

直腸腺内分泌細胞癌の1例

—病理免疫組織学的検討を中心に—

中尾美也子¹⁾²⁾³⁾ 古川明日香¹⁾ 吉村 未央¹⁾ 野中 隆²⁾ 黨 和夫²⁾
柴田良仁²⁾ 岩永 彩³⁾ 豊岡辰明³⁾ 内藤 慎二³⁾

IRYO Vol. 62 No. 5 (296-301) 2008

要 旨

消化管の内分泌細胞癌はきわめてまれな腫瘍で、早期から転移を示すなど悪性度が高く予後不良の腫瘍であるが、病巣の中にさらに腺癌成分を有するものは腺内分泌癌と呼称される。今回、直腸の腺内分泌細胞癌の1例を経験したので病理組織学的検討を中心に報告する。症例は68歳、男性。排尿困難を主訴に近医泌尿器科を受診。直腸診にて下部直腸の腫瘍を指摘され国立病院機構嬉野医療センター（当院）消化器科紹介となった。大腸内視鏡では肛門輪より約4 cmの部位に腸管腔の2/3周を占める比較的境界明瞭な硬い隆起性の腫瘍性病変が認められ生検を施行、adenocarcinomaの診断にて摘出手術が行われた。腫瘍組織は、3×5 cm大、中心に潰瘍を形成する低隆起性病変で、断面は灰白色調充実性であった。組織学的には不明瞭な腺管様構造（リボン状構造）を示しながら充実性、胞巣状に増殖、浸潤するcarcinomaで、表層部ではgoblet cellに類似した細胞形態を示していた。腫瘍細胞は、免疫組織化学にてepithelial membrane antigen (EMA) (+), keratin (+), AE1/AE3 (+), Neuron-specific enolase (NSE) (-), chromograninA (-), carcinoembryonic antigen (CEA) (+), S-100 (+), gastrin (-), calcitonin (-), Alpha-fetoprotein (AFP) (+), somatostatin (+), synaptophysin (+/-), CD56 (-), p53 (-), Ki-67 (focal+)を示した。以上の所見からadenoendocrine cell carcinomaと診断した。

キーワード 直腸腺内分泌細胞癌, 内分泌細胞癌, CEA, somatostatin, α -fetoprotein

はじめに

消化器の内分泌細胞癌 (Endocrine cell carcinoma) は肺の小細胞癌に相当する腫瘍で、内分泌細胞から構成され、急速に発育して、早期より脈管侵襲と転移をきたす予後不良の高悪性度癌である¹⁾。発生頻度は低く、胃癌の0.1-0.4%前後、大腸癌の0.2%前後と考えられている²⁾。また、病巣の粘膜内に腺癌組織をとまなう場合には腺内分泌細胞癌

(Adenoendocrine cell carcinoma) と呼称されるが³⁾、今回、直腸の腺内分泌細胞癌の1例を経験したので、病理組織学的検討を中心に、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：68歳男性
主 訴：排尿困難

国立病院機構嬉野医療センター 1) 研修医, 2) 外科, 3) 病理
別刷請求先：内藤慎二 国立病院機構嬉野医療センター 教育研修部 〒843-0393 佐賀県嬉野市嬉野町大字下宿丙2436
(平成19年10月1日受付, 平成20年1月18日受理)

A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Rectum: Histopathological Examination with Immunohistochemical Analysis

Miyako Nakao¹⁾²⁾³⁾, Asuka Furukawa¹⁾, Mio Yoshimura¹⁾, Takashi Nonaka²⁾, Kazuo Tou³⁾, Yoshihito Shibata²⁾, Aya Iwanaga³⁾, Tatsuaki Toyooka³⁾ and Shinji Naito³⁾

Key Words: adenoendocrine cell carcinoma, endocrine cell carcinoma, CEA, somatostatin, α -fetoprotein

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：排尿困難を自覚し近医泌尿器科を受診，直腸診にて腫瘤を指摘され，当院消化器科へ紹介となった。大腸内視鏡検査により肛門より直腸にかけて腸管腔の2/3周を占める発赤をとまなう易出血性の隆起性腫瘍性病変が認められ生検を行った。Group 5, adenocarcinoma の病理診断にて外科に転科，腹会陰式直腸切断術+側方郭清D2を施行した。術中腹腔内洗浄細胞診は陽性であり，術後は化学療法（FOLFOX4 3クール）と放射線療法を行った。現在，外来にてfollow up中であるが，再発や転移は認められていない。

入院時検査所見

血液：WBC6540/ μ l, RBC440 $\times 10^4$ / μ l, Hb14.5 g/dl, Ht42.8%, Plt31.0 $\times 10^4$ / μ l,

生化学：TP7.4g/dl, T-Bil0.4mg/dl, AST20IU/l, ALT20IU/l, ALP230IU/l, γ -GTP21IU/l, LDH204IU/l, T-cho121mg/dl, BUN10.7mg/dl, Cre0.62mg/dl, Na144mEq/l, K4.0mEq/l, Cl104mEq/l, Amy106IU/l, Glu92mg/dl, CRP0.02mg/dl,

腫瘍マーカー：CA19-9 11.6U/ml, CEA3.39ng/ml

以上，特記すべき異常値は認められなかった。

病理所見および免疫組織化学所見

術前の生検標本では，管腔形成に乏しい充実性増殖を示す低-中分化の腺癌の組織像が認められた (Fig. 1).

手術により摘出された腫瘍組織は，肉眼的に3 \times 5 cm大で中心に潰瘍を形成する低隆起性病変で (Fig. 2)，断面は腸管壁全層にわたり灰白色調，充実性であった (Fig. 2 inset)。標本は10%中性ホ

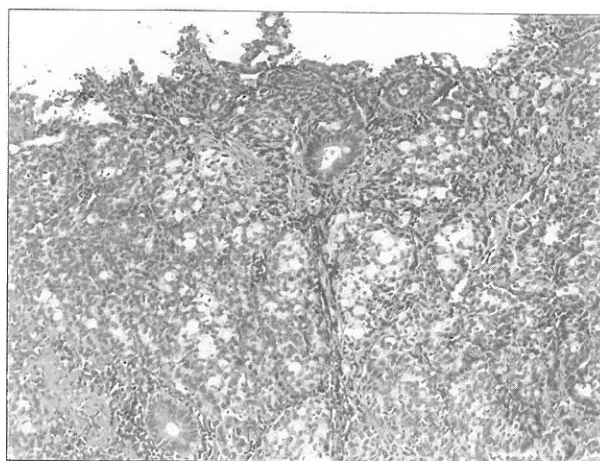


Fig. 1 Histology of the biopsied specimen: Adenocarcinomas with solid and acinar growth patterns is observed.

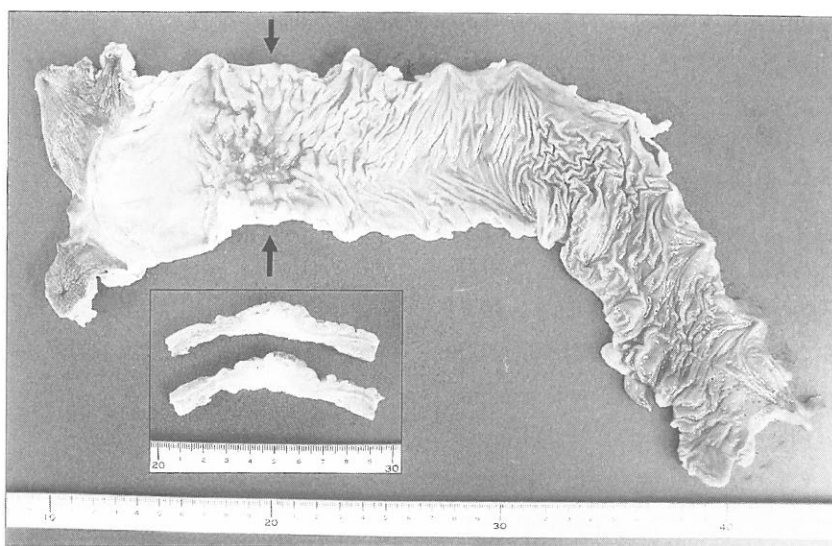


Fig. 2 Gross appearance of the tumor: Ulcerated tumor with heaped-up margin is seen in the resected rectum. (arrow) The cut section shows the tumor is white yellow in color and the solid proliferation. (inset)

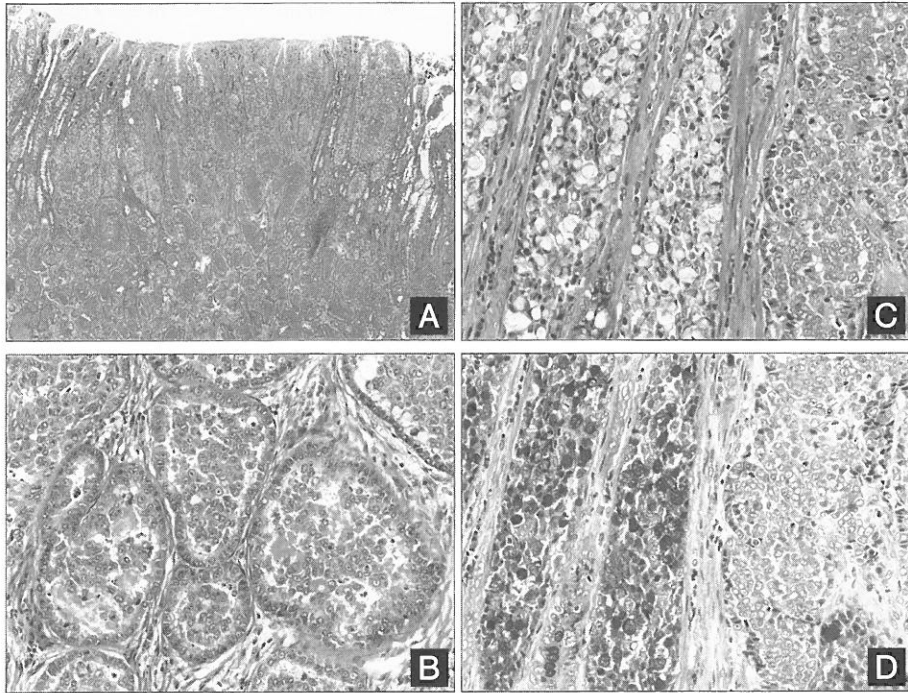


Fig. 3 Histology of the adenoendocrine carcinoma in surgical specimen : Low-power view of the tumor demonstrates that the tumor infiltrates and extends into from mucosa to adventia (A). High-power of the tumor shows solid, ribbon-like, and acinar growth patterns (B). (hematoxylin and eosin staining x40) Goblet cell-like cells with PAS-positive mucin are present in a part of tumor (C,D). (hematoxylin and eosin staining / Periodic acid Schiff staining x100)

ルマリン固定後、パラフィン包埋され、hematoxylin and eosin (HE) 染色、特殊染色および免疫組織化学用に $3\ \mu\text{m}$ に薄切された。免疫組織化学は avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い、deaminobenzidine (DAB) で発色し観察した。HE 染色では、腫瘍組織は充実性、胞巣状の増殖を示し、不明瞭な腺管様構造 (リボン状構造) を呈していた (Fig. 3 A, B)。また、表層部の一部の腫瘍細胞は PAS 陽性の粘液を含有し goblet cell に類似した細胞形態を示していた (Fig. 3 C, D)。主体となる腫瘍細胞は好酸性の明瞭な核小体を有する明るい核と広い胞体を有し、多くの mitosis が観察された。腫瘍細胞は免疫組織化学にて、epithelial membrane antigen (EMA) (+) (Fig. 4 A), keratin (+) (Fig. 4 B), AE 1 / AE 3 (+), neuron-specific enolase (NSE) (-), chromogranin A (-), carcinoembryonic antigen (CEA) (+) (Fig. 4 C), S-100 (+) (Fig. 4 D), gastrin (-), calcitonin (-), alpha-fetoprotein (AFP) (+) (Fig. 4 E), somatostatin (+) (Fig. 4 F), synaptophysin (+/-), CD56

(-), p53 (-), Ki-67 (focal+) であり、特殊染色 Grimelius 染色は (-) であった (Fig. 4)。以上の結果より、腫瘍組織は腺内分泌細胞癌で、中等度の間質線維性成分を有し (間質量)、周囲との境界がやや不鮮明 (浸潤増殖様式 INF)、漿膜を有しない直腸において固有筋層を超えて浸潤し (壁深達度)、切除断端 (PM, DM, RM) には腫瘍組織は認められなかったが、リンパ節 (N) には転移が認められたことから、病理学的に adenoendocrine cell carcinoma of rectum, intermediate type, INF b, pA, ly 3, v 3, pPM 0, pDM 0, pRM 0, pN(+) [n251 (+) (23/23), n252 (+) (1/6), n253 (0/4), n272 (0/0), n282 (-) (0/2)] と診断し報告した。

考 察

消化管原発の内分泌腫瘍は、1907年 Oberndorfer らが、異型の弱い予後良好な小腸腫瘍をカルチノイド腫瘍と称したことにはじまる³⁾。その後カルチノ

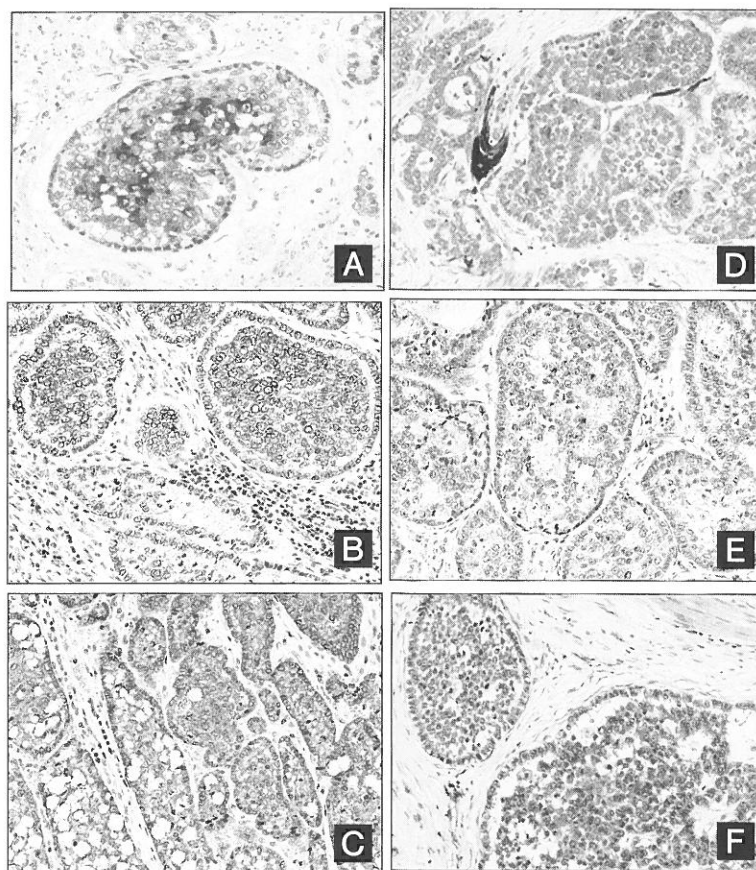


Fig. 4 Immunohistochemistry of the tumor : EMA (A), keratin (B), CEA (C), S-100 (D), AFP (E) and somatostatin (F) staining are positive in the tumor cells. (DAB colorization x100).

イド腫瘍の概念はホルモン産生性癌腫へと変遷し、近年では消化管原発で内分泌細胞から構成される癌腫を消化管内分泌腫瘍と称している⁴⁾。消化管内分泌腫瘍は、組織学的に毛細血管に富む繊細な間質をともしない、腫瘍性内分泌細胞の充実性あるいは索状、ロゼット状、腺房胞巣状の増殖から成り、比較的悪性度の低いカルチノイド腫瘍と高悪性度の内分泌細胞癌に大別される¹⁾⁵⁾⁶⁾。また、内分泌細胞癌では、病巣の粘膜内に腺癌が認められることが多く、このような場合には腺内分泌細胞癌と呼称される¹⁾。1978年、Gouldらは、光学顕微鏡学的に small cell undifferentiated carcinoma と診断された大腸未分化癌4例に対し、電子顕微鏡学的、生化学的検討を行い、内分泌細胞への分化を示すものを neuroendocrine carcinoma と表現した⁷⁾。それ以降、大腸未分化癌の中で肺の小細胞癌に類似し電子顕微鏡学的に内分泌顆粒が証明されたきわめて予後不良な腫瘍に対し内分泌細胞癌と表現されるようになり、独立した疾患群として認識されるようになった。大腸内分泌細

胞癌は、その発生頻度が原発性大腸癌の0.2%前後ときわめてまれであり、早期より脈管侵襲やリンパ節転移をきたしやすく悪性度の高い癌である¹⁾。田崎らの大腸内分泌細胞癌54例の報告⁸⁾によれば、男女比は1:1、発症年齢は平均60.7歳、部位は直腸31例、上行結腸10例、横行結腸7例、虫垂、盲腸、肛門管、各2例であり、また壁深達度では87.1%がssあるいはa1以上で、リンパ管侵襲、静脈侵襲はそれぞれ94.3%、91.2%、リンパ節転移は84.3%、さらに発見時、48%の症例で肝転移を認め、11.9%に腹膜転移が認められるなど、高い悪性度を示す予後不良な腫瘍として報告されている。本腫瘍は直腸に位置し、脈管侵襲、リンパ節転移が著明で、深達度はpA、また術中の腹腔内洗浄液細胞診において腫瘍細胞が陽性であるなど、過去の報告と一致する高い悪性度と予後不良を示唆する所見が認められ、今後の嚴重な follow up が必要と考えられた。

内分泌細胞癌の診断は、神経内分泌細胞への分化を免疫組織化学的、あるいは電子顕微鏡学的に確認

し、さらにカルチノイド腫瘍と鑑別することで確定する場合が多い⁹⁾。HE染色での特徴的な細胞像や胞巣形態から内分泌細胞腫瘍が疑われた場合には、鍍銀染色 (Grimelius 染色, Fontana-Masson 染色) による内分泌顆粒の証明や免疫染色による神経内分泌マーカー [NSE, protein gene product 9.5 (PGP 9.5), chromogranin A, endocrine granule constituent, synaptophysin, Leu 7 等] の証明, 電子顕微鏡による内分泌顆粒の確認が診断を確実にする¹⁾。さらに確定した後, カルチノイド腫瘍との鑑別を行うが, 内分泌細胞癌は免疫染色で p53 の過剰発現が約 50%, Ki-67 が 20-50% にみられ, 細胞増殖率が高いと報告されており⁹⁾, これらの発現頻度が低いカルチノイド腫瘍との鑑別に有用である。また, 組織細胞学的な鑑別に関しては N/C 比, 核の大きさと多形性, 異型性, 核分裂の多さ, 胞巣形態, 脈管侵襲, 壊死巣に注目することが重要である¹⁹⁾。本腫瘍は電子顕微鏡による内分泌顆粒の確認は行っていないが, 免疫組織化学の結果は, somatostatin (+), AFP (+), S-100 (+), synaptophysin (+/-) で, 組織学的には腺管形成に乏しいものの, 多数の CEA 陽性細胞から成り, 表層の一部では goblet cell の細胞形態を示すなど内分泌細胞と腺細胞の両方の成分から構成されていた。また, p53 蛋白は陰性であったが, Ki-67 陽性で, 高い N/C 比と多数の核分裂像を示し, 著明な脈管侵襲, 神経周囲浸潤といった高悪性度を示唆する所見が認められ内分泌細胞癌, 腺内分泌細胞癌と考えられた。

内分泌細胞癌の組織発生経路に関しては, ①先行した粘膜内高・中分化型管状腺癌から発生, ②先行したカルチノイドから発生, ③消化管上皮の幹細胞から発生, ④消化管上皮の幼若内分泌細胞から発生の 4 経路が主として考えられ, ①が最も多いとされている¹⁴⁾¹⁰⁾⁻¹³⁾。本腫瘍は, 充実性, 胞巣状に増殖, 浸潤する比較的小型類円形の腫瘍細胞から成り, 腺腔形成には乏しいものの, 粘膜表層部では goblet cell 様の組織形態を示すことから, その発生経路は, ①に示すように先行した腺癌を発生母地とし, その増殖, 浸潤過程の中で内分泌細胞への分化をとりながら腺内分泌細胞癌の形態をとった可能性が高いと考えられる。goblet cell の形態を示す carcinoid tumor, goblet-cell carcinoid について, 岩下らは¹⁴⁾, その生物学的態度からカルチノイドとするよりも癌とする立場を推奨しており, goblet cell carcinoma with silver-positive cells と呼称したいと報告して

いる。さらに goblet-cell carcinoid は adenocarcinoid tumors として併記され, poorly differentiated adenoendocrine carcinoma (argentaffin cell adenocarcinoma) に類似した組織像を示すことが記されている¹⁵⁾。組織発生経路の観点からは, goblet-cell carcinoid (carcinoma) も腺癌を発生母地とし, 内分泌細胞への分化を介して形成されると推測されていることから¹⁾, 本腫瘍は, 消化管内分泌細胞腫瘍の位置づけとしても, 腺内分泌細胞癌と goblet cell carcinoma のいずれかに属すると考えられ, 今回 goblet cell 領域が非常に少なく, CEA 陽性の腺癌成分と somatostatin 陽性の内分泌細胞成分が多くを占めた (それぞれ約 30%-50%) ことから腺内分泌細胞癌と診断した。腺内分泌細胞癌は肉眼的に隆起型-潰瘍限局型であることが多いが, これは内分泌細胞癌が腺癌の粘膜深部から粘膜下層を主座に膨張性に増殖して粘膜下腫瘍様腫瘤を形成するとともに隆起部が崩壊をおこすためと考えられており¹⁾, 本腫瘍の肉眼形態も潰瘍隆起型でありこれと一致するものであった。

結 語

今回, 直腸原発の腺内分泌細胞癌の 1 例を報告した。腺内分泌細胞癌はその表層部で管状腺癌や絨毛腺腫, 腺管絨毛腺腫の形態を示す場合が多く, 術前生検では腺腫あるいは腺癌の病理診断となり, 腺内分泌細胞癌の診断に至らない場合もある。しかしながら, 腺内分泌癌は通常の腺癌に比べ, 肉眼所見以上に脈管侵襲や転移など高い悪性度を示すことから, 大腸生検で, 腺腔形成に乏しい充実性, 胞巣状の内分泌細胞様組織形態の混在を認めた場合には常に本症を念頭に置き鑑別に上げることが重要であると考えられた。

[文献]

- 1) 岩渕三哉, 佐野壽昭. 消化管 (肝, 胆管を含む) の内分泌細胞腫瘍. 病理と臨 1999; 17: 1253-62.
- 2) 森脇義弘, 山崎安信, 須田蒿ほか. 上行結腸原発内分泌細胞癌の 1 例. 日消誌 1999; 96: 1062-6.
- 3) Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frankfurt Z Path 1907; 1: 426-32.
- 4) 渡辺英伸: 腸のカルチノイド腫瘍. 胃と腸 1989; 24: 853-7.
- 5) 胃癌取り扱い規約, 第13版. 東京: 金原出版;

- 2006 : p63-79.
- 6) 大腸癌取り扱い規約, 第7版. 東京: 金原出版; 2006 : p57-64.
- 7) Gould VE, Chejfec G. Neuroendocrine carcinomas of the colon. *Am J Surg Pathol* 1978 ; 2 : 31-8.
- 8) 田崎達也, 中井志郎, 藤本三喜夫ほか. 横行結腸内分泌癌の1例. *日臨外会誌* 2002 ; 63 : 639-43.
- 9) 椎木滋雄. 臨床研究の進歩 症例研究—病因・病態と治療—大腸未分化癌 (内分泌細胞癌). *日臨* 2004 ; 62 : 979-82.
- 10) 岩渕三哉, 渡辺英伸, 野田裕ほか. 腸カルチノイドの病理. *胃と腸* 1989 ; 24 : 869-82.
- 11) 岩渕三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか. 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理. *臨消内科* 1990 ; 5 : 1669-81.
- 12) 岩渕三哉, 西倉健, 渡辺英伸. 胃と大腸の早期内分泌癌. *消内視鏡* 1995 ; 7 : 275-84.
- 13) Iwafuchi M, Watanabe H, Ishihara N, et al. Neoplastic endocrine cell carcinomas of the small intestine ; histochemical and immunohistochemical studies of 24 tumors. *Hum Pathol* 1987 ; 18 : 185-94.
- 14) 岩下明德, 黒岩重和, 遠城寺宗知ほか. 虫垂の杯細胞カルチノイド (goblet-cell carcinoid) 杯細胞カルチノイドは本当にカルチノイド腫瘍の1 variant か?. *胃と腸* 1989 ; 24 : 939-47.
- 15) Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN et al. Chapter 20, Epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*, 2nd Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven 1999.

A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Rectum : Histopathological Examination with Immunohistochemical Analysis

Miyako Nakao¹⁾²⁾³⁾, Asuka Furukawa¹⁾, Mio Yoshimura¹⁾, Takashi Nonaka²⁾, Kazuo Tou²⁾,
Yoshihito Shibata²⁾, Aya Iwanaga³⁾, Tatsuaki Toyooka³⁾ and Shinji Naito³⁾

Abstract Endocrine cell carcinomas are rare tumors in the gastrointestinal tract. Because of the high potential for metastasis in an early stage, the prognosis for endocrine cell carcinoma is poor. Adenoendocrine cell carcinomas are endocrine cell tumors in which an adenocarcinoma component is observed histologically. Here we report a case of adenoendocrine cell carcinoma of the rectum in a 68-year-old man. The tumor was identified originally by rectal examination and further bioptic examination was performed using colorectal endoscopy. Histopathological examination of the biopsy specimen resulted in a diagnosis of adenocarcinoma, and the patient underwent colectomy. Macroscopic findings showed a 3 × 5 cm ulcerated carcinoma with heaped-up margins. In cross section, the tumor was gray-white in color and solid. Histopathologically, the tumor was characterized as invasive adenocarcinoma with a solid, ribbon-like, acinar growth pattern and with foci of goblet cell components. Immunohistochemical analysis revealed that keratin, AE 1 / AE 2, Epithelial membrane antigen (EMA), Carcinoembryonic antigen (CEA), somatostatin and α -fetoprotein proteins (AFP) were expressed on the tumor cells, whereas Neuron-specific enolase (NSE), chromogranin A, gastrin, calcitonin and CD56 proteins were absent. Ki-67 protein was expressed weakly and sparsely in the nuclei of tumor cells. The sum of these findings resulted in our diagnosis of adenoendocrine cell carcinoma of the rectum.