症 例

松果体細胞腫・松果体芽腫混合型の1例

高知医科大学附属病院検査部¹⁾, 同 第1病理²⁾

植田 庄介¹⁾ 高橋 保¹⁾ 和田 匡代¹⁾ 一圓 美穂¹⁾

宮崎恵利子²⁾ 森木 利昭¹⁾

非常にまれな松果体細胞腫・松果体芽腫混合型の細胞病理学的所見を中心に, 細胞増殖能についても検討したので報告する. 症例は9歳, 女児. 先天性小頭症のため経過観察中, 松果体腫瘍が認められ摘出術が行われた. 圧挫標本や捺印細胞診では比較的均一な小型の腫瘍細胞がロゼット様構造を伴いシート状にみられた. クロマチンが増量し核異型のやや強い大型細胞も一部に認められた. 腫瘍摘出10ヵ月後, 脊髄転移が疑われ髄液細胞診を施行. 髄液中には松果体芽腫に相当する細胞が孤立散在性, 小集簇性に出現していた. 腫瘍細胞は胞体が乏しく, やや大型核を有しクロマチンが著明に増量. 切れ込み核や分葉核など多形性がみられた. 組織学的には松果体細胞腫部分では細胞密度はやや低く Pineocytomatous rosette が, 芽腫部分では細胞密度は非常に高く Homer Wright rosette が認められた. MIB-1 による細胞増殖能の検討では, 松果体細胞腫部分の陽性率2.5% に対し芽腫部分では36.7% ときわめて高い増殖能を示し, 本例の髄液播種, 脊髄転移の要因の1つと考えられた.

Key words : Mixed pineocytoma-pineoblastoma — Cytology — Spinal fluid — MIB-1 — Case report

についても検討を行い報告する.

I. はじめに

松果体実質細胞に由来する松果体細胞腫や松果体芽腫はまれな腫瘍であるが, その両者の混在した松果体細胞腫・松果体芽腫混合型はきわめてまれである. 本腫瘍摘出10ヵ月後に脊髄転移が疑われ, 髄液細胞診で松果体芽腫の細胞が認められた症例を経験したので, 細胞病理学的所見を中心に, 併せて細胞増殖能に

II. 症 例

患 者: 9歳, 女児

主 訴: 嘔吐

既往歴: 先天性小頭症

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 先天性小頭症のため経過観察されていたが, 平成8年5月に嘔吐があり当院小児科入院. CT, MRIで松果体部に3×2.5cm大の腫瘍が認められ (Photo. 1) 6月に腫瘍摘出術が行われた. なお, 内分泌学的異常, 腫瘍マーカー (CEA, HCG, Placental ALP, α -FP) に異常は認めなかった. 病理組織学的に松果体細胞腫・松果体芽腫混合型と診断された. 術後化学療法が施行されたが, 10ヵ月後に腫瘍の再発と脊髄転移が疑われ (Photo. 2), 平成9

A case report of mixed pineocytoma-pineoblastoma
Shousuke UEDA¹⁾, C.T., Tamotsu TAKAHASHI¹⁾, C.T.,
Masayo WADA¹⁾, C.T., Miho ICHIEN¹⁾, M.T., Eriko MIYA-
ZAKI²⁾, C.T., Toshiaki MORIKI¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology, Kochi Medical School Hospital

論文別刷請求先 ☎ 783-8505 南国市岡豊町小蓮 高知医科大学附属病院検査部 植田庄介

平成10年3月16日受付

平成10年6月26日受理

Photo. 1 MRI showing a pineal tumor (arrow)

Photo. 2 MRI reveals spinal metastatic tumors (arrows)

Photo. 3 Squash cytology specimen of the pineal tumor showing small round tumor cells with rosette-like structures (*) and peripheral capillary networks (Papanicolaou stain, $\times 20$)

Photo. 4 Imprint smear of the pineal tumor showing (a) small cells with round to oval nuclei containing finely granular chromatin. (b) A small number of relatively large cells having round to irregular nuclei with coarse chromatin. These tumor cells forming rosette-like structures (*) (Hematoxylin eosin stain, a: $\times 40$, b: $\times 100$)

年4月に髄液細胞診が行われた。

III. 細胞所見

原発腫瘍の圧挫標本および捺印細胞所見：腫瘍細胞は多少とも集簇性，シート状に多数認められた。大部分は比較的小型で均一な細胞からなり松果体細胞腫のものと考えられた。圧挫標本では隔壁様の線維成分や毛細血管も認められた (Photo. 3)。腫瘍細胞の胞体はやや乏しく裸核状のものもみられ，核は小型で類円

形～卵円形，クロマチンは軽度増加し，微細顆粒状を呈していた (Photo. 4 a)。一部ではやや大型で切れ込み核，不整形核を有する細胞もみられ (Photo. 4 b)，松果体芽腫の細胞と思われた。これら細胞群には部分的にロゼット様構造も認められた (Photo. 3, 4 a, b)。

髄液細胞所見：松果体芽腫に相当する細胞が孤立散

Photo. 5 a, b : Spinal fluid cytology showing relatively large tumor cells with irregular hyperchromatic nuclei (Papanicolaou stain, $\times 100$)

在性あるいは小集簇性に出現していた。腫瘍細胞は平面的に配列し、類円形でリンパ球の1.5～3倍程度、軽度の大小不同がみられた。核は切れ込み像や分葉核などやや多形性に富み、クロマチンは著明に増量、小型の核小体が数個認められた。乏しい細胞質はライトグリーンに淡染し、境界は比較的明瞭であった (Photo. 5 a, b)。

IV. 病理組織所見

腫瘍組織は細胞のやや疎な部分と非常に密な部分からなっていた (Photo. 6)。疎な部分では、不明瞭ながら小葉状に分画され、小型卵円形核と繊細で弱好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞が増殖し、松果体細胞腫様であった。部分的には無細胞野を取り囲むように配列する Pineocytomatous rosette (Photo. 7 a) や小石灰化巣がみられた。一方、密な部分では、腫瘍細胞はやや大型卵円形、不整形核と乏しい胞体を有し、血管周囲性に配列する像や Homer Wright rosette (Photo. 7 b) もみられ松果体芽腫様であった。核分裂像も目立ち、部分的には壊死巣も認められた。

V. 免疫組織所見

ホルマリン固定、パラフィン切片について、Streptavidin-biotin 法により免疫染色を行った。Neurofilament は松果体細胞腫部分の細胞質に細線維状に陽性所見を示したが、芽腫部分では陰性であった。NSE は松果体細胞腫部分で陽性、芽腫部分で弱陽性。Synaptophysin は松果体細胞腫で微細顆粒状陽性、

Photo. 6 Histologically, the pineal parenchymal tumor composed of dense cellular (pineoblastoma) areas and less cellular (pineocytoma) areas (Hematoxylin eosin stain, $\times 20$)

Photo. 7 a : Pineocytoma area with pineocytomatous rosettes (*), b : pineoblastoma area with Homer Wright rosette (*) (Hematoxylin eosin stain, a : $\times 40$, b : 100)

芽腫部分では陰性。S-100 蛋白、GFAP では両者の部分で少数の細胞に陽性を示した。Chromogranin AB, Desmin, Myoglobin は陰性であった。

VI. 電顕所見

松果体細胞腫の細胞はゴルジ装置や粗面小胞体、ミトコンドリアなど細胞内小器官が比較的発達し、伸長し複雑に嵌合する多数の細胞突起内には microtubule が豊富に認められた (Photo. 8)。一部ではシナプス様構造もみられた。松果体芽腫の細胞はユークロマチンに富む円形から不整形の核を有し、胞体は乏しく細胞内小器官の発達は未熟であった。Homer Wright rosette 部分では rosette の中心に向かって伸びる短

Photo. 8 Electron microscopy. The tumor cells have elongated numerous cell processes containing microtubules in the pineocytoma area ($\times 5,000$)

Photo. 9 Electron microscopy. The tumor cells have euchromatin-rich relatively large nuclei and less developed cytoplasmic organelle with short cell processes ($\times 5,000$)

い細胞突起がみられた (Photo. 9).

VII. 細胞増殖能の検討

細胞増殖能の検討には MIB-1 抗体を用いた。核が均一につよく染色されたものを陽性としおのおのの部分で 1,000 個以上の腫瘍細胞を数え陽性率を算定した。松果体芽腫部分では 36.7%, 松果体細胞腫部分で 2.5% であり両者に明らかな差が認められた (Photo. 10)。以上の免疫染色結果を Table 1 にまとめた。

VIII. 考 察

松果体部に発生する腫瘍は、本邦における頭蓋内腫瘍の 5% 未満で比較的まれである。しかし、ほとんど

Photo. 10 MIB-1 immunostainig. A large number of MIB-1 positive tumor cells (black nuclei) are observed in the pineoblastoma area, whereas a few positive cells are identified in the pineocytomatous area (central area) (SAB method, $\times 20$)

は Germ cell tumor で、松果体実質細胞に由来する松果体細胞腫や松果体芽腫は非常にまれである。その発生頻度は松果体芽腫で頭蓋内腫瘍の 0.2%, 松果体細胞腫は 0.1% にすぎない¹⁾。松果体芽腫は若年者によく、松果体細胞腫は若年から高齢者まで幅広く発生し、ともにやや男性に多い¹⁾。

組織像では松果体細胞腫が正常な松果体を模倣し、しばしば神経細胞あるいは膠細胞への分化を示すのに対し、松果体芽腫は N/C 比の高い未熟な細胞で構成され、細胞密度も高く髄芽腫や網膜芽腫に類似する。周囲組織への浸潤傾向が強くしばしば脳室内および髄膜への播種がみられる。しかしながら、松果体細胞腫と松果体芽腫はすべて厳密に区別できるものではなく、移行型あるいは混合型も報告されている²⁻⁴⁾。本例では、明らかに細胞密度の異なる部分が存在し、疎な部分では腫瘍組織が小葉状に分画され、松果体を模倣していたのに対し、密な部分では小葉構造はみられず細胞異型も強かった。両者の境界は比較的明瞭であることから移行型というよりは混合型と考えられた。松果体細胞腫では腫瘍細胞が無細胞野を取り囲むように配列した Pineocytomatous rosette が特徴的である⁵⁾。一方、松果体芽腫では、Homer Wright rosette がみられるが、これは髄芽腫や神経芽腫でもみられ本腫瘍に特徴的なものではない。

松果体細胞腫や松果体芽腫の細胞像についての報告は少ない。松果体細胞腫の塗抹標本では Oligodendroglioma や Protoplasmic astrocytoma, Ependymoma, Central neurocytoma に類似しているという⁶⁾。これらの腫瘍との鑑別は、細胞集塊中のロゼットの有無、ロゼット内腔面の微絨毛の有無や背景の繊細な線維性基質の多少により、ある程度鑑別可能で

Table 1 Immunohistochemical results of the pineal parenchymal tumor

Antibody	Source	Dilution	Pineocytomatous	Pineoblastomatous
Neurofilament	DAKO, M	Prediluted	+	—
Synaptophysin	DAKO, P	Prediluted	+	—
NSE	DAKO, M	1 : 50	+	±
S-100 protein	DAKO, P	1 : 800	±	±
GFAP	DAKO, P	1 : 50	±	±
Chromogranin AB	ED, P	1 : 10	—	—
Desmin	DAKO, P	Prediluted	—	—
Myoglobin	DAKO, P	Prediluted	—	—
MIB-1 (Ki-67)	Immunotech, M	Prediluted	2.5%	36.7%

Note : NSE ; neuron specific enolase, GFAP ; glial fibrillary acidic protein, ED ; Euro-Diagnostica, M ; monoclonal, P ; polyclonal, — ; no staining, ± ; weak, + ; moderate, # ; strong

ある^{6,7)}。本例の圧挫標本や捺印細胞像では、細胞集塊中にロゼット様構造が認められたことより Oligodendroglioma や Astrocytoma とは区別される。Ependymoma でみられる真性ロゼットとは、ロゼット内腔面に微絨毛がないことから鑑別される。また通常、Neurocytoma で豊富にみられる線維性基質は、背景にほとんど認められなかった。本例の捺印細胞中に不整形核をもち多形性のやや目立つ細胞を散在性あるいは小集簇性に認めたもののこれらの細胞が松果体芽腫の細胞であるか、組織診断がつく前には確信は得られなかった。松果体芽腫はしばしば髄液播種をおこなうがその髄液細胞所見についての報告はほとんどみられない。本例では、脊髄への転移があり髄液細胞診で腫瘍細胞が認められた。髄液中に出現する松果体芽腫細胞について An-Foraker⁸⁾ は、クロマチンに富む小型の細胞 (リンパ球よりやや大型であるが形態はやや不均一) で裸核状、あるいは胞体は非常に乏しく、髄芽腫や小細胞型の膠芽腫と類似していると報告している。本例は彼の報告とほぼ同様の所見であり松果体芽腫の細胞と考えられた。核所見で、切れ込みや分葉などやや多形性がみられたが検体が髄液ということもあり変性の影響もあったものと考えられた。

免疫組織化学的検索は腫瘍の発生母組織や細胞分化を検討するうえで重要である。本例の松果体細胞腫部分では、多くの細胞に Neurofilament, Synaptophysin, NSE が陽性であり神経細胞への分化が考えられた。一方、芽腫部分では神経細胞および膠細胞系マーカーはほとんど陰性で、未熟な腫瘍細胞と思われた。

松果体細胞腫および芽腫部分の電顕像はこれまでの報告とほぼ同様の所見であった^{2,3,7,9)}。松果体細胞腫にはよく発達した細胞内小器官に加え伸長した突起内に多数の microtubule や dense-cored vesicle, clear vesicle, シナプス様構造が報告されている。一方、松果体芽腫は胞体の乏しい未熟な細胞で構成され、胎児の松果体細胞に類似しているという⁹⁾。

脳腫瘍は頭蓋という閉鎖腔に発生するため、組織学的悪性度にかかわらず腫瘍の大きさや浸潤性発育が脳浮腫や頭蓋内圧亢進症をひきおこし患者の生死に直接関係してくる。したがって、予後という観点からは増殖速度が最も重要と思われる。松果体実質細胞腫瘍について増殖能の報告はほとんどない^{7,10)}。Hopf らは Ki-67 抗体 (Dako) を用い凍結切片で検索しているが、松果体芽腫 1 例のみ検討され、Ki-67 の陽性率は

13.7%、その再発腫瘍で 16.2% であった。われわれは MIB-1 を用いて検討した結果、松果体細胞腫部分の 2.5% に対し芽腫部分では 36.7% ときわめて高い増殖能を示した。再発をおこした部分は組織学的あるいは細胞診による検索がなされていないが、この芽腫部分の高い増殖能が再発や髄液播種、脊髄転移を起こした要因の 1 つと考えられる。

Abstract

Background : Cytologic description of pineal parenchymal tumors are extremely rare. We report a case of mixed pineocytoma-pineoblastoma with spinal metastasis. Proliferative activity of this rare tumor was also examined.

Case : A pineal tumor was detected in a 9-year-old girl who had congenital microcephalus. Imprint and squash cytology of the resected tumor showed small uniform cells with round to oval nuclei and focal rosette-like structures. A small number of relatively large cells with hyperchromatic nuclei were also observed. Histologically, the tumor was composed of a pineocytoma area with pineocytomatous rosette and highly cellular pineoblastoma area with Homer Wright rosette. Spinal fluid cytology revealed pineoblastoma cells with relatively large, hyperchromatic and pleomorphic nuclei with scanty cytoplasm. The MIB-1 positive rate of the pineocytoma area was 2.5% and that of pineoblastoma area was 36.7%.

Conclusion : The high proliferative potential of the pineoblastoma component may relate to tumor relapse and spinal metastasis.

文 献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会. 脳腫瘍全国集計調査報告. Vol. 7. Tokyo, 1990 : 13~56.
- 2) Russell, D.S., Rubinstein, L.J. Pathology of Tumors of the Nervous System. 5th. ed. London, Melbourne, Auckland : Edward Arnold. 1989 : 380~394.
- 3) Burger, P.C., Scheithauer, B.W. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the central nervous system. 3rd series. Washington D.C. : AFIP, 1993 : 227~233.
- 4) Mena, H., Rushing, E.J., Ribas, J.L., Delahunt, B., McCarthy, W.F. Tumors of pineal parenchymal cells : a correlation of histological features, including nucleolar organizer regions, with survival in 35 cases. Hum. Pathol. 1995 ; 26 : 20~30.
- 5) Borit, A., Blackwood, W., Mair, W.G.P. The separa-

- tion of pineocytoma from pineoblastoma. *Cancer*. 1980 ; 45 : 1408~1418.
- 6) Koss, L.G., Woyke, S., Olszewski, W. Aspiration Biopsy. Cytologic interpretation and histologic bases. 2nd ed. New York, Tokyo : Igaku-Shoin, 1992 : 704~705.
- 7) 森木利昭, 高橋 保, 植田庄介, 和田匡代, 栗坂昌広, 宮崎恵利子・ほか. 松果体細胞腫の1例. 細胞病理学的特徴および細胞増殖能について. 日臨細胞誌 1994 ; 33 : 78~85.
- 8) An-Foraker, S.H. Cytodiagnosis of malignant lesions in cerebrospinal fluid : review and cytohistologic correlation. *Acta Cytol.* 1985 ; 29 : 286~290.
- 9) Kline, K.T., Damjanov, I., Katz, S.M., Schmidek, H. Pineoblastoma : an electron microscopic study. *Cancer*. 1979 ; 44 : 1692~1699.
- 10) Hopf, N.J., Bremm, J., Bohl, J., Perneczky, A. Image analysis of proliferating cells in tumors of the human nervous system : an immunohistological study with the monoclonal antibody Ki -67. *Neurosurgery*. 1994 ; 35 : 917~923.
-