

出血により急速な陰影増大をきたし硬化性血管腫類似所見を示した肺腺癌の 1 例

A case of Adenocarcinoma of Lung Resembling to Sclerosing Hemangioma on Microscopic specimens

高橋典之¹・武村民子³・常松和則²・菅原洋行²

田中紳太郎²・藤井正範²・安倍十三夫⁴

要旨：症例は 65 歳男性 . 2 年 3 カ月前に肺扁平上皮癌のため左上葉切除を施行された . 今回血痰を主訴として発症し , 右 S⁸ の円形腫瘍像が急速に増大したため , 右下葉切除が施行された . 病理所見にて腫瘍内の出血が著しく , 一部硬化性血管腫に類似の組織像を示す低分化腺癌と診断された . 免疫組織学的には腫瘍細胞は CEA , EMA , サイトケラチンが陽性であり , 一部サーファクタント・アポロタン A が陽性で , 明確に硬化性血管腫と肺腺癌とを鑑別することは困難であった . 本症例は , 臨床的には急速な出血によって増大し , 病理組織学的にも通常の肺腺癌とは異なり明瞭な腺管形成などがなく , 腺癌の多彩性を示す稀な症例であった . 本例は硬化性血管腫と末梢発生肺腺癌を肺胞上皮という発生母地からみて一元的なスペクトラムにある可能性を示唆する症例と考えられた .

〔肺癌 40 (6) : 661 ~ 665 , 2000 , JJLC 40 : 661 ~ 665 , 2000〕

Key words : Pulmonary adenocarcinoma, Sclerosing hemangioma, Hemorrhage, Heterogeneity, Immunohistochemistry

はじめに

血痰を主訴として発症した肺腫瘍が , 肺胞上皮という発生母地をもとに一元的なスペクトラムの中でとらえる可能性があると思われた .

症 例

症 例 : 65 歳 , 男性

主 訴 : 血痰

既往歴 : 肺動脈浸潤が疑われた左 S¹⁺² 肺扁平上皮癌に対し , 平成 8 年 5 月 CDDP 125mg の気管支動脈注入を施行後 , 同年 6 月左上葉切除を施行した (T2N0M0, Stage IB) .

現病歴 : 平成 10 年 9 月血痰を主訴に来院 . 胸部単純像にて右下肺野に辺縁が比較的明瞭な円形腫瘍像および結節周囲に広がる淡い均等な陰影を認め (Fig. 1) , 精査目的で入院となった .

入院時現症 : 身長 160 cm , 体重 57 kg . 血圧 120/70

Fig. 1. Chest X-ray film on admission showed a relatively well defined mass in the right lower lung field. A ground glass opacity was also noted overlapping the mass. The left upper lobe had been resected more than 2 years previously.



mmHg , 脈拍 78/分・整 .

入院時検査所見 : 一般検血 , 生化学および腫瘍マーカーに異常を認めなかった . 呼吸機能は VC 2.76 l , %VC 85.4% , %FEV_{1.0} 51.6% と閉塞性換気障害を示した .

胸部 CT 所見 : 右 S⁸ に直径約 3cm の円形腫瘍と , その

1) 北海道立苫小牧病院胸部外科

2) 同 呼吸器内科

3) 日本赤十字社医療センター病理

4) 札幌医科大学第二外科

別刷請求先 : 高橋典之 札幌医科大学第二外科

〒060 8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

TEL : 011 611 2111

Fig. 2. Precontrast CT on admission showed a mass lesion in S8 of the right lower lobe. The diameter of the mass was approximately 3 cm. Air space consolidation was noted in the peripheral portion of the right lower lobe.

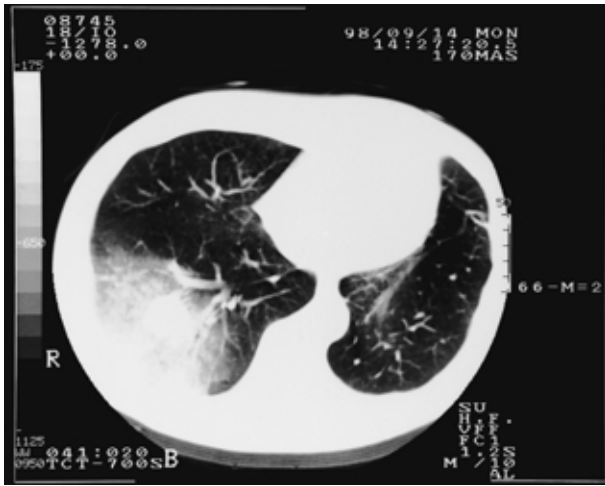


Fig. 3. Chest X-ray film on day 17 after admission showed rapid growth and the mass diameter was double that on admission.



腫瘍より末梢側の下葉全体に網状陰影がび漫性に広がっている。胸膜陥入像や血管収束像は認めない (Fig. 2)。

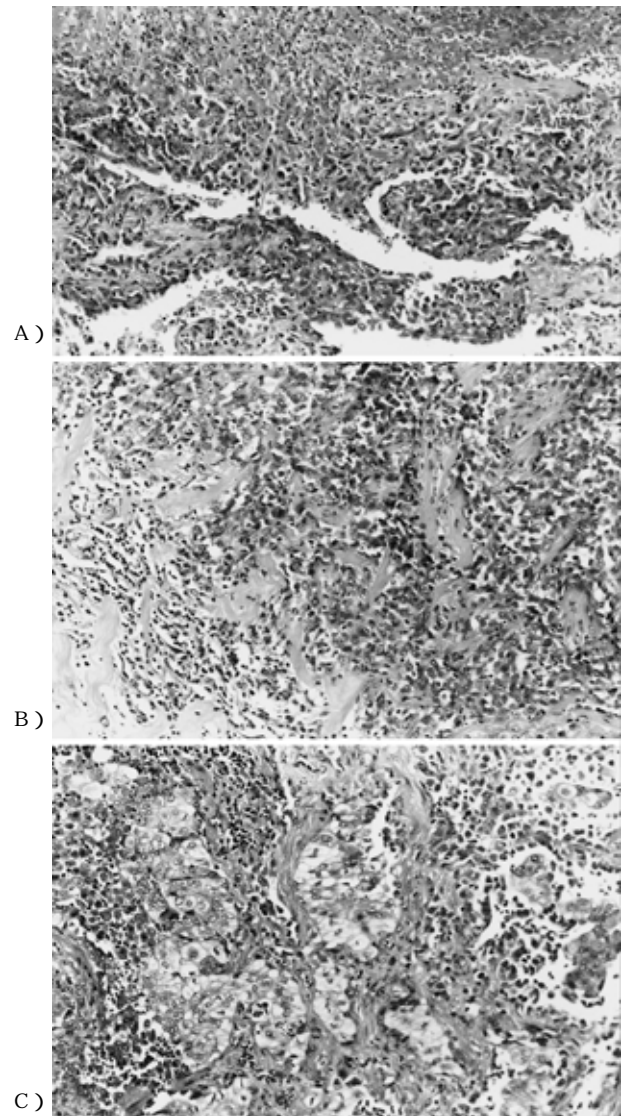
気管支鏡検査：rB₈ から出血がみられ、洗浄細胞診により Class IV の腺癌を疑う所見があった。

その後円形腫瘍は急速な増大傾向を示し、17 日間で腫瘍径が約 2 倍となった (Fig. 3)。

肺悪性腫瘍の診断にて右下葉切除およびリンパ節廓清を施行した。術前病期は T2N0M0 であった。

手術所見：右制限開胸を行ない広背筋を温存した第 IV 肋間開胸で胸腔内に到達する¹⁾。右下肺葉は全体的に、出血による紅赤色を示し、腫瘍は 4.5 × 4.5 × 4.5 cm

Fig. 4. A) Eosinophilic round tumor cells arranged in a papillary pattern with marked hemorrhage in the alveoli (H-E × 50). B) Sclerotic stroma was seen in of the tumor tissue (H-E × 50). C) Pale eosinophilic or clear polygonal cells grew in solid patterns with hemorrhage.



の軟性球形で、胸膜の嵌入所見はなかった。右下葉切除と ND2a の廓清を施行した。出血量 160 ml、手術時間 3 時間 3 分であった。

病理所見：肉眼的には腫瘍はほとんど血腫で占められ、その一部に白色の軟らかい腫瘍組織がみられるのみであった。組織像では腫瘍細胞は好酸性の小型円形～立方状細胞が主体で、所々細胞質の淡明な多角形細胞が見られた。核は卵円形で偏在性、ときに多核化を示し、充実性配列を示す部分と、乳頭状あるいは硬化性の病変が混在し、腺管形成はなく硬化性血管腫を疑わせる所見であった (Fig. 4)。なお、腫瘍細胞には粘液産生は確認され

Fig. 5. Immunohistochemically, polygonal tumor cells were strongly positive for CEA ($\times 100$)

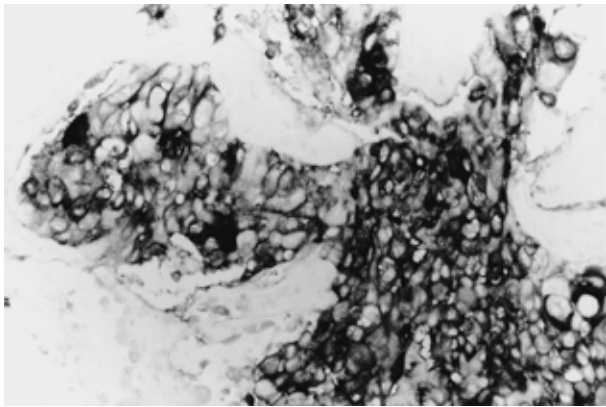
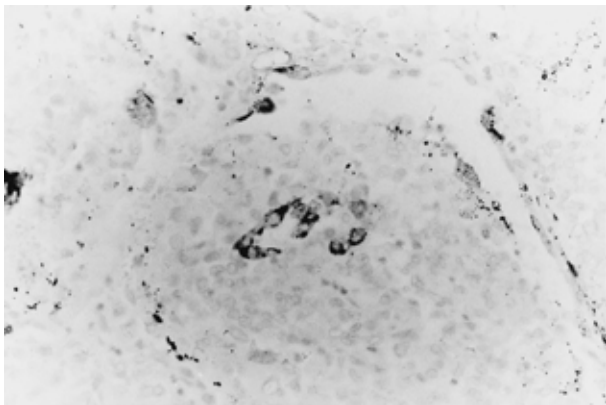


Fig. 6. Immunohistochemical staining with PE10 revealed a few positive tumor cells, but most were negative ($\times 100$)



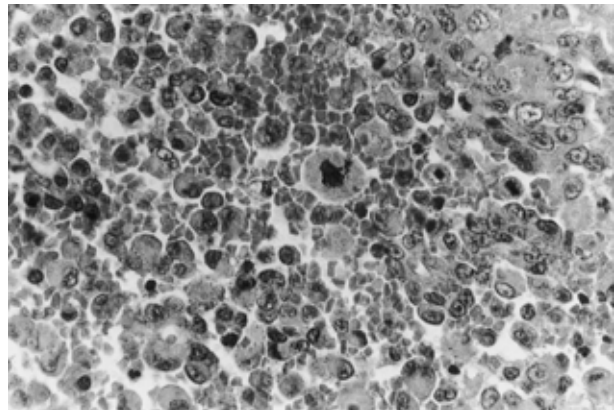
なかった。その後腫瘍細胞の同定のために免疫染色を施行し、CEA、EMA、CK が陽性であり (Fig. 5)、ときに UP-1 が陽性であった。しかし、サーファクタントアポプロテイン A に対するモノクローナル抗体 PE10 による染色は大部分の腫瘍細胞が陰性で、少数の腫瘍細胞にのみ弱陽性で (Fig. 6)、核分裂像も散見され低分化腺癌と診断された (Fig. 7)。しかしながら腫瘍内の強い出血や腫瘍の進展が通常に見られる腺癌とはかなり異なるものであった。なお、前回手術時左肺上葉にみられた扁平上皮癌の組織像は見られなかった。術後病期は T2N1M0 であった。

術後の呼吸機能検査では VC 1.89 l、%VC 58.5%、%FEV_{1.0} 69.7% と 2 回の肺葉切除による拘束性換気障害を示したが、日常生活に支障はなく、現在外来で経過観察中である。

考 案

硬化性血管腫 (sclerosing hemangioma) は 1956 年 Liebow および Hubbell により報告され³⁾、その後、電子顕

Fig. 7. Polygonal tumor cells occasionally revealed mitotic figures (HE, $\times 100$)



微鏡的・免疫組織学的所見より肺胞上皮由来の腫瘍 (pneumocytoma) と考えられている。女性に多く認められ、下葉に好発する³⁾。Katzenstein らは硬化性血管腫の主要な組織学的特徴として solid, hemorrhagic, papillary, sclerotic の 4 点をあげている⁴⁾。Katzenstein らが報告した 51 例では、臨床的に無症状のものが 40 例 (78%) で、咯血を伴ったものはわずか 1 例のみであった。また 14 例の発見から手術までの期間は 1 ~ 14 年間 (平均 5 年) で、胸部レ線による経過観察では、本症例のように急速に腫瘍陰影が拡大した症例は認めなかった⁴⁾。

組織学的診断において、鑑別が困難なものに肺腺癌がある⁵⁾。Katzenstein らは悪性腫瘍との鑑別において cellular pleomorphism と frequent mitotic figures は硬化性血管腫には見られないと主張している⁴⁾。これに対し藤田らは細胞診に際して、大型多角形細胞は個々の細胞所見からは末梢腺癌との鑑別がきわめて困難なため、細胞診での腺癌との鑑別点として、ヘモジデリン貪食組織球の存在をあげている⁵⁾。

一方、腺癌について岡村と坂井田は、腺癌の多彩性 (heterogeneity) から発生母細胞を特定することは無理であり、脱分化した癌細胞 (多分化能を有する未熟な癌細胞) が種々の構成腺組織へ分化を示すと理解すべきであると主張している⁶⁾。もちろん II 型肺胞上皮への分化を示す腺癌も存在し、しかも同一症例の腺癌中に、3 種類以上の phenotype を示した例が 82% に認められたという⁷⁾。この腺癌の多彩性は、Katzenstein らが硬化性血管腫の主要な組織学的特徴としてあげた、solid, papillary, sclerotic を包含するものであり本症例のように出血巣が加わると hemorrhagic の特徴も追加され、ヘモジデリン貪食組織球の存在も追加されることとなる。従って、硬化性血管腫と腺癌との組織学的連続性を想定するならば、鑑別の要点が、悪性細胞の有無に置かれることになる。

本症例では、臨床症状および画像診断からは硬化性血管腫と肺悪性腫瘍を鑑別することは難しく、気管支鏡検査による洗浄細胞診で、肺腺癌を疑った。しかし、切除標本による病理診断において、当初は硬化性血管腫が疑われ、最終的に低分化型肺腺癌の診断となるなど、両者の鑑別の困難さを改めて認識するものであった。組織像を見ると、血腫を構成する細胞は、確かに好酸性の多角性細胞 (polygonal cell) が主体であり、Katzenstein らのあげる solid, hemorrhagic, papillary な成分を含み、さらに一部 sclerotic な成分をも含んでいる。しかし、核異型を示す細胞が見られ、一部核分裂像を認め、低分化型肺腺癌の所見をも示している。リンパ節転移については硬化性血管腫にも認められることが報告されており⁸⁾、鑑別点にはならない。また、免疫組織化学的検索では、CEA, EMA, CK が陽性で、PE10 が弱陽性であった。EMA, CK, PE10 は硬化性血管腫で陽性を示すが^{3, 5, 8)}、肺腺癌の場合も複数の phenotype を示すものではこれが陽性となっている⁶⁾。CEA は腺癌の悪性度の指標と

して良性、悪性の境界病変の鑑別に用いられる。しかし、硬化性血管腫においても CEA 陽性例が存在する⁹⁾。また、PE10 は肺腺癌の 50~60% に陽性であるが肺癌の他組織型では陰性で、かつ他臓器の腺癌にも存在しない¹⁰⁾。従ってこの症例は肺胞上皮ならびにクララ細胞を発生母細胞とした悪性腫瘍である可能性を示唆している。

肺腺癌が本症例のごとく腫瘍内出血を示し、急速に腫瘍が増大したという報告はない。この腫瘍内出血は、血腫内に腫瘍細胞が認められることから、腫瘍血管新生と腫瘍細胞の急速な増加により発生したものと思われる。

本症例は肺腺癌と診断するにしても、通常の腺癌とは臨床的にも病理学的にもかなり異なっており、硬化性血管腫と末梢発生した腺癌の組織学的連続性を示唆するものと言える。今まで非定型的な腺癌として診断されたものなかに、本症例類似の所見を持つものが存在する可能性は否定できないものと思われる¹¹⁾。

文 献

- 1) Mitchell RL : The lateral limited thoracotomy incision : Standard for pulmonary operations. J Thorac Cardiovasc Surg 99 : 590 613, 1990.
- 2) Liebow AA, Hubbell DS : Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. Cancer 9 : 53 75, 1956.
- 3) 阿部良行, 堤 寛 : 硬化性血管腫, 腫瘍鑑別診断アトラス「肺」編集, 下里幸雄, 文光堂, 東京, 172 頁, 1996.
- 4) Katzenstein AL, Gmelic JT, Carrington CB : Sclerosing hemangioma of the lung : A clinicopathologic study of 51 cases. Am J Surg Pathol 4 : 343 356, 1980.
- 5) 藤田結花, 上井良夫, 清水哲雄, 他 : 肺硬化性血管腫 2 例の経皮的肺針生検・吸引細胞像. 日臨細胞誌 30 : 1130 1135, 1991.
- 6) 岡村明治, 坂井田紀子 : 肺癌 : 診断と治療の進歩 I. 診断と病態 5. 病理 組織分類と腺癌の発生母地 . 日内会誌 86 : 27 32, 1997.
- 7) 岡村明治 : 腺癌系肺癌の heterogeneity に関する免疫組織学的検討. 肺癌 29 : 229 235, 1989.
- 8) Tanaka I, Inoue M, Matsui Y, et al : A case of pneumocytoma (so-called sclerosing hemangioma) with lymph node metastasis. Jpn J Clin Oncol 16 : 77 86, 1986.
- 9) Yousem SA, Wick MR, Singh G, et al : So-called sclerosing hemangiomas of the lung ; An immunohistochemical study supporting a respiratory epithelial origin. Am J Surg Pathol 12 : 582 590, 1988.
- 10) 下里幸雄 : 肺および気管支の腫瘍 (悪性腫瘍), 現代病理学大系 14B 編集, 飯島宗一他, 中山書店, 東京, 214 頁, 1993.
- 11) Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, et al : Lung cancer heterogeneity : A blinded and randomized study of 100 consecutive cases. Human Pathology 16 : 569 579, 1985

(原稿受付 1999年11月4日/採択 2000年7月26日)

**A Case of Adenocarcinoma of Lung Resembling to Sclerosing Hemangioma
on Microscopic specimens**

*Noriyuki Takahashi¹, Tamiko Takemura³, Kazunori Tsunematsu², Hiroyuki Sugawara²
Shintaro Tanaka², Masanori Fujii² and Tomio Abe⁴*

1) Department of Thoracic Surgery and

2) Department of Internal Medicine, Hokkaido Tomakomai Hospital

3) Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo

4) Second Department of Surgery, Sapporo Medical University, School of Medicine

Background : It is a matter of common knowledge that pulmonary adenocarcinomas has heterogeneity. While sclerosing hemangioma is thought to have type 2 pneumocyte origin, its histogenesis has not been fully elucidated. We encountered a difficult case in which it was pathologically difficult to make a diagnosis of pulmonary adenocarcinoma or sclerosing hemangioma.

Case : A 65-year-old man was admitted due to hemoptysis. He had undergone resection of a squamous cell carcinoma in the left upper lobe more than 2 years previously. Bleeding from a tumor in right S8 caused rapid growth of the tumor on chest X-ray. The resected specimen resembled sclerosing hemangioma on HE staining, however, the final pathologic diagnosis was poorly differentiated pulmonary adenocarcinoma based on overall immunohistochemical findings(CEA, CK, and monoclonal antibody to surfactant apoprotein A) etc..This was quite an unusual case of pulmonary adenocarcinoma in terms of the clinicopathological findings.

Conclusion : Histopathologic findings suggest the case might be a "missing link" between adenocarcinoma and sclerosing hemangioma (pneumocytoma)

[JJLC 40 : 661 ~ 665, 2000]
