原 著

神経芽細胞腫とウィルス腫瘍の細胞所見

—小児後腹膜腫瘍の鑑別のために—

名古屋市立大学病院中央臨床検査部病理

柴田 偉雄 小林 康夫

近藤 明人 矢吹 光子

表 1 症例一覧表

症例 No	組 織 診 断	年 令 (才)	性	部 位
1	神経芽細胞腫	1	♂	後 腹 膜
2	神経芽細胞腫	5	♂	後 腹 膜
3	神経芽細胞腫	8M	♂	右 側 腹 部 (右副腎からの転移)
4	ウィルス腫瘍	4	♂	右 側 腹 部
5	ウィルス腫瘍	2	♂	右 側 腹 部

1. はじめに

神経芽細胞腫は副腎後腹膜に好発し、5才までの幼児に多く、きわめて幼若な悪性度の強い腫瘍で、壊死、出血傾向、転移を起しやす¹⁾。またウィルス腫瘍は腎に原発する胎児性肉腫すなわち混合腫瘍で10才以下の小児に好発し、小児悪性腫瘍の20~25%を占める²⁾。この両者は生物学的性格を異にし、したがってその治療方針も異なるが、年令および発生部位が類似し、臨床上の鑑別診断がときに困難である。病理診断に関していえば、小児であることおよび後腹膜という解剖学的条件により安易に開腹術を行なうことは許されず、穿刺細胞診で両者の鑑別ができれば、その意義は大きい。従来これらの腫瘍の細胞所見に関する詳細な報告は乏しく、その判定基準も確立されていない。ここでは自験症例における両腫瘍の細胞診断上の鑑別点を中心に検討した結果を報告する。

2. 症例、検体および染色法

症例は組織学的確定診断の得られている表1の5例である。細胞観察は剔出または生検材料塗抹および穿刺物塗抹のエーテルエタノール固定、Papanicolaou 染色標本および乾燥固定、May-Giemsa 染色標本による。

図 1 症例 1 神経芽細胞腫 Pap. ×1000.

図 2 症例 1 神経芽細胞腫 M-G ×1000.

Cytological findings of neuroblastomas and Wilms' tumors—For differential diagnosis of retroperitoneal tumors in children—

Hideo SHIBATA, Yasuo KOBAYASHI,
Akihito KONDO, Mitsuko YABUKI

Section of Pathology, Department of Clinical Laboratory,
Nagoya City University

3. 細胞所見

1) 神経芽細胞腫

症例 1 (図 1, 図 2): 類円形裸核状の細胞が散在性に出現. 一部にライトグリーン淡染性の細胞質を僅かに有する細胞が少数混在. 核の大きさは赤血球位のものから好中球の 1.5~2.0 倍位で大小不同が著しい. 核縁は大型の細胞では比較的滑かであるが, リンパ球類似の小型細胞は不整のものが多く. クロマチンは著明に増量し, 構築はほとんどの細胞が顆粒状を呈し, 小型濃縮状のものが少数混じる. 核小体は小~(中)型・類円のもの数個認めるが, 小型濃染性細胞ではクロマチンの顆粒との区別が不明瞭である. なお少数ながら多核細胞が見られた. M-G 標本では核形の不整, 核の大小不同が目立ち, 核網がやや粗剛となる.

症例 2 (図 3, 図 4): 類円形裸核状の細胞が散在, 核径は好中球よりやや小型のものが多く, その中に赤血球大またはそれより小型の核が少数混在. これらの小~中型核は濃染性のものと淡染するものが混じり, 大型核の核縁は滑かで, クロマチンはかなり増量し, 構築は細

網状および顆粒状で均等に分布する. 核小体は小型・類円のもの数個. 多核細胞も少数散在. M-G 標本では核の大小不同, 核形の不整, 核の濃淡, 核網の細かいもの, やや粗いものなど所見のバラツキが目立つ.

症例 3 (図 5, 図 6): 症例 1 とほぼ同様の所見を呈するがクロマチンは症例 1 と 2 の中間型ともいえるべき像をしめす.

小括: 神経芽細胞腫 3 例の共通点は, ①裸核状, 散在性の出現様相を呈し, 一部に不定集団を認める. ②核の大小不同がきわめて強く, 大型核は好中球の 1.5~2.0 倍位, 小型核は 1/2~1/3 位と非常に小さい. ③クロマチン構築は顆粒状または細網+細顆粒状を呈するものが多い. ④核小体は小型・類円~不整形で 2~4 個のものが多く. ⑤その他核形は類円形を主体とするが多辺形・不整形のものも混在. また少数ながら多核細胞をみる.

2) ウイルス腫瘍

症例 4 (図 7, 図 8): 散在あるいは不定集団として類円形の細胞が出現し, 一部に上皮様集団をみる. ライトグリーン淡染泡沫状の細胞質を核周囲に少量認める. 核は類円形を主体に僅かに多辺形を混じえ, 大きさは好中球と同大かやや大きいものがほとんどでよく揃っている.

図 3 症例 2 神経芽細胞腫 Pap. ×1000.

図 5 症例 3 神経芽細胞腫 Pap. ×1000.

図 4 症例 2 神経芽細胞腫 M-G ×1000.

図 6 症例 3 神経芽細胞腫 M-G ×1000.

図 7 症例 4 ウイルムス腫瘍 Pap. ×1000.

図 8 症例 4 ウイルムス腫瘍 M-G ×1000.

図 9 症例 5 ウイルムス腫瘍 Pap. ×1000.

る。核縁は円滑、クロマチンは僅かに増量し均等分布、構築は細網状であるが一部細顆粒を混じえる。核小体は類円・小型のもの数個。背景には多くの核破碎細胞が散在する。M-G 標本では散在する裸核様細胞と上皮様集団を成す細胞群とがみられ、数個のものから大集団までさまざまな塊として出現する。細胞は敷石状の配列をなし類円形ないし多角形でしばしばその遊離縁において中皮細胞様の地図上不規則な突起を出す。細胞境界は明瞭でこの原形質突起を含めて細胞質辺縁は好塩基性、深青

図 10 症例 5 ウイルムス腫瘍 Pap. ×1000.

図 11 症例 5 ウイルムス腫瘍 M-G ×1000.

図 12 症例 5 ウイルムス腫瘍 M-G ×1000.

色を呈するが核周辺では淡染傾向がうかがわれる。核網は比較的細かい網状を主体とし、一部にやや粗いもの、硬い感じのものおよび濃染性のものが少数混在する。核小体は小型・類円のものが少数認められる。

症例 5 (図9, 図10, 図11, 図12): 間質細胞を思わせる紡錘形の細胞群とN/C比のきわめて大きい類円形核で立体的な上皮様集団をなす2種がみられる。前者の細胞質はライトグリーン好性で薄く、細長く伸びている。核形は紡錘が主体をなし一部不整、大きさは好中球よりや

穿刺細胞診という条件によるものである。

さきの細胞質における辺縁および突起部分の好塩基性という所見に匹敵する位重要な核における鑑別上の手掛りは、クロマチン所見であり、一般的には細顆粒状のものが密在する神経芽細胞腫にたいして、ウイルス腫瘍では網状のものが均等分散する傾向が目立つが、症例によって差が見られる。たとえば、神経芽細胞腫群の症例 1 では組織像で変性壊死の部分が散見され細胞診でクロマチン顆粒の粗いものや均質化傾向が目立ったが、症例 2 では生きのよい組織像に対応して細胞診でも細顆粒状のクロマチンが主体をなし、症例 3 では細胞診における細顆粒、粗顆粒の混在性所見を肯首させる軽度変性像を伴う組織所見が見られた。かかる所見はウイルス腫瘍でも観察され、新鮮部では細網状クロマチンのものが変性の程度が強くなるにつれて粗網状または顆粒状のものの増加を示した。このようにクロマチン像は細胞のおかれた環境や採取または標本作製の条件によって著しく影響され、実験的にも、ウイルス腫瘍の 1 例について 37°C 放置による経時的細胞形態変化を追跡した結果では、5 時間後において裸核化とクロマチンの顆粒化および核濃縮が目立ち、神経芽細胞腫ときわめて類似した像を呈することがわかった⁷⁾。したがって、高度の変性または壊死を伴う裸核様細胞では誤診の可能性が考えられる。あくまで、好塩基性細胞質の保たれている生きのよい細胞に着目して診断を下すことが重要であろう。小なお症例 5 の組織像では横紋筋細胞および筋芽細胞の集簇巣が散見されたが、穿刺細胞診でこれに相当する細胞を同定することはできなかった。この細胞の出現頻度はかなり高いとされており (約 40%)⁹⁾、穿刺塗抹標本に出現すればウイルス腫瘍の診断に重要な根拠を与えることになる。

最後に検体処理上の問題点について触れれば、小児の穿刺材料は、ときに採取が不十分で、ガラスに塗抹するのが困難なことや、塗抹しても乾燥がひどくて Pap. 標本の所見不良となることがある。この場合には冷生食水をスピッツに用意しておき、その中へ穿刺物を洗い出して、浮遊させその検体の集細胞をはかると大変良好な標本が得られる。われわれは浮遊液を Autospread によって処理し、満足すべき結果を得ている^{9,10)}。

5. おわりに

後腹膜腫瘍として小児に発症する比較的頻度の高い悪性腫瘍である神経芽細胞腫と、ウイルス腫瘍の細胞形態学的所見ならびに両者の相違点について検討した結果、

1. 上皮性細胞集団の形成傾向
2. 細胞質の染色性
3. 核の大小不同症の強弱
4. クロマチン・パターン
5. 核小体の形態

という点で差が見られ、細胞診による両者の鑑別は可能であると結論されるが、分化の程度と、分化の方向性の症例別ばらつきに対する検討は、われわれの乏しい経験例のみではもちろん困難で今後の追加に待たねばならない。

本論文の要旨は第 12 回日本臨床細胞学会総会で発表した。

Summary

Neuroblastomas of suprarenal glands and Wilms' tumors are relatively common malignant tumors in children. These tumors often grow into large retroperitoneal tumors and their clinical diagnostic differentiation is rather difficult. Diagnostic cytology may be effective for differential diagnosis on these cases. The cytological examinations of aspiration biopsy smears and touch smears prepared from 3 patients with neuroblastomas and 2 Wilms' tumors were performed, and the following results for differential cytodiagnosis were obtained.

1. Epithelial cell clusters were much more frequently found in Wilms' tumors than in neuroblastomas.
2. Cytoplasm of some Wilms' tumor cells with epithelial arrangement were stained deep blue by the May-Giemsa's method.
3. Neuroblastoma cells had marked anisocytosis and were smaller in size than Wilms' tumor cells.
4. Nuclei of neuroblastoma cells were most frequently composed of densely distributed chromatin with fine or coarse granular structure, and those of Wilms' tumor cells were composed of moderately increased chromatin with fine reticular or granular pattern.

5. Nucleoli of neuroblastoma cells were irregular in shape, small in size and 2 to 4 in number. Those of Wilms' tumor cells were round, small and 1 or 2 in number, or hardly observable.

By the cytological findings described above, it was

possible to distinguish neuroblastomas from Wilms' tumors in diagnostic cytology.

文 献

- 1) Wittenborg, M.H. : Roentgen therapy in neuroblastoma; a review of seventy-three cases, Radiology, 54 : 679~688, 1950.
- 2) Klapproth, H.J. : Wilms tumor : a report of 45 cases and an analysis of 1,351 cases reported in the world literature from 1940 to 1958. J. Urology, 81 : 633~648, 1959.
- 3) 田嶋基男 : 細胞診特論, P. 290, 中山書店, 東京, 1970.
- 4) 田中昇・他 : 細胞診教本——その基礎と実際——, P. 204, 宇宙堂八木書店, 東京, 1971.
- 5) 於保弘美・網 : 膜芽細胞腫 (Retino-blastoma) の剝離細胞像について, 日臨細胞会誌, 10 (2) : 143~147, 1971.
- 6) 久留勝・他 : 小児腫瘍図譜, P. 101, 中山書店, 東京, 1970.
- 7) 柴田偉雄・市原孝生 : 第 12 回日本臨床細胞学会総会シンポジウム「腫瘍細胞のクロマチン」報告, 大阪, 1971.
- 8) Ackerman, L.V. et al. : Cancer, P. 611 The C.V. Mosby Company, St Louis, 1970.
- 9) 小林康夫・他 : 液状検体処理法の検討, 日臨細胞会誌, 9 (2) : 170~177, 1970.
- 10) 柴田偉雄・他 : Autosmear による検体処理法について, 日臨細胞会誌, 11 (1) : 掲載予定, 1972.