症 例

肺原発“印環細胞癌”の1剖検例

産業医科大学医療技術短期大学病理¹⁾, 鳥取大学医学部第1病理²⁾, 産業医科大学第1病理³⁾,産業医科大学病院病理⁴⁾, 産業医科大学呼吸器科⁵⁾松本 房枝¹⁾ 安達 博信²⁾ 自見 厚郎³⁾藤原 仁⁴⁾ 実藤 隼人⁴⁾ 城戸 優光⁵⁾

症例は54歳女性, 胸部および肩部痛・咳嗽・喀痰を主訴として来院。胸水・喀痰中に印環型を混じた腺癌細胞を認めた。そののち約1年の経過を経て, 胸腹水貯留が著明となり呼吸不全にて死亡した。病理解剖では, 右肺原発の肺癌で, 右胸膜に沿って浸潤増殖し, 左肺・肝・骨髄・リンパ節などへの遠隔転移をきたしていた。細胞学的・組織学的には印環型の腫瘍細胞を特徴とし, しばしば腺房様構造を呈し, 砂粒体を伴い, 組織学的には気管支腺由来腺癌とほぼ一致する染色結果を示した。肺原発の印環細胞癌は比較的まれなものであるので, その組織化学的所見を中心に考察を加えた。

Key words: Lung—Cytology—Mucin stain—Signet ring cell carcinoma

緒 言

肺原発の粘液産生性癌には, 気管支上皮由来腺癌・大細胞癌・気管支腺由来腺癌などがある。一方, 気管支腺由来腫瘍は, カルチノイド・腺様嚢胞癌・粘表皮癌・混合腫瘍に分類される。肺原発の腺癌のうちで印環細胞を主体とするものを, WHO 分類⁴⁾では粘液充実癌に, 日

本肺癌学会分類²⁾では粘液細胞癌に含めている。下里⁵⁾らは, 粘液細胞癌の発生母地の1つとして気管支腺由来を強調し, 組織学的および組織化学的に杯細胞由来の腺癌と気管支腺由来の腺癌との鑑別を試みている。肺原発の印環細胞癌は学会報告に数例みられるが^{1,9,10)}, それらはいずれも手術例で, 著者らの検索の範囲では, 剖検例による報告はみあたらない。

今回われわれは, 喀痰・胸水中に印環型の腫瘍細胞を認め, 原発巣として消化管も考えられたが, 剖検により, 右胸膜に沿って増殖し, 他臓器への転移も認めた, 印環細胞を主体とする右肺原発の腺癌を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

54歳女性。昭和56年6月頃, 右胸部・肩部に疼痛があり, 7月28日に産業医科大学病院呼吸器科を受診。このとき, 胸腔穿刺の細胞診で腺癌と診断された。そののち, 咳嗽・喀痰・微熱・呼吸困難が出現し, 胸水貯留著明で胸痛が増悪したため8月11日に入院した。胸水3,380 mlをドレーンにて排液後, ドキシサイクリン200 mg, カルボコン5 mgを胸腔内に注入し, ドレーンを抜去した。このときの胸穿にて右S6に直径5 cmの塊状

An autopsy case of signet ring cell carcinoma primary in the lung

Fusae MATSUMOTO¹⁾, M.T., Hironobu ADACHI²⁾, M.D., Atsuro JIMI³⁾, M.D., Hitoshi FUJIWARA⁴⁾, C.T., J.S.C., Hayato SANEFUJI⁴⁾, M.D. and Masamitsu KIDO⁵⁾, M.D.

¹⁾ Division of Pathology, School of Nursing and Medical Technology University of Occupational and Environmental Health (UOEH) Kitakyushu 807, Japan

²⁾ First Division, Department of Pathology, Tottori University Yonago 683, Japan

³⁾ Department of Pathology and Oncology, UOEH, Kitakyushu 807, Japan

⁴⁾ Unit of Anatomic Pathology, UOEH, Kitakyushu 807, Japan

⁵⁾ Respiratory Division, UOEH, Kitakyushu 807, Japan
論文別刷請求先 ☎807 北九州市八幡西区大字本城 産業医科大学医療技術短期大学病理 松本房枝

昭和59年8月6日受付

昭和59年11月2日受理

図1 胸部X線像：右S6に塊状影を認める（胸腔ドレーナージ中）

影を認めた(図1). 気管支ファイバースコープにて右B6の浮腫・狭窄がみられ、この部の擦過を行ったが class II であった. しかし、入院時の喀痰検査では class V の細胞がみられた. 原発巣の検索で、肝には占拠性病巣はみられず、生殖器・消化管にも特に異常はなかったが、後述のごとく、胸水および喀痰中の腫瘍細胞に印環型のものが多数混在していたため、消化管原発を否定し得なかった. そのうち胸痛は軽快し、9月7日に退院して外来で経過観察されていたが、昭和57年1月頃より再び胸痛が出現し、胸水再貯留のため6月8日に再入院となった. このときの胸部X線像では、右肺は胸水貯留と胸膜肥厚・ゆ着のために詳細不明であり、左肺門および左中下肺野に転移巣と思われる数個の小結節状の陰影を認め、肝・食道・肋骨・Th₁₂・L₁・L₄ および右腋窩リンパ節にも転移を認めた. そのうち、胸腹水の貯留が著明となり、上大静脈症候群・ホルネル症候群を呈し、呼吸不全にて昭和57年8月27日に死亡した.

病理解剖学的所見

死後5時間30分で剖検を行った. 剖検時、右胸膜は線維性に肥厚し、ゆ着が強くメスで胸膜を切開し肺をとり出した. 右肺下葉には、直径0.5~2cmの円形~不整形の粘稠性のある黄白色の腫瘍を多数認め、上葉にも同様の性状を示す腫瘍が数個散在したが、気管支壁に連続する腫瘍は認められなかった(図2). 肺実質は萎縮性で無気肺状となり、気管支肺炎を伴っていた. 胸膜は肥厚が強く、右胸壁・右鎖骨・右心嚢・右横隔膜と強固にゆ着し、右側肋骨を巻きこみ骨折を認めた. 左胸水は血性で1,000ml、左肺では胸膜直下および実質内に、直径0.2~1cm、境界明瞭、剖面黄白色で粘稠性のある転移巣を多数認めた. 腹腔では血性腹水200mlと、壁側

図2 剖検時右肺：胸膜の肥厚が強く胸壁・横隔膜と強固にゆ着している

腹膜を主体にして、直径0.1~0.2cmの転移巣が多数散在し、肝にも直径約3cmの境界明瞭な転移巣数個を認めた. そのほか、心嚢・横隔膜（特に右側）・腰椎・肋骨・卵巣・膀胱および睪周囲・大動脈周囲・気管支周囲のリンパ節に転移がみられたが、それらの断面の性状は肺でみられた腫瘍と同様であった. なお、消化管には腫瘍を認めなかった.

細胞学的所見

生前、初診時と入院時の2回胸腔穿刺を行っているが、ともに class V であった. 胸水中にみられた腫瘍細胞は、少数の好中球とリンパ球・組織球・中皮細胞を背景にして、主として孤在性に出現し、一部は重積性のある集塊あるいは乳頭状配列を示していた. 核は偏在し、大小不同・核形不整・N/C比の増大があり、クロマチンは細~粗顆粒状で増量、核小体の著明化もみられた. 孤在性に出現している細胞は、細胞質に粘液空胞と考えられる境界不鮮明な大小の空胞を有し、印環細胞型を示していた(図3-a)が、集塊あるいは乳頭状に出現している細胞は、類円形核と狭少な細胞質を有する比較的異型性の少ない腫瘍細胞であった(図3-b). 喀痰検査は入院時より経時的に14回行われ、陰性9回、疑陽性4回、陽性1回であった. 喀痰に出現した腫瘍細胞は、粘液・好中球・組織球を背景にして、孤在性または10数個の集塊を形成して出現していた. 変性が強かったが

図3 胸水 左:(a) 印環型細胞 (Pap. 染色, $\times 500$)
右:(b) 乳頭状集塊形成部 (Pap. 染色, $\times 200$)

図6 腫瘍擦印: N/C 比の大きな細胞の集塊 (Pap. 染色, $\times 200$)

図4 喀痰: 細胞質に粘液様物質を認める (Pap. 染色, $\times 270$)

図7 右肺腫瘍: 印環細胞を主体とする充実性胞巣部 (H-E 染色, $\times 100$)

図5 腫瘍擦印: 印環型細胞 (Pap. 染色, $\times 270$)

核は偏在傾向があり, 大小不同・核形不整を示し, クロマチンは粗顆粒状で不均一に増量し, 数個の小さな核小体がみられた. 一部の細胞質は小空胞状で, 粘液様物質を有していた (図4).

剖検時の胸水中にも生前みられた細胞と同様の細胞がみられたが, 胸水のセルブロック標本の腫瘍細胞では, PAS および Alcian blue 染色強陽性の印環細胞と, 陰

性あるいは弱陽性で腺腔形成を示す細胞とが混在していた. 腫瘍部擦印標本では, 腫瘍細胞は結合性がゆるくシート状に配列し, 印環細胞を呈するもの (図5) と集塊性を示し, N/C 比大, 核は類円形で, 細胞質はライトグリーンの色調をとった細胞 (図6) との2型がみられ, のちに示す組織所見を良く反映していた.

組織学的所見

右側胸膜は膠原線維の増生が強く, 硝子化もみられ, 一部では印環細胞を主体とする腫瘍細胞の充実性胞巣の浸潤が著明であった. 核は細胞質の辺縁に押しやられて三日月状を呈し, 細胞質は著明な粘液空胞のために淡明であった (図7). 細胞質内空胞は PAS, Alcian blue (pH 1.0, pH 2.5), Mucicarmine 染色のいずれも強陽性で, PAS-Alcian blue 重染色で深青〜赤紫と多彩な色に染まり, Toluidine blue (pH 2.5, pH 7.0) で Metachromasia を示して, Hyaluronidase では消化されなかった. また, Methylation saponification 後の Alcian

図 8 右肺腫瘍：印環細胞と粘液産生の乏しい腫瘍細胞の混在部 (H-E 染色, ×100)

図 9 右肺腫瘍：篩状配列を示し、砂粒体を伴った部 (H-E 染色, ×100)

blue 染色⁷⁾で陽性であった。印環細胞を主体とする部のほかに、エオジン好性胞体を持ち、粘液産生の乏しい腫瘍細胞と印環細胞が混在して、腺房状あるいは篩状配列を呈する部もみられた (図 8)。印環型の腫瘍細胞の充実性配列は胸膜の浸潤部・肝・リンパ節の転移部に多く、腺房状あるいは篩状配列を呈し、砂粒体を伴う部は気管支に近い肺実質 (図 9)・卵巣・膀胱・直腸外膜下の転移巣に多い傾向があった。

考 察

今回の症例では、生前より胸水の貯留が強く、剖検時、腫瘍が胸膜に沿って広がっていたため悪性中皮腫も考えられたが、印環細胞型の組織像が主体となる点、細胞質内粘液が、Mucicarmine 染色陽性、Hyaluronidase 消化抵抗性などの所見より否定した。また、喀痰・胸水中の細胞診所見より消化管の腫瘍の転移も疑われたが、この点については病理解剖学的に消化管には原発巣となる腫瘍のないことを確かめた。最近、下里⁶⁾は、発生源

地を考慮した肺原発腺癌の分類として、粘液非産生性気管支表面上皮細胞型・杯細胞型・気管支腺型・細気管支無線毛円柱上皮 (クララ細胞) 型・II 型肺胞上皮型に分けることを提唱しているが、本例のような印環細胞を主体とした肺原発の癌はまれで、WHO 分類⁴⁾で粘液充実癌に、日本肺癌学会分類²⁾で粘液細胞癌に含められており、その分類および組織発生に関しては議論が多い。下里⁵⁾らは、気管支腺由来の腫瘍の形態について肉眼的・組織化学的に検討し、特徴として肉眼的に太い気管支を破壊または内腔へポリープ状に突出し、腫瘍境界は明瞭で剖面は象牙色充実性、ときに多量の粘液を有し、中心部の壊死・瘢痕形成は少なく、胸膜の陥凹はあってもゆるやかであり、組織学的に腫瘍は、粘液を多量に含む骰子状細胞の腺房様配列、導管を思わせる長円柱状細胞配列・個々の細胞が多量の粘液を含み、核を圧排した印環細胞の充実性胞巣、粘液産生の少ないエオジン好性細胞の索状配列のほか、篩状・乳頭状・肺胞上皮様配列をも呈し、高頻度に砂粒体を伴うことを記載している。さらに、気管上皮由来か気管支腺由来かの鑑別として、3 種の上皮性粘液多糖類 (中性粘液多糖類・sialomucin・sulfated mucin) の量的な差をあげて、PAS-Alcian blue 重染色で杯細胞は一樣に深青色に染まるのに対し、気管支腺細胞は深青～赤紫の多彩な染色性を示し、両者の鑑別にかなり有用な方法であったことも報告している。一方、沢田ら³⁾は、印環細胞癌の組織学的所見は、唾液腺腫瘍にみられる acinar adenocarcinoma に類似し、細胞質は PAS および Alcian blue 染色に強陽性を示すという特徴を記載しているが、この型が細気管支肺胞上皮領域からも発生する可能性を示唆し、肺胸膜直下に径 1 cm 大の小結節で本組織型を認めた症例を報告している。

本症例において、生前行われた気管支ファイバースコープでは右 B6 に浮腫・狭窄を認めるのみで、腫瘍による気管支の破壊や内腔へのポリープ状突出などは認めていないが、組織学的には多量の粘液を含む印環細胞の充実性胞巣が主体をなし、そのほかにエオジン好性の細胞が腺房状または篩状構造を呈する部がみられ、一部では砂粒体も伴い、組織化学的にも表 1 に示したごとく、下里らの報告している気管支腺由来腺癌の特徴にほぼ一致している。しかし、本症例の肺内腫瘍の肉眼的所見・腫瘍の進展形式は末梢性腺癌⁸⁾のそれに相当するものであり、沢田ら³⁾の提示した症例に類似している。著者らは、組織学的・組織化学的所見から本例を気管支腺由来と考えたいが、その原発部位については不明というほかない。下里⁵⁾らのあげた肉眼的特徴以外に、末梢型腺癌

表1 本症例腫瘍細胞と下里らの気管支腺由来腺癌の染色結果の比較

		本 症 例	気管支腺由来腺癌
PAS		+	+
Alcian blue	pH 1.0	+	+
	pH 2.5	+	+
PAS・Alcian blue		深青～赤紫	深青～赤紫
Mucicarmine		+	記載なし
Toluidine blue (Metachromasia)	pH 2.5	+	+
	pH 7.0	+	+
Hyaluronidase 消化試験		抵抗性	記載なし
Methylation saponification +		+	- or +
Alcian blue (pH 2.5)			

様の進展を示す気管支腺原発癌の存在する可能性を示唆する症例と思われる。

結 語

54歳女性の印環細胞を主体とする肺癌の1剖検例を報告した。組織学的・組織化学的に気管支腺由来の腺癌と考えたが、肉眼的所見は末梢型腺癌に類似していた。喀痰・胸腹水中に印環型の腫瘍細胞を認める場合、消化管原発の悪性腫瘍がまず考慮されるが、肺原発の印環細胞癌が存在することも念頭において検索を進めるべきであることを強調したい。

稿を終えるにあたり、ご校閲をいただきました産業医科大学第2病理学教室・小出紀教授に深謝致します。

本論文の要旨は第22回日本臨床細胞学会秋期大会(昭和58年11月, 長崎)にて発表した。

Summary

Presented is an autopsy case of pulmonary carcinoma which shows a signet ring cell type. A 54-year-old female complained of chest pain, shoulder pain and producing cough. Cytology of the sputa and the pleural fluid disclosed carcinoma cells including signet ring cells. She expired due to respiratory insufficiency one year and 2 months after the onset. Postmortem examination revealed carcinoma of the right lung. Found in the right lung on autopsy were multiple yellowish-white carcinoma nodules. The carcinoma invaded over the pleura which showed a marked fibrous thickening. There were metastatic deposits in the left lung, liver, bone marrow and

lymph nodes. Microscopically the tumor consisted largely of signet ring cells, accompanied by acinar structures and psammoma bodies. The histology was consistent with a carcinoma originating from the bronchial gland. Signet ring cell carcinoma of the lung is fairly rare. Mainly discussed are the histochemical findings on the present case. Also the literatures are reviewed.

文 献

- 1) 森野英男・他：肺原発“印環細胞癌”の1手術例，肺癌，19：414，1979.
- 2) 日本肺癌学会編：臨床・病理・肺癌取り扱い規約，金原出版，東京，1979，(改訂第2版，1982).
- 3) 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.
- 4) 世界保健機関(WHO)：肺腫瘍の組織型分類(第2版)，癌の臨床，28：391～410，1982.
- 5) 下里幸雄：気管支腺由来と考えられる腫瘍の形態一特に腺癌について一，癌の臨床，19：170～177，1973.
- 6) 下里幸雄：肺癌その組織発生・分化・予後因子について，日病会誌，72：29～57，1983.
- 7) Spicer, S.S. & Lillie, R.D. : Saponification as a means of selectively reversing the methylation blockade of tissue basophilia, J. Histochem. Cytochem., 7：123～125, 1959.
- 8) 鈴木 明・他：早期肺癌X線像解析のために一とくに末梢発生の腺癌について一，臨床放射線，24：617～623，1979.
- 9) 筒井秀人・他：気管支腺粘液細胞型腺癌の3例(会)，肺癌，21：214，1981.
- 10) 露口 勝・他：粘液産生の著明な肺癌の2手術例，日胸外会誌，26：1295～1296，1978.