症 例

腹腔原発の Desmoplastic small cell tumor の 1 例

東邦大学佐倉病院 病院病理部¹⁾, 同 外科²⁾

小林 貴代¹⁾ 山口みはる¹⁾ 阿部 淳¹⁾ 戸羽美佐子¹⁾
北村 真¹⁾ 蛭田 啓之¹⁾ 亀田 典章¹⁾ 山口 宗之²⁾

腹腔内に発生した desmoplastic small cell tumor を経験し, 細胞学的, 組織学的所見に免疫組織化学的, 電顕的検索結果および文献の考察を加えて報告した。

症例は 17 歳, 男性。試験開腹時の腹水細胞診では, 多数の腫瘍細胞が集塊状に認められた。核は小型でくびれが目立ち, クロマチンは増量し明瞭な核小体を有していた。細胞質は一般に乏しいが, 一部の細胞の細胞質にはライトグリーン好染性の封入体様構造物が認められた。組織学的には小型類円形細胞が線維性結合組織で隔てられ, 一見, 小細胞癌の転移と見誤るような胞巣形成性の増殖を示していた。免疫組織化学的には腫瘍細胞は vimentin, NSE, desmin, cytokeratin, EMA などに陽性であった。細胞質内にドット状に染まる desmin 陽性物質は電顕における中間径フィラメントの集塊に一致するものであり, 細胞診断学的にもっとも有用な所見と考えられた。

Key words: Desmoplastic small cell tumor—Cytology—Case report

I. はじめに

desmoplastic small cell tumor (以下 DSCT) は若年者の胸腔および腹腔内に好発するきわめてまれな小円形細胞肉腫のひとつである。1989 年にはじめて Gerald & Rosai¹⁾ によって提唱された新しい疾患概念であり, まれなことに加え, 本疾患の存在が広く知られていないこともあり, 詳細な細胞病理学的報告は少ない。

今回, われわれは腹水中に腫瘍細胞が出現し, 剖検

によって確定診断が得られた DSCT の 1 例を経験したので, その細胞学的特徴を中心に組織所見, 電顕所見を併せて報告した。

II. 症 例

患 者: 17 歳, 男性

主 訴: 腹部痛および腹部膨満感

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成 5 年 11 月, 左側腹部痛と腹部膨満感が出現し近医を受診した。諸検査にて軽度肝機能の低下はあるものの, 他に著変は認められず内服治療を受けていた。翌年 1 月, 急激な腹部膨隆と膨満感が出現し, 同医での検査の結果, 腹部に巨大腫瘍が認められ当院外科紹介となった (写真 1)。血液生化学的には CRP, LDH が上昇し, 腫瘍マーカーとしては NSE が軽度上昇していた。腹部レントゲンでは小腸および S 状結腸, 直腸に腫瘍による壁外圧迫像が認められた。確定診断のために試験開腹が行われた

A case of Intra-abdominal desmoplastic small cell tumor
Takayo KOBAYASHI¹⁾, C.T., I.A.C., Miharu YAMAGUCHI¹⁾, C.T., I.A.C., Atsushi ABE¹⁾, M.T., Misako TOBA¹⁾, M.T., Makoto KITAMURA¹⁾, M.T., Nobuyuki HIRUTA¹⁾, M.D., Noriaki KAMEDA¹⁾, M.D., Muneyuki YAMAGUCHI²⁾, M.D.

¹⁾ Department of Pathology, ²⁾ Department of Surgery, Toho University Sakura Hospital

論文別刷請求先 ☎ 285 佐倉市下志津 564 の 1 東邦大学佐倉病院 病院病理部 小林貴代

平成 9 年 1 月 22 日受付

平成 9 年 4 月 11 日受理

写真 1 腹部 CT 写真。腹腔内に巨大腫瘍が認められ、腹壁への浸潤も示している

写真 2 剖検時腫瘍肉眼所見。腫瘍は腸管を巻き込み、一塊となっている

写真 3 左：強い結合性を有する腫瘍細胞集塊を認める (Pap. 染色, $\times 40$)、右：小型腫瘍細胞の核は不整形で明瞭な核小体を有する。細胞質には LG 好染性の封入体様構造物 (矢頭) を認める (Pap. 染色, $\times 100$)

写真 4 一定方向に流れを持つ間質細胞集塊と孤立散在性の小型腫瘍細胞を認める (Pap. 染色, $\times 40$)

が、腫瘍は後腹膜から大網にかけて一塊となり、摘出は不可能な状態であった。化学療法を施行するも効果なく、初診から 4 ヶ月後癌性腹膜炎にて死亡した。剖検は死後 3 時間で行われた。腹部は著明に膨隆突出し、腹壁静脈の怒張がみられた。腫瘍は腹腔内に充満し腸管を巻き込むように増殖していた (写真 2)。

III. 細胞所見

試験開腹時の腹水細胞診では、小型腫瘍細胞の多くが集塊状に認められた。細胞質はライトグリーン (LG) 淡染性で乏しく、一部の細胞では細胞質内に LG 好染性の封入体様構造物が認められた。核にはくびれが目立ち、核縁は薄く、クロマチンは細顆粒状に増量していた。1~2 個の明瞭な核小体も認められた

(写真 3)。

剖検時の腫瘍穿刺吸引細胞診標本では、壊死物質を背景に前述した小円形細胞のほか、一定方向に流れをもつ間質細胞集塊や孤立散在性の紡錘形細胞などが認められた。小円形細胞の細胞所見は腹水中のものと同様であったが、集塊形成傾向は乏しかった (写真 4)。両標本ともパパニコロウ染色脱色後の免疫染色にて、封入体様構造物に一致してドット状を呈する desmin 陽性所見が得られた (写真 5)。その他、vimentin と EMA が陽性であり、NSE も弱陽性であった。

IV. 病理組織学的所見

小型の多角形~類円形細胞が大小の充実性胞巣を形成しながら増殖し、胞巣間には線維性隔壁を形成するように紡錘形細胞と膠原線維が増生していた。細胞質は乏しく、核にはクロマチンの細顆粒状増量と明瞭な

写真5 Desmin染色にてドット状の陽性所見(矢頭)を認める(Desmin, $\times 100$)

写真6 左:線維性組織に隔てられ、腫瘍細胞は胞巣状に増殖している(H-E, $\times 10$), 右:腫瘍細胞の細胞質は乏しく、核には明瞭な核小体を見る(H-E, $\times 40$)

核小体が認められた。また、核は中心性あるいは偏在性にみられ、後者では細胞質内に好酸性封入体様構造物が認められた(写真6)。免疫組織化学的には vimentin, NSE, desmin, cytokeratinが陽性, neurofilament が弱陽性所見を示した。特に desmin 染色では細胞質内封入体様構造物に一致したドット状の陽性所見が認められた(写真7)。電顕的には細胞質内の小器官の発達は不良であったが、封入体様構造物に相当する中間径フィラメントの集塊は多数の細胞に認められた。細胞間には接着装置が認められ、一部の細胞は少数の細胞突起を有していた(写真8)。間質の紡錘形細胞は線維芽細胞ないしは筋線維芽細胞の性格を

写真7 Desmin染色で封入体様構造物に一致してドット状の陽性所見を認める(Desmin, $\times 40$)

写真8 電子顕微鏡像。封入体様構造物に相当する中間径フィラメントの集塊と、多数の細胞間接着装置(inset)を認める($\times 15000$, inset $\times 27000$)

有していた。

V. 考 察

DSCT は若年者の腹腔および胸腔に発生し、原発巣と考えられる限局性腫瘍は認められず、肉眼的には悪性中皮腫に類似した発育形態を示すきわめてまれな腫瘍である。組織学的には腫瘍細胞が大小の充実性胞巣を形成しながら増殖し、一見、癌腫の転移を思わせる像を示すことが特徴的である。初期の報告^{2,3)}では腹腔内発生例が多いことから intra-abdominal DSCT と呼ばれたものが多い。

DSCT の文献報告は現在までに約 80 例¹⁻⁸⁾あり、これらをまとめると、腹腔内：胸腔内=74：6 で圧倒的に腹腔発生が多く、患者の診断時の年齢は 6 歳～52 歳で、平均年齢は 21 歳と若年層に好発している。性差は男：女=3：1 と男性に多い。腫瘍の全摘は困難で、化学療法も期待できないものが多い。多くの患者は 1 年前後で死亡しており、悪性度の高い腫瘍といえる。

細胞診断学的には 10 例^{4,5)}の報告がみられ、それらの細胞所見はみなほぼ一致している。すなわち腫瘍細胞は小型で細胞質が乏しく、核は楕円形～不整形で細顆粒状のクロマチンが均等に分布し、核小体は目立たない例が多い。

肉眼的には腹膜表面、大網、骨盤腔、腸間膜、後腹膜などの腹腔内のあらゆる場所に多結節性に認められ、悪性中皮腫にきわめて類似した発育パターンを呈している。組織学的には小型類円形の腫瘍細胞が線維性 (desmoplastic) の間質によって隔てられ、大小の胞巣形成性かつ浸潤性の増殖を特徴としている。

細胞所見を採取検体別にみると、胸水中の細胞像を報告した Bian ら⁴⁾は、腫瘍細胞は結合性の強い集塊で出現し、small cell carcinoma に類似した核の molding 像が認められたと述べている。また、FNA 像の報告をしている El-Kattan ら⁵⁾は、多くの腫瘍細胞は孤立散在性にみられ、ゆるく結合した集塊も混在するがロゼット形成は認めなかったとしている。これらの両細胞像は自験例にも一致する所見であった。

われわれの症例における診断過程を振り返ってみると、試験開腹時の腹水細胞診では、上皮性結合を思わせる集塊の存在から、年齢的に疑問を感じ、また、原発巣を推定し得ぬまま小細胞癌の転移を考えた。しかし、核のくびれや核縁の薄さ、明瞭な核小体、微細な

クロマチンなどの柔らかい核所見は癌細胞よりも非上皮性腫瘍を考えるべきものであった。剖検時の穿刺吸引細胞標本では、細胞質内の PAS 染色陰性の封入体様構造物や細胞質の乏しさから malignant rhabdoid tumor (以下 MRT) を考えた。しかし、MRT の細胞所見は比較的均一な腫瘍細胞であると報告⁹⁾されている。また、DSCT の推定に重要な所見のひとつである細胞結合性が減弱傾向にあったことが組織型の推定をより困難にしていたが、小円形腫瘍細胞のみならず線維芽細胞様の紡錘形細胞や、密な間質集塊などの背景所見にも着目し、また desmin 染色ではドット状の陽性所見が得られることなどの知識をもっておれば、組織型の推定は可能と思われた。小円形細胞性腫瘍の組織型推定には、パパニコロウ染色細胞所見に加え、特殊染色、免疫学的染色所見が重要であり、細胞診においても積極的に免疫染色を行う必要性が強く感じられた。

細胞学的に鑑別すべき疾患として神経芽細胞腫、primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET)、Ewing 肉腫、MRT、胎児性横紋筋肉腫 (以下 RMS) などがあげられる。DSCT 同様に封入体様構造物を有する腫瘍として MRT、RMS がある。MRT に出現する rhabdoid cell と DSCT の封入体様構造物を有する細胞とは非常に類似しているものの、DSCT は腹水中で強い結合性を示すのに対し、MRT ではほとんどが孤立散在性に出現し、細胞結合性の有無が重要な鑑別点の一つになると思われた。Gerald ら¹⁾、Asano ら⁶⁾、布山ら⁷⁾は DSCT にも rhabdoid cell が出現することを報告している。この rhabdoid cell はさまざまな腫瘍に出現するとされており、最近では MRT は一つの疾患単位というより、形態学的に未分化な細胞がとりうる共通した表現型の一つであろうと考えられている¹⁰⁾。しかし、DSCT は封入体様構造物がドット状に desmin 陽性となる点が MRT との鑑別に重要と思われた。RMS における rhabdomyoblast は DSCT に比べ明らかに大きく、細胞質も広く厚い傾向にある。腹水中には孤立散在性に出現し、細胞質が PAS 染色や desmin 染色でびまん性に陽性となることも鑑別点になる。神経芽細胞腫は結合性が弱い傾向にあり、desmin 陰性の点で鑑別は可能と思われた。PNET は核が中心に位置し、細胞質は乏しいが線維性突起を有し、結合性は弱く孤立散在性に出現する傾向にある。Ewing 肉腫も核は中心に存在し、PAS 染色陽性の細胞質内顆粒が見出されることが多

い。これら近縁2疾患は免疫染色にて desmin および cytokeratin が陰性, O 13 が陽性所見を示すことなどから鑑別される。

DSCT は免疫組織化学的に上皮性, 間葉系, 神経系の3種のマーカーの発現がみられることが特徴とされており¹⁻⁶⁾, 自験例においても同様の結果が得られた。DSCT の細胞起源は現在のところ不明であるが, 悪性中皮腫と同様な発育像を示すこと, 悪性中皮腫でも3種マーカーの発現がみられることなどから, 同一細胞に由来するものではないかとしている報告も存在する¹¹⁾。独立疾患として発表された当初, 報告例のすべてが腹腔内発生であったため, 胸腔内に発生しない点が中皮との関連性を否定する理由のひとつとされていた³⁾。しかし, 胸腔内発生例の出現により中皮に関係した腫瘍である可能性が高いとされ, 文献的にはDSCT は多分化能をもった腹膜由来の芽細胞腫 (blastoma) の一種ではないかと考えているものが多い²⁻⁵⁾。一方, Asano ら⁶⁾は神経系マーカーが発現すること, 電子顕微鏡的に dense core granules が見出されたこと, 神経芽細胞腫や PNET に高頻度に見られる N-myc 遺伝子の増幅などの所見があることから, 神経系細胞に由来する腫瘍ではないかと考えている。

近年, 遺伝子解析の普及に伴い遺伝子異常の報告が増加している。Parkash ら⁸⁾は過去9例の報告をまとめ, t (11; 22) (p 13; q 11 or q 12) がDSCT に特異的ではないかと述べている。残念ながら自験例では遺伝子解析は行われていないが, 今後は発生源の解明のみならず治療法確立のためにも遺伝子レベルでの検索が必要であろう。

若年者の腹腔あるいは胸腔内に悪性腫瘍が発生すること自体まれであるが, なかでもDSCT はとりわけまれな存在である。しかし, 若年者の腹水あるいは胸水が細胞診検体として提出された時に, 鑑別診断として忘れてはならない腫瘍の一つと考えられる。最終的な診断は臨床所見, 組織所見, 免疫組織化学的所見などを加えて, 総合的に下されるべきであるが, 細胞診標本でも見出し得る desmin 陽性の封入体様構造物は, 非常に有力な診断根拠になるものと考えられる。

稿を終えるにあたり, 電顕標本作製にご協力頂いた本学第1病理学教室下関敏江技師に深謝いたします。

本論文の要旨は第37回日本臨床細胞学会総会 (1996年, 岩手) にて報告した。

Summary

The cytomorphological features of an intra-abdominal desmoplastic small cell tumor in a 17-year-old male are presented. The cytology of the ascitic fluid obtained at the time of exploratory laparotomy revealed a large number of clusters of small round tumor cells. The nuclei were small to medium-sized, round to oval, twisted, hyperchromatic, and with conspicuous nucleoli. The cytoplasm was scanty in general, but some tumor cells had inclusion-like cytoplasm stained light green. Histologically, the tumor was composed of nests of small round cells embedded in a dense fibrous (desmoplastic) stroma mimicking metastatic small cell carcinoma. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for vimentin, neuron-specific enolase, desmin, cytokeratin, and epithelial membrane antigen. Dot-like positivity for desmin topographically corresponding to perinuclear aggregates of intermediate filaments identified by electron microscopy is considered to be the most characteristic finding of the cytology.

文 献

- 1) Gerald, W.L., Rosai, J. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol.* 1989; 9: 177~183.
- 2) Gerald, W.L., Miller, H.K., Battifora, H., Miettinen, M., Silva, E.G., Rosai, J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 499~513.
- 3) Ordonez, N.G., El-Naggar, A.K., Ro, J.Y., Silva, E.G., Mackay, B. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumor. A light microscopic, immunocytochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 850~865.
- 4) Bian, Y., Jordan, A.G., Rupp, M., Cohn, H., McLaughlin, C.J., Miettinen, M. Effusion cytology of desmoplastic small round cell tumor of the pleura. A case report. *Acta Cytol.* 1993; 37: 77~82.
- 5) El-Kattan, I., Redline, R.W., El-Neggar, A.K., Grimes, M.C., Abdul-Karim, F.W. Cytologic features of intraabdominal desmoplastic small round cell tumor. A case report. *Acta Cytol.* 1995; 39: 514~520.
- 6) Asano, T., Fukuda, Y., Fukunaga, Y., Yamamoto, M., Yokoyama, M., Yamanaka, N. Intra-abdominal des-

- moplastic small cell tumor in an adolescent suggesting a neurogenic origin. *Acta Pathol Jpn* 1993 ; 43 : 275~282.
- 7) 布山繁美, 前田邦彦, 鈴木 晃, 坂井庸祐, 浦山雅弘, 山田和彦, 悪性 rhabdoid 腫瘍様の組織像を示した intra-abdominal desmoplastic small cell tumor の 1 剖検例. *病理と臨床* 1995 ; 13 : 1743~1750.
- 8) Parkash, V., Gerald, W.L., Parma, A., Miettinen, M., Rosai, J. Desmoplastic small round cell tumor of the pleura. *Am. J. Surg. Pathol* 1995 ; 19 : 659~665.
- 9) 鈴木文子, 森 裕二, 神津悦子, 木村文一, 高桑俊文, 田所 衛・ほか. 軟部悪性 Rhabdoid 腫瘍の 1 例. *日臨細胞誌* 1995 ; 34 : 1172~1175.
- 10) 二階堂孝, 下田忠和, 牛込新一郎, 姥 勇二. 悪性ラブドイド腫瘍と類上皮肉の臨床病理学的問題点. *病理と臨床* 1992 ; 10 : 1347~1355.
- 11) Hurlimann, J. Desmin and neural marker expression in mesothelial cells and mesotheliomas. *Hum. Pathol* 1994 ; 25 : 753~757.
-