

胃カルチノイドの4例
— 免疫組織化学的検討 —

江島 栄, 佐々木 信 敬
二宮 朋 之, 植 田 規 史

愛媛県立医療技術大学紀要 第4巻 第1号抜刷

2007年12月

胃カルチノイドの4例

— 免疫組織化学的検討 —

江島 栄*, 佐々木 信敬*, 二宮 朋之**, 植田 規史***

Four Cases of the Gastric Carcinoid

— An Immunohistochemical Study —

序 文

カルチノイド carcinoid は Pearse らが提唱する amine contents and amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) 系に属する細胞が腫瘍化した APUDoma の一種であり, セロトニン serotonin (5-HT:5-hydroxytryptamine), ヒスタミン histamine 等の生理活性物質を産生・分泌するのが特徴である¹⁾。カルチノイドは全身的には消化管, 気管支, 膵臓, 卵巣などの臓器に発生する比較的稀な腫瘍であり, その好発部位は消化管, なかでも虫垂, 小腸等に発生する頻度が高い²⁾。消化管カルチノイドは粘膜下組織を中心に緩徐に発育する悪性度の低い腫瘍であり, 発生する部位によって組織学的に特異な形態を示すのが特徴である³⁾。

今回, われわれは胃に発生した4例のカルチノイドを経験したので, その細胞学的特性を検索するために, 腫瘍組織に対して Envision system 法による免疫組織化学的検索をするとともに若干の文献的考察を行った。

方 法

ポリープ切除術 polypectomy によって採取した症例が1例, 胃亜全摘術が1例, 内視鏡的粘膜切除術 endoscopic mucosal resection (EMR) によって採取した症例が2例であった。採取した腫瘍組織を通常の中性緩衝ホルマリンで固定後, パラフィン包埋を行った。パラフィン包埋をした組織をマイクロトームで3.0 μ mに薄切した切片に対してそれぞれヘマトキシリン・エオシン (HE) 染色, 過ヨウ素酸シッフ Periodic acid Schiff (PAS) 染色, アルシアン青 Alcian blue (AB) 染色, 銀染色としてグリメリウス Grimelius 染色とフォンタナ・マッソン Fontana-Masson 染色を施行した。また同様に薄切した切片に対して Envision system 法による各種マーカーの免疫組織化学染色を施行した。

倫理面への配慮については, 患者さんから手術承諾の許可を得て, 手術材料から作製した病理組織標本である。なお, 症例報告における倫理面への配慮については, 現

在, 愛媛大学医学部において検討中である。

結 果

臨床所見: 表1

年齢は42歳から75歳, 1例は男性で3例は女性, 平均年齢は53.2歳であった(表1)。

自覚症状が出現した症例はなく, 転移した症例もなかった。

発生部位は胃角対側大弯が1例, 前庭部が3例であった(表1)。

病理学的所見: 表2, 表3

肉眼所見は山田 I 型が2例, 山田 II 型が1例, 早期胃癌の II c 様が1例であった。

大きさは3mm \times 3mm \times 2mmから10mm \times 5mm \times 10mmであった(表2)。

腫瘍の深達度は粘膜固有層が1例, 粘膜下組織が2例, 漿膜が1例であった(表2)。腫瘍組織は円形, 小型の核を持ち, 好酸性の細胞質を有する立方形から円柱状の細胞から構成され, これら細胞が蜂巢状構築を形成していた(図1)。充実結節状の辺縁部では核の柵状配列が特徴的であった。腫瘍細胞の間質は比較的広い線維成分によって区画される症例と狭い線維成分によって区画される症例があった。組織型は充実結節型が3例(図2), 充実結節状と腺房状構築の混在が1例であった。

中性粘液, 酸性粘液多糖類に対する染色結果ではPAS染色, AB染色とも4例が陰性を示した。銀に対する染色結果では, 4例ともグリメリウス染色に対しては陽性(図3), フォンタナ・マッソン染色に対しては陰性を示した(表3)。

免疫組織化学染色: 表4, 表5

神経内分泌系のマーカーとしてクロモグラニン A chromogranin A (CGA), ニューロン特異エノラーゼ neuron-specific enolase (NSE), シナプトフィジン synaptophysin (SY), アミンのマーカーとしてセロトニン serotonin, ポリペプチドの

*愛媛県立医療技術大学臨床検査学科生体情報学講座

**愛媛県立中央病院消化器内科

***愛媛大学医学部分子病理学講座

マーカーとしてガストリン gastrin(GAS), ガストリン放出ペプチド gastrin-releasing peptide(GRP)とソマトスタチン somatostatin(SOM) (図10), さらに腫瘍マーカーとして

表1：臨床所見

症例	年齢・性	症状	部位	切除方法	転移	血清病変
1	75歳・女性	なし	前庭部	Polyectomy	なし	
2	42歳・女性	なし	胃角対側大弯	亜全摘術	なし	高ガストリン血症
3	46歳・女性	なし	前庭部	EMR	なし	
4	50歳・男性	なし	前庭部	EMR	なし	

Polyectomy：ポリープ切除術
EMR (Endoscopic mucosal resection)：内視鏡的粘膜切除術

表2：病理学的所見

症例	肉眼所見	大きさ	深達度	組織型
1	山田I型 中心部陥凹	10mm×5mm×10mm	sm	充実結節状・腺房 様構築
2	IIc様	3mm×3mm×5mm	s	充実結節状
3	山田II型	3mm×3mm×2mm	sm	充実結節状
4	山田I型	3mm×4mm×4mm	m	充実結節状

m(mucosa)：粘膜固有層 sm(submucosa)：粘膜下組織
s(serosa)：漿膜

表3：銀染色の結果

症例	Glimelius染色	Fontana-Masson染色
1	+	-
2	+++	-
3	++	-
4	+	-

Glimelius染色：Argyrophil
Fontana-Masson染色：Argentaffin

表4：Source of antibody

Antibody	Source
Anti-CGA	DAKO
Anti-NSE	ニチレイ
Anti-SY	DAKO
Anti-CEA	Hybritech
Anti-SER	DAKO
Anti-GAS	DAKO
Anti-GRP	DAKO
Anti-SOM	DAKO
Anti-HCG	DAKO

CGA：Chromogranin A
NSE：Neuron-specific enolase
SY：Synaptophysin
CEA：Carcinoembryonic antigen
SER：Serotonin
GAS：Gastrin
GRP：Gastrin-releasing peptide
SOM：Somatostatin
HCG：Human chorionic gonadotropin

癌胎児性抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)とヒト絨毛性ゴナドトロピン human chorionic gonadotropin(HCG)等を使用した。

一次抗体は表4に記載したものをを使用した。Envision system法による免疫組織化学染色の結果, CGA陽性は4例(図4), NSE陽性は4例(図5), SY陽性は4例(図6), CEA陽性はなかった。SER陽性は3例(図7), GAS陽性は1例(図8), GRP陽性は1例(図9), SOM陽性は1例(図10), HCG陽性は2例であった(図11), (表5)。

表5：免疫組織化学染色

症例	CGA	NSE	SY	CEA	SER	GAS	GRP	SOM	HCG
1	+	+	+	-	-	-	+	-	+
2	+	+	+	-	+	+	+	+	+
3	+	+	+	-	+	-	-	-	-
4	+	+	+	-	+	-	-	-	-

CGA：Chromogranin A
NSE：Neuron-specific enolase
SY：Synaptophysin
CEA：Carcinoembryonic antigen
SER：Serotonin
GAS：Gastrin
GRP：Gastrin-releasing peptide
SOM：Somatostatin
HCG：Human chorionic gonadotropin

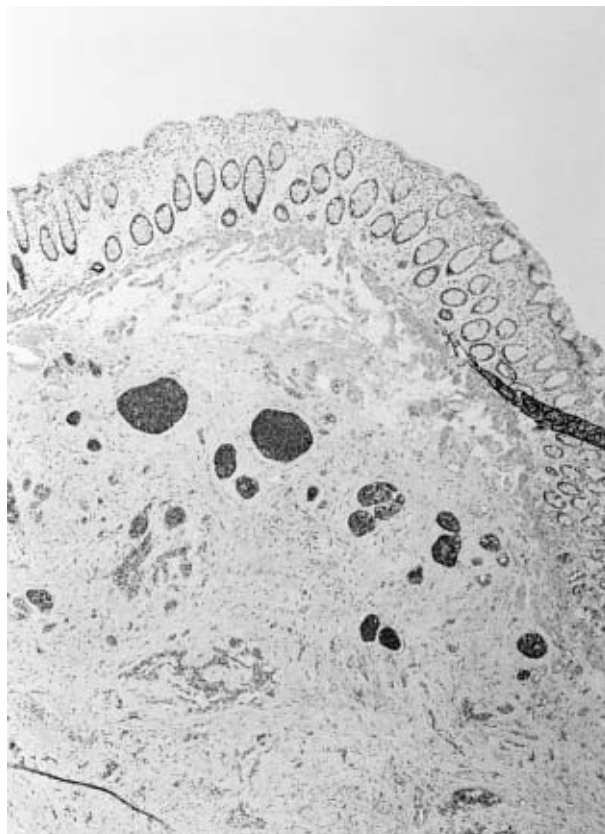


図1：胃カルチノイドの組織像。腫瘍は粘膜下組織を中心に大小不同の胞巣を形成し、蜂巣状構築を呈する。

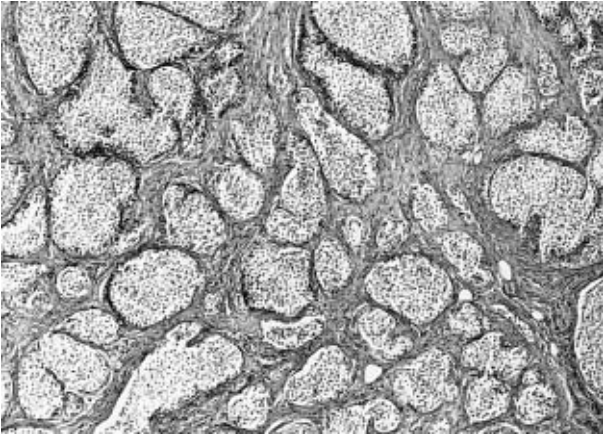


図2：胃カルチノイドのHE染色。腫瘍細胞は充実結節状の構築をとる。

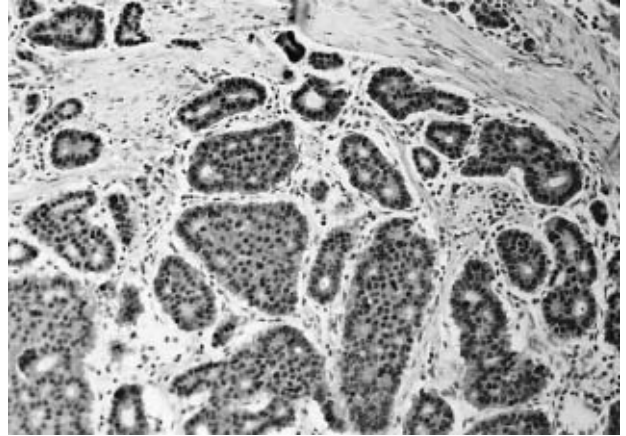


図5：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はNSEに対して陽性を示す。

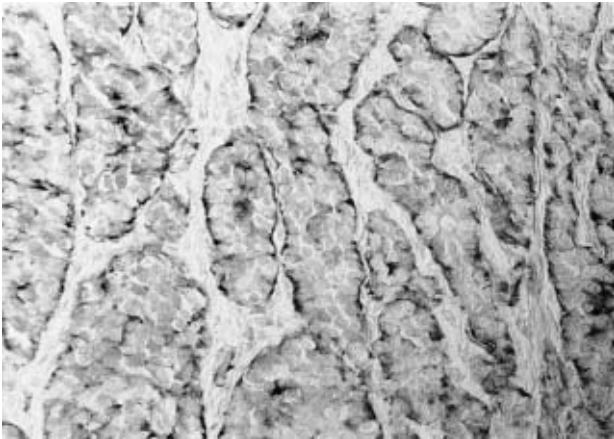


図3：胃カルチノイドのグリメリウス染色。腫瘍細胞は好銀性を示す

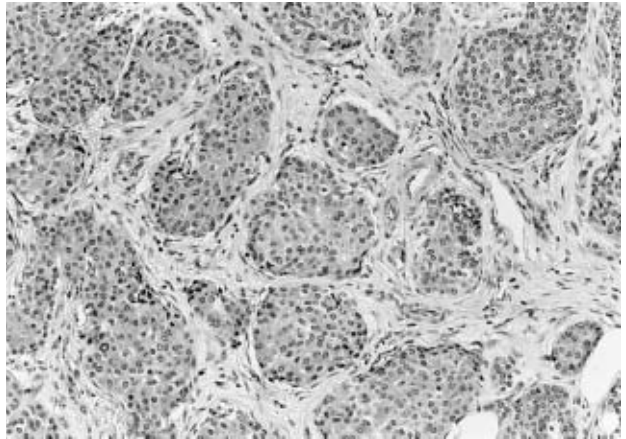


図6：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はSYに対して陽性を示す。

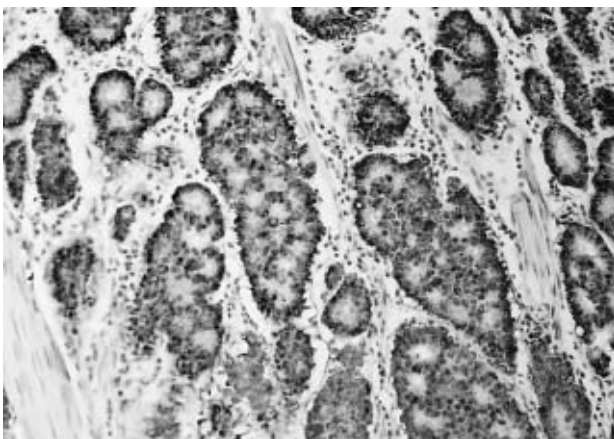


図4：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はCGAに対して陽性を示す

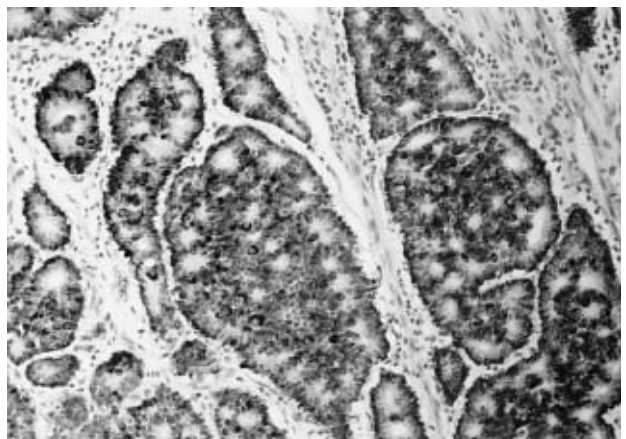


図7：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はSERに対して陽性を示す。

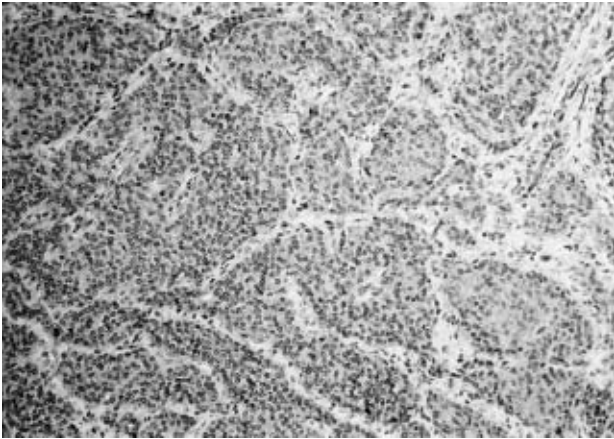


図8：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はGASに対して陽性を示す

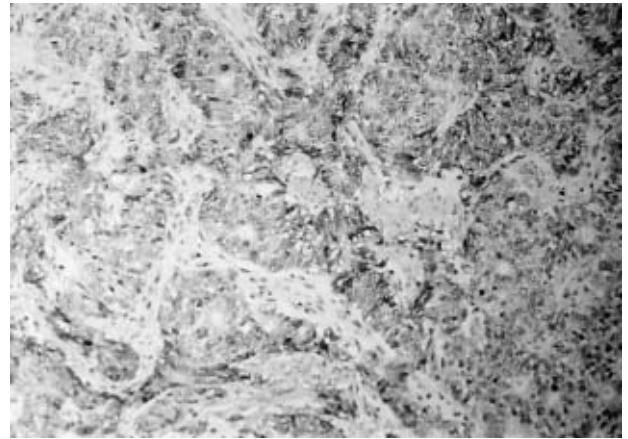


図11：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はHCGに対して陽性を示す。

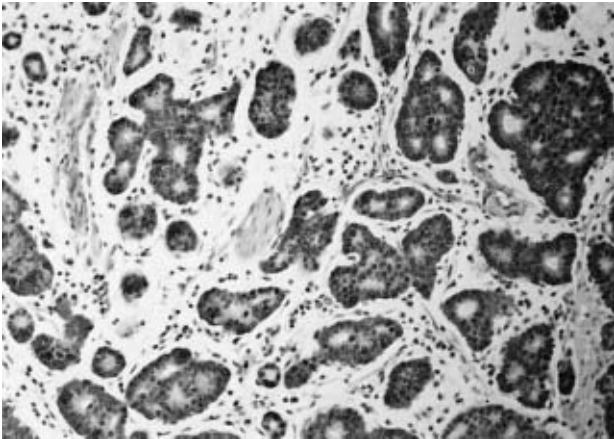


図9：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はGRPに対して陽性を示す。

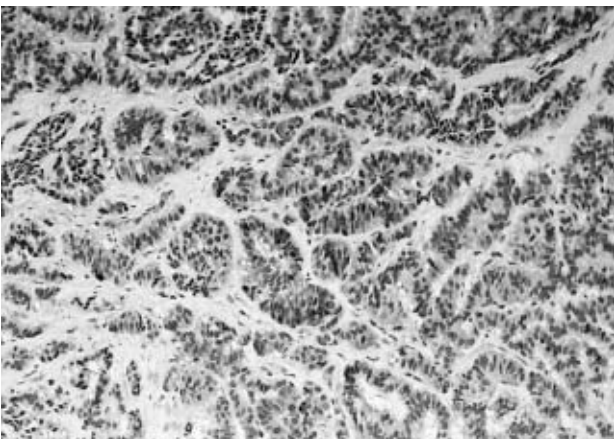


図10：胃カルチノイドの免疫組織化学染色。腫瘍細胞はSOMに対して陽性を示す。

考 察

胃カルチノイドの好発年齢は40歳～50歳代であり、男女差は認められない⁴⁾。今回の検索では平均年齢は53.2歳であり、男性は1例、女性は3例であった(表1)。

胃カルチノイドによる自覚症状の出現する頻度は80%であり、その症状は腹痛が多く、その他、不快感、膨満感、重圧感、悪心・嘔吐等であるが、4例とも腫瘍が小さいためか、臨床症状の出現した症例はなかった。又、Histamine, SERなどのホルモン産生によるカルチノイドの症候群を呈する率は5%以下とされているが⁵⁾、4例ともカルチノイド症候群を発現しなかった。

しかし1例は高ガストリン血症を呈した⁶⁾。阿部らによると消化管カルチノイドのわが国における発生頻度は虫垂36%、胃19%、直腸16%、小腸9%の順であり、部位別頻度の比較では日本は虫垂について胃に多く発生する²⁾。それに対して欧米の統計では虫垂、空腸、回腸に多い傾向がある⁷⁾。われわれの過去の検討では消化管カルチノイドは直腸に多かった⁸⁾。また胃カルチノイドにおいては体部、前庭部の順に発生する頻度が高いが⁴⁾、われわれの症例では4例のうち3例が前庭部に発生した。

消化管カルチノイドは粘膜下組織を中心に緩徐に発育する悪性度の低い腫瘍であり、発生する部位によって組織学的に特異な形態を示すのが特徴である。

消化管カルチノイドの大きさは一般的に2.0cm以下でその予後は良く、リンパ節、肝への転移の有無は腫瘍の大きさ、深達度に比例する⁵⁾⁹⁾。

一般的に虫垂や直腸のカルチノイドは小さく、胃、小腸および結腸のカルチノイドは大きい傾向にある¹⁰⁾。今回の症例では腫瘍の大きさは4例とも10mm以下の小さいものであり、20mm以上の症例は存在しなかった。

カルチノイドは内視鏡的に粘膜下腫瘍の種類として発見されることが多い。粘膜下組織を中心に緩徐に発育

し、粘膜に浸潤してゆくと潰瘍を形成して潰瘍限局型の粘膜下腫瘍の形態をとる¹⁰⁾。今回の検索では、肉眼的に粘膜下組織を中心に山田Ⅰ型から山田Ⅱ型の隆起病変を形成する症例が3例、Ⅱc様の陥凹性病変が1例であり、中心部に陥凹を形成する症例が2例あった。

腫瘍の深達度は粘膜固有層が1例、粘膜下組織に留まるのが2例、漿膜まで浸潤したのは1例であった。肉眼的にⅡc様で漿膜まで浸潤した症例も現在のところ再発もなく経過は良好である。

消化管から発生するカルチノイドは発生部位によって大きく3群に分類される。前腸由来では胃のカルチノイド、中腸由来では十二指腸、空腸、回腸、虫垂、上行結腸のカルチノイド、後腸由来では下行結腸、S字状結腸、直腸のカルチノイド等が含まれる¹¹⁾。消化管カルチノイドは発生する部位によって銀染色に対する反応が異なり、また病理組織学的に形態が異なる³⁾。銀染色に対する反応では、4例ともグリメリウス染色陽性の好銀性を示した。前腸起源のカルチノイドはグリメリウス染色が陽性、フォンタナ・マッソン染色が陰性になる傾向があり³⁾¹²⁾、中腸起源のカルチノイドではグリメリウス染色とフォンタナ・マッソン染色の両者が陽性になることが多い³⁾。それに対して後腸起源のカルチノイドではグリメリウス染色とフォンタナ・マッソン染色の両者が陰性になる傾向があると報告されている³⁾¹³⁾。前腸起源である胃カルチノイドは従来の報告と同様に4例ともグリメリウス染色陽性の好銀性を示した。

免疫組織化学染色の結果、4例の胃カルチノイドは4例ともCGA、NSE、SYに対して陽性を示したが、4例ともにCEAに対しては陰性を示した。SER、GRPとHCGは2例が陽性を示したが、GAS、SOMは1例のみが陽性を示した。免疫組織化学染色の結果からCGA、NSE、SYなどの神経内分泌細胞系のマーカーが陽性になる傾向が強かったが、それに対してアミン系とポリペプチド系のマーカーは症例によって多少の相異があった。

消化管カルチノイドは発生する部位によって病理組織学的に特徴のある形態を示す³⁾¹³⁾¹⁴⁾。前腸起源のものは索状、吻合様リボン状の形態が主体であり、中腸起源は充実結節状が主体であり、後腸起源は索状、吻合様リボン状が主体でロゼット、偽ロゼットおよび腺房様構築が散見される。一方、曾我らは細胞配列によって組織学的に充実結節状(A型)、索状、吻合様リボン状(B型)、ロゼット様、偽ロゼット様、腺房状ときに腺房様構築(C型)、上記のいくつか混在するもの(混合型)に分類している¹⁵⁾¹⁶⁾。

今回の症例4例のうち3例が充実結節状(A型)を示し、1例が充実結節状と腺房様構築が混在した(混合型)、しかし腺房様構築を示す部位はごくわずかであった。基本的には4例ともに充実結節状構築を示し、前腸系カル

チノイドがとりやすい索状、吻合様リボン状の形態を示す症例はなく、従来の報告と異なる結果であった。石河らの3例の胃カルチノイドの報告でも3例とも充実結節状構築を示し¹²⁾、今回のわれわれの検索の結果と類似していた。

引用文献

- 1) Pearse, A.E.G and Polak, J.M.(1974): Endocrine tumor of neural crest origin: Neurolephoma. apudoma and APUD concept. *Med Biology*, 52, 3-18
- 2) 阿部圭志(1970): カルチノイドの臨床—本邦症例の検討—日本合同癌会議シンポジウム記録, 162-168
- 3) Williams, E.D. and Sandler, M.(1963): The classification of carcinoid tumors., *Lancet*, 1, 238-239.
- 4) 小黒八七朗, 下田忠和, 佐野量造(1975): 胃カルチノイドの臨床病理, *胃と腸*, 10, 585-595.
- 5) 曾我 純(1970): 消化管カルチノイドの病理(1). 統計学的事項. *臨床消化器内科*, 5, 1961-1967
- 6) 中野和夫, 宇野潤一郎, 市場俊雄, 他(1992): Ⅱc型早期胃癌の型をみた高ガストリン血症随伴胃カルチノイドの1例, *胃と腸*, 27, 1223-1226.
- 7) Sandler, R.J. (1973): *Carcinoid of the gastrointestinal tract*, PP973. C. Thomas Publisher. (Springfield).
- 8) 江島 栄, 佐々木信敬, 宮本一雄, 他(1997): 消化管カルチノイドの6例—免疫組織学的検討—愛媛県立医療技術短期大学紀要, 10, 61-68.
- 9) 中村恭一, 喜納 勇(1980): 消化管の病理と生検組織診断, PP.287-294. 医学書院, (東京)
- 10) 石川栄世, 牛島 宏, 円城寺宗知(1990): 外科病理学(第2班), PP.473-476. 文光堂. (東京)
- 11) 長村義之, 鬼島 宏, 小田高司, 他(1970): 消化管カルチノイドの病理, (3)免疫組織化学的にみた病理, *臨床消化器内科*, 5, 1683-41695.
- 12) 石河 勝, 柴田 譲, 渡辺真策, 他(1974): 胃原発のカルチノイド腫瘍の3例, *癌の臨床*, 20, 504-508.
- 13) Soga, J. and Tazawa, K. (1971): Pathologic analysis of carcinoid. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer*, 29, 990-998.
- 14) 円城寺宗知, 渡辺英伸(1972): 消化管カルチノイドの病理学組織学, *胃と腸*, 10, 615-624.
- 15) 曾我 純(1972): カルチノイドの新しい分類の試みと診断の実際, *医学の歩み*, 81, 125-128.
- 16) Sones, R.A. and Dowson, I.M. (1977): Morphology and staining pattern of endocrine cell tumours in the gut, pancreas and bronchus and their possible significance. *Histopathology*, 1, 137-150.

要 旨

4例の胃カルチノイドの年齢は42歳から75歳で、平均年齢は53.2歳、男性1例、女性3例であった。発生部位は胃角対側大弯が1例、前庭部が3例であった。4例の胃カルチノイドに対して銀染色とEnvision system法による免疫組織化学的検索を施行した。銀染色の結果、4例の胃カルチノイドは4例ともグリメリウス染色陽性の好銀性を示した。

免疫組織化学染色の結果、4例の胃カルチノイドは4例とも chromogranin A (CGA), neuron-specific enolase (NSE), synaptophysin (SY) に対して陽性を示したが、4例ともに carcinoembryonic antigen (CEA) に対しては陰性を示した。

4例のうち3例が³⁵SER陽性、1例が³⁵GAS陽性、2例が³⁵GRP陽性、1例が³⁵SOM陽性、2例が³⁵HCG陽性を示した。免疫組織化学的検索結果から胃カルチノイドは神経内分泌細胞系のマーカーに対して陽性を示す傾向が強いと思われた。

謝 辞

原稿を終えるに望み、標本作製にご協力いただいた愛媛大学医学部附属病院病院病理部の日野 典文氏、池内五十鈴氏、および組織写真撮影にご協力いただいた愛媛大学医学部ゲノム病理学講座の有田典正氏に深謝いたします。