症 例

術後9年で遠隔転移を示した副腎原発悪性
褐色細胞腫の1例熊本大学医学部病理学第2講座¹⁾, 同 病院病理部²⁾, 熊本大学医療技術短期大学部³⁾中川 雄伸¹⁾ 竹屋 元裕¹⁾ 徳永 英博²⁾ 川村 房代³⁾森本久美子³⁾ 原口佐千代¹⁾ 高橋 潔¹⁾

褐色細胞腫の細胞像に関してはこれまでにいくつかの報告をみるが、その悪性例についてはほとんど記されていない。今回われわれは、悪性褐色細胞腫の1例検例を経験し、転移巣の捺印細胞診を行うとともに、病理組織学的、免疫組織化学的および電子顕微鏡の検索を加えて良性のものと比較検討したので報告する。

症例は43歳のSipple症候群の女性で、9年前に両側副腎の褐色細胞腫の摘出術を受け、4年前に、髄様癌で甲状腺全摘術を施行されている。剖検時の両肺と肝の転移巣の捺印細胞診では、壊死を背景に小型でN/Cの高い腫瘍細胞が主体を占め、一部に核形不整の著しい多核巨細胞が混在しており、核分裂像が頻繁にみられた。組織所見は、小型類円形の腫瘍細胞が充実性胞巣 (Zellballen) を形成し、その中心部には壊死が認められた。

褐色細胞腫は良性のものでもしばしば多形性にとみ細胞異型がみられ、被膜への浸潤や血管内侵入像もみられることがまれではないので組織学的に良・悪性の診断を下すのは困難とされている。しかし、本症例の細胞像とこれまでに報告されている良性例のものとを比較検討すると、本症例では、① 背景に壊死の出現、② 小型でN/C比の高い腫瘍細胞が主体を占める、③ 核分裂像が頻繁にみられるなどの特徴が観察され、これらの所見は、良・悪性を鑑別するうえで役立つものと考えられた。

Key words : Malignant adrenal pheochromocytoma—Distant metastasis—Morphology
—Case report

I. はじめに

A case of malignant adrenal pheochromocytoma with distant metastasis nine years after adrenalectomy

Takenobu NAKAGAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Motohiro TAKEYA¹⁾, M.D., Hidehiro TOKUNAGA²⁾, C.T., I.A.C., Husayo KAWAMURA³⁾, M.T., Kumiko MORIMOTO³⁾, M.T., Sachiyo HARAGUCHI¹⁾, M.T., Kiyoshi TAKAHASHI¹⁾, M.D.

¹⁾Second Department of Pathology, ²⁾Department of Surgical Pathology, Kumamoto University School of Medicine

³⁾Kumamoto University College of Medical Science

論文別刷請求先 ☎ 860 熊本市本荘2の2の1 熊本大学医学部病理学第2講座 中川雄伸

平成8年2月29日受付

平成8年4月12日受理

褐色細胞腫は neural crest 由来の腫瘍であり catecholamine (CA) を産生し、APUDoma の一つとしても知られている。そのほとんどは良性であり悪性例は全体の約 10% とまれである。今回われわれは、剖検にて悪性褐色細胞腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：43 歳，女性

家族歴：図 1 に示す

既往歴：15 歳で虫垂炎の手術，22 歳時より頭痛，動悸にて近医受診。

現病歴：34 歳時に発作性高血圧（平均 225/135 mmHg）となり，血中・尿中 CA と尿中 vanillyl mandelic acid (VMA) が高値を示し（表 1），両側性の副腎原発褐色細胞腫の診断で摘出術が施行された。39 歳時に calcitonin が 614.7 pg/ml，CEA が 4.1 ng/ml と高値を示し，エコーにて両葉甲状腺に小結節がみられ，髄様癌の診断で甲状腺全摘術を受けた。腫瘍の大きさは，右葉で 10×8×7 mm であり，左葉では

□：男 ■：甲状腺髄様癌
○：女 ●：褐色細胞腫

図 1 家系図

1～2 mm のものが数個存在した。またリンパ節転移は認められなかった。術後の calcitonin と CEA の値はそれぞれ 45.9 pg/ml，1.5 ng/ml となり，その後は正常範囲内にとどまった。40 歳時に再び CA と VMA が異常高値となり（表 1），¹³¹I-metaiodobenzylguanidine によるシンチグラフィにて両肺に強い集積がみられた。また腹部 CT にて肝に腫瘍が確認され，悪性褐色細胞腫の転移と診断されて化学療法を受けていたが呼吸困難が出現し，永眠された。

副腎の手術所見および組織所見：重さが右 660 g，左 41.5 g の腫瘍で薄い被膜に被覆されており剖面は易出血性であった。両側副腎ともほぼ同様の組織所見であり，好塩基性から好酸性顆粒状の豊かな胞体をもつ多稜形の腫瘍細胞が充実性胞巣（Zellballen）を形成しており（写真 1），核の大小不同はあるものの N/C 比は高くなく，核分裂像や壊死は認められなかった。一部に核内封入体（写真 2 a）と胞体内に好酸性の硝子滴（写真 2 b）がみられ，腫瘍の表面には圧迫された副腎皮質が残存しており，良性の副腎原発褐

表 1 内分泌検査所見

	術前	術後	再発時
血中濃度			
NE (pg/ml)	625.3	183.1	1671.2
E (pg/ml)	83.8	52.5	353.1
尿中排泄量			
NE (μg/day)	72.5	32.5	95.7
E (μg/day)	11.9	7.4	22.4
VMA (mg/day)	61.5	4.2	34.9

NE : Norepinephrine E : Epinephrine

VMA : Vanillyl mandelic acid

写真 1 副腎の摘出腫瘍の組織像。充実性胞巣構造がみられる（H-E 染色，対物×10）

写真 2 原発巣の組織像。a：核内細胞質封入体，b：細胞質内硝子滴（H-E 染色，対物×40）

写真3 転移巣の肉眼像 (肺, ホルマリン固定後), 5~10 mm の多発結節がみられる

写真5 転移巣の捺印細胞像 (肺). a: 核分裂像, b: 相互封入像 (Pap. 染色, 対物×40)

色細胞腫と診断された。Grimerius 染色は陽性で、PAS 染色は陰性 (硝子滴は陽性) であった。

剖検時の肉眼所見: 両肺, 肝, 第4腰椎, 仙骨に転移を認めた。右肺 800 g, 左肺 1500 g で両肺の表面および断面に 5~10 mm の境界不明瞭な褐色から黄白色の多発性結節 (写真3) がみられた。肝は重さが 5400 g で右葉は腫瘍にて置換されており, 左葉には 1~3 cm の結節を多数認めた。

捺印細胞所見: 両肺と肝の転移巣に対して捺印細胞診を施行したが, 以下に述べるごとく, どちらもほぼ同様の細胞所見であった。壊死を背景に小型で N/C 比の高い類円形の腫瘍細胞が主体を占め, 一部に核形不整が著しく, 核偏在傾向のある多核巨細胞が混在していた (写真4)。胞体は顆粒状で, 散在性または細胞境界不明瞭なシート状の細胞集塊で出現し, クロマチンは粗顆粒状で増量しており, 小型円形の核小体を 1~2 個認めた。核分裂像 (写真5a) と相互封入像

写真4 転移巣の捺印細胞像 (肝). 小型で N/C 比の高いシート状の細胞集塊と核偏在傾向のある多核巨細胞を認める (Pap. 染色, 対物×40)

写真6 転移巣の捺印細胞像 (肝). a: 核内細胞質封入体, b: 細胞質内硝子滴, また背景に壊死 (↑) がみられる (Pap. 染色, 対物 a: ×40, b: ×100)

(写真5b) が頻繁に認められ, 連珠状の巨細胞や核内細胞質封入体 (写真6a), 細胞質内硝子滴 (写真6b) が一部にみられた。メイ・グリュンワルド・ギムザ (MGG) 染色では, 桃~橙色の顆粒状の胞体を有する腫瘍細胞が全体の約 10% にみられた。

転移巣の組織所見: 小型類円形の腫瘍細胞が Zellballen pattern をとって密に増殖しており, 胞巣中心部には壊死を認めた (写真7)。核分裂像が目立ち, 血管内侵襲 (写真8a) もみられ, 多核巨細胞 (写真8b) と細胞質内硝子滴が一部にみられた。肝の方で壊死と核分裂像がより多く認められた。また, 肉眼的にはわからなかったが, 顕微鏡的に両側の残存副腎に転移巣と同所見の微小な腫瘍が確認された。特殊染色では, Grimelius 染色と PAS 染色が腫瘍細胞に陽性を示した。PAS 染色 (写真9a, b) では顆粒状陽性

写真 7 転移巣の組織像 (肝). 胞巣中心部に壊死を認める (H-E 染色, 対物×10)

写真 8 転移巣の組織像 (肺). a: 脈管侵襲, b: 多核巨細胞の混在 (H-E 染色, 対物×20)

写真 9 転移巣の PAS 染色所見. a: 胞体内に顆粒状陽性, b: 硝子滴も陽性 (対物×20)

写真 10 S-100 蛋白所見. a: 原発巣は腫瘍細胞と支持細胞 (↑) に陽性. b: 転移巣は腫瘍細胞に強陽性 (対物×200)

表 2 免疫組織化学的所見

	NSE	CGA	S-100 蛋白	ACTH	CALC	CEA
原発巣	卅	卅	腫瘍細胞卅, 支持細胞卅	—	N.D	N.D
転移巣	卅	卅	卅	肺卅, 肝—	—	—

N.D: Not done NSE: Neuron specific enolase (DAKO L1830)

CGA: Chromogranin A (DAKO A0430) S-100 蛋白: (DAKO Z0311)

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone (DAKO L1808)

CALC: Calcitonin (DAKO A0576)

CEA: Carcinoembryonic antigen (DAKO A0155)

(Diastase 消化試験で陰性) を呈し, 細胞質内硝子滴も陽性であった.

免疫組織化学的所見: 表 2 に示すように, NSE, Chromogranin A は, 原発巣・転移巣とともに強陽性を呈した. S-100 蛋白については原発巣では腫瘍細胞と胞巣周囲の支持細胞に陽性 (写真 10 a) であり, 転移巣では腫瘍細胞が強陽性であった (写真 10 b).

ACTH は, 原発巣と肝の転移巣は陰性であるが, 肺の転移巣では陽性を示した. また, calcitonin と CEA は転移巣で陰性であった.

転移巣の電子顕微鏡的所見: 長期間のホルマリン固定材料からのもどし電顕であったため, 微細構造の保存が十分ではなかったが, 胞体内に径 80~150 nm の多くの有芯顆粒が散在性にみられ, CA 顆粒と考えら

れた。

III. 考 察

褐色細胞腫は良性のものでも、被膜や脈管内への侵襲像はみられることがあるため¹⁾、悪性の診断は組織学的検索のみでは一般に困難であり、非クロム親和組織への遠隔転移を確認することが必要とされる。実際、本症例の副腎の原発巣では retrospective にみても N/C 比は高くなく、核分裂像も認められないため悪性とするにはやはり無理がある。

悪性例は 10% 強^{2,3)}で平均年齢は 49 歳であり、転移の好発部位は骨・リンパ節・肝・肺の順に多い⁴⁾。細胞所見で岩ら⁵⁾の報告した良性例と比較してみると、相互封入像・核内封入体・連珠状の多核細胞の 3 点については本症例でも同じであるが、① 背景に壊死の出現、② 小型で N/C 比の高い腫瘍細胞が主体を占める、③ 核分裂像が頻繁にみられたことが異なる所見であった。また、畠ら⁶⁾の報告した転移例でも、核分裂像は認められないとしていることを除けばほぼ同じであり、これらは悪性褐色細胞腫に特徴的と考えられた。組織学的に木村ら⁴⁾は、悪性では、① 腫瘍細胞は小型、紡錘形で N/C 比が高い、② 単調な増殖態度を示し、細胞密度が高く多形性に富まない、③ 胞巣の中心部に壊死組織がみられる、④ 核分裂像がしばしばみられるとしているが、今回の症例もほぼ同様の所見であった。また本症例では組織学的に良性と診断された原発巣に比べ、肺および肝の転移巣では明らかな悪性所見が得られ、さらに剖検により両側副腎に腫瘍の残存が確認されたことから、9 年の経過中に取り残しの腫瘍が悪性化した可能性は完全には否定できない。しかし褐色細胞腫は、その予後の良悪を組織所見のみから判定するのは困難とされている。事実、組織学的に良性とされた腫瘍で、原発巣の完全切除後に遠隔転移が発見された症例も報告されている³⁾。本例では副腎に顕微鏡的な残存腫瘍が見出されたが、転移巣に比較して微小で悪性転化で急激に増大したような所見はなかった。したがって、本例でも原発巣は最初から、malignant potential を持っており、手術時にすでに存在していた微小転移巣が 9 年の経過を経て増大した可能性が考えられる。

MGG 染色では、Epinephrine 産生を伴う腫瘍細胞は、胞体が好酸性顆粒状の部分と、好塩基性の核周囲部に鮮やかな 2 色を呈することがあるとされてい

る⁴⁾。本症例では、明らかな two-tone color の胞体はみられなかったが、桃～橙色の顆粒状の胞体を有する腫瘍細胞が全体の約 10% に認められた。

PAS 染色で原発巣は陰性であったが、転移巣では顆粒状に陽性を呈し、Diastase 消化試験で陰性で、Glycogen の存在が考えられた。また細胞質内硝子滴が原発巣、転移巣ともに強陽性を示した。これは正常副腎髄質でもみられるが、褐色細胞腫ではその数が多く、盛んな分泌活動を反映する所見⁴⁾といわれている。

免疫組織化学的検索で S-100 蛋白について、北村ら⁷⁾は良性の褐色細胞腫の胞巣周囲の支持細胞に陽性であるとし、悪性例に関して八木橋ら⁸⁾は腫瘍間質の神経線維と紡錘形細胞が陽性で、腫瘍細胞は陰性としている。また Lloyd ら⁹⁾も陽性は支持細胞のみで、これは正常の副腎髄質や良性の褐色細胞腫に多く、悪性のものにはごく少数存在するとし、クロム親和性細胞自体は陰性と述べている。これに対して、Hacker ら¹⁰⁾は褐色細胞腫 12 例（良性 11 例、悪性 1 例）のうち 4 例（良性 3 例、悪性 1 例）が腫瘍細胞に陽性であり、特に悪性例については副腎の原発巣と肺の転移巣がともに陽性と報告している。本症例では原発巣の腫瘍細胞と支持細胞がともに S-100 蛋白陽性で、転移巣ではほとんどの腫瘍細胞が強陽性を示し、Hacker らの所見に類似するものであり、非常に興味が持たれたが、報告者により結果が異なるため、悪性の指標にはならないと考えられる。ACTH については、肺の転移巣で陽性を示し、異所性の産生が考えられた。本症例では臨床上特に問題とはならなかったが、まれに褐色細胞腫の異所性 ACTH 産生により、Cushing 症候群を伴うことがある¹¹⁾ため注意を要する。また calcitonin と CEA は転移巣で陰性であり、よって甲状腺様癌の転移の可能性は否定された。

Sipple 症候群は、多発性内分泌腺腫症 (MEN) II_a 型に属し常染色体優性遺伝の形をとる。図 1 に示したように、患者の父方に複雑な家族歴がみられた。しかしながら、MEN II_a 型と悪性褐色細胞腫との関係について記されている文献は見当たらない。当病院にて 1986～1995 年までの 10 年間に Sipple 症候群と診断された 6 例に関して調べてみたが、褐色細胞腫が転移した症例は他にはみられず、両者には特別な相関はないと思われる。

以上、剖検例について報告したが、画像診断の発達に伴い、穿刺吸引細胞診の検体として提出される可能

性があるため、他の悪性腫瘍と誤診しないように臨床歴を十分考慮するとともに、悪性褐色細胞腫の細胞像も知っておく必要がある。本症例の細胞所見は、良・悪性を鑑別するうえで役立つものと考えられた。

稿を終えるにあたり、一部のパラフィンブロックをお貸し頂いた熊本大学医療技術短期大学部の石丸靖二教授および熊本大学医学部附属病院病理部の猪山賢一郎長、鶴田潤二先生に深謝致します。

Summary

An autopsy case of malignant adrenal pheochromocytoma with distant metastasis nine years after adrenalectomy is reported. A 43-year-old female with "Sipple's syndrome" had undergone bilateral adrenalectomy under a diagnosis of pheochromocytoma at the age of 34, and a thyroidectomy for medullary carcinoma at the age of 39. At autopsy, metastatic sites included the lungs, liver, lumbar vertebra and sacrum.

Cytological features from the metastatic tumors were as follows: ① The smear background showed tumor diathesis. ② Most tumor cells were small and had high nuclear-cytoplasmic ratios. ③ Tumor cells showed many mitotic figures.

Immunohistochemically, most tumor cells in the primary tumor, as well as the metastatic tumor, were positive for neuron specific enolase (NSE), chromogranin A, and S-100 protein. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) positive cells were present in the pulmonary metastatic tumors.

As no detailed reports on the cytological features of malignant pheochromocytoma have been presented, to our knowledge, the data obtained from the present case are potentially useful for making the differential diagnosis between benign and malignant pheochromocytoma.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 副腎腫瘍取扱い規

約(第1版), 東京: 金原出版, 1992.

- 2) Remine, W.H., Chong, G.C., Van Heerden, J.A., Sheps, S.G., Harrison, E.G. Current management of pheochromocytoma, *Ann. Surg.* 1974; 179: 740~748.
- 3) Scott, H.W., Oates, J.A., Nies, A.S., Burko, H., Page, D.L., Rhamy, R.K. Pheochromocytoma: Present diagnosis and management, *Ann. Surg.* 1976; 183: 587~593.
- 4) 木村伯子, 笹野伸昭. 副腎髓質・パラガングリア, 現代病理学大系(内分泌II), 東京: 中山書店, 1991; 273~304.
- 5) 岩 信造, 田原義孝, 今北正美, 植田初江, 由谷親夫, 増田一吉. 副腎褐色細胞腫の細胞診—免疫細胞化学および電子顕微鏡的観察を中心に—. *日臨細胞誌* 1989; 28: 438~443.
- 6) 畠 榮, 大杉典子, 鐵原拓雄, 坂東美奈子, 山口昌江, 三宅康之・ほか. 褐色細胞腫および傍神経節腫の塗抹細胞像. *日臨細胞誌* 1995; 34: 634~639.
- 7) 北村幸郷, 元井 信, 加藤雅子, 市原岡一, 殿本詠久, 浜崎尚文. 術前穿刺吸引細胞診を施行した副腎褐色細胞腫の1例. *日臨細胞誌* 1994; 33: 706~711.
- 8) 八木橋法登, 八木橋操六, 永田一徳. 悪性褐色細胞腫に神経節腫を合併した複合型副腎髓質腫瘍の1剖検例—免疫組織化学的検討—. *病理と臨床* 1991; 9: 951~956.
- 9) Lloyd, R.V., Blaivas, M., Wilson, B.S. Distribution of Chromogranin and S 100 Protein in Normal and Abnormal Adrenal Medullary Tissues, *Arch Pathol Lab Med.* 1985; 109: 633~635.
- 10) Hacker, G.W., Bishop, A.E., Terenghi, G., Varndell, I. M., Aghahowa, J., Pollard, K., et al. Multiple peptide production and presence of general neuroendocrine markers detected in 12 case human pheochromocytoma and in mammalian adrenal glands, *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol.* 1988; 412: 399~411.
- 11) 赤井裕輝, 真山 享, 豊田隆謙, 後藤由夫, 三浦幸雄, 村上 治・ほか. Cushing 症候群を呈した褐色細胞腫—副腎皮質髓質混合腫瘍の1例—. *医学のあゆみ* 1988; 144: 82~90.