症 例

明細胞化に層板小体の関与が考えられた 肺原発淡明細胞腺癌の1例

高橋明日香¹⁾ 高橋 保¹⁾ 松本 学¹⁾ 宮寄恵利子¹⁾
吉良 佳那¹⁾ 戸井 慎¹⁾ 弘井 誠¹⁾ 森木 利昭²⁾

高知大学医学部附属病院病理診断部¹⁾, 静岡市立静岡病院病理科²⁾

背景：腫瘍の90%以上が淡明細胞腺癌であったきわめてまれな肺腺癌を経験し、その細胞学的特徴および腫瘍細胞の明細胞化の機序について検討したので報告する。

症例：70歳代、女性。胸部X線写真とCTで左上葉に腫瘤を指摘され、血清中のCEAが高値を示すことから肺癌が疑われた。気管支擦過細胞診で、細胞境界明瞭な類円形～円柱状の淡明な細胞質からなる腫瘍細胞が小乳頭状や蜂巣状、腺腔様配列を示す集団で認められた。細胞質内には多数の微細空胞がみられるものの、粘液産生やグリコーゲンの異常蓄積所見は認められなかった。細胞転写法によるTTF-1免疫染色で陽性を示したことから肺原発の淡明細胞腺癌を推定診断した。切除組織の免疫染色では腫瘍細胞はTTF-1, SP-A, CEA, CK7に陽性であり、II型肺胞上皮細胞由来で、CEA産生性の淡明細胞腺癌と診断された。電顕的には淡明な腫瘍細胞には種々の大きさの層板小体をいれた多数の空胞やvesicular structureが認められた。

結論：本腫瘍細胞の明細胞化には層板小体の異常な産生・分泌が深くかかわっていると思われ、肺原発の淡明細胞腺癌の重要な所見と考えられる。

Key words： Lung cancer, Clear cell adenocarcinoma, Bronchial brushing cytology, Lamellar bodies, Surfactant protein

I. はじめに

肺原発の淡明細胞腺癌は肺癌取り扱い規約（第7版）¹⁾およびWHOの肺癌分類（2004）²⁾では腺癌の特殊型に分類さ

れ、純粋型のものはきわめてまれである。今回、気管支擦過細胞診で淡明細胞腺癌を推定診断し、切除肺の組織学的検索では腫瘍の90%以上が淡明細胞からなり、淡明細胞腺癌と診断された原発性肺癌の1例を経験したので、細胞像を中心に報告する。さらに本腫瘍細胞の明細胞化の機序についても興味ある知見が得られたので報告する。

II. 症 例

患 者：70歳代、女性。

主 訴：胸部異常陰影。

喫煙歴：なし。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：高血圧症にて近医で通院治療中、定期的胸部単純X線写真にて、左上肺野に腫瘤陰影を指摘され、精査目的で当院紹介受診。胸部CTで左上葉に径5.3cm大の腫瘤

A case of primary clear cell adenocarcinoma of the lung associated with numerous lamellar bodies

Asuka TAKAHASHI¹⁾, M. T., Tamotsu TAKAHASHI¹⁾, C. T., I. A. C., Manabu MATSUMOTO¹⁾, M. D., Eriko MIYAZAKI¹⁾, C. T., Kana KIRA¹⁾, C. T., Makoto TOI¹⁾, M. D., Makoto HIROI¹⁾, M. D., Toshiaki MORIKI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Kochi Medical School Hospital

²⁾Department of Pathology, Shizuoka City Hospital

論文印刷請求先 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部附属病院病理診断部 高橋明日香

平成23年8月1日受付

平成23年9月16日受理

Photo. 1 Chest computed tomography showing a well-demarcated tumor mass 5.3 cm in diameter in the upper left lobe.

Photo. 2 Bronchial brushing cytology. Clusters of tumor cells showing papillary and tubular patterns. Tumor cells have moderate to large amounts of clear cytoplasm with distinct cell borders and slight pleomorphism (Pap. staining, $\times 40$).

Photo. 3 Bronchial brushing cytology. Tumor cells showing honeycomb pattern with clear cytoplasm. Nuclei are round with fine chromatin and inconspicuous nucleoli (Pap. staining, $\times 40$).

Photo. 4 Bronchial brushing cytology. Tumor cells showing numerous intracytoplasmic vacuoles (Pap. staining, $\times 100$).

が認められ (Photo. 1), さらに CEA が 14.0 ng/ml と高値を示したため肺癌が疑われ気管支鏡検査が施行された。気管支鏡下擦過細胞診で淡明細胞腺癌と推定診断した。全身の画像診断では他臓器に腫瘍性病変は認められなかった。腫瘍は壁側胸膜に癒着しており、左肺上葉と壁側胸膜の合併切除術とリンパ節郭清を施行した。

III. 擦過細胞診所見

微細顆粒状物質を背景に、細胞境界明瞭な類円形～円柱状、多稜形の腫瘍細胞が小乳頭状や蜂巢状、腺腔様配列を示す集団で認められた (Photo. 2, 3)。細胞質は広く淡明で、大きさがほぼ均一な多数の微細空胞が認められた。偏在性の核は類円形～やや不整形、核クロマチンは繊細で、核小体は不明瞭あるいは小型のものが 1～数個認められた (Photo. 4)。パパニコロウ (以下 Pap.) 染色標本上には、腫

Photo. 5 Immunocytochemistry. Tumor cells are positive for TTF-1 (×40).

Photo. 6 Macroscopic findings. Cut lung tumor surface showing a pale yellowish-white solid nodule.

Photo. 7 Histological findings. Tumor cells with clear cytoplasm are arranged in tubuloalveolar and papillary pattern (HE staining, ×20).

Photo. 8 Histological findings. Finely granular material with macrophages and cholesterol crystals occupying alveolar space. Finely granular materials suggesting crystallized pulmonary surfactant proteins (HE staining, ×20).

瘍細胞に明らかな粘液産生やグリコーゲンの異常蓄積所見は認められなかった。Pap. 染色標本からの細胞転写法にて thyroid transcription factor-1 (TTF-1) の免疫染色を行い、腫瘍細胞の核は陽性を示した (Photo. 5)。

IV. 病理学的所見

肉眼所見：摘出腫瘍は 50×45×30 mm 大で、周囲肺組織との境界は比較的明瞭であった。断面は淡黄白色充実性で、出血や壊死はみられなかった (Photo. 6)。

組織所見：類円形核と淡明泡沫状で広い細胞質を有する腫瘍細胞が、腺管状や乳頭状、胞巣状に増殖し、腫瘍組織の 90%以上の面積を占めていた (Photo. 7)。腫瘍辺縁の一

部分では、好酸性の細胞質からなる低分化な腫瘍細胞が充実性の増殖を示し、部分的には微小乳頭癌様の像もみられた。また、淡明な腫瘍細胞に囲まれた既存の肺胞腔に相当する部分には肺サーファクタント蛋白が結晶化したような微細顆粒状物質 finely granular material (以下、FGM) がマクロファージを伴って充満し、コレステリン結晶の析出も認められた (Photo. 8)。しかし、FGM は正常部分の肺胞腔内や低分化な腫瘍部分では認められなかった。PAS 反応や d-PAS 反応 (Photo. 9)、オイルレッド O 染色で、淡明細胞やマクロファージの細胞質内および FGM 部分に陽性顆粒が認められた。

免疫組織学的に淡明細胞は cytokeratin 7 (CK7) 陽性、TTF-1 陽性、carcinoembryonic antigen (CEA) 陽性、sur-

factant apoprotein A (SP-A) が陽性 (Photo. 10), cytokeratin 20 (CK20) は陰性であった。腫瘍細胞の微細空胞内に CEA 陽性顆粒が認められ, 自由縁に面した部位に多く認められ

Photo. 9 Cytoplasm of tumor cells and extracellular finely granular materials in alveolar space were occasionally positive for the d-PAS reaction (PAS staining, $\times 20$).

た (Photo. 10c). SP-A では腫瘍細胞の微細空胞は弱く陽性のもので強く陽性を示すもの, 空胞の周りだけが陽性のものが認められた (Photo. 10d). また, FGM 部やマクロファージ内には CEA と SP-A に陽性の顆粒が認められた. 以上の所見より II 型肺胞上皮細胞の特徴を有し, CEA 産生性の淡明細胞腺癌と診断した. 病期分類は pStage IB (pT2aN0M0) であった.

V. 電子顕微鏡的所見

20%緩衝ホルマリン固定組織を用いて淡明細胞の電顕観察を行った. 細胞内小器官の保存が悪く, 詳細な観察は困難であったが, 淡明細胞にはほぼ同じ大きさの空胞が多数認められ, その一部は粗面小胞体との連続性が観察された. 多くの空胞内には, 1~複数個の大小さまざまな層板小体が認められ, さらに多数の vesicular structure を有する囊胞状構造物も多く認められた (Photo. 11). なお, 電顕的にも本腫瘍細胞には, グリコーゲンや脂質の異常蓄積所見, 粘

Photo. 10 Immunohistochemical findings. Tumor cells were positive for (a) CK-7, (b) TTF-1, (c) CEA, and (d) SP-A (a and b: $\times 20$, c and d: $\times 40$).

Photo. 11 Electron microscopy showing numerous small vesicles containing osmiophilic lamellar bodies. There are no lipid droplets and mucous granules (N : nucleus) ($\times 6000$).

液産生所見は認められなかった。

VI. 考 察

原発性肺癌では局所的に一部の腫瘍細胞が淡明細胞からなることは決してめずらしいことではないが、純粋型はまれである。Katzenstein ら³⁾は 348 例の手術例について検討し、腫瘍組織の 90%以上を淡明細胞が占めていたのは 1 例 (0.3%) のみであったと報告している。また肺原発淡明細胞腺癌の細胞診報告例は、われわれが検索したかぎりでは、橘ら⁴⁾の 1 例しか認められなかった。橘らの症例では、腫瘍細胞は裸核状に強く変性しており、擦過細胞診で強い核形不整を伴い、細胞質が不明瞭であることが本腫瘍に特徴的と結論している。本症例では細胞の保存がよく、組織像をよく反映し、淡明細胞腺癌としての特徴的な細胞像を示していた。すなわち、細胞境界が明瞭な類円形～円柱状の腫瘍細胞が小乳頭状や蜂巣状、腺腔様配列を示す集団で多数認められた。核は偏在性で類円形～やや不整形、核クロマチンは繊細で、核小体は不明瞭あるいは小型のものが 1～数個認められた。

橘らの症例と異なり、本症例では細胞が良好な形で採取されていた。これは腫瘍細胞が細気管支肺胞上皮癌様に肺胞壁に沿って、さらに乳頭状の増殖を示していたことにより、擦過細胞診での細胞形態に違いが生じたのではないと思われる。

細胞診で本腫瘍細胞は、特に腎細胞癌との鑑別が必要である。石和ら⁵⁾は TTF-1 の免疫染色は肺腺癌のマーカーとして特異性が高く、鑑別にきわめて有用と述べている。Pap. 染色標本からの細胞転写法にて、腫瘍細胞の核が TTF-1 に強く陽性を示したことから肺原発の腺癌を考えた。

本腫瘍細胞は多数の細胞質内微細空胞を有する淡明な細胞質が特徴的である。この細胞質の明細胞化の原因として、Katzenstein³⁾や小田ら⁶⁾は、グリコーゲンが大きな役割を果たしていると結論づけている。また、篠田によれば⁷⁾、①グリコーゲンの蓄積、②水腫様変化、③脂質蓄積が単独あるいは複合して作用して生じるのではないかと推測している。本症例では PAS 反応や d-PAS 反応、オイルレッド O 染色に陽性の顆粒が認められるものの本腫瘍細胞の明細胞化を裏づけるほどのグリコーゲンや脂質の異常蓄積、さらに粘液産生所見は認められなかった。しかし、免疫染色では SP-A 陽性の細胞質内微細空胞を認めることより、抗 SP-A 抗体と反応するサーファクタント蛋白と腫瘍細胞の明細胞化との関連を疑った。そこで、電顕観察を行ったところ淡明細胞には膜様構造物に囲まれたほぼ同じ大きさの空胞が多数認められた。多くの空胞内には 1～複数個の大小さまざまな層板小体が認められ、正常 II 型肺胞細胞に類似の層板小体から数層の膜様構造からなる小型の層板小体までみられた。これは SP-A で空胞が弱く陽性から強く陽性、空胞の周りだけが陽性を示すものなど SP-A の反応所見と合

致するもので、腫瘍化により正常とは異なる量や形態の層板小体を産生しているものと思われる。

さらに、サーファクタント蛋白はⅡ型肺胞細胞で合成されるが、アポ蛋白質とリン脂質は、それぞれ異なった経路で生合成され、Ⅱ型肺胞細胞の層板小体に貯蔵されたのち、サーファクタント・リポ蛋白質としてエクソサイトーシスによって肺胞腔に分泌されると考えられている^{8,9)}。肺胞腔に分泌された後に崩壊した層板小体は小さな vesicle となり、Ⅱ型肺胞細胞に再び取り込まれて、細胞内でサーファクタント蛋白合成のために再利用されるといわれている⁹⁾。多数の vesicular structure の存在は、このことを裏づける所見と考えられる。淡明な腫瘍細胞の細胞質内には電顕的にもグリコーゲンや脂質の異常蓄積所見、粘液産生所見は認められなかったことから、本腫瘍細胞の明細胞化、すなわち細胞質内微細空胞の形成には層板小体の異常な産生・分泌が深く関与しているものと考えられた。

さらに、層板小体はリン脂質を多く含む糖蛋白からなり、PAS 反応や d-PAS 反応および脂肪染色に陽性を示すことや CEA が含まれていることが知られている¹⁰⁾。FGM や腫瘍細胞の微細空胞内および肺胞マクロファージの細胞質内に認められた微細顆粒状物質は d-PAS 反応やオイルレッド O 染色、CEA 免疫染色で陽性を示すことから電顕所見を加味すると層板小体そのものであり、FGM は肺胞蛋白症の細胞診や組織切片上で認められる微細顆粒状物質と同様、層板小体を含む肺サーファクタント蛋白と考えられる。FGM は壊死物質との鑑別を要するものの、腫瘍細胞とともに多量に存在する場合はⅡ型肺胞細胞由来で肺原発性腫瘍を疑う所見となりうると考える。

現在のところ肺原発淡明細胞腺癌の明細胞化に層板小体が関与しているという報告は認められない。しかし以上の所見から層板小体が深くかかわっている可能性が強く、肺原発の淡明細胞腺癌の診断上有用な所見と考えられる。今後さらに症例の蓄積と研究により明細胞化との関連性を明らかにする必要がある。

謝辞 本例の電顕検索にご協力頂いた当大学医学部実験実習機器施設の矢生健一先生に深謝申し上げます。

Abstract

Background : Lung clear cell adenocarcinoma is rare and the patho-

genesis of clear cell change in adenocarcinoma remains obscure.

Case : A 70-year-old woman was found in chest X-ray and computed tomography to have a tumor 5.3 cm in diameter in the upper left lobe. Bronchial brushing cytology showed many tumor cell clusters with papillary, honeycomb, and tubular patterns. Tumor cells were columnar, oval, and polygonal in shape with clear and/or finely vesicular cytoplasm. Nuclei were round to oval with fine chromatin and inconspicuous nucleoli. Glycogen and lipid droplets had not accumulated in cytoplasm. Histologically, tumor cells had clear cytoplasm and proliferated tubuloalveolar and papillary patterns. Tumor cells were immunoreactive to TTF-1, SP-A, CEA, and CK7, but not to CK20. Ultrastructurally, tumor cell cytoplasm contained multivesicular structures and numerous osmiophilic lamellar bodies suggestive of surfactant proteins.

Conclusion : Our findings strongly support the hypothesis that clear cell change in lung clear cell adenocarcinoma results from dysregulated overproduction of osmiophilic lamellar bodies.

文 献

- 1) 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理 肺癌取扱い規約 第7版. 東京: 金原出版; 2010.
- 2) Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K., Harris, C. C. Tumours of the lung. In : World Health Organization. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon : IARC Press ; 2004.9-124.
- 3) Katzenstein, A. L. A., Plouffe, P. G., Askin, F. B. The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. Cancer 1980 ; 45 : 943-947.
- 4) 橘 知佐, 円山英昭, 山本 彰, 石田正之, 戸井 慎, 弘井 誠. 淡明細胞腺癌優勢の肺原発混合型腺癌の1例—細胞診および病理組織学的観察—. 日臨細胞誌 2010 ; 49 : 262-267.
- 5) 石和直樹, 中谷行雄, 稲山嘉明, 渡部克也, 前原孝光, 林康史・ほか. 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.
- 6) 小田敏郎, 広中 貢, 太田迪祐, 本郷 碩, 亀井敏昭. CEA が高値を示した肺原発 clear cell adenocarcinoma の一症例. 肺癌 1986 ; 26 : 203-208.
- 7) 篠田徳郎. 肺癌の明細胞化に関する細胞組織学的および臨床病理学的研究. 岐阜大医紀 1989 ; 37 : 8-35.
- 8) 本田孝行. Ⅱ型肺胞上皮細胞. 信州医誌 1999 ; 47 : 481-488.
- 9) 肺胞表面をおおうサーファクタント—特異蛋白質の構造, 機能, 病態—. 蛋白 核酸 酵素 1998 ; 43 : 834-846.
- 10) 金城光幸, 饒平名長令, 長嶺利恵子, 下地直美, 喜納治男, 内間惟晴・ほか. 肺胞蛋白症の1例—BAL 液の細胞診および CEA の所見—. 日臨細胞誌 2000 ; 39 : 233-238.