

気管支顆粒細胞腫 1 例の臨床病理学的所見と 本邦 33 例の文献的考察

A Case Report of Granular Cell Tumor of the Bronchus with a Review of Clinicopathologic Findings of 33 Cases Reported in Japan

岡田真也¹・工藤玄恵¹・海老原善郎¹・Dilnur Puyzulla¹
大城 久¹・垣花昌俊²

要旨：気管支原発の顆粒細胞腫 1 例と本邦 33 例の文献報告について臨床細胞組織学的に検討した。症例；39 歳，男性。健診時の胸部 X 線写真上，左上肺野に異常陰影が指摘された。気管支鏡検査で粘膜下腫瘍による左 B¹⁺²c の閉塞所見が認められた。擦過及び擦過後気管支洗浄細胞診検査においてシート状配列を示し，豊富な顆粒状細胞質と小型類円形核からなる腫瘍細胞と，その細胞質内に封入体を認めたため，顆粒細胞腫と診断した。左上区区域切除術が施行された。病巣部は長軸方向 12mm にわたり，白色乳頭状腫瘍であった。組織学的には特徴的な大型好酸性顆粒状細胞質内にジアスターゼ耐性の PAS 強陽性の angulate body が認められた。免疫組織学的に S-100 蛋白陽性で，電顕的には schwann cell の特徴を示していた。術後 4 年間，再発転移は認められていない。結語；本例は顆粒細胞腫の末梢神経細胞の起源説を支持する所見を有している。

〔肺癌 40(3)：223～229, 2000, JJLC 40：223～229, 2000〕

Key words : Granular cell tumor, Lung, Angulate body, Schwann cell, S-100 protein

I. はじめに

稀な気管支原発の顆粒細胞腫 1 例を経験した。その細胞組織学的，電顕的，分子生物学的特徴について検討したので報告する。

II. 症 例

患者：39 歳，男性。1995 年 10 月，健康診断の胸部 X 線写真上，左上肺野に異常陰影を指摘され，当病院外科を受診した。自覚症状は無く，全身の皮膚，舌，口腔粘膜に異常は認められなかった。気管支鏡検査で腫瘍が認められ，病巣擦過細胞診と生検検査にて顆粒細胞腫と診断された。同年 12 月，左 S¹⁺²c 区域切除術が施行され，その後の 4 年間に再発転移は認められていない。既往歴・家族歴に特記事項はない。

一般検査：末梢血液・生化学検査，尿検査，腫瘍マーカーはすべて正常範囲であった。

画像所見：胸部 X 線・CT 写真では，左 S¹⁺²c 末梢領域に径 2.5cm 大の，肺門より連続した境界不明瞭な淡い肺炎様浸潤影が認められた (Fig. 1A, 1B)。

気管支鏡所見：左 B¹⁺²c 入口部に乳白色ポリープ状～結節状に気管支腔内に突出する腫瘍が認められた。表面が粘膜に覆われ，腫瘍辺縁のなだらかな立ち上がりから

粘膜下病変の可能性が考えられた。腫瘍末梢側の確認はできなかった (Fig. 2)。

III. 病理学的検査

細胞所見：病巣擦過および擦過前後の気管支洗浄材料より得られた検体に Papanicolaou 染色を行った。細胞が得られたのは病巣擦過材料及び病巣擦過後の気管支洗浄材料であった。腫瘍細胞はシート状に配列し，大型で，ライトグリーンに好染する細胞質の中に，豊富な粗大顆粒状物質が明らかで，時に大小さまざまな不整形の細胞質封入体を持っていた。細胞境界は不明瞭であるが，核間距離より考えて N/C 比は小さかった。核は気管支円柱上皮細胞よりやや小型の類円形ないし多核形で，細胞辺縁部に偏在する傾向を示し，クロマチンは微細顆粒状であった。核小体が不明瞭なものが多く，認められても 1 つで小さかった。またクロマチンが凝縮した腫瘍細胞も認められた。これらの腫瘍細胞集塊の辺縁部には線維血管性の間質が介在していた。背景には多数の正常気管支円柱上皮細胞と少数の扁平上皮細胞が認められた (Fig. 3)

手術材料の肉眼所見：孤立性の腫瘍が気管支壁の粘膜下全周性に長軸方向 1.2cm にわたり存在した。表面は乳白色，不整に肥厚し，内腔は狭窄していた。腫瘍末梢側は完全に閉塞しており，閉塞性肺炎を起こしていた。

手術材料の組織所見：HE 染色，PAS 染色 + ジアス

1. 東京医科大学 病理

2. 同 外科

Fig. 1. A) A chest X-ray film showed a slight pneumonia-like shadow in the left upper lung field. B) A chest CT showed a 2.5 cm in diameter mass bridging to the hilum in left S¹⁺²c.

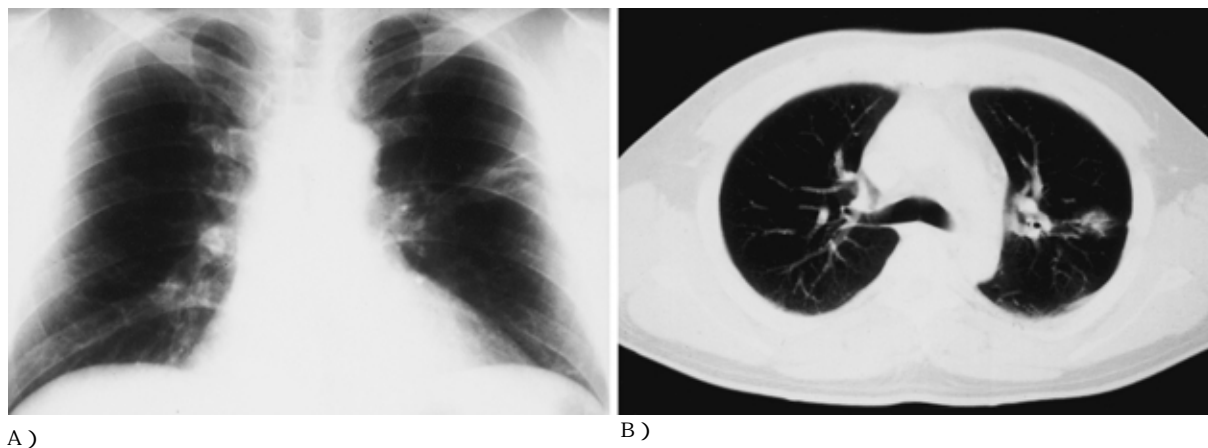


Fig. 2. Bronchoscopic study disclosed a polypoid, yellowish-tan submucosal tumor of the left B¹⁺²c, obstructing the lumen.

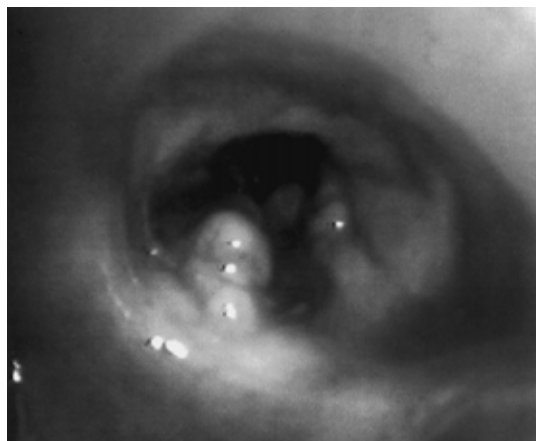


Fig. 3. Brushing smear preparations showed loosely cohesive cell clusters and individually isolated cells, both were characterized by small round nuclei and abundant granular cytoplasm (Papanicolaou stain, $\times 100$).

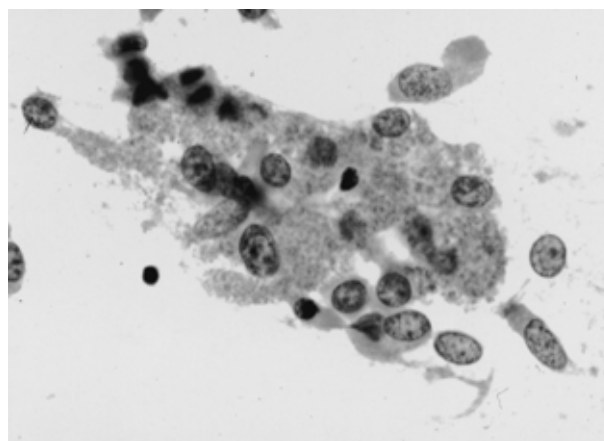


Table 1. Results of histochemical stain

Stain	Granular cell tumor		Intra-alveolar histiocyte
	Pleomorphic cell	Small round cell	
acid phosphatase	-	-	2 +
alcian-blue	-	-	-
Grimelius	-	-	-
lysosome	-	-	2 +
PAS	2 +	+	2 +
(intracytoplasmic inclusion bodies)	(rough)	(small)	(small to rough)
PAS + diastase test	resistant	resistant	resistant
pre-albumin	-	-	-
Sudan IV	-	-	-

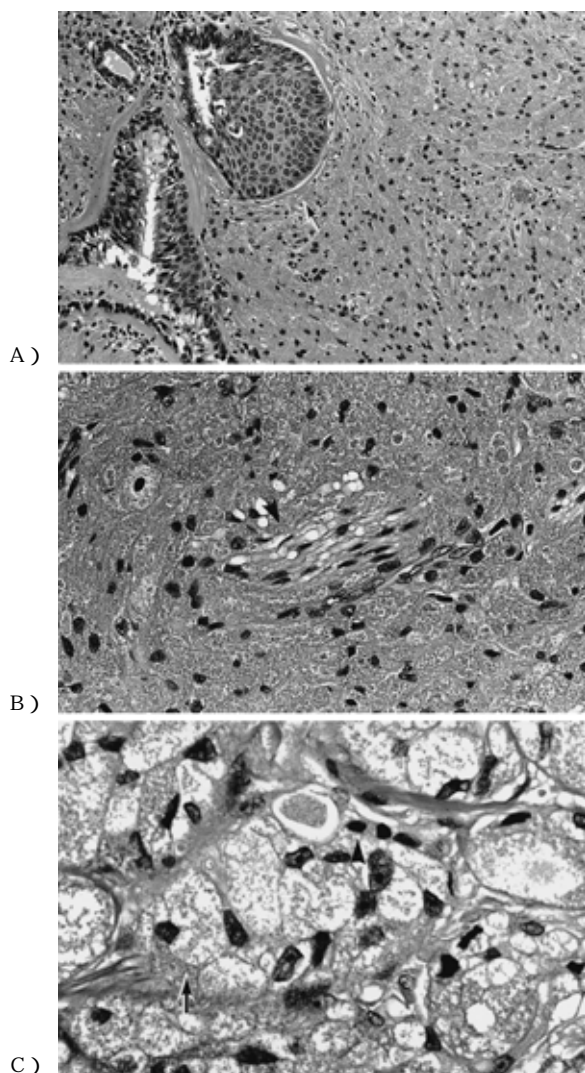
Abbreviations (2 +: strong positive, +: weak positive, -: negative)

ターゼ消化試験を含め、7種類の組織化学的染色を行った。結果を Table 1 に示す。

気管支上皮下層～軟骨周囲層にびまん性増殖する腫瘍

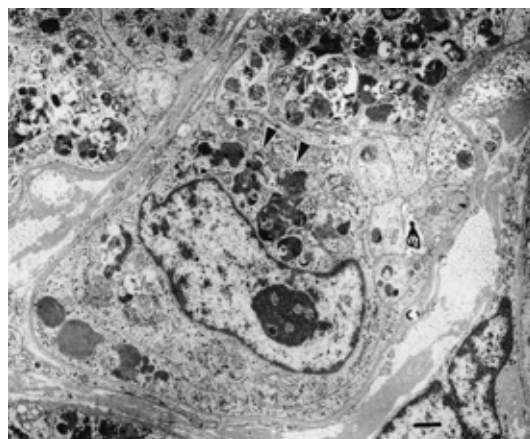
細胞は小型～大型(長径 43～74nm, 短径 20～64nm)で細胞境界の不明瞭な類円形～多角形で, 細胞質には好酸性顆粒が豊富に充満していた。時に PAS 強陽性で, ジア

Fig. 4. The 1.2 × 1.2 × 1.2 cm tumor was histologically typical of granular cell tumor, consisting of pleomorphic cells with abundant oxyphilic granular cytoplasm with diastase-resistant PAS-positive intracytoplasmic bodies. A) Hyalinized thickening of the subepithelial basement membrane was seen, and the overlying epithelium showed squamous metaplasia pseudoepitheliomatous hyperplasia (arrow) (HE stain, × 10) B) Note a merger of peripheral nerves (arrow head) and granular cell tumor components (HE stain, × 20) C) The cytological appearance was variable, showing pleomorphic cells (arrow) with abundant oxyphilic granular cytoplasm and small round cells (arrow head) which were seen among pleomorphic cells (HE stain, × 40)



スターゼ抵抗性の大小さまざまな好酸性細胞質封入体 (angulate body¹⁾) が認められた . N/C 比は低く , 核は径 8 μ m 大前後の類円形で偏在傾向にあり , クロマチンは微細顆粒状 ~ 濃染し , 核小体は小型不明瞭であった . 数個の細胞集団が線維血管性間質で分画され , 細葉構造を呈

Fig. 5. Ultrastructurally, angulate body-like lysosome (arrow head) , myelin structures, desmosome-like apparatus, and basal lamina were observed (Bar=1 micrometer) .



していた . また大型多形細胞間に散在する組織球様の小型細胞の細胞質にも PAS 陽性の好酸性小顆粒が認められた . 核分裂像 , 壊死 , 出血は明らかではなかった .

腫瘍を覆う気管支粘膜はほぼ正常であったが , 腫瘍内に取り込まれた気管支上皮の一部に pseudoepitheliomatous hyperplasia²⁾ を示す扁平上皮化生 (Fig. 4A) が認められた . また腫瘍は末梢神経周囲にも増殖し , 神経と密接な関係が窺われる部分があった (Fig. 4B) . 腫瘍細胞の形態は豊富な好酸性顆粒状細胞質の pleomorphic cell と , pleomorphic cell の間に介在する類円形核で小型の small round cell に大きく分けられた (Fig. 4C) .

電顕所見 : 腫瘍の細胞質には小器官が豊富である . 明瞭な二重膜を持った大小様々な不整形顆粒が特徴的であった . これら顆粒は 2 次性ライソゾームに似た構造で , angulate body と考えられた . また一部に同心円状ミエリン様構造物 , 脂肪滴が認められた . 一方 , 隣接した腫瘍細胞間には幼弱な接着斑と , 延長した細胞突起が複雑に嵌合している部分もあった . 間質に面する細胞膜直下には不連続な基底膜も認められた (Fig. 5)

免疫組織化学的検査 : 免疫組織化学的には , 脱パラフィン切片を用いて , labeled streptavidin-biotin 法により , 20 種類の抗体について検査を行った . S-100 蛋白 , NSE, vimentin が強陽性であった . また bcl-2 と p53 は高率に陽性であった . 用いた抗体とその結果を Table 2 に示す .

核 DNA ploidy pattern の分析結果 : 無蛍光スライドグラス上で腫瘍病巣 (厚さ 5 μ m) に Feulgen 反応を行い , CAS200 (Cell Analysis Systems, Inc., Elmhurst, Illinois, USA) を用いて核 DNA 量の測定を行った . コントロールとして DNA 量が既知のラット肝細胞が塗抹された CAS 社製 DNA キャリブレーションスライドを使用した . 計測核数は 106 個とした .

Table 2. Results of immunohistochemical stain

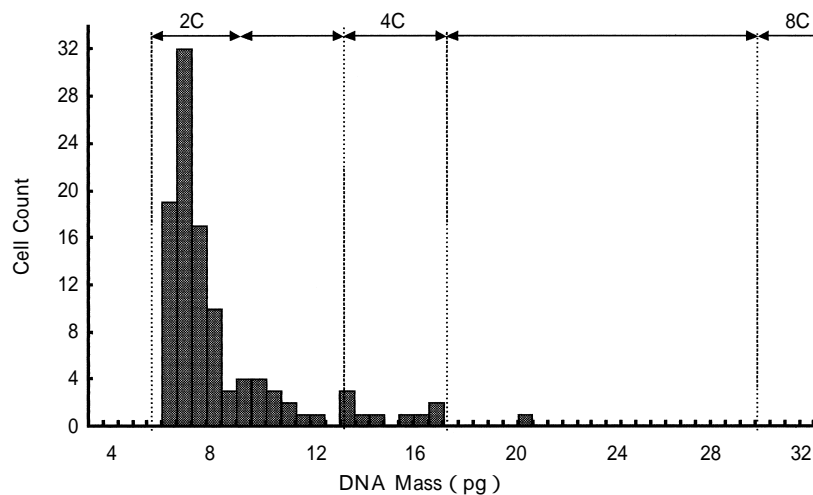
Antibody	Source	Granular cell tumor		Intra-alveolar histiocyte
		Pleomorphic cell	Small round cell	
Actin	DAKO	-	-	-
α_1 -antichymotripsin	DAKO	-	-	+
CD34	DAKO	-	-	-
CD68	DAKO	-	-	2 +
CEA	DAKO	-	-	-
Chromogranin A	DAKO	-	-	-
Cytokeratin (45kD, 54kD)	CosmoBio	-	-	-
Desmin	DAKO	-	-	-
Leu 7	DAKO	-	-	+
β_1 -microglobulin	DAKO	-	-	-
Myoglobin	DAKO	-	-	-
Neurofilament	DAKO	+	+	-
NSE				
S-100 protein	DAKO	2 +	2 +	-
Serotonin	DAKO	2 +	2 +	-
SMA	DAKO	-	-	-
Synaptophysin	DAKO	-	-	-
Vimentin	Nichirei	-	-	-
	DAKO	2 +	2 +	2 +
bcl-2	DAKO	2 +	2 +	-
p53	DAKO	79	46	0
Ki-67	DAKO	4	6	0

Abbreviations (2 +: strong positive, +: weak positive, -: negative)

p53 and Ki-67 = Percentage score of positive tumor cells/200 tumor cells

Table 3. Result of DNA ploidy pattern analysis

DNA ploidy	Min.	Max.	Modal D.I.	Mean D.I.	S.D.	C.V.	% Cells	Number of cells	DNA index of peak
2C	0.83	1.22	0.95	0.99	0.07	6.78	76.42	81	0.97
3C	1.22	1.83	1.24	1.36	0.12	8.93	15.09	16	
4C	1.83	2.22	1.84	1.99	0.17	8.34	7.55	7.55	
5-7C	2.22	3.84	2.60	2.60	0.00	0.00	0.94	0.94	



判定は diploidy pattern (Greene らの方法³⁾ に準じる) であった (Table 3)。

IV. 考 察

顆粒細胞腫は 1926 年, Abrikossoff によりはじめて報告された⁴⁾ 比較的稀な腫瘍である。その約 80% は胸壁,

Table 4. Case reports of granular cell tumor of the trachea, brachea and lung in Japan

Case	Reporter	Age, Sex	Location	Immunostain
1	Suzuki	19, F	Trunchus intermedius	Unknown
2	Sawada	5, F	Rt. main bronchus	Unknown
3	Yashida	15, F	Rt. main bronchus	Unknown
4	Kanda	57, F	Rt. B ⁶ orifice	Unknown
5	Takahashi	64, F	Carina	Unknown
6	Ishikawa	37, F	Lt. B ⁸ orifice	Unknown
7	Mukai	43, F	Larynx	S100 (+), P2(+), P0(+) myoglobin (-)
8	Mukai	9, F	Larynx	S100 (+), P2(+), P0(+) myoglobin (-)
9	Namikawa	35, M	Rt. main bronchus	Unknown
10	Itoh	41, M	Rt. upper lobe bronchus	Unknown
11	Watanabe	35, M	Trachea	Unknown
12	Tsukioka	17, F	Carina	Unknown
13	Yokoi	48, F	Lt. S ⁴	S100 (+), myoglobin (-)
14	Saitoh	48, M	Trachea	Unknown
15	Hara	54, M	Rt. B ⁶ orifice	S100 (+), NSE (-), CEA (-)
16	Tsuya	38, M	Lt. B ³ orifice	S100 (+)
17	Maesato	16, M	Rt. upper lobe bronchus	NSE (+)
18	Mogi	65, F	Lt. S ⁸	S100 (+)
19	Nakamura	21, F	Trachea	S100 (+), NSE (+)
20	Miyauchi	50, M	Lt. B ¹⁰ orifice	S100 (+), NSE (+)
21	Daimaru	14, F	Lt. B ⁶ orifice	S100 (+), NSE (+), myelin basic protein (-)
22	Matsushita	47, M	Rt. main bronchus	S100 (+)
23	Morita	22, M	Rt. B ⁷	S100 (+)
24	Tashiro	62, M	Lt. lingula bronchus	NSE (+)
25	Yoshida	36, M	Trachea	S100 (+)
26	Katoh	53, M	Lt. basal bronchus orifice	S100 (+), NSE (-), CEA (-)
27	Kurashima	38, M	Lt. and rt. main bronchus	S100 (+), NSE (+), CEA (-)
28	Hisaba	16, M	Rt. upper lobe bronchus	S100 (+), NSE (+), CEA (-), myoglobin (-), acid phosphatase (-)
29	Kuramitsu	61, M	Lt. B ⁶	S100 (+)
30	Nawata	62, M	Lt. B ⁶	S100 (+)
31	Sumitomo	12, M	Lt. B ³	S100 (+)
32	Takeuchi	26, M	Rt. intermedius bronchus	S100 (+), NSE (-)
33	Takeuchi	19, F	Lt. basal bronchus	S100 (+)
34	Okada	39, M	Lt. B ¹⁺²	S100 (+), NSE (+), CEA (-), myoglobin (-), lysosome (-)

乳房, 腹壁などの真皮, 皮下に発生するが, 食道, 舌, 口腔などの粘膜下にも発生する⁵⁾. 肺, 気管, 気管支原発は稀で, 全顆粒細胞腫中, 2~6%の発生頻度との報告である⁶⁾. 1930年代後半, KramerやFrencknerの報告以来, これまで世界で約100例の報告がある⁶⁾. 本邦では1970年の鈴木⁷⁾の報告以来, 検索し得た限り⁷⁾⁻⁹⁾では本例を含めて34例の報告がある. 臨床所見のまとめをTable 4に示す. 腫瘍径1~2cm大のことが多く, ほとんど単発であるが多発する場合もある. いかなる年齢層にも発生しうが, 通常は大人に多い.

術前の確定診断に有効であったのは病巣擦過法, 擦過後の気管支洗浄法によって得られた細胞材料であった. 擦過前の気管支洗浄液では腫瘍細胞は認められなかった. 本症例のように腫瘍が上皮下に存在する場合, 腫瘍細胞を採取するためには病巣擦過法および擦過後気管支洗浄法が有用であった. また生検後に行うのも効果的と

考えられる.

顆粒細胞腫の顆粒状細胞質とジアスターゼ抵抗性PAS陽性のangulate bodyは特徴的で, 細胞学的診断は比較的容易である. 森内らによれば, angulate bodyは確定所見であり, 腫瘍間質の小型細胞内に認められると述べている⁹⁾. 本例ではほとんどが大型細胞の細胞質内に認められたが, 一部に腫瘍細胞間に存在する組織球様細胞内にも認められた.

細胞診上 鑑別を要するものとしては組織球であった. 組織球は胞体内に貪食された不規則な粒状の封入体を見ることが多いが, その量は顆粒細胞腫の顆粒ほど均一ではない. 一般に細胞辺縁は鮮明であり, 多核のこともある. また顆粒細胞腫のごとく集団を形成して認められることは少ない.

顆粒細胞腫の組織起源については従来より筋原説, 神経原説, 組織球説, 線維芽細胞説, 表皮細胞原説, 未分

化間葉系細胞説, 多元説など種々の議論がある^{2),5),6),8),10)}. 特に組織学的には胞巣状軟部肉腫や胞巣型横紋筋肉腫との鑑別が難しい時がある. しかし近年では schwann 細胞由来とする神経原説が最も有力である^{2),5),6),8)}.

本症例では電顕上, 腫瘍細胞は特徴的な angulate body の他, myelin 様構造, 幼弱な接着斑, 複雑に嵌合した細胞突起, 基底膜の存在が schwann 細胞由来説を支持する.

angulate body は様々な電子密度で不明瞭な限界膜に包まれ, 一見, 2 次性 lysosome と解釈されるが, 内部には microfilament 様構造や脂肪滴様の空胞が認められ, 通常の lysosome ではない. 幼弱な接着斑の存在から組織球や筋細胞は否定的である. また組織化学的, 免疫組織化学的に S-100 蛋白および NSE が共に陽性で, 組織球や筋組織とは性格が異なり, 神経原性を示唆する結果である.

本症が悪化することは稀¹¹⁾で, 肺・気管支を含めて全身において検索し得た限りでも, 欧米例を含め 1998 年までに悪性例は 57 例しかない¹²⁾. 悪性例は遠隔転移も高率で, 多発例や再発例では有効な治療手段もなく予後

不良であると報告されている^{11),12)}. 良悪性の診断は, 組織学的検索だけでは困難なこともある. 一般的な組織学的悪性判定として壊死, 腫瘍細胞の紡錘形化, 核小体明瞭な空胞状の核, 高頻度の核分裂像 ($> 2/10\text{HPF} \times 200$), 高い N/C 比, 多形性の 6 項目がいわれており, Fanburg-Smith はこれらのうち 3 項目以上該当すれば悪性, 1~2 個ならば異型性があると判定している¹²⁾. また悪性例では β_2 -microglobulin 染色が陰性のものが多く, マーカーとなる可能性があるとの報告もある. 文献上, p53 の陽性率と予後とは必ずしも一致しない^{13),14)}. 本例では p53 は高陽性率を示したが, 術後再発はなく, 臨床的, 組織学的, 分子生物学的には良性と判断できる.

治療法は外科的手術, 内視鏡の摘出, レーザー治療が試みられている. 腫瘍により末梢に気管支拡張症, 閉塞性肺炎などの肺組織障害が見られることがあり, 気管支管状切除よりも肺部分切除, 区域切除, 葉切除が多い. また気管支壁への浸潤が多く, Daniel らによると, 内視鏡の摘出例の 54% に再発, とりわけ腫瘍径 1cm 以上の場合は全例に再発を認め¹⁵⁾, この点からも外科的切除が勧められている.

文 献

- 1) Dingemans KP, Mooi WJ, van den Bergh Weeman MA : Angulate lysosomes. *Ultrastruct Pathol* 5 : 113-122, 1983.
- 2) Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA : Tumors of the peripheral nervous system, 3rd ed, AFIP, Washington, D.C., pp248-259, 1997.
- 3) Greene DR, Taylor SR, Wheeler TM, et al : DNA ploidy by image analysis of individual foci of prostate cancer. *Cancer Res* 51 : 1084-1089, 1991.
- 4) Abrikossoff A : Über Myome, ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 260 : 215-233, 1926.
- 5) Albores-Saavedra J, Delgado R, Vuitich F : Principles and practice of surgical pathology and cytopathology, 3rd ed, editor, Silverberg SG, Churchill Livingstone, New York, pp 539-541, 1997.
- 6) Colby TV, Koss MN, Travis WD : Tumors of the lower respiratory tract, 3rd ed, AFIP, Washington, D.C., pp478-482, 1995.
- 7) 鈴木千賀志, 押部光正, 長島康之 : 管状切除術によって治療せしめた気管支の顆粒細胞筋芽腫 (Granular cell myoblastoma) の 1 例, *日胸* 29 : 178-187, 1970.
- 8) 久場睦夫, 大城盛夫, 源河圭一郎, 他 : 気管支顆粒細胞腫の 1 例, 細胞像を中心に, *日臨細胞* 32 : 987-994, 1993.
- 9) 森内 昭, 辻 浩一, 中村泰也, 他 : 乳腺顆粒細胞腫の 1 例, Angulated body cell の細胞診における意義, *日臨細胞* 25 : 758-763, 1986.
- 10) Deavers M, Guinee D, Koss MN, et al : Granular cell tumor of the lung, clinicopathologic study of 20 cases, *Am J Surg Pathol* 19 : 627-635, 1995.
- 11) Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA : Tumors of the peripheral nervous system, 3rd ed, AFIP, Washington, D.C., pp358-365, 1997.
- 12) Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, et al : Malignant Granular Cell Tumor of Soft Tissue, diagnostic criteria and clinicopathologic correlation, *Am J Surg Pathol* 22 : 779-794, 1998.
- 13) Thomas MV, Dulmet EM : Granular cell tumours of the lower respiratory tract, *Histopathology* 27 : 257-262, 1995.
- 14) Lassaletta L, Alonoso S, Ballestin C, et al : Immunoreactivity in granular cell tumours of the larynx, *Laryngol* 26 : 305-310, 1999.
- 15) Daniel GS, Faiq JA, John C, et al : Multiple granular cell tumors of the bronchus : Treatment with laser. *Am Rev Respir Dis* 120 : 193-196, 1976.

A Case Report of Granular Cell Tumor of the Bronchus with a Review of Clinicopathologic Findings of 33 Cases Reported in Japan

*Shinya Okada, Motoshige Kudo, Yoshiro Ebihara, Dilinur Payzulla,
Hisashi Oshiro and Masatoshi Kakihana**

Departments of Pathology and Surgery*, Tokyo Medical University

Background : We encountered a case of granular cell tumor (GCT) arising in the left B¹⁺²c. GCT, first described in the bronchus by Kramer in 1939. This type of case is still rare and only about 33 cases have been reported so far in Japan. Clinicopathological aspects of GCT arising in the lung so far reported in Japan are reviewed.

Case : An abnormal shadow was detected by chest x-ray in the left upper lung field of a 39-year-old man. Bronchoscopy disclosed a polypoid, yellowish-tan submucosal tumor, obstructing the lumen of left B¹⁺²c. Brushing smear and post-brushing lavage fluid cytologic preparations obtained numerous tumor cell clusters composed of cells with small round nuclei and abundant granular cytoplasm, often possessing intracytoplasmic inclusion bodies. Left upper lobectomy was performed and the 1.2 × 1.2 × 1.2 cm tumor was histologically shown to be GCT, consisting of round to oval cells with abundant oxyphilic granular cytoplasm with diastase-resistant PAS-positive intracytoplasmic bodies. Hyalinized thickening of the subepithelial basement membrane was seen, and the overlying epithelium showed squamous metaplasia or ulceration. Immunohistochemically, tumor cells were positive for S-100 and NSE. p53 oncoprotein was also strongly positive (79%). Ultrastructurally, angulate body-like lysosomes, myelin structures, desmosome-like apparatus, and basal lamina were observed. DNA image cytometry demonstrated DNA diploidy. No tumor recurrence or metastasis has been noted in the four years since surgery.

Conclusion : Our case supports the concept of a peripheral nerve sheath origin of GCT.

[JJLC 40 : 223 ~ 229, 2000]
