症例報告

腫瘍内にビリルビン生成を認めた胃平滑筋腫の1例

宮城県立がんセンター外科

橋本 博史 遠藤 公人 三国 潤一
角川陽一郎 神山 泰彦 藤谷 恒明
小野日出磨 菅原 暢 大内 清昭

症例は70歳の女性。胃噴門部に6×4cm大の粘膜下腫瘍を認め噴門側胃切除術を施行した。病理組織学的には胃平滑筋腫と診断され、腫瘍内には石灰化とともに、黄色の色素沈着を認めた。色素はSchrorl 反応, Hall 法が陽性であり、ビリルビンと考えられた。腫瘍組織内には Berlin blue 染色陽性のヘモジデリンと多数のマクロファージの浸潤を認めた。腫瘍は胆道系とは交通なく、胃粘膜に潰瘍も認めなかったことより、腫瘍内出血巣において、マクロファージにより貪食されたヘモグロビンがビリルビンへ変換された可能性が示唆された。

Key words: bilirubin formation in tumor, gastric leiomyoma, macrophage

はじめに

胃平滑筋腫は良性胃粘膜下腫瘍のうちで最も多くみられるものである¹⁾²⁾。一方、ビリルビンは通常、ヘモグロビンのヘムから脾、骨髄などの網内系細胞により生成されるもので、胆道系と交通のない腫瘍内にビリルビンが局在することは極めてまれである。今回、我々は、胃平滑筋腫の腫瘍結節内に黄色の色素を認め、その色素をビリルビンと同定しえた1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者: 70歳, 女性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 昭和35年, 虫垂切除, 昭和43年より, 慢性関節リウマチにて加療中。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成6年夏頃からときおり心窩部痛あり, 平成7年2月, 全身倦怠感, 食欲不振も認め, 近医を受診した。上部消化管造影 X 線検査で異常を指摘され, 当院内科紹介となった。上部消化管内視鏡で, 噴門部に二こぶ状の粘膜下腫瘍を認め, 3月28日, 精査目的で入院となった。

入院時現症: 身長153cm, 体重44.3kg, 血圧132/64 mmHg。眼瞼結膜に貧血, 眼球結膜に黄疸はみられな

い。心窩部に軽度の圧痛を認める以外, 胸腹部身体所見は異常なく, 表在リンパ節腫脹も認めなかった。

入院時検査所見: 特記すべき異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは AFP 3ng/ml, CEA 2.7mg/ml, CA19-9 69U/ml といずれも正常範囲内であった (Table 1)。

上部消化管造影 X 線検査所見: 胃噴門部後壁に bridging fold を伴う計6.5cm, 高さ2cm の山田II型の隆起性病変を認めた。

上部消化管内視鏡所見: 噴門部後壁に二こぶ状の40×30mm大の粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 1)。病変部粘膜に潰瘍の所見はみられなかった。

超音波内視鏡所見: 第3層下に存在する腫瘍により第4層は中断されていた。径は52mm, 内部エコーは

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5,000 / μ l	LDH	261 IU/dl
RBC	358×10 ⁴ / μ l	γ -GTP	16 IU/dl
Hb	10.9 g/dl	ChE	1,651 IU/dl
Ht	31.6 %	BUN	16.0 mg/dl
Plt	26.8×10 ⁴ / μ l	Crea	0.60 mg/dl
T.P	7.1 mg/dl	Na	143 mEq/dl
T. Bil	0.63 mg/dl	K	4.0 mEq/dl
D. Bil	0.10 mg/dl	Cl	106 mEq/dl
AST	19 IU/dl	AFP	3 mg/ml
ALT	11 IU/dl	CEA	2.7 mg/ml
ALP	95 IU/dl	CA19-9	69 U/ml

<1997年7月2日受理>別刷請求先: 橋本 博史

〒989-16 宮城県柴田郡柴田町大字船岡字大沼端 1

— 1 陸上自衛隊船岡駐屯地医務室

Fig. 1 Endoscopic examination reveals a sub-mucosal tumor with a diameter of 40×30mm in the posterior wall of the cardia. The surface of the tumor was two-humped form.

Fig. 2 Endoscopic ultrasonography reveals mixed irregular patterns of a tumor showing extramural growth.

mixed irregular type であり、壁外性に発育していた (Fig. 2).

腹部 CT 所見：胃噴門部後壁に接して、リング状石灰化と板状石灰化を伴った low density area を認めた。ほぼ円形で径は4cm 程度であり、境界は明瞭で浸潤傾向はみられなかった (Fig. 3)。

以上より胃平滑筋腫（肉腫の可能性も否定できず）と診断し、9月18日、手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹。腹水、腹膜播種、肝転移なし。胃底部後壁に壁外性に突出する腫瘍を認めた。周囲組織への浸潤、癒着、リンパ節腫脹はなかった。噴門側胃切除、D₁+No. 7郭清を行い、幽門形成を

Fig. 3 Computed tomography shows a round-shaped low density tumor with calcifications.

追加した。

肉眼所見：胃底部後壁に6×4×4cm 大の壁外に突出する腫瘍を認め、断面では、壊死組織が充満しており、一部壁が硬化していた (Fig. 4)。

病理組織所見：固有筋層に連続して平滑筋細胞の束状の増生からなり、ところどころに石灰化を伴っている。cellularity は高いものの、核の腫大やクロマチンの増量などの核異型はみられず、核分裂像も認めなかった (Fig. 5)。以上の所見より胃平滑筋腫と診断した。腫瘍組織中にはマクロファージが散在していた。

腫瘍内には石灰化とともに黄色の色素沈着を認めた (Fig. 6a, 6b)。このため、この色素の性状につき同定を試みた。3つの組織学的診断法を用い、黄色の色素の同定を行った (Fig. 7)。Schmorl 反応はリポフスチン、メラニン等の銀好性顆粒のもつ還元性を利用し、フェリシアン化カリウムと塩化第2鉄を作用させ深青色の沈澱を生じさせるものである。Hall 法は胆汁色素を塩化第2鉄で酸化し、緑色を呈させるもの、Berlin blue 染色は3価の鉄イオンがフェロシアン化カリウムも結合し、青色のフェロシアン化鉄（ベルリン青）を形成するものである。黄色の色素は Hall 法で緑色に染まり、Schmorl 反応で青色に染まったことにより、ビリルビンであることが証明された。また、Berlin blue 染色陽性の部分が存在し、組織標本で同染色の対象となるものはほとんどヘモジデリンであることから、その沈着も証明された。

考 察

胃筋原性腫瘍の良悪性の鑑別は非常に難しいといわれる^{3)~6)}。自験例でも、上部消化管造影 X 線検査で腫瘍

Fig. 4 Resected specimen of the tumor measured 6×4cm in a diameter. Cut surface of the specimen is filled with necrotic tissue surrounded by partially calcified wall.

Fig. 5 Histological examination shows the interlacing bundles of smooth muscle cells (Hematoxylin-Eosin). Cell atypia and mitosis are not seen.

径が6.5cmと大きく、超音波内視鏡で長南⁷⁾のいう高エコー域、無エコー域混在型であることから、平滑筋肉腫の可能性も否定できなかったことより、D₁+No. 7郭清の噴門側胃切除を施行した。摘出標本の病理組織検査の結果、核異型や核分裂像を認めず、平滑筋腫と診断した。

本症例は腫瘍の変性が著明で、強い中心部壊死と石灰化を認めた。一般に胃平滑筋腫は潰瘍形成、嚢胞化、壊死などの変性を高率に示すが、石灰化は比較的まれであり、報告も多くはない⁸⁾⁹⁾。それらの報告によると、石灰化の機序は、組織の出血、変性、壊死に伴って起

Fig. 6 The yellow pigment is found in the necrotic tissue of the tumor. a: low power view (H. E.). b: high power view (H.E.)

こる dystrophic calcification が有力と考えられている。本症例ではこうした強い変性に伴い、腫瘍内に黄色の色素の沈着を認めた。この色素は Hall 法および Schmorl 反応が陽性であり、特に Hall 法はビリルビンに特異的な染色法である¹⁰⁾ことより、ビリルビンと同定された。ヘマトイジンではビリルビンと化学的組成が同一であるが、形態が結晶状または顆粒状であり¹¹⁾、本症例のような液状の沈着とはならない。ビリルビンの大部分は老廃赤血球ヘモグロビンのヘムに由来する。ヘムは主として肝臓、脾臓、骨髄の細網内皮系細胞で分解される。ヘムはミクロゾーム分画中のヘムオキシゲナーゼによって異化され、緑色の胆汁色素であるビリベルジンとなる。ビリベルジンにビリベルジンリダクターゼが作用して、ビリルビンが生成される。ビリルビン、ビリベルジンなどの胆汁色素が肝臓以外の組織中で認められるのは、閉塞性黄疸、溶血性黄疸などの場合が多く、細胞内および間質等に黄褐色から緑褐色調を呈し、顆粒状、滴状に沈着してみられる。

Fig. 7 Hemosiderin was stained blue by Berlin blue stain, otherwise the yellow pigment on left side was not stained. The yellow pigment was stained blue by Schmorl reaction and also stained green by Hall's method.

本症例のごとく、無黄疸で、腫瘍組織内にビリルビンの沈着を認めることはまれである。腫瘍は胆道系とは全く交通なく、胃粘膜の潰瘍も認めなかったことより、腫瘍内でのビリルビンの生成が示唆された。一方、細網内皮系細胞によるヘムからビリルビンへの化学変化は、生体でも血腫中でヘムの紫色がビリルビンの黄色に変換されることにより観察される¹²⁾ことから、腫瘍内でも血腫が存在すれば、ビリルビンの生成は十分に考えられるところである。本症例では腫瘍内に明らかな血腫を認めなかったが、強い壊死の存在とヘモジデリンが証明されたことで、出血がみられたことが推察される。さらに、腫瘍組織内にマクロファージが多数認められており、出血塊のヘモグロビンがこれにより貪食されて、ビリルビンに変換されたものと考えられた。今回、検索した限りでは、他の腫瘍も含め、腫瘍内でビリルビンが形成されたという報告はない。出血壊死を起こした腫瘍ではビリルビン形成が認められても良いはずであるが、そのためには多数のマクロファージによる貪食が必要と考えられる。自験例では他の出血性腫瘍と比較してマクロファージの浸潤が著明であり、それが広範なビリルビン形成に関与したと考えている。腫瘍内に液状に沈着した黄色の色素をビリルビンと同定しえた、極めて貴重な症例と考え報告

した。

本症例の病理組織診断に関して御教示を頂いた宮城県立がんセンター病理、立野紘雄先生、佐藤郁郎先生に深謝致します。

文 献

- 1) 大井 実, 三穂乙実, 伊藤 保: 非癌性胃腫瘍—全国93主要医療施設からの集計的調査. 外科 29: 112—123, 1967
- 2) 井上修一: 胃粘膜下腫瘍—その概念について—. 日消病会誌 72: 444—445, 1975
- 3) 湯浅典博, 高木國夫, 太田博敏: 胃筋原性腫瘍76例の臨床的検討. 日外会誌 93: 248—256, 1992
- 4) Shiu MN, Farr GH, Papachristou DN et al: Myosarcomas of the stomach. Cancer 49: 177—187, 1982
- 5) Evans HL: Smooth muscle tumor of the gastrointestinal tract. Cancer 56: 2242—2250, 1985
- 6) 北岡久三, 岡林謙蔵, 木下 平ほか: 胃平滑筋肉腫の予後因子と手術法—とくに局所切除の適応について—. 癌の臨 29: 811—816, 1983
- 7) 長南明道, 望月福治, 結城豊彦: 超音波内視鏡による胃平滑筋腫瘍の良・悪性鑑別診断. 胃と腸 30: 1133—1139, 1995
- 8) 神谷 武, 長尾俊宗, 安藤高司: 著名な石灰化を呈した胃平滑筋腫の一例. 総合臨 43: 1047—1050, 1994

- 9) 最勝寺正智, 木戸川秀生, 碓 秀樹: 石灰化を伴う胃平滑筋腫の一例. 臨と研 70: 2217-2220, 1993
- 10) 篠田 宏: 胆汁色素の染色—ホール(Hall)法—. Medical Technology 編. カラー版染色法のすべて, 第1版. 医歯薬出版, 東京, 1988, p52-53
- 11) 前田隆英, 伊原信夫: ビリルビンならびに類血素. 小川和男, 武内忠男, 森 富 編. 新組織化学. 朝倉書店, 東京, 1975, p615-620
- 12) 堀江滋夫: ポリフィリンと胆汁色素. 上代淑人 監訳. ハーバー生化学. 原書23版. 丸善, 東京, 1993, p367-382

A Case of Gastric Leiomyoma Presenting Bilirubin Formation in the Tumor

Hiroshi Hashimoto, Kojin Endo, Junichi Mikuni, Yoichiro Kakugawa,
Yasuhiko Kamiyama, Tsuneaki Fujiya, Hidemaro Ono,
Tohoru Sugawara and Kiyooki Ouchi
Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

A 70-year-old woman was diagnosed as having a gastric submucosal tumor with a diameter of 6 × 4 cm in the cardia of the stomach. The histological diagnosis of gastric leiomyoma was made following proximal gastrectomy. Histological examination revealed yellow pigment in the resected tumor, with calcification. The pigment was determined as bilirubin by positive Schmorl and Hall reactions. In addition, hemosiderin pigment, which was stained with Berlin blue, and numerous macrophages were found in the tumor. It can be said that bilirubin may be formed from hemoglobin in intra-tumor hemorrhage with macrophage-related phagocytosis, because there was no connection of the biliary system with the tumor and no ulcer in the gastric mucosa.

Reprint requests: Hiroshi Hashimoto Medical Section, Camp Funaoka, Ground Self Defense Force
1-1 Oonumahata, Funaoka, Shibata-cho, Shibata-gun, Miyagi, 989-16 JAPAN