症 例

巨細胞が多数認められ診断に苦慮した
非定型的気管支カルチノイドの1例宮嶋 葉子¹⁾ 伊藤 仁¹⁾ 加戸 伸明¹⁾ 芹澤 昭彦¹⁾梶原 博²⁾ 梅村しのぶ²⁾ 中村 直哉²⁾ 長村 義之²⁾東海大学医学部付属病院病理検査技術科¹⁾, 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学²⁾

背景：定型的カルチノイド（TC）は一般的に均一な細胞よりなるが，非定型的カルチノイド（AC）では細胞異型や多形性，壊死や細胞分裂像が認められる．今回われわれは高度の異型性を示す巨細胞を多数認め，診断に苦慮した AC を経験した．

症例：64 歳，男性．右肺中葉に結節状異常陰影が指摘され，CT では良性腫瘍が疑われた．5 年経過観察後，腫瘍の増大が指摘され，気管支鏡検査が施行された．組織生検では腫瘍細胞が採取されていなかったが，擦過細胞診では大型で高度な異型を示す巨細胞が多数認められ悪性が疑われた．診断目的に胸腔鏡下部分切除術が施行され，術中迅速組織診において大細胞癌が疑われた．分葉不全が高度だったため標準開胸，中下葉切除術が行われた．摘出された腫瘍は 20×19 mm 大で境界明瞭，豊富な好酸性の細胞質を有し充実性に増殖していた．また，高度の異型性を示す巨細胞が混在していた．免疫組織化学的に chromogranin A, CD56, synaptophysin が陽性を示し AC と診断された．

結論：大型で高度な異型を示す巨細胞が多数認められたきわめてまれな AC を経験した．細胞診においては，臨床所見および画像所見を考えあわせ慎重に組織型推定することが肝要と考えられた．

Key words : Atypical carcinoid, Cytology, Bronchial brushing, Giant cells, Case report

I. はじめに

カルチノイド腫瘍は肺癌全体の約 1%といわれ，なかでも非定型的カルチノイドは約 0.1~0.2%を占めるまれな腫瘍

である．定型的カルチノイド（TC）と非定型的カルチノイド（AC）では予後の差が指摘されており，組織学的に核分裂像の数，壊死の有無で区別すると定義されている．細胞診においては TC は比較的均一な細胞により構成されるが，AC では TC 類似の細胞像を示す症例から小細胞癌と鑑別を要する症例まで多様である．今回，われわれは巨細胞を多数認め，診断に苦慮した AC 症例を経験したので報告する．

II. 症 例

患 者：64 歳，男性．

既往歴：20 年前より糖尿病にてインスリン導入開始．

現病歴：右中肺野に径 12 mm の結節状異常陰影が指摘された．CT では腫瘍は中枢側気管支に接し，S4 に境界明瞭，辺縁整の円形の充実性腫瘍を認めた．内部均一で石灰化や脂肪，空洞形成はみられず，悪性を積極的に疑わせる所見

A case of atypical bronchial carcinoid with a number of giant cells difficult to diagnose

Yoko MIYAJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Hitoshi ITOH¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Nobuaki KATO¹⁾, C. T., I. A. C., Akihiko SERIZAWA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroshi KAJIWARA²⁾, M. D., Shinobu UMEMURA²⁾, M. D., Naoya NAKAMURA²⁾, M. D., Yoshiyuki OSAMURA²⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

²⁾Department of Pathology, Tokai University, School of Medicine

論文別刷請求先 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 東海大学医学部付属病院病理検査技術科 宮嶋葉子

平成 21 年 5 月 27 日受付

平成 21 年 8 月 21 日受理

Photo. 1 Computed tomography (CT) of the chest. CT showed a well-defined solid mass in the right lung.

Photo. 3 Cytological findings (left and right). Giant cells with fine chromatin and thin, irregular nuclear outline (Pap. staining, $\times 100$).

Photo. 2 Cytological findings. Capillary vessels with large atypical polygonal cells (Pap. staining, $\times 10$).

Photo. 4 Cytological findings (left and right). Giant cells with occasionally intranuclear inclusion (Pap. staining, $\times 100$).

は認められなかった。5 年経過観察後、腫瘍の増大が指摘されたが、画像所見は経過観察中と同様であり過誤腫、腺腫等の良性腫瘍が疑われた (Photo. 1)。生化学的所見は特に認められなかった。気管支鏡検査が施行され、肉眼的所見は特に認められず、組織生検では腫瘍細胞が採取されなかったが、擦過細胞診では悪性を疑う細胞が認められた。診断目的に胸腔鏡下部分切除術が施行され、術中迅速組織診断で大細胞癌が疑われた。分葉不全が高度だったため術式は標準開胸、中下葉切除術に変更された。所属リンパ節の郭清が行われ、転移は認められなかった。術後、ゲムシタビン (GEM)、ビノレルビン (VNR)、ネダプラチン (CDGP) による化学療法を 1 週おきに 10 回施行され、現在再発の兆候なく 1 年経過している。

III. 細胞学的所見

大型で多角形の異型細胞が散在性および血管とともに集塊を形成し認められた (Photo. 2)。これらの巨細胞は線毛円柱上皮細胞の約 8 倍大あり、核クロマチンは繊細で核縁

は薄く、核形の不整 (Photo. 3)、核内封入体が観察された (Photo. 4)。以上の細胞学的所見より多形癌等の悪性腫瘍が疑われた。

摘出材料病理診断後の細胞診標本の再鏡検では、巨細胞のほかに線毛円柱上皮とほぼ同大で、繊細な核クロマチンおよび核小体を 1, 2 個有する比較的均一な腫瘍細胞が血管を伴って観察された。また、背景にはこれらの裸核が認められた。細胞境界は比較的明瞭であったが、淡明～顆粒状の細胞質を有し (Photo. 5)、カルチノイドとして矛盾しない細胞像であった。

IV. 病理学的所見

肉眼所見：摘出された材料には 20×19 mm 大の境界明瞭な腫瘍が認められ、断面は灰白色～褐色を呈していた (Photo. 6)。

組織所見：腫瘍中に既存の気管支腺が認められる粘膜下腫瘍で、腫瘍細胞は豊富な好酸性の細胞質を有し充実性に

Photo. 5 Reviewed cytological findings. Capillaries with tumor cuff were present. Tumor cells were the same size as normal bronchial columnar cells. Cytoplasm was relatively distinct and granular (Pap. staining, left $\times 40$, right $\times 100$).

Photo. 7 Histological findings. Tumor cells with eosinophilic cytoplasm, a low N/C ratio, eccentric nuclei, fine chromatin, and small nucleoli (HE staining, $\times 20$).

Photo. 6 Gross findings. For a brown solid 20 $\times$ 19 mm tumor.

Photo. 8 Histological findings. Note the necrosis-like debris (HE staining, $\times 40$).

を示し、MIB-1 標識率は 2~3%であった。

V. 考 察

増殖していた。N/C 比は小さく核偏在性であり、核は細顆粒状で核小体を 1, 2 個認め、TC の像を示していた (Photo. 7)。また、腫瘍細胞は部分的に大型で多形性を示し、ヘマトキシリンに濃染する核クロマチンを有していた。これら巨細胞は点にあるいは周辺に多数みられる部分があり、全体としては腫瘍の 10%程度を占めていた。また、巨細胞にはしばしば核内封入体が観察された。核分裂像は 1/10HPF 以下であったが、少量の壊死様物質 (Photo. 8) と多形性に富む腫瘍細胞が認められたこと、また、カルチノイド特有の構造を示さず組織構築の乱れが認められたことから (Photo. 9) AC と診断された。腫瘍細胞は免疫組織化学的に chromogranin A (Photo. 10), CD56, synaptophysin (Photo. 11) に陽性所見が認められた。巨細胞の大部分は chromogranin A が陰性を示していた (Photo. 10)。Vimentin, surfactant apo protein, TTF-1, cytokeratin (AE1 & 3) は陰性

肺に発生するカルチノイド腫瘍は全肺悪性腫瘍の 1.2%¹⁾を占める腫瘍であり、AC はそのカルチノイド腫瘍の 11~24%程度^{2,3)}にすぎないまれな腫瘍である。現在、カルチノイド腫瘍は、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌とともに神経内分泌腫瘍といわれる一連のスペクトラムの一つとしてとらえられている⁴⁾。神経内分泌腫瘍に関して Travis ら⁵⁾は、核分裂像の数や壊死の有無で区別し予後の検討を行っており、10 年生存率はそれぞれ TC 87%, AC 35%, 大細胞神経内分泌癌 9%, 小細胞癌 5%と報告している。現在の WHO 肺腫瘍組織分類や肺癌取り扱い規約は Travis らの提唱に基づき分類されている。TC と AC の鑑別については、TC は核分裂像が 2 mm² (10 高倍視野) あたり 2 個未満で壊死を欠く、AC は 2 mm² (10 高倍視野) あたり 2~10 個、あるいは壊死巣を有するとされている。

本症例は、少量の壊死様物質、多形性に富む大型の腫瘍

Photo. 9 Histological findings (left and right). Large atypical polygonal cells with hyperchromatic nuclei and occasionally intranuclear inclusion (HE staining, $\times 40$).

Photo. 11 Immunohistochemical findings. Tumor cells were positive for CD56 (left) and synaptophysin (right) ($\times 40$).

Photo. 10 Immunohistochemical findings. Tumor cells were positive for chromogranin A. Giant cells tended to be negative ($\times 40$).

細胞, 組織構築の乱れなどから AC と診断されたが, 核分裂像は少なく 1/10HPF 以下を示している。また, 細胞異型は強いものの細胞密度は比較的低く, MIB-1 標識率も 2~3% と低率である。Beasley ら⁶⁾は AC の核分裂像について 2mm² (10 高倍視野) あたり 2~5 個と 6~10 個に分けると 10 年生存率は前者が 40% に対し, 後者では 10% を示し, 核分裂数による予後の差を報告している。また, 腫瘍径については 3.5 cm 以上で予後は悪くなると述べ, McCaughan ら³⁾, Costes ら⁷⁾も腫瘍径 3.0 cm を境に予後の差を報告している。また, Costes ら⁷⁾はカルチノイドの Ki-67 (MIB-1)-Labeling Index と 5 年生存率について 4% をカットオフ値とした場合, 4% 以上が 33%, 4% 未満が 93% と報告している。核分裂像, 腫瘍径, Ki-67-Labeling Index の点から本症例は予後良好と予測される。しかしながら, 今回経験された巨細胞は異型が強く, 核内封入体やクロモグラニンの染色性の低下が認められている。クロモグラニンは神経内分泌癌において悪性度が高くなると染色性が低下することが報告されており⁸⁾, 今後, 経過を注視していくことが必要と考えられる。

組織学的に, カルチノイド腫瘍は類器官 (organoid), 索状 (trabecular), 島状 (insular), 柵状 (palisading), リボン状 (ribbon), ロゼット様 (rosette-like) などの増殖形態を示し, 顆粒状の細胞質と細顆粒状の核クロマチンを有する均一な細胞からなると定義されている。また, 細胞学的には, ①細胞結合が緩く散在性あるいは数石状に出現する, ②大小不同に乏しい単調な細胞から構成される, ③小型で気管支上皮細胞の核とほぼ同大あるいは 2 倍大程度, ④核は類円形, 核形不整はほとんど認めない, ⑤クロマチンは微細であるが, ときに凝集状を示す, ⑥核小体はあまり目立たない, ⑦細胞境界は不明瞭, などの特徴を有するとされている^{9~15)}。組織学的にも細胞学的にも, 総じて小型均一で単調な細胞から構成されるのがカルチノイドの特徴といえる。しかし, このような細胞像と異なり, 今回経験した症例は, 高度の異型性を有する大型の巨細胞が多数出現していた。これらの巨細胞に着目するとカルチノイドの診断は困難であり, 実際われわれも多形癌など大型で異型性の強い組織型を考えた。術中迅速組織診においても同様で, 異型性の強い大細胞癌が疑われており, TC に比べ細胞異型が強いとされる AC のなかでも本症例はきわめて非典型的であったと考えられる。同じ内分泌腫瘍の褐色細胞腫などでは, 良性でも大型の異型細胞がみられることは知られているが, 肺カルチノイド腫瘍において, 巨細胞が多数混在した報告は検索した限り 1 例も認められず, きわめてまれな症例と考えられた。

細胞標本の再鏡検では, 大型細胞の背景に, 顆粒状の細胞質を有し, 核偏在性を示す小型で均一なカルチノイドと推定可能な腫瘍細胞が出現していた。本組織型を推定するためには, これらの細胞に着目することが重要であったと考えられる。また, Anderson ら¹³⁾によればカルチノイドは

TC, AC ともに腫瘍細胞の裸核化, 腫瘍細胞を含む血管の集塊, 背景に血管が認められたと述べており, 今回の AC でも同様の所見が得られている. 内分泌腫瘍は一般的に血管に富んでおり, 標本中にみられる多数の血管は内分泌腫瘍を念頭におく所見の一つと考えられた. しかしながら, 本症例のように異型性の高度な巨細胞が多数みられる限り, 細胞学的にカルチノイドを推定することはむずかしいと考えられる. 臨床所見および画像所見ともに悪性度の高い組織型の癌に合致しないことなどを考えあわせ, 慎重に組織型推定することが肝要と考えられた.

VI. ま と め

高度の異型を示す巨細胞を伴い診断に苦慮した肺カルチノイド腫瘍の 1 例について報告した. 本症例と同様の報告は検索した限りみられず, きわめてまれな症例と考えられた.

Abstract

Background : Cytological findings for typical carcinoid usually show uniform tumor cells. Atypical carcinoid (AC) shows atypia, pleomorphism, necrosis, and mitoses. We report a case of atypical carcinoid with atypical giant cells.

Case : A 64-year-old man with a middle right lung mass was found in bronchial brushing cytology to have a number of atypical giant cells, although no tumor cells were seen in bronchoscopic biopsy. Cytological features suggested pleomorphic carcinoma. In the tumor resection under video-assisted thoracoscopic surgery, intraoperative frozen sections suggested large cell carcinoma. Surgery was changed to right middle and lower bilobectomy under open thoracotomy because of an incomplete interlobal fissure. The well-circumscribed 20×19 mm tumor consisted of polygonal cells with abundant eosinophilic cytoplasm and atypical giant cells. Tumor cells were immunoreactive for chromogranin A, CD 56, and synaptophysin, yielding a diagnosis of AC.

Conclusion : Our rare case of atypical carcinoid with atypical giant cells was difficult to diagnose. Cytological diagnosis of carcinoid should be considered concurrently in clinical findings with imaging analysis.

文 献

- 1) The US National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973-2004, <http://seer.cancer.gov/2007>.
- 2) Arrigoni, M. G., Woolner, L. B., Bernatz, P. E. Atypical carcinoid

- tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1972 ; 64 : 413-421.
- 3) McCaughan, B. C., Martini, N., Bains, M. S. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1985 ; 89 : 8-17.
- 4) 石川雄一. 肺の神経内分泌腫瘍のスペクトラム—鑑別診断のために—. 病理と臨床 2003 ; 21 (5) : 507-511.
- 5) Travis, W. D., Rush, W., Flieder, D. B., Falk, R., Fleming, M. V., Gal, A. A., et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 934-944.
- 6) Beasley, M. B., Thunnissen, F. B. J. M., Brambilla, E., Hasleton, P., Steel, R., Hammar, S. P., et al. Pulmonary atypical carcinoid : Predictors of survival in 106 cases. Hum Path 2000 ; 31 : 1255-1265.
- 7) Costes, V., Marty-Ane, C., Picot, M. C., Serre, I., Pujol, J., Mary, H., et al. Typical and Atypical bronchopulmonary carcinoid tumors : A clinicopathologic and KI-67-labeling study. Hum Path 1995 ; 26 : 740-745.
- 8) Travis, W. D., Linnoila, R. I., Tsokos, M. G., Hitchcock, C. L., Cutler, G. B., Nieman, L., et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1991 ; 15 : 529-553.
- 9) 赤荻栄一, Anusak Yiangprugsawan, 斎藤泰紀, 須田秀一, 佐藤博敏, 橋本邦久・ほか. 気管支カルチノイドの擦過細胞診による診断. 日臨細胞誌 1980 ; 19 (1) : 82-85.
- 10) 入江康司, 杉島節夫, 入江砂代, 笹栗靖之, 森松 稔, 八塚宏太. 気管支擦過細胞診で診断し得た気管支カルチノイドの 1 例. 日臨細胞誌 1982 ; 21 (2) : 214-219.
- 11) 三枝 圭, 正和信英, 山田 喬, 嶋田晃一郎, 半澤 雫. 肺小細胞癌およびカルチノイドの剥離細胞形態とその免疫組織化学的性格—両肺腫瘍に関する系統的分類についての一考察—. 日臨細胞誌 1992 ; 31 (3) : 386-398.
- 12) Szyfelbein, W. M., Ross, J. S. Carcinoids, atypical carcinoids, and small-cell carcinomas of lung : Differential diagnosis of fine-needle aspiration biopsy specimens. Diagn Cytopathol 1988 ; 4 : 1-8.
- 13) Anderson, C., Ludwig, M. E., O'dnnel, M., Garcia, N. Fine needle aspiration cytology of pulmonary carcinoid tumors. Acta Cytol 1990 ; 34 (4) : 505-510.
- 14) Nguyen, G. Cytopathology of pulmonary carcinoid tumors in sputum and bronchial brushings. Acta Cytol 1995 ; 39 (6) : 1152-1160.
- 15) Colins, B. T., Cramer, H. M. Fine needle aspiration cytology of carcinoid tumors. Acta Cytol 1994 ; 40 (4) : 695-707.