

胃原発神経鞘腫瘍の臨床病理学的検討

新潟大学医学部第一病理学教室 (主任: 渡辺英伸教授)

佐々木 亮

Clinicopathological Study on Gastric Nerve Sheath Tumor

Makoto SASAKI

The First Department of Pathology, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Hidenobu WATANABE)

Twenty three cases of nerve sheath tumor of the stomach were selected among 152 cases of non-epithelial spindle cell tumors of the stomach by using immunohistochemical staining of antiS-100 protein antigen. Ultrastructural examination was performed on three cases. Nineteen cases of the tumor arose in the proper muscle layer and four cases in the lamina propria. They were histologically divided into the followings; (1) spindle cell type (17 cases), (2) spindle cell + epithelioid cell type (4 cases), and (3) myxoid type (2 cases). The tumors lacked a capsule, two cellular patterns of Antoni type A and type B, and palisading arrangement, which were diagnostic features of a schwannoma of the soft part tissue. Other histological characteristics of the tumors arising from the proper muscle layer were that the tumor cells showed infiltrative growth intermingling with muscle fibers and lymphoid cells surrounded the peripheries of the tumor. Ultrastructurally the tumor cell was identified as neoplastic Schwann cell with the presence of a continuous external lamina and complicatedly intermingling cell processes. Small numbers of fibroblastoid cells were observed. Long spacing collagen (Luse body) was absent in the stroma. The conclusion is that nerve sheath tumor of the stomach is different from that of the soft part tissue and should be classified as another entity.

Key words: gastric nerve sheath tumor, immunohistochemistry, S-100 protein, electron microscopy

胃神経鞘腫瘍, 免疫組織化学, S-100 蛋白, 電顕

Reprint request to: Makoto SASAKI,
First Department of Pathology, Niigata
University School of Medicine, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一病理学教室

佐々木 亮

緒 言

胃原発の非上皮性紡錘形細胞腫瘍の多くは平滑筋由来であり、ごく稀に神経原性腫瘍が存在すると言われている¹⁾。一方、消化管の筋原性腫瘍は電顕的に平滑筋としての特徴を有していないことが多いと言われている²⁾。免疫組織化学的検索が行えなかった時代には、光顕レベルでは両者を確実に鑑別することができなかった。そのため筋原性腫瘍が神経原性腫瘍と誤診されることがあった¹⁾³⁾。

近年の著しい免疫組織化学的方法の発達、様々な腫瘍の特異的マーカーの局所存在の観察を容易にし、診断精度の向上に大きく寄与している。S-100 蛋白もこれらのマーカーの一つであり、1965年に Moore によりウシの脳から分離され、中枢及び末梢神経組織に特異的に存在する物質とされていた⁴⁾。しかし最近では神経組織以外にも S-100 蛋白が広く分布することが分かってきており⁵⁾、神経特異的蛋白とは言えなくなってきた。とは言え、病理組織学的に紡錘形細胞腫瘍の鑑別診断を行う際には、依然として S-100 蛋白はシュワン細胞由来の腫瘍マーカーとして極めて有用であり、日常的にも欠かすことのできないものである。

この S-100 蛋白を用いて、胃原発の非上皮性紡錘形細胞腫瘍を再検討し、23例の神経原性腫瘍を抽出した。そして、神経原性腫瘍と筋原性腫瘍を比較し、胃原発神経原性腫瘍の臨床病理学的特徴、特に光顕レベルで神経原性腫瘍を診断するための特徴的所見、並びに発生母地について検討した。また一部の腫瘍では、その微細構造についても検討した。

材料と方法

1981年1月から1986年5月までの間に、新潟大学医学部第一病理学教室にて病理組織学的検索が行われた胃切除例および腫瘍摘出術例 4379例（男性 3036例（69.3%）、女性 1343例（30.7%））から得られた非上皮性紡錘形細胞腫瘍 152例を対象とした。

von Recklinghausen 病に合併した症例はなかった。

光 顕

上記の全例に対し、通常通りにホルマリン固定、パラフィンブロック包埋、薄切切片の作成を行い、ヘマトキシリン・エオジン（H-E）染色を行った。組織化学的染色は、Azan-Mallory 染色、Alcian blue 染色および鍍銀染色を行った。免疫組織化学的染色は、S-100 蛋白染色を行った。

免疫組織化学的検索については、福島医大第二病理学教室鈴木利光教授により作成された抗 S-100 蛋白抗体を用い、peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法による染色を行った。3 μ m の薄切パラフィン切片をキシロール、エタノール、0.01M 磷酸緩衝食塩水にて段階的に水とさせた後、0.3%過酸化水素加メタノールで内因性ペロキシダーゼ活性を不活化させた。一次抗体は、300倍に希釈した抗 S-100 蛋白家兎血清を用いた。反応は、4℃で一晩行なった。二次抗体は、4000倍希釈の抗家兎免疫グロブリン・ヤギ抗体（DAKO 社製）を用い、室温で30分間、反応させた。PAP (DAKO 社製) による反応の後、diaminobenzidine にて9分間発色反応を行った。核染色には、methylgreen を用いた。

電 顕

神経原性腫瘍と診断された23例のうち3例は、ホルマリン固定標本より電顕用標本が得られた。1mm 角大に細切された組織片を四酸化オスmiumで後固定し、エポキシ樹脂で包埋した。超薄切片を酢酸ウラニルとクエン酸鉛で電子染色し、日立 HS-9 を用いて観察した。

成 績

検索した152例の腫瘍のうち、病変全体にわたり腫瘍細胞が S-100 蛋白陽性像を呈す症例は、23例であった。これらを胃原発神経鞘腫瘍 (nerve sheath tumor: 以下 NST) として抽出した。残りの129例は陰性とし、筋原性腫瘍 (myogenic tumor: 以下 MT) に分類した (Table 1)。陰性の判定基準は以下の通りとした。

- 1) 腫瘍内に陽性細胞を全く認めないもの。
- 2) 密に増生して錯走している腫瘍細胞束内に、単個から数個の陽性細胞が散在しているだけのもの。
- 3) 陽性細胞が集簇性に存在しているが、それらの細胞から成る組織が正常神経束の形態を有しており、非腫瘍性神経叢が巻き込まれたと考えられるもの。

Table 1 Numbers of patients with nerve sheath tumor and myogenic tumor of the stomach

	Male	Female	Total
Nerve sheath tumor	15 (65.2%)	8 (34.8%)	23
Myogenic tumors	83 (64.3%)	46 (35.7%)	129

1. 臨床病理学的所見

NST の患者の年齢は、男性が30~86歳（平均年齢65歳）、女性が55~78歳（平均年齢65歳）であり、全体の平均は65歳であった。男性の年齢層の分布が幅広いのに比し、女性では50歳台から70歳台の比較的狭い範囲に分布していた。男女比は、男性15例（65.8%）、女性8例（34.8%）、約2：1で、男性に多かった。患者の男女比および年齢に関しては、NST と MT の間には、有意差はなかった（Table 1, 2）。

臨床的に胃の病変として発見された NST は5例（Table 4: 症例 2, 6, 9, 14, 22）あり、全例が女性であった。腫瘍部を覆う粘膜に潰瘍形成が認められた症例は1例だけであった（症例14）。症例22は胃切除の3年前に粘膜下腫瘍として内視鏡的に発見されたものであるが、経過を追ううちに上皮性腫瘍が発見され、同上皮性腫瘍の生検標本が Group IV と診断されたため、胃切除術が行われた。

胃癌取扱い規約に基づいた NST の発生部位は、下部（A）と中部（M）に分布しており、その割合は、ほぼ同じであった。一方、MT は、上部（C）に半数以上が集中しており、下部には認められなかった（Table 3）。

2. 肉眼所見

NST の壁内局在は、19例が固有筋層内、4例が粘膜固有層内であった。固有筋層内に発生した19例のうち5例は臨床的に発見されたが、他の14例は他疾患により切除されたホルマリン固定胃標本の詳細な肉眼的検討により発見された。粘膜固有層内の病変は、組織切片内に偶然認められた。

固有筋層内発生 の NST は、腫瘍の大きさが小さい場合には漿膜側に突出する傾向があった。程度の差はあるものの、19例中17例に漿膜側への突出が認められた（Fig. 1）。固有筋層内の NST は弾性硬で、被膜を持たず、形は卵円形から球形であり、全体に軽度黄白色調を呈し、巣状に黄色調の強い部分が認められた。剖面構造では、束状構造が錯走し、渦巻状構造を呈する所見が認められた。出血、壊死、嚢胞形成などを呈するものはなかった。腫瘍径の大きいものでは、腫瘍の辺縁部に明瞭な黄色調の連続性ないしは断続性の輪状の取り囲みが認められた。腫瘍と固有筋層の境界部には不鮮明な部分のみみられ（Fig. 2）、小さい腫瘍ほど、この境界部が不鮮明化する傾向が強かった。

一方、MT は全例が固有筋層内に存在し、腫瘍と固有筋層の境界は明瞭であり、小さな腫瘍では腫瘍と固有筋層の間に可動性が認められる場合があった。

Table 2 Comparison of site of tumor between nerve sheath tumor and myogenic tumor of the stomach

	C	M	A	Unknown	Total
Nerve sheath tumor	0	12 (52.2%)	11 (47.8%)	0	23
Myogenic tumor	89 (69.0%)	31 (24.0%)	0	9 (7.0%)	129

C: upper one third portion of the stomach
M: middle one third portion of the stomach
A: lower one third portion of the stomach

Table 3 Comparison of patient's age between nerve sheath tumor and myogenic tumor of the stomach

	Mean age (Range)		
	Male	Female	Total
Nerve sheath tumor	65 (30-86)	65 (55-78)	65 (30-86)
Myogenic tumor	66 (34-86)	64 (41-89)	65 (34-89)

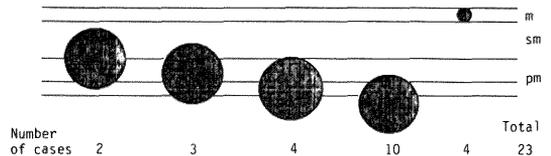


Fig. 1 Intramural location of gastric nerve sheath tumor.

3. 光顕所見

NST は、組織学的に3型に分類することができた（Table 5）。

- (1) Spindle cell type
- (2) Spindle cell+epithelioid cell type
- (3) Myxoid type

以下、それぞれの特徴について記載する。

- (1) Spindle cell type

最も多い型であり、23例中17例（74%）が、この型に分類された。固有筋層内に発生した13例と粘膜固有層内に発生した4例全てが、この型に含まれた。3型全てに

Table 4 List of patients with nerve sheath tumor of the stomach

No. of case	Registered No.	Age and sex	Site	Intramural Location	size (mm)	Associated disease	Initial diagnosis	Subtype
1	NS 2056	69 M	A, Ant	m	2	Gastric ca.	Schwannoma	Spindle
2	NS 2442	64 F	M, Min	pm	21×21	Gall stone	Leiomyoma	Spindle
3	NS 2469	76 M	A, Min	pm	3×2	Gastric ca.	Neurofibroma	Spindle
4	NS 2625	71 F	M, Post	pm	5×2	Gastric ca.	Leiomyoma	Spindle
5	NS 2806	71 M	M, Post	pm	6×1	Gastric ca.	Leiomyoma	Spindle
6	NS 3136	55 F	A, Post	pm	30×20	—	Neurofibroma	Spindle
7	NS 3432	72 M	M, Min	m	1	Gastric ca.	Schwannoma	Spindle
8	NS 3815	39 M	A, Min	m	6	Gastric ca.	IFP	Spindle
9	NS 3825	78 F	M, Post	pm	16×15×15	—	Schwannoma	Spindle
10	NS 3950	63 M	M, Post	pm	6×4×3	Gastric ca.	Neurogenic tumor	Spindle
11	NS 3983	66 M	M, Post	pm	6×4×4	Gastric ca.	Neurogenic tumor	Spindle
12	NS 4005	74 F	A, Min	pm	4×2×1	Gastric ul.	Schwannoma	Spindle
13	NS 4009	71 M	M, Post	pm	3×3	Gastric ca.	Leiomyoma	Spindle
14	NS 4032	62 F	M, Post	pm	35×35×35	—	Schwannoma	Spindle
15	NS 4380	59 F	A, Min	m	1	Gastric ca.	Schwannoma	Spindle
16	NG 1501	77 M	A, Min	pm	13×6×6	Bile duct ca.	Neurogenic tumor	Spindle
17	HC 516	60 M	M, Post	pm	7×6	Gastric ca.	Schwannoma	Spindle
18	NS 901	30 M	A, Ant	pm	10×6	Gastric ul.	Leiomyoblastoma	SP+EP
19	NS 2557	79 M	A, Ant	pm	4	Gastric ca.	Leiomyoblastoma	SP+EP
20	NS 3469	72 M	M, Post	pm	10×8×4	Gastric ca.	Neurogenic tumor	SP+EP
21	NS 3729	86 M	M, Post	pm	4×4	Gastric ca.	Neurogenic tumor	SP+EP
22	NS 4284	67 F	A, Min	pm	15×15×10	Gastric ad.	Neurofibroma	Myxoid
23	NG 76	44 M	A, Post	pm	6×8	Ch. pancreatitis	Neurofibroma	Myxoid

ca.=carcinoma, ad.=adenoma, Ch.=chronic, IFP=inflammatory fibroid polyp, SP+EP=spindle+epithelioid

Table 5 Histological classification of nerve sheath tumor of the stomach

Spindle cell type	17
Spindle cell+epithelioid cell type	4
Myxoid type	2

共通して、極めて特徴的な像が、腫瘍と既存の固有筋層との境界部に認められた。即ち、腫瘍は被膜を欠き、腫瘍細胞が筋線維と交錯しながら、固有筋層内や固有筋層間を浸潤性に発育する像であった (Fig. 3)。

固有筋層内に発生した腫瘍では、波状を呈する疎な細胞束が交錯して走行し、また渦状構造をとっていた。細胞密度は低かった。腫瘍細胞の胞体は、エオジンに淡染し、微細線維状を呈し、隣接する細胞との境界は不鮮明

であった。核は棍棒状ないしは卵円形を呈し、均等に分布する微細なクロマチンに富んでいた。核膜は薄く、平滑であり、小型の核小体を1, 2個有していた (Fig. 4)。核の大小不同が目だつことがあり、しばしば極めて大型の核が認められ、これらの大型核は長径が30 μ mに達することがあった。しかしながら、これらの大型核とより小型の核の間では、核膜、クロマチン分布および核小体の性状に差は認められなかった。核分裂像はなかった。核の柵状配列は認められなかった。軟部組織の神経鞘腫の Antoni B 型組織に相当する watery な間質に少数の腫瘍細胞が散在する像はなかった。間質は腫瘍細胞束と共に走行する繊細な膠原線維に富み、リンパ球、形質細胞、好酸球、肥胖細胞などが散見された。Vascularityは低く、小さな毛細血管が散見された。硝子化した厚い壁を有す血管、嚢胞状変性、出血、ヘモジデリン沈着等

の二次性変性像は、認められなかった。

この spindle cell type の特徴的所見は、強いリンパ球浸潤を伴うことであり、特に腫瘍周辺部の輪状の取り囲みが特徴的であった (Fig. 5)。この取り囲みは、肉眼的に黄色調の取り囲みとして認められた部位に一致していた。このリンパ球の取り囲みは、固有筋層内発生例13例中6例に認められた。臨床的に捉えられた4例は、全てリンパ球による取り囲み像を有していた。腫瘍内にリンパ濾胞を形成することもあった (症例6)。

粘膜固有層内に発生した NST 4例のうち3例は、明らかにシュワン細胞と認識できる紡錘形細胞のみから構成されていた。残りの1例は、最初に inflammatory fibroid polyp と診断され、特異な像を呈していた。腫瘍は粘膜深部に主座を置き、細胞密度が低く、微細な膠原線維と共に錯走する紡錘形細胞から成り、間質には、リンパ球、形質細胞および少数の好酸球が散在していた (Fig. 6a)。この所見は、inflammatory fibroid polyp の初期像に類似していた。しかしながら、S-100 蛋白の存在や tactoid body 様の構造が認められたため (Fig. 6b)、NST と訂正された。

(2) Spindle cell+epithelioid cell type

紡錘形細胞と類上皮様細胞の形態を呈する細胞からなる型である。

紡錘形細胞は、様々な太さの軽度で蛇行した束状構造を形成していた。核の大きさは比較的均一で、サイズは小型で、紡錘形から卵円形を呈し、均等に分布する微細なクロマチンに富んでいた。核小体は目だたなかった。胞体は狭小で細長く、エオジンに淡染し、微細線維状を呈していた。一方、類上皮様細胞はシート状に配列し、核は卵円形から円形を呈し、クロマチンに乏しく、vesicular で、核膜は薄く、均質・平滑であり、核小体が目だた。胞体は豊かで、微細顆粒状を呈し、エオジンに淡染し、その染色性は、紡錘形細胞の胞体よりも弱かった (Fig. 7)。鍍銀染色では、個々の類上皮様細胞は、繊細な細網線維により境界されていた。1例 (症例18) に、全視野に1個の核分裂像が認められた。間質は乏しく、少量の膠原線維と少数のリンパ球と肥胖細胞が散在していた。血管系は、小さな毛細血管から構成されていた。

(3) Myxoid type

腫瘍の細胞密度は極めて低く、主として、線維芽細胞様の紡錘形細胞から構成されていた。Alcian blue 染色で濃染する myxoid な間質を豊富に有し、リンパ球が少数散在し、毛細血管の増生が目だた。組織学的には、軟部組織の myxoid neurofibroma に酷似してい

た (Fig. 8)。

4. 免疫組織化学的所見

S-100 蛋白の染色態度は、組織型によって大きく異なっていた。

(1) Spindle cell type

S-100 蛋白は、腫瘍全体にわたり、殆どの腫瘍細胞の胞体に強い陽性像を呈し、核の一部にも軽度の陽性像が認められた (Fig. 9)。

(2) Spindle cell+epithelioid cell type

紡錘形細胞は、胞体・核共に強い陽性像を示した。類上皮様形態を呈す細胞は、ほとんどが陰性で、弱陽性像を胞体に示す細胞が少数認められた。これらの細胞では、核は陰性であった (Fig. 10)。

(3) Myxoid type

胞体・核共に強い陽性所見を呈す細胞が少数あり、これらの細胞は捻れた紡錘形を呈していた。他の陽性細胞は、きわめて細い胞体を有し、それらの胞体の染色性は弱かった (Fig. 11)。

5. 電顕所見

電顕標本は、3例から得られ (症例8, 12, 14)、いずれも光顕では spindle cell type であった。3例の電顕的所見は、ほぼ同様であった。腫瘍細胞は蛇行した紡錘形を呈していた。核は紡錘形から卵円形で、核縁の陥入像が時に認められた。核小体は目だたなかった。胞体からは多数の微細な突起が突出し、これらの突起は隣接する細胞の突起と複雑に絡み合っていた。胞体の外側には、連続性の external lamina が認められた (Fig. 12 a, b)。胞体内には、microfilaments, ゴルジ体, ミトコンドリア, および短分節状の粗面小胞体が、散在していた。時に、隣接する胞体突起との間に cell junction が認められた。また、胞体突起が互に取り囲み合っており、pseudomesaxon を形成していた (Figure 12c)。腫瘍細胞の多くが、同様の形態を呈していた。上記の細胞の他に、線維芽細胞様の細胞が観察された。これらの細胞は胞体突起を持たず、external lamina もなかった (Fig. 13a)。胞体内には、拡張した粗面小胞体が目だた (Fig. 13b)。間質には collagen fibrils が多数認められたが、long-spacing collagen (Luse body) はなかった。

考 案

胃の筋原性腫瘍と神経原性腫瘍を組織学的に鑑別するのは困難であるといわれている。神経原性腫瘍と診断する場合、核の柵状配列所見を診断のよりどころとしてい

ることが多い。しかしながら、この柵状配列は筋原性腫瘍においても高頻度に認められる所見であり⁶⁾、神経原性と診断された腫瘍の中に筋原性腫瘍がかなり含まれている可能性があるということが、以前より指摘されている²⁾。成書では、筋原性腫瘍と神経原性腫瘍を鑑別するポイントとして、腫瘍被膜の有無に重点がおかれている⁷⁾。即ち、前者は被膜を欠き、後者は被膜を有するとしている。しかしながら、今回の検討で得られた神経原性腫瘍の特徴は、いままで言われてきた所見と大きく異なっていた。すなわち、神経原性腫瘍も被膜を欠き、またその発育様式は腫瘍細胞が既存の固有筋層の筋線維と交錯する浸潤性の様式を呈していたということである。この組織学的所見は、腫瘍と固有筋層の境界が不鮮明であるという肉眼所見に反映していた。筋原性腫瘍が固有筋層との間に明瞭な境界を呈するのは、対照的であった。また、ある程度径の大きい神経原性腫瘍では、組織学的には腫瘍辺縁への輪状のリンパ球の浸潤である黄白色調の取り囲みが、肉眼的に観察しうることも特徴的であった。

自験例の検討では、胃 NST の男女比は 2 : 1 で、男性に多かった。しかし、男性に発生した NST は、全例他の胃疾患によって切除された標本に偶発的に発見されたものであり、胃の主病変として存在したものはなかった。母集団である全切除胃は、男女比が 2 : 1 であるため、母集団による補正を行うと、NST の発生には有意な性差はなかった。また腫瘍の大きさを見ると、男性では腫瘍の最大径が全例 15mm 以下であり、女性では 7 例中 5 例は 16mm 以上であった。ここで、興味深いことは、臨床的に発見された NST は、全例女性であったということである。これは、女性に多いという他の報告例に一致する⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。これらの報告例のほとんどは、臨床的に発見された腫瘍であった。城戸¹⁰⁾ は男性 6 例、女性 12 例の胃神経鞘腫瘍を報告しているが、その中で、男性では 4 例が胃癌を主病変としており、女性では全例が神経鞘腫瘍それ自体が胃の主病変であった。また腫瘍の大きさを見ると、男性では 6 例中 4 例が 1cm 以下で、女性では 12 例中 11 例が、2.5cm 以上であった。従って、NST の発生それ自体は性差が無いものの、女性の方が臨床的に病変として認識されるほどに腫瘍が大きくなる傾向があることが伺われた。

NST の発生部位を見ると、自験例では M と A にのみ腫瘍が発生していたが、腫瘍発生部位の記載がある報告⁹⁾¹⁰⁾では、C にも腫瘍が発生していた。自験例では微小な NST が多かったが、彼らの症例では、C に発生した腫瘍はその径が比較的大きなものが多く、10cm に及ぶものも認

められた。胃微小平滑筋腫を検索した山田ら¹¹⁾の報告では、微小平滑筋腫は全例噴門側 1/2 に発生しており、自験例の MT の発生部位に一致していた。彼らは大きい平滑筋腫が幽門側 1/2 にも見られることに関して、噴門側の平滑筋腫瘍と幽門側のその生物学的性質が異なり、後者は発育速度が速く、大きくなり易いのではないかと推測している。憶測の域を出ないが、NST の場合にも発生部位により生物学的性質に違いがあるのかもしれない。

最も多い spindle cell type では、全ての領域が、軟部組織神経鞘腫の Antoni A 組織に相当する構造をとっており、多かれ少なかれ Antoni A 組織及び Antoni B 組織の二相性構造を示す典型的神経鞘腫とは異なる像を呈していた。ところが、Woodruff ら¹²⁾が提唱した神経鞘腫の稀な variant である cellular schwannoma と胃の NST の間では、かなりの類似性が認められた。Cellular schwannoma の特徴的所見である疎な成分の欠如、柵状配列の欠如、核の多形性、局所的な浸潤性発育、著明なリンパ球浸潤等の所見を spindle cell type の胃 NST は備えていた。しかし、被膜を全く認めない、細胞密度が高くない、核分裂像を認め難い、膠原線維に富む、二次的変性による変化に乏しいという点で、cellular schwannoma とは異なっていた。

興味深いことは、類上皮細胞形態を呈する細胞を含む腫瘍がかなりの頻度で存在したということである (23 例中 4 例)。軟部組織の良性神経原性腫瘍において類上皮細胞形態を呈する細胞が存在することは稀であり、これは悪性神経鞘腫の一形態であると、一般的には認識されている¹³⁾。しかし、時に良性神経鞘腫にも類上皮細胞が出現することがある。Franks¹⁴⁾ は、第 V 脳神経に発生した epithelioid neurilemoma の報告をしており、epithelioid cell は免疫組織化学的に S-100 蛋白陰性であったが、電顕的微細構造はシュワン細胞の特徴的所見を備えていたと記載している。彼は、epithelioid cell の由来に関し、1) シュワン細胞の神経周膜細胞への分化、2) シュワン細胞前駆細胞の他方向への分化、3) neural crest により近い未分化細胞を考えている。自験例における類上皮細胞様形態を呈する細胞を含む腫瘍では、類上皮細胞の組織像および S-100 蛋白の染色態度は、彼が記載した所見に良く類似していた。これらの胃腫瘍は、全例副病変として発見されており、その最大径は 10mm までであった。これらの事実は、この胃腫瘍の良性的性格を示唆する。従って、この胃腫瘍にみられる類上皮細胞形態を呈する細胞は、悪性の potentiality

を有する原始的な未分化細胞ではなく、比較的分化程度の高い細胞であることが推測された。

軟部組織における良性神経鞘性腫瘍の微細構造については良く知られている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。神経鞘腫は、シュワン細胞由来の細胞と少数の fibroblastoid cells からなり、シュワン細胞の特徴は複雑に絡み合う微細な細胞突起、細胞接着装置、連続性の external lamina である。神経線維腫は、シュワン細胞のほかに、断続的 external lamina を有する perineurial cells と fibroblastoid cells を有する。また両者の腫瘍の間質には、約 70nm の周期性を有する通常の collagen fibrils と約 110nm の周期性を有する long spacing collagen (Luse bodies) が特徴的に認められる。一方、胃原発神経鞘腫瘍の微細構造については、ほとんど知られていない。Burns ら¹⁸⁾ は、腫瘍細胞には external lamina と他の細胞の突起と複雑に絡み合う細長い細胞突起が認められたが、細胞間の接着装置は明らかではなく、間質には long spacing collagen が認められたと報告している。一方、Yagihashi ら¹⁹⁾ は、腫瘍は mesaxon 形成を示し、external lamina を有するシュワン細胞に分化した細胞と神経軸索様の成分を含んでいたが、間質には long spacing collagen は認められなかったと報告している。電顕的に検索された自験例3例では、複雑に絡み合う細長い細胞突起、細胞接着装置、external lamina を有する明らかにシュワン細胞と同定できる細胞と fibroblastoid cells が認められたが、間質の long spacing collagen は観察されなかった。これらの腫瘍は明らかなシュワン細胞を腫瘍の主成分としていたが、軟部組織の神経鞘腫瘍や前述の胃神経原性腫瘍の報告例と部分的に異なっていた。Burns ら、Yagihashi らも述べているように、胃原発神経鞘腫瘍は、軟部組織のそれとは別の entity であると考え必要がある。

胃の NST の発生母地として、従来から壁内神経叢、特に Auerbach 神経叢が考えられている。また稀に Meissner 神経叢からの発生も考えられている。今回の検索で得られた胃 NST では、粘膜下層に限局するものではなく、19例は、固有筋層内に存在していた。また大きさの小さい腫瘍ほど、漿膜側への突出傾向が強かった。これらの事実から、胃原発神経鞘腫瘍の発生母地が Auerbach 神経叢である可能性が示唆された。

胃の NST は、軟部組織の NST では稀な variant である cellular schwannoma および epithelioid schwannoma に類似した組織像を有する腫瘍を主体とすることが特徴的であった。この特殊性が、胃の NST

の診断を困難なものにしていたと考えられる。しかしながら、この研究によって明らかにされた組織学的特徴によって、胃原発 NST は容易に診断しうるであろう。また、確定診断の補助として、抗 S-100 蛋白抗体は、極めて有用と言えよう。

総 括

胃原発の非上皮性紡錘形腫瘍 152例について、免疫組織化学的に S-100 蛋白陽性であった23例を神経鞘腫瘍として抽出し、臨床病理学的検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) 胃神経鞘腫瘍は、胃中部から下部にかけて存在し、上部にはなく、筋原性腫瘍が上部に好発し、下部に発生しないことと対照的であった。
- 2) 胃神経鞘腫瘍の壁内局在は、固有筋層と粘膜固有層で、粘膜下層には認められなかった。固有筋層発生腫瘍は、Auerbach 神経叢由来と考えられた。
- 3) 光顕上の腫瘍の特徴は、被膜を欠き、筋層内に浸潤性の発育をすることであった。
- 4) 組織型を spindle cell type, spindle+epithelioid cell type, myxoid cell type の3型に分類することができた。
- 5) 腫瘍細胞の微細構造はシュワン細胞に特徴的な像を有していた。
- 6) 胃原発神経鞘腫瘍は軟部組織に発生する神経鞘腫や神経線維腫とは別の entity として分類されるべきであると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った渡辺英伸教授に深甚の謝意を表します。また、ご援助いただいた第一病理学教室標本製作室および写真室の諸兄姉に深謝いたします。

本論文の要旨は、第75回および第76回日本病理学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Stout, A.P.: Tumors of the Stomach. Atlas of Tumor Pathology, Sect. 6, Fasc. 21, AFIP, Washington, D.C., 1953.
- 2) Welsh, R.A. and Meyer, A.T.: Ultrastructure of gastric leiomyoma. Arch. Path. 87: 71~81, 1969.
- 3) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 1974.

- 4) **Moore, B.W.:** A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **19**: 139~744, 1965.
- 5) **Nakajima, T. and Kameya, T., Watanabe, S.:** An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. *Am. J. Surg. Pathol.*, **6**: 715~727, 1982.
- 6) **Harkin, J.C. and Reed, R.J.:** Tumors of the Peripheral Nervous System. *Atlas of Tumor Pathology, Series 2, Fasc. 3*, 2965, AFIP, Washington, D.C., 1968.
- 7) **Morson, B.C. and Dawson, I.M.P.:** *Gastrointestinal pathology. ed. 2*, Blackwell Scientific Publications, London, 1979.
- 8) 大坊昌史, 廣田映五, 板橋正幸, 他: 胃神経肉腫6例の検討. *消化器内視鏡の進歩*, **24**: 157~161, 1984.
- 9) 堤 啓, 能勢総一郎, 堀江 清, 他: 胃のシュワン細胞腫15例. *日病会誌*, **74**: 336~337, 1985.
- 10) 城戸英希: 胃壁の良性神経鞘腫瘍. 病理組織学的並びに免疫組織化学的分析. *福岡医誌*, **77**, 253~263, 1986.
- 11) 山田義直, 柳澤昭夫, 加藤 洋, 他: 胃微小平滑筋腫の病理組織学的検討. *病理と臨床*, **2**: 383~390, 1984.
- 12) **Woodruff, J. M., Susin, M., Godwin, T.A., et al.:** Cellular schwannoma. A variety of schwannoma sometimes mistaken for a malignant tumor. *Am. J. Surg. Pathol.*, **5**: 733~744, 1981.
- 13) **Enzinger, F.M. and Weiss, S.H.:** *Soft tissue tumors*, 642~648, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1983.
- 14) **Franks, A.J.:** Epithelioid neurilemoma of the trigeminal nerve: an immunohistochemical and ultra-structural study. *Histopathology*, **9**: 1339~1350, 1985.
- 15) **Lassmann, H., Jureka, W., Lassmann, G., et al.:** Different types of benign nerve sheath tumors. Light microscopy, electron microscopy and autoradiography. *Virchow Arch. A Path. Anat. and Histol.*, **375**: 197~210, 1977.
- 16) **Waggener, J.D.:** Ultrastructure of benign peripheral nerve sheath tumors. *Cancer*, **19**: 699~709, 1966.
- 17) **Fisher, E.R. and Vuzevski, V.D.:** Cytogenesis of schwannoma (nerilemoma), neurofibroma, dermatofibroma and dermatofibrosarcoma as revealed by electron microscopy. *Am. J. Clin. Pathol.*, **49**: 141~153, 1968.
- 18) **Burns, D.k., Silva, F.G., Forde, K.A. et al.:** Primary melanocytic schwannoma of the stomach. Evidence of dual melanocytic and schwannian differentiation in an extra-axial site in a patient without neurofibromatosis. *Cancer*, **52**: 1432~1441, 1983.
- 19) **Yagihashi, S., Kimura, M., Kurotani, H., et al.:** Gastric submucosal tumors of neurogenic origin with neuroaxonal and Schwann cell elements. *J. Pathol.*, **153**: 41~50, 1987.

(平成元年3月1日受付)

Fig. の説明

- Fig. 2** Cut surface of a gastric nerve sheath tumor arising from the proper muscle layer. Notice partially indistinct demarcation between the neoplasm and the surrounding proper muscle layer, and the yellowish rim at the periphery. (NS4032)
- Fig. 3** The border between the nerve sheath tumor and the proper muscle layer. Notice infiltrating growth of the neoplasm in and between smooth muscle bundles. ($\times 10$, NS3825-2)
- Fig. 4** Interlacing fascicles of spindle-shaped tumor cells with cigar-shaped nuclei and wavy, fine fibrillar cytoplasm are seen in nerve sheath tumor of spindle cell type. ($\times 100$, NS3825-1)
- Fig. 5** Rim of lymphocytes at the periphery of the tumor is characteristic for spindle cell type. ($\times 13.2$, NS-4005)
- Fig. 6** a) A gastric nerve sheath tumor occurred in the lamina propria, resembling inflammatory fibroid polyp. S-100 protein is positive ($\times 50$, NS3815-24)
b) Tactoid body-like structure, diagnostic for a nerve sheath tumor. ($\times 100$, NS3815-24)
- Fig. 7** Combination of spindle and epithelioid cells is seen in the tumor with spindle and epithelioid cells. ($\times 100$, NS901-5)
- Fig. 8** A tumor of myxoid type characterized by loose cellularity, myxoid matrices and pronounced capillarization, resembling myxoid neurofibroma of the soft tissue. ($\times 100$, NS4284-15)
- Fig. 9** Most of the tumor cells are immunohistochemically positive for S-100 protein in spindle cell type. (PAP, $\times 50$, NS4032-1)
- Fig. 10** Most of the spindle cells are strongly positive for S-100 protein stain, and some of epithelioid cells weakly stained, in the tumor with spindle and epithelioid cells. (PAP, $\times 100$, NS901-5)
- Fig. 11** Strongly S-100 protein positive cells are scarce. Most of the tumor cells are faintly stained in myxoid type. (PAP, $\times 100$, NS4284-15)
- Fig. 12** a) Electron microphotograph of the tumor cell with complicatedly interweaving cell processes (arrows) and a continuous external lamina, characteristic of a neoplastic Schwannian cell. ($\times 12000$, NS4005, FN2564-2).
b) Higher magnification of the cell border. A continuous external lamina (arrow) parallels the cell membrane. ($\times 17000$, FN2565-1).
c) Detail of cytoplasm. There are mitochondria, short segments of rough-surfaced endoplasmic reticulum, Golgi complex, microfilaments, small cell junctions and a pseudomesaxon are found. ($\times 34000$, FN2565-2)
- Fig. 13** a) A fibroblastoid cell without external lamina and cell process. ($\times 5000$, NS4005, FN3331-1)
b) Detail of cytoplasm. Notice pronounced rough-surfaced endoplasmic reticulum with dilatation. ($\times 34000$, NS4005, FN3328-1)

佐々木論文付図(I)



Fig. 2



Fig. 3

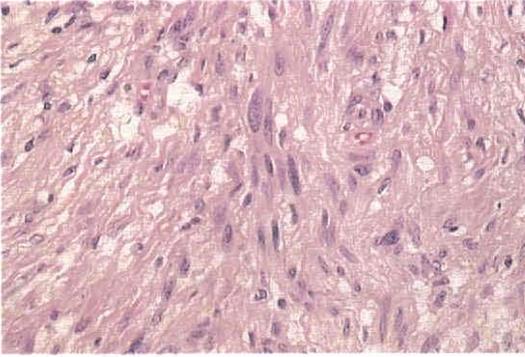


Fig. 4



Fig. 5

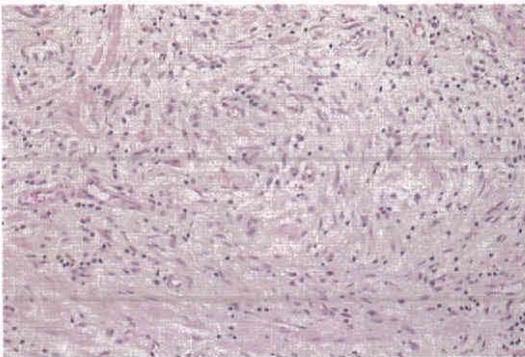


Fig. 6a

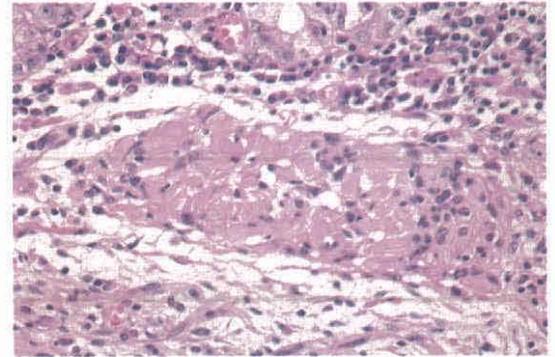


Fig. 6b

佐々木論文付図(II)

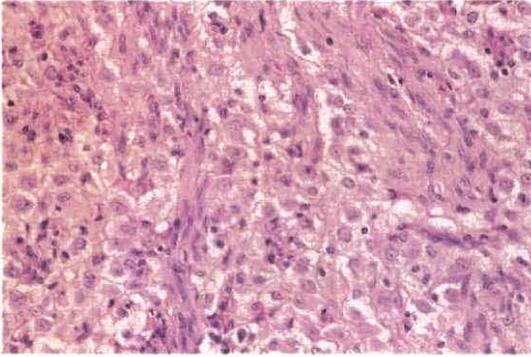


Fig. 7

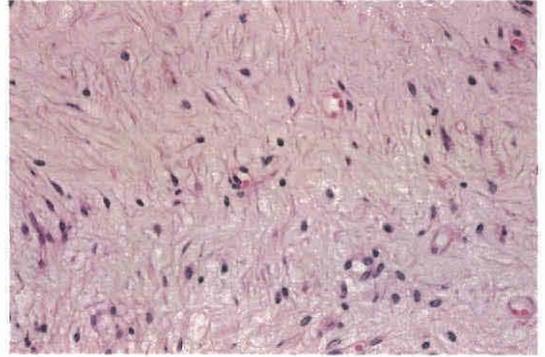


Fig. 8

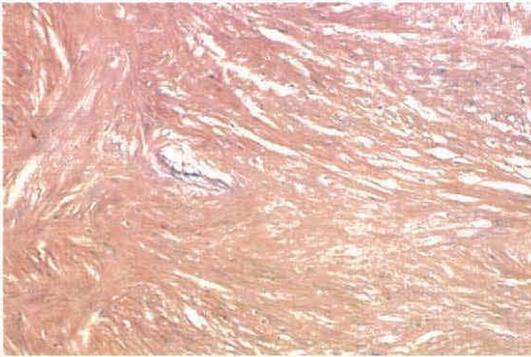


Fig. 9

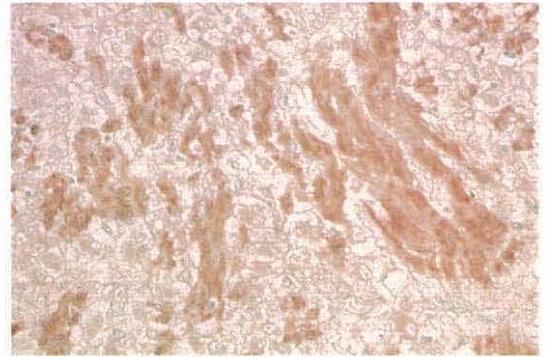


Fig. 10

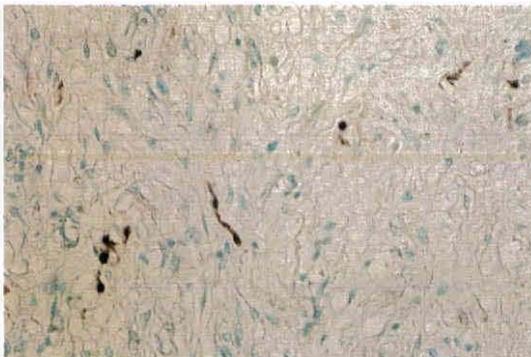


Fig. 11

佐々木論文付図(Ⅲ)

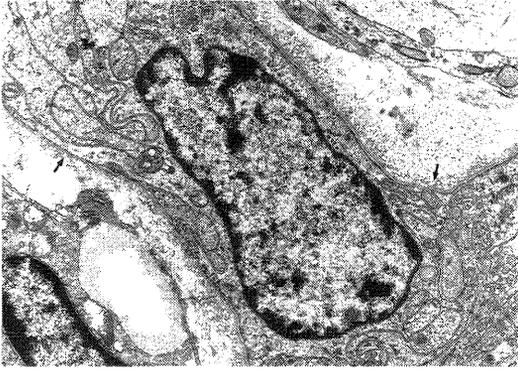


Fig. 12a

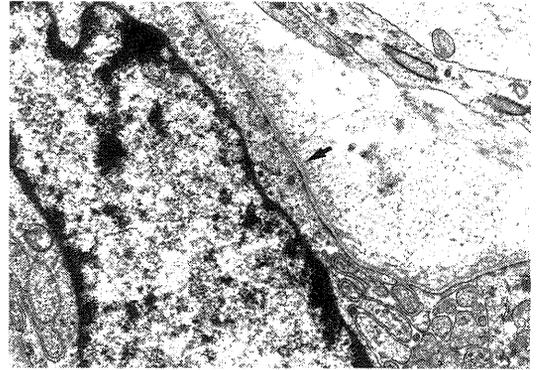


Fig. 12b

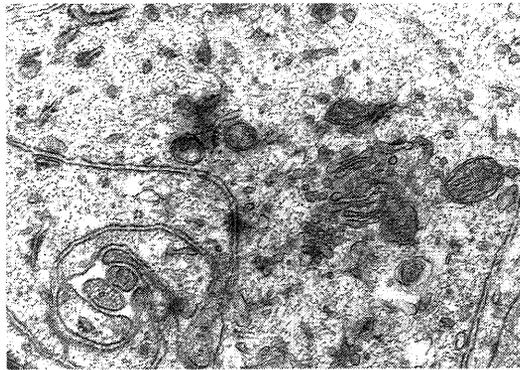


Fig. 12c



Fig. 13a



Fig. 13b