

胆管原発小細胞癌の1例

金沢大学大学院がん局所制御学, 同 分子細胞病理学*

牧野 勇 北川 裕久 太田 哲生 萱原 正都
 西村 元一 藤村 隆 清水 康一 三輪 晃一
 佐藤 勝明* 小田 恵夫*

症例は74歳の男性で、眼球黄染と褐色尿を主訴とし入院した。胆道直接造影検査にて下部胆管内腔に乳頭状に突出する腫瘍を認め、胆汁細胞診ではclass V (adenocarcinoma)であったため下部胆管癌と診断した。画像診断上は膵、十二指腸への浸潤はなく、明らかなリンパ節転移、肝転移の所見もなかった。入院当初はendoscopic nasobiliary drainageを行っていたが減黄不良のためpercutaneous transhepatic cholangial drainageに変更し減黄改善を図ったが、次第に肝機能が悪化し、同年7月に肝不全死した。病理解剖の結果、下部胆管内腔に黄色調、乳頭膨張型の腫瘍を認め、肝内に3か所、大網に1か所の転移巣が存在した。病理組織像では、未分化な細胞が充実性に増殖し、免疫染色ではchromogranin A染色、Grimelius染色、CD56染色、CAM染色が陽性で胆管原発小細胞癌と診断された。胆管原発小細胞癌は極めてまれであり、文献的考察を加えて報告した。

はじめに

胆道系原発の悪性腫瘍は、そのほとんどが腺癌で小細胞癌は非常にまれである。今回、下部胆管に原発した小細胞癌の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：74歳，男性

主訴：眼球黄染，褐色尿

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：64歳より糖尿病，73歳より高血圧。

現病歴：2001年4月より主訴を自覚するようになった。近医を受診し，閉塞性黄疸が疑われ，2001年4月27日，当院消化器内科紹介入院となった。

入院時現症：眼球結膜・皮膚の著明な黄染を認めた。腹部は平坦・軟で正中線上に肝を2横指触知した。

入院時検査所見：T-Bilは32.4mg/dlと著明に上昇しており，ALP， γ -GTPの上昇も認めた。腫

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	$8.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$	T-Bil	32.4 mg/dL
RBC	$4.1 \times 10^6 / \mu\text{L}$	D-Bil	22.1 IU/L
PLT	$311 \times 10^3 / \mu\text{L}$	ALP	446 IU/L
Na	137 mEq/L	γ GTP	70 IU/L
K	3.9 mEq/L	AST	37 IU/L
Cl	106 mEq/L	ALT	32 IU/L
BUN	16 mg/dL	LDH	184 IU/L
Cr	0.84 mg/dL	Amy	62 IU/L
		CEA	2.8 ng/mL
		CA19-9	35 U/mL
		DUPAN II	105 U/mL

瘍マーカーはCEA，CA19-9，DUPAN IIのいずれも正常範囲内であった (Table 1)。

腹部超音波検査：胆管は下部にて内腔を占居する腫瘍により閉塞し (Fig. 1)，肝側の胆管の拡張，胆嚢の緊満がみられた。

腹部CT：下部胆管内腔を占居し，淡く造影される腫瘍を認め (Fig. 2)，肝内胆管・総胆管の拡張を呈した。明らかなリンパ節転移，肝転移の所見は認めなかった。

MRI，MRCP：腫瘍はT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を示し，下部胆管内腔に乳頭状に突出して存在した (Fig. 3a, 3b)。

<2004年1月28日受理>別刷請求先：牧野 勇
 〒920-8641 金沢市宝町13-1 金沢大学大学院がん局所制御学

Fig. 1 Abdominal ultra-sonography showed a tumor existing in the lower bile duct (arrow). CBD : common bile duct

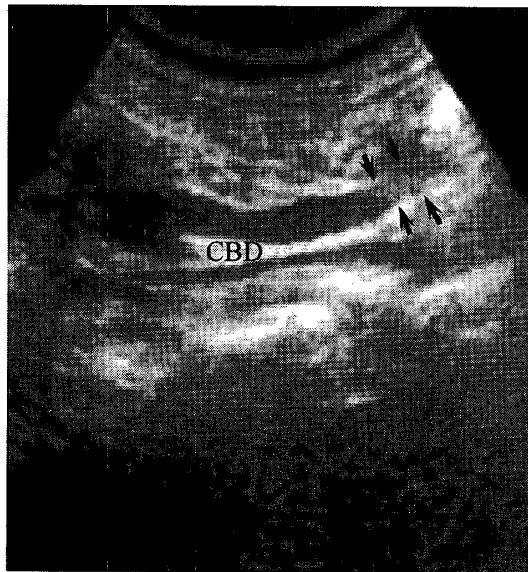
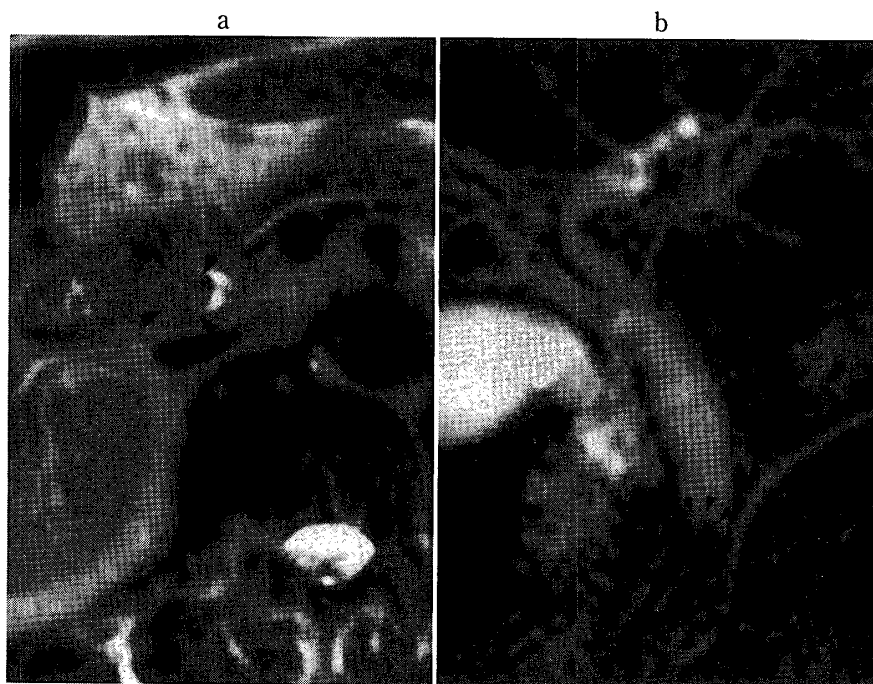


Fig. 2 Abdominal enhanced-CT showed a weakly enhanced-tumor which occupied the lumen of the lower bile duct (arrow).



Fig. 3 Abdominal MRI (a) and MRCP (b) showed a papillary growing tumor which existed in the lower bile duct (arrow head).



内視鏡的逆行性胆道造影(以下, ERC):下部胆管に逆U字型を呈する比較的辺縁平滑な透亮像を認めた (Fig. 4a).

経皮経肝胆道造影(以下, PTC):ERCと同様の所見 (Fig. 4b)で,このときの胆汁細胞診では class

V (adenocarcinoma) と診断された.

血管造影検査:明らかな腫瘍濃染像を認めなかった.

入院後経過:消化器内科入院後,4月28日に endoscopic nasobiliary drainage(以下, ENBD)を

Fig. 4 ERC (a) and PTC(b) showed a reverse U shaped-radio-lucent area in the lower bile duct whose border was relatively smooth (arrow head).

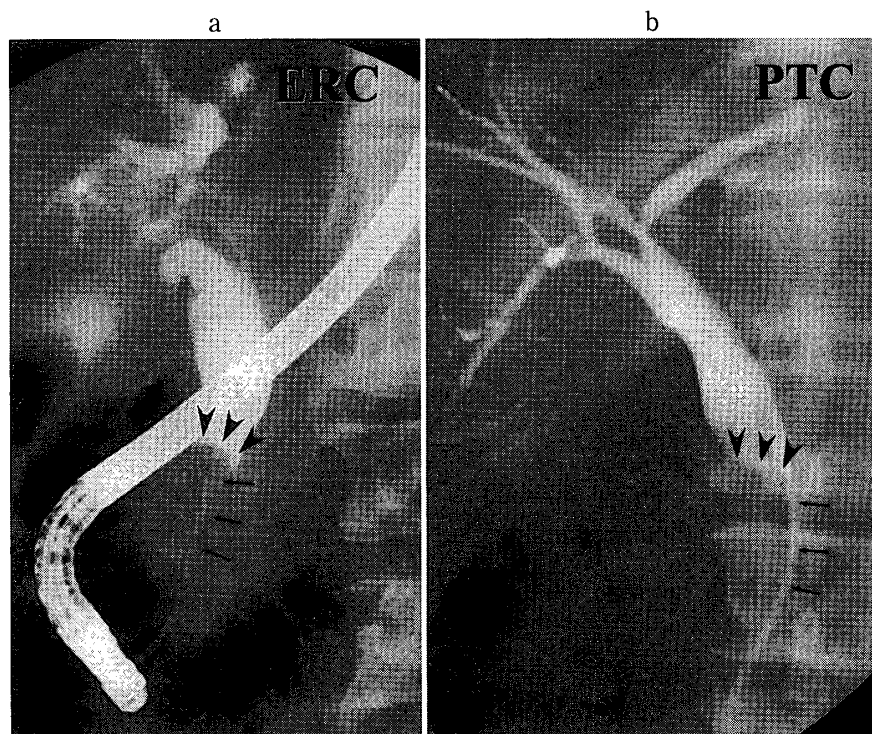
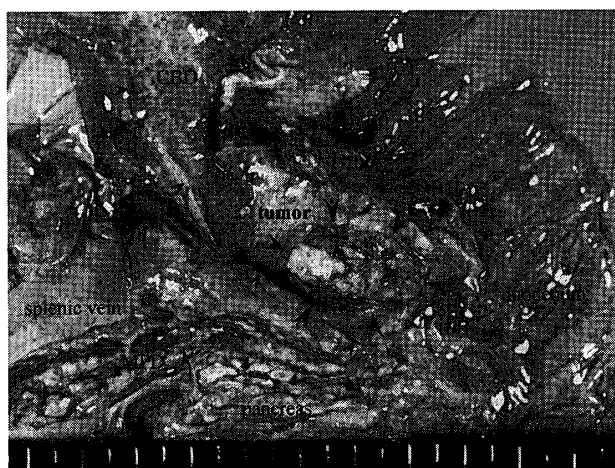


Fig. 5 There was a yellowish expanded papillary tumor in the lower bile duct and whose size was about 2.8×1.5 cm (arrow head). CBD : common bile duct MPD : main pancreatic duct



施行，発熱・炎症所見などの胆管炎症状は認めないものの減黄は不良のため，5月2日に percutaneous transhepatic cholangial drainage（以下，PTCD）に変更した。また，画像診断上は肝転移，腹膜転移の所見なく，減黄後の切除予定で6月29

日当科に転科となった。しかし，PTCDからは1日量1,500mlほどの希釈性の胆汁排出が続き減黄は得られなかった。さらにPTCDの内瘻化を試みたが黄疸は遷延し肝機能の悪化が進行，2001年7月20日肝不全にて死亡し翌日病理解剖となった。

病理標本：下部胆管に2.8cm×1.5cm大の黄色調を呈する乳頭膨張型腫瘍を認め，上流の総胆管の拡張を認めた（Fig. 5）。また，肝に3か所，大網に1か所いずれも径1cm大の転移巣を認めた。背景肝は慢性胆汁鬱滞により緑色に変化し肝線維症を呈した。

病理組織所見：ルーペ像では下部胆管内腔に突出する乳頭上の腫瘍を認め（Fig. 6a），弱拡大像では小～中型の円型細胞が充実性あるいは不明瞭な腺腔を形成しつつ増殖し（Fig. 6b），強拡大像では，核は異型性が強く，細胞質は好酸性で未分化な細胞形態を呈した（Fig. 6c）。肝・大網の転移巣も同一の組織像であった。免疫染色では，chromogranin A染色（Fig. 7a），Grimelius染色（Fig. 7b），CD56染色，CAM染色にて細胞質内に陽性顆粒の存在を認め，胆管原発の小細胞癌と診断し

Fig. 6 a) Rupe image ; Expanded papillary tumor in the lower bile duct b) H & E $\times 40$; Histopathological specimen showed small to middle round cells arranged crowdedly or in uncertain gland pattern. c) H & E $\times 400$; Each cells showed undifferentiated pattern.

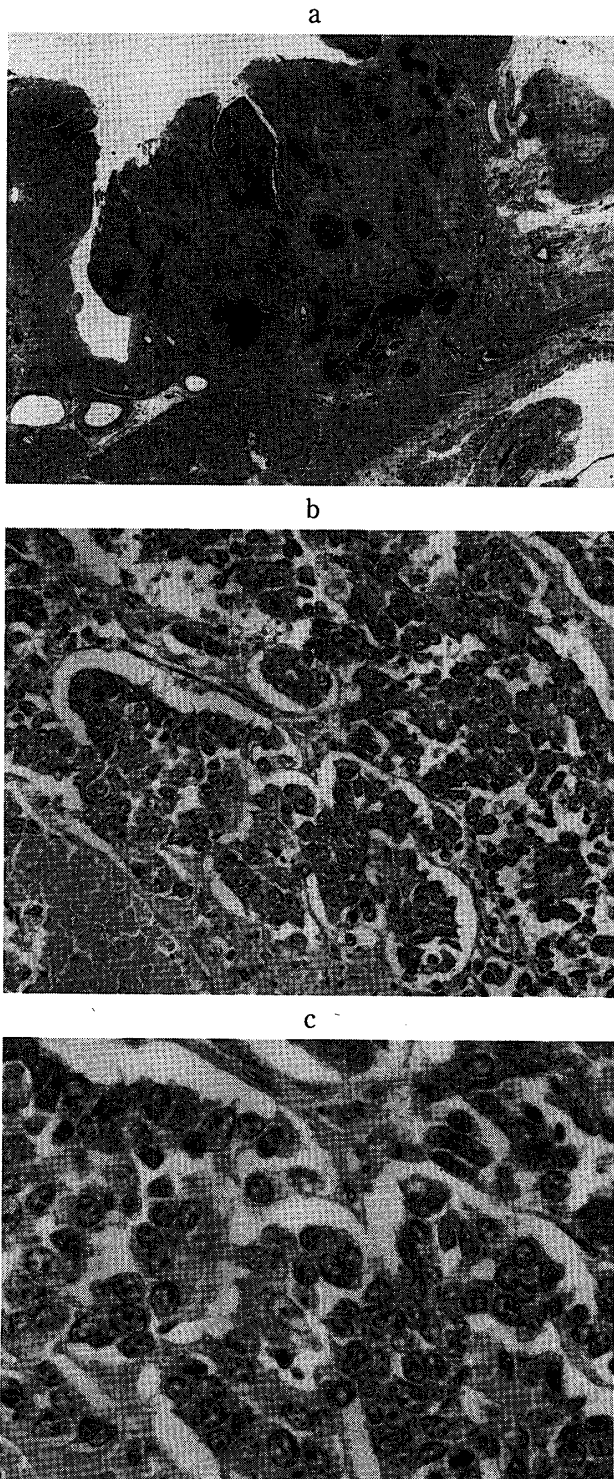
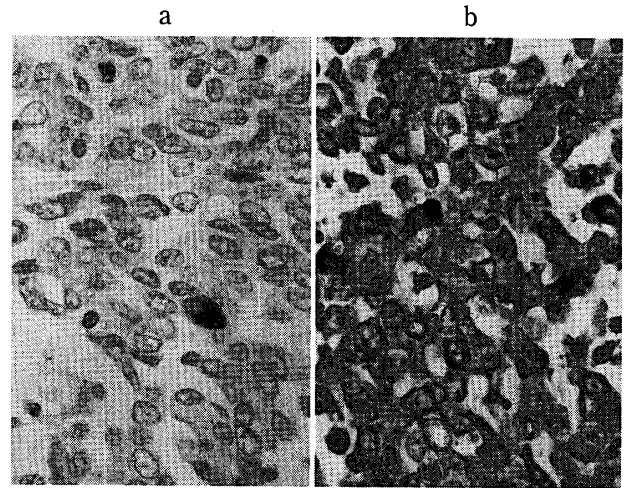


Fig. 7 a) Chromogranin A $\times 400$; There were granules that were positive for chromogranin A stain in the cytoplasm of the cancer cells. b) Grimelius $\times 400$; Grimelius stain was also positive.



た。腫瘍内には腺癌の成分は含まれておらず、免疫染色ではサイトケラチン7染色，サイトケラチン20染色，CEA染色，S-100蛋白染色のいずれも陰性であり純型の小細胞癌と考えられた。腫瘍は十二指腸への浸潤を認め，Bi hinf0 h2 ginf0 panc1 du2 pv0 a0 p1 n0であった。

考 察

本症例は臨床経過上減黄不良のまま肝不全に陥って死亡しているが，病理所見では癌が肝内胆管内を進展している所見は認めず，グリソン鞘には細胆管の増生と周囲の好中球浸潤，胆汁鬱滞所見を認め，肝実質には胆汁鬱滞による強い肝細胞変性や壊死と肝細胞周囲の線維化を認めており，減黄不良であった原因は腫瘍の悪性度によるものではなく，長期にわたる慢性的な胆汁鬱滞により肝細胞障害と線維化が不可逆的に進行したためと考えられた。本症例は来院時 T-Bil 32.4mg/dL と著明な黄疸を認めており，このときすでに高度の肝細胞障害を認めていたものと考えられた。

胆管原発小細胞癌に関して文献上は，1988年に Sabanathan ら¹⁾が報告して以来，わずかに15例が報告されているに過ぎず (Table 2)，その平均年齢は66.6歳，男女比は13:3で男性に多く，占居部位は中部胆管7例，下部胆管9例である。追跡可能13例の平均生存期間は12か月と予後不良であ

Table 2 Summary of 16 cases of primary small cell carcinoma of the common bile duct

Case	Date	Author	Age	Sex	Symptom	Location	Operation	Survival time
①	1988	Sabanathan etc ¹⁾	67	M	jaundice	Bi	biopsy	6M
②	1989	Van Der Wal etc ²⁾	55	M	abdominal pain jaundice	Bm	excision of bile duct	no description
③	1989	Motojima etc ³⁾	67	M	jaundice	Bm	PD	10M†(liver metastasis)
④	1992	Serizawa etc ⁴⁾	71	M	jaundice	Bm	PD	30M†(liver, bone metastasis)
⑤	1993	Miyoshi etc ⁵⁾	75	F	abdominal pain jaundice	Bi	PD	9M†(liver metastasis)
⑥	1995	Hayashi etc ⁶⁾	75	M	jaundice	Bi	PD	no description
⑦	1995	Nishie etc ⁷⁾	67	M	jaundice	Bi	PpPD	26M†(liver, skin metastasis)
⑧	1996	Takiomoto etc ⁸⁾	65	M	jaundice	Bm	PD	3M†(liver, bone metastasis)
⑨	1996	Nakamura etc ⁹⁾	65	M	jaundice	Bi	PD	no description
⑩	1996	Nakahara etc ¹⁰⁾	25	M	abdominal fullness	Bi	(inoperable)	9M†(liver metastasis)
⑪	1999	Miyashita etc ¹¹⁾	85	F	jaundice	Bi	biopsy	4M†(liver, lung metastasis)
⑫	1999	Hazawa etc ¹²⁾	60	M	jaundice	Bm	PD	6M
⑬	2000	Nagasawa etc ¹³⁾	68	M	jaundice	Bi	PpPD	2M
⑭	2000	Ota etc ¹⁴⁾	76	M	jaundice	Bm	PpPD	10M
⑮	2001	Nikura etc ¹⁵⁾	70	F	jaundice	Bm	PD	14M†(liver metastasis)
⑯	2001	Our case	74	M	jaundice	Bi	(inoperable)	3M†(liver metastasis)

り、転機としては、肝転移9例、骨転移2例、肺転移1例、皮膚転移(PTCDルート)1例で、早期に血行性転移をきたしやすいことが示唆された。

画像所見では、胆道直接造影にて通常の胆管癌に比べ腫瘍辺縁が比較的平滑で粘膜下腫瘍に類似した所見が特徴である⁵⁾とされているが、術前に小細胞癌と診断された症例としては、経乳頭的に胆管生検が施行された2例⁵⁾¹⁵⁾の報告があるに過ぎない。自験例においてもERC, PTCでは比較的平滑な腫瘍として描出されているが、乳頭型の腺癌との鑑別は困難であった。

組織学的特徴として、本症例では小細胞癌成分単独(pure type)であったが、過去の報告例のうち7例に腺癌成分の混在(combined type)が指摘されており、小細胞癌の発生母地として「上皮細胞および神経内分泌細胞の両者に分化するマルチポテンシャルを有する未分化な細胞より発生する」⁴⁾との考え方が一般的とされている。

現在、本疾患に対する治療法に関しては一定の見解はないが、外科的切除のみではその予後は不良で、切除例であっても術後補助化学療法を含めた集学的治療が必要であると考えられる。過去の報告例からは消化器領域の小細胞癌に対する化学療法として、FP療法(cisplatin, 5FU)や肺小細胞癌に準じたPE療法(cisplatin, etoposide)またはCAV療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)などの多剤併用療法^{16)~19)}、CPT-11²⁰⁾

などが用いられているが、症例数も少なくその効果に関しては一定の評価が得られていない²¹⁾。胆管原発小細胞癌に対する化学療法奏効症例としては、大動脈周囲リンパ節転移を認めたためにneo-adjuvantとしてPE療法を施行し、PRを得て根治手術が可能となった症例¹⁴⁾が報告されている。また、胆管原発症例に関しても肺小細胞癌と同様に化学療法、放射線療法を中心とした治療法が有効である可能性があり、その診断、治療に関してさらなる検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Sabanathan S, Hashimi H, Nicholson G et al: Primary oat cell carcinoma of the common bile duct. *J R Coll Surg Edinb* **33**: 285—286, 1988
- 2) Van Der Wal AC, Van Leeuwen DJ, Walford N: Small cell neuroendocrine (oat cell) tumour of the common bile duct. *Histopathology* **16**: 398—400, 1990
- 3) 元島幸一, 入江 真, 日浅厚則ほか: 肝外胆管原発の小細胞性未分化癌の1例. *胆と膵* **10**: 225—228, 1989
- 4) 芹沢 敏, 佐藤光史, 高井智子ほか: 肝・骨転移をきたした胆管 small round cell carcinoma の1症例. *北里医* **22**: 284—288, 1992
- 5) 三好広尚, 中澤三郎, 山雄健次ほか: 明瞭な画像が得られた胆管小細胞癌の1例. *腹部画像診断* **14**: 1136—1142, 1992
- 6) 林 光雄, 佐藤良重, 嶋田一美ほか: 胆管原発小細胞癌の1症例. *旭中病医報* **17**: 49—52, 1995
- 7) 西江 浩, 水澤清昭, 小川東明ほか: PTC D 経路に播種性転移をきたした胆管内分泌細胞癌の1

- 例. 日臨外会誌 61:1044-1047, 2000
- 8) 瀧本 篤, 遠藤 格, 疋田早生子ほか: 胆管原発小細胞癌(神経内分泌癌)の1例. 胆道 10: 390-396, 1996
- 9) 中村聡一, 小川 裕, 鈴木敏行ほか: CA19-9が高値を示した下部胆管小細胞癌の1例. Gastroenterol Endosc 38: 2270, 1996
- 10) 中原昌作, 西原一善, 武田成彰ほか: 先天性総胆管嚢腫切除後の遺残胆管に発生した小細胞癌の1例. 日消外会誌 29: 531, 1996
- 11) 宮下知治, 小西孝司, 能登正浩ほか: 胆管原発小細胞癌の1例. 日消病会誌 98: 1195-1198, 2001
- 12) 狭間一明, 吉田直文, 福永亮朗ほか: neo-adjuvant chemotherapyによって切除可能となった胆管原発小細胞癌の1例. 日臨外会誌 60: 3057, 1999
- 13) 長澤圭一, 神谷順一, 榑野正一ほか: 下部胆管原発小細胞癌の1例. 日臨外会誌 61: 522, 2000
- 14) 太田岳洋, 吉川達也, 新井田達雄ほか: 胆管原発内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 61: 1044-1047, 2000
- 15) 新倉則和, 長谷部修, 横沢秀一ほか: 術前診断が可能であった胆管原発小細胞癌の1例. 日消病会誌 100: 190-194, 2003
- 16) 久米川浩, 田中裕穂, 森眞二郎ほか: 術前化学療法が有効であった食道小細胞癌の1例. 癌と化療 23: 487-489, 1996
- 17) 二上文夫, 浅野 健, 松村昭宏ほか: Cisplatin, Etoposide 併用化学療法が奏効した胃小細胞癌術後肝・肺転移の1例. 癌と化療 26: 149-152, 1999
- 18) 吉川時弘, 加藤英雄, 新国恵也ほか: FP (5-fluorouracil, Cisplatin) 療法と放射線治療の併用が有効であった食道小細胞癌の1例. 癌と化療 26: 1181-1184, 1999
- 19) 高柳典弘, 長岡康裕, 南 伸弥ほか: 特異な転移形式にて発見された胃内分泌細胞癌の1例. 消内視鏡 14: 521-526, 2002
- 20) 西連寺隆之, 藤井祐三, 江里口正純: CPT-11 が有効であった食道小細胞癌の1例. 癌と化療 28: 1283-1286, 2001
- 21) 佐藤 謙, 田島芳雄: 消化器小細胞癌. 消化器癌 6: 5-11, 1996

A Case of Primary Small Cell Carcinoma of the Common Bile Duct

Isamu Makino, Hirohisa Kitagawa, Tetuo Ota, Masato Kayahara, Genichi Nishimura,
Takashi Fujimura, Koichi Shimizu, Koichi Miwa, Katuaki Sato* and Yoshio Oda*
Department of Gastroenterological Surgery, Department of Pathology*,
Kanazawa University School of Medicine

A 74 year-old man admitted for jaundice was found in diagnostic imaging to have a growing papillary tumor occupying the lumen of the lower bile duct. We diagnosed it as lower bile duct cancer without invasion to other organs, lymph node metastasis, liver metastasis, or distant metastasis, suggesting it could be curatively resected. Though we attempted to improve jaundice before surgery with PTCD, it was persisted and his liver function gradually worsened. He died of liver failure 3 months after admission. Autopsy showed a yellowish expanded papillary tumor in the lower bile duct, 3 metastatic nodules in the liver, and one on the omentum. Histopathological specimens showed undifferentiated round cells arranged crowded or in uncertain gland pattern. In immunohistological studies, granules stained with chromogranin A, Grimelius, CD56, or CAM in the cytoplasm of the cancer cells, and the tumor was diagnosed as small cell carcinoma arising primarily in the common bile duct.

Key words : small cell carcinoma, common bile duct

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 680-685, 2004]

Reprint requests : Isamu Makino Department of Gastroenterological Surgery, Kanazawa University School of Medicine
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920-8641 JAPAN