症 例

直腸肛門部類基底細胞癌の1例

賛育会病院検査科細胞診¹⁾, 同 外科²⁾, 横田医院³⁾東京大学医学部分院病理⁴⁾, 獨協医科大学病理⁵⁾佐々木陽一¹⁾ 垣花 昌彦²⁾ 浦崎 政浩¹⁾ 野原キクエ¹⁾横田 勝正³⁾ 村上 俊一⁴⁾ 山田 喬⁵⁾ 金田 竜真²⁾

まれな直腸肛門部類基底細胞癌について生検捺印細胞学的所見を生検組織所見と対比して報告する。患者は76歳, 女性, 主訴は排便時肛門出血。大腸X線検査, 内視鏡検査にて直腸肛門移行部を中心に, ほぼ全周性の隆起性病変による狭窄を認めた。生検捺印細胞像は多彩な像を示し, 少数の炎症性細胞とメラニン細胞を背景に, 1. 小類円形細胞パターン, 2. 紡錘形細胞パターン, 3. 扁平上皮細胞パターンの3種類のパターンの腫瘍細胞所見がみられたが, 小類円形細胞パターンがきわめて優勢であった。また, これらのパターン間の移行型もみられた。生検組織診で類基底細胞癌と診断された後, 細胞像と組織像と対比検討した。生検組織像で, 細胞質の乏しい小類円形細胞を主とする組織部分, 細長形ないし紡錘形細胞からなる部分, 一部で角化を伴った部分など, 細胞所見と対応する所見がみられ, 細胞像は良く組織像を反映していた。肛門管腫瘍の細胞診においては, この類基底細胞癌をも考慮に入れて細胞像の観察が必要との示唆が得られた。また, 腫瘍細胞の周囲のメラニン細胞の存在は悪性黒色腫との鑑別に留意が必要であった。切除標本で, 直腸肛門移行部に4×3.5 cmの大きさの腫瘍で, 組織学的診断は類基底細胞癌であった。電顕的には腫瘍細胞の細胞膜間に大小のデスモゾームが不規則に散在し, 細胞質にはトノフィラメントが数本の疎な束を形成して認められた。

Key words : Ano-rectal Junction—Basaloid carcinoma—Endoscopic biopsy—Imprint cytology—Case report

A case of basaloid carcinoma of the anorectal junction : studies on imprint cytology of biopsy specimens

Youichi SASAKI¹⁾, C.T., I.A.C., Masahiko KAKIHANA²⁾, M.D., F.I.A.C., Masahiro URASAKI¹⁾, C.T., I.A.C., Kikue NOHARA¹⁾, C.T., I.A.C., Katsumasa YOKOTA³⁾, M.D., Shunichi MURAKAMI⁴⁾, M.D., Takashi YAMADA⁵⁾, M.D., F.I.A.C., Ryushin KANEDA²⁾, M.D.

¹⁾Division of Clinical Cytology, ²⁾Department of Surgery, Saniku-kai Hospital

³⁾Yokota Clinic

⁴⁾Department of Pathology, Tokyo University Branch Hospital

⁵⁾Department of Pathology, Dokkyo Medical College

論文別刷請求先 〒130-0012 東京都墨田区太平3の20の2 賛育会病院検査科細胞診 佐々木陽一

平成10年10月21日受付

平成11年2月12日受理

I. はじめに

肛門管, 直腸肛門移行部の悪性腫瘍は比較的にまれであるが, その組織学的パターンは多彩である^{1,2)}。大腸癌研究会編 大腸癌取り扱い規約(1994)には, 肛門管の上皮性悪性腫瘍の分類として, 腺癌および粘膜癌, 扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌, 類基底細胞癌, 未分化癌, 印環細胞癌, 粘表皮癌, 分類不能癌があげられている。われわれの外科でも, 肛門管の腺癌, カルチノイド, 悪性リンパ腫(腺癌との2重接触腫瘍), 悪性黒色腫, 肛門部扁平上皮癌などを経験した。これらの腫瘍の診断, 鑑別は細胞診の課題の一つであるの

で、日本臨床細胞学会学術集会に報告してきたが、今回、類基底細胞癌を経験した。直腸肛門移行部に発生する類基底細胞癌は、表皮（肛門の発毛部位の皮膚をふくめて）に生ずる基底細胞癌に組織像が似ているが、転移を生じ予後が悪いので類基底細胞癌と呼ばれており^{3,4)}、まれな疾患で、本邦においては1981年の第14回大腸癌研究会における肛門癌のアンケート調査²⁾によれば、全国集計で27例で肛門癌の2.2%であった。その後散発的に報告があり、1993年清水⁵⁾により32例目が報告された以後、類基底細胞癌としての報告はない。また、現在まで、剝離細胞像について記載した論文はみられない。今回経験した類基底細胞癌について生検捺印細胞像を得ることができたので、組織所見と細胞像を対比検討し、細胞診上の問題点を文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

76歳、女性。平成5年2月より高血圧、高脂血症、狭心症で横田医院にて加療中、同年9月排便時、肛門出血を訴え、肛門管にほぼ全周性に固い腫瘤を触知さ

Photo. 1 Double contrast radiograms of the ano-rectum show the circumscribed stenosis at the ano-rectal junction

れたので賛育会病院外科を紹介され入院した。

入院時検査所見：血液一般検査、血液生化学検査ともに異常所見なし。腫瘍マーカーは血清 CEA (2 抗体法) 6.3 ng/ml, 血清 CA 19-9 39 U/ml とやや高値を示した。

肛門触診所見：肛門直腸移行部にほぼ全周性に隆起性の固い腫瘤を触れ、管腔は示指大に狭窄していた。双指診では腔後壁の粘膜下まで浸潤がおよんでいた。

大腸X線検査所見：肛門直腸移行部にほとんど全周性の陰影欠損を認めた (Photo. 1)。

大腸ファイバースコープ検査所見：肛門輪から口側約4~8 cm にかけて11時部位を中心にして6時から4時まで5/6 周程の隆起性病変を認めた (Photo. 2)。同時に施行した生検材料の捺印細胞診で、悪性：未分化癌もしくはカルチノイド腫瘍疑いと診断。同組織診では、類基底細胞癌と診断された。

10月21日に直腸切斷術を施行した。

切除標本の肉眼所見：3型、Ai, P0, H0。直腸肛門管部を中心に、粘膜下に発育し、粘膜に被われたca. 4×3.5 cm の腫瘍で、辺縁が隆起し中央に浅い陥凹がみられ、この被蓋粘膜の一部にわずかにびらんが認められた。

切除標本の組織学診断：Basaloid carcinoma of the anal canal, depth ai (横紋筋) OW (-), aw (-), ew (+), ly 3+, v 3+, n 2 (+) (6/10), Dukes C 癌は筋層を貫き周囲の横紋筋まで浸潤している。

Photo. 2 Colono-fiberscopic picture of anal canal shows marked stenosis at anorectal junction by protruded submucosal tumor with mucosal erosion in the center of the tumor

III. 生検塗抹細胞像ならびに生検組織像

経内視鏡生検材料を組織標本に作製する前に、捺印塗抹し、パパンコロー染色（以下 Pap. 染色と略す）と Giemsa 染色を行った。

生検捺印細胞診所見：好中球を主体とする炎症性細胞，メラニン細胞を少数認める背景の中に出現する腫瘍細胞は多彩な像を示し，大きく分けて，1. 小類円形細胞パターン，2. 紡錘形細胞パターン，3. 扁平上皮細胞パターンの3種類のパターンおよびこれらの移行型など多彩な細胞像を示す腫瘍細胞が認められた（表1）。

1. 小類円形細胞パターン：このパターンの腫瘍細胞は核，細胞質ともに小型で軽度で大小不同があり，N/C 比の大きな類円形の異型細胞が，小さくさまざまな，不規則な多彩な形の集団として標本全体に散在性に多数みられる（Photo. 3, 4）。大きな集団の間に単離性細胞，ばらけた細胞集団や小形の細胞集団が多数みら

れる（Photo. 3, 5, 6）。核間距離は一定でなく重積性に配列し，核クロマチンの量はさまざまで，濃淡さまざまにみえる。核小体は目立たない（Photo. 4）。細胞境界の不明瞭な細胞が多く，一部は裸核状である。集団の辺縁では細胞の結合性は緩くほつれ，ばらけがある（Photo. 3, 5）。また，腺腔様の（Photo. 5, 6）配列がみられた。この構成細胞に極性はなく，また細胞質は厚く Pap. 染色ではライトグリーンに淡染し，細胞質の一部に紡錘形の突起がみられる。真の腺腔ではなく，擬腺腔像とするのが妥当であろう。

これらの類円形パターン細胞所見は Photo. 15 の組織像部分に対応する。

2. 紡錘形細胞パターン：このパターンの細胞は比

表 1 肛門管類基底細胞癌の細胞像パターン（生検塗抹法による）

1. 小類円形細胞パターン

N/C 比の大きな小型類円形の異型細胞
多くの大小の集団でみられる
単離，散在性の細胞もある
細胞質は境界が不鮮明，一部は裸核状
細胞の結合性は弱く，細胞集塊の辺縁ではほつれ
擬腺腔像

2. 紡錘形細胞パターン

紡錘形の細胞質と核をもつ細胞の細胞集塊
細胞の結合は比較的密
細胞境界は不明瞭
紡錘形細胞がほぼ平行にならび，束状ないし索状配列を示す

3. 扁平上皮細胞パターン

扁平上皮の性格をもつ細胞
ライトグリーンに好染する大きく重厚感がある細胞質
核周囲の明澄帯が著明で，軽度の層状構造
一部の細胞には好酸性化
集団，また単離性にみられる
細胞は極性を示さず，不規則な配列

4. 各パターンの移行型がみられる。

5. 以上の細胞群の間に散在性に，また腫瘍細胞と密接して
メラニン細胞，
少数の炎症性細胞，
膠原線維などの間質組織片など

Photo. 3 Small Round Cell Pattern in imprint cytology specimen is composed of small round cells showing three dimensional arrangement (Imprint smear, Pap. stain $\times 20$)

Photo. 4 High power magnification view of a cluster of Small Round Cell Pattern shows that the almost cells of this pattern have round nuclei with speckled chromatin, and delicate cytoplasm (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

Photo. 5 Sheet-like minimally cohesive cluster of small round cells shows loose epithelial binding making small ring-like or microacinar arrangement (Imprint smear, Pap. stain $\times 40$)

Photo. 6 Flat-oval cluster of the tumor cells shows duct-like or pseud-microacinar arrangement. These tumor cells have rather oval nuclei with stippled chromatin and prominent nucleolei (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

Photo. 7 Spindle Cell Pattern: A group of spindle shaped tumor cells shows bundle arrangement, and their nuclei are lining in parallel to each other or in palisade arrangement (Imprint smear, Pap. stain $\times 40$)

Photo. 8 High magnification view of a bundle of the spindle shaped tumor cells shows long spindle nuclei with speckled chromatin in one cell and picnotic nuclei in others (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

較的大きさの揃った紡錘形細胞で、単離性に、また束状（柵状）に密に重なりあう小形の集団としてみられる（Photo. 7, 8）。紡錘形、長楕円形の核は大小不同に富み、クロマチンは細顆粒状で、量は細胞により差があり、濃縮核もある。核小体は目立たない、細胞質の境界は不明瞭である。この細胞像は、組織像（Photo. 16）の peripheral palisading に対応すると思われる。本症例ではこの紡錘形パターンはわずかしき出現していなかった。

3. 扁平上皮細胞パターン：ライトグリーンに好染する大きく重厚感がある細胞質をもち、N/C 比の小さな細胞の集団がきわめて少数認められた。細胞は極性を示さず、不規則な配列を示している。核クロマチ

ンは明らかに増量して濃染核となり、核小体は目立たない。細胞質は、核周囲の明澄帯が著明で、軽度の層状構造がみられる。一部の細胞には好酸性化がみられる（Photo. 9, 10）。角化扁平上皮癌細胞の性格をもつ集団である。病理組織像の扁平上皮癌の部分と対応する（Photo. 17）。

4. 全標本を十分に観察するとこの三者のパターンの中間ないし移行型の細胞もみられた。これらの細胞の核は長楕円形、細胞質の形は紡錘形、アメーバ状を呈し、核膜に不整厚化がみられ、細胞質の分岐した先端が細くなっている（Photo. 6, 11）。クロマチンが微細顆粒状で扁平上皮に似る細胞もある（Photo. 6）。

5.メラニン細胞：四方に樹枝状突起を長く延ば

Photo. 9 A cohesive cluster of squamous cell type carcinoma cells have round nuclei, and show moderate anisokaryosis. Some of these cells have large, slightly keratinized cytoplasm (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

Photo. 10 Two squamous cell carcinoma-type tumor cells show ample cytoplasm with aberration of the shape, and large hyperchromatic nuclei (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

Photo. 11 High magnification view shows a cluster of a kind of tumor cells that have pale cytoplasm, oval or long elliptical nuclei and one or two dominant nucleoli (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

Photo. 12 Two large melanocytes are extending their dendritic cytoplasm to surrounding tumor cells. In their cytoplasm fine melanin granules are seen (Imprint smear, Pap. stain $\times 100$)

し、細胞質に細かいメラニン顆粒を有する良性のメラニン細胞がみられた (Photo. 12)。これは Photo. 18 の組織像に対応する。

当初の鏡検時、小類円形細胞パターンがきわめて優勢であったので未分化癌。また、擬腺腔像をみてカルチノイド腫瘍も考えた。最初の鏡検時に紡錘形細胞、角化異型細胞も観察し記載をしているのに評価せず誤りであった。

生検組織診所見：直腸肛門移行部腫瘤による狭窄部の生検標本で、歯状線の粘膜下に間質組織によって仕切られたような胞巣状の癌の増殖巣がみられる。この癌胞巣は、多彩な細胞構成と組織像を示している (Photo. 13, 14)。間質に接する腫瘍の辺縁部で細長

形ないし紡錘形細胞の柵状配列 (peripheral palisading) を認めた (Photo. 14, 16)。これに続く胞巣の中央部分では、核が類円形で小形の細胞がぎっしりと集まっている (Photo. 13~15)。このところどころに角化した細胞がみられる (Photo. 14, 17)。

診 断：類基底細胞癌。

IV. 電顕所見 (切除標本)

腫瘍細胞はやや長めのものが多く相互に密接しており、細胞膜間には大小のデスモゾームが不規則に散在し細胞集塊の辺縁部にはやや粗造な基底膜が認められる。核は大型で細胞全体の大部分を占め、核細胞質比

Photo. 13 Low power histological view of the biopsy specimen shows typical histological features of Basaloid carcinoma (Histology, H-E stain $\times 10$)

Photo. 14 Rather high power view of histologic specimen shows palisade appearances at periphery of the clumps of tumor cells, and shows the small round cell zone in center part of the clumps (Histology, H-E stain $\times 20$)

Photo. 15 Smaller, uniform, round tumor cells in a solid clump zone. Some of cells have hyperchromatic nuclei like droplet of Indian Ink. These cell boundaries are not clear (Histology, H-E stain $\times 40$)

Photo. 16 High power view of palisading pattern at the periphery of the tumor cell clumps. The nuclei of these cells are long oval or spindle in shape (Histology, H-E stain $\times 40$)

Photo. 17 The concentric whorl of squamous cells is seen in the clumps of the small round tumor cells. Some of these squamous cells show complete or incomplete keratinization (Histology, H-E stain $\times 40$)

Photo. 18 In this histological section, melaonocytes are seen among the tumor cells (Histology, Van-Gieson stain $\times 20$)

Photo. 19 Electron microscopic view of the tumor cells shows intercellular desmosomes and loose bundle of intracellular tonofilament ($\times 16,000$)

は大きい。核膜辺縁はやや不規則形を示す。ヘテロクロマチンが核の辺縁部または核内に分布し、その他の核質は比較的明るく、核小体は内部に網状構造を示すものが1~2個~複数個認められる。細胞質には少数のミトコンドリアが散在性に認められ、トノフィラメントは数本が疎な束を形成して認められる (Photo. 19)。

V. 考 察

直腸肛門移行部に発生する類基底細胞癌は、1957年 Wittoesch ら³⁾が、肛門管癌の中で基底細胞癌類似の組織像を呈しかつ転移する腫瘍に対し、皮膚の基底細胞癌と組織学的に類似した肛門管の悪性腫瘍として、basaloid carcinoma の名称で報告したのが最初とされている。以後、この名称は広く行われるようになった^{1~7)}。その発生母地については種々の説がある。1956年 Grinvalsky and Helwig⁸⁾は上部肛門管の腫瘍はすべて肛門導管を含む移行帯を構成する特異な粘膜上皮 (cloaca: 総排泄腔) より発生するとして transitional cloacogenic carcinoma (以下 Cloa. ca. と記す) と呼ぶことを提唱した。1978年 Gillespie, Mackay⁶⁾は Cloa. ca. を transitional variant と basaloid variant の2つに大別し、後者は小型類円形

細胞が主体を占め、おそらく肛門の移行帯上皮の基底細胞に由来する未分化な基底細胞と考えるべきだとしている。われわれが当初未分化癌を疑ったのも全くの誤りではないと思われる。組織学的には腫瘍胞巣の指状の浸潤増殖^{6,7)}や腫瘍胞巣辺縁部にみられる核の柵状配列 (peripheral palisading) 像^{1,4,6,7)}が特徴的で、胞巣の中央では小型で類円形の核、好塩基性で乏しい細胞質をもつ腫瘍細胞からなる^{3,4,7)}。われわれの症例の細胞像では、小類円形細胞パターンと紡錘形細胞パターンの所見が得られ、組織像との対比ができた。また、擬腺房形成 (pseudo-acinar pattern) のみられる症例もあるとされ⁴⁾本症例の細胞像の擬腺腔像はこれに相当するかも知れない。一方、純粋の類基底細胞癌は少なく、組織の一部に角化扁平上皮癌の部分がみられる症例が多いこと、肛門扁平上皮癌の一部に類基底細胞癌像のある症例もあることなどから、扁平上皮癌の亜型とみる説があり^{1,4,9)}WHO (1987) の分類¹⁰⁾では肛門管の上皮性悪性腫瘍を扁平上皮 (cloacogenic) 癌、腺癌、未分化癌に分類し、扁平上皮 (cloacogenic) 癌を大細胞角化型、大細胞非角化型 (移行上皮型)、類基底細胞型の3亜型に分類している。Cloa. ca. という名を持ち、特殊な細胞像、組織形態を持つ腫瘍であるので、扁平上皮の後の括弧内に cloacogenic をおいて同じ意味を持たせたのである

う。しかし、Pang ら⁴⁾は類基底細胞癌は扁平上皮癌の variant ではあるが、『類基底細胞癌』の概念は有用であるとしている。一方 Gillespie ら⁶⁾は、『類基底細胞癌は扁平上皮癌、尿路上皮癌とは明らかに異なる存在であり、基底細胞癌と形態は似ても生物学的性質の異なる別な腫瘍であることを強調すべき』と述べている。田中ら⁷⁾は Cloa. ca. の主体を占める組織パターンは多彩であるので、基本的組織パターンから移行上皮型と類基底細胞型に大別するのが妥当だと述べている。肛門管の角化扁平上皮癌はまれである¹⁰⁾から、扁平上皮癌を強調しすぎると、臨床診断上の困難と誤解を招く恐れがある。むしろ亜型とされる診断名を強調すべきと考える。忠岡ら⁹⁾は、肛門管に発生した扁平上皮癌 (Cloacogenic carcinoma) の報告で、塗抹細胞像で扁平上皮癌と診断することは困難であったと述べている。本症例も組織の一部に角化扁平上皮癌の像があり電顕像で扁平上皮様性格の部分もあるが、細胞像および組織像の主体は通常の扁平上皮癌の細胞像、組織像とは異なる。したがって、通常の扁平上皮癌とは表現型が異なる別な腫瘍と考え、類基底細胞癌もしくは Cloa. ca. の類基底細胞型を前面に出して扱う方が細胞診断上も臨床上也混乱しないと思われる。わが国の大腸癌取り扱い規約でも、扁平上皮癌と類基底細胞癌は別の項目に分類している。

肛門管の生検塗抹細胞診を行うにあたっては、発生率は少ないが類基底細胞癌が発生する可能性を考え、3種類の細胞パターンを示す多彩な細胞像、それらの移行像所見などの特徴を誤りなく評価すれば、類基底細胞癌の細胞診断は可能であろう。また、純粋型類基底細胞癌では、小類円形細胞パターン、紡錘形細胞パターンの2種類のパターンのみの出現であろうし、現在まで報告された組織像から考えると、移行上皮型 Cloa. ca. の細胞像は紡錘形細胞パターンが優勢にみられると推察される。また、本症例で、細胞診および組織標本上にメラニン細胞がみられるので、このメラニン細胞が悪性所見を持つかどうかを鑑別しなければならない。

類基底細胞癌の生検塗抹細胞像の分析としては、本報告が最初の報告と思われるのでさらに今後の検討が必要であろう。

稿を終えるにあたりご指導いただいた帝京大学病院病理部、今村哲夫教授に深謝致します。

本報告の要旨は、第35日本臨床細胞学会総会 (1994年6月、

松江市) において報告した。

Abstract

Background : The anorectal Basaloid carcinoma is a rare disease that shows histological resemblance to basal cell carcinoma of the skin, but may metastasize leading to a wrong prognosis. We experienced a case of basaloid carcinoma in 1993, that has never been reported in Japan, and studied its imprint smear cytology.

Case : A 76-year-old woman visited our hospital because of anal pain during evacuation. Physical, radiological and endoscopic examinations revealed a submucosal tumor in anorectal junction. Cytologic features of imprint smear of endoscopic biopsy specimen of the tumor are classified into three patterns ; 1. small round cell pattern, which is composed of many clusters of tumor cells with small, uniform, round nuclei and scanty cytoplasm. 2. spindle cell pattern, showing small clusters with palisade-like appearance. 3. squamous cell pattern. Histologic diagnosis of the biopsy specimen is Basaloid carcinoma of anorectum, that shows nests which form solid circumscribed clumps which are composed of ; 1. small round cell zone in the midst of the nest, 2. peripheral palisading of spindle cells in the border of nest, and 3. few concentric whorls of squamous cells in the nests of tumor. These three types correspond to each of the cytologic figure patterns.

Conclusion : To make a cytologic differential diagnosis of the various tumors of the anal canal, cytologists should study the cytologic features of basaloid carcinoma.

文 献

- 1) 中田一朗, 喜納 勇, 加藤 洋, 橋本大定, 保坂茂文. 肛門部悪性腫瘍の検討—特に basaloid carcinoma についての考察—. 胃と腸 1978 ; 13 : 1141~1147.
- 2) 隅越幸男. 第14回大腸癌研究会—肛門癌に関するアンケート調査報告—. 大腸肛門誌 1981 ; 35 : 92~97.
- 3) Wittoesch, J.H., Wollner, L.B., Jackman, R.J. Basal cell epithelioma and basaloid lesions of the anus. Surg. Gyn. Obst. 1957 ; 104 : 75~80.
- 4) Pang, L.S.C., Morson, B.C. Basaloid carcinoma of the anal canal. J. Clin. Path. 1967 ; 20 : 128~135.
- 5) 清水忠夫, 芳賀駿介, 森 正樹, 加藤博之, 高橋直樹, 遠藤俊吾・ほか. 肛門管に発生した類基底細胞癌の1例. 東女医大誌 1993 ; 3 : 292~295.
- 6) Gillespie, J.J., Mackay, B. Histogenesis of cloacogenic carcinoma. Human Pathology 1978 ;

9:579~587.

- 7) 田中貞夫, 中村敬夫, 米沢 傑, 佐藤栄一. 肛門管の“Cloacogenic Carcinoma”の組織像—とくに同部の扁平上皮癌との比較—. 病理と臨床1983; 1:1459~1467.
- 8) Grinvalsky, H.T., Helwig, E.B. Carcinoma of the anorectal junction. I Histological Considerations.

Cancer 1956; 9:480~488.

- 9) 忠岡好之, 広川満良, 伊禮 功, 中村悦子, 清水道生, 鐵原拓夫. 肛門管に発生した扁平上皮癌 (cloacogenic carcinoma) の1例. 日臨細胞誌1998; 37:222~225.
 - 10) Jass, J.R., Sobin, L.H. Histological typing of intestinal tumors. 2nd Ed. World Health Organization. Springer-Verlag: Berlin, 1989.
-