

病理組織学的に診断困難な症例の細胞診断学的アプローチ

山梨医科大学附属病院検査部¹⁾, 同 第二内科²⁾, 同 第一病理³⁾, 同 第二病理⁴⁾
 中澤久美子¹⁾ 弓納持勉¹⁾ 石井喜雄¹⁾ 早川直美¹⁾ 西川圭一²⁾ 石原 裕²⁾
 山根 徹³⁾ 三俣昌子³⁾ 加藤良平⁴⁾ 尾崎由基男¹⁾

〔要旨〕組織型の推定が困難であった2症例を、細胞診材料を用いて細胞像および免疫細胞化学的検討から組織型推定のアプローチを行った。症例1は、65才の男性。胸部X線にて右下肺野に腫瘤性の陰影が認められた。細胞診では、裸核状の細胞が目立ち、核の引きつれた所見やクロマチンの所見より小細胞癌を考えたが、集団の一部に腺管様構造や核の偏在傾向が認められ、低分化腺癌も否定できない所見であった。免疫染色では、サーファクタントアポプロテインAのみが陽性となり、肺原発の低分化腺癌と診断された。症例2は、72才の男性。胸部X線にて左上肺野の異常陰影が認められ、CTより縦隔腫瘍と診断された。腫瘍マーカーはAFPが異常高値を示していた。細胞診では、ロゼット様配列が認められカルチノイドが考えられた。免疫染色では細胞材料でAFP、N-CAM、NSEおよびシナプトフィジンが陽性となり、カルチノイドと診断された。以上より、細胞診において免疫細胞化学的手法を用いることにより組織型の推定が可能であると考えられる。

key words : immunocytochemistry, cytology, lung cancer, mediastinal tumor

I. はじめに

現在、免疫組織学的手法は組織型や良悪の鑑別に幅広く使われており、病理組織診断において必須となっている。しかし、ホルマリン固定による抗原のマスクングおよび壊死やアーチファクト等の組織変性により、明らかな陽性所見が得られず組織診断を困難にすることもあり、問題点が残されている。一方、細胞診分野においても悪性細胞の鑑別に応用が試みられているが、標本の特殊性から組織診分野ほど利用されていない。今回、細胞材料を免疫組織化学的に検討した結果、組織型の推定が可能になった2症例を経験したので報告する。

II. 症例

症例1: 65才、男性

主訴: 特になし

現病歴および経過: 平成4年より、高血圧、脳梗塞にて近医に通院中、平成8年12月、胸部X線にて右下肺野に腫瘤性の陰影を認め、山梨医科大学第二内科紹介となり同年12月9日入院。入院時のBFSでは右B8が完全閉塞、同部位よりの組織診、細胞診ともに悪性所見なし。

その後、胸腔内の腫瘤は増大し、臨床的には悪性中皮腫や肉腫を疑い、翌年1月CTガイド下経皮的針生検施行。細胞診で、ClassV(小細胞癌疑い)、組織診も小細胞癌が疑われたが、変性が強く確定困難。さらに再検でも上皮性悪性腫瘍が考えられたが組織型の確定は困難であった。その後、平成9年2月10日肺炎の合併等により呼吸不全にて永眠。剖検が行なわれた。

既往歴: 50才時高血圧、55才時十二指腸潰瘍にて胃下垂摘術施行、60才時多発性脳梗塞

喫煙歴: 20本/日 (20~60才、40年間)

入院時検査データ(腫瘍マーカー): SCC 0.45ng/ml、CEA 2.9ng/ml、NSE 6.81ng/ml

画像所見: 入院時の胸部単純X線像では、右下肺野、横隔膜に接して腫瘤性の陰影を認める(図1)。

肺野CT像では、辺縁明瞭な周囲を圧排する腫瘤陰影がみられ、造影像では内部が不均一で、背側にはcyst内容物を貯留するような所見も認められた(図2)。

細胞診および組織診所見: 穿刺吸引細胞診では、腫瘍性背景に比較的小型の細胞が散在

平成10年 4月 1日

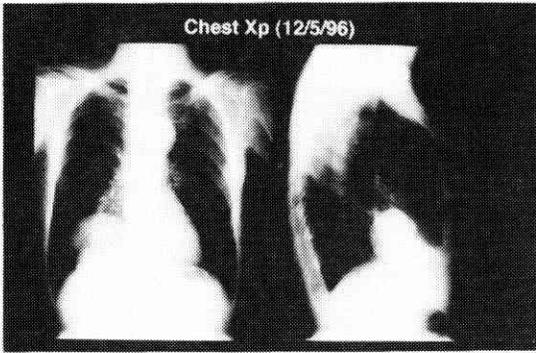


図1 症例1 入院時胸部単純X線像

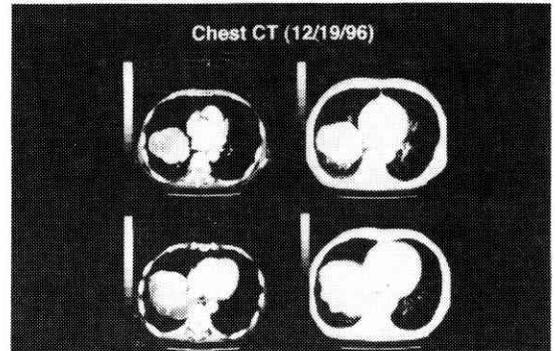


図2 症例1 胸部CT像

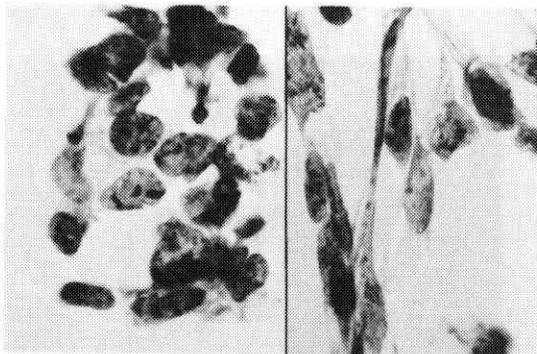


図3 症例1 穿刺吸引細胞診像
裸核状の細胞が粗な結合性を有し
出現している (Pap.染色×100)

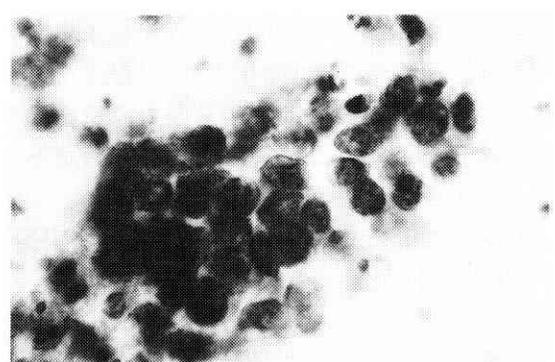


図4 症例1 穿刺吸引細胞診像
一部に腺腔様構造が認められる
(Pap.染色×100)

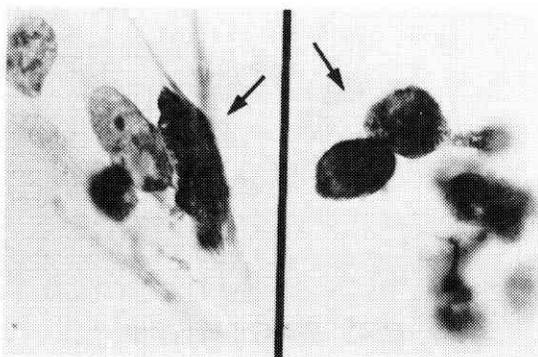


図5 症例1 SP-A 免疫染色 (細胞診)
腫瘍細胞の細胞質に陽性所見が認めら
れる (矢印) (LSAB法×100)

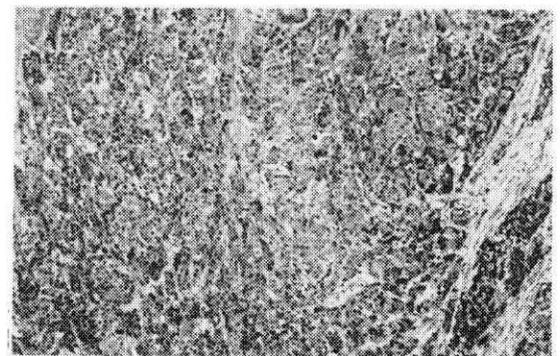


図6 症例1 剖検の組織像
明らかな腺管や角化構造は認められ
ない (HE染色×10)

性あるいは粗な結合性を伴って認められた。細胞質は不鮮明、核は類円形で裸核状のものが目立ち、クロマチンは微細、小型の核小体が数個認められた。また、核が引き伸ばされたような所見や、特徴的なクロマチンパターンから小細胞癌と診断した(図3)。しかし一部の集団では、核の偏在傾向および腺管様構造がみられ腺癌を示唆する所見もみられた(図4)。免疫染色では、Ⅱ型肺胞上皮由来と云われているサーファクタントアポ蛋白質A (SP-A) のみが一部の細胞に陽性であった(図5)。

生検組織では、上皮性悪性腫瘍が考えられたが、免疫染色での明らかな陽性所見が得られず、組織型の確定が困難であった。

剖検時の組織像は、明らかな腺管構造や角化の形態を示さない充実性の組織像であった(図6)。免疫染色では、CEA, keratin(CAM5.2), SP-Aが陽性となり(表1)、肺原発低分化腺癌と診断された。

症例2: 72才、男性

主訴: 咳嗽、喀痰

現病歴および経過: 平成7年11月、咳、痰が出現。同年12月、近医受診し左肺野の陰影を認め、胸腔鏡下生検で悪性リンパ腫と診断。平成8年1月、他院にて後縦隔腫瘍(カルチノイド疑い)と診断され、同年2月精査加療目的にて山梨医科大学第二内科紹介受診。当院での生検でも組織診、細胞診共にカルチノイドが最も考えられた。その後、腫瘤の増大傾向強く症状改善のため、同年3月6日左肺胸膜全摘術を施行。術後呼吸困難, 咳, 痰等の症状は改善していたが、同年5月呼吸困難等の症状が増悪し、当院第二内科入院。入院後も症状の改善なく、呼吸不全にて同年6月2日永眠。剖検が行なわれた。

既往歴: 68才時、白内障手術

家族歴: 妹 肺癌にて死亡

喫煙歴: なし

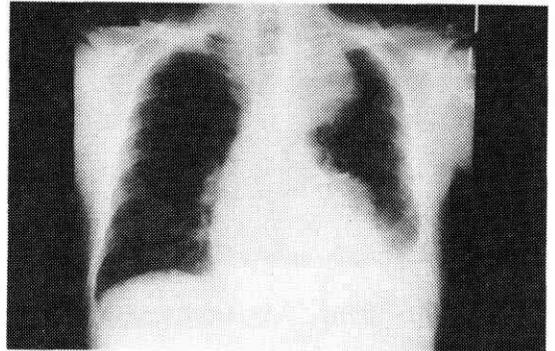


図7 症例2 入院時胸部単純X線像

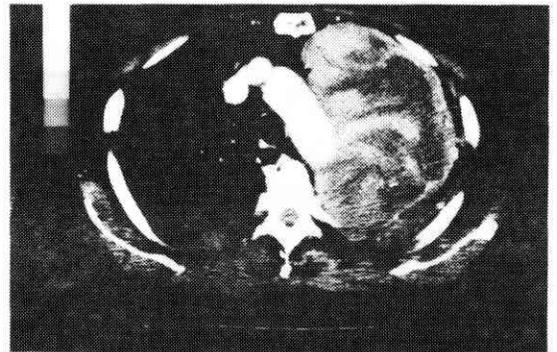


図8 症例2 術前胸部CT像

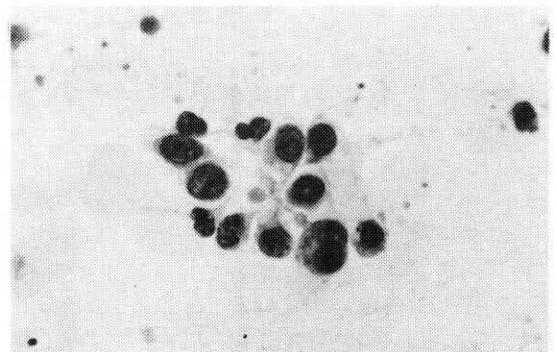


図9 症例2 穿刺吸引細胞診像
ロゼット様配列が認められる
(Pap.染色×100)

平成10年4月1日

入院時検査データ(腫瘍マーカー)：

AFP 2512ng/ml

画像所見：初回入院時の胸部X線像では、左上肺野の縦隔側と下肺にも異常陰影が認められた(図7)。手術前の胸部CT像では、腫瘍は左肺全体に著明に増大していた(図8)。

細胞診および組織診所見：術前の穿刺吸引細胞診では、著明な壊死性背景に小型の核を有する細胞が散在性にみられ、細胞質はライトグリーンに淡染し、核は類円形、クロマチンは微細顆粒状でほぼ均一に分布、核小体が認められた。また、一部では粗な結合性を有する小集団が認められ、ロゼット様の配列を示していることより、カルチノイドが考えられた(図9)。

摘出標本からの捺印細胞診においても、穿刺吸引細胞診と同様な細胞像であった。免疫染色では、AFPは一部の細胞に強陽性を示し、神経系のマーカーではN-CAM、NSEおよびシナプトフィジンが陽性となり、クロモグラニンAは陰性であったが細胞像および免疫染色の結果からもカルチノイドが考えられた(図10、11)、(表1)。

生検組織では、細胞質が明るく小型で円形の核を持つ細胞が充実性に増殖し、やはりカルチノイドを疑ったが免疫染色ではAFPのみが陽性となり、神経系のマーカーで陽性所見が得られず診断が困難であった。

摘出標本の組織像では、腫瘍細胞は胞巣状構造をとり、細胞質は顆粒状、大型の核小体が認められた(図12)。免疫組織化学的には、CAM5.2とAFPが一部で陽性で、NSE、クロモグラニンA、シナプトフィジンでは明らかな陽性所見が得られなかった。しかし、細胞診の所見も考慮し、primitiveなカルチノイドと診断された。

III. 考察

現在、免疫細胞化学的手法を組織診および細胞診に応用することはごく一般的になっているが、組織診材料ではある種の抗原はホルマリンでマスキングされ、マイクロウエーブ

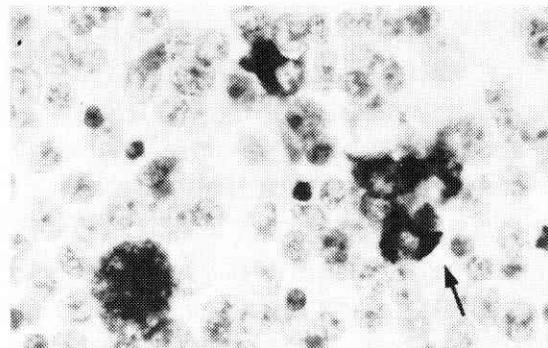


図10 症例2 AFP免疫染色
(腫瘍捺印細胞診) 腫瘍細胞の細胞質に陽性所見が認められる(矢印)
(LSAB染色×100)

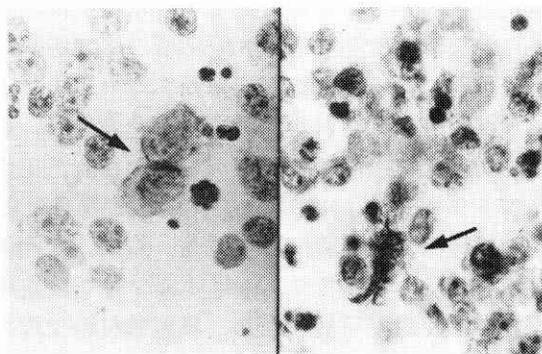


図11 症例2 N-CAM免疫染色
(腫瘍捺印細胞診) 腫瘍細胞の細胞接合部に陽性所見が認められる(矢印)
(LSAB染色×100)

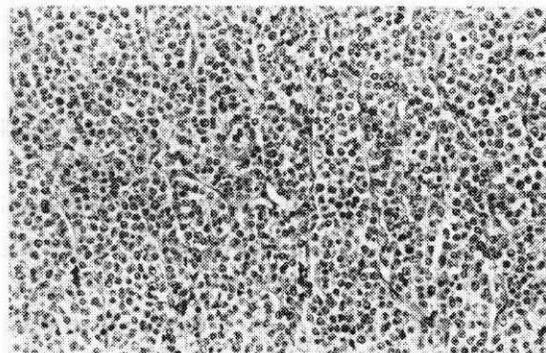


図12 症例2 手術標本の組織像
腫瘍細胞は充実性で細胞質は顆粒状、大型核小体が認められる
(HE染色×20)

等の抗原賦活法が必要となる。それに対し、細胞診材料では抗原の保存性に優れており有用性が高いが、複数の抗体を使用するには限界があり、組織診断における免疫染色ほど一般的には利用されていないのが現状である。

今回の2例は細胞診材料が十分に採取されていたため、同一標本上で数種類の免疫染色が可能であった。症例1では、臨床所見が一般的な肺腺癌と合わず組織診でも分化が低く診断に苦慮したが、肺腺癌に特異性の高いSP-Aの免疫染色が診断確定に非常に有効であった¹⁾。

症例2では、縦隔腫瘍で組織像からはカルチノイドが考えられたが、AFPが異常高値を示していたことより、胚細胞性腫瘍が完全に否定できず、しかも神経系を示唆する抗体が明らかな陽性所見を示さず組織型の確定が非常に困難であった。細胞診像からもカルチノイドが最も考えられ各種の免疫染色を行い、組織切片上では陽性所見が得られなかったシナプトフィジン、NSEおよびN-CAMが陽性となり神経系由来が裏付けられた。特に、今回使用した抗体のうちN-CAMはホルマリン固定標本では使用不可能なため、細胞診材料での免疫染色が診断に非常に有効となった。

縦隔発生のカリチノイドは比較的稀な疾患であり、発生頻度は縦隔腫瘍の約1%で、全カリチノイドの6.1%と報告されている²⁾。また、胸腺カリチノイドは発見時に縦隔内進展が50%に、遠隔転移が30~40%にみられる。また、予後をみると5年生存率で約13%と、肺や消化器のそれに比較し著しく予後は不良である²⁾。しかし、完全切除例の予後が42.4±39.6カ月にに対し非手術例は17.1±13.5カ月との報告³⁾があり、術前の病理診断がその後の治療に非常に重要となる。病理組織学的には、一様な細胞が充実胞巣、リボン状、柵状、ときにはロゼット状に配列し、グリメリウス染色で陽性顆粒を認めるのが特徴である。免疫染色では大部分の症例はクロモグラニンが陽性となるが、稀には陽性所見が得られず診断を困難にすることがある⁴⁾。

表1 免疫染色の結果

抗体 (製造会社)	症例1		症例2	
	組織	細胞	組織	細胞
CEA (MILAB)	+	-	N.D.	N.D.
SP-A (DAKO)	+	+	N.D.	N.D.
CAM5.2(Becton Dickinson)	+	+	+	+
N-CAM (日本化薬)	N.D.	-	N.D.	+
NSE (DAKO)	N.D.	N.D.	-	+
ChromograninA (DAKO)	N.D.	N.D.	±	±
synaptophysin (DAKO)	N.D.	N.D.	-	+
AFP (DAKO)	N.D.	N.D.	+	+

今回のように、組織切片上では免疫染色で明らかな陽性所見が得られず、細胞診で裏付けが得られることもあり、常に組織診と細胞診を併用することにより、正確な診断が可能になると思われた。

IV. 結語

細胞診材料は、組織診材料に比べ各種抗原性の保持に優れており、今回の様な診断困難な症例において免疫組織化学的手法を積極的に用いることにより、組織型の推定が可能であった。

稿を終えるにあたり、貴重な抗体と御助言を頂いた山梨県立中央病院病理科小山敏雄先生に深謝致します。

[参考文献]

1. Mizutani Y, Nakajima T, Morinaga S, Gotoh M, Shimosato Y, Akino T and Suzuki A: Immunohistochemical Localization of Pulmonary Surfactant Apoproteins in Various Lung Tumors. *Cancer* 61: 532-537, 1988.
2. 杉山茂樹, 山本恵一, 三崎拓郎: 胸腺カリチノイド. -呼吸器症候群-. *日本臨牀* 312-314, 1994.
3. 中川勝裕, 安光勉, 古武彌宏ほか: 胸腺カリチノイドの3手術例と本邦報告例の検討. *日胸外会誌* 40: 1955-1961, 1992.
4. 白川一男, 長堀順二, 真鍋靖ほか: Grimelius染色陰性十二指腸カリチノイド腫瘍の1例. *日臨外会誌* 57: 2723-2727, 1996.