症 例

側頭骨に発生した軟骨芽細胞腫の1例

名古屋市立大学医学部第2病理¹⁾, 同 付属病院病理部²⁾, 春日井市民病院検査科病理³⁾

立山 尚¹⁾ 多田 豊曠¹⁾ 中村 隆昭²⁾ 加藤 浩³⁾
伊藤 修³⁾ 西尾 淳³⁾ 杉浦 浩³⁾ 栄本 忠昭¹⁾

症例は58歳男性。左前耳部の腫脹に気づき受診した。頭部CTにて左側頭骨から発生し周囲組織に浸潤した結節性病変を認め、悪性腫瘍が疑われた。穿刺吸引細胞診では、小型類円形細胞と多核巨細胞が混在して認められ、一部にアルシアンブルー陽性の軟骨基質が証明され、軟骨芽細胞腫を疑った。腫瘍細胞の核も特徴的で、不整な陥凹、コーヒー豆様の切れ込み、核内偽封入体がみられ、これらを確認することが鑑別診断に重要と考えられた。病理組織学的にも同様な所見がみられた。軟骨芽細胞腫は比較的まれな良性骨腫瘍で側頭骨に発生するのは珍しく、また浸潤を示した本症例は非常にまれである。

Key words : Bone tumor—Aspiration—Chondroblastoma—Temporal bone—Case report

I. はじめに

軟骨芽細胞腫は比較的まれな良性骨腫瘍で、原発性骨腫瘍の1%程度である^{1~2)}。好発年齢は10~20歳で、大腿骨、上腕骨、脛骨などの長管骨の骨端部が好発部位である²⁾。通常は骨内に限局しているが、まれに周囲組織に浸潤したり、肺転移を伴った例の報告がある^{3,4)}。しかしながら、組織学的には限局性病変との間に差は認めず、術後経過もほとんどの場合良好で

ある。今回われわれは、側頭骨に発生し、周囲組織に浸潤を伴い、X線的に悪性腫瘍を疑われた軟骨芽細胞腫の1例を経験し、その腫瘍穿刺吸引細胞像を観察したので報告する。

II. 症 例

患 者：58歳、男性

主 訴：左耳前部の腫脹

既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成8年5月頃より左耳の違和感、聴力障害と左耳前部に腫脹を認め同年8月近医受診、抗生物質を投与されたが変化がないため、春日井市民病院耳鼻咽喉科に紹介入院となった。

臨床所見および経過：入院時所見としては、左頬の耳前部に径約4cm大の硬い腫瘍を認め、左外耳道にも発赤、腫脹を認めた。血液生化学検査では抗C型肝炎ウィルス抗体陽性、中等度の肝機能異常を認めたが、それ以外は特に異常を認めなかった。頭部CTにて左側頭骨に4×3.8×4cm大の骨溶解像を伴い、頭蓋内および外耳道内に浸潤する結節性病変を認め（写

A case report of chondroblastoma of temporal bone

Hisashi TATEYAMA¹⁾, M.D., Toyohiro TADA¹⁾, M.D., Takaaki NAKAMURA²⁾, M.D., Hiroshi KATO³⁾, C.T., Osamu ITOH³⁾, C.T., Jyun NISHIO³⁾, M.T., Hiroshi SUGIURA³⁾, M.D., Tadaaki EIMOTO¹⁾, M.D.

¹⁾Second Department of Pathology, ²⁾Hospital Pathology, Nagoya City University Medical School

³⁾Department of Pathology, Clinical Laboratory, Kasugai Municipal Hospital

論文別刷請求先 ☎ 467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 名古屋市立大学医学部第2病理 立山 尚

平成9年7月24日受付

平成9年9月5日受理

写真 1 頭部 CT 像。左側頭骨に骨融解を伴った結節性病変を認める

写真 2 穿刺吸引細胞診。類円形の単核細胞と多核巨細胞が混在する (Pap. 染色、対物×10)

写真 3 穿刺吸引細胞診。核内偽封入体 (太矢印) とコーヒー豆様の核の切れ込み (細矢印) が一部の細胞に認められる (Pap. 染色、対物×40)

真 1), 原発性あるいは転移性悪性腫瘍が強く疑われた。同部より穿刺吸引細胞診施行後, 手術目的にて名古屋市立大学医学部付属病院に転院となった。平成 8 年 12 月 4 日腫瘍摘出術が施行された。腫瘍は外耳道, 側頭筋など周囲組織に浸潤しており, 頭蓋内にも腫瘍が突出していたが, 硬膜への浸潤は認めなかった。術後経過は良好で, 約 7 ヶ月後の現在も再発, 転移は認めていない。

III. 細胞所見

腫瘍細胞は, 多角形, 類円形の単核細胞と数個から数 10 個の核を有する多核巨細胞が混在していた (写真 2)。核は偏在するものが多く, 小型で類円形あるいは卵円形, 核縁は比較的円滑であるが, ときに不整な陥凹を示すものも認められた。また少数であるが,

核にコーヒー豆様の切れ込みや核内偽封入体を認めた (写真 3)。クロマチンは細顆粒状で均等分布を示し, 核小体は小さいか, 目立たなかった。細胞境界は明瞭で, 細胞質はパパニコロウ染色でグリーンに強染し, 胞体内に緑褐色に染まる顆粒を含む細胞も散在していた。多核巨細胞の核は単核細胞のものとは比べ, ほぼ同様なやや小型で, 形態的には差がなく, コーヒー豆様の核の切れ込みも一部に認められた。細胞分裂像がごく少数認められた。

細胞診検体に対し, アルシアンブルー染色とペルリンブルー染色を施行した。一部の間質がアルシアンブルー陽性となり軟骨基質と考えられた。また細胞質内に認められた顆粒はペルリンブルー陽性で, ヘモジデリンと思われた。以上の細胞所見より軟骨芽細胞腫が疑われた。

IV. 組織所見

腫瘍は比較的小型の円形細胞あるいは多核細胞の密な増殖よりなり, 多核巨細胞も多数混在していた (写真 4)。核は多少, 大小不同はあるものの類円形で, くびれやコーヒー豆様の切れ込みを持つもの, 腎形を呈するものも多数認めた。クロマチンは比較的疎で, 小さい核小体を有するものが多かった。核分裂像も少数ながら認められた。多核巨細胞は, 単核の腫瘍細胞とほぼ同様の形態を示す核の集合よりなるものと, より小型で核縁が不整となり濃縮した様な核からなるものが認められたが, 一つの多核巨細胞にこの二種類の核が混在しているものも認められた。間質では, ところどころで腫瘍細胞が疎となり, その間に淡好酸性に染まる細線維状の物質を認め, 軟骨基質と思われた。

写真 4 組織像. 類円形, 多角形の細胞が密在してみられ, 多核巨細胞も散在している (H-E 染色, 対物×20)

写真 5 組織像. 左上に軟骨組織を認める (H-E 染色, 対物×10)

写真 6 免疫組織化学. S 100 蛋白が単核の腫瘍細胞に散在性に陽性となる (ABC 法, 対物×20)

また一部では, 島状に明らかな軟骨組織を認めた (写真 5). 石灰化は認めなかった. 出血も広範囲に認められ, ヘモジデリンの沈着が腫瘍細胞内や間質内に認められた. 側頭骨周囲の横紋筋組織内や外耳道周囲にも腫瘍細胞の浸潤を認めたが, 形態的には全く同様であった. 同じ腫瘍細胞による脈管内侵襲も一部の血管に認められた. 以上の所見から組織学的にも, 周囲組織に浸潤した軟骨芽細胞腫と診断した.

V. 免疫組織化学所見

パラフィン切片を用いて抗 S 100 蛋白抗体, KP 1 (CD 68) 抗体 (ともに Dakopatts) による酵素抗体法を施行した. S 100 蛋白は単核の腫瘍細胞に散在性に陽性となった (写真 6). 多核巨細胞はいずれも陰性であった. CD 68 は染色性に濃淡の差はあるものの, すべての多核巨細胞に顆粒状に陽性となった.

単核細胞も陽性となるものがかなり認められたが, 陰性の単核細胞との形態的な差は認めなかった. いずれの抗体にも陰性の単核細胞も認められた. また, 細胞診の脱色標本を用いて, 同様に CD 68 の免疫染色を行ったところ, 同じように多核巨細胞といくつかの単核細胞に陽性所見が認められた.

VI. 考 察

軟骨芽細胞腫は, Jaffe と Lichtenstein⁵⁾ により軟骨基質を伴うことで骨巨細胞腫から区別されるようになった軟骨形成性の良性腫瘍で, 最近の Mayo Clinic のデータ¹⁾では全骨腫瘍の 1% 以下であり, 他の施設でもほぼ 1% 前後と比較的まれな腫瘍である. 10 歳代の青年期に多く, 好発部位は長管骨端部であるが二次骨化が起こる部位にはどこでも発生する. ただし, 年長者の軟骨芽細胞腫は側頭骨に発生することが多い¹⁾. 組織学的には, 軟骨芽細胞といわれる小型円形細胞の密な増殖と多核巨細胞の混在よりなり, 腫瘍細胞間に軟骨基質を認める. 軟骨芽細胞腫の 20~30% に核の腫大, 核縁の不整, 核クロマチンの増加など異型性を認めるが, 腫瘍の悪性度, 予後とは無関係である²⁾. この腫瘍のほとんどが骨限局性で骨搔爬術のみで完全治癒している. 報告された軟骨芽細胞腫の約 1% が周囲組織への浸潤を示し, そのなかには肺転移を認めたものもある²⁾. しかし, 細胞形態は全く限局性のものと差が認められない. また, 肺転移を示しても, これにより死亡する例は非常にまれである. 脈管侵襲も非常にまれであるが, 偏平骨, 頭蓋骨に発生したものにより多い¹⁾. 本症例も周囲組織へ浸潤を示したことなど臨床的には軟骨芽細胞腫の可能性は低

かったが、この領域の骨腫瘍を診断する場合、頭においておかなければならない腫瘍の一つである。

軟骨芽細胞腫の細胞診に関する報告は少ない⁶⁻⁹⁾。小型の類円形細胞と多核巨細胞が混在してみられることから、骨巨細胞腫との鑑別が重要であるが、アルシアンブルー陽性の軟骨基質を証明することで診断される⁷⁾。さらに骨巨細胞腫の細胞所見としては、卵円形、短紡錘形の腫瘍細胞が孤立散在性、集簇性にみられるが、腫瘍細胞間に重なりや融合傾向がみられる。これに対し本腫瘍ではより円形細胞が多いこと、細胞境界が明瞭なことも特徴であるが、本症例でみられたような核縁の不整、核のくびれ、コーヒー豆様の切れ込み、核内偽封入体も重要である^{6,8,9)}。Ascoli ら⁸⁾は腫瘍細胞質内のヘモジデリンの存在も強調している。これは本症例でも認められているが、おそらく出血に関係したものであり、軟骨芽細胞腫の診断に重要な所見とするのには疑問がある。他に鑑別を要するものとして、軟骨粘液線維腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨の好酸性肉芽腫があるが、前二者には本腫瘍でみられるような核の特徴はなく、後者には核にコーヒー豆様の切れ込みは認められるが軟骨基質は認められない。

多核巨細胞の成因については、まだ議論のあるところであるが、最近ではマクロファージ由来とする説が有力である¹⁰⁾。本症例でも、パラフィン切片および細胞診標本を用いた免疫染色で、多核巨細胞はマクロファージのマーカーとされる CD 68 が陽性となり、S 100 蛋白は陰性であった。濃縮様の核からなる多核巨細胞も CD 68 陽性で、これらの多核巨細胞は変性によるものかもしれない。単核細胞も CD 68 陽性となるものがかなり認められ、本腫瘍の単核細胞にはマクロファージが混在していると考えられたが、CD 68 陰性の単核細胞との間に形態的に差が認められなかった。ただし、CD 68 はライソゾーム膜に存在する抗原であり、必ずしもマクロファージに特異的ではないことは注意する必要がある。S 100 蛋白は一部の単核細胞に認められたが、S 100 蛋白、CD 68 両方に対する抗体に染まらない単核細胞も多数認められたということは、軟骨芽細胞腫は、より未熟な腫瘍細胞が軟骨細胞系とマクロファージ系（あるいはライソゾームの豊富な細胞系）のどちらかに分化を示した腫瘍と考えられないであろうか。今後検索していきたい。

臨床的、画像的に悪性腫瘍も考えられ、細胞診で軟骨芽細胞腫が疑われた 1 例を報告した。術前の化学療法の有効性からみても、骨腫瘍に対する穿刺吸引細胞

診は非常に重要であり、本症例でみられたような細胞所見は軟骨芽細胞腫と診断するのに大事な所見と考えられる。

稿を終えるにあたり、組織所見につきご教示頂いた金沢医科大学病院病理部教授野島孝之先生と臨床所見につきご教示頂いた掛川市立総合病院脳神経外科金井秀樹先生に深謝致します。

Summary

A rare case of chondroblastoma of the temporal bone with invasion is reported. A 58-year-old man was admitted to our hospital because of a mass in the left preauricular region. A CT scan revealed an osteolytic lesion in the temporal bone invading the adjacent soft tissue and a malignant tumor was suspected clinically. Fine needle aspiration cytology showed a mixture of neoplastic mononuclear cells and multinucleated giant cells. The mononuclear cells had a round to oval nucleus with longitudinal grooves or convolutions. A few cells contained intranuclear cytoplasmic inclusions. A chondroid matrix was revealed by Alcian blue staining. Based on these findings, a chondroblastoma was suspected. Histologically, the tumor was composed of oval or polygonal mononuclear cells with well-defined cytoplasmic borders and scattered multinucleated giant cells. Chondroid foci were present. Several mononuclear cells were found to be positive for anti-S 100 protein antibody by immunohistochemical examination. The cytologic features in aspiration cytology are characteristic and important for diagnosing chondroblastoma.

文 献

- 1) Unni, K.K. Dahlin's Bone Tumors: general aspects and data on 11087 cases. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 47~57.
- 2) Fechner, R.E., Mills, S.E. Tumors of the Bones and Joints. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicles 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1993: 91~95.
- 3) Reyes, C.V., Kathuria, S. Recurrent and aggressive chondroblastoma of pelvis with late malignant neoplastic changes. Am. J. Surg. Pathol. 1979; 3: 449~455.
- 4) Kyriakos, M., Land, V.J., Penning, H.L., Parker, S.G. Metastatic chondroblastoma: report of a fatal case with a review of the literature on atypical, aggres-

- sive, and malignant chondroblastoma. *Cancer* 1985 ; 55 : 1770~1789.
- 5) Kunze, E., Graewe, T., Peitsch, E. Histology and biology of metastatic chondroblastoma : report of a case with a review of the literature. *Pathol. Res. Pract.* 1987 ; 182 : 113~120.
- 6) Fanning, C.V., Sneige, N.S., Carrasco, C.H., Ayala, A. G., Murray, J.A., Raymond, A.K. Fine needle aspiration cytology of chondroblastoma of bone. *Cancer* 1990 ; 65 : 1847~1863.
- 7) Pohar-Marinsek, Z., Us-Krasovec, M., Lamovec, J. Chondroblastoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol.* 1992 ; 36 : 367~370.
- 8) Ascoli, V., Facciolo, F., Muda, A.O., Martelli, M., Nardi, F. Chondroblastoma of the rib presenting as an intrathracic mass : report of a case with fine needle aspiration biopsy, immunohistochemistry and electron microscopy. *Acta Cytol.* 1992 ; 36 : 423~429.
- 9) Hazarica, D., Kumar, R.V., Rao, C.R., Mukherjee, G., Pattabhiraman. V., Shekar, M.C. Fine needle aspiration cytology of chondroblastoma and chondromyxoid fibroma. *Acta Cytol.* 1994 ; 38 : 592~596.
- 10) Brecher, M.E., Simon, M.A. Chondroblastoma : an immunohistochemical study. *Hum. Pathol.* 1988 ; 19 : 1043~1047.
-