症 例

核内封入体を認めた肺 benign clear cell tumor の 1 例

米川 香¹⁾ 橘 真由美²⁾ 駒井 隆夫³⁾ 瀬合 秀昭³⁾埴岡 啓介³⁾ 高垣 和代⁴⁾ 安井 幸代⁵⁾ 酒井 康裕⁶⁾兵庫県立加古川病院検査部¹⁾, 淀川キリスト教病院病理科²⁾, 兵庫県立成人病センター病理³⁾,
兵庫県立西宮病院検査部⁴⁾ 兵庫県立柏原病院検査部⁵⁾, 公立豊岡病院臨床病理科⁶⁾**Key words :** Lung——Clear cell tumor——Transbronchial needle aspiration cytology (TBAC)——
Nuclear inclusion body——Case report

背景 : clear cell tumor は perivascular epithelioid cell 由来と推定されているきわめてまれな腫瘍で、一般的に良性とされている。今回われわれは肺における clear cell tumor を経験したので報告する。

症例 : 74 歳, 女性。近医にて左大腿骨頸部骨折治療の経過中に撮影した胸部 X 線および CT にて左下葉 S⁹ ~ S¹⁰ に径 18 mm 大の境界明瞭な腫瘍を指摘され当院受診となり, 経気管支針吸引細胞診が施行された。細胞診では, 血管線維性間質を軸に上皮様細胞が増殖する大型の細胞集塊を認めた。上皮様細胞の細胞質は淡明または顆粒状, N/C 比は低く細胞境界は不明瞭で, 核は類円形~紡錘形で, 大小不同や核内封入体を認めた。核クロマチンの増量や核縁肥厚はみられなかった。以上の所見から良性腫瘍, 特に充実性増殖が主体の硬化性血管腫を疑ったが確定診断にいたらず肺の部分切除が施行された。組織学的にはグリコーゲンの豊富な淡明な細胞質, 小型均一な核, 明瞭な細胞境界を有する細胞が, 繊細な血管性間質を伴ってシート状に増殖しており, 免疫染色にて HMB 45 陽性を示し, clear cell tumor と診断された。

結論 : 従来 clear cell tumor の細胞診での報告は少なく, 核内封入体の存在はほとんど指摘されていない。また細胞診標本での PAS 染色, HMB 45 免疫染色を行うことにより術前診断も可能であると考えた。

I. はじめに

A case of benign clear cell tumor of lung with nuclear inclusion bodies

Kaori YONEKAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Mayumi TACHIBANA²⁾, M.D., Takao KOMAI³⁾, C.T., I.A.C., Hideaki SEGOU³⁾, C.T., I.A.C., Keisuke HANIOKA³⁾, M.D., Kazuyo TAKAGAKI⁴⁾, C.T., I.A.C., Sachiyo YASUI⁵⁾, C.T., I.A.C., Yasuhiro SAKAI⁶⁾, M.D.

¹⁾Clinical Laboratory, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

²⁾Department of Pathology, Yodogawa Christian Hospital of Medicine

³⁾Department of Pathology, The Hyogo Medical Center for Adult

⁴⁾Clinical Laboratory, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

⁵⁾Clinical Laboratory, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

⁶⁾Department of Pathology, Toyooka Hospital of Medicine

論文別刷請求先 〒 675-0039 兵庫県加古川市加古川町粟津西代
770 の 1 兵庫県立加古川病院検査部 米川 香

平成 18 年 2 月 9 日受付

平成 18 年 7 月 24 日受理

肺の clear cell tumor (sugar tumor) は一般的に良性として取り扱われているきわめてまれな腫瘍で 1963 年に Liebow と Castleman が報告して以来, われわれが検索した限りでは 46 報告をみるにすぎず, 日本では過去 21 年間に 23 報告のみである。また perivascular epithelioid cell (PEC) が発生源と推定されているが, いまだ由来が不明である。

今回われわれは経気管支針吸引細胞診で充実性増殖が主体の硬化性血管腫を疑ったが診断にいたらず, 摘出組織で clear cell tumor と診断された症例を経験したので, その細胞像を中心に報告する。

II. 症 例

症 例：74歳，女性．

既往歴：2年前に大腸ポリープ．

家族歴：父親が肺がん．

喫煙歴：1日約15本，40年間．

現病歴：平成15年2月に左大腿骨頸部骨折のため近医にて骨頭置換術を施行された．経過中に撮影された胸部単純X線（Photo. 1）およびCT（Photo. 2）にて左下葉S⁹～S¹⁰に径18 mm大の境界明瞭な腫瘤を指摘されたため当院受診した．同年4月に気管支鏡検査が行われたが異常所見はみられず，気管支鏡下で腫瘤へむけて針吸引細胞診が施行された．しかし診断にいたらず，肺部分切除が施行された後，clear cell tumorと診断された．その後10ヵ月間再発・転移は認められていない．

III. 細胞学的所見

血管線維性間質を軸として上皮様細胞が増殖する大型集塊と，上皮様細胞のみからなる小型シート状集塊を認めた（Photo. 3, 4）．上皮様細胞のN/C比は低く，細胞質は淡明または顆粒状で細胞境界は不明瞭であった（Photo. 5）．核は類円形～紡錘形で大小不同に富み核内封入体も認めたが，クロマチン増量，核縁肥厚はなく核小体も目立たなかった（Photo. 6）．以上の所見より，良性非上皮性腫瘍を疑ったが，確定診断にはいたらなかった．術後に脱papanicolaou染色標本にて検討したところ，胞体内にはPAS染色で陽性となり，ジアスターゼ消化PAS染色にて消化されるグリコーゲン顆粒を認めた．また免疫染色では胞体にHMB 45に陽性所見を示した．

IV. 病理学的所見

肉眼的には16×14 mm大の比較的境界明瞭な腫瘤で，白色～ベージュ色，充実性で弾性軟，中心部には出血やうっ血が認められた（Photo. 7）．組織学的には，細胞境界が明瞭な，多辺形で淡明な胞体を有する細胞が敷石状に配列し，繊細な洞様血管を伴い増殖していた（Photo. 8）．また単核細胞以外に，Touton cell様の多核細胞も目立った（Photo. 9）．核内封入体が散見されるが，クロマチン増量は軽度で核分裂像は皆無であった．胞体内にはPAS染色陽性，ジアスターゼにて消化されるグリコーゲン顆粒を豊富に認めた（Photo. 10）．また免疫染色ではHMB 45が陽性（Photo. 11），S-100が部分的に陽性，Vimentin，AE

1/3，Lew 7は陰性であった．以上の所見より clear cell tumorと診断された．

V. 考 察

肺の clear cell tumor はきわめてまれな腫瘍で，グリコーゲンに富む細胞質をもつことから sugar tumor ともよばれる．その細胞起源は長い間論争的となっており，免疫組織化学的検索や電子顕微鏡による超微細構造の検索が盛んに行われている¹⁻⁷⁾．

Gaffey らによると，男女比は11：16でやや女性に多く，年齢は8～67歳（中央値51歳），腫瘍径は1.0～6.5 cm（中央値2.0 cm）である¹⁾．当初，細胞起源は不明であったが，その後，免疫組織化学的検討で，メラノーママーカーであるHMB-45やHMB-50が陽性を示すことが報告され，メラニン細胞への分化を示すという特徴が，腎淡明細胞癌など，そのほかの明細胞性腫瘍との鑑別に有用であると考えられるようになった²⁾．

最近では，腎angiomyolipoma, lymphangiomyoma, 肺lymphangioleiomyomatosis などとの類似性が指摘され，perivascular epithelioid cell (PEC) 由来の腫瘍 (PEComa) の一つと考えられている⁸⁾．

臨床的には無症状で偶然見つかることが多く，良性腫瘍とされている．しかし症状があり死亡転帰をとる症例も少数報告されている¹⁾．多くは肺に発症するが，肺以外での発症も少数例みられ，心房中隔に発症した症例では悪性の経過が報告されている³⁾．この症例では組織学的に分裂像や壊死，浸潤性増殖を認めたという．

clear cell tumor の細胞学的報告は少なく，検索した限りでは症例報告^{4,6)}および5例の学会報告のみである⁹⁻¹³⁾．腫瘍捺印細胞診1例¹¹⁾，および穿刺吸引細胞診1例⁶⁾において，少数の核内空胞が報告されており，後者ではまれに核分裂像も認められている．また電子顕微鏡所見では，核は複雑に陥入し，核内偽封入体を形成していたと報告されている．

今回われわれが経験した症例の細胞学的所見を次のようにまとめた．

経気管支針吸引細胞診による細胞所見：①血管線維性間質を軸とした細胞集塊，②淡明または顆粒状の豊かな細胞質，③クロマチン増量のない類円形～紡錘形の大小不同の目立つ核，④核内封入体（核内空胞）．血管線維性間質と豊かな細胞質，核内封入体の存在から，乳頭状腺癌，腎細胞癌，明細胞腺癌，硬化性血管腫などが鑑別にあげられた．しかしクロマチンの増量がなく，核小体も目立たない点からは，核異型が軽度と考えられ，乳頭状腺癌は否定的

Table 1 Clear cell tumor vs. sclerosing hemangioma

	Clear cell tumor	Sclerosing hemangioma
Cell clusters	streaming pattern with fibrovascular core	papillary pattern with fibrovascular core
Tumor cells	abundant clear cytoplasm, very low N/C ratio	foamy cytoplasm like alveolar cells
Nuclear pleomorphism	marked	mild
Chromatin	fine, no hyperchromasia	fine, no hyperchromasia
Inclusion body	+	+
PAS	+	-
HMB 45	+	-

であった。また核異型の点、繊細な線維血管性間質の存在から淡明細胞癌も否定的であり、良性腫瘍であることが推定され、特に硬化性血管腫との鑑別が問題となった。Table 1に clear cell tumor と充実性増殖が主体の硬化性血管腫の細胞学的鑑別点^{14, 15)}を示す。乳頭状集塊の有無、PAS 染色、HMB 45 免疫染色が重要な鑑別点になると思われる。穿刺吸引細胞診の1例では、細胞学的所見と PAS 染色により硬化性血管腫を否定し、術前に clear cell tumor と推定診断していた⁶⁾。本症例では乳頭状集塊はみられなかったが、血管線維性間質を伴っており、シート状集塊もみられた。また核内封入体が存在したため、papanicolaou 染色のみでは硬化性血管腫の可能性を否定しにくかった。この場合、検体採取量に制限はあったものの、PAS 染色ないし免疫染色を施行することで、術前診断が十分可能であったと思われる。

血管線維性間質と豊かな細胞質を有する細胞集塊が出現し、核内封入体がみられた場合には、まれではあるが clear cell tumor の可能性も念頭において、PAS 染色や HMB 45 免疫染色を積極的に行うことが重要と思われた。

謝辞 画像所見についてご教示頂いた、兵庫県立成人病センター放射線科、足立秀治先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第42回日本臨床細胞学会秋期大会（2003年9月、横浜）にて発表した。

Abstract

Background : Clear cell tumor of the lung is extremely rare and benign. Recent data suggests that it is parasitic in origin, and it has been proposed to originate with one of the families of PEComas, neoplasms from perivascular epithelioid cells (PEC).

Case : A 74-year-old woman found in chest radiography to have a pulmonary tumor 18 mm in diameter was further found in transbronchial needle aspiration cytology (TBAC) to have cell clusters with or without fibrovascular stroma. Cells were clear to finely granular with ill-defined cytoplasm and round nuclei with nuclear inclusion.

The tumor was resected. Histologically, the tumor showed round, spindle-shaped, or polygonal cells arranged irregularly with thin-walled blood vessels. The cytoplasm was clear or finely granular with numerous glycogen granules. Immunohistochemically, the tumor was positive for HMB 45.

Conclusion : We report a case of clear cell tumor of the lung. Immunohistochemical and specialized staining was useful for TBAC diagnosis.

文 献

- 1) Gaffey, M.J., Mills, S.E., Askin, F.B., Ross, G.W., Sale, G.E., Kulander, B.G., et al. Clear cell tumor of the lung. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1990 ; 14 : 248~259.
- 2) Gaffey, M.J., Mills, S.E., Zerbo, R.J., Weiss, L.M., Gown, A.M. Clear cell tumor of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural evidence of melanogenesis. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 644~653.
- 3) Tazelaar, H.D., Batts, K.P., Srigley, J.R. Primary extrapulmonary sugar tumor (PEST) : a report of four cases. *Mod Pathol* 2001 ; 14 : 615~622.
- 4) Nguyen, G.K. Aspiration biopsy cytology of benign clear cell ("sugar") tumor of the lung. *Acta Cytol* 1989 ; 33 : 511~515.
- 5) Hoch, W.S., Patchefsky, A.S., Takeda, M., Gordon, G. Benign clear cell tumor of the lung. An ultrastructural study. *Cancer* 1974 ; 33 : 1328~1336.
- 6) 飛岡弘敏, 清水 亨, 福島範子. 肺の benign clear cell tumor の1例. *病理と臨床* 1991 ; 9 : 1083~1089.
- 7) Gall, A.A., Koss, M.N., Hochholzer, L., Chejfec, G. An immunohistochemical study of benign clear cell ("sugar") tumor of the lung. *Arch Path Lab Med* 1991 ; 115 : 1034~1038.
- 8) Folpe, A.L. Neoplasm with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). *World Health Organization Classification of tumours. Pathology & Genetics of tumours of soft tissue and bone.* Fletcher, C.D.M., Unni, K.K., Mertens, F. Lyon : IARC Press, 2002 : 221~222.
- 9) 遠藤隆志, 荒川三紀雄, 清水幹雄, 佐野松子, 宝金秀一, 野島孝之・ほか. 肺 benign clear cell tumor の捺印細胞像の一

- 例. 日臨細胞誌 1987; 26: 881.
- 10) 岡 輝明, 佐藤 明, 堀内 啓, 福島純一, 石田 剛, 黒田雅彦・ほか. 肺良性明細胞腫の捺印細胞像. 日臨細胞誌 1996; 35: 170.
- 11) 福島良明, 宇津木悟, 草間 博, 司魏柏栄, 米山一男. 肺の clear cell “sugar” tumor の1例. 日臨細胞誌 1998; 37補冊 2: 466.
- 12) 小泉真由美, 天津邦子, 安達由貴子, 海老原善郎. 肺の良性淡明細胞腫の一例, その捺印細胞所見について. 日臨細胞誌 1999; 38 補冊 1: 231.
- 13) 伊藤理恵子, 大河原亜貴, 沼田奈々, 関 知之, 星川咲子, 相田芳夫・ほか. メラニン様顆粒を伴った肺 clear cell tumor の一例. 日臨細胞誌 2000; 39 補冊 2: 425.
- 14) 羽原利幸, 広川満良, 藤村紀行, 橋口正大, 三上芳喜, 小池秀爾. 多数の肥満細胞が認められた肺硬化性血管腫の1例. 日臨細胞誌 1999; 38: 249~253.
- 15) 中原由紀子, 中原保治, 桂 榮孝, 糸山光麿, 三村拓郎, 藤岡健一. 硬化性血管腫の2例—経皮穿刺吸引細胞診について—. 日臨細胞誌 2000; 39: 473~477.
-

Photo. 1 Plain chest X-ray showing a nodule in the left lung field.

Photo. 2 Chest CT showing well-circumscribed, homogeneous nodule 1.8 cm in diameter.

Photo. 3 Epithelial cell clusters with fibrovascular core (Papanicolaou stain $\times 10$).

Photo. 4 Small cluster of epithelial cells (Papanicolaou stain $\times 20$).

Photo. 5 Tumor cells with abundant cytoplasm and pleomorphic nucleus (Papanicolaou stain $\times 40$).

Photo. 6 Nuclear hyperchromasia absent. Note occasional intranuclear inclusion bodies (Papanicolaou stain $\times 100$).

Photo. 7 Gross finding of tumor showing well-demarcated, solid, elastic whitish tumor with partial hemorrhaging.

Photo. 8 Nested proliferation of polygonal-shaped tumor cells with sinusoid-like vessels. Cells show clear abundant cytoplasm and prominent cell boundaries (HE stain $\times 20$).

Photo. 9 Touton giant cell appearance. Some tumor cells show nuclear inclusion. No mitotic figures or hyperchromasia were found (HE stain $\times 100$).

Photo. 10 Abundant cytoplasmic glycogen staining with periodic acid-Schiff (PAS $\times 40$).

Photo. 11 Tumor cells positive for HMB 45 (Immunostain $\times 40$).