症例報告

食道腺様嚢胞癌の1例—免疫組織化学的検討を加えて—

静岡県立静岡がんセンター食道外科, 同 病理診断科*

石井 博道 佐藤 弘 坪佐 恭宏

石木 寛人* 草深 公秀*

今回、我々は食道腺様嚢胞癌の1例を経験し、免疫組織学的検討を行った。症例は51歳の男性で、内視鏡検査で胸部中部食道にヨードで染色される陥凹性病変を認め、生検にて食道腺様嚢胞癌 (cT2N0M0, Stage II) と診断され、右開胸開腹食道亜全摘・2領域リンパ節郭清・胸骨後経路頸部食道胃管吻合術を施行した。病理組織診断も純粋な食道腺様嚢胞癌 (pT3N0M0, Stage II) であった。免疫組織化学的染色を施行し EMA, α SMA, Vimentin 陽性であり唾液腺腺様嚢胞癌と同様の染色形態を示し、腺様嚢胞癌と鑑別が難しいとされている類基底細胞癌との鑑別に有用であった。また、MIB-1 labeling index は5% で唾液腺腺様嚢胞癌と同様の結果となり生物学的悪性度は高くないと考えられた。純粋な食道腺様嚢胞癌に対して細胞増殖活性を検討した報告は本症例が本邦初である。

はじめに

腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma; 以下, ACC と略記) は主に唾液腺や顎下腺に好発し、食道原発は非常にまれで全食道癌の0.06~0.07%と報告されている¹⁾。食道 ACC と食道類基底細胞癌 (basaloid squamous carcinoma; 以下, BSC と略記) とはしばしば鑑別困難といわれており²⁾、確定診断が重要である。また、食道 ACC は食道扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma; 以下, SCC と略記) と比べ一般に予後不良といわれている。食道 SCC で MIB-1 labeling index が予後因子になるとの報告³⁾もあり、食道 ACC に関してもこれが予後因子に関連する可能性が考えられる。純粋な食道 ACC に対して MIB-1 labeling index を検討した報告は本邦では初めてであり、食道 SCC・唾液腺 ACC・混合型の食道 ACC の細胞増殖活性と比較検討した。

症 例

患者: 51歳, 男性

主訴: 胸部不快感

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 10歳時に虫垂炎で虫垂切除。

現病歴: 2006年2月に胸部不快感を自覚し、前医を受診し上部内視鏡検査で食道癌を指摘され、精査・加療目的に当院を受診した。

初診時現症: 身長170cm, 体重66kg。頸部・鎖骨上リンパ節を触知しなかった。右下腹部に虫垂切除の手術痕を認めた。

入院時血液検査所見: 血算・生化学的検査および腫瘍マーカー (SCC, シフラ, CEA, CA 19-9) に異常所見を認めなかった。

上部消化管造影 X 線検査: 胸部中部食道の左壁に35mm大の境界明瞭な陥凹性病変を認めた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査: 門歯から28~31cmの食道左後壁に境界明瞭な辺縁隆起を有する陥凹性病変を認め、同腫瘍はヨードで染色され (Fig. 2)、非癌上皮に被覆された腫瘍と考えられた。

生検所見: 1回目の生検では腫瘍細胞を認めず、2回目の生検で ACC の診断を得た。

胸腹部造影 CT: 胸部中部食道の壁肥厚を認めたが周辺臓器への浸潤所見なく、リンパ節や多臓器転移の所見は認めなかった。

<2006年10月25日受理>別刷請求先: 石井 博道
〒411-8777 駿東郡長泉町下長窪1007 静岡県立静岡がんセンター食道外科

Fig. 1 Barium meal study shows an ulcerative and localized lesion at the middle thoracic esophagus.

Fig. 2 Endoscopic examination shows an ulcerative and localized tumor, stained with the iodine dyeing, on the left to posterior wall of the esophagus.

以上より、第9版食道癌取扱い規約⁴⁾に基づき、食道 ACC, cT2N0M0, Stage II の診断のもと 2006 年 5 月に右開胸開腹食道亜全摘、2 領域リンパ節郭清、胸骨後経路頸部食道胃管吻合術（手術的根治度 A）を施行した。

摘出標本肉眼的検査所見：30mm×20mm の 2 型様病変を認め、腫瘍は周堤および陥凹面すべてがヨードで染色された。PM：10mm、DM：95mm であった（Fig. 3a）。肉眼的腫瘍剖面像では光沢感

Fig. 3 a : Resected specimen of the esophagus reveals the type 2 tumor stained with the iodine dyeing. b : Macroscopic cut surface shows a glossy, white, and solid tumor.

のある白色の充実性腫瘍として認めたが、腫瘍が非癌上皮に被覆されているか否かは判別不能であった（Fig. 3b）。

病理組織学的検査所見：腫瘍剖面ルーベ像では主に粘膜下層に存在し食道外膜まで浸潤する、正常粘膜に覆われた腫瘍を認めた（Fig. 4a）。癌巢の組織像は、胞体が少なく、濃染される核を有する N/C 比の高い腫瘍細胞が多いものの、好酸性の胞体を有する腫瘍細胞も混在し、2 相性を呈していた。これらが cribriform pattern を呈して増殖していた。多くは間質と一部連続性をもつ偽嚢胞であるが、エオジン好性の内容物を含む真の腺腔も認めた。また、細胞異型や核分裂像はほとんど認めなかった（Fig. 4b）。Alcian blue-periodic acid Schiff（以下、PAS と略記）染色では偽嚢胞腔内は Alcian blue で陽性になり、真の腺管内は PAS で陽性となった（Fig. 5）。以上より、食道 ACC と診断し、組織学的には pT3N0M0, ie(-), ly₀, v₁, pIM0, pStage II で総合的根治度 pA であった。なお、BSC や SCC の成分を含まず純粋な ACC で

Fig. 4 a : Histologic cross section shows the tumor covered by normal esophageal epithelium. Tumor locates mainly in submucosal layer, and invades adventitia. b : Histopathologic finding of the tumor shows cribriform pattern with pseudocysts and true glands (HE, $\times 200$).

あった。

免疫組織化学的検査所見：真の腺腔を形成する腺上皮分化を示す細胞は epithelial membrane antigen (以下, EMA と略記) 陽性となり (Fig. 6a), 偽嚢胞を取り囲む細胞は α smooth muscle actin (以下, α SMA と略記) (Fig. 6b), Vimentin (Fig. 6c) で陽性となり, ACC に特徴的な導管上皮細胞と筋上皮細胞の2種類の腫瘍細胞から構成される⁵⁾ことが確認された。また, MIB-1 labeling index は最も高い部分で5%であった (Fig. 7)。

術後経過：特に術後合併症なく25PODに退院となった。現在, 補助化学療法や補助放射線療法は施行せずに術後2か月経過中である。

考 察

食道 ACC は食道悪性腫瘍の中で非常にまれで

Fig. 5 The lumens of the pseudocyst are stained blue with Alcian blue, and those of the true gland (arrow) are stained red with PAS (Alcian blue-PAS, $\times 200$).

あるため, 確実に鑑別診断を行い, 詳細な予後の検討を行う必要があると思われる。

まず, 診断に関して術前生検細胞診の正診率が低いことが報告されている。Morisaki ら⁶⁾によると, 生検で ACC と診断されたのは37例中8例 (21.6%) である。その理由として病変の主座が粘膜下に存在し正常扁平上皮に被覆されていることや, SCC や BSC が混在する例が多いことが指摘されている⁷⁾。自験例も1回目の生検では腫瘍細胞を認めず, おそらく腫瘍の存在する粘膜下層を採取できなかったことによると思われる。十分に上皮下の腫瘍を採取することが重要と考える。組織学的には唾液腺 ACC と同様の組織像を示し, 導管上皮細胞と筋上皮細胞の2種類の細胞を有し, 篩状構造を示し胞巣内には偽嚢胞と真の腺管を認めるのが一般的である⁵⁾⁸⁾。免疫組織化学的染色で腺上皮分化を示す細胞はサイトケラチン, EMA, CEA などで陽性反応を示し, 筋上皮細胞は Vimentin, α SMA, S-100, グリア線維性酸素蛋白などで種々の程度に陽性反応を呈する⁵⁾。Tsang ら⁹⁾によると, 過去に多くの食道 BSC が食道 ACC として報告されているとし, BSC と ACC の鑑別が困難であると考えられるが, 食道 BSC の免疫組織化学的検討で筋上皮性マーカーである α SMA, S-100, Vimentin は陽性を示すことがほとんどないとの報告²⁾¹⁰⁾¹¹⁾があり, 上記の食道 ACC の免疫

Fig. 6 Immunohistochemical findings of the tumor.
a: EMA-positive cells are patchy observed ($\times 200$).
b: α SMA-positive cells are diffusely observed ($\times 200$). c: Vimentin-positive cells are also diffusely observed ($\times 200$).

組織化学的所見と比べると食道 BSC との鑑別診断には有用であると思われる。自験例でも HE 染色で ACC に特徴的な偽嚢胞・真の腺管を伴う篩状構造を認めたことに加え、免疫組織化学染色でも α SMA, Vimentin で陽性反応を認め ACC であると確定診断できた。

Fig. 7 The ratio of MIB-1-positive cells is 5 percent ($\times 200$).

予後に関して、平均生存期間は 1 年 2 か月¹²⁾、9 か月¹³⁾との報告があり不良とされており、唾液腺 ACC の 5 年生存率は 60~70%¹⁴⁾と良好であることと対照的である。しかし、Pub Med で「adenoid cystic carcinoma of the esophagus」のキーワードで検索し、さらに医学中央雑誌で 1983~2006 の期間において「食道腺様嚢胞癌」、または「食道原発腺様嚢胞癌」、または「食道原発性腺様嚢胞癌」で検索したところ本邦では 30 例の食道 ACC の報告例があり(会議録は除く)、このうち 21 例(70%)が純粋な食道 ACC であった。これら 21 例のうち、予後の記載がないものや他病死や術死した 5 例を除く 16 例の予後を検討したところ、13 例が報告時生存中で(平均期間は 29.7 か月)、3 例のみが生存期間が記載されており、最低でも平均生存期間は 25 か月であった。このことから、純粋な食道 ACC に限れば、今まで報告されてきた予後より良いと思われ、SCC や BSC などが混在する食道 ACC とは生物学的悪性度が異なる可能性が示唆された。そこで、Ki-67 抗原のモノクローナル抗体である MIB-1 抗体¹⁵⁾を用いた細胞増殖活性を検討したところ、MIB-1 labeling index は 5% であり、唾液腺 ACC とほぼ同様の結果¹⁶⁾¹⁷⁾となった。Ki-67 抗原は G₁後期から M 期までの増殖期細胞の核内に出現し、さまざまな腫瘍においてこの陽性率が高いほど悪性度が上がると報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、食道 SCC についても MIB-1 labeling index が独立予後因子になるとの報告がある³⁾。上記の Pub

Med と医学中央雑誌で検索したかぎりにおいて、純粋な食道 ACC の細胞増殖活性を検討した報告は本邦では初めてだが、本症例の検討では唾液腺 ACC の細胞増殖活性と同等の結果となり、生物学的悪性度は低い可能性が示唆される。また、小出ら²⁰⁾は SCC の混在した食道 ACC において高い細胞増殖活性を報告しており、純粋な ACC とは生物学的悪性度が異なる可能性がある。今後症例数の蓄積と細胞増殖活性などを含めた予後の検討が必要と思われる。

なお、本稿の要旨は静岡県外科医会第 204 回集談会（平成 18 年 7 月、静岡）にて発表した。

文 献

- 1) Suzuki H, Ngayo T : Primary tumors of the esophagus other than squamous cell carcinoma : histologic classification and statistic in the surgical and autopsies materials in Japan. *Int Adv Surg Oncol* **3** : 73—109, 1980
- 2) Li TJ, Zhang YX, Wen J et al : Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus with or without adenoid cystic features. *Arch Pathol Lab Med* **128** : 1124—1130, 2004
- 3) Ikeda G, Isaji S, Chandra B et al : Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* **86** : 1396—1405, 1999
- 4) 日本食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約。第 9 版。金原出版、東京、1999
- 5) 日本唾液腺学会編：唾液腺腫瘍アトラス。金原出版、東京、2005、p96—102
- 6) Morisaki Y, Yoshizumi Y, Hiroyasu S et al : Adenoid cystic carcinoma of the esophagus : Report of a case and review of the Japanese literature. *Surg Today* **26** : 1006—1009, 1996
- 7) 小熊将之、渋谷哲男、内山喜一郎ほか：食道原発の早期腺様嚢胞癌の 1 例。日臨外医会誌 **58** : 800—806, 1997
- 8) 田久保海誉：食道の病理。第 2 版。総合医学社、東京、1996、p171—175
- 9) Tsang WYW, Chan JKC, Lee KC et al : Basaloid-squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract and so-called adenoid cystic carcinoma of the oesophagus : the same tumor type? *Histopathology* **19** : 35—46, 1991
- 10) Sarbia M, Verreet P, Bittinger F et al : Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus : diagnosis and prognosis. *Cancer* **79** : 1871—1878, 1997
- 11) Zhang XH, Sun GQ, Zhou XJ et al : Basaloid squamous carcinoma of esophagus : a clinicopathological, immunohistochemical and electron microscopic study of sixteen cases. *World J Gastroenterol* **4** : 397—403, 1998
- 12) 松島伸治、川本雅司、本田二郎ほか：食道腺様嚢胞癌の 1 手術例—本邦および欧米報告 62 例の文献的考察を加えて—。日臨外医会誌 **52** : 1276—1280, 1991
- 13) 植田史朗、原 育史、切石礼次郎ほか：食道腺様嚢胞癌の 1 例。日臨外医会誌 **56** : 1367—1372, 1995
- 14) Spiro RH, Huvos AG, Strong EW : Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* **128** : 512—520, 1974
- 15) Gerdes J, Li L, Schlener C et al : Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* **138** : 867—873, 1991
- 16) Alves FA, Pires FR, de Almeida OP et al : PCNA, Ki-67 and p53 expressions in submandibular salivary gland tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg* **33** : 593—597, 2004
- 17) Beltran D, Faquin WC, Gallagher G et al : Selective immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* **64** : 415—423, 2006
- 18) Gerdes J, Lelle R, Pickartz H et al : Growth fraction in breast cancer determined in site with monoclonal antibody Ki-67. *J Clin Pathol* **39** : 977—980, 1986
- 19) Yonemura Y, Ooyama S, Sugiyama K et al : Growth fraction in gastric carcinomas determined with monoclonal antibody Ki-67. *Cancer* **65** : 1130—1134, 1990
- 20) 小出直彦、二村好憲、小池祥一郎ほか：食道腺様嚢胞癌の 1 例—細胞増殖および細胞死における組織化学的検討を加えて—。日消外会誌 **29** : 70—74, 1996

**A Case of Adenoid Cystic Carcinoma of the Esophagus
—with Reference to Immunohistochemical Study—**

Hiromichi Ishii, Hiroshi Sato, Yasuhiro Tsubosa,

Hiroto Ishiki* and Kimihide Hukakusa*

Division of Esophageal Surgery and Division of Pathology*, Shizuoka Cancer Center Hospital

We report a case of adenoid cystic carcinoma (ACC) of the esophagus determined immunohistochemically. A 51-year-old man with an ulcerative localized esophageal tumor that stained with iodine dyeing was found from the biopsy specimen in preoperative endoscopy to have ACC. He underwent subtotal esophagectomy with two-field lymph node dissection. Histopathologic findings showed pure ACC of the esophagus. Immunohistochemically, tumor cells stained positively for EMA, α SMA, and vimentin, similar to ACC of the salivary gland. Immunohistochemical examination was thus useful in distinguishing between ACC and basaloid squamous carcinoma of the esophagus. This tumor was not biologically aggressive in light of cell proliferation because the MIB-1 labeling index was 5%, similar to ACC of the salivary gland.

Key words : adenoid cystic carcinoma of the esophagus, immunohistochemical study, MIB-1 labeling index

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 547—552, 2007]

Reprint requests : Hiromichi Ishii Division of Esophageal Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital

1007 Shimo-Nagakubo, Sunto-Nagaizumi, 411-8777 JAPAN

Accepted : October 25, 2006