

大腸生検において観察された タキサン系抗癌剤特有の核分裂停止像について

病理診断科 赤池 瑤子・堀田真智子・伏見聡一郎・猪飼 信康
臨床検査科 和仁 洋治

キーワード：大腸生検，タキサン系抗癌剤，核分裂停止，環状核分裂

【要旨】

タキサン系抗癌剤（ドセタキセルとパクリタキセル）は、乳癌，非小細胞肺癌，胃癌，頭頸部癌，卵巣癌，食道癌など，幅広い領域に使用される抗癌剤である。タキサン系抗癌剤は，有糸分裂において，微小管を形成するチューブリンの重合を促進して，脱重合を抑制することで，細胞分裂を停止し，抗腫瘍効果をもたらす。その効果は，腫瘍細胞だけではなく，非腫瘍細胞にも及ぶ。組織学的には，特徴的な環状核分裂像（ring mitosis）が出現し，アポトーシス像や核の極性の喪失，重層化が顕著になる。好発部位は食道であるが，種々の組織での報告があり，タキサン系抗癌剤を使用中の患者における生検検体や手術検体では留意すべき現象である。我々は，卵巣癌に対し，ドセタキセルを開始した直後の下部消化管内視鏡生検検体のS状結腸粘膜と直腸粘膜において，細胞分裂停止を示唆する特徴的な組織像を示した一例を経験した。

I. 緒言

タキサン系抗癌剤（ドセタキセル，パクリタキセル）投与下の生検検体や手術検体における細胞異型は，特徴的ではあるものの，遭遇する機会が少ない。薬剤投与の使用歴や発生部位などの臨床情報に加えて，特徴的な組織像を把握することが，診断の一助となりうる。

II. 症例

症例は40歳代の女性で，遷延月経と不正出血，下腹部膨満感を主訴として受診した。精査で，左卵巣の11 cm大の腫瘍に嚢胞部と充実部が混在しており，右卵巣にも同様の小腫瘍があった。胸腹水貯留，多発腹膜結節，多発リンパ節腫大，多発肝腫瘍を伴っていた。胸腹水の細胞診では，いずれも腺癌と診断され，卵巣癌と推測された。化学療法施行後に手術を行う方針となり，ドセタキセルとカルボプラチンを開始した。画像で浸潤が疑われていたS状結腸と直腸の精査のため，化学療法を開始した翌日に，下部消化管内視鏡検査を施行した。S状結腸と直腸は壁外から圧迫されていたものの，粘膜に著変はなかった（図1A）。圧迫を受けていた領域から，そ

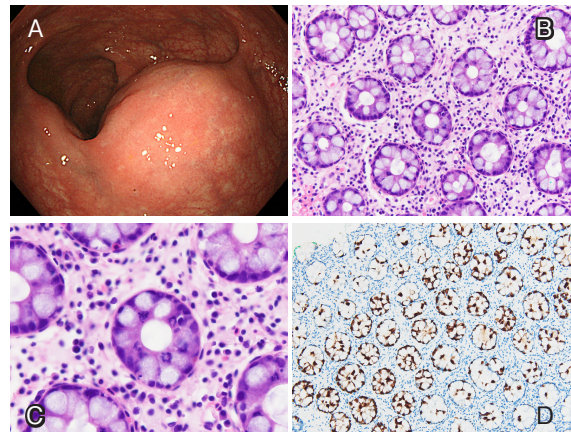


図1. 直腸病変

- A 下部消化管内視鏡像。直腸は壁外から圧迫されていたが，粘膜に著変はなかった。
- B-C HE染色（中拡大）（B）とHE染色（強拡大）（C）。陰窩上皮の核には環状核分裂像やアポトーシス像，核の極性の喪失が認められた。
- D Ki-67の免疫染色（中拡大）。Ki-67陽性となる増殖の活発な領域において，特に環状核分裂像やアポトーシス像が顕著であった。

それぞれ1個ずつ生検検体を採取した。

組織学的には、S状結腸と直腸の陰窩上皮の腺管構造は保たれており、潰瘍やびらんの形成はなかった。環状核分裂像やアポトーシス像が顕著であり、核の極性の乱れがあり（図1B-C）、免疫染色でKi-67陽性となる増殖の活発な領域において、特に目立っていた（図1D）。ドセタキセルの使用と投与期間を考慮すると、ドセタキセル関連の反応性変化と考えられた。生検の前後において、ドセタキセルの有害事象を示唆する症状はなかった。

III. 考察

タキサン系抗癌剤は、微小管を構成するチューブリンの脱重合を抑制し、重合を促進する。その結果、細胞分裂は中期（G2/M期）で停止し、アポトーシスが誘導されることで抗腫瘍効果を発揮する¹⁾。組織学的には、環状核分裂像やアポトーシス像、核の極性の喪失、重層化が顕著となる²⁾。電子顕微鏡を用いた検討で、重合した微小管周囲に分散したクロマチンが取り巻くことで、環状に観察されると報告されている³⁾。このような細胞の変化は、食道において最もよく観察されるが、胃、小腸、大腸、虫垂、肛門、肝臓、骨髄での報告もある^{1,3)}。さらに、環状核分裂像やアポトーシス像は、細胞分裂が盛んな増殖帯において特に顕著である点が特徴である^{1,4)}。食道の重層扁平上皮では基底細胞層から有棘細胞層、胃では腺頸部、小腸では絨毛下部の陰窩部、大腸では陰窩の下側半分といった細胞分裂が盛んな領域が中心となる。出現時期は、薬剤を開始した1日目から3日目までに最もよく観察され、それ以降は減少する¹⁾。同様の現象はチューブリン重合阻害剤であるコルヒチンでも起こる⁴⁾。コルヒチンでは毒性の指標となるが、タキサン系抗癌剤では必ずしも有害事象を伴わず、毒性を示唆する所見ではない点が異なる^{1,4)}。本症例でも、生検前後における有害事象は認められなかった。ただし、タキサン系抗癌剤の臨床運用前の検証では、上皮の壊死

や潰瘍の形成が認められ、マウスの胃炎や十二指腸壊死、犬の結腸壊死が報告されている^{1,3)}。実際にヒトでも有害事象として嘔吐や下痢があり、腸管穿孔や胃腸出血、大腸炎などのリスクがあることから、組織学的な変化と関連がある可能性はある。

タキサン系抗癌剤やコルヒチンによる組織学的変化の鑑別には、移植片対宿主病（graft versus host disease; GVHD）やサイトメガロウイルスなどのウイルス感染症、非ステロイド性抗炎症薬などによる他の薬剤による変化が鑑別となる⁵⁾。これらの鑑別疾患においても、アポトーシスの増加や核の極性の乱れなどの細胞異型が目立つ。しかしながら、タキサン系抗癌剤やコルヒチンに特徴的な環状核分裂像が多数認められたとする報告はない。さらに、薬剤の投与歴や内視鏡所見など、臨床情報から鑑別に悩む状況は少ないと考えられる。

腫瘍性病変においても、3極分裂や核の極性の乱れ、重層化が認められる。しかしながら環状核分裂像はなく、多くは構造異型を伴い、鑑別はそれほど困難ではない。もし鑑別困難な場合は、腫瘍性病変では、細胞異型が深部から表層まで及ぶ点と増殖能が亢進する点、タキサン系抗癌剤やコルヒチンの使用の有無や開始時期、内視鏡的所見などの臨床情報が鑑別の一助となる。例外的に、タキサン系抗癌剤やコルヒチンの使用歴のない患者においても、環状核分裂像が出現することが稀にあることは、留意しておくべきである¹⁾。

IV. 結語

我々は、ドセタキセル使用開始後1日目におけるS状結腸と直腸の陰窩上皮に、特徴的な環状核分裂像やアポトーシス像、核の極性の乱れを伴う症例を経験した。その組織像はGVHDや非ステロイド性抗炎症剤、ウイルス感染症、腫瘍性変化が鑑別となりうるが、特徴的な環状核分裂像や組織学的変化が増殖帯で顕著である点、臨床情報を踏まえて判断することが重要で

ある。

参考文献

- 1) Daniels JA, Gibson MK, Xu Li *et al.*
Gastrointestinal tract epithelial changes associated with taxanes: marker of drug toxicity versus effect. *Am J Surg Pathol.* 2008;32: 473-477.
- 2) Elizabeth A. Montgomery, Lysandra Voltaggio.
Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa volume 1 : non-neoplastic second edition (Jonathan I. Epstein) . USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.66-68.
- 3) Hruban RH, Yardley JH, Donehower RC *et al.* Taxol toxicity. Epithelial necrosis in the gastrointestinal tract associated with polymerized microtubule accumulation and mitotic arrest. *Cancer.* 1989;63: 1944-1950.
- 4) Iacobuzio-Donahue CA, Lee EL, Abraham SC *et al.* Colchicine toxicity: distinct morphologic findings in gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol.*2001;25: 1067-1073.
- 5) Kamath A, Mehal W, Jain D. Colchicine-associated ring mitosis in liver biopsy and their clinical implications. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42: 1060-1062.