原 著

滑膜肉腫の細胞学的検討

東京大学医学部病理学教室¹⁾, 同 附属病院病理部²⁾, 同 附属病院分院検査部病理³⁾

元井 亨¹⁾ 石田 剛²⁾ 堀内 啓¹⁾ 岡 輝明²⁾
 瀬田 章²⁾ 佐々木 学²⁾ 元井 紀子³⁾ 山内 直子²⁾
 福島 純一²⁾ 坂本 穆彦¹⁾

病理組織学的に滑膜肉腫と診断された6例(二相型滑膜肉腫(BSS)1例, 単相線維型滑膜肉腫(MFSS)4例, 単相上皮型滑膜肉腫(MESS)1例)につき捺印細胞診または穿刺吸引細胞診を施行し, 細胞学的所見および組織学的所見を比較検討した. MFSSではその細胞像はほぼ同様であった. すなわち, 結合性に乏しい卵円形で細胞質の乏しい腫瘍細胞が散在性に出現し, その核は円形から卵円形で均一であった. 核縁は薄く平滑で, 繊細なクロマチンを有し, 核小体は小型で明瞭であった. MFSSは線維肉腫や悪性神経鞘腫瘍など, 紡錘形細胞肉腫との鑑別が問題となることが多いが, その細胞学的な特徴から推定診断が可能であると考えられた. BSSでは組織学的には明らかな2相性パターンがびまん性に認められたにも拘わらず, 細胞学的には上皮様細胞の集塊の出現は少なかった. 上皮様腫瘍細胞はゆるい結合性を示し, やや豊かな円形または多角形の胞体を有しており, その核は紡錘形腫瘍細胞と類似していた. 立体的な集塊は観察されず, 核所見と結合性の点で通常の腺癌とは異なっていると考えられた. MESSは細胞学的, 組織学的に篩状パターンを有し, 腺様嚢胞癌との鑑別が問題となったが, 核の性状はBSSやMFSSの腫瘍細胞の核に類似しており, 粘液様物質がPapanicolaou染色, May-Grünwald Giemsa染色にて染色されない点で腺様嚢胞癌と異なっていた.

Key words: Synovial sarcoma—Cytology—Soft tissue tumor—Diagnosis

Cytological study of six cases of synovial sarcoma

Toru MOTOI¹⁾, M.D., Tsuyoshi ISHIDA²⁾, M.D., Hajime HORIUCHI¹⁾, M.D., F.I.A.C., Teruaki OKA²⁾, M.D., Akira SETA²⁾, C.T., J.S.C., Manabu SASAKI²⁾, M.D., Noriko MOTOI³⁾, M.D., Naoko YAMAUCHI²⁾, M.D., Junichi FUKUSHIMA²⁾, M.D., Atsuhiko SAKAMOTO¹⁾, M.D., F.I.A.C.

1) Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

2) Department of Pathology, The University of Tokyo Branch Hospital

3) Department of Pathology, The University of Tokyo Branch Hospital

論文別刷請求先 ☎ 113 東京都文京区本郷7の3の1 東京大学医学部病理学教室 元井 亨

平成9年5月24日受付

平成9年8月8日受理

I. はじめに

滑膜肉腫は若年成人に好発する比較的まれな悪性軟部腫瘍であり, Enzinger と Weiss の成書によればその頻度は悪性線維性組織球腫, 脂肪肉腫, 横紋筋肉腫について4番目に多い¹⁾. 滑膜肉腫は四肢の大関節近傍の軟部組織に好発するが, 腹腔内²⁾や頸部など, 滑膜とは無関係な場所からも発生し, また一方で本来滑膜の存在する関節腔内から発生することはまれである³⁾. また, 滑膜肉腫は組織学的, 電子顕微鏡的, 免疫組織化学的に上皮性分化を示す代表的な肉腫であるが^{4~7)}, その一方で正常な滑膜には明らかな上皮性性格が認められていない. これらのことから本腫瘍の発

生母地を滑膜とすることは現在のところ否定的である。したがって滑膜肉腫を“滑膜”肉腫あるいはCarcinosarcoma of soft partsと呼ぶこともある⁸⁾。

滑膜肉腫は上皮細胞成分と紡錘形細胞成分との割合によって大きく3つの組織亜型に分類されている。二相型滑膜肉腫 (biphasic synovial sarcoma; BSS) は紡錘形細胞成分と、明瞭な管腔形成を示す上皮成分とで構成されており、いわゆる二相性パターンをとる。単相線維型滑膜肉腫 (monophasic fibrous synovial sarcoma; MFSS) は紡錘形細胞のみにより構成され、渦巻き状の上皮様胞巣の出現をみることがある。単相上皮型滑膜肉腫 (monophasic epithelial synovial sarcoma; MESS) はまれな組織亜型であり、大部分が上皮成分より構成され、紡錘形細胞成分がきわめて乏しい。また低分化型滑膜肉腫 (poorly differentiated synovial sarcoma) を組織亜型として分類することもある¹⁾。

近年、穿刺吸引細胞診の発達により、軟部腫瘍症例においても穿刺吸引細胞診が積極的に試みられるようになった。しかし、その質的診断基準は十分検討されてはいない。滑膜肉腫の細胞像について成書にはMFSSでは均一な短紡錘形、細胞質の少ない腫瘍細胞が出現し、核は卵円形で多形性に乏しく、クロマチンは繊細で核小体は小型、さらにBSSではこれらの細胞とともに上皮様細胞が出現するとされている⁹⁻¹¹⁾。

今回、われわれは6例の滑膜肉腫を用いてその細胞像と組織像を対比し、滑膜肉腫の細胞学的な特徴を明らかにするために検討を行った。

II. 対 象

東京大学医学部附属病院にて1991年から1997年までに病理組織学的に滑膜肉腫と診断された6例の原発

巣、再発巣あるいは転移巣の穿刺吸引細胞診検体あるいは生検手術切除材料の捺印細胞診検体を用いた。なお、検索した症例の組織亜型はMFSS 4例、BSS 1例、MESS 1例であり、MFSSの2例については肺転移巣を、MFSSの1例とBSSについては局所再発巣を検索した(表1)。

III. 方 法

細胞像の検討に際しては検体を95%エタノールにて湿固定後、Papanicolaou染色を施行したものと風乾後、May-Grünwald Giemsa染色を施行したものをを用いた。

組織像の検討に際しては検体を10%ホルマリン固定、パラフィン包埋し、厚さ4 μ mに薄切後Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色、特殊染色(鍍銀染色、Alcian-blue染色)を行った。また、上皮系マーカー(サイトケラチン、上皮膜抗原(EMA))および間葉系マーカー(ビメンチン)の発現をstreptavidin-biotin complex法(sABC法)を用いて免疫組織化学的に検索した。一次抗体はサイトケラチンKL-1 (Immunotech), EMA (DAKO), ビメンチン (DAKO) を用いた。

IV. 結 果

1. 細胞像について

BSS: 腫瘍の捺印細胞診において、Papanicolaou染色では腫瘍細胞は大部分で孤立散在性に出現しており、集塊の認められる部分でも細胞相互の結合性は乏しかった。腫瘍細胞は卵円形または短紡錘形を呈し比較的均一であり、胞体には乏しかった。核は円形または卵円形で均一な大きさで多形性はなかった。核縁は

表1 症例および検索対象のまとめ

症例 No.	年齢/性	初発部位	組織亜型	局所再発	転移	検索対象とした検体
1	52/M	大腿	BSS	+	—	局所再発巣(A, S)
2	15/M	踵部	MFSS	—	肺	原発巣(A, S) 肺転移巣(S)
3	69/M	踵部	MFSS	—	—	原発巣(A, S)
4	42/F	下腿	MFSS	—	肺	肺転移巣(S)
5	52/F	肘部	MFSS	+	—	局所再発巣(A, S)
6	59/F	下腿	MESS	—	—	原発巣(A, S)

BSS: 二相型滑膜肉腫, MFSS: 単相線維型滑膜肉腫, MESS: 単相上皮型滑膜肉腫,

A: 穿刺吸引細胞診, S: 捺印細胞診

薄く、クロマチンは均質かつ繊細で、核小体は小型で明瞭であった。分裂像はきわめて乏しかった (写真 1 a)。少数ながら、上記の紡錘形腫瘍細胞より大型で胞体が豊かな細胞が索状に配列する所や腫瘍細胞数個単位の小さな上皮様細胞からなる集塊が認められた。これらの集塊は重積性に乏しく、平面的であった。上皮様細胞は薄い均質な胞体を有しており、核の性状は紡錘形腫瘍細胞のそれと合わせて類似していた (写真 1 b, c)。

May-Grünwald Giemsa 染色では紡錘形細胞、上皮様細胞の胞体とも薄く均質であり、両者の核の性状は類似していた。

穿刺吸引細胞診検体でも出現する細胞や出現様式はほぼ同様であり、短紡錘形あるいは卵円形細胞が主として出現し、少数の上皮様細胞が認められた。

MFSS：4 例の捺印細胞像はほぼ同様であった。すなわち、Papanicolaou 染色標本では BSS に出現していた紡錘形細胞に類似した短紡錘形から卵円形の腫瘍細胞が主として孤立散在性に出現していた。集塊を形成している部分でも腫瘍細胞相互の結合性はきわめて弱かった (写真 2 a)。これらの細胞の核は均一であり、クロマチンは繊細で、核縁は薄く平滑、核小体は小型で明瞭であった (写真 2 b)。腫瘍細胞が集塊状に採取されている部分では小血管を軸に腫瘍細胞が樹枝状に配列する部分が認められた。組織学的に上皮様胞巣を認めた症例 2 においては 1 ヶ所でやや大型で細胞質が豊かな上皮様細胞が数個単位の小さな集塊を形成していた。集塊は平面的で、細胞の結合性は弱かった。核は卵円形で紡錘形細胞のそれとほぼ同様の形態であった。症例 1 の肺転移巣の捺印細胞像は原発巣の腫瘍細胞の細胞像とほぼ同様であった。いずれの症例においても分裂像はきわめて乏しかった。

May-Grünwald Giemsa 染色では紡錘形細胞の胞体は少量で均質であり、核は類円形で均一、繊細なクロマチンを有していた。

穿刺吸引細胞診は症例 3, 5 において施行されたが捺印細胞診の際と同様の腫瘍細胞が孤立散在性に認められた。上皮様形態の細胞の出現は認められなかった。

MESS：穿刺吸引細胞像については以前に報告した¹²⁾。腫瘍の穿刺吸引細胞診検体の Papanicolaou 染色標本では大小の重積性のある集塊が認められ、シート状あるいは篩状構造をとって出現していた。集塊ではボール状の粘液様物質の周囲に結合性の強い腫瘍細

表 2 免疫組織化学的検索結果

症例	組織型	KL-1		EMA		Vimentin	
		Ep	Sp	Ep	Sp	Ep	Sp
1	BSS	+	+	+	+	-	+
2	MFSS		+		+		+
3	MFSS		+		+		+
4	MFSS		+		+		+
5	MFSS		+		-		+
6	MESS	+	-	+	+	-	+

Ep：上皮成分，Sp：紡錘形細胞成分，+：びまん性に陽性，

+¹⁾：散在性に陽性，+²⁾：上皮様胞巣にびまん性に陽性，

+³⁾：上皮様胞巣に弱陽性，-：陰性

胞が配列していた。腫瘍細胞は均一な卵円形であり、胞体は薄く、少量であった。腫瘍細胞の核は均一な円形から卵円形であり、核のクロマチンは繊細、核縁は薄く、核小体は小型で明瞭であった。May-Grünwald Giemsa 染色では腫瘍細胞は均質で薄い少量の細胞質を有しており、核は類円形、均一で hyperchromatic であった。なお粘液様物質は Papanicolaou 染色、May-Grünwald Giemsa 染色のいずれにおいても染色されなかった (写真 3)。

2. 組織像について

免疫組織化学的検索結果については表 2 に示した。免疫組織化学的にはいずれの症例においても上皮性マーカー（ケラチン，EMA）の少なくともどちらか一方は陽性であった。

BSS：腫瘍は全体に紡錘形細胞成分と上皮成分が混在して認められ、いわゆる 2 相性パターンを呈していた。上皮成分では明瞭な腺腔形成を認め、立方状あるいは円柱状の腫瘍細胞が配列していた。紡錘形細胞成分では均一な短紡錘形細胞が束状に配列していた (写真 1 d)。

MFSS：4 症例の組織像は原発巣、転移巣、再発巣を含めていずれも類似しており、均一な短紡錘形の腫瘍細胞が単調に増生していた。渦巻き状の配列を示す部分や、錯綜配列を示す部分がみられた (写真 2 c)。症例 2 では境界不明瞭な上皮様胞巣が認められ、小さな腺腔の形成を伴っていた。

MESS：組織像については以前に報告した¹²⁾。上皮成分が大部分を占めており、紡錘形細胞成分はわずかに隔壁様に存在していた。上皮成分は腺様嚢胞癌に類似した篩状構造を呈しており、腔内に粘液の貯留がみられた。腫瘍細胞は均一な卵円形の核を有していた (写真 3)。

V. 考 察

滑膜肉腫は上皮様分化を示す代表的な肉腫であり、上皮成分および紡錘形細胞成分の割合によってさまざまな組織像を呈する。このため本腫瘍の鑑別診断には紡錘形細胞の出現する腫瘍から腺癌まで多岐にわたる。したがって、細胞上の鑑別診断が難しい場合がしばしば経験される。

細胞像と組織像を比較検討すると、症例1のBSSでは組織学的に明らかな2相性パターンを呈しており、比較的豊富な上皮成分を有していたにもかかわらず、捺印細胞診、穿刺吸引細胞診のいずれの検体においても出現する細胞の主体は卵円形から短紡錘形の細胞であり、上皮様細胞の出現はわずかであった。また少数みられる上皮様集塊は小型で平面的であり、構成している上皮様細胞も均一で、腺管形成の明瞭な通常の腺癌などの上皮性腫瘍にみられるような重積性のある集塊とは異なっていた。また上皮様細胞の核は紡錘形細胞の核と同様均一で異型性に乏しく、腺癌の腫瘍細胞に観察される不整でクロマチンの粗い核所見とは明らかに異なっていた。これらの点に着目すれば腺癌や癌肉腫とBSSの鑑別は細胞診上はそれほど困難ではないと考えられた。

BSSにおいて上皮様細胞の出現が少ない点を考慮すると、上皮成分が極少量な場合にはMFSSと同様に紡錘形細胞の出現する間葉系腫瘍との鑑別が問題になる場合があると考えられる。BSSにおいて上皮様集塊の出現が少ない点については、Kilpatrickらも3例のBSSの検討より同様の傾向を報告している¹³⁾。この点については穿刺吸引細胞診や捺印細胞診の際に上皮成分と紡錘形細胞成分の結合性の強さの違いから上皮様腫瘍細胞が採取されにくい可能性が考えられた。またBSSが基本的には結合性の乏しい間葉系細胞の特徴を有しており、腺癌を疑うような結合性の高い高度の重積性を示す集塊としては出現しにくいということも考えられた。この点を明らかにするためにさらに症例を蓄積して検討する必要があると考えられる。

MFSSは細胞学的、組織学的に悪性線維性組織球腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管周皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、明細胞肉腫、類上皮肉腫など、主として紡錘形細胞が出現する腫瘍との鑑別が困難な場合があると考えられる。今回の4症例の

MFSSの細胞像は再発巣、転移巣を含めて類似していた。MFSSの腫瘍細胞は卵円形または短紡錘形で丸みを帯びており、悪性線維性組織球腫にみられるような腫瘍細胞の多形性や多核巨細胞の出現は認められない。核形態は単調で卵円形に近く、クロマチンは繊細、核小体は小型で明瞭で他の紡錘形細胞肉腫にみられるような大小不同や異型性に乏しい。また腫瘍細胞は平滑筋肉腫、横紋筋肉腫に比べると胞体に乏しく、細胞質は均質で特徴的な構造物は認められない。また腫瘍細胞は孤立散在性に出現することが多く、悪性末梢神経鞘腫瘍にみられるようなコマ状や波状の核の出現はない。明細胞肉腫では胞体が明るく、核内には大型で明瞭な核小体が認められる^{14,15)}点でMFSSと異なっている。類上皮肉腫は滑膜肉腫と同様に上皮様分化を示す肉腫であるが、腫瘍細胞の形態は異なっており、胞体は豊かで、多角形かつ好酸性を示す。MFSSは組織学的にスリット状の血管の増生を伴って血管周皮腫様の配列を示すことがあり、このような場合細胞診上も血管周皮腫との鑑別が問題となることが考えられるが、上記のような丸みを帯びた腫瘍細胞の形態や核の性状に加え、上皮性マーカーの発現を免疫組織化学的に検索すれば鑑別可能と考えられた。

MESS(症例6)では細胞学的、組織学的に腺様囊胞癌との鑑別が困難であった。しかし細胞診上は粘液様物質はPapanicolaou染色、May-Grünwald Giemsa染色にて染色されない点では基底膜様物質といわれている腺様囊胞癌の粘液と異なっていた。BSSの上皮様細胞と同様に腫瘍細胞の核の性状は円形から卵円形で均一で異型性に乏しく、またこれらの点に留意すれば腺様囊胞癌との鑑別は細胞診上も可能と考えられた。

近年、軟部腫瘍に対して盛んに穿刺吸引細胞診が試みられるようになってきた。しかし、軟部腫瘍はその種類が多いにもかかわらず、比較的まれなため個々の軟部腫瘍について細胞学的基準が十分に確立されていない。今回の6例の滑膜肉腫の検討から以下の点が滑膜肉腫の細胞学的特徴であると考えられた。すなわち、1) MFSSおよびBSSに出現する紡錘形細胞は他の紡錘形細胞肉腫と異なり、卵円形に近い、きわめて単調な細胞形態をとること、2) 紡錘形細胞の核はきわめて均一な卵円形で、核膜が薄く、クロマチンが繊細で核小体が目立たないこと、3) BSSやMESSに出現する上皮様細胞の核形態が前述の紡錘形細胞の核と類似していること、である。このような細胞学的

な特徴に注目すれば, 細胞診検体から滑膜肉腫を積極的に推定することが可能であると考えられた。

本論文の要旨は, 第35回日本臨床細胞学会秋期大会に発表した。

Summary

To clarify the cytological characteristics and variations of synovial sarcoma (SS), aspiration biopsy and cytology (ABC) and/or imprint cytology specimens taken from six cases of SS were studied. The histological subtypes of SS studied were biphasic (BSS: 1 case), monophasic fibrous (MFSS: 4 cases), and monophasic epithelial (MESS: 1 case). The tumor cells in MFSS were ovoid or short-spindle shaped with uniform ovoid or almost round nuclei and scant cytoplasm. The nuclei had evenly distributed fine chromatin and inconspicuous nucleoli. In BSS, a small number of epithelioid cell clusters intermingling with overwhelming ovoid and short-spindle tumor cells was noted, although an apparent biphasic pattern was revealed throughout the tumor by histological examination. The epithelioid cells in BSS formed small, sheet-like clusters and they had rather prominent cytoplasm and an ovoid nuclei closely similar to that seen in MFSS. In MESS, the cytological specimen showed a cribriform pattern superficially mimicking adenoid cystic carcinoma. The staining characteristics of the mucoid substance, however, were different from those of adenoid cystic carcinoma; i.e., it was not stained with May-Grünwald Giemsa stain. It is important to recognize the cytological characteristics and variation of SS described herein and the could distinguish SS from other spindle-cell sarcomas on cytological examination.

文 献

- 1) Enzinger, F.M., Weiss, S.W. Synovial sarcoma. In Soft tissue tumors, Third edition. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1995: 757~786.
- 2) Kashima, T., Matsushita, H., Kuroda, M., Takeuchi, H., Udagawa, H., Ishida, T., et al. Biphasic synovial sarcoma of the peritoneal cavity with t (X;18) demonstrated by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pathol Intl.* 1997; 47: 637~641.
- 3) Ishida, T., Iijima, T., Moriyama, S., Nakamura, C., Kitagawa, T., Machinami, R. Intra-articular calcifying synovial sarcoma mimicking synovial chondromatosis. *Skeletal Radiol.* 1996; 25: 766~769.
- 4) Mickelson, M.R., Brown, G.A., Maynard, J.A., Cooper, R.R., Bonfiglio, M. Synovial sarcoma: an electron microscopic study of monophasic and biphasic forms. *Cancer.* 1980; 45: 2109~2118.
- 5) Fisher, C. Synovial sarcoma: Ultrastructural and immunohistochemical features of epithelial differentiation in monophasic and biphasic tumors. *Hum. Pathol.* 1986; 19: 265~275.
- 6) Ordonez, N.G., Mahfouz, S.M., Mackay, B. Synovial sarcoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol.* 1990; 21: 733~749.
- 7) Miettinen, M., Lehto, V.P., Virtanen, I. Keratin in the epithelioid-like cells of classical biphasic synovial sarcoma. *Virchows Arch (B).* 1982; 40: 157~161.
- 8) Miettinen, M., Virtanen, I. Synovial sarcoma-a misnomer. *Am. J. Pathol.* 1984; 117: 18~25.
- 9) Koss, L.G., Woyke, S., Olzewski, W. Synovial sarcoma. In Aspiration biopsies, Second edition. New York, Tokyo: Igaku-shoin, 1992: 444.
- 10) 牛込新一郎, 田所 衛. 滑膜に関連する腫瘍. 飯島宗一, 高橋正宣, 田村 潤, 田嶋基男編. 細胞診アトラス. 2. 東京: 文光堂, 1989; 119~120.
- 11) Haidju, S.I., Haidju, O.I. Tenosynovial tumors. In Monographs in clinical cytology 12; Cytopathology of soft tissue and bone tumors. Basel: Karger, 1989: 83~103.
- 12) Ishida, T., Kojima, T., Iijima, T., Oka, T., Kuroda, M., Horiuchi, H., et al. Synovial sarcoma with a predominant epithelial component. *Int. J. Surg. Pathol.* 1994; 1: 261~268.
- 13) Kilpatrick, S.E., Teot, A.L., Stanley, W.M., Ward, G.W., Savage, D.P., Geisinger, R.K. Fine-needle aspiration biopsy of synovial sarcoma: a cytomorphologic analysis of primary, recurrent, and metastatic tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996; 106: 769~775.
- 14) 石田 剛, 瀬田 章, 堀内 啓, 田中文彦, 岡 輝明, 志賀淳治・ほか. 母趾原発明細胞肉腫 (clear cell sarcoma) の1例. *日臨細胞誌* 1991; 30: 1147~1150.
- 15) 園部 宏, 真辺俊一, 大肚裕治, 高橋 保, 宮崎恵利子, 岡林恵美子・ほか. 膝窩部原発淡明細胞肉腫 (clear cell sarcoma) の一例. 特に喀痰および胸水細胞所見. *日臨細胞誌* 1990; 29: 452~456.

写真 1 a : BSS (症例 1) 腫瘍細胞の結合性は弱い。わずかに上皮様の集塊をみる。捺印細胞診検体 (Pap. 染色, $\times 20$), b : BSS (症例 1) 敷石状および腺管様に配列する腫瘍細胞を認める。捺印細胞診検体 (Pap. 染色, $\times 100$), c : BSS (症例 1) 上皮様細胞の胞体は広く, 細胞境界は明瞭である。捺印細胞診検体 (Pap. 染色, $\times 100$), d : BSS (症例 1) 明瞭な腺管形成がみられる (H-E 染色, $\times 40$)

写真 2 a : MFSS (症例 2) 腫瘍細胞は均一, 結合性は弱い。捺印細胞診検体 (Pap. 染色, $\times 20$), b : MFSS (症例 2) 腫瘍細胞の核は卵内形, クロマチンは繊細。捺印細胞診検体 (Pap. 染色, $\times 40$), c : MFSS (症例 2) 紡錘形細胞が密に錯綜する (H-E 染色, $\times 40$)

写真 3 MESS (症例 6), a : 腺様嚢胞癌に類似の組織像を呈する (H-E 染色, $\times 20$), b : 上皮様の集塊は篩状構造を呈している。穿刺吸引細胞診検体 (Pap. 染色, $\times 40$)