

十二指腸上皮性腫瘍の特殊性 -正常構造と非腫瘍性病変からのアプローチ-

滋賀医科大学附属病院病理部

九嶋亮治

はじめに

十二指腸病変は日常の病理診断の対象として比較的多いものであるにも関わらず、教科書的には軽視されている。十二指腸は小腸の一部に区分され粘膜は絨毛と陰窩からなるが、ブルンナー腺という粘液腺の存在が十二指腸を特徴づけ、病変の理解を複雑にしている。今回のシンポジウムでは数例の十二指腸上皮性腫瘍（腸型腺腫・腺癌、ブルンナー腺過形成を背景にした腫瘍、異所性胃粘膜を背景にした腫瘍など）を呈示し、正常構造と非腫瘍性病変からアプローチしたい。

上皮性腫瘍の発生母地となり得る非腫瘍性病変

胃上皮化生とブルンナー腺の再生・過形成

若年者の *H. pylori* 胃炎等、酸の高い状況下では、酸に強い胃型の上皮が生体防衛的に十二指腸粘膜に出現し、胃（腺窩）上皮化生とよばれている。胃腺窩上皮は酸には強いが、*H. pylori* が生着するので十二指腸の胃上皮化生部分が、*H. pylori* による活動性炎症の温床となり、このことが十二指腸粘膜の脆弱性ひいては十二指腸潰瘍発生のひとつの機序と考えられるようになってきた。

一方、ブルンナー腺は主に粘膜下層ある分枝した粘液腺で、通常は十二指腸の陰窩底部に開口している。ブルンナー腺の一部は粘膜固有層にもみられる。ブルンナー腺が小腸陰窩を介さずに絨毛上に導管を伸ばすようにして直接腸管腔に開口することがある。この部分は胃腺窩上皮型の細胞からなり MUC5AC 陽性で、foveolar duct と呼ばれる。Foveolar duct は正常の十二指腸粘膜ではあまりみられないが、胃・十二指腸潰瘍で手術されたような十二指腸粘膜には数多く観察される。これは潰瘍やびらんの後、ブルンナー腺の再生性～過形成性変化に伴って、ブルンナー腺の上部に Neo-G zone が形成され、そこから直接上方に胃腺窩上皮型の上皮が生み出されるのである。これも胃上皮化生の一亜型である(1, 2)。

胃上皮化生と異所性胃粘膜

胃上皮化生と異所性胃粘膜はしばしば混同されている。表層の胃腺窩上皮と胃底腺が揃っているものが異所性胃粘膜であり、十二指腸隆起性病変ではブルンナー腺過形成と並んで頻度が高い。表層胃腺窩上皮のみの生検では鑑別が困難であるが、主細胞と壁細胞を目印にして粘膜深部で胃底腺細胞の有無を正確に判定する必要がある。胃上皮化生も異所性

胃粘膜も理論的には *H. pylori* の生着と感染が可能であるが、後者において *H. pylori* を伴う慢性活動性炎症をみることは少ない。

ブルンナー腺過形成と過誤腫

臨床的にブルンナー腺腫とよばれる病変の大半は過形成であり、腺腫とは呼ばないようになりたい(3)。導管を伴う腺房が分葉状に増生しているものを過誤腫、そうでないものを過形成と区別するものもある。ブルンナー腺の分泌液は酸性の内容物から十二指腸粘膜を保護し、胆・膵液が働きやすい環境にする。したがって、酸度の高い胃液が十二指腸に流れ込めば、ブルンナー腺の分泌が盛んになり、腺も増生すると理解できる。また、*H. pylori* 十二指腸炎や潰瘍後の過剰な反応性増生によっても形成される。

胃腺窩上皮型過形成と過形成性ポリープ

十二指腸にも胃腺窩上皮型の過形成性ポリープがみられるが、その成り立ちとしては胃上皮化生腺管が過剰に増殖した場合と異所性胃粘膜の表層腺窩上皮が増生したものの二通りが考えられる。また、ブルンナー腺の表層部は再生に際して胃腺窩上皮細胞に分化するのでブルンナー腺過形成の粘膜面にも胃腺窩上皮過形成がみられることが多い。

十二指腸の上皮性腫瘍（腺腫と腺癌）

腸型（管状）腺腫

杯細胞と吸収上皮への分化を示す管状の異型腺管が増生する。パネート細胞への分化もみられることが多い。胃の腸型腺腫と同質のものである。核は紡錘形で、増殖細胞帯が粘膜中上部に局在し、表層と深層に行くにしたがい小型化する。乳頭部やその周囲では表層部が腸型腺腫様でも深部で異型性が強く浸潤癌となっていることも多いので注意を要する。

ブルンナー腺腺腫と胃型（幽門腺型）腺腫

ブルンナー腺に類似した真の腺腫も稀に発生する。淡明な粘液性の胞体を有する立方～円柱細胞からなる大小の腺管が狭い間質を介して密に増生する。ブルンナー腺過形成性と異なり小型核小体の見られる核が少し腫大するが、多形性はほとんどみられない。幽門腺型粘液 MUC6 に陽性となり、表層部では胃腺窩上皮型粘液 MUC5AC を発現する傾向を示す。腫瘍部だけをみると胃型（幽門腺型）腺腫と区別できず同質のものと考えてよい。私達は腺腫の周囲に異所性胃粘膜が見られる場合に幽門腺型腺腫と診断している(4)。幽門腺型腺腫は乳頭部の胆道上皮からも生じうる。ブルンナー腺腺腫の周囲には正常～過形成性のブルンナー腺がみられる。このタイプの腺腫も基本的には管状～嚢胞状であるが、乳頭状構造や核の異型性が目立つ場合は癌化を考慮し、p53 や Ki-67 染色を加えて検討する必要がある。

る。

十二指腸腺癌（小腸型と胃・ブルンナー腺型）

十二指腸を含む小腸癌には取扱い規約はないが、胃癌・大腸癌に準じて診断し、TNM分類にしたがって病期を決める。乳頭部癌は胆道系腫瘍取扱い規約にしたがう。近年、十二指腸においても EMR や ESD あるいは乳頭部切除を積極的に行う施設が増えてきた。肉眼像を踏まえ、癌組織の分化度・異型度と浸潤性増殖態度の有無をしっかりと見る必要がある。

十二指腸腺癌は基本的には杯細胞や吸収上皮への分化を示す腸型腺癌であるが、球部では胃上皮化生、異所性胃粘膜、ブルンナー腺過形成やブルンナー腺腺腫に関連して発生し、胃型粘液形質を発現するものも少なからず経験される(5,6)。乳頭部周囲では腸型腺癌、開口部では胆道上皮型の腺癌が多くなり、後者ではCK7陽性でしばしば胃型粘液が発現する。

参考 十二指腸粘膜（正常～非腫瘍性病変）の基本的な免疫組織化学

CK7: 基本的に小腸上皮（絨毛・陰窩）とブルンナー腺は陰性。乳頭部内側の胆道上皮で陽性となる。胃上皮化生部で陽性になることがある。

CK20: 小腸上皮（絨毛・陰窩）で陽性、ブルンナー腺は陰性。

CDX-2: 小腸上皮（絨毛・陰窩）で陽性、ブルンナー腺は陰性。

MUC2: 杯細胞が陽性。

MUC5AC: 胃上皮化生（foveolar duct, 潰瘍底のブルンナー腺表層部を含む）で陽性。

MUC6: ブルンナー腺が陽性。

CD10 と villin: 吸収上皮が陽性

Pepsinogen 1: 異所性胃粘膜が陽性。

文献

- (1) Kushima R, Manabe R, Hattori T, et al: Histogenesis of gastric foveolar metaplasia following duodenal ulcer: a definite reparative lineage of Brunner's gland. *Histopathology* 1999, 35: 38-43
- (2) 九嶋亮治、服部隆則: *Helicobacter pylori* と十二指腸疾患. *病理と臨床* 2001; 19; 856-863
- (3) 味岡洋一, 渡辺英伸, 成沢林太郎, 他: 十二指腸の腫瘍・腫瘍様病変の病理 *胃と腸* 1993; 28: 627-638
- (4) Kushima R, Ruthlein HJ, Stolte M et al: 'Pyloric gland-type adenoma' arising in heterotopic gastric mucosa of the duodenum, with dysplastic progression of the gastric type. *Virchows Arch* 1999; 435; 452-457
- (5) Kushima R, Vieth M, Gastric-type adenocarcinoma of the duodenal second portion histogenetically associated with hyperplasia and gastric-foveolar metaplasia of

Brunner' s glands. *Virchows Arch* 2002, 440; 655-659

(6) Sakurai T, Sakashita H, Honjo G et al: Gastric foveolar metaplasia with dysplastic changes in Brunner gland hyperplasia: possible precursor lesions for Brunner gland adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29; 1442-1448