症 例

心嚢液穿刺細胞診で診断し得た心外膜悪性中皮腫の1剖検例

——細胞像を中心にして——

市立伊丹病院病理¹⁾, 同 内科²⁾, 大阪医科大学付属病院病理³⁾辻 求¹⁾ 堀岡 良康¹⁾ 柴本 茂樹²⁾ 作山 欽次²⁾森川 政夫³⁾

心嚢液穿刺細胞診で診断し得たまれな心外膜悪性中皮腫の1剖検例を報告する。患者は58歳, 男性。1ヵ月余り続く咳嗽と下肢浮腫で入院。胸部CTで心外膜に沿う腫瘍陰影と心嚢液の貯瘤を認めた。心嚢液は血性で, リバルタ反応陽性, CEA値は13.0 ng/ml (血中では3.5 ng/ml) と高値を示した。心嚢液穿刺細胞診では, パパニコロー染色で少数の単核や多核の核異型を示す中皮細胞を認め, 全周性あるいは部分性に長い微絨毛がみられた。これらの細胞の細胞質内や微絨毛, また標本の背景の粘液はアルシアンブルー染色で陽性を示し, ヒアルロニダーゼ消化試験で消化された。以上より, 心外膜悪性中皮腫と診断。入院後, 心嚢液の持続排液などで心不全の改善に努めたが5ヵ月後に死亡。剖検では心臓の重量は1,900 g と増加し, 悪性中皮腫は心臓全体を取り囲み, 一部心筋内へ直接浸潤していた。他臓器への転移はみられなかった。組織像はmixed typeで, 免疫組織化学ではPKK 1は腺管形成細胞や肉腫様細胞に陽性を示し, CEAは腺管形成細胞のみに弱陽性を示した。

Key words : Pericardial mesothelioma——Cytology——Secretory mucus——Microvilli

I. はじめに

悪性中皮腫の80%以上は胸膜や腹膜に発生し, 心外膜にはまれにしかみられない。一方, 原発性心臓腫瘍の4分の1は悪性腫瘍で, 血管肉腫が最も多く, 横紋筋肉腫, 悪性中皮腫が続く¹⁾。鳥居ら²⁾によると心

Pericardial mesothelioma : An autopsy case diagnosed by cytology of the pericardial effusions

Motomu TSUJI¹⁾, M.D., Yoshiyasu HORIOKA¹⁾, C.T., I.A.C., Shigeki SHIBAMOTO²⁾, M.D., Kinji SAKUYAMA²⁾, M.D., Masao MORIKAWA³⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾Departments of Pathology, ²⁾Internal Medicine, Itami City Hospital.

³⁾Department of Pathology, Osaka Medical College Hospital

論文別刷請求先 ☎ 664 兵庫県伊丹市昆陽池1の100 市立伊丹病院病理 辻 求

平成6年6月22日受付

平成6年10月28日受理

外膜悪性中皮腫の報告例は本邦では1915年に最初に発表されてから, 1989年まで文献上52例を認める。報告例は画像診断の発達とともに増える傾向にある。しかし, 生前に診断し得たのは52例中わずか9例(17%)で, 細胞診で診断し細胞像を中心に記載した論文はほとんどみられない³⁾。中皮腫の組織像はsarcomatoid, adenocarcinoma like (epithelial), それらのmixed typeに分類される。今回, われわれは心外膜原発のmixed typeの悪性中皮腫を経験したので, その細胞像を中心に報告し文献的考察を行った。

II. 症 例

患 者 : 58歳, 男性

主 訴 : 咳嗽, 下肢浮腫

既往歴 : 43歳時に胃潰瘍, 49歳時より糖尿病にてインスリン療法を開始。

写真1 胸部CT図。心臓周囲に腫瘍陰影がみられ、心嚢液や胸水の貯留が認められる

写真2 心嚢液穿刺細胞像。粘液がみられ、リンパ球の他に大型の孤立性に出現している中皮細胞をみる。核は偏在し不整形で、クロマチンは増量している。細胞質縁には微絨毛がみられる (Pap. 染色, 対物×40)

写真3 心嚢液穿刺細胞像。a: 多核の中皮細胞で全周性に微絨毛を有している。良性的中皮細胞との鑑別が困難と思われる。b: 腫瘍細胞は大型で、核は偏在し核小体を認め、長い微絨毛を部分的に認める (Pap. 染色, 対物×100)

写真4 心嚢液穿刺細胞像。a: 背景の粘液、腫瘍細胞の細胞質や微絨毛はアルシアンブルー染色に陽性を示す。b: 腫瘍細胞の全周性に微絨毛をみるが、部分的に長い微絨毛を認める。細胞質の縁や長い微絨毛はアルシアンブルー染色に陽性を示している (アルシアンブルー染色, 対物×100)

現病歴: 1993年1月下旬頃より、咳嗽、喀痰がでるようになった。2月になると労作時の動悸、息切れが出現し、下肢浮腫、嘔気を認め、3月3日市立伊丹病院に入院。アスベストの吸引歴なし。

現 症: 入院時の血圧164/120 mmHg, 脈拍96/分, 貧血, 黄疸なし。心音清, 両下肺野に湿性ラ音を聴取。腹部は軟, 平坦。神経学的所見は異常なし。

入院時検査: 血液検査では、血沈42 mm/h, 血糖152 mg/dl, HbA1c 7.9%, CRP 4.4 mg/dl。尿検査では蛋白(+)、糖(-)。胸部X線ではCTR 65%と心陰影の拡張を認めた。心電図では正常洞調律だが、全誘導で低電位差を認めた。胸部CT(写真1)では心臓を取り囲むように心外膜に沿って腫瘍陰影をみ、心嚢液や両側に胸水の貯留を認めた。Gaシンチでは心外膜全体に強い集積像を認めた。心嚢液は血性でリ

バルタ反応は陽性。心嚢液CEA値は13.0 ng/mlと上昇(血中CEA値は3.5 ng/mlであった)。

心嚢液細胞所見: ヘパリン添加スピッツに入れられた約10 mlの心嚢液が細胞診検査に用いられ、パパンニコロー染色, PAS染色, アルシアンブルー染色およびそのヒアルロニダーゼ消化試験が行われた。パパンニコロー染色(写真2, 3)では粘液を背景にして、リンパ球や組織球に混じって、やや大型の細胞質の比較的豊富な中皮細胞が小集団および孤立性に出現していた。核を2, 3個あるいは10数個有している多核中皮細胞もみられた。これら細胞の中には反応性中皮細胞と区別がつかないものもあったが、核クロマチンは

写真5 心臓の断面像。心外膜に沿って黄白色調の腫瘍がみられる。

写真7 腫瘍の組織像。a: コロイド鉄染色。腺腔内の粘液や腺腔形成細胞の腺腔に面した細胞質は陽性を示している。b: コロイド鉄染色ヒアルロニダーゼ消化試験。コロイド鉄染色陽性粘液はヒアルロニダーゼで消化されている (対物×20)

増量し、核辺縁は不整形を示し明らかに腫瘍性と思われる細胞もみられた。そして、これらの細胞の半数以上に細胞質辺縁に微絨毛を認め、多核で全周性に微絨毛を有する細胞 (写真3a) や、長い微絨毛を部分性に有する細胞 (写真3b) がみられた。アルシアンブルー染色 (写真4) では背景の粘液やこれらの細胞の細胞質や微絨毛が染色され、ヒアルロニダーゼ消化試験で消化された。PAS染色では一部の細胞の細胞質が陽性で、ジアスターゼ消化試験で消化された。

入院後経過: 入院後、心嚢ドレナージにて心嚢液を持続的に2,340 ml 排液するも、腫瘍のために心臓の拡張は著明に制限され constrictive state であった。手術を考慮するも同意が得られず、心不全は徐々に悪化し8月2日死亡。

病理解剖所見: 心臓の重量は1,900 g と著明に増加

写真6 腫瘍の組織像。左半分には紡錘型よりなる腫瘍細胞を、右半分には腺管を形成する腫瘍細胞をみる (H-E染色, 対物×20)

表1 組織標本における免疫染色のまとめ

抗体	腺管形成細胞	肉腫様細胞
PKK 1	(+)	(+)
CEA	(+)	(-)
EMA	(-)	(-)
S-100	(-)	(-)
GFAP	(-)	(-)
α -SM アクチン	(-)	(±)

(+)は陽性, (-)は陰性, (±)は一部の細胞で陽性を示す

し、腫瘍は心臓全体を取り囲んでいた。水平断を入れると、心外膜に沿って幅2~5 cmの黄白色調の腫瘍が心臓外側に沿ってみられ、一部心筋内に浸潤していた (写真5)。他の臓器には腫瘍はみられず、胸膜や腹膜にも異常はなかった。また、リンパ節の腫大も認めなかった。

組織学的には腫瘍は腺管形成を示す部分と、紡錘型細胞よりなる肉腫様部分からなりたっていた (写真6)。コロイド鉄染色では腺管を形成する腫瘍細胞の管腔面に近い細胞質や、管腔内の粘液が陽性を示し (写真7a)、ヒアルロニダーゼ消化試験で染色性は低下した (写真7b)。PAS染色では一部の腫瘍細胞の細胞質は顆粒状に陽性を示し、ジアスターゼで消化された。ABC法による免疫染色では PKK 1 (低分子ケラチン) は腺管形成部分と肉腫様部分の両者の腫瘍細胞で陽性を示した。CEA は腺管形成部分の腫瘍細胞で弱陽性を示し、肉腫様部分の細胞で陰性であった。EMA は両方とも陰性であった。免疫染色の結果を表1にまとめた (抗体はDako, Kyotoより購入)。

III. 考 察

本例は胸部 CT や心エコー図などの画像より、心外膜原発悪性中皮腫が疑われた。そして、心嚢液穿刺細胞診で核異型を示す中皮細胞がみられ、アルシアンブルー染色で細胞質や微絨毛、また背景の粘液が染色され、ヒアルロニダーゼで消化されたことから悪性中皮腫と診断した。さらに、そのことは剖検によって確かめられた。

本例の心嚢液穿刺細胞診における細胞像の特徴は、核異型が乏しく反応性中皮腫と鑑別困難な細胞から明らかに核異型を示す中皮細胞までみられ、これらの細胞の全周性あるいは部分性に微絨毛が認められたことである。剖検時の組織を高倍率で注意深く観察すると、腺腔を形成する細胞では腺腔面に微絨毛を散見し、腺腔内に剥離した細胞の一部ではほぼ全周性に微絨毛がみられた。したがって、心嚢液穿刺細胞診でみられた細胞は、組織標本の腺管形成細胞あるいは孤立性に剥離した細胞に対応すると思われる。なお、肉腫様部分の紡錘型細胞は心嚢液穿刺細胞診標本ではみられなかった。

悪性中皮腫の細胞診断は、悪性中皮腫細胞と反応性や良性中皮腫細胞、また腺癌細胞との鑑別が問題となる。反応性や良性中皮腫細胞との鑑別は 1) 核の形態、2) 核の位置、3) 核小体の有無、大きさ、4) 細胞の配列の在り方などからなされる。悪性中皮腫細胞は反応性や良性中皮腫細胞に比べて、核はクロマチンに富み、核辺縁にはくびれなどの不整がみられ、偏在する傾向を示す。核小体は大型で、2~3 個みられることもある。反応性や良性中皮腫細胞では均一な核異型のない細胞集団がシート状配列を示す。良性中皮腫では乳頭状配列を示す場合もある⁴⁾。悪性中皮腫の組織が adenocarcinoma like の場合は、核異型を呈する細胞が上皮性結合を示す細胞集団としてみられることが多く、sarcomatoid の場合は紡錘型の細胞が孤立性あるいは疎な結合性を示す細胞集団としてみられる^{4,5)}。

悪性中皮腫細胞と腺癌細胞との鑑別点は今までいくつか記載されてきた^{4~9)}。悪性中皮腫細胞は腺癌細胞に比べて、1) 細胞質が豊富で厚くライトグリーンに濃染する。2) 細胞質内にアルシアンブルー陽性のヒアルロン酸を含む。3) PAS 陽性のグリコーゲン顆粒を含むことがある。4) 細胞集団の中心に collagen

core を認めることがある。5) 正常から明らかな核異型を示す中皮細胞までさまざまな細胞が標本の中にみられる。6) 免疫組織化学では CEA や Leu-M 1 (CD 15) や B 72.3 に陰性などである。

さらに、われわれは標本の背景にも注意を払った。パパニコロー染色で目立たなかった粘液は、アルシアンブルー染色で青色を呈し、ヒアルロニダーゼ消化試験で消化された。次に、本例では全周性や部分性にアルシアンブルー染色陽性の微絨毛を有する細胞がみられたことである。悪性中皮腫の細胞診に関する多くの報告があるにもかかわらず、微絨毛について記載した論文は見当たらない。電顕の観察から、中皮細胞の特徴の一つとして長い分枝状の微絨毛の存在がある。そして、分化度の低い中皮腫では微絨毛は消失してしまうが、分化度の高い中皮腫では微絨毛が保持されている^{10,11)}。光顕では正常の中皮細胞でも微絨毛が常にみられるとは限らないが、微絨毛の確認はその細胞の起源を知るうえで貴重な手掛かりになる。なお、卵巣漿液細胞性腺癌を初めとする癌細胞にみられる微絨毛は、部分性にみられることがあるが全周性に出現することはないとされている¹²⁾。

以上より、上記の 1)~6) の所見や、さらに 7) として標本の背景にヒアルロン酸を含む粘液が存在すること、8) としてさまざまな程度の微絨毛がみられることなど、1) から 8) の項目を総合して判断することにより、組織で腺管形成を含む悪性中皮腫の診断は細胞診で可能になるとと思われる。

悪性中皮腫の組織標本を用いた免疫組織化学は多数報告されている^{13~15)}。通常、CEA や Leu-M 1 に、また腫瘍細胞分泌蛋白の抗体である B 72.3 に悪性中皮腫細胞は陰性で、肺癌や卵巣癌細胞は陽性を示す。しかし、CEA や Leu-M 1 に陽性の悪性中皮腫の例も報告されている¹⁴⁾。本例も心嚢液の CEA 値は高値を示し、腺腔を形成する細胞は CEA に陽性を示した。本例の心嚢液穿刺細胞診では細胞数が少なかったので、解剖時の組織の捺印標本を用いて PKK 1 と CEA の免疫染色を行った。PKK 1 は組織と同様に腫瘍細胞の細胞質によく染まった。CEA は一部の細胞に明らかに陽性で、背景の粘液にも染まった。

IV. おわりに

悪性中皮腫は組織診断でも困難な場合がある。たとえば、adenocarcinoma like の例では腺癌と、sar-

comatoid type では spindle cell type の肉腫との鑑別が必要である。本例は腺管形成優位の mixed type で比較的組織診断の容易な例であった。通常, mixed type の穿刺細胞診では肉腫様細胞と腺癌様細胞の両者がみられることが特徴とされている³⁾。しかし, 本例では肉腫様細胞はみられず, 異型の乏しい中皮細胞から明らかに異型を示す中皮細胞までさまざまな中皮細胞がみられ, これらの細胞に全周性あるいは部分性に微絨毛を認めたことが特徴である。また, これらの細胞の細胞質や微絨毛, 標本の背景の粘液にヒアルロン酸が認められたことから悪性中皮腫と診断し得たので報告した。

なお, 本例を第35回日本臨床細胞学会総会(1994年, 松江)において発表した。

Summary

An autopsy case of pericardial mesothelioma diagnosed by cytological examination of the pericardial effusion is reported. A 58-year-old man was admitted because of a month-long history of cough and edema of his lower legs. Computed tomography of the chest showed an abnormal shadow along the pericardium and massive pericardial effusion. The pericardial effusion was bloody, and positive for Rivalta's reaction. The CEA level of the effusion was elevated to 13.0 ng/ml. Cytological examination of the effusion revealed mesothelial cells with one or a few nuclei, occasionally multinucleated, and nuclear atypia. These cells possessed microvilli over all or part of their surface. Alcian-blue-positive mucus, which was digested by hyaluronidase, was seen in the cytoplasm and microvilli of the cells, and in the background of the specimen. Thus, a diagnosis of pericardial malignant mesothelioma was made. The patient died of cardiac failure after a 5-month hospital stay. An autopsy was performed. The heart weighed 1900 g. The mesothelioma was restricted to the pericardium and the myocardium. There were no metastases. Histologically, the mesothelioma was the mixed type. On immunoperoxidase staining, PKK 1 was positive in both gland-forming cells and sarcomatoid cells, whereas CEA was positive in gland-forming cells, but not in sarcomatoid cells.

文 献

- 1) McAllister, H.A.: Primary tumors of the heart and pericardium, *Pathol. Ann.*, 14: 325~355, 1979.
- 2) 鳥居尚志・他: 悪性胸膜中皮腫が疑われた心外膜原発性中皮腫, 呼吸と循環, 37: 1027~1032, 1989.
- 3) 高山泰雄・他: 心のうに原発した mesothelioma の1剖検例—細胞診の診断的価値について—, 日循学会誌 44(Supple III): 466, 1980.
- 4) Tao, L-C.: The cytopathology of mesothelioma, *Acta Cytol.*, 23(3): 209~213, 1979.
- 5) Tao, L-C.: Aspiration biopsy cytology of mesothelioma, *Diag. Cytopathol.*, 5(1): 14~21, 1989.
- 6) Triol, J.H., Conston, A.S., Chandler, S.V.: Malignant mesothelioma. Cytopathology of 75 cases seen in a New Jersey Community Hospital, *Acta Cytol.*, 28(1): 37~45, 1984.
- 7) Delahaye, M., et al.: Cytopathology of malignant mesothelioma. Reappraisal of the diagnostic value of collagen cores, *Cytopathology*, 1: 137~145, 1990.
- 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) DiBonito, L., et al.: Cytopathology of malignant mesothelioma: A study of its patterns and histological bases, *Diag. Cytopathol.*, 9(1): 25~31, 1992.
- 10) Weidner, N.: Malignant mesothelioma of peritoneum, *Ultrastruct Pathol.*, 15: 515~520, 1990.
- 11) Suzuki, Y., Chung, J., Kannerstein, M.: Ultrastructure of human malignant diffuse mesothelioma, *Am. J. Pathol.*, 85: 241~262, 1976.
- 12) 病理技術マニュアル6. 細胞診その技術, 4章. 体腔液の細胞診. 卵巣癌, p 310~313, 日本病理学会編, 1981.
- 13) Warnock, M.L., Stolloff, A., Thor, A.: Differentiation of adenocarcinoma of the lung from mesothelioma. Periodic acid-schiff, monoclonal antibodies B 72.3, and Leu M 1, *Am. J. Pathol.*, 133(1): 30~38, 1988.
- 14) Brown, R.W., et al.: Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma, *Hum. Pathol.*, 24(4): 347~354, 1993.
- 15) Ordóñez, N.G.: The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. Differentiation of mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 13(4): 276~291, 1989.