症 例

耳下腺原発の真の悪性混合腫瘍の1例

——擦過細胞像——

玉野市立玉野市民病院病理科¹⁾, 同 外科²⁾土居 信義¹⁾ 森本 敏子¹⁾ 三宅麻理子¹⁾ 河口 幸博¹⁾
原 浩平²⁾

耳下腺原発の真の悪性混合腫瘍を経験したので報告する。

症例は71歳の男性で、約30年程前から存在していた右耳下腺腫瘍が、最近急に増大してきた。昭和63年9月に摘出術が行われ、摘出腫瘍(5×3×3 cm)内に癌腫と肉腫が同時に認められた。癌腫は腺腔形成のみられる腺癌で、肉腫は主に軟骨肉腫から成り、一部に骨肉腫像がみられた。さらに、良性多形腺腫の残存を思わせる粘液状基質をごく一部に認めた。腫瘍断面の擦過細胞像でも、重積性があり腺癌を思わせる細胞集塊とともに、異型性の強い細胞が無血管、粘液状基質中のlacuna内に散見され、軟骨肉腫細胞と思われた。これらの所見や臨床経過とから、自験例は多形腺腫から発生した真の悪性混合腫瘍と考えられる。

なお、本腫瘍の組織発生に多形腺腫内の筋上皮細胞の役割が重要視されているが、自験例でも電顕的に形質細胞型筋上皮細胞を肉腫部においても認めた。

Key words : Parotid gland—Cytology—True malignant mixed tumor—Pleomorphic adenoma

I. はじめに

唾液腺の悪性混合腫瘍は、現在ではおおむね次の3型に分類されている^{1,2)}。1) 多形腺腫内癌腫、2) 真の悪性混合腫瘍、3) 転移性混合腫瘍、このなかで1)の多形腺腫内癌腫が唾液腺悪性混合腫瘍の約90%を占めている¹⁾。今回われわれは、原発巣に癌腫と肉腫

を同時に認め、わずかではあるが良性多形腺腫様の像を一部に確認し得た、真の悪性混合腫瘍を経験したので、擦過細胞像に加え、免疫組織化学的検索結果や電顕的観察像を併せ報告する。

II. 症 例

症例は71歳男性で、約30年前より右の耳下腺領域の腫脹に気付いていたが、痛みなどの自覚症状がないため放置していた。昭和63年3月頃より腫瘍は急速に増大し始め、痛みも出現したので近医を受診したが、手術不能といわれ、当院外科に来院した。腫瘍は5×5 cmの大きさで硬く、皮膚および深部にともに固定されていた。9月6日に腫瘍摘出術が施行された。迅速診断で悪性の診断がなされたが、本人の希望により、右耳下腺浅葉を含めた腫瘍摘出術にとどめた。9月20日に本人の了解を得て、残存耳下腺の摘出およ

Cytological features of a case of true malignant mixed tumor of the parotid gland

Nobuyoshi DOI¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiko MORIMOTO¹⁾, M.T., Mariko MIYAKE¹⁾, M.T., Yukihiro KAWAGUCHI¹⁾, M.D., Kohhei HARA²⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Tamano Municipal Hospital

論文別刷請求先：〒706 岡山県玉野市宇野2の3の1 玉野市立玉野市民病院病理科 土居信義

平成4年8月26日受付

平成4年10月30日受理

写真1 結合組織の増生を伴い、腺腔形成の明らかな腺癌像 (H-E 染色, ×200)

写真3 異型性を示す腫瘍細胞が、軟骨基質の lacunae 内に存在し、軟骨肉腫の像を示す (H-E 染色, ×200)

写真2 良性多形腺腫の残存を思わせる粘液状基質。小型で異型性の弱い腫瘍細胞が散在 (H-E 染色, ×200)

写真4 類骨の形成があり、骨肉腫像を示す (H-E 染色, ×200)

び所属リンパ節の郭清などの根治手術が行われた。その後、経過は良好であったが、12月に入り右耳下腺部が急速に腫大し、再発が疑われたので、川崎医大放射線科に転院し、放射線療法や温熱療法が施行された³⁾。右耳下腺部の腫瘍は石灰化を伴って縮小し、顔面神経麻痺はなかった。平成1年9月転移巣と思われる腫瘍陰影が胸部X線で肺野に数個認められた。全身状態は次第に悪化し、平成2年5月に呼吸困難をきたして死亡した(手術後1年8ヵ月)。

初回摘出材料：腫瘍は5×3×3cmの大きさで、硬く、不整形を示していた。断面では、境界は比較的明瞭だが、皮下脂肪組織や皮膚に浸潤していた。腫瘍の大部分は充実性で灰黄白色調を示していたが、壊死のため一部に小嚢胞が形成されていた。

組織所見：組織像は多彩で、壊死や硝子化結合組織の増生がみられ、腫瘍の中心寄りには主に癌腫があり、肉眼的に浸潤している部には肉腫成分が認められた。癌腫は大型の癌細胞が腺腔や篩状構造を形成したり、シート状または小泡巣状に増殖していた(写真1)。腺腔内面および少数ではあるが細胞質内に、pH 2.5

のアルシアンブルーで陽性に染まる粘液を認めた。充実性胞巣部では明らかな角化はなかった。肉腫部では、良性の多形腺腫でみられる粘液状の基質を一部に認めたが(写真2)、大部分は異型性の強い軟骨細胞の増殖および類骨形成を伴い異型性のみられる骨芽細胞や破骨細胞の増殖がみられ、軟骨肉腫ならびに骨肉腫の像を示した(写真3, 4)。癌腫と肉腫成分は部分的には混在していたが、おのおのの分布は比較的境界が明瞭であった。混在している部では、癌細胞と肉腫細胞との間に紡錘形ないし類円形の細胞が介在していた。

擦過細胞所見：壊死物質を背景に、さまざまな異型細胞が出現していた。上皮成分と思われる細胞は、大型でシート状または孤立散在性に出現していた。細胞質は厚いものもみられるが、全般的に薄くレース状を呈し、一部の細胞質内に粘液空胞様構造を認めた。核は類円形ないし楕円形で、核クロマチンは細顆粒状で増量していた。核縁はやや不整で、不規則肥厚がみられ、核小体は小さいが目立ち、1~数個認められた(写真5)。少数だが癌真珠様の配列を示す細胞集塊もみられた。これらとは別に、ライトグリーンに淡染し

写真 5 核大小不同を示す上皮性腫瘍細胞塊で軽度の重積性を示す。一部の細胞質に粘液空胞様構造を認める (Pap. 染色, $\times 400$)

写真 6 軟骨基質の lacuna 内 (矢印) に存在する腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 400$)

写真 7 類骨基質を思わせる線維状の構造 (矢印) (Pap. 染色, $\times 400$)

写真 8 破骨細胞様細胞および2核の多態性に富む腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 400$)

写真 9 細胞質に tonofilament (細い矢印) を持ち、腺腔面に微絨毛様突起を出す細胞。細胞間は desmosome (太い矢印) で結合 ($\times 13,000$)

写真 10 細線維基質に囲まれた類円形腫瘍細胞。細小器官に富み、軟骨肉腫細胞を思わせる (×6,000)

写真 11 細胞質に塊状の微細線維を持つ形質細胞型筋上皮細胞類似の腫瘍細胞 (×6,000)

透明感のある基質中に、類円形の腫瘍細胞が散在し軟骨肉腫様の像を示した(写真6)。腫瘍細胞は類円形～楕円形の核を持ち、クロマチンは細顆粒状で核縁の肥厚はなく、細胞質は明るく抜けていた。少数ではあるがライトグリーンに濃染する線維状の基質もあり、

類骨組織を思わせた(写真7)。多核の破骨細胞様細胞や多態性に富む巨細胞(写真8)とともに、明らかな基質を伴わない類円形の細胞も散見された。

電顕所見：光顕と同様に種々の細胞を認めた。数個の細胞が密接に配列し、細胞質内に分泌顆粒を持ち、

表 1 免疫組織化学的検索

	癌腫細胞	紡錘, 類円形細胞	肉腫細胞
GFAP	—	—	—
Desmin	—	—	—
Vimentin	—	+	+
CEA	+	—	—
S 100	+	+	+
EMA	+	+	+
Cytokeratin(高分子量)	—	—	—
Cytokeratin(低分子量)	+	—	—

注：—：陰性　＋：弱陽性　＋：陽性

細胞膜に微絨毛の形成を伴う腺癌細胞や細胞質内に少数の tonofilament を持ち、同じ細胞膜の一側ではデスモゾームの発達、他側では微絨毛様突起が存在する中間細胞的性格を示す細胞も認められた（写真 9）。密な膠原線維に取り囲まれ、散在性に分布する不整形細胞は、細胞質に多くの粗面小胞体を持ち、軟骨肉腫または骨肉腫細胞に相当するものと思われた（写真 10）。この種の細胞が数個接する部では、細胞間は少数のデスモゾームで結合していた。また、肉腫部においても、細胞質に中間フィラメントが集合性に存在する質細胞型筋上皮細胞を孤立性に、または疎に結合する腫瘍細胞塊中に散在性に認めた（写真 11）。

免疫組織化学的所見：Avitin-Biotin 法により Dako 社の抗体を用い、Grial fibrillary acidic protein（以下 GFAP）、Desmin、Vimentin、Carcino-embryonic antigen（以下 CEA）、S-100 蛋白、Epithelial membrane antigen（以下 EMA）、Cytokeratin（高分子量）、Cytokeratin（低分子量 40 KD）の各免疫染色を行った。癌腫成分は CEA、Cytokeratin（低分子量）が陽性で、肉腫成分は Vimentin が陽性だった。S-100 蛋白および EMA はすべての細胞が弱陽性を示した（表 1）。

根治手術材料：深葉に接した部分に肉腫成分の残存を認めた。外頸静脈に沿うリンパ節には癌腫と肉腫成分のべつべつの転移がみられた。

主な剖検所見：局所再発部では硝子化結合組織中に壊死巣が拡がり、残存腫瘍はほぼ肉腫の像を示した。遠隔転移は肺にのみ認め、最大のものは 5×4×4 cm で中心部は壊死に陥り、空洞を形成していた。転移巣の中心部には軟骨肉腫および骨肉腫の像がみられ、周辺部では腺癌様の像を認めた。

III. 考 案

唾液腺の悪性混合腫瘍は、現在ではおおむね 3 型に分類され^{1,2)}、大多数は多形腺腫内癌腫である¹⁾。自験例は原発巣に明らかな癌腫成分である腺癌と軟骨肉腫および骨肉腫の肉腫成分の混在を認め、わずかではあるが良性の多形腺腫の粘液状基質を確認した。さらに転移巣にも癌腫成分と肉腫成分がみられた。これらのことと、臨床経過を併せ考えると、本腫瘍は良性多形腺腫から発生した真の悪性混合腫瘍と診断される。

真の悪性混合腫瘍の報告例はきわめて少なく、今まで文献的には自験例を入れ 14 報告 33 例に過ぎない⁴⁻¹⁷⁾（表 2）。これらの報告例を臨床病理学的に検討すると、平均年齢は 58 歳、男性 12 例、女性 14 例で、好発部位は耳下腺が最も多く 20 例、顎下腺や小唾液腺はそれぞれ 5 例ずつである。組織学的に癌腫は腺癌が多く 26 例で、肉腫成分としては軟骨肉腫 18 例、軟骨肉腫と骨肉腫や線維肉腫などとの混在する例が 8 例である。予後は不良で 16 例が死亡し、生存は 13 例あるが、大部分に再発を認めている。

近年の穿刺細胞診の発達に伴い、唾液腺領域においても細胞診による診断が積極的に取り入れられようとしている¹⁸⁾。しかし、本腫瘍の細胞診による観察報告例は今までにない。自験例では擦過による剥離細胞は大部分腺癌からで、肉腫細胞は少なかった。この原因は両成分が比較的分かれて存在しており、擦過する部位により、出現する細胞がかなり異なること、さらに肉腫細胞は剥離し難いことなどが考えられる。もし自験例で穿刺吸引細胞診が術前に行われても、両成分を含めての材料採取は困難と思われる。しかし、本腫瘍の肉腫成分は軟骨肉腫が多く、粘液状でアルシアンブルー陽性、かつ血管を欠くなどの基質的特徴的所見と lacuna を思わせる腫瘍細胞周囲の明るい抜けなどの所見から、分化がよければ肉腫としては比較的診断しやすい¹⁹⁾。多形腺腫の悪性化が考えられるときは、本腫瘍の存在を念頭に入れ、角度を変えて数回穿刺して得られた検体を詳細に検索すれば、細胞診による診断も可能と思われる。

組織発生としては良性の多形腺腫と同様、癌腫および肉腫成分は上皮成分に由来すると考えられ、特に筋上皮細胞の役割が重要視されている^{1,10)}。ほかの唾液腺腫瘍にみられる筋上皮細胞は、形態学および免疫組織化学的に軟骨粘液型、紡錘型、硝子または形質細

表 2 報告例のまとめ

報 告 者	報告年	年齢	性	発生部位	診断までの期間	癌腫成分	肉腫成分	良性多 形腺腫	転帰
Kirklin ⁴⁾ 4 例	1951	x	x	耳下腺 4		adeno 3 sq 1	stromal 4 cell	x	死亡 3 19 年生存 1
King ⁵⁾	1967	66	F	咽喉	6 M	adeno+undiff	osteo+fibro	x	x
Jacobson ⁶⁾	1973	47	F	耳下腺	転移巣が先	malignant epithelium	myxochon droid	+	転移あり 2 年生存
Tortoledo ⁷⁾ 3 例	1984	x	x	x	x	ductal	chondro	x	死亡
Chen ⁸⁾	1984	59	F	耳下腺	3 M	adeno+sq	osteo	—	死亡
Huntington ⁹⁾	1985	57	M	耳下腺	転移巣が先	malignant epithelium	chondro	—	x
Hellquist ¹⁰⁾	1986	55 64	F M	口蓋 口蓋	30 年 36 年	ductal ductal	chondro chondro	+	1 年健在 数ヵ月健在
Stephen ¹¹⁾ 12 例	1986	平均 F : M 55 歳 2 : 1		耳下腺 9 顎下腺 2 口蓋 1	x	ductal 9 ductal+undiff 2 ductal+sq 1	chondro 10 fibro 2	6 例+	死亡 6 例 生存 6 例
Garner ¹²⁾	1989	57 59	F F	耳下腺 顎下腺	8 M x	adeno undiff	chondro+osteo chondro	+	死亡 死亡
Dardick ¹³⁾	1989	69	M	耳下腺	25~30 年	adeno	chondro	x	7 年健在
Yamashita ¹⁴⁾	1990	52	M	顎下腺	40 年	adeno	osteo+chondro +fibro	+	5 月健在
Takata ¹⁵⁾	1990	79	M	舌	3 ヲ月	solid basal cell	chondro+myxo +fibro	—	x
Talmi ¹⁶⁾	1990	76	M	耳下腺	1 年	ductal	fibro	—	11 月健在
Suzuki ¹⁷⁾	1990	45	M	顎下腺	14 年	undiff	chondro+osteo	x	x
自験例	1991	71	M	耳下腺	30 年	adeno	chondro+osteo	+	死亡

注：x：記載なし，adeno：adenocarcinoma，sq：squamous cell carcinoma，ductal：ductal carcinoma，solid：solid carcinoma，undiff：undifferentiated carcinoma，chondro：chondrosarcoma，osteo：osteosarcoma，fibro：fibrosarcoma

胞型，および上皮型の 4 型に分類されている²⁰⁾。自験例では肉腫部においても形質細胞型筋上皮細胞を確認し，さらに免疫組織化学的にも従来の報告例と近い結果が得られ¹⁷⁾，この説を支持するものと思われる。一方，ほかの臓器ではあるが，Tsao ら²¹⁾は化学的処理をしたラット培養肝細胞を用いた実験の肝癌発生において，同一腫瘍内に肝細胞癌と肉腫の併発を認め，この化学的処理をした肝細胞は，多分化能を持つ芽細胞であるとしている。本腫瘍の組織発生に多形腺腫内の導管様上皮に多分化能を求めるか，筋上皮細胞が肉腫成分発生の主役を成しているか今後の研究に待ちたい。

なお，本論文の要旨は，第 80 回日本病理学会総会および第 32 回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

A case of true malignant mixed tumor of the right parotid gland is reported. The parotid tumor had started to grow rapidly after an approximately 30-year quiescent period.

Surgical resection was performed in September 1988. The resected tumor, measuring 5×3×3 cm, contained both carcinomatous and sarcomatous elements, the former consisting of tubular adenocarcinoma, the latter of chondrosarcoma with osteosarcoma. A myxoid matrix, a remnant of pleomorphic adenoma, could be also identified. Scratch cytology of the tumor revealed that both elements were clusters of atypical epithelial cells and atypical round cells in the lacunae within the avascular and myxoid matrix.

It is assumed from these clinical, histological, and cytological findings that the tumor was derived from a pre-existing pleomorphic adenoma. As to the histogenesis of the true malignant mixed tumor, it has been thought that both carcinomatous and sarcomatous elements might originate from myoepithelial cells. In the present case, plasmacytoid myoepithelial cells containing many cytoplasmic filaments were ultrastructurally identified within the sarcomatous area.

文 献

- 1) Ellis, G.L., Gnepp, D.R.: Pathology of the head and neck, pp 585~661, Churchill Livingstone, New York,

- Edinburg, London, Melbourne, 1988.
- 2) 長尾一孝：唾液腺腫瘍の鑑別診断(6), 病理と臨床, 5 : 573~580, 1987.
 - 3) 亀井 健・他：温熱併用放射線療法が有効であった耳下腺 true malignant pleomorphic adenoma の1例, 癌の臨床, 37 : 150~154, 1991.
 - 4) Kirklin, J.W., et al. : Parotid tumors Histopathology, clinical behavior, and end results Surg. Gynecol. Obstet., 92 : 721~733, 1951.
 - 5) King, O.H.Jr. : Carcinosarcoma of accessory salivary gland : First report of a case, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 23 : 651~659, 1967.
 - 6) Jacobson, E.S., et al. : Malignant mixed tumor of parotid gland with a solitary metastasis to the radius, J. Oral Surgery, 31 : 539~542, 1973.
 - 7) Tortoledo, M.E., et al. : Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors, Arch. Otolaryngol., 110 : 172~176, 1984.
 - 8) Chen, K.T.K., et al. : Carcinosarcoma of the salivary gland, Am. J. Otolaryngol., 5 : 415~417, 1984.
 - 9) Huntington, H.W., Dardick, I. : Intracranial metastasis from a malignant mixed tumor of parotid salivary gland, Ultrastruct. Pathol., 9 : 169~173, 1985.
 - 10) Hellquist, H., Michaels, L. : Malignant mixed tumor A salivary gland tumor showing both carcinomatous and sarcomatous features, Virchow Arch. (Pathol. Anat.), 409 : 93~103, 1986.
 - 11) Stephen, J., et al. : True malignant mixed tumors (carcinosarcoma) of salivary glands, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 61 : 597~602, 1986.
 - 12) Garner, S.L., et al. : Salivary gland carcinosarcoma : True malignant mixed tumor, Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 98 : 611~614, 1989.
 - 13) Dardick, I., et al. : Ultrastructural contributions to the study of morphological differentiation in malignant mixed (pleomorphic) tumors of salivary gland, Head & Neck, 11 : 5~21, 1989.
 - 14) Yamashita, T., et al. : True malignant mixed tumor of the submandibular gland, Acta Pathol. Jpn., 40 : 137~142, 1990.
 - 15) Takata, T., et al. : Ultrastructural and immunohistochemical observations of a true malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of the tongue, J. Oral Pathol. Med., 19 : 261~265, 1990.
 - 16) Talmi, Y.P., et al. : View from beneath : Pathology in focus True malignant mixed tumour of the parotid gland, J. Laryngol. Otol., 104 : 360~361, 1990.
 - 17) Suzuki, J., et al. : Carcinosarcoma of the submandibular gland : An autopsy case, Acta Pathol. Jpn., 40 : 827~831, 1990.
 - 18) 林崎勝武・他：唾液腺腫瘍, 耳喉頭頸, 64 : 265~269, 1992.
 - 19) Hajdu, S.I., Hajdu, E.O. : Cytopathology of soft tissue and bone tumors, pp 188~225, Karger, Basel, München, Paris, London, New York, New Delhi, Singapore, Tokyo, Sydney, 1989.
 - 20) Martinez-Madrigal, F., Micheau, C. : Histology for pathologist, pp 457~478, Raven Press, New York, 1991.
 - 21) Tsao, M.-S., Grisham, J.W. : Hepatocarcinomas, cholangiocarcinomas, and hepatoblastomas produced by chemically transformed cultured rat liver epithelial cells, Am. J. Pathol., 127 : 168~181, 1987.