症 例

肺細胞診で認められた胸腺癌の1例

長崎大学医学部病理学第1講座¹⁾, 佐世保市立総合病院中央検査室²⁾松尾 武¹⁾ 梶原 義史¹⁾ 岩崎 啓介¹⁾ 木下 真吾¹⁾
柴田 正則¹⁾ 牛尾 利裕²⁾ 川田 信吾²⁾ 五反田照三²⁾

悪性胸腺腫の約 1/3 は気管や肺に浸潤するが、肺細胞診で腫瘍細胞を認めた報告はきわめて少ない。われわれは胸腺癌と思われる症例で、気管支ブラッシングと喀痰の細胞診に腫瘍細胞を認めた。

症例は 47 歳、女性。胸部 X 線写真と胸部 CT にて右前縦隔に腫瘍と肺野の小円形腫瘍がみつき入院。テレコバルト療法にて一時縦隔腫瘍は縮小したが肺野の腫瘍の増大と血痰の出現にて再入院。気管支ブラッシングと喀痰の細胞診が陽性となった。肝転移も発見され死亡、剖検された。

気管支ブラッシング細胞診で腫瘍細胞は緩い結合性を示し、紡錘形で N/C 比大。核は不整形で核質は粗網状。喀痰細胞診では高度の壊死と多核白血球を背景として、大型多角形の腫瘍細胞が散在性にみられ、N/C 比大。核は大小不同で不整。核質は粗顆粒状で 1, 2 個の核小体がみられた。剖検病理所見では異型性の著しい腫瘍細胞が大小不整の胞巣に分けられ、胞巣中心部に壊死がみられた。電顕所見も合わせ胸腺癌と診断された。本例では肺大細胞癌との鑑別が難しいが臨床的所見や放射線診断が確定診断の重要な助けとなった。

Key words : Thymic carcinoma—Pulmonary cytology—Differential diagnosis—Case report.

I. はじめに

悪性胸腺腫（浸潤型胸腺腫および転移性胸腺腫）の約 1/3 は気管や肺に浸潤するが^{1,7)}、肺細胞診で腫瘍細胞を認めた報告はきわめてまれである⁹⁾。今回、われわれは剖検にて胸腺癌と診断された症例の経過中に、気管支ブラッシングと喀痰の細胞診で腫瘍細胞を認めた。最近胸腺

腫のなかでも細胞異形の著しい腫瘍を、異形のないものと区分して胸腺癌 (thymic carcinoma) として扱うようになった⁵⁾。ここでは肺細胞診で異形の強い腫瘍細胞を認めた場合、胸腺癌の存在も考えるべきことを示唆したい。

II. 症 例

患 者：47 歳、女性、食堂従業員。

主 訴：咳、痰、胸痛。

家族歴：リウマチ、脳卒中、結核。

現病歴：昭和 59 年 2 月咳と胸痛を訴え来院、胸部 X 線写真にて右前縦隔腫瘍影と肺野の小円形腫瘍影がみつき 3 月入院。

入院時現症、検査所見および臨床経過：四肢末端に末端肥大症を思わせる腫脹あり。検査所見では鉄欠乏性貧血 (Hb 7.5 g/dl), 低蛋白血症 (5.7 g/dl), CRP (卅), LDH 637 U/l, 尿潜血 (+) 以外には特に異常は認めな

Pulmonary cytopathology of a thymic carcinoma

Takeshi MATSUO¹⁾, M.D., Yoshifumi KAJIWARA¹⁾, M.D., Keisuke IWASAKI¹⁾, M.D., Shingo KINOSHITA¹⁾, M.D., Masanori SHIBATA¹⁾, M.T., Toshihiro USHIO²⁾, C.T., I.A.C., Shingo KAWATA²⁾, C.T., J.S.C., Teruzo GOTANDA²⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾First Department of Pathology, Nagasaki University School of Medicine

²⁾Central Laboratory, Sasebo City General Hospital

論文別刷請求先 ☎852 長崎市坂本町 12 の 4 長崎大学医学部第 1 病理 松尾 武

昭和 62 年 11 月 16 日受付

昭和 63 年 2 月 26 日受理

Fig. 1 胸部X線写真正面像。右上縦隔に腫瘤影を認め、左肺野に小円形陰影（矢印）を認める

Fig. 2 胸部 CT 写真。右前縦隔に境界明瞭な腫瘤があり不均等な濃染像を認める

った。

胸部X線写真では右前上縦隔に小手拳大の腫瘤影があり、同時に左肺に3個の小円形陰影がみられた(Fig. 1)。胸部CTでは前縦隔に境界明瞭な腫瘤がみられ、内部は不均一で石灰化などはなかった(Fig. 2)。気管支造影や気管支鏡検査に異常はみられず、肺機能検査も正常であった。このときの喀痰と気管支擦過細胞診は陰性であった。なお、四肢骨や指趾骨の骨膜に仮骨があり肺疾患に伴う肥厚性骨炎と考えられた。ホルモン検査にも異常はなかった。

縦隔腫瘤に対し診断的治療としてテレコバルト4,000 radが照射され、縦隔腫瘤は縮小し、愁訴も消失、同年6月退院。以後ビシパニールを投与しつつ他医にて経過観察された。

その後ときおり血痰も出るようになり、翌年には咳も強くなり、肺野の円形陰影も増大してきたため、昭和60

Fig. 3 気管支ブラッシング細胞診。腫瘍細胞は緩い結合を示す(Pap. 染色, ×80)

Fig. 4 気管支ブラッシング細胞診。細胞辺縁が不明瞭な腫瘍細胞は紡錘形の核を有し、大小不同や不整が著しい。核質は粗網状を呈する(Pap. 染色, ×500)

年3月再入院となった。

胸部X線写真では縦隔腫瘤はみられず、肺野の陰影は増大していた。気管支鏡検査では左B₃^bとB₆に外側から押された隆起がみられ、同部の気管支ブラッシング細胞診にて悪性細胞を認めた。次いで喀痰細胞診にても悪性細胞がみられたが、組織型と原発巣は決定できなかった。

腹部超音波検査で肝に多発性の転移巣が見い出された。治療としてCyclophosphamide 400 mg, Vincristine 1.5 mg, Adriamycin 60 mgの4クールとNimustine 100 mg, Cyclophosphamide 900 mg, Vincristine 1.0 mgを使用した。効果がみられず、肝は腫大し、頑固な咳も続き、胸痛も増強し悪化の一途をたどり昭和61年11月死亡、剖検された。

III. 細胞所見

気管支ブラッシング細胞診(Fig. 3, 4, 5): 正常の気管支円柱上皮細胞と混在して腫瘍細胞は緩い結合を示す

Fig. 5 気管支ブラッシング細胞診. 一部に上皮様結合を示し, 核の大小不同が著しく bizarre な核を認める (Pap. 染色, $\times 500$)

Fig. 7 喀痰細胞診. 狭い細胞質は淡染し, 核質は細顆粒状で1, 2個の核小体もみられる (Pap. 染色, $\times 500$)

Fig. 6 喀痰細胞診. 壊死物質や多核白血球を背景として腫瘍細胞が散在性に認められ, N/C 比大の類円形腫瘍細胞の核は大小不同が著しく濃染している (Pap. 染色, $\times 200$)

Fig. 8 剖検時腫瘍組織像. 腫瘍細胞は多角形で, 類円形の核には巨核のものもある (H-E 染色, $\times 200$)

IV. 剖検病理所見

集団として認められた。腫瘍細胞はおおむね紡錘形で、細胞辺縁は不明瞭で細胞質はライトグリーンに染まりレース状を呈していた。N/C 比は増大し、核は大小不同がみられ、紡錘形ないし類円形で不整が著しく、切れ込みのあるものや凹凸がみられるものがあり、核質は増量し粗網状で核小体は不明瞭であった。

喀痰細胞診 (Fig. 6, 7) : 変性・壊死物質や多数の多核白血球を背景として、腫瘍細胞は散在していて、特に結合性は示していなかった。腫瘍細胞は大小不同が著しく、類円形で細胞辺縁は多くが不明瞭となり、細胞質はライトグリーンに淡染していた。N/C 比は非常に大きく、核の大小不同も著しく類円形ながら不整が強く、核は濃染したものが多く、核質は細顆粒状を呈していた。核小体は小さくそれほど明瞭ではなかった。

剖検時、右前縦隔には $4 \times 2.5 \times 2$ cm の灰白色一部褐色、木様硬の充実性腫瘤がみられた。組織学的には強い線維化と石灰化を伴った膠原線維組織のなかに壊死に陥った Shadow cell が胞巣を形成してところどころにみられた。この Shadow cell は長円形、不整形で大小不同を示していた。

両肺、肝、縦隔リンパ節に大小の黄褐色分葉状の腫瘍が多数みられた。組織学的には (Fig. 8)、腫瘍細胞は多角形ないし紡錘形で、胞体は淡エオジン好性で細胞境界は不明瞭。核は類円形で不整な切れ込みを示したり、巨核や多核もみられ、核質は粗顆粒状で1, 2個の明瞭な核小体を有していた。これらの腫瘍細胞は線維性結合組織により大小の不規則な胞巣に分けられ、一部の胞巣中心部に壊死がみられた。PAS 染色、ムチカルミン染色ともに陰性。免疫酵素抗体法で Keratin (+), EMA (+), LCA (-), Leu 7 (-), NSE (-), CEA (-), AFP (-), HCG (-) の結果を得た。

Fig. 9 剖検時電顕所見. 多くの細胞間デスモゾームと少量の胞体やフィラメントと不完全なトノフィラメント (矢印) がみられる (×5,000)

電顕所見 (Fig. 9) では多数の明瞭な細胞間デスモゾームが認められ, 胞体内フィラメントや不完全なトノフィラメントがみられたが分泌顆粒はみられなかった。

V. 考 察

従来より縦隔腫瘍の鑑別診断は容易ではなく, 最近 CT scan により腫瘍の占拠部位, 進展度などの判定が可能となり, 診断がより正確になったとはいえ, 確定診断には手術または剖検材料の組織学的検査に頼るところが大きい。しかし術前に侵襲のより少ない針生検細胞診を施行し診断を確定することの意義を認める報告があり, 特に胸腺腫を対象とした報告もある^{2,4,10)}。これら組織診, 細胞診ともに上皮細胞とリンパ球とからなる biphasic cell pattern を示す胸腺腫の場合, 診断は比較的容易であるが上皮細胞が主体の場合, 他の癌との鑑別が必要となる。

本例では腫瘍は未分化癌の形態をとり, 典型的な biphasic cell pattern はなく, また剖検時には治療のためと思われる縦隔腫瘍は壊死と線維化のため腫瘍細胞の判定は不可能で, 転移と考えられた肺や肝の腫瘍で判定せざるを得なかった。しかし臨床的所見や経過からと, 腫瘍細胞の免疫学的検査や電顕所見もあわせ胸腺原発の悪性腫瘍と診断した。

胸腺腫は良性的経過をとる被包型と周囲局所に浸潤

したり, 遠隔転移をきたす浸潤型に分けられるが, 顕微鏡的には良性的胸腺腫と浸潤型胸腺腫との区分は困難とされ^{5-7,11)}, 胸腺腫の悪性度は周囲臓器への浸潤, 遠隔転移などといった臨床所見に基づいて判定されてきた^{3,6)}。

1978年 Levine ら⁵⁾は悪性胸腺腫を細胞学的に異型のないものと, 細胞学的に悪性のものとに区別して, 後者を thymic carcinoma (胸腺癌) として扱うことを提唱した。その後 Snover ら⁸⁾, Wick ら¹¹⁾による胸腺癌の系統的報告がなされ, 組織像・細胞像のうえで悪性像を呈する胸腺腫はそうでないものと異なり, 遠隔転移も高率で予後も不良であることが指摘されている。本例も, 組織像・細胞像からも, 臨床像からも胸腺癌に相当する症例と考えられる。

次に本例で特異的なことは肺細胞診で胸腺癌の腫瘍細胞が認められたことであろう。浸潤型胸腺腫のうち約 1/3^{1,7)}, 胸腺癌のうち 8/20¹¹⁾ で気管支や肺に浸潤, 転移が報告されていることから肺細胞診に腫瘍細胞がみられても不思議ではない。しかし実際に胸腺腫で肺細胞診に腫瘍細胞を認めた報告はきわめて少ない⁹⁾。このことは浸潤型胸腺腫のなかには組織像・細胞像ともに悪性所見に乏しい症例があり, 標本中に出現しても他の修復上皮細胞などに見誤ることがあることも一因と考える。一方胸腺癌の場合, 本例のように上皮細胞が腫瘍の主体をなし, 大型で多角形の腫瘍細胞は未分化癌, 特に肺大細胞癌との鑑別が細胞学的にも組織学的にも必要となってく

る¹⁰⁾。そのためには免疫酵素抗体法の結果や電顕所見が大いに役立つのはもちろんだが、気道へ浸潤する胸腺腫が存在することの知識と適切な臨床データや放射線診断が重要といえよう。

Summary

Of the malignant thymomas, approximately one-third have been reported to penetrate the lung or trachea; however, reports of pulmonary cytopathology of malignant thymoma are rare.

We recently encountered a thymic carcinoma in a patient in whom pulmonary cytology revealed characteristic features of this neoplasm.

Malignant thymomas that are unequivocally malignant on cytologic grounds have been designated "thymic carcinoma," to distinguish them from those without cytologic atypia.

A 41-year-old woman complained of productive cough and chest pain. Chest X-ray revealed a right anterior mediastinal mass and small round masses in the lung. Radiation therapy to the mediastinum was given to reduce the size of the mass. However, the patient developed hemoptysis, and bronchoscopic examination showed an abnormal lesion in the left lower lobe bronchus. Bronchial brushing and sputum cytology were positive: the cells were composed of large polygonal or spindle-shaped cells with a delicate cytoplasm. The nuclei exhibited pleomorphism with prominent nucleoli in some cells and coarse clumping of chromatin, simulating carcinoma. In the cytologic preparations, these cells were present in loose groups or lay singly. Necrotic cellular debris was frequently observed. Histological examination of autopsy material revealed undifferentiated carcinoma characterized by large polygonal cells with a moderate amount of eosinophilic cytoplasm. These cells possessed large vesicular round nuclei with prominent central nucleoli. Microscopic necrosis was present in each nest. Cell growth was predominantly organoid in appearance. Nests of tumor cells were separated by fibrovascular stromal tissue. That these cells were thymic

carcinoma was not determined by their cytomorphology alone: clinical history and comparison with the histopathology enabled the final diagnosis of thymic carcinoma to be reached.

文 献

- 1) Batata, M.A., et al.: Thymomas: Clinicopathologic Features, Therapy and Prognosis, *Cancer*, 34: 389~396, 1974.
- 2) Dahlgren, S., et al.: Fine Needle Aspiration Cytology of Thymic Tumors, *Acta Cytol.*, 27: 1~6, 1983.
- 3) Jain, U. and Fable, W.J.: Thymoma: Analysis of benign and malignant criteria, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 67: 310~321, 1974.
- 4) 川井俊郎・他: 胸腺腫の細胞診, *日臨細胞誌*, 26: 599~606, 1987.
- 5) Levine, G.D. and Rosai, J.: Thymic Hyperplasia and Neoplasia: A Review of Current Concepts, *Human Pathol.*, 9: 495~515, 1978.
- 6) Rosai, J. and Levine, G.D.: Tumors of the Thymus, In *Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 13*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1976.
- 7) Salyer, W.R. and Eggleston, J.C.: Thymoma: A Clinical and Pathological Study of 65 Cases, *Cancer*, 37: 229~249, 1976.
- 8) Snover, D.C., et al.: Thymic carcinoma: Five distinctive histological variants, *Am. J. Surg. Pathol.*, 6: 451~470, 1982.
- 9) Spahr, J. and Fable, W.J.: Pulmonary Cytopathology of an Invasive Thymoma, *Acta Cytol.*, 25: 163~166, 1981.
- 10) Tao, L.-C., et al.: Cytopathology of Thymoma, *Acta Cytol.*, 28: 165~170, 1984.
- 11) Wick, M.R., et al.: Primary thymic carcinomas, *Am. J. Surg. Pathol.*, 6: 613~630, 1982.
- 12) 山川久美・他: 経皮針生検細胞診で悪性と確信された胸腺腫の1例, *日臨細胞誌*, 26: 471~475, 1987.