

悪性虫垂カルチノイドの1例

附. 組織化学的, 電子顕微鏡的検索および
本邦カルチノイド20例の集計

京都大学医学部外科学教室第2講座(指導教授: 木村忠司)

森 渥 視

京都大学医学部病理学教室(指導教授: 岡本耕造)

川 西 秀 徳・挾 間 章 忠

A Case of Malignant Appendiceal Carcinoid
Some Histochemical and Electron Microscopic Observations, and a Short Review of Carcinoid in Japan

by

ATSUMI MORI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr CHUJI KIMURA)

HIDENORI KAWANISHI and FUMITADA HAZAMA

From the Department of Pathology, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr Kōzō OKAMOTO)

A 56-year-old male had a laparotomy on April 24, 1962, with the chief complaints of ileocecal pain and a mass of about one year duration.

The mass in the ileocecal region was microscopically proved carcinoid, originated in the appendix and infiltrated to the cecum and ascending colon. The metastases were found in the lower ileum and regional mesenteric lymph nodes.

Right hemicolectomy with side to side ileocolostomy and partial resection of the lower ileum with end to end ileoileostomy were done.

On October 5, 1962, by the re-laparotomy and removing of a left supraclavicular mass, the diffuse peritoneal dissemination, metastases of the retroperitoneal lymph nodes and VIRCHOW'S metastasis were confirmed, whereas no metastasis in the liver.

In spite of our vigorous treatment with anti-cancer agents, he gradually became cachectic without showing any carcinoid syndrome throughout his course and expired on December 4, 1962.

Argentaffinity and chromaffinity were positive only in the original tumor of the appendix and negative in all other sites.

In addition, argyrophilia, SCHMORL'S ferric ferrocyanide, Sudan III and periodic acid

SCHIFF's reactions were positive in the appendiceal carcinoid, but negative in the other invaded and metastasized anaplastic areas, except periodic acid SCHIFF's reaction.

Electron microscopic studies revealed, although specimens were taken from the formol-fixed ileocecal tumor, undifferentiated malignant cytological characteristics with larger nuclear pores, fine perinuclear fibrillar materials and few approximately 270 m μ -sized intracellular granules. Some amorphous materials were also found in the intracisternal space of rough-surfaced endoplasmic reticulum.

The amount of serotonin in the formol-fixed tumor of the cecum was 0.0063 γ /g and in the whole blood 0.25 μ /ml on September 5, 1962.

Zinc content measured in the metastasized tumors showed no increase.

The fatal case of an appendiceal carcinoid has never been reported in Japan and scarcely found out in the English literatures.

Twenty cases of carcinoid, including the present case, have been reported in Japan and were briefly reviewed.

近年消化管の Carcinoid に関する記載は次第に増加し、本邦においても我々の今回の症例を加えると20例となる。しかし一般に良性とされる虫垂より発生した Carcinoid の為に死の転帰を取った症例は、本邦では最初であり、英語文献にも確実な報告例は非常にまれである。

症 例

H. M. 56才 男 材木商

昭和37年4月23日入院

主 訴：回盲部痛および回盲部腫瘍

既往歴：43才の時原因不明の黄疸を来した事があるのみ。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：昭和36年5月頃より、特に誘因と思われるものなく、回盲部に鈍痛を来すようになり、且つよく下痢をするようになった。また同部に超母指頭大の腫瘍を自分でみとめるようになったが放置していた。その後回盲部痛は一進一退していたが、腫瘍は次第に増大して来た。入院の約2週間前より回盲部痛は強烈となり、時には疝痛様となる事もある。腹鳴強く 軽度悪心あるも嘔吐なし。食思、睡眠共に障害され、便秘は1日2～3回、軟便、時に水様下痢便。最近約10kg体重が減少した。

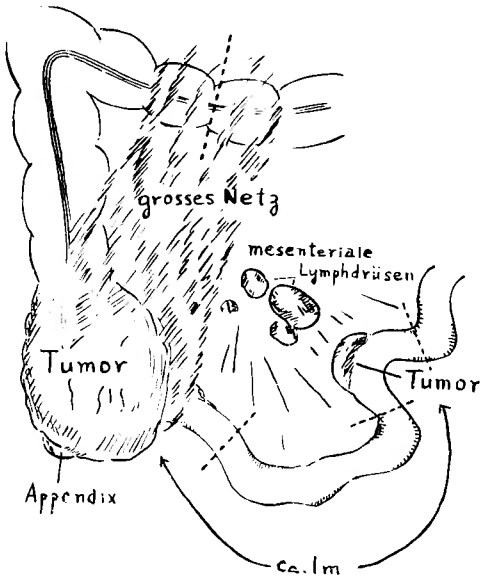
入院時所見：体格中等度、栄養やや衰えるも体温、脈搏尋常。眼球及び眼瞼結膜に黄疸及び貧血を認めない。血圧120/80mmHg。心肺に異常を認めない。腹部は全般にやや膨隆するが回盲部に限局性隆起あり。触診上限局性隆起に一致して手拳大の腫瘍を触知す。腫

瘍の表面は比較的平滑、弾性硬、境界やや不鮮明、非常に圧痛強く、Blumberg 氏徴候陽性。筋性防禦あり。可動性はほとんどない。肝、腎、脾は触知せず。軽度鼓腸あり。腸雑音は良く聞こえるが有響性ではない。Virchow 氏およびSchnitzler 氏転移はみとめない。

検査所見：赤血球数437 $\times 10^4$ 、白血球数6400、ヘマトクリット40.5%、血色素70%（ザーリー値）、出血時間1分30秒、凝固時間8分、赤血球沈降速度は中等価34mm（Westergren 氏法）、血漿総蛋白6.8g/dl、肝機能検査では黄疸指数4、Co(R-I)、Cd(R14)、T.T.T. 2～3、B.S.P. 10%(30分)、尿に異常なし。心電図にも異常なし。バリウム注腸によるX線所見ではFig. 1の如く盲腸の一部には入るが全体には入らない。バリウムの入った盲腸の壁は不平滑であり、前内方より圧迫されているが如き所見を得た。

手術所見：術前診断は炎症性腫瘍の疑いで昭和37年4月27日手術施行。右腹直筋外縁切開で開腹。腹水なし。Douglas氏窩に硬結なく、また肝に腫瘍の転移と思われるものを認めない。腫瘍はFig. 2の如く盲腸より上行結腸のほぼ中央に達し、大網がこれに癒着して、腫瘍をおおっている。腫瘍は体壁腹膜に広く癒着していたが、手指にて剝離し得た。大きさ手拳大、弾性硬、下部組織よりわずかに可動性をみとめる。大小多数の所属腸間膜リンパ節の腫脹をみとめた。腫瘍を含めて結腸右半切除及び所属腸間膜リンパ節廓清を行ない、順蠕動性回腸横行結腸側々吻合を行なった。更に回腸終末部より約1m口側で、その腸間膜附着側に超母指頭大の腫瘍及び局所腸間膜リンパ節腫大数個を認め

Fig. 2



た、故に skip area を伴った Crohn 氏病と考えて腫瘍、リンパ節を含めて回腸切除を行ない、回腸端々吻合を行なった。

切除腫瘍肉眼的所見：回盲部腫瘍は全体として超手拳大で、上行結腸のほぼ口側 1/3 まで浸潤を示している。漿膜面は大網との癒着を認める。虫垂は長さ約 4 cm で壁は肥厚し硬く、腫瘍裏面に癒着して回盲部腫瘍と一塊の腫瘍を形成している。腫瘍内腔面は淡橙黄色を呈し顆粒状であるが、多発的に大小不同の結節形成がみられ、ポリープ様となつて内腔に突出し、また一部に小潰瘍形成が認められる。剖面も淡橙黄色を帯び境界不明瞭で、一部浸潤は漿膜まで達している。虫垂剖面は橙黄色で、内腔はごく一部粘膜を残してほとんど閉鎖し、壁は硬い (Fig. 3)。

回腸腫瘍は大きさ 6×5×3 cm の灰白色腫瘍で、境界が明瞭な小結節様隆起を示し、主に漿膜面に突出している。内腔は粘膜でおおわれ軽度隆起している (Fig. 4)。腸間膜リンパ節は数コ小指頭大に腫脹し硬く、剖面は灰白色を呈している。

組織学的所見および組織内亜鉛含有量：虫垂部はその正常粘膜を一部残しているが、ほとんど腫瘍組織によつておきかえられ、大小さまざまな小蜂窩状の上皮細胞群が粘膜下層、筋層、さらに漿膜下まで瀰漫性に浸潤増殖している。腫瘍細胞はやや小形の多角細胞で異型性少なく充実性で、島嶼状あるいは索状の配

列をとっている (Fig. 5)。まれに小管腔形成をみる (Fig. 6)。腫瘍細胞核は円形あるいは楕円形で比較的大きく、クロマチンに富み、胞体は一般に境界不鮮明で、エオジンで淡染または濃染する。胞巣の外辺縁部細胞の基底膜に面する胞体内に好酸性顆粒が認められる (Fig. 6)。間質は一部リンパ球の浸潤をもつ菲薄な、部分的に厚い結合組織からなる。ズダン III 染色では腫瘍細胞内に赤褐色に染まる大小不同の顆粒状の脂肪が種々の密度で存在する。Masson 氏銀顆粒染色により胞体内に暗褐色の銀顆粒をみ (Fig. 7)、Bielschowsky 氏赤崎変法による鍍銀法では胞体内に好銀性顆粒を認める (Fig. 8)。クローム親和性細胞に対する Sevki 氏 Giemsa 変法では緑黄色顆粒を、Schmorl 氏 Ferric ferrocyanide 反応では暗青色顆粒を一部の胞体内に認める。PAS 染色では胞体内に大小さまざまな陽性物質の存在をみる。

虫垂以外の回盲部腫瘍は全く未分化な大小不同の腫瘍細胞の浸潤からなり (Fig. 9)、回腸部腫瘍もほぼ同様の腫瘍細胞が瀰漫性に漿膜面から粘膜筋板まで浸潤しているが、後者では粘膜は正常構造を残している (Fig. 10)。なお局所リンパ節も上述の細胞の転移が認められ、リンパ洞内には非常に未分化な腫瘍細胞が多数存在しており、本来のカルチノイドの組織構造を失なっている (Fig. 11)。電子顕微鏡的所見に関しては、腫瘍部を手術摘出時オスミウム酸で固定することが出来なかつたので、ホルマリン固定組織をオスミウム酸で再固定し、エボン包埋で電顕的に腫瘍細胞を観察した。ただしこの組織部分は光顕的には全く未分化な腫瘍部である。ホルマリン固定後相当日数の経た組織なので、変性のため詳細な微細構造はつかみず、概観像しか得られなかつた。

一見して一般悪性腫瘍細胞の形態をもち、核原形質比が大きく、ときに核 (n) にはくびれ込みをもつものもある (Fig. 12)。核内には数個の核小体が存在し、核膜の内面は電子密度高く、核孔 (n.p.) の大きいのが特徴的である (Fig. 12, 13)。細胞質ではとくに粗面小胞体 (r.e.r.) が多く層状よりはむしろ小袋状の形態をもち、線粒体 (m) はその数を減じ、一般に膨化しているが固定による変性が強いのでその形態を十分に検討することはできない。胞体の核近辺には、ときに微細な線維様物質 (f) を認める (Fig. 13)。また細胞質内にはごく少数ではあるが、一重膜で包まれた約 270 mμ の均等な電子密度をもつ円形の顆粒 (g) を認めることがある (Fig. 14)。しかし本顆粒の形成および分泌に關しての

詳細は観察することはできなかったが、時に粗面小胞体内に無定形物質(a.m.)を認めた (Fig.15)。細胞間にはたがいに細胞膜で相接し、また一方膠原線維と細胞膜は直接接しその間に基底膜を認めることはできない。

転移腫瘍組織内亜鉛含有量：岐阜医大翠川氏らの御好意による本症例の転移腫瘍内亜鉛含有量の測定値は第1表に示した通りである。

術後経過：経過良好で術後24日目に退院す。

再入院時所見及び経過：昭和37年8月23日、前回手術後58日目に左鎖骨上窩の無痛性腫瘍および持続的腰部鈍痛を主訴として再入院して来た。前回退院時に比し、栄養低下し、左鎖骨上窩に約母指頭大の腫瘍を数個触知す。心肺に異常を認めない。腹部は全体にやや隆起し、腹水は証明しないが、触診上、剣状突起と臍のほぼ中央で正中線にまたがつて互いに連続している超鶏卵大の腫瘍2個を触知す。腫瘍は可動性全くなく、境界不鮮明、動脈性搏動あり。肝腫大を認めず、Douglas 氏窩には腫瘍を触知しない。検査所見としては、中等度貧血および赤血球沈降速度の強度促進 (中等価60.5mm) を認む。肝機能検査所見は B. S. P. 10% (30分), Meulengracht 6 であった。胸膈X線像に異常なし。

昭和37年9月7日左鎖骨上窩腫瘍試験切除術を施行す。組織学的検査により、カルチノイドの Virchow 氏転移を確認す。抗癌剤として Endoxan 100mg を1日1回静注し、全量1600mg投与したが腹部腫瘍は次第に増大す。昭和37年10月5日試験開腹術及び左鎖骨上窩腫瘍廓清術施行。腹腔内はやや赤色がかった黄色の腹水約800cc貯溜す。腸間膜リンパ節はソロバン玉を無数にちりばめた如く腫脹し、大、小腸漿膜面にも米粒大の腫瘍が無数にみられた。さらにクルミ大に腫大した

後腹膜腔リンパ節が互いに癒合し、腹部大動脈及び下大静脈を取り囲み、一塊となつて巨大な腫瘍を形成していた。術前腹壁上より触知されていた腫瘍はこの一部を表面より触れていたのであろう。肝表面には腫瘍の転移は全く認めなかった。頑固な腰痛はカルチノイド細胞の後腹膜腔リンパ節転移による事を確認した。抗癌剤として Tespamin を全量45mg、術中には局所、術後には筋肉注射を行なつたが腫瘍は縮少せず。腰痛は次第に強烈となり、全身衰弱が加わり、貧血高度で胸水、腹水の貯溜を来すようになった。腹部腫瘍も次第に増大し、昭和37年11月1日には15×10cm大となつた。便通は1日1～3回あり軟便である。心音はほぼ純で右心不全の徴候はない。昭和37年10月16日の肝機能検査では、Meulengracht 4, B. S. P. 20～30% (30分)。昭和37年9月5日の血中セロトニン含有量は、0.25r/ml (全血中)、で正常範囲をやや越す程度であつた。(正常値0.07～0.1r/ml)²⁰⁾。ホルマリン固定後の摘出標本(第1回手術時の盲腸部腫瘍)のセロトニン含有量は6.3×10⁻³r/g であり、昭和37年9月7日の手術時の左鎖骨上窩リンパ節(新鮮標本)のセロトニン含有量は0.89×10⁻³r/gであつた。尿中 5-hydroxyindole acetic acid の定性並びに定量は試薬の純品が入手出来ず、検査出来なかつた。昭和37年10月30日 99.9%のエチールアルコール8.0ccを100ccの5%ブドウ糖液に希釈して点滴静注を行つたり、又 Serpasil 2.5 mg 筋注によりカルチノイド症候群の誘発試験を行つたが、いずれの場合にも誘発されなかつた。

退院後経過：患者の要望により昭和37年11月1日退院し、自宅療養を続けていたが昭和37年12月4日死亡す。自宅療養の間、診療につとめられた京都府立医科大学岡本憲司博士によると、腹部腫瘍は次第に増大

第1表 本症例におけるカルチノイド転移腫瘍組織内の亜鉛量

(Vallee, Malmström らの変法)

		使 用 量				測定時 γ	γ/1gw.w.	γ/1gp.w.	mg/1gA.w.
		湿重量 (g)	乾燥重量 (g)	w.w.に 対する%	灰分	w.w.に 対する%			
腸間膜	1	0.5653	0.1478	26.2	0.0073	1.3	12.5	22.1	81.6
"	2	0.5760	0.1700	29.5	0.0065	1.1	13.2	22.9	77.7
腸間膜リンパ節	1	0.3910	0.0700	18.0	0.0060	1.5	8.3	21.2	118.5
"	2	0.5972	0.0887	14.9	0.0072	1.2	10.0	16.8	112.6
頸部リンパ節	1	0.4407	0.0797	18.1	0.0060	1.3	9.0	20.4	112.9
"	2	0.2715	0.0485	18.0	0.0040	1.5	5.8	21.2	118.5

(岐阜医大翠川氏らの御好意による)

し、腹痛、腰痛、便秘、食思不振等が増強し、胸水、腹水貯溜し、下肢の浮腫強度となり、栄養状態極度に低下し、悪液質となって死亡したとの事である。又この間もカルチノイド症候群と思われる症状もなく、右心障害、黄疸、肝腫大をも認めなかつたとの事である。患家が僻地の為剖検の機会を失した事はまことに残念であつた。

考 按

CarcinoidはOberndorfer(1907)の命名²³⁾以来、各方面の研究の結果、腸粘膜のLieberkühn氏腺窩に存する銀親和性細胞 (enterochromaffin cell, Schmidt's cell, Kul-tschitsky's cell) から発生する事が判明し、argentaffin tumor, 又は argentaffinoma とも呼称される。そして当初にいわれていた如き良性のもののみでなく、転移を来す悪性のものもある事が判明し、さらに本腫瘍はセロトニン (=Serotonin=5-hydroxytryptamin=5HT) の分泌を営む内分泌性腫瘍である事が証明されて来た。

発生分布: enterochromaffin cell (以後 E-cell と略) は哺乳動物の腸管粘膜上皮に広く分布するが、虫垂及び回腸末端部に最も多く、その他には胆嚢、胆道、膵管、Brenner 氏腺、Meckel 氏憩室等に存在する。この為 Pearson²⁴⁾ は全カルチノイドの約90%が回盲部に発生するといひ、又第2表の如く虫垂に発生したものが最も多い²⁵⁾。その他疑問を持つ人²⁶⁾もあるが Sauer et al.²⁷⁾ は carcinoid type の bronchial adenoma を3例報告

第2表 Diffenbaugh (1956) の文献蒐集集例
Carcinoid の発生部位と転移

発生部位	症例数	転移例	転移率
胃	29	4	13.7
胆 嚢	4	0	0
十 二 指 腸	21	4	19.0
小 腸	438	150	34.2
虫 垂	825	29	3.5
メツケル氏憩室	8	0	0
回 盲 弁	13	11	84.6
盲 腸	21	16	76.1
結 腸	7	3	42.8
直 腸	130	18	13.8
計	1496	235	15.7

し、そのうち1例に flushing がみられたと述べている。その他渡沢²²⁾は卵巣、睪丸に発生した、奇形腫の

消化管及び気管支粘膜成分よりカルチノイドの発生を文献上より20例蒐集している。虫垂における発生部位は第3表の如く、単発性のカルチノイドの75%が虫垂

第3表 虫垂における Carcinoid 発生状況
(Thorson の52例中頻度)

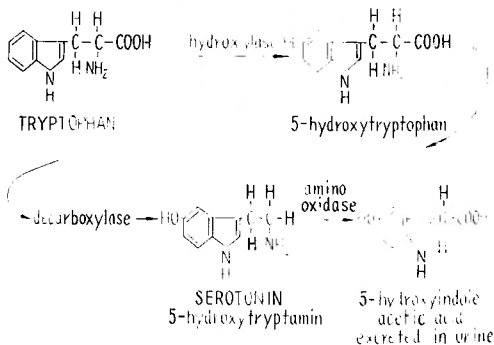
単発性 Carcinoid	48例
先端部	36例 (75%)
中央部	5例 (10.4%)
基部	1例 (2.1%)
分類不能	6例 (12.5%)
多発性 Carcinoid	2例
虫垂全体に浸潤	2例

先端部に発生する²⁸⁾。またカルチノイドはしばしば多発性である。

性別、年齢: 特に性別に差異は認められない。Ritchieによると発生はいずれの年代にも見られるという (生後10日~89才)²⁹⁾が、Thorson²⁸⁾の集めた102例についてみると、手術時の虫垂カルチノイドの平均年齢は28才、小腸カルチノイドは57才であり、一般に虫垂外カルチノイドは40~60才に多い。

症状: E-cell は自律神経終網に接続し、5-HT を分泌するといわれるが、その代謝過程にはなお不明の点が多い。恐らく第4表の如き過程を取るものと思われる

第4表 Serotonin の代謝過程 (Adamson)



る。最後に 5-hydroxyindole acetic acid (以後5-HIAAと略) となり、その生理作用を失つて尿中に排泄される。故にカルチノイドは定型的な場合には、セロトニン血症によるカルチノイド症候群と呼ばれる症状を呈する。血中5-HT 上昇時にはヒスタミンも高値を示す事が確認されており、又5-HTは一種の histamin-liberator であるのでヒスタミンによる症状がカルチノイド症候群に加わっている事は確実であろう。5HTの主

な作用は消化管、呼吸器、全身血管系の平滑筋収縮作用で、次の如き諸症状となつて現われる(第5表)。

第5表 Carcinoid症候群
(Thorson の79例中の頻度)

皮膚の血管運動異常	74例
腸蠕動亢進	68
心弁膜症の疑い	35
浮腫、腹水、胸水	55
腹痛	40
気管支喘息様発作	18
ベラグラ様皮膚病	5~6

1) 胃腸管蠕動亢進：腹痛発作、下痢、間歇性腹部膨脹、蠕動不穏等である。

2) 血管運動発作：発作性に皮膚に大暗赤色斑が出現する(flushing)。最初は顔面、頸部にあらわれるのみであるがその後軀幹、上肢、下肢に及ぶようになるものもある。発作が強く、且つ長時間に亘つた例では意識が喪失し、頻脈となり血圧は低下し、ショック状態となる事もある。flushingの原因の詳細は現在なお不明の点が多い。Roddie et al.³⁰⁾の志願者における実験によると、少量の5-HTを動脈に注射すると定型的なflushingが末梢にあらわれると言う。Biörck et al.³¹⁾も自験例にて皮膚毛細血管及びpostcapillary venulesの拡大を認めている。

3) 気管支収縮症状：flushingと共に起る事多く、喘鳴をともつた呼吸困難のある喘息様発作が起る。5-HTの気管支平滑筋収縮作用と肺の血行動態の変化がこれに関与すると考えられている。

4) 浮腫、腹水、胸水：下痢による消化吸收の障害の為の血清アルブミンの減少、血管運動異常発作中の静脈圧の上昇、5-HTの抗利尿作用、ウツ血性心不全等が全て関係していると思われる。

5) 右心不全：カルチノイドの末期にみられる病変で、肺動脈弁狭窄及び三尖弁閉鎖不全、右心側線維性心内膜炎等が報告されている。人の静脈に5-HTを注射すると、色々の肺動脈の血行動態の変化が起る。Thorson²⁸⁾は肺動脈圧は上昇すると述べているが、Sjærdsma²⁶⁾は一定の影響を与えないとしている。ともかく肺動脈に血行動態の変化が起る事は確実で、これが右心病変の大きな要因と思われるが、5-HTの心内膜に対する直接作用、及び5-HTにより遊離されたヒスタミンも関与するのであるろう。左心側に独立して病変が現われない事は、5-HTが肺に存在するmono-

amine oxidase (以後 M.A.O. と略) の不活性化を受ける為と思われる。

6) ベラグラ様皮膚障害及び色素沈着：カルチノイドの患者では経口的に摂取されたトリプトファンが蛋白及び nicotylamide の合成に使われる以前に5-HTとなるので、ニコチン酸欠乏となり、ベラグラ様の変化が起ると考えられるが²⁸⁾、Thorson²⁸⁾の経験したベラグラ様病変のあるカルチノイド患者は全例が激しい下痢をともなっていた事より、腸管の蠕動亢進によるトリプトファンの吸収障害も病変の原因であろう。

7) 精神異常：Thorson²⁸⁾は真の精神異常とは考えず、肉体的症状より2次的に発生したと考える方がよいとしている。本邦の古城¹⁴⁾等の報告によると flushing 発作時、錯視、錯聴、幻覚があり、時には分裂病様支離滅裂を呈したと述べている。この場合も flushing中の血行動態の変化による大脳の機能異常が大きな原因であろう。5-HTの前駆物質である、5-hydroxytryptophan は血液脳関門(blood-brain barrier)を通過するが、5-HTは通過しない為、5-HTの中枢神経系に対する直接の作用でない事は確実である。

8) 関節痛及び局所性浮腫：flushingのあとに関節の腫脹、疼痛及び手や顔の局所性浮腫の見られる事がある。これは5-HTによるヒスタミン遊離が関係しているであろう。

9) その他：5-HTの抗利尿作用、出血時間の短縮等がある。

以上はカルチノイド症候群と呼ばれるものであるが、症例により、このような症候群を示さない場合がある。5-HTは肝でM.A.O.により不活性化されるので、したがって門脈を経て5-HTが運ばれる部位に腫瘍が発生すると症状を発し難い。故に症状の発現にはカルチノイド細胞の門脈系以外への転移が必要であり、その他大きな転移塊、発育速度の遅い、退形成のあまり進んでいない分泌の盛んな腫瘍である事が重要である。カルチノイド症候群を示さない場合の症状は腫瘍発生部位により種々である。虫垂に発生したものでは虫垂炎症状が現われる。胃腸管に発生したものでは頑固な下痢、腹痛があり、腫瘍が大きくなると不定の狭窄、あるいは閉塞症状を呈する。

病理組織：本症例は組織学的に虫垂の一部に本来のカルチノイドの像を認めたが、その他の浸潤部ならば転移部は全く退形成が強く、虫垂原発の悪性カルチノイドと考えるのが妥当である。カルチノイドは一般に硬く、断面は橙黄色または灰黄色を特徴とするが、

本症例は虫垂部に橙黄色調を認め、それ以外の腫瘍部は淡橙黄色から灰白色調を呈していた。このことは組織学的にカルチノイドの所見をうることは黄色調強く、未分化の強い浸潤部ならびに転移部はむしろ白色調を帯びていたことを示すもので、腫瘍の色調と組織像が一致していて興味もたれる。このカルチノイド腫瘍がしばしば黄色調を呈する原因は今のところ明らかでないが、類脂質あるいは黄色ブテリンの含有量に関係するのではないかと推測されている²⁸⁾。なお虫垂におけるカルチノイド発生部位は遠位2/3、通常は先端に多く、虫垂全てが腫瘍化することはまれであるが³²⁾、本症例は虫垂を瀰漫性に、一部粘膜を残して粘膜固有層から漿膜下まで腫瘍細胞が浸潤しており、悪性化によるものと解される。

組織学的には本症例の虫垂所見は典型的なカルチノイドの像²⁸⁾³²⁾を呈していたが、カルチノイドの悪性度は一般悪性腫瘍の判定基準、すなわち細胞形態、浸潤度、転移の有無に基づくものである。しかし肉眼的に浸潤転移のない良性カルチノイド腫瘍例でも顕微鏡的に異常分裂、異常細胞、ときに筋層浸潤³³⁾がしばしば観察される。また反対に悪性と考えられる腫瘍組織、あるいは転移巣においてすら通常の悪性組織像のいずれも示さないこともあり³³⁾注意を要する。

カルチノイド腫瘍の組織化学について少々考察を加えると、ホルマリン固定後のカルチノイド腫瘍細胞は特異的な染色性を有する。カルチノイド腫瘍の発生母体は一般に腸管のE-cellであると云われている。このことは組織化学的に両者ともに、好銀性、クローム親和性、チアゾ反応、Schmorl氏Ferric ferrocyanide反応、Gibbs氏Indophenol濃縮反応、脂肪染色、Ninhydrin反応、紫外線蛍光性等³⁴⁾³⁵⁾が陽性であることが多い点で組織起原のうらづけとなされている。

Argentaffinity：本症例にみられたように、一般カルチノイド腫瘍細胞顆粒は銀還元性を有し³⁴⁾³⁵⁾、この銀顆粒はヘマトキシリン、エオジン染色でみられる好酸性顆粒と一致することは双方とも細胞巣の周辺部に存在することからも明らかである。本顆粒とセロトニン物質との関係は必ずしも相関を認めない。好銀顆粒が陰性の場合にもカルチノイド症候群を呈する症例³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾も報告され、またLattes等³⁹⁾の報告のように銀染色陽性でありながら症候群の伴わなかつた症例もある。さらにカルチノイドの同一腫瘍内でも陽性と陰性の所があり、これは染色操作によるもの、あるいは腫瘍細胞の分泌周期に関係しているとも考えられてい

る。本症例の好銀性は虫垂部に限局し、他の浸潤巣および転移巣が全く陰性を呈していたのは退形成が著しいために銀還元能を失ったものと考えられる。

Chromaffinity：本症例も陽性を呈したが、このクローム親和性は古く1870年Heidenheim⁴⁰⁾により犬の胃粘膜のある種の細胞に見出されて以来、Schmidt⁴¹⁾はLieberkühn窩のある種の細胞に証明し、黄色細胞(yellow cell)となづけた。LembukとKlementschi⁴²⁾はこの黄色細胞にみられる顆粒(yellow granule)を5-HT誘導体のクローム化合物であろうと考えている。このクローム親和性反応はArgentaffinity反応と同様に、細胞内に存在するある種の還元物質が関与しているとも云われている²⁸⁾。

Argyrophilia：本症例にみられたように多くのカルチノイド腫瘍細胞は、Bielschowsky、Gros-Schulze等の鍍銀法により好銀性顆粒陽性である²⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾。この反応はLillie等³⁴⁾の報告では、カルチノイド腫瘍41例中35例(81.4%)陽性を示している。またE-cellの鍍銀法ではArgentaffin反応と異なりレセルビン投与によつても陽性を得るので³⁴⁾、この反応の陽性所見をArgentophiliaあるいはArgyrophiliaと呼んでいる。

Schmorl氏Ferric ferrocyanide反応：この反応はArgentaffin反応と同程度鋭敏であり²⁸⁾³⁴⁾、FerricyanideをFerrocyanideに還元する物質がE-cell、あるいはカルチノイド腫瘍細胞内に存在することを示すものである。しかしレセルビン投与ではArgentaffinityと同様に陰性になる³⁴⁾。

脂肪：Notthoft⁴³⁾が最初にカルチノイド腫瘍の塗抹標本で脂肪顆粒を証明しているが、Feyrter⁴⁴⁾は脂肪染色強陽性の十二指腸カルチノイドを報告し、さらに小腸カルチノイド1/3にスダン陽性物質を観察している。Masson⁴⁵⁾、Kaufmann⁴⁶⁾、Ritchie⁴⁷⁾等も同様の所見を得ている。本症は虫垂の腫瘍細胞にSudan III陽性所見を認めた。

PAS：一般にカルチノイド腫瘍細胞は陰性³⁴⁾と云われているが、本症例は微細であるが明らかに腫瘍細胞内に陽性物質を認めた。

悪性カルチノイド腫瘍細胞の電顕像は、LuseとLacy⁴⁸⁾⁴⁹⁾等によりすでに報告されている。彼等は小胞体の多少により暗および明細胞の二種類を区別し、各々の細胞質内に多くの均等な電子密度をもつ顆粒を認めている。しばしば明、暗細胞がロゼット様腺腔を形成し、腺腔面にMicrovilliの増生を観察している。

しかし本症では二種類の細胞は区別することは出来なかつた。また腫瘍細胞には顆粒が非常に少数で、彼等の症例に比べ余程細胞学的に悪性化し、典型的なカルチノイド腫瘍細胞の形態を失なつたものと考えられる。このことは光顕所見と一致するものであるが、カルチノイド腫瘍細胞が退形成し全く未分化悪性細胞に変つたにもかかわらず依然として少なくとも顆粒形成の能力を持つてゐることは興味深い。しかも、時に粗面小胞体内に無定形物質を認めることがあり、顆粒形成に重要な働きをしているように思われる。しかしわれわれが電顕的に検索したのは未分化な回盲腫瘍部であり、典型的なカルチノイドの形態を持つ虫垂部は彼等の報告に一致する所見を得たであろうことは充分に考えられる。さらに彼等は核孔の大きいこと、しばしば核辺に微細な線維様物質を観察することを記載しているが、われわれも同じ所見を得ている。微細な線維様物質の機能に関しては全く不明である。また腫瘍細胞と間質膠原線維の間に基底膜が存在していないことも報告しているが、これはLubel⁵⁰⁾が子宮癌の浸潤胞巣において観察しているものに一致し、本症例にも同じ所見を得ており、悪性を意味するものと考えられる。

カルチノイド腫瘍内亜鉛量に関しては、Weitzel⁵¹⁾ならびにFeyrter⁵²⁾等により消化管および気管支カルチノイド腫瘍内に高値を示したことが報告されている。本症例では転移腫瘍部しか測定できなかったが、亜鉛の増量は認められなかつた。このことは、退形成が非常に強いために本来のカルチノイドの性格を失なつたためとも思われ、光顕ならびに電顕所見と一致するものである。

診断：定型的なカルチノイド症候群のある場合以外は困難な事が多い。頑固な下痢が続く、腹痛をとまなう際には本症を疑ねばならない。バリウムによる胃腸管透視は腫瘍が粘膜下に発生し、潰瘍を生じにくい為、よほど大きくなつて来ないかぎり初期における発見は困難である。カルチノイドの疑いがあれば、血中5-HT、尿中5-H.I.A.A.を測定し、異常増量があれば確診がつく。血中5-HTは常にほぼ一定の安定した値を示す²⁰⁾。尿中5-H.I.A.A.については、正常人では2~9mg/24hrsであるのに対し、カルチノイド患者では25~1000mg/dayにも達する²⁶⁾。近年5-HTの前駆物質である5-hydroxytryptophanを分泌する腫瘍の存在が、Smith(1957)、その後Sandler & Snow³⁷⁾の報告以来判明して来た。この場合は尿中に大量のヒスタミン

を排泄し、同時に大量の5-hydroxytryptophan及び5-HTを排泄する。5-HT産生腫瘍では尿中5-HT及びヒスタミンは多少正常人より増加するのみで、しかも尿中5-hydroxytryptophanは存在しないのが普通である。現在まで4例報告があるが全例、銀親和性を欠く²²⁾。5-HTより5-hydroxytryptophanはヒスタミン遊離作用強く、したがつてこの場合の臨床症状にもヒスタミン作用(チアノーゼを混じらない鮮紅色のflushing及び消化性潰瘍の合併等)が強いといわれる。カルチノイド症候群の誘発方法として、腫瘍の圧迫³³⁾、アルコール、レセルビン投与等がある。決定的な診断は組織学的検査による。術中に黄褐色の潰瘍のないポリープ様の粘膜下腫瘍があればただちに組織検査が必要である。

カルチノイド腫瘍中の5-HT含有量は、Knauff(1956)²⁸⁾によると18~1300r/gの大量を含有している。我々の症例では前述の如く非常に少量にすぎなかつた。これは腫瘍をホルマリン固定後に測定した為、水洗の際5-HTが流出してしまつた事もあるが、もともと退形成に陥つていて含有量が少なかつた為と思われる。何故ならば左鎖骨上窩リンパ節の新鮮標本も含有量が少なかつた為である。Wilson⁵³⁾の経験例では転移リンパ節も0.36mg/gの含有量があつた事を報告している。

悪性度：カルチノイドは一般に発育の遅い良性の腫瘍であるといわれ、それを実証する報告もいくつかある⁵³⁾。しかしCooke(1931)⁵⁴⁾の報告以来転移を来たして悪性化するもののある事が判明して来た。転移部位は局所リンパ節のほか、肝、肺、腎、卵巣、脾等である。カルチノイド全体の転移率は第2表の如く15.7%である。虫垂カルチノイドはどの文献を参照しても、他の部位に発生したものに比して最も転移率は低い。MacDonald(1956)⁵⁵⁾は厳密な基準を用いて調査した結果、英語文献には13例の悪性虫垂カルチノイドがあるが局所リンパ節又は附近の臓器を越えて浸潤、転移を来した症例は無いと報告している。しかし我々は確実な遠隔転移症例は2例(D'Inganni⁶¹⁾、およびAltman⁵⁶⁾の報告例)のみ、英語文献上参照する事が出来た。

Altmanの例もカルチノイド以外の原因で死亡している。Thorson²⁸⁾は49例の虫垂カルチノイドの術後を追及し、47例は術後1~22年になるがなお異常なく、他の2例もカルチノイドに関係のない他の原因で死亡しているのを確認している。以上の事を考慮すれば、我々の症例は一般に良性と思われる虫垂より原発した

第6表 Carcinoid Tumor (本邦報告例)

(M: Masson 染色
B: Bielschowsky 鍍銀染色
鍍: 鍍銀染色)

年次	報告者	年令	性	主 訴	Flush	原 発 巣	転 移	嗜銀性	治 療 方 法	予 後
1921	陳	34	♀	腹 痛	(-)	虫垂(中央部)	(-)		虫 垂 切 除	1年後健康
1930	北川	37	♂	右下腹部痛及び 有痛性硬結	(-)	虫垂(先端部)	(-)	(-) (M)	虫 垂 切 除	3年半後健在
1936	時弘	9	♂	回盲部疼痛	(-)	虫垂(基 部)	腸間膜リンパ節 前腹壁に癒着		回盲部切除	1年後健在
1937	林	35	♀	右下腹部痛	(-)	虫垂			虫 垂 切 除	
1941	田中	49	♂	下腹部痛及び 腹部膨満	(-)	虫垂(基 部)	(-)	(+)	虫 垂 切 除	25日目退院
1953	小野	36	♂	右下腹部鈍痛 及び下痢	(-)	回 腸	(-)		回 腸 切 除	1年後良好
1954	山田	22	♀	嘔気及び腹痛	(-)	虫垂(中央部 に2個)		(+)	虫 垂 切 除	術後10日目より 生業に従事
1955	阿部 長谷川	27	♂	回 盲 部 痛	(-)	虫垂(先端部)	(-)	(-) (鍍)	虫 垂 切 除	13日目全治退院
1955	天昌 義江	26	♂	上 腹 部 痛	(-)	虫垂(先端部)	(-)		虫 垂 切 除	8日目全治退院
1956	佐藤 岡田 吉田	61	♀	下腹部鈍痛	(-)	横 行 結 腸	後腹膜腔リンパ節	(+) (B)	横行結腸切除	8ヶ月後肝転移
1957	稲葉	16	♀		(-)	虫 垂	(-)		虫垂切除, 再 入院後回盲部 切除, 所属リ ンパ節廓清	
1957	田中 増田	23	♂	腹 痛	(-)	虫垂(中央部)			虫 垂 切 除	
1958	久野 田中	25	♀	回盲部鈍痛	(-)	虫垂(先端部)	(-)	(+)	虫垂切除, 2 週間後結腸右 半切除, 周囲 リンパ節廓清	
1959	古城 渡辺 赤木	35	♂	右下腹部腫瘍, 下痢嘔吐発熱, 腹痛	(+)	上 行 結 腸	不詳	(+) (B)	回腸結腸吻合	11ヶ月後死亡
1959	島田	23	♂	回 盲 部 痛	(-)	虫垂(先端部及 び中央部)	(-)		虫 垂 切 除	10ヶ月後健康
1960	小原 井上 加藤	21	♂	腹 部 腫 瘍	(-)	不明	肝 後腹膜腔リンパ 節(?)	(+) (M)	試 験 切 除	7ヶ月後死亡
1961	白石 西田	43	♂	回盲部無痛性 腫瘍	(±)	回 盲 部	回盲部腸間膜リ ンパ節 腹壁腹膜に癒着	(+) (鍍)	回盲部切除 リンパ節廓清	19日目全治退院
1961	西 吉田 本城	45	♂	右下腹部腫瘍 下痢, 腹痛	(-)	上 行 結 腸	(-)	(+) (B)	結腸右半切除 抗癌剤投与	約10ヶ月後, 経過良好
1963	千葉 他4名	47	♂	上腹部不快感	(-)	胃	肝 腹膜, 腸間膜, 後 腹膜腔リンパ節	(-) (M)	試 験 開 腹 抗 癌 剤	8ヶ月後死亡
1963	森 川西 挟間	56	♂	回盲部痛及び 腫瘍	(-)	虫垂(全体)	回腸, 上行結腸, 盲 腸, 腸間膜, 後腹膜 腔, 左鎖骨上窩リ ンパ節, 腹膜腔腫	(+) (M)	結腸右半切除, 回腸切除, リン パ節廓清, 抗癌 剤	8ヶ月後死亡

カルチノイドでありながら遠隔転移を来たして死亡した本邦最初の症例(第6表参照)であり, 英語文献上でも非常にまれな症例である。我々の症例から考えるならば, 近年各方面で言われる如く, 虫垂カルチノイド

といえどもその悪性化する病理学的傾向は他の部位に発生するものと同じであり, ただ虫垂の局所解剖的関係から症状が早期に現われ, 転移の起らない間に切除される為, 良性に見えるに過ぎない事がよくわかる。

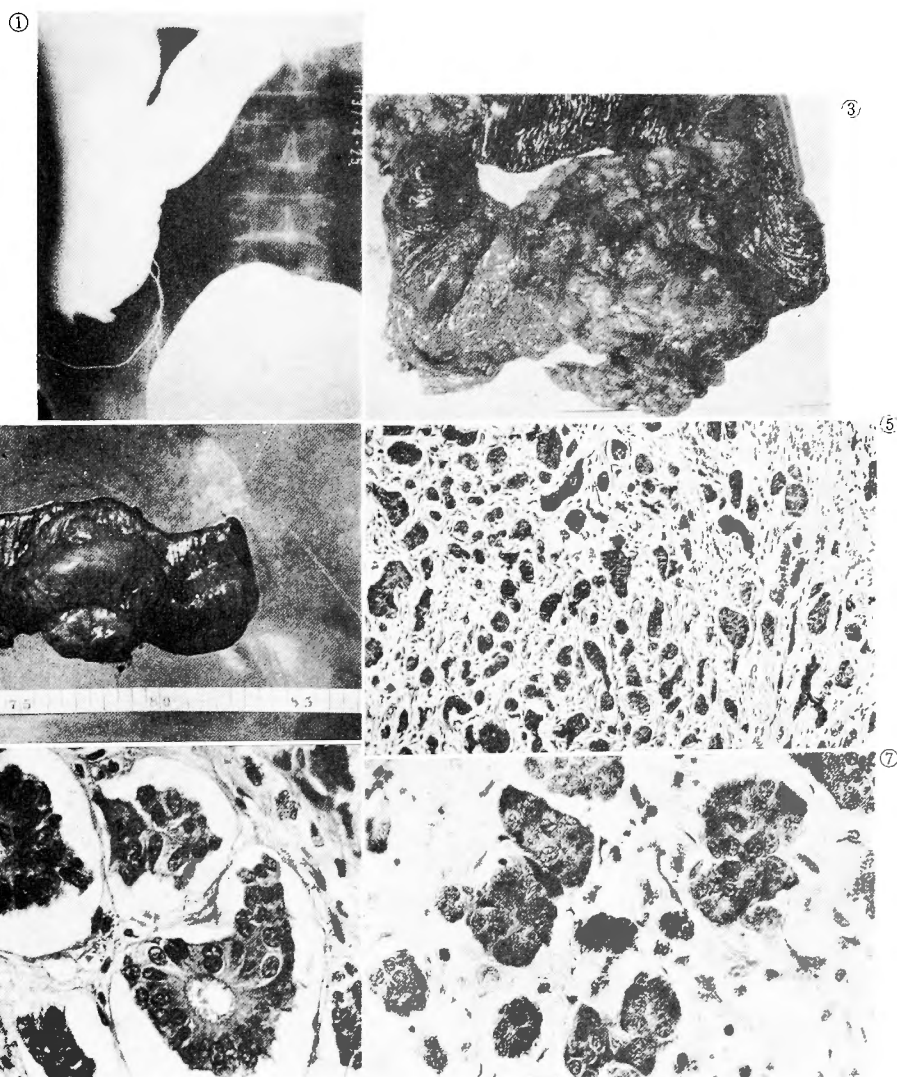


Fig. 1 X-ray film of the colon by a barium enema.

Fig. 2 Macroscopic findings of the metastasized area of the lower ileum.

Fig. 3 Macroscopic findings of the mass in the cecum and ascending colon.

Fig. 4 Macroscopic findings of the mass in the cecum and ascending colon.

Fig. 5 Histological findings of the appendix. H-E staining ($\times 100$).

Fig. 6 Histological findings of the appendix. H-E staining ($\times 400$).

Fig. 7 Histological findings of the appendix. MASSON-FONTANA'S argentaffin staining ($\times 400$).

Fig. 3 Macroscopic findings of the mass in the cecum and ascending colon.

Fig. 5 Histological findings of the appendix. H-E staining ($\times 100$).

Fig. 7 Histological findings of the appendix. MASSON-FONTANA'S argentaffin staining ($\times 400$).

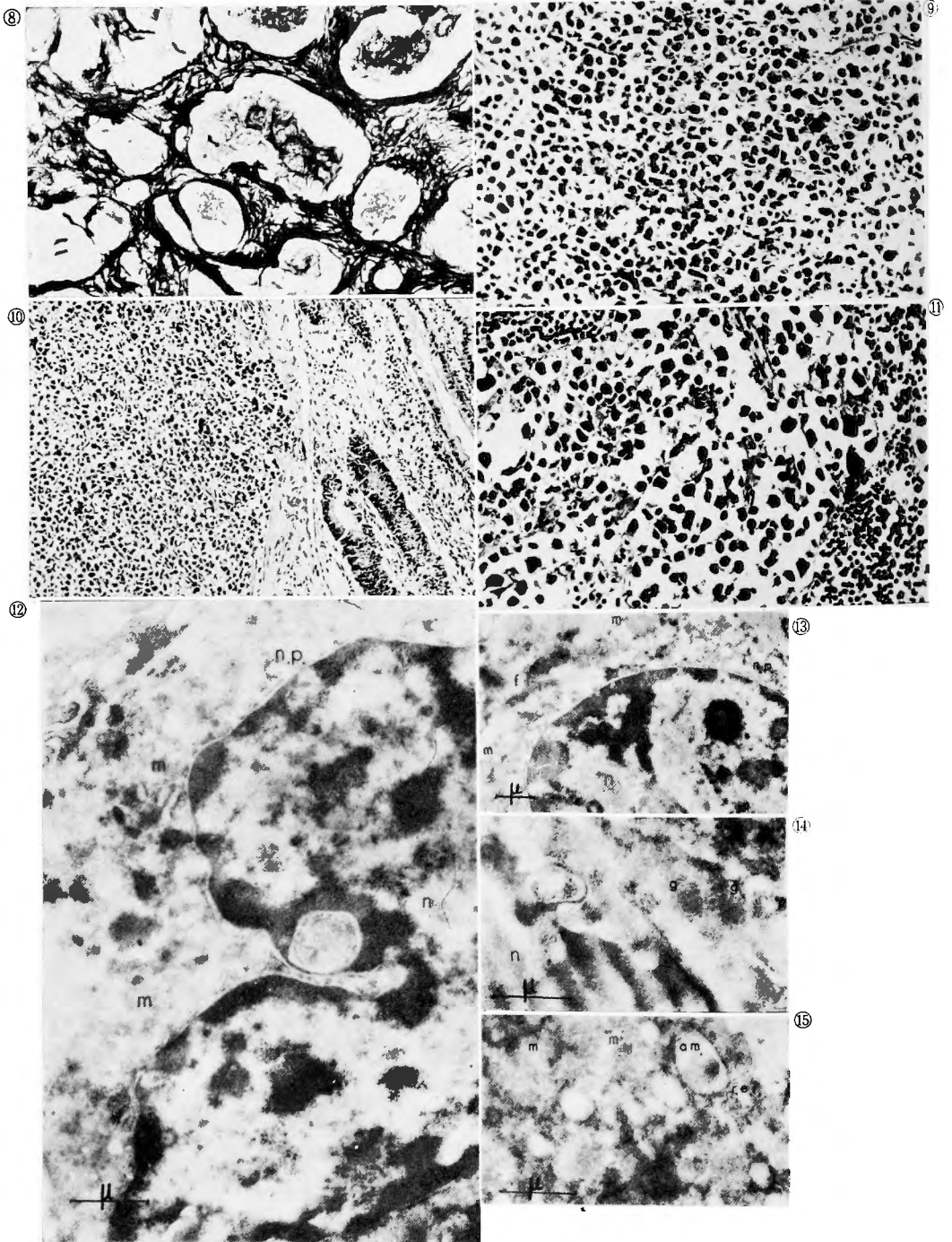


Fig. 8 Histological findings of the appendix. BIELSCHOWSKY's Method for Reticulum, Akazaki's Modification ($\times 400$).

Fig. 10 Histological findings of the metastasized site of the lower ileum. H-E staining ($\times 100$).

Fig. 12 Electron microscopic findings of an cecal malignant cell ($\times 12,000$).

Fig. 9 Histological findings of the ileocecal mass. H-E staining ($\times 200$).

Fig. 11 Histological findings of the metastasized site of a mesenteric lymph node H-E staining ($\times 400$).

Fig. 13 Prominent nucleolei, larger nuclear pores and perinuclear area with swollen mitochondria and perinuclear fibrillar materials ($\times 5,600$).

Fig. 14 Intracellular granules ($\times 11,000$).

Fig. 15 Amorphous materials in the rough-surfaced endoplasmic reticulum ($\times 12,000$).

治療：クロールプロマジン²⁶⁾はヒスタミン遊離抑制能は強くないが5-HT 遊離を多少抑える事が出来る。Sjoerdsma²⁶⁾ 及び古城等¹⁴⁾ もクロールプロマジンにより flushing の軽快を見ているのでカルチノイド症候群の軽快に有効と思われる。抗癌剤のうちでは現在なお効果の確実なものはない。Ellis⁵⁷⁾は Nitrogen Mustard を肝動脈に注入して腫瘍の退行を見た²⁷⁾と報告している。我々は Endoxan, Tespamin の投与を行なつたが効果は見られなかつた。Foreman³³⁾ 及び Sauer²⁷⁾は X線療法は無効であると述べている。

現在のところ外科的療法が最も確実な方法とされる。カルチノイドは我々の症例の如き例外を除いて一般には発育の遅い腫瘍であり、癌の悪液質状態に似た状態で死亡するより、カルチノイドに特有な代謝障害で死亡する事が多い点より、原発巣の広汎な切除は勿論、局所リンパ節転移及び遠隔臓器転移も可能なかぎり切除すべきである。術後カルチノイドである事が判明し、切除部位を越えて浸潤が存在する場合、リンパ管、血管、神経周囲組織への浸潤がある場合、これらは適当な根治手術の対象となる。虫垂カルチノイドでは虫垂及び虫垂間膜切除を行なうべきで、虫垂基部カルチノイドあるいは盲腸に浸潤している場合は回盲部切除又は結腸右半切除術の適応となる。尿中5-HIAA の測定は術後常に行なわねばならない検査であり、この値の上昇と再発を思わせる症状があるならば、発見出来た転移を出来るかぎり切除すべきであろう。腫瘍の発育が一般に遅い為、長期間の観察が必要である。

結 語

1) 虫垂に原発し、盲腸、上行結腸に連続性に浸潤し、局所腸間膜リンパ節、回腸に転移のあつたカルチノイドを手術し、発病後1年8ヵ月、術後8ヵ月で遠隔リンパ節および腹膜播種性転移を来たして悪液質となつて死亡した1例を報告した。

本症例の全経過中カルチノイド症候群の発現はみられなかつた。

2) 病理組織学的に虫垂腫瘍は典型的なカルチノイドの像を呈し、Argentaffinity, Chromaffinity, Argyrophilia, Schmorl's Ferric Ferrocyanide, Sudan III および PAS 反応は陽性であつた。また各浸潤部ならびに転移部は全く未分化し、PAS 反応以外は陰性であつた。このことは5-HT を分泌すると云われるカルチノイドが退形成することによつて、その分泌機能を失なつたものと考えられる。なお回盲部腫瘍細胞の電顕的検索

では光顕所見と一致したが、特に約270m μ の顆粒をごく少数であるが認めることができた。

3) 虫垂カルチノイドの死亡例は、本症例が、本邦では最初であり英語文献にも確実な報告例は、D'Ingianni の1例以外はほとんど見当らなかつた。

4) 我々の症例より考えれば虫垂カルチノイドと云えどもむしろ悪性腫瘍として取り扱うべきであろう。

拙筆するにあたり、御指導と御校閲を賜つた木村教授ならびに岡本教授に深甚の謝意を表わします。なお腫瘍内亜鉛測定については岐阜県立医科大学翠川修教授の御援助を賜わり、また、セロトニンの定量に際しては専売公社京都病院小児科金谷一夫博士、京都大学薬理学教室柴田章次博士の御協力を賜わり、ここに厚くお礼申し上げます。本筆ながら手術に際し、石上浩一講師、木下辰男博士の御指導を賜つた事に感謝致します。

文 献

- 1) 北川、虫様突起の癌様腫 (Karzinoid) に就て、グレンゲビート, 4, 1116, 1930.
- 2) 林、虫様突起類癌腫の1例、日本外科宝函 14, 571, 1937.
- 3) 阿部、長谷川、虫垂のカルチノイド兼急性蜂窩織炎、東北医学雑誌, 52, 483, 1955.
- 4) 田中、所謂虫様突起類癌腫について、京都府立医科大学雑誌, 32, 546, 1941.
- 5) 小野、Argentaffinoma の1例、外科, 15, 755, 1953.
- 6) 天晶、義江、虫垂内 Carcinoid の1例、臨床消化器病学, 3, 659, 1955.
- 7) 小原、井上、加藤、悪性カルチノイドの1例、外科治療, 2, 581, 1960.
- 8) 渋沢、徳沢、外科領域におけるセロトニン, 13, 880, 1959.
- 9) 島田、虫垂突起類癌腫 (Carcinoid) の1例について、医療, 13, 52, 1959.
- 10) 田中、増田、虫垂カルチノイドの1例、医療, 11, 48, 1957.
- 11) 久野、田中、虫垂カルチノイドの1例、名古屋市立大雑誌, 9, 410, 1958.
- 12) 白石、西田、巨大カルチノイドの1例、外科治療, 4, 132, 1961.
- 13) 山田、所謂虫垂突起類癌腫 Carcinoid の1例、岩手医学雑誌, 5, 235, 1954.
- 14) 古城、渡辺、赤木、カルチノイド症候群の顕著であつた上行結腸銀靱和性癌腫の1例、癌の臨床, 5, 114, 1959.
- 15) 佐藤、岡田、吉田、横行結腸に発生した悪性 Carcinoid Tumor の1例、北野病院紀要,

- 1, 105, 1956.
- 16) 時弘, 虫様突起類癌 (Karzinoid) に就て, 日本外科学会雑誌, **36**, 2605, 1936.
- 17) 稲葉, 宮川, 山田, 虫垂カルチノイドと急性虫垂炎の合併, 日本外科学会雑誌, **57**, 11, 1957.
- 18) 陣, 虫様垂「カルチノイド」の1例, 南満医学雑誌, **9**, 133, 1921.
- 19) 西, 吉田, 本城, 上行結腸に発生した巨大なカルチノイドの1例, 手術, **16**, 393, 1962.
- 20) 金谷, Serotoninの測定法について, 小児科紀要, **8**, 1, 1962.
- 21) 千葉, 伊藤, 前橋, 高木, 丹羽, カルチノイド症状を欠如した悪性胃カルチノイドの1例, 最新医学, **18**, 856, 1963.
- 22) 渋沢, 異常部位の消化管カルチノイド, 臨床消化器病学, **9**, 571, 633, 789, 857, 1961.
- 23) Oberndorfer, S. : Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurt. Ztschr. f. Path., **1**, 426, 1907.
- 24) Pearson, C. H. and Fitzgerald, P. J. : Carcinoid tumors—A re-emphasis of their malignant nature. Reviv of 140 cases. Cancer, **2**, 1005, 1949.
- 25) Diffenbaugh, W. G. and Anderson, R. E. : Carcinoid(Argentaffin)tumors of the gastrointestinal tract. Arch. Surg., **73**, 21, 1956.
- 26) Sjöerdsma, A. : Serotonin. New. Engl. J. Med. **261**, 181, 1959.
- 27) Sauer, W. G., et al. : Diagnosis and clinical management of functioning carcinoids. J. A. M. A., **168**, 139, 1958.
- 28) Thorson, A. H. : Studies on carcinoid disease. Acta Med. Scandinav. Supp. **161**, 334, 1958.
- 29) Ritchie, G. and Stafford, W. T. : Argentaffin tumors of the gastrointestinal tract. Arch. Path., **38**, 123, 1944.
- 30) Roddie, I. C., et al. : The action of 5-hydroxytryptamine on the blood vessels of the human hand and forearm. Brit. J. Pharmacol., **10**, 445, 1955.
- 31) Björck, G. et al. : Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency: fatal outcome after angiocardiology. Am. Heart. J., **44**, 143, 1952.
- 32) Evans, R. W. : Histological appearance of tumor. E. & S. Livingston LTD. Edinburgh and London, 1956.
- 33) Foreman, R. C. : Carcinoid tumors, a report of 38 cases. Ann. Surg., **136**, 838, 1952.
- 34) Lillie, R. D. and Clenner, G. G. : Histochemical reactions in carcinoid tumors of the human gastrointestinal tract. Am. J. Path., **36**, 623, 1960.
- 35) Pearse, A. G. E. : Histochemistry, theoretical and applied. 2nd. edition. J. & A. Churchill LTD. London. 1961.
- 36) Oates, J. A. and Sjöerdsma, A. : A unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids. Am. J. Med., **32**, 333, 1962.
- 37) Sandler, M., et al. : A atypical carcinoid tumor secreting 5-hydroxytryptophan. Lancet., **1**, 137, 1958.
- 38) Waldenstroem, J., et al. : Case of metastasizing carcinoma (argentaffinoma?) of unknown origin showing peculiar red flushing and increased amounts of histamine and 5-hydroxytryptamin in blood. Acta Med. Scand., **156**, 73, 1956.
- 39) Lattes, R. and Grossi, C. : Carcinoid tumors of the stomach. Cancer, **9**, 698, 1956.
- 40) Heidenheim, R. : Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. Arch. f. Mikrosk. Anat., **6**, 368, 1870.
- 41) Schmidt, J. E. : Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanales. Arch. f. Mikrosk. Anat., **66**, 12, 1905.
- 42) Lembeck, F. und Klementsitz, W. : Papierchromatographische Untersuchungen über die Reaktionsprodukte des Oxytryptamins mit Formaldehyd. Arch. f. Mikrosk. Anat., **66**, 12, 1905.
- 43) Netheft, A. : Über die Entstehung der Carcinome. Deutsche. Arch. klin. Med., **54**, 555, 1894-1895.
- 44) Feyrter, F. : Carcinoid und Carcinom. Ergebn. allg. Path. u. path. Anat., **29**, 305, 1934.
- 45) Masson, P. : Imprégnation argentique du pigment. Compt. rend. Soc. de Biol., **75**, 210, 1913.
- 46) Kaufmann, E. : Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie für Studierende und Ärzte. W. de Gruyter Co. Berlin. 1931.
- 47) Ritchie, A. C. : Carcinoid tumors. Am. J. M. Sc., **232**, 311, 1956.
- 48) Luse, S. A. and Lacy, P. E. : Electron microscopy of a malignant argentaffin tumor. Cancer, **13**, 334, 1960.
- 49) Luse, S. A. : Ultrastructural characteristics of normal and neoplastic cells. Prog. exp. Tumor Res., **2**, 1, 1961.
- 50) Lubel, F. J., et al. : An electron microscopic study of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervical uteri.
- 51) Weitzel, G., et al. : Zinkgehalt und blutzuckersteigernde Wirkung von Organextrakten. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., **303**, 161, 1956.
- 52) Feyrter F. : Zur Biochemie des Darmkarzinoids. Zbl. allg. Path. u. path. Anat., **95**, 151, 1956.
- 53) Wilson, H. and Butterick, O. D. : Massive liver resection for control of severe vasomotor reac-

- tions secondary to malignant carcinoid. *Ann. Surg.*, **149**, 641, 1959.
- 54) Cooke, H. H. : Carcinoid tumors of the small intestine. *Arch. Surg.*, **22**, 568, 1931.
- 55) Mac Donald, R. A. : A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. Report of four new cases of the carcinoid syndrome. *Am. J. Med.*, **21**, 867, 1956.
- 56) Altman, V. and Mann, N. : Metastasizing carcinoid tumor of the appendix and cecum. *Am. J. Surg.*, **76**, 434, 1948.
- 57) Ellis, F. W. : Carcinoid of the rectum. Report of case with thirteen year survival : treated with intra-arterial nitrogen mustard. *Cancer*, **2**, 1005, 1949.
- 58) Adamson, J. E. and Postlethwait, R. W. : Carcinoid tumors of the gastro-intestinal tract. *Ann. Surg.*, **148**, 239, 1958.
- 59) Hopping, R. A., et al. : Carcinoid tumor of the appendix. *Arch. Surg.*, **45**, 613, 1942.
- 60) Latimer, E. O. : Malignant argentaffin tumors of the appendix. *Am. J. Surg.*, **54**, 424, 1941.
- 61) D'Ingianni, V. : Carcinoid of the appendix with metastasis. *New Orleans M. and S. J.*, 99, 158, 1946.