症 例

術前穿刺吸引細胞診を施行した副腎褐色細胞腫の1例

鳥取大学医学部第2病理学教室¹⁾, 同 第2外科学教室²⁾

北村 幸郷¹⁾ 元井 信¹⁾ 加藤 雅子¹⁾ 市原 冏一¹⁾
殿本 詠久²⁾ 浜崎 尚文²⁾

術前に穿刺吸引細胞診が施行された副腎褐色細胞腫の1例について病理組織学的, 免疫組織化学的および電子顕微鏡的に検索を加えて報告する。

症例は54歳の女性で右季肋部痛を主訴に受診し, 画像診断にて肝下縁から右腎にかけて巨大腫瘍が発見され, 細胞診を施行した後, 摘出術が行われた。細胞所見では術前および術後摘出腫瘍の穿刺吸引により採取したものはいずれも, 大小不同を示す類円形の核をもち, 胞体の豊かな腫瘍細胞が弱い細胞間結合を示して平面的に認められ, 一部に多核細胞を伴っていた。また, 免疫染色でchromogranin Aが陽性であった。

組織所見では, 腫瘍細胞が血管に富んだ広狭さまざまな結合組織により分葉され, いわゆる胞巣状配列を示し, 胞巣周囲には紡錘形の支持細胞が認められた。免疫組織化学的検索ではchromogranin A, neuron specific enolase (NSE) が腫瘍細胞に陽性で, 胞巣周囲の支持細胞にはS-100蛋白が陽性であった。電子顕微鏡所見では, 細胞質にカテコールアミン分泌顆粒が多数認められた。

術前に穿刺吸引細胞診が施行された副腎褐色細胞腫は本邦ではまれで, 本症例では他の腫瘍の穿刺吸引細胞診における鑑別診断や, 他疾患の精査時に偶然採取された場合の診断に役立つ所見が得られ, 貴重な症例と考えられた。

Key words: Adrenal gland—Aspiration cytology—Pheochromocytoma

I. はじめに

褐色細胞腫は主に副腎に発生する比較的にまれな腫瘍で, 形態学的診断にはクロム親和性の証明, 免疫組織化学的検索および電子顕微鏡による神経分泌顆粒の確

認が行われている。発生する腫瘍の解剖学的位置のため, 術前にこれらの検索を行うことは困難で, 従来は臨床所見, 画像診断および生化学的に診断が行われていた。しかし, 最近では深部臓器の腫瘍に穿刺吸引細胞診が試みられ, 有用な方法とされている^{1,2)}。今回, われわれは術前に穿刺吸引細胞診が施行された副腎褐色細胞腫の1例を経験したので, 摘出腫瘍からの穿刺吸引細胞診の所見, 免疫組織化学的検索および電子顕微鏡的所見を加えて報告する。

II. 症 例

患 者: 54歳, 女性
主 訴: 右季肋部痛

An aspiration cytology case of pheochromocytoma

Yukisato KITAMURA¹⁾, M.D., Makoto MOTO¹⁾, M.D., Masako KATO¹⁾, M.D., Keiichi ICHIHARA¹⁾, M.D., Nagahisa TONOMOTO²⁾, M.D., Takafumi HAMASAKI²⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 683 鳥取県米子市西町86 鳥取大学医学部第2病理学教室 北村幸郷

平成5年10月15日受付

平成6年4月22日受理

既往歴：高血圧，糖尿病

現病歴：数年来高血圧および糖尿病にて加療中であった。1992年4月22日，右季肋部痛をきたし境港済生会病院を受診した。発作性高血圧（200/130 mmHg），血中および尿中カテコールアミンの高値が認められ，また画像診断で肝から右腎にかけての巨大腫瘍が発見された。その他の部位には腫瘍は認められず，同年7月13日に穿刺吸引細胞診が施行され，褐色細胞腫が強く疑われたが，確定診断にはいたらなかった。同年7月20日に鳥取大学第2外科に転科，摘出術が施行され，同年9月23日に退院となり現在経過観察中である。

検査所見：一般検査では尿糖および尿蛋白が陽性で，生化学検査においても空腹時血糖値が最高194

mg/dlであったが，術後にはいずれも正常化した。内分泌検査では，血中，尿中のアドレナリン，ノルアドレナリン，ドーパミンおよび尿中のVMA，HVAが高値であったが術後にはほぼ正常化した（表1）。その他の内分泌検査には異常を認めなかった。

手術所見：腫瘍は右副腎に一致して存在し，大きさは15×14×8 cm，重さは1250 gで被膜を有し，断面には出血，壊死と嚢胞変性が認められた（写真1）。

細胞所見：パパニコロー染色による術前の穿刺吸引細胞診では壊死性の背景に大小不同を示す核と豊かな胞体を持った腫瘍細胞が孤立性ないし弱い結合性を示す小集団として出現していた（写真2 a, b）。また一

表 1 検査所見

一 般 検 査：尿糖(+)，尿蛋白(+)（いずれも術後正常化）			
血 液 検 査：異常なし			
生化学検査：空腹時血糖値 最高194 mg/dl（術後正常化）			
内分泌検査：			
		(術前)	(術後)
アドレナリン	血中	17.1 ng/ml	0.007 ng/ml
	尿中	141.1 μg/day	7.00 μg/day
ノルアドレナリン	血中	33.5 ng/ml	0.145 ng/ml
	尿中	763.4 μg/day	18.5 μg/day
ドーパミン	血中	34.25 ng/ml	0.003 ng/ml
	尿中	235.0 μg/day	155.8 μg/day
VMA	尿中	86.1 mg/day	
HVA	尿中	10.3 mg/day	

写真1 摘出腫瘍標本の肉眼像（ホルマリン固定後）。15×14×8 cm，1250 gで，断面には出血，壊死および嚢胞変性が認められる

写真2 術前穿刺吸引細胞診所見。壊死性背景に大小不同を示す核と豊かな胞体を持った腫瘍細胞が小集団として出現している（Pap.染色，a：×10，b：×40）

写真 3 摘出腫瘍の穿刺吸引細胞診所見. 大小不同を示す類円形の核を持ち胞体の豊かな腫瘍細胞が弱い細胞間結合を示して大部分平面的に配列し, 一部では重積性を示している. 免疫染色では chromogranin A が陽性であった (Pap. 染色, a: $\times 10$, b: $\times 40$, ABC 法, c: $\times 40$)

写真 4 a: 摘出腫瘍の組織像. 腫瘍細胞が血管に富んだ広狭さまざまな結合組織により分葉され, いわゆる胞巣状配列を示し, 胞巣周囲には紡錘形の支持細胞が認められる (H-E 染色, $\times 10$)
b: クロム反応では, 淡黄色から茶褐色に染色される顆粒が細胞質に認められた ($\times 10$)

部には多核細胞が認められた.

摘出腫瘍の穿刺吸引細胞診では, 大小不同を示す類円形の核をもち, 胞体の豊かな腫瘍細胞が弱い細胞間結合を示して認められ, 大部分平面的であるが一部に重積性を伴っていた. また, ABC 法による免疫染色では chromogranin A が陽性であった (写真 3 a, b, c).

組織所見: Hematoxylin-Eosin 染色では, 大小不同を示す小型の核を持ち, 胞体の豊かな腫瘍細胞が血

管に富んだ広狭さまざまな結合組織により分葉され, いわゆる胞巣状配列を示していた. 胞巣周囲には紡錘形の支持細胞が認められた (写真 4 a). また重クロム酸カリウム固定により, 淡黄色から茶褐色に染色される顆粒が細胞質に認められ, クロム反応陽性であった (写真 4 b).

免疫組織化学的所見: パラフィン切片での ABC 法における免疫染色では, chromogranin A, NSE が腫瘍細胞に陽性で, S-100 蛋白は胞巣周囲の支持細胞に

写真5 免疫組織化学. 腫瘍細胞には chromogranin A 陽性 (a), NSE 陽性 (b), 腫瘍細胞周囲の支持細胞には S-100 蛋白が陽性 (c) である (a, b: $\times 10$, c: $\times 40$)

写真6 電子顕微鏡所見. 細胞質内には電子密度の高い神経分泌顆粒が多数認められる (a: $\times 20000$, b: $\times 40000$)

陽性であった (写真5 a, b, c).

電子顕微鏡所見: ホルマリン固定材料からのもどし電顕では, 細胞質に電子密度の高い 100 nm から 300 nm の神経分泌顆粒が多数認められ, その形状は円形, 楕円形およびコマ型で, 主にノルアドレナリン分泌顆粒が認められた (写真6).

III. 考 察

副腎の腫瘍はその解剖学的位置のため術前の組織学的検索が困難で, 特に右側では隣接臓器および血管, 神経が密接している. したがって, 巨大な腫瘍の場合には腫瘍の発生部位の特定が困難な場合がある. 褐色

細胞腫の細胞所見に関しては捺印細胞診ですでにいくつかの報告^{2,4)}がなされており、その所見は表2に示すごとくであるが、本邦で術前に穿刺吸引細胞診を施行した症例はまれである。本症例では大小不同を示す類円形の核を持ち、胞体の豊かな腫瘍細胞が弱い細胞間結合を示して大部分平面的に認められ、また一部には多核細胞を伴っており、捺印細胞診の所見(表2)とよく一致している。したがって、これらの細胞所見を用いて、穿刺吸引細胞診においても褐色細胞腫の診断は可能であると考えられる。本例では術前の穿刺吸引細胞診で本腫瘍を強く疑う所見が認められ、またそれと対比するため摘出腫瘍に穿刺吸引細胞診を施行し術前の所見と比較した。基本的な細胞所見はいずれも同様で、術前では壊死物質および血液が多量に採取され細胞成分が比較的少なく、肉眼所見で認められるような出血、壊死および嚢胞変性の部分から採取されたと考えられる。摘出標本においては主に充実性の部から採取され、腫瘍細胞成分が多く認められた。採取部位による随伴所見の変化には多少の注意が必要と考えられるが、基本的な腫瘍細胞所見はいずれも同様であった。

副腎褐色細胞腫の穿刺吸引細胞診は施行時に高血圧発作を伴うことがあり、慎重を要するが、今回の症例では特に発作などの問題は起こらなかった。また、欧米では副腎褐色細胞腫の穿刺吸引細胞診が施行され¹⁾、その際の鑑別診断として、Nguyenらは以下のように報告³⁾している。肝細胞癌では細胞境界が褐色細胞腫よりも明瞭で、特に高分化型の場合は細胞の大小不同が乏しく細胞質が豊富であり、また、低分化な肝細胞癌では核小体が比較的明瞭である。腎細胞癌の明細胞型は細胞および核異型に乏しく、顆粒細胞型では細胞質に顆粒が認められ、低分化な腎細胞癌では褐色細胞腫より著しい異型が認められる。また、悪性黒色腫はメラニン顆粒を持つ類上皮型の細胞と紡錘形細胞が混在して認められる。さらに副腎皮質腫瘍には細胞質に脂肪滴がしばしば認められ、鑑別の手がかりとして有用であるが、いずれにしても神経分泌顆粒を確認することが確実であるとしている。本症例では、細胞診材料でのABC法による免疫染色でchromogranin Aが陽性であり、穿刺吸引細胞診における免疫染色は鑑別診断に有用と考えられた。

本腫瘍の組織所見は従来の報告⁵⁾に認められるような定型的な像であり、クロム親和性細胞も多数認められた。また、免疫組織化学的検索では、Lloydら⁶⁾は

表2 褐色細胞腫の細胞診所見

細胞所見:	細胞の辺縁は不明瞭で、多彩な形状を示す。腫瘍細胞が疎な細胞間結合を示して比較的平面的に認められる。
核所見:	核は偏在、核縁は平滑で、大小不同を示す。円形ないし楕円形で、クロマチンは細顆粒状である。
核小体:	類円形、1～多数
その他:	多核細胞、核内空泡、相互封入

26例の褐色細胞腫すべてにNSEが陽性であるとし、Kimuraら⁷⁾は36例においてすべてchromogranin Aが陽性、またSchroderら⁸⁾は良性の褐色細胞腫の支持細胞にはS-100蛋白が陽性であると報告している。本症例ではNSEおよびchromogranin Aが腫瘍細胞に陽性で、胞巣周囲の支持組織にはS-100蛋白が陽性であり、これらの報告とよく一致していた。また、褐色細胞腫は電子顕微鏡の所見が診断に必要とされ⁵⁾、細胞質内の神経分泌顆粒の確認が必要である。本症例は細胞質内に主として円形、楕円形ないしコマ型の電子密度の高いノルアドレナリン分泌顆粒が認められた。

褐色細胞腫の悪性度の判定は困難であるが、木村ら^{9,10)}によると、次のような所見が悪性の性格を示唆するとしている。1) 腫瘍細胞が小型で多形性が乏しい。2) 細胞密度が高い。3) 胞巣の中心部に細胞崩壊を伴った壊死組織が認められる。4) 核分裂像がしばしば認められる。5) 血管を中心とする偽ロゼット様配列を示す。6) 周囲の脂肪組織への浸潤が認められる。7) 電顕でカテコールアミン顆粒が少ない。本症例はこれらのいずれにも該当せず、良性と考えられた。

以上、副腎褐色細胞腫の1例を報告した。本邦では術前の穿刺吸引細胞診が施行された症例はまれで、慎重に穿刺吸引細胞診を施行すれば組織学的診断には非常に有用であり、また、本症例では他の腫瘍の穿刺吸引細胞診における鑑別診断や、他疾患の精査時に偶然採取された場合の診断に有用な所見が得られ、貴重な症例と考えられた。

Summary

A case of pheochromocytoma arising from the right adrenal gland, examined cytologically, immunohistochemically and electron microscopically, is presented.

A 54-year-old woman came to the hospital because of right hypochondrial pain. Radiological examination

revealed a large tumor under the liver, and laboratory data showed a high concentration of catecholamines in the blood serum.

Cytological features of fine needle aspiration cytology from the tumor, both before and after the operation, showed that the tumor cells had round or oval nuclei and were rich in cytoplasm, forming plane cell clusters with dyshesiveness. Histologically the tumor showed the typical appearance of a pheochromocytoma with no evidence of malignancy. Immunohistochemical findings showed that chromogranin A and neuron specific enolase were positive in the cytoplasm of the tumor cells and that the sustentacular cells around the tumor cell nests were positive for S-100 protein. Electron microscopic examination revealed numerous neurosecretory granules in the cytoplasm of the tumor cells.

Fine needle aspiration cytology of a pheochromocytoma is rare in Japan. It is thought to be useful for the histological differential diagnosis of adrenal tumors located deep in the body.

文 献

- 1) Wadih, G.E., et al. : Fine-needle aspiration cytology of the adrenal gland, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 116 : 841~846, 1992.
- 2) 山田 喬・他 : 神経芽細胞腫, 褐色細胞腫およびその近縁腫瘍の剥離細胞像, *日臨細胞誌*, 25 : 20~31, 1986.
- 3) Nguyen, G.K. : Cytopathologic aspects of adrenal pheochromocytoma in a fine needle aspiration biopsy : a case report, *Acta Cytologica*, 26 : 354~358, 1982.
- 4) 岩 信造・他 : 副腎褐色細胞腫の細胞診, *日臨細胞誌*, 28 : 438~443, 1989.
- 5) Medeiros, L.J., et al. : Adrenal pheochromocytoma : A clinicopathologic review of 60 cases, *Human Pathology*, 16 : 580~589, 1985.
- 6) Lloyd, R.V., et al. : An immunohistochemical study of pheochromocytomas, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 108 : 541~544, 1984.
- 7) Kimura, N., et al. : Immunohistochemical study of chromogranin in 100 cases of pheochromocytoma, carotid body tumor, medullary thyroid carcinoma and carcinoid tumour, *Virchows Archiv A Pathol. Anat.*, 413 : 33~38, 1988.
- 8) Schroder, H.D., Johannsen, L. : Demonstration of S-100 protein in sustentacular cells of pheochromocytomas and paragangliomas, *Histopathology*, 10 : 1023~1033, 1986.
- 9) 木村伯子 : 褐色細胞腫, *病理と臨床*, 9(臨時増刊号) : 143, 1991.
- 10) 木村伯子, 笹野伸昭 : 副腎髄質・傍神経節, 肥大・過形成・腫瘍, *現代病理学体系 17 B*, pp. 273~304, 中山書店, 東京, 1991.