症 例

膵ラ島腫瘍 4 例の細胞所見

宮城県立がんセンター

大沼眞喜子 小野寺博義 武田鐵太郎 小室 邦子
村田 孝次 中村 克宏 松田 堯

悪性 2 例を含む 4 症例の膵ラ島腫瘍について剖面擦過塗抹像を検討し、良・悪性および産生ホルモンにより細胞像に違いがあるか否かについて考察した。

症例 1 では、細胞は均一散在性、一部ロゼット様配列を示し、核は円ないし類円形、核長径平均 $8.77 \pm 1.07 \mu\text{m}$ であった。クロマチンは顆粒状、核小体は概して小さいものが 1 個認められた。細胞質に富み、核は偏在性であった。

症例 2 は、症例 1 と同様の細胞像だが、核長径は $10.26 \pm 1.53 \mu\text{m}$ とやや大型の傾向があり、 $20 \mu\text{m}$ の大型核もみられた。

症例 3 は、細胞は散在性から集塊状で、核は類円形ないし紡錘形であり、核長径平均は $9.89 \pm 2.00 \mu\text{m}$ であった。クロマチンは増量し、核小体は 1~2 個認められた。集塊形成細胞の細胞質はライトグリーンに淡染しているが、散在性のものは裸核状であった。

症例 4 は、症例 3 と同様の細胞像を呈したが、核長径 $10.63 \pm 2.33 \mu\text{m}$ とやや大きい傾向にあった。

今回のわれわれの検討の結果からは、細胞像のみでは良・悪性の鑑別は困難であった。また、産生ホルモンの違いによる細胞像の差も明瞭ではなかった。

Key words : Pancreas—Cytology—Islet cell tumor

I. はじめに

画像診断の発達により、膵ラ島腫瘍についても容易に診断ができるようになった。超音波映像下穿刺細胞診も実施されているが、その細胞像に関する報告は少ない。一般に膵ラ島腫瘍では、腫瘍細胞の異型性、

多形性も少ないとされている。われわれは 4 例の膵ラ島腫瘍を経験し、その摘出標本の擦過塗抹細胞像について検討したので報告する。

II. 症 例

検討した 4 症例の細胞像を表 1 に示した。以下、各症例について述べる。

症例 1 : 49 歳、女性。心窩部不快感を主訴として近医受診。Borrmann IV 型の胃癌と診断され、治療のため当院を紹介された。入院後の胃内視鏡検査では、胃体上部から中部にかけて表面凹凸不整な隆起がみられ胃粘膜下腫瘍が疑われた。ERCP で主膵管の断裂が認められ、血管造影で背膵動脈と大膵動脈の領域に腫瘍血管と腫瘍濃染がみられた。また、肝右葉にも腫瘍

Cytology of islet cell tumor

Makiko ONUMA, C.T., C.M.I.A.C., Hiroyoshi ONODERA, M.D., Tetsutaro TAKEDA, M.D., F.I.A.C., Kuniko KOMURO, C.T., I.A.C., Takatsugi MURATA, C.T., I.A.C., Katsuhiko NAKAMURA, M.D., Takashi MATSUDA, M.D.

Miyagi Cancer Center

論文別刷請求先 : ☎ 981-12 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47 の 1 宮城県立がんセンター 大沼眞喜子

平成 5 年 5 月 19 日受付

平成 5 年 9 月 3 日受理

表 1

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年 齢		49 歳	71 歳	55 歳	78 歳
性 別		♀	♂	♀	♀
産生ホルモン		ガストリン	インスリン	なし	ソマトスタチン
良・悪性		悪性	良性	悪性	良性
細胞 像	出現状態	ロゼット様配列	ロゼット様配列	散在～集塊	散在～集塊
	核 形	円形	円形	紡錘形	紡錘形
	核長径平均*	8.77 ± 1.07	10.26 ± 1.53	9.89 ± 2.00	10.63 ± 2.33
	核短径平均*	7.47 ± 1.03	8.01 ± 1.07	6.67 ± 1.34	7.33 ± 1.41
	クロマチン 核小体	顆粒状 1 個	顆粒状 1 個	顆粒状 1～2 個	顆粒状 1～2 個
組織像		腺腔形成	腺腔形成～索状	胞巣状～索状	胞巣状

*：平均値±標準偏差 (μm)

写真 1 a：細胞は均一で、ロゼット様配列もみられる（症例 1, Pap. 染色, 対物 40 倍）
b：腺腔形成型（症例 1, H-E 染色, 対物 20 倍）

写真 2 a：ロゼット様配列を示し、一部に大型核もみられた（症例 2, Pap. 染色, 対物 40 倍）
b：腺腔形成～索状型（症例 2, H-E 染色, 対物 20 倍）

血管と腫瘍濃染が認められた。血中ガストリンが 700 pg/ml と高値で、臨床的には肝転移を伴う悪性膵ラ島腫瘍（Zollinger-Ellison syndrome）と考えられた。手術の結果、腫瘍は膵体尾部に位置し、周囲臓器への浸潤および肝転移がみとめられた。摘出標本の擦過塗抹細胞像（写真 1 a）では、細胞は均一で散在

性、一部にロゼット様配列がみられた。核は小型で円形ないし類円形で、その核長径は $8.77 \pm 1.07 \text{ μm}$ （平均値±標準偏差）で、核短径は $7.47 \pm 1.03 \text{ μm}$ であった。クロマチンは顆粒状、核小体は概して小さいものが 1 個認められた。細胞質に富み、核は偏在性であった。病理組織所見（写真 1 b）では腺腔形成型の

写真3 a: 類円形～紡錘形核がみられる (症例3, Pap. 染色, 対物40倍)
b: 胞巣～索状型 (症例3, H-E染色, 対物20倍)

膵ラ島腫瘍であった。

症例2: 71歳, 男性。心窩部痛を主訴として来院。CTで膵体尾部に腫瘍が認められたため入院した。ERCPで主膵管は体部で断裂。血管造影にて膵体部に腫瘍血管と腫瘍濃染が認められた。血中インスリンが $49.0 \mu\text{U/ml}$ と高値であった。インスリノーマと診断し、膵体尾部切除術を施行した。腫瘍は $5 \times 5 \times 4 \text{ cm}$ であった。摘出標本の擦過塗抹細胞像 (写真2 a) は症例1とほぼ同じであり、核長径は $10.26 \pm 1.53 \mu\text{m}$, 核短径は $8.01 \pm 1.07 \mu\text{m}$ であった。また、 $20 \mu\text{m}$ 程度の大型核もわずかにみられた。病理組織所見 (写真2 b) では索状ないし腺腔形成型の膵ラ島腫瘍であった。また、congo red染色により、アミロイド沈着はみられなかった。

症例3: 55歳, 女性。蕁麻疹で近医受診したが、右上腹部に圧痛があったために超音波検査実施。膵頭部に直径5 cmの腫瘍を認めたために当院紹介となった。血管造影で膵頭部に腫瘍血管と腫瘍濃染がみられ、膵ラ島腫瘍と診断し、手術を実施した。手術で $5 \times 4 \times 4 \text{ cm}$ の腫瘍が摘出された。断面の擦過塗抹細胞

写真4 a: 紡錘形核で、大小不同みられる (症例4, Pap. 染色, 対物40倍)
b: 胞巣型 (症例4, H-E染色, 対物20倍)
c: 胞体内に陽性物質がみられる (症例4, ソマトスタチン免疫染色, 対物20倍)

胞像 (写真3 a) では、細胞は散在性から集塊状で、核は小型で類円形ないし紡錘形を呈し、核長径は $9.89 \pm 2.00 \mu\text{m}$, 核短径は $6.67 \pm 1.34 \mu\text{m}$ であった。小さな核小体が1~2個認められた。集塊形成細胞の細胞質はライトグリーンに淡染しているが、散在性のものは裸核状のものが多かった。病理組織所見 (写真3 b) では、索状から胞巣状の膵ラ島腫瘍であり、血管内浸潤もみられ悪性と考えた。酵素抗体法ではpancreatic polypeptideが一部強陽性を示した。

症例4: 78歳, 女性. 食欲不振, 上腹部不快感を主訴として来院. 超音波検査・CTにて膵頭部に直径2 cmの腫瘍を認め, 血管造影にて膵頭部に腫瘍濃染がみられた. 血中ソマトスタチンが16 pg/mlと高値であった. 膵ラ島腫瘍と診断し, 手術を実施した. 2×2 cmの腫瘍が摘出され, 断面の擦過塗抹細胞像(写真4a)は, 症例3とほぼ同じであった. 核長径は $10.63 \pm 2.33 \mu\text{m}$, 核短径は $7.33 \pm 1.41 \mu\text{m}$ で, 症例1と2に比較して核の大小不同が著明で, クロマチン増量もみられた. 病理組織所見(写真4b)では胞巣型の膵ラ島腫瘍であり, 酵素抗体法でソマトスタチンとpancreatic polypeptideが一部強陽性, グルカゴン弱陽性であった(写真4c).

III. 考 察

特異な症状が出現する機能性膵ラ島腫瘍, たとえばインスリノーマなどは比較的小さな時期に質的診断も可能である. 一方, 超音波検査などの画像診断の発達により, 特異な症状を呈さない非機能性膵ラ島腫瘍も容易に存在診断が可能となった. 非機能性腫瘍であってもcontrast enhancementを実施したCTスキャンで濃染した場合や, 血管造影にて腫瘍濃染が認められた場合には膵ラ島腫瘍との診断は可能である. しかし, なかには画像診断で腺癌との鑑別が困難なこともあり, そのような症例で超音波映像下穿刺細胞診が有用であった症例も報告¹⁾されている.

腹部腫瘍に対する超音波映像下穿刺細胞診は確立された診断手技ではあるが, 腹膜播種がしばしば報告²⁾されている. 特に膵は肝臓と異なり実質部分が薄いため播種の報告³⁾が多く, われわれは膵腫瘍の穿刺は実施していない. しかし, 竹中ら¹⁾は超音波映像下穿刺細胞診を実施し, 膵ラ島腫瘍では円形核を有する様な細胞が平面的集団または散在性に出現したと報告している. 一方, 三村ら⁴⁾は腫瘍が膵頭部膵管に隣接して発生したためERCP時採取した膵液の細胞診で診断できたと報告している.

このように, 症例によっては細胞診が膵腫瘍の鑑別に重要な役割を果たす場合もあると考えられる. Bell⁵⁾は膵ラ島腫瘍の穿刺細胞診所見について, 小さな円形または多角形の細胞で, 円形ないし楕円形の核を有し, 小型核小体が見られる, 全体としてモノトーンな細胞であるとしている. Hsiuら⁶⁾も同様な報告をしている. 三枝ら⁷⁾はインスリノーマ6例の細胞像

について, 腫瘍細胞は小型の卵円形ないし多角形で大小不同が少なく, なかにはロゼット様配列を示すものもあると報告している. また, 悪性のインスリノーマでは散在傾向がみられたが, 細胞異型は良性のものより少なく, 細胞像のみでは良悪性の鑑別は困難であったとしている. ソマトスタチノーマでは紡錘形の核が主体で細胞異型が大きいとの報告⁸⁾がある. また, 工藤ら⁹⁾はグルカゴノーマでは, 円形ないし類円形の核を有する小型細胞が散在性あるいはシート状, 一部ロゼット様にみられたと報告している. しかし, 産生されるホルモンの違いによる細胞像の特徴, 機能性・非機能性の違いによる細胞像の相違などについては報告例が少なく明確ではない. また, 膵ラ島腫瘍の良性・悪性の鑑別は腫瘍細胞が血管内に浸潤しているか否か, あるいは臨床的な転移の有無によりなされており, この点と細胞の異型性との関連なども明確ではない. 向井¹⁰⁾は病理組織学的に組織構築から1) 充実胞巣型, 2) リボン型, 3) ロゼットあるいは腺腔形成型の3型に分け, H-E染色による組織像からは, その腫瘍の機能的な性格を推定することはむずかしく, また, 個々の症例において組織型のみから悪性度を判定するのは多くの場合不可能であると報告している. 本論文の症例も産生ホルモンが異なるが, 症例1と2は同じ細胞所見であり, 症例3と4も同じであった. 一方, 症例1と3は臨床悪性であった. すなわち, 産生ホルモンによる細胞像の特徴, 良性・悪性による細胞像の違いは見い出せなかった. しかし, 従来の報告と同じようにインスリノーマは小型円形核主体で細胞異型が少なく, ソマトスタチノーマでは紡錘形核が主体で細胞異型が大きい傾向にあると思われた. 今後, 超音波映像下穿刺細胞診を実施する機会も多くなると思われ, 症例を重ねて細胞像からみた産生ホルモンの推定や良性悪性の鑑別についてさらに検討し, 確立する必要がある.

Summary

We describe the cytologic features of touch smears in four histologically confirmed islet cell tumor cases.

In case 1, the smears contained uniform tumor cells in isolated, loose aggregates and occasional rosette like arrangements. The cells had eccentrically located round-to-oval nuclei with granular chromatin and a single small nucleolus. The mean maximal diameter of nuclei was $8.77 \pm$

1.07 μm . The cytoplasm was moderate in amount.

In case 2, the tumor cells were similar to those of case 1. The mean maximal diameter of nuclei was $10.26 \pm 1.53 \mu\text{m}$.

In case 3, the smears contained isolated tumor cells and cohesive clusters of tumor cells. The cells had oval-to-spindle like hyperchromatic nuclei with one-to-two small nucleoli. The mean maximal diameter of nuclei was $9.89 \pm 2.00 \mu\text{m}$. Although the cytoplasm of tumor cells which composed cohesive clusters was moderate in amount and stained light green, the isolated tumor cells had little cytoplasm.

In case 4, the tumor cells were similar to those of case 3. The mean maximal diameter of nuclei was $10.26 \pm 2.33 \mu\text{m}$.

In our cases, the cytologic features did not reveal the malignancy of the tumor or hormone production.

文 献

- 1) 竹中明美・他：膵島細胞腫の超音波映像下穿刺吸引細胞診の検討, 日臨細胞誌, 30 : 904, 1991.
- 2) Hiroyoshi Onodera, et al. : Cutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle aspiration biopsy, J Ultrasound Med, 6 : 273~275, 1987.
- 3) Rashleigh-Beicher, HJC, Russell, RCG, Lees, WR : Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy, Br J Radiol, 59 : 182~186, 1986.
- 4) 三村明弘・他：膵液細胞診にて Islet cell tumor を考えた islet cell carcinoma の 1 例, 日臨細胞誌, 30 : 905, 1991.
- 5) Bell, D.A. : Cytologic features of islet-cell tumors, Acta Cytol, 31 : 485~492, 1987.
- 6) Hsiu, J.G., et al. : Malignant islet-cell tumor of the pancreas diagnosed by fine needle aspiration biopsy, Acta Cytol, 29 : 576~579, 1985.
- 7) 三枝 圭・他：インスリノーマの細胞像とその病理組織学的背景—6 症例の検討—, 日臨細胞誌, 29 : 457~462, 1990.
- 8) 上野紀子・他：悪性ラ島腫瘍の 1 例, 日臨細胞誌, 28 : 279, 1989.
- 9) 工藤浩史・他：Glucagonoma の 1 例, 日臨細胞誌, 28 : 80~84, 1989.
- 10) 向井 清：膵内分泌腫瘍, 胆と膵, 9 : 1529~1540, 1988.