症 例

喀痰中に腫瘍細胞の出現した睾丸胎児性癌の1剖検例

——免疫組織化学的検討——

日本大学医学部第1病理¹⁾

駿河台日本大学病院病理²⁾

日本大学医学部第2病理³⁾

千葉がんセンター研究所⁴⁾

根本 則道¹⁾ 根本 充弘²⁾ 登坂 朗²⁾
小沢尚男子²⁾ 川生 明¹⁾ 桜井 勇³⁾
田中 昇^{3,4)}

原発巣確定以前に喀痰中に腫瘍細胞の出現した睾丸原発胎児性癌の1例を経験し、剖検時採取された原発巣、転移巣の捺印細胞像ならびに組織の免疫組織化学的検索所見を喀痰細胞像と比較検討した。

喀痰中に出現した腫瘍細胞は20~40 μ の多形性を有する細胞であり核細胞質比は大、核クロマチンは顆粒状散在性であり明瞭な核小体が1~2個観察された。これら腫瘍細胞は孤立散在性ないし10数個の細胞よりなる集簇巣として観察され、剖検時採取された原発巣、転移巣の組織およびその捺印標本との比較では組織学的特徴をよく反映していると考えられた。免疫組織化学ではAFPは原発巣、転移巣の定型的胎児性癌部分およびより未分化な細胞よりなる部分にも証明されたのに対して、HCGとそのサブユニットは原発巣においては短紡錘形ないし多形細胞に、また肝転移巣内に稀に存在するsyncytiotrophoblast様の巨細胞にのみその局在が証明された。CEAは原発巣、転移巣ともに陰性であった。

以上より喀痰細胞像は胎児性癌の組織学的特徴をよく反映し不規則な腺管様ないし乳頭状パターンに特徴づけられると考えられた。しかし、胚細胞性腫瘍の診断には詳細な細胞学的検索はもちろん、患者の性、年齢、および血清中のtumor markerの検索が必須であると考えられる。さらに今後細胞診領域における免疫組織化学の応用は胚細胞性腫瘍の診断に有用な手段になると考えられる。

Key words : Embryonal carcinoma—Testis—Cytology—Sputum—Immunohistochemistry

An Autopsy Case of Testicular Embryonal Carcinoma with Positive Cytology of the Sputum — Demonstration of AFP, HCG, HCG- α and HCG- β —

Norimichi NEMOTO, M.D.¹⁾, Mitsuhiro NEMOTO, C. T., J.S.C.²⁾, Akira TOSAKA, M.D.²⁾, Utsuhiko OZAWA, M.D.²⁾, Akira KAWAOI, M.D.¹⁾, Isamu SAKURAI, M. D.³⁾, Noboru TANAKA, M.D., D.D.S., F.I.A.C.^{3,4)}

¹⁾ 1st Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo

²⁾ Surugadai Nihon University Hospital, Department of Pathology

³⁾ 2nd Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo

⁴⁾ Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba
Reprint request ☎173 板橋区大谷口上町30の1 日本大学医学部第1病理学教室

昭和56年1月23日受付

はじめに

胎児性癌は比較的若年者に好発する悪性の高い胚細胞性腫瘍であり早期より血行性, リンパ行性転移を示すことが知られている。

われわれは原発巣確定以前に喀痰中に腫瘍細胞の出現を認めた右睾丸原発の胎児性癌の1例を経験し剖検時採取された原発巣, 転移巣の捺印細胞像ならびに組織の免疫組織化学的検索所見を喀痰細胞像と比較検討したので報告する。

症 例

患 者: 22歳, 男, 駅員。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和53年9年頃より左側腹部痛出現。某院受診し腹部腫瘍, 肝機能障害, 血清LDH上昇およびalpha-fetoprotein (AFP) 陽性を指摘され肝癌の疑いにて昭和54年2月当院循環器科に入院。

入院時検査成績: RBC $446 \times 10^4/\text{mm}^3$, Ht 38.5%, Hb 13 g/dl, WBC 9,500/ mm^3 と軽度の白血球増多を示すが末血像には著変は認めない。CRP (±), 赤沈値は 75/114 mm と亢進。TP 8.5 g/dl, Alb 53.8%, α_1 -glob 4.1%, α_2 -glob 10.6%, β -glob 7.7%, γ -glob 23%。検尿・検便に異常なく肝機能検査にて GOT 23 IU, GPT 55 IU, LDH 838 IU と軽度のトランスアミナーゼの上昇と LDH の上昇を認めた。さらに血清 AFP は 814 ng/ml (後に 8,000 ng/ml に上昇) であった。

腹部腫瘍精査のため経静脈的腎盂造影, 経静脈的胆のう胆管造影, 腹部大動脈造影, 後腹膜気体造影が施行されたが決定的所見は得られなかった。しかし, コンピュータ断層撮影の結果腹部大動脈周囲の異常陰影が認められ腹部腫瘍は大動脈周囲リンパ節への腫瘍の転移であると考えられた。

経 過: その後右睾丸の無痛性腫脹が出現したが睾丸硬塞および陰のう水腫の診断のもとに看過されていた。その頃より腹部腫瘍の増大と胸部X線上両側肺野に多発性円形陰影が出現し転移性肺癌と診断され原発巣不明のまま放射線療法 (β -ترون 3,000 rad) および化学療法 (5 FU, EX, Mitomycin, Toxomycin) が開始された。

しかし, 臨床症状の改善をみぬまま同年9月26日死亡。

喀痰細胞診: 肺野異常影増大の時点で反腹喀痰細胞診が行われた。

Fig. 1 喀痰細胞像

核は軽度の彎入を有し明瞭な核小体を認める。(Pap., $\times 1,000$)

Fig. 2 喀痰細胞像

細胞の重積傾向は著明であり, 乳頭状増殖を想像させる。(Pap., $\times 1,000$)

腫瘍細胞は軽度の炎症細胞浸潤を背景にしばしば数個ないし10数個の細胞集簇あるいは孤立散在性に認められた。個々の腫瘍細胞は中型 ($20 \sim 45 \mu$) で淡染性ないし濃染性を示す核は類円形, 細胞質は一般に乏しく, ライトグリーンに淡染し微細な空胞形成も一部に観察された。また, 軽度の彎入核を有する細胞および多核細胞の混在も認められた。核クロマチンは顆粒状散在性であり核膜は比較的整, 内部に明瞭な核小体を1~2個認めた。

以上の細胞像より未分化癌が考えられたが, 一部に重積傾向を有する不規則な腺管様ないし乳頭状配列を示す所見があり血清学的所見と考えあわせ胎児性癌の転移が示唆された。しかし, 腺癌も否定できなかった (Fig. 1, 2)。

剖検および病理組織

死後約9時間30分で病理解剖が行われた。

肉眼所見: 右睾丸は著明に腫大 ($6.5 \times 5.0 \times 2.5 \text{ cm}$, 75 g) しており剖面では黄白色~灰白色を示す, 一部に

Fig. 3 辜丸原発腫瘍断面と萎縮を示す対側辜丸

Fig. 4 肝転移巣

Fig. 5 肺転移巣

Fig. 6 原発組織像
不規則な腺管状構造を示す。(H-E, ×200)

Fig. 7 Fig. 6 の強拡大
腫瘍細胞は軽度の核の彎入と明瞭な核小体を有し N/C 比は大である。(H-E, ×400)

Fig. 8 原発組織像
より充実性増殖を示す部では多核の巨細胞も認められる。(H-E, ×400)

出血・壊死を伴う弾性軟、充実性腫瘍の存在が確認された。また腫瘍周辺部には健常辜丸組織が残存していた。左辜丸は萎縮性であるが肉眼的には著変を認めなかった (Fig. 3)。

転移は両肺 (1,100/1,100 g), 肝 (2,800 g), 傍大動脈, 傍胃, 脾門部, 傍気管・気管支, 肺門リンパ節に認められ, また肺においては比較的大い気管支内腔にポリープ

状に突出する転移が確認された (Fig. 4, 5)。

組織所見：原発巣においては腫瘍細胞は一部に乳頭状増殖を有する不規則な腺腔形成を主体とする成人型胎児性癌が主体を占めており, 一部には未分化精上皮腫を思わせる充実性増殖巣および多形性を示す巨細胞の出現も認められた。しかし, 分化型精上皮腫および絨毛上皮腫への分化を示す組織像は認められなかった (Fig. 6~8)。

Fig. 9 肺転移組織像

基本的には原発組織と同一であり、核分裂像は著明である。(H-E, $\times 200$)

Fig. 10 肺転移組織像

著明な乳頭状増殖を示す。(H-E, $\times 200$)

Fig. 11 原発巣捺印細胞像

細胞質は比較的乏しく空胞を有するものも認められる。(Pap., $\times 1,000$)

Fig. 12 原発巣捺印細胞像

組織形態をとどめた腺管状配列を示す腫瘍細胞。(Pap., $\times 400$)

Fig. 13 原発巣免疫組織化学

不規則な腺腔を形成する腫瘍細胞に AFP に対する反応産物を認める。(酵素抗体直接法, $\times 400$)

転移巣(肺・肝・リンパ節)ではその組織像は本質的には原発巣と同じであるが個々の腫瘍細胞は比較的均一であり、充実性増殖が主体をなしており不規則な腺腔形成を示す部分はわずかであった (Fig. 9, 10).

Fig. 14 肝転移巣免疫組織化学

HCG に対する反応産物は稀に存在する syncytiotrophoblast 類似の細胞にのみ認められる。(酵素抗体間接法, $\times 400$)

捺印細胞像: 剖検時採取された原発巣および転移巣の捺印細胞像と喀痰細胞像を比較検討した。捺印標本の細胞学的特徴は先に述べた喀痰細胞像のそれとよく一致した細胞形態を備えていた。しかし、出現細胞の多くは10数個~数10個の細胞集落として観察され組織像と一致したより明らかな乳頭状パターンおよび不規則な腺腔

形成が観察された (Fig. 11, 12).

免疫組織化学: 原発巣および転移巣のホルマリン固定, パラフィン包埋材料について AFP, Human chorionic gonadotropin (HCG), HCG α -, HCG β -サブユニットならびに Carcinoembryonic antigen (CEA) の局在を酵素抗体直接法および間接法を用いて検索した.

AFP は原発巣, 転移巣ともに証明された. とくに原発巣においては定型的胎児性癌部分はもとより未分化な短紡錘形ないし多形細胞よりなる部分にも AFP 陽性細胞が認められ, 反応産物はこれら腫瘍細胞の細胞質内に顆粒状かつびまん性に存在した (Fig. 13).

HCG, α -, β -サブユニットは原発巣, 転移巣に陽性を示し, とくに原発巣ではより充実性増殖を示す短紡錘形ないし多形細胞にのみその局在を証明し得た. また肝転移巣内では稀に存在する syncytiotrophoblastic な巨細胞にも同様に HCG, α -, β -サブユニットの局在が証明された (Fig. 14).

CEA は原発巣・転移巣ともに陰性であった.

考 察

胎児性癌は胚細胞 (germ cell) に由来する腫瘍のうちでも悪性度の高いものの1つであり, 精巣・卵巣などの gonadal organ はもとより後腹膜, 縦隔, 頭蓋内 (傍松果体) などに発生する extragonadal germ cell tumor 存在が知られている^{1-3,7,12)}.

睾丸における胎児性癌の発生頻度は約 20% といわれており¹⁴⁾, 比較的若年者に好発すること, また早期に血行性ないしリンパ行性転移をおこし転移症状が初発症状となることも稀ではない. したがって細胞診断学的に陽性と診断された時点ですでに根治手術不能例がかなりあることも事実である. しかしながら原発巣不明のまま各種検体中に悪性細胞が出現しその由来にとまどうケースがあることは細胞診に従事する者は少なからず経験するところである.

胚細胞腫瘍 55 例を検索した Hajdu らの結果をみるとこれら患者から得られた 406 検体中 84 検体に陽性細胞の出現を認め全体での細胞診陽性率は約 20% であったと報告している. さらに検体別についてみると胸水 (52%), 腹水 (66%) が圧倒的に陽性細胞出現率が高く, さらに心のう液, 気管支擦過物および喀痰, 脳脊髄液, また極めて稀ではあるが尿中よりの悪性細胞の出現もみられており対象となる検体は多種多様であるといえる⁶⁾.

われわれの症例では原発巣確定以前に喀痰中に悪性細胞

が出現しているが, 喀痰中に悪性細胞の出現する率は胸・腹水に比較するとはるかに低いといえよう.

検体中に出現した腫瘍細胞についてみると 20~40 μ 程度のやや多形性を示す細胞で細胞質は比較的乏しく, またその保存状態は不良であることが多くしばしば小空胞を認める. 核は円形~類円形を示し嚢入を有するものも混在している. 核クロマチンは増加し顆粒状を呈しているが, 核縁は比較的明瞭であり大型の核小体が 1~2 個認められる.

これらの所見は胎児性癌に特徴的ではないが従来の報告とはほぼ一致すると思われる^{4-6,9)}. また検体の採取・保存が適切な場合は組織学的特徴をよく反映し明瞭な腺管状あるいは乳頭状パターンを容易に見出し得るものと考えられる.

われわれの症例においても喀痰細胞像は原発および転移組織捺印細胞像と一致した特徴を備えており, 転移巣においても原発組織の特徴をよく反映するものと考えられた. また肺転移組織における免疫組織化学では不規則な腺管状あるいはより充実性増殖を示す腫瘍細胞に AFP の局在を証明し得たが, 肝転移巣にみられたような HCG 陽性を示す syncytiotrophoblast 様細胞は認められなかった.

従来より胚細胞性腫瘍の診断に血清 AFP ならびに HCG の測定が有用であるといわれており⁸⁾, 組織像の違いによる AFP および HCG 産生の態度が異なることが知られている. 一般に精上皮腫では AFP, HCG などの腫瘍マーカーはともに陰性であり, 悪性絨毛上皮腫では血清および尿中 HCG 異常高値を示すことは定説であるが, 胎児性癌においては諸家に一致をみないのが実情であり, Kurman^{10,11)} らは AFP, HCG ともに陽性を示すというのに対し Mostofi¹³⁾ は胎児性癌では HCG は陰性であると述べている.

これらの相違は胚細胞性腫瘍の特徴の1つである多彩な組織型の混在に負うところが大きいと思われるが, 著者らの経験では pure yolk sac tumor では HCG は陰性であるが成人型胎児性癌では AFP, HCG 両者とも産生するものと思われる.

また腫瘍組織内におけるこれら抗原の局在をみると, AFP は腺管状配列を示す部あるいはより充実性増殖を示す部の腫瘍細胞に証明されたのに反し, HCG は原発巣では短紡錘形ないし多形細胞に, また肝転移巣では稀に存在する多核の syncytiotrophoblast 類似の巨細胞にのみ認められ, AFP および HCG 産生細胞は Kurman¹⁰⁾ らが述べているように異なると考えられた.

結 語

喀痰中に腫瘍細胞の出現した睾丸原発胎児性癌の1剖検例を報告した。

喀痰細胞像は原発腫瘍の組織学的特徴をよく反映しており、不規則な腺管様ないし乳頭状パターンに特徴づけられた。しかし、体腔液および喀痰中に出現する腫瘍細胞は多彩であり、胎児性癌の診断には注意深い細胞形態学的検索はもちろんのこと、患者の年齢・性および血清中のAFP・HCG等のtumor markerの検出は必須であると思われる。

今後さらに細胞診領域における免疫組織化学の応用は胚細胞性腫瘍の診断に極めて有用な手段になるものと考ええる。

稿を終るにあたり志方俊夫教授のご校閲を深謝致します。

また、本論文の要旨は第21回日本臨床細胞学会総会（千葉）において発表した。

Summary

An autopsy case of the testicular embryonal carcinoma with positive cytology of the sputum was reported.

The cytology of the sputum showed culsters or isolated atypical cells (ranging from 25 to 45 μ m in diameter) with poorly preserved scanty cytoplasm, slight nuclear indentation and prominent nucleoli. There was a similarity between the sputum and imprint cytology obtained from the primary tumor at autopsy, characterized by occasional irregular glandular and/or papillary arrangement of the neoplastic cells.

Immunohistochemical examination for AFP, HCG, HCG- α , HCG- β and CEA, was carried out in the primary and metastatic tumor tissues using direct and indirect peroxidase labeled antibody technique. Specific immune staining for AFP was demonstrated in both primary and metastatic sites of typical embryonal carcinoma with glandular or papillary pattern. Whereas, HCG and its subunits were only rarely observed in the syncytiotrophoblastic giant cells in the liver metastasis and in the anaplastic spindle or pleomorphic cells in the primary tumor. No CEA positive cells could be detected in any sections examined.

The necessity of combination of cytological examination, consideration on age and sex of the patient, and detection of tumor markers such as AFP or HCG in the

serum and urine was proposed, to make diagnosis of embryonal carcinoma.

Further, the present case proved the usefulness of application of immunocytochemical technique on the cytological diagnosis of the germ cell tumors.

文 献

- 1) Albrechtsen, R., Klee, J.G. and Møller, J.E.: Primary intracranial germ cell tumours including five cases of endodermal sinus tumour, *Acta path. microbiol. scand. Section A.* 80, suppl., 233: 32~38, 1972.
- 2) Bestle, J.: Extragonadal endodermal sinus tumours originating in the region of the pineal gland, *Acta path. microbiol. scand.*, 74: 214~222, 1968.
- 3) Borit, A.: Embryonal carcinoma of the pineal region, *J. Path.*, 97: 165~168, 1969.
- 4) Cardozo, P.L.: Atlas of clinical cytology, printed by targa b.v. 's-Hertogenbosch, Netherlands, 1976.
- 5) Hajdu, S.I. and Hajdu, E.O.: Cytopathology of sarcoma and other nonepithelial malignant tumors, 141~182, W.B. Saunders Philadelphia, 1976.
- 6) Hajdu, S.I. and Nolan, M.A.: Exfoliative cytology of malignant germ cell tumors, *Acta Cytol.*, 19: 255~260, 1975.
- 7) 花岡清助, 桜井 勇, 吉田和夫・他: 縦隔悪性胚細胞性腫瘍, ——組織型と予後との関連——. 癌の臨床, 21: 855~862, 1975.
- 8) Javadpour, N.: The role of biologic tumor markers in testicular cancer, *Cancer April suppl.*, 45: 1755~1761, 1980.
- 9) 栗田宗次, 蒲 貞行: 稀少症例の細胞診 (天神美夫・服部正次編), 文光堂, 東京, 1975.
- 10) Kurman, R.J. and Norris, H.J.: Embryonal carcinoma of the ovary, A clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis, *Cancer*, 38: 2420~2433, 1976.
- 11) Kurman, R.J., Scardino, P.T., McIntire, K.R., et al.: Malignant germ cell tumors of the ovary and testis, An immunohistologic study of 69 cases, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 9: 462~466, 1979.
- 12) Martini, N., Golbey, R.B., Hajdu, S.I., et al.: Primary mediastinal germ cell tumors, *Cancer*, 33: 763~769, 1974.
- 13) Mostofi, F.K.: Pathology of germ cell tumors of

testis, Cancer April suppl., 45 : 1735~1754, 1980.

- 14) Mostofi, F.K. and Price, E.B., Jr. : Tumors of the male genital system, Atlas of tumor pathology

second series Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1973.