原 著

肺分化型腺癌の細胞病理学的検討

——電顕的亜分類と捺印細胞像——

埼玉県立がんセンター研究所病理部

中川 仁 藤原 睦憲 田久保海蒼
土屋 真一 高山昇二郎

同 臨床病理部

松井 武寿 山田 邦雄 加賀谷 晃

肺癌の分化型腺癌 30 例全例の電顕像に注目し、微細構造からみた細胞亜型分類と捺印細胞を対応させ、細胞像よりみた腺癌亜型分類の可能性を追求した。肺腺癌は、その細胞亜型別では、細気支無線毛上皮型（クララ型）、杯細胞型、肺胞Ⅱ型細胞型、気管支腺型、および混合型に分けられた。

捺印細胞像を腺癌の亜分類別に検討した結果、クララ型では細胞の結合性は強く、乳頭状または腺腔形成像が主体であり、細胞質は青緑好色でドーム状を呈し、核異型は症例により若干の差があった。杯細胞型では、細胞の結合性は強く、豊かな淡緑色の細胞質を有し核異型は乏しく、ときおり細胞質内に小空胞を認めた。肺胞Ⅱ型細胞型では、細胞の結合性は比較的疎で、細胞数個の Cluster を形成することが多く、細胞質は乏しく緑好性を呈していた。気管支腺細胞型では、細胞の結合性が強くシート状に出現することが多く、細胞は類円形で核異型は乏しく、しばしば細胞質内に空胞を認めた。混合型では、由来細胞により多彩な Cluster および細胞像を認めた。

杯細胞型、気管支腺型では細胞質内に粘液空胞を有していた。クララ型、肺胞Ⅱ型細胞型では、厚い細胞質を有していたが、粘液空胞は認められなかった。

腺癌亜分類推定では、配列、結合傾向に加えて、細胞質の詳細な観察が必要である。さらに PAS 染色、Alcian Blue 染色および Shorr 染色などを行えば、亜型推定がよりの確になると思われた。

Key words : Lung—Adenocarcinoma—Ultrastructural subclassification—Imprint cytology

Cytopathological study of differentiated adenocarcinoma of the lung —Ultrastructural subclassification and imprint cytology—

Hitoshi NAKAGAWA, M.D., Muthunori FUJIWARA, M.D., Kaiyo TAKUBO, M.D., Shinichi THUCHIYA, M.D. and Shoujiro TAKAYAMA, M.D.

Department of Pathology, Saitama Cancer Center Research Institute

Takehisa MATHUI, C.T., Kunio YAMADA, M.T. and Akira KAGAYA, C.T.

Department of Clinical Pathology, Saitama Cancer Center
論文別刷請求先 362 埼玉県北足立郡伊奈町小室818 埼玉

県立がんセンター病理部

昭和57年9月24日受付

1. はじめに

肺癌は、その発生母地および分化度により、種々の病理組織学的形態をとる。現在は、肺癌学会分類のように、組織学的、細胞学的分化度により、高、中、低分化と分類されている。特に腺癌は、その組織像が低分化なものから高分化なものまで多彩であり、その亜分類に関してはまだ一定の見解に達していない。しかしながら、腺癌のなかには、同じ組織型をとりながらも全く違う細胞型からなることがあることは広く知られている。その

癌を、組織発生を考慮して分類できればより合理的であると思われる。

最近、Kimula⁴⁾、Nakashima¹⁶⁾らのように、肺腺癌を超微形態学的に亜型分類を試みる報告が散見されるようになってきた。そこで著者らは、組織発生に由来する癌発生母細胞からみた腺癌細胞を、手術材料を中心に電顕的に観察して亜分類とし、捺印細胞像と対比した。そして、腺癌亜分類からみた細胞像について検討したので報告する。

2. 研究材料ならびに方法

対象とした症例は30例で、すべて組織学的および電顕学的検索を行った症例で、切除肺27例、剖検肺3例の合計30症例である。剖検例は、死後時間が早く自己融解の進んでいない電顕的観察が可能であった症例であり、肺のスライス剖面から電顕材料を採取した。細胞診はこれらの腫瘍部より直接細胞を捺印塗抹標本として作成した。標本はPapanicolou, May-Grünwald-Gimsa染色を、症例によってはPAS, Alcian BlueおよびShorr染色を施し検討した。

電顕的観察は、材料細切後2.5%リン酸緩衝glutaraldehydeで前固定、1.5%Osmium酸で後固定を施し、ethanol系列で順次脱水後、Epon 812に包埋した。手術材料については、中性ホルマリン固定後のスライス面数箇所より標本を取り、電顕材料と同様な方法でブロックを作成した。電顕ブロックは型のごとく、薄切、二重染色を行い、H-500大型電子顕微鏡にて観察した。

病理組織標本は、型のごとく10%中性formalineで固定後H-E, PAS, Alcian BlueおよびPTAH染色を施した。

3. 結 果

手術例および剖検例の病理組織学的検索の結果であるが、日本肺癌学会分類¹⁷⁾の分類によると、高分化腺癌18例、中分化腺癌7例、低分化腺癌1例、さらに肺胞上皮癌4例であった。著者らは、腺癌の亜分類として組織分化度だけでなく、構成細胞型によって分類しているkimula⁴⁾の分類を参考とし検討した¹⁴⁾。すなわち電顕的には、A. 細気管支無線毛上皮細胞に類似する癌細胞（いわゆるクララ型）、B. 杯細胞に類似する癌細胞、C. 気管支腺粘液細胞に類似する癌細胞、D. 肺胞II型細胞に類似する癌細胞、およびE. 前記の混合細胞型に分けられると思われた¹⁴⁾。著者らを含めて、その他の研究者も、

粘液顆粒や層状封入体などの細胞内小器官¹⁾を指標として腺癌の発生母地を推定し、腺癌の亜型分類を行っている。以下に著者らの観察し得た細胞型および捺印スミア像を提示する。

A. 細気管支無線毛上皮型（クララ細胞型）

1) 電子顕微鏡的観察

細胞質内に限界膜に囲まれた分泌顆粒を自由表面側に認め、またmitochondria, Golgi装置, Lysosomeなどの細胞質内小器官を数多く認めた。細胞膜は、比較的平滑で密着し発達したdesmosomeで数多く接合し、核は基底側に位置していた。症例によりかなり分泌顆粒の分布、大きさに差がみられた。比較的这个型の細胞からなる症例が多かった。

Kimula分類のD型、NakashimaらのA-2型に相当する。すなわち健康細気管支の無線毛細胞に類似している（写真1）。

2) 細胞診所見および組織所見

細胞像は乳頭状または腺腔状で、ときおり重積性の強い集塊としてみられ、細胞間の結合が強いと思われた。ときおり2~3個の細胞群もみられた。症例によっては重積性の細胞群がほとんどみられず、2個~数個程度の細胞群よりなるスミアも認められた。細胞個々は、ドーム状または四角~多稜角の豊かでライト緑好性の細胞質で、核は円形~類円形で中心に位置し、核縁はうすく核小体は目立たず小型で円型のことが多かった。クロマチンは微細顆粒状のことが多かったが、低分化例ではやや粗大顆粒状になる傾向にあった。PAS染色では細胞質に淡く陽性で矢谷²⁰⁾の4または5型に相当すると思われた。Alcian Blue染色は陰性であったがShorr染色陽性顆粒を認めた。

病理組織像は、小形¹⁸⁾も指摘するように腫瘍細胞はドーム状の細胞質を有し乳頭状~腺腔を形成し、核は類円形で基底側に位置している。PAS染色では細胞辺縁がわずかに陽性を示すが、Alcian Blue染色では細胞質内は陰性であった。PTAH染色では腫瘍塊の周辺の細胞では細胞質内に濃紫色の陽性顆粒が認められた（写真2）。

B. 杯細胞型

1) 電子顕微鏡的観察

高円柱状の豊かな細胞質を有し、細胞質内には多数の粘液顆粒および発達した粗面小胞体が認められたが、mitochondriaの発達は種々であった。細胞膜は密なinterdigitationによって結合し、ときおり発達したdesmosomeで結合していた。自由表面には発達したmicrovilliを有し、核は陥入が著明で基底側に位置していた。

写真1 Ultrastructural feature of Clara cell type (Left, $\times 2,500$. Case No. 16
Right, $\times 2,500$. Case No. 17)

写真2 Imprint smear and histopathology (Top left, Pap., $\times 400$ Bottom left,
Pap., $\times 200$) (Right: H-E, $\times 400$)

Kimula⁴⁾の分類のA型 Nakashima¹⁶⁾らの S-1, S-2, McDowell ら¹¹⁾の小型粘液細胞に類似している. すなわち, 健常気管支上皮の杯細胞に類似している (写真3).

2) 細胞診所見および細胞所見

細胞像は平面的配列が主体であるが, ときおり乳頭状配列, 重積像も散見された. また, 細胞は数個の集団としても認められた. 核は類円形で細胞質内に圧迫され, 細網状クロマチンを有し, 核縁の肥厚はみられず, 核小体も目立たなかったが, 核異型はきわめて乏しい症例が多かった. 細胞質は広くライト緑好性で辺縁は不明瞭な

ことが多く, なかに小型の粘液分泌顆粒を数個から多数認めた. これらの顆粒は, PAS および Alcian Blue 染色では強陽性であった. PAS 染色では細胞質は陽性で, 矢谷²⁶⁾の1型または3型が多く, Alcian Blue 染色では7型に相当すると思われた. 細胞質内に Shorr 染色陽性顆粒は認められなかった.

病理組織像は, 高円柱状ないし立方状の高度に分化した細胞がときに乳頭状に配列し, 核は基底側に押しやられ細胞質には大型または中型の明瞭な粘液顆粒が認められ, これらは PAS および Alcian Blue 染色では強陽性

写真 3 Ultrastructural feature of Goblet cell type (Left, $\times 2,000$ Right, $\times 2,000$. Case No. 2)

写真 4 Imprint smear and histopathology (Top left, Pap., $\times 400$ Bottom left, Pap., $\times 200$) (Right: H-E, $\times 400$)

であった。PAS 染色は細胞質内に顆粒状に陽性であったが、PTAH 染色では陽性顆粒はほとんどみられなかった（写真 4）。

C. 肺胞Ⅱ型細胞型

1) 電子顕微鏡的観察

腫瘍細胞は低円柱状で、自由表面の microvilli の発達は比較的乏しく、細胞質内に特徴的な osmiophilic lamellar body が多数認められた。細胞間は比較的疎で

細胞膜は、ときおり interdigitation で接合し desmosome の発達は比較的乏しかった。核は円～類円型を呈し、核膜には陥入が乏しかった。

Kimula⁴⁾ の C 型、Nakashima ら¹⁶⁾ の A-3 型に相当する、すなわちこれらの細胞は健常肺泡領域の肺胞Ⅱ型細胞に類似している（写真 5）。

2) 細胞診所見および組織所見

細胞は数個～数 10 個までの集塊として認められ、と

写真 5 Ultrastructural feature of Type II cell type (Left, $\times 1,500$. Case No. 7
Right, $\times 3,600$. Case No. 30)

写真 6 Imprint smear and histopathology (Top left, Pap., $\times 400$ Bottom left,
Pap., $\times 200$) (Right : H-E, $\times 400$)

きおり腺腔状配列も散見されるが、数個までの集団としてみられることが多く、また孤立散在する細胞も比較的多かった。細胞は四角～円柱状で、細胞質は乏しく濃い緑好性を呈していた。核は中心に位置し、円形であり細網状クロマチンを有し、核小体は目立たないか、極めて小型であった。PAS 染色は細胞辺縁のみ陽性であったが、Alcian Blue 染色で細胞質は陰性であった。また、

Shorr 染色陽性細胞はみられなかった。

病理組織像は高分化腺癌像でも乳頭状または腺腔状増殖が認められた。円柱状または高円柱状の細胞質で類円形の核を有していたが、核小体は目立たなかった。PAS 染色では細胞辺縁のみに弱陽性を示したが、Alcian Blue 染色は細胞辺縁および細胞質ともに陰性であった。しかし腺腔内には PAS 染色、Alcian Blue 染色ともにと

写真 7 Ultrastructural feature of Bronchial gland type (Left, $\times 3,000$. Case No. 24)

写真 8 Imprint smear and histopathology (Top left, Pap., $\times 400$ Bottom left, Pap., $\times 200$) (Right : H-E, $\times 400$)

きおり陽性所見が認められた。また、PTAH 染色では陰性であった(写真6)。

D. 気管支腺型

1) 電子顕微鏡的観察

細胞は類円型～円柱状を呈し、細胞質内に多数の分泌顆粒および細胞質内に腺腔様構造、いわゆる intracytoplasmic lumen が認められた。細胞膜は平滑であり、細

胞間は発達した desmosome で結合していた。

Kimula⁴⁾のB型、Nakashima ら¹⁶⁾のS-3型であり、これらの細胞質内には fibrillar inclusion もみられ^{15,23)}、いわゆる気管支腺細胞由来として扱われる(写真7)。

2) 細胞診所見および組織所見

細胞群はシート状に出現し、細胞間は境界明瞭で全体的には結合が強かった。細胞質は比較的豊かで内には中

表 1 Clinical & pathological data in 30 cases with adenocarcinoma

No.	Age	Site	Size	Histology	E.M. Type
1. O. H.	55m	r-S9	1.7cm	Bronchiolo-alveolar Ca.	Goblet type
2. Y. K.	40f	r-LL	Diffuse	Bronchiolo-alveolar Ca.	Goblet
3. O. K.	68m	r-LL	Diffuse	Bronchiolo-alveolar Ca.	Clara
4. I. T.	49f	r-S4	2.8cm	Well diff. Adenoca.	Goblet
5. M. E.	52f	r-S4	2.8cm	Well diff. Adenoca.	Clara
6. H. G.	65m	r-S2a	2.9cm	Well diff. Adenoca.	Clara
7. M. Y.	60f	l-S3	2.5cm	Well diff. Adenoca.	Type II
8. H. M.	70m	r-S3b	3.5cm	Well diff. Adenoca.	Clara
9. H. Y.	58f	l-S3	3.0cm	Well diff. Adenoca.	Goblet
10. S. K.	63m	l-S6	3.5cm	Poorly diff. Adenoca.	Clara
11. K. M.	50m	l-S6c	3.5cm	Well diff. Adenoca.	Clara
12. S. F.	66f	l-S3a	3.0cm	Well diff. Adenoca.	Clara
13. A. K.	70f	l-S5	1.5cm	Mod. diff. Adenoca.	Clara
14. O. H.	54f	r-S3a	2.0cm	Well diff. Adenoca.	Clara
15. S. M.	66m	r-S2a	3.0cm	Well diff. Adenoca.	Goblet
16. I. T.	53f	r-S8	2.8cm	Well diff. Adenoca.	Clara
17. K. Y.	61f	r-S9	2.2cm	Well diff. Adenoca.	Clara
18. I. Y.	54m	r-S8aS9a	3.4cm	Well diff. Adenoca.	Clara
19. I. B.	68m	l-S3b	6.0cm	Mod. diff. Adenoca.	Clara
20. K. K.	59f	l-S4a	3.2cm	Mod. diff. Adenoca.	Goblet
21. N. Y.	50m	r-S3a	4.5cm	Well diff. Adenoca.	Clara
22. Y. Y.	39f	l-S5	1.3cm	Well diff. Adenoca.	Mixed
23. I. C.	43f	r-S9a2	2.5cm	Mod. diff. Adenoca.	Mixed
24. K. J.	69m	l-S1, 2	2.3cm	Mod. diff. Adenoca.	Bronchial gl.
25. S. Y.	74m	r-S3	2.5cm	Mod. diff. Adenoca.	Clara
26. A. T.	72f	r-S8	3.0cm	Well diff. Adenoca.	Clara
27. S. T.	65f	l-S3	2.0cm	Well diff. Adenoca.	Clara
28. O. Y.	34f	r-S8	4.5cm	Bronchiolo-alveolar Ca.	Goblet
29. K. K.	50f	l-S6a	2.8cm	Mod. diff. Adenoca.	Clara
30. S. A.	60f	r-S8	3.5cm	Well diff. Adenoca.	Type II

～大型の空腔像を認めた。核は円形が主体で、ときおり類円形を呈したが核小体は目立たなかった。PAS 染色、Alcian Blue 染色で細胞質の空腔は強陽性であった。

病理組織像は、篩状構造が主体で腺腔形成像は乏しかった。腫瘍細胞個々は異型性が少なく、ときおり印環細胞が混在していた。おもに腫瘍細胞の髄様増殖像が認められたが、一部では硬癌様増殖もみられ、また場所により Adenoid cystic carcinoma 像を呈していた(写真 8)。

E. 混合型

1) 電子顕微鏡的観察

混合型は以上の A～D 各細胞型の混合型である。著者らの検討したところ、杯細胞型とクララ細胞型の混合型、およびクララ細胞型と肺胞 II 型細胞型の混合型、それぞれ 1 例ずつであった。

2) 細胞診所見および組織所見

混合型は A～D に示した種々の細胞の混合型である。肺のスライス面より採取した細胞は、捺印場所の細胞型に一致することが多かった。

以上の電顕的観察および亜分類を 30 症例に行ったところ、表に示すようであった(表 1)。

肺原発の腺癌 30 例について、それぞれ電顕亜分類に

表 2 Cellular characteristics of adenocarcinoma cells of ultrastructural subclassification

subtype		Clara cell (n=18)	Goblet cell (n=7)	Type II cell (n=2)	Bronchial gland (n=1)	Mixed cell (n=2)
Arrangement	papillary	5	3	0	0	0
	tubular	10 (56%)	4 (57%)	1 (50%)	1 (100%)	2 (100%)
	dispersed	3	0	1 (50%)	0	0
Pleomorphism	slight	11 (61%)	6 (86%)	0	1 (100%)	1 (50%)
	moderate	5	1	2 (100%)	0	1 (50%)
	marked	2	0	0	0	0
Cellular form	cuboid	10 (56%)	5 (71%)	1 (50%)	0	1 (50%)
	ovoid	7	2	1 (50%)	1 (100%)	1 (50%)
	others	1	0	0	0	0
Cytoplasm color	light green	7	6 (86%)	0	1 (100%)	1 (50%)
	dark green	11 (61%)	0	2 (100%)	0	1 (50%)
	others	1	1	0	0	0
Cytoplasm	formy	16 (89%)	2	2 (100%)	0	1 (50%)
	vacuolate	2	5 (71%)	0	1 (100%)	1 (50%)

表 3 Nuclear and nucleolar characteristics of adenocarcinoma cells of ultrastructural subclassification

subtype		Clara cell (n=18)	Goblet cell (n=7)	Type II cell (n=2)	Bronchial gland (n=1)	Mixed cell (n=2)
Nuclear site	central	16 (89%)	2	2 (100%)	0	1 (50%)
	maldistribution	0	5 (71%)	0	1 (100%)	0
	various	2	0	0	0	1 (50%)
Nuclear chromatin	rich	4	0	1	0	1 (50%)
	poorly	14 (78%)	7 (100%)	1 (50%)	1 (100%)	1 (50%)
Chromatin pattern	finely	8 (44%)	6 (86%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (50%)
	netty	3	1	0	0	1 (50%)
	coarsely	7	0	0	0	0
Nucleolar size	large	1	0	0	0	0
	middle	7	0	0	0	1 (50%)
	small	9 (50%)	5 (71%)	2 (100%)	1 (100%)	1 (50%)
	not determ.	1	2	0	0	0

基づいて 5 亜型に分類し、各群の捺印標本中における腫瘍細胞の所見およびその特徴像について述べたが、これらを総括して表に示した (表 2, 3)。

腫瘍細胞群は 22 例 (73%) で、立体的な集塊を形成していたが、残り 8 例 (27%) では細胞集団は平面的またはシート状集簇像を認め、また 26 例 (87%) では乳頭状または腺腔状配列を認めた。捺印標本では腫瘍細胞は

強固な結合を示す症例が多かった。しかしながら数個または孤立散在性にみられる症例は 4 例認められ、このうち 3 例はクララ細胞型であった。

次に腫瘍細胞の異型性、多形性は多くの症例では乏しく、特に気管支腺型、杯細胞型症例ではその傾向が強かった。

腫瘍細胞は、クララ細胞型では類円形ないし立方形で

淡明ないし緑好性のドーム状細胞質を有したが、低分化型例では細胞質は比較的乏しく腫瘍細胞は低分化扁平上皮細胞と類似していた。特にⅡ型細胞型では細胞質は中等量で濃緑色を呈した。粘液空胞形成は杯細胞型の5例、気管支腺型1例および混合型の1例に認めたのみであった。

核の位置については、明らかな偏在を示す細胞のみられたのは9例(30%)のみであった。各細胞型別では、杯細胞型の5例(71%)および気管支腺型以外には一定の偏在傾向を認めなかった。

核所見については、核縁は菲薄かまたは軽度ながら均等な肥厚を示す症例が多く、核縁の不均一な肥厚像を示す症例は認められなかった。核クロマチンは多くの症例では微細ないしは細顆粒状を呈していて、各細胞型群別でも特徴的差を認めなかった。

核小体は、27症例において認めたが、大部分は極小または小型を呈していた。比較的明瞭で円形大型核小体を呈した症例はクララ細胞型群に1例みられたのみであった。すなわち、核所見と同様、各細胞型群に特徴的差は認められなかった。

4. 考 察

最近、肺癌の診断の進歩とともに新鮮細胞の検体が増加する傾向にある。喀痰標本と比較すると擦過標本や穿刺標本では、細胞内所見および配列ともにいくつかの異なる所見があることが良く知られている。一般に、細胞は平面的配列が多くなり、細胞に関しては、淡染した細胞質が泡沫状を呈し、大きい空胞は形成せず、核は円形～類円形で微細網状クロマチンを呈する核が多く、核小体は目立たないなどである^{2,3,5,6,8,12)}。

腺癌細胞の構造のなかに正常の気管支肺胞上皮系細胞のそれとの形態学的な類似性を求め、これによって腺癌の組織発生を検討する試みは、電顕の導入とともに古くから行われてきた。特に最近では超微形態学的な立場から組織発生を解明し、これによって腺癌の亜型分類を試みる報告^{4,11,13,16,22)}がみられるようになった。

最近、Kimula⁴⁾は肺の腺癌細胞がそれぞれの発生母細胞の特徴的な微細構造を保っていることを認め、それぞれの超微形態学的特徴によって腺癌を次の4型に分類している。

- A型：気管支の杯細胞に類似した癌細胞
- B型：気管支腺の腺細胞に類似した癌細胞
- C型：Ⅱ型肺胞上皮細胞に類似した癌細胞
- D型：細気管支の無線毛細胞に類似した癌細胞、かつ

各細胞型の頻度はそれぞれ4%、8%、4%、84%としている。

著者らは電顕的観察の結果から Kimula⁴⁾の分類の他に混合型を加えて5型とした。KimulaのA～D型の分類を症例別頻度にするると23%、3%、7%、60%であり、混合型は7%であった。症例によりかなり変異はあるにしても、著者らも Kimulaと同様に、クララ細胞型(KimulaのD型)が一番高頻度であり、肺腺癌の臨床の場において重要であると思われる。

肺癌の細胞診的検索には、気管支擦過法による腫瘍細胞の採取が積極的に行われている。気管支擦過法によって得られた腫瘍細胞の所見に基づく組織型の推定および細胞診と組織診との比較についての報告も行われている^{2,12)}。しかしながら電顕所見を加味した腺癌細胞診の亜分類に関しては、まだ十分な検討はない。

そこで著者らは、電顕的検索を行った腺癌30例を選び、その組織像および捺印細胞像を検索した。そして30症例中の26例(87%)において、腫瘍細胞群が乳頭状あるいは腺腔状構造を形成する傾向を認め、これは捺印塗抹法により得られた腫瘍細胞群に最も特徴的な所見であると考えられた。このことが著者らは、気管支擦過法などの新鮮材料では、喀痰中に剝離した腫瘍細胞と異なり、腫瘍組織の一部分を強制的に剝離採取し観察することになるので、いわば母腫瘍の組織像の一部を表していると考えられる。

著者らの検索症例では、立体的重積した細胞像以外に平面的配列を示す細胞像を散見したが、顕顕²⁾は気管支擦過物の検索に関しては、腺癌細胞の配列は不規則であり、必ずしも腺様の配列を示すとは限らず、また重量性を認める場合だけでなく平面的配列を示す場合がまれながらであると述べている。一方、宮本¹²⁾は直接採取細胞群は立体的であり、相互に密に結合している場合が多いが、腺腔を囲む配列傾向はみられないと報告している。

30症例中で乳頭状または腺腔構造が明らかななかった4症例を検討してみると、クララ細胞型3例、肺胞Ⅱ型細胞型1例であった。このことは、捺印塗抹された腫瘍細胞の形態像から明らかな分化傾向の乏しい腫瘍部分から採取された可能性も否定できない。しかしながら細胞集塊を再検討すると、小数ではあるが腺腔様集団を認め、細胞集塊は腺癌細胞診断上きわめて有用な所見と考えられた。

細胞の結合は、杯細胞型・気管支腺型で強かったが、腫瘍の分化程度にもよると思われる、各細胞型に特有の傾向を認めることは困難であった。

著者らの検索した症例中約2/3の症例は、腫瘍細胞の

染色性はむしろ重厚であって、特にクララ細胞型が多く、細胞質のみからでは非角化型扁平上皮癌の細胞との鑑別が困難であると思われた。事実、低分化扁平上皮癌を推定した乳頭状腺癌も1例含まれていた。クララ細胞型の捺印スメヤーでのPap.染色における個々の細胞は、重厚な細胞質以外、特に特徴といえる所見は乏しいと思われたが、特に小形¹⁸⁾は、クララ細胞型の癌細胞の細胞質内にPTAH染色およびShorr染色陽性顆粒が出現することを報告している。著者らもShorr染色陽性顆粒をしばしば認め、特徴の乏しいクララ細胞型では、このような染色が診断に有用であると思われる。

今まで数多くの研究者により、細胞質内空胞が腺癌の診断に有力な基準になると報告されてきた。しかしながら著者らの捺印スメヤーの検討では、細胞質内空胞を有するのは杯細胞型の大部分と気管支腺型および混合型のおおの1例のみであり、これらは30例中の7例(23%)にすぎなかった。すなわち、粘液様空胞を認めた7例中5例が杯細胞型に属していたが、この型の腺癌は臨床細胞診の場で特異な細胞形態を示すため、沢田²¹⁾も指摘するごとく肺胞上皮癌由来細胞として斎藤²⁰⁾ら、小松⁹⁾らによっても細胞診断上の困難さが指摘されている。しかしながら組織学的にも変性傾向の少ないクララ細胞型および肺胞II型細胞型では、個々の捺印細胞に粘液空胞像は認めなかった。Koss⁹⁾やSmith²⁴⁾らも、肺原発の腺癌症例において癌細胞の細胞質内に粘液様空胞を認めることはむしろまれであると報告している。

腫瘍細胞内の核の位置を著者らが検索した限りでは、杯細胞型の5例および気管支腺型の1例の計6例(20%)のみであり、明らかな核の偏在傾向を示す症例は少なかった。また、新鮮材料の検索では、同様な報告が多い^{2,21)}。

核のクロマチンは細～微細顆粒状を呈する症例が多く、各細胞型間に差は見い出せなかった。しかしながら、中～低分化腺癌症例に関しては、よりクロマチン顆粒が粗大になる傾向があった。

核小体に関しては27例(90%)において、単一ないしは2～3個の小型の核小体を認めた。一方3例(10%)では、クロマチン網が重なり核小体が目立たなかった。著者らの症例は新鮮材料であり、宮本¹²⁾や江川²⁾らの報告とはほぼ一致するようである。栗田¹⁰⁾らは、より高頻度に核小体を認めているが、観察対象がいわゆる新鮮材料でない場合には、このように高頻度に核小体を認めうると考えられる。しかしながら新鮮細胞像では、核小体は小型または目立たない症例が大半であった。

一部の症例に粘液多糖類染色を行い、各細胞型群別

に、矢谷²⁶⁾らの分類を参考とし染色性の相違を検討した。PAS染色では、クララ細胞型および肺胞II型細胞型で細胞辺縁に陽性を呈したのに反し杯細胞型および気管支腺型では細胞質内に強陽性であった。Alcian Blue染色は、杯細胞型の全症例、混合型および気管支腺型で細胞質内に陽性であった。しかし、細胞の分化度により染色性の違うことも指摘され²¹⁾、さらに症例の集積とともに今後の研究が待たれる。

諸家の報告にみられるように、気管支擦過材料中の癌細胞は、喀痰材料の細胞像と比較すれば、細胞が新鮮であり、腫瘍内での細胞自体の変性のために母腫瘍の組織型を類推することは困難であるとされてきた。しかし、捺印または気管支擦過標本では、新鮮な組織の一部分を強制剝離した細胞像であり、塗抹標本中に母腫瘍の組織構築像を呈する可能性は十分期待できるところである。それゆえに、いわゆる新鮮材料を用いて母腫瘍の組織型推定に際しては、腫瘍細胞群の配列、結合傾向のみならず、細胞質にも注目し、粘液染色や、Shorr染色などを加えれば、細胞型もある程度推定しうると思われた。

5. 総 括

肺原発の分化型腺癌の電顕像および病理組織像に注目し、捺印スメア像を検討した。

1) 腺癌の電顕所見により、型分類を行ったところ、クララ細胞型、杯細胞型、肺胞II型細胞型、気管支腺型および以上の混合型の5型に分けられた。

2) 細胞配列は乳頭状または腺管状を呈することが多く、各型群別に一定の傾向はみられなかった。また、細胞の結合性は、杯細胞型、気管支腺型で強かったが、組織学的分化度にもよると思われた。

3) 細胞形態は、円柱状、類円形を呈する症例が多かったが、特に杯細胞型および気管支腺型では、細胞の多形性に乏しかった。

4) 細胞質について、クララ細胞型は、ドーム状でライト緑好性を呈し、肺胞II型細胞型では乏しく濃緑好性を呈することが多かった。杯細胞型では豊かで顆粒状で、気管支腺型では大型空胞を有しともに粘液染色が強陽性であり、クララ細胞型ではshorr染色陽性顆粒を認めた。

5) 核の位置については、明らかな偏在を認めるのは杯細胞型および気管支腺型のみであった。クロマチンについては、各型に特徴を認めなかった。

6) 核小体は、各細胞型別に特徴はなく、小型、極小型が主体を占めていた。

新鮮材料標本では、配列、細胞形態ならびに細胞質の詳細な観察が亜型分類に有用であると思われる。

稿を終えるに当たり、ご校閲を賜った日本医科大学老人病研究所・金子仁教授に深謝いたします。

本論文の一部は第41回日本癌学会(昭和57年8月, 大阪)で発表した。

Summary

Previously, the author classified lung adenocarcinoma in five types: Clara cell, goblet cell, type II cell, bronchial gland and mixed, according to ultrastructural investigation.

In order to clarify cytopathological features based on ultrastructural classification of lung adenocarcinoma, thirty adenocarcinomas were studied ultrastructurally, histologically and cytologically.

Ultrastructural diagnosis was as follows: 18 cases of clara cell type, 7 cases of goblet cell type, 2 cases of type II cell type, 2 cases of mixed type and a case of bronchial gland type.

Imprint smears were stained with papanicolou's and some were stained with PAS, Alcian Blue and Shorr method. The adenocarcinoma cells of Clara cell type appeared dome-shaped, light green cytoplasm with round nuclei and prominent cellular attachment in clusters and negative stain for PAS and Alcian Blue, however they were Shorr positive in cytoplasm. The goblet cell type had abundant light green cytoplasm with opaque vacuolate change and positive stain for PAS and Alcian Blue and slight eccentric nuclei. The tumor cells of type II cell type possessed thick dark green cytoplasm with round nuclei and slightly loose cellular attachment in small clusters. The cells of bronchial gland type tended to form sheet like clusters and have vacuoli in cytoplasm with by far less pleomorphic nuclei than other types. Cellular attachment was emphasized in the clusters and positive stains for PAS and Alcian Blue were observed. The cells of mixed type had irregular cluster pattern and the features of cytoplasm were various.

In the imprint smear, not only cluster pattern but also cytoplasmic appearances are very useful for supporting the ultrastructural diagnosis.

文 献

- 1) 江部達夫: 末梢気道の超微構造, 細胞, 12 (13): 492~496, 1980.
- 2) 江川博彌・他: 肺癌の気管支擦過塗抹細胞の形態像——殊に腺癌について——, 日臨細胞誌, 18: 1~9, 1979.
- 3) Foot, N.G.: Identification of types of pulmonary cancer in cytologic smears, Am. J. Path., 28: 963~983, 1952.
- 4) Kimula, Y.: A Histochemical and ultrastructural study of adenocarcinoma of the lung, Am. J. Surg. Path., 2: 253~264, 1978.
- 5) 服部正次・他: 細胞診断図譜(第2版), 178~180, 医歯薬出版, 1976.
- 6) Kirsh, M.M., et al.: Diagnostic accuracy of exfoliative pulmonary cytology, Ann. Thor. Surg., 9: 335~338, 1970.
- 7) 頼 博・他: 新内科学大系-28A 肺腫瘍, 190~191, 中山書店, 1977.
- 8) 小松彦太郎・他: いわゆる細気管支肺胞上皮癌の細胞学的検討について, 日臨細胞誌, 19: 393~398, 1980.
- 9) Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its histopathologic basis, Lipprincott, J.B., Philadelphia, 1979.
- 10) 栗田宗次・他: 肺癌細胞の核小体に関する研究, 日臨細胞誌, 8: 24~30, 1969.
- 11) McDowell, E.M., et al.: The Respiratory epithelium V. Histogenesis of lung carcinoma in the human, J. Natl. Cancer. Inst., 61: 587~606, 1978.
- 12) 宮本 宏: 肺癌の直接採取細胞と喀痰中癌細胞の形態学的差異について, 日臨細胞誌, 12: 90~103, 1973.
- 13) Mollo, F., et al.: Human peripheral lung tumors; Light & electron microscopic correlation, Br. J. Cancer., 27: 173~182, 1973.
- 14) 中川 仁・他: 第41回日本癌学会記事, 299, 1982.
- 15) 中島真樹・他: 気管支腺由来が推定される肺腺癌の形態学的ならびに臨床的研究, 日気食会誌, 31: 381~392, 1980.
- 16) Nakashima, M., et al.: The Ultrastructural aspect of adenocarcinoma of the lung, J. Clin. Electron Micros., 12: 915~916, 1979.
- 17) 日本肺癌学会編: 臨床・病理, 肺癌取り扱い規約, 東京, 大阪, 京都, 金原出版, 1979.
- 18) 日本病理学会編, 小形岳三郎・他: 細胞診とその技術, 医歯薬出版, 163~169, 1981.
- 19) Reid, J.D. & Carr, A.H.: The validity and value of histological and cytological classification of lung cancer, 14: 673~698, 1961.
- 20) 斉藤泰紀・他: いわゆる Bronchiolo-alveolar cell carcinoma の細胞診, 日臨細胞誌, 18: 147~154, 1979.
- 21) 沢田勤也・他: 細気管支肺胞上皮領域における腺癌の捺印塗抹細胞の形態像, 日臨細胞誌, 20: 231~239, 1981.
- 22) 下里幸雄: 肺癌の形態と進展形式・予後・機能との関係,

- 肺癌, 20 : 3~20, 1980.
- 23) 下里幸雄・他 : 気管支腺由来と考えられる腫瘍の形態, 特に腺癌について, 癌の臨床, 19 : 170~177, 1973.
- 24) Smith, J.H. & Frable, W.J. : Adenocarcinoma of the lung, Cytologic correlation with histologic types, *Acta Cytol.*, 18 : 316~320, 1974.
- 25) Watson, W.L. & Farpour, A. : Terminal bronchiolar or "alveolar cell" cancer of the lung : Two hundred sixty-five cases, *Cancer*, 19 : 776~780, 1966.
- 26) 矢谷隆一・他 : 細胞鑑別における多糖類染色の活用——胸腹水中腺癌細胞の臓器別および組織亜型別鑑別診断を中心に——, 日臨細胞誌, 19 : 73~81, 1980.
-