

症例報告

肝転移を伴う胆嚢管原発腺内分泌細胞癌の1治療例

小倉記念病院外科, 同 病理科*

藤川 貴久 田中 明 安部 俊弘
吉本 裕紀 田中 宏和 兼清 信介
多田誠一郎 松本 好晴 横田 忠明*

症例は76歳の男性で、超音波検査にて無症候性胆嚢腫大を指摘され当院紹介、CTにて胆嚢管から三管合流部に位置する腫瘍性病変および肝S3の単結節を指摘。胆道腫瘍および肝腫瘍の診断にて胆嚢胆管切除、肝S3部分切除、リンパ節郭清を施行した。病理組織学的検査では病変の主座は胆嚢管で、粘膜表層に一部管状腺癌を認めるが、大部分は小型の腫瘍細胞が充実性胞巣を形成しシナプトフィジン、クロモグラニンA陽性であり、胆嚢管原発腺内分泌細胞癌と診断、肝腫瘍は同腫瘍の肝転移と診断された。術後3か月目に多発肝転移にて再発、イリノテカンによる化学療法にて一時的に腫瘍の縮小を認めたが、術後9か月目に病変再燃し術後16か月目に永眠された。腺内分泌細胞癌は悪性度が高く、治癒切除が行われた場合でも再発し、急速に進行することが多く予後不良とされている。化学療法を含めた有用な集学的治療の確立のため今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

はじめに

原発性胆嚢管癌は比較的まれで、国内の集計にて全胆道癌の約3%を占めるのみと報告されている¹⁾。胆嚢管癌の組織型は大部分の報告例において腺癌²⁾であり、(腺)内分泌細胞癌は極めてまれである。胆道原発の内分泌細胞癌は、肺や膵臓・消化管と同様、治癒切除が行われた場合でも再発することが多く、ひとたび再発を生じると急速に進行し予後不良である^{3)~5)}。今回、我々は肝転移を伴う胆嚢管原発の腺内分泌細胞癌という極めてまれな病態の1治療例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：76歳、男性

主訴：なし

既往歴：脳梗塞後（8年前）、高血圧、2型糖尿病、前立腺肥大症にて内服治療中。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：上述の既往症のため近医にてフォロー中に超音波検査にて無症候性の胆嚢腫大を指摘された。精査加療目的で当院紹介。

入院時現症：身長166cm、体重77kg、眼球結膜および皮膚の黄染なし。腹部平坦、軟、圧痛や腫瘍触知せず。

入院時検査所見：肝機能検査にてAST 47IU/l、ALT 74IU/lと軽度上昇を認めたが、総ビリルビン値は0.6mg/dlと正常範囲内であった。その他の血液検査所見や腎機能検査所見では異常は認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 1.4ng/ml、CA19-9 12U/ml、AFP 3.1と正常値を示した。

腹部超音波検査所見：総胆管、肝内胆管の軽度拡張を認め、胆嚢は腫大するも明らかな胆嚢壁肥厚を認めず。

Drip-infusion cholangiography (以下、DIC)-CT所見：胆嚢管および胆嚢は描出されず。総胆管から肝内胆管は軽度拡張を認め、三管合流部に相当する部位に腫瘍性病変によると思われる高度胆管狭窄を認めた (Fig. 1)。

造影CT所見：胆嚢は軽度緊満のみで内部に結

<2009年7月22日受理>別刷請求先：藤川 貴久
〒803-8555 北九州市小倉北区貴船1-1 小倉記念病院

Fig. 1 Drip-infusion cholangiography (DIC)-CT scan showing a filling defect in the middle of the extra-hepatic bile duct (arrows) without depicting neither cystic duct nor gallbladder.



石なし。胆嚢管から三管合流部にかけて造影効果を伴う 1.3×1.2 cm 大の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2A, B)。総胆管から肝内胆管は軽度拡張を認めるが、内部に結石を認めず。腫瘍の明らかな周囲組織浸潤や周囲リンパ節腫大を認めず。肝 S3 に 1.8×1.7 cm の早期相で iso density, 遅延相で low density に描出される病変を認めた (Fig. 2C)。なお、胸部 CT では両肺野に明らかな陰影を認めなかった。

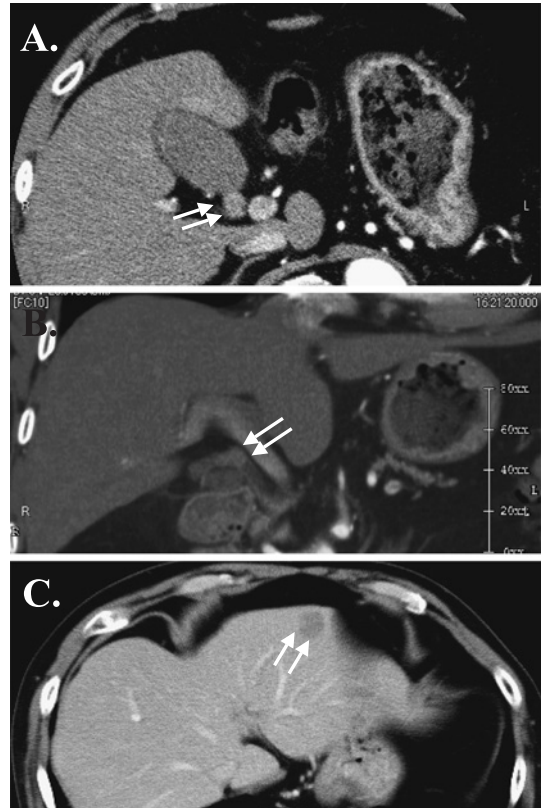
腹部造影 MRI 所見：胆嚢管の腫瘍は描出できず。肝 S3 の腫瘍は T1 強調画像で low, T2 強調画像で high intensity を呈した。

上下部消化管内視鏡検査所見：明らかな病変を認めなかった。

これらの画像、特に DIC-CT 所見および CT 所見から、中部胆管腫瘍および肝腫瘍と診断した。本症例に対し 2006 年 2 月に胆嚢摘除、肝外胆管切除、D1 リンパ節郭清、肝 S3 部分切除、総肝管空腸吻合による再建を施行した。

手術所見：胆嚢管に 2cm 大の弾性硬腫瘤を認めたが漿膜浸潤を認めず。胆嚢は浮腫状に腫大す

Fig. 2 A, B: Multi-detector-CT scan showing an enhanced mass lesion, 1.3×1.2 cm in size, in the cystic duct (arrows) (A: axial view, B: coronary view). C: Another scan showing a low-density mass at late phase, 1.8×1.7 cm in size, in S3 of the liver (arrows).

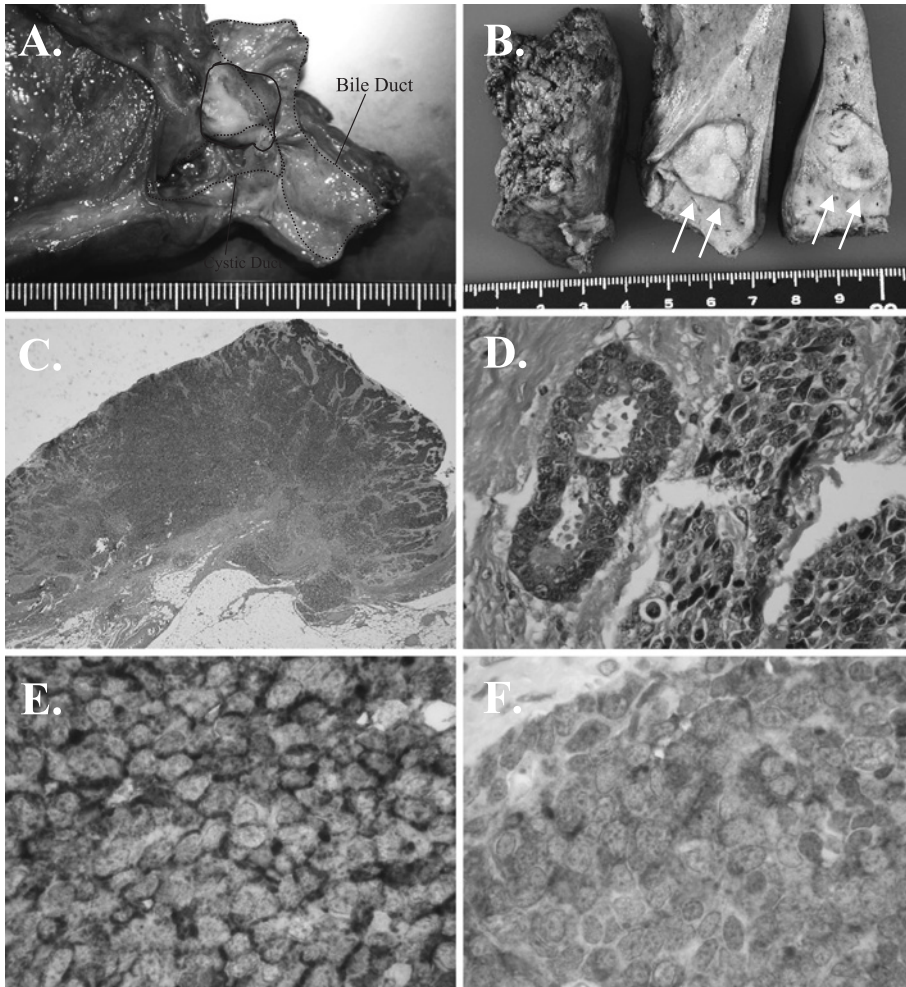


るも腫瘍の浸潤を認めず。胆管は約 10mm と軽度拡張していたが壁肥厚なし。周囲組織への浸潤を認めず。肝 S3 に 2cm 大腫瘤を触知するも、術中超音波検査を含めその他の肝内に病変を認めず。腹水や腹膜播種を認めず。胆管切除端は上流側が総肝管レベル、下流側が臍上縁レベルで切離したが、いずれも術中迅速病理診断で癌陰性であった。

摘出標本所見：胆嚢管に、内腔をほぼ占居する表面不整な 1.5×1.2 cm 大の白色調の隆起性病変を認めた (Fig. 3A)。肝 S3 に 2×2 cm 大の境界明瞭な白色結節を認めた (Fig. 3B)。

病理組織学的検査所見：胆嚢管に主座を置く類円形～楕円形を呈する細胞質の乏しい大小不同の

Fig. 3 Macroscopic and microscopic findings of the tumors. A : A white irregular-shaped mass, measuring 1.5×1.2cm, was found in the cystic duct (encircled by solid line). B : A clearly demarcated mass, 2×2cm in diameter, was found in S3 of the liver (arrows). C : The tumor was composed of abundant small malignant cells with round nuclei and scanty cytoplasm. D : Adenocarcinoma component localized in the mucosa was also found, which is adjacent to the predominant small cells without any connective tissue bands. E, F : The predominant small cells were positive for chromogranin A (E) and synaptophysin (F). (C) ×40, (D) ×100, (E, F) ×200.



小型腫瘍細胞が、充実性の細胞胞巣を形成して結節状に増殖 (Fig. 3C). これと接して粘膜内のごく一部に微小な管腔を形成した管状腺癌の像を認め、この部は粘膜内に局限していた (Fig. 3D). 一方、充実性の腫瘍増殖部は胆嚢管壁を越えて漿膜下の脂肪組織に浸潤、毛細血管侵襲や末梢神経周囲への浸潤を認めた。免疫染色検査で管状腺癌部

を除くほとんどの腫瘍細胞がクロモグラニン A (Fig. 3E)、シナプトフィジン (Fig. 3F) および CD56 に強陽性像を呈しており、この小型の腫瘍細胞は内分泌細胞癌とみなされた。腫瘍は胆管側に突出するも明らかな進展は認めず、胆嚢への進展もみられず。肝 S3 腫瘍は上述の内分泌細胞癌部と同様の腫瘍細胞が結節状に増殖し、胆嚢管癌

Table 1 Reported Japanese cases of (adeno) endocrine cell carcinoma originated from cystic duct

No.	Author	Year	Age	Sex	Location	Type	Surgery	Pathology	CT used	Location of Recurrence	Outcome (months)
1	Sonoda ^[14]	2003	46	M	CBm	Inf	Right hepatectomy + bile duct resection	ecc	no	none	Alive, 12
2	Morohashi ^[7]	2005	68	F	CBm	Inf	Cholecystectomy + bile duct resection	aec	yes	liver	Alive, 11
3	(Current Case)		76	M	C	Inf	Cholecystectomy + bile duct resection	aec	yes	liver, bone, adrenal gland	Death, 16

Abbreviations : C : cystic duct, Bm : middle bile duct, Inf : nodular type with an infiltrating growth pattern, ecc : endocrine (or small) cell carcinoma, aec : adenoendocrine cell carcinoma, CT : chemotherapy.

の転移と診断。以上より、胆道癌取扱い規約⁶⁾上は、腺内内分泌細胞癌(aec)、結節浸潤型、部位：C、大きさ：12mm、stroma：med、INFβ、ly0、v1、pn1、pT2(ss、pHinf0、pBinfl、pV0、pA0)、pN0、H1(l)、P0、M(-)、fStage IVb、sCur Cであった。

臨床経過：術後経過は良好。病理組織学的検査所見より肝転移を有する胆嚢管癌であったためゲムシタビンによる術後補助化学療法を開始した。

しかし、切除後3か月目に造影CTにて肝両葉に多数のlow density areaを認め多発肝転移による再発と診断した。原発巣の組織型を考慮して肺小細胞癌に準じてイリノテカンとTS-1を加えたメニューで治療を開始したところ、術後6か月目には一時的に腫瘍の縮小効果を認めた。しかし、術後9か月目に肝腫瘍の再増大を認め、同12か月目に胸腰椎への転移、同14か月目に肝転移の増悪および両側副腎転移を来し、術後16か月目に永眠された。剖検は行わなかった。

考 察

原発性胆嚢管癌は比較的まれな疾患であり、「胆道癌取扱い規約(第5版)」⁶⁾では本症は「胆嚢管にはほぼ限局する癌腫」と記載されている。我々が検索しえたかぎりでは本邦でこれまでに74例の文献が報告されており⁷⁾、近年その報告例が増加してきている。その頻度は欧米の報告では全肝外胆管癌の3~13%⁸⁾、国内の胆道癌2,040例の全国集計で全胆道癌の3%¹⁾を占めると報告されている。胆嚢管癌は「胆道癌取扱い規約」⁶⁾の中で解剖学的区分に従って胆嚢癌に含められているが、組織学的には胆管癌に近いと解説されている。つまり、胆嚢管は肝臓と直接接することなく肝十二指腸間膜

内に存在し、また胆嚢管の壁構造は、胆管と同様に固有筋層がなく薄い線維筋層と外膜からなる、という解剖学的特徴を有する。このため、胆嚢管癌においては胆嚢側への浸潤よりも総胆管や総肝管への浸潤傾向が強⁹⁾、臨床病理学的にも胆管癌として、または胆嚢管癌のみを独立して取り扱うことが望ましいと考えられる。

一方、胆嚢管癌の病理組織型はこれまでの報告例でも大部分が腺癌であり、胆嚢管を主座とする(腺)内内分泌細胞癌の報告は極めてまれである。医学中央雑誌で、「胆嚢管」、「(腺)内内分泌細胞癌(または小細胞癌)」をキーワードとして1983~2008年の範囲で検索したところ諸橋ら⁵⁾が発表した1例のみを認め、PubMedでも1983~2008年の範囲で「cystic duct」、「(adeno-)endocrine carcinoma (or small cell carcinoma)」をキーワードとして検索したところ、Sonodaら¹⁰⁾が報告した1例のみ検索しえた。本例が3例目の報告例となり、極めてまれな病態であるといえる。胆嚢管原発の(腺)内内分泌細胞癌の本邦報告例をTable 1に示した。症例1¹⁰⁾は46歳の男性で、胆管浸潤およびリンパ節転移を伴う腫瘍に対して拡大右葉切除、肝外胆管切除、リンパ節郭清を行い12か月無再発でフォロー中の症例であり、症例2⁵⁾は68歳の女性で、急性胆嚢炎にて発症した胆管浸潤およびリンパ節転移を伴う腫瘍で、経皮経肝胆嚢ドレナージ治療後に胆嚢摘出、肝外胆管切除、リンパ節郭清を行ったが術後3か月目に多発肝転移で再発、ゲムシタビンによる化学療法で治療中と報告されている。自験例も含め、いずれも発見時にすでに局所進行または遠隔転移を来しており、比較的早期発見さ

れやすいとされている²⁾胆嚢管癌であっても(腺)内分泌細胞癌では発見時すでに進行しているため予後不良であることが予想される。

(腺)内分泌細胞癌、もしくは小細胞癌については、原発臓器としては肺が最も多く、その他、小唾液腺、消化管(食道、胃、大腸)、子宮頸部、咽頭喉頭、膀胱、膵臓にみられる¹¹⁾。特に消化管や膵臓については、こうした低分化で悪性度の強い疾患群のほかに、従来より“カルチノイド腫瘍”として概念化された良性腫瘍を含む疾患群として多数報告され、後にこれらも神経内分泌細胞の性質を持つ腫瘍と認識されるに至り、現在では神経内分泌腫瘍としてWHO分類により概念の統一化が図られている¹²⁾。しかしながら、胆道系では同疾患群の頻度が低いためにこの概念化の範ちゅうには完全には盛り込まれておらず、「胆道癌取扱い規約(第5版)」⁶⁾でも従来どおり、カルチノイド腫瘍、(腺)内分泌細胞癌として分類されている。消化管および膵原発腫瘍については、WHO分類の最新版¹²⁾では、病理組織学的分化度やKi-67/MIB-1指数、転移や周囲臓器への浸潤などにより、高分化型神経内分泌腫瘍、高分化型神経内分泌癌、低分化型神経内分泌癌の三つに分類されており、前二者が古典的な“カルチノイド腫瘍”、後者が小細胞癌を含む内分泌細胞癌に相当する。胆道系においても、“カルチノイド腫瘍”と(腺)内分泌細胞癌は明らかに悪性度が異なるため、両者を明確に区別してそれぞれ検討することが重要と考えられ¹³⁾、胆道癌取扱い規約の第4版より両者が区別されて定義され、現在に至っている。

なお、腺内分泌細胞癌については「胆道癌取扱い規約」⁶⁾にて「内分泌細胞癌と腺癌とが相接して、または混在している癌で、その多寡は問わない」と定義されている。欧文の文献ではcomposite glandular-endocrine cell carcinoma¹⁴⁾の名称で呼ばれており、消化管・膵臓ではWHOにてmixed exocrine/neuroendocrine carcinomaと呼ばれるものに相当する¹²⁾。胆道系では消化管と同様、内分泌細胞癌は腺癌と共存する頻度が高く、そのうち腺癌成分の多くは病巣の表層部に位置するのに対し内分泌細胞癌成分は深部を占める傾向にある。

転移巣については内分泌細胞癌の頻度が高く、大部分の報告例で内分泌細胞癌成分が優勢で予後不良であることが多い¹⁵⁾。この種の腫瘍の起源に関しては、消化管に発生する本症例と同種の腫瘍において、腺癌の一部が内分泌細胞癌への変化を示す説が有力視されており¹⁶⁾、自験例でも明らかな移行像はみられなかったものの腺癌と内分泌細胞癌が相接する組織像が認められた。

本症に対する術式を選択する際には、前述したとおり胆嚢管という解剖学的特徴から総胆管・総肝管方向への癌進展を十分に考慮しなければならない。つまり、解剖学上固有筋層がないため容易に肝外胆管方向へ進展し肝十二指腸間膜内への浸潤を来す傾向があるため、肝外胆管切除および肝門部のリンパ節郭清、さらに腫瘍の進展により拡大肝右葉切除などの合併切除を付加すべきであると考えられる。一方、本症に対する外科的切除はあくまで局所コントロールの1手段であるため、早期に血行転移を来しやすいことを考慮すると化学療法の併用が重要となってくる。現在のところ、胆道原発の(腺)内分泌細胞癌に対する化学療法は確立されていないが、臓器に準じた化学療法を施行する場合(ゲムシタビンなど)⁵⁾¹⁷⁾と、肺小細胞癌に準じて、シスプラチン、エトポシド(VP16)、イリノテカン(CPT11)を用いた化学療法を施行する場合⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾が報告されており、特に最近の報告では後者の奏効例が散見される。自験例では術前診断にて肝転移巣も含め切除可能と判断したため、まず外科的切除を行った後にゲムシタビンによる術後補助化学療法を、再発後はイリノテカンとTS-1の併用による治療を行い、一旦は腫瘍への縮小効果を得た。しかし、高齢であり、また基礎疾患を有する全身状態のためこれ以上の追加療法を行うことができず、病勢の再燃を来し死に至った。本疾患の予後改善のためには、化学療法を含めた有用な集学的治療の確立のため今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

なお、本稿を執筆するに当たりご協力いただきました、沖田クリニック・沖田聡先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第7回日本臨床腫瘍学会学術集会(2009年3月、名古屋)にて発表した。

文 献

- 1) 齊藤洋一, 大柳治正, 藤原英利ほか:胆道癌長期生存例の全国集計. 胆と睥 8:1249—1314,1987
- 2) 杉浦 博, 高橋 弘, 下沢英二ほか:原発性胆嚢管癌の4例. 日消外会誌 34:1756—1760,2001
- 3) 新地洋之, 高尾尊身, 前村公成ほか:総胆管原発の腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 38:179—184,2005
- 4) 湯川寛夫, 町田大輔, 金成正浩ほか:胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 39:476—480,2006
- 5) 諸橋 一, 豊木嘉一, 袴田健一ほか:胆嚢管原発の腺内分泌細胞癌の1例. 胆道 19:489—494,2005
- 6) 日本胆道外科研究会編:外科・病理 胆道癌取扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003
- 7) 藤川貴久, 田中 明, 安部俊弘ほか:術前に診断し得た早期胆嚢管癌の1切除例. 臨外 64:559—563,2009
- 8) Glenn F: Extrahepatic biliary-tract cancer. Cancer 8:1218—1225,1995
- 9) 岡田善克, 伊藤彰浩, 橋本千樹ほか:術中所見にて診断された原発性胆嚢管癌の1例—原発性胆嚢管癌本邦報告63例の検討—. 胆と睥 22:181—186,2001
- 10) Sonoda Y, Yamaguchi K, Nagai E et al: Small cell carcinoma of the cystic duct: a case report. J Gastrointest Surg 7:631—634,2003
- 11) Ibrahim NB, Briggs JC, Corbishley CM: Extrapulmonary oat cell carcinoma. Cancer 54:1645—1661,1984
- 12) Kloppel G: Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21:15—31,2007
- 13) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 羽賀正人ほか:胆嚢腺内分泌腫瘍の免疫組織化学的検討. 消と免疫 22:195—199,1989
- 14) Lewin K: Carcinoid tumors and the mixed (composite) glandular-endocrine cell carcinomas. Am J Surg Pathol 11:71—86,1987
- 15) 三上和久, 関 誠, 小菅崇之ほか:睥腫瘍との鑑別が困難であった,胆管原発腺内分泌細胞癌の1切除例. 胆と睥 27:335—341,2006
- 16) 岩淵三哉, 佐野壽昭:消化管(肝,胆管を含む)の内分泌腫瘍. 病理と臨 17:1253—1262,1999
- 17) 草野智一, 青木武士, 安田大輔ほか:胆嚢を原発とした腺内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 69:896—902,2008
- 18) Imai H, Matsui S, Tokuyama Y et al: Small cell carcinoma of the gallbladder successfully treated by surgery and adjuvant chemotherapy. Am Surg 74:272—273,2008
- 19) 遠藤良幸, 中村 泉, 小山善久ほか:下部胆管に発生した腺内分泌細胞癌の1例. 癌の臨 54:209—214,2008

A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Cystic Duct with Concomitant Liver Metastasis

Takahisa Fujikawa, Akira Tanaka, Toshihiro Abe,
Yasunori Yoshimoto, Hirokazu Tanaka, Shinsuke Kanekiyo,
Seiichiro Tada, Yoshiharu Matsumoto and Tadaaki Yokota*
Department of Surgery and Department of Pathology*, Kokura Memorial Hospital

We report a case of adenoendocrine cell carcinoma of the cystic duct. A 76-year-old man was found in computed tomography (CT) to have a 1.3×1.2cm polypoid mass at the middle extrahepatic bile duct and a solitary 2×2cm hepatic mass. Based on a preoperative diagnosis of bile duct and hepatic tumors, we conducted laparotomy with excision of the extrahepatic bile duct, regional lymphadenectomy, and partial hepatectomy. Histopathologically, the tumor, originating in the cystic duct, consisted of solid nests of atypical argyrophilic cells, with differentiated tubular adenocarcinoma partially replacing the mucosa. Immunohistochemical analysis showed positive staining for chromogranin A, synaptophysin, and CD56. The hepatic tumor also consisted of cells with the same characteristics as those in the cystic duct tumor. The definitive diagnosis was adenoendocrine cell carcinoma of the cystic duct with liver metastasis. The man suffered recurrent multiple liver metastases resistant to chemotherapy including gemcitabine and irinotecan, dying 16 months postoperatively. Adenoendocrine cell carcinoma is considered a high-grade malignancy with a dismal prognosis. Effective multidisciplinary treatment including surgery and chemotherapy must therefore be developed against this disease.

Key words : adenoendocrine cell carcinoma, cystic duct, liver metastasis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 417—423, 2010]

Reprint requests : Takahisa Fujikawa Department of Surgery, Kokura Memorial Hospital
1-1 Kifune, Kokurakita-ku, Kitakyushu, 803-8555 JAPAN

Accepted : July 22, 2009