Carcinosarcoma

Carcinosarcoma：上皮性並びに間葉性細胞成分に関する免疫組織化学的検討

伊崎 誠一*¹ 平井 昭男*¹ 北村啓次郎*¹
井上 健夫*² 波床 光男*² 糸山 進次*³

Summary

症例は44歳男。上背正中部に極めて急速に上方に発育する易出血性の腫瘍が生じ、生検並びに第1回目の手術時標本を病理学的並びに免疫組織学的に検討した結果、腫瘍はケラチンを産生する基底細胞癌様の上皮性腫瘍細胞巣とビメンチン陽性の悪性線維性組織細胞腫様の間質性腫瘍細胞成分が互いに入組んだ構築を示すことが明らかとなり、carcinosarcoma (Virchow) と診断した。この腫瘍に対し、手術、電子線による放射線療法また pe-pleomycin, CAP, INF- β などによる化学療法を行うも、局所再発を繰り返し、頸部リンパ腺並びに肺転移を生じ、約1年の経過ののち、巨大となった頸部腫瘍内の血管の破綻のため出血、死亡した。この間腫瘍は再発を繰り返すうち、間質性腫瘍細胞成分にのみ置きかえられ、線維肉腫様の腫瘍になった。明らかな皮膚の carcinosarcoma はこれまで6例の報告を数えるが、本例を加えて7例はそれぞれ上皮性細胞成分と間質性細胞成分との組み合わせが一樣でなく、一種類の悪性腫瘍として扱うことができない。いずれも発癌あるいは腫瘍発生学上興味深い腫瘍である。

はじめに

病理学的に悪性腫瘍は、その細胞起源から、上皮系の癌と間葉系の肉腫に分けられる。しかしながら、まれに上皮系と間葉系の全く異なった二種の細胞起源からなる悪性腫瘍が観察されており、carcinosarcoma (Virchow), 癌肉腫、と呼称され、この疾患に関しては、古く、Saphir and Vass¹⁾ が総説にまとめた。すなわち car-

cinosarcoma の成立ちに関しては

- 1) 独立した2種の腫瘍が互いに浸潤した結果生じた腫瘍 (collision tumor, Meyer ; combination tumor, Saltykow)
- 2) Wilms 腫瘍のごとく、1種の幹細胞から2種の細胞成分が悪性化して生じた腫瘍 (combination tumor, Meyer)
- 3) parenchyma と stroma が同時に悪性化して生じた腫瘍 (composition tumor, Meyer)
- 4) 癌組織を構成する間質成分あるいは肉腫組織に隣接する上皮成分が、増殖の刺激を受けるうちについに悪性化して生じた腫瘍 (mutation tumor, Saltykow ; carcinoma sarcomatodes, Herxheimer)

などの可能性が考えられている。

Saphir and Vass の集計によると、この総説

*¹Seiichi IZAKI, Akio HIRAI, Keijiro KITAMURA : 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科

*²Takeo INOUE, Mitsuo HATOKO : 埼玉医科大学総合医療センター形成外科

*³Shinji ITOYAMA : 埼玉医科大学総合医療センター病理部

のまとめられた時点で carcinosarcoma として症例報告された例は153例を数えるが、厳密な意味で carcinosarcoma の定義を満たすものは極めて少なかった。例えば、皮膚の carcinosarcoma として報告された全5例は、いずれも有棘細胞癌の一部が極めて未分化なため、部分的に肉腫様の組織構築を示したか、あるいは間質の反応性増殖または細胞浸潤を肉腫と見誤ったものであった。

このような事情を十分に勘案し、改めて carcinosarcoma of the skin として報告された症例はこれまで6例²⁾⁻⁷⁾を数える。

今回著者らはこのように極めて特徴的な、かつまれな腫瘍を経験し、上皮性細胞成分と間質性細胞成分を免疫組織化学的に確認したので、ここに報告する。

症 例

患 者：44歳、男性

既往歴：5歳時糸球体腎炎

現病歴：約10年前に上背部正中部に粟粒大の丘疹が出現した。1年前頃から、はじめ緩徐に、のちに比較的急速に、ドーム状すなわち主として外方に突出して増大し、中心部潰瘍化してきた。平成1年5月15日当院形成外科受診、入院となり、皮膚科紹介、初診時腫瘍(図1)は小児頭大、上背部正中部にあたかもキャベツを置いたかのように上方に突出して見られ、腫瘍の辺縁は表皮で襟巻状におおわれていたが、中心部は潰瘍化し噴火口状あるいはカリフラワー状を呈し、易出血性で多量の血痂を付着し悪臭を放った。

検査所見：全身所見としては、白血球增多症(WBC, 17,700/ μ l)、著明な貧血(RBC, 224 $\times$ 10⁴/ μ l; HT 17.1%, Hb 5.1g/dl)、低アルブミン血症(TP 6.7g/dl, Alb 2.7g/dl)のほか著変なく、電解質(Na 136 mEq/l, K4.3 mEq/l, Cl 104 mEq/l)、肝機能(GOT 14 IU/l, GPT 17 IU/l, γ -GTP 56IU/l, Al-p 228 IU/

図1. 初診時臨床所見

上背部正中に15 $\times$ 13 $\times$ 6.5cmの上方に噴火口状に突出して成長する。中心部潰瘍化した、易出血性の腫瘍を認める

l, TTT 6.9 KU, ZTT 15.7KU)、腎機能(BUN 7 mg/dl, Cr 7.2 mg/dl)に異常なく、消化管、呼吸器、中枢神経系の異常を認めなかった。腫瘍マーカー(SCC, CEA, AFP)の上昇も無く、X-P, CT, Ga シンチグラフィーで転移病巣と思われる所見を全く認めなかった。

生検病理組織像：5月15日入院時、腫瘍の辺縁と中心部から生検を行った。腫瘍組織には一見して基底細胞癌に類似した上皮性の腫瘍細胞巢(図2a, b)が存在した。すなわち比較的小型の好塩基性細胞が柵状に配列し、その中心部もほぼ一様に同じような好塩基性細胞が充満し、一部で中心へ向かって角化を思わせる細胞分化を示した。間質との境界は空隙で境され、アルシアンブルーで染色されるムチンの沈着を認めた。これらはいずれも基底細胞癌でよく見られる所見である。しかし間質は単なる結合組織では無く、異型の線維芽細胞様の紡錘形細胞が充満する組織を示した(図2b)。上皮性腫瘍細胞巢と間質性腫瘍細胞組織は互に入組んだ構築を示した。腫瘍の辺縁から採取した組織と比較し、腫瘍の中心部の組織では深部で間質性の細胞成分が優位を示した(図2c)。

治療並びに経過(図3)：生検組織像から確定診断はつきかねたが、pepleomycin 50mg 術前投与の上、皮膚の悪性腫瘍として、6月29日切除縁の腫瘍細胞の浸潤の無いことを確認しながら、腫瘍から5cm離して全切除術を行い、mesh skin graftを行った。また術後にpe-

図2. 生検標本の組織像. H & E 染色

撮影時倍率×100

- a : 腫瘍の上部には一見して基底細胞癌様の上皮性細胞が柵状あるいは巣状の腫瘍細胞巣を形成して配列するが、間質にも異型の細胞増殖を伴う
- b : 腫瘍の中部は、次第に間質性の細胞増殖が優位になり、上皮性腫瘍細胞巣と互いに入組んだ構築を示す
- c : 腫瘍の深部では、間質性の主として紡錘形を示す異型の線維芽細胞様腫瘍細胞が多数増殖する像を示す

図3. 治療並びに臨床経過

pleomycin 50mg を投与した。切除標本で腫瘍の大きさは15×13×6.5cm であった。切除標本を病理学的に詳細に検討したがそれに関しては後述する。

術後約1ヵ月間経過は順調であったが、その後植皮辺縁の右頸部に接する部位から腫瘍の再発がみられ、上方に発育、次第に結節を形成し、8月30日の計測で、5.5×6.0cm に達したため、9月7日再び切除縁の腫瘍細胞の見られないことを確認しながら手術を行った。しかしながら9月22日には2回目の植皮の左下方辺縁から腫瘍の再発がみられ、直径約3cm となった。9月29日電子線照射(9 MeV, 1回2 Gy)を開始し、計12回の放射線療法を行ったが、以後再発を繰り返し、10月27日再手術、しかしかさなる再発を防ぐことはできず、さらに再発のたびに腫瘍の成長速度は速くなり、11月15日に拡大再手術を行った。しかしさらに頸部リンパ節への浸潤転移を合併した。

化学療法として頭頸部腫瘍にしばしば用いられるCAP療法(Cisplatin 65mg, Adriamycin 65mg, Cyclophosphamide 650mg)を平成2年2月8日以後計3回、加えてInterferon β 300万単位、連日、計4週行った。一時期皮膚腫瘍に対し縮小効果が顕著に認められ、また胸部X-P上認められた貨幣大の充実性陰影が一時消失した。しかしこの効果も2週間と継続せず、ふたたび腫瘍の増大と頸部リンパ節並びに肺への転移が進展し、平成2年5月11日、腫瘍内大血管の破綻のため、出血性ショックを合併し、死亡した。なお剖検を行うことはできなかったが、頸部・顎部から上背部にかけて増殖した腫瘍を、全除去したところ、総重量4kg に達した。

病理組織学的並びに免疫組織化学的検討

第1回目の手術標本の腫瘍の辺縁、深部、底部から合計16個のブロックを作製し、検討した。腫瘍の辺縁の健常表皮を残す部位から潰瘍面にいたる境界部では、上皮性腫瘍の表皮から原発

したと思われる移行組織が見られ、これらは真皮につばみ状に増殖を示した(図4)。その直下から前述した基底細胞癌の腫瘍巣が島状あるいは柵状に増殖してみられた。間質には異型の線維芽細胞様細胞が充満してみられた。腫瘍の中心部・深部に進むに従って、組織の全体が次第に間葉系の細胞成分に置きかえられ、かかる部位では細胞成分がいわゆる storiform pattern あるいは cartwheel pattern の配列を示した。細胞分裂像も多数認められた。

図4. 第1回目の手術標本
健康皮膚と腫瘍の境界部。正常表皮の直下に、連続性を保ちながらつばみ状に増殖する異型の表皮細胞巣がみられる。真皮にはよく発達した腫瘍成分の増殖がみられる

上皮性細胞成分と間質性細胞成分の違いを検討するため、新鮮凍結切片並びに脱パラフィン切片を用いて免疫組織化学をペルオキシダーゼ法で行った。使用した一次抗体と反応性を表1に示す。すなわち腫瘍細胞巣を構成する細胞は全表皮型ケラチン^{8)~10)}に強陽性で(図5a)、一部ではCEA陽性を示した。大部分の腫瘍細胞巣は角化型ケラチンに対する抗体との反応性を部分的にしか示さず、基底細胞様の性質を残したが、ごく一部では中心部で角化型ケラチンへの移行を示した。

基底細胞型ケラチンは腫瘍細胞巣の辺縁にわずかの反応性としてみられただけであった。一方ビメンチン¹¹⁾に対しては全く反応性を示さず、上皮性細胞成分の性質を確認した。一方上皮性腫瘍細胞巣をとりまく間質性の腫瘍細胞成分は、ケラチンに対する反応性を全く示さず、ビメンチン陽性(図5b)の線維芽細胞様の性質を示した。さらに間質成分は、collagen type I(図6a)およびtype IIIを産生し、上皮成分と間質成分の境界には、PAS陽性、好銀性、collagen type IV陽性、fibronectin陽性(図6b)、laminin陽性(図6c)の基底膜成分が明らかに観察された。

従って、この腫瘍は基底細胞癌類似の上皮成分と悪性線維性組織細胞腫類似の線維芽細胞様間質性細胞成分の両者からなることが明らかになった。骨あるいは軟骨成分はみられなかった。

表1. 用いた一次抗体と反応性

一次抗体：抗-	上皮性細胞成分	間質性細胞成分	その他
ケラチン(Dako)	陽性	陰性	
全表皮型ケラチン(MA903)	陽性	陰性	
角化型ケラチン(MA904)	部分的陽性	陰性	
基底層型ケラチン(cytokeratin37)	腫瘍巣辺縁陽性	陰性	
CEA	部分的陽性	陰性	
ビメンチン	陰性	陽性	
デスミン	陰性	陰性	
I型コラーゲン	陰性	陽性	
II型コラーゲン	陰性	陽性	
IV型コラーゲン	陰性	陽性	基底膜様境界部陽性
ラミニン	陰性	陰性	基底膜様境界部陽性
フィブロンectin	陰性	陽性	基底膜様境界部陽性
S-100	陰性	陰性

図5. 抗ケラチン (Dako) (a)および抗ビメンチン(b)各抗体による免疫組織化学, ペルオキシダーゼ法.
a: 腫瘍細胞巣内部の成分はケラチン陽性, 間質成分はケラチン陰性を示す
b: 腫瘍細胞巣内部の成分はビメンチン陰性, 間質成分はビメンチン陽性

2回目以後の再発性腫瘍の組織像は, いずれも, 上皮性成分を欠き, 腫瘍全体が線維肉腫組織に置きかえられていた (図7)。

考 案

Carcinosarcoma に関して, その診断は慎重になされなければならない。この点文献^{2)~5)}に報告された3例の carcinosarcoma of the skin は, 一方で, 上皮性細胞成分として明らかな, 有棘細胞癌あるいは基底細胞癌様の腫瘍細胞巣を示し, 他方で, 間質性成分として骨あるいは軟骨を産生する性質を示し, それぞれ2種の細胞起源を表していた。

Iakovides and Delides⁶⁾の2症例は, 有棘細胞癌と悪性線維性組織球腫からなり, 両細胞成分は抗ケラチン抗体に対する免疫組織学的反応性の有無から明らかに違いを示した。高崎らの報告⁷⁾では, ケラチン陽性の扁平上皮癌とビメンチン並びに α_1 -アンチキモトリプシン陽性の肉腫細胞さらに両者に陰性の未分化癌様細胞が

図6. 抗I型コラーゲン(a), 抗IV型コラーゲン(b), および抗ラミニン(c)各抗体による免疫組織化学, ペルオキシダーゼ法
a: 間質成分はI型コラーゲン陽性
b: 間質成分はIV型コラーゲン陽性, また上皮性腫瘍細胞巣を取囲む基底膜が明らかな陽性反応を示す
c: 同じく基底膜のラミニン陽性所見

図7. 再発部の組織所見, H & E 染色
撮影時倍率×100
腫瘍は肉腫成分に完全に置き換わっている

それぞれ証明されている。

今回著者らの報告した症例では、腫瘍を構成する上皮性細胞成分は基底細胞癌様の組織構築を示した。この部は、ケラチン、中でも全表皮型ケラチン強陽性で、しかし角化型ケラチンをほとんど示さず、基底層型ケチランとの反応性を辺縁で示し、同時に検討した基底細胞癌の免疫組織学的性質（別稿にて投稿予定）と同一の性質を示した。一方腫瘍細胞巣をとりまく間質も異型の細胞が充満し、再発を繰返すうちにむしろ基底細胞癌成分を駆逐、腫瘍全体を占有した。この間葉系の悪性腫瘍は、病理組織学的には悪性線維性組織球腫に類似し、ビメンチン陽性かつ種々のコラーゲンを産生する点から、明らかに間葉系の腫瘍であった。加えて上皮性成分と間葉性成分の間には基底膜を構成する蛋白質からなる境界が構成され、本腫瘍が、2種の細胞起源を持つことは明らかである。

これまでの報告^{2)~7)}と比較の結果、carcinosarcoma of the skin には、上皮性細胞成分と間葉系細胞成分の組合わせに複数の組合わせがあり、報告例がすべて同一の腫瘍であるとは考えられず、carcinosarcoma of the skin は、腫瘍発生学上興味深い問題を提示している。また、臨床的にもその悪性度の程度および治療の効果を一概に述べることができない。今回の症例は、広い範囲並びに深部での腫瘍切除の必要性、放射線（電子線）治療の無効、および化学療法（CAP+IFN- β ）の部分的かつ一時的有効

性を示したが、本腫瘍の性質を決定し、予後に影響をおよぼしたのは、間質の肉腫成分の性質によるのではないと思われる転帰を示した。

文 献

- 1) Saphir, O., Vass, A. : Carcinosarcoma. Am. J. Cancer, 33 : 331-361, 1938.
- 2) Dawson, E. K. : Carcinosarcoma of the skin. J. R. Coll. Surg., (Edinburgh) 17 : 242-246, 1972.
- 3) Quay, S. C. Harrist, T. J., Mihm, M. C. Jr. : Carcinosarcoma of the skin : case report and review. J. Cutan. Pathol., 8 : 241-246, 1981.
- 4) Harrist, T. J., Hassel, L. A., Bronstein, B. R., Mihm, M. C. Jr. : Follow-up of a previously reported carcinosarcoma of the skin. J. Cutan. Pathol. 10 : 359-360, 1983.
- 5) Tschen, J. A., Goldberg, L. H., McGavran, M. H. : Carcinosarcoma of the skin. J. Cutan. Pathol., 15 : 31-35, 1988.
- 6) Iakovides, J., Delides, G. S. : Carcinosarcoma of the skin-Report of two cases. Arch. Geschwulstforsch. 58 : 461-464, 1988.
- 7) 高崎修旨, 板見智, 藤原作平, 高安進, 横山繁生 : Carcinosarcoma of the skin. 西日皮膚, 51 : 261-267, 1989.
- 8) 北島康雄 : 中間径フィラメントの基礎と腫瘍診断—市販モノクローナル抗体の応用—. 臨床, 43 : 217-225, 1989.
- 9) 米田和史 : 人表皮ケラチンタイプ中間径線維に関する免疫学的研究(II). 抗ケラチン抗体による各種皮膚腫瘍の免疫蛍光染色所見について. 岐阜大医紀, 32 : 573-593, 1984.
- 10) 長野博章, 影下登志郎, 小野友道 : 皮膚腫瘍の抗ケラチン抗体を用いた免疫組織学的検討. 西日皮膚, 48 : 70-73, 1985.
- 11) Lazarides, E. : Intermediate filaments : A chemically heterogenous, developmentally regulated class of proteins. Ann. Rev. Biochem., 51 : 219-250, 1982.