（様式 乙8）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
芥 川 寛	主 査 教 授 芝 山 雄 老 副 査 教 授 樋 口 和 秀 副 査 教 授 谷 川 允 彦 副 査 教 授 辻 求 副 査 教 授 岡 田 仁 克

主論文題名

直腸カルチノイドの病理学的研究
(Pathological study of the rectal carcinoid tumors)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《研究目的》

カルチノイドは、低異型度の腫瘍細胞が充実性、索状あるいはリボン状といった特徴的な胞巣配列をとり、緩慢に発育する小腸の腫瘍として、1907 年に Oberndorfer により初めて報告された。カルチノイドの組織発生は当初、奇形腫の一種、あるいは膵ランゲルハンス島の迷入組織の腫瘍化などが想定されていた。しかし、銀還元性 argentaffin を有する内分泌細胞 enterochromaffin (EC) cell が消化管の粘膜上皮内に存在することが証明され、さらにカルチノイドの腫瘍細胞に EC cell と同様の銀還元性が認められることから、カルチノイドの発生母細胞は粘膜上皮内に存在する EC cell であると考えられるようになった。一般に、粘膜上皮より発生した腫瘍は周囲の非腫瘍性上皮を置換性ないし浸潤性に粘膜層内で発育する。しかし、カルチノイドの多くは非腫瘍性粘膜に被覆され、粘膜下層を主体に増殖し、粘膜下腫瘍様の隆起を呈する。また、カルチノイドはびらんや潰瘍形成を伴うことは少ない。これらのことは、先に挙げた「カルチノイドが粘膜上皮から発生する」という概念とは矛盾する現象である。このように、消化管カルチノイドの組織発生や初期発育像に関しては疑問の残る点が多くみられる。そこで、消化管カルチノイドの中で最も高頻度にみられる直腸カルチノイドに焦点を当て、その組織発生や初期発育像を明らかにする目的で本研究を行った。

《材料と方法》

内視鏡的切除あるいは外科的切除された直腸カルチノイドの 47 病変を対象とした。腫瘍の最大割面が得られた組織標本を用い、以下の検討を行った。

1. 腫瘍径(腫瘍の最大径)
2. 浸潤距離(腫瘍の粘膜筋板以深への浸潤距離)
3. 腫瘍面積(腫瘍の面積)
4. 粘膜内腫瘍成分(腫瘍の粘膜固有層内に発育している部分の面積)
5. 粘膜内腫瘍成分の割合((4)の(3)に対する割合)
6. 粘膜筋板の形態および腫瘍周囲の平滑筋線維(腫瘍周囲平滑筋束)の有無
7. 腫瘍の増殖様式

(腫瘍胞巣の形態を s type(腫瘍細胞が索状あるいはリボン状配列をなして充実性に増殖しているもの)と ns type(小結節あるいは小腺管状の腫瘍胞巣が線維性間質を伴いながら浸潤性に増殖しているもの)および両者が種々の割合で混在する mixed type に分類した。)
8. 腫瘍および周囲の非腫瘍粘膜におけるホルモンの発現と発現様式
(pancreatic polypeptide (PP)、peptide YY (PYY)、serotonin、somatostatin の 4 種類のホルモンの発現を免疫組織化学的に検討した。ホルモンの発現様式は sporadic(散在性)、focal(巣状)、diffuse(びまん性)に分類した。)

《成　績》
①直腸カルチノイドの腫瘍の大部分は粘膜筋板内あるいは粘膜下層に存在しており、粘膜内腫瘍成分の割合は低かった。直腸カルチノイドの発生初期像に近いと考えられる腫瘍径 5mm 以下の小さな病変においても、粘膜内腫瘍成分の割合は低値を示した。②粘膜固有層内に腫瘍成分が認められないものが腫瘍径 5mm 以下の病変も含めて 10 病変みられた。③ほとんどの病変で粘膜筋板が「上方凸」に偏位していた。④直腸カルチノイドの周囲には平滑筋線維の増生が高頻度で認められた。⑤カルチノイドの腫瘍径と浸潤距離には正比例の強い相関関係がみられた。⑥s type 成分と ns type 成分が混在している mixed type が大多数を占めていた。また、mixed type のうち、s type 成分が腫瘍の中心部に分布し、ns type 成分が腫瘍辺縁の浸潤先進部および粘膜内に分布する傾向がみられた。⑦直腸カルチノイドでは高頻度に PP の発現が認められたが、腫瘍周囲の非腫瘍粘膜における PP の発現率は有意に低く、発現様式も 1 例を除き sporadic であった。また、直腸カルチノイドにおける PYY の発現率は非腫瘍粘膜における PYY の発現率よりも有意に低かった。⑧直腸カルチノイド 47 病変のうち 3 病変において、粘膜下に存在する腫瘍塊の内部に非腫瘍性の大腸腺管が認められた。

《考察と結論》
成績の①,②,③,⑤,⑥から、直腸カルチノイドは発生初期の段階で既に粘膜下に存在し、同部にて発生初期の形態を保ったまま膨張性に発育すると考えられた。成績の④⑦⑧から、直腸カルチノイドが異所性の腺組織に含まれる内分泌細胞から発生する可能性が示唆された。また、直腸カルチノイドの発生母組織となり得る異所性腺組織として、憩室、迷入膵、深在性嚢胞性結腸炎に伴う異所性腺組織が想定された。
本研究の結果、「直腸カルチノイドは粘膜下に存在する異所性腺組織に含まれる内分泌細胞より発生し、同部にて発生初期の形態を保ったまま膨張性に発育し、粘膜下腫瘍様の隆起を呈する。」と考えられた。

（様式 乙9）

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

報告番号	乙 第 号	氏 名	芥川 寛
論文審査担当者		主査 教授 芝山 雄老 副査 教授 樋口 和秀 副査 教授 谷川 允彦 副査 教授 辻 求 副査 教授 岡田 仁克	

主論文題名

直腸カルチノイドの病理学的研究
(Pathological study of the rectal carcinoid tumors)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

申請者は、直腸カルチノイドの組織発生や初期発育像を明らかにするために、内視鏡的切除あるいは外科的切除された直腸カルチノイドの 47 病変を対象として、病理学的検討を行い、以下の知見を得ている。

1) 直腸カルチノイドは発生初期の段階で既に粘膜下に存在し、同部にて発生初期の形態を保ったまま膨張性に発育すると考えられた。

2) 直腸カルチノイドが異所性の腺組織に含まれる内分泌細胞から発生する可能性が示唆された。

3) 直腸カルチノイドの発生母組織となり得る異所性腺組織として、憩室、迷入膵、深在性嚢胞性結腸炎に伴う異所性腺組織が想定された。

直腸カルチノイドは粘膜上皮内の内分泌細胞より発生すると考えられているが、本研究では、切除症例の詳細な解析により論理的に従来とは異なる直腸カルチノイドの発生、発育過程を提唱し、新たな発生母組織として粘膜下異所性腺組織を想定した。本研究は直腸カルチノイドの組織発生や初期発育像の解明に新たな知見を加えるものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

大阪医科大学雑誌 67(2): 22-33, 2008