Basosquamous cell carcinoma

Basosquamous cell carcinoma

— 免疫組織化学的所見および細胞増殖能による検討 —

野口 義久* 原 弘之* 涌井 史典*
本庄三知夫* 森嶋 隆文*

Summary

A 80-year-old woman with basosquamous cell carcinoma is reported. The lesion began as a black flat nodule on the left side of the arm near the elbow 10 years ago. The lesion gradually enlarged to the size of 26×20mm, forming like a rosary at first examination. Histopathological findings showed that the tumor was composed of three different figures; Firstly, the solid BCE-like lesion that the tumor was consisted of basaloid cells with uniform oval basophilic nuclei and relatively little cytoplasm. The peripheral cell layer showed a palisade arrangement. Secondary, the intermediate type lesion that the tumor showed the rough retiform construction, which was made up mainly of basaloid cells and showed transition to squamoid cells. Thirdly, SCC-like lesion that was composed of squamoid cells with relatively large nuclei and abundant cytoplasm. Many whorls of keratinocytes like squamous eddies were seen in this lesion. Immunohistochemically, the cells of intermediate type lesion and SCC-like lesion were positive for MA903, a monoclonal antibody against cytokeratin. In contrast, MA904 showed a positive staining in the cells of individual cell keratinization and focal areas like squamous eddies. Cell proliferating activities using cytofluorometry. Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions (AgNORs) and immunostaining using MIB-1 were also examined. Each three different lesions showed cytofluorometric histograms exhibited diploid pattern (normal nuclear DNA content), high positive rates of AgNORs and %MIB-1.

はじめに

BCEに squamous differentiationがみられる腫瘍あるいは BCE と SCC の中間に位置する腫瘍, すなわち basosquamous cell car-

cinoma (以下 BSCC と略す) を, 独占疾患として認めるか否かは以前から議論のなされていたところであるが, BCE と比較して組織学的悪性度および予後が異なる点から, BSCC は 1 つの entity と見做されつつあるようである¹⁾²⁾。今回我々は BSCC と思われる症例を経験したので, 免疫組織化学的所見および細胞増殖能についての検討を加えて報告する。

* Yoshihisa NOGUCHI, Hiroyuki HARA, Fuminori WAKUI, Michio HONJO, Takafumi MORISHIMA: 日本大学皮膚科学教室 (主任: 森嶋隆文教授)

症 例

患 者：80歳，女性

初 診：平成5年10月25日

家族歴，既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：昭和58年頃より左上腕に小指頭大の黒色角化性の皮疹が出現し，徐々に拡大したため，当科を受診した。

現 症：左肘頭に近い上腕外側面に，26×20 mm の範囲に，中央は常色に近い萎縮性局面で，一部血痂が付着している。辺縁は径3 mm から4 mm の表面わずかに鱗屑を付す扁平な黒色の小結節が連珠状に取り巻いており，その上端は堤防状に隆起している(図1)。所属リンパ節は触知しない。

図1．臨床像。
左上腕外側面に，26×20mm の範囲に，扁平な黒色の小結節が連珠状に配列

病理組織学的所見：

1) 中枢側の隆起性病変(図1の矢印A)：

HE 染色弱拡大像では，表皮と連続性に真皮上層から中層にかけて好塩基性に染まる大きい腫瘍塊が認められ(図2の矢印a)，それに隣接してその下方および側方に好酸性の腫瘍塊が認められる(図2の矢印b)。大きい腫瘍塊は比較的均一で，円形から楕円形的好塩基性に濃染される核を有し，細胞質の少ない basaloid cells より構成される。腫瘍塊の辺縁部の細胞は柵状配列を示す(図3a)。この部は充実型の BCE に一致する所見と考えられる。大きな腫瘍塊と隣接

図2．隆起性病変(図1の矢印A)の組織弱拡大像。好塩基性に染まる大きい腫瘍塊(矢印a)と，それに隣接して好酸性の腫瘍塊(矢印b)が認められる

図3．aは図2の矢印aの強拡大像で，腫瘍は Basaloid cells より構成され，辺縁部の細胞は柵状配列を示す。
bは図2の矢印bの強拡大像で，腫瘍は squamoid cells より構成され，多数の角質真珠を形成している

する胞巣は，やや大型の核と豊富な細胞質を有し，多数の角質真珠を形成している(図3b)。この部は，SCC に一致する所見と考えられる。

2) 末梢側の浸潤が軽度の黒色病変(図1の矢印B)：HE 染色弱拡大像では，腫瘍細胞が真皮上層から中層にかけて，塊状あるいは粗大網目状に増殖しており，下方では辺縁との境界が不明瞭である。腫瘍は主として basaloid cells より構成され，下方では squamoid cells への移

行が認められる。腫瘍塊の辺縁部の柵状配列は認められない。また所々に個核化細胞が散見される(図4)。この部は、BCE から SCC に移行しており、中間型と考えれる。

なお、Masson-Fontana 染色にて、BCE 様病変、中間型病変、SCC 様病変のいずれにおいても多数の pigment blockade melanocytes が認められた。

図4. 浸潤が軽度な黒色病変(図1の矢印B)の組織強拡大像。

Basaloid cells から squamoid cells への移行が認められ、所々に個核化細胞が散見

免疫組織化学的所見：Moll³⁾らの分類の、cytokeratin #1, 5, 10, 11 と反応する MA903 染色 (Enzo Biochemical 社) と、cytokeratin #1 と反応する MA904 染色 (Enzo Biochemical 社) を検討したところ、結果は表1のごとくであった。

表1. 免疫組織化学的所見

	BCE様病変	中間型	SCC様病変
MA903	(-)	(+)	(+)
MA904	(-)	個角化細胞が陽性	角質其味が陽性

細胞増殖能：核 DNA 量、Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions (以下 AgNORs と略す) および MIB-1 について検討した。充実型の BCE 2 例および SCC (grade 1) 2 例を対照とした。

1) 核 DNA 量：Asamura⁴⁾の方法に従って cytofluorometry により測定した。自験例の平均核 DNA 量は、充実型の BCE 様病変が 2.01c、中間型病変が 2.10c、SCC 様病変が 2.01c であり、その histogram はいずれも良性腫瘍にみられる diploid pattern を呈した(図5)。対照では、充実型の BCE は平均核 DNA 量が 2.23

図5. DNA histogram.
いずれの病変も diploid pattern を呈した

c, 2.18c で histogram はいずれも diploid pattern を呈した。SCC は平均核 DNA 量が 3.53c, 3.72c で histogram はいずれも悪性腫瘍にみられる aneuploid pattern を呈した。

2) AgNORs : Crocker⁵⁾の方法に従って, 1% 蟻酸と 2% セラチンを混合させた溶液と, 50% 硝酸銀溶液とを混合させて反応液を作製し, 脱パラした切片に暗室で 30 分反応させた。100 個の核を無作為に選び NOR 数を計測し, その平均を AgNOR 値とした。

3) MIB-1 : Ki-67 抗原は GO 期以外の細胞増殖期に出現するが, MIB-1 は Ki-67 抗原を認識する⁶⁾⁷⁾。パラフィン切片にて MIB-1 (Immunotech S.A. 社) による免疫組織化学染色を施工し, 腫瘍細胞の陽性率を百分率で表した。腫瘍の部位により陽性率が異なるときは, 高値のものを採用した。

自験例の AgNOR 値と MIB-1 の結果を表 2 に示す。BCE 様病変, 中間型病変および SCC 様

発および転移は認められていない。

考 按

1922 年 Darier⁸⁾は, BCE と SCC の中間型の腫瘍を epitheliome metatypique (carcinoma spino-baso-cellulare) と称し, BCE の一部に epithelial pearl を含む mixed type と, 基底細胞より大きくかつ明るいが, 有棘細胞より小さい細胞が網状構造をとる intermediate type に分けた。Montgomery⁹⁾はこれらの腫瘍を BCE と SCC の移行型と考え, basal squamous cell epithelioma と称し, 組織学的に浸潤傾向が強く, 15 例中 6 例に再発があり, 2 例が転移したと報告した。これに対し, Lever¹⁰⁾は, BCE は毛包, 脂腺, アボクリン腺への分化能を有する primary epithelial germ より発生したものであり, 基底細胞および有棘細胞とは起源が異なることを指摘し, basal squamous cell epithelioma という概念に対し疑問を投げかけている。Pinkus¹¹⁾¹²⁾も Lever の説を支持し, BSCC を keratotic BCE, morphea 型 BCE あるいは毛包への分化を示す BCE であるとし, その独立性を否定している。しかし, その後 BSCC は BCE より悪性度が高いことから, 1 つの独立疾患と捉えようという報告が散見される。Borel¹⁾は, BCE の転移は 1067 例中 1 例 (0.09%) であるのに対し, BSCC は 35 例中 3 例 (8.6%) であり, BCE の再発は 1067 例中 258 例 (24.2%) であるのに対し, BSCC は 35 例中 16 例 (45.7%) であることから, BSCC は BCE と比較して悪性であると述べている。Farmer¹³⁾は転移を来した BCE 10 例の原発巣を検索し, 8 例に BSCC の所見を認めたと報告している。また, Lopes²⁾は, 組織学的に BSCC を BCE と比較して, 異型細胞, 核分裂像が増大しており潰瘍をきたしやすく, 炎症細胞の浸潤が高度であることから, 悪性度の高い疾患として捉えている。

そこで, 我々は自験例の充実型の BCE 様病変, 中間型病変, SCC 様病変の各々につき, 対

表 2. AgNORs および MIB-1

	BCE 様病変	中間型	SCC 様病変
AgNORs (個/細胞)	2.8	2.8	2.2
MIB-1 (%)	26	26	22

病変の各々を比較して, 有意な差は認められなかった。対照の AgNOR 値は, 充実型の BCE が 1.8, 2.4, SCC が 2.7, 2.8 であった。対照の MIB-1 は, 充実型の BCE が 5.2%, 29% であった。なお, 自験例がいずれの病変も瀰漫性に陽性細胞が散在していたのに対し, 29% の BCE 例では陽性細胞が僅かである集塊も散見された。SCC の 2 例では, 腫瘍塊の中央に陽性率の低い部分がみられたが, 浸潤している腫瘍塊の辺縁では陽性細胞が密集して認められた。

治療および経過 : 生検の結果, BSCC の所見が得られたため, 広範囲切除および皮弁形成術を施行した。術後 9 カ月が経過するが, 局所再

照に充実型の BCE 2 例および SCC 2 例を用いて、核 DNA 量、AgNORs、MIB-1 による細胞増殖能を測定し比較検討を行った。

自験例の DNA ploidy は、充実型の BCE 様病変、中間型病変、SCC 様病変のいずれも良性腫瘍にみられる diploid pattern であり、平均核 DNA 量はいずれの病変も低値であった。対照では、BCE 2 例の DNA ploidy は diploid pattern で平均核 DNA 量は低値、SCC 2 例の DNA ploidy は aneuploid pattern で平均核 DNA 量は高値であった。以上より、自験例はいずれの病変も対照の BCE と同様に細胞学的悪性度は低く、対照の SCC はより悪性であるといえる。

自験例の AgNOR 値は、3 病変で 2.2~2.8 であった。対照は、BCE 2 例が 1.8, 2.4 であり、SCC 2 例が 2.7, 2.8 であった。以上 AgNORs では、自験例の細胞増殖能は BCE より高く、SCC より低いと考えられた。

自験例の MIB-1 陽性率は、3 病変で 22%~26% であった。対照の BCE は、5.2%, 29% であったが、陽性率 29% の症例においても陽性細胞が僅かである集塊も散見された。以上より、自験例が BCE より細胞増殖能が高いと思われた。SCC では、いずれも腫瘍塊の辺縁では陽性細胞が密集して認められたことから、自験例より細胞増殖能が高いと思われた。

以上の核 DNA 量、AgNORs、MIB-1 の結果を総合すると、自験例は BCE と SCC の中間の悪性度を有する腫瘍であると考えた。

また我々は、免疫組織化学的に MA903 染色と MA904 染色を施行し、興味ある所見が得られた。すなわち、MA903 染色は、中間型病変および SCC 様病変は陽性であり、充実型の BCE 様病変では陰性であった。このことから、充実型の BCE 様病変と、中間型病変および SCC 様病変では、腫瘍の性質が異なり、cytokeratin の pattern が異なるものと思われた。MA904 染色は、中間型病変では個核化細胞のみ陽性、SCC 様病変では角質真珠を形成する細胞のみ陽性で

あり、充実型の BCE 様病変では陰性であった。以上より、MA904 染色は角化の強い部分が陽性像を呈すると考えられた。

以上、我々が経験した BSCC とと思われる症例について、細胞増殖能と免疫組織化学の検討を加えて報告した。細胞増殖能が高いと思われることから、今後注意深い経過観察が必要であると思われた。

文 献

- 1) Borel, D.W.: Cutaneous basosquamous carcinoma. Arch. Pathol., 95: 293-297, 1973.
- 2) Lopes de Faria, J., Navarrete, M.A.: The histopathology of the skin basal cell carcinoma with areas of intermediate differentiation. Pathol. Res. Pract., 187: 978-985, 1991.
- 3) Moll, R., Franke, W.W., Schiller, D.L., et al.: The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumor and cultured cells. Cell, 31: 11-24, 1982.
- 4) Asamura, H., Nakajima, T., Mukai, K., et al.: Degree of malignancy of thymic epithelial tumors in terms of nuclear DNA content and nuclear area. Am. J. Pathol., 133: 615-622, 1988.
- 5) Crocker, J., Nar, P.: Nucleolar organizer regions in lymphomas. J. Pathol., 151: 111-118, 1987.
- 6) Gredes, J., Lemke, H., Baisch, H., et al.: Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. J. Immunol., 133: 1710-1715, 1984.
- 7) Cattoretto, G., Becker, M.H.G., Key, G., et al.: Monoclonal antibodies against recombinant parts of Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed for malin-fixed paraffin sections. J. Pathol., 168: 357-363, 1992.
- 8) Darier, J.: Des epitheliomes primitifs de la peau. Br. J. Dermatol. Syph., 34: 145-149, 1922.
- 9) Montgomery, H.: Basal squamous cell epithelioma. Arch. Dermatol. Syph., 18: 50-73, 1928.
- 10) Lever, W.F.: Pathogenesis of benign tumors of cutaneous appendages and of basal cell epithelioma. Arch. Dermatol. Syph., 57: 679-724, 1948.

- 11) Pinkus, H.: Epithelial and fibroepithelial tumors. Arch. Dermatol., 91 : 24-37, 1965.
- 12) Mehregan, A.H.: Pinkus' guide to dermatopathology, 4th Ed, Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1986, p514.
- 13) Farmer, E.R., Helwig, E.B.: Metastatic basal cell carcinoma. Cancer, 46 : 748-757, 1980.