

Colonic adenocarcinoma に発生した colonic morule の一例

奈良県立医科大学附属病院臨床研修医

殿村 晴栄

1) 奈良県立医科大学病理診断学講座, 2) 医療法人健全会土庫病院大腸肛門センター

榎本 泰典¹⁾, 山岡 健太郎²⁾, 武田 麻衣子¹⁾,

笠井 孝彦¹⁾, 野々村 昭孝¹⁾

A CASE OF COLONIC MORULE WITH COLONIC ADENOCARCINOMA

HARUE TONOMURA

Junior Resident, Nara Medical University Hospital, Nara Medical University School of Medicine

YASUNORI ENOMOTO¹⁾, KENTAROU YAMAOKA²⁾, MAIKO TAKEDA¹⁾,

TAKAHIKO KASAI¹⁾ and AKITAKA NONOMURA¹⁾

1) Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University School of Medicine

2) Nara Coloproctology Center, Dongo Hospital

Received September 28, 2009

Abstract : We report a case of colonic morules with colonic adenocarcinoma. A 69-year-old woman visited our hospital with the complaint of abdominal pain. The examination showed lower abdominal tenderness and muscular guarding. Ultrasonography and computed tomography showed inflammatory change in the ileocecal region with cecal diverticula and presence of ascites. Surgical therapy was performed under a diagnosis of cecal perforation. The surgery revealed a cecal tumor which had ruptured. Ileocecal resection combined with lymph nodes dissection (D2) and peritoneal lavage was performed. Histopathological examination revealed that the cecal tumor showed well-differentiated adenocarcinoma with morular structures composed of small, oval cells with bland nuclei in a mulberry-like arrangement. On immunohistochemical examination, the morule showed nuclear overexpression of β catenin and CDX2, cytoplasmic overexpression of CD10, and no expression of cytokeratin 20. Correct pathological diagnosis is important to avoid an erroneous diagnosis of adenosquamous carcinoma because morules morphologically bear a striking resemblance to squamous metaplasia but are morphologically and qualitatively quite different from squamous metaplasia. She has survived for 1.5 years since the operation, and shows good QOL under the follow-up.

Key words : morule, colonic adenocarcinoma

I 緒 言

Morule は形態学的に扁平上皮に類似した細胞の集塊で子宮類内膜癌でよく知られ、その他肺の高分化胎児型腺癌、肺芽腫、痔芽腫、その他の癌で報告されている¹⁾。大腸腫瘍における報告はきわめてまれであるが、これまでの報告によればmoruleが形態学的・質的に扁平上皮化生とは異なり分化および増殖の停止した未熟細胞の集塊であるとされている¹¹⁾。今回、われわれは colonic adenocarcinoma に morule を有するきわめてまれな症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

66 歳女性。既往歴；特記事項なし。平成 20 年 2 月 24 日に腹痛・発熱を主訴に来院した。身体所見上 McBurney 点内側に圧痛と反跳痛、筋性防御があり、血液検査で炎

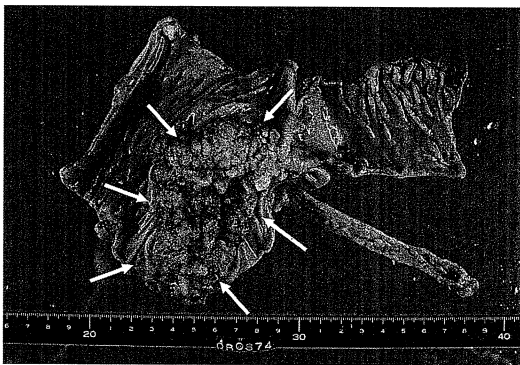
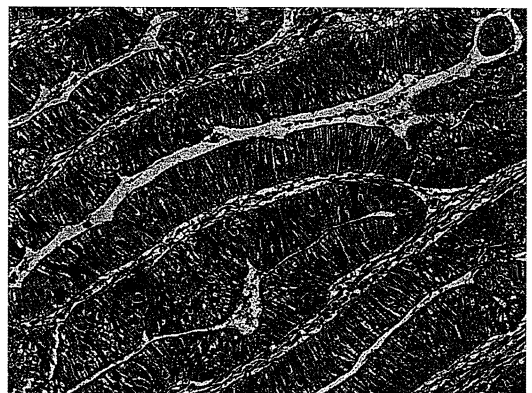


Fig. 1. Ulcerated type 2 tumor in the cecum(arrows).



A



B

Fig. 2. Histological features of cecal tumor showing well-differentiated adenocarcinoma. H&E stain. (A, H&E. × 40)(B, H&E. × 400)

症反応の著明な上昇を認めた。CT 検査にて回盲部内側に腫瘤形成とその周囲に腹水貯留が認められ、穿孔性腹膜炎の診断で翌 25 日に開腹術を施行した。全身麻酔下、傍腹直筋切開で開腹した。右側腹部に腹水貯留があり、回盲部に腫瘤を認め、一部穿孔し膿瘍を形成し、大網にて被覆されていた。腫瘍は肉眼的に盲腸漿膜面への浸潤を認めた(SE)。2 型盲腸癌による盲腸穿孔、限局性腹膜炎と診断し、回盲部切除、D2 郭清術を施行し、十分に腹腔内を洗浄し閉腹した。経過良好で、術後 16 日で退院した。術後 18 ヶ月経過した現在、再発なく存命中である。

III 切除標本病理組織学的所見

腫瘍は盲腸に主座をおく 75mm 大の 2 型腫瘍で(Fig. 1)、組織学的には明瞭な管状構造をとり、一部で乳頭状増生および篩状構造を示した。癌細胞は卵円形から紡錘形のクロマチンに富む核を持ち、核の重積が深層部から浅層部まで高度に見られた(Fig. 2)。癌は固有筋層を超え漿膜下への浸潤が見られたが、漿膜表面には露出していなかった。腫瘍内には卵円形の小型細胞から構成される桑実状結節を形成する扁平上皮様成分が見られた(Fig. 3)。腺扁平上皮癌の可能性を考慮したが、明瞭な層形成や角化がなく、また細胞間橋も不明瞭であったため免疫染色を行った。扁平上皮様成分を構成する細胞は、免疫学的には β カテニン・CDX2 の核内発現があり(Fig. 4)、CD10 や 34 β E12 の細胞質発現があったが、Ki-67 の発現がほとんどなく(Fig. 5)、CK20 の発現は認められなかったことから、扁平上皮様成分は扁平上皮癌ではなく morule と診断した。第 6 版大腸癌取り扱い規約によ

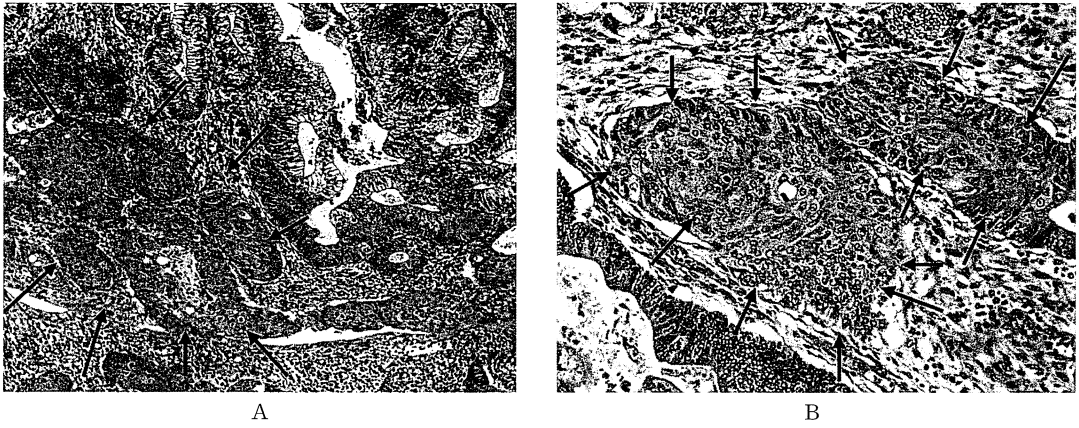


Fig. 3. Histology of morules in the cecal adenocarcinoma, comprising rounded aggregate cells with brand nuclei. (A, arrows, H&E. × 100)(B, arrows, H&E. × 400)

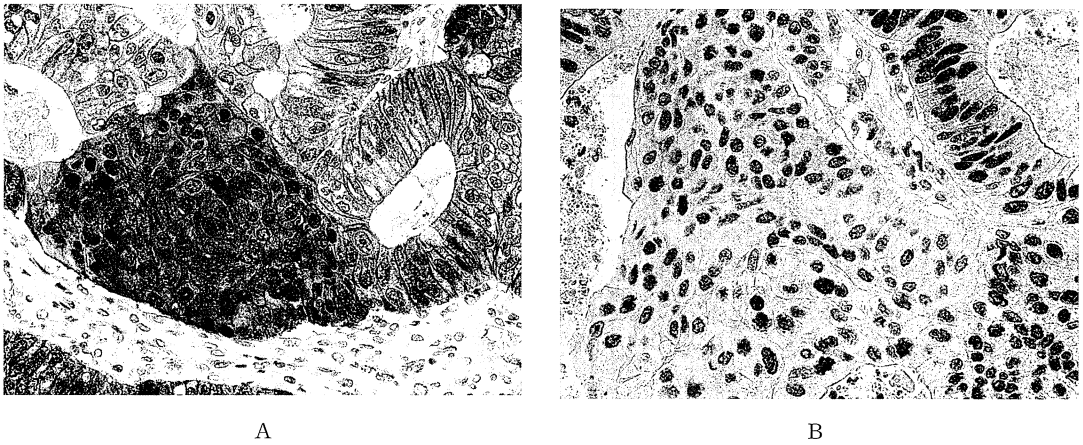


Fig. 4. Immunohistochemical features of morule showing nuclear and slight cytoplasmic overexpression of β -catenin(A), and nuclear expression of CDX2(B).

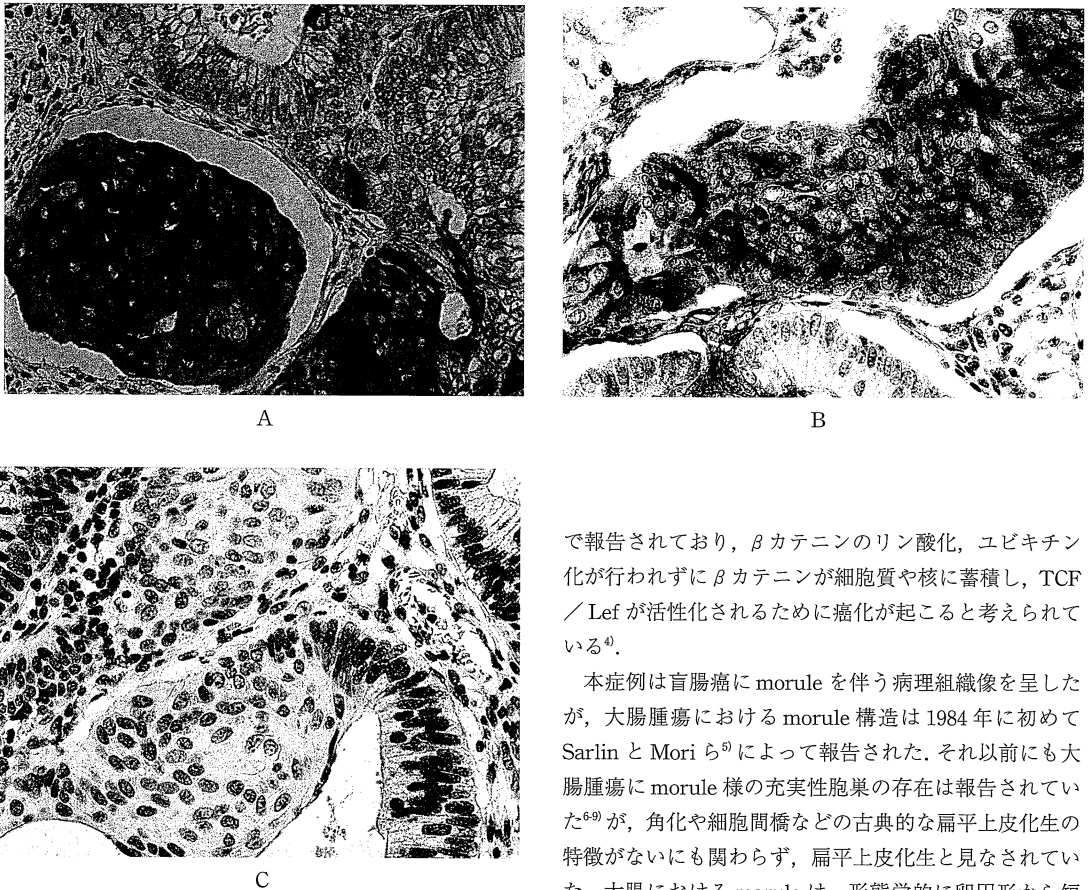


Fig. 5. Immunohistochemical featurea of cytoplasmic overexpression of 34 β E12(A) and CD10(B), and almost no expression of Ki-67(C), counter-stained with hematoxylin.

ると、well-differentiated adenocarcinoma with morules, pT3(ss), ly1, v0, n0, ow(-), aw(-), ew(-), pStage II, 根治度 A であった。

Ⅳ 考 察

Morule はこれまでに肺芽腫、高分化胎児型腺癌、子宮頸内膜癌、その他の種々の良性および悪性腫瘍で報告されている¹⁾。Morule の形成は β カテニンの遺伝子変異に関与すると報告されている¹⁻³⁾。 β カテニンは、細胞内において主に 2 つの機能を持っており、第一にカドヘリンの細胞質ドメインに結合して細胞接着を制御する機能、第二に Wnt シグナルを受け、転写因子 TCF / Lef を介して標的遺伝子の転写を促進し、細胞増殖や分化を制御する機能である。 β カテニンの遺伝子変異は様々な腫瘍

で報告されており、 β カテニンのリン酸化、ユビキチン化が行われずに β カテニンが細胞質や核に蓄積し、TCF / Lef が活性化されるために癌化が起これと考えられている⁴⁾。

本症例は盲腸癌に morule を伴う病理組織像を呈したが、大腸腫瘍における morule 構造は 1984 年に初めて Sarlin と Mori ら⁵⁾によって報告された。それ以前にも大腸腫瘍に morule 様の充実性胞巣の存在は報告されていた⁶⁻⁹⁾が、角化や細胞間橋などの古典的な扁平上皮化生の特徴がないにも関わらず、扁平上皮化生と見なされていた。大腸における morule は、形態学的に卵円形から短紡錘形の異型に乏しい小型細胞から構成される境界明瞭な充実性胞巣と特徴付けられており、免疫組織学的には、 β カテニン、Cyclin D1, p63 の核内発現があり、ピオチンおよびピオチン関連酵素の核内封入体発現があること、CD10 の細胞質発現があること、Ki-67 labeling index が低いこと、CK20 の発現がないことから、扁平上皮化生と区別され、分化および増殖の停止した未熟細胞の集塊で他の癌よりも増殖性および浸潤性が低いと考えられている¹⁰⁾。

Buckley¹¹⁾ は morule が形態学的に扁平上皮への分化を示さないとする一方で、未熟な扁平上皮の成分を持つと報告している。また、いくつかの臓器の morule に共通して見られるピオチン含有封入体が女性ホルモンの影響を受けて発達すると考えられていた¹²⁾が、Sasaki ら¹³⁾は、女性ホルモンが影響しない大腸腺腫においてもピオチン含有封入体を伴う morule を報告している。本症例における morule は、免疫組織染色にて 34 β E12 が陽性であり基底細胞としての性格を持つと考えられ、また ER および PgR が陰性であることから子宮内膜組織由来の

腫瘍ではないことが示された。

大腸発癌モデルにおいて、 β カテニンが cyclinD1 や c-myc の発現誘導を介して癌化を促進することが報告されている¹⁴⁻¹⁵。 β カテニンは、通常状態では glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) によってリン酸化を受けるとユビキチン-proteasome 経路を介して速やかに分解されるが、adenomatous polyposis coli(APC) 遺伝子の変異や β カテニン遺伝子に変異があると分解が阻害され細胞質内に蓄積する。そのうち一部は核に移行して転写因子 TCF に結合し、c-myc, cyclinD1, c-jun などの癌関連遺伝子のプロモーターの活性化を引き起こす¹⁶⁻¹⁷。本症例では、morule 領域と比較して adenocarcinoma 領域における β カテニンの核内集積は限られていたが、両者ともに β カテニンの蓄積の関与が示唆された。

CDX2 は腸上皮の分化において重要な役割を果たす転写因子をコードするホメオボックス遺伝子である。Saegusa ら¹⁸によると、CDX2 は核内の β カテニンによって発現が調節されているため、morule においても β カテニンの核内集積に伴って核内への発現が認められる。

本例で鑑別が問題となった扁平上皮化生を伴った大腸癌は、本邦の大腸癌取扱い規約¹⁹によると、腺扁平上皮癌 (adenosquamous carcinoma; ASC) の範疇に入り、「同一の癌に腺癌と扁平上皮癌とが並存するもの」と定義されている。WHO 分類²⁰によると、直腸腺癌の一部に微小な扁平上皮成分を含むものは稀ではないため、腺癌と共存して扁平上皮癌が相当部分を占める大腸癌に対してのみ、ASC と診断することが推奨されている。山際ら²¹の報告では、squamous component を 40% 以上含む腺癌は、一般の大腸癌と比較して、年齢・性比に大差がなく、発生部位は右側結腸に多く、肉眼型は大きく成長し、欠潰・浸潤傾向がよくなった進行癌が多く、リンパ節転移が多いとされている。このような性質を持つ ASC との鑑別は重要と考えられ、そのためにも免疫組織化学染色は重要な役割を果たすと考えられる。

Morule 自体は増殖性および浸潤性が低いとされているが、癌に morule が存在することの予後への関連性を示唆する報告はなく、さらなる症例の集積と検討が必要である。

V 結 語

本例は盲腸に発生した adenocarcinoma に morule を有した症例である。免疫組織学的に morule は高分子ケラチンを認識する 34 β E12 は陽性であり基底細胞としての性格を有していた。Morule の形成に関連すると言われる β カテニンおよび CDX2 は核内の発現が顕著に見られ

た。ER や PgR の発現はなく子宮内膜由来の腫瘍ではないと考えられた。Morule は組織学的に扁平上皮化生に類似するが、形質学的・質的に異なり、発生機序も異なる。また morule は増殖性および浸潤性が低いと考えられ、欠潰・浸潤傾向が強く、リンパ節転移の多い大腸 ASC とは区別されるべきである。

扁平上皮様成分を認めた場合、特に角化や細胞間橋が不明瞭な場合には、morule の可能性を考慮して、侵襲性の強い ASC との鑑別のために、免疫組織化学染色を含めた病理組織学的な検索を十分に行い病理診断することが重要と考えられた。

文 献

- 1) Makishi, S., Kinjo, T., Sawada, S., et al.: Morules and morule-like features associated with carcinomas in various organs: report with immunohistochemical and molecular studies. *J. Clin. Pathol.* Jan; **59**(1): 95-100, 2006.
- 2) Sekine, S., Shibata, T., Matsuno, Y., et al.: Beta-catenin mutations in pulmonary blastomas: association with morule formation. *J. Pathol.* Jun. **200**(2): 214-21, 2003.
- 3) Nakatani, Y., Masudo, K., Miyagi, Y., et al.: Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Mod Pathol.* Jun. **15**(6): 617-24, 2002.
- 4) Polakis, P.: Wnt signaling and cancer. *Genes Dev.* **14**: 1837-1851, 2000.
- 5) Sarlin, J.G., Mori, K.: Morules in epithelial tumors of the colon and rectum. *Am. J. Surg. Pathol.* **8**: 281-5, 1984.
- 6) Almagro, U.A., Pintar, K., Zellmer, R.B., et al.: Squamous metaplasia in colorectal polyps. *Cancer.* Jun 15; **53**(12): 2679-82, 1984.
- 7) Bansal, M., Fenoglio, C.M., Robboy, S.J., et al.: Are metaplasias in colorectal adenomas truly metaplasias? *Am. J. Pathol.* May. **115**(2): 253-65, 1984.
- 8) Chen, K.T.: Colonic adenomatous polyp with focal squamous metaplasia. *Hum. Pathol.* Sep. **12**(9): 848-9, 1981.
- 9) Williams, G. T., Blackshaw, A. J., Morson, B.

- C.: Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis. *J. Pathol. Nov.* **129**(3) : 139-47, 1979.
- 10) **Ueo, T., Kashima, K., Daa, T., et al.:** Immunohistochemical analysis of morules in colonic neoplasms: Morules are morphologically and qualitatively different from squamous metaplasia. *Pathobiology* **72** : 269-278, 2005.
 - 11) **Buckley, C.H.:** Normal endometrium and non-proliferative condition of the endometrium. In Fox H, Wells M eds. *Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology*, 5th edn. London: Churchill Livingstone, 391-441, 2003.
 - 12) **Roberts, D.K. Horbelt, D.V., Powell, L.C. Jr.:** The ultrastructural response of human endometrium to medroxyprogesterone acetate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Dec 15; **123** (8): 811-8, 1975.
 - 13) **Sasaki, A., Yokoyama, S., Arita, T., et al.:** Morules with biotin-containing optically clear nuclei in colonic tubular adenoma. *Am. J. Surg. Pathol.* Mar. **23** (3): 336-41, 1999.
 - 14) **Tetsu, O. & McCormick, F.:** *Nature* **398**: 422-426, 1999.
 - 15) **He, T. C., Sparks, A. B., Rago, C., et al.:** *Science* **281**: 1509-1512, 1998.
 - 16) **Fearnhead, N. S., Britton, M. P. and Bodmer, W. F.:** The ABC of APC. *Hum. Mol. Genet.* **10**(7): 721-733, 2001.
 - 17) **Fodde, R., Smits, R. and Clevers, H.:** APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat. Rev. Cancer.* **1**(1): 55-67, 2001.
 - 18) **Saegusa, M., Kuwata, T., et al.:** A functional role of Cdx2 in beta-catenin signaling during transdifferentiation in endometrial carcinomas. *Carcinogenesis* **28**: 1885-1892, 2007.
 - 19) 大腸癌研究会編. 大腸癌取扱い規約 第7版補訂版. 東京: 金原出版; 2009.
 - 20) **Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A.:** World Health Organization Classification of Tumors, Pathology & Genetics, Tumors of the Digestive System. Lyon, IARC Press, 2000.
 - 21) **山際 裕史.** 胃腸管における Adenosquamous cell carcinoma II. 大腸. 臨床病理, **33**(7) : 823-826, 1985.