症 例

膵島細胞癌の転移との鑑別に細胞診が有用であった 副腎褐色細胞腫の1例

練馬総合病院病理¹⁾, 同 外科²⁾, 埼玉がんセンター電顕室³⁾

近藤 安子¹⁾ 坂本 允弘³⁾ 飯田 修平²⁾

既往歴より膵島細胞癌の転移が最も疑われた副腎腫瘍において迅速捺印細胞診を組織診と併用することにより、褐色細胞腫の診断が容易であった多臓器腫瘍の1症例を報告する。

症例は32歳男性、1983年10月(25歳時)膵頭部癌の臨床診断のもとに膵頭部十二指腸切除術を施行された。摘出材料の病理組織診断は膵島細胞癌であった。術後7年経過良好であったが、腹部超音波検査(US)、Computed Tomography (CT)にて、左副腎、両側腎、肝に腫瘍が認められ転移が最も疑われた。術中左副腎腫瘍迅速組織切片より捺印標本を作成し組織診と併用した。細胞所見では出血炎症性背景のなかに集合性孤立性に腫瘍細胞がみられ、核の大小不同、クロマチンの増量が著明であった。なかに大きな核内封入体を有する細胞が存在し、これらの細胞像より褐色細胞腫の診断が容易となった。摘出材料において左副腎の褐色細胞腫、膵島細胞癌の肝転移、両側の腎細胞癌が病理組織学的に確認された。電顕では褐色細胞腫と膵島細胞癌に分泌顆粒が認められた。免疫組織化学的には褐色細胞腫において支持細胞にS-100蛋白が大型の腫瘍細胞にはNSE、クロモグラニンが陽性であった。なお本症例は膵島細胞癌と褐色細胞腫の存在よりMEN Type I & IIの重複例でありしかも腎細胞癌の合併したまれな症例である。

Key words : Adrenal gland—Cytology—Pheochromocytoma—Multiple endocrine neoplasia

I. はじめに

褐色細胞腫はまれな腫瘍である²⁾。高血圧を有する人の0.1%に発生する⁸⁾。10% tumorと呼ばれ10%は両側性に、10%は副腎以外の傍神経節組織に出現

し、10%は悪性である¹⁰⁾。家族性の褐色細胞腫は5%にみられ常染色体優位の遺伝性を有する⁸⁾。他の内分泌臓器腫瘍との合併を伴うMultiple Endocrine Neoplasia Type II (Sipple's syndrome) および Type III に属するもの、Von-Recklinghausen' Disease, Von Hippel-Lindau's Disease との合併もみられる⁷⁾。

II. 症 例

患 者：32歳、男性

主 訴：特記すべきことなし

既往歴：膵島細胞癌術後7年

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1983年10月7日、膵頭部癌の診断のもとに膵頭部十二指腸切除術を施行される。摘出組織標本

Imprint cytology used for differentiating pheochromocytoma from metastatic islet cell carcinoma : A case report

Yasuko KONDO¹⁾, M.D., Mituhiro SAKAMOTO³⁾, M.T., Shuhei IIDA²⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Surgery, Nerima General Hospital

³⁾Saitama Cancer Center

論文別刷請求先 ☎ 176 東京都練馬区旭丘2の41 練馬総合病院病理 近藤安子

平成4年2月25日受付

平成4年9月4日受理

写真 1 褐色細胞腫捺印細胞。核内封入体がみられる (Pap.染色, ×800)

写真 3 褐色細胞腫。幅広い硝子化した間質を伴い腫瘍細胞が島状にみられる (H-E, ×100)

において膵島細胞癌と診断された。以後経過良好であったが1990年9月28日、腹部Computed Tomography (CT) および腹部超音波検査 (US) で左副腎、肝、両側腎に腫瘍が認められ10月29日当外科入院となる。

検査所見：体温、血圧ともに正常、血液一般、生化学的検査での異常所見なし。術前での尿中VMA、および血漿カテコールアミンの測定はされていない。CEA値、Ca値はともに正常値以下である。動悸、頭痛、悪心、呼吸困難などの褐色細胞腫に出現する症状は認められていない。

腹部CT像：左腎上極の内側前方に3cmの低濃度腫瘍があり、内部は一部に低濃度域を認める。膵島細胞癌の転移、褐色細胞腫、腺腫が考えられる。右腎中

写真 2 褐色細胞腫。手術時摘出標本

腎部外側に1cmの低濃度腫瘍、左腎中腹側に8mmの低濃度腫瘍も存在する。

腹部超音波検査：左腎上極の内側に約3cm大の内部均一な低エコー腫瘍が認められる。右腎中部外側縁に約1cm大の高エコー腫瘍が認められる。左腎の腫瘍および右副腎は描出できていない。

入院後経過：CTおよびUS所見より膵島細胞癌の転移が最も疑われ11月7日左副腎、肝および両側腎腫瘍切除術を施行される。

術後経過は良好で現在は退院され外来にて経過観察中である。1992年4月11日現在において、CTおよびUS所見では下垂体を含む内分泌系に異常なく、血清ホルモン値においてもACTHの軽度上昇以外異常は認められない。

III. 細胞学的所見

副腎迅速捺印細胞診 (写真1)

腫瘍細胞は出血性炎症性背景のなかに数個から多数の集合性を示しているが配列は一定ではない。腫瘍細胞の胞体は豊かで核の大小不同が目立つ。核クロマチンは粗で増量がみられ核内封入体を認める。核小体は目立つものが多く細胞像は多彩である。

IV. 病理組織学的所見

副腎腫瘍 (褐色細胞腫) (写真2, 3)

摘出された腫瘍は左副腎髄質に存在し、赤褐色を呈し3×4cmの大きさで柔らかい。断面は滑沢で副腎実質との境界は比較的明瞭で圧排された副腎皮質が腫瘍周辺に認められる。組織学的には腫瘍は血管に富み硝子化した幅広い間質を認める。腫瘍細胞は巣状構造

表1 免疫染色の結果

	膵島細胞癌	膵島細胞癌 肝 転 移	褐色細胞腫
クロモグラニン	+	+	+
NSE	+	+	+
NF-150 ko	—	—	±
S-100	—	—	+
Vimentin	—	—	—
Cytokeratin	±	+	±
セロトニン	—	—	—
インスリン	—	—	—
ガストリン	±	±	—
ソマトスタチン	—	—	—
Pancreatic polypeptide	—	—	—

使用した1次抗体はDACO社製

写真5 左腎細胞癌。明るい胞体を有し乳頭状の構造を呈する (H-E, ×100)

(zellballen) および柵状の配列を示している。腫瘍細胞の胞体は豊かで核の大小不同は著明, 核内封入体を認める。

膵島細胞癌 (写真4)

7年前に切除された膵島細胞癌は幅広い硝子化した間質のなかに小型円形の核を有し胞体の豊かな腫瘍細胞が柵状の配列, または巣状に存在し, 異型性は認めるが軽度である。間質結合組織内のリンパ管内への浸潤が明らかなことより悪性であり膵島細胞癌と考えられる。今回切除された肝転移部における組織もほぼ同様の像を呈する。

腎細胞癌 (写真5)

両側腎に認められた径1cmの境界明瞭な腫瘍は薄い結合組織の被膜を有し皮質内に留まる。腫瘍細胞は明るい胞体を有し乳頭状の構造を呈する。細胞異型は乏しく小型円形の核が偏在する。

写真4 膵島細胞癌。7年前摘出された腫瘍。幅広い硝子化した間質がみつめられる (H-E, ×100)

写真6 左：褐色細胞腫。支持細胞に陽性をしめす (S-100×400)

右：褐色細胞腫。腫瘍細胞に陽性をしめす (クロモグラニン×200)

V. 免疫組織化学的所見 (表1, 写真6)

パラフィン包埋切片にABC法による免疫染色を施行した。表1に示すように褐色細胞腫は支持細胞にS-100蛋白が腫瘍細胞にはNSE, クロモグラニンが陽性であった。膵島細胞癌においてはNSE, クロモグラニンが陽性にガストリンが弱陽性に染まる腫瘍細胞が散見された。肝転移における染色性もほぼ同様な結果を示した。S-100蛋白の染色性において褐色細胞腫と膵島細胞癌に差がみられた。

写真 7 褐色細胞腫。ホルマリン固定材料からの戻し電顕像 50~200 μm の分泌顆粒がみられる (×9400)

写真 8 膵島細胞癌肝転移。ホルマリン固定材料からの戻し電顕像、多数の分泌顆粒がみとめられる (×44000)

VI. 電顕所見 (写真 7, 8)

フォルマリン固定材料よりの戻し電顕組織像による観察を褐色細胞腫と肝転移における膵島細胞癌に施行

した。戻し電顕像であるために微細構造の保存はよくないが分泌顆粒は多数胞体内にみとめられた。顆粒の大きさは 50~200 μm で両者ともにほぼ同じ大きさであった。褐色細胞腫の顆粒に不整な形のものが多い。

VII. 考 案

褐色細胞腫ははじめ Pick により 1912 年に紹介されたがまれな腫瘍である。副腎髄質に発生するものとそれ以外の傍神経節に発生するものとあり、厳密には副腎髄質に発生するもののみを褐色細胞腫とする説¹⁾もあるが、一般的には両者を合わせて褐色細胞腫とされている²⁾。本症例のごとく他の内分泌腫瘍との合併を有するものは Multiple Endocrine Neoplasia に属し家族性の発生が強く疑われる^{5,6,9)}。また腎細胞癌も両側に認められたことより Von Hippel Lindau disease との関係も疑われ、神経外胚葉系の異常を原因として起こったと考えられる^{6,9)}。本症例は褐色細胞腫としての臨床症状、たとえば高血圧、発汗などの症状に欠けているがこれはカテコールアミンの分泌がないまたは少ない、分泌されてはいるが組織のトレンスが高くなっている、ドーパミンベータハイドロキシラーゼ欠損症などの原因が報告されている²⁾。症状がないこともあって術前に血中および尿中のカテコールアミンの検査がなされていないが、術後においては異常は認められていない。ただし 7 年前の術前のヨード負荷検査時のほせ（顔面潮紅）の症状のみが記載されている。褐色細胞腫としての症状がないことは膵島細胞癌の転移が疑われた原因ともなっている。膵島細胞癌のホルモン産生腫瘍としての症状も前述のほせ（顔面潮紅）のみで明らかではない。膵島細胞癌と褐色細胞腫が合併するときは、膵島細胞癌のホルモン産生腫瘍としての機能はなく、一般的に無症状であるとの報告もある^{5,6)}。術中の迅速組織診においては褐色細胞腫は幅広い間質を有し柵状の配列を示し膵島細胞癌の転移も否定できなかったが、捺印細胞診において細胞診教科書において記載されている核内封入体が認められまた細胞像が多彩であることより褐色細胞腫の診断が容易となった^{4,12)}。核内封入体は甲状腺の乳頭状腺癌、肺の末梢発生乳頭状腺癌、肝細胞癌、悪性黒色腫において一般的である¹¹⁾。今回膵島細胞癌肝転移の捺印細胞診が施行されず比較検討できないのは非常に残念なことである。電顕的観察においてこの封入体は細胞質の核内への陥入とされている^{3,11)}。Zeller らによれば褐色細胞腫を有する患者特に両側に認められるときは膵腫瘍の合併を常に年頭におくようにと述べている⁶⁾。また本症例のごとく膵腫瘍が先行する場合には逆に褐色細胞腫の合併も疑うべきと考える。ど

の部位であれ内分泌腫瘍が発見されたときは症状がなくとも常に他の内分泌腫瘍の合併を疑う必要があると考える。

VIII. ま と め

膵島細胞癌の転移が疑われた副腎腫瘍において迅速捺印細胞診を組織診とともに施行し腫瘍細胞に核内封入体が認められまた細胞像が多彩であることより褐色細胞腫の診断が容易となった。本症例は内分泌を含む多臓器に腫瘍が認められた。膵島細胞癌の存在より Multiple Endocrine Neoplasia, Type I に属し褐色細胞腫の存在より Type II にも属し Type I & II の重複した症例と考えられる。家族性発生が疑われ今後家族を含めて本人の経過観察が必要である。

本論文の要旨は第 30 回日本臨床細胞学会秋期大会（東京）において発表した。

Summary

A 32-year-old male was found to have lesions in the left adrenal gland, liver and bilateral kidneys on computed tomography and ultrasonography. These lesions were suspected to be metastases of islet cell carcinoma from his history.

Seven years previously he had undergone pancreaticoduodenectomy under the clinical diagnosis of cancer of the pancreas head, which turned out to be islet cell carcinoma by histological diagnosis.

Left adrenalectomy and resection of hepatic and bilateral renal tumors were performed. Imprint cytology obtained from the left adrenal tumor for frozen section suggested pheochromocytoma, because cell variability in size, form and structure were characteristic of pheochromocytoma, and because intranuclear inclusion bodies were also seen in some tumor cells.

The postoperative histological diagnosis was pheochromocytoma of the left adrenal gland, liver metastasis of the islet cell carcinoma and renal cell carcinoma of the bilateral kidneys.

Electron microscopic observation revealed neurosecretory granules in the cell cytoplasm of the pheochromocytoma and islet cell carcinoma.

Immunohistochemically, the pheochromocytoma was positive for S-100 protein in the sustentacular cells and positive for Neuron specific enolase and chromogranin in

chromaffin type cells. S-100 protein staining of the pheochromocytoma was different from that of the islet cell carcinoma.

Although this patient did not show classical multiple endocrine neoplasia type I nor type II, the presentation of the tumors in this patient may suggest an overlapping form of type I and type II. This patient had an additional third tumor: renal cell carcinoma. Although familial occurrence has not been documented, this patient and his family should be closely followed up.

文 献

- 1) Capella, C. et al.: Histopathology, cytology and cytochemistry of pheochromocytoma and paragangliomas including chemodectomas, *Path. Res. Pract.*, 183: 176~187, 1988.
- 2) Page, D.L., Delellis, R.A., et al.: Tumor of the adrenal, *AFIP*, pp. 183~218, 1986.
- 3) Delellis, R.A., Suchow, E., Wolfe, H.J.: Ultrastructure of nuclear "inclusions" in pheochromocytoma and paraganglioma, *Hum. Pathol.*, 11: 205~207, 1980.
- 4) 飯島宗一・他: Atlas of clinical cytology 2, pp. 121, 文光堂, 東京, 1987.
- 5) Caney, J.A., Vay, L.W.G., Hymie, G., et al.: Familial pheochromocytoma and islet cell tumor of the pancreas, *Am. J. Med.*, 68: 515~521, 1980.
- 6) Zeller, J.R., Kauffman, H.M., et al.: Bilateral pheochromocytoma and islet cell adenoma of the pancreas, *Arch. Surg.*, 117: 827~830, 1982.
- 7) Joost, M.L.M.H., Stephan, J.B., et al.: A forme fruste of von Hippel-Lindau disease: A combination of adrenal pheochromocytoma and ipsilateral renal cell carcinoma—A case report, *Surgery*, 105: 436~441, 1989.
- 8) Petersdorf, A., Braunswald, I., Martin, W.: Harrison's Principles of internal medicine, 12th Ed., pp. 1735~1739, McGraw-Hill book com., New York, 1991.
- 9) Ryuhei, T., Akira, W., Shingo, I., et al.: Coexistence of bilateral pheochromocytoma and pancreatic islet cell tumor. Report of a case and review of the literature, *Cancer*, 42: 2928~2934, 1978.
- 10) Stanley, L.R., Vinay, K.: Basic pathology, IVth Ed., pp. 698~699, W.B. Saunders com., Philadelphia, 1987.
- 11) 上井良夫: 腫瘍細胞診—最近の進歩, 病理と臨床, 増刊号 Vol. 7, pp. 13~14, 文光堂, 東京, 1989.
- 12) 山田 喬, 垣花昌彦: 穿刺吸引細胞診アトラス, pp. 203, 文光堂, 東京, 1987.