

原 著

定型的症候を呈した悪性胃カルチノイド症例の
臨床と剖検

高 木 桂 三¹⁾ 井 門 慎 介²⁾

¹⁾ 小諸病院

²⁾ 信州大学医学部第二病理学教室 (主任: 那須 毅教授)

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON MALIGNANT
GASTRIC CARCINOID WITH TYPICAL CARCINOID
SYNDROME

Keizo TAKAGI¹⁾ and Shinsuke IKADO²⁾

¹⁾ Komoro Hospital

²⁾ Department of pathology, Faculty of Medicine,
Shinshu University (Director: Prof. T. Nasu)

Key words: 胃カルチノイド (gastric carcinoid)
カルチノイド症候群 (carcinoid syndrome)
嗜銀細胞腫 (argentaffinoma)

緒 言

カルチノイドは1907年に Oberndorfer¹⁾ が剖検例における小腸の小腫瘍6例を発表し、これに "Karzi-noide Tumoren" という名称を与えたことに始まるが、組織学的な記載はそれより古く1808年 Merling による小腸並びに虫垂の嗜銀性腫瘍に関するものといわれている²⁾。その後 Masson⁴⁾が彼の発生論に基づいて名付けた "argentaffinoma" という名称も使用されている。

胃カルチノイドは比較的少く、また胃腫瘍中の頻度でも0.2%と低い⁶⁾。胃カルチノイドの最初の報告は、1923年の Askanazy による剖検例の報告であるといわれ⁷⁾、欧米では最近までの統計で98例の報告をみており⁸⁾、本邦でも大杉の報告⁹⁾以来、文献上43例の報告がある¹⁰⁾⁻¹⁸⁾。今回、定型的なカルチノイド症候群を呈した悪性胃カルチノイドの29才男子例を剖検しえたので、その概要を報告する。

症 例

患者: 飯○ 忠 29才 男子 工員。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 数年前より四肢の皮膚の紅色、乾燥落屑あり、尋常性魚鱗癬が疑われていた。

現症歴: 昭和47年4月心窩部痛、腹部膨満感を訴え胃潰瘍として治療。7月頃より、除々に全身倦怠感や、るいそうがあらわれ、この頃より食後全身の flushing、発汗、頭痛などを認めた。なお下痢はなかったが、7月17日カルチノイド症候群を疑い小諸病院内科に入院した。

入院時所見: 身長 170cm, 体重 60kg, 体格・栄養中等度。脈拍は78で整、体温 36.3°C, 血圧 120/80。顔貌は尋常であるが、顔面や全身皮膚に潮紅がみられ、特に背部では紅斑落屑を認めた。眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄疸もない。胸部理学的所見に異常なく、腹部は平坦で腹水の貯溜はない。心窩部に軽い抵抗と圧痛があるが、腫瘍は触知されず、トラウベ腔はやや縮少している。肝は正中線上で1.5横指触知し、辺縁鈍、表面平滑、軟で圧痛はない。脾・腎は触知されない。下肢に浮腫はない。表在リンパ節は触知されず、知覚異常もなく、四肢腱反射は正常。

入院時検査所見: 表Iの如く末梢血では軽度低色素

表 1 入院時一般検査

[血液所見] 赤血球数 470万 血色素数 73% 色素係数 0.8 Ht 40% 白血球数 5100 白血球百分率 Neutro 65% Eosino 0 Baso 0 Lymph 34 Mono 1	[血清化学] NPN 22.6mg/dl 尿素窒素 13.0 クレアチニン 0.69 Cl 102.0mEq/L Na 145.0 K 4.1 総コレステロール 132.0mg/dl 空腹時血糖 95.5mg/dl	[肝機能] 黄疸指数 4.0 T. T. T. 1.0 zn. T. T. 6.0 Al. ph. 14.0 S. G. O. T. 29.0 S. G. P. T. 36.0 S. L. D. H. 290 γ -G. P. T. 50 LAP 450 AFP 陰性	[尿] 蛋白 (±) 糖 (-) ウロビリノーゲン (±) ウロビリリン (+) ビリルビン (-) 沈査 所見ナン [便] 虫卵 (-) 潜血 (-)
[リウマチ反応] A. S. L. O 12 u C. R. P. (-) L. F. T. (+) [血清ワ氏反応] 陰性	[蛋白分画] 総蛋白 6.4g/dl Albumin 59.2% A/G 1.45 α_1 -G1. 6.1% α_2 -G1. 11.7 β -G1. 8.7 γ -G1. 14.3	LDHアイソザイム I II III IV V 34.0 39.8 20.5 1.4 4.3 % LDH活性 270u/ml	[尿] 17-KS 6.73 mg/day 総17-OHCS 8.41 [ガストロテスト] 正酸
[血沈] 1時間 8.0 mm 2時間値 18.0 mm	[免疫グロブリン] IgG 1100mg/dl IgA 210 IgM 165	AI-P アイソザイム AI 活性 15.8 u/ml $\alpha_1, \alpha_2 \uparrow$	[心電図] 著変ナン

性貧血があり、肝機能では Alk-P の軽度上昇が認められたが、血清電解質・血清蛋白分画・胸部X線・心電図には異常はなかった。

胃X線所見：昭和47年4月、立位充盈で胃角部の軽度哆開、小彎前庭部のレリーフの乱れ、胃体上部大彎側に軽度変形がみられた。7月、立位充盈で胃体上部に手拳大の腫瘤による欠損像を認め（図1）、二重造影で胃体上部に周囲が盛り真中に陥凹した腫瘤を認めた（図2）。

内視鏡所見：昭和47年8月近接撮影で、腫瘤は上方前壁小彎側にあり中央に潰瘍を形成していた（図3）。

手術所見：昭和47年8月23日佐野厚生病院外科にて胃の部分切除術、迷走神経切除術、および幽門形成術が行われた。周囲リンパ節の腫大はなく、胃腫瘤の後面は一部肝と癒着。また肝に転移と思われる3×4×3cm大の腫瘤が数個存在し、それより小さい腫瘤も無数にみられた。肝全体は巨大に腫大していた。腹水は認められなかった（図4）。胃の腫瘤は一見 Borrmann II 型を思わせるものであり、中心に潰瘍を形

成する結節で筋層にまで浸潤していた。その大きさは4×4×3cmであった（図5、6）。

術後経過：術後再び小諸病院内科に転院。一般状態では、るいそう・胃部膨満感・食後の flushing を認めていたが術前程強くなかった。術前の肝腫大は1.5横指であったが術後5横指に達し、表面も凹凸があり、圧痛を認めるようになった。術後の検査成績では、特に肝機能検査の中で Alk-P、 γ -GTP、LDH の上昇傾向がみられた。他に貧血と Alk-P アイソザイム、免疫グロブリン、尿中 17-OHCS、17KS 等は術前とほぼ同じであった。術後3ヶ月の昭和47年11月中旬には下痢、flushing、食欲不振、食後の腹痛、呼吸困難、全身浮腫、歩行困難などが強くなり、それと共に肝腫大が増強した。治療として肝庇護剤と対症療法に合わせて、この時点より抗癌剤とステロイド療法を開始した。抗癌剤療法には多剤併用の FAMT 療法とステロイドは30mgより点滴静注を行った。昭和48年1月頃には上記療法の効果が多少みられ、一時肝腫の縮小、呼吸困難、全身浮腫、flushing の減少が認め

られた。併し同年6月には一般状態が再び悪化し、食後の心窩部痛が強く鎮痛剤を頻回に使用するようになった。以後症状も一進一退を続け昭和49年12月頃には肝の腫大が強く、皮膚表面に突出する腫瘤がみられるようになる。この頃の胸部レントゲン写真では、右横

隔膜の挙上が強くなり、体動時の呼吸困難・咳嗽があり、また肝機能ではAlk-Pの高度上昇が認められた。昭和50年3月肝腫大は更に増強し、腰痛が強くなり、ターレット状下痢便(3~4回)が認められた。しかし食欲は相変わらず良好であった。昭和50年8月12日よりしだいに食欲不振、嘔気を訴え、8月21日より黄疸が出現した。黄疸指数100U、総ビリルビン23.2mg/dl、直接ビリルビン16.3mg/dl。以後しだいに黄疸が強くなり嘔吐も頻回になり殆んど経口摂取不可能となり、8月31日早朝より意識障害が出現し、午前9時死亡した(図7)。なおカルチノイド症候群による症状としての下痢は術後初めて出現し全経過中1日1~3回認められ、1回目は硬便、2~3回目は下痢便がほとんどで1年中認められた。flushingは、経口摂取後直ちに顔面から全身にわたって地図状に起き、特に術前に強く認められたが、掻痒感はなかった。しかしながら術後しだいに軽快し、死亡3ヶ月前にはほとんど認められなかった。なお抗セロトニンのペリアクチン投与後にはflushingが増強した。

内分泌検査成績：術前にflushingが強くなり認められたので尿中5-HIAA、血中セロトニンおよびヒスタミンを測定した(表II)。術後の測定値は臨床経過表に示す如く一定した傾向はないが、最高は血中セロトニン値150 μ g/dl、尿中5-HIAA値59.9mg/dayと高値を示したこともあった。なお剖検時の肝組織中のセロトニン値は、0.08 μ g/gで、剖検時腹水中の5-HIAA値0.03mg/dl、同膀胱中尿で5-HIAA値2.0mg/dlを認めた。

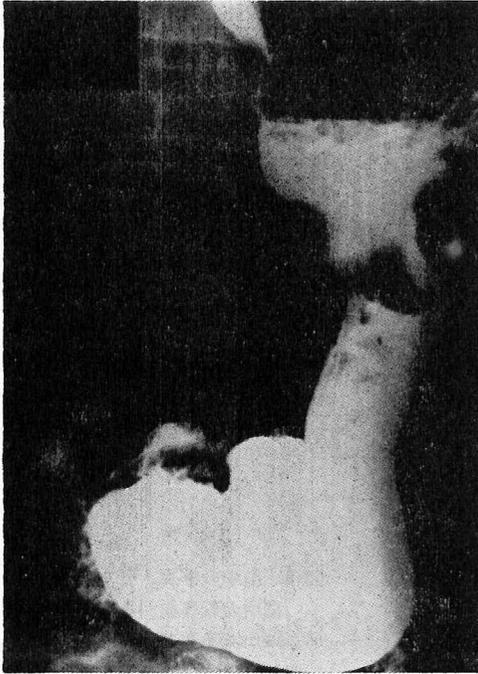


図1 立位充盈像。胃体部に類円形の大きい腫瘤影を認める。

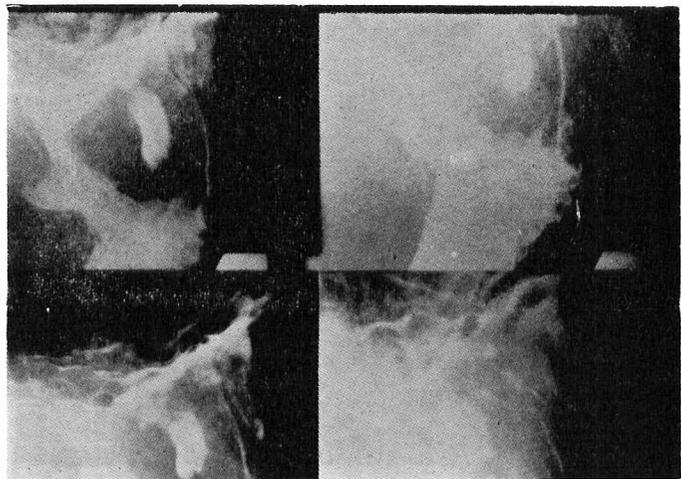


図2 胃透視スポット像。

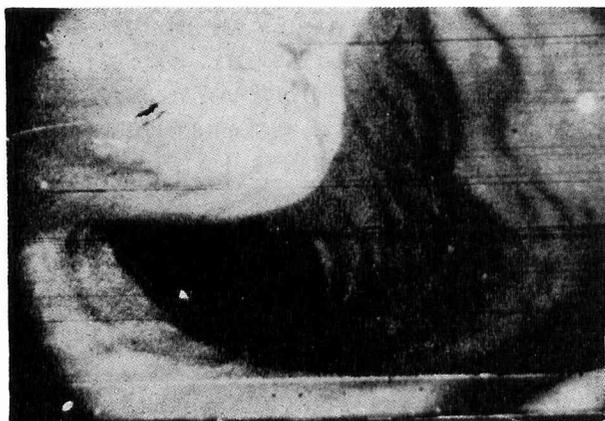


図 3 内視鏡所見。小彎側前壁寄りに腫瘍があり、その中央には潰瘍を形成。

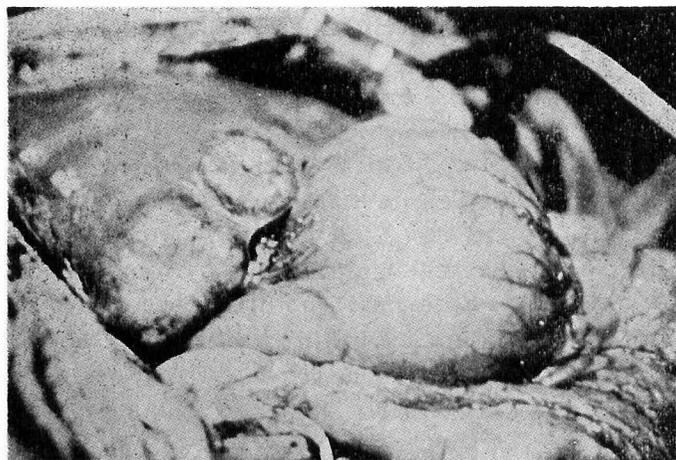


図 4 術中の写真。肝左葉辺縁に2個所の転移巣がみられる。このほかに多数の腫瘍結節が腫大した肝表面に認められた。

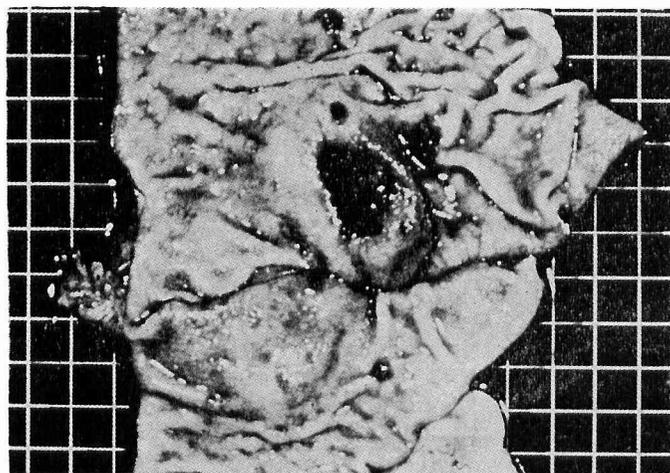


図 5 切除胃。中央に大きな潰瘍を形成する。
大きさ約4×4×3cmの腫瘍。

図6 胃腫瘍剖面組織像。中心部に潰瘍を形成する粘膜下腫瘍で、固有筋層を越えて漿膜に浸潤している。

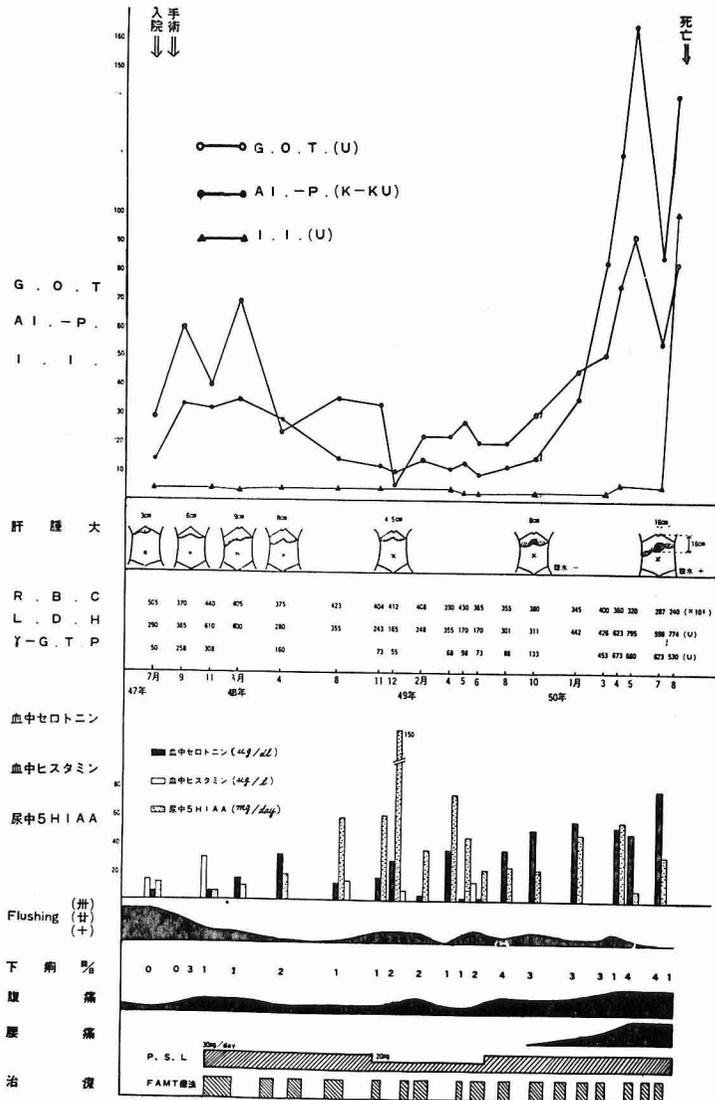
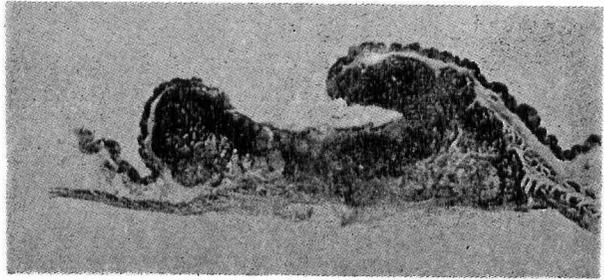


図7 臨床経過

表Ⅰ 特殊検査成績

	尿中	血中	血中
	5-HIAA	セロトニン	ヒスタミン
正常値	mg/dl	μg/dl	μg/dl
	2~9	10~30	7.28±118
47. 7. 20	4. 8	8. 7	14. 5
47. 11. 10	5. 5	5. 4	24. 8
48. 8. 29	11. 5	58. 0	13. 0
48. 12. 12	29. 2	150. 0	7. 2
49. 8. 27	34. 6	24. 0	—
50. 4. 22	51. 8	55. 6	—
50. 7. 25	58. 7	33. 5	—

病理学的事項：(剖検番号・信大3366)

I. 病理解剖学的診断

- 悪性胃カルチノイド術後
転移：
 - ①肝，右肺，胸膜，左副腎，
 - ②腹腔内播種（直腸膀胱窩，回腸・結腸漿膜，脾被膜，大網等），混濁した血性の腹水・約 1550ml，
 - ③リンパ節（肝門部，腹部大動脈周囲，
気管・気管支周囲，胃周囲）
- 全身黄疸
- 右肺の気管支肺炎
- 肺・脾のうっ血
- 副腎皮質萎縮
- 腎の実質変性
- 下肢・下腹部皮膚の痂皮形成

II. 病理解剖学的所見

栄養状態不良。皮膚は頸部・腹部に暗褐色の色素沈着が強く，黄疸を伴う。表在リンパ節は左右の頸下部・腋窩部に拇指頭大，鎖骨下・鼠径部及び大腿部に大豆大のものをそれぞれ数個触れる。腹部は膨満し，腹腔内に血性の混濁した腹水を約 1550 ml 容れている。腹膜は全体に粗糙で，上腹部では肝・胆嚢・肝門部・胃壁の一部・脾門部および大網と線維性に癒着している。膀胱直腸窩には，粟粒大からえんどう大までの灰白色の結節が多数存在し，同様な米粒大の結節が腸間膜や回腸末端漿膜面にそれぞれ数個認められる。また横行結腸では，大豆大の灰白色結節が数個集塊を形成し脾門部に連なっている。上行結腸においても右結腸曲附近に，そら豆大の硬い灰白色結節を 1 個認める。胸部では左第Ⅰ，第Ⅱ肋間筋組織内，第Ⅷ肋骨基部にそれぞれ拇指頭大の灰白色結節を認める。

心には著変なく，肺では右上葉の気管支（B1a）の

分岐部内腔に一部突出した拇指頭大灰白色の転移結節を認め，その周囲は一部実質性。気管分岐部リンパ節は拇指頭大から胡桃大に腫大し，壊死に陥った結節を多数認め，一部では融合塊状を呈する。

肝は著しく大きく（4700g），米粒大から鶏卵大に及ぶ灰白色乃至黄褐色の結節が密に分布し，多くは融合し大結節を形成している。結節の一部では中心部が壊死に陥っている。また右葉には手拳大の梗塞様の部位を認める（図8）。胆嚢壁は肥厚し，線維性に腹壁と癒着している。脾の被膜は肥厚し，脾門部は脾・胃・腸管と線維性に癒着し一部にはえんどう大の灰白色結節を認める。腎は軽度の腫脹のほか著変がない。

残胃はやや拡張しその前後壁は線維性に癒着し用手剝離は不能である。また小彎部粘膜に大豆大のやや浅い潰瘍を 1 個認めた。腸管の粘膜面には著変をみない。脾は残胃後壁や後腹膜などと硬く癒着し，一塊となっているが，実質に著変なし。副腎はリポイドが乏しく，球状帯の萎縮が認められた。後腹膜腔では胃後壁・脾・大動脈周囲などに小指頭大の結節が認められ，一部では融合している。その他の臓器には著変をみない。

III. 腫瘍の組織学的所見

手術摘出胃では，胃腫瘍中央部の潰瘍底には，浸出物や一部に Candida の集落を認める。腫瘍は粘膜下に位置し，粘膜を押し上げながら，粘膜下層から筋層へ拡がり，一部では筋層を貫いて漿膜にまで浸潤している。

腫瘍細胞は，ほぼ楕円形を呈し，H・E 染色で淡く好酸性を示す微細顆粒状細胞質を有し，一部では微細な空胞状を示すものもある。核はほぼ類円形で，稀に著しく膨大しているものもあり，1 個から数個のやや不明瞭な核小体を有する。核分裂像は少い。一部の腫瘍細胞では，細胞質がエオジンで濃染し，核の濃縮した変性像と思われるものが認められた。腫瘍細胞は，不規則な間質結合組織によって大小不同の蜂窩状細胞集団を形成し，大部分は充実性で（図9），一部では索状（図10），ロゼット様，腺房様あるいは腺管様配列を呈している（図11）。それらの基本型は小腺腔様構造の集合と考えられる。細胞集団周囲や間質結合組織内には毛細血管が，かなり豊富に認められ，腫瘍細胞が血管内皮に接している像もある。大部分の腫瘍細胞内には，Sevier-Munger 法や Gomori 変法の渡辺鍍銀法などで微細な黒色顆粒が明瞭に認められ，この顆粒は核周囲よりも若干細胞の辺縁に多い傾向があ

図 8 肝剖面。大小の比較的境界明瞭な灰白色結節が散在し、右葉の一部には囊状の大欠損部（矢印）もみられる。

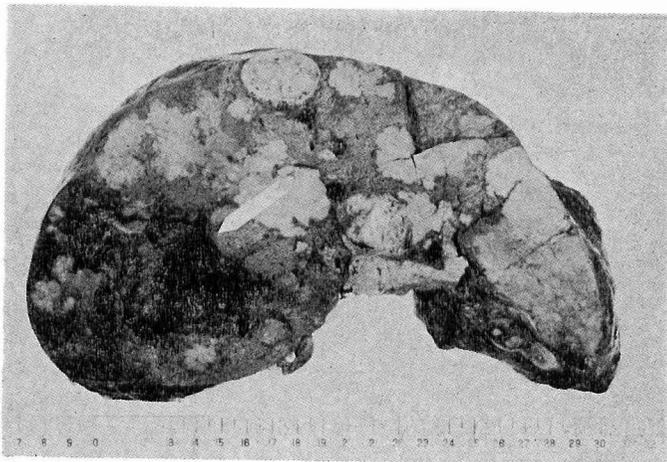
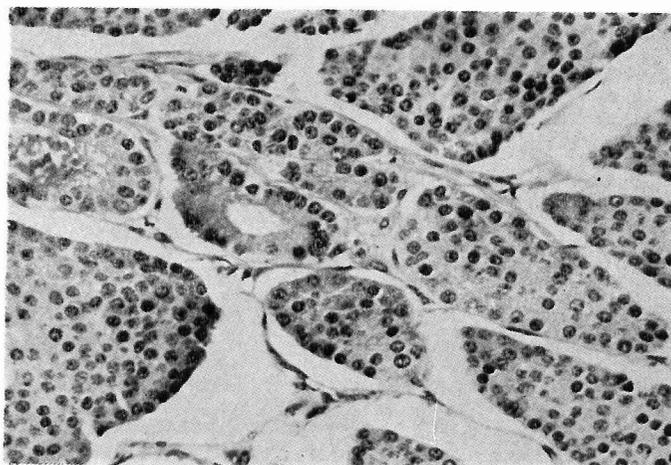


図 9 胃腫瘍組織像，①. 充実性蜂巣状構造（H・E，×100）。



図10 胃腫瘍組織像，②. 索状部と腺腔様構造の混在している部分（H・E，×200）。



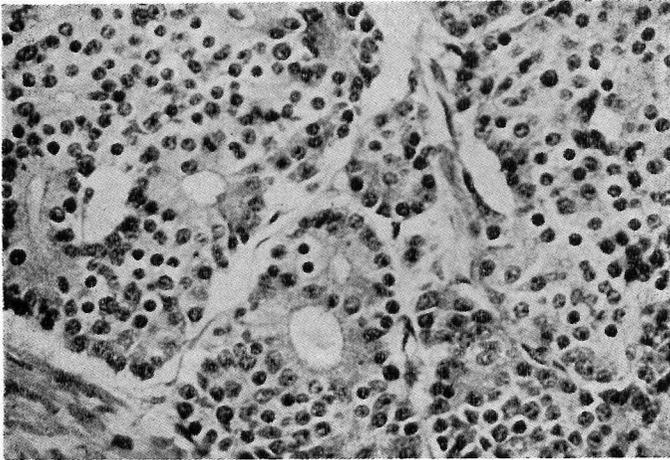


図11 胃腫瘍組織像, ③. 腺腔様, ゼット様構造 (H・E, $\times 200$)。

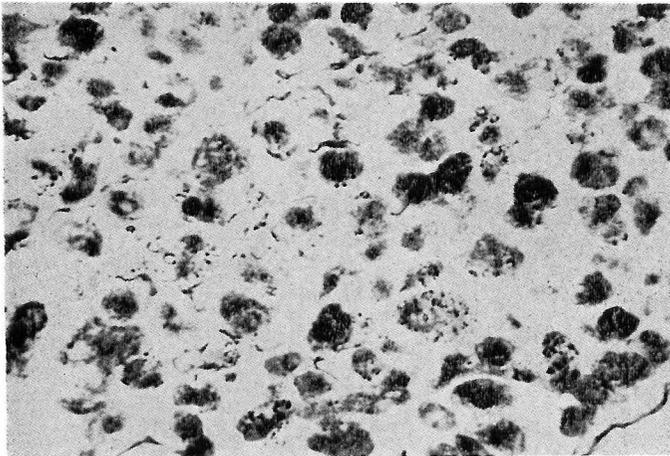


図12 Gomori 変法による鍍銀染色。腫瘍細胞内に微細銀顆粒を認める。

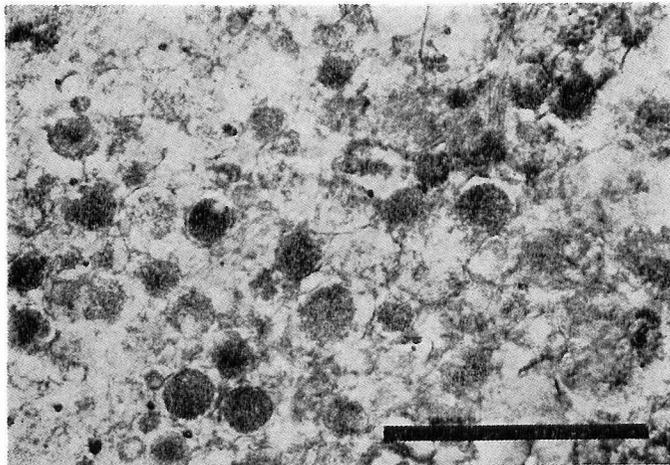


図13 腫瘍細胞の電顕像。細胞質内顆粒と, filament 様構造 (写真中の縮尺 1 μ)。

る(図12)。Fontana-Mosson法による銀還元性顆粒は認め得ない。つまり、好銀性陽性、銀還元性陰性と言える。また好銀線維は腫瘍細胞間には、ほとんど認められなかった。

副腎髄質は軽度のクロム親和性を示しているが、同じ標本内の転移腫瘍細胞には親和性が見られない。またGibbsによる親クロム性反応も陰性である。PAS染色では腫瘍細胞は陰性で、腺腔様の部ではその内腔に極く軽度陽性の物質を認めた。アルシアンブルー染色ではすべて陰性であった。Sudan IVによる脂肪染色では、腫瘍細胞内の多くに微細な陽性顆粒を認め、また腺腔様内容物にも一部で陽性所見を得た。

Ⅳ. 電子顕微鏡による検索

ホルマリン固定後の肝転移巣から電顕用標本を作成したため、鮮明な像は得られなかったが、大きさ約10数 μ の腫瘍細胞内に、0.5~1.5 μ 大の空胞状構造体を多数認めた。これらは膜構造やわずかにみられる櫛状構造などから、膨化したミトコンドリアと考えられ、一部は膨化した小胞体のようでもあった。ゴルジ装置の発達は良好ではないが、ゴルジ層板やゴルジ空胞なども認められた。分泌顆粒はすべての腫瘍細胞においては証明し難い。分布も必ずしも基底側にあるわけではなく、腺腔様構造の腔に面する所にも存在し、またむしろ胞体内に散在していた。顆粒は大部分が球形を呈し、限界膜は全般的に明瞭ではなかった。顆粒は大部分のものが、150~250nm大で、まれに300~400nm大のものもあるが、電子密度はほぼ一様でかなり高い。核は数 μ 大の球形で、辺縁にクロマチン顆粒が多い。一部には変性過程と思われる不規則な形を呈しクロマチンの豊富なものもあった。細胞間にはdesmosomeを僅かに認めるが、interdigitationは認められなかった(図13)。

考 察

消化管カルチノイドについてはすでに多数の報告もあるが、発生部位別からみて本邦では虫垂に最も頻度が高く、次いで胃、直腸、小腸の順である¹⁹⁾。我国では文献上今迄に胃カルチノイド症例は少なく43例の報告がある¹⁰⁾⁻¹⁸⁾。発生年齢からみると40~50才が好発年齢であると云われている¹⁹⁾が、若年者では15才男性例、21才女性例に次いで本例の29才男性例などである。転帰については、本邦の43例中38例に胃切除を行ったが残り5例は手術せず死亡し、その5例は剖検されている。胃切除例中3例は後に死亡している。その

他の症例は胃切除後生存しているもので、本例のように手術時すでに肝転移を認め、術後3年間悪性カルチノイド症状を呈しており、死後剖検しえた例は本邦では初めてである。X線及び内視鏡所見では胃のカルチノイドと他疾患を鑑別することは殆んど不可能である。胃カルチノイドは隆起を主とした形態をとり、表面には平滑型、びらん型、潰瘍形成型の3つに分類されるが肉眼的鑑別は困難である。本例も、胃透視、内視鏡所見では、胃体部前壁の表面に潰瘍を形成した粒膜下腫瘍で、この所見からでは、カルチノイドとは断定しかね、平滑筋腫、平滑筋肉腫、BorrmannⅡ型胃癌などを考えざるを得なかった。従って鑑別診断は胃生検によるが、本例では腫瘍が大きく胃切除の適応と考えたために生検を待たずに手術を施行した。これまで手術の対象となった腫瘍の大きさは微小カルチノイド²⁰⁾より、くるみ大、更に大きい9×9×6cmの巨大なもの²¹⁾まで報告されている。本例は4×4×3cmであり、43例中3.1cmより大きいものは本例を含めると12例になる。一般に腫瘍の直径が1cm以下は良性的場合が多く、2cmをこえると局所浸潤が進展し転移を生じ、リンパ節や肝に転移して悪性カルチノイドの像を呈すると言われている²²⁾。また小黒¹⁹⁾らは最大径5cm以上の場合に肝・リンパ節などへの転移が多く、予後不良であると述べている。

近年胃カルチノイド腫瘍はセロトニン、5-HIAA、ヒスタミン、ブラディキニンなどを産生するfunctioning tumorとも云われ、これ等の物質によりflushing(顔面、四肢の潮紅)、水様性下痢、喘息発作、右心室不全、浮腫を生ずると云われている²³⁾。この症候群の発生源はセロトニン、ヒスタミン、カリクレインなどのうちいずれかであるか、また最近ではACTH産生胃カルチノイドの報告例もあり、まだ未解決の点が多いと云われる²³⁾。一般にカルチノイド症候群の発現は肝転移巣から大量のセロトニンが血中に放出され、門脈血に入り肝を通過し、不活性化されるため肝転移巣からの分泌がカルチノイド症候群を起してくるとされている。肝転移に関しては本邦43例中9例に肝転移が認められている。うち3例はカルチノイド症候を認め、5-HT・5-HIAAの上昇がみとめられたのは3例であった。本例では手術時にすでに広範囲に肝に転移しており、術前flushing、腹痛等のカルチノイド症候が認められている。また術前の血中ヒスタミン値が上昇していた。一般にヒスタミン産生の多い例では、flushingの性状がセロトニンを分泌する

普通のカルチノイドと異なるといわれている²³⁾。本例では、顔面、頸部ばかりでなく、全身に赤色の地図状の flushing が認められた。しかしこの histamin-type と称される flushing は抗ヒスタミン療法で症状が消褪するといわれているが、本例で胃カルチノイド切除後、肝転移が強いにもかかわらず、何故 flushing の発現が軽減したのか、また抗ヒスタミン剤であるベリアクテン投与後 flushing が増強されたのか理解に苦しむ点であった。なお経過表にもみられるように尿中 5-HIAA が増量しているにもかかわらず血中セロトニンが正常値内を示した理由は、武ら²⁴⁾が指摘するように、分泌と分解排泄の速度に問題があるのか明らかでない。このセロトニン代謝に関して、カルチノイドではトリプトファン代謝の障害により、ナイアシン合成に支障を生ずるため、プラグラ状態をおこすといわれる²⁵⁾が、本例でも皮膚に色素沈着が著明であった。

本例の胃腫瘍は、肉眼的には定型的な粘膜下腫瘍の形態をとり、腫瘍中心部に潰瘍が形成されており、断面では従来の報告例⁷⁾と同様に黄色から黄褐色を呈していた。組織発生の学的に注目されるが、カルチノイドで腫瘍細胞内に lipid droplet のある例⁷⁾²⁶⁾や、粘液を分泌し外分泌腺を思わせる例⁷⁾²⁷⁾も報告されている。本例では腫瘍細胞内に微細脂肪顆粒は認められたが、粘液などのはっきりした分泌像は得られなかった。

カルチノイドの組織分類は種々あるが、曾我は発生論に基づく Williams の 3 分類²⁸⁾を根幹とし、これに彼自身の組織分類を加えて、原発部位によるカルチノイドの特徴を表現しようとした²⁾²⁹⁾。すなわち本症例のような前腸系カルチノイドでは、組織型は彼の言う B 型（索状あるいは吻合状リボン様構造）や混合型を呈し、銀還元性は陰性で好銀性は陽性または陰性であり、生化学的に 5-HTP やヒスタミンの分泌を認めるものが多く、症候群としての flushing は鮮紅色・地図状・持続性であるという。本例の組織型は混合型というべきであるが、銀反応の結果も好銀性陽性・銀還元性陰性という点より、曾我のいう前腸系カルチノイドの特色を呈し、また生化学的所見・臨床症状もほぼ一致した。

カルチノイドの検索にあたって電顕的に特殊分泌顆粒の出現を確認することは、他種の癌との鑑別上にも重要なことである²⁾²⁹⁾、本例の顆粒は球形で、大きさは多くのものが 150~250nm 大、電子密度はほぼ一様

で高く Black³⁰⁾などの言う所にはほぼ一致した。本例では、顆粒の限界膜が二重に明瞭に見えなかったが、この点については、顆粒内容が充満しているために見難いというもの³¹⁾、試料作成上の人工的産物であるか³²⁾、成熟するにつれて膜を失っていく³²⁾など、種々の見解があるが、本例の臓器が長期間ホルマリンに固定されていた点から標本作成上の問題と関係があるかもしれない。近藤³¹⁾はカルチノイドの腫瘍細胞には、細胞内小器管や核などの性状から明・暗 2 種の細胞を分類しているが、本例では電顕的処置が完全でない点と、光顕でも変性に陥りつつある細胞を認めている点などから明確に明・暗 2 種の細胞を鑑別することはできなかった。

胃カルチノイドの組織診断にあたって、鑑別を要するものに、小細胞型の腺癌、細網肉腫、リンパ肉腫、非常に稀であるが glomus 腫瘍や脾島細胞腫などを考える必要があるといわれている⁷⁾。渡辺²⁷⁾は胃癌の 12.4% に銀還元性陽性の細胞を認め、他にも類似の報告があるので⁷⁾³²⁾、胃癌との鑑別では銀還元性顆粒だけを目標にすべきでない。鑑別診断上、癌では核細胞質比が大きく、核はクロマチンに富み分裂像が多い点などから、極度に異型の強い腫瘍は組織像が似ていてもカルチノイドの範疇に入れない方がよいという見解もある³⁴⁾。本例でも少数の分裂像は認められたが核・細胞質比が小さく、細胞質がかなり好酸性でありカルチノイドであることは間違いない。

カルチノイドの消化管における部位別発生頻度は、日本では胃・十二指腸における発生頻度が欧米より高く、逆に小腸・虫垂の頻度が低い¹⁹⁾。この点に関して早坂³⁵⁾は、日本人の消化管をドイツ人と比較して精査し、日本人における銀還元性細胞の分布密度が低いということが、日本人に中腸系カルチノイドの少ないことに関係するのではないかと推測している。逆に日本人ではドイツ人と異って、胃における好銀性細胞の分布が腸よりも多いことから、胃カルチノイドの相対的発生頻度が高いのではないかと述べている。

本例は定型的なカルチノイド症候群を呈しているが、この症候群を呈するものは卵巣原発の例³⁶⁾を除いて、いずれも肝に大きな転移巣を認めており³⁷⁾³⁸⁾、カルチノイド症候群が肝転移と密接な関係があるとするれば、それは当然本腫瘍の悪性化、つまり組織像の未分化度にも関係してくると考えられる。これに関して渡辺²⁷⁾は銀還元性腫瘍細胞は未熟腫瘍細胞が分化してきたものであるといい、内田³⁹⁾は人の胃粘膜では好銀性

陰性の(基底)明調細胞が好銀性を得た後、銀還元性の黄色細胞(クロム親和性細胞)に変化していくという。このような説から、胃などの非好発部の好銀性陽性あるいは陰性のカルチノイドは、虫垂などの銀還元性のもの比べて分化度がより低いことが考えられ、発生的に未分化であれば肝転移も生じやすいと推論される。

現在ではカルチノイドは、内分泌像ばかりか外分泌像を呈する⁷⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾など多方向に分化した腫瘍であり、むかしながらの“argentaffinoma”という概念では、組織学的に発生母地を明確にできなくなってきたおり、種々の発生論が唱えられている²⁾³⁰⁾⁴⁰⁾。曾我²⁾⁴²⁾は原腸由来の内分泌細胞に母地を求め“原腸系内分泌細胞腫”としており、また胃腸管基底顆粒細胞が副腎髄質や甲状腺濾胞細胞などと発生源起を同じくし、神経冠由来でアミンの前駆物質を取り込んでポリペプチッドホルモンを産生する性質のため、Amine Precursor Uptake and Decarboxylation = APUD 系と呼び、このよう細胞を母地として発生する腫瘍を“Apudoma”という説もある⁴³⁾。

いずれにしてもカルチノイドは発生母細胞に関しても、また functioning tumor としてその機能分化に関しても興味ある腫瘍ということができよう。

むすび

29才男性で、カルチノイド症候群を呈し、全身転移を生じた悪性胃カルチノイドの1剖検例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

稿を終るにあたり、種々御協力ならびに御教示を頂いた下記諸先生に深謝致します。

佐野厚生病院外科：三輪一美、皆川規雄先生。

国立栃木病院病理：西田一巳先生。

北里大学医学部：佐藤誠也先生。

慶応大学医学部：土屋雅春助教授、鈴木修先生。

信州大学第二病理学教室：那須毅教授、発地雅夫助教授。

参考文献

- 1) Oberndorfer, S : Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurt Z. Path, I : 426-432, 1907
- 2) 曾我 淳 : GEP 内分泌系の腫瘍としてのカルチノイド. 医学のあゆみ, 85 : 545-556, 1973

- 3) 陳 宝輝, 蕭 泉豹, 魏 忠夫, 林 光洋, 王朝欣, 張 峯鳴, 除 光輝, 杯 賢忠, 廖 応隆, 黄 徳修, 陳 定堯, 丸山正隆, 竹本忠良 : 胃カルチノイドの4症例. 胃と腸, 10 : 657-662, 1975
- 4) M. P. Masson : La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. C. R. Acad. Soci. Pasis, 158 : 59-61, 1914
- 5) P. Masson : Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. Am. J. Path, 4 : 181-212, 1928
- 6) 沢沢喜守雄 : 異常部位の消化管カルチノイド(そのⅡ). 臨消, 9 : 633-646, 1961
- 7) R. Lattes : Carcinoid tumors of the stomach. Cancer, 9 : 698-711, 1950
- 8) Sanders, R. J. : Carcinoids of the gastrointestinal tract. C. C. Thomas Publ. Springfield, Illinois, U. S. A. 1973
- 9) 木杉百合夫, 吉田康三, 福本 稔 : 胃カルチノイドの1例. 日臨外会誌, 24 : 138-141, 1962
- 10) 小黒八七郎, 下田忠和, 佐野量造 : 胃カルチノイドの臨床診断. 胃と腸, 10 : 585-595, 1975
- 11) 森田信人, 山崎 信, 中泉治雄, 小西二三男 : 種々の発育相を呈した多発性胃カルチノイドの1例. 胃と腸, 10 : 643-650, 1975
- 12) 谷口春生, 和田富雄, 岩永 剛, 中井昭子, 達家威, 伊藤忠男, 奥田 茂, 近藤慶一, 田村 宏 : 経過を観察した胃カルチノイドの1例. 胃と腸, 10 : 663-669, 1975
- 13) 一戸兵部, 吉岡岑生, 杉本博洲, 石川惟愛, 小見山喜八郎 : 胃カルチノイドの1例. 臨床外科, 28 : 1755-1758, 1973
- 14) 村田吉郎, 田中 勲, 荒武和彦, 岩崎悦子, 山家武雄, 北村禎三 : 特異な背髄変化を示した悪性胃カルチノイドの1剖検例. 日本臨牀, 32 : 403-1974
- 15) 八木田旭邦, 吉田博之, 山崎 晋, 佐々木 明, 阿部令彦, 亀谷 徹, 菅野剛史 : 胃カルチノイドでホルモン活性を示し, 広汎な転移で死亡した1症例. 最新医学, 30 : 500-502, 1975
- 16) 小池綾男, 広瀬義明, 宮川 信, 飯田 太 : 胃カルチノイドの1例. 信州医誌, 21 : 619-625, 1973

- 17) 宮川慶吾, 伊東 晃, 富沢信夫, 中沢一臣: 胃悪性カルチノイドの1剖検例. 日病会誌, 61: 150-151, 1972
- 18) 田村芳昭, 江里健輔, 角 隆一: 胃に発生したカルチノイドの1例. 日臨外会誌, 34: 92, 1972
- 19) 阿部圭志: カルチノイドの臨床 - 本邦症例の検討 -, 癌合同シンポジウム: Carcinoid tumor: 162-168, 1970
- 20) 達家 威, 奥田 茂, 森井 健, 佐野元哉, 松岡建造, 大谷 透, 加藤 晃, 竜田正晴, 江原 学, 遠藤義彦, 金丸清彦, 田村 宏, 乾 久朗, 伊藤忠雄, 谷口春生: 微小胃カルチノイドの1症例. 日本消化器内視鏡学会誌, 16: 220, 1974
- 21) 三宅祥三, 桐生恭好, 村木宏行, 金子昌弘, 三木重治, 栗田和夫, 佐藤靖夫, 加藤 延, 波多野録雄: 巨大な胃カルチノイドの1例. 胃と腸, 9: 917-923, 1974
- 22) Teilbaom, S. L.: The carcinoid. *Amer. J. Surg.*, 123: 564-572, 1972
- 23) 佐藤辰男: 消化管カルチノイド - 機能面から -. 胃と腸, 10: 609-614, 1975
- 24) 武 晄, 石河 勝, 藤本俊夫, 荒木文雄: Carcinoid 症候群を呈した気管支 carcinoid の1例. 日内会誌, 64: 239, 1975
- 25) Sjoerdsma, A., Weissbach, H. and Udenfriend, S.: A clinical physiologic and biochemical study of patients with malignant carcinoid (argentaffinoma). *Am. J. Med.*, 20: 520-532, 1956
- 26) Lillie, R. D. and Clenner, G. C.: Histochemical reaction in carcinoid tumors of the human gastrointestinal tract. *Am. J. Path.*, 36: 623-651, 1960
- 27) 渡辺英伸: 非癌胃粘膜・胃腺腫および胃癌内の嗜銀細胞. 癌の臨床, 20: 519-535, 1974
- 28) E. D. Williams: The classification of carcinoid tumours. *Lancet*, 1: 238-239, 1963
- 29) 曾我 淳: カルチノイドの新しい分類の誠みと診断の実際. 医学のあゆみ, 81: 125-128, 1972
- 30) W. C. Black and H. E. Haffner: Diffuse hyperlasia of gastric argyrophil cells and multiple carcinoid tumors. *Cancer*, 21: 1089-1099, 1968
- 31) 近藤慶一: 胃カルチノイドの電顕的研究. 日本臨電顕会誌, 7: 21-32, 1974
- 32) 市川 厚: 電子顕微鏡による細胞組織図譜. 第Ⅱ巻: 175, 1972
- 33) J. Soga, K. Tazawa, O. Aizawa, K. Wada and T. Tuto: Argentaffin cell adenocarcinoma of the stomach: am atypical carcinoid?. *Cancer*, 28: 993-1003, 1971
- 34) 遠城寺宗知, 渡辺英伸: 消化管カルチノイドの病理組織学. 胃と腸, 10: 615-224, 1975
- 35) 早坂義吉: 胃腸管カルチノイドと Kuitschitzky 細胞の分布に関する病理組織学的研究. 東北医誌, 77: 39-51, 1968
- 36) W. G. Sauer, W. H. Dearing, E. V. Flock, J. M. Waugh, M. B. Dockerty and G. M. Roth: Functioning carcinoid tumors. *Gastroenterol* 34: 216-230, 1958
- 37) A. Thorson, G. Björck, G. Björckman and J. Waldenström: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis. *Am. Heart. J.*, 47: 795-817, 1954
- 38) Fein, S. B. and Knudson, K. D.: The malignant carcinoid syndrome: a case report with biochemical studies. *Cancer*, 9: 148-151, 1956
- 39) 内田源次: 胃腺に出現する基底明調細胞の細胞学的組織学的研究, 特に黄色細胞(クローム親和性細胞)との関係について. 日組録, 15: 435-474, 1958
- 40) Gibbs, N. M.: The histogenesis of the carcinoid tumours of the rectum. *J. Clin. Path.*, 16: 206-214, 1963
- 41) Klein, H. Z.: Mucinous carcinoid tumor of the vermiform appendix. *Cancer*, 33: 770-777, 1974
- 42) 曾我 淳: 消化管カルチノイド - 組織発生の面から -. 胃と腸, 10: 625-633, 1975
- 43) Friesen, S. R., A. S. Hermreck and F. A. Mantz: Glucagon, gastrin, and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas and

悪性胃カルチノイド

stomach : Polypeptide "Apudomas" of the
foregut. Amer. J. Surg., 127 : 90-101, 1974

(51. 9. 27 受稿)