

胸腺腫の微細構造：8症例の比較検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: 作成者: 中西, 功夫, 勝田, 省吾, 森泉, 哲次, 大井, 章央, 松原, 藤継 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8999

胸腺腫の微細構造

8症例の比較検討

金沢大学医学部病理学第一講座

中 西 功 夫
勝 田 省 吾
森 泉 哲 次
大 井 章 央

金沢大学医学部付属病院中央検査部

松 原 藤 継

(昭和57年8月12日受付)

良性胸腺腫5例および悪性胸腺腫3例を電顕的に調べ、腫瘍細胞の微細構造の特徴を記載した。胸腺腫の腫瘍細胞は原形質内トノフィラメントとデスモゾーム結合を有する上皮性細胞であった。腫瘍細胞には基底膜もみとめられた。リンパ球はこれらの腫瘍細胞間にさまざまな程度に混在していた。検索された8例の胸腺腫のうち1例は多形細胞から成る異型度の高い肉腫様の腫瘍であった。電顕的にこの腫瘍細胞にはdense bodyをもつ筋線維束や、まれにsarcoplasmic reticulum様配列をとる滑面小胞体のみとめられ、筋肉腫様細胞への分化が示唆された。胸腺腫細胞の異分化について若干の考察を行った。

Key words Thymoma, Electron microscopy, Myoid cell.

胸腺腫は胸腺固有の上皮性細胞の腫瘍である¹⁾。この腫瘍細胞はしばしば多彩な細胞配列や細胞形態をとり、組織学的には他の腫瘍と鑑別を要する場合があるが、電顕的には上皮性性格を示す原形質内トノフィラメントや細胞相互のデスモゾーム結合を容易に確認することができる²⁻⁴⁾。最近、われわれは良性胸腺腫5例、悪性胸腺腫3例を電顕的に検索することができた。このうち1例の悪性胸腺腫は多形細胞から成る肉腫様の腫瘍で、電顕的には少数のトノフィラメントの他にかなり多くのdense bodyを備えた筋線維束や、sarcoplasmic reticulum類似の滑面小胞体の配列をとる腫瘍細胞の混在を認めた。そこで他の7例の胸腺腫細胞の微細構造と比較検討し、腫瘍細胞の筋肉腫細胞への分化の可能性について考察を行った。

材料および方法

本研究に使用された8症例の年齢、性、他臓器への浸潤の有無についてはTable 1に示す通りである。光顕材料はホルマリン固定、パラフィン包埋、薄切後、H-E, PAS, PTAH, 鍍銀染色を行って検鏡した。電顕用の材料は迅速凍結標本診断に提出された腫瘍の小片を用いた。材料は細切後、2.5%グルタルアルデヒド固定液(0.1%カコジル酸緩衝液; pH, 7.4)で4°C, 1時間固定し、ついで2%オスミウム酸固定液(0.1%カコジル酸緩衝液; pH, 7.4)で4°C, 1時間後固定後、アルコール系列脱水、エボン812にて包埋した。各ブロックからLKBウルトラトームでダイヤモンドナイフを用いて超薄切片を作成し、ウラニル・鉛2重染色を

An Ultrastructure of Thymoma - A Comparative Study of Eight Cases. Isao Nakanishi, Shogo Katsuda, Tetsuji Moriizumi, Akishi Ooi, Department of Pathology (I), School of Medicine, Kanazawa University. Fujitsugu Matsubara, Central Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital.

施し, Hitachi H-500 型電子顕微鏡で観察した。

成 績

1. 光顕所見

8 症例の組織学的診断は AFIP¹⁾ (Armed Forces Institute of Pathology) の診断基準およびその分類に従って Table 1 に記載した。症例 1~5 は混合細胞型の良性胸腺腫であった。これらの腫瘍の一部には腺様構造, PAS 陽性物質を容れる小嚢胞や, 紡錘形細胞が優勢な部位が散見された (Fig. 1)。症例 6, 7 は悪性胸腺腫で, それぞれ肺と心外膜へ浸潤していた。腫瘍

細胞は中型, 多角形で, 比較的淡明な核網と 1~2 個の核小体を持ち, 少数の核分裂像が認められた (Fig. 2)。症例 8 の腫瘍は大型紡錘形細胞, 又は不正形で広い原形質をもつ大型異型細胞がびまん性に増殖し, 肺および上行大動脈外膜へ直接浸潤している悪性胸腺腫であった (Fig. 3)。腫瘍内には大小の壊死巣がみられた。腫瘍の周辺部には退縮胸腺組織が認められた。部位によってはリンパ球がかなり混在し, 又, 鍍銀染色で好銀線維につつまれた上皮性細胞集団を認めることができた (Fig. 4)。細胞内横紋は認められなかった。PAS 陽性細胞内顆粒が少数の腫瘍細胞にみられた。

Table 1. Materials used in the present study and their histologic diagnosis

	Age/Sex	Histologic diagnosis	Invasion to other organs	Others
1	41/F	Benign thymoma, mixed cell type	(-)	cystic change
2	62/M	Benign thymoma, mixed cell type	(-)	microcystic change
3	60/F	Benign thymoma, mixed cell type	(-)	
4	59/M	Benign thymoma, mixed cell type	(-)	focally spindle cell type
5	71/M	Benign thymoma, mixed cell type	(-)	microcystic change
6	64/M	Malignant thymoma, epithelial cell type	(+)	microcystic change
7	65/M	Malignant thymoma, mixed cell type	(+)	focally epithelial cell type
8	70/M	Malignant thymoma	(+)	pleomorphic cells

Table 2. Fine structural characteristics of tumor cells in 8 cases of thymoma

Fine structures	Cases							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Desmosomes	+	+	+	+	+	+	+	
Tonofilaments	+	+	+	+	+	+	+	+
Elongated cell processes	+	+	+	+	+	+	+	+
Microvilli	+					+		
Glycogen granules	+	+						+
Dilated r-ER	+	+			+			+
Basement membrane	+	+	+	+	+	+	+	+
Microfilaments with dense body	+			+	+		+	+
Sarcoplasmic reticulum-like structure								+

Abbreviations:

- r-ER; rough endoplasmic reticulum
- +; occasionally present
- ++; frequently present

2. 電顕所見

8 症例の腫瘍細胞の微細構造の特徴については Table 2 にまとめて示した。症例 1~7 の胸腺腫はリンパ球の混在の程度やトノフィラメントの出現頻度に若干の差は認められたが、これらの腫瘍細胞にはデスマゾーム結合、基底膜の形成や、細胞内トノフィラメントが認められ、上皮性細胞の特徴をもつ腫瘍であることは明らかであった (Fig. 5)。細長い細胞突起を伸ばして互いにデスマゾーム結合を営む腫瘍細胞や、細胞突起の嵌入もしばしば認められた。良性胸腺腫 (症例 1~5) と悪性胸腺腫 (症例 6, 7) との間には微細構造の上で特に目立った差異はなかった。紡錘形細胞が優勢な部位においてもデスマゾーム結合は明瞭であった。微絨毛は症例 1 と 6 に認められた。組織学的

に認められた嚢胞は、電顕的には基底膜で境された疎な結合組織間質そのものである場合と、腫瘍細胞間の広い細胞間隙を表わしている場合との 2 種類が区別された (Fig. 6)。これら 7 症例の腫瘍細胞の一部にはグリコーゲン顆粒、拡大した粗面小胞体や少数の dense body をもつ細線維束が認められた。

症例 8 の悪性胸腺腫細胞は微細構造の上でも上記 7 症例の腫瘍細胞とかなり異っていた。腫瘍細胞には明らかなデスマゾームはみられなかった。粗面小胞体はよく発達し、しばしば dense body をもつ筋線維束が認められた (Fig. 7)。まれに sarcoplasmic reticulum 様の滑面小胞体とこの間に随伴する細線維をもつ腫瘍細胞がみられた (Fig. 8)。トノフィラメントを備えた腫瘍細胞は極めて少数であった (Fig. 9)。グリコーゲ

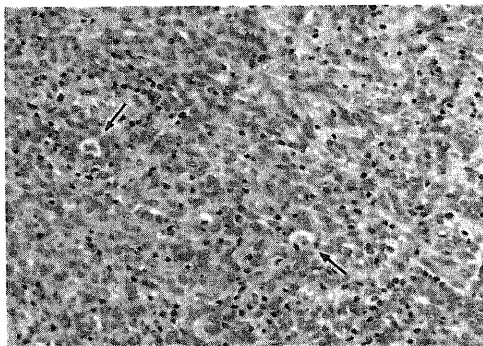


Fig. 1. Malignant thymoma of Case 6. Picture showing an area of spindle-shaped tumor cells intermingled with a few lymphocytes. Microcystic structures are seen (arrows). H-E stain, $\times 150$.

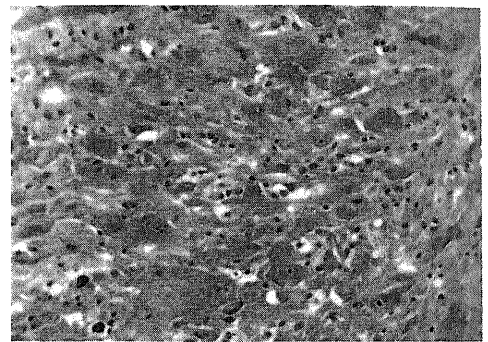


Fig. 3. Malignant thymoma of Case 8. The tumor is composed of diffuse infiltration of large pleomorphic cells with many intercellular connective tissue fibers. H-E stain, $\times 150$.

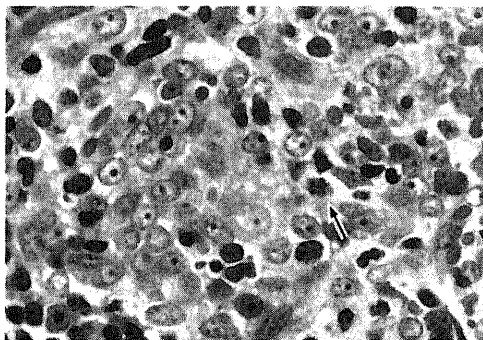


Fig. 2. Malignant thymoma of Case 7. Tumor cells have vesicular nuclei with multiple nucleoli. A mitotic figure can be seen (arrow). H-E stain, $\times 600$.

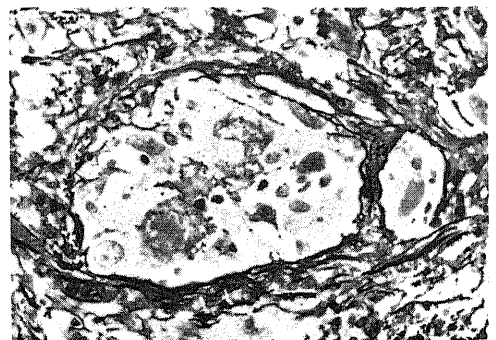


Fig. 4. Malignant thymoma of Case 8. Tumor cells form cell groups encircled by reticular fibers suggestive of epithelial nature. Silver impregnation for reticulin, $\times 300$.

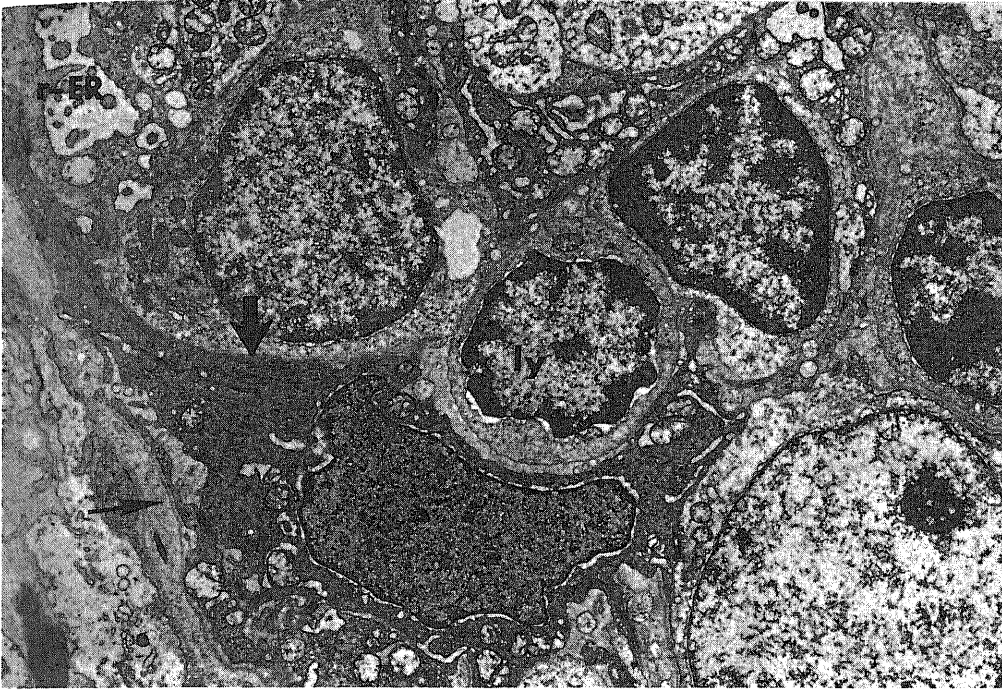


Fig. 5. Malignant thymoma of Case 7. Tumor cells contain tonofilaments (large arrow) and contact each other with desmosomes. The basement membrane (small arrow) and dilated rough endoplasmic reticulum (r-ER) are also provided in them. Note the intervening lymphocytes (ly) among the tumor cells. $\times 5,400$.

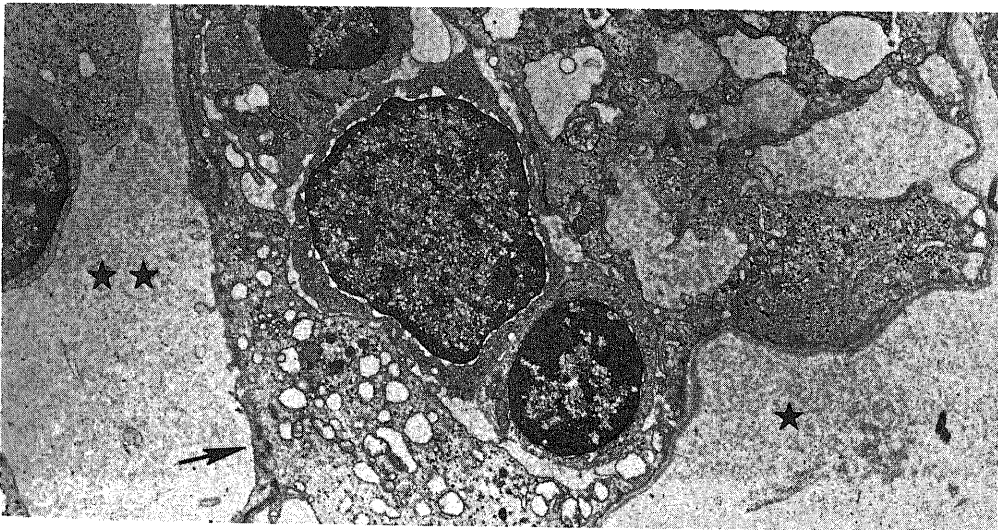


Fig. 6. Benign cystic thymoma of Case 1. There are two kinds of cyst. One represents loose connective tissue stroma lined by the basement membrane of epithelial reticulum cells (single asterisk) and the other shows widely separated intercellular space between epithelial cells (double asterisks). A few aggregates of microfilaments can be seen in the periphery (arrow). $\times 5,400$.

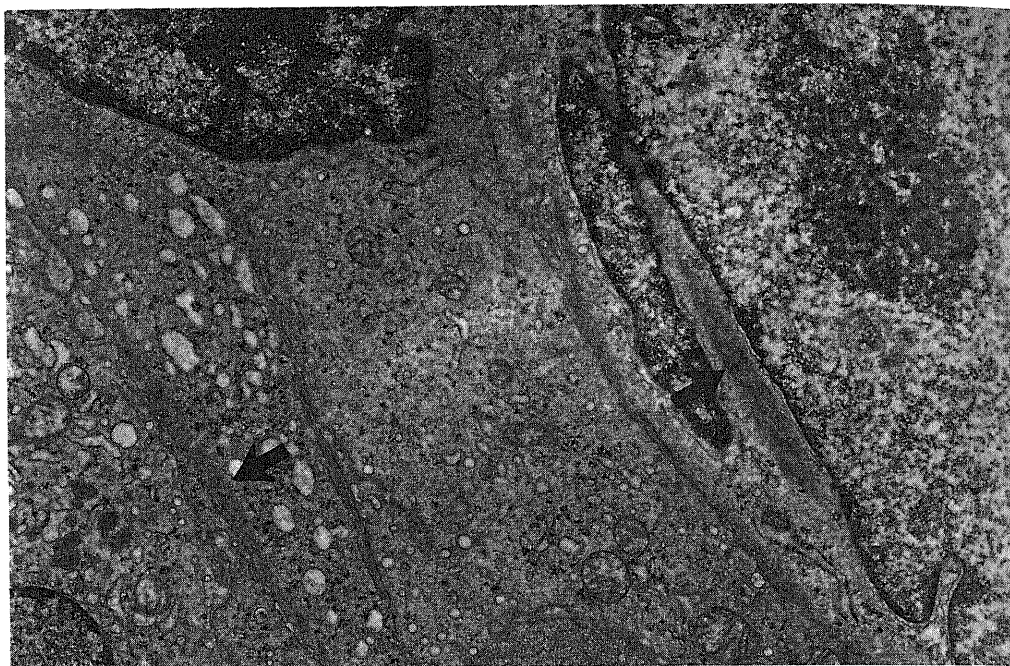


Fig. 7. Malignant thymoma of Case 8. Picture demonstrates a packed arrangement of tumor cells with bundles of myofilaments with dense bodies (arrows). There are no definite desmosomal junctions among the tumor cells. $\times 9,000$.

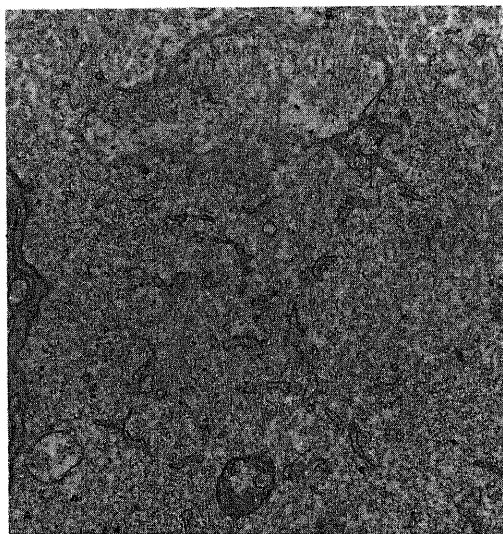


Fig. 8. Malignant thymoma of Case 8. Picture showing a peculiar arrangement of smooth endoplasmic reticulum similar to sarcoplasmic reticulum and associated microfilaments in the broad cytoplasm of the tumor cell. $\times 12,000$.



Fig. 9. Malignant thymoma of Case 8. A tumor cell contains tonofilaments (arrow) close to the nucleus indicating epithelial origin of the tumor cell. $\times 12,000$.

ン顆粒も時々集在していたが、明らかなアクチン線維とミオシン線維から成る sarcomere は確認されなかった。リンパ球はこれらの腫瘍細胞の間に介在していた。

考 察

胸腺腫は胸腺の上皮性細網細胞の腫瘍であり、大部分の症例においては上皮性腫瘍細胞にリンパ球がさまざまな程度に混在し、比較的容易に診断しうるものである^{1)~4)}。腫瘍細胞が上皮性の性格を保有していることは電顕的にデスマゾーム結合、トノフィラメント、基底膜の存在によって確認されている^{1)~4)}。われわれが検索した8症例のうち症例1~7の症例の腫瘍細胞は良性、悪性に拘らず上記の特徴を十分備えており、従来の報告に一致していた^{1)~4)}。

症例8の診断は光顕的にも電顕的にも難しかった。光顕的には一見、多形細胞型横紋筋肉腫又は悪性線維性組織球腫に類似していたが、細胞内横紋は認められず、リンパ球の混在があることや腫瘍周辺部に蜂窩状構造をとる腫瘍細胞群が認められたので悪性胸腺腫と診断された。電顕的にも少数ながらリンパ球が介在していることやトノフィラメントをもつ腫瘍細胞を同定することができたので本腫瘍が胸腺上皮性細網細胞由来であると考えられた。しかしながら、この症例の腫瘍細胞には症例1~7において高頻度に認められたデスマゾーム結合は明らかではなく、トノフィラメントも極めて少なく、さらに、基底膜も部分的であり、胸腺腫としての形態学的特徴を十分備えている腫瘍ではなかった。注目されることは多くの腫瘍細胞に dense body をもつ筋細線維束が認められたことである。このような細線維は Gabbiani ら (1976)⁵⁾ が指摘するように、上皮細胞においても悪性増殖を営む場合にはしばしば出現し細胞の運動と関連して合成される収縮蛋白を表わしているのにすぎないのかも知れない。又、他の症例の胸腺腫細胞を注意深く観察すると同様の細線維は細胞膜に近接した原形質周辺部に時々認めることができた。症例8の腫瘍細胞にはまれに細線維を伴う sarcoplasmic reticulum 様の配列をとる滑面小胞体が認められたことは興味ある所見である。Sarcoplasmic reticulum は横紋筋細胞の一つの特徴である。本腫瘍細胞にこの構造物と類似の形態をとる滑面小胞体が存在することは前述の筋細線維束の出現と合せて考えてみると、一部の腫瘍細胞が筋肉腫細胞へ分化していることを示唆しているように思われる。

胎生期の胸腺には筋芽細胞が一過性に認められること⁶⁾⁷⁾や培養胸腺上皮細胞は横紋筋細胞に変わりうること⁸⁾が知られている。又、極めてまれではあるが胸腺に

横紋筋肉腫が原発することが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。従って、本例のような異型度の高い悪性胸腺腫においてはその腫瘍細胞が筋肉腫細胞へ分化をとげる可能性は十分考えられる。一般に横紋筋肉腫細胞と同一する最も重要な微細構造はアクチン線維とミオシン線維から成る sarcomere である¹¹⁾が、本例においては sarcomere を確認することはできなかった。従って、この腫瘍を横紋筋肉腫と断定することはできない。1977年 Chopek らは原発巣で悪性胸腺腫、転移巣で sarcomere を備えた横紋筋肉腫の症例を報告し、胸腺上皮細胞由来の腫瘍が myoid cell へ分化しうることを示した¹²⁾。われわれの症例においては未だ転移巣は確認されていないが原発巣における腫瘍細胞の形態が Chopek らの報告例¹²⁾と類似していることや微細構造上、筋肉腫細胞への分化が示唆される点で興味深い腫瘍と考えられる。

結 論

良性胸腺腫5例、悪性胸腺腫3例を光顕的並びに電顕的に観察した。症例1~7の7症例の腫瘍細胞は定型的な胸腺上皮性細網細胞の特徴を備えていた。症例8は大型紡錘形細胞又は多形性細胞から成る悪性胸腺腫であった。電顕的にこの腫瘍細胞にはデスマゾーム結合が認められず、しばしば dense body をもつ筋細線維束とまれに sarcoplasmic reticulum 様の滑面小胞体が認められ、本腫瘍の筋肉腫細胞への異分化が示唆された。

文 献

- 1) Rosai, J. & Levine, G. D.: Tumors of the thymus, Atlas of tumor pathology, 2nd series, p34-130. AFIP, Washington, D. C., 1976.
- 2) Kameya, T. & Watanabe, Y.: Electron microscopic observations on human thymus and thymoma. Acta Pathol. Jpn., 15, 223-246 (1965).
- 3) Levine, G. D. & Bensch, K. G.: Epithelial nature of spindle-cell thymoma. An ultrastructural study. Cancer, 30, 500-511 (1972).
- 4) Pascoe, R. H. & Miner, S. M.: An ultrastructural study of nine thymomas. Cancer, 37, 317-326 (1976).
- 5) Gabbiani, G., Csank-Brassert, J., Schneeberger, J.-C., Kapanci, Y., Trenchev, P. & Holborow, J. E.: Contractile proteins in human cancer cells. Immunofluorescent and electron microscopic study. Amer. J. Pathol., 83, 457-474 (1976).

- 6) Henry, K.: Mucin secretion and striated muscle in the human thymus. *Lancet*, I, 183 - 185 (1966).
- 7) Van de Velde, R. L. & Friedman, N. B.: Thymic myoid cells and myasthenia gravis. *Amer. J. Pathol.*, 59, 347 - 368 (1970).
- 8) Wekerle, H., Paterson, B., Ketelsen, U - P. & Feldman, M.: Striated muscle fibers differentiate in monolayer cultures of adult thymus reticulum. *Nature*, 256, 493 - 494 (1975).
- 9) Friedman, N. B.: Tumors of the thymus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53, 163 - 182 (1976).
- 10) Henry, K.: An unusual thymic tumor with a striated muscle (myoid) component (with a brief review of the literature on myoid cells). *Brit. J. Dis. Chest*, 66, 291 - 299 (1972).
- 11) Taxy, J. B. & Battifora, H.: The electron microscope in the study and diagnosis of soft tissue tumors, p 97 - 174. In B. F. Trump & R. T. Jones (ed.), *Diagnostic electron microscopy*, Vol. 3, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1980.
- 12) Chopek, M. W., Rosai, J. & Levine, G. D.: Malignant thymoma with rhabdomyosarcomatous ("myoid - cells") differentiation: Report of a case and review of the literature. *Lab. Invest.*, 36, 333 (1977).

An Ultrastructure of Thymoma - A Comparative Study of Eight Cases Isao Nakanishi, Shogo Katsuda, Tetsuji Moriizumi, Akishi Ooi, Department of Pathology (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Fujitsugu Matsubara, Central Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, 920 - *J. Jusen Med. Soc.*, 91, 606-612 (1982)

Key words: Thymoma, Electron microscopy, Myoid cell

Abstract

Five cases of benign thymoma and three cases of malignant thymoma were examined by electron microscopy, and ultrastructural features of the tumor cells were described. The tumor cells of thymoma were epithelial in origin and were characterized by the presences of cytoplasmic tonofilaments and desmosomal cell junctions. The basement membrane of the tumor cells was also observed. Lymphocytes were more or less intermingled in these tumor cells. There was an unusual case of malignant thymoma in our series. It was composed of pleomorphic tumor cells which contained bundles of intracytoplasmic microfilaments with dense bodies and occasional sarcoplasmic reticulum-like structures in the broad cytoplasm suggestive of myosarcomatous differentiation. Brief discussion was made on tumor cell dysdifferentiation in thymoma.