症 例

胸腺カルチノイドの3例

自治医科大学病理学教室¹⁾, 同 呼吸器内科²⁾川井 俊郎¹⁾ 角田 尚久¹⁾ 久保野幸子¹⁾
斉藤 達也²⁾ 斉藤 建¹⁾

胸腺カルチノイドの3症例を経験したので報告した。

1例は術前に穿刺吸引細胞診にて診断し得た。3例とも腫瘍による圧迫症状または上大静脈症候群により発症し、胸部X-Pにて異常陰影を指摘された。

得られた細胞はいずれも大小不同の軽度な円～類円形の核、細顆粒状のクロマチン、ライトグリーンに淡染する細胞質を有し、ときにロゼット形成を示す定型的なカルチノイドの所見であった。電顕的にはいずれも神経内分泌顆粒が認められた。

組織学的には、髄様増殖巣の中央が壊死に陥る“Ball”構造を特徴とする異型カルチノイドで、2例で転移を認め、1例は上大静脈症候群発症の9年後に転移により死亡した。

Key words: Thymus—Aspiration and imprint cytology—Carcinoid—Case report

I. 緒 言

胸腺原発のカルチノイドは比較的まれな腫瘍である。われわれは術前の穿刺吸引細胞診にて診断し得た1例と、摘出材料より捺印細胞診を行った2例の胸腺カルチノイドを経験したので、その細胞像、組織像および電顕所見を報告する。

II. 症 例

症例1: 50歳, 男性。

主 訴: 顔面および頸部の腫脹。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和53年9月, 農作業中に顔面腫脹・眩暈

に気づき、顔面紅潮を指摘された。同年10月眼瞼・咽頭浮腫が出現したため来院した。胸部X線写真にて比較的辺縁明瞭で濃淡均一な前縦隔腫瘤陰影が右肺野に認められた(写真1)。縦隔腫瘍および上大静脈症候群の診断にて同年11月手術が施行された。手術所見では腫瘍は壁側胸膜を越え右肺と強固に癒着し、左右の横隔神経を巻き込み、上大静脈内腔に露出していた。摘出材料によ

写真1 症例1の胸部X線写真。右肺野に突出する前縦隔腫瘤陰影

Three cases of thymic carcinoid
Toshiro KAWAI¹⁾, M.D., Naohisa TSUNODA¹⁾, M.D.,
Sachiko KUBONO¹⁾, C.T., I.A.C., Tatsuya SAITO²⁾, M.D.,
Ken SAITO¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology and ²⁾Department of Respiratory Division, Jichi Medical School

論文別刷請求先 ☎329-04 栃木県河内郡南河内町大字薬師寺3,311の1 自治医科大学病理学教室 川井俊郎

昭和63年1月14日受付

昭和63年4月15日受理

写真2 症例1の腫瘍断面肉眼像

リカルチノイドと診断され、術後4,000radの放射線が照射された。昭和56年3月傍気管リンパ節、昭和57年3月右肺胸膜、昭和60年8月腋窩リンパ節、肺に転移を認めるも生存中である。

腫瘍の肉眼所見：腫瘍は7.5×6×5cmの大きさで大部分被膜に覆われ、辺縁に胸腺組織が付着していた。剖面は淡褐色髄様で小出血を混じていた（写真2）。

腫瘍捺印細胞診所見：腫瘍細胞は孤立散在性ないし平面的に配列し、ロゼット様配列も認められた。細胞境界は比較的明瞭でライトグリーンに淡染した。核は類円形で大小不同に乏しく、核縁は薄く平滑でクロマチンは増量し細顆粒状を呈し、1～数個の小型類円形の核小体を認めた（写真3）。

病理組織および電顕所見：腫瘍細胞は小型の円～類円形の核と、乏しいながら境界明瞭な細胞質を有し、敷石状、髄様に増殖している。細い線維血管組織に囲まれ大小の胞巣を形成し、部分的には中央が壊死に陥る“Ball”構造が認められた（写真4）。他部位では腫瘍細胞は円柱状大型となり、リボン構造、ロゼット形成を呈した。グリメリウス陽性、マッソンホンタナ染色陰性で好銀性を示した。電顕にて100～180nmの神経内分泌型顆粒が認められた（写真5）。

症例2：76歳、男性。

主訴：胸部圧迫感。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和55年2月、口渇、右胸部圧迫感が出現し、近医にて胸部X線写真の異常を指摘されたが放置していた。昭和56年1月同様の症状が増強したため来院した。胸部X線写真にて右下肺野に突出するほぼ濃淡均一な前縦隔の腫瘤陰影があり、一部肺野にびまん性に移行していた（写真6）。術前に超音波誘導下に穿刺細胞診が施行された。

穿刺細胞診所見：孤立散在性に出現する細胞もあるが

写真3 症例1の腫瘍捺印細胞像。類円形核を有するカルチノイド細胞（Pap. 染色, ×420）

写真4 症例1の組織像。右に索状配列、左に充実部の中央が壊死に陥る“Ball”構造を認める（H-E 染色, ×105）

大部分集団を形成し、集塊状ないし平面的に配列する。ライトグリーンに淡染する細胞質は乏しく、細胞境界は大部分不明瞭であった。核は円～類円形で大きさは均一で、細顆粒状のクロマチンは増量し、小型の核小体を1～数個認めた（写真7）。以上の所見からカルチノイドと診断した。

腫瘍の肉眼所見：11×6×5.5cm大の粗大結節状腫瘤で、剖面黄白色髄様で小出血、嚢胞性変化が認められた（写真8）。

病理組織および電顕所見：腫瘍細胞は円～類円形で大小不同に乏しい核をもち、比較的豊富な細胞質は好酸性で境界は不明瞭であった。これらが索状、リボン状あるいは充実構造を有し、中央が壊死となる“Ball”形成も認められた（写真9）。グリメリウス、マッソンホンタナ染色ともに陰性であったが、電顕的には80～150nmの神経内分泌顆粒が認められた（写真10）。

症例3：57歳、男性。

主訴：顔面腫脹。

既往歴：特記すべきことなし。

写真 5 症例 1 の電顕像。神経内分泌顆粒を認める (×26,000)

写真 6 症例 2 の胸部 X 線写真。右下肺野に縦隔腫瘍陰影を認める

現病歴：昭和 44 年に右眼瞼浮腫が出現し，昭和 50 年顔面全体が腫脹してきたため来院した。初診時顔面浮腫，上半身の血管拡張，右心濁音界の拡大，前胸部に径 1 cm の腫瘍が認められ，胸部 X-P にて中縦隔の異常陰影を指摘されたが放置，昭和 55 年ごろより腰痛，前胸壁静脈怒張，顔面浮腫の増強のため昭和 57 年 8 月来院した。静脈造影にて上大静脈の完全途絶と側副血行が認められた。左頸部のリンパ節生検にてカルチノイドと診

写真 7 症例 2 の穿刺吸引細胞像。細顆粒状のクロマチン，円形核を有するカルチノイド細胞が重積し出現 (Pap. 染色，×670)

写真 8 症例 2 の腫瘍剖面肉眼像

断された。左胸水中にも腫瘍細胞が見出された。CTにて石灰化を伴う内部均一な前縦隔腫瘍が肋骨を破壊しながら胸壁に浸潤している像が認められた(写真11)。椎骨転移に対して放射線療法が行われたが、昭和59年1月死亡し剖検が行われた。

リンパ節転移部捺印細胞所見：円～楕円形の核の大小不同は軽度で、クロマチンは繊細～細顆粒状、核小体は1～2個で目立たない。細胞質はライトグリーンに非常に淡く染まり裸核状を呈するものが多い。ロゼット配列が特徴的であった(写真12)。

リンパ節転移部病理組織および電顕所見：腫瘍細胞は豊富な細胞質をもち円柱状で、細い血管結合織に境され

写真11 症例3のCT像。胸壁に浸潤する石灰化を伴う腫瘍

写真9 症例2の組織像。右に索状配列、左に“Ball”構造を認める(H-E染色, $\times 105$)

写真12 症例3の腫瘍細胞捺印細胞像。ロゼット配列を認める(Pap.染色, $\times 820$)

写真10 症例2の電顕像。接着装置と神経内分泌顆粒を認める($\times 26,000$)

索状に増殖しロゼット配列も認められた(写真13)。グリメリウス、マッソンホンタナ染色は陰性であったが、電顕的には非常に少数の120~300 nmの神経内分泌顆粒が認められた(写真14)。

剖検所見：小児頭大の腫瘍は縦隔より胸部に突出し、剖面黄白色髓様で出血、壊死を混ざる。肋骨、右肺に直接浸潤し、心嚢内播種がある。遠隔転移は皮膚、脊椎に、リンパ節転移は両肺門、鎖骨上、傍気管、腋周囲にみられた。組織学的所見はリンパ節転移と同様であるが壊死巣への石灰沈着が著明であった。

写真13 症例3の組織像。索状配列を認める(H-E染色, ×140)

写真14 症例3の電顕像。少数の神経内分泌顆粒を認める(×26,000)

III. 考 察

胸腺原発カルチノイドは比較的にまれな腫瘍で、正岡ら⁸⁾による1971年までの縦隔腫瘍4098例の全国集計には2例、岩下ら³⁾の1976年までの集計では欧米23例、本邦7例の報告があり、さらに曽我¹²⁾は1986年までの全臓器のカルチノイド1342例を集計し、胸腺・縦隔発生が69例(5.1%)であったと述べている。

縦隔発生のカルチノイドが胸腺由来とされるのは、胸腺存在部位の前縦隔に発生すること、腫瘍辺縁ないし内部に胸腺組織を認めること、転移とするには他臓器、特に肺に原発巣が見出せないことによる。

胸腺カルチノイドの発生母地としては、卵巣、睪丸発生のカルチノイドのように奇形腫の一成分から、あるいは迷入性の気管支囊胞からの発生も可能性としては考えられる。しかし、Rosaiら⁹⁾が正常胸腺中に銀還元および銀好性細胞を認め、Hosodaら²⁾も縦隔カルチノイドに付着する胸腺4例中3例に好銀性細胞を認め、現在ではこれらの胸腺内神経内分泌細胞を発生母地とすることが最も考えられている。

臨床的には胸部X線写真にて偶発的に、あるいは呼吸困難、咳、胸痛などの非特異的圧迫症状および局所浸潤による上大静脈症候群により発見される。

Rosai ら¹⁰⁾によれば半数は被包化され、残りは胸膜、横隔膜、大血管に直接浸潤する。多くは局所再発し、一部はリンパ節ないし遠隔臓器に転移する。しかし癌と比較すると発育速度は緩慢であり、転移があっても進行は遅い。

Soga ら¹³⁾はカルチノイドを組織学的に、A型—充実胞巣状、B型—索状またはリボン状、C型—管状、腺房状または、ロゼット状、D型—低分化型とそれらの混合型に分類しているが、今回の3例にはいずれの構造もみられた。Rosai ら⁹⁾の報告の写真中にもみられるように、充実性胞巣を形成し中央が壊死となる“Ball”構造形成は特に胸腺カルチノイドに特徴的と考えられる。

Williams ら¹⁶⁾はカルチノイドを胎生学的に前腸系、中腸系、後腸系に分類した。胸腺カルチノイドは、岩下³⁾の集計では31例中16例が好銀性で、銀還元細胞は1例も含まれず前腸系に属する。しかしながら沢田ら¹¹⁾の報告にもみられるように、同じ前腸系の気管支カルチノイドに銀還元性を示すものもあり必ずしも単純には分けられない。陰性例にも神経内分泌顆粒は証明されるので、組織化学的所見には顆粒の性質と量が関係すると思われる。

胸腺カルチノイドの多くはカルチノイド症候群、クッシング症候群を伴わず、ACTHを産生した報告³⁾もあるが、今回の全ての症例において、ホルモン産生を示唆する臨床および検査所見は得られていない。

細胞学的には今回の3症例はいずれも、大小不同の軽度な円～類円形の核、細顆粒状のクロマチン、ライトグリーンに淡染する細胞質を有し、主として平面的に配列しときにロゼット形成をみる定型的カルチノイドの像を示し、Koss ら⁷⁾が記載しているように他臓器カルチノイドとの間に相違を見出せなかった。したがってカルチノイドの細胞学的特徴を知れば、穿刺細胞診による他の縦隔腫瘍との鑑別は困難でないと考えられる。胸腺腫⁴⁾は上皮細胞とリンパ球よりなる2相性があり、良性奇形腫⁶⁾は角化物が採取され、悪性リンパ腫は核形、細胞質の量や白血球共通抗原の証明などにて区別され、われわれが経験した縦隔腫瘍29例の穿刺吸引細胞診例においては特にカルチノイドとの鑑別においては問題とならなかった⁵⁾。

Rosai ら¹⁰⁾は紡錘細胞型胸腺腫と紡錘細胞型胸腺カルチノイドの組織学的鑑別が困難であると述べている。しかし細胞学的にはカルチノイドの核は一般に紡錘形でなく円～類円形であり、またわれわれが経験した紡錘細胞型胸腺腫は上皮細胞集塊よりなるも周囲にリンパ球が散在し診断は困難ではなかった⁴⁾。しかし従来カルチノイ

ドが胸腺腫の範疇に入れられていた経緯もあり、紡錘細胞型胸腺腫との鑑別には電顕的に神経内分泌顆粒を証明することも必要であろう。

次に小細胞癌との鑑別が問題となる。肺よりの転移のみでなく、胸腺原発の小細胞癌の報告もある。Wick ら¹⁴⁾は胸腺カルチノイドから発生した嚢胚細胞癌の1例を報告している。Rosai ら¹⁰⁾はカルチノイドと小細胞癌を一連のスペクトラムに属する疾患と考え、Grade 1—高分化—カルチノイド、Grade 2—中分化—異型カルチノイド、Grade 3—低分化—嚢胚細胞癌または小細胞癌に分類することを提唱し、胸腺カルチノイドの多くがGrade 2に属すると述べている。沢田ら¹¹⁾は気管支カルチノイドにおいてこれらの鑑別点として細胞異型、N/C比、核クロマチン量、核分裂像、壊死巣をあげ、悪性になるに従いこれらが増強することを報告している。これらは結局は異型度の問題と考えられる。

今回の3症例は細胞学的に異型は明瞭でなかった。しかし組織学的には壊死巣による“Ball”構造を特徴とする異型カルチノイドであり、2例で転移を認めた。したがってカルチノイドの細胞学的診断にあたっては、異型度に加え、壊死細胞の有無などの背景病変にも注意を払う必要があろう。

本報告のうち2例は、第23回日本臨床細胞学会総会(1982年5月大阪)にて発表した。

Summary

Three cases of thymic carcinoid were reported. A pre-operative diagnosis was established by aspiration cytology in one case. Imprint smears were obtained from operation materials in remaining two cases. Cytologically, tumor cells showed same cytological characteristics as those of carcinoids arising in other sites. They had round to oval nuclei with little pleomorphism, finely granular chromatin, relatively abundant pale cytoplasm and sheet or rosette structure. Histologically, all tumors belonged to atypical carcinoid characterized by “Ball” structure. Electron microscopic studies revealed neurosecretory granules in all cases, although argyrophilic reaction was positive only in one case. Metastasis was revealed in two cases and one case died of metastasis 9 years after the appearance of SVC syndrome.

文 献

- 1) 深津俊明, 中島伸夫・他: 針生検細胞診にて診断し得た胸

- 腺カルチノイドの1例, 日臨細胞誌, 26: 1076~1082, 1987.
- 2) Hosoda, S., et al. : Argyrophilic thymic carcinoid—Clinicopathologic study of four cases—, *Acta Path. Jap.*, 25: 717~740, 1975.
 - 3) 岩下名徳, 吉田 格, 名和田新: ACTH 産生性カルチノイド, 福岡医誌, 67: 391~401, 1976.
 - 4) 川井俊郎, 三浦弘資・他: 胸腺腫の細胞診, 日臨細胞誌, 26: 599~606, 1987.
 - 5) 川井俊郎, 三浦弘資・他: 穿刺および胸水細胞診にて診断された縦隔良性嚢胞性奇形腫の6例, 日臨細胞誌, 26: 607~613, 1987.
 - 6) 川井俊郎, 角田尚久・他: 縦隔腫瘍の穿刺吸引細胞診, 日臨細胞誌, 26: 279, 1987.
 - 7) Koss, et al. : Aspiration biopsy. Cytologic interpretation and histologic bases, pp. 339, *IGAKU-SHOIN*, New York, Tokyo, 1984.
 - 8) 正岡 昭, 山口貞夫・他: 縦隔外科全国集計, 日胸外科学会誌, 19: 1289~1300, 1971.
 - 9) Rosai, J., Higa, E. : Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor, *Cancer*, 29: 1061~1074, 1972.
 - 10) Rosai, J., Levine, G., et al. : Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus, *Pathology annual*, 11: 201~226, 1976.
 - 11) 沢田勤也, 松村公人・他: 気管支カルチノイド腫瘍の細胞診, 日臨細胞誌, 26: 920~925, 1987.
 - 12) 曾我 淳: 本邦 carcinoid 腫瘍—1,342症例の統計学的分析—, 外科, 48: 1397~1409, 1986.
 - 13) Soga, J., Tazawa, K. : Pathologic analysis of carcinoids, Histologic reevaluation of 62 cases, *Cancer*, 28: 990~998, 1971.
 - 14) Wick, M.R., Scheithauer, B.W. : Oat-cell carcinoma of the thymus, *Cancer*, 49: 1652~1657, 1982.
 - 15) Williams, E.D. and Sandler, M. : The classification of carcinoid tumours, *Lancet*, 1: 238~239, 1963.