

小腸腺癌の臨床病理学のおよび免疫組織学的検討

Aye Pa Pa Tun

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野

(指導：味岡洋一教授)

Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristic of Small Intestinal Adenocarcinoma

Aye Pa Pa Tun

Division of Molecular and Diagnostic Patology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Yoichi AJIOKA)

キーワード：小腸腺癌、臨床病理学的特徴、免疫染色、CK7、CK20、粘液形質

別冊請求先：〒 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

Aye Pa Pa Tun

Reprint request to: Aye Pa Pa Tun

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences

要旨

外科切除原発性小腸腺癌（以下小腸癌）60 症例 60 病変を対象に、その臨床病理学的特徴と、免疫組織学的検索による CK7、CK20 発現、粘液形質について検討した。小腸癌の発生部位は、十二指腸 32 例(53.4%)、空腸 17 例(28.3%)、回腸 11 例（18.3%）であった。臨床病理学的特徴は小腸癌の発生部位による差はなく、小腸癌全体では大腸癌との間にも差はみられず、小腸癌は大腸癌とほぼ同質の生物学的悪性度示す癌と考えられた。CK7 の発現は小腸癌全体で 45.0%、CK20 の発現は 61.7%であり、大腸癌全体と比較して有意に CK7 発現頻度が高く、CK20 発現頻度が低かった。CK7 と CK20 の発現を組み合わせた発現パターンには多様性があり、大腸癌の大部分を占める CK7 (-)/CK 20 (+)のパターンは小腸癌全体では 41.7%に過ぎず、他のパターンが 13.3~25.0%を占めた。こうした小腸癌の CK7、CK8 発現パターンの多様性は癌の発生部位に起因する可能性があり、十二指腸癌・空腸癌で回腸癌に比べ CK7 の発現頻度が高く CK20 の発現頻度が低い傾向があった。粘液形質では、小腸癌全体では大腸癌全体に比べ、MUC5AC、MUC6 の発現頻度が有意に高く(43.3% vs. 16.0%, 23.3% vs. 9.3%)、MUC2、CD10 の発現頻度が有意に低かった(43.3% vs. 61.3%、13.3% vs. 37.3%)。粘液形質別の頻度では、小腸癌の 30.0%が胃型、16.7%が胃腸混合型、6.7%が小腸型、28.3%が大腸型であった。すなわち、小腸癌では発生母組織である小腸粘膜上皮の細胞系列が維持されているものは極めて少なく（小腸型の 6.7%）、半数近く（胃型の 30.0%と胃腸混合型の 16.7%）では胃粘膜上皮細胞への細胞系列転換が起きていることが想定された。大腸癌との比較では、小腸癌は大腸癌全体に比べ、胃型が有意に高く（30.0% vs. 2.7%）、小腸型が有意に低かった（6.7% vs. 32.0%）。こうした小腸癌の粘液形質の特徴は CK7、CK20 発現と同様に癌の発生部位により異なり、十二指腸癌・空腸癌では回腸癌に比べ胃型の発現頻度が高い傾向があった。これらの免疫組織学的検索から、小腸癌の CK7、CK20 発現の多様性や胃型粘液形質発現は十二指腸癌・空腸癌の特徴的所見であり、十二指腸癌・空腸癌は回腸癌とは組織発生や発癌メカニズムが異なる可能性が示唆された。

緒言

小腸は十二指腸、空腸、回腸からなる全長 6～7m の臓器で¹⁾、全消化管の長さの 75%、粘膜面積の 90%を占める²⁾が、原発性小腸腫瘍が全消化管に占める割合は 1～2%と極めて希であり³⁾、原発性小腸腺癌（以下小腸癌）の発生頻度も大腸癌の 50 分の 1 程度と報告されている²⁾。更に、小腸は食道・胃・大腸に比べ詳細な検査が困難な臓器でもあったことから、小腸癌に対する臨床的および病理学的関心は必ずしも高くなく、その臨床病理学および免疫組織学的特徴や組織発生、発生の背景にある分子メカニズム等についても系統的な研究はなされていない。

サイトケラチン（cytokeratin: CK）は上皮細胞の主たる構造蛋白である中間径フィラメントの一つであり⁴⁾、約 50 種類のサブタイプが存在する⁵⁾。その発現は組織特異性が高く、正常組織における CK 発現パターンは、それを発生母地とする腫瘍においても維持されていることが多い⁴⁾。このことから、免疫染色による CK の発現パターンは、転移性腫瘍の原発巣の推定に用いられるが⁶⁾⁷⁾、その中で最も汎用されているのは CK7 と CK20 発現を組み合わせた⁶⁾、CK7 (-)/CK20 (+) は大腸癌に特異性の高い発現パターン⁸⁾⁻¹¹⁾とされている。他方、小腸腺癌の CK 発現についての研究は限られており、CK7 と CK20 の発現パターンに関しても一定の見解は得られていない。

ムチン（mucin）は、腺上皮細胞が産生する粘液の主成分であり、蛋白骨格（ムチンコア蛋白）に多数のオリゴ糖側鎖が O-グリコシド結合した分子量 40 万以上の巨大分子である¹⁶⁾。サイトケラチンと同様に、ムチンコア蛋白(MUC)にも組織特異性がある¹⁷⁾。消化管では、MUC2 は杯細胞¹⁸⁾、MUC5AC は胃腺窩上皮細胞¹⁹⁾、MUC6 は胃幽門腺細胞¹⁹⁾、が産生する粘液に特異的とされている。これまで大腸では、ムチンコア蛋白や、小腸吸収上皮刷子縁に発現する CD10²⁰⁾に対する免疫染色を用いて腫瘍の粘液形質を分類し²¹⁾²²⁾、それと癌の組織発生や生物学的悪性度との関連についての研究がなされてきている²¹⁾⁻²⁵⁾。それに対して小腸癌では、ムチンコア蛋白(MUC)の発現頻度についての報告は散見されるが¹⁵⁾²⁶⁾⁻³⁰⁾、粘液形質分類や、粘液形質と癌の生物学的悪性度との関連についての検討はなされていない。

本研究では、小腸癌の臨床病理学的特徴、免疫組織学的検索による CK7 と CK20 の発現パターン、および小腸癌の粘液形質の特徴について検討した。

対象と方法

1. 対象

1980年～2016年までに新潟大学臨床病理学分野（旧病理学第一教室）で病理診断がなされた、深達度 MP 以深のホルマリン固定外科切除小腸癌 60 症例 60 病変を対象とした。乳頭部癌もしくは乳頭部原発が疑われる病変、家族性大腸腺腫症および臨床的にリンチ症候群が疑われる症例、炎症性腸疾患合併例、術前に放射線・化学療法が行われた症例は対象から除外した。深達度 MP 成分以深の大腸腺癌（以下、大腸癌）を、右側結腸（盲腸と上行結腸）、左側結腸（下行結腸と S 状結腸）、直腸、からそれぞれ 25 病変（合計 75 病変）をランダムに抽出し対照群とした。

2. 方法

対象例のパラフィンブロックから 3µm 厚連続切片 9 枚を作成し、1 枚目の切片にはヘマトキシリン・エオジン染色（HE 染色）を行い、2 枚目以降の切片には特殊染色（ビクトリア青弾性線維染色）と免疫染色を施行した。

臨床病理学的特徴の検索

HE 染色標本を用いて、癌の組織型、深達度、浸潤増殖様式、傍神経浸潤、リンパ節転移を評価した。癌の組織型は優勢像とした。リンパ管侵襲は後述する D2-40 免疫染色により、静脈侵襲はビクトリア青弾性染色により評価した。癌の肉眼型と腫瘍径は病変のカラー写真と肉眼所見の記載をもとに判定・測定した。病理診断基準は大腸癌取扱い規約第 9 版に従った²¹⁾。

免疫組織学的検索

免疫染色は Histofine Simple Stain MAX-PO (MULTI)法（ニチレイバイオサイエンス社）にて行い、以下の一次抗体を用いた。CK7 (OVT-TL 12/30, Dako)、CK20 (KS20.8, Dako)、MUC5AC (CLH2, Novocastra)、MUC6 (CLH5, Novocastra)、MUC2 (Ccp58, Novocastra)、CD10 (56C6, Novocastra)、D2-40 (D2-40, COVANCE)。発色剤として diaminobenzidine を用い、核染色はヘマトキシリンで行った。

CK7、CK20 免疫染色は、細胞質もしくは細胞膜が茶色に発色されるものを陽性とし、病変の 10%以上の細胞が陽性のものを発現陽性病変とした¹³⁾¹⁴⁾。MUC5AC、MUC6、MUC2 免疫染色は、細胞質が茶色に発色されるものを陽性、CD10 免疫染

色は管腔側細胞表面が茶色に発色されるものを陽性とし、それぞれ病変の 5%以上の細胞が陽性のものを発現陽性病変とした³²⁾。

粘液形質分類

MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10 免疫染色結果をもとに、癌の粘液形質を胃型、胃腸混合型、小腸型、大腸型、粘液欠失型の 5 型に分類した²²⁾ (図 1)。

3. 統計解析

統計検定には Mann-Whitney U test、 χ^2 乗検定、Fisher の直接確率法を用い、有意水準 0.05 未満を有意差ありとした。全ての統計解析は、PASW statics 17 software package (SPSS, Tokyo, Japan)を用いた。

結果

1. 臨床病理学的特徴 (表 1)

小腸癌 60 病変の部位別内訳は、十二指腸 32 例(53.4%)、空腸 17 例(28.3%)、回腸 11 例(18.3%)であった。また、回腸癌 11 例中の 7 例 (63.6%) は、回盲弁から 30cm 以内に発生していた。小腸癌全体では、組織型は 76.7% (46/60)が乳頭腺癌や管状腺癌の分化型、癌の浸潤増殖様式は 83.3% (50/60)が INF b (中間型)、リンパ管侵襲陽性が 26.7% (16/60)、静脈侵襲陽性が 20.0% (12/60)、傍神経浸潤陽性が 20.0% (12/60)、リンパ節転移陽性が 59.3% (32/60)であった。対照とした大腸癌全体との比較では、小腸癌は年齢が有意に若年で、深達度で pT4b が有意に高頻度であったこと以外は有意差はなかった。また、十二指腸、空腸、回腸で各臨床病理学因子に有意差はなかった。

2. CK7、CK20 発現 (表 2)

正常の小腸および大腸粘膜上皮は、CK7 は陰性、CK20 は陽性であった (図 2)。

小腸癌では、45.0% (27/60)に正常上皮では発現していない CK7 の発現があり、正常上皮で発現している CK20 の発現は 61.7% (37/60)に減少していた。大腸癌では CK7 発現は 12.0% (9/75)、CK20 発現は 96.0% (72/75)であった。小腸癌

は大腸癌に比べ、CK7 発現が有意に高く、CK20 発現が有意に低かった。CK7 と CK20 発現の組み合わせでみると、大腸癌の 85.3% (64/75) が CK7 (-) / CK20 (+) であったのに対し、小腸癌での発現パターンには多様性があった (図 3)。小腸癌では CK7 (-) / CK20 (+) は 41.7% (25/60) に過ぎず、CK7 (+) / CK20 (+) が 20.0% (12/60)、CK7 (+) / CK20 (-) が 25.0% (15/60)、CK7(-) / CK20 (-) が 13.3% (8/60) を占めた。小腸癌は大腸癌に比べ、CK7 (+) / CK20 (+) を除く全てのパターンが有意に高頻度であった。

部位別に CK7、CK20 の発現頻度をみると、小腸癌では、有意差はなかったものの、十二指腸癌・空腸癌が回腸癌に比べ、CK7 の発現頻度が高く (50.0%, 52.9% vs. 18.2%)、CK20 の発現頻度が低い (53.1%, 64.7% vs. 81.8%) 傾向があった。大腸癌では部位による CK7、CK20 の発現に違いは認めなかった (8.0% ~ 20.0%、96%)。回腸癌の CK7、CK20 発現頻度は、十二指腸癌・空腸癌よりも大腸癌と類似していた (図 4)。CK7 と CK20 の発現パターン別頻度でも、小腸癌では、有意差はなかったものの、十二指腸癌・空腸癌は回腸癌に比べ発現パターンが多様であった。大腸癌では部位による発現パターンに違いは認めず、CK7 (-) / CK20 (+) が 80.0% ~ 88.0% を占めた。空腸癌の CK7 (-) / CK20 (+) の頻度は 63.6% (7/11) であり、CK7、CK20 の発現パターンは十二指腸癌・空腸癌よりも大腸癌に類似していた (図 5)。

3. 粘液形質 (表 3)

正常の小腸粘膜上皮は MUC5AC (-)、MUC6 (-)、MUC2 (+)、CD10 (+) の小腸型粘液形質であり、正常の大腸粘膜上皮は、MUC5AC (-)、MUC6 (-)、MUC2 (+)、CD10 (-) の大腸型粘液形質であった。

小腸癌では、正常上皮では発現しない MUC5AC、MUC6 の発現がそれぞれ 43.3% (26/60) と 23.3% (26/60) にみられ、正常上皮で発現している MUC2、CD10 の発現はそれぞれ 43.3% (26/60) と 13.3% (11/60) と減少していた。小腸癌の MUC5AC、MUC6 発現頻度は大腸癌に比べ有意に高く (43.3% vs. 16.0%, 23.3% vs. 9.3%)、MUC2、CD10 の発現頻度は有意に低かった (43.3% vs. 61.3%, 13.3% vs. 37.3%)。小腸癌、大腸癌ともに各免疫染色陽性頻度で部位別に差はなかった。

粘液形質別の頻度では、小腸癌の 30.0% (18/60) が胃型、16.7% (10/60) が胃腸混合型、6.7% (4/60) が小腸型、28.3% (17/60) が大腸型であり (図 6)、大腸

癌に比べ、胃型が有意に高く (30.0% vs. 2.7%)、小腸型が有意に低かった (6.7% vs. 32.0%)。胃腸混合型、大腸型、粘液欠失型には有意差はなかった。部位別に粘液形質をみると、小腸癌では、有意差は無かったものの、十二指腸癌・空腸癌は回腸癌に比べ胃型の発現頻度が高く (37.5%, 29.4% vs. 9.1%)、小腸型の頻度が低い (3.1%, 5.9% vs. 18.2%)傾向があり、回腸癌の粘液形質は十二指腸癌・空腸癌よりも大腸癌に類似していた (図 7)。

考察

原発性小腸腺癌 (以下、小腸癌) は極めて希であり、発生頻度は大腸癌の 50 分の 1 程度と報告されている²⁾。本研究でも、1980 年～2016 年までの 36 年間で小腸癌として病理診断がなされた外科切除例は 60 例に過ぎなかった。小腸癌の発生部位は、半数以上が、全長 6～7mm に達する小腸全体の中で 20～25cm¹⁾ (3～4%) を占めるに過ぎない十二指腸で占められている³³⁾⁻³⁵⁾。また、本邦報告例の集計³⁶⁾では、空腸癌の 83.9%は Treitz 靭帯より 60cm 以内、回腸癌の 72.2%は回盲弁から 40cm 以内に発生している。本研究で対象とした小腸癌も、Treitz 靭帯からの距離については検索できなかったが、既報と同様に、53.4%は十二指腸に発生しており、回腸癌の 63.6%は回盲弁から 30cm 以内に発生していた。すなわち、小腸癌の発生には部位集積性があり、しかも集積性の高い部位が小腸全体の限られた領域であることが、小腸癌の低い発生頻度に反映されている可能性がある。こうした発癌部位集積性の要因は明かではないが、小腸癌の臨床病理学的特徴や生物学的特性を解明するためには、少なくとも小腸癌を小腸発生の癌として一括するのではなく、発癌部位集積性の異なる十二指腸、空腸、回腸はそれぞれ別個のものとして比較・検討する必要がある。

小腸癌は一般には予後不良とされている^{37) 38)}。本研究では小腸癌の予後は検索していないが、対照とした大腸癌に比べ、深達度のより進行したもの (pT4b) の頻度が高かったことから、臨床的発見が困難なことより、発見時にはより進行した癌であることが予後不良の要因の一つとなっていることが推定される。他方、深達度以外の臨床病理学的特徴については、組織型、浸潤増殖様式、リンパ管侵襲、静脈侵襲、傍神経浸潤、リンパ節転移のいずれも対照とした大腸癌とは有意差はなく (表 1)、腫瘍自体の生物学的特性としては、小腸癌は大腸癌とほぼ同質の悪性

度の癌と考えることができる。また、発生部位（十二指腸、空腸、回腸）による臨床病理学的特徴に違いはみられなかった。

CK7、CK20の発現は組織特異性が高く、正常組織の発現パターンは、それを発生源とする腫瘍においても維持されていることが多い⁴⁾。正常の大腸粘膜上皮ではCK20のみが発現しており（図2）、大腸癌もその大多数がCK7(-)/CK20(+)のパターンを示す⁸⁾⁻¹¹⁾。本研究で対照とした大腸癌も96%がCK20(+)でCK7(+)は12%に過ぎず、85.3%はCK7(-)/CK20(+)のパターンを示した。それに対し、正常の小腸粘膜上皮も大腸と同様にCK20のみが発現（図2）しているにも関わらず、本研究で対象とした小腸癌の45.0%にはCK7発現がみられ、かつCK20発現は61.7%に減少していた。また、大腸癌に比べCK7、CK20発現を組み合わせたパターンには多様性があった（表2）。既報でも、小腸癌ではCK7発現があり、大腸癌に比べCK20発現が低下しているとされているが、その発現頻度には、CK7で27%~100%、CK20で48%~100%の幅がある¹²⁾⁻¹⁵⁾。既報では、小腸癌を部位別に分けた検討はなされておらず、こうした研究者によるCK7、CK20発現の幅は、小腸癌の発生部位によるCK7、CK20発現頻度の違いを考慮していないことに起因すると考えられる。本研究結果では、統計的有意差はなかったものの、十二指腸癌・空腸癌は回腸癌に比べ、CK7の発現頻度が高く、CK20の発現頻度が低い傾向があり（表2、図4）、両者を組み合わせた発現パターンの多様性も、十二指腸癌・空腸癌が回腸癌に比べ顕著であった（表2、図5）。小腸癌の精確なCK7、CK20発現頻度や発現パターンの特徴を解析するためには、発生部位別の検索が必須である。他方、CK7(-)/CK20(+)のパターンが主体である大腸癌でも、*BRAF*変異やCIMP (CpG island methylator phenotype)陽性例ではCK7が発現し、CK20の発現が低下するとの報告もある^{39) 40)}。CK7が発現し、CK20の発現が低下している十二指腸癌・空腸癌では、こうした遺伝子変異がその発生要因である可能性もあり、今度の検討課題である。

これらのことから、CK7とCK20に対する免疫染色で転移性腫瘍の原発巣推定を行う場合、小腸癌は既存の腺癌のいずれのパターンにも分類できないことに留意する必要がある。教科書的には、CK7(+)/CK20(+)は女性生殖器の粘液性腺癌、胃癌、胆膵系腺癌、CK7(+)/CK20(-)は消化管以外の腺癌（肺癌、乳癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、胆管細胞癌など）、CK7(-)/CK20(+)は大腸癌、メルケル細胞癌、CK7(-)/CK20(-)は肝細胞癌、腎癌、前立腺癌等、に対応しているが⁶⁾、本研究結果から、小腸癌ではそれら全てのパターンが比較的均等に出現しており

(表2)、転移巣のCK7、CK20免疫染色結果から小腸原発癌であることを推定することはほぼ不可能と考えられる。

ムチンコア蛋白にはサイトケラチンと同様に組織特異性があり¹⁷⁾、ムチンコア蛋白の免疫組織学的発現は腫瘍の細胞系列を解析するためのマーカーとして用いられる。更に、CD10を小腸吸収上皮のマーカーとすることで、ムチンコア蛋白発現との組み合わせから、大腸では腫瘍の粘液形質分類がなされている²²⁾。本研究結果では、小腸癌と大腸癌ではその粘液形質が異なり、両者を構成する細胞の細胞系列は大きく異なることが示唆された。

本研究対象の小腸癌では、43.3%にMUC5AC(胃腺窩上皮細胞マーカー)、23.3%にMUC6(胃幽門腺細胞マーカー)の異所性発現がみられた。その一方で、MUC2(腸杯細胞マーカー)とCD10(小腸吸収上皮細胞マーカー)の発現は43.3%と13.3%であった(表3)。既報でも、小腸癌のMUC5AC発現は7%~40%¹⁵⁾²⁶⁾⁻³⁰⁾、MUC6発現は0%~26.1%¹⁵⁾²⁷⁾⁻³⁰⁾、MUC2発現は26.7%~93%¹⁵⁾²⁶⁾⁻³⁰⁾、CD10発現は14.9%³⁰⁾、とされている。MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10発現を組み合わせた粘液形質分類²²⁾(図1)では、小腸癌の30.0%が胃型、16.7%が胃腸混合型、6.7%が小腸型、28.3%が大腸型であった(表3)。すなわち、小腸癌では発生母組織である小腸粘膜上皮の細胞系列が維持されているものは極めて少なく(小腸型の6.7%)、半数近く(胃型の30.0%と胃腸混合型の16.7%)では胃粘膜上皮細胞への細胞系列転換が起きていることが想定される。それに対して対照群大腸癌では2.7%が胃型、16.0%が胃腸混合型、32.0%が小腸型、28.0%が大腸型であり、大腸癌では大腸粘膜上皮の細胞系列が維持されているか、小腸粘膜上皮への細胞系列転換が起きていると考えられた。小腸癌と大腸癌の比較では、胃型の頻度は小腸癌で有意に高く、小腸型の頻度は大腸癌で有意に高かった。

小腸癌の粘液形質別頻度は、CK7、CK20発現と同様に、その発生部位によっても異なり、十二指腸癌・空腸癌は回腸癌に比べ胃型の頻度が高く、小腸型の頻度が低い傾向があった(表3, 図7)。粘液形質分類から想定される小腸癌の細胞系列転換がその組織発生を反映していると仮定すると、胃型の頻度が高い十二指腸癌・空腸癌の組織発生は回腸癌とは異なり、胃幽門腺と同様にMUC6を発現するBrunner腺⁴¹⁾に由来するものが含まれている可能性がある。また、胃型粘液形質を示す大腸の過形成性ポリープやSSA/P^{42) 43)}に類似した病変が、十二指腸癌・空腸癌の未知の前癌病変として存在する可能性もあり、これらのことは今後の検討課題と考えられる。

結論

小腸原発腺癌（小腸癌）は臨床的発見が困難なことから、発見時にはより進行した段階であることが多いが、その臨床病理学的特徴は大腸癌と差はなく、大腸癌とほぼ同質の生物学的悪性度を示す癌と考えられた。しかし CK7、CK20 の発現や粘液形質は大腸癌とは異なり、CK7、CK20 発現パターンには多様性があり、粘液形質では胃型の頻度が高く、小腸型の頻度が低かった。小腸癌のこれらの特徴は十二指腸癌・空腸癌に出現する傾向があり、十二指腸癌・空腸癌は回腸癌とは組織発生や発癌メカニズムが異なる可能性が示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野、味岡洋一教授に深謝致します。また、標本検鏡の指導を頂いた分子・診断病理学分野の近藤修平先生、標本作製・免疫染色の技術指導を頂いた同分野職員（山口尚之、佐藤彩子、小林和恵）の皆様に深謝いたします。

文献

- 1) Williams PL & Warwick R eds: Gray's Anatomy, 36th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, pp1343-1344, 1980.
- 2) Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD: The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. Ann Epidemiol 19:58-69, 2009.
- 3) Good CA: Tumor of the small intestine. Am J Roentgenology, 89: 695-705, 1963.
- 4) Moll R, Franke WW, Schiller DL: The Catalog of Human Cytokeratins: Patterns of Expression in Normal Epithelia, Tumors and Cultured

- Cells. *Cell* 31:11-24, 1982.
- 5) Schweizer J, Bowden PE, Coulombe PA, Langbein L, Lane EB, Magin TM, Maltais L, Omary MB, Parry DAD, Rogers MA, Wright MW. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol* 174:169-174, 2006.
 - 6) Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R: Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 100: 1776-1784, 2004.
 - 7) Bhargava R and Dabbs DJ: Immunohistology of metastatic carcinoma of unknown primary site. In: Dabbs DJ (ed) *Diagnostic immunohistochemistry*. 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp204-244, 2014.
 - 8) Lagendijk JH, Mullink H, Diest PJV, Meijer GA, Meijer CJLM: Tracing the origin of adenocarcinomas with unknown primary using immunohistochemistry: differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. *Hum Pathol* 29:491-497, 1998.
 - 9) Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P: Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 24:870-876, 2000.
 - 10) Park SY, Kim HS, Hong EK, Kim WH: Expression of cytokeratin 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Human Pathol* 33:1078-1085, 2002.
 - 11) Park SY, Kim BH, Kim JH, Lee S, Kang GH: Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 131:1561-1567, 2007.
 - 12) Lee MJ, Lee HS, Kim WH, Choi Y, Yang M: Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 16:403-410, 2003.
 - 13) Chen ZM, Wang HL. Alteration of cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression profile is uniquely associated with tumorigenesis of primary adenocarcinoma of the small intestine. *Am J Surg*

- Pathol 28:1352–1359, 2004.
- 14) Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, Wen S, Abbruzzese JL, Wolff RA, Wang H. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer*. 102:144-150, 2010.
 - 15) Whitcomb E, Liu X, Xiao S-Y: Crohn enteritis-associated small bowel adenocarcinomas exhibit gastric differentiation. *Human Pathol* 45:359-367, 2014.
 - 16) Devine PL, McKenzie IFC: Mucins: structure, function, and association with malignancy. *Bioassay* 14:619-625, 1992.
 - 17) Jass JR: Mucin core proteins as differentiation markers in the gastrointestinal tract. *Histopathology* 37: 561-564, 2000.
 - 18) Chang S-K, Dohrman AF, Basbaum CB, Ho SB, Tsuda T, Toribara NW, Gum JR, Kim YS: Localization of mucin (MUC2 and MUC3) messenger RNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology* 107: 28-36, 1994.
 - 19) Machado JC, Nogueira AMMF, Carneiro F, Reis CA, Sobrinho-Simoes M: Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6). *J Pathol* 190: 437-443, 2000.
 - 20) Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, Ajioka Y, Watanabe H: Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach: *Human Pathol* 30: 826-832, 1999.
 - 21) Ajioka Y, Allison LJ, Jass JR. Significance of MUC1 and MUC2 mucin expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 49:560-564, 1996.
 - 22) Yao T et al. Phenotypic Expression of Colorectal Adenocarcinomas with Reference to Tumor Development and Biological Behavior. *Jp J Cancer Res* 92:755-761, 2001.

- 23) Takata M, Yao T, Nishiyama K-I, Nawata H, Tsuneyoshi M. Phenotypic alteration in malignant transformation of colonic villous tumours: with special reference to a comparison with tubular tumours. *Histopathology* 43: 332-339, 2003.
- 24) Ohji Y, Yao T, Eguchi T, Yamada T, Hirahashi M, Iida M, Tsuneyoshi M: Evaluation of risk of liver metastasis in colorectal adenocarcinoma based on the combination of risk factors including CD10 expression: Multivariate analysis of clinicopathological and immunohistochemical factors. *Oncol Rep* 17:525-530, 2007.
- 25) Hirano K, Nimura S, Mizoguchi M, Hamada Y, Yamashita Y, Iwasaki H: Early colorectal carcinomas: CD10 expression, mucin phenotype and submucosal invasion. *Pathol Int* 62:600-611, 2012.
- 26) Zhang MZ, Lin F, Hui P, Chen Z-ME, Ritter JH, Wang HL: Expression of Mucins, SIMA, Villin, and CDX2 in Small Intestinal Adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 128:808-816, 2007.
- 27) Shibahara H, Higashi M, Koriyama C, Yokoyama S, Kitazono I, Kurumiya Y, Narita M, Kuze S, Kyokane T, Mita S, Arai T, Kato T, Yuasa N, Yamaguchi R, Kubota H, Suzuki H, Baba S, Rousseau K, Batra SK, Yonezawa S: Pathobiological Implications of Mucin (MUC) Expression in the Outcome of Small Bowel Cancer. *PLOS ONE* 9 (4): e86111, 1-8, 2014.
- 28) Eom DW, Hong S-M, Kim J, Kim G, Bae YK, Jang K-T, Yu E: Notch3 signaling is associated with MUC5AC expression and favorable prognosis in patients with small intestinal adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 210:501-507, 2014.
- 29) Whitcomb E, Liu X, Xiao S-Y: Crohn enteritis-associated small bowel adenocarcinomas exhibit gastric differentiation. *Human Pathol* 45:359-367, 2014.
- 30) Kumagai R, Kohashi K, Takahashi S, Yamamoto H, Hirahashi M, Taguchi K, Nishiyama K, Oda YI. Mucinous phenotype and CD10 expression of primary adenocarcinoma of the small intestine. *World J Gastroenterol* 21:2700-2710, 2015.

- 31) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．第 9 版、金原出版、東京、2018.
- 32) Shiroshita H, Watanabe H, Ajioka Y, Watanabe G, Nishikura K, Kitano S: Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well differentiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC, MUC2 and CD10 stains. *Pathol Int* 54: 311-321, 2004.
- 33) Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 101:518-526, 2004.
- 34) Bilimoria KY, et al. Small Bowel Cancer in the United States Changes in Epidemiology, Treatment, and Survival Over the Last 20 Years. *Ann Surg* 249:63-71, 2009.
- 35) Chang HK, et al. Adenocarcinoma of the small intestine: a multi-institutional study of 197 surgically resected cases. *Human Pathol* 41:1087-1096, 2010.
- 36) 八尾恒良、八尾健史、真武弘明、古川敬一、永江 隆、本村 明、菊地陽介、高木靖寛、嶋津剛典、頼岡 誠、久部高司、八尾哲史、西村 拓、蒲池紫乃、竹下宗範、永本和洋、諸隈一平、櫻井俊弘、松井敏幸．小腸腫瘍最近 5 年間(1995-1999)の本邦報告例の集計．*胃と腸* 36: 871-881, 2001.
- 37) Ito H, Peres A, Brooks DC, Osteen RT, Zinner MF, Moore FD, Ashley SW, Whang EE: Surgical treatment of small bowel cancer: a 20-year single institution experience. *J Gastrointest Surg* 7: 925-930, 2003.
- 38) Agrawal S, McCarron EC, Gibbs JF, Nave HR, Wilding GE, Rajput A: Surgical management and outcome in primary adenocarcinoma of the small bowel. *Ann Surg Oncol* 14: 2263-2269, 2007.
- 39) McGregor DK, Wu TT, Rashid A, Luthra R, Hamilton SR. Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite instability. *Am J Surg* 28:712-718, 2004.
- 40) Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Cho NY, Kang GH. Loss of CDX2/CK20 expression is associated with poorly differentiated carcinoma, the

- CpG island methylator phenotype, and adverse prognosis in microsatellite-unstable colorectal cancer. *Am J Surg* 37:1532-1541, 2013.
- 41) Bartman AE, Buisine M-P, Aubert J-P, Niehans GA, Toribara W, Kim YS, Kelly EJ, Crabtree JE, Ho SB: The MUC6 secretory mucin gene is expressed in a wide variety of epithelial tissues. *J Pathol* 186: 398-402, 1998.
- 42) Hirono H, Ajioka Y, Watanabe H, et al: Bidirectional gastric differentiation in cellular mucin phenotype (foveolar and pyloric) in serrated adenoma and hyperplastic polyp of the colorectum. *Pathol Intl* 54: 401-407, 2004.
- 43) Higuchi T, Sugihara K and Jass JR: Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 47: 32-40, 2005.

図表

表 1 小腸癌の臨床病理学的特徴

	十二指腸癌	空腸癌	回腸癌	小腸癌全体	右側結腸癌	左側結腸癌	直腸癌	大腸癌全体	P値*
病変数	32	17	11	60	25	25	25	75	
年齢 (平均±標準偏差)	63.6±11.0	64.1±14.3	64.9±9.4	64.0±11.6	73.6±9.3	70.8±10.3	72.9±11.1	72.4±10.2	<0.001
男女比	21:11	7:10	6:5	34:26	7:18	18:7	14:11	39:36	
組織型									
pap	2	0	1	3 (5.0)	2	0	0	2 (2.7)	
tub1	10	2	2	14 (23.3)	4	9	7	20 (26.7)	
tub2	12	11	6	29 (48.3)	14	11	13	38 (50.7)	
por1	1	1	1	3 (5.0)	2	1	0	3 (4.0)	
por2	5	3	1	9 (15.0)	2	4	4	10 (13.3)	
por2, sig	2	0	0	2 (3.3)	1	0	1	2 (2.7)	
深達度									
pT2 (MP)	3	1	0	4 (6.7)	1	1	1	3 (4.0)	
pT3 (SS/A)	12	6	8	26 (43.3)	18	21	22	61 (81.3)	
pT4a (SE)	3	9	2	14 (23.3)	6	3	2	11 (14.7)	
pT4b (SI/AI)	14	1	1	16 (26.7)	0	0	0	0	<0.001
浸潤増殖様式									
INF a	0	0	1	1 (1.7)	0	0	0	0	
INF b	27	14	9	50 (83.3)	24	22	22	68 (90.7)	
INF c	5	3	1	9 (15.0)	1	3	3	7 (9.3)	
リンパ管侵襲陽性	6	7	3	16 (26.7)	12	4	10	26 (34.7)	
静脈侵襲陽性	9	1	2	12 (20.0)	5	5	13	23 (30.7)	
傍神経浸潤									
PN1a	2	2	0	4 (6.7)	4	3	2	9 (12.0)	
PN1b	6	1	1	8 (13.3)	1	3	4	8 (10.7)	
リンパ節転移陽性	19	7	6	32 (59.3)	16	14	15	45 (60.0)	
肉眼型									
1型	0	3	0	3 (5.0)	3	0	0	3 (4.0)	
2型	29	13	10	52 (86.7)	21	23	22	66 (88.0)	
3型	1	0	1	2 (3.3)	0	1	3	4 (5.3)	
4型	0	0	0	0	1	1	0	2 (2.7)	
5型	2	1	0	3 (5.0)	0	0	0	0	
腫瘍径 mm (平均±標準偏差)	45.8±18.6	41.4±15.8	52.7±28.0	45.9±19.9	44.8±19.0	49.0±21.0	59.0±13.6	50.9±18.9	

(): %

組織型: 優勢像、リンパ管侵襲: D2-40免疫染色による評価、静脈侵襲: Victoria blue弾性線維染色による評価

リンパ節転移陽性: 十二指腸癌3例、空腸癌2例、回腸癌1例ではリンパ節郭清がされていないため、それぞれの母数は29例、15例、10例。

P*: 小腸癌全体 vs 大腸癌全体

表2 小腸癌のCK7, CK20発現

	十二指腸癌	空腸癌	回腸癌	小腸癌全体	右側結腸癌	左側結腸癌	直腸癌	大腸癌全体	P値*
病変数	32	17	11	60	25	25	25	75	
CK7 (+)	16 (50.0)	9 (52.9)	2 (18.2)	27 (45.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (20.0)	9 (12.0)	<0.001
CK20 (+)	17 (53.1)	11 (64.7)	9 (81.8)	37 (61.7)	24 (96.0)	24 (96.0)	24 (96.0)	72 (96.0)	<0.001
CK7 (+) / CK20 (+)	6 (18.8)	4 (23.5)	2 (18.2)	12 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	8 (10.7)	ns
CK7 (+) / CK20 (-)	10 (31.3)	5 (29.4)	0	15 (25.0)	0	0	1 (4.0)	1 (1.3)	<0.001
CK7 (-) / CK20 (+)	11 (34.4)	7 (41.2)	7 (63.6)	25 (41.7)	22 (88.0)	22 (88.0)	20 (80.0)	64 (85.3)	<0.001
CK7 (-) / CK20 (-)	5 (15.6)	1 (5.9)	2 (18.2)	8 (13.3)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	2 (2.7)	0.023

(): %

P* : 小腸癌全体 vs 大腸癌全体

表3 小腸癌の粘液形質

	十二指腸癌	空腸癌	回腸癌	小腸癌全体	右側結腸癌	左側結腸癌	直腸癌	大腸癌全体	P値*
病変数	32	17	11	60	25	25	25	75	
MUC5AC (+)	17 (53.1)	7 (41.2)	2 (18.2)	26 (43.3)	7 (28.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	12 (16.0)	<0.001
MUC6 (+)	11 (34.4)	2 (11.8)	1 (9.1)	14 (23.3)	3 (12.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	7 (9.3)	0.04
MUC2 (+)	10 (31.3)	9 (52.9)	7 (63.6)	26 (43.3)	19 (76.0)	10 (40.0)	17 (68.0)	46 (61.3)	0.037
CD10 (+)	3 (9.4)	3 (17.6)	2 (18.2)	8 (13.3)	10 (40.0)	8 (32.0)	10 (40.0)	28 (37.3)	0.002
粘液形質									
胃型	12 (37.5)	5 (29.4)	1 (9.1)	18 (30.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	2 (2.7)	<0.001
胃腸混合型	6 (18.8)	3 (17.6)	1 (9.1)	10 (16.7)	7 (28.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	12 (16.0)	ns
小腸型	1 (3.1)	1 (5.9)	2 (18.2)	4 (6.7)	7 (28.0)	8 (32.0)	9 (36.0)	24 (32.0)	<0.001
大腸型	6 (18.8)	6 (35.3)	5 (45.5)	17 (28.3)	8 (32.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	21 (28.0)	ns
粘液欠失型	7 (21.9)	2 (11.8)	2 (18.2)	11 (18.3)	2 (8.0)	9 (36.0)	5 (20.0)	16 (21.3)	ns

(): %

P* : 小腸癌全体 vs 大腸癌全体

図 1 免疫染色による粘液形質分類

		MUC5AC and/or MUC6	
		(+)	(-)
CD10 (+)	MUC2 (+)	胃腸混合型	小腸型
	MUC2 (-)	胃腸混合型	小腸型
CD10 (-)	MUC2 (+)	胃腸混合型	大腸型
	MUC2 (-)	胃型	粘液欠失型

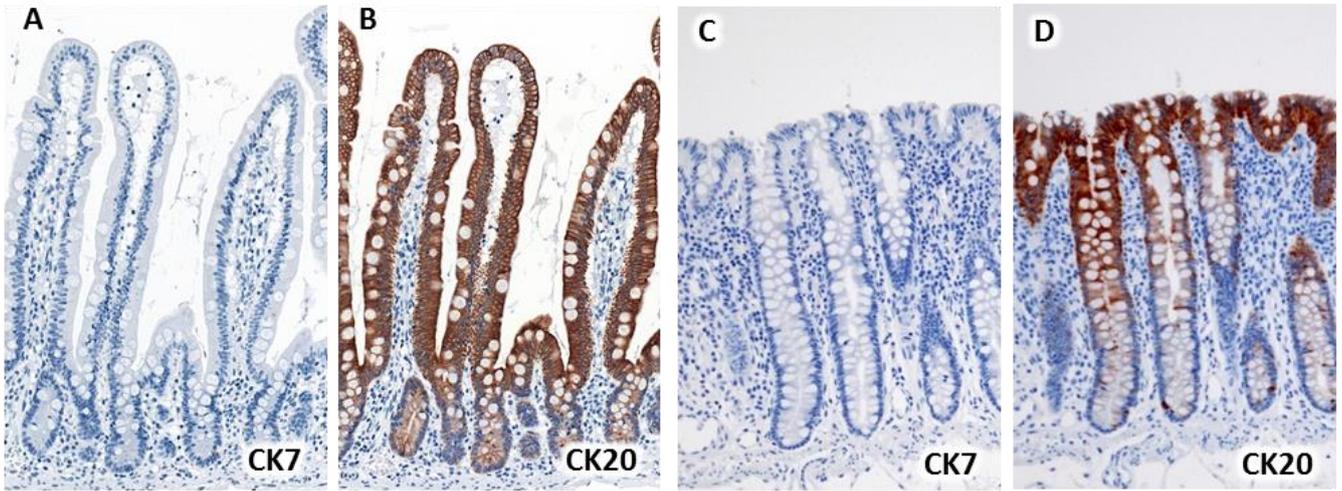


図2 正常小腸、大腸上皮のCK7とCK20発現

A: 小腸のCK7免疫染色、B: 小腸のCK20免疫染色
C: 大腸のCK7免疫染色、D: 大腸のCK20免疫染色

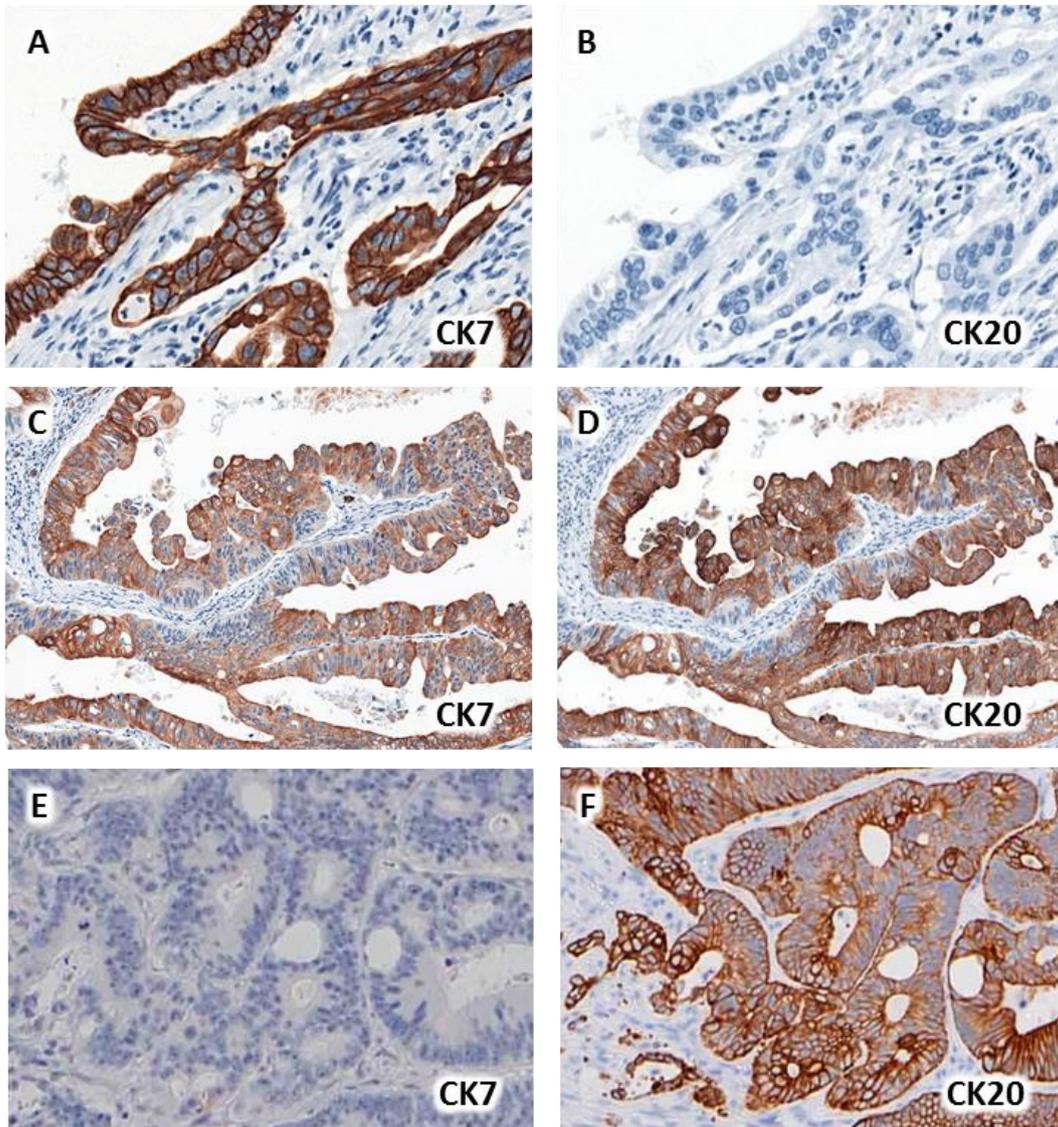


図 3 小腸癌、大腸癌の CK7 と CK20 の免疫染色

A, B: 小腸癌。CK7 (+) (A)、 CK20 (-) (B)

C, D: 小腸癌。CK7 (+) (A), CK20 (+) (B)

E, F: 大腸癌。CK7 (-) (A), CK20 (+) (B)

図 4 小腸癌・大腸癌の部位別 CK7, CK20 発現陽性率

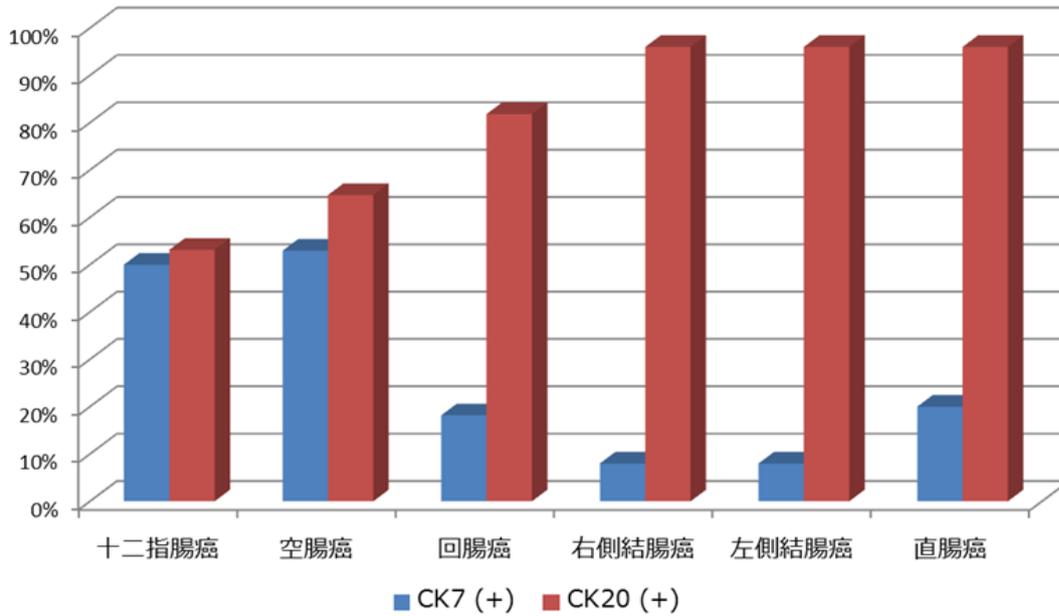
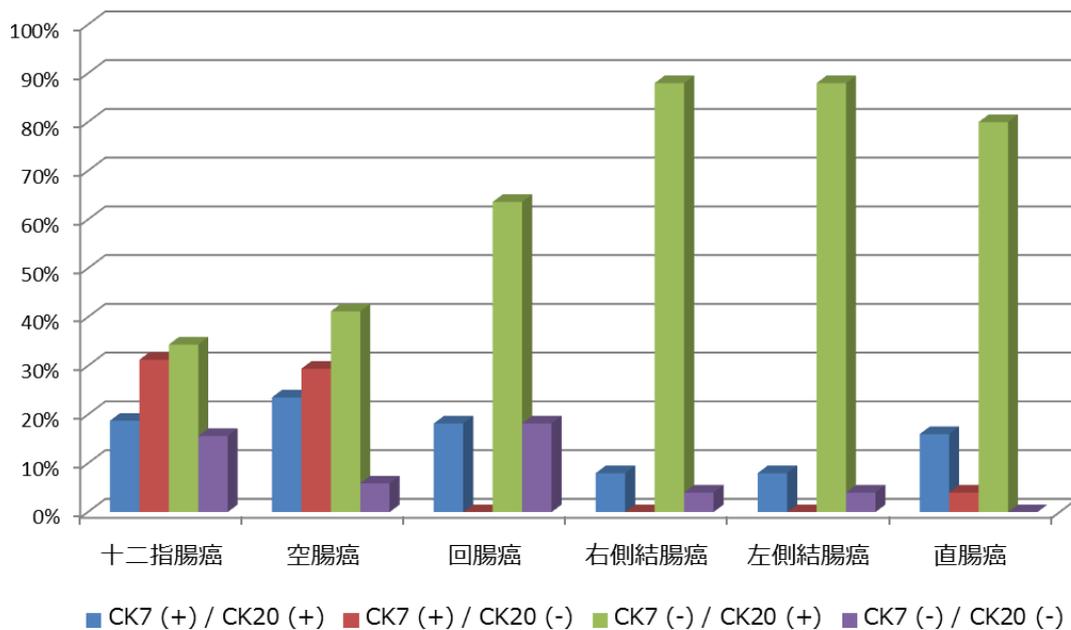


図 5 小腸癌・大腸癌の部位別 CK7, CK20 発現パターン



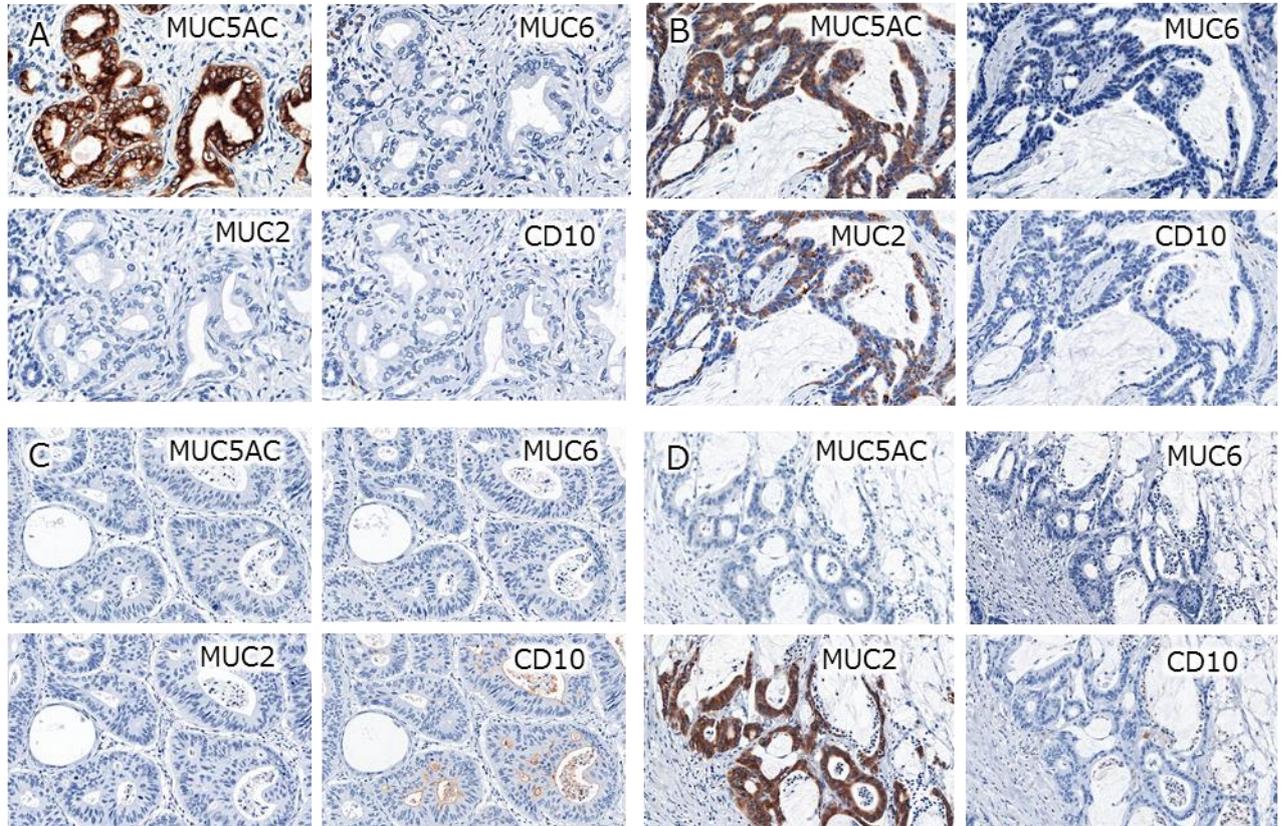


図 6 小腸癌の粘液形質

A: 胃型、B: 胃腸混合型、C: 小腸型、D: 大腸型

図 7 小腸癌・大腸癌の部位別粘液形質

