

●症 例

肺淡明細胞腺癌の1剖検例

石田 正之¹⁾²⁾ 中間 貴弘¹⁾ 島崎 貴治²⁾
 田中 健之²⁾ 土橋 佳子²⁾ 森本浩之輔²⁾

要旨：症例は72歳女性。主訴は咳嗽，血痰。喫煙者であり慢性気管支炎の症状があったが，2006年12月から喀痰量，咳嗽が増加し，更に血痰も出現したため2007年1月当院を受診し，画像所見から閉塞性肺炎の診断で入院した。胸部CTでは左肺門部に縦隔，肺門リンパ節と一塊になった腫瘤影と胸水を認め，血液検査ではCEAが62.6ng/mlと上昇していた。喀痰細胞診で肺腺癌と診断され，精査の結果転移を認めStage IVと診断し，carboplatin・paclitaxelによる化学療法を開始した。しかし治療抵抗性であり，その後，気道ステント留置，胸腔ドレナージ，胸膜癒着等を行ったが全身状態は急速に悪化し，同年6月永眠された。ご遺族の承諾をいただき，病理解剖を施行し，組織検査で腫瘍組織の90%以上が淡明細胞癌像を示した。淡明細胞癌はWHO分類および本邦の肺癌取扱い規約で扁平上皮癌，腺癌，大細胞癌のそれぞれの特異型に分類され，Katzensteinらの報告では，348例の肺癌中，腫瘍組織の50%以上を淡明細胞が占める例は15例で，うち腺癌由来は4例と報告されており，本例はきわめて稀な症例と考えられる。

キーワード：非小細胞性肺癌，淡明細胞腺癌，剖検

Non-small cell lung carcinoma, Clear cell adenocarcinoma, Autopsy

緒 言

肺原発の淡明細胞癌は稀であり，WHOの肺癌分類¹⁾及び本邦の肺癌取扱い規約²⁾の組織分類では，扁平上皮癌の淡明細胞亜型，腺癌の淡明細胞亜型（淡明細胞腺癌），大細胞癌の淡明細胞亜型（淡明細胞癌）に分類されている。肺癌の淡明細胞化の報告は少なく，稀と考えられ，加えて腺癌由来の報告は非常に限られている³⁾。病態の特徴を明らかにするため，剖検症例や手術症例を収集し，腫瘍の浸潤・増殖様式および臨床像との相関について詳細な検討が必要である。今回，我々は，肺淡明細胞腺癌の剖検症例を経験したので報告する。

症 例

72歳，女性。

主訴：咳嗽，血痰。

病現歴：生来健康であり病院受診歴はない。喫煙歴は，Brinkman指数1,000であり，10年来粘潤な喀痰が持続しているが，性状や量に変化は認められなかった。

2006年12月上旬から喀痰の増量，間欠的な膿性痰を

自覚し，市販の感冒薬を内服した。このとき発熱や咽頭痛などの上気道炎症症状はなかった。症状が改善しなかったため，12月19日近医を受診し感冒との診断で内服処方を受けた。しかし症状は持続し，12月下旬には，間欠的に血痰も伴うようになり，食欲低下も出現してきたため，2007年1月3日当院外来を受診した。なお，この受診までの1カ月間で体重は6kg減少した。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：20本/日×50年間（22歳～受診まで）
 飲酒：日本酒3合/日×50年間（22歳～受診まで）
 アレルギー：なし。

入院時身体所見：血圧142/76mmHg 体温37.7℃ 脈拍88回/分 呼吸数20/分 SpO₂90%（室内気）身長168.0cm 体重60.8kg（BMI21.5）意識：清明 結膜：貧血・黄疸なし 表在リンパ節：触知せず 呼吸音：右肺野全域に呼気終末にwheezeを聴取，左下肺野の呼吸音減弱を認める 心音：心尖部に収縮期雑音聴取（Levine III/VI）腹部：平坦・軟 圧痛なし 下腿浮腫なし 神経学的所見：特記事項なし。

検査所見：（Table 1）末梢血検査では，WBC 9,600/μl，CRP 5.5mg/dlと炎症反応上昇，腫瘍マーカーでCEAが62.6ng/mlと上昇していた。血液ガス分析ではpH 7.47 PaO₂ 56.7Torr PaCO₂ 29.6Torr HCO₃⁻ 21.3mmol/Lと低酸素血症及び頻呼吸による呼吸性アルカローシス

¹⁾医療法人近森会近森病院呼吸器科
 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

²⁾長崎大学病院感染症内科（熱研内科）

（受付日平成21年6月17日）

Table 1 Laboratory findings on admission

<u>CBC</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Tumor marker</u>	
RBC	453×10 ⁴ /μl	CPK	87 IU/l	CEA	62.6 ng/ml
Hb	14.1 g/dl	LDH	216 IU/l	NSE	14 ng/ml
WBC	9,600/μl	GOT	26 IU/l	CYFRA	2.3 ng/ml
neutro	70.4%	GPT	18 IU/l	ProGRP	10.4 pg/ml
lympho	21.1%	ALP	398 IU/l	SLX	83 U/ml
mono	8.2%	γ-GTP	70 IU/l		
eos	0.0%	BUN	9.7 mg/dl	<u>Sputum exam.</u>	
baso	0.3%	Cr.	0.6 mg/dl	Culture	
Plt	58.0×10 ⁴ /μl	Na	136 mEq/l	normal flora	
ESR	27 mm/hr	K	4.4 mEq/l	Mycobacterium: negative	
		Cl	101 mEq/l	Cytology (3days)	
		GLU	99 mg/dl	Class V adenocarcinoma	
		CRP	5.5 mg/dl		
<u>ABG (Room Air)</u>					
pH	7.475				
PCO ₂	29.6 mmHg				
PO ₂	56.7 mmHg				
HCO ₃	21.3 mmol/l				
ABE	-0.9				
SaO ₂	91.7%				

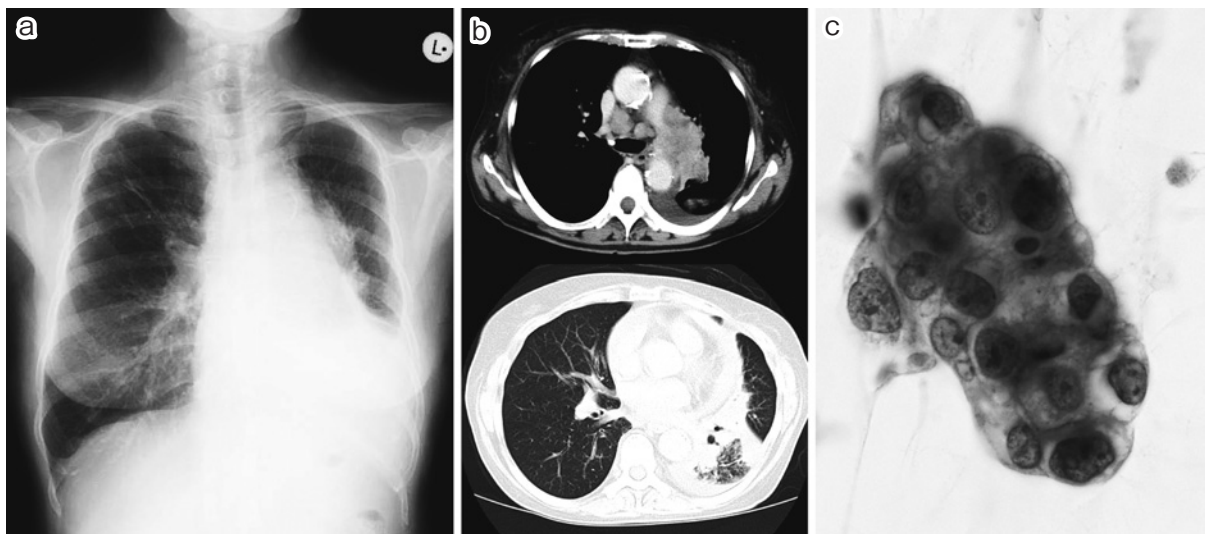


Fig. 1 Chest images on admission. a: the chest X-ray film shows infiltration and collapse of the left lower lung. b: CT scan of the chest shows a tumor (40×70 mm), infiltration, a collapsed lobe in the left hilar area, and pleural effusion in the left lung. It also shows a nodule (15 mm) in the right lower lobe. c: Papanicolaou sputum stain. The tumor cells show clusters of atypical tumor cells with irregular sizes, nuclear enlargement, foamy cytoplasm and a high N/C ratio.

が認められた。

画像所見では、胸部 X 線上 (Fig. 1-a)、左肺の含気量低下、左下肺野の透過性の低下が認められ、胸部 CT (Fig. 1-b) では左肺門部のリンパ節及び無気肺野と一塊となった約 40×70mm の腫瘤影およびその末梢の浸潤影と少量の胸水を認めた。また対側右肺にも約 15mm 大の結節影が認められた。以上の身体所見、血液検査、画像から閉塞性肺炎疑いで入院となった。

入院から 3 日間連続で施行した喀痰細胞診 (Fig. 1-c)

はいずれも class V adenocarcinoma の診断であった。

経過：上記画像所見から肺門部腫瘍に合併した閉塞性肺炎と診断し、抗生剤 ceftriaxone 2.0g/日 (CTRX) を投与しつつ、胸腹部造影 CT、頭部造影 MRI、骨シンチ検査など全身検索を行ったが、対側肺内転移を疑う結節影以外に他臓器に腫瘍性病変は認められず、原発性肺腺癌 T4N3M1、Stage IV と診断した。

閉塞性肺炎の改善後、1月26日より carboplatin (CBDCA) と paclitaxel (PTX) による抗腫瘍化学療法を

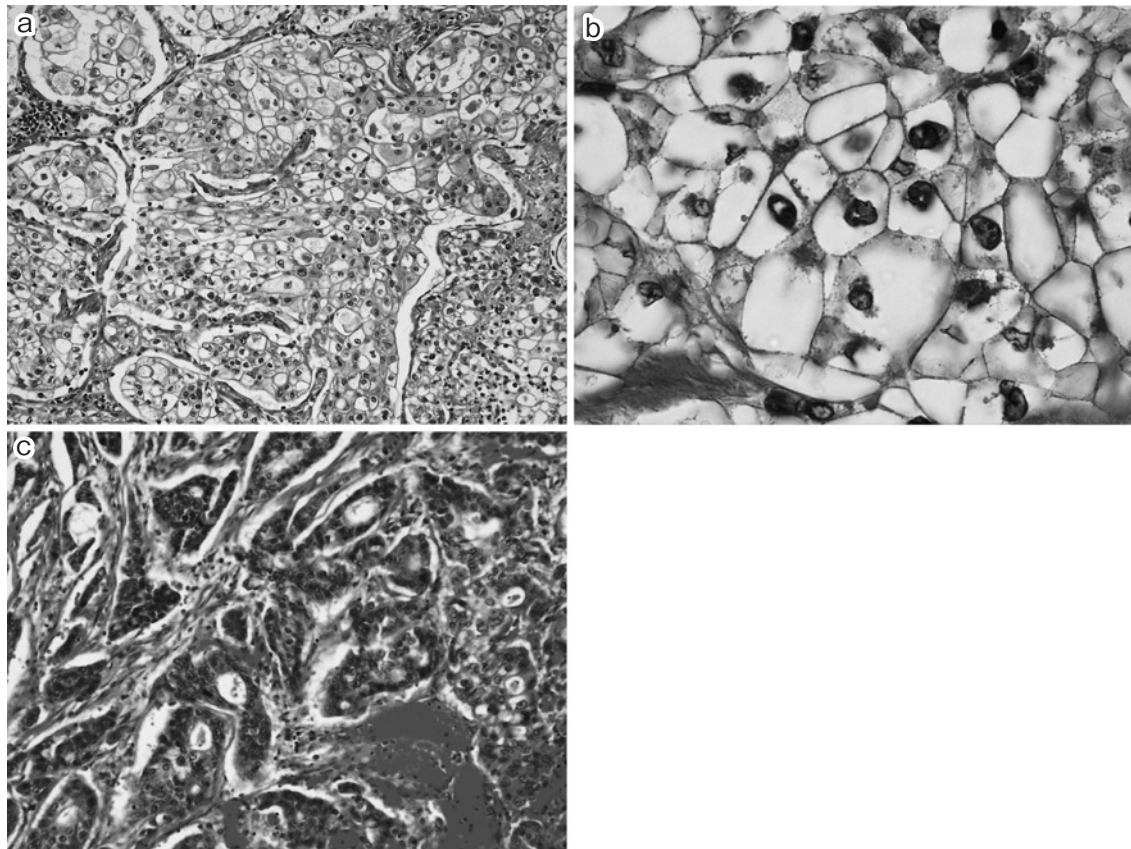


Fig. 2 HE stain findings. a, c: $\times 20$, b: $\times 100$. 90% of the cancer cells are clear cells (a). The tumor cells show clusters of atypical cells, atypical nuclei, foamy cytoplasm (b) and glandular structures (c).

開始した。しかし2月上旬より胸水の増加と左主気管支狭窄を生じ、呼吸困難が増強したので、2月22日に気道ステント (Ultraflex™ covered stent) を留置し、3月14日から胸腔ドレナージを開始した。しかし胸水のコントロールが困難なため、CBDCA 100mgの胸腔内投与と minocycline (MINO) 100mg と OK-432 10KEの胸腔内投与により胸膜癒着術を行った。しかし、治療にも関わらず原疾患は増悪、進展し、一方では抗癌剤によると考えられる発熱性好中球減少症も相まって全身状態は急速に悪化し、6月27日永眠された。ご家族の承諾を得て同日病理解剖を施行した。

病理解剖所見

主要肉眼所見：解剖時、身長149cm、体重61.7kgで、左肺は380g (重量は固定後、縦隔の浸潤組織や浸潤組織内の大血管などと共に計測)、下肺背側の一部を除き臓膜・壁側胸膜の線維性癒着を認めた。左肺上葉には原発巣と考えられる5.5×6.0×5.0cm大の境界不整、充実性で硬い腫瘍が認められ、断面は灰白色、周囲組織に浸潤が高度であった。腫瘍は心臓より上部の前～中部縦隔組織に広く浸潤しており、縦隔内の大動脈、肺動脈根部の壁周囲を取り囲む形で連続性に浸潤していた。特に主

気管支の上葉への分岐部周囲組織で腫瘍の増殖、浸潤が強く、その部分の気管支内腔は外方から強く圧迫され内腔が狭細化していた。

転移は左肺門、気管支周囲、縦隔リンパ節に認めた。その他には、両側腎臓を含め原発巣を疑わせる病変は認められなかった。

腫瘍の病理組織所見：腫瘍組織はHE染色の低倍率で癌細胞の9割以上が淡明細胞化しており (Fig. 2-a, b)、PAS染色陽性ではdiastaseで消化される (d-PAS) グリコーゲンの蓄積が、Alcian-blue染色では細胞質内に粘液を認めた (Fig. 3-a, b)。留置したステントの網目から気管支腔内に浸潤、増殖した癌細胞に小腺管構造が認められ (Fig. 2-c)、免疫染色ではTTF-1、SP-A染色は陰性であったがcytokeratin7 (CK7) 陽性、CK20陰性、AFP染色陰性であることから肺原発淡明細胞腺癌と診断した (Fig. 3-c, d)。左肺門、気管支周囲、縦隔リンパ節の腫瘍組織にも淡明化した腫瘍細胞を認めた。腎動脈周囲の小リンパ節のリンパ洞内にも少数散在性に淡明細胞が認められ、転移巣と考えられた。なお腎臓は固定後に左右各々3mm厚毎の連続した断面で全腎を詳細に観察したが、肉眼的にも顕微鏡的にも結節性病変お

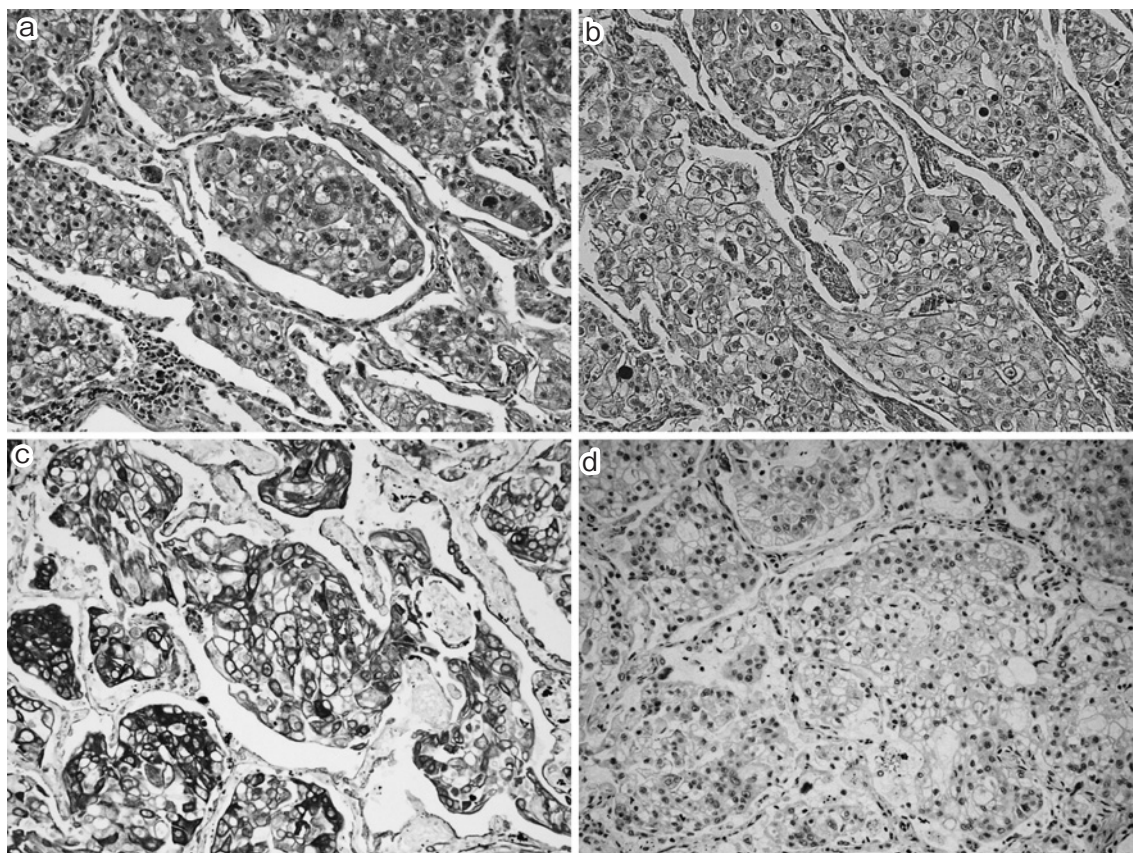


Fig. 3 a: PAS stain $\times 20$. b: Alcian blue stain $\times 20$. c: Cytokeratin stain (CK7) $\times 20$. d: Cytokeratin stain (CK20) $\times 20$. These cancer cells were positive for PAS and occasionally showed Alcian blue-positive intracytoplasmic mucin. They were immunocytochemically stained with cytokeratin 7 but not with cytokeratin 20.

よび腫瘍性病変は認められなかった。

また画像で認められた右肺野の結節影からは腫瘍細胞は認められず、炎症性変化の可能性が高いと考えられた。

考 察

原発性肺癌の腫瘍細胞の淡明化は、小細胞癌を除く癌腫において組織の一部に認められることが知られている⁴⁾。しかし WHO 肺癌分類¹⁾及び本邦の肺癌の取扱い規約²⁾に準拠すると淡明細胞癌は稀である。本症例は腫瘍組織のおよそ 90% 以上が淡明細胞で占められ、かつ一部に明らかな腺管構造が認められたことから、上記分類、規約に合致していた。

Katzenstein⁵⁾は、手術で切除された 348 の肺癌症例で、淡明細胞変化に関する検討を行っている。これによると本例のように腫瘍組織の 90% 以上が淡明化をしていたのは 1 例 (0.28%) のみであった。また、Katzenstein Dali and Hammar (2008) の text book には肺原発淡明細胞腺癌はこれまで 20 例以下の報告しかない³⁾とある。従って、その予後や組織発生については十分に明

らかにされておらず、本例は非常に貴重な剖検例であると言える。

淡明細胞癌の原発臓器としては肺以外に腎、乳腺、子宮、唾液腺、胆管などが知られている⁶⁾⁷⁾。また原発性肺癌では、扁平上皮癌、腺癌、及び大細胞癌の特殊型として、それぞれ淡明細胞型、淡明細胞腺癌、淡明細胞癌として亜分類されており、胎児肺の腺管に似た構造を示す高分化胎児型腺癌でも淡明細胞を主体とすることもある²⁾。特に、原発性淡明細胞肺癌では腎淡明細胞癌の転移との鑑別が重要である⁵⁾。本症例では、各種画像所見より他臓器、特に両腎に結節性病変を認めず、剖検時固定した左右腎臓の約 3mm 厚毎の連続した断面によっても両腎に腫瘍性病変は認められなかった。また一部に小腺管構造が認められ、淡明細胞部において d-PAS 及び Alcian-blue 染色陽性で粘液の産生像が観察された。さらに腎臓の淡明細胞癌で特徴的に見られる内分泌腺に類似した血管性間質に囲まれた大小の胞巣形成⁸⁾と本症例の組織像とは明らかに異なっており、以上をもって原発性肺癌と診断した。なお、高分化胎児型腺癌とは胎児肺

の腺管類似した構造、核上あるいは核下のグリコーゲン空胞や“morulla” (桑実胚) など²⁾がいずれも本例で認められない事から鑑別可能だった。

肺原発腺癌の免疫染色において、特異性が高いといわれている TTF-1, 及び SP-A は本症例では陰性であった。これまでの報告では肺腺癌における TTF-1 の陽性率は 70~80%^{9)~11)}, SP-A は 50~60%¹¹⁾¹²⁾である。また TTF-1 は乳頭型に比べ腺腔形成型で、また分化度が低いほど、発生部位が末梢よりも中枢側であるほど陽性率が低くなり、SP-A は分化型、粘液産生型で陽性率が低くなる傾向にあること¹²⁾が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。以上から、本症例は限局性に腺腔構造を呈し、中枢側に発生している事、低分化腺癌で粘液乏産生性である事が TTF-1, SP-A が陰性であった事に関与していると考えられた。また、肺淡明細胞腺癌において TTF-1, SP-A の発現を調べた報告症例数は少なく¹⁰⁾¹³⁾, その傾向について確定的なことは言えない。

前出の Katzenstein ら⁴⁾は、淡明化を示す肺癌症例と、淡明細胞化を欠く肺癌例では予後に差がないと結論している。我々の症例は予後不良であったが、一方で腫瘍径が大きくても転移がなく、切除により良好な予後が得られた淡明細胞腺癌の報告がみられる^{13)~15)}。肺の淡明細胞癌の診断には手術標本など相応の組織量を要することから^{16)~18)}, 手術適応がない症例では、最後まで診断されない例が存在している可能性がある。したがって、淡明細胞癌の予後を知るには、手術症例や剖検例の検討が有用である。

腫瘍の淡明細胞化の機序について検討した報告は我々が検討した限りでは見られなかった。仮説として、①発生当初は淡明化が乏しいが、成長・増殖する過程で、その細胞周囲の環境条件や何らかの細胞の代謝の変化が生じる事により淡明細胞化が明瞭になるという可能性がある。または、②腫瘍の原基となる細胞が種々存在し、その一部にはじめから淡明細胞が存在していて、それぞれの増殖速度が異なることで、淡明細胞の割合は時相によって変化し、ある程度成長してから腫瘍の淡明化が明瞭になる可能性もある。しかし後者の仮説では、既に増殖していた他の細胞由来の癌細胞も残存しているはずであり、腫瘍細胞のほとんどが淡明細胞になるという現象は考えにくい。よって、細胞増殖過程において、何らかの細胞環境因子が関与しているのではないかと推測している。今後のこの仮説を検証することで、淡明細胞癌に関する新たな知見を見出し、病態の解明につながる可能性が考えられる。特に、分子生物学的手法や遺伝子解析などにより、癌細胞淡明化の機序を解明することで、分子標的薬を用いるなどの新しい治療方法につながる事が期待される。

謝辞：本稿をまとめるにあたり、病理所見に関して貴重な資料の提供、助言を頂きました。近森病院病理診断科の円山英昭先生、病理検査部の橘知佐主任に深謝いたします。

参考文献

- 1) World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. Berlin : Springer, 1999.
- 2) 日本肺癌学会編. 肺癌取り扱い規約. 改訂第 6 版. 金原出版, 東京, 2003; 125.
- 3) Dail and Hammar's Pulmonary Pathology Volume II : Neoplastic Lung Disease 3rd ed. Springer, 2008; 271.
- 4) Morgan AD, Mackenzie DH. Clear cell carcinoma of the lung. J Path Bact 1964; 87 : 25—27.
- 5) Katzenstein AL, Prioleau PG, Askin FB. The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. Cancer 1980; 45 : 943—947.
- 6) 松本 勲, 平野 誠, 斎藤 裕, 他. 淡明腫瘍細胞主体の総胆管原発腺扁平上皮癌の 1 例. 胆と膵 1994; 15 : 709—713.
- 7) Okamoto T. Glycogen-rich clearcell carcinoma of the breast, An autopsy case. Acta Pathol Jpn 1989; 39 : 469—472.
- 8) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本放射線学会編. 腎癌取り扱い規約. 改訂第 3 版. 金原出版, 東京, 1999; 68.
- 9) 石和直樹, 中谷行雄, 稲山嘉明, 他. 原発性肺癌における Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) 発現の免疫組織学的検討. 肺癌 2001; 41 : 45—49.
- 10) Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. J Clin Pathol 2004; 57 : 383—387.
- 11) Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinoma and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. Histopathology 2000; 36 : 8—16.
- 12) 澁木康雄, 葛 幸治, 野本清明, 他. 原発性肺腺癌特異的マーカーの免疫細胞化学的検討—Surfactant apoprotein A, Napsin A, Thyroid transcription factor-1—. 日臨細胞会誌 2006; 45 : 6—11.
- 13) 西井鉄平, 利野 靖, 荒井宏雅, 他. 肺原発淡明細胞腺癌の 1 例. 日呼外会誌 2007; 21 : 165—168.
- 14) McNamee CJ, Simpson RHW, Pagliero KM, et al. Primary clear-cell carcinoma of the lung. Respiratory Medicine 1993; 87 : 471—473.
- 15) Hsu AAL, Yeo CT, Ang HK, et al. Clear cell carcinoma of the lung—A case report. Ann of Acad Med

- Singapore 1992; 21: 827—829.
- 16) 吹野俊介, 林 英一, 深田民人, 他. 肺原発淡明細胞癌の手術経験. 胸部外科 1998; 51: 513—516.
- 17) 松岡隆久, 杉 和郎, 松田英祐, 他. 抗分化型胎児型腺癌の要素を有する淡明細胞腺癌の1例. 胸部外科 2006; 59: 867—870.
- 18) Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clear cell adenocarcinoma with endobronchial polypoid growth. Pathol Int 2000; 50: 979—983.

Abstract

An autopsied case of pulmonary clear cell adenocarcinoma

Masayuki Ishida¹⁾²⁾, Takahiro Nakama¹⁾, Takaharu Shimazaki²⁾, Takeshi Tanaka²⁾,
Yoshiko Tsuchihashi²⁾ and Konosuke Morimoto²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Chikamori Hospital, Chikamori-kai Medical Corporation

²⁾Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Hospital

We report a case of a 72-year-old woman who died of primary lung clear cell adenocarcinoma. She was an active smoker, but with no other significant previous medical abnormalities. She visited our hospital with complaining of hemoptysis lasting for a month. Her sputum production and coughing had also increased. Chest X-ray films showed obstructive pneumonia in the left lower lobe. Chest computed tomography (CT) showed a tumor shadow and collapsed portion in the left hilar area. Sputum cytology and further diagnostic tests revealed stage IV lung adenocarcinoma. Chemotherapy with carboplatin and paclitaxel was initiated, but no improvement was obtained. She died from progressive cancer invasion into the airway. An autopsy revealed that more than 90% of the cancer cells were clear cells. These cancer cells were positive for PAS and occasionally showed Alcian blue-positive intracytoplasmic mucin and glandular structures. They were immunocytochemically stained with cytokeratin 7 but not with cytokeratin 20. According to previous reports in the literature, cases of primary lung clear cell adenocarcinoma are very rare.