

症 例

腫瘍のほとんどが淡明な胞体を有する原発性肺癌の1例

松本 勲, 小田 誠^{*1}, 吉田 政之^{*2}, 澤 重治
藤井 奨, 齊藤健一郎

要 旨

腫瘍のほとんどがグリコーゲンの豊富な淡明胞体を有する原発性肺癌を経験したので報告する。症例は73歳, 男性。von Recklinghausen 病。肺癌検診で胸部X線写真上, 右下肺野に異常陰影を指摘された。胸部CT検査では右肺S⁹を中心に径約5cmの胸壁に接する不整形腫瘍が存在した。超音波ガイド下肺針生検で多量のグリコーゲンを有する淡明な細胞質を有する癌細胞が検出された。腎癌の転移を疑い精査するも肺以外に病変がなく, 原発性肺癌の診断で手術を施行した。手術は右肺下葉切除およびND2aリンパ節郭清を行った。組織学的には細胞質と核は大型で多核細胞も認めた。ほとんどは淡明な胞体を有する細胞が占めていた。細胞間橋や角化あるいは管腔形成はなく, 一応淡明細胞癌像を示す肺原発大細胞癌であると診断した。肺の淡明細胞癌は独立した組織型とする意義を疑わしいとされており, 幾種類かの組織型が混在している可能性がある。

索引用語: 淡明細胞癌, 大細胞癌

clear cell carcinoma, large cell carcinoma

はじめに

小細胞癌以外の肺癌において一部が淡明細胞化する症例が存在することが知られている¹⁾。また, WHO肺癌分類ではclear cell carcinoma (以下CCC)が大細胞癌の一亜型として分類されており, 全肺癌に対し0.3~3.4%の頻度とされている²⁾。しかし, 本邦においては独立した組織型としての実在性を確認しがたく, 肺癌取り扱い規約では分類から除外されている³⁾。

今回, 腫瘍のほとんどがグリコーゲンの豊富な淡明な胞体を有する原発性肺癌を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例: 73歳, 男性。

主 訴: 特になし。胸部異常陰影。

既往歴: von Recklinghausen 病。

現病歴: 肺癌検診の経年検診者。1996年4月の検診で胸部X線写真上, 右下肺野に異常陰影を指摘され精査目的に当院内科を受診した。

喫煙歴: 55歳まで10本/日×35年。

入院時現症: 身長155.5cm, 体重46kg。貧血, 黄疸を認めず。聴診上, 呼吸音, 心音に異常を認めず。体表全体に大小種々の半球状腫瘍とカフエオレ斑を認めた。表在リンパ節の確認は困難であった。

入院時検査所見: 血算, 血液生化学検査, 尿検査に異常なし。腫瘍マーカーはCEA 2.1ng/ml, SCC 0.7ng/ml, NSE 5.5ng/ml, CYFRA1.3ng/ml, CA19-9 < 6U/ml と異常を認めなかった。

呼吸機能検査では肺活量3.22L (105.6%), 1秒量1.30L, 1秒率41.3%と閉塞性障害を認めた。動脈血ガス分析はPCO₂ 40.3mmHg, PO₂ 96.1mmHgであった。

胸部単純X線検査 (Fig. 1): 両側肺尖に胸膜変化があった。また, 右下肺野に径約5cmの辺縁が凸凹な腫瘍状陰影を認めた。

横浜栄共済病院 胸部外科, ^{*1}金沢大学 心肺総合外科

^{*2}小松市民病院 外科

原稿受付 2003年4月22日

原稿採択 2003年6月18日

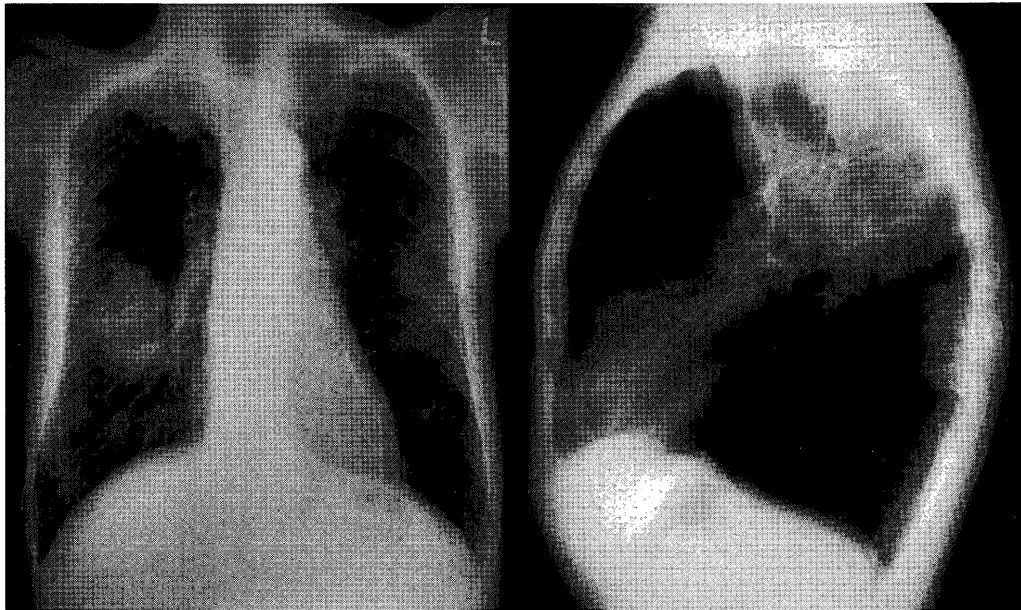


Fig. 1 Chest X-ray revealed a tumorous shadow in the right lower lung field with an irregular outline and a diameter measuring about 5 cm.

胸部CT検査(Fig. 2)：右肺 $S^6 \sim S^9$ 領域に径約5 cmの不整形腫瘍が存在した。胸壁への浸潤や縦隔リンパ節の腫脹は認めなかった。

核医学検査： ^{67}Ga スキャン, ^{201}Tl スキャンでは同腫瘍部位に異常集積したが他部位に異常を認めなかった。

腫瘍が胸壁に近接していたため、超音波ガイド下肺針生検を施行した。

生検標本の病理学的所見：好酸性の細胞質を有する癌細胞と淡明な細胞質を有する癌細胞が混在していた。淡明な細胞質はPAS陽性でdiastaseに消化され多量のグリコーゲンを有していると考えられた。

このため、まず腎癌の肺転移などを疑い腹部精査を行った。

腹部エコー, CT検査, DIP検査：左腎に結石と嚢胞成分があるのみで腫瘍像は認めなかった。他臓器にも異常を認めなかった。

骨スキャン, 頭部CT検査でも異常を認めず、淡明な胞体を有する原発性肺癌の診断で手術を施行した。

手術所見：右後側方切開, 第5肋間にて開胸した。右肺下葉 S^9 を中心に径約5 cmの比較的柔らかい腫瘍が存在した。腫瘍は胸膜まで達せず、肺内転移、胸水、胸膜播種はなかった。右肺下葉切除を行い、ND2aリンパ節郭清を行った。

病理組織学的所見(Fig. 3)：右肺下葉 S^9 末梢に50×

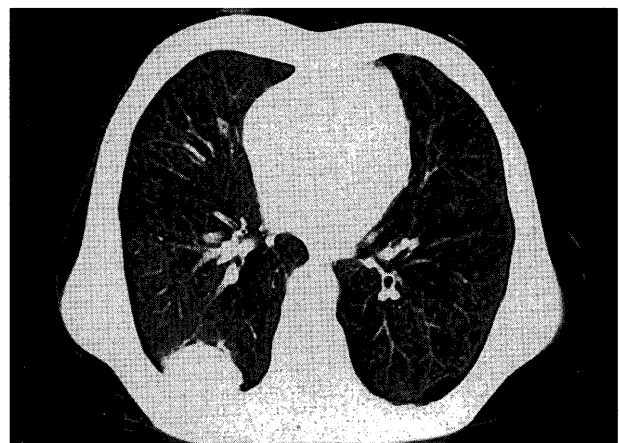


Fig. 2 Chest CT also showed an irregularly shaped tumor with a diameter of about 5 cm at S^6 to S^9 in the right lung. The tumor was adjacent to the thoracic wall without infiltration. The mediastinal lymph nodes were not swollen.

45×45mm 大の灰白色のもろい腫瘍を認めた。組織学的には大型の腫瘍細胞が充実性に増殖していた。中心部には壊死もみられた。核は類円形または不整形で、mitosisがあり多核細胞も認められた。核小体も目立った。また、細胞質は豊富で好酸性である領域と淡明な胞体を有する細胞の領域があり、後者がほとんどを占めていた。淡明な胞体はPAS染色陽性で、diastaseで消化されたことよりグリコーゲンが豊富な細胞であると考えられた。細胞間橋や角化あるいは管

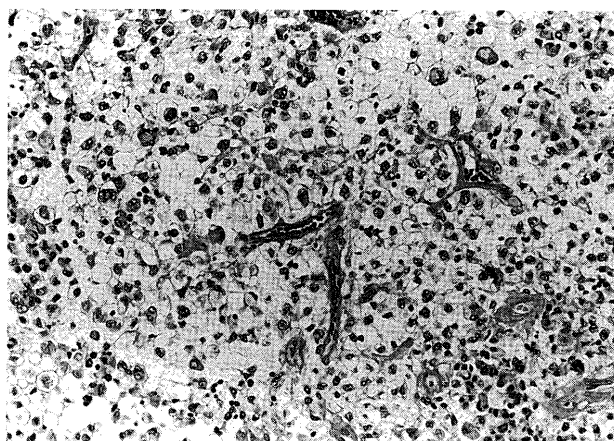


Fig. 3 Microscopic examination revealed proliferation of large filled tumor cells. The nuclei were large and some cells were polynucleated, and the cytoplasm was eosinophilic in some areas and contained clear cytoplasm in others, with the latter being dominant. The clear cytoplasm was PAS-positive and digested by diastase, suggesting that the contents were rich in glycogen. The tumor was devoid of elements specific to an adenocarcinoma or squamous cell carcinoma (H. E. stain, $\times 50$).

腔形成は認められなかった。S100, HMB45の免疫染色は陰性であった。p0, pm0, n0, br0, pa0, pv0であった。

以上から肺癌取り扱い規約に照らし合わせ淡明細胞癌像を示す肺原発大細胞癌であると診断した。

術後排痰障害のため肺炎となり気管切開を行った。いったん肺炎が改善し全身状態は良好となったが、排痰障害のため再び肺炎となり、心室性不整脈も多発するようになった。人工呼吸管理を行ったが術後42病日に心室粗動から心室細動となり死亡した。

考 察

肺のCCCはその構成成分が淡明な胞体を有する大型の腫瘍細胞であり、腺細胞や扁平上皮への分化が認められないものとして定義されている。ムチン染色は陰性で、細胞質が明るくみえるのはグリコーゲンを多く含んでいるからである。CCCのほとんどは末梢発生で気管支腔内に所見があることは稀である。このため症状の発現が遅く、本例のように発見時にはしばしば腫瘍径が5 cmを越える事が多い^{4,5)}。

しかし、CCCを独立した組織型とする意義を疑わしいとする意見も多い。Morganら¹⁾は13例のCCCを報

告しているが、詳細な検討の結果、全てが低分化腺癌であったと述べている。また、Katzensteinら⁶⁾は348例の肺癌についてclear cell changeを調べた結果、各組織型での淡明細胞化の比率は扁平上皮癌33%, 腺癌27%, 小細胞癌0%, 大細胞癌71%であった。その内、50%以上の淡明細胞化を示す15例では、その予後はそれぞれの組織型の肺癌と大差はなかった。したがって肺のCCCは独立した組織型ではなく、扁平上皮癌、腺癌あるいは大細胞癌の一亜型として据えた方が望ましいとしている。

しかしながら、中にはCCCと呼べる症例もあることは事実である^{6,7)}。最近ではEMA, CEA, cytokeratinの陽性、vimentinの陰性という免疫染色による診断、および電顕的な細胞質内のグリコーゲンの存在形式からCCCを独立した組織型とする報告もある^{8,9)}。

鑑別診断として、腎癌の肺転移が最も重要である。腎癌の肺転移の有無は原発巣の大きさに比例するが、径が5 cm以下では転移率は8%のみという⁵⁾。その他はbenign clear cell tumor, 淡明細胞を伴う未分化な扁平上皮癌や腺癌、糖代謝異常患者における肺癌、acinic cell tumorなどである。本例においては腎臓をはじめ肺以外に原発巣を発見し得なかった。また、腫瘍組織の90%以上が淡明細胞で、淡明でない部分は大細胞癌であった。ただし、大細胞癌という診断はwaste basket的でもあり、放置しておけば腺癌や扁平上皮癌へ移行した可能性もある。本例では肺大細胞癌の淡明細胞化と考えたがCCCの可能性も残されている。

豊富なグリコーゲンによる淡明化癌細胞の原発臓器としては肺、腎、乳腺、子宮、肝、唾液腺、胆管などがあるが^{10,11)}、なぜグリコーゲンが蓄積されるかは不明である。さらに興味深いことに原発巣の腫瘍細胞の殆どがclear cellで占められていたにもかかわらず、リンパ節転移巣ではclear cellが減少、または消失している報告がある^{2,10)}。一方、転移巣でもほとんどがclear cellで占められている報告もある^{8,13)}。この現象から次の2通りの解釈が出来る。まず一つは、CCCという組織型は存在せず、癌細胞が置かれた環境によってグリコーゲンが蓄積し淡明化するだけであるという解釈、もう一つはCCCは存在するが、別に原発巣だけが何らかの原因でグリコーゲンを蓄積し淡明化した従来の

肺癌があるとする解釈である。

この淡明化した癌細胞が元の細胞に比べ悪性度が異なるかは興味深いところである。淡明化した肺癌は一般の肺癌に比し、予後の差はないといわれるが⁶⁾、非常に腫瘍径が大きくても転移がなく予後の良い症例もある^{5,7,12)}。従来の肺癌細胞に、環境によりグリコーゲンが蓄積されただけとすれば、元の組織型と同じ経過をたどると予想される。同じグリコーゲンの豊富な細胞であっても幾種類かの組織型が混在していることがうかがわれ、予後の説明は複雑である。ただし、転移巣も clear cell である、CCC の可能性のある報告は剖検例が多く必ずしも予後は良くないということは示唆している。いずれにせよ、今後の症例の蓄積による解析が望まれる。

文 献

- 1) Morgan AD, Mackenzie DH: Clear cell carcinoma of the lung. *J Pathol Bact* **87**: 25-27, 1964.
- 2) 小田敏郎, 弘中 貢, 大田迪祐, 他: CEA が高値を示した肺原発 clear cell adeno carcinoma の一症例. *肺癌* **26**: 203-208, 1986.
- 3) 日本肺癌学会 / 編, 臨床・病理肺癌取り扱い規約第5版, 金原出版, 東京, 1999.
- 4) Edwards C, Carlile A: Clear cell carcinoma of the lung. *J Clin Pathol* **38**: 880-885, 1985.
- 5) McNamee CJ, Simpson RHW, Paglieri KM, et al: Primary clear cell carcinoma of the lung. *Respiratory Medicine* **87**: 471-473, 1993.
- 6) Katzenstein ALA, Prioleau PG, Askin FB: The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. *Cancer* **45**: 943-947, 1980.
- 7) 吹野俊介, 林 英一, 深田民人, 他: 肺原発の淡明細胞癌の手術経験. *胸部外科* **51**: 513-516, 1998.
- 8) Yamamoto T, Yazawa T, Ogata T, et al: Clear cell carcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *Lung Cancer* **10**: 101-106, 1993.
- 9) Inase N, Takayama S, Nakayama M, et al: Pulmonary clear cell carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* **48**: 145-147, 1991.
- 10) 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* **15**: 709-713, 1994.
- 11) Okamoto T: Glycogen-rich clearcell carcinoma of the breast, An autopsy case. *Acta pathologica japonica*. **39**: 469-472.
- 12) Hsu AAL, Yeo CT, Ang HK, et al: Clearcell carcinoma of the lung-A case report. *Annals Academy of Medicine* **21**: 827-829, 1992.
- 13) Sugiyama K, Matsuoka T, Senoo A, et al: A case of clear cell carcinoma of the lung. *J. Natl. Def. Med. Coll.* **13**: 110-115, 1988.

A case of primary lung cancer in which almost all of the tumor contained glycogen-rich clear cytoplasm

*Isao Matsumoto, Makoto Oda*¹, Masayuki Yoshida*², Shigeharu Sawa
Susumu Fujii, Kenichiro Saito*

Department of cardiovascular and thoracic surgery, Yokohama Sakae Kyoussai hospital

*¹Department of general and cardiothoracic surgery, Kanazawa University

*²Department of surgery, Komatsu Municipal Hospital

We report a case of primary lung cancer in which almost all of the tumor contained glycogen-rich clear cytoplasm. The patient, a 73-year-old male, suffered from von Recklinghausen disease. A chest X-ray taken in lung cancer mass screening detected an abnormal shadow in the right lower lung field. The results of analysis of tumor markers were normal, but chest CT examination showed an irregularly shaped tumor with a diameter of about 5 cm at S⁶ to S⁹ of the right lung. The tumor was adjacent to the thoracic wall without infiltration. A pulmonary needle-biopsy taken under ultrasonic guidance yielded tumor cells with clear cytoplasm. Pulmonary metastasis of renal cancer was suspected, so a detailed examination was conducted, but no abnormalities were found in areas other than the lung. Therefore, the right lower lobectomy and ND2a lymph node dissection were performed.

Resection yielded a grayish fragile tumor measuring 50×45×45 mm at the periphery of right lower pulmonary lobe S⁹. Microscopic examination revealed proliferation of large filled tumor cells. Their nuclei were large and some cells were polynucleated, and the cytoplasm was eosinophilic in some areas and contained clear cytoplasm in others, with the latter being dominant. The clear cytoplasm was PAS-positive and digested by diastase, suggesting that the contents were rich in glycogen. The tumor was devoid of elements specific to an adenocarcinoma or squamous cell carcinoma, therefore, the diagnosis was large cell carcinoma originating in the lung and presenting feature of clear cell carcinoma.

There is still a controversy about whether or not a clear cell cancer is an independent histological entity. It was difficult to decide if our case represented a subtype of large cell carcinoma or clear cell carcinoma. In either instance, it seems that there are several histological types among those containing glycogen rich cells, and further analysis of additional cases is awaited.