症 例

心膜に原発した悪性中皮腫の1例

帝京大学医学部附属市原病院病理部¹⁾, 同 第3内科²⁾

中島 透¹⁾ 田島 康夫¹⁾ 菅野 勇¹⁾ 長尾 孝一¹⁾
佐久間 晃¹⁾ 小山 芳徳¹⁾ 日高 紀子²⁾

患者は55歳の女性で、3ヵ月にわたる咳と呼吸困難を訴え、当院を受診した。各種画像診断により、心膜肥厚と心嚢液貯留が発見された。心嚢液の穿刺吸引細胞診は、小型腫瘍細胞の立体的集塊と、孤立散在する大型腫瘍細胞から成り、いずれも悪性腫瘍細胞と考えられた。その後、抗癌剤療法が行われたが、患者は心不全により死亡した。剖検による最終診断は、心膜原発の悪性中皮腫であった。細胞診による診断の際には、免疫組織化学的染色を含めた細胞所見と、臨床経過や画像所見を検討し、総合判断することが必要と考えられる。

Key words : Pericardium — Malignant mesothelioma — Cytology — Pathology — Histochemistry

I. はじめに

まれな疾患である悪性中皮腫のなかでも、心膜を原発とするものはさらに少なく、悪性中皮腫4710例中、わずか33例と報告されている³⁾。今回われわれは、心嚢液の細胞診において、診断に苦慮した心膜悪性中皮腫を経験したので、転移性腺癌との鑑別を中心とした細胞診断学的特徴について報告する。

II. 症 例

症 例 : 55歳、女性

A case of malignant pericardial mesothelioma

Tohru NAKAJIMA¹⁾, M.D., Yasuo TAJIMA¹⁾, M.D., Isamu SUGANO¹⁾, M.D., Koichi NAGAO¹⁾, M.D., Akira SAKUMA¹⁾, C.T., Yoshinori KOYAMA¹⁾, C.T., Noriko HIDAKA²⁾, M.D.

¹⁾Department of Surgical Pathology, ²⁾Third Department of Internal Medicine, Teikyo University, School of Medicine, Ichihara Hospital

論文別刷請求先: ☎ 299-01 千葉県市原市姉崎3426の3 帝京大学医学部附属市原病院病理部 中島 透

平成4年9月29日受付

平成5年2月19日受理

主 訴 : 労作時呼吸困難、咳

既往歴 : 胆石症

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 平成3年1月に上記主訴が出現し、近医にて投薬を受けたが改善されなかった。同年4月に当院受診し、胸部レントゲン写真で心陰影拡大(写真1)を指摘され、精査のため入院となった。

入院後経過 : 一般検査所見では、貧血はなく、生化学検査も異常を認めず、CEAなどの腫瘍マーカーも正常範囲内であった。超音波、CT、MRIにて、心膜

写真1 胸部レントゲン写真。心陰影の拡大がみられる

写真2 多数の腺腔様構造を示す小型腫瘍細胞集塊 (Pap. 染色, ×440)

写真3 孤立散在する大型腫瘍細胞 (Pap. 染色, ×500)

写真4 心臓水平断. 全周性に取り囲む腫瘍がみられる

写真5 腺腔を構成する腫瘍組織. 充実性増殖部(右)もみられる (H-E 染色, ×140)

肥厚, 心嚢液貯留, 前縦隔リンパ節腫脹が認められたため, 心嚢液の穿刺吸引細胞診を行ったところ, 悪性を疑わせる細胞が見出された. 心膜の転移性腺癌を考えて精査を行ったが, 原発巣は発見されなかった. 確定診断不明のまま, カルボプラチン, 硫酸ビンデシンなどの抗癌剤療法を行ったが, 効果はみられず一時退院となった. その後は, 心嚢液穿刺のため入退院を繰り返していたが, 心不全が進行し, 平成4年1月5日死亡した.

心嚢液細胞診所見: 多数の中皮細胞, 組織球, リンパ球を背景として, 類円形の核, 多角形の胞体を有する細胞より成る, 空胞状構造を含む立体的細胞集塊がみられた (写真2). また, 著明な核小体, 単核または多核の円形核, 微細顆粒状の豊富な細胞質を有する, 孤立性の異型大型細胞も認められた (写真3). 後者では, 細胞質中央部は厚くなってライトグリーン好染性を示し, また細胞質周囲の brush border, 核内空胞, 核分裂像, 2個の左右対称性の偏在核などの

所見が散見された. いずれの細胞とも, PAS 染色陽性の顆粒状物質が細胞質内に観察された. 背景の中皮細胞はさまざまな分化を呈し, 異型性が増加したものも混在していた.

肉眼解剖所見: 心嚢および心外膜は, 透明～黄白色のゼラチン様腫瘍の増殖によって肥厚し, 心臓を鎧状に取り囲んでいた (写真4). 心嚢腔の大部分は腫瘍で占拠されていたが, 一部には血液を混じた粘液が含まれていた. 胸膜には粟粒大の小結節が数個散在し, 前縦隔リンパ節も腫脹していた. ほかの全身諸臓器には腫瘍は認められなかった.

組織病理所見: 円形～類円形の核を有する多角形の腫瘍細胞が, 管状配列を呈して増殖しており (写真5), 内腔にはヒアルロニダーゼで消化されるアルシアンブルー陽性物質を含み, 細胞質にはジアスターゼで消化される PAS 陽性物質が認められた. 一部では分化度が低下し, 核小体著明化, 核腫大, 多核化などを有する異型細胞が充実性に増殖していたが, 肉腫を

思わせるような紡錘形細胞はみられなかった。胸膜結節や縦隔のリンパ節転移部にも、同様な組織像を呈する腫瘍細胞が認められた。

免疫組織学的所見：ABC法による免疫組織染色では、腫瘍細胞は抗ケラチン抗体 (Immunotech) にて陽性反応を示したが、Ber-EP 4 抗体 (Dako) には陰性であった。また Papanicolaou 染色を脱色して、同様の染色を細胞診標本でも行ったが、染色性は同じであった (写真 6 a, b)。

電子顕微鏡所見：腫瘍細胞には、細長い microvilli, desmosome, glycogen, intermediate filament

写真 6 ケラチン陽性 (a, ×370), Ber-EP 4 陰性 (b, ×370) の腫瘍細胞 (免疫組織化学染色, 核染: ヘマトキシリン)

などが観察された (写真 7)。

以上の所見より、本腫瘍は心膜原発の上皮型悪性中皮腫であり、胸膜や縦隔リンパ節に転移を伴っているものと診断された。なお、肺には asbestosis を示唆する所見は認められなかった。

III. 考 察

本症例の心嚢液細胞診所見では、小腺腔を有して重積性を示す小～中型細胞集塊と、孤立散在する異型大型細胞とが混在していた。これは本腫瘍が、組織学的に上皮型悪性中皮腫であり、前者は腺腔様構造を呈する高分化部を、また後者は充実性増殖を示す低分化部を、それぞれ反映していると考えられる。細胞診断上では、大型腫瘍細胞がときに左右対称性の二核を呈していたことや、背景にさまざまな分化を示す異型中皮細胞が混在していたことも、中皮由来を示唆する所見といえる⁸⁾。さらに異型性や重積性が著明なことより、反応性中皮よりも、腫瘍性の中皮細胞と判断されたものである^{4-6,8)}。

しかし一方、上皮型悪性中皮腫の細胞診では、転移性腺癌との鑑別に苦慮することが多く、本症例でも腺腔様構造、核小体著明化、レース状細胞質など、腺癌とまぎらわしい細胞所見がみられたため、悪性中皮腫の確定診断にはいたらなかった。心嚢液細胞診におけ

写真 7 細長い microvilli, desmosome, glycogen などをもつ腫瘍細胞の電子顕微鏡像

る悪性中皮腫の特徴として, 細胞集塊中心部のコラーゲン様物質, 細胞質辺縁の細長い微絨毛, 紡錘形細胞の混在などが報告されている⁵⁾。また近藤ら⁶⁾は, 核小体の形態と個数, 核縁肥厚, 細胞質辺縁のプリスター様突起, PAS染色における surface coatなどを検討することが, 両者の鑑別に重要であるとしている。一方, 捺印細胞診では, 密な細胞間結合, 20~300 μm の細胞径, blister様突出, 微細空胞状細胞質, 明瞭な核小体などが, 心嚢悪性中皮腫の特徴とされている⁴⁾。こういった所見のいくつかは, 実際に本症例でも認められ, 転移性腺癌との鑑別に有用と考えられるが, ルーチンの細胞診の方法のみでは, 悪性中皮腫の確定診断にはある程度の限界があることも否定できない。

本症例における心膜悪性中皮腫の診断は, 結局, 解剖所見でほかの原発巣がみられなかったこと, 組織化学的にヒアルロン酸を含んでいたこと¹⁰⁾, 免疫組織学的にケラチンは陽性, Ber-EP 4は陰性であったこと^{2,7)}, 電子顕微鏡で中皮腫に特徴的な細長い微絨毛がみられたこと¹¹⁾などを総合評価することによって確定された。特に, 上皮細胞の細胞表面に存在する, 34 KDおよび39 KDの糖蛋白に対するBer-EP 4抗体は, 癌細胞では陽性, 中皮細胞では陰性で, 両者の組織学的鑑別に有用とされており²⁾, 今回の検討により, 心嚢液細胞診にも応用可能と考えられた。

以上のことより, 実際問題として心嚢液細胞診で悪性中皮腫を疑った場合には, まず臨床医と連絡をとり, 臨床経過や画像所見が中皮腫と合致するか検討することが第一に必要であろう。そして臨床的にも中皮腫で矛盾しないならば, 粘液染色や免疫組織学的染色などの特殊染色を細胞診でも併用することで, 中皮腫の確定診断も可能となるものと考ええる。手術や放射線治療の奏効した心膜悪性中皮腫の症例が, 近年報告されてきており^{1,9)}, 中皮腫の生前診断が望まれてきている背景を鑑みるに, 心嚢液細胞診はそれに寄与できる有用な方法と考えられる。

稿を終えるに臨み, 電子顕微鏡標本作成をお願いした棟方滋技師ほか, 病院病理部やファクトセンターの技師の皆様に深謝いたします。

Summary

A 55-year-old woman was referred to our hospital com-

plaining of dyspnea and cough of three months' duration. Radiologic examination revealed obliterated pericardium with pericardial fluid. Malignant cells which consisted of small tumor cell clusters and dispersed single giant cells were observed in the liquid obtained by pericardial catheterization. Despite anti-cancer chemotherapy, she died due to cardiac failure. The definitive diagnosis of malignant pericardial mesothelioma was made at autopsy. To obtain an accurate diagnosis, an overall assessment of fluid cytology with the application of immunohistochemical procedures and sufficient clinical as well as radiographic information would be necessary.

文 献

- 1) Aggarwal, P., et al.: Pericardial mesothelioma presenting as a mediastinal mass, *Singapore Med. J.*, 32: 185~186, 1991.
- 2) Gaffey, M.J., et al.: Immunoreactivity for Ber-EP 4 in adenocarcinomas, adenomatoid tumors, and malignant mesotheliomas, *Am. J. Surg. Pathol.*, 16: 593~599, 1992.
- 3) Hillerdal, G.: Malignant mesothelioma 1982: Review of 4710 published cases, *Br. J. Dis. Chest*, 77: 321~343, 1983.
- 4) 岩 信造・他: 原発性心臓の膜悪性中皮腫の細胞診, *日臨細胞誌*, 20: 123~128, 1981.
- 5) Kobayashi, Y., et al.: Cytologic detection of malignant mesothelioma of the pericardium, *Acta Cytol.*, 22: 344~349, 1978.
- 6) 近藤万里・他: 心膜悪性中皮腫の1症例, *日臨細胞誌*, 31: 522~526, 1992.
- 7) Lucas, J.G., et al.: Diagnostic histochemical and immunohistochemical studies in malignant mesothelioma, *J. Surg. Oncol.*, 35: 30~34, 1987.
- 8) Sherman, M.E., Mark, E.J.: Effusion cytology in the diagnosis of malignant epithelioid and biphasic pleural mesothelioma, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 114: 845~851, 1990.
- 9) Turk, J., et al.: Primary malignant pericardial mesothelioma, *Klin. Wochenschr.*, 69: 674~678, 1991.
- 10) Wagner, J.C., et al.: Histochemical demonstration of hyaluronic acid in pleural mesotheliomas, *J. Pathol. Bacteriol.*, 84: 73~83, 1962.
- 11) Warhol, M.J., et al.: Malignant mesothelioma. Ultrastructural distinction from adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 6: 307~314, 1982.