

Paneth様腫瘍細胞を伴った早期胃癌の1例

清水 健¹⁾ 葛谷嘉久 畔田浩一 田中守義
真坂 彰 毛利勝昭 平石 守²⁾ 飯塚一郎

要旨：本来回腸に存在するpaneth細胞と類似の形態及び染色性を示す細胞が癌組織内に存在することが稀にあり、これをpaneth様腫瘍細胞と呼んでいる。症例は67歳、男性。平成12年6月13日上部内視鏡検査を施行したところ、胃体下部後壁にⅡa+Ⅱc型早期胃癌を認めた。同病変の生検では、paneth細胞への分化像を伴う高分化型腺癌が認められ、同年7月17日当院外科にて幽門側胃切除術を施行した。切除標本の病理組織所見では、好酸性に染色された特徴的なpaneth様腫瘍細胞が認められ、特殊染色や免疫染色では、いわゆる本来のpaneth細胞とほぼ同様の染色性を示した。このpaneth様腫瘍細胞を伴う胃癌には、分化型早期胃癌が多く、しかも背景胃粘膜として完全型腸上皮化生が関連しているという報告が多くみられ、今回の我々の症例もそれを肯定するものであった。

〔Key Words〕 Paneth様腫瘍細胞、胃癌

はじめに

本来回腸のLieberkühn腺に存在するpaneth細胞と類似の形態及び染色性を示す細胞が癌組織内に存在することが稀にあり、これをpaneth様腫瘍細胞と呼んでいる。今回我々は早期胃癌にpaneth様腫瘍細胞を伴う1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳、男性。

主訴：胃潰瘍経過観察。

既往歴：27歳時、肺結核で左肺上葉切除術を施行(輸血歴あり)。66歳時から高血圧で治療中。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成5年8月より胃潰瘍(胃角部)の診断のもと、消化器科外来で治療中であった。平成12年6月13日上部内視鏡検査を施行したところ、胃体下部後壁にⅡa+Ⅱc型病変を認め、生検でGroup V、高分化型腺癌と診断されたため、精査加療目的にて同年6月20日当科入院となった。

入院時現症：体格中等大。栄養良好。血圧131/74mmHg、脈拍83/分、整。貧血、黄疸ともなし。表在リンパ節触知せず。胸部に理学的異常所見を認めず。腹部は平坦、軟にて圧痛、抵抗

Table 1 Laboratory data on admission

Chemistry		Blood count	Tumor marker
TP	7.2 g/dl	WBC $7.8 \times 10^2 / \mu\text{l}$	CEA 3.1 ng/ml
Alb	4.7 g/dl	RBC $459 \times 10^4 / \mu\text{l}$	CA19-9 8 U/ml
AST	34 IU/l	Hb 14.8 g/dl	AFP <5 ng/ml
ALT	39 IU/l	Ht 44.0 %	
LDH	318 IU/l	Plt $20.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$	
Tcho	187 mg/dl		
TG	97 mg/dl	Serological	Urinalysis
BUN	13 mg/dl	HBs Ag (-)	protein (-)
Cre	0.9 mg/dl	HCV Ab (+)	glucose (-)
Glu	84 mg/dl	HCV-RNA 850KIU/ml	OBR (+)
CRP	0.1 mg/dl	(RT-PCR)	

なし。肝、脾は触知せず。下肢に浮腫なし。

入院時検査所見(Table 1)：ウイルス血清検査でHCV抗体が陽性、HCV-RNA(RT-PCR法)が850KIU/mLであったが、肝機能異常は認められなかった。末梢血液検査でも異常は認められなかった。腫瘍マーカーはCEAが3.1ng/mLと軽度高値であった。

上部内視鏡検査所見(Color 1)：胃体下部後壁に中央に潰瘍病変を伴う、周囲の立ち上がりが見え、Ⅱa+Ⅱc型早期胃癌を認めた。同病変の生検所見は、paneth細胞への分化像を伴う、高分化型腺癌であった。以前から指摘されていた胃角部小彎の潰瘍病変はS2ステージであった。

胃X線検査所見(Fig. 1)：胃体部後壁に周辺に

¹⁾国立精神・神経センター国府台病院 消化器科、²⁾同 外科

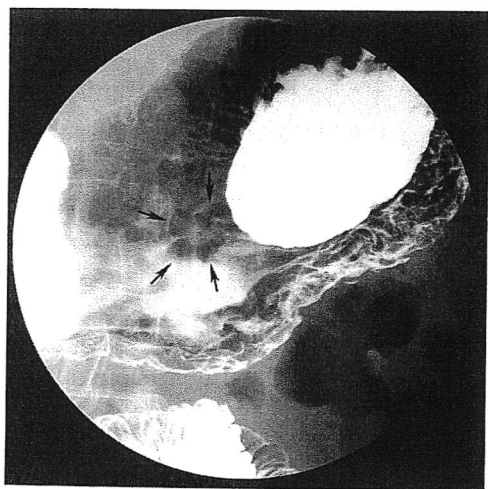


Fig. 1 X-ray examination shows elevated lesion with fold convergence in the body region of the stomach.

明瞭な縦壁集中を伴うⅡa + Ⅱc型の隆起性病変を認めた。

超音波内視鏡検査所見(Fig. 2)：病変はほとんど粘膜内に認められたが、一部粘膜筋板の破壊、粘膜下層への浸潤がみられ、深達度はsm 2 ないし 3 と診断した。

治療：患者が手術を希望したため、平成12年7月17日当院外科にて幽門側胃切除術を施行した。

切除肉眼所見(Fig. 3)：病変は大きさが21×17mm、中央に陥凹病変を伴う低い円盤状の隆起性病変であった。リンパ節転移や周辺臓器への転

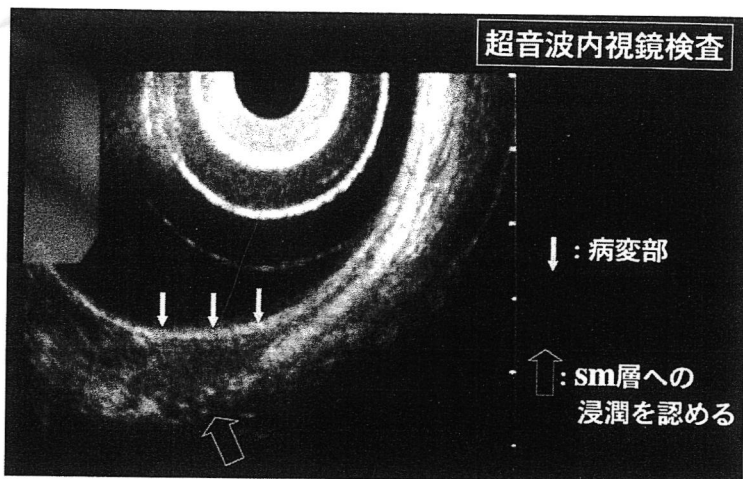


Fig. 2 Endoscopic ultrasonography shows tumor located in the mucosal layer with slight invasion to the submucosal layer.

移は認めなかった。

病理組織学的所見：Hematoxylin-Eosin染色の強拡大において、腫瘍は乳頭状増殖を示し、好酸性に染色されたpaneth細胞への分化を示す細胞を多数含む高分化型管状腺癌の像を呈していた(Color 2)。また、リントングステン酸ヘマトキシリン染色(以下PTAH染色)ではpaneth様腫瘍細胞は青紫色に染色された(Color 3)。周辺非癌部の上皮には、いわゆるpaneth細胞が存在しgoblet細胞も伴うことから完全型腸上皮化生を呈していた。さらに、腫瘍細胞の生物学的悪性度や増殖能を知るために、Ki-67染色(Color 4)およびPCNA染色(Color 5)を行った。いずれの染色においても、腫瘍細胞の核内と隣接する非腫瘍細胞の核内は陽性に染色された。また、癌抑制遺伝子産物であるp53染色(Color 6)では腫瘍細胞および隣接する非腫瘍細胞ともに陰性であった。

考 察

Paneth細胞は本来回腸のLieberkühn腺に存在する細胞であるが、病的状態では虫垂、盲腸、結腸などに出現し、また胃の腸上皮化生上皮に高頻度に出現することが知られている。このpaneth細胞と類似の形態及び染色性を示す細胞が癌組織内に存在することが稀にあり、これをpaneth様腫瘍細胞と呼んでいる。自験例における、paneth様腫瘍細胞の形態及び特殊染色の結果を表にまとめた

(Table 2)。母地となる胃癌は、高分化型管状腺癌であった。paneth様腫瘍細胞はPAS染色、AlcianBlue-PASの二重染色で淡赤色、PTAH染色で青紫色に染色され、免疫染色ではライソザイムに対して強陽性を示し、いわゆるpaneth細胞とほぼ同様の染色性を示した。背景となる非癌部の形態の特徴としては腸上皮化生が顕著に認められた。

非癌部内のpaneth細胞と腫瘍内部のpaneth様腫瘍細胞との生物学的悪性度や増殖能を比較するために、Ki-67染色およ

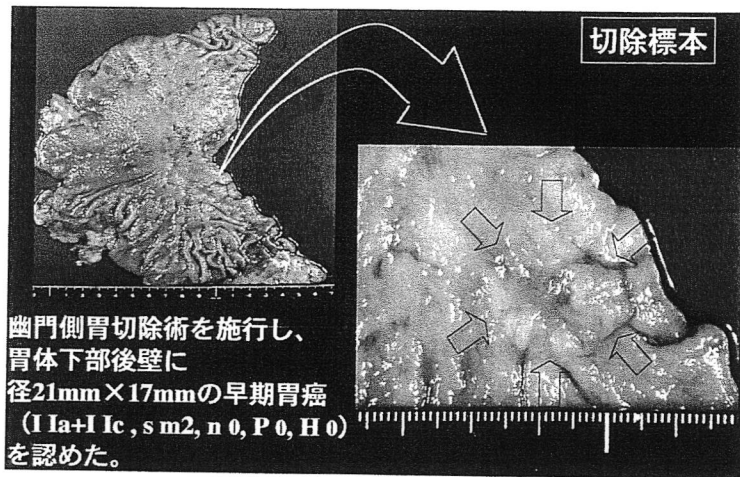


Fig. 3 Macroscopic appearance of the resected specimen

Table 2 Table chart showing histological characteristics of the paneth-like tumor cells and other neighboring cells by various staining

<自験例>		胃癌細胞	Paneth様腫瘍細胞	隣接する 非腫瘍腺管
形態	高分化型管状腺癌	Paneth細胞に類似した 比較的異型性の低い細胞		完全型 腸上皮化生
特殊染色				
PAS染色	赤	淡赤	赤	
AlcianBlue-PAS	赤紫	淡赤紫	赤	
PTAH染色	淡橙青	青紫	淡橙黄	
免疫染色				
lysozyme	中等度陽性	強陽性	弱陽性	
CEA	陰～弱陽性	陰性	微弱陽性	
CA19-9	陰～強陽性	陰性	陰性	
Ki-67	陽性	陽性	陽性	
PCNA	強陽性	強陽性	陽性	
p-53	陰性	陰性	陰性	

Table 3 Reported cases of gastric cancer with paneth-like tumor cells in Japan

本邦でのPaneth様腫瘍細胞を伴う胃癌の報告例				
報告者(年度)	件数	胃癌		背景胃粘膜像
		肉眼型	組織型	腸上皮化生
佐野 (1966)	1	0型	tub1	+
中村 (1969)	3	不明	不明	+: 1例
(1972)				
岡島 (1973)	3	0型: 2例 4型: 1例	tub: 2例 por: 1例	+: 2例
田原 (1981)	2	0型: 1例 進行癌: 1例	tub: 1例 pap: 1例	+: 2例
松木 (1984)	26	0型: 21例 2型: 1例 3型: 1例 5型: 3例	tub1: 12例 tub2: 6例 pap: 2例 muc.: 2例 por: 4例	-: 24例 +: 2例
大井 (1990)	1	4型	muc: 1例 signet: 1例	不明
辻本 (1991)	1	0型	不明	+
小川 (1991)	2	0型: 1例 4型: 1例	不明	+: 2例
自験例 (2000)	1	0型	tub1	+
合計	40	早期癌: 28例 進行癌: 9例	高分化型: 29例 低分化型: 6例	腸上皮化生 +34例 -2例

びPCNA染色を行ったが、いずれの染色においても陽性に染色され、生物学的悪性度や増殖能に関しては、差異は認めなかった。またp53染色では腫瘍細胞および隣接する非腫瘍細胞ともに陰性で、胃癌発生の過程に密接に関係するとされるp53遺伝子異常について、関連性は指摘できなかった。

次に本邦におけるpaneth様腫瘍細胞を伴う胃癌の報告例を示す(Table 3)。胃癌の腫瘍内にpaneth細胞を認めた症例は、1966年に佐野らによって初めて報告¹⁾されて以来、自験例を含め40例が報告¹⁾⁻⁸⁾されている。特にその中でもpaneth様腫瘍細胞を目的に胃癌剖検例を再検討した報告をみると、1973年岡島らの報告³⁾では、胃癌1,165症例中paneth様腫瘍細胞を伴う症例が3例あり、頻度としては0.3%とかなり少ない報告になっている。その後、1981年の田原らの報告⁴⁾では171例中2例(1.1%)、1984年の松木の報告⁵⁾では627例中26例(4.1%)と頻度はやや高くなる傾向にある。またpaneth様腫瘍細胞を伴う胃癌の肉眼分類では早期癌28例、進行癌9例と早期癌の報告が多く、組織型では高分化型29例、低分化型6例と高分化型癌の報告が多くみられた。

背景の胃粘膜は腸上皮化生が34例に認められ、腸上皮化生との関連性が示唆された。このpaneth様腫瘍細胞を伴う胃癌には、分化型早期胃癌が多く、しかも背景胃粘膜として完全型腸上皮化生が関連しているという報告は1984年の松木の論文⁵⁾

に詳細に述べられており、今回の我々の症例もそれを肯定するものであった。この事実は、分化型の胃癌が発生早期の段階において、腸上皮化生への分化の方向性を有していることを示唆しており、胃癌発生メカニズムを解明するうえでは興味深い現象である。最近胃の分化型腺癌の新たな細胞形質分類基準が提案⁹⁾されており、その分類のなかで、腸型形質癌の中の完全腸型癌の特徴の1つとしてpaneth細胞(我々はpaneth様腫瘍細胞としている)が取り上げられている。今後はpaneth様腫瘍細胞が、胃の分化型腺癌発生メカニズムを解明するうえで、さらに注目されていくと思われる。今回我々は、paneth様腫瘍細胞を伴った早期胃癌の1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 佐野量造, 広田映五, 北岡久三, 他: Paneth細胞の分化を

伴った胃の悪性腺腫性ポリープの1例, 日本癌学会総会記事, 25: 190—191, 1966.

- 2) 中村恭一, 菅野晴夫, 高木国夫, 他: 胃癌の組織発生—原発性微小胃癌を中心とした胃癌の光顕・電顕的ならびに統計的研究—, 癌の臨床, 15: 627—647, 1969.
3) 岡島邦雄, 藤井康宏, 中川 潤: Paneth細胞を伴った胃癌(3例), 癌の臨床, 19: 507—512, 1973.
4) 田原栄一, 井藤久雄, 中上和彦, 他: 胃癌における腫瘍細胞の消化管ホルモンの産生について, 消化管ホルモン(I)医学図書出版, p.1—11, 1981.
5) 松本 啓: Paneth様腫瘍細胞を伴った胃癌の臨床病理学的, 病理組織学的研究—特に腸上皮化生との関連について, 広島大医誌, 32: 1163—1188, 1984.
6) 大井章史, 中西功夫, 荻野知己, 他: Paneth細胞への分化を示した胃癌の1例, 日本癌学会49回総会記事, 281, 1990.
7) 辻本洋行, 桑田克也, 山口陽弘, 他: 多数の腫瘍性Paneth細胞を認めた大きな胃の腺腫と癌の共存した1例, 日消誌, 88: 1354—1358, 1991.
8) 小川 博, 喜納 勇: Paneth細胞への分化を示す胃癌の2例, 日本病理学会会誌, 80: 303, 1991.
9) 西倉 健, 渡辺英伸, 味岡洋一, 他: 胃型分化腺癌の判定基準と病理学的特徴, 胃と腸, 34: 495—506, 1999.

A case report of early gastric cancer with paneth-like tumor cells

Takeshi Shimizu¹⁾ Yoshihisa Kuzutani Kouichi Kuroda Moriyoshi Tanaka
Akira Masaka Katsuhiko Mohri Mamoru Hiraishi²⁾ Ichirou Iizuka

Paneth cells are identified by their distinctively large eosinophilic cytoplasmic granules normally found in the Lieberkuhn's gland. It is also commonly known that they appear in the intestinal metaplasia of the stomach. But recently there are some reports of paneth cells found in the gastric carcinomas which is still not widely known.

A 67-year-old male patient was diagnosed as early gastric carcinoma by routine endoscopic examination performed in July, 2000. The gastric carcinoma was histopathologically diagnosed as well differentiated adenocarcinoma. Paneth-like tumor cells were found in the gastric carcinoma membrane and was distinctively identified by PTAH and other staining and also by the existence of lysosome. And further investigation revealed that Ki-67 and PCNA was both positively stained in the tumor cells and p-53 was negatively stained.

Domestically gastric carcinoma with paneth-like tumor cells have been reported since 1966 by Sano and since then 40 cases have been reported. A pre-

cise study of these cases revealed that 0.3% to 4.1% of the gastric carcinoma were associated with paneth-like tumor cells. Among these 40 cases, 28 cases were early carcinoma against 9 cases of advanced carcinoma. Also classified by their histological type, 29 cases were well differentiated type against only 6 cases of undifferentiated type. Surrounding these carcinoma, intestinal metaplasia were found in 34 cases. These results suggest that gastric carcinoma with paneth-like tumor cells were likely to be found in the early stage of well differentiated carcinoma and has strong relationship to intestinal metaplasia itself. These facts might give a new lead to the histogenesis of well differentiated type gastric carcinoma.

¹⁾Department of Gastroenterology, National Center of Neurology and Psychiatry Kohnodai Hospital. ²⁾Department of Surgery, National Center of Neurology and Psychiatry Kohnodai Hospital.

症例 磯部 陽, 他論文
<本文60頁-63頁>

Color 1 case 1 Endoscopic examination on 69 months after a distal gastrectomy showing a type 0 II a lesion in the posterior wall of the remnant stomach.

Color 2 case 2 Endoscopic examination on 8 months after a distal gastrectomy showing a type 0 II a lesion near the suture line of the remnant stomach.

Color 3 case 3 Endoscopic examination on 25 months after a laparoscopic wedge resection showing a type 0 II c lesion in the anterior wall of the remnant stomach.



Color 1

Color 2

Color 3

症例 清水 健, 他論文
<本文64頁-67頁>



Color 1

Color 2

Color 3

Color 4

Color 1 Upper endoscopic findings revealed elevated lesion (II a + II c type) at the lesser curvature side in the lower body region of the stomach.

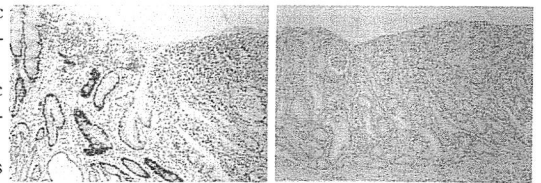
Color 2 Microscopic appearance of the submucosal layer of the gastric carcinoma. Paneth-like tumor cells are seen among the ductal epithelium. Stained with Hematoxylin and eosin.

Color 3 Same specimen stained with PTAH. Paneth-like tumor cells are strongly stained in blue-purple.

Color 4 Immunohistochemical staining of the same specimen by Ki-67.

Color 5 Immunohistochemical staining of the same specimen by PCNA.

Color 6 Immunohistochemical staining of the same specimen by p53.



Color 5

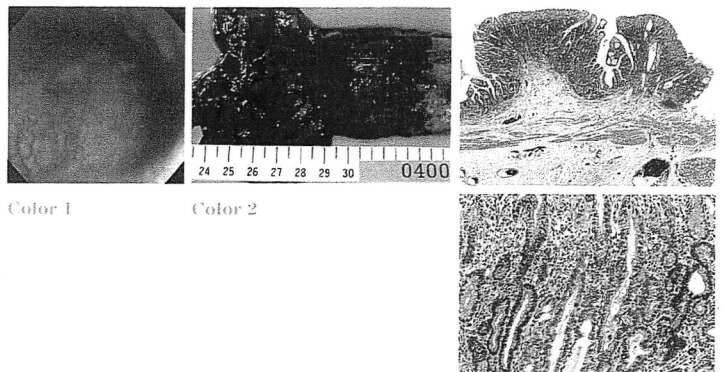
Color 6

症例 林 良紀, 他論文
<本文70頁-71頁>

Color 1 Macroscopically, a reddish depressive lesion 3 mm in diameter was noted 27cm from the incisors in columnar epithelium and a nodular-surfaced elevated lesion was noted 28cm from the incisors in columnar epithelium.

Color 2 The resected specimen showed the length of Barrett esophagus to be 7cm. The type 0-II a esophageal cancer, which measured 1cm, was detected in Barrett esophagus (green lines : Dysplasia, yellow lines : Carcinoma).

Color 3 Microscopically, well differentiated adenocarcinoma was present in specialized columnar epithelium, which located in the lamina propria mucosa.



Color 1

Color 2

Color 3