症 例

右肺に発生した Primitive neuroectodermal tumor
(PNET) の 1 例結核予防会複十字病院臨床検査科¹⁾, 同 呼吸器外科²⁾, 結核研究所病理³⁾上野真由美¹⁾ 藤山 淳三¹⁾ 井出 禎¹⁾ 河又 國士¹⁾
佐藤 之俊²⁾ 河端 美則³⁾

経気管支穿刺吸引細胞診 (以下 TBAC) にて肺小細胞癌と診断したが, 術後の組織診ならびに細胞診の再検討において右肺原発 Primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET) と確定診断されたまれな 1 例を経験した。患者は 25 歳女性。右胸痛, 右背部痛を主訴とし入院した。精査にて右肺下葉に直径 4 cm 大の腫瘤を認め TBAC を施行した。TBAC において, 疎な結合性を示す異型細胞を多数認めた。これらは小型円形細胞で裸核状のものが多く, 木目込み細工様配列が認められたため, 肺小細胞癌と診断し治療を行った。しかし, 後に細胞診検体と病理組織検体に対し免疫組織化学的検索などの精査を追加し, 腫瘍細胞は PAS 陽性, MIC 2 陽性, Neuron specific enolase (NSE) 陽性であることから最終的に PNET と診断された。本症例とその他の小円形細胞性悪性腫瘍における細胞診上の鑑別点について検討し, 肺腫瘍の細胞診において特に若年者で小型円形細胞が認められた場合は PNET の可能性を考慮する必要がある, 鑑別のために PAS 染色ならびに MIC 2 や NSE などの免疫染色が有用であると思われる。

Key words : PNET—Cytological diagnosis—Immunohistochemistry—Lung—Case report

I. はじめに

末梢性の Primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET) は, 若年者の軟部組織に好発する小円形細

A rare case of primitive neuroectodermal tumor of the right lung

Mayumi UENO¹⁾, C.T., I.A.C., Junzo FUJIYAMA¹⁾, C.T., I.A.C., Tadashi IDEI¹⁾, C.T., I.A.C., Kunishi KAWAMATA¹⁾, C.T., I.A.C., Yukitoshi SATOH²⁾, M.D., M.I.A.C., Yoshinori KAWABATA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Respiratory Surgery, Fukujiji Hospital

³⁾Division of Pathology, The Research Institute of Tuberculosis

論文別刷請求先 ☎ 204 東京都清瀬市松山 3 の 1 の 24 複十字病院臨床検査科 上野真由美

平成 8 年 4 月 3 日受付

平成 8 年 6 月 14 日受理

胞性悪性腫瘍である¹⁻⁴⁾。細胞診上, 胸腔内に存在するこの腫瘍と, 肺小細胞癌, 悪性リンパ腫, 胎児型横紋筋肉腫などの小円形細胞性悪性腫瘍との鑑別は困難であることが多い⁵⁾。われわれは, 25 歳女性の右肺に発生し, 細胞診上で肺小細胞癌と診断し治療を行ったが, のちに細胞診標本ならびに病理組織標本に対し免疫組織化学的検索などで, 最終的に PNET と確定診断されたまれな 1 例を経験した。今回その細胞像, 免疫染色所見ならびに小円形細胞性悪性腫瘍の鑑別診断について報告する。

II. 症 例

患 者: 25 歳, 女性

主 訴: 右胸痛, 右背部痛

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし

写真1 胸部CT写真。右側S₆の縦隔側から中間幹背側にかけて腫瘤を認めた

現病歴: 平成5年8月に右胸痛と右背部痛が出現し、精査加療を目的に当院へ入院した。

経過: 胸部CT検査にて右肺S₆の肺門付近縦隔側に直径4cm大の腫瘤を認めた(写真1)。

経気管支的穿刺吸引細胞診(以下TBAC)を施行し、肺小細胞癌が疑われたが確診は得られなかった。そのため確定診断と、肺内腫瘍が縦隔腫瘍かの鑑別診断を目的に開胸肺生検を施行した。開胸肺生検にて、右肺腫瘍は組織学的に肺小細胞癌と診断され、また胸膜播種を認めたため、まず化学療法(CAV-PVP)を2コース施行した。その結果、一時的に腫瘍の50%縮小が得られたが、すぐに再増大をみた。この時点で、1) 主病変に対する化学療法の効果は低いが、遠隔転移が出現せず腫瘍は局所にとどまっていること、2) 開胸肺生検時胸膜播種を認めたが、その後に胸水の増量あるいは胸膜播種巣の増大がみられないこと、3) 年齢が25歳と若く、本人と家族が手術を強く希望したことから、平成6年1月13日右胸膜肺全摘術を施行した。術後5ヵ月目に骨転移が出現し、発症から11ヵ月後、手術から6ヵ月後に癌死した。

III. 細胞学的所見

TBACの細胞所見においては、血性背景に多くの異型細胞が疎な結合性を示す大小の細胞集塊、または孤立散在性に出現していた。背景に壊死は認められなかった。個々の細胞は小型円形でリンパ球よりもやや大型であり、その細胞質は狭小でライト緑に淡染しているかあるいは裸核状であった。核形は円形～類円形で、核の大小不同もあり、また核縁は薄く、くびれや切れ込みなどの不整もみられた。核クロマチンは増量

写真2 a: 腫瘍細胞は小型円形で、裸核状、核には不整が認められた (Pap. 染色, ×100)。 b: 集塊の一部に木目込み細工様配列が認められた (Pap. 染色, ×100)。 c: 集塊内に間質を伴う部分がみられた (Pap. 染色, ×40)

し一様かつ細顆粒状で密に分布し、核小体はほとんど認められなかった(写真2a)。核分裂像は少数(高倍率視野20個あたり0.5~1個)認められた。また、細胞集塊の一部に木目込み細工様配列を認め(写真2b)、さらに、集塊内に間質を伴う部分がみられた(写真2c)。以上より肺小細胞癌を強く疑った。

開胸肺生検時に施行した腫瘍の捺印細胞診の所見は、TBACのものと同様であったが、① 異型細胞の大部分は孤立散在性、② 腫瘍細胞の大きさ

写真 3 a: 腫瘍細胞はTBACに比べるとやや大型であった (Pap. 染色, $\times 100$). b: 核は不整形が目立ち, 核小体は数個認められた (Pap. 染色, $\times 100$). c: 細胞集塊の一部に木目込み細工様配列が認められた (Pap. 染色, $\times 100$)

はリンパ球の2~3倍, ③ 核小体は小型で数個, ④ 核分裂像は高倍率で1視野に1~2個存在などいくつか異なる点もみられた. 捺印細胞診においても, TBAC 同様肺小細胞癌を疑った (写真 3 a, b, c).

IV. 病理組織学的所見

開胸肺生検時の所見では, 腫瘍細胞は血管性の間質を伴ってびまん性に増殖し, 個々の細胞は小型円形で

写真 4 a: 摘出標本の剖面, b: 腫瘍は小型円形で充実性シート状に密に増殖し, 明らかなロゼット形成は認めなかった (H-E 染色, $\times 40$)

核は円形~類円形であり, 核クロマチンは増量し核小体は目立たなかった. また, 細胞境界は不明瞭であった. 以上の所見より肺小細胞癌と診断した.

右胸膜肺全摘術施行時の所見では, 腫瘍は右肺下葉 S_8 の縦隔側に存在し, 大きさは $51 \times 33 \times 49$ mm で周囲との境界は明瞭であった. 腫瘍の剖面は充実性で灰白色調を呈し, ところどころに出血巣を伴っていた (写真 4 a). 組織学的に腫瘍は血管結合織を含む細い線維索で区画された充実性胞巣状構造を呈していた. また, 大小の壊死巣および出血巣もみられた. 腫瘍細胞は小型円形で充実性シート状に密に増殖し, 明らかなロゼット形成は認めなかった. 核は円形~類円形で, 大小不同や不整もみられた. 細胞境界は不明瞭で, 細胞質は狭小, 淡明であった (写真 4 b).

V. 粘液染色および免疫組織学的検索

臨床経過から肺小細胞癌以外の腫瘍も疑われたため、のちに細胞診ならびに組織診検体に対し、粘液染色と免疫染色を行った。

まず細胞診においては、PAS 染色と抗 MIC 2 抗体 (DAKO, Japan), 抗 NSE 抗体 (ニチレイ, Japan) を用いた SAB 法による免疫染色を行った。PAS 染色では腫瘍細胞の細胞質にジアスターゼで消化される陽性物質 (グリコーゲン) が多量に含まれていた。また免疫染色においては、腫瘍細胞の細胞膜に抗 MIC 2 抗体が、細胞質に抗 NSE 抗体が陽性であった (写真 5 a)。

開胸肺生検材料ならびに肺全摘術材料については腫瘍の細胞質に PAS 染色陽性のグリコーゲンが認められた。また抗 MIC 2 抗体, 抗 NSE 抗体, 抗 EMA 抗体 (ニチレイ), Leu-7 (Becton Dickinson, USA), 抗 Keratin 抗体 (ニチレイ), 抗 Chromogranin A 抗

体 (DAKO), 抗 S-100 蛋白抗体 (ニチレイ), 抗 Vimentin 抗体 (ニチレイ), 抗 Desmin 抗体 (ニチレイ) を用いた SAB 法による免疫組織染色を施行したところ、抗 NSE 抗体が一部の腫瘍細胞の細胞質に、また抗 MIC 2 抗体が大部分の腫瘍細胞の細胞膜に陽性であり (写真 5 b), 他の抗体についてはすべて陰性であった。以上より、細胞診および組織診において最終的に末梢性の PNET と診断した。

VI. 考 察

PNET は元来中枢神経系に発生し神経系への分化に乏しい小型の腫瘍細胞の均一な増殖よりなる腫瘍群に対して付与された包括的名称である⁶⁾。この名称が提唱されて以来、骨外性ユーイング肉腫や peripheral neuroepithelioma (狭義の末梢型 PNET), Askin 腫瘍など中枢神経系以外の部位に発生する小細胞性悪性腫瘍においても、その発生源が遺伝子学的に類似していることなどから、広義の末梢型 PNET と診断されるようになった。¹⁻⁴⁾ 特に骨外性ユーイング肉腫は最近の電顕的検索, 免疫組織化学的検索ならびに染色体の相互転座 t (11:22) (q 23:q 12) の検討などから、神経系への分化の乏しい最も未分化な PNET として位置づけられている⁷⁾。また Askin 腫瘍についても今日では PNET のうち若年者の胸部・肺領域に発生したものと考えられるに至っている⁴⁾。

一般に PNET の細胞学的特徴としては、① 粗な結合性を示す集塊として出現し、② 腫瘍細胞が小さくかつ均一で、③ 細胞質は乏しく、かつその境界が概して不明瞭で、④ 核は円形～類円形で大きさはほぼ均一で、⑤ クロマチンは微細～細顆粒状で、⑥ 2～多核の細胞をみることはほとんどなく、⑦ 核小体は不明瞭か、あっても目立たず、⑧ 核の molding が多く認められ、⑨ Homer-Wright 型ロゼット形成が出現することがあり、⑩ 細い小さな細胞質突起を有する細胞が出現するなどがあげられる⁵⁻⁸⁾。

本症例では TBAC 所見において、腫瘍細胞は小型円形細胞で裸核が多く、核形が不整で、木目込み細工様配列などの所見が認められたため、肺小細胞癌と診断し治療を施行した。しかし本腫瘍は、25 歳という若年女性の肺内に発生したもので、組織学的には小円形細胞性悪性腫瘍であること、臨床経過が肺小細胞癌としては合致しないことなどから細胞診所見を再検討し、広義の末梢型 PNET の可能性が強く疑われたた

写真 5 抗 MIC 2 抗体による免疫組織化学的染色。a: 細胞診において細胞膜に陽性であった (SAB 法, ×100)。b: 組織診においても陽性であった (SAB 法, ×40)

表 1 小円形細胞性悪性腫瘍の細胞学的鑑別診断

	本症例	肺小細胞癌	悪性リンパ腫	胎児型横紋筋肉腫	骨外性ユーイング肉腫
背 景	血性	壊死性	比較的きれい	しばしば腫瘍性	しばしば壊死性
細胞集塊	疎な結合性を示す集塊または孤立散在性	疎な結合性を示す集塊または孤立散在性	孤立散在性	孤立散在性	孤立散在性
ロゼット形成	なし	一部認められる	なし	なし	一部認められる
細胞形態	形	円形～類円形, 大きさは均一	円形, 大きさは均一	円形～類円形, 大型異型細胞	円形～類円形, 大きさは均一
核	N/C 比	高い	高い	高い	高い
	形	円形～類円形, 不整形	円形～類円形, 紡錘形	円形～類円形	円形～類円形, 不整形
	クロマチン	細顆粒状	細～粗顆粒状, 一部濃染	粗顆粒状	微細顆粒状
細胞質	核小体	微小	中等大～大型	微小～中等大	微小
		狭小, 境界不明瞭	狭小	裸核状で境界不明瞭なものと, ライト緑に好染する豊富な胞体	狭小, 境界不明瞭
PAS 染色 (グリコーゲン)	陽性	陰性	陰性～弱陽性	陽性	陽性

め、粘液染色や免疫染色を追加施行した。その結果、腫瘍細胞は PAS 陽性、抗 MIC 2 抗体陽性、抗 NSE 抗体陽性であったことから最終的に広義の末梢型 PNET と診断するに至った。そして、腫瘍細胞のロゼット配列がみられないこと、グリコーゲン陽性であることより従来いわれている骨外性ユーイング肉腫に相当するものと考えられた⁹⁾。

ところで、肺において小型円形細胞からなる悪性腫瘍を診断する際、細胞診上鑑別を要する腫瘍としては肺小細胞癌、悪性リンパ腫、胎児型横紋筋肉腫そして PNET などがあげられる⁵⁾。それぞれの鑑別点を PNET との相違を中心に示すと、まず肺小細胞癌では、(1) 細胞の多形性や大小不同性がみられ、(2) クロマチンは細～粗顆粒状で一部濃染し、(3) PAS 染色は陰性で、(4) pair cell がみられるなどの所見が認められる。次に悪性リンパ腫では、(1) 背景は比較的きれいで、(2) 細胞質の辺縁が明瞭で、(3) クロマチンは粗顆粒状で、(4) 核小体は中等大～大型で目立つ、という所見がみられる。

さらに胎児型横紋筋肉腫では、(1) 細胞は多彩な形態をとり、(2) 細胞質はやや厚みがあり、(3) 多核細胞を多く認め、(4) 核は偏在性で、(5) クロマチンは濃縮著明で、(6) 核小体は中等大などがあげられる (表 1)。

本症例のように他の小円形細胞性悪性腫瘍との鑑別が非常に困難な場合は、たとえば肺小細胞癌との鑑別には PAS 染色を行う、また悪性リンパ腫や胎児型横紋筋肉腫などとの鑑別には免疫染色を行えば確定診断

が可能となる。特に最近 PNET と他の小円形細胞性悪性腫瘍との鑑別には、抗 MIC 2 抗体を用いた免疫染色が有効と考えられている。この抗体は、MIC 2 遺伝子の生成物である糖蛋白を認識し、正常細胞ではある種のリンパ球の細胞膜や卵巣の顆粒膜細胞の細胞膜などに陽性反応を示し、腫瘍では神経系において glioblastoma, ependymoma ならびに PNET に陽性反応を示す¹⁰⁾。細胞診上 PNET に対し本抗体を用いて免疫染色を行った報告は検索した限りではみられず、本報告が最初のものである。本症例で、抗 MIC 2 抗体陽性が細胞診上 PNET の診断根拠であったことから、抗 NSE 抗体に加え抗 MIC 2 抗体を用いた免疫染色はきわめて有用であった。

今回の経験から、肺腫瘍の細胞診断において、若年者で小円形細胞性悪性腫瘍の所見が得られた場合は、非常にまれではあるが PNET も疑い、鑑別のために PAS 染色、抗 MIC 2 抗体、抗 NSE 抗体などの免疫染色を行う必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導頂きました結核予防会複十字病院呼吸器内科吉田直之先生ならびに同呼吸器外科中島由槻先生に深謝いたします。また、免疫染色でご協力頂きました癌研究会癌研究所病理部石川雄一先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 9 回日本臨床細胞学会関東連合会 (1995 年 9 月、甲府) にて発表した。

Summary

A very rare case of primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the lung is reported.

A 25-year-old female was admitted to our hospital for right chest and back pain. The transbronchial aspiration cytology of a tumor located in the right lower lung lobe revealed the following findings: loose clusters of cells, bloody background, small rounded cells, scanty cytoplasm, and molding. Based on these findings, she was diagnosed as having a small cell lung cancer. Two courses of chemotherapy were then performed followed by surgical resection. Unfortunately, multiple bone metastasis developed 5 months after the operation, and she died one month later. The expression of MIC 2 and neuron-specific enolase (NSE) was examined on cytological and tissue specimens, using an immunohistochemical method with specific monoclonal antibodies. Since both antigens were defective in tumor cells, the final diagnosis was PNET of the lung. We discuss herein the differential diagnosis of small round cell malignant tumors cytologically, emphasizing that the immunohistochemical stain using anti-MIC 2 and anti-NSE antibodies was quite useful for making the precise diagnosis of PNET.

文 献

- 1) Enzinger, F.M., Weiss, S.W. Soft tissue tumors. 3rd ed. St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1995: 929~964.
- 2) Ushigome, S., Shimoda, T., Nikaido, T., Nakamori, K., Miyazawa, Y., Shishikura, A., et al. Primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue. With reference to histologic differentiation in primary or metastatic foci. *Acta Pathol. Jpn.* 1992; 42: 483~493.
- 3) Shishikura, A., Ushigome, S., Shimoda, T. Primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue: Histological subclassification and clinicopathologic correlations. *Acta Pathol. Jpn.* 1993; 43: 176~186.
- 4) 稲田啓次, 中原数也, 藤井義敬, 松村晃秀, 大植孝治, 松田 暉. 胸壁原発の Primitive Neuroectodermal Tumor (Askin 腫瘍) の 1 例. *日胸外会誌* 1994; 42: 416~422.
- 5) Silverman, J.F., Berns, L.A., Holbrook, C.T., Neill, J. S.A., Joshi, V.V. Fine needle aspiration cytology of primitive neuroectodermal tumors. A report of three cases. *Acta Cytol.* 1992; 36: 541~550.
- 6) 長嶋和郎. Primitive neuroectodermal tumor. *病理と臨床* 1991; 9: 592~596.
- 7) Dehner, L.P. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 1~13.
- 8) 伊藤 卓, 森田隆幸, 今 充, 鎌田義正, 八木橋法登. 骨盤内後腹膜原発 Primitive neuroectodermal tumor (PNET) の 1 例—特に穿刺吸引細胞像について—. *日臨細胞誌* 1996; 35: 57~58.
- 9) Askin, F.B., Rosai, J., Sibley, R.K., Dehner, L.P., McAlister, W.H. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. A distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer* 1979; 43: 2438~2451.
- 10) Ambros, I.M., Ambros, P.F., Strehl, S., Kovar, H., Gadner, H., Kuntschik, M.S. MIC 2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC 2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67: 1886~1893.