

特別講演 I

消化器の Functioning Tumor の病理

東北大学医学部第2病理学教室

笹野伸昭

PATHOLOGY OF FUNCTIONING TUMORS OF DIGESTIVE ORGANS

Nobuaki SASANO

Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine

消化器の機能性腫瘍について免疫組織化学により産生物質の局在を明らかにし、病理組織型や銀反応陽性細胞との照合を行った。膵癌50例で膵島ホルモン細胞を証明できたのは、グリセリン18例、インスリン17例、ソマトスタチン16例で、うち14例が3種ともに陽性であった。これは正常膵の膵管上皮内に内分泌細胞を証明したことに関連する。

消化管のカルチノイドには脳・消化管ホルモン産生細胞がしばしば含まれるが、特に直腸カルチノイドではグリセリン、ソマトスタチンおよび β -エンドルフィンの3種細胞を高率に証明した。消化管の癌の中には、まれにカルチノイドに類似の組織像を示す例があるが、明らかな胃腺癌であっても81例中11例に脳・消化管ホルモン細胞をみとめ、陽性率は分化型の管状腺癌に高く、腸腺型の癌との関係を示唆した。大腸と胆嚢の腺腫で明らかな Paneth 細胞を含み、小腸腺型とみられる部位ではやはり銀反応陽性細胞がしばしばみられ、グリセリンとソマトスタチンが陽性であった。

これらの事実から、膵島腫瘍と膵癌、消化管のカルチノイドと癌との間には、ホルモン産生能に関して明確な一線を引くことができないと結論された。

索引用語：消化管ホルモン免疫組織化学、カルチノイド、膵癌、大腸腫瘍、胆嚢腫瘍

消化器の Functioning tumor を病理学の立場から取扱うにあたって、この腫瘍の研究の歴史を顧みると、最初は産生される活性物質によってしばしば機能亢進症を示す腫瘍と定義された。近年は血中や組織中における活性物質の含量測定の普及とともに、産生物質が腫瘍マーカーとして扱われるようになり、更に、腫瘍の診断、増殖性の判断、治療効果の指標として用いられている。

笹野は長年、内分泌の病理から異所性ホルモン産生腫瘍にわたる研究を行って来たので¹⁾⁻³⁾、ここに述べる消化器の Functioning tumor もホルモン産生腫瘍が中心となる。近代内分泌学の進歩により、表1に示すように、今日では消化器腫瘍からもいろいろな種類のホルモンの産生されることが、明らかとなっている。ホルモン産生腫瘍には、母細胞で作られるホルモンを

分泌する正所産生と、母細胞では作られていない種類のものを、腫瘍化によってはじめて作るようになる異所産生とがある。ところが消化器の内分泌細胞は、すべて臓器の形をとっていないものばかりなので、腫瘍のホルモン産生にも、正所性か異所性かを区別することにしばしば困難な例があり、また強いてそれを区別すること自体が無意味である。

これらの腫瘍から産生されるホルモンの化学的性状と、その局在や腫瘍細胞の形態などとの関係には、いろいろ興味ある問題が多いが、それは他の機会に譲ることとして、本稿では形態学的方法によって証明される内分泌細胞をもつ腫瘍が、腫瘍病理学の中でどのような意義をもつかについての研究成果が中心となる。

研究方法

具体的には消化器におけるカルチノイドをはじめ、各種の上皮性腫瘍のホルマリン固定、パラフィン包埋組織切片に、Grimelius 染色、Fontana-Masson 染

表1 消化器腫瘍の産生ホルモン

腫瘍名	産生ホルモン
消化管カルチノイド	セロトニンなど, ACTH-MSH, エンドルフィン, CRF, カルシトニン, ILA, ソマトスタチン, グルカゴン, 副甲状腺ホルモン
食道癌	ACTH-MSH, 副甲状腺ホルモン, hCG,
胃癌	カルシトニン, 成長ホルモン, hCS, グルカゴン, ガストリン, ILA, エストロジェン
胃肉腫	ADH
十二指腸癌	ソマトスタチン, VIP, Substance P, ガストリン
小腸癌	ソフトスタチン, ガストリン
大腸癌	ACTH-MSH, カルシトニン
肝細胞癌	ILA, hCS, 副甲状腺ホルモン, エリトロポエチン, hCG
胆管癌	副甲状腺ホルモン
胆嚢癌	ACTH-MSH, hCG
膵癌	ACTH-MSH, ADH
膵島細胞癌	インスリン, グルカゴン, ソマトスタチン, ガストリン, VIP, ACTH-MSH, カルシトニン, ADH, hCG

色, ならびに PAP 法による免疫組織化学を行い, その成績を一般組織所見と対比吟味した。用いた抗血清は, hCG ならびに hCG- β subunit は帝國臓器製薬研究所から, AFP は栄研イムノアッセイ研究所から提供されたものである。また脳・消化管ホルモン抗血清のうち ADH とソマトスタチンは毛利⁹⁾が作製し, その他のホルモン抗血清はすべて矢内原⁹⁻¹⁰⁾が作製したものである。これら抗血清の力価および特異性については, それぞれの作製者によってすでに報告されている。免疫組織化学は酵素抗体法間接法によったが, 染色の特異性については, それぞれ対照をおき, 十分な吟味を経を行った。

機能性腫瘍における形態と機能

機能性腫瘍の産生物質にはホルモンに限らず, 酵素その他の蛋白性物質があり, それらがしばしば腫瘍マーカーとして重要な意義をもっている。その中のひとつである α -fetoprotein (AFP) と肝癌との関係は一般に良く知られているが, 加えて hCG をも産生する例があり, その腫瘍を免疫組織化学によって追求することにより, 形態と産生物質との関係を明らかにすることができる。

森永ら¹⁰⁾によって報告された肝芽細胞腫の症例は 2 歳 11 カ月の男児, 3 ~ 4 カ月来の腹痛と性早熟を訴えて入院, 巨大な肝腫瘍が摘出された。腫瘍組織中の活性物質の含有量は, AFP, hCG, hCG- β subunit でいずれも高値を示した。腫瘍の組織像は, 未分化な細胞をかなり多くもった定型的な肝芽細胞腫で, 腫瘍の大部

分を占める肝芽細胞型の細胞は, PAP 法による AFP の免疫組織化学で, くまなく陽性に染まっていた。これに対して腫瘍の中に散見される奇怪な形をした多核巨細胞は, しばしば hCG および hCG- β が強陽性に染まった。このような形の巨細胞は, 睾丸の胚細胞性腫瘍に出現するものについて最も良く研究されており, syncytiotrophoblast-like giant cell (STGC) といわれ, hCG の産生源と見なされている。今日の PAP 法はかなり鋭敏なものではあるが, 形態学的に陽性と判断される細胞内に含まれている抗原性物質の濃度はかなり高いものと推定され, 免疫染色で陰性の細胞が全く hCG を産生していないとはいえない。少なくとも hCG の免疫組織化学によって陽性に出る STGC すなわち合胞細胞に似た腫瘍細胞は, いろいろな臓器の hCG 産生癌によく出現するものであり, hCG の産生源と見なされている。このものは AFP 陽性例のようにび漫性にみられるものではなく, 散在性にしかも局所的に単離して出現するのが常である。従って組織中の含量はしばしばうすめられ, 平均化した値で出る反面, それが微量にでも存在している場合には, どこかに STGC がひそんでいることを意味する。

消化器腫瘍と APUD ホルモン

消化器腫瘍から産生されるホルモンには, hCG のような糖蛋白ホルモンもさることながら, いわゆる APUD ホルモンといわれるポリペプチドやアミンが最も優位を占める。もともと APUD 系は細胞化学的性状によって定義されたものであり, 概念的には

Pages (1974)¹¹⁾の diffuse endocrine system, また藤田教授のパラニューロン¹²⁾とかなり重複するところがある。これら細胞系の中心に座を占めるのは副腎髄質であり, この系の細胞には超微形態的に神経分泌顆粒に類似のものを認めることなどの所見から, この系の起源を neural crest と見なす考え方がかつて一世を風靡した。

これに対し, APUD 細胞の発生に関し, フランス学派の Le Douarin ら¹³⁾は, 黒色のうずらと白色の鶏の孵化卵を用い, 胎芽の neural crest の移殖を行い, 神経外胚葉由来の細胞系を定めた。このうち, 消化器系についてみると, 表 2 に示したように, 腸管壁の神経細胞が neural crest 由来というのは極めて当然のことである。ところが, APUD 系の中で重要な地位を占めるところの消化管ホルモン産生細胞は, 膵内分泌細胞とともに, すべて neural crest 由来ではないというこ

表 2 移殖実験による APUD 細胞の発生 (N.M. Le Douarin ほか)

神経外胚葉由来 (+)	
頸動脈球内 APUD 細胞	
Ultimobranchial glandular cells	
甲状腺 C 細胞	
尿管周囲又は上皮内細胞	
副腎髄質及び旁神経節	
腸管壁神経細胞	
皮膚メラニン細胞	
神経外胚葉由来 (-)	
腸管粘膜内分泌細胞	
膵島 A. B. D 細胞	

となる。この実験的事実は APUD 系の腫瘍を取り扱う上に極めて重要なことであり, 以下述べるところの, 消化器系の Apudoma では腺癌との間に明確な一線を引きがたいという結論にも通じるところである。

胃腸管のカルチノイドと腺癌

カルチノイドを組織学的に分類するには, 曾我ら (1971) の分類が広く用いられている。その後曾我¹⁵⁾は carcinoid family を提唱し, Apudoma の一部をも包括して検討している。病理学の領域ではカルチノイドにおける好銀性やいわゆる神経内分泌顆粒に関する研究に出發して, neuroendocrine carcinoma に到達したのが一般的趨勢と思われる。

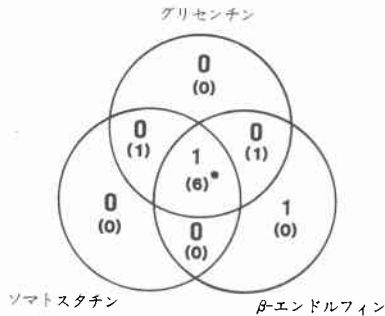
われわれの検索できた胃腸管カルチノイドは表 3 に示した 16 例である。これは通常の形態学的所見によって定義されたものであり, 臨床的に内分泌所見を示した例はない。そのうち比較的多数であった胃と直腸のカルチノイドについてみると, 好銀性は検索した胃カルチノイドの 5 例中 4 例, 直腸カルチノイドの 9 例全部に証明できた。これに対し Fontana-Masson による銀還元性は胃で 5 例中 2 例, 直腸で 9 例中 2 例に認められた。これらのカルチノイドがセロトニンないしその前駆物質, 或いはヒスタミンといったアミンを産生することは周知の通りであるが, われわれの施設ではアミン系ホルモンの免疫組織化学を行っていないので, APUD 系のポリペプチドホルモンの免疫染色を行った。直腸カルチノイドではグリセチン, ソマトスタチンならびに β -エンドルフィンの 3 種類の細胞をかなり高率に含んでおり, 2 例では α -エンドルフィンも陽性であった。これに対し, 胃カルチノイドの 5

表 3 消化管カルチノイドにおける銀反応と脳・消化管ホルモンの免疫染色

部 位	胃					十二指腸	虫垂	直 腸								
症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
年齢	44	53	59	65	65	78	21	33	35	50	54	57	60	62	73	76
性	男	男	男	男	男	女	男	男	男	女	男	男	男	男	女	男
好銀性*	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
銀還元性**	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
グリセチン	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
ソマトスタチン	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
ガストリン	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
モチリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
ADH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
α -エンドルフィン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
β -エンドルフィン	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

注) *Grlmelius 染色 **Masson-Fontana 染色

図1 胃カルチノイド5例と(直腸カルチノイド9例)における脳・消化管ホルモンの免疫染色。



● VIP陽性1例を含む

例では3者をもつものとβ-エンドルフィン陽性細胞だけをもつものが、それぞれ1例だけしか存在しなかった(図1)。その他のAPUDホルモンに関しては、直腸カルチノイドにVIP陽性細胞をもつものが1例あっただけで、ガストリン、モチリン、ADHはすべて陰性であった。その他の部位のカルチノイドとして十二指腸と虫垂の各1例につき検索を行ったが、予想に反して脳・消化管ホルモン産生細胞に乏しく、僅かに十二指腸カルチノイドでガストリン陽性細胞を認めただけであった。これらのカルチノイドにおける好銀性細胞や銀還元性細胞には、他のペプチドやアミンの含有を期待したいところである。直腸カルチノイドにおいて最も出現頻度の高かったグリセチン陽性細胞はエンテログルカゴンの局在を示すものであるが¹⁶⁾、量的にもかなり多くの細胞に陽性に出ている。そして図1に示したように、グリセチン陽性細胞をもつ直腸カルチノイドでは、同時に、ソマトスタチン陽性細胞、β-エンドルフィン陽性細胞を高率に含んでいた。この

ことはカルチノイドが胃腸膵内分泌細胞系に由来するという仮説を支持する。また脳・消化管ホルモンの考え方の裏付けともなるが、これは飽くまでホルモンの生化学の立場から整理された考え方であり、それであるからと言って、消化管のAPUD細胞系をneural crest由来と見なすことは、前述のようにすでに否定されている。

膵腫瘍における内分泌細胞

膵ラ氏島腫瘍については第19回日本消化器外科総会のワークショップでとり上げられているので、詳細はそちらに譲ることとしたい。われわれが免疫組織化学によって検索した症例は、表4に示した8例で、機能性と非機能性とがそれぞれ半数ずつであった。注目されるのはインスリノーマ3例のうち2例までが免疫染色によってインスリンのほかにグリセチンとソマトスタチンを含んでいたことである。この所見はすでに良性例にもみとめられていたが臨床所見には反映されていなかった。これに対し悪性の1例では臨床的に過インスリン症であったものが、経過中にグルカゴン過剰症への移行が観察された¹⁷⁾。組織学的に悪性であったVIP-omaでは、VIP抗体だけに反応しラ氏島ホルモンはすべて陰性であった。いわゆる非機能性腫瘍は良性2例、悪性3例であったが、そのうち悪性の1例でインスリンとグリセチンにそれぞれ陽性の細胞を含むという結果を得た。陽性細胞の出現は小数であるが、この現象が機能性腫瘍の悪性化によるものでないことは明らかである。ところがインスリンやグリセチンで染まるのはラ氏島癌に限らない。普通の膵癌にもみとめられる。

膵癌50例について3種類の膵島ホルモンを染めたところ、グリセチンが18例、インスリンが17例、ソマ

表4 機能性ならびに非機能性膵島細胞腫瘍

症例	年齢	性	内分泌腫瘍名	部位	大きさ	悪性	免疫染色			
							インスリン	グリセチン	ソマトスタチン	VIP
1	50	女	インスリノーマ	尾体	5.9×5	-	+	-	-	-
2	60	女	インスリノーマ	体	手拳大	-	+	+	+	-
3	62	男	インスリノーマ	体	手拳大	+	+	+	+	-
4	49	男	グリカゴノーマ	尾体	クリミ大	+	-	-	-	+
5	12	女	VIP-oma	体	10×8	-	-	-	-	-
6	65	女	-	頭	6×6.5	-	-	-	-	-
7-1*	41	女	-	体	小児頭大	+	-	-	-	-
7-2*	42	女	-	頭	小児頭大	+	-	-	-	-
8	45	男	-	頭	3×4	+	+	+	-	-

注) * 7-1 手術例 * 7-2 剖検例

トスタチンが16例に染まっており、そのうち14例が3種の細胞をもっていた(図2)。組織型との関係を見ると、未分化型よりも分化型、小導管型よりも大導管型に陽性細胞の出現率が高いようであった(表5)。しかも充実性に配列する部分ではしばしば胞巣の辺縁にみとめられた。

膵癌に膵内分泌細胞の含まれることは、正常の膵管上皮内にインスリン、グルカゴン、およびソマトスタチン抗体にそれぞれ染まる細胞が証明できることによって説明可能である。また発生学的に、ランゲルハンス氏島が、胎齡11週頃に膵管系からの萌芽として突出する像をみること¹⁸⁾から膵管由来の膵癌の中にも、膵島ホルモンを産生する細胞が分化して来て良いものと思われる。

胃癌組織中の内分泌細胞

胃癌細胞に時として好銀性を示すもののあることは一般に良く知られており、田原ら¹⁹⁾は高分化腺癌で17.3%、低分化腺癌の非スキルス型で26.3%、スキルス型で51.1%に好銀細胞を認めた。われわれの成績は表6に示したように検索総数は81例で田原らの129例に及ばないが、好銀細胞(AP)の出現頻度は81例中34例(41.9%)とかなり高く、しかも各組織型として銀還元性細胞(AF)の約2倍であった。このものに脳・消化管ホルモンの免疫染色を施すと、陽性細胞の出現

図2 膵癌50例の膵島ホルモン免疫染色の結果
グリセチン

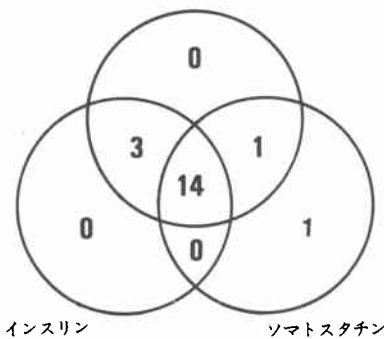


表5 膵癌50例の組織型と膵島ホルモン免疫染色

症例数		陽性例数
腺癌		
小導管型	11	3
大導管型	37	15
多形細胞癌	2	0
計	50	18

表6 胃癌の組織型と好銀性、銀還元性および免疫染色

組織型	例数	陽性数		
		AP	AF	IM
乳頭腺癌	8	2	0	1
管状腺癌				
高分化型	15	5	3	2
中分化型	9	4	2	3
低分化腺癌				
髓様型	10	5	1	1
硬癌型	27	12	5	2
膠様腺癌	7	4	3	2
印環細胞癌	5	2	2	0
計	81	34	16	11

AP : 好銀反応 (Grimelius 染色)
AF : 銀還元反応 (Fontana-Masson 染色)
IM : 免疫染色

表7 胃癌細胞の好銀性と免疫染色性

癌細胞銀反応		総数	免疫染色陽性	
好銀反応	銀還元反応		例数	(%)
+	+	16	6	(38)
+	-	18	5	(28)
-	+	0	0	
-	-	47	0	(0)
計		81	11	(14)

率は81例中11例(13.5%)で、陽性率は未分化癌や印環細胞癌よりも管状腺癌に高いようである。すなわち胃腺型の癌よりも、腸腺型の癌の方に免疫染色陽性細胞をみる割合が高いと言える。

好銀性細胞と免疫染色との関係を表7でみると、81例の胃癌のうち免疫染色でホルモン産生能ありと認められた細胞を含む11例は常に好銀性細胞を含んでおり、逆に好銀性細胞をもたない47例は内分泌細胞をもたないといえる。

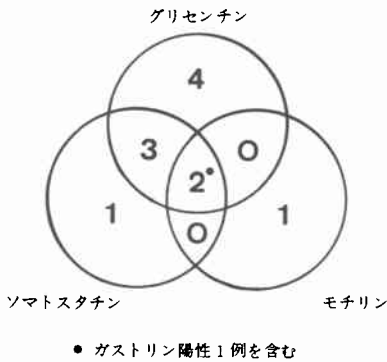
免疫染色が陽性であった11例の内訳を表8と図3でみると、延数ではグリセチン陽性例が最も多く、次いでソマトスタチン例が多かった。同一腫瘍でこの両者とモチリンの3種の陽性細胞をもっていたのは2例で、そのうちの1例ではガストリン陽性細胞も含んでいた。グリセチンとソマトスタチンの両者の陽性細胞を含んでいたのは3例であった。図1でみられるように、グリセチン細胞をもつものが最も多く、11例中9例を占めていた。VIP陽性細胞をもつ例は1例もなかった。

このように胃癌組織中に出現する内分泌細胞が、正

表8 胃癌の銀反応と消化管ホルモン免疫染色

銀反応	好銀性	+	+	計
	銀還元性	+	-	
症例数		6	5	11
免疫染色陽性	ガストリン	1	0	1
	モチリン	2	1	3
	グリセニン	5	4	9
	ソマトスタチン	2	4	6
	VIP	0	0	0

図3 胃癌の免疫染色陽性であった11例の内訳



常粘膜腺の内分泌細胞の遺残ないし混入でないことは、進行胃癌で粘膜下層よりも深いところに存在する癌組織の中に、明らかに好銀性ないし上記ホルモンの免疫染色陽性細胞をみとめることによって明らかである。

胃癌についてわれわれが免疫染色を行ったのは、消化管ホルモンについてだけであったが、他の APUD ホルモン例えば ACTH の類が胃癌で作られていたという報告は、これまで全くみとめられない。胃の異所性 ACTH 産生腫瘍の報告例はすべて胃カルチノイドである。これに対して大腸癌では時に ACTH を異所産生することがある。

大腸腫瘍の内分泌細胞

大腸癌における異所性 ACTH 産生について、出村ら²⁰⁾は分化型腺癌例を報告したが、われわれが報告した例²¹⁾は52歳男の管状腺癌で、比較的小型の細胞からなるものであった。電子顕微鏡的に径150~200 μ m の電子密度の高い分泌顆粒をもっており、その形態と大きさから ACTH 顆粒に相当するものと推定した。この症例は組織像の上ではカルチノイドを強く疑ったが、腫瘍組織中にセロトニンを証明しないこと、好銀性細胞をもたないこと、分泌顆粒がすべて丸い小型の

ものばかりであることなどから、最終的には低分化腺癌と診断された。とまれ、このようにカルチノイドの悪性型に近い形態をもった癌が、いわゆる APUD 系ホルモンを異所産生する可能性の高いことはうなずけるところである。ところが前述のように、胃癌における消化管ホルモン含有細胞の免疫組織化学陽性率は、胃腺型よりも腸腺型の方に高い。もともと小腸腺化生は胃粘膜で有名であるが、時として大腸粘膜にも出現する。

大腸粘膜の小腸腺化生に関連し、腺腫や癌で Paneth 細胞に富む例が希にみられ、われわれも4例を検索した(表9)。年齢、部位はいろいろであるが、ポリープは概して大きく径2.5cm以上、良性のものは振り型をなしていた。肉眼像や組織構築は通常の腺腫や癌と全く変わらないが、明らかな Paneth 細胞を沢山含んでいるのが特徴となる。顆粒の大きさ、局在染色性など小腸にみられるものと良く似ており、なかんづく PTAH、コンゴ赤で良く染まる。このような Paneth 細胞の出ているところには、必ずと言って良い位内分泌細胞を証明する(表9)。そのさいグリセニン陽性細胞は粘液をもたないが、Paneth 細胞にはわずかの粘液をもつ。この粘液が小腸型であるが、大腸型であるかは、問題のあるところである。4例における染色結果をみると、腺腫の部分ではグリセニンを3例、ソマトスタチンを2例に証明した。陽性細胞の出現は正常粘膜の態度を反映しているようで、モチリン、VIP およびガストリンは陰性であった。悪性化をみた2例のうち1例は銀反応だけが陽性だけで、他はすべて陰性であった。癌巣では2例中1例に Paneth 顆粒をもっていたが、銀染色および免疫染色のすべてに陰性であった。大腸における Paneth 細胞は、潰瘍性大腸炎などの再生上皮によくみられるが²²⁾²³⁾、時には大腸腫瘍にも出現する²⁴⁾²⁵⁾。この4例のうち2例では腺腫の周りの正常粘膜にも存在していた。一般の腺腫では周りに Paneth 細胞をみないのが普通なので、胃の場合と同じように、小腸腺化生からの腫瘍化を考えさせる。ただし癌細胞に出てくる Paneth 顆粒は細かで、胞体の中に部位を問わず出現し、一般の Paneth 細胞とは性格を異にすることが考えられた。Paneth 細胞は従来からいわれているように lysozyme²⁶⁾²⁷⁾、IgA、IgG を含有し²⁸⁾、内分泌細胞とは別種である。このものをもつ癌は常に分化型腺癌であり、癌細胞の分化の一型式とみられる。

表9 Paneth細胞に富む大腸腫瘍における内分泌細胞

部位 細胞	症例1		症例2			症例3		症例4		
	腺腫	正常	腺腫	癌	正常	腺腫	正常	腺腫	癌	正常
細胞	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+
好銀性	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
銀還元性	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
グリセチン	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
ソマトスタチン	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+
モチリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ガストリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表10 胆嚢腺腫における内分泌細胞

症例	年齢	性病変	銀反応		免疫染色				
			AP*	AF**	Gli ⁺	SOMT ⁺	Mot ⁺	VIP	Gast ⁺
M.O. 51 男		1) 腺腫	+	+	+	+	-	-	+
		2) 癌	-	-	-	-	-	-	-
		正常	+	+	-	+	-	-	-
F.K. 59 男		1) 腺腫	-	-	-	-	-	-	-
		1) 癌	-	-	-	-	-	-	-
		正常	-	+	-	+	-	-	-
H.S. 70 男		腺腫	-	-	-	-	-	-	-
		正常	+	+	-	+	-	-	-

注) *AP: 好銀性 **AF: 銀還元性
 + Gli: グリセチン SOMT: ソマトスタチン, MOT: モチリン,
 Gast: ガストリン

腫瘍型胆嚢腺腫と内分泌細胞

胆嚢にはカルチノイドが知られているが、胆嚢の癌や腺腫における内分泌細胞の出現についてはほとんど記載のないところである。われわれが検索した胆嚢腺腫は3例であるが、そのうち一例51歳男の腺腫だけにグリセチン、ソマトスタチンおよびガストリンをもつ細胞を証明した(表10)。正常の胆嚢粘膜に好銀細胞の存在することは良く知られているが、そこに一致してソマトスタチンが染まった。他の2例では腺腫内に全く内分泌細胞を認めなかったのに、これだけの種類が染まった腺腫の部分に精査すると、Paneth細胞らしいものを見とめ、腸腺型の腺腫と判明した(図4, 5)。この組織型は管状腺腫で、他の例の腺腫が最も普通に見られる乳頭状腺腫で内分泌細胞はおろか、好銀細胞も見とめられなかったのに対して、際立った対照を示した。

Paneth顆粒の本態についてはいまだ未解決のところが多いが、文献上の知見とわれわれの所見を併せてみると、① lysozyme 含有, ② IgA と IgG の含有, ③ 内分泌細胞とは別種, ④ 癌は常に分化型という特徴を

あげることができる。腫瘍内に出現する Paneth 細胞も内分泌細胞とは別種であるが、両者は相伴って出現し、ともに小腸腺化生の方向を裏付ける。胃における腸腺化生やそれからの異型上皮ないし管状腺腫が癌の前駆病変として重視されているからには、大腸や胆嚢の癌の中にも、同じような過程を経て出来たものがある

図4 胆嚢腺腫の腸腺型の部に好銀細胞が散在している(表10の症例 M.O. Grimelius 染色, 弱拡大)

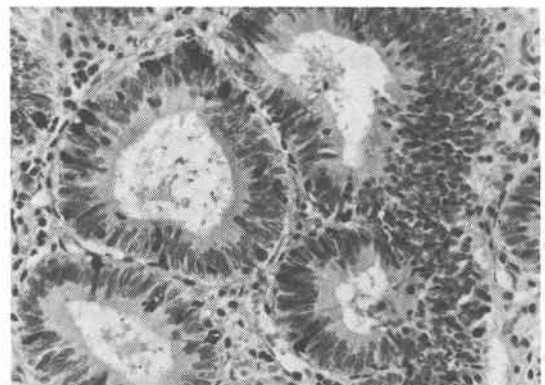
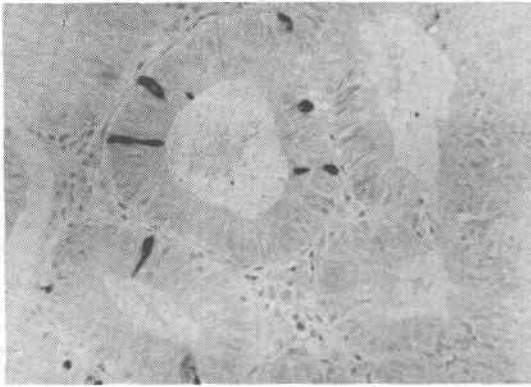


図5 前の図4の連続切片におけるソマトスタチン細胞。(図4と同じ拡大)



らうと推測される。

消化器腫瘍の新展開

胃腸膵内分泌細胞が neural crest 由来を否定され、局所の外分泌細胞や導管上皮と同じく内胚葉系と見なされている今日、消化器の腫瘍を、機能性腫瘍の手法と考え方によって扱うならば、腫瘍の発生や性状、さらには進展に関連して、この分野の病理学に新しい展開を導くことができる。これまで述べて来たのは、消化器腫瘍における細胞の分化や小腸腺化生の現象が中心となった。悪性度の進んだ未熟性癌や退形成癌には、非特異的現象としてのホルモン異所産生例が多くなるのに対して、消化器の腫瘍の特徴をより如実に示しているのは脳・消化管ホルモン含有細胞の証明である。その点内分泌細胞を多く含む小腸腺化生が、単に胃だけでなく大腸や胆嚢においても、癌化の過程に重要な意味をもつものと推定される。

機能性腫瘍に関する近年の研究は、血中における活性物質の証明、組織内含有と放出の証明につづいて、細胞レベルにおける産生の場の追求へと移ってきた。この分野の研究の進歩は、PAP法による組織化学や免疫電顕に関する手技の進歩に負うところ大である。その最も肝腎のところは、信頼度の高い免疫血清にある。その点に関しわれわれの行っている協力研究の成果は貴重なものであると信じている。

本研究に用いた脳・消化管ホルモン免疫血清を快く提供して頂いた静岡薬科大学薬品生物学教室の矢内原昇教授と、東北大学第2内科教室の毛利虎一博士に厚く御禮申し上げる。材料のしゅう集と形態学的検索には東北大学第2病理学教室の山田修司、森永正二郎、大谷明夫の諸氏の協力に負うところ大であった。またこの講演の機会を与えられ、

教室員を派遣して応援して頂いた中村卓次会長に深甚な謝意を捧げる。

本研究には文部省科学研究費補助金の援助をうけた。

文 献

- 1) 笹野伸昭：ホルモン産生腫瘍の病理。石川七郎，笹野伸昭，井村裕夫編，ホルモン産生腫瘍。東京，医学書院，1977，p27-44
- 2) 笹野伸昭：異所性ホルモン産生腫瘍。吉村不二夫，川上正澄，井村裕夫，東條伸平編。内分泌学。東京，南山堂，1978，p279-288
- 3) 笹野伸昭，若狭治毅，木村伯子ほか：パラニューロンの腫瘍。神研の進歩 23：804-818，1979
- 4) 毛利虎一，丸山武夫：スナネズミの下垂体後葉ADH含量について。日本生物学雑誌 42：84，1980
- 5) 矢内原昇，矢内原千鶴子，松本智明ほか：グルカゴンの生理と臨床，最近の進歩グリセチンおよびプログルカゴン。最新医 36：2334-2341，1981
- 6) Yanaihara, N., Yanaihara, C., Nagai, K. et al.: Motilin-like immunoreactivity in porcine, canine, human and rat tissues. Biomedical Research 1: 76-83, 1980
- 7) Yanaihara, C., Yanaihara, N., Shimizu, F., et al.; A new type of gastrin derivative and its use for production of central region-specific anti-gastrin sera. Biomedical Research 1: 242-247, 1980
- 8) Yanaihara, C., Sakaguchi, M., Mochizuki, T., et al.: Immunoreactive VIP (vasoactive intestinal polypeptide) in canine intestinal mucosa and muscle. Biomedical Research 1: 449-455, 1980
- 9) Ibata, Y., Watanabe, K., Kinoshita, H., et al.: Dopamine and α -endorphin are contained in different neurons of the arcuate nucleus of hypothalamus as revealed by combined fluorescence histochemistry and immunohistochemistry. Neuroscience Letters 17: 185-189, 1980
- 10) 山口正人，森永正二郎，渡辺 至ほか：内分泌と代謝をめぐるCPC (124)，hCG産生hepatoblastoma。医のあゆみ 114：1017-1026，1980
- 11) Pages, A.: Cancer médullaire à stroma amyloïde et système endocrinien diffus (S.E.D.). Annales d'Endocrinologie 35: 469-479, 1974
- 12) 藤田恒夫：パラニューロンとは何か。ホルモンとは何か。神研の進歩23：617-626，1979
- 13) Le Douarin, N.: Migration and differentiation of neural crest cells. Current Topics in Developmental Biology 16: Neural Development. part II: 31-85, 1980
- 14) Soga, J. and Tazawa, K.: Pathologic analysis of carcoids. Histologic reevaluation of 62

- cases. *Cancer* 28 : 990—998, 1971
- 15) 曾我 淳：いわゆる Apudoma と消化管 Carcinoid (Urgut Endocrinoma), *臨科学* 13 : 1362—1369, 1977
 - 16) Ravazzola, M., Spierstein, A., Moosy, A. J., et al. : Glicentin immunoreactive cells: Their relationship to glucagon-producing cells. *Endocrinology* 105 : 499—508, 1979
 - 17) 大根田昭, 大概昌夫, 藤谷 浩ほか：内分泌と代謝をめぐる CPC (103), 経過中にグルカゴノーマ症候群に移行した悪性インスリノーマ. *医のあゆみ* 107 : 175—189, 1978
 - 18) 笹野伸昭, 福田多禾男：膵内分泌細胞の起源, 胆と膵 2 : 69—73, 1981
 - 19) 田原栄一, 井藤久雄, 嶋本文雄ほか：胃スキルスと内分泌細胞との関係—とくに癌細胞のガストリン産生について. *医のあゆみ* 113 : 248—250—1980
 - 20) 出村 博, 須田俊宏, 小田桐恵美ほか：分化型大腸腺癌によった異所性 ACTH 症候群の 1 例. *日臨* 34 : 1476—1481, 1976
 - 21) Miura, K., Demura, H., Sato, E., et al. : A case of ACTH-secreting cancer of the colon. *JCEM* 31 : 591—595, 1970
 - 22) Watson, A.J. and Roy, A.P. : Paneth cells in the large intestine in ulcerative colities. *Journal of Pathology and Bacteriology* 80 : 309—316, 1960
 - 23) Symonds, D.A. : Paneth cell metaplasia in diseases of the colon and rectum. *Archives of Pathology* 97 : 343—347, 1974
 - 24) Gibbs, N.M. : Incidence and significance of argentaffin and paneth cells in some tumors of the large intestine. *J. Clin. Path* 20 : 826—831, 1967
 - 25) Shonsha, S. : Paneth cell-rich papillary adenocarcinoma and a mucoid adenocarcinoma occurring synchronously in colon: a light and electron microscopic study. *Histopathology* 3 : 489—501, 1979
 - 26) Philipp, U., et al. : Identification of neoplastic Paneth cells in an adenocarcinoma of the stomach using lysozyme as a marker, and electron microscope. *Virchow Arch. A Path Anat and Histol* 386 : 107—116, 1980
 - 27) Reitamo, S., et al. : Lysozyme in neoplastic Paneth cells of a jejunal adenocarcinoma. *Acta Path microbial Scand Sect A* 89 : 165—168, 1981
 - 28) Rodning, C.B. et al. : Immunoglobulins within human small intestinal Paneth cells. *Lancet* 1 : 984—987, 1976