

p53癌抑制遺伝子蛋白の発現をみた盲腸カルチノイドの1例

滋賀医科大学第1外科学教室, 同 第1病理学教室*, 国立奈良病院外科**

梅田 朋子 稲葉征四郎** 近藤 雄二** 土屋 邦之**
川合 寛治** 荻野 敦弘** 片野 智子** 上田 泰章**
九嶋 亮治* 服部 隆則* 小玉 正智

消化管内分泌細胞腫瘍は生物学的性状の極めて異なる低悪性度の古典的カルチノイドと高悪性度の内分泌癌 (endocrine cell carcinoma; ECC) に分類されている。両者の鑑別は組織学的異型度の相違に基づいて行われるが、しばしば困難である。ECC はしばしば十二指腸、直腸や胆道系に発生するが、盲腸原発は極めてまれである。我々は、盲腸に原発したと思われる ECC の1症例を経験した。症例は、70歳の女性。既往歴は虫垂炎にて虫垂切除術を施行されていた。イレウス症状にて来院し、注腸にて盲腸に3cm 大の apple core sign を認め、右半結腸切除術を施行した。病理組織学的には、endocrine cell carcinoma, mixed type, combined oat cell carcinoma with squamous cell and adenocarcinoma と診断された。また、p53遺伝子蛋白の染色は、古典的カルチノイド7例がすべて陰性であったのに対して、本症例は強陽性を示した。ECC の診断において p53蛋白染色が有用である可能性が示唆された。

Key words: endocrine cell carcinoma, carcinoid tumor of cecum, p53

I. はじめに

近年、消化管内分泌細胞腫瘍は生物学的性状の極めて異なる低悪性度の古典的カルチノイドと内分泌細胞癌に分類されている¹⁾²⁾。両者の鑑別は組織学的異型度の相違に基づいて行われるが、しばしば困難である。今回われわれは内分泌細胞腫瘍の発生が極めてまれな盲腸に原発したと思われる症例を経験し大腸癌の発癌機構において注目されている p53遺伝子蛋白³⁾⁴⁾の免疫染色陽性所見を得たので、若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患者: 70歳, 女性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 1943年, 虫垂炎にて虫垂切除術を施行された。1985年左乳癌にて非定型乳房切断術を施行された。この時 n0であった。1986年甲状腺腫摘出術を施行された。

現病歴: 1991年2月頃より心窩部痛あり, 近医受診し便潜血陽性および貧血を指摘された。その後心窩部痛, 右下腹部痛, 食欲不振が持続するため紹介入院と

なった。

入院時所見: 右下腹部に虫垂切除術痕あり。同部に直径約5cmの硬い腫瘍を触知し, 圧痛を認めた。心窩部にも圧痛をみとめ, 肝臓を季肋窩に2横指触知した。ウイルヒョウリンパ節の腫大は認めなかった。腹水も認めなかった。

入院時検査所見: 白血球数の増加, 貧血を認めた。tissue polypeptide antigen (TPA), carbohydrate determinant 19-9 (CA19-9) の増加を認めた (Table 1)。

注腸造影 X線検査所見: 盲腸に直径約3cmの Apple core sign を認めた (Fig. 1)。

腹部エコー所見: 右下腹部に低エコーの mass

Table 1 Laboratory data on admission

RBC	404×10 ⁴ /mm ³	T. Bil	0.5 mg/dl
Hb	8.3 g/dl	Cho	173 mg/dl
Ht	27.0 %	BUN	17.3 mg/dl
WBC	13,900/mm ³	CEA	1.7 ng/ml
TP	7.1 g/dl	TPA	740 U/l
Alb	3.0 g/dl	CA19-9	570 U/ml
GOT	39 IU/l	αFP	5.1 ng/ml
GPT	12 IU/l	ESR	32 mm/hr
ALP	329 IU/l	Occult fecal blood	+

<1995年6月14日受理>別刷請求先: 梅田 朋子

〒520-21 大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学第1外科学教室

Fig. 1 A barium enema before operation. Shows an apple core sign at the cecum.

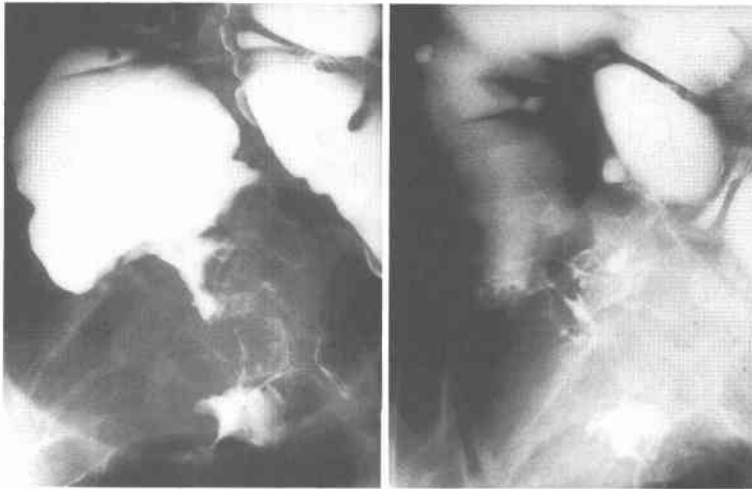
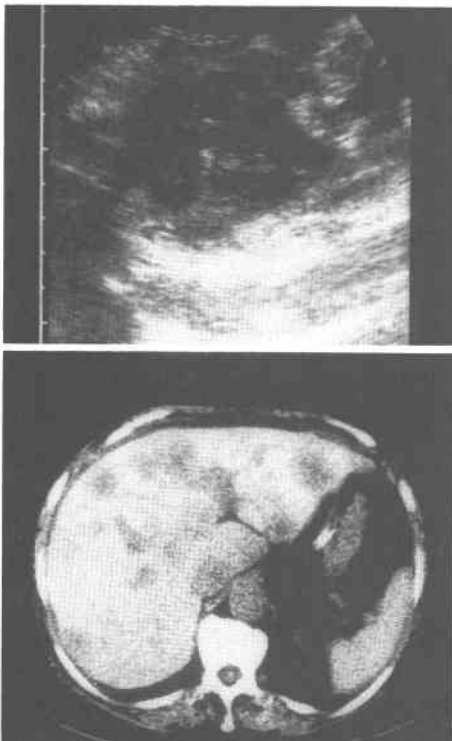


Fig. 2 (above) An abdominal US shows a large low echoic mass lesion. (below) An abdominal CT shows multiple low density metastatic lesions of liver.



lesion を認めた (**Fig. 2** above).

CT 所見：肝臓に多発性の low density area を認めた (**Fig. 2** below).

手術所見：開腹時盲腸に腫瘤を認め横行結腸に直接浸潤していた。腹膜播種，多発性肝転移，肝腫大，所属リンパ節の腫大を認めた。大腸癌取扱い規約⁵⁾によると，S3，N4，P3，H3，Stage IV であった。

摘出標本：病巣は Bauhin 弁を巻き込んでほぼ全周性に存在していた。不整型で，多彩な浅い陥凹病変を示し，その中に多数のさらに強い潰瘍病変を持っていた。腫瘍の大きさは9×9cm であった。粘膜面が正常と思われた部分にも，粘膜下に島状に病巣を認めた。病巣は深部に進展し，横行結腸へ直接浸潤していた (**Fig. 3**)。

病理組織診断：肺の小細胞癌に類似する組織像が優勢であった (**Fig. 4**)。すなわち，大型濃染性で類円形から紡錘形の核をもち，胞体の乏しい細胞が胞巣状・索状に配列していた。細胞分裂像や壊死像を多数認めた。一部に扁平上皮への分化や腺管構造を認めた。渡辺の分類¹⁾にしたがって endocrine cell carcinoma, mixed type, combined oat cell carcinoma with squamous cell and adenocarcinoma と診断した。

免疫組織化学：クロモグラニン A 染色，neuron specific enolase (NSE) 染色および p53 遺伝子産物染色を施行した。クロモグラニン A と NSE は Lipshaw/日本ターナー社から供与されたモノクローナル抗体を使用し，Avidine-biotinylated peroxidase com-

Fig. 3 Macroscopic findings of the resected specimen (left) and its schematic illustration (right). The tumor is 9.0×9.0cm in size. One margin of the tumor corresponds to Bauhin's valve. The tumor has multiple excavated lesions and directly invades the transverse colon.

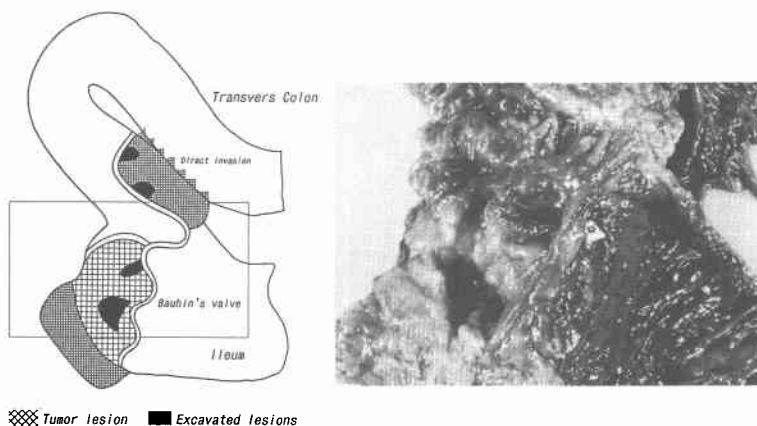
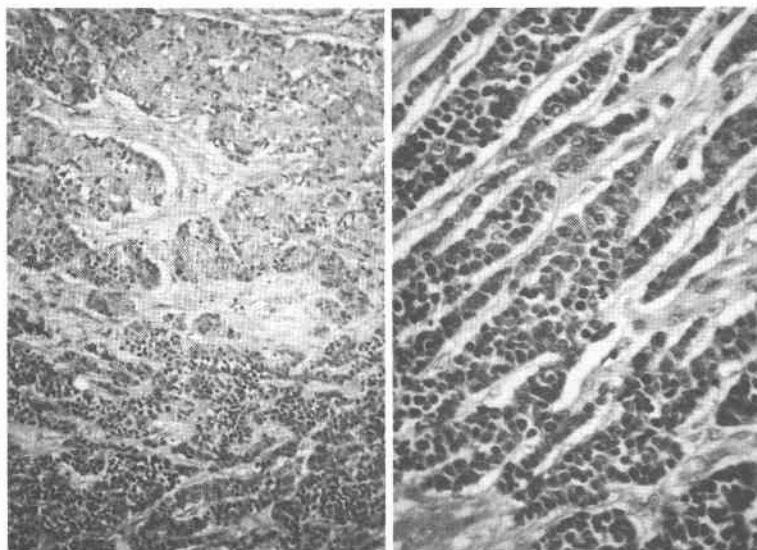


Fig. 4 Microscopic findings of the tumor (left; H.E. ×25, right; H.E. ×50). Relatively uniform tumor cells with hyperchromatic nuclei are arranged in a solid nest and trabeculae.

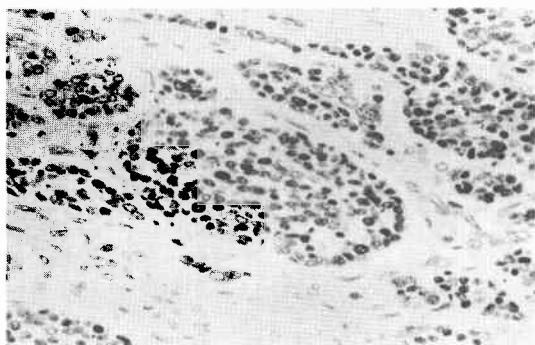


plex method (ABC) 法にて染色した。p53染色は DAKO 社の DO7抗体を用い、ABC 法にて染色した。その結果、多くの腫瘍細胞の胞体がクロモグラニン染色と NSE 染色に陽性を示し、p53染色では多くの腫瘍細胞核が染色された (Fig. 5)。

術後経過：術後血液中のセロトニン、ヒスタミン、ガストリン、尿中5-hydroxyindole-acetic acid (5-

HIAA)などを測定したが、血中ヒスタミン値の異常高値を認めるのみで、ほかは全く正常値であった。カルチノイド症候群と思われる発作性の顔面紅潮、腹痛、嘔吐を認めた。また、5-fluorouracil、ソマトスタチンアナログなどによる治療は全く無効であり、急速な肝腫大、肝不全によって術後44日目に死亡した。

Fig. 5 Most nuclei of tumor cells are positive for p53 protein homogeneous.



III. 考 察

本症例は極めて不良な術後経過と病理組織診断から、虫垂切除術後の盲腸を原発に発生した、肝転移を伴う、endocrine cell carcinoma (以下、ECC) と診断された。渡辺らは、消化管内分泌細胞腫瘍の中で特に強い核異型や分裂像を示し、脈管侵襲、転移の高率なものを従来の古典的なカルチノイドと区別して、ECC と分類している¹⁾。

ECC は隆起型、膨張潰瘍型に発育し、原発巣は大型(30~60mm)で深達度は漿膜下層、漿膜にいたることが多く、転移を認め、腺癌と合併することが多いといわれている。また、組織所見の特徴は、弱好酸性細胞質と染色質に富み、核小体の鮮明~不鮮明な、小~大型(一般に約7.5~12.5 μ m 径)で円形~多形の核と多数の分裂像を示す内分泌細胞が、大結節状ないしシート状に増殖するものとされている。古典的なカルチノイド腫瘍では核分裂像はほとんど見られない。古典的なカルチノイドと ECC の組織学的鑑別は核の異型度や分裂像の出現頻度によって行うが、両者の鑑別は、しばしば困難である。

消化管カルチノイド腫瘍の部位別発生頻度は、日本人では直腸、十二指腸、胃に多く、米国人では虫垂、直腸、小腸に多い²⁾といわれる。1986年3月現在の本邦における登録で、盲腸カルチノイドは消化管カルチノイド882例中15例(1.7%)⁶⁷⁾と非常に小さいものである。ECC においても、渡辺¹⁾、岩淵ら²⁾の報告では十二指腸と下部直腸に限られており、我々の検索範囲では十二指腸、直腸、胆道系に発生した報告のみで、本症例のように、盲腸に発生したものは認めなかった。従

来より、カルチノイドは低悪性度の腫瘍とされてきたが、2.0cm以上の大きさをもつカルチノイドは転移率が高く、悪性度が高いといわれてきた^{61~63)}。このような症例のなかにも ECC と分類されるべき症例が含まれているものと思われる。

近年、大腸癌の発生・進展に p53 癌抑制遺伝子が強く関与しており、p53 蛋白の異常発現が生物学的悪性度の指標となるものとして注目されているが、消化管内分泌細胞腫瘍に関する報告はほとんど見られない。本症例では多くの腫瘍細胞に p53 蛋白の異常発現を認めたが、滋賀医科大学第1病理学教室において、最近検索した、古典的なカルチノイドに分類される7症例(男:女=4:3, 平均年齢58.8歳)を同じく p53 抗体で染色したところ、いずれも陰性であった。本症例は、ECC の発生には通常の大腸腺癌と同様、p53 遺伝子の異常が関与していることを示唆した。また、古典的カルチノイドとの鑑別に p53 染色が有用であると考えられた。現在 ECC と古典的カルチノイドの症例を増やして検討中である。

稿を終るにあたり、病理組織染色および撮影において国立奈良病院病理検査科の松山友彦技師に、また診断において奈良県立医科大学第2病理学教室の今井俊介先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 渡辺英伸: 腸のカルチノイド腫瘍. 胃と腸 24: 953-858, 1989
- 2) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 野田 裕ほか: 腸カルチノイドの病理. 胃と腸 24: 869-882, 1989
- 3) 森 武貞, 森元秀起: 消化器癌と癌抑制遺伝子 p-53. Biother 5: 1621-1633, 1991
- 4) 宮本美知子, 矢ノ下玲, 小西元子ほか: 多段階発癌過程における p-53 遺伝子異常の意義. 実験医 10: 964-968, 1992
- 5) 大腸癌研究編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 1994
- 6) 曾我 淳: 大腸カルチノイドの診断と治療. 癌と化療 3: 2318-2324, 1986
- 7) 石川 勉, 大村卓味, 縄野 繁ほか: 悪性腫瘍性疾患カルチノイド. 臨放線 35: 1297-1303, 1990
- 8) Charles GM, William GS, Malcolm BD et al: Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. Cancer 14: 901-912, 1961
- 9) Kuiper DH, Gracie WA, Pollard HM: Twenty years of gastrointestinal carcinoid. Cancer 25: 1424-1430, 1970

Carcinoid Tumor of the Cecum with Expression of p53 Gene Product

Tomoko Umeda, Saishiro Inaba**, Yuji Kondo**, Kuniyuki Tsuchiya**, Kanji Kawai**,
Atsuhiko Ogino**, Tomoko Katano**, Yasuaki Ueda**, Ryouji Kushima*,
Takanori Hattori* and Masashi Kodama

The First Department of Surgery, The First Department of Pathology*, Shiga
University of Medical Science
Department of Surgery, National Nara Hospital**

It has recently been emphasized that endocrine cell tumors arising in the digestive tract should be classified into classical carcinoid of low grade malignancy and endocrine cell carcinoma (ECC) of high grade malignancy. Although the differential diagnosis is based on histological atypia, it is often difficult. Many ECCs have been reported to arise in the duodenum, lower colon and biliary duct. A rare case of ECC arising in the cecum is reported. A 70-year-old woman was admitted to the hospital complaining of abdominal discomfort. She had an appendectomy when young. Barium enema revealed an apple core sign up to 3 cm at the cecum, and CT scan showed multiple metastatic lesions in the liver. We performed a right hemicolectomy to release the ileus. Histological study showed endocrine cell carcinoma, a mixed type combining oat cell carcinoma resembling small cell carcinoma of the lung with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Most tumor cell showed strong positivity for p53 protein, whereas 7 classical carcinoid tumors studied showed no positivity. p53 protein stain is suggested to be useful in the differential diagnosis of ECC and classical carcinoid.

Reprint requests: Tomoko Umeda The First Department of Surgery, Shiga University of Medical
Science
Seta Tsukinowa, Ohtsu, 520-21 JAPAN
