症 例

食道原発小細胞癌の1例

信州大学医学部病理学第1¹⁾, 伊那市営伊那中央総合病院検査部²⁾

中澤 功¹⁾ 塩澤 哲¹⁾ 久保田理彦²⁾ 碓田 恭子²⁾
平嶋早百合²⁾ 村松さゆり²⁾

食道原発の小細胞癌の1例を報告する。症例は78歳女性、嚥下時の胸部違和感を主訴に受診した。中央に浅い潰瘍を形成する中部食道後壁のポリープ状の隆起性病変を認め、外科的切除術が行われた。腫瘍の捺印細胞診では、細胞相互の結合性は弱く、胞体の乏しい裸核状の異型細胞が散在性に出現し、境界不明瞭な重積性のある細胞集塊や一部ではロゼット状構造を示す部位を認めた。核は円形ないし楕円形で、クロマチンは細顆粒状で著明に増量し、肺の小細胞癌と同様の所見であった。組織学的には、大部分は核の濃染した小型の腫瘍細胞から成り、免疫染色ではクロモグラニンAが陽性で、電顕では細胞質内に限界膜を有した高電子密度分泌顆粒を認めた。腫瘍の一部には、角化を伴う重層扁平上皮への分化と基質の硝子化を伴った基底細胞への分化を示す領域を認め、類基底細胞—(扁平上皮)癌への分化を伴ったまれな小細胞癌の症例であった。生検標本では、増殖が強くリンパ球との区別が困難であったが、食道における小細胞癌の存在さえ念頭におけば、腫瘍の捺印細胞像が組織型の推定に非常に有効と考えられた。

Key words: Small cell carcinoma — Imprint cytology — Basaloid squamous carcinoma — Esophagus — Case report

I. はじめに

食道に原発する悪性腫瘍の大部分は扁平上皮癌であり、他の悪性腫瘍の発生頻度は著しく低い。食道原発の小細胞癌はまれな悪性度の高い腫瘍であり、組織像や細胞像は肺における小細胞癌に一致すると考えられ

ている¹⁻³⁾。今回食道原発の小細胞癌の1例を経験し、細胞像、組織像、免疫染色に電顕所見を併せて報告する。

II. 症 例

症 例: 患者は78歳の女性。2ヵ月前から嚥下時に胸部違和感を自覚し、近医を受診した。上部消化管撮影にて中部食道に異常を指摘され、紹介入院となった。内視鏡では門歯列より30cmの食道後壁に隆起性病変を認め、外科的切除術が行われた。

手術標本: 中央に浅い潰瘍を形成した4.5×3.5×1.5cmの隆起性病変で、主に粘膜下組織に腫瘤を形成し、一部では固有筋層を越えて外膜まで及んでいた。

細胞像: 手術時の捺印標本では、細胞相互の結合性は弱く、胞体の乏しい裸核状の異型細胞が散在性に出現していた。境界不明瞭な重積性のある細胞集塊を形成し (Photo. 1a)、ロゼット状構造を示す部位

A case of primary small cell carcinoma of the esophagus
Koh NAKAZAWA¹⁾, M.D., Satoshi SHIOZAWA¹⁾, M.D.,
Satohiko KUBOTA²⁾, C.T., J.S.C., Kyoko USUDA²⁾, C.T., J.S.C.,
Sayuri HIRASHIMA²⁾, C.T., J.S.C., Sayuri MURAMATSU²⁾, C.T., J.S.C.

¹⁾Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

²⁾Clinical Laboratory, Ina Chuo General Hospital

論文別刷請求先 〒390-8621 松本市旭3の1の1 信州大学
医学部病理学第1 中澤 功

平成10年10月14日受付

平成11年2月12日受理

Photo. 1 Touch preparation of the tumor shows small round or oval cells with dense hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm in isolation or in clusters (a). A part of the specimen shows rosette-like structure (arrow) (b). Papanicolaou stain, an object lens $\times 40$ (Original magnification $\times 920$)

(Photo. 1 b) も認めた。核は円形ないし楕円形で、クロマチンは細顆粒状で著明に増量し、肺の小細胞癌と同様の所見であった。標本には異型のある扁平上皮成分は含まれていなかった。

組織所見：生検標本では、リンパ球様の細胞が集簇し、一部にわずかに上皮性の結合性を示したが、挫滅が加わっているため確診は困難であった。手術標本では、腫瘍の大部分は濃染する裸核状の小型細胞が巣状シート状に増生し、ロゼット状構造を示す部位も認めた (Photo. 2)。小型の腫瘍細胞は、Grimelius 染色、Fontana-Masson 染色ともに陰性であり、免疫染色では Neuron-specific enolase, S-100, セロトニンは陰性であったが、クロモグランin A が陽性 (Photo. 2 inset) であった。ホルマリン固定後の検体をグルタルアルデヒドで再固定した検体を用いた電顕標本では細胞質内に限界膜に囲まれた高電子密度の分泌顆粒

Photo. 2 Specimen from the excised esophagus. The tumor is composed of solid nests of small, round-to-oval cells. Mitotic figures are numerous and multiple rosettes are seen (arrows). Hematoxylin and eosin stain. Inset: The cytoplasm of the tumor cells is positive for chromogranin A by immunoperoxidase method (small arrows). Hematoxylin nuclear staining, an object lens $\times 40$ (Original magnification $\times 920$)

(Photo. 3) を認めた。標本の一部には、異型のある角化を伴う重層扁平上皮への分化 (Photo. 4 a) と基質の硝子化と基底細胞に類似した上皮の索状増殖からなる領域を認めた (Photo. 4 b)。

食道所属リンパ節に転移巣を認めたが、肺を含めて他の臓器に原発と考えられる病変を認めず、食道癌取り扱い規約による類基底細胞 (扁平上皮) 癌への分化を伴った食道原発の小細胞癌と診断した。術後 6 ヶ月を経過したが、現在のところ再発転移を認めていない。

III. 考 察

食道に原発する小細胞癌は、報告者によって頻度に差はあるもののまれな悪性度の高い腫瘍であり、大多数は食道下部にポリープ状の隆起性病変または潰瘍病変を形成する¹⁻³⁾。Briggs と Ibrahim⁴⁾ は 955 例の原発性食道癌のうち 23 例 (2.4%) に小細胞癌を認めた。予後はきわめて不良であり、21 例 (91.3%) は診断後 13 ヶ月以内に死亡している。15 例が女性、8 例が男性であり、肺の小細胞癌や食道扁平上皮癌の頻度と異なっていた。

食道原発小細胞癌の細胞像についての報告は少ないが、小型の裸核状細胞が細胞相互の結合性弱く孤立散在性に出現し、核は円形、卵円形または紡錘形で、一部に核形不整を示し、クロマチンは細顆粒状で、核縁

Photo. 3 Ultrastructurally the tumor cells contain membrane-bound intracytoplasmic dense core granules (arrows) (Original magnification $\times 46,000$)

Photo. 4 A part of the tumor shows differentiations to the squamous cells with keratinization (a) and to the basal cells forming cords or solid nests of atypical cells within the hyalinized matrix. Hematoxylin and eosin stain, an object lens $\times 20$ (Original magnification $\times 330$)

は薄く、核小体は不明瞭であるという⁵⁻⁷⁾。細胞境界の不明瞭な重積性のある細胞集塊を形成することもあり、肺の小細胞癌の細胞所見と一致すると考えられている。Horai ら⁵⁾の症例では、79 例の食道癌手術症例中 12 例が小細胞癌であり、このうち細胞診による検索が行われた 7 例中 3 例が小細胞癌と診断され、3 例が低分化扁平上皮癌、1 例が腺癌と診断された。扁平

上皮癌と診断された 3 症例では、組織学的にも一部に扁平上皮への分化を示す部分を含んでいた。他の 1 例では重積性のある細胞集塊を腺癌と判定したといい、食道における小細胞癌の存在を念頭に置くべきことが示されている。本症例でも、細胞像の特徴は肺の小細胞癌の像と一致し、一部にはロゼット様構造を認め、細胞像で組織型の推定が可能であった。

組織上は小型の円形または卵円形のリンパ球様細胞がクロマチンの増加した核と乏しい細胞質を持ち、充実性胞巣を形成する。リボン状増生やロゼット状構造を示し、細胞質内に好銀性反応が陽性で、電顕で神経分泌顆粒を認め、肺の小細胞癌に類似する。さらに多数の組織切片を作製し検討すると、隣接する扁平上皮に扁平上皮癌や腺癌を交えることが知られている^{4,8)}。

食道原発の小細胞癌の細胞由来は確定していないが、肺におけるのと同様に腫瘍細胞の多くは好銀反応が陽性であり神経分泌顆粒を有することから、正常食道粘膜基底層に存在する好銀性細胞に由来すると考えられている^{4,9)}。一方では、食道原発小細胞癌には扁平上皮あるいは腺上皮への分化を示し、扁平上皮癌や腺癌を合併した複合型小細胞癌が多く含まれていることが明らかとなった^{4,8,10)}。今回の症例でも、好銀性反応は陰性であったが、クロモグラニン A が陽性であり、ロゼット状構造と電顕で分泌顆粒を認める明らか

な小細胞癌の領域と、基底細胞と扁平上皮への分化を示す領域を認めた。これらの所見は、この腫瘍が単に神経分泌細胞というだけでなく、より広い多分化能をもつ幹細胞由来という考えを支持している。

Hoda ら⁷⁾が述べているごとく、この症例でも生検標本では挫滅が強くリンパ球との区別が困難であったが、手術標本の捺印細胞標本では、小細胞癌の存在さえ念頭に置けば診断は可能であり、組織型の推定に有用であった。

Abstract

Background : Primary small cell carcinoma of the esophagus is an uncommon malignancy. We report a case of primary small cell carcinoma of the esophagus with cytological, histological, immunohistochemical and ultrastructural findings.

Case : A 78-year-old woman visited a hospital complaining of an unusual feeling on swallowing. Endoscopic examination revealed a polypoid mass protruding into the lumen with shallow ulcer on its surface. In the excised esophagus, the tumor mainly involved the submucosa with infiltration into the muscle layer and tunica adventitia. Cytological preparation was characterized by small round to oval cells having increased chromatin and scant cytoplasm in isolation or in clusters. A part of the specimen showed rosette-like structure. Histologically the tumor was composed of solid sheets of small, round to oval cells with hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. These cells were immunohistochemically positive for chromogranin A and ultrastructurally contained membrane-bound intracytoplasmic dense core granules. A part of the tumor showed definite differentiation to basal cells and to keratinizing squamous epithelium.

Conclusion : This is a rare case of small cell carcinoma arising in the esophagus with focal differentiation to basal and squamous cells. The cytological findings obtained by imprint specimens were valuable for diagnosis of small cell carcinoma arising in the esophagus.

文 献

- 1) Lewin, K.J., Appelman, H.D. Tumors of the esophagus and stomach. Ed. by Rosai, J. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicles 18. Washington D. C. : Armed Forces Institute of Pathology, 1996 : 163~173.
- 2) Lee, R.G. Esophagus. Ed. by Sternberg, S.S. Diagnostic surgical pathology, 2nd Edition. New York : Raven Press, 1994 : 1255~1277.
- 3) 田久保海苔, 沢部元司, 江崎行芳. 特殊な食道原発悪性腫瘍の病理. 病理と臨床 1994 ; 12 : 576~581.
- 4) Briggs, J.C., Ibrahim, N.B.N. Oat cell carcinoma of the oesophagus : a clinico-pathological study of 23 cases. Histopathol. 1983 ; 7 : 261~277.
- 5) Horai, T., Kobayashi, A., Tateishi, R., Wada, A., Taniguchi, H., Taniguchi, K., et al. A cytologic study on small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1978 ; 41 : 1890~1896.
- 6) 大野喜作, 鈴木君義, 木村恒子, 田林 晃, 本田善九郎, 丸山正董・ほか. 食道小細胞性未分化癌の1例. 日臨細胞誌 1987 ; 26 : 1118~1123.
- 7) Hoda, S.A., Hajdu, S.I. Small cell carcinoma of the esophagus. Cytology and immunohistology in four cases. Acta Cytol. 1992 ; 36 : 113~120.
- 8) Mori, M., Matsukuma, A., Adachi, Y., Miyagahara, T., Matsuda, H., Kuwano, H., et al. Small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1989 ; 63 : 564~573.
- 9) Tateishi, R., Taniguchi, K., Horai, T., Iwanaga, T., Taniguchi, H., Kabuto, T., et al. Argyrophil cell carcinoma (apudoma) of the esophagus. A histopathologic entity. Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. 1976 ; 371 : 283~294.
- 10) Sato, T., Mukai, M., Ando, N., Tashiro, Y., Iri, H., Abe, O., et al. Small cell carcinoma (non-oat cell type) of the esophagus concomitant with invasive squamous cell carcinoma and carcinoma *in situ*. Cancer 1986 ; 57 : 328~332.