症 例

頸動脈球腫瘍の1例

——穿刺吸引細胞診像と組織像について——

大阪大学医学部病理学教室

廣田 誠一 中川 芳樹

頸部腫瘍の穿刺吸引細胞診で悪性腫瘍の転移を疑われ、外科的摘出術により頸動脈球腫瘍と確定診断された1例を経験した。

症例は60歳女性で、右頸部腫瘍を主訴に受診し穿刺吸引細胞診が施行された。孤立性の細胞や一部では集塊を成す像がみられ、裸核状細胞と細顆粒状で豊富な細胞質を持つ大型細胞より成っていた。核はおおむね円形から類円形で明瞭な核小体がみられ、紡錘状核も存在した。悪性腫瘍のリンパ節転移が疑われたがその組織型は特定できなかった。摘出術により腫瘍は右総頸動脈分岐部に位置し、組織像も好酸性顆粒状細胞質を持つ細胞を主体とする上皮様細胞の胞巣状増殖より成り、典型的な頸動脈球腫瘍の像で悪性像はみられなかった。Grimelius 染色は陽性で、免疫組織化学的には上皮様細胞が neuron specific enolase 陽性、線維状細胞は vimentin, S-100 蛋白, factor VIII 陽性, cytokeratin, keratin, desmin は陰性であった。

頸動脈球腫瘍は、発生率の低さ・発生部位の危険性から穿刺吸引細胞診が行われることは少なかったが、頸部腫瘍に対する細胞診の頻用される近年遭遇する機会が増えると予想され、鑑別診断の一つとして念頭において検鏡する必要があると考えられた。

Key words: Carotid body—Aspiration cytology—Paraganglioma—Immunohistochemistry

I. はじめに

頸動脈球は総頸動脈の分岐部に位置する化学受容器の一つで血液中の pH, O₂, CO₂ 濃度に反応して呼吸調節に重要な役割を果たしていると考えられている。頸動脈球腫瘍は、中高年者に発生する比較的稀な腫瘍で paraganglioma の一つに分類され、褐色細胞腫や交感神経系の paraganglioma との組織学的類似性が強調されている。頸動脈球は、臨床的な診断が困難とされ、組織学的

にも転移性腺癌、甲状腺癌、扁平上皮癌、血管周皮腫などと誤診されることがある。

最近われわれは頸部腫瘍として穿刺吸引細胞診をうけ、摘出術により頸動脈球腫瘍と確定診断された1例を経験し、その細胞像・酵素抗体法を含む組織像および電顕像について検討したのでここに報告する。

II. 症 例

患 者: 60歳, 女性。

主 訴: 右頸部腫瘍。

既往歴: 特記すべき事なし。

家族歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 約3年前より右頸部の腫瘍に気づいていたが痛みもなく放置していた。最近になり腫瘍が徐々に増大してきたように感じて受診となった。受診時、右頸部腫瘍以外には嘔声、呼吸困難、高血圧などの症状もなく、

Cytological and histological findings of a case of carotid body paraganglioma

Seiichi HIROTA, M.D., Yoshiki NAKAGAWA, M.D.

Department of Pathology, Osaka University Medical School

論文別刷請求先 ☎530 大阪市北区中之島 4の3の57 大阪大学医学部病理学教室 廣田誠一

昭和62年12月28日受付

昭和63年4月15日受理

図1 穿刺吸引細胞像：a) 孤立性で細胞質の豊富で繊細な細胞がみられる (Pap. 染色, $\times 1,500$), b) 孤立性で類円形核を持つ裸核状細胞もみられる (Pap. 染色, $\times 1,500$), c) 細胞質が長く伸び、紡錘状核を持つ細胞をみる (Pap. 染色, $\times 600$), d) 境界の不明瞭な細胞集塊もみられる (Pap. 染色, $\times 600$)

末梢血, X線・血清生化学的検査などに異常はみられなかった。穿刺吸引細胞診で悪性を疑われ, 診断確定のため腫瘍摘出術が行われた。手術時腫瘍は総頸動脈分岐部に位置し, $3 \times 3 \times 2$ cm の大きさであった。

III. 穿刺吸引細胞診所見

背景には多数の赤血球がみられ, リンパ球も散見された。比較的豊富な顆粒状細胞質を持つが辺縁は不明瞭な大型細胞がみられ (図1 a), 裸核状を呈するものも多かった (図1 b)。核は一般に卵円形から円形でクロマチン分布は繊細な顆粒状で明瞭な核小体を有し, 大小不同や辺縁不整・紡錘状のもの (図1 c)・クロマチン増量の著

明なものも存在した。孤立性の細胞が多いが一部では顆粒状の細胞質を持つ集塊として認められた (図1 d)。以上のようにかなりの数のリンパ球が採取され, 腫瘍細胞には核異型が強く核小体も明瞭なことから悪性腫瘍のリンパ節転移が強く疑われたが, 壊死性背景や核分裂像は認められなかった。

IV. 摘出材料組織所見

腫瘍は上皮様細胞の胞巣状増殖, いわゆる “Zellballen” よりなり, 比較的そろった胞巣を血管の豊富な線維性結合組織が取り囲んでいた。上皮様細胞は主として顆粒状のクロマチン分布を示し核小体が明瞭で, 豊富な淡い

図2 切除標本組織像：a) 胞巣状増殖を示す腫瘍細胞には細胞診でみられたと同様に核異型を強くみる（H-E 染色， $\times 600$ ），b) 鍍銀線維が上皮様細胞を取り巻く（鍍銀染色， $\times 300$ ），c) 上皮様細胞は，NSE 陽性を示す（酵素抗体 ABC 法，NSE， $\times 300$ ）

好酸性細顆粒状の細胞質を持つ細胞より成っていた。小型の hyperchromatic な核でエオジンに濃染する細胞質を持つ細胞や、空胞状細胞質を示すものもみられ、全体に核の大小不同がめだったが核分裂像はほとんどみられなかった（図2a）。また一部には頸動脈球腫瘍によくみられるリンパ球集簇像やヘモジデリン沈着像、膠原線維の増生像がみられた。腫瘍の壊死や明らかな脈管侵襲は認められなかった。Reticulin stain では胞巣を取り巻く鍍銀線維の増生像がみられた（図2b）。上皮様細胞は Sudan III, PAS, Alcian blue 染色は陰性で、Grimelius 染色は顆粒状に陽性を示した。免疫組織学的には、上皮様細胞は NSE が陽性（図2c）、Cytokeratin, Keratin, Desmin は陰性で、上皮様細胞を取り巻く線維状細胞は、Vimentin, S-100 蛋白, Factor VIII が陽性であった。Vimentin, S-100 蛋白, Factor VIII の陽性部位はやや異な

り、S-100 蛋白は上皮様細胞のすぐ外側に線状に、Factor VIII は線維状細胞のうち S-100 蛋白陽性以外の部が、Vimentin は両者を含めた線維状細胞全体が厚く陽性を示した。

電顕的には、上皮様細胞の細胞質内には膜に包まれた electron dense な 150~200 nm の比較的そろった大きさの神経分泌顆粒が認められた（図3）。

V. 考 察

高地住人に頸動脈球腫瘍（paraganglioma）の発生率が高いことや、長期にわたり低酸素状態にさらされた患者に頸動脈球の過形成をみることがあることから^{1,4,7,11)} 頸動脈球には以前より chemoreceptor の概念が支持されている。血中の CO_2 , O_2 濃度、血液の pH に反応し

図3 電顕像：細胞質内に，electron dense な 150~200 nm の，膜に包まれた神経分泌顆粒をみる (×83,000)

て呼吸調節を行っているという考えであるが，それに対する明確な根拠はなく近年は頸動脈球腫瘍に対して chemodectoma の名称は用いられなくなっている。組織発生についても種々の説があるが，副腎髄質や交感神経系の paraganglion と同様に，外胚葉由来とする考えはほぼ一定している。本例でも免疫組織化学的に種々の染色を行い，神経系抗原である NSE, S-100 蛋白が陽性を示し，外胚葉由来を裏づける結果を示した。しかし副腎髄質腺腫や交感神経系の paraganglioma が機能性であることが多いのに対し，頸動脈球腫瘍はほとんどが非機能性で，副交感神経系の paraganglioma として分類され，クローム親和性・catecholamine 含有の有無に相違があり特異的な腫瘍である。

臨床的には頸動脈球腫瘍は，頸部腫瘍として気づかれ手術によりその位置が総頸動脈分岐部にあることが確認されるまでは，確定診断を下すことが困難とされている^{2,6)}。頸動脈球腫瘍の発生率の低さに加え，頸動脈に接して位置するという危険性から穿刺吸引細胞診の対象となることはこれまで少なく，したがってその細胞学的特徴の記載も少ない^{2,5,10)}。現在でも頸動脈球腫瘍の診断には，動脈造影が安全かつ有用とされているが，頸部腫瘍鑑別に穿刺吸引細胞診が頻用される現今では^{9,12,13,15)}，いやおうなく検鏡の機会が増えると考えられ，その細胞診的診断の重要性が高まるものと思われる。

頸動脈球腫瘍の組織学的な特徴は，“Zellballen”とよばれる鍍銀線維で囲まれた上皮様細胞の胞巣状増殖である。上皮様細胞は淡い好酸性顆粒状細胞質を持つ細胞が多く，核の大小不同が強く核小体も明瞭である。細胞質が好酸性に強く染まり，hyperchromatic な核を持つ小型の細胞や，変性による変化とされる空胞状細胞質を持つ細胞も混じっている。Le Compte⁸⁾によると，usual type, adenoma-like type, angioma-like type などに亜分類されており，場合によっては腺癌・扁平上皮癌・甲状腺癌・血管肉腫などの鑑別を要することもある。しかし頸動脈球腫瘍では鍍銀染色で明瞭な“Zellballen”像や，大小不同などの核異型が目立つにもかかわらず核分裂像がほとんどみられないこと，さらに Grimelius 染色により陽性像^{3,6)}がみられることなどより他の腫瘍とほぼ鑑別が可能となる。

頸動脈球腫瘍の悪性の頻度は数%⁶⁾とされるが，前述のごとく良悪を問わず頸動脈球腫瘍の組織上の特徴が，核の大小不同が著明で核縁不整もよくみられ核小体が明瞭であることから，一般的な細胞判定基準で良悪を決めることは誤診の原因となる。悪性頸動脈球腫瘍の根拠としては，Glenner ら³⁾や Lack ら⁶⁾は，1. 核分裂像が目立つこと，2. 脈管浸潤像がみられること，3. 広汎な壊死像がみられること，4. 転移像がみられること，をあげている。転移像があれば確実に悪性といえるが，para-

gangliomaは多発することがあり、転移かどうかは慎重に判断する必要がある。本例では上記1~4のような悪性を疑わせる像はいずれもみられなかった。

頸動脈球腫瘍の細胞学的特徴は^{2,5,10)}、本例でもみられたように腫瘍細胞が孤立性もしくは疎な結合性を示す集塊としてみられ、細胞質は豊富であるが細顆粒状で細胞質縁が不明瞭、核は円形・類円形で大小不同が目立ち、均等に分布する微細顆粒状のクロマチンを持つことである。組織所見と同様に核異型の強さや核小体が明瞭なことからのみ判断すると悪性と誤診しかねず、良悪の判定は壊死性背景の有無や核分裂像の有無をみつけることが重要となる。本例でもみられたような、紡錘状核を持つ細胞や裸核状細胞を多く混じえることもある。裸核状細胞は本例において多数みられ、組織上で空胞状細胞質の細胞が散見されたことと同様、顆粒状の細胞質が破壊されやすいためと思われ、注目すべき点と考えられた。紡錘状細胞が多数みられるときには、神経・筋肉など由来の肉腫が疑われることもあり注意を要するが、円形・類円形核で豊富な顆粒状細胞質を持つ細胞が多く存在することから鑑別可能とされている。一般的に濾胞状甲状腺癌のリンパ節転移との鑑別が最も問題となり、濾胞状甲状腺癌では細胞結合性が密な点、核の大きさが比較的そろっている点が頸動脈球腫瘍と異なるといわれている。しかし、細胞像のみでの鑑別は容易ではなく、甲状腺の慎重な触診、シンチグラム、血管造影所見などがその助けとなる。

頸動脈球腫瘍は発生率の低さ、発生部位の危険性から穿刺細胞診が行われることは少なかった。頸動脈球腫瘍の診断には動脈造影が安定かつ有用であるとされているが、近年頸部腫瘍に対し細胞診が頻用されるに従って遭遇する機会が増えると予想され、頸部腫瘍の鑑別疾患の1つとして、常に念頭において注意深く観察する必要があると考えられた。

本論文の要旨は、第26回日本臨床細胞学会秋期大会（於、札幌）で発表した。

Summary

A case of carotid body paraganglioma was reported. 60 year-old woman had noticed a right neck tumor for two years, and aspiration cytology for diagnosis was carried out. Cytological specimen showed that tumor cells were single or in loosely aggregated clusters.

Some cells were seen in naked nuclei-like appearance and the others were seen with abundant granular cytoplasm.

There was no malignant tumor diathesis.

Nuclei were round to spindle with finely granular chromatin and relatively severe anisokaryosis but mitotic figures were absent. Histological examination revealed that the tumor had organoid arrangement of chief cells in "Zellballen" with neuron specific enolase-positive immunohistochemically.

Ultrastructural study showed numerous membrane bound neurosecretory granules in the tumor cells. Carotid body paraganglioma is rare tumor, but for the increasing use of aspiration cytology of neck tumors cytologists will see this tumor with increasing frequency.

文 献

- 1) Arias-Stella, J., Valcárcel, J. : Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes, *Human Pathol.*, 7 : 361~373, 1976.
- 2) Engzell, U., Franzen, S., Zajicek, J. : Aspiration biopsy of tumors of the neck. II. Cytologic findings in 13 cases of carotid body tumor, *Acta Cytol.*, 15 : 25~30, 1971.
- 3) Glenner, G.G., Grimley, P.M. : Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors), AFIP. Second Series. Fascicle, 9 : 39~60, 1974.
- 4) Heath, D., Edwards, C. and Harris, P. : Postmortem size and structure of the human carotid body. *Thorax*, 25 : 129~140, 1970.
- 5) Hood, I.C., Qizilbash, A.H., Young, J.E.M., et al. : Fine needle aspiration biopsy cytology of paragangliomas. Cytologic, light microscopic and ultrastructural studies of three cases, *Acta Cytol.*, 27 : 651~657, 1983.
- 6) Lack, E.E., Cubilla, A.L. and Woodruff, J.M. : Paragangliomas of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients, *Human Pathol.*, 10 : 191~218, 1979.
- 7) Lack, E.E. : Carotid body hypertrophy in patients with cystic fibrosis and cyanotic congenital heart disease, *Human Pathol.*, 8 : 39~51, 1977.
- 8) LeCompte, P.M. : Tumors of the carotid body, *Am. J. Pathol.*, 24 : 305~321, 1948.
- 9) Meyers, D.S., Templer, J., Davis, W.E., et al. : Aspiration cytology for diagnosis of head and neck masses, *Otolaryngology*, 86 : 650~655, 1978.
- 10) Orell, S.R., Sterrett, G.F., Walters, M.N-I., et al. : Manual and atlas of fine needle aspiration cytology, Churchill Livingstone : 30~32, 1986.
- 11) Saldana, M.J., Salem, L.E. and Travezan, R. : High altitude hypoxia and chemodectomas, *Human Pathol.*, 4 : 251~263, 1973.
- 12) Sismanis, A., Merriam, J., Yamaguchi, K.T., et al. :

Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy in neoplasms of the head and neck, *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 89 : 62~66, 1981.

- 13) Thomsen, J., Andreassen, J.C. and Bangsbo, C. : Fine needle aspiration biopsy of tumors of head and neck, *J. Laryngol. Otol.*, 87 : 1211~1216, 1973.
- 14) Zajicek, J. : Aspiration biopsy cytology : Part 1. Cytol-

ogy of supradiaphragmatic organs. In monographs in clinical cytology. Edited by GL Wied. Fourth volume. Basel, S Karger : 131~135, 1974.

- 15) Young, J.E.M., Archibald, S.D. and Shier, K.J. : Needle aspiration cytologic biopsy in head and neck masses, *Am. J. Surg.*, 142 : 484~489, 1981.
-