症 例

封入細胞を認めた直腸カルチノイドの1例

仙台市医療センター病理部¹⁾, 同 消化器内科²⁾, 東北大学医学部附属病院病理部³⁾東北大学医学部第1病理学教室⁴⁾大高 啓¹⁾ 豊原 時秋²⁾ 望月 福治²⁾石岡 国春³⁾ 沢井 高志⁴⁾

カルチノイドの細胞診に関する文献はこれまでいくつか報告されているが, 封入細胞を認めた症例の記載はいまだみられていない。われわれは封入細胞が混在し, しかも Grimelius 染色塗抹細胞診により封入細胞もカルチノイド腫瘍細胞であることが判明した症例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する。

症例は73歳, 男性。直腸腫瘍の外科的摘除術および肝左葉切除術を施行し, 手術標本の組織診断で直腸カルチノイドとその肝転移と診断された。腫瘍細胞は小型で円形, 類円形ないし多边形, おもに散在性または平面状配列を示し, 一部に重積性配列や腺腔様配列および封入像を示す細胞集団が認められた。核は小型で円形ないし類円形, 大小不同性に乏しく, 核クロマチンは正染顆粒状で異型性は認められなかった。Grimelius 染色による細胞診では腫瘍細胞が陽性となり, カルチノイド腫瘍と診断した。封入細胞は癌, 肉腫あるいは良性疾患においても出現するといわれているが, 本症例にみるようにカルチノイド腫瘍にも出現することが明らかになった。なお, カルチノイドを疑う場合, 組織診と同様に細胞診においても Grimelius 染色がカルチノイドの同定に有用であった。

Key words : Rectal carcinoid—Liver metastasis—Cytology—Inclusion cell—Case report

I. 緒 言

A case of malignant rectal carcinoid with inclusion cells

Hiraku OHTAKA, M.T.

Department of Pathology, Sendai City Medical Center
Tokiaki TOYOHARA, M.D., M.I.A.C., Fukuji MOCHIZUKI, M.D.

Department of Internal Medicine, Sendai City Medical Center

Kuniharu ISHIOKA, M.D., F.I.A.C.

Department of Pathology, Tohoku University Hospital
Takashi SAWAI, M.D.

1st Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎983 仙台市鶴ヶ谷5の22の1 仙台市医療センター鶴ヶ谷オープン病院病理部 大高 啓

昭和59年5月30日受付

昭和59年8月3日受理

細胞診断上その標本上に細胞の封入像をみることはまれではないが, カルチノイド腫瘍において細胞の封入像を認めたとする報告はいまだみられない。今回われわれは, カルチノイドパターンを示す直腸腫瘍細胞中に封入細胞を認め, さらにその細胞学的性格を明らかにするために, 細胞診標本上で Grimelius 染色を施行した。その結果, 従来直腸カルチノイドにおいては銀反応陰性とされているにもかかわらず本症例では陽性を示した。このことは封入細胞がカルチノイド腫瘍にも出現していることを示している。これらの点を踏まえて, カルチノイド腫瘍の細胞形態について若干の文献的考察を加えて報告する。

表 1 Laboratory findings

ESR : 11/32mm	TP : 7.4g/dl
RBC : 416×10^4	Alb : 62.1%
Hb : 43%	$\alpha 1$: 4.1%
WBC : 5100	$\alpha 2$: 9.8%
Plt : 24.6×10^4	β : 9.7%
Urinalysis : normal	γ : 14.1%
Stool : Ova (-)	CRP : (-)
Occult (+)	TPHA : (-)
T-Bile : 1.4mg/dl	Na : 148mEq/l
GOT : 25K.U	K : 4.3mEq/l
GPT : 21K.U	Cl : 104mEq/l
ZTT : 3.3U	T-Cho : 191mg/dl
TTT : 1.0U	TG : 104mg/dl
AL-P : 3.7K.A.S	HBs-Ag : (-)
γ -GTP : 31UI	HBc-Ab : (-)
LDH : 358C.W	AFP : (-)
	Serotonin : 8.2ng/ml

II. 症 例

患 者 : Y.S., 73 歳, 男性, 無職.

主 訴 : 右側腹部痛.

既往歴 : 昭和 12 年, 急性虫垂炎で虫垂切除術. 昭和 30 年から現在に至るまで高血圧のため服薬治療中. 昭和 43 年, 胃潰瘍で胃全摘術.

現病歴 : 昭和 57 年 6 月頃より肛門周囲痛が出現し, 排便時に出血があったが放置していた. 昭和 53 年 3 月にも同様の症状があったが放置していた. 昭和 58 年 8 月頃より右側腹部痛が出現したため同年 10 月 3 日に近医を受診し直腸癌の疑いと診断され, 精査のため同年 10 月 7 日当院に入院した. これまでにはときどき動悸を訴えていたが, そのほかには flushing syndrome などカルチノイドを思わせる特異的な症状はなかった (表 1).

入院時現症 : 体格大, 栄養状態良好, 鞏膜黄疸, 眼瞼結膜に貧血はない. 表在リンパ節は触れない. 胸部の理学的所見では心雑音は認めない. 上腹部正中線に沿って胃潰瘍の手術創痕と右下腹部に虫垂切除術創の痕を認める. 胆, 肝, 脾, 腎, は触れない. 神経学的検査に異常はなく, 病的反射を認めない. 顔面および両下肢に浮腫を認めない. 直腸診では肛門より約 5 cm の部位に硬い小指頭大の痛性の腫瘤を触知し, 新鮮血の付着がみられた.

大腸 X 線透視所見 : 肛門より約 5 cm の後壁寄りに 2.2×1.0 cm 大の広基有茎性のポリープが認められ (写真 1), ポリープの頂上は 3 つに分葉しているのを癌で疑った.

写真 1 注腸二重造影 : 直腸膨大部の中央後壁に 2.2×1.0 cm の広基有茎性ポリープが認められる

写真 2 肝の CT 所見 : 肝左葉に 5×4 cm の低吸収濃度領域の腫瘍を認める

写真 3 切除ポリープの肉眼的所見 : 広基有茎性で結節状もしくは分葉状を呈する 2.2×1.7×1.0 cm の腫瘍であった

(a)

(c)

(b)

(d)

写真 4 直腸ポリープ切除標本の組織像 (H-E 染色, $\times 200$): 構造的には, (a) 散石状, (b) リボン状, (c) 充実蜂巣状, (d) 腺腔様配列を呈し多彩な像を示している

大腸内視鏡所見: 肛門より約 5 cm の後壁に起始部にくびれを有する結節状の隆起を認め表面はびらんを形成し, 一部に出血を認めた。

胆・肝・脾の超音波所見: 肝の左外側区域にほぼ円形の 5×4 cm 大の腫瘍を認めた。胆のう内には小結石を多数認めた。脾は腸内ガスのため描出不能であった。

肝の CT 所見: 肝左葉に 5×4 cm の低吸収濃度領域の腫瘍を認め (写真 2), 肝転移を疑った。なお, 大腸内視鏡検査の生検組織診では採取材料はほとんど壊死組織のために診断不能であったが, 内視鏡的に強く悪性が疑われるポリープ状病変であり, かつ肝転移も示唆されたため, 外科的摘除術を施行した。

切除ポリープの肉眼的所見: 切除したポリープは 2.2×1.7×1.0 cm の大きさで (写真 3), 内視鏡で観察したように頂上に出血性壊死を伴った充実性のものであった。ポリープの起始部はやや白濁しており, 浸潤の可能性も示唆された。

切除ポリープの組織学的所見: かなり多彩な像をとる腫瘍で (写真 4), 構造的には, リボン状ないしは索状配列を呈し, 細胞学的にも正円形～類円形, 一部では紡

写真 5 直腸ポリープの細胞像 (Papanicolaou 染色, $\times 400$): 小型の円形細胞が散在性, 平面状配列を示し, 大小不同性に乏しく, 核は小型で円形, 核小体は樹枝状, 核クロマチンパターンは正染顆粒状で, 核輪郭の不整は認められない

錘形の核を持ち小型の胞体を有する細胞から構成されていた。これらの所見よりカルチノイドを強く疑ったが, 腺管様構造を示し, しかも核が紡錘形な部分もみられるため, Grimelius 染色の結果を待つことにした。

切除ポリープの細胞診所見: ポリープの擦過塗抹標本

写真 6 直腸ポリープの細胞像 (Papanicolaou 染色, $\times 400$): 重積性配列を示す細胞集団

写真 7 直腸ポリープの細胞像 (Papanicolaou 染色, $\times 400$): 腺管形成を思わせる細胞集団

写真 8 封入像を呈する細胞 (Papanicolaou 染色, $\times 1,000$)

を作製し, Papanicolaou 染色, Giemsa 染色を施行してその細胞像を検討した。腫瘍細胞は N/C 比の大きな円～類円形および多辺形の細胞から成り, 一般に細胞相互の結合性は弱く散在性, 平面状配列 (写真 5) の傾向が強いが, 一部には重積性を示す細胞集団 (写真 6) や腺管形成を思わせる集団 (写真 7) も認められた。核は小型の円～類円形で, 単核のものがほとんどであったが, 弱拡大で各視野に数個の封入像を呈する細胞 (写真

写真 9 肝切除標本の肉眼所見: 肝左葉下面に腫瘍組織の一部が露出する隆起性病変を認め, Carcinoid 腫瘍の肝転移を疑った

写真 10 肝転移腫瘍の組織像 (H-E 染色, $\times 200$): リボン状配列を主体とした組織構築を示し, Carcinoid 腫瘍の肝転移と診断した

8) が認められた。核の大小不同性はほとんどなく, 核輪郭の不整, 核縁の肥厚ならびに不均等肥厚も認められなかった。核クロマチンは正染顆粒状のものが主体で, 均等分布を示した。核小体は著明でなく, 1～2 個で, 樹枝状のものが主体であった。核の位置は中心性および軽度偏在のものがほとんどであった。核分裂像は全く認められなかった。

以上の諸検査成績および理学的所見より, 直腸カルチノイドとその肝転移と診断し, 直腸切断術および肝左葉切除術を施行した。

肝転移腫瘍の肉眼的所見: 肝左葉下面に腫瘍組織の一部が露出する隆起性病変 (写真 9) であった。その断面は最大径 4×3.5 cm, ほぼ円形, 淡黄色, 充実性の比較的軟らかいものであったが, 所々で出血性壊死が認められた。

肝転移腫瘍の組織学的所見: 肝に転移した腫瘍部分ではかなり出血性壊死に陥っている。組織学的には原発巣とほぼ同じ像を呈しているが, ここでは腺管様構造よりもむしろリボン状配列 (写真 10) の方が目立ち, カルチノイド腫瘍の転移を示唆している。

写真 11 Carcinoid 腫瘍細胞 (Grimelius 染色, ×400) : 細胞質内に黒褐色の好銀顆粒を認める

写真 12 封入像を示す Carcinoid 腫瘍細胞 (Grimelius 染色, ×1,000) : 細胞質内に黒褐色の好銀顆粒を認め、封入像を呈する細胞も Grimelius 染色陽性を示している

肝転移腫瘍の細胞診所見 : Papanicolaou 染色および Giemsa 染色による所見は切除ポリープのものと同様であった。Grimelius 染色では腫瘍細胞 (写真 11) および封入の形態を示した細胞 (写真 12) もともに陽性を示し、細胞質内に黒褐色の好銀顆粒が認められた。

切除ポリープおよび肝転移腫瘍の Grimelius 染色による組織所見 : (a) 切除ポリープ, (b) 肝転移腫瘍, いずれも好銀反応陽性であった (写真 13)。

III. 考 察

直腸カルチノイドは従来本邦では比較的な疾患とされてきたが、近年各種診断技術の向上と検診制度の充実によりその報告例も漸次増加の傾向がみられる。当院においても、1981 年から 1983 年の 3 年間で大腸生検数 670 例中 4 例の直腸カルチノイドが経験されている。しかし、そのなかでも肝転移をきたすような悪性の直腸カルチノイドは、小坂ら⁵⁾によれば 10 年間に 10 例で、き

(a)

(b)

写真 13 切除ポリープおよび肝転移腫瘍の Grimelius 染色による組織所見 (Grimelius 染色, ×400) : (a) 切除ポリープ, (b) 肝転移腫瘍, いずれも好銀反応陽性であった

わめてまれである。

カルチノイドの細胞診については、Kyriakos ら⁶⁾, Paul¹⁰⁾, Wanda ら¹⁵⁾の報告がみられる。特に Wanda らは、体腔液、気管支洗浄液、気管支擦過物、喀痰、肝生検などの材料をもとにカルチノイド腫瘍細胞の形態学的特徴を詳細に報告している。それによれば、腫瘍細胞は一般的には小型円形で、細胞間結合はゆるく、個々の細胞形にわずかの違いはみられるが、全体的には一様で単調な印象を受ける。核は単核で、円形～卵円形で、細胞の中心に位置する。核膜は明瞭で、クロマチン構造は小胞状である。まれに円形の核小体が認められる場合もある。また、細胞質は少なく、内部に多数の小空胞を有している。腫瘍細胞の背景には炎症性細胞や壊死物質は認められない。また、材料の種類の違いによる細胞形態の差はほとんどみられないと述べている。

本症例では腫瘍細胞の大きさ、形、細胞間結合の様子、細胞配列および核所見がいずれも Wanda らの報告とほぼ一致しているが、本症例に特異的なことは、これ

までカルチノイド腫瘍では報告されていない封入細胞を認めたことである。封入細胞は、Canibalism¹³⁾, Cell in cell⁸⁾, Bird-eye cell¹⁰⁾, などに種々に呼ばれており、その解釈もさまざまである。一般には乳癌¹⁴⁾, 外陰部ペーজেット⁹⁾, 子宮内膜肉腫³⁾, 十二指腸乳頭部腺扁平上皮癌¹⁹⁾, 悪性黒色腫¹²⁾, などに認められ悪性細胞の形態学的指標の1つとされているが、病的所見ではあるが癌に特有ではないとする報告¹⁴⁾もみられる。しかし、カルチノイド腫瘍とこの封入細胞の関係を論じた報告はこれまでにないため、この細胞の性格を決定するため、Grime-lius 染色を試みた。従来、後腸由来の直腸カルチノイドでは好銀反応および銀還元反応は陰性^{14, 7)}とされてきたが、最近では好銀反応陽性の報告⁴⁾もみられる。Grime-lius 染色の結果、封入細胞も銀反応陽性であった。すなわち、カルチノイド腫瘍においても封入像を示す腫瘍細胞が出現することを示している。

最近、カルチノイド腫瘍はその細胞学的起源の問題とともに、免疫学的技術の発達のもとに種々のホルモンとの関係が論じられており、多方面からの解析が試みられている。

一方、病理学的診断の一分野である細胞診においては細胞診による術中迅速診断が必要とされる機会が増加するなかで、迅速かつ的確高度な診断が要求されるため、それらに対応しうる特殊染色による診断も必要であり、カルチノイドが疑われる場合には銀反応による染色が有効である。

IV. 結 語

直腸カルチノイドの細胞診で腫瘍細胞中に封入細胞を認めたため、封入細胞の細胞学的性格を明らかにする目的で Grimelius 染色を施行した結果、陽性所見を示したため、カルチノイド腫瘍にも細胞の封入像がみられることが明らかになった。

Summary

We have experienced a case of malignant rectal carcinoma with inclusion cells. A 73-year-old man had an operation of partial resection of the rectum and left hepatic lobe for malignant tumors. On histological examination, the tumors showed the trabecular, tubular and/or ribbon-like patterns with little atypism, which were characteristic of a carcinoid tumor.

Cytological examination showed the following fea-

tuers: The tumor took a solid, partially glandular structure with loose connectivity of respective cells. The nucleus had round and/or oval shapes with a smooth nuclear membrane, containing fine granular chromatin. But many inclusion cells observed had the most striking feature of this tumor. Hitherto, the inclusion cells have been reported in a carcinoma and sarcoma but not in a carcinoid tumor.

To define the cytological nature of these inclusion cells, Grimelius staining was performed. From the positive result of this test, it was revealed that the inclusion cells were observed even in a carcinoid tumor.

文 献

- 1) Bates, H.R., Jr.: Carcinoid tumors of the rectum, A statistical review' Dis Colon & Rectum, 9: 90, 1966.
- 2) Gibbs, N.M.: The histogenesis of carcinoid tumors of the rectum, J. clin. Pathol., 16: 206~214, 1963.
- 3) In Soon Hong.: The exfoliative cytology of endometrial stromal sarcoma in peritoneal fluid, Acta Cytologica, 25: 277~281, 1981.
- 4) 小坂健夫・他: 肝転移及びリンパ節転移を伴った直腸カルチノイドの1例, 外科診療, 23: 204~244, 1981.
- 5) 吉良潤一・他: 直腸微小カルチノイドの1例と本邦報告例の文献的考察, 胃と腸, 15: 1105~1110, 1980.
- 6) Kyriakos, M., Rockoff, S.D.: Brush biopsy of bronchial carcinoid, A source of cytologic error, Acta cytologica, 16: 261~268, 1972.
- 7) Lillie, R.D., Glenner, G.G.: Histochemical reactions in carcinoid tumors of the human gastrointestinal tract, Amer. J. Pathol., 36: 623~651, 1960.
- 8) MasuKawa, T., Friedrich, E. G.: Cytopathology of Paget's disease of the vulva diagnostic abrasive cytology, Acta Cytologica, 22: 476~478, 1978.
- 9) Orloff, M.J.: Carcinoid tumor of the rectum, Cancer, 28: 175~180, 1971.
- 10) Paul, L.C.: Atlas of Clinical Cytology, 45, 233, 352, 371, 389, 447, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1979.
- 11) 曾我 淳: カルチノイド, ホルモンと臨床, 27 (春季増刊号): 258~270, 1979.
- 12) Tanaka, T., et al.: Cytologic diagnosis for malignant melanoma in paranasal sinuses, 日臨細胞誌, 22: 85~94, 1983.
- 13) 田島基男: 細胞診全書II, 田島基男編, 細胞診の基本技術及び細胞診に必要な病理学各論, 100, 宇宙堂 八木書店, 東京, 1981.
- 14) Uei, Y., et al.: Cytologic diagnosis of breast carci-

- noma with nipple discharge, *Acta Cytologica*, 24 : 522
~528, 1980.
- 15) Wanda, L., et al. : Cytomorphology of carcinoid
tumors, *Acta Cytologica*, 23 : 360~365, 1979.
- 16) 吉原 渡・他 : 十二指腸乳頭部に原発した腺扁平上皮癌の
1 例, *日臨細胞誌*, 22 : 80~84, 1983.
-