

〔原 著〕

Salivary duct carcinomaの免疫組織化学的研究

—特に、多形性腺腫における腺管形成部との比較検討—

安彦 善裕, 藏口 潤, 小山 宏樹, 有路 博彦, 西村 学子,
荒井 滋朗, 齊藤 正人, 大内 知之, 中出 修, 賀来 亨

北海道医療大学歯学部口腔病理学講座

(主任：賀来 亨教授)

Immunohistochemical study of salivary duct carcinoma

—a comparison with ductal structures in pleomorphic adenoma—

Yoshihiro ABIKO, Jun KURAGUCHI, Hiroki KOYAMA,
Hirohiko ARIJI, Michiko NISHIMURA, Jiro ARAI, Masato SAITOH,
Tomoyuki OHUCHI, Osamu NAKADE and Tohru KAKU

Department of Oral Pathology, School of Dentistry
HEALTH SCIENCES UNIVERSITY OF HOKKAIDO

(Chief: Prof. Tohru Kaku)

Abstract

The salivary duct carcinoma (SDC) is an extremely rare carcinoma arising from salivary glands and it is separate from adenocarcinomas in the new classification of salivary gland tumors by WHO in 1991. This study investigated the constituent cells in SDC by means of immunohistochemistry, and the results were compared with immunohistochemical studies of pleomorphic adenomas. We used anti-poly Keratin, AE-1, AE-3, vimentin, S-100, muscle actin, CEA, EMA, and SC as primary antibodies. The tumor cells in SDC were strongly positive for poly keratin, AE-1, and EMA. No myoepithelial cells were demonstrated within the tumor by negative staining of vimentin, S-100, and muscle actin. These results support the opinion that the SDC arises from the excretory duct of salivary glands or the inner layer of ductal structures in pleomorphic adenomas.

key words : Salivary duct carcinoma, immunohistochemistry, histogenesis, pleomorphic adenoma, ductal structure

受付：平成7年9月30日

緒 言

Salivary duct carcinoma (SDC) は1968年に Kleinsasserら¹⁾によってはじめて記載された唾液腺原発の悪性腫瘍であり, その発生頻度は極めて稀である²⁾。1972年に決められたWHOの分類では, Other type of carcinoma のなかの adenocarcinomaの一亜型として扱われていたが³⁾, 1991年に改訂された分類では, 独立した診断名となった²⁾。その理由のひとつとして, adenocarcinomaの他の一亜型のなかに polymorphous low grade adenocarcinomaが含まれており, 両者は, 発生部位および予後などに大きな違いがあったためと考えられる。また, Kleinsasserら¹⁾の報告したものは, comedo patternを伴ったinfiltrating duct carcinomaと2層性を示す介在部導管に類似したadenocarcinomaの像を示すものをいずれもSDCとして報告したために⁴⁾, その後の診断基準に混乱をきたすようになった。発生頻度が極めて稀であり, さらに1991年以前の報告については現在のWHOの分類の範疇か否かについて信頼性に欠けるため, その組織像の詳細な検討がなされているとは言い難い。

今回われわれは, SDCの免疫組織学的検討を行い, 併せて, 2層性を示す介在部導管に類似した構造のしばしば認められる多形性腺腫の免

疫組織学的結果と比較検討を行い, その組織学的診断意義について考察する。

材料および方法

材料には北海道医療大学歯学部付属病院にて切除された耳下腺由来のSDC 1例, および多形性腺腫 3例を用いた。組織は病理組織学的検索のために, 通法に従い10%中性緩衝ホルマリン固定, パラフィン包埋されたものである。免疫組織化学的検索に先立ち, ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色, PAS-アルシアンブルー染色, ムチカルミン染色を行った。免疫組織化学的検索のため, 1次抗体として, poly keratin, AE-1, AE-3 (いずれもBiomed社製, USA), Secretory component (SC), Epithelial membrane antigen (EMA), Carcinoembryonic antigen (CEA), Vimentin, S-100, Muscle actin, (いずれもDAKO社製, Denmark) を用いた。2次抗体以降Histofine streptoavidin biotin kit (ニチレイ社製, 東京) によって, 反応を行った。すなわち, 2次抗体としてビオチン化標識ウサギ抗マウスIg G+Ig A+Ig M抗体, 酵素試薬としてペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを用い, 最後にペルオキシダーゼ発色基質 (協和メデックス社製, 東京) にて検出した。陰性対照には, 1次抗体のかわりに正常マウス血清を用いた。いずれもヘマトキシ

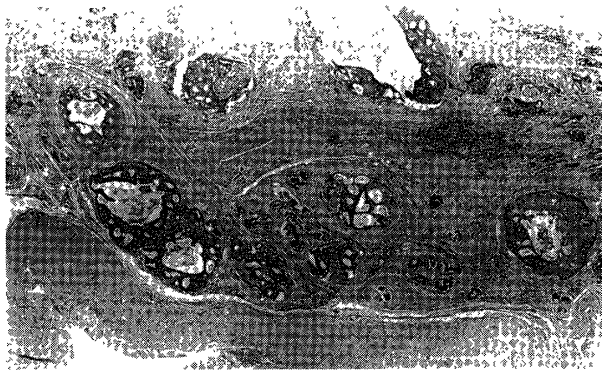


図1. SDCのヘマトキシリン, エオジン染色低倍像
胞巣は小管腔の集簇から成っており, central necrosisを伴ったcomedo patternとなっている。

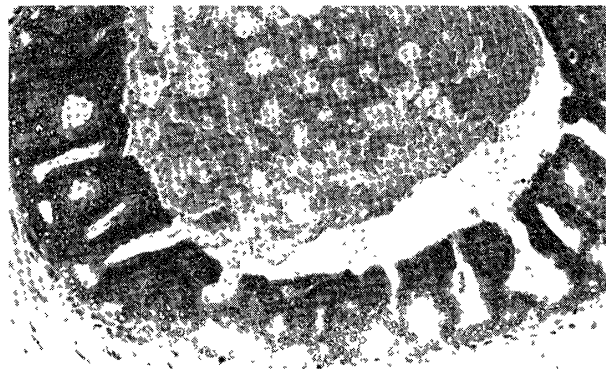


図2. SDCの胞巣の強拡大像
集簇した管腔はいわゆるlooping (Roman bridging)を形成している。

リンによる核染色の後、光顕的に観察した。

結 果

今回用いたSDCの病理組織像は以下の通りである。すなわち、既存の耳下腺組織内に、高度の異型性を示す上皮様細胞が大小の胞巣を形成し浸潤性に増殖していた。胞巣の多くは小管腔の集簇から成っており、cribriform patternを呈したところが見られ、ところどころでcentral necrosisを伴ったcomedo patternとなっていた(図1)。強拡大で観察すると、小管腔はいわゆるlooping (Roman bridging)を形成していた(図2)。小管腔内にはわずかながらPAS陽性物質も観察されたが、これらはムチカルミン、アルシアンブルーには陰性であった。間質は線

維化したところも多くみられ、硝子化したところも観察された。また、神経周囲膜への浸潤もところどころで認められた。

免疫組織化学的に観察すると、腫瘍細胞の大半はkeratin陽性であったが、モノクローナルkeratinであるAE-1, 3ではAE-3陽性の細胞も確認されたが、大半はAE-1陽性の細胞によって占められていた(図3)。SCは隣接する既存の導管の内側および管内の分泌物には陽性反応物質が広く観察されたものの、腫瘍組織では小管腔内の内容物の極一部に陽性物質を認めるのみであった。CEAでも、腫瘍細胞の大半は陰性であったが、詳細に観察すると、極一部の細胞質に局在が認められた。これに対し、EMAの陽性所見は隣接する既存の導管内には弱陽性あるい



図3. SDCの免疫染色像 (AE-1)
胞巣の大半はAE-1陽性の細胞によって占められている。

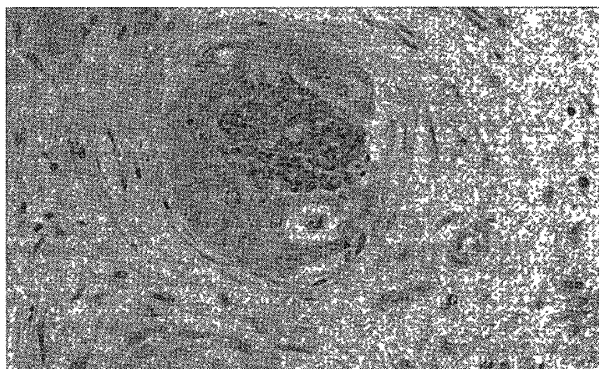


図4. SDCの免疫染色像 (S-100)
S-100陽性を示す神経束に浸潤しているSDCには陽性の細胞は認められない。

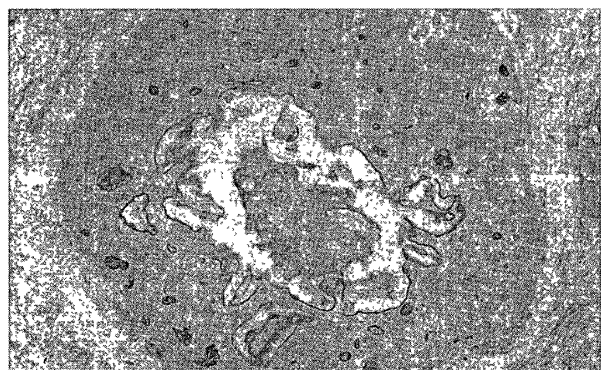


図5. SDCの免疫染色像 (EMA)
EMAは隣接する既存の導管内には陰性であるものの、腫瘍組織では小管腔内の内腔側に陽性所見が認められる。

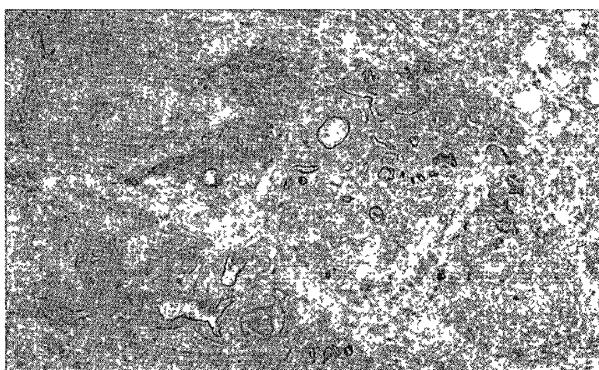


図6. SDCの免疫染色像 (EMA)
腫瘍細胞の細胞質にも陽性反応が観察される。

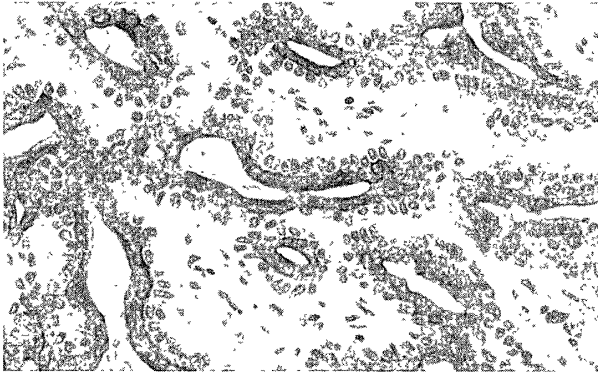


図7. 多形性腺腫の免疫染色像 (AE-1)
2層性を呈する管腔構造部の内側に陽性反応がみられる。

は陰性であったものの、腫瘍組織では大部分の小管腔内の内腔側および一部では細胞質にも観察された(図4)。他の抗体においては腫瘍細胞内に陽性所見は認められなかった(図5)。

一方、多形性腺腫においては管腔形成部の大半は2層性構造を呈し外側の細胞はvimentin, S-100に陽性反応を示し(図6)、内側の細胞はkeratin, AE-1に陽性であった(図7)。また、SC, CEA, EMAいずれも管腔の内側を裏うちするように細胞膜上に陽性所見が認められた。

考 察

唾液腺腫瘍における免疫組織化学的検索は多形性腺腫をはじめとして比較的広く行われている⁵⁻⁸⁾。特に、唾液腺腫瘍の多くが介在部導管由来であると言われていることから、腫瘍の筋上皮細胞の関与に関する検索が多い。すなわち、S-100, Muscle actin, Vimentinを用いたものである。S-100蛋白は神経系や組織球系などの腫瘍のマーカーとして広く用いられてきており、正常唾液腺においては、筋上皮細胞への局在の有無に関して様々な意見があったが^{5,6,9)}、最近になり局在のないことを強く支持する報告がなされた。Dardickら¹⁰⁾は一見、筋上皮細胞のS-100陽性にみえるところを電子顕微鏡的に詳細に観察し、陽性部は筋上皮細胞に極めて隣接

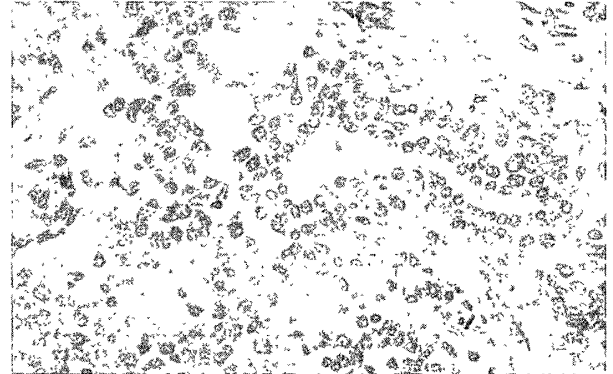


図8. 多形性腺腫の免疫染色像 (Vimentin)
2層性を呈する管腔構造部の外側に陽性反応がみられる。

した末梢神経であることを証明しており、Muscle actinが真の正常筋上皮細胞のマーカーであることを強調している。しかし、腫瘍性の筋上皮においては、S-100陽性の報告が数多くあり、現在では腫瘍性筋上皮のマーカーとして、S-100とVimentinの両者が局在しているとの意見が支持されてきている^{5,8)}。多形性腺腫における、腫瘍性筋上皮細胞の存在は免疫組織化学的検索および電顕的検索から明らかとなっている^{4,8)}。すなわち、2層性の管腔を形成するものでは、その外側の細胞が腫瘍性筋上皮細胞であり、plasmacytoid cellもしばしば存在していると言われている。これらはS-100, Vimentin陽性であり、ときとしてMuscle actinも陽性を示すことが報告されている^{4,5,8)}。本症例の染色性もこれまでの報告と一致していたが、SDCではこれらの抗体がいずれも陰性であり、筋上皮の存在を否定する結果であった。WHOによる新分類が提唱された1991年以前に報告されたSDCでは、筋上皮細胞の存在を確認している報告がみられるが^{4,11)}、これらはいずれもKleinsasserら¹⁾の報告した2層性を示す介在部導管に類似したadenocarcinomaの像を呈しているものようであり、現在のSDCの範疇からははずれているものと思われる。現在のSDCは筋上皮細胞の存在を否定している報告が大半であり¹²⁻¹⁴⁾、本研究での結果はこれを裏付けるもの

となっていた。これに対し、鈴木ら¹⁵⁾はSDCの嚢胞状構造物にMuscle actin陽性の筋上皮細胞の存在を確認している。Delganoら¹⁴⁾も電子顕微鏡的に筋上皮細胞を確認しているが、これは、非腫瘍性のものであると述べている。Muscle actinは正常の筋上皮で陽性を示すが、腫瘍性のもものでは染色性が弱いとの報告もあり、これらを考えあわせると、鈴木ら¹⁵⁾の報告のものは、腫瘍中に存在した既存の筋上皮と考えるのが妥当だと思われた。また、Batsakisら¹⁶⁾は介在部導管から生ずる筋上皮成分を有する腫瘍は悪性であってもそれほど予後が悪くなく、排泄管由来で筋上皮成分を有しないものは予後が悪いものと言及している。SDCは極めて予後の悪い腫瘍として扱われており、このこともSDCが筋上皮の関与していない腫瘍とすることと一致しているものと思われた。

SC, CEA, EMAはその反応の強弱はあるものの正常唾液腺組織においては、導管上皮の内腔側に主に存在していると言われている。多形性腺腫においても腺管形成部の内腔測に局在するとの報告があり⁸⁾、本研究においても同様の結果が得られた。SDCでは隣接する既存の唾液腺組織とは明らかに局在様式が異なっていた。SDCにおけるSCとCEAはいずれも消失傾向にあったが、EMAでは増強され局在部位が管腔の内腔側のみならず、一部の細胞質においても陽性所見が認められた。Gustersonら¹⁷⁾は、良性と悪性の唾液腺腫瘍についてEMAの局在様式を検索し、そのなかで粘表皮癌のような導管上皮由来の悪性腫瘍においては細胞質内にも局在が認められることを報告している。本研究におけるSDCの局在様式と類似しており、SDCが導管上皮由来であることを裏付ける結果となっていた。SDCの由来については、最近になり、Degadoら¹⁴⁾が、SDC15例についてその組織像を詳細に観察した結果、多形性腺腫から2次的に生じることを示唆している。その理由として、

SDC内と多形性腺腫が共存していた症例が何例かあったことや、硝子化や粘液変性など多形性腺腫にみられる間質変化のみられることなどをあげている。しかし、本研究でも確認された様に、多形性腺腫に存在する筋上皮成分がSDCにはないことから、導管上皮由来かあるいは多形性腺腫由来とするならば、2層構造を示す管腔の内側の導管上皮成分から発生するものと考えられた。

結 論

Salivary duct carcinomaを免疫組織化学的に、多形性腺腫とともに検討し、以下の結論を得た。すなわち、多形性腺腫の2層性を示す腺管構造は筋上皮が関与しているが、SDCは筋上皮の関与がなく排泄管導管上皮、あるいは多形性腺腫の腺管の内層細胞の由来であることが示唆された。

謝 辞

本研究において標本作製および、免疫組織化学染色にご協力頂いた当教室の矢上了子臨床検査技師に感謝いたします。

参考文献

- 1) Kleinsasser, O., Klein, H., Hubner, G.: Speicheldrüsengangkarzinome: Ein den Milchgangkarzinomen der Brustdrüse analoge Gruppe von Speicheldrüsentumoren. Arch. Klin. Exp. Ohren-Nasen-Kehlkopfheilkd 192: 100-115, 1968.
- 2) Seifert, G.: Definition and explanatory notes. In: Seifert, G. ed. Histological Type of Salivary Gland Tumours, International Histological Classification of Tumours WHO 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
- 3) Trackray, A. C. and Sovin, L. H.: Histological Typing of Salivary gland Tumours, International Histological Classification of tumours. No. 7, Geneva, WHO.
- 4) 長尾孝一: 耳下腺腫瘍の病理, 耳下腺腫瘍, (奥田稔, 金子敏郎編), 8~47, 文光堂, 東京, 1987.

- 5) 二階宏昌, 小川郁子, 高田 隆, 伊集院直邦: 唾液腺腫瘍の免疫組織化学—腫瘍性筋上皮の免疫所見を中心に—. 病理と臨床 7: 574~581, 1989.
- 6) Dardick, I, Rippstein, P, Skimming, L, Boivin, M, Parks, W R and Dairkee, S H . Immunohistochemistry and ultrastructure of myoepithelium and modified myoepithelium of the ducts of human major salivary glands. Histogenetic implication for salivary gland tumours, Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 64 703~715, 1987
- 7) Dardick, I, Byard, B W and Carnegie, J. A . A review of proliferative capacity of major salivary glands and the relationship to current concepts of neoplasia in salivary glands. Oral Surg. Oral Med Oral Pathol 69 53-67, 1990
- 8) 浜野弘規: 唾液腺に発生した多形性腺腫の病理組織学的, 免疫組織化学的, ならびに電子顕微鏡的研究, 歯科学報91: 1~49, 1991
- 9) Nakazato, Y and Ishida, Y . Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in normal and neoplastic salivary glands Virchow Arch [Pathol Anat] 405 299-310, 1925
- 10) Dardick, I, Stratis, M, Parks, W R, DeNardi, F., Kahn, H J . S-100 protein antibodies do not label normal salivary gland myoepithelium Am J. Pathol 138 619-628, 1991
- 11) Brandwein, M S., Jagirdar, J, Patil, J, Biller, H., Kaneko, M . Salivary duct carcinoma A clinicopathologic and immunohistochemical study of twelve cases Cancer 65 2307-2314, 1990
- 12) Butterworth, D M, Jones, A W., Kotecha, B . Salivary duct carcinoma . report of a case and review of the literature Virchow Archiv A Pathol Anat. 420: 371-374, 1992.
- 13) Ruiz, C. C., Romero, M P., Perez, M M . Salivary duct carcinoma . a report of nine cases J Oral Maxillofac Surg 51 . 641-646, 1993
- 14) Delgado, R, Vuitch, F, Albores-Saavedra, J . Salivary duct carcinoma Cancer 72 1503-1512, 1993.
- 15) 鈴木浩之, 橋本賢二, 佐塚太一郎, 若杉正則, 水野明夫, 亀山洋一郎: 下顎にみられた唾液腺管癌の1例, 口科誌42: 112~116, 1993.
- 16) Batsakis, J G, Regezi, J. A., Luna, M A . El Naggari, A . Histogenesis of salivary duct gland neoplasm: a postulate with prognostic implications J Laryngol Otol. 103 . 939-944, 1989
- 17) Gusterson, B. A and Lucas, R B : Distribution of epithelial membrane antigen in benign and malignant lesions of the salivary glands. Virchow Arch [Pathol. Anat] 397 . 227-233, 1982