腸型胆嚢腺腫の 1 手術例

—胆嚢における上皮性腫瘍と腸上皮化生との関連について—

東京都立墨東病院外科 松 峯 敬 夫 佐々木 仁 也
同 病理 青 木 幹 雄
帝京大学 病理 瀬 戸 輝 一

A OPERATED CASE OF INTESTINAL-TYPE ADENOMA IN THE GALLBLADDER —WITH SPECIAL REFERENCE TO RELATIONSHIP BETWEEN EPITHELIAL TUMORS AND INTESTINAL METAPLASIA IN THE GALLBLADDER—

Takao MATSUMINE*, Hiroshi SASAKI*, Mikio AOKI** and Kiichi SETO***

Department of Surgery* and Pathology**, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital

Department of Pathology***, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

従来より筆者らは、胆嚢癌と腸上皮化生との間に密接な関連の存在することを指摘して来たが、今回は、腫瘍内に腸型吸収上皮、杯細胞、腸クローム親和細胞（EC 細胞）、Paneth 細胞のみられる胆嚢腺腫の 1 例を呈示し、このような腸型腺腫構造の成り立ちについて検討した。その結果、おそらく炎症巣を基盤として発生した腺腫が、その発育と共に腸上皮方向に向う分化（化生）を示し、終局的に小腸粘膜に似た腫瘍形態を呈したものと推定した。

I. はじめに

先に筆者ら¹⁾は、胆嚢癌においても、しばしば腸型吸収上皮、杯細胞、腸クローム親和細胞（EC 細胞）に似た癌細胞の存在することを呈示し、腸上皮化生と癌との間に密接な関連のみられることを指摘して来た。

同様の関連は当然良性腫瘍の場合にも予測されるわけであるが、今回たまたま十二指腸潰瘍手術の際有石胆嚢炎として剔出された胆嚢標本の一部に、通常、胆嚢には見出し難い完全分化型腸上皮（full developed intestinal epithelium）のみられる小腺腫を観察し得たので、その概要を示すと共に、小腸上皮に似たこのような腫瘍構造の成り立ちについて検討を加えることにした。

II. 症 例

患者：58歳、男性

主訴：心窩部痛、吐・下血

家族歴、既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：入院約 1 年前より、食後しばしば心窩部痛が

認められていた。10日前頃より突然心窩部痛と共に下血が出現、更に 3 日前よりコーヒー残渣様の嘔吐や吃逆等を来し、当科に救急入院した。

入院時現症：全身状態は比較的良好で、脈膊、血圧は正常であったが、心窩部に圧痛、筋性防禦が認められた。

検査所見：一般検査所見：白血球増多（白血球数 13,540）がみられたほか特に異常所見は認められず、血清電解質、肝機能、腎機能等いずれも正常であった。胃液酸度：過酸。胸、腹部 X 線検査：正常。胃透視所見：十二指腸球部小弯上に深い Nische があり、幽門狭窄が認められた。

以上の臨床所見から穿通性十二指腸潰瘍と診断し、開腹術を施行した。

手術所見：腹水はなく、肝、脾、膵とも異常はみられなかった。大網の一部が挙上し、十二指腸第 1 部および肝十二指腸靱帯を覆うように肝右葉下面に癒着、これを

剥離したところ、周囲に強い炎症を伴い広く瘢痕化した十二指腸第1部が明らかとなった。また胆嚢内に数コの結石を触れたが、胆嚢壁の炎症は軽く、頸部で僅かに十二指腸との癒着が認められたに過ぎなかった。以上の所見から、先ず十二指腸潰瘍部を含めた広範囲胃切除術を行い、次いで胆嚢切除術を施行した。更に術中胆道撮影を行ったが特に異常所見はみられなかった。

〔胆嚢標本〕

A. 肉眼所見

胆嚢内胆汁は外見上ほぼ正常であったが、胆嚢内に切子面を有する最大 $15 \times 12 \times 13$ mm のコ系石6コが認められた。胆嚢壁に肥厚はなく、粘膜面も概ね正常に保たれているが、胆嚢体部に細い茎を有し、二分葉性、平面はほぼ平滑で暗赤色を呈する $5 \times 5 \times 4$ mm 大の小 Polyp 1コが認められた(写真1)。

B. 組織所見

胆嚢底部に、二頭分画性の長細茎性 polyp があり、固有筋層浅層の茎部への天幕状挙上を認め(写真2)、その部に一致して、PAS-alcianblue で青色に染まる微細な細胞内粘液顆粒を豊富に含む Rokitsansky-Ashoff sinus (RA 洞)形成が僅かに見出される(写真3)。polyp は大

写真1 胆嚢標本および胆嚢内結石。胆嚢粘膜面はほぼ正常に保たれている。胆嚢体部に、周囲に血液の付着した小 polyp (矢印) が認められる。

写真2 胆嚢のルーペ像。長細茎性の polyp で、先端部はA、B二区画に分岐している。(HE染色)

小不同が明らかな軽度の異型を示す腺管より構成され、極めて密に back to back arrangement を示す個所が多い。増生腺管の間質内浸潤はいずれの部位にも認められない。両分画のうち一区画では(写真4)、拡張腺管多数を含み、その内腔に向い、所々、僅少の鋸歯状低突出を認める。構成細胞は小型高円柱状で粘液を含まず、腺腔側に菲薄な小皮縁を備えている。核は長楕円形でおおむね基底側に配列し、偽重層性に乏しい。概ねその核質は疎で、核小体も微小なものが多い。この部とは非連続的に分離した他区域では(写真5、6)、杯細胞を不規則に含む腺管群が認められる。これらの腺腔の大きさは、先に示した区画のものに較べより狭小化し、構成細胞は概ね細胞内粘液を含まず、明らかな小皮縁を有している。核は類円形を呈し、基底側に配列するが、通常、明瞭な核小体を疎な核質内に有している。このような上皮細胞間に、僅かながら、Grimelius 法および Masson-Fontana 法で鍍銀される微細顆粒の集積する EC 細胞(写真7、8)や、eosin に好染し、Massontrichrome 染色で鮮紅色、PTAH 染色で暗紫色に染出される大球形分泌顆粒を含む Paneth 細胞(写真9、10)が散見される。これら小型腺管増生域に、埋没的に中等大腺管が散在しているが、その構成細胞は高円柱状でより発達した小皮縁を備え、基底膜側にはほぼ一線状に配列する核縁鋭角状の濃染長楕円形核を有している。この型の腺管において杯細胞含有率は特に高い。一方このような小、中等大腺管増生域と連続してより下方、(Polyp 茎部付近)に位置する腺管群では(写真3)、上部のものとまた異った特徴を示し、小皮縁は遙かに不明瞭で、細胞内

写真3 腺腫基底側, polyp の基底に一致して, 僅かながら, 粘液を多量に含む RA 洞が認められる. polyp の茎部付近に増生した腺管上皮もまた, 豊富な粘液を含有している. (PAS-alcianblue 染色)

写真4 胆嚢上皮様腺腫構造を示す区画(写真2のA). 大小不同が明らかな腺管が密に増生し, back-to-back arrangement を示す個所が多い. 腫瘍細胞内に粘液貯留は認められない. (PAS-alcianblue 染色)

写真5 腸上皮様腺腫構造を示す区画(写真2のB). 比較的小さな腺管が密に増生している. polyp の先端や腺管上皮間に多数の杯細胞が認められる. (PAS-alcianblue 染色)

写真6 腸型吸収上皮と杯細胞(写真5に示した部の強拡大). 腸型吸収上皮細胞と共に, 多数の杯細胞が認められる. (PAS-alcianblue 染色)

写真7 腸クローム親和細胞. 腺管上皮間に, 細胞基底側に微細な argyrophil 顆粒の集積する EC 細胞 (矢印) が認められる. (Gimelius 染色)

写真8 腸クローム親和細胞. 腺管上皮間に, 細胞基底側に微細な argentaftin 顆粒の集積する EC 細胞 (矢印) が認められる. (Masson-Fontana 染色)

写真9 **Paneth** 細胞. 腺管上皮間に, 核上部に fuchsin-red で好染する大球形分泌顆粒を含む **Paneth** 細胞 (矢印) が認められる. (Masson-trichrome 染色)

写真10 **Paneth** 細胞. 腺管上皮間に, 核上部に phosphotungstic acid hematoxylin で好染する大球形分泌顆粒を含む **Paneth** 細胞 (矢印) が認められる. (PTAH 染色)

に、PAS-alcianblue で濃青、一部濃紫色に染出される多量の粘液貯留が認められる。

以上の組織像より、この乳頭状 polyp は腺腫と診断されるが、一部は胆嚢上皮に、他部は小腸上皮に類似性を示す点から、腫瘍増殖過程での腸上皮化生機転の介入が示唆される所見といえる。

一方非腫瘍粘膜部については、所々巣状に、乳頭状上皮増殖を伴う粘膜修復像がみられ、また同時に慢性炎症細胞浸潤、RA 洞形成が散見される。

腸上皮化生、偽幽門腺化生等の変化はいずれの個所にも認められず、胆嚢粘膜の基本構造は全般によく保たれている。

III. 考 案

炎症を生じた胆嚢粘膜に、腸上皮を構成する杯細胞や EC 細胞が見出されるとの報告はかなり古くから認められるが、これ等の細胞の出現を腸上皮化生という立場から論じた業績は少ない。最近に至り、Järvi ら (1967)²⁾、Latio (1976)³⁾、筆者ら (1978)⁴⁾が形態学的に、また Boer ら (1972)⁵⁾が免疫組織学的に、胆嚢粘膜腸上皮化生なる概念を明らかにして以来、ようやくその存在が注目を浴びるようになった。当然のことながら、腸上皮化生と呼ばれる粘膜の変化は、胃に通常認められる再生形式の一つであるが、胆嚢と胃の化生は必ずしも同一の性状を示すものではなく、それぞれの発育の場に応じた特徴が見出されている。以下、胆嚢にみられるこのような化生について、特に胃の場合と異なる点を挙げてみることにする。

① 化生巣の大部分は、小皮縁の発達した腸型吸収上皮や、Paneth 細胞のみられぬ不完全型 (incomplete type) であり、小腸上皮を構成する全ての細胞 (腸型吸収上皮細胞、杯細胞、EC 細胞、Paneth 細胞) を兼ね備えた完全型 (complete type) にまで分化する機会は極めて少ない。

② 多くは小巣状に点在し、広範、びまん性分布を示すことは少なく、その検出頻度も比較的低い。

③ 特別な好発部位はみられず、胆嚢各部 (頸、体、底) に均等に認められる。

④ 胃の腸上皮化生のように、幽門前庭部から胃体部に及ぶといった一定の進展形式を取らず、単に炎症の波及によってその分布域が拡大する。

⑤ 老齢化と共に若干検出率は増加するが、胃の場合とは異り、化生と aging との間に密接な関連は認められない。

胆嚢粘膜腸上皮化生の特徴として、次に当然腫瘍との関係を述べるべきであるが、この方面に関する論文は極めて少なく、筆者らが (1978)⁴⁾癌との関連を検索する以前には、文献上、腫瘍内に腸型構造がみられたとする幾つかの症例が呈示されているに過ぎない。古くは Kerr ら (1936)⁶⁾が、小皮縁の発達した腸型吸収上皮と共に、杯細胞 EC 細胞、Paneth 細胞のみられる papilloma の 1 例を報じているが、彼らは、EC 細胞や paneth 細胞の存在を理由に、この腫瘍構造を化生由来の変化とは考え難いものとし、heterotopic intestinal epithelium に生じた腫瘍との意見を示している。

その真偽はともかくとして、EC 細胞や Paneth 細胞の存在は何ら化生機転を否定するものではないとする現在の常識からすれば、むしろ小腸上皮に似た分化を示す化生形態との解釈が適当のように思われる。

以後、Christensen ら (1970)⁷⁾も多数の Paneth 細胞のみられる non-papillary adenoma の 1 例を、また荒木ら (1975)⁸⁾も、先端の一部に癌化を示し、同時に杯細胞や Paneth 細胞のみられる papillary adenoma の 1 例を報じている。しかしながら、これらの報告は、いずれも単に腸型腫瘍細胞の存在を示すに留まり、腸型構造の由来については触れていない。一方 Järvi (1962)²⁾は、胆嚢粘膜腸上皮化生に関する報告の中で、小皮縁構造を備えた円柱状の癌細胞間に、少数ながら杯細胞型癌細胞のみられる papillary adenocarcinoma の 1 例を示し、この構造を腸上皮化生に起因する変化と述べている。

筆者ら (1978)⁴⁾は、初めて一連の胆嚢癌症例について化生細胞の検索を試みたが、その結果、17例中 5 例 (29.4%) に杯細胞型癌細胞、3 例 (17.6%) に EC 細胞型癌細胞を見出している。また同時に、① 胆嚢癌胆嚢の非癌粘膜における腸上皮化生検出頻度は、慢性胆嚢炎例に比べ遙かに高く、② 腸上皮化生検出例にのみ上記の腸型癌巣が見出され、更に、③ 腸上皮化生分布が高度な例に腸型癌巣が認められ易いと述べている。以上の成績から、筆者らは腸上皮化生と癌との間に密接な関係のみられることを指摘し、腸型構造の由来について、腸上皮化傾向を有する未分化な再生上皮より生じた癌巣が、周辺粘膜をなぞった分化 (化生) を示すことにより、腸上皮に似た形態を示したものと推測している。以後平井 (1980)⁹⁾も、筆者らと同様の観点から胆嚢癌標本の検索を行い、16例の分化型癌症例中、7 例 (43.8%) に杯細胞を、また 12 例 (75.0%) に杯細胞型癌細胞を見出し、腸上皮化生から分化型癌の発生し得る可能性を指

摘している。「腸上皮化生を前癌変化と認め有るか否か」という疑問は、既に胃の化生について長年に亘り論議された問題であるが、未だに明確な結論は得られていない。上記した筆者らの成績にしても、確かに腸上皮化生から腸型癌が発生する事実を裏書しているようにもみえるが、一方また、腸上皮化生巣内に限局し、明らかに化生より生じたと思われる癌巣を見出し得なかったという事実もまた無視するわけにはいかない。いずれにしても現時点では、腸上皮化生巣を母地として腸型癌を生じる可能性を認めるものの、決定的根拠に乏しいといわざるを得ない。

このような胆嚢癌例を参考にして、次に今回呈示した腫瘍構造の成り立ちについて述べてみたいと思う。この症例を理解するうえに特に重要な点は、腸型上皮が二頭性に分画した polyp の一面のみに局在し、腺腫近傍はもとより、非腫瘍粘膜部に腸上皮化生を認め得なかったという所見である。胆嚢粘膜は全般によく保たれているが、腺腫の基部に一致して、慢性炎症性変化がみられ、また同時に、上皮内に多量の粘液を含む RA 洞の増生が認められている。このような所見は、腺腫が既存の腸上皮化生巣から生じたものではなく、炎症により持ち来られた multipotential な再生上皮より生じた事実を示唆するものといえる。RA 洞を基底として、上方に増生した上皮は、胆嚢と小腸という明らかに腫瘍構造の異った2つの peak を形作っているわけであるが、腸型隆起側の基部付近では、細胞内粘液が PAS-alcianblue で濃青、一部濃紫色に染出される腺管の不規則な増生が著しい。かつて慢性胆嚢炎について述べたように⁴⁾、粘膜再生過程の早期にみられる粘液の豊富な陰窩上皮は、本来 multipotential な性格を有し、その上方に化生腸上皮を産出し得るものであるが、腸型腺腫の基本構造は、このような化生形成の process をよく示すものといえる。以上、幾つかの所見について筆者らの考えを呈示して来たが、このような腸型上皮の由来に関しては、おそらく炎症による再生機転を介し発生した腺腫が、発育と共に腸上皮に向う分化（化生）を示し、やがて小腸粘膜に似た腫瘍形態を呈するに至ったものと推定される。ただ理解に苦しむ点は、この腺腫が何如なる理由により胆嚢と小腸という異った形態に分化したのかという問題である。一つの解釈として、二頭性に分岐、発育する過程において、その一方に（おそらく腸型腺腫側）に何らかの攻撃因子が加わった結果とも考えられるが、一定の環境下に成育する小腺腫の片側にのみ、採択的に組織障害

を生じたとする考えにも疑問がある。いずれにしても腫瘍組織の動的な機構に関しては、未だ不明な点も多く、今後の解明に待ちたいと考えている。

以上、小腸粘膜様構造のみられた胆嚢腺腫を呈示し、このような腫瘍形態の由来について述べて来たが、何分にも筆者らが経験した良性の真性上皮性胆嚢腫瘍は僅か1例に過ぎず、総体的な立場から、化生との関連を論じるわけには行かない。胆嚢腺腫自体稀れなものであり、その検索には多分に困難も予測されるが、今後出来得る限り症例を重ね、両者の関連を明確にしたいものと考えている。

IV. まとめ

腫瘍内に、腸型吸収上皮、杯細胞、腸クローム親和細胞、Paneth 細胞のみられる胆嚢腺腫の1例を呈示し、胆嚢腫瘍と腸上皮化生との関連につき検討した。またこのような腸型腺腫構造の由来について、おそらく炎症巣を母地として発生した腺腫が、その発育と共に腸上皮方向に向う分化（化生）を示し、最終的に小腸粘膜に似た腫瘍形態を呈したものと推定した。

文 献

- 1) 松峯敬夫, 久保田芳郎, 山岡郁雄他: 胆嚢癌の病理組織学的考察—特に胆嚢粘膜の腸上皮化生(十二指腸化)に関連して—. 日臨外会誌, 39: 927—934, 1978.
- 2) Järvi, O. and Laurén, P.: Intestinal metaplasia in the mucosa of the gallbladder and common bile duct. Ann. Med. Exp. Fenn., 45: 213—223, 1967.
- 3) Laitio, M.: Intestinal, gastric body- and antral-type mucosal metaplasia in the gallbladder. Beitr. Path. Bd., 159: 271—279, 1976.
- 4) 松峯敬夫, 久保田芳郎, 岩崎 甫他: 慢性胆嚢炎粘膜の化生—特に胆嚢粘膜の十二指腸化について—. 日消会誌, 75: 674—685, 1978.
- 5) Boer, W.G.R.M. and Nairn, R.C.: Intestinal metaplasia in gall bladder: An immunohistological study. Pathology, 4: 129—132, 1972.
- 6) Kerr, A.B. and Lendrum, A.C.: A chloride-secreting papilloma in the gall-bladder. A tumor of heterotopic intestinal epithelium containing Paneth's cells and enterochromaffine cells associated with massive chloride loss: With critical review of papilloma of the gall bladder.

- Brit. J. Surg., 23: 615—639, 1936.
- 7) Christensen, A.H. and Ishak, K.G.: Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. Arch. Path., 90: 423—432, 1970.
- 8) 荒木 攻, 田原栄一: 胆嚢における乳頭状腺腫に発生した早期癌の 1 自験例—本邦における胆嚢良性腫瘍の統計的観察—, 癌の臨床, 21: 220—229, 1975.
- 9) 平井貞朗: 摘出胆嚢における化生の臨床病理学的検討—特に胆嚢癌組織発生の背景として—, 日消外会誌, 13: 35—44, 1980.
-