症 例

胃 Malignant Leiomyoblastoma (epithelioid leiomyosarcoma) の 1 例

船橋市立医療センター検査科¹⁾, 同 外科²⁾, 千葉大学医学部附属病院検査部細胞診³⁾,
千葉大学医学部第 2 病理⁴⁾, 日本大学松戸歯学部⁵⁾

加藤 拓¹⁾ 高橋 久雄¹⁾ 佐藤 裕俊²⁾ 武田 敏³⁾
窪沢 仁⁴⁾ 山本 浩嗣⁵⁾

85 歳女性の胃に発生した Malignant leiomyoblastoma の 1 例を経験した。腫瘍は肉眼的に胃噴門部大彎側に位置し、大きさ 6×5×4 cm で、粘膜面に大小 5 個の潰瘍形成を伴う粘膜下腫瘍の形態を示していた。細胞学的に腫瘍細胞は孤立散在性で、小円形～楕円形を示し、核異型は強く、わずかにライトグリーンの細胞質を有する細胞と裸核状の細胞がみられた。組織学的に腫瘍は固有筋層より発生し、充実性配列を示した。108/50 HPF の核分裂像を有し、血管侵襲と粘膜筋板への破壊性浸潤が時にみられた。PAS 染色, グリメリウス染色陰性で、免疫組織化学的には EMA, Keratin, S-100, Desmin 陰性であったが、Vimentin には部分的に陽性像を認めた。電顕的に暗細胞, 明細胞, その中間細胞の 3 type の細胞がみられ、暗細胞には平滑筋細胞由来を示唆する pinocytotic vesicles, basal lamina, hemidesmosome などがわずかに認められた。

Key words : Stomach tumor—Cytology—Malignant leiomyoblastoma (epithelioid leiomyosarcoma)—Case report

I. はじめに

Malignant leiomyoblastoma (epithelioid leiomyosarcoma) of the stomach : A case report

Taku KATO¹⁾, C.T., I.A.C., Hisao TAKAHASHI¹⁾, C.T., Yukitoshi SATO²⁾, M.D., Bin TAKEDA³⁾, M.D., F.I.A.C., Hitoshi KUBOSAWA⁴⁾, M.D., Hirotsugu YAMAMOTO⁵⁾, D.D.S.,

¹⁾Division of Pathology, Clinical Laboratory Funabashi Municipal Medical Center

²⁾Department of Surgery, Funabashi Municipal Medical Center

³⁾Central Laboratory of Cytology, Chiba University Hospital School of Medicine

⁴⁾Second Department of Pathology, Chiba University School of Medicine

⁵⁾Nihon University School of Dentistry at Matsudo

論文別刷請求先 ☎ 273 船橋市金杉 1 の 21 の 1 船橋市立医療センター検査科 加藤 拓

平成元年 12 月 18 日受付

平成 2 年 4 月 13 日受理

Leiomyoblastoma (平滑筋芽細胞腫) は十二指腸, 子宮および後腹膜⁶⁾などにも発生することが報告されているが, しかしその頻度は胃に発生するものが圧倒的に多く, またその大部分は良性である。一方, まれではあるが転移をきたし, 悪性の経過をとることも知られている。

今回われわれは胃に発生し, 悪性と考えられた Leiomyoblastoma の 1 例を経験したので, その細胞所見, 組織所見, 免疫組織化学的所見および超微形態学的所見について報告する。

II. 症 例

患 者 : 85 歳, 女性。

写真1 摘出標本剖面
腫瘍は大彎側にあり、壁外性発育を示す

写真2 捺印細胞所見 (Pap., $\times 400$)
腫瘍細胞は孤立散在性で、核異型を示す小円形細胞よりなる

主 訴: 吐血。

現病歴: 昭和62年4月、自宅にて吐血し救急車にて当センターへ運ばれた。内視鏡を行ったところ、胃噴門部直下に潰瘍を伴う3~4 cm大の粘膜下腫瘍を認め、胃全摘術を施行した。

既往歴: 15歳頃、虫垂炎の手術。65歳、某病院にて肺炎と診断された。85歳、当センターにて白内障の手術。

家族歴: 特記すべきことなし。

生化学的、血清学のおよび腫瘍マーカーのデータに異常値は認められなかった。

手術摘出標本: 腫瘍は胃噴門部大彎側にあり、粘膜下腫瘍の形態を示していた。その大きさは6×5×4 cmで、胃壁外性に2~3 cm突出していた。粘膜面には1 cm大の潰瘍が2個と0.5 cm大の潰瘍を3個認めた。ホルマリン固定後の剖面でみると、腫瘍は境界明瞭、乳白色充実性で部分的に出血を伴っていた(写真1)。

捺印細胞診所見: 腫瘍細胞は結合性を欠き、孤立散

写真3 組織像 (H-E, $\times 400$)
腫瘍細胞は核分裂像が多く、胞体は時に空胞状を示す

在性に認められた。その細胞は小円形~楕円形を呈し、ライトグリーン好染の柔らかく辺縁不整でわずかな細胞質を有する細胞と裸核状の細胞の2種類がみられた。核は偏在性で切れ込みや、ときに二核、奇形核の出現などの異型も強く、また一部では核分裂、核崩壊を示す細胞も認められた。また核自体は非常に柔らかく、部分的に核が引っ張られる核線の所見もみられた。クロマチンは粗大顆粒状で核小体の著明な細胞も認められた(写真2)。May-Giemsa染色でみると細胞質は背景に溶け込むように薄く、Malignant lymphoma, Leukemiaでみられるような塩基性濃染の細胞質は認められなかった。

組織学的所見: 腫瘍は固有筋層より発生し、被膜を形成することなく膨張性に発育していた。細胞密度が高く、また核分裂像の数も多く認められた(写真3)。ときに血管内侵襲像もみられ、一部で粘膜筋板を破って粘膜内へ浸潤する所見も認められた。腫瘍細胞は充実性に配列し、類円形でときに胞体は明るく空胞状を示した。鍍銀染色では細網繊維が個々の腫瘍細胞を取り囲むように存在し、PAS染色、グリメリウス染色、フォンタナ・マッソン染色はいずれも陰性であった。

免疫組織化学的所見: ホルマリン固定、パラフィン包埋後の標本に各一次抗体を用い、peroxidase anti-peroxidase (PAP)法を施行した。使用した一次抗体はepithelial membrane antigen (EMA), keratin, s-100 protein, desmin, vimentin (全てDAKO社製)の計5種類である。腫瘍部はEMA, keratin, s-100 protein, desmin陰性であったが、vimentinは細胞質内に一部陽性所見を認めた(写真4)。

電顕所見: 本腫瘍は主として類円形で、電子密度の高い細胞質を有する暗細胞よりなり、そのところどこ

ろに細胞質の明るい明細胞が介在し、さらに暗細胞と明細胞の一部には hemidesmosome 結合も観察された(写真 6-C). また両細胞の中間型細胞も存在した(写真 5).

暗細胞は不整形核、明瞭な核小体を有し、細胞質にはミトコンドリア、粗面小胞体、リボゾームなどの小器官の発達が比較的良好にみられ、一部では pinocytotic vesicles, basal lamina 構造も散見されたが(写真 6-

写真 4 免疫組織染色 (Vimentin, ×400)
細胞質内に Vimentin 陽性部位をみる

A, B), filament, dense patch などは認められなかった. 明細胞は類円形核を有し、細胞質には少数のミトコンドリア、粗面小胞体の小器官が散在性にみられた. 一方、中間型を示す細胞は粗面小胞体、ミトコンドリアの腫大および空胞化が認められた.

III. 考 察

1960 年 Martin ら¹⁰⁾が 6 例の珍しい胃の筋原性腫瘍を報告し、その 2 年後には Stout¹¹⁾が 2 例の悪性腫瘍を含む 69 例の類似した腫瘍を報告した. これらは「bizarre leiomyoma」と呼ばれたが、のちにこの名称は leiomyoblastoma とされている. Leiomyoblastoma は、その特徴ある組織像から epithelioid leiomyoma あるいは bizarre smooth muscle tumor とも呼ばれている. 本腫瘍は組織学的に生物学的態度を推察することは一般的に困難であり、low grade malignancy あるいは potential malignancy とみなされる場合が多いが、明らかな悪性像を示すものは epithelioid leiomyosarcoma (malignant leiomyoblastoma) と呼ばれている⁴⁾. 腫瘍細胞は円形ないし多

写真 5 腫瘍電顕像 (×2,000)
暗細胞 (D) および明細胞 (C) がみられ、一部には粗面小胞体の腫大、空胞化 (*) を伴う中間型移行像を示す細胞 (↑) も観察される

写真6 腫瘍電顕像 (×10,000)

A : pinocytotic vesicles (Pv), B : basal lamina (Bm)
がみられる

C : 暗細胞と明細胞間に hemidesmosome (Des) 結合を認める

角形で、上皮様にみえるものが主体であるが、ときに紡錘形細胞、印環細胞様のパターンなど多彩な像を示す場合もあり、また glomus 腫瘍や hemangiopericytoma と類似した像を示す症例も報告されている³⁾。

この腫瘍における良悪性の鑑別点についてみてみると、Appleman and Helwig¹⁾は良性のものは胃体部、幽門部の前方に多く、腫瘍は小さく、細胞の多形性は乏しく、核分裂像も少ない(1/50 HPF 以下が大部分を占める)としているのに対し、悪性のものは噴門部に多く、その大きさは6 cm 以上で細胞は密集し、細胞質が乏しく、核分裂像は5/50 HPF 以上認めるとしている。自験例は胃噴門部直下に発生した潰瘍を伴う6×5 cm 大の腫瘍で、細胞学的には強い核異型を示し、細胞質に乏しく小円形～楕円形の細胞が主体を占めていた。組織学的には細胞密度が高く、充実性発育を呈し、核分裂像は200倍10視野にて22個、50視野にて108個も認められた。本症例はAppleman ら¹⁾の悪性基準をすべて満たすものであった。これに加え、腫瘍の粘膜筋板への浸潤と血管侵襲を認め、明らかなリンパ節などへの転移は認められなかったが、Malignant

leiomyoblastoma と診断した。

免疫組織化学的には上皮性マーカーである EMA, keratin が陰性を示し、Desmin 陰性、Vimentin 陽性を示した。平滑筋細胞における Desmin と Vimentin の関係をみてみると、正常胃平滑筋細胞は Desmin 陽性、Vimentin 陰性を示すのに対し、腫瘍化し、悪性化が強くなるに従い本症例と同様 Desmin 陰性、Vimentin 陽性を示す傾向にある⁵⁾。また胎児期平滑筋芽細胞も Desmin 陰性、Vimentin 陽性と同様の所見を呈することは、この腫瘍を考えるうえで非常に興味深い。

電顕的には、以前より平滑筋細胞の特徴に欠けるとされていたが、最近では平滑筋細胞由来を示唆する dense body を伴った filament や surface vesicle, myofilament の存在を認めたとする報告もある^{2,6)}。自験例の電顕所見では平滑筋細胞の特徴とされる pinocytotic vesicles, basal lamina, hemidesmosome を少数ではあるが認めた。またこれらの所見は暗細胞に多くみられ、明細胞にはほとんど認められなかった。この明細胞は細胞内小器官に乏しく、少数のミトコンドリアと粗面小胞体を認めるのみであった。

特に細胞学的にこの腫瘍を観察すると、胃粘膜下よ

り発生した小円形細胞を主体とする腫瘍であるため、当初、平滑筋系腫瘍よりもむしろ Malignant lymphoma や形質細胞腫、Carcinoid 腫瘍などが考えやすいが、ときに紡錘形細胞の出現^{7,9)}や May-Giemsa 染色の所見より血液系腫瘍細胞は否定される。また各種細胞化学および免疫染色を行うことにより非上皮性の筋原性腫瘍であることが示唆されよう。しかし、確定診断とするにはやはり電顕的に詳細に検索し、平滑筋細胞由来を示唆する所見をみつけだすことが必要と思われる。電顕的にみられた暗細胞は細胞学的には、わずかではあるがしっかりした細胞質をもつ細胞なのに対し、明細胞の細胞質は淡く、剥がれやすく、裸核状の細胞像を呈するものと思われた。

IV. 結 語

85 歳、女性の胃固有筋層より発生した Malignant leiomyoblastoma の 1 例を経験したので、細胞学的所見を中心に組織学的所見、超微形態学的所見とともに若干の文献的考察を加え報告した。

Summary

A case of malignant leiomyoblastoma of the stomach in a 85-years-old female is presented. The tumor was located in the submucosal layer on greater curvature, and 6×5×4 cm in size with ulceration. Tumor cells were small, round or oval, cyanophilic or naked, isolated and scattered.

Histology of the tumor showed leiomyoblastoma with frequent mitotic figures, arising from the muscular layer, partly invading blood vessels and destroying lamina muscularis mucosae. Tumor cells were positive for Vimentin, negative for Grimelius, PAS staining, EMA, Keratin, S-100, Desmin by immunohistochemical study.

Electron microscopic finding indicated that the tumor originated in the smooth muscle with pinocytotic vesicles, basal lamina, hemidesmosome in dark cell.

文 献

- 1) Appleman, H.D. and Helwig, E.B.: Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma), *Cancer*, 38 : 708~728, 1976.
- 2) Cornog, J.L.: Gastric leiomyoblastoma. A clinical and Ultrastructural study, *Cancer*, 34 : 711~719, 1974.
- 3) Eimoto, T., et al.: Vascular leiomyoblastoma of the stomach, *Acta Path. Jap.*, 29(2) : 277~288, 1979.
- 4) Enzinger, F.M. and Weiss, S.W.: Epithelioid smooth muscle tumors. In: *Soft Tissue Tumors*, pp. 316~324. C. V. Mosby. Comp., St. Louis, 1983.
- 5) Evans, D.J., et al.: Intermediate filaments in smooth muscle tumors. *J Clin Pathol*, 36 : 57~61, 1983.
- 6) Hadju, S.I., et al.: Light and electron microscopic study of a gastric leiomyoblastoma, *Arch. Pathol.*, 93 : 36~41, 1972.
- 7) 小林陽子・他: 7 才女児に発生した胃平滑筋芽細胞腫の 1 例, *日臨細胞誌*, 25(2) : 320, 1986.
- 8) Konishi, I., et al.: Leiomyoblastoma (Epithelioid leiomyosarcoma) of the Pelvic Retroperitoneum: An Immunohistochemical and Ultrastructural study, *J. Clin. Electron Microscopy*, 21(1) : 11~19, 1988.
- 9) 工藤浩史・他: 術前の穿刺吸収細胞診が有用であった残胃平滑筋芽細胞腫の 1 例, *日臨細胞誌*, 28(5) : 709, 1989.
- 10) Martin, J.F., et al.: Tumeurs myoïdes intra-murales de l'estomac. Considerations microscopiques a propos de 6 cas. *Annales Anatomie Pathologique*, 5 : 484~497, 1960.
- 11) Stout, A.P.: Bizarre smooth muscle Tumor of the stomach, *Cancer*, 15 : 400~409, 1960.