原 著

気管支カルチノイドの細胞診

大阪府立成人病センター細胞診断科

村 井 映 子

同 内 科

宝 来 威 竹永 昭雄 松 田 実

緒 言

肺癌の診断に細胞診の占める比重は大きく、その細胞形態より扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌等、組織型の推定も可能である。しかし、比較的悪性度の低い腫瘍（例えば気管支カルチノイド）では、その腫瘍細胞は悪性所見（Papanicolaou の判定基準）に乏しく、良性異型細胞との鑑別をはじめ、その細胞診はなかなか困難である。気管支カルチノイドでは、時に広汎な転移がみられる悪性度の高い予後の悪い症例もある。また最近、ホルモン産生腫瘍として発生母地や、産生ホルモンに伴う腫瘍随伴症状（カルチノイド症候群やクッシング症候群）や、このホルモン産生の機構などに興味もたれている。しかし、細胞診分野においては気管支カルチノイドの腫瘍細胞の形態に関する報告も未だ少なく^{1,2)}、もちろん、判定基準も定められていない。そこで、気管支カルチノイドの細胞像の特徴を明らかにするために私達の経験した症例を中心に細胞所見を検討した。

研究材料および方法

大阪府立成人病センターで切除した気管支カルチノイドは 7 例である（表 1）。観察材料は、TV-Brushing 法、気管支鏡下 Brushing 法、あるいは経皮的肺穿刺法により得られた。材料は、エーテル・アルコール等量混合液で湿固定し、型のごとく Papanicolaou 染色を行った。これらの標本は症例毎に以下の項目について再検討を行った。

Cytology of Bronchial Carcinoid
Eiko MURAI, Takeshi HORAI, Akio TAKENAGA,
Minoru MATSUDA
The Center for Adult Diseases, Osaka
昭和 50 年 12 月 25 日受付

- 1) 細胞集団
- 2) 細胞質：形、染色性、構造、境界。
- 3) 核：大きさ、形、大小不同、核縁、クロマチン像。
- 4) 核小体：大きさ、位置、数、形。

argyrophil 染色として Grimelius 法³⁾を行い、この固定には、乾燥あるいはホルマリン蒸気固定を行った。

結 果

いずれの症例でも喀痰細胞診では、腫瘍細胞はみられなかったが、直接病巣擦過法や吸引細胞診で多数の腫瘍細胞が得られた。

カルチノイドの細胞所見（図 1~10）

細胞集団：細胞間結合は弱く、細胞集団は平面的不規則な配列で散在しているものが多い。また、ロゼット形成を示す集団がみられることもある（図 3）。

細胞質：細胞質の形は類円形、あるいは円柱上皮細胞に類似し、ライトグリーンに淡染し、レース状または泡沫状である。細胞質の辺縁は不明瞭である。細胞質は豊富で、N/C 比は小さく、核の偏在傾向がある。また、細胞質に乏しく、裸核状として出現することもある。

核：核は比較的小さく、核径約 6~10 μ で、円形または類円形で、核形の不整は少ない。核は大小不同に乏しいが、なかには核径 25 μ もの巨大核が混在することもある。核縁は薄く、円滑明瞭である。

クロマチンは微細顆粒状または細顆粒状で、やや不均等に分布し、凝集塊を認めることもある。クロマチンの増量はあまり著明ではない。

核の大小不同、核形不整が著しく、クロマチンが著明に増量し、細顆粒状または粗顆粒状で密に分布し、N/C 比が大で、ほぼ裸核状の細胞も出現することがある。こ

表 1 気管支カルチノイドの症例

症例	年齢	性	発生部位	細胞診断				type	argyrophil 反応*	neuro- secretory granules
				sputum	TV-brush	気管支鏡下 brush	肺穿刺			
1	32才	♀	右 B ₉₊₁₀ 中心	—		+		carcinoid	+	+
2	53才	♂	右 S ₂ 末梢		+			large cell ca.	+	+
3	55才	♀	左 S ₃ 末梢	—	—		+	carcinoid		
4	60才	♂	右 B _{8b} 末梢	—		—	+	carcinoid	+	+
5	58才	♀	左上葉肺門側	—		+		small cell ca.	+	+
6	46才	♀	左上葉			—		(—)	+	+
7	44才	♀	右中葉	—		+		carcinoid		

* 病理組織における argyrophil 反応

のような細胞では、小細胞癌 (oat-cell carcinoma) の細胞と非常によく類似している (図 7~9)。

核小体：核小体は比較的小型で、1~2コ、ほぼ円形で、やや中心性に存在するものが多い。時には、核の辺縁に認められるもの、3~4コと多く出現しているもの、不整形のものなどもある。核小体の識別困難な場合も少なくなく、これはクロマチンが密で濃く、核小体がクロマチン網におおわれている場合に多い。

argyrophil 染色では、細胞質内に明瞭な銀陽性顆粒を見出した (図 11)。

考按と総括

カルチノイド腫瘍は腸管に発生する癌と類似した腫瘍に対して命名された。カルチノイド腫瘍の患者に顔面潮紅、腸管の蠕動亢進、心症状などいわゆるカルチノイド症候群⁴⁾がみられ、これはカルチノイド腫瘍が、セロトニン⁵⁾あるいは vasoactive ポリペプチド⁶⁾を分泌するためにおこる症状である。カルチノイド腫瘍はしばしばセロトニン以外にも ACTH⁷⁾, calcitonin⁸⁾ 等のポリペプチドホルモンを分泌する内分泌産生腫瘍である。気管支カルチノイドは、気管支に分布する argyrophil 細胞⁹⁾に由来するもので組織化学的に嗜銀性細胞よりなることが明らかにされているが、細胞診領域によるこの argyrophil 反応に関する報告は全く無い。私達は今回、気管支カルチノイドの症例で Grimelius 法で多数の腫瘍細胞質中に銀陽性顆粒を染め出すことに成功した。

肺癌(扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌)の細胞診断については、わが国でも肺癌判定基準が既に定められ、また最近その改訂が行われた¹⁰⁾。気管支カルチノイドはカルチノイド症候群をはじめ特異的な臨床症状を呈するのみならず時に広汎な転移もおこし予後不良となること

もあり、他の肺癌と同様その早期診断の必要性は言うまでもない。ところが、カルチノイド腫瘍をはじめ、比較的悪性度の低い腫瘍の細胞像については判定基準もなく、また気管支カルチノイドの細胞所見についての詳細な報告も少ない¹¹⁾。それらの報告からも、気管支カルチノイドの細胞と良性異型細胞との鑑別の所見はなかなか推しはかれない。すなわち、直接病巣採取法では、標本全体に均一なパターンとして細胞が得られることから腫瘍細胞と考えられるが、核の大きさ、核形、クロマチンの性状、細胞質の性状、核の偏在性、N/C 比、などの点で気管支カルチノイドの細胞と良性異型細胞とは非常によく類似した所見を示す。喀痰細胞診が陰性となるのは、細胞の剝離が起りにくく少数の異型性に乏しい腫瘍細胞の発見が困難という結果によるものかもしれない。異型性に乏しいカルチノイドの細胞所見のうち①核形がほぼ円形で核縁は薄い。②クロマチン分布がやや不均等である。③細胞質の辺縁は不明瞭で、細胞境界はやや不明瞭である。④細胞間結合が弱く、平面的不規則な配列で散在している。これらの点が良性異型細胞 (図 12) と異なる点である。

気管支カルチノイドはその発生母地が小細胞癌 (oat-cell carcinoma) と同じく、気管支 Kultschitzky 型細胞 (argyrophil cell) に由来することから¹¹⁾、細胞診においても小細胞癌 (oat-cell carcinoma) と同様の細胞所見が得られることがある。それらの細胞については気管支カルチノイドと小細胞癌との鑑別は困難であるが、気管支カルチノイドでは標本全体の観察により、比較的悪性所見の乏しい細胞、すなわち、①核の大小不同、核の不整形が少ない。②クロマチンの緻密度が少ない。③細胞質が豊富で N/C 比が小さい、などの細胞が同時に多数出現している。

気管支カルチノイドの確実な診断は、病理組織化学

で, argyrophil 陽性顆粒を証明することである。私達は細胞診でも Grimelius 法を用いて容易に腫瘍細胞に argyrophil 陽性顆粒を染め出し得た。この顆粒はエーテル・アルコール固定では染め出しがたく、ホルマリン蒸気固定あるいは乾燥固定が適している。細胞診分野においてもこのような細胞化学的な検討が正確な診断をもたらすことがある。Papanicolaou 染色に頼るばかりではなく、他の特殊染色を行えるよう別に標本を作り、それぞれの固定法を行うべきである。

以上、気管支カルチノイドの細胞診領域での診断を確立するために、私達の経験した気管支カルチノイドの細胞像を再検討した。

Summary

Carcinoid is known to be an endocrine tumor producing the biologically active substances, and is of interest in its histogenesis. Occasionally, bronchial carcinoid shows the malignant potential by the spread resulting in generalized metastasis.

Accurate diagnosis of carcinoid is necessary especially in relation to its treatment. The cytologic diagnosis of carcinoid is very difficult because of the lack in cytologic malignant characteristics. Therefore, we reviewed the smears from 7 cases of bronchial carcinoid in order to establish the cytologic criteria for bronchial carcinoid.

Cytologic findings in the observed cases of bronchial carcinoid were as follows: the arrangement of tumor cells was irregular and had a pavement-like appearance; the cytoplasm was wide, and the N/C ratio was decreased; the cytoplasmic rim was poorly defined; the nuclei were small, oval or round, as compared with lung cancer cells; the nuclear borders were generally thin; anisokaryosis was infrequent; usually, the amount of chromatin was not increased; chromatin was finely granular, and its distribution was irregular; the nucleoli were usually small and round, and almost all of them were located in the center of the nucleus.

文 献

- 1) 松田 実, 宝来 威, 服部正次: 気管支カルチノイド, 稀少症例の細胞診, 天神美夫, 服部正次編集, 82~83, 文光堂, 東京, 1974.
- 2) 額綱 博: 組織学的所見を基盤とした気管支腺腫瘍の細胞診断学的研究, 名市大医誌, 24 (2): 298~315, 1973.
- 3) Grimelius, L.: Silver nitrate stain for α_2 cells in human pancreatic islets. Acta Soc. Med. Upsal., 73: 243~270, 1968.
- 4) Thorson, A.H., Biörk, G., Björkmaum, G. and Waldenström, J.: Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to the liver, vascular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without special defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an usual type of cyanosis. Amer. Heart J., 47: 795~816, 1954.
- 5) 松田 実, 建石竜平, 巽 典元, 寺沢敏夫, 服部正次: カルチノイド症候群を呈した気管支カルチノイドの 1 例, 日胸疾会誌, 6: 515~528, 1969.
- 6) Oates, J.A., Pettinger, W.A. and Doctor, B.B.: Evidence for the release of bradykinin in carcinoid. J. Clin. Invest., 45: 173~178, 1966.
- 7) Azzopardi, J.G., Williams E.D.: Pathology of 'nonendocrine' tumors associated with Cushing's syndrome. Cancer, 22: 274~286, 1968.
- 8) Milhaud, G., Calmettes, C., Dreytuss, G., et al.: An usual trabecular thyroid cancer producing calcitonin. Experimentia, 26: 1381~1383, 1970.
- 9) Tateishi, R.: Distribution of argyrophil cells in adult human lungs. Arch. Pathol., 96: 198~202, 1973.
- 10) 服部正次: 第 16 回日本肺癌学会総会 (大阪), 第 14 回日本臨床細胞学会秋期大会 (宇都宮), 特別報告.
- 11) 服部正次: 燕麦細胞癌と気管支カルチノイド, 癌の臨床, 17: 504~516, 1971.

図 1 気管支カルチノイドの細胞
(Papanicolaou 染色, $\times 400$)

図 2 細胞間結合は弱く, 平面的不規則に散在
(Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 3 ロゼット様配列を示す集団
(Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 4 円柱状の細胞質, 核の偏在性を示す細胞
(Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 5 核は円形または類円形, 大小不同に乏しく, 核縁は薄く円滑明瞭
(Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 6 クロマチンは微細顆粒状または細顆粒状で不均等に分布する. クロマチン増量は著明でない
(Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 7 核の大小不同, クロマチン増量の著明な小細胞癌と類似した細胞 (Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 8 核形不整, クロマチン増量の著明な小細胞癌と類似した細胞 (Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 9 核の大小不同, 裸核状, 重積性集団で小細胞癌と類似した細胞 (Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 10 小型でほぼ円形, やや中心性の核小体 (Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

図 11 カルチノイド細胞質中に多数の銀陽性顆粒を認める (Grimelius 染色, $\times 1,000$)

図 12 良性異型細胞の集団 (Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)