症 例

頰部に発生した胞巣型横紋筋肉腫の1例

福井医科大学検査部病理¹⁾, 同 第一病理学講座²⁾, 同 耳鼻咽喉科³⁾

森 正樹¹⁾ 今村 好章²⁾ 前川 秀樹¹⁾ 法木 左近¹⁾
都築 秀明³⁾

背景:今回われわれは、頰部に発生した胞巣型横紋筋肉腫の成人例を経験したので報告する。

症例:33歳, 女性。1997年9月, 左耳前頰部に腫瘤を自覚。1998年2月腫瘍切除術が施行された。術前の穿刺吸引細胞診では, 重積する大小の細胞集団を多数認めた。腫瘍細胞は小型類円形で, N/C比大であった。術中捺印細胞診では, 重積する細胞集団および小円形細胞を散在性に認めた。また, 偏在核を有する単核細胞と多核巨細胞も認められ, 細胞質はライトグリーンに濃染性であった。核は類円~不整形, クロマチンは細顆粒状で, 小型核小体を1~数個認めた。組織学的には, 未分化小円形細胞の充実性・胞巣状構造から成る腫瘍で, 一部に豊富な好酸性細胞質を有する多核巨細胞もみられた。腫瘍細胞はグリコーゲンと横紋筋マーカーが陽性で, 電顕ではZ帯を伴ったフィラメント構造を認めた。以上の所見より頰部原発胞巣型横紋筋肉腫と診断した。

結論:成人の頭頸部領域に発生する small round cell tumor の鑑別に, まれではあるが横紋筋肉腫の存在を念頭におくべきと考えられた。本例では, 少数出現していたライトグリーンに濃染する単核および多核巨細胞が横紋筋肉腫の細胞診断に重要と思われた。

Key words: Head and neck region—Soft tissue tumor—Cytology—Alveolar rhabdomyosarcoma—Case report

I. はじめに

頭頸部領域における横紋筋肉腫は小児に多く, 成人にはまれとされている。その予後は小児例に関しては比較的改善されてきているが, 成人例ではいまだ満足のいくものではなく, その悪性度は非常に高い。今

回, 頰部に発生した胞巣型横紋筋肉腫の成人例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例:33歳, 女性

既往歴:31歳時に子宮外妊娠で手術

家族歴:特記すべきことなし

現病歴および経過:1997年9月, 左頰部の腫脹を自覚。同月, 出産。同年11月, 当院耳鼻科を受診。左耳前頰部皮下に約1cmの弾性硬の腫瘤を触知した。その後, 外来で経過観察していたが, 12月末には, 腫瘤は触診上4×2cmと急速に増大した。MRI検査では左下顎骨外側と左咬筋の間に垂鈴状または多結節状の腫瘤を認め, 大きさは4×2×2.5cm大であった。T1強調画像では腫瘍は筋肉とはほぼ同様の

A case of alveolar rhabdomyosarcoma of the cheek
Masaki MORI¹⁾, C.T., I.A.C., Yoshiaki IMAMURA²⁾, M.D.,
Hideki MAEGAWA¹⁾, M.T., Sakon NORIKI¹⁾, M.D., Hideaki
TSUZUKI³⁾, M.D.

¹⁾Department of Central Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology, ³⁾Department of Otorhinolaryngology, Fukui Medical University

論文別刷請求先 〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23
福井医科大学検査部病理 森 正樹

平成11年11月12日受付

平成12年8月30日受理

Photo. 1 Magnetic resonance image (MRI) of the primary tumor. a : T1-weighted MRI, b : Enhanced T1-weighted MRI, c : T2-weighted MRI. Three images of the tumor show low-intensity (a), low-to high-intensity (b), and high-intensity mass (c)

intensity を呈し (Photo. 1 a), 造影により被膜状～隔壁状に不均一に増強された (Photo. 1 b), T2 強調画像では比較的均一な high intensity を呈した (Photo. 1 c). 咬筋由来の腫瘍が疑われたが腫瘍の一部は耳下腺と重なっており, 耳下腺腫瘍の可能性も否定できなかった. 1998 年 2 月, 腫瘍切除術が施行された. 病理組織学的に横紋筋肉腫と診断されたため, 術後 46 Gy の放射線治療を行った. 化学療法は本人および家族の希望により施行されなかった. 同年 5 月, 右腹直筋内に転移巣が出現し, 再度腫瘍摘出術が施行された. さらに, 8 月には腫瘍の骨髓転移による汎血球減少症も認められ, 8 月 28 日, DIC により死亡. 剖検は許可されなかった.

III. 細胞所見

術前穿刺吸引細胞所見: 小型細胞からなる大小の細胞集団を多数認めた. 細胞集団の個々の細胞境界は不明瞭で, 細胞密度は高く, N/C 比も比較的高かった. 集団の周囲には裸核状の小集団も認め, また核が細胞の辺縁に位置する多核巨細胞が少数認められた (Photo. 2 a). 核型は類円形からやや不整で, クロマチンは均等分布し, 核小体は目立たなかった.

術中捺印細胞所見: 重積する細胞集団および細胞質の辺縁が不明瞭な小円形細胞を散在性に多数認めた. また, 偏在核を有する単核細胞と 2 核～多核巨細胞も認め, いずれも細胞質に厚みがあり, ライトグリーンに濃染性であった (Photo. 2 b). 核は類円形から不整形で, 切れ込みを有するものも認められた. また, 紡錘形の核を有する細胞も少数みられた. クロマチンパターンは細顆粒状で均等分布し, 小型核小体を 1～

Photo. 2 Cytological findings of the primary tumor. a : FNA cytology. Many various-sized cell clusters as well as single cells and a large multinucleated giant cell. Small round cells, showing high N/C ratio and a large multinucleated giant cell with peripherally located nuclei are seen (Papanicolaou stain, $\times 100$) (b). Imprint smear. Many small round cells and a few multinucleated cells with dense and abundant cytoplasm. The tumor cell nuclei have evenly distributed chromatin and a few small nucleoli. In some tumor cells, nuclear grooving is prominent. Two large tumor cells have dense and abundant cytoplasm (Papanicolaou stain, $\times 100$)

数個有していた。

腹直筋転移腫瘍穿刺吸引細胞所見：パapanicow染色所見は原発腫瘍の穿刺吸引細胞像とほぼ同様であったが、2核以上の多核巨細胞はほとんどみられなかった。一部の腫瘍細胞では免疫細胞化学的に muscle specific actin (HHF 35) が細胞質に陽性であった。

IV. 病理所見

肉眼所見：腫瘍は左咬筋内に存在し、上方は頬骨直下、下奥は下顎角から下顎骨に接するように存在していた。耳下腺への浸潤が一部にみられたが、明らかな骨への浸潤はなかった。摘出腫瘍断面は灰白色で被膜形成はみられず、周囲組織との境界は不明瞭であった。

組織所見：腫瘍組織の大部分は、裸核状で未分化な小型類円形細胞の充実性あるいは胞巣状構造からなっていた。一部に好酸性の豊富な細胞質を有する単核細胞と多核巨細胞が混在しており (Photo. 3 a), 多形性にとむ腫瘍細胞の集簇も認められた (Photo. 3 b)。腫瘍中心部には広範な壊死もみられた。また、腹直筋内の転移腫瘍は未分化な小型類円形細胞の充実性増殖のみから成っており、腫瘍内に壊死が散見された。一方、骨髓クロット標本においては小型類円形の

腫瘍細胞とともに核が細胞の辺縁に位置する多核巨細胞が多数認められた。いずれの腫瘍細胞も筋原性マーカーが陽性であった。

特殊染色所見：腫瘍細胞はジアスターゼで消化される PAS 染色陽性のグリコーゲンを細胞質内に有していた (Photo. 3 c)。PTAH 染色ではごく一部の腫瘍細胞の細胞質が陽性で、横紋様構造もみられた。免疫組織化学的に vimentin, HHF 35, および desmin は

Table 1 Summary of the immunohistochemical results

Antibody	Source	Clonality	Dilution	Result
Vimentin	DAKO	monoclonal	1 : 50	+
HHF 35	DAKO	monoclonal	1 : 50	+
Desmin	DAKO	monoclonal	1 : 50	+
Myoglobin	DAKO	polyclonal	1 : 200	±
Myo D1	DAKO	monoclonal	1 : 50	+
Myogenin	DAKO	monoclonal	1 : 50	+
α -SMA	DAKO	monoclonal	1 : 100	-
EMA	DAKO	monoclonal	1 : 100	-
S-100	DAKO	polyclonal	1 : 100	-
NSE	DAKO	monoclonal	1 : 50	-
LCA	DAKO	monoclonal	1 : 50	-

HHF 35 : muscle specific actin, α -SMA : α -smooth muscle actin, EMA : epithelial membrane antigen, S-100 : S-100 protein, NSE : neuron specific enolase, LCA : leukocyte common antigen, + : positive, ± : focal or weakly positive, - : negative

Photo. 3 Histological, histochemical and immunohistochemical findings of the primary tumor. a : Many small round cells as well as a few multinucleated giant cells (hematoxylin and eosin stain, $\times 20$), b : Many bizarre giant cells are scattered (hematoxylin and eosin stain, $\times 20$), c : Some tumor cells have PAS-positive granules (PAS stain, $\times 40$), d : Most tumor cells are positive for myoglobin, although the staining intensity is varied in different cells (Myoglobin stain, $\times 40$).

大部分の腫瘍細胞の細胞質に陽性で, myoglobin (Photo. 3 d) は一部の腫瘍細胞の細胞質に陽性であった。また, myo D1 と myogenin は腫瘍細胞の核および細胞質に陽性であった。α-smooth muscle actin (α-SMA), EMA, S-100 蛋白, NSE, および LCA は陰性であった (Table 1)。

電顕所見: 少数の腫瘍細胞の細胞質内には横紋筋由来と考えられるZ帯を伴ったフィラメント構造が認められた。

以上の所見より胞巣型横紋筋肉腫と診断した。

V. 考 察

一般に横紋筋肉腫は小児および若年者に好発し, AFIP の横紋筋肉腫 558 例の年齢分布では 30 歳以上は 28 例 (5.0%) のみであった¹⁾。また, 全身いずれの部位にも発生するが, 頭頸部では, 眼窩・鼻腔・鼻咽頭に多く発生すると報告されている¹⁾。本例は, 33 歳女性の頬部に発生したまれな症例といえる。横紋筋肉腫は未分化円形細胞, 横紋を有する紡錘形細胞, あるいは好酸性の豊富な細胞質を有する大型細胞など, 種々の程度に横紋筋への分化を示す細胞から成る肉腫である。WHO の Histological typing of soft tissue tumors の第 2 版²⁾では, 横紋筋肉腫はその組織発育形態により胎児型, プドウ状肉腫型, 紡錘形細胞型, 胞巣型, および多形型に分類されている。それぞれが異なった臨床病理学的特徴を有しており, そのうち胞巣型は 10~25 歳の頭頸部領域や上下肢に発生することが多く, 全横紋筋肉腫の約 20% を占める¹⁾。組織学的には未分化な小円形細胞の充実性・胞巣状構造から成り, 時に好酸性の細胞質を有する巨細胞を混在するのが特徴とされているが, 他の組織型とくに胎児型と混在することが知られている。本例の原発巣では胞巣型横紋筋肉腫の組織学的特徴に加えて, 多形細胞も一部にみられた。

小円形細胞が主体を占める胎児型・胞巣型横紋筋肉腫と鑑別を要する疾患としては, 神経芽細胞腫, 悪性リンパ腫, Ewing 肉腫/PNET, 悪性 rhabdoid 腫瘍, 小細胞癌などが挙げられる。横紋筋肉腫とこれらの腫瘍との鑑別には未分化な小円形細胞とともにみられる大型で細胞質の豊富な腫瘍細胞の存在が重要である^{3,4)}。また, 患者の年齢や発生部位などの臨床情報も鑑別に重要であるが, 診断困難例では, myoglobin, HHF 35, desmin などの筋原性マーカーの免

疫化学的検索が有用である。事実, 本例の腹直筋への転移の細胞診断に際し, HHF 35 の免疫細胞化学的染色が有益であった。また, 近年骨格筋の分化に関与すると考えられている myo D1 と myogenin が横紋筋肉腫細胞の核に特異的に陽性であると報告されており⁵⁾, 本例でも myo D1 と myogenin が腫瘍細胞核と細胞質に陽性であった。さらに, 電顕的検索も有用で, 横紋筋由来と考えられるZ帯を伴ったフィラメント構造を見出すことが横紋筋肉腫の診断に重要である。

Atahan ら⁶⁾は 38 例の横紋筋肉腫の細胞像について検討し, 細胞診のみで横紋筋肉腫の亜型分類が可能であると報告している。それによると胞巣型横紋筋肉腫の細胞学的特徴として, (1) 背景に粘液様物質がみられること, (2) 多数の小円形細胞に加えて, 核が偏在する豊富な細胞質を有する単核~2 核細胞, および 3 核以上の多核巨細胞がみられること, を挙げている。本例では粘液様物質が背景に認められなかったこと以外は Atahan らの報告に一致する細胞所見が得られ, 細胞診で胞巣型横紋筋肉腫の推定が可能であったと考えられる。

横紋筋肉腫の予後因子としては年齢, 発生部位, 腫瘍の大きさ, 組織型, 転移の有無などが知られており, それぞれ, 成人例, 頭頸部・腹部・後腹膜・腹膜・上下肢発生例, 5 cm を超える例, 胞巣型・多形型, および転移を有する例が予後不良である¹⁾。横紋筋肉腫の転移部位としては肺が最も多く⁷⁾, リンパ節・骨髄・心臓などにもみられる^{7,8)}。本例では骨髄と腹直筋への転移が組織学的に確認されているが, 後者はまれな転移部位と考えられる。また, 骨髄では多数の好酸性の多核巨細胞がみられ, 分化傾向を示していたのに対し, 腹直筋の転移病巣では未分化小型類円形細胞のみから成っていた。横紋筋肉腫の再発・転移病巣では, 一般に腫瘍の分化傾向が消失するといわれている¹⁾が, 転移先でのみ分化傾向を示した例も報告されている^{9,10)}。本例では転移部位により異なる分化度を示したが, その理由は不明である。また, 本例は原発巣の腫瘍径は 5 cm 以下と予後良好群であったが, 年齢・発生部位・組織型が予後不良群であったこと, 経過中に遠隔転移がみられたこと, および術後の化学療法が施行できなかったことなどから不幸な転帰をとったものと考えられる。

本例は臨床的に当初耳下腺腫瘍と考えられており, 耳下腺に発生する腫瘍との鑑別が問題となった。耳下

腺原発の横紋筋肉腫の報告もある¹¹⁾が、通常は本例のごとく耳下腺周囲組織原発例の二次的な耳下腺波及である¹²⁾。いずれにせよ、成人の耳下腺領域における小円形細胞腫瘍の鑑別には、まれではあるが横紋筋肉腫の存在も念頭におくべきと考えられた。

Abstract

Background : We report a case of alveolar rhabdomyosarcoma with fine needle aspiration and imprint cytology findings as well as histological, immunohistochemical, and ultrastructural findings.

Case : A 33-year-old female presented with a left cheek mass. Fine needle aspiration of the nodule yielded cellular smears, mostly in large and small clusters of undifferentiated small round cells, with a few multinucleated giant cells. Imprint smears of the tumor contained many small round cells which had a high N/C ratio. Some mononuclear and bi/multinuclear tumor cells with abundant and dense cytoplasm were also seen. Histologically, the tumor consisted of solid and alveolar structures of many small round cells and a few eosinophilic multinuclear cells. Small focal clusters of eosinophilic bizarre giant cells were seen. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for myogenic markers such as muscle specific actin (HHF 35), desmin, myoglobin, myo D 1, and myogenin. Diastase-sensitive PAS-positive glycogen granules were found in the tumor cells. Ultrastructurally, a few tumor cells had myofilaments with Z bands.

Conclusion : The cytological hallmarks of alveolar rhabdomyosarcoma were cellular smears composed predominantly of small round cells and a few mononuclear and bi/multinuclear cells, having dense eosinophilic cytoplasm.

文 献

- 1) Enzinger, F.M., Weiss, S.W. Rhabdomyosarcoma, In : Soft tissue tumors. Third Edition. St. Louis : Mosby, 1995 : 539~577.
- 2) Weiss, S.W. Histological typing of soft tissue tumors. Second edition. Berlin : Springer-Verlag, 1994.
- 3) 森 正也, 堀内 啓, 岡 輝明, 石田 剛, 山内直子. 前縦隔に発生した胎児型横紋筋肉腫の1例. 日臨細胞誌 1998 ; 37 : 115~116.
- 4) de Almeida, M., Stastny, J.F., Wakely, P.E., Frable, W.J. Fine-needle aspiratiton biopsy of childhood rhabdomyosarcoma : reevaluation of the cytologic criteria for diagnosis. Diagn. Cytopathol. 1994 ; 11 : 231~236.
- 5) Cui, S., Hano, H., Harada, T., Takai, S., Masui, F., Ushigome, S. Evaluation of new monoclonal anti-my D 1 and anti-myogenin antibodies for the diagnosis of rhabdomyosarcoma. Pathol. Int. 1999 ; 49 : 62~68.
- 6) Atahan, S., Aksu, O., Ekinci, C. Cytologic diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma. Cytopathol. 1998 ; 9 : 389~397.
- 7) Raney, R.B.Jr., Tefft, M., Maurer, H.M., Ragab, A.H., Hays, D.M., Soule, E.H., et al. Disease patterns and survival rate in children with metastatic soft-tissue sarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-I. Cancer 1988 ; 62 : 1257~1266.
- 8) Pratt, C.B., Hustu, H.O., Kumar, A.P., Johnson, W.W., Ransom, J.L., Howarth, C.B., et al. Treatment of childhood rhabdomyosarcoma at St. Jude Children's Research Hospital, 1962-78. Natl. Cancer Inst. Monogra. 1981 ; 56 : 93~101.
- 9) 木屋千恵子, 若木邦彦, 前田宜延. 副咽頭に発生した胎児型横紋筋肉腫の1例. 日臨細胞誌 1998 ; 37 : 65~69.
- 10) Molenaar, W.M., Oosterhuis, J.W., Kamps, W.A. Cytologic "differentiation" in childhood rhabdomyosarcomas following polychemotherapy. Hum. Pathol. 1984 ; 15 : 973~979.
- 11) Salomao, D.R., Sigman, J.D., Greenebaum, E., Cohen, M.B. Rhabdomyosarcoma presenting as a parotid gland mass in pediatric patients. Cancer (Cancer Cytopathol.) 1998 ; 84 : 245~251.
- 12) Luna, M.A., Tortoledo, E., Ordonez, N.G., Frankenthaler, R.A., Batsakis, J.G. Primary sarcomas of the major salivary glands. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1991 ; 117 : 302~306.