

胃型粘液を発現する病変:子宮・肺・卵巣・膵胆道系

Various lesions expressing gastric phenotypes; uterus·lung·ovary·pancreatic·bile duct

市立岡谷病院病理診断科 石井 恵子

KEIKO ISHII

Division of Diagnostic Pathology, Okaya City Hospital

1. はじめに

著者は長年、体中の粘液細胞の研究を組織化学的に行って参りました。そうしましたところ、胃以外で胃型の粘液を発現している病変に出会い報告して参りました。なぜ“胃型”にこだわるのかと言いますと、胃型の病変は異型が乏しく病理診断の際見過ごされてしまいがちですが、胃の粘液というのは体内で唯一中性であり、組織化学染色を行うと一目瞭然となるからです。さらに胃固有腺粘液の特異糖鎖に対する抗体を利用した凝集反応を開発し、より簡単に胃型粘液を検出する方法を完成させましたので合わせてご紹介致します。

2. 粘液とは

粘液とは生化学的には糖とタンパク質が結合した複合糖質であり、組織化学的には酸性度の違いから中性ムチンと酸性ムチンに分けることができます。酸性であった場合は、さらにシアロムチンと硫酸基を持つスルホムチンに分けられます。3者は組織化学染色であるAlcian blue pH2.5/PAS (AB/PAS)およびHigh iron diamine/Alcian blue pH2.5 (HID/AB)により染め分けが可能です。粘液のうち正常組織で中性を示すのは胃粘膜と十二指腸のブルナー腺のみで(図1)、迷入・反応性(化生)のものを含めても従来は消化管系である食道・小腸・膵胆道上皮に限られていました。

3. 胃型の粘液とは

胃粘膜は形態的には表層粘膜と固有腺という2方向分化を示すのが特徴で、化生や腫瘍ではこれを類器官分化と呼び、この構造が見られたら胃型の形質発現が疑

えます。機能的には表層粘膜からは表層細胞型ムチンが、固有腺からは幽門腺細胞型ムチンという性状の異なる2種類の粘液が分泌されています。これらはどちらも中性であるためAB/PASでは赤紫に染まり区別ができませんが、表層細胞型ムチンはPAS変法のgalactose oxidase cold thionin Schiff(GOCTS)およびMUC5ACに反応し、一方、幽門腺細胞型ムチンはレクチン染色のparadoxical Concanavalin A staining (PCS)でⅢ型の反応を示し、HIK1083 (関東化学)やMUC6が陽性となります(図2)。ちなみにMUC5AC,MUC6等のMUCシリーズはコアタンパクに対する抗体で、特異糖鎖に対する抗体であるHIK1083と異なりどちらも胃に特異的と言う訳ではありません(写真3、20ページ)。

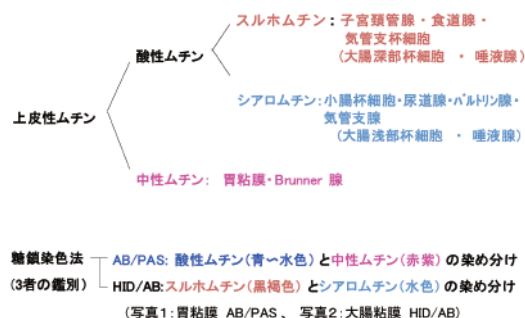


図1 上皮性ムチンの組織化学的分類と正常組織における分布

形態: 表層粘膜と固有腺の2方向分化

(化生や腫瘍では類器官分化: Organoid differentiation と言う)

機能: 表層細胞型ムチンと幽門腺細胞型ムチン*

(GOCTS, MUC5AC +) & (PCS, HIK1083, MUC6 +)

→ 中性ムチン (AB/PAS で赤紫、パパンニコロウで黄色)

* 幽門腺細胞型ムチン: 幽門腺・噴門腺・副細胞・Brunner 腺

図2 胃型の形質発現とは…

4. 胃型の形質発現を示す病変

胃以外で胃型の形質を発現する病変・変化としては、十二指腸や小腸の再生上皮、膵胆道系の幽門腺化生/過形成/腺腫/腺癌、卵巣の粘液性嚢胞腺腫/腺癌¹⁾、粘液性肺胞上皮癌²⁾および子宮頸部の胃上皮化生/過形成(写真4³⁾、20ページ)/悪性腺腫⁴⁾等があります。このうち肺・子宮頸部は細胞診でのスクリーニングの対象となることが多い部位で特に重要です。これらの病変であった場合、胃型であるが故に出現する細胞には共通の特徴があります。第一に、粘液含有量が乏しく異型が明らかで浸潤を示す腺癌であっても、程度の差はあれ化生としか表現ができない異型を欠く腺管や腺腫様の異型が軽度な腺管と共存することが多いという事。第二に、健常の胃が腸上皮化生を起こすのと同様、しばしば杯細胞が特徴的な腸型の腺管の共存を認めるという点です。

5. 胃型粘液細胞/腺管の特徴

5.1 共通の特徴

形態的には胃型の形質を発現する粘液細胞/腺管は、悪性のものであっても異型が乏しいことが特徴で、強拡大その細胞あるいは腺管だけ見たら癌であると断言できない事がしばしばあります。具体的には核/細胞質(N/C)比が低いことが大きな要因で、浸潤性増殖や転移をもたないと言えない症例が存在します。(子宮頸部の悪性腺腫がその典型:写真5、20ページ)。ところが組織化学的には、化生細胞は中性ムチンを含むためAB/PASで赤紫に、細胞診で用いるパパンニコロウ(Pap)染色では黄色調に染まるのに対し、腫瘍化するとシアロムチンが発現して来るためAB/PASでは青味が増し、Pap染色ではオレンジ調となります⁵⁾(写真6、20ページ)。この様に形態に組織化学所見を加味するとより正確な細胞の同定が可能となります。

5.2 子宮頸部

元来粘液細胞で覆われた子宮頸管上皮は、シアロムチンと同じ酸性ムチンであるスルホムチンを優位に含むためAB/PASやPap染色の色が腫瘍化腺管と類似して見えます。ところが染色性を良く見ると頸管腺はAB/PASで細胞質内及び頸管に分布する腺がびまん性均一に染まるのに対し、腫瘍化すると粘液顆粒が変形・減少するため⁶⁾、腺管同士あるいは細胞質内においてもしばしば染色性が不均一となる点が鑑別のポイントです。ちなみに子宮腔/頸部細胞診にて良

悪を問わず胃型粘液が検出される頻度は0.013%でした⁷⁾。

5.2.1 胃上皮化生

Pap染色において、子宮腔部や頸管部のスメア上にピンク調で異型の無い頸管腺粘液細胞と同時に黄色調粘液細胞が出現している場合をtwo-color pattern⁸⁾(写真6、20ページ)と言い、その黄色調粘液細胞に異型が無くてもスクリーニングで拾い上げる必要があります。ただし、黄色調の粘液細胞集塊が単独で見られる場合は染色液の問題もあり、すぐに胃上皮化生様細胞と断定することはできません。組織上ではAB/PASを行うと赤紫に染まり青く染まる頸管腺との違いが一目瞭然ですが、HE染色でも良く見ると頸管腺と胃上皮化生腺管とは細胞質の染色性にtwo-color patternが見られ、前者は好塩基性で灰色調ピンクに見えます。

5.2.2 Lobular endocervical glandular hyperplasia(LEGH)

1999年に提唱された子宮頸管腺の過形成⁹⁾ですが、既存の頸管腺の単なる過形成で無く、前述の胃上皮化生細胞あるいは腺管が肉眼的に認識できる面積(組織標本上)あるいは体積(画像上)を持って限局性に増殖した病変で、小葉構造と表現される胃粘膜の類器官分化を示すことが特徴です。つまり導管様の大型拡張腺管と、それを取り囲む様に小型腺管が小葉状に分布します。前者が胃の表層粘液細胞を、後者が固有腺(幽門腺)細胞を模倣しており、AB/PASでは一様に赤紫に染まり、HIK1083は後者でしばしば陽性となります¹⁰⁾。子宮においては「腺腫」と言う独立した概念が無く、シアロムチンの発現を伴う軽度異型が見られるものを現在は異型LEGHあるいは異型化生と診断していますが、他の部位に発生する胃型病変と同様に腫瘍化と考えるべきで、分子生物学的な研究からも悪性腺腫の前駆病変の可能性が指摘¹¹⁾されています。

5.2.3 悪性腺腫

1870年に独のGusserowにより初めて記載された異型が乏しいにも関わらず予後不良とされてきた特異な腫瘍ですが、1998年に著者は、胃型の形質発現を示し異型を欠く胃上皮化生様腺管や一部に異型が明らかとなった癌化や浸潤を伴う¹²⁾ことを報告しました。異型が乏しいため浸潤性発育あるいは転移を持ってしないと悪性と診断できないこともあります。形態的には異型が乏しくても上記の通り粘液の性状で胃上皮化生あるいは頸管腺と鑑別ができますが、胃上皮化生が共存している場合も少なく無く、表面の細胞診あるいは組織診だけで診断をつける事は困難です。N/C比が低くても乳頭状構造や粘液顆粒の減少が見られたら少なくとも腺腫を考えます。HIK1083

と特異的に反応する胃のムチンは、悪性度が増すにつれて乏しくなります。頸管腺、幽門腺化生腺管および悪性腺腫の組織化学所見を図3、写真7(21ページ)にまとめました。

5.3 肺

胃型の形質発現をする肺癌(写真8、21ページ)は肺泡領域に発生するので組織学的には気管支腺および気管支杯細胞との鑑別は容易です。一方、擦過・洗浄と言った気管支・肺泡細胞診では気管支杯細胞との鑑別が問題となります。この場合、集塊中に繊毛上皮が介在し粘液がPap染色でピンク調であれば気管支杯細胞、異型が乏しくても黄色調の一樣の粘液細胞であれば胃型肺癌を疑います(写真9、21ページ)。肺の場合は子宮頸部と違い胃上皮化生を独立させていないので、成人でHIK1083が陽性であれば癌と診断できます。このタイプの癌は細気管支肺泡上皮癌の形態をとり、進行しても腫瘤形成をし難いため画像上は炎症との鑑別が困難です。さらに経気道性播種を肺内に来し易く、再発もしばしば見られるという特徴を持ちます。粘液型肺泡上皮癌の約6割はこのタイプです。

5.4 卵巣

卵巣に発生する粘液性腫瘍の約6割に胃型粘液の形質発現(写真10、21ページ)が見られます。粘液性嚢胞腺腫の場合、内頸管腺型との鑑別は、腸型の杯細胞の混在を認めれば胃腸型である場合が多く、杯細胞が無くても類器官分化を示せば胃型で、一見内頸管腺型に見えてもAB/PASで粘液の染色性が多彩であれば胃型の可能性が高く、HIK1083が陽性であれば間違い無く胃型です。

5.5 腹膜偽粘液腫

しばしば卵巣由来か虫垂由来かが問題となりますが、虫垂由来のものは胃型の形質発現が無いため、胃型の形質発現が見られたら卵巣由来と考える事ができます。

5.6 膵胆道系

胆嚢を除く膵胆道系(Vater乳頭部、総胆管、肝門部胆管、極く太い膵管、胆嚢管など)には元々胃型の形質発現を示す附属粘液腺が存在します(HIK1083陽性)が、AB/PASで純粋な中性を示すことは少なく、酸性ムチンであってもすぐに腫瘍性と考えすることはできません(中性であれば腫瘍は否定的)。

型粘液を証明することが可能です(写真11、21ページ)。ただし、陽性であっても良悪の鑑別はできません。子宮頸部の分泌物の他に喀痰・胸水・腹水でも検査ができ、特に担癌患者の胸腹水で陽性であった場合には癌の播種を指摘できます。

7. おわりに

胃以外で“胃型”の性格を示す病変をご紹介しますが、本家本元の胃の腫瘍(腺腫・癌)は実は“腸型”が多く、加齢とともに起こる化生も“腸型”というのが逆に興味深い事実です。

引用文献

- 1) Shiozawa, T., Tsukahara, Y., Ishii, K. et al. Histochemical demonstration of gastrointestinal mucins in ovarian mucinous cystadenoma. *Acta Pathol*, **42**:104-110 (1992)
- 2) Honda, T., Ishii, K., Ota, H. et al. Mucinous bronchioloalveolar carcinoma with organoid differentiation simulating the pyloric mucosa of the stomach. Clinicopathological, histochemical and immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol*, **109**:423-430 (1998)
- 3) 石井恵子: 子宮頸部腺癌の診断と治療- 扁平上皮癌とどう異なるのか?(病理診断)子宮頸部悪性腺腫の新しい見方 その解釈とスクリーニング法、および診断の進め方。産科と婦人科, **69**:1161-1166 (2000)
- 4) Gusserow, A.L.S. Ueber Sarcoma des Uterus. *Arch Gynaekol*, **1**:240-251 (1870)
- 5) Ishii, K., Katsuyama, T., Ota, H. et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer-Cytopathology*, **87**:245-253 (1999)
- 6) Ishii, K., Hidaka, E., Katsuyama, T. et al. Ultrastructural features of adenoma malignum of the uterine cervix -Demonstration of gastric phenotype-. *Ultrastruct Pathol*, **23**:375-381 (1999)
- 7) 石井恵子 他. 子宮頸部擦過細胞診に出現した黄色調粘液細胞の頻度と臨床病理学的意義。(抄録) 日臨細胞誌, **39**:149 (2000)
- 8) 石井恵子 他. 異型のない黄色粘液細胞の出現が発見のきっかけとなった子宮頸部悪性腺腫の2例. 日臨細胞誌, **39**:99-103 (2000)
- 9) Nucci, M.R., Clement, P.B., Young, R.H. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinct pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol*, **23**:886-891 (1999)
- 10) Ishii, K., Ota, H., Katsuyama, T. Lobular endocervical glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia? *Am J Surg Pathol*, **24**:325 (2000)
- 11) Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP et al. Is Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia a Cancerous Precursor of Minimal Deviation Adenocarcinoma?: A Comparative Molecular-genetic and Immunohistochemical Study. *Am J Surg Pathol*, **32**:1807-1815 (2008)
- 12) Ishii, K., Hosaka, N., Toki, T. et al. A new view of so-called adenoma malignum of the Uterine Cervix. *Virchows Arch*, **432**: 315-322 (1998)
- 13) Ishii, K., Kumagai, T., Kurihara, M. et al. New screening method for adenoma malignum: latex agglutination test with a new monoclonal antibody, HIK1083. *Clin. Chim. Acta*, **312**:231-233 (2001)

6. HIK1083 標識ラテックス凝集反応¹³⁾

細胞自体が含まれていなくても、胃幽門腺型粘液細胞から分泌された粘液が含まれていれば免疫染色よりも容易に胃

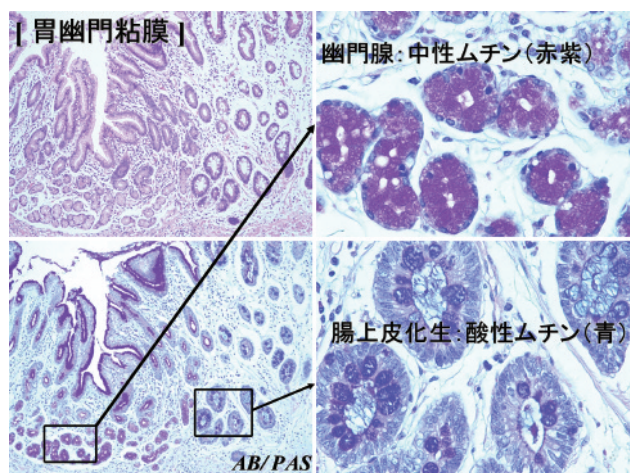


写真1 胃粘膜 AB/PAS

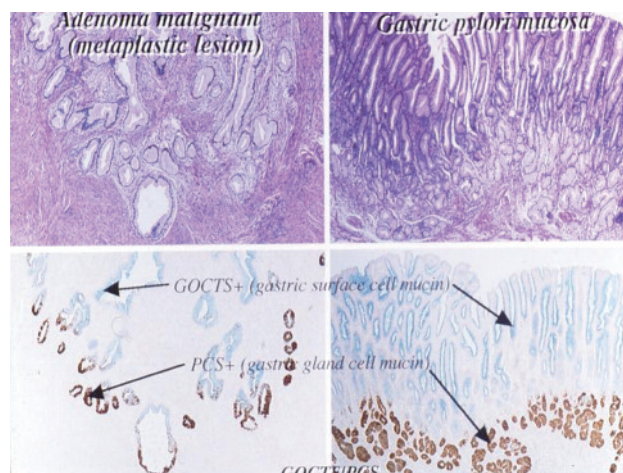


写真4 幽門粘膜(右)様類器官分化を示す子宮頸部病変

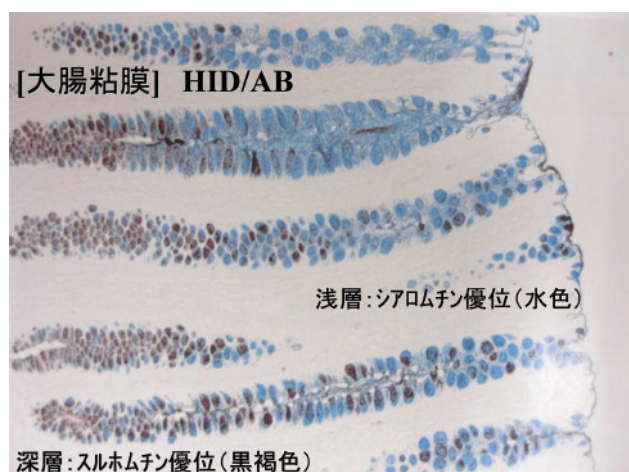


写真2 大腸粘膜 HID/AB

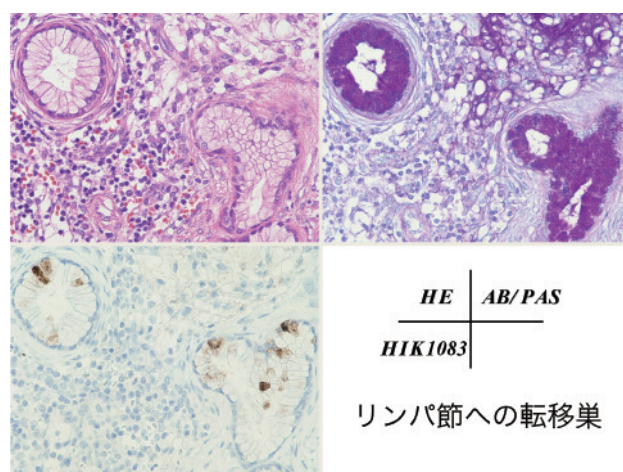


写真5 リンパ節へ転移した子宮頸部悪性腺腫

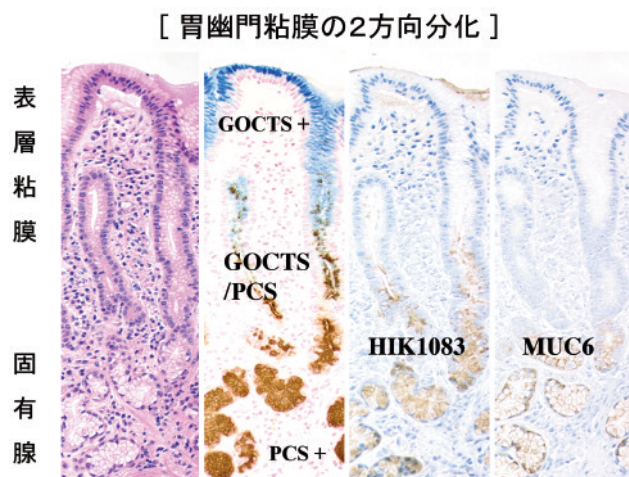
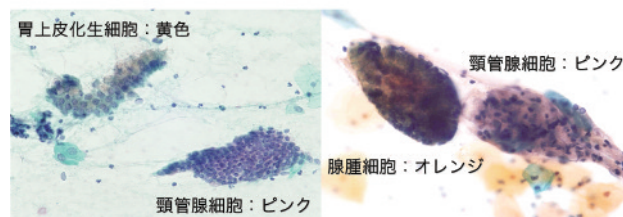


写真3 胃幽門粘膜の2方向分化(HE,GOCTs/PCS,HIK1083,MUC6)

パパニコロウでは中性ムチンは黄色調: 頸管スミア



Two-color pattern(+) → 胃型病変の存在を示唆できる。

写真6 AB/PASとパパニコロウ染色

	頸管腺	幽門腺化生	腺腫
HE	好塩基性	好酸性	淡明
AB/PAS	青	赤紫	赤青混在
HID/AB	黒褐色	—	水色
HIK1083	—	++(D)*	+(F)*~—
パバニコロウ	ピンク	黄色	オレンジ
ムチンの性状	スルホムチン(酸性)	中性ムチン	シアロムチン(酸性)

* D: diffuse, F: focal

図3 頸管腺・幽門腺化生腺管・腺腫の組織化学

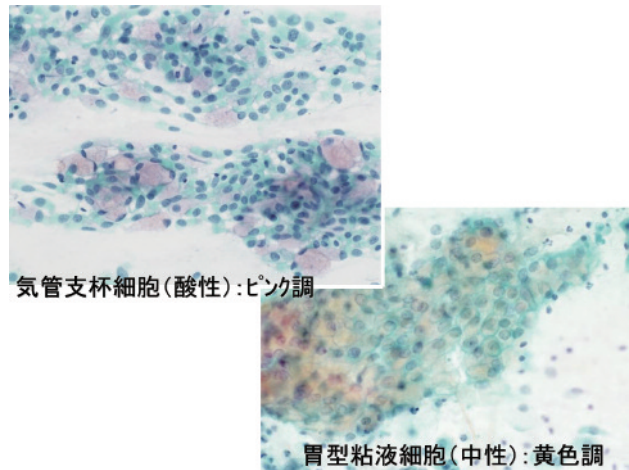


写真9 気管支擦過細胞診(パバニコロウ染色)

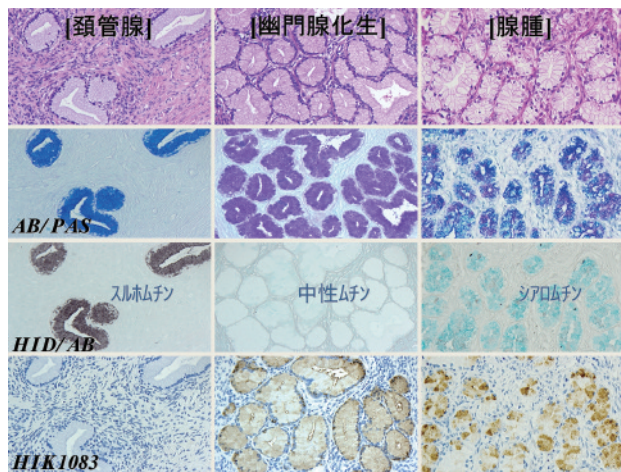


写真7 子宮頸管腺・幽門腺化生・腺腫の染色性

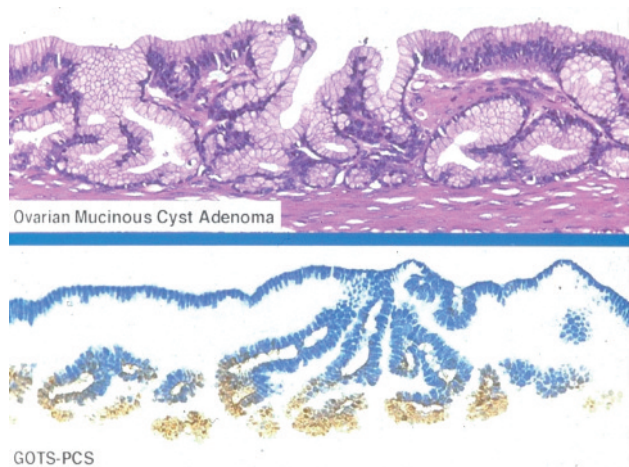


写真10 卵巣の粘液性嚢胞腺腫の染色像

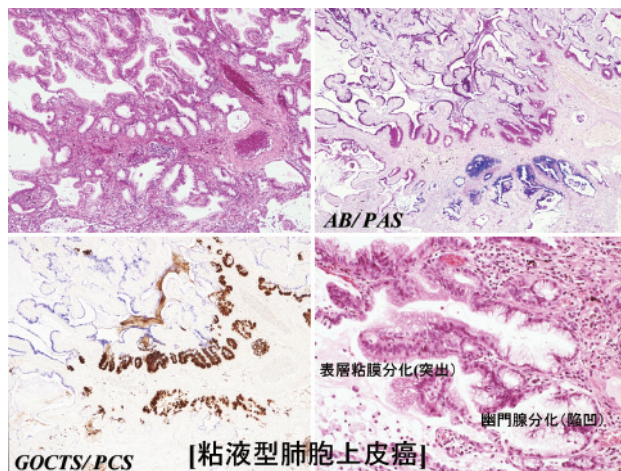


写真8 粘液型肺胞上皮癌の染色像

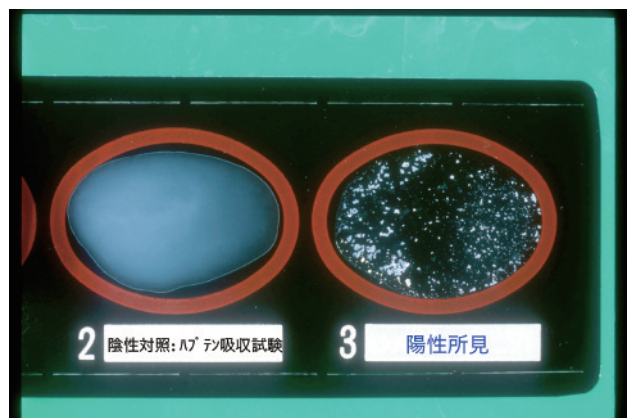


写真11