原 著

腎癌肺転移の細胞診

東北大学抗酸菌病研究所外科科学部門

齊藤 泰紀 赤荻 栄一 近藤 丘
須田 秀一 佐藤 博俊

同 内科学部門

米本 行範 麻生 昇 荒井 秀夫
永井 宏美 田草川君彦

はじめに

腎癌は早期発見が困難で、しばしば遠隔転移を起こし、先に転移巣が発見されることがまれではない。これは肺転移でも例外でなく、気管支壁に腫瘍を形成することが多いので、原発性肺癌との鑑別が重要である。著者らは腎癌肺転移例 3 例に対して臨床細胞学的検討を加え、原発巣を推定しうる特異的な細胞所見を得たので報告する。

1. 症 例

〔症例 1〕 小○武○助, 59 歳, 男性

臨床経過: 昭和 28 年より 2 年間, 左肺結核のため人工気胸術と化学療法を受けた。昭和 39 年に結腸癌のため結腸半切除術を受けた。昭和 48 年 5 月に頑固な嘔吐が続き, 秋田大学脳神経外科で小脳腫瘍と診断され, 開頭術を受け, 摘出した標本の病理組織診から clear cell carcinoma の小脳転移と診断され, 同 7 月に同泌尿器科で右腎摘を受けた。術後の経過観察中, 昭和 49 年 1 月

に胸部レ線写真上異常陰影を指摘され, 当施設を紹介され入院した。

入院時, 左胸部に打診上濁音があり, ラ音は聴診されず, 呼吸音が減弱していた。尿, 糞便検査に異常なく, PSP 15 分値 10% であるほかは, 肝・腎機能検査値は正常範囲内であった。また, 肺活量は 2,020 ml (57%) で, %FEV_{1.0} が 57% であった。胸部レ線写真で (写真 1), 左肺野に陳旧性胸膜炎による胸膜肥厚と, 胸郭の変形, 縦隔の左方偏位があり, 右下肺野に 2×2 cm, および 1.5×1.5 cm の腫瘍状陰影が認められた。また気管支造影像では右 B^{9b} の中断が認められた。気管支鏡検査で, 右 B^{9b} は表面黄色の腫瘍により完全閉塞し, 同部の擦過細胞診にて, class V, 腺癌, clear cell carcinoma と診断した。

昭和 49 年 3 月 5 日, 右下葉切除を施行し, 病理組織診でも clear cell carcinoma であることが判明した。同 7 月 14 日軽快退院したが, 翌年 2 月 15 日に肺炎併発のため死亡した。

〔症例 2〕 石○利○, 73 歳, 男性

臨床経過: 昭和 49 年 8 月頃から血痰と息切れがあり, 昭和 50 年 1 月に某医により胸部レ線写真で異常陰影を指摘され, 当施設を紹介されて同 2 月 27 日入院した。

胸腹部理学的所見に特に異常なく, 尿中赤血球が 1~2 個/視野あり, PSP 15 分値 9% であるほかは, 尿・糞便, 肝・腎機能検査に異常を認めなかった。胸部レ線写真 (写真 2) 上, 左肺門部に長径約 3 cm の腫瘍状陰影を認め, 気管支造影像では左上区域支が欠損していた。気管支鏡検査では左上区域支内側に表面白色の腫瘍があり, その末梢は著しく狭窄していた。同時に施行した擦過細胞診により, class V, 腺癌, clear cell carcinoma

Cytologic studies of lung metastasis of renal carcinoma

Yasuki SAITOH, M.D., Eiichi AKAOGI, M.D.,
Takashi KONDOH, M.D., Shuichi SUDA, M.D.,
and Hirotoishi SATOH, M.D.

Dept. of Surgery, the Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University

Yukinori YONEMOTO, M.D., Noboru ASO, M.D.,
Hideo ARAI, M.D., Hiromi NAGAI, M.D. and Kimi-hiko TAGUSAGAWA, M.D.

Dept. of Medicine, the same Institute

昭和 52 年 4 月 1 日受付

写真 1 症例 1 の入院時胸部レ線写真背腹像（右）と、背部より 8 cm の断層写真像（左）。右下肺野に 2 個の腫瘤状陰影がみられる。

写真 2 症例 2 の入院時胸部レ線写真背腹像
左肺門部に腫瘤状陰影がみられる。

写真 3 症例 3 の入院時胸部レ線写真背腹像
左下肺野に浸潤影があり、両肺野に大小の腫瘤状陰影の散布がみられる。

か？ と診断した。

昭和 50 年 3 月 18 日左上葉切除術を施行し、S⁸ にも大豆大の腫瘤を認めたので該当部を楔状切除した。切除標本の病理組織診断は、clear cell carcinoma で、腎癌の肺転移が推察された。術後、経静脈的腎盂造影および左腎動脈造影により左腎癌と診断し、同 5 月 27 日に左腎摘除術を施行し、腎周囲脂肪組織内に腫瘍浸潤が認められた。同 7 月 20 日軽快退院したが、右肺にも転移を来し、昭和 51 年 1 月に再入院して治療を受けていたが、脳転移のため同 10 月 9 日死亡した。

〔症例 3〕 小○久○, 65 歳, 男性

臨床経過：昭和 50 年 8 月の胸部レ線写真による集検では異常なしとされていたが、昭和 51 年 1 月より易疲労感、るいそうおよび体重減少があり、さらに咳嗽、咯

痰が出現したので近医を受診し、胸部レ線写真上異常陰影を発見され、当施設を紹介され、同 3 月 10 日入院した。

入院時、左下肺野に打診上濁音があり、ラ音を聴診した。尿・糞便に異常なく、肝・腎機能検査値も正常範囲内であった。胸部レ線写真（写真 3）で、左下肺野に浸潤性陰影があり、両肺野に大小の淡い腫瘤状陰影が散布していた。気管支造影、気管支鏡検査ともに異常所見を認めなかった。喀痰細胞診を反覆施行し、class V, clear cell carcinoma の診断を得た。左腎を触知するようになり、経静脈的腎盂造影を施行し、左腎盂の変形が認められたので、昭和 51 年 7 月東北大泌尿器科に転院し、左腎摘出術を施行した。切除標本の病理組織診断

写真 4 症例 1 の擦過標本

腫瘍細胞は細胞質が豊富で、円形核を有し、集団を形成している。細胞境界は不明瞭 (Pap. 染色 ×400)。

写真 6 症例 1 の擦過標本

核は円形で偏在し、細胞質は豊富で不整多角形で、多数の小空泡がみられる (Pap. 染色 ×1,000)。

は、clear cell carcinoma であった。同 8 月退院し、現在経過観察中である。

2. 細胞所見

症例 1 および 2 では、擦過標本と切除肺の直接塗沫標本について、また症例 3 では喀痰標本について、エーテル・アルコールで湿固定後、Walter Reed Army Hospital 変法による Papanicolaou 染色を行い観察した。

症例 1 の擦過標本 (写真 4~6) は、細胞の多くは集合して認められ、細胞質は豊富でライトグリーンに淡染し、不整な多角形を呈し、細胞境界は不明瞭である。また細胞質内には小空泡が多数認められた。核・細胞質比は豊富な細胞質のために比較的小で、核は偏在するにもかかわらず細胞質に圧排されたものは見られず、円形で、大小不同もなく、核縁は薄く平滑であった。クロマチンは増量し、粗顆粒状あるいはまれに細顆粒状で、核内に均一に分布し、核小体は円形で大きく、中心に 1 個みられる場合が多かった。全体として、多くの小空泡を

写真 5 症例 1 の擦過標本

大小不同に乏しい円形の核と、1 個の円形の核小体が見られる。クロマチンは均一で粗顆粒状、核縁は薄い (Pap. 染色 ×1,000)。

写真 7 症例 2 の擦過標本

核は偏在し、なかには圧排されているものがある (Pap. 染色 ×1,000)。

もち、ライトグリーンに淡染する、豊富な細胞質、偏在するにもかかわらず円形を保った、大小不同に乏しい核、肥大した 1 個の円形の核小体などが特徴的であった。

症例 2 の擦過標本の細胞所見 (写真 7) も、症例 1 とほぼ同様であったが、一部に核が偏在し、圧排されて中央がくびれ、症例 1 に比べて細胞質に乏しいのがみられた。またクロマチンは、細顆粒状のものが多かった。

症例 3 の喀痰標本であるが (写真 8)、細胞質はライトグリーンに淡染し、豊富な細胞質中に偏在する円形核を有する腫瘍細胞集団がみられ、症例 1 と同所見であった。

3. 組織所見

症例 1 の肺転移巣の病理組織標本は、H-E 染色下 (写真 9) では、大きな腫瘍細胞がきわめて不規則に胞巣状の集団を形成し、薄い結合織によって仕切られていた。

写真 8 症例 3 の喀痰標本

腫瘍細胞の集団で、豊富な細胞質と偏在する円形の核を有する (Pap. 染色 ×400).

写真 10 症例 1 の肺転移巣の脂肪染色標本

細胞質は強陽性に染色された顆粒で満たされている (Sudan-Black-B 染色 ×400).

写真 12 症例 3 の原発巣の切除組織標本

エオジン好性間質内に、透明な細胞質を豊富にもつ腫瘍細胞が散在している (H-E 染色 ×100).

細胞質は非常に豊富で染色されず、透明で無構造である。しかし、一部には細胞質内に、エオジンに淡染する微細な顆粒を有するところも見られた。核は細胞質に比して小さく、ほぼ円形を呈し、大小不同に乏しく、偏在していた。また、脂肪染色を施行したところ、Sudan III, Sudan-Black-B (写真 10), Oil-Red-O とともに陽性

写真 9 症例 1 の肺転移巣の切除組織標本

腫瘍細胞が不規則な胞巣状集団をつくっている。細胞質は明るく透明であるが、一部にエオジン好性顆粒を有する細胞がみられる (H-E 染色 ×200).

写真 11 症例 2 の肺転移巣の切除組織標本

核が濃染し小型で、細胞質はきわめて豊富で透明である (H-E 染色 ×200).

の顆粒が細胞質中にみられ、典型的な腎癌の所見を呈していた。

症例 2 の肺転移巣の病理組織標本 (写真 11) は、症例 1 と類似の所見を呈したが、紡錘形の細胞が、渦状あるいは柵状に配列している部分も見られた。

症例 3 の切除した原発巣の病理組織標本 (写真 12) でも、症例 1 と同様の所見を有する腫瘍組織がみられ、背景には腫瘍の変性によると思われる壊死や線維化した部分もみられた。

4. 考 察

腎癌は全悪性腫瘍の約 1.5% を占め¹⁹⁾、まれな疾患ではないが、早期診断が困難で、多彩な臨床症状を呈すことで知られている⁶⁾。特に、血行性転移を起こしやすく、Lucké ら¹⁵⁾の統計によると、剖検時の腎癌遠隔転移は肺に 55%、リンパ節に 38.1%、肝に 35.0%、骨に 33.1% と肺転移が最も多い。側腹部腫瘍と疼痛、肉眼的血尿の

古典的 3 主徴を呈する以前に遠隔転移を発見されることが多く、時には転移巣を原発巣と誤診されることがすらまれている。大越ら¹⁹⁾によれば、腎癌剖検例 409 例中 20 例が原発性肺癌と誤診されていたという。今回著者らの報告した 3 例中 2 例は、肺転移巣を先に発見されている。

一方、転移性肺癌中、腎癌の占める頻度は高く、石原ら¹⁰⁾によれば、1,739 例中 123 例と第 7 位、手術例 515 例中 52 例と第 3 位を占め、当施設においても²²⁾ 117 例中 10 例と第 3 位である。したがって、その診断はきわめて慎重でなければならない。

胸部レ線写真上肺にびまん性散布性結節性陰影を呈する転移性肺癌例に対して、著者ら²¹⁾は生検用ファイバースコープによる経気管支的肺生検法を行って、良好な診断成績を挙げている。しかし、一般に転移性肺癌の多くは末梢肺域に気管支腔とは無関係に転移巣を形成するため²²⁾、経気管支的診断はきわめて困難であり、坪井ら²⁴⁾の報告では孤立性結節陰影を呈した場合、その診断率は 30% 前後とされている。また経皮的穿刺法は、腫瘍細胞の播種あるいは移植のごとき重篤な合併症の危険があるため、著者らは切除可能と考えられる症例には施行していない。

ところが、腎癌の肺転移巣は症例 1 および 2 のごとく、比較的太い気管支壁に腫瘍を形成することが多いとされており^{4,5,18,20)}、かかる場合には原発性肺癌と同様に経気管支的検査法による確定診断が可能である。

著者らが経験した腎癌肺転移巣の細胞所見は細胞質が豊富で、多くの空胞をもち、ライトグリーンに淡染し、核は偏在するにもかかわらず円形を保ち、大小不同に乏しく、核小体は 1 個で、円形で肥大しており、きわめて特徴的であった。諸家による腎癌の経皮的穿刺細胞診¹⁾、あるいは尿中の剝離細胞診¹⁵⁾の報告も、著者らとはほぼ同様で、市場ら⁹⁾の報告した腎癌肺転移例の経皮的穿刺細胞診所見も著者らと一致している。

以上の所見はきわめて特徴的なもので、他の転移性肺癌との鑑別は容易である。しかし原発性肺癌のなかでも、WHO による組織型分類¹²⁾の、IV. large cell carcinomas 中、4. “clear” cell carcinomas、および Liebow ら^{2,8,13)}による肺原発の benign clear cell tumor は、組織所見が腎癌と酷似している。したがって、腎癌肺転移巣が孤立性結節性陰影を呈する場合や、比較的太い気管支壁に腫瘍を形成する場合には、これらとの鑑別が重要である。

腎癌では、組織化学的^{3,13)}あるいは細胞化学的⁷⁾に、脂肪染色で比較的特異的に陽性顆粒が細胞質中に検出され

る。一方、肺癌の“clear” cell carcinoma は、その分類方法そのものに積極的基準がなく、Liebow ら¹⁴⁾あるいは Walter ら²⁵⁾は、むしろ腺癌の 1 つの表現形態とし、WHO 分類^{11,12)}では、large cell carcinoma に含まれ、細胞質中に mucin 様物質を証明できないものとされている。文献上肺原発の clear cell carcinoma とされる報告は、Morgan ら¹⁷⁾によるもののみであり、肺原発の clear cell carcinoma の病理学的性質は、いまだ明らかでない。

また Liebow ら¹³⁾の、肺原発の benign clear cell tumor の報告によると、組織学的に腎癌と酷似するが、PAS 強陽性のグリコーゲン顆粒を持ち、脂肪染色陰性などから、腎癌肺転移との鑑別が可能であるとしている。これらの知見を臨床細胞学的に応用することが、腎癌肺転移の鑑別診断の 1 法と考えられるが、なお今後の検索に俟たねばならない。

また、著者らが報告した 3 例のごとく、腎癌でも組織所見上いわゆる clear cell の部分が優勢の場合は、細胞診で特徴的な所見が得られる。しかし、管状ないし乳頭状の増殖形態を呈するもの、紡錘状細胞が優勢なものなど、clear cell とは異なる形態が一部あるいは大部分を占める腎癌もあるので、かかる場合の細胞所見に関しては今後症例を重ね検討を続けたい。

結 語

腎癌肺転移 3 例に臨床細胞学的検討を加え、きわめて特徴的な細胞所見を得たので報告し、併せて本例の診断法について若干の考察を加えた。

Summary

Renal carcinomas often metastasize to the endobronchial wall with no symptoms, so they are liable to be mistaken for primary lung tumors.

Three cases of lung metastasis of renal carcinomas gave the following characteristic cytological findings: abundant cytoplasm with numerous vacuoles, eccentric but round nuclei and prominent nucleoli.

Differentiation of lung metastasis of renal carcinoma from primary lung tumors especially “clear cell” carcinoma or benign clear cell tumor of the lung is discussed.

文 献

- 1) Alfthan, O., and Koivuniemi, A.: Percutaneous cytological aspiration biopsy in the diagnosis of renal tumors, *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 58: 304~307, 1969.
- 2) Becker, N.H. and Soifer, I.: Benign clear cell tumor "Sugar tumor" of the lung, *Cancer*, 27: 712~719, 1971.
- 3) Bennington, J.L. and Beckwith, J.B.: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter, *Atlas of tumor pathology, second series 12*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1975.
- 4) Braman, S.S. and Whitecomb, M.E.: Endobronchial metastasis, *Arch. Intern. Med.*, 135: 543~547, 1975.
- 5) Gerle, R., and Felson, B.: Metastatic endobronchial hypernephroma, *Dis. Chest*, 44: 225~233, 1963.
- 6) Grastald, H.: Renal-cell cancer, *New York State J. Med.*, 64: 2539~2545, 2658~2671, 2771~2782, 1964.
- 7) Hajdu, S.I., et al: Cytologic diagnosis of renal cell carcinoma with the aid of fat stain, *Acta. Cytol.*, 15: 31~33, 1971.
- 8) Hoch, W.S., et al: Benign clear cell tumor of the lung, *Cancer*, 33: 1328~1336, 1974.
- 9) 市場正敏・他: 腎癌の肺転移—稀少症例の細胞診—, pp. 88~89, 文光堂, 東京, 1974.
- 10) 石原恒夫・他: 転移性肺腫瘍に対する外科的治療の意義とその適応, 癌の臨床, 22: 817~825, 1976.
- 11) Kreiberg, L.: Comments on the histological typing of lung tumors, *Acta. Path. Microbiol. Scand. Section A.*, 79: 409~422, 1971.
- 12) Kreiberg, L., et al: Histological typing of lung tumors; WHO, Geneva, 1967.
- 13) Liebow, A.A. and Castleman, B.: Benign clear cell ("Sugar") tumors of the lung, *Yale J. Biol. Med.*, 43: 213~222, 1971.
- 14) Liebow, A.A., et al: Tumors of lower respiratory tract, *Atlas of tumor pathology, Sect. V, Fasc. 17*: 63~112, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1952.
- 15) Lucké, B. and Schlumberger, H.G.: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter, *Atlas of tumor pathology, Sect. VII, Fasc.*, 30: 42~79, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1957.
- 16) Meiseles, A.: Cytology of carcinoma of the kidney, *Acta. Cytol.*, 7: 239~244, 1963.
- 17) Morgan, A.D. and Mackenzie, D.H.: Clear-cell carcinoma of the lung, *J. path. Bact.*, 87: 25~27, 1964.
- 18) 於保健吉・他: 気管支腔内に転移した腎腫瘍の1例, 胸部外科, 22: 210~215, 1965.
- 19) 大越正秋, 長谷川昭: 腎腺癌の臨床病理学的統計, 日泌会誌, 59: 1105~1116, 1968.
- 20) 酒井邦夫・他: 腎癌の気管支壁内転移の1例, 日胸, 31: 839~843, 1972.
- 21) 佐藤博俊・他: 経気管支的生検法によるびまん性肺疾患の診断, 気食会報, 27: 356~361, 1976.
- 22) 高橋 遇・他: 転移性肺腫瘍の治療成績, 臨外, 26: 1690~1695, 1971.
- 23) 竹内弘幸・他: 経皮吸引生検法による腎腫瘍の細胞診, 日臨細胞誌, 14: 164~170, 1975.
- 24) 坪井栄孝・他: 末梢肺がんの病巣擦過による確実診断, 気食会報, 16: 207~216, 1965.
- 25) Walter, J.B. and Pryce, D.M.: The histology of lung cancer, *Thorax*, 10: 107~116, 1955.