無症候性ならびに症候性 Rathke's Cleft Cyst について

45例の組織学的考察

櫻 篤・平野 朝雄・Josefina F. Llana

Asymptomatic and Symptomatic Rathke's Cleft Cysts

Histological Study of 45 Cases

Atsushi KEYAKI, Asao HIRANO and Josefina F. LLENA

Division of Neuropathology, Montefiore Medical Center, New York, U.S.A.

Abstract

Pituitary cysts are fairly often found incidentally in anatomical studies, but symptomatic cysts are relatively uncommon. In this study, the histological characteristics of 42 asymptomatic and three symptomatic Rathke's cleft cysts were examined and compared. The 42 cysts found incidentally at autopsy were classified as small (less than 1 mm in diameter), medium (1 to 5 mm), or large (over 5 mm). There were 23 small (55%), 13 medium (31%), and six large (14%) cysts. The mean ages of the three patient groups were 66, 60, and 53 years, respectively. Flattened epithelial cells were the most common cells in small cysts, while cuboidal to columnar epithelial cells were more prevalent in medium and large cysts. The larger cysts tended to contain cilia. The three symptomatic cysts were histologically confirmed to be Rathke's cleft cysts by their characteristic ciliated columnar epithelial lining. No essential histological differences were observed between asymptomatic and symptomatic cysts, and the mechanism of change from asymptomatic to symptomatic Rathke's cleft cyst was not clarified. Small nests of epithelium at the junction of the pars tuberalis and pituitary stalk are considered to be remnants of Rathke's pouch and are thought to give rise to craniopharyngioma. In their most typical forms, Rathke's cleft cysts and craniopharyngiomas are histologically distinguishable, craniopharyngiomas being composed of stratified squamous epithelium and simple Rathke's cleft cysts of a layer of cuboidal or columnar epithelium on a basement membrane. It is believed that the most important difference is that Rathke's cleft cyst is a simple cystic enlargement and does not undergo the type of neoplastic transformation that occurs in craniopharyngioma. However, in the clinical situation these histological distinctions are not always clear; a mixed form may exist. Therefore, it is recommended that symptomatic intra- or suprasellar cystic lesions be surgically explored, to ensure correct diagnosis and appropriate treatment.

Key words: Rathke's cleft cyst, epithelial cyst, pituitary cyst, colloid cyst

I はじめに

下垂体部に生じる上皮性嚢腫は, pituitary cyst^{17,20)}, intrasellar epithelial cyst⁶⁾, Rathke's cleft cyst²⁹⁾ (RCC)などと呼ばれ, 正常人でも剖検時, 13²¹⁾~22%²²⁾の頻度で認めら

れると報告されている。一方, 症状を呈する symptomatic RCC (sRCC)は比較的まれとされていたが, 近年, CT スキャンや MRI などの画像診断技術の進歩に伴い, その報告例は増えつつある^{11,13,23,26,28)}。また, 下垂体—トルコ鞍部は RCC 以外にも頭蓋咽頭腫¹⁾, クモ膜嚢腫¹⁰⁾など, 神

モンテフィオーレメディカルセンター神経病理部門

Address reprint requests to: A. Keyaki, M.D., Department of Neurosurgery, Tenri Hospital, 200 Mishima-cho, Tenri, Nara 632.

受稿 1987年10月15日 受理 1988年2月3日

経放射線学的のみならず組織学的にも時として鑑別診断困難な嚢胞性病変の生じる部位でもある。

今回我々は、剖検時偶然発見された asymptomatic RCC (aRCC) 42例と外科的治療の施行された sRCC 3例につき、組織学的所見を比較検討し、若干の文献的考察を加えて報告する。

II 方 法

モンテフィオーレメディカルセンターの1950年以降の剖検ファイルより RCC あるいは pituitary cyst の診断名で記録されている症例をすべて集めたところ、42例であった。これらにつき、cyst の長径と短径を計測し、その平均値を求め、1 mm 以下を small (S)、1~5 mm の間を medium (M)、5 mm 以上を large (L) と 3 群に分類した。当報告では cyst の頻度などを目的にしなかったため、下限は明確ではなく、記載されていない症例でも cyst の存在した可能性はあるが、当症例内の S 群の最小 cyst の径は約 0.5 mm であった。また、cyst wall の細胞を光顕的に観察し、構成細胞の形状、繊毛・杯細胞の有無につき、上記の 3 群間で比較検討した。

sRCC は手術症例の 3 例で、剖検症例と同様に光顕的に cyst wall の細胞を観察した。

III 症例および結果

剖検例 42 例の内訳は、Table 1 のごとく、男性 15 例、女性 27 例で、年齢は 27 才から 83 才、平均 62 才 (男性 62 才、女性 62 才) であった。生前の臨床記録より下垂体機能異常、視力・視野障害を呈した例はなく、また死因は glioblastoma の 1 例を除いて、すべて中枢神経系外の病因によるもので、これらの RCC は剖検時偶然発見された aRCC と考えられた。cyst は全例、pars intermedia あるいはそれより下垂体前葉側に存在した。

cyst の大きさより S, M, L の 3 群に分類すると、Table 2 のごとく、S 群 23 例 (55%)、M 群 13 例 (31%)、L 群 6 例 (14%) となった。平均年齢は各群それぞれ 66 才、60 才、53 才となり、cyst が大きくなるほど年齢が低い傾向にあった。cyst wall を形成している細胞は、S 群では平坦化した上皮細胞が 61% ともっとも多く、M 群、L 群では立方上皮細胞がそれぞれ 62%、50% ともっとも多く認められた。一方、繊毛は各群それぞれ 26%、85%、67% と cyst の大きい群に高頻度に認められる傾向にあった。杯細胞は S 群 13%、M 群 23%、L 群 17% と各群間で明らかな差はなかった。

以下、各群の代表的な光顕写真を呈示する。Fig. 1 は S 群に属する aRCC で、径 1 mm 以下の cyst が pars inter-

Table 1 Asymptomatic Rathke's cleft cysts

Case No.	Age	Sex	Size	Cell type*	Cilia	Goblet cells
A-1	58	F	small	fla	—	—
A-2	60	M	small	cub	+	—
A-3	63	F	small	fla	—	—
A-4	41	M	medium	cub	+	—
A-5	27	F	large	cub	+	—
A-6	73	F	medium	fla	—	—
A-7	62	F	small	fla	—	—
A-8	50	F	small	cub	—	—
A-9	83	F	small	fla	—	—
A-10	58	F	medium	cub	+	—
A-11	68	F	small	cub	—	—
A-12	43	M	small	fla	—	—
A-13	62	F	medium	cub	+	—
A-14	71	M	small	cub	+	—
A-15	58	F	small	fla	—	—
A-16	57	M	large	col	+	+
A-17	73	M	medium	cub	+	—
A-18	54	F	medium	col	+	—
A-19	48	M	large	fla	—	—
A-20	66	F	small	fla	—	—
A-21	60	F	small	fla	—	—
A-22	69	M	large	fla	—	—
A-23	65	M	large	cub	+	—
A-24	83	M	small	cub	—	—
A-25	51	M	large	cub	+	—
A-26	73	F	small	fla	—	—
A-27	72	F	small	col	+	+
A-28	80	F	small	fla	—	—
A-29	50	F	medium	col	+	+
A-30	49	F	small	fla	—	—
A-31	80	F	medium	col	+	+
A-32	70	F	small	cub	+	+
A-33	70	M	small	col	+	—
A-34	68	F	medium	cub	+	—
A-35	58	F	medium	cub	+	—
A-36	64	F	small	fla	—	—
A-37	65	M	medium	cub	+	+
A-38	32	F	medium	cub	+	—
A-39	78	F	small	fla	—	—
A-40	66	M	small	col	+	+
A-41	70	F	small	fla	—	—
A-42	67	M	medium	fla	—	—

*fla: flattened epithelium, cub: cuboidal epithelium, col: columnar epithelium.

media に存在し、cyst wall は平坦化した上皮細胞より成り、繊毛は認められなかった。このような小さな cyst は

Table 2 Histological features of asymptomatic Rathke's cleft cysts

	Mean age	Cell type*	Cilia	Goblet cells
Small cyst (23 cases)	66	fla: 14 (61%) cub: 6 (26%) col: 3 (13%)	6 (26%)	3 (13%)
Medium cyst (13 cases)	60	fla: 2 (15%) cub: 8 (62%) col: 3 (23%)	11 (85%)	3 (23%)
Large cyst (6 cases)	53	fla: 2 (33%) cub: 3 (50%) col: 1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)

*fla: flattened epithelium, cub: cuboidal epithelium, col: columnar epithelium.

2個以上存在することもあった。Fig. 2はM群に属するaRCCで、径約3mmのcystがpars intermediaより前葉内に拡がり、cyst wallは纖毛を有する一層の立方上皮細胞より成っていた。Fig. 3は前葉の半分近くを占めるL群に属するcystで、cyst wallは纖毛を有する一層の円柱上皮細胞より成っていた。

一方、臨床症状を呈したsRCCは手術の施行された3例で、Table 3のごとく、男性1例、女性2例より成り、平均年齢は56才であった。3例ともCT導入以降の症例で

あるが、術前診断はそれぞれ pituitary abscess, suprasellar tumor, pituitary tumor であり、本疾患の術前診断の困難さを示している。

組織所見は、3例とも纖毛を有する一層の円柱上皮細胞より成り、杯細胞も認められている。

Fig. 4は症例S-3の光顕写真で、比較的厚い結合組織上に纖毛を有する一層の円柱上皮細胞が並んでいる。

N 考 察

胎生24日目頃、stomodeumのroofより形成されたRathke's pouchは背側に向かって嚢状に突出し、6週目頃には口腔側より閉鎖を始め、背側部はdiencephalon由来のinfundibulumと密接する。pouchの前壁の細胞は増殖して下垂体前葉となり、後壁より中間部が形成されたのち、Rathke's pouchは閉塞または裂隙として残存し、cleftとなる¹⁵⁾。この腔が消失せずにcystとして残存したものがRCCであると一般に考えられている^{6,7)}。

一方、Shuangshotiら²⁴⁾はcolloid cystとの比較の上で、その組織学的類似性より、neuroepitheliumが下垂体後葉や下垂体柄部へと分化していく過程でepithelial cleftの先端がpinched offしてRCCが形成されうると考えた。このような考え方は中枢神経系内に発生しうるあらゆる上皮性嚢腫を考える上で有用であり、トルコ鞍上部にのみ存在す

Fig. 1 Photomicrographs of small cysts (Case A-1). left: The cysts are located in the pars intermedia. A: anterior pituitary lobe, P: posterior pituitary lobe, C: cyst. HE stain, $\times 2.5$. right: The cyst wall is lined by a single layer of flattened epithelium without cilia. HE stain, $\times 100$.

Fig. 2 Photomicrographs of a medium cyst (Case A-35). *left*: The cyst is situated in the pars intermedia and extends into the anterior lobe. HE stain, $\times 2.5$. *right*: The cyst wall is lined by a single layer of ciliated cuboidal epithelium. HE stain, $\times 100$.

Fig. 3 Photomicrographs of a large cyst (Case A-16). *left*: The cyst occupies about one half of the anterior pituitary lobe. HE stain, $\times 2.5$. *right*: The cyst wall is lined by a single layer of ciliated columnar epithelium. HE stain, $\times 100$.

Table 3 Symptomatic Rathke's cleft cysts

Case No.	Age	Sex	Preoperative diagnosis	Cell type*	Cilia	Goblet cells
S-1	60	F	pituitary abscess	col	+	+
S-2	57	F	suprasellar tumor	col	+	+
S-3	51	M	pituitary tumor	col	+	+

*col: columnar epithelium.

る RCC の発生起源を理解することも容易とする。実際に臨床例でもトルコ鞍の変化がなく、鞍上部にのみ RCC が存在する場合があります^{2,9)}、神経放射線学的にも診断は非常に困難で、Barrow ら²⁾は“entirely suprasellar symptomatic

Fig. 4 The wall of a symptomatic Rathke's cleft cyst (Case S-3) is lined by a single layer of ciliated columnar epithelium. HE stain, $\times 100$.

Rathke's cleft cyst''として報告し、Rathke's pouch 由来で鞍隔膜上部に存在する pars tuberalis の遺残細胞にその起源を求めている。

sRCC の組織所見に関しては、電顕を含めた詳細な報告がみられる^{14,23,29)}。基本的には一層の立方～円柱上皮細胞および杯細胞より成り、繊毛の認められることが多い^{5,9,11,23,28,29)}。電顕では microvilli 表面に coating material の認められる場合があり²³⁾、enteric epithelium 由来とする説もある¹⁶⁾。

Diengdoh ら⁴⁾は、RCC は① ciliated columnar cell with secretory granules, ② non-ciliated columnar cells with secretory granules, ③ epidermoid (prickle) cell の3種類より成るとし、分泌細胞の大部分は microvilli のみを有するものであろうと考えている。そして、cyst 全体の組織像としては、ependymal cell との類似性から neuroepithelial tube 起源の性格を優位に示しているが、prickle cell のみられる点より epidermoid cell elements (ectoderm of the stomodeum) もともに有しているとしている。さらに、RCC と組織学的類似性を有する colloid cyst との相違点はこの epidermoid cell elements の有無であり、colloid cyst でこれを欠くのはその発生部位が stomodeum ectoderm より離れていることによると推察している。

Baskin ら³⁾は38例の非腫瘍性トルコ鞍内嚢腫性病変に対して経蝶形骨洞法で手術をした結果、径2～3 mm の pars intermedia cyst が16例(全例女性、平均年齢24.6才)、径3～10 mm の RCC が11例(男性3例、女性8例、34.0才)、径3～10 mm の arachnoid cyst が8例(男性6例、女性2例、42.2才)、径10～20 mm の病変として cysticercosis cyst と epidermoid cyst が各1例ずつ存在したと報告している。そして、組織学的には pars intermedia cyst の wall は fibrous tissue であったとのみ記載している。もっとも小さな病変である pars intermedia cyst でも88%の症例に月経異常がみられている点、我々の剖検例の aRCC との大きな相違点であるが、今回の我々の報告のなかでも組織学的な面から cyst の大小と臨床症状発現の有無との関係を明らかにすることはできなかった。

asymptomatic cyst の報告は、古くは Shanklin が100例の下垂体中に13例²¹⁾、のちの詳細な検索で22例²²⁾にその存在を確認し、それらを3例の cystic cleft, 8例の follicular cyst, 9例の micro-follicular cyst, 1例の multilocular cyst, 1例の hypophyseal stalk cyst に分類している。cyst を有する例に性差はなく、もっとも小さい micro-follicular cyst は若年者に多く、また繊毛上皮細胞は19例にみられ、20～39才の間にもっとも多かったと報告している。我々の症例では cyst の小さい例ほど平均年齢が高く、Shanklin の報告とは

逆の結果であるが、繊毛に関しては彼の報告と同じく、大きい cyst 群に多くみられる傾向にあった(L群67%, M群85%, S群26%)。杯細胞については asymptomatic case で詳しい記載がみられる^{8,18)}が、分泌能と関連して cyst の増大機序になんらかの関係を有するだろうと推測された。

aRCC と sRCC の組織所見を比較すると、3例の sRCC に共通してみられた繊毛を有する円柱上皮細胞と杯細胞に囲まれた cyst は aRCC のなかにも5例存在し、L群に1例、M・S群に各2例であった。cyst wall の細胞の形状や繊毛の有無は標本の採取から固定の段階で種々の影響を受けるため、慎重な検討を必要とするが、aRCC と sRCC の間には明らかな組織学的相違点は認められず、Rathke's pouch の遺残した腔内に cyst 液の貯留したのが RCC で、なんらかの機序で内容液が増大し、cyst が拡大して周囲組織を圧迫し、症状を呈したものが sRCC と考えられるのが妥当と思われる。

sRCC の場合、臨床症状より RCC と診断するのは困難で、クモ膜嚢腫、頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、下垂体膿瘍、epidermoid (dermoid) cyst などとの鑑別が必要である。トルコ鞍部クモ膜嚢腫は若年者に多く、5才以下の症例が約半数を占め、20才以上の例は13%と報告されている¹⁰⁾点、40～60才の年齢層に多くみられる RCC との大きな相違点である。一方、頭蓋咽頭腫との鑑別は予後の面からも重要であるが、石灰化を伴わない場合はより困難となる⁵⁾。Banna¹⁾は臨床的にも放射線学的にも頭蓋咽頭腫と診断された160例の症例のなかで、組織学的に繊毛を有する上皮細胞のみより成る RCC と思われる症例が4%にみられたとし、放射線学的診断の困難さを指摘している。一般的に両者はともに Rathke's pouch の遺残組織より発生すると考えられ²⁹⁾、同一標本内に両者の中間型、移行型と思われる組織の存在した例が多数報告されている^{14,19,23,25-27,29)}。Kepes¹²⁾は“transitional cell tumor”として Rathke's cleft cell と下垂体前葉細胞の両者の性格を有する移行型の細胞より成る腫瘍を報告している。

予後の面での RCC と頭蓋咽頭腫の大きな違いは、RCC の場合、cyst 内容液の除去のみで良好な結果の得られる場合が多い⁵⁾のに対し、頭蓋咽頭腫では被膜を含めた摘出が必要とされる¹⁾ことである。しかし、RCC でも再発例の報告があり¹⁷⁾、cyst wall に頭蓋咽頭腫を疑わせるような重層扁平上皮化の認められた際には被膜の広範囲摘除が必要と思われる。

V ま と め

1. 剖検時偶然発見された aRCC 42例と臨床症状を呈して手術の施行された sRCC 3例について、その組織所見

を比較検討した。

2. aRCCは1 mm以下の小さなものをもっとも多く(55%), 若年者群により大きなcystのみられる傾向にあった。また, cystの大きい例ほど, cyst wallが立方~円柱上皮細胞で構成され, 纖毛を有する場合が多かった。

3. sRCCの3例は, いずれも纖毛を有する円柱上皮細胞より成っていた。

4. 1 mm以上の大きさのaRCCとsRCCの間には明確な組織学的相違はないと考えられた。

5. sRCCの場合, トルコ鞍部に発生する他の嚢腫性病変との鑑別が重要で, 特に頭蓋咽頭腫との間には移行型の細胞を含んでいる症例もあり, 被膜の詳細な組織学的検索が予後の面からも重要と考えられた。

文 献

- 1) Banna M: Craniopharyngioma: Based on 160 cases. *Brit J Radiol* 49: 206-223, 1976
- 2) Barrow DL, Spector RH, Takei Y, Tindall GT: Symptomatic Rathke's cleft cysts located entirely in the suprasellar region: Review of diagnosis, management and pathogenesis. *Neurosurgery* 16: 766-772, 1985
- 3) Baskin DS, Wilson CB: Transsphenoidal treatment of non-neoplastic intrasellar cysts. *J Neurosurg* 60: 8-13, 1984
- 4) Diengdoh JV, Scott T: Electron-microscopical study of a Rathke's cleft cyst. *Acta Neuropathol (Berl)* 60: 14-18, 1983
- 5) Eisenberg HM, Sarwar M, Schochet S Jr: Symptomatic Rathke's cleft cyst. *J Neurosurg* 45: 585-588, 1976
- 6) Fager CA, Carter H: Intrasellar epithelial cysts. *J Neurosurg* 24: 77-81, 1966
- 7) Frazier CH, Alpers BJ: Tumors of Rathke's cleft (hitherto called tumors of Rathke's pouch). *Arch Neurol Psychiat* 32: 972-984, 1934
- 8) Gillman T: The incidence of ciliated epithelium and mucous cells in the normal Bantu pituitary. *S Afr J Med Sci* 5: 30-40, 1940
- 9) 平松謙一郎, 大西英之, 二階堂雄次, 藤田豊久, 川口正一郎: 動脈瘤を合併したsuprasellar epithelial cystの1例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 359-363, 1984
- 10) Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Armstrong EA: Investigation and management of suprasellar arachnoid cysts. *J Neurosurg* 57: 597-602, 1982
- 11) 石井 喬, 山崎達輔, 田中順一, 田中 聡, 堀 智勝, 村岡浄明: Rathke's cleft cystの3例. *脳神外科* 15: 451-456, 1987
- 12) Kepes JJ: Transitional cell tumor of the pituitary gland developing from a Rathke's cleft cyst. *Cancer* 41: 337-343, 1978
- 13) 木矢克造, 原田 廉, 森信太郎, 魚住 徹, 井藤久雄: Rathke's cleft cystの1症例. *脳神外科* 9: 517-521, 1981
- 14) Matsushima T, Fukui M, Ohta M, Yamakawa Y, Takaki T, Okano H: Ciliated and goblet cells in craniopharyngioma. *Acta Neuropathol (Berl)* 50: 199-205, 1980
- 15) Moore KL: *The Developing Human*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 396-398
- 16) Palma L, Celli P: Suprasellar epithelial cyst. *J Neurosurg* 58: 763-765, 1983
- 17) Raskind R, Brown HA, Mathis J: Recurrent cyst of the pituitary: 26-year follow up from first decompression. *J Neurosurg* 28: 595-599, 1968
- 18) Rasmussen AT: Ciliated epithelium and mucus secreting cells in the human hypophysis. *Anat Rec* 41: 273-283, 1929
- 19) Russell DS, Rubinstein LJ: *Pathology of Tumors of the Nervous System*, ed 4. Baltimore, Williams & Wilkins, 1977, pp 32-38
- 20) 斎藤義一, 中家康博, 高見政美: 下垂体上皮性嚢腫の1例. *脳神外科* 7: 119-124, 1979
- 21) Shanklin WM: On the presence of the cysts in the human pituitary. *Anat Rec* 104: 379-407, 1949
- 22) Shanklin WM: The incidence and distribution of cilia in the human pituitary with a description of micro-follicular cysts derived from Rathke's cleft. *Acta Anat (Basel)* 11: 361-382, 1951
- 23) Shimoji T, Shinohara A, Shimizu A, Sato K, Ishii S: Rathke cleft cysts. *Surg Neurol* 21: 295-310, 1984
- 24) Shuangshoti S, Netsky MG, Nashold BS Jr: Epithelial cysts related to sella turcica. *Arch Path (Chicago)* 90: 444-450, 1970
- 25) Steinberg GK, Koenig GH, Golden JB: Symptomatic Rathke's cleft cysts. *J Neurosurg* 56: 290-295, 1982
- 26) 田鹿安彦, 久保長生, 神谷増三, 永室 博, 別府俊男, 沖野光彦, 喜多村孝一: Rathke's cleft cystを含む5例の下垂体部嚢腫の臨床病理像. *脳神外科* 10: 1055-1064, 1982
- 27) Verkijk A, Bots GThAM: An intrasellar cyst with both Rathke's cleft and epidermoid characteristics. *Acta Neurochir (Wien)* 51: 203-207, 1980
- 28) 山本昌昭, 高良英一, 今永浩寿, 神保 実, 久保長生: Rathke's cleft cystの2例. *脳神外科* 12: 609-616, 1984
- 29) Yoshida J, Kobayashi T, Kageyama N, Kanzaki M: Symptomatic Rathke's cleft cyst. *J Neurosurg* 47: 451-458, 1977

[別刷請求先: 〒632 奈良県天理市三島町200, 天理よろづ相談所病院脳神経外科, 樺 篤]