症 例

十二指腸乳頭部に発生した小細胞癌の1例

神戸労災病院検査科病理¹⁾, 神戸大学医学部病理学第2講座²⁾

出射 由香¹⁾ 釜田 里江¹⁾ 南 香織¹⁾ 平手ゆかり¹⁾
北澤 荘平²⁾ 前田 盛²⁾

十二指腸乳頭部に発生した小細胞癌を経験したので報告する。症例は68歳女性で、平成9年3月に心窩部痛出現、当院外科入院し、各種検査の結果十二指腸乳頭部癌との診断にて手術施行された。術中迅速診断に提出された膵周囲リンパ節からの捺印標本ではN/C比の大きい小型の腫瘍細胞がきめ込み細工状の配列を呈しており、核形は円形ないし類円形で、クロマチンは細顆粒状であり、小細胞癌を疑わせる所見であった。組織学的には胞体に乏しく濃染する核を有するやや小型の腫瘍細胞が充実性に増生しており、高度のリンパ管侵襲を認めた。免疫組織化学にて腫瘍細胞はNSEに陽性を示し、電顕にて腫瘍細胞の胞体内に内分泌顆粒を認めた。以上の所見より十二指腸乳頭部原発の小細胞癌と診断した。乳頭部原発の小細胞癌は非常にまれであるが、その診断には腫瘍の捺印細胞診にて得られる細胞学的所見は非常に有用であると思われた。

Key words: Small cell carcinoma—Imprint cytology—The papilla of Vater—Case report

I. はじめに

十二指腸に発生する癌は比較的少なく、その組織型もほとんどが腺癌であり、腺癌以外の組織型はきわめてまれである^{1,2)}。今回われわれは十二指腸乳頭部から発生した小細胞癌を経験したので、その転移リンパ節の捺印細胞診所見を中心に組織所見、免疫組織化学所見、電顕所見について報告する。

II. 症 例

患 者: 68歳, 女性

主 訴: 心窩部痛, 食欲不振

既往歴: 肋膜炎

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成9年3月初旬より心窩部痛出現し、近医受診。腹部超音波検査にて肝内胆管、総胆管および膵管の拡張、胆嚢の腫脹を指摘され、当院外科紹介入院となった。

入院後経過: 上部消化管内視鏡にて、十二指腸乳頭部に中央に陥凹を有する腫瘤性病変を認めた (Photo. 1)。同部からの生検にて未分化癌を疑わせる異型細胞が採取された。内視鏡的逆行性膵管造影にて膵頭部における膵管の狭小化と末梢側の拡張を認めた。腹部造影CTにて径約2cm大のmass lesionを十二指腸腔内に突出する形で認めた。明らかなリンパ節腫大は認められなかった (Photo. 2)。以上の検査結果より、

A case of small cell carcinoma of the papilla of Vater
Yuka IDEI¹⁾ M.D., Satoe KAMADA¹⁾, C.T., J.S.C., Kaori MINAMI¹⁾, C.T., J.S.C., Yukari HIRATE¹⁾, C.T., I.A.C., Sohei KITAZAWA²⁾, M.D., Sakan MAEDA²⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Kobe Rosai Hospital of the Labour Welfare Corporation

²⁾Second Department of Pathology, Kobe University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 651-0053 神戸市中央区籠池通4丁目1の23 神戸労災病院検査科病理 出射由香

平成10年7月10日受付

平成10年9月4日受理

Photo. 1 Duodenoscopy. A protruding mass with a ulceration was found at the papilla of Vater

Photo. 2 Abdominal computed tomography. The mass lesion was demonstrated in the lumen of the duodenum (arrow)

十二指腸乳頭部癌との診断にて4月3日幽門輪温存膵頭十二指腸切除術が施行された。膵周囲リンパ節が術中迅速診断に提出され、同検体より捺印標本を作成した。捺印細胞診、組織像、免疫組織化学および電顕所見の結果より十二指腸乳頭部原発の小細胞癌と診断した。なお、術後の検索にて肺には画像診断上腫瘍性病変は認められなかった。

術後まもなく肝転移が出現し、7ヵ月後に多発性肝転移による肝不全のため死亡された。

III. 病理所見

捺印細胞診所見

比較的均一な大きさの小型の腫瘍細胞が孤立性もしくは疎な結合で認められた。きめ込み細工状の配列も認められた。腫瘍細胞のN/C比は大きく、裸核状の細胞もみられた。核形は円形ないし類円形で、核縁は薄く、クロマチンは細顆粒状であった (Photo. 3)。

肉眼像

乳頭部に1.9×1.2 cmの潰瘍腫瘤型の腫瘍を認めた。断面にて腫瘍は白色充実性であり、膵実質への浸潤を認めた (Photo. 4)。

組織像

胞体に乏しく濃染する核を有する大きさが比較的均一なやや小型の腫瘍細胞が充実性に増生していた。核分裂像が散見され、高度のリンパ管侵襲を認めた (Photo. 5)。Grimelius染色を施行するも陽性所見は得られなかった。

Photo. 3 Imprint cytology. a: The tumor cells were small and uniform, with scant cytoplasm and a high nuclear/cytoplasmic ratio. b: The nuclear chromatin was fine and granular, and the nuclear margin was thin (Papanicolaou stain, a & b: ×100)

免疫組織化学

腫瘍細胞はneuron-specific enolase (NSE)には全体的に陽性を示し (Photo. 6), p53には約半数の

Photo. 4 Surgical specimen. The cut surface of the tumor was grayish and solid, and the tumor had invaded into the pancreas

Photo. 6 Immunohistochemical staining (NSE). The cytoplasm of the tumor cells showed positive staining (×10)

細胞が陽性を示したが、chromogranin A, leucocyte common antigen (LCA), epithelial membrane antigen (EMA), carcinoembryonic antigen (CEA), keratin には陰性であった。

電子顕微鏡像

ホルマリン固定パラフィン包埋材料からの戻し電顕法にて観察した。径約 250 nm の内分泌顆粒を腫瘍細胞の胞体内に認めた (Photo. 7)。

IV. 考 察

胆道癌全体に占める小細胞癌の割合は非常に低く、胆嚢原発例の報告は散見されるものの³⁻⁵⁾、乳頭部原発例の報告はわれわれが調べ得た範囲ではわずかに 1 例のみであった⁶⁾。WHO 分類には小細胞癌という項目は以前よりみられるものの、本邦における従来の胆

Photo. 5 Light microscopy. a: The tumor cells were arranged in solid nests and highly invaded lymph vessels. b: The tumor consisted of atypical cells with round hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm (H-E stain, a: ×4, b: ×20)

道癌取扱い規約では小細胞癌という項目はなかったため、われわれも当初は未分化癌と診断していたが、1997 年 9 月に改訂された胆道癌取扱い規約第 4 版にて組織型分類の中に小細胞癌の項目が加えられたため⁷⁾、診断名を小細胞癌に変更した。この規約では、小細胞癌とするには内分泌顆粒の証明が必要であるとされている。本症例では免疫組織化学にて NSE が陽性、chromogranin A は陰性であったが、Albores-Saavedra らの Review では胆嚢小細胞癌のうち NSE 陽性例は 75%、chromogranin 陽性例は 40% であったと報告されており⁸⁾、chromogranin A の染色性のみで小細胞癌を否定することは適当ではないと思われる。ただ、このような症例では電顕にて胞体内に内分泌顆粒の存在を確認することが必要であり、われわれの症例も戻し電顕法にて腫瘍細胞の胞体内に径約 250 nm の内分泌顆粒を確認したため、小細胞癌との確定診断が可能となった。

Photo. 7 Electron microscopy. Several endocrine granules were found in the cytoplasm of the tumor cells ($\times 9,500$)

小細胞癌の特徴として高度の脈管侵襲および肝転移を示すことが多く³⁻⁸⁾, そのため予後は不良であり, 本症例も手術後7ヵ月目に多発性肝転移のため死亡された. この点がカルチノイド腫瘍と大きく異なる. 本症例では肉眼形態も短時間に変化し, 当初乳頭部の腫脹がみられるのみであったのが, 手術時には潰瘍形成を生じていた. このことは本腫瘍の発育速度の早さを反映していると思われた.

胆道系原発の小細胞癌における細胞像についても, 胆嚢発生例を中心に数例報告されているにすぎないが^{9,10)}, 家村らは腹水中に出現した腫瘍細胞の所見について, 径 $10\ \mu\text{m}$ 前後の小型の腫瘍細胞がきめ込み細工状に配列し, N/C 比は非常に大きく, 裸核状の細胞もみられ, 核形は類円形で, 核縁は薄く, クロマチンは細顆粒状であったと報告している⁹⁾. われわれの症例も同様の細胞像を呈していたが, これらの細胞像は肺, 子宮頸部などにみられる小細胞癌の細胞像と

もほぼ同様であり, 日常の細胞診断においてときどき遭遇することより, その診断についてはそれほど困難ではないように思われた. 特に本例のように乳頭部原発の腫瘍の場合には, 大部分の症例は腺癌であることより, 捺印細胞診によりこのような細胞学的特徴を得ることは組織型の推定をする上で非常に有力な情報になり得ると考えられた. ただ, 腫瘍そのものから捺印標本を得た場合には問題ないが, われわれのように腫瘍周囲のリンパ節から捺印細胞標本を得た場合には念のため, 肺を中心とする他臓器に腫瘍性病変がないことを確認し, 他臓器からの転移の可能性を除外する必要があると思われた.

Abstract

Background : Small cell carcinoma of the biliary tract is a rare tumor, and therefore the cytological features of this

tumor are not well characterized.

Case : We report a case of small cell carcinoma arising in the papilla of Vater. A 68-year-old woman presented herself to an outside hospital in March 1997 with epigastralgia, and dilatation of the common bile duct and pancreatic duct was detected by abdominal echogram. She was admitted to our hospital for further examination, and biopsy of tumor of the papilla of Vater suggested undifferentiated carcinoma. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy was performed.

Imprint cytology from resected regional lymph node showed small uniform tumor cells, with scant cytoplasm and a high nuclear/cytoplasmic ratio. The nuclear chromatin was fine and granular, and the nuclear margin was thin. Macroscopically, the tumor was ulcerated and was 1.9×1.2 cm in size. The cut surface of the tumor was grayish and solid. Histologically, the tumor consisted of atypical cells with round hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. The tumor cells had extensively invaded lymph vessels. Immunohistochemistry showed strongly positive staining for neuron-specific enolase, but leucocyte common antigen, keratin, and chromogranin A staining was negative. Ultrastructural examination revealed several endocrine granules in the cytoplasm of the tumor cells. The diagnosis of small cell carcinoma was established from these pathological findings.

Conclusion : The cytological features of tumor cells by imprint cytology seems to be a useful finding for the diagnosis of small cell carcinoma arising in the papilla of Vater.

文 献

- 1) Alwmark, A., Andersson, A., Larsson, A. Primary carcinoma of the duodenum. *Ann. Surg.* 1980 ; 191 : 13~18.
- 2) Sato, T., Yamamoto, K., Ouchi, A., Imaoka, Y., Tokumura, H., Matsushiro, T. Undifferentiated carcinoma of the duodenal ampulla. *J. Gastroenterol.* 1995 ; 30 : 517~519.
- 3) Muraina, O.I., Tank, R., Dhingra, C., Vuletin, J.C., Colella, F., Abdelsayed, G., et al. Small cell carcinoma of gallbladder : Report of two cases. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 ; 91 : 792~794.
- 4) Nishihara, K., Nagai, E., Tsuneyoshi, M., Nagashima, M. Small-cell carcinoma combined with adenocarcinoma of the gallbladder. A case report with immunohistochemical and flow cytometric studies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994 ; 118 : 177~181.
- 5) 山田哲司, 八木真悟, 藤岡重一, 土田 敬, 龍沢泰彦, 宇野雄祐・ほか. 胆嚢原発小細胞癌の2例. *日消外会誌* 1996 ; 29 : 1807~1811.
- 6) 佐藤育子, 柳田健司, 洞田克己, 鈴木康秋, 渡辺晴司, 辻 邦彦・ほか. 十二指腸原発の小細胞未分化癌の1例. *Gastroenterol. Endoscopy.* 1996 ; 38 : 1928.
- 7) 日本胆道外科研究会編. 胆道癌取扱い規約. 第4版. 東京 : 金原出版, 1997.
- 8) Albores-Saavedra, J., Molberg, K., Henson, D.E. Unusual malignant epithelial tumors of the gallbladder. *Seminars in Diagnostic Pathol.* 1996 ; 13 : 326~338.
- 9) 家村和千代, 手島伸一, 野村利之, 朝隈蓉子, 福島範子, 直塚康史. 腹水細胞診で診断された胆嚢小細胞癌の1例. *日臨細胞誌* 1992 ; 31 : 1083~1084.
- 10) 田代和弘, 笠原正男, 堀部良宗, 溝口良順, 今枝義博, 鈴木良典. 胆管原発性小細胞癌 (内分泌細胞癌) の1例. *日臨細胞誌* 1994 ; 33 : 371.

- 1) Alwmark, A., Andersson, A., Larsson, A. Primary carcinoma of the duodenum. *Ann. Surg.* 1980 ; 191 :