

緩徐な経過を有する粘液産生肺腺癌の 1 例

A Case of Slow-growing Mucous-producing Adenocarcinoma of the Lung

左近織江¹・平澤路生¹・大地 貴¹・伊藤英司¹・佐藤昌明²・阿部庄作¹

要旨: 症例は 43 歳男性。平成 6 年に胸部異常影を指摘されるも放置していた。平成 11 年に血痰、咳嗽を自覚し、前医を受診した。胸部 X 線写真では、左 S⁶ の腫瘤影と両側肺に多発性結節影が認められた。左 S⁶ の経気管支肺生検より腺様嚢胞癌と診断されていた。当院では、びまん性結節影を生検し、前医の病理像とあわせて検討した。篩状構造をとる悪性細胞の増殖がみられたが、周囲に粘液が著明に貯留し、腫瘍細胞が浮遊している像も一部分にみられた。免疫染色から、筋上皮細胞や管腔様構造に基底膜が存在しないことが判明した。そのため腺様嚢胞癌ではなく粘液産生肺腺癌と診断した。化学療法は無効であったが、平成 13 年 7 月現在全身状態に変化はない。緩徐な経過をとる粘液産生肺腺癌の 1 例を報告した。

[肺癌 41(6): 681~685, 2001, JJLC 41: 681~685, 2001]

Key words: Mucous-producing lung adenocarcinoma, Slow-growing, Bronchial gland cell type adenocarcinoma, Adenoid cystic carcinoma

はじめに

我々は、7 年間の長期経過を有する粘液産生肺腺癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：43 歳男性。

主訴：咳嗽，血痰。

喫煙歴：60 本/日×23 年。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成 6 年、職場健診で胸部 X 線異常陰影指摘されるも放置した。更に平成 11 年まで定期健診や医療機関を受診しなかった。平成 10 年より咳嗽、少量の血痰が出現していた。平成 11 年 6 月、健診で胸部異常陰影を指摘され、近医を受診し、精査目的で入院した。胸部 X 線写真では、左 S⁶ の腫瘤影と両側肺にびまん性小結節影が認められた。左 S⁶ の腫瘤に対して、経気管支肺生検を施し、腺様嚢胞癌 cT4N0M1, stage IV と診断された。化学療法を勧められたが、当院での加療を希望し、精査・加療目的で平成 11 年 9 月当科入院となった。

入院時現症：身長 169 cm，体重 65 kg，血圧 170/100

Table 1. Laboratory findings on admission

Hematology		Cr	0.8 mg/dl
WBC	7100 / μ l	GOT	23 IU/L
RBC	4270000 / μ l	GPT	24 IU/L
Hb	14.0 g/dl	LDH	257 IU/L
Hct	41.4%	ALP	165 IU/L
Plat	265000 / μ l	T-chol	244 mg/dl
Biochemistry		TG	174 mg/dl
CRP	<0.30 mg/dl	Serum tumor markers	
Na	142 mEq/L	CEA	9.7 ng/ml
K	4.2 mEq/L	CA19-9	19.0 U/ml
Cl	103 mEq/L	NSE	2.7 ng/ml
TP	6.9 g/dl	Pro-GRP	32.0 pg/ml
Alb	4.5 g/dl	SCC	0.7 ng/ml
T-bil	0.7 mg/dl	SLX	63.4 U/ml
γ -GTP	177 IU/L	CYFRA	2.0 ng/ml
BUN	10 mg/dl		

mmHg，脈拍 80 /分整，胸部聴診上，ラ音や心雑音を聴取せず。表在リンパ節を触知しなかった。その他、理学的所見で異常を認めなかった。

入院時検査所見(Table 1): γ -GTP，総コレステロール，中性脂肪の上昇がみられた。CEA は 9.7 ng/ml，SLX は 63.4 U/ml と上昇していた。

胸部正面 X 線写真像：当科入院時の X 線写真は、左 S⁶ に辺縁明瞭な 38×28 mm の結節影と両側全肺野にほぼ均一に小結節影を認めた(Fig. 1)。平成 6 年の健診 X 線写真では、左 S⁶ の結節影を認めるが、びまん性の小結節影は認められない(Fig. 2)。

胸部 CT 所見：左 S⁶ 胸膜直下に 42×32 mm 大のスピキュラを伴い辺縁明瞭な類円形の腫瘤が認められた。両

¹ 札幌医科大学第三内科

² 札幌医科大学病院臨床病理部門

別刷請求先：左近織江 札幌医科大学第三内科

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

TEL: 011-611-2111

FAX: 011-613-1543

E-mail: sakon@sapmed.ac.jp

Fig. 1. Chest X-ray film on admission showed a mass in the left middle lung field and multiple nodular densities in the bilateral lung fields.

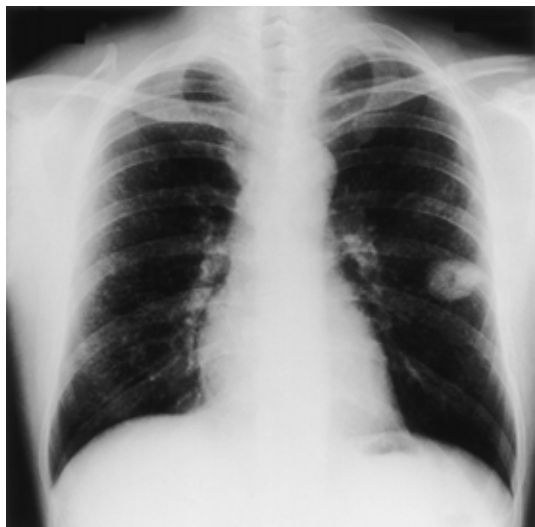
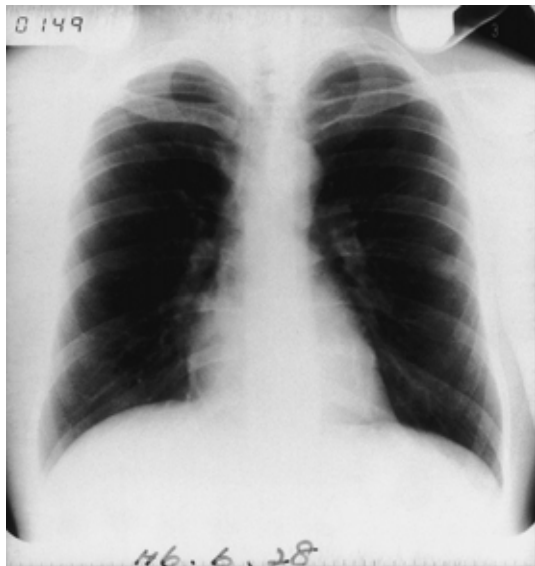


Fig. 2. Chest X-ray film in 1994 showed a coin lesion in the left middle lung field. Multiple nodular densities were not observed in the bilateral lung fields.



側肺野には血行散布性の分布を示す微小結節がびまん性にみられた (Fig. 3)。

腺様嚢胞癌は頭頸部に比較的多く発生するので、転移性腺様嚢胞癌の可能性も考慮して、耳鼻咽喉科的検索、頭頸部の MRI, CT も施行したが異常は認められなかった。その他の全身検索でも特に問題を認めなかった。

気管支鏡所見：可視範囲の気管支内腔には異常を認めなかった。

病理所見：びまん性の小結節の診断目的で、右 S^{2b}, S³

Fig. 3. Chest CT scan on admission showed a mass with spicular formation in the left S⁶ and multiple nodular densities in the bilateral lung fields.

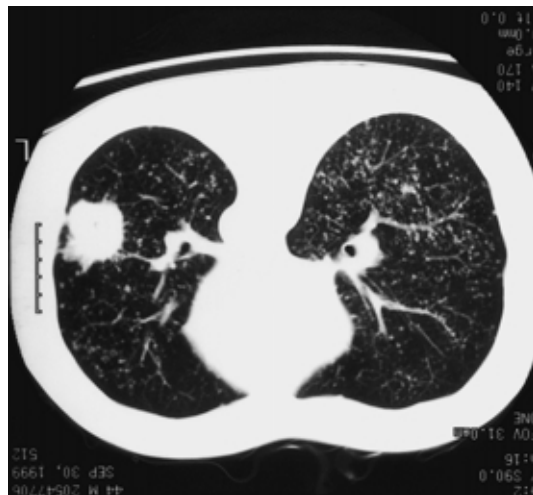
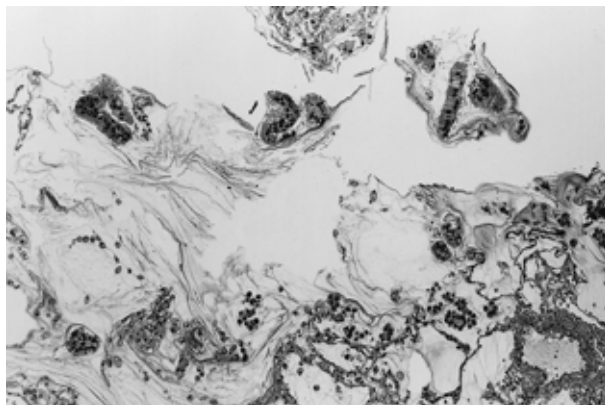
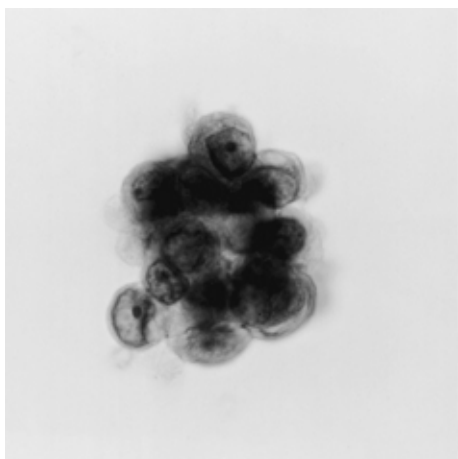


Fig. 4. The histological findings of a transbronchial lung biopsy performed in our hospital. Mucus-producing cancer cells were floating in a mucus lake (HE stain, ×100)



a, S^{4a}, S^{5b} より経気管支肺生検を施行した。生検病理像では、N/C 比が高い異形細胞が管腔構造を形成していた。一部には細胞胞体内に粘液が貯留した異型細胞も認められた。周囲には多量の粘液が充満し腫瘍細胞は浮遊していた (Fig. 4)。経気管支肺生検後の左 B^{3a} からの気管支洗浄細胞診では、クロマチンが増量し、小さな核小体を有する粘液産生性の腺系異型細胞が重積性小塊を形成し、class IIIb であった (Fig. 5)。粘液球などの腺様嚢胞癌に特徴的な所見は認められなかった。以上より粘液産生肺腺癌が疑われ、前医の生検組織を再度検討した。腺様嚢胞癌様の篩状構造をとる悪性細胞がみられ (Fig. 6A)、胞体内に Alcian blue 陽性の粘液性物質が認められた (Fig. 6B)。しかし一部には細胞周囲に粘液が充満し、腺房状の腫瘍細胞が浮遊している像がみられた。また一部には胞

Fig. 5. The cytology from bronchial lavage. Atypical cells containing abundant phlegm formed a small layered lump (Papanicolaou stain, $\times 1000$)



体内に粘液が充満し核が偏在する細胞もみられた (Fig. 6C). α -smooth muscle actin , glial fibrillary acidic protein (GFAP) , S-100 で免疫染色を行ったが染色されず , 筋上皮細胞の所見は認められなかった . laminin , collagen type IV の免疫染色では , 管腔様構造に基底膜を証明できなく , これら管腔様構造は偽嚢胞腔でないと考えた . 当科での生検像とも合わせて検討すると , 腺様嚢胞癌ではなく , 篩状から管状構造主体とする高 ~ 中分化型肺腺癌 , 粘液結節型 , 気管支腺型主体で , 一部杯細胞型への分化がみられると考えられた . 肺内転移巣とは同一の腫瘍と考えられ , cT4N0M1 stage IV と診断した .

経過 : Carboplatin + paelitaxel の化学療法を 2 クール施行したが , 効果は NC であった . 平成 13 年 7 月現在 , 胸部 X 線上 , 陰影は徐々に増悪しているが , 全身状態に変化は認められない .

考 察

本症例は平成 6 年に胸部異常陰影を指摘された . その後 5 年間医療機関を受診しなかったため , 詳細な経過は不明だが , 平成 11 年の胸部 X 線写真と比較すると , 原発巣と考えられる左 S⁶ の腫瘤のサイズは増大している . しかし Arai ら¹⁾が肺腺癌の doubling time は , 222 日 , 薄田ら²⁾が 163 日と報告している . 本症例は 5 年間の経過にしては , 増殖は極めて緩徐と考えられる . また平成 11 年 6 月にはびまん性の肺内転移が確認できた . 本症例は手術歴がなく化学療法が無効にも関わらず , 平成 13 年 7 月現在まで多発性肺内転移を有した状態で , 少なくとも 2 年間経過しても全身状態に変化なく , 特異な長期臨床経過を示した肺腺癌である .

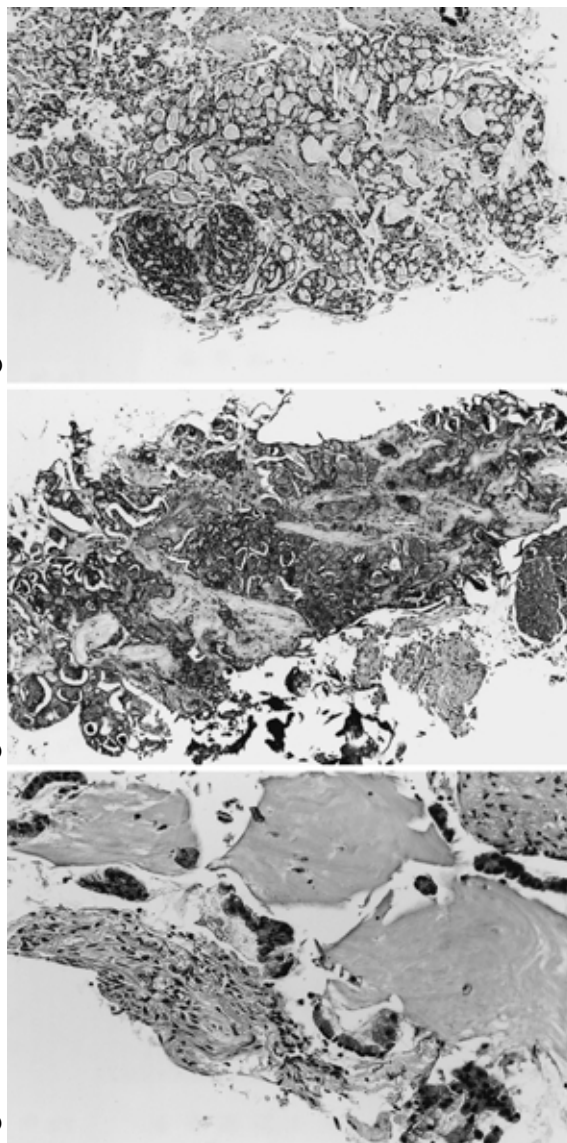
長期経過を有する原発性肺腺癌の報告が散見されるが , 我々が検索し得た範囲では , 細気管支肺胞上皮癌と

Fig. 6. The histological findings of a transbronchial lung biopsy performed in another hospital.

A) Tumor cells showed a cribriform pattern (HE stain, $\times 100$)

B) The duct like structure containing muciform material was positively stained with Alcian blue (Alcian blue stain, $\times 100$)

C) Tumor cells were surrounded with much mucinous material. Some tumor cells possessed abundant cytoplasmic mucin and basal nuclei (HE stain, $\times 200$)



粘液産生肺腺癌である³⁾⁻⁷⁾ . 著明な粘液産生性を示す肺腺癌には , 杯細胞型腺癌と気管支腺型腺癌が知られている . 本症例は , 経気管支肺生検のみであるが , 杯細胞型の形態を示した腫瘍は一部にすぎなく , 主体は気管支腺型と考えられた . 本邦では長期間の経過を有する気管支腺型腺癌の報告には , 稲田ら³⁾が 15 年を経過した症例 , 渡辺ら⁴⁾の 20 年以上経過した 2 例 , 松山ら⁵⁾の 14

年経過した報告がある。気管支腺型腺癌の発生頻度は Hirata ら⁸⁾では、肺腺癌 997 例中 23 例(2.3%)、児玉ら⁹⁾は、443 肺腺癌中 25 例(5.6%)と報告している。気管支腺型腺癌は、一般の腺癌よりやや若年に多く、Hirata ら⁸⁾は平均 50.5 歳、児玉ら⁹⁾は 53.7 歳と報告されている。本症例も、最初に検診で指摘された平成 6 年時には、38 歳と若年発症である。気管支腺型腺癌のマクロ像は、境界鮮明で、腫瘍の癆痕形成は軽度と言われている¹⁰⁾。本症例の胸部 X 線像も、辺縁明瞭で収束傾向や胸膜陥入は少ない。また本症例では、CT 上上行性分布を示す多数の肺内転移が認められた。同じ粘液産生肺腺癌でも、杯細胞型は経気道性播種と特徴とし、脈管浸潤が軽度であるのに対して¹¹⁾、気管支腺型腺癌ではリンパ節浸潤や血管浸潤が目立つことが指摘されている⁹⁾。

気管支腺型腺癌では、中心部で篩状構造をとることがあり、腺様嚢胞癌類似の病理像をとる¹²⁾。今回我々が経験した症例は、前医では腺様嚢胞癌と診断されていた。腺様嚢胞癌は気管支腺から発生すると考えられ、とくに気管支から葉気管支までの中枢の気道に発生することが多く、末梢発生は極めて稀である¹³⁾。一方気管支腺型肺腺癌は、児玉ら⁹⁾は 76% が末梢発生で気管支腺型低悪性度腫瘍との違いであると述べている。本例も左 S⁶ の結節影

が原発発と考えられ、末梢発生と考えられる。本症例では、腫瘍細胞が腺様嚢胞癌様の篩状構造を呈した部分もみられるが、免疫染色により基底膜が存在せず偽嚢胞腔ではないことが判明した。細胞異型も腺様嚢胞癌と比較して強く、筋上皮細胞も認められなかった。一部には腫瘍細胞が腺腔状に増殖し、肺腔に著明な粘液が貯留しているのが認められた。経気管支鏡肺生検などの微小な生検材料では、気管支腺型腺癌と腺様嚢胞癌の鑑別には、注意が必要である。

児玉ら⁹⁾の気管支腺癌の切除例 25 例についての報告では、5 年生存率は 44.5% であった。年齢、性別、病期を一致させたクララ細胞型、気管支表面上皮型では統計的には有意差はなかったが、5 年生存率は 20.9% であった。建石ら¹⁴⁾も粘液非産生性腺癌の 5 年生存率が 42.9% であったのに比べて気管支腺型は 52.6% でやや良好であった。全体でみると大きな差はないが、粘液産生肺腺癌の気管支腺型で、長期生存した例が数件報告されており、気管支腺型肺腺癌の中には、本症例のように緩徐な経過を示し、杯細胞型肺腺癌と異なる臨床像を示す症例があると考えられ、今後同様の症例の集積及び検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Arai T, Kuroishi T, Saito Y, et al: Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films and clinical follow-up study. *Jpn J Clin Oncol* 24: 199-204, 1994.
- 2) 薄田勝男, 斎藤泰紀, 相川広一, 他: 原発性肺癌における tumor doubling time の臨床病理学的特性. *肺癌* 34: 875-881, 1994.
- 3) 稲田啓一, 藤岡大司郎, 中田耕太, 他: 15 年の経過をとった気管支腺原発の肺癌の一剖検例. *肺癌* 18: 209-214, 1978.
- 4) 渡辺紀子, 児玉哲郎, 亀谷 徹, 他: 20 年以上の臨床経過を有する肺の粘液産生腺癌の 2 例. *肺癌* 23: 193-203, 1983.
- 5) 松山まどか, 佐々木春夫, 佐野暢哉, 他: 手術までに 14 年間の臨床経過を有する肺腺癌の一例. *肺癌* 37: 105-110, 1997.
- 6) 増本英男, 須山尚史, 荒木 潤, 他: 約 10 年間の臨床経過を有する粘液産生肺腺癌の 1 例. *肺癌* 31: 247-252, 1991.
- 7) 関 保雄, 福間誠吾, 沢田勤也, 他: 細気管支肺胞上皮癌の 1 例 21 年間にわたる胸部 X 線像の変遷と剖検所見. *肺癌* 20: 59-64, 1980.
- 8) Hirata H, Noguchi M, Shimosato Y, et al: Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of bronchial gland cell type adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol* 93: 20-25, 1990.
- 9) 児玉哲郎, 松本武夫, 高橋健郎, 他: 粘液産生肺腺癌の臨床病理学的検討 気管支腺型腺癌切除例について. *肺癌* 32: 997-1006, 1992.
- 10) 高田佳木: 気管支腺由来の腫瘍の X 線像. *肺癌* 15: 1-19, 1975.
- 11) 児玉哲郎, 松本武夫, 高橋健郎, 他: 粘液産生肺腺癌の臨床病理学的検討 杯細胞型腺癌切除例について. *肺癌* 32: 507-516, 1992.
- 12) 下里幸雄: 肺癌の形態と、進展様式・予後・機能との関係. *肺癌* 20: 3-20, 1980.
- 13) Inoue H, Iwashita A, Kanegae H, et al: Peripheral pulmonary adenoid cystic carcinoma with substantial submucosal extension to the proximal bronchus. *Thorax* 46: 147-148, 1991.
- 14) 建石竜平, 土居 修, 児玉 憲, 他: 肺腺癌の組織亜型と術後予後 とくに乳頭状腺癌と印環細胞腺癌について. *肺癌* 25: 381-385, 1985.

A Case of Slow-growing Mucous-producing Adenocarcinoma of the Lung

*Orie Sakon¹, Michio Hirasawa¹, Takashi Ochi¹, Eiji Itoh¹,
Masaaki Satoh² and Shosaku Abe¹*

1. Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo
2. Department of Clinical Pathology Sapporo Medical University Hospital, Sapporo

Background: Most lung adenocarcinomas show poor prognosis. However, some cases of slowly progressive adenocarcinoma have been reported.

Case: A case of a 43-year old man with lung adenocarcinoma was reported. An abnormal shadow was pointed out in the left middle lung field on the chest X-ray film in 1994, but he did not undergo further examination. When he was admitted to a hospital complaining of cough and bloody sputum in 1999, the chest X-ray film revealed a mass in the left middle lung field and multiple nodular densities in bilateral lung fields. The diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the lung was made by a transbronchial lung biopsy of the left S⁶. He visited our hospital for further examination. We performed transbronchial lung biopsy of the right S^{2b}, S^{3a}, S^{4a} and S^{8a}. The histological findings showed that tumor cells proliferated with a cribriform pattern and some tumor cells were surrounded with much mucinous material. Immunohistochemically, the findings suggested that myoepithelial cells were not present, and the basal membrane did not exist in the duct like structure. Thus, we diagnosed this case as a mucous-producing lung adenocarcinoma, not as adenoid cystic carcinoma. Although chemotherapy was not effective, his performance status is still good in July, 2001.

Conclusion: Some cases of mucus-producing lung adenocarcinomas grow very slowly.

[JJLC 41: 681 ~ 685, 2001]
