症 例

耳下腺に発生した基底細胞腺癌の1例

帝京大学医学部附属市原病院病理部¹⁾, 同 耳鼻科²⁾, 同 電顕室³⁾小山 芳徳¹⁾ 麻生 晃¹⁾ 長尾 俊孝¹⁾ 石田 康生¹⁾菅野 勇¹⁾ 浅井 昌大²⁾ 棟方 滋³⁾ 長尾 孝一¹⁾

背景: 唾液腺原発の基底細胞腺癌は WHO 分類第 2 版 (1991) に新たに追加された新しい概念のまれな低悪性度腫瘍である。今回われわれは、右耳下腺に発生した基底細胞腺癌の 1 例を経験したのでその細胞像、組織像、電顕像ならびに免疫組織化学的所見について報告する。

症例: 68 歳の女性で右耳下腺腫瘍にて当院耳鼻科を紹介された。CT 上、腫瘍は 24×14 mm 大で一部周囲で境界が不明瞭であった。穿刺吸引細胞診にて細胞は上皮様結合を示した大型の細胞集塊を形成しており一部では脂肪細胞に絡まるように出現していた。腫瘍細胞の集塊辺縁部には palisading 状の配列を示し、集塊からのほつれ像もみられた。腫瘍細胞は小型卵円形 N/C 比の高い細胞で核クロマチンの増量を認めた。組織学的には、基底細胞様の配列を示す腫瘍細胞が充実細胞巣状に浸潤性増殖を示していた。免疫組織化学的に腫瘍は上皮、筋上皮双方へ分化を示す細胞から成っていた。また、Ki-67 の陽性細胞率が比較的高い数値を示し、p 53 と EGFR に陽性であった。

結論: 基底細胞腺癌は鑑別を要する疾患も多く、特に細胞所見のみでは良悪性の鑑別が困難なことがまれではないが細胞学的には本症例でみられた基底細胞型腫瘍細胞の脂肪細胞に絡まるようにして出現する集塊は基底細胞腺癌に特徴的であり、本腫瘍の穿刺吸引細胞診での病変推定に重要な所見と考えられた。

Key words : Basal cell adenocarcinoma—Parotid gland aspiration cytology—Immunohistochemistry—Case report

I. はじめに

唾液腺に発生する基底細胞腺癌 (basal cell

Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland—A case report—

Yoshinori KOYAMA¹⁾, C.T., I.A.C., Akira ASOU¹⁾, C.T., I.A.C., Toshitaka NAGAO¹⁾, M.D., Yasuo ISHIDA¹⁾, M.D., Isamu SUGANO¹⁾, M.D., Masao ASAI²⁾, M.D., Shigeru MUNAKATA³⁾, M.T., Koichi NAGAO¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Surgical Pathology, ²⁾Department of Otolaryngology, ³⁾Laboratory of Electron Microscopy, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine

論文別刷請求先 〒299-0011 市原市姉崎 3426 の 3 帝京大学医学部附属市原病院病理部 小山芳徳

平成 12 年 1 月 26 日受付

平成 12 年 4 月 21 日受理

adenocarcinoma, 以下 BCAC と略す) は、1991 年の WHO 分類第 2 版において新たに追加された比較的新しい概念の腫瘍である¹⁾。本腫瘍はまれな低悪性度の唾液腺癌で耳下腺に好発する²⁾。基底細胞腺腫 (basal cell adenoma, 以下 BCA と略す) と類似した組織構築を呈し浸潤性増殖を示すのを特徴としている。しかし、その細胞診所見の詳細については十分明らかになっていない。今回われわれは、右耳下腺に発生した基底細胞腺癌の 1 例を経験したのでその穿刺吸引細胞像、病理所見、電顕像および免疫組織化学的所見について報告する。

II. 症 例

症 例：68 歳，女性

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 8 年ごろより右耳下部の腫脹に気付き近医を受診。疼痛や顔面神経麻痺症状はなかったが腫瘤が長く存在していたことから耳下腺腫瘍が疑われ当院耳鼻科を紹介された。

初診時の頸部 CT 上にて右耳下腺内には 24×14 mm 大の一部周囲との境界が不明瞭な腫瘤が認められた。ガリウムシンチグラフィー，骨シンチグラフィーでは，異常所見はみられなかった。また，耳下部の皮膚には異常を認めなかった。平成 9 年 9 月に穿刺吸引細胞診が行われ耳下腺原発の基底型細胞からなる悪性腫瘍が疑われたため，同年 10 月右耳下腺全摘術および頸部リンパ節郭清術が施行された。手術中の迅速診

Photo. 1 Tumor-cell clumps showing characteristic palisading (Pap., ×40)

Photo. 2 The tumor cells are basaloid with scant cytoplasm and hyperchromatic but otherwise fairly bland nuclei (Pap., ×100)

断で BCAC と診断された。術後約 2 年経過したが再発もなく，外来にて経過観察中である。

III. 穿刺吸引細胞像

初診時の穿刺吸引にて採取された細胞像は，壊死物質もなくきれいな背景であった。腫瘍細胞は上皮様結合を示した大型集塊が多数認められていた。それらの集塊は，まりも状，金棒状，八つ頭状と種々の上皮の特徴を有し，不規則な重積を示していた。また，集塊辺縁には palisading 状の細胞配列がみられたが，明らかな篩状構造を示す所見はみられなかった (Photo. 1)。結合性の低下を示唆する集塊からのほつれ像も認められた。腫瘍細胞は小型卵円形で N/C 比が高く核クロマチンは増量し濃染しており顆粒状のクロマチンパターンを示していた。核小体は小型で 1, 2 個みられた (Photo. 2)。核分裂像は標本中数個認められた。また，一部には周囲に出現している脂肪細胞に絡まるようにして腫瘍細胞集塊が存在し，脂肪組織への浸潤が疑われた (Photo. 3)。

以上，穿刺吸引で得られた腫瘍細胞形態からは小型類円形細胞からなる悪性腫瘍を疑いクラス IV として報告した。

IV. 病理組織所見

摘出された耳下腺の浅葉には肉眼的に，直径約 15 mm で周囲との境界が一部不明瞭な灰白色不透明の腫瘍が認められた (Photo. 4)。組織学的に，腫瘍は被膜を形成しておらず軽度から中等度の異型を有する基

Photo. 3 Some tumor-cell clumps showed intermingling with fat cells and a thin trabecular arrangement (Pap., ×20)

Photo. 4 Cut surface of the tumor. A tan-white tumor is seen with a focally ill-defined boundary

Photo. 6 Nuclear palisading is evident at the periphery of the tumor-cell clumps. Note that the parotid gland acini (arrows) have been invaded (HE, $\times 20$)

底型細胞の充実性あるいは柵状配列を示す増殖からなっていた。また、腫瘍細胞は充実性胞巣を形成しながら耳下腺組織や周囲の脂肪織へ浸潤性に発育していた。胞巣辺縁部では腫瘍細胞は palisading 状に並び一部の胞巣中心部では腺管構造を認めたが、腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma, 以下 ACC と略す) にみられるような明らかな篩状構造はみられなかった。病理組織学的に腫瘍は BCAC, 充実型と診断された (Photo. 5, 6)。また腫瘍細胞は耳下腺内リンパ節への直接浸潤を認めたが、頸部リンパ節に転移はみられなかった。

V. 電子顕微鏡所見

腫瘍細胞は細胞内小器官の発達の悪い類円形細胞か

Photo. 5 Tumor cells have proliferated in a solid nest or in trabecular arrangements and have invaded the surrounding fat tissue (HE, $\times 4$)

らなり、管腔形成や基底膜様構造を認め上皮細胞の性格を示していた (Photo. 7)。

VI. 免疫組織染色

本症例について組織標本を用いて免疫組織化学染色を行った。検討に用いた抗体および結果は、Table 1 に示す。染色方法は、LSAB キット (DAKO) を使用し、DAB にて発色後ヘマトキシリンで後染色を行い判定した。Ki-67 (MIB-1) および p 53 蛋白については、腫瘍細胞 1000 個の陽性細胞数より陽性指数 (LI) を求めた。Ki-67 (MIB-1) に関しては捺印細胞についても検討を行った。cytokeratin (AE 1/AE 3, 14) は細胞質に陽性を示した。Ki-67 は 24.6% の LI を示し、高い値を示した。捺印細胞標本においても細胞集塊内に陽性細胞が多数認められていた。p 53 蛋白の LI は 15.1% を示した。その他としては EGFR は細胞辺縁に、SMA も細胞質に陽性所見を認めた (Photo. 8)。

VII. 考 察

BCAC は Ellis らが 1991 年に初めて報告³⁾した疾患概念である。本腫瘍はまれであり、その報告例は世界でも 100 例に満たない^{4,5)}。病理組織学的に、BCAC は主として基底型上皮細胞よりなり BCA と非常に類似した組織構造を示す。BCA との鑑別は浸潤性増殖の有無と細胞異型によってなされるが、ときに細胞異型が弱く細胞所見のみでの鑑別が困難な症例がある。BCAC も BCA 同様主体をなす組織像により (1) 充実

Photo. 7 Tumor-cell nuclei showing euchromatin, mild indentation, and small nucleoli. The cytoplasm contains a certain amount of rough endoplasmic reticulum, free ribosomes, and mitochondria. A basal-lamina-like substance is discontinuous but evident (arrows). TEM

型、(2) 管状型、(3) 索状型、(4) 膜様の4つに亜型分類されている。このうち本症例のごとく腫瘍細胞が大型の不整形胞巣を形成する充実型が最も多く報告されている³⁾。生物学的にBCACは、再発率が高いが低悪性度の悪性腫瘍と考えられている。本症例でも観察期間が短いものの良好な経過をとっている。

Pisharoidi⁹⁾ は2例のBCACの細胞学的所見を報

告しており、それらは乳頭状や毛状の結合性のよい細胞集塊からなり、その辺縁ではpalisading状の細胞配列をとっている。腫瘍細胞はN/C比の高い基底型上皮細胞とクロマチンの増量した濃染核細胞の2種類の細胞が認められるとしている。また核分裂像は比較的多く、扁平上皮への分化を示唆する所見も認められる。本症例の穿刺吸引細胞像でもこれらの所見とほぼ

Table 1 Results of immunohistochemical staining with antibodies

Antibody	Source	Clonality	Dilution	Result
Ki-67 (MIB-1)	Immunotech S.A., Marseille, France	Monoclonal	1 : 200	+\$
p 53 (DO 7)	Novocastra Lab., Newcastle-upon-Tyne, UK	Monoclonal	1 : 100	++\$
EGFR*	Novocastra Lab., Newcastle-upon-Tyne, UK	Monoclonal	1 : 20	+
S 100 protein	DAKO, Glostrup, Denmark	Polyclonal	1 : 100	+
Cytokeratin (AE 1/AE 3)	DAKO, Glostrup, Denmark	Monoclonal	1 : 100	+
Cytokeratin (CAM 5.2)	Becton Dickinson, San Jose, CA	Monoclonal	Predilution	—
Cytokeratin (14)	Novocastra Lab., Newcastle-upon-Tyne, UK	Monoclonal	1 : 20	+
α -smooth muscle actin	Nichirei, Tokyo, Japan	Monoclonal	Predilution	+
Muscle actin (HHF 35)	Enzo, Diagnostics, NY	Monoclonal	1 : 50	—
EMA**	DAKO, Glostrup, Denmark	Monoclonal	1 : 100	Focal+

*EGFR : Epidermal growth factor receptor **EMA : Epithelial membrane antigen \$: Labeling index = 24.7%

\$\$: Labeling index = 15.1%

Photo. 8 Immunohistochemically, most tumor cells are positive for α -smooth muscle actin (a) and cytokeratin 14 (b). Many tumor cells are immunoreactive for Ki-67 (MIB-1) (c, d : imprint smear)

同様であったが、典型的 BCAC にときにみられる扁平上皮への分化を示唆するような所見は認められなかった。また、腫瘍細胞は基底型上皮細胞であり Pi-sharoidi のいうクロマチンの増量した濃染核細胞は不明確であった。

BCAC の細胞診上の鑑別診断として BCA, ACC, 上皮細胞の豊富な多形腺腫, 筋上皮由来病変, 小細胞癌および転移性の皮膚原発の基底細胞癌があげられる

(Table 2)^{6,7)}。BCA も BCAC と同様に主に基底細胞様細胞の細胞集塊からなり palisading 状配列を伴っている。これらの鑑別には核のクロマチンパターン (BCAC は BCA に比べてクロマチンが粗い) や核小体の有無と細胞分裂像があげられるが、われわれはそれらの所見に加え細胞のほつれ像や脂肪組織への浸潤を疑う所見である脂肪細胞に絡まるようにして出現する不規則な細胞集塊が BCA との鑑別に有力な手がかり

Table 2 Differential diagnosis of BCAC (Modification of Pisharoidi's table⁵⁾)

	BCAC (Our case)	BCA	ACC	PA*	Small cell ca.
Architecture	Loosely cohesive ball-like, papillary, pleomorphic cluster intermingled with fat cells (suspicious of fat invasion)	Tightly cohesive ball-like, pleomorphic cluster	Tightly cohesive, sheets and syncytia cluster	Tightly and loosely cohesive sheets and syncytia cluster	Loosely cohesive sheets and syncytia cluster
Cell arrangement	Palisading-like	Palisading like	Cribriform pattern	Pleomorphic arrangement	Molding, (no palisading arrangement)
Cellular features	Small cells with scant cytoplasm	Uniform small cells with scanty cytoplasm	Uniform small cells with scant cytoplasm and a few duct epithelial cells	Small and spindle cells (myoepithelial cells) and duct epithelial cells	Small cells with scanty cytoplasm
Nuclear features	Round to oval nuclei, granular chromatin pattern with prominent nucleoli	Round to oval nuclei, finely granular chromatin pattern (more BCAC)	Round to oval nuclei, finely granular chromatin pattern with small nucleoli	Round to oval nuclei, finely granular chromatin pattern (myoepithelial cells)	Round to oval nuclei, hyperchromasia
Mitoses	Many	Few	A few	Few	Many
Background	N.P.	N.P.	Myxomatous (metachromasia)	Myxomatous (metachromasia)	Necrosis

*PA : pleomorphic adenoma

りになると考えた。免疫組織化学的に本症例では上皮型、筋上皮型双方のマーカーに陽性であり、諸家の報告と一致するものであったが、この所見はBCAも同様の染色態度をとるためその鑑別にはならない。しかし、Ki-67 (MIB-1), p53 および EGFR がBCAとの鑑別に有用とする報告^{4,8)}がある。Nagao ら⁴⁾はBCACのKi-67 (MIB-1) LIはBCAのそれに比べて有意に高値を示すと記載している。実際、本症例のKi-67 (MIB-1) LIは24.7%で、Nagao らが報告しているBCAの平均LI2.1% (最高値3.5%)をはるかに超える値であり、BCACとして矛盾しない。この結果は捺印細胞標本を用いた染色でも同様の結果であった。また、本症例ではp53, EGFRともに陽性であったことも悪性を示唆する所見と考えられた。本症例の穿刺吸引細胞標本また捺印細胞標本にみられる細胞集塊はすべて充実性の集塊でありBCACとACCとの鑑別には、篩状構造を示す細胞集塊やpalisading状細胞配列の有無が重要であると考えられる⁹⁾。上皮細胞の豊富な多形腺腫との鑑別にはメタクロマシア陽性細胞の存在と細胞の異型性の有無によってなされる。小細胞癌はBCACよりもより繊細なクロマチンパターンを呈し、核小体が不明瞭でN/C比が高い。また、小細胞癌ではpalisading状配列を示す細胞集塊の出現もみられない。転移性の皮膚原発の基底細胞癌との鑑別は細胞所見のみでは困難と思われるが臨床所見 (本症例では皮膚に異常はみられなかった)、メラニン顆粒の有無 (BCACにはない)、免疫組織化学

的所見 (基底細胞癌では筋上皮細胞への分化に乏しい) などがその鑑別点になる。

以上、耳下腺に発生したまれな低悪性度腫瘍であるBCACを経験し、いままでほとんど記載のない穿刺吸引細胞診所見について報告した。本疾患は鑑別を要する疾患も多く、細胞所見のみでは困難なことがまれではない。しかし、細胞集塊の出現態度や細胞配列などの注意深い細胞像の観察、核分裂像の有無およびKi-67 LIはBCACの診断に有用であることが示唆された。

Abstract

Background : Basal cell adenocarcinoma (BCAC) of the salivary glands is a rare tumor and a recently described entity. A case of BCAC of the parotid gland is reported with the cytological, immunohistochemical, and ultrastructural findings.

Case : A 68-year-old woman presented with a right parotid gland tumor. Computer tomography revealed a tumor measuring 24 mm in diameter, parts of whose boundary were ill-defined. Fine-needle aspiration cytology showed basaloid-cell clumps accompanied by characteristic peripheral features, including palisading, poor cohesiveness, and/or intermingling with fat cells. The basaloid cells had hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. Histologically, the basaloid cells had invaded in a trabecular and/or solid-nest pattern. Immunohistochemistry disclosed dual epithelial

and myoepithelial differentiation of the tumor cells. Ki-67 was frequently positive, together with p 53 and EGFR.

Conclusion : Although cytological differential diagnosis between benign and malignant basaloid cell tumors might be very difficult, the poor cell cohesiveness and intermingling with fat cells at the periphery of tumor cell clumps seemed to be characteristic of BCAC.

文 献

- 1) Seifert, G., Sobin, L. Histological typing of Salivary tumors (World Health Organization), 2nd edition. New York : Springer-Verlag, 1991.
- 2) 長尾孝一. 唾液腺, 外科病理学 (第 3 版), 東京 : 文光堂, 1999 : 145~173.
- 3) Ellis, G.L., Wiscovitch, J.G. Basal cell adenocarcinoma of the major salivary gland. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1990 ; 69 : 461~469.
- 4) Nagao, T., Sugano, I., Ishida, Y., Hasegawa, M., Matsuzaki, O., Konno, A., et al. Basal cell adenocarcinoma of the Salivary gland. Cancer 1998 ; 82 : 439~447.
- 5) Muller, S., Barnes, L. Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands. Report of seven cases and review of the literature. Cancer 1996 ; 78 : 2471~2477.
- 6) Pisharoidi, L.R. Basal cell adenocarcinoma of salivary gland. Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. Am. J. Clin. Pathol. 1995 ; 103 : 603~608.
- 7) 河原明彦, 横山俊朗, 杉島節夫, 原田博史, 鹿毛政義, 林 逸郎・ほか. 筋上皮系細胞が関与する唾液腺腫瘍の細胞学的検討. 日臨細胞誌 1999 ; 38 : 213~220.
- 8) Williams, S.B., Ellis, G.L., Auclair, P.L. Immunohistochemical analysis of basal cell adenocarcinoma. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1993 ; 75 : 64~69.
- 9) Stanley, M.W., Horwitz, C.A., Henry, M.J., Burton, L. G., Lowhagen, T. Basal-cell adenoma of salivary gland : A benign adenoma that cytologically mimics adenoid cystic carcinoma. Diagn. Cytopathol. 1988 ; 4 : 342~346.