

## 原発性肺粘表皮癌の臨床病理学的検討

平野弘嗣<sup>1,2</sup>・高尾仁二<sup>1</sup>・井上健太郎<sup>1</sup>・矢田真希<sup>1</sup>・山本希誉仁<sup>1</sup>・  
島本 亮<sup>1</sup>・安達勝利<sup>2</sup>・保坂直樹<sup>3</sup>・並河尚二<sup>4</sup>・矢田 公<sup>1</sup>

**要旨** **目的・方法**．当科で切除した原発性肺粘表皮癌（MEC）の8例（原発性肺癌手術症例中0.55％）について臨床のおよび免疫組織学的検討を行った．**結果**．手術時平均年齢は41.9±14.9歳で，男女比は5：3であった．初発症状は血痰2例，胸痛1例，発熱1例であったが，4例は無症状であった．発生部位は気管1例，主気管支から区域気管支までが6例，末梢気管支1例であり，胸部X線上2例が無所見であったが，5例で腫瘍陰影，1例で無気肺像を呈した．手術は気管管状切除が1例，肺葉切除が5例，肺全摘が2例で全例で完全切除されていた．免疫組織学的検討が可能であった7例全例でDNAヒストグラムはdiploidy patternを示したが，p53，MIB-1はリンパ節転移を認めた1例のみが強陽性であり，術後3年5ヶ月後に原病死した．**結論**．p53，MIB-1の検討はMECの悪性度判定の補助診断になり得る可能性が示唆された（肺癌．2002;42:261-265）

**索引用語** 肺粘表皮癌，DNAヒストグラム，p53・MIB-1ラベリングインデックス

## Clinical and Pathological Evaluation of Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Lung

Koji Hirano<sup>1,2</sup>; Motoshi Takao<sup>1</sup>; Kentaro Inoue<sup>1</sup>; Masaki Yada<sup>1</sup>; Kiyohito Yamamoto<sup>1</sup>;  
Akira Shimamoto<sup>1</sup>; Katsutoshi Adachi<sup>2</sup>; Naoki Hosaka<sup>3</sup>; Shoji Namikawa<sup>4</sup>; Isao Yada<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective and Methods.** We performed clinical and immunohistochemical examination of 8 patients with primary mucoepidermoid carcinoma of the lung who were operated on in our hospital; these patients represented 0.55% of all cases of primary lung cancer. **Results.** The mean patient age at the time of the operation was 41.9 ± 14.9 years, and the male-to-female ratio was 5 : 3. Chief complaints were bloody sputum in 2 patients, chest pain in 1, and fever in 1. However, the remaining 4 patients had no symptoms. The tumor was in the trachea and peripheral bronchus in 1 patient each. In the remaining 6 patients, the tumor was between the main bronchus and the segmental bronchus. Chest X-ray revealed a mass shadow in 5 patients and atelectasis in 1 patient. However, X-ray revealed no findings in the remaining 2 patients. Segmental tracheal resection, lobectomy, and pneumonectomy were performed in 1, 5, and 2 patients, respectively. Complete resections were performed in all patients. Seven patients were able to be examined immunohistochemically. These patients had a diploid pattern on DNA histograms. However, only 1 of these patients with lymph node metastases had positive staining for p53 and MIB-1; this patient died due to recurrence 3 years and 5 months after the operation. **Conclusion.** MIB-1 and p53 immunostaining may be useful when judging malignant potential in patients with pulmonary mucoepidermoid carcinoma. ( *JJLC*. 2002;42:261-265 )

**KEY WORDS** Mucoepidermoid carcinoma of the lung, DNA histogram, p53 and MIB-1 labeling index

<sup>1</sup>三重大学胸部外科；公立豊岡病院 <sup>2</sup>心臓血管呼吸器外科，<sup>3</sup>臨床病理科；<sup>4</sup>国立療養所富士病院外科。

別刷請求先：平野弘嗣，三重大学医学部胸部外科，〒514-8507 三重県津市江戸橋二丁目174番地 e-mail: koji-hrn@clin.medic.mie-u.ac.jp )

<sup>1</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University School of Medicine, Japan; Departments of <sup>2</sup>Thoracic Surgery and <sup>3</sup>Pathology, Toyooka Hospital, Japan; and <sup>4</sup>Department

of Surgery, National Fuji Hospital, Japan.

Reprints: Koji Hirano, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University School of Medicine, 174 Edobashi, Tsu-shi, Mie 514-8507, Japan ( e-mail: koji-hrn@clin.medic.mie-u.ac.jp )

Received March 25, 2002; accepted July 12, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

肺あるいは気管・気管支から発生する粘表皮癌は稀な疾患<sup>1,2</sup>で、低悪性度腫瘍と考えられているが、悪性経過を示した症例も報告されている<sup>3</sup>。そこで今回、当科で経験した原発性肺粘表皮癌手術例 8 例について、臨床病理学的検討を行った。

## 対象

1977 年 7 月～2001 年 12 月までに三重大学医学部胸部外科で経験した原発性肺癌 1449 例中粘表皮癌は 8 例 (0.55%) であった。

発症年齢は 10 歳から 69 歳で平均年齢は  $41.9 \pm 19.5$  歳であり、肺癌に比較して若年者に多くみられた。男女比は 5:3 であった。

## 材料と方法

DNA ヒストグラム解析は既報のごとく<sup>4</sup>パラフィン包埋標本を、30～50  $\mu\text{m}$  の切片をキシレン (60 分間, 2 回) を用い脱パラフィンを行った後、濃度の異なるエタノール (100%, 95%, 70%, 50%, 各 30 分間) にて再水和した。その後、0.25% トリプシン液により 37  $^{\circ}\text{C}$  overnight incubate した後、40  $\mu\text{m}$  ナイロンメッシュを用いて濾過し、単離裸核細胞を作製した。次いで単離裸核細胞を RNase (1 mg/ml, 室温, 10 分間) で処理し、Propidium Iodide (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) による核染色を行った。核 DNA の測定には FACSCAN (Beckton Dickens 社製) にて行い、内部標準にはパラフィン包埋標本では腫瘍内浸潤リンパ球を用いた。p53 蛋白の一次抗体には DO-7 (NOVOCAS-TRA) を使用した。MIB-1 (DAKO) は増殖マーカーとして Ki-67 を認識する一次抗体として用いた。脱パラフィン処理後、マイクロウェーブにて抗原賦活化を行い ABC 法を施行した。p53 蛋白および MIB-1 は腫瘍細胞の核が染色された場合にのみ陽性とし、細胞質のみの染色は陰性とした。腫瘍組織の最大断面で外側 3 分の 1 を辺縁部、

内側 3 分の 1 を中心部とし、両者の中間を中間部と定義した。その辺縁部と中間部の各々 2 ヶ所で 200 個ずつの細胞を観察し標識率を算出した。

## 臨床的検討

自覚症状を有したものは 8 例中 4 例で、症例 1, 3 は血痰、症例 4 は胸痛、症例 5 は発熱であった。

胸部 X 線所見で腫瘍陰影を認めたものは症例 1, 2, 3, 6, 8 の 5 例で、このうち症例 2, 3 はその末梢に無気肺を伴っていた。症例 4 は無気肺のみで腫瘍陰影は認めず、2 例 (症例 5, 7) は胸部 X 線上無所見であった。発生部位では、症例 7 は気管に発生し、症例 2, 3, 4, 5, 6, 8 は主気管支から区域支にかけて発生した。末梢発生は右 S<sup>4</sup> に発生した症例 1 のみであった。大きさは全例 2.0～3.4 cm 大であった (Table 1)。

術前診断として症例 2, 3, 5, 6, 7 に気管支鏡下生検 (TBLB) が行われ、確定診断が得られたのは症例 2, 6, 7 であった。症例 3 は扁平上皮癌、症例 5 は adenoid cystic carcinoma と診断されていた。症例 4 は気管支鏡の肉眼所見より気管支肉芽腫と診断され、症例 8 は骨肉腫の肺転移と考えられた。

治療は全例に外科的完全切除が施行された。術式は肺葉切除が 5 例、肺全摘が 2 例、気管管状切除が 1 例で、葉切除例は 4 例で 2 群まで、3 例で 1 群までのリンパ節郭清がなされた。

気管発生例を除いた 7 例に対し肺癌取扱い規約の TNM 分類に準じて病理病期を判定すると、6 例は stage I で (症例 2, 3, 4, 5, 6, 8)、症例 1 のみ肺門部リンパ節に転移を認め stage IIB であった。なお気管発生例 (症例 7) は郭清した周囲リンパ節に転移を認めなかった。

術後補助療法は全例で行わなかったが、術後 3 年 5 ヶ月で癌死した 1 例 (症例 1) と、術後 5 ヶ月で肺炎死亡した 1 例 (症例 2) を除く 6 例は、最長 16 年を含め全例生存中である (Table 2)。

**Table 1.** Eight cases with mucoepidermoid carcinoma of the lung (1)

| Case | Age | Gender | Chief Complaint | Chest X-ray Finding      | Location          | Size (mm) |
|------|-----|--------|-----------------|--------------------------|-------------------|-----------|
| 1    | 42  | M      | hemoptum        | mass shadow              | rt S <sup>4</sup> | 34 × 33   |
| 2    | 62  | M      | no symptom      | mass shadow, atelectasis | RBB               | 25 × 15   |
| 3    | 36  | M      | hemoptum        | mass shadow, atelectasis | LBB               | 21 × 18   |
| 4    | 10  | F      | chest pain      | atelectasis              | LLB               | 25 × 23   |
| 5    | 69  | M      | cough           | no finding               | RIB               | 32 × 30   |
| 6    | 38  | F      | no symptom      | mass shadow              | rt B <sup>3</sup> | 20 × 20   |
| 7    | 54  | M      | no symptom      | no finding               | trachea           | 20 × 20   |
| 8    | 24  | F      | no symptom      | mass shadow              | lt B <sup>9</sup> | 21 × 20   |

RBB indicates right basal bronchus; LBB, left basal bronchus; LLB, left lower lobe bronchus; and RIB, right intermediate bronchus.

**Table 2.** Eight cases with mucoepidermoid carcinoma of the lung (2)

| Case | Preoperative Diagnosis | Method                | Operation | Node Dissection    | Curativity | Pathological Stage | Prognosis      |
|------|------------------------|-----------------------|-----------|--------------------|------------|--------------------|----------------|
| 1    | NA                     | NA                    | RML       | ND1                | curative   | T2N1M0             | dead (3Y5M)    |
| 2    | MEC                    | TBLB                  | RMLL      | ND1                | curative   | T2N0M0             | dead (5M)      |
| 3    | SCC                    | TBLB                  | LLL       | ND1                | curative   | T1N0M0             | alive (15Y10M) |
| 4    | granuloma              | Bronchoscopic finding | LPN       | ND2a               | curative   | T1N0M0             | alive (13Y9M)  |
| 5    | ACC                    | TBLB                  | RPN       | ND2a               | curative   | T2N0M0             | alive (12Y9M)  |
| 6    | MEC                    | TBLB                  | RUL       | ND2b               | curative   | T1N0M0             | alive (2Y)     |
| 7    | MEC                    | TBLB                  | STR       | 2, 3, 3a, 4, 7, 10 | curative   | NA(N0)             | alive (2Y1M)   |
| 8    | MLC                    | Clinical diagnosis    | LLL       | ND2a               | curative   | T1N0M0             | alive (5M)     |

MEC indicates mucoepidermoid carcinoma; ACC, adenoid cystic carcinoma; TBLB, transbronchial lung biopsy; RML, right middle lobectomy; RMLL, right middle-lower lobectomy; LLL, left lower lobectomy; LPN, left pneumonectomy; RPN, right pneumonectomy; RUL, right upper lobectomy; STR, segmental tracheal resection; MLC, metastatic lung cancer; and NA, not available.

## DNA ヒストグラム解析と免疫組織学的検討

HE 染色 (Figure 1-A) では全例, 粘液産生細胞と扁平上皮細胞の2方向への分化を示し, 両者の中間型の細胞も認められ, 粘表皮癌と診断された. 粘液細胞が充実性の胞巣をつくり, また管腔形成が認められる点で, 扁平上皮癌とは区別できた. 症例1のみ核分裂像や壊死巣が多く見られ, 粘表皮癌の中でも high grade と診断された. 検体が適切に保存されていなかった症例3を除いた7例で, ホルマリン固定包埋ブロックを用いて, DNA ヒストグラム解析と p53 および MIB-1 の免疫組織染色を行った (Table 3, Figure 1). p53 では症例1 (Figure 1-B) のみが 76.1% と高い陽性率を示し, 他はすべて 20% 以下であった. MIB-1 では症例1 (Figure 1-C) が最も陽性率が高く 17.6% であったが, 他は症例1に比べて低かった. 得られたヒストグラムでは全例 diploidy パターンを示した (Figure 1-D).

## 考察

肺の粘表皮癌は 1952 年に Smetana ら<sup>5</sup> により初めて報告され, 良性と悪性の中間に位置づけられていた. 現在では, 発育形式が類似する carcinoid tumor や adenoid cystic carcinoma とともに low grade malignancy として明確に悪性腫瘍の一つとされている.

発生頻度は非常に低く, Leonard ら<sup>6</sup> によると全肺癌に占める割合は 0.16% と報告されている. 当施設では原発性肺癌 1449 例中 8 例, 0.55% で, 1999 年の日本胸部外科学会の本邦手術集計<sup>2</sup> での 0.22% とほぼ同じであった. 草島ら<sup>7</sup> による本邦報告 90 例の集計では発症年齢は

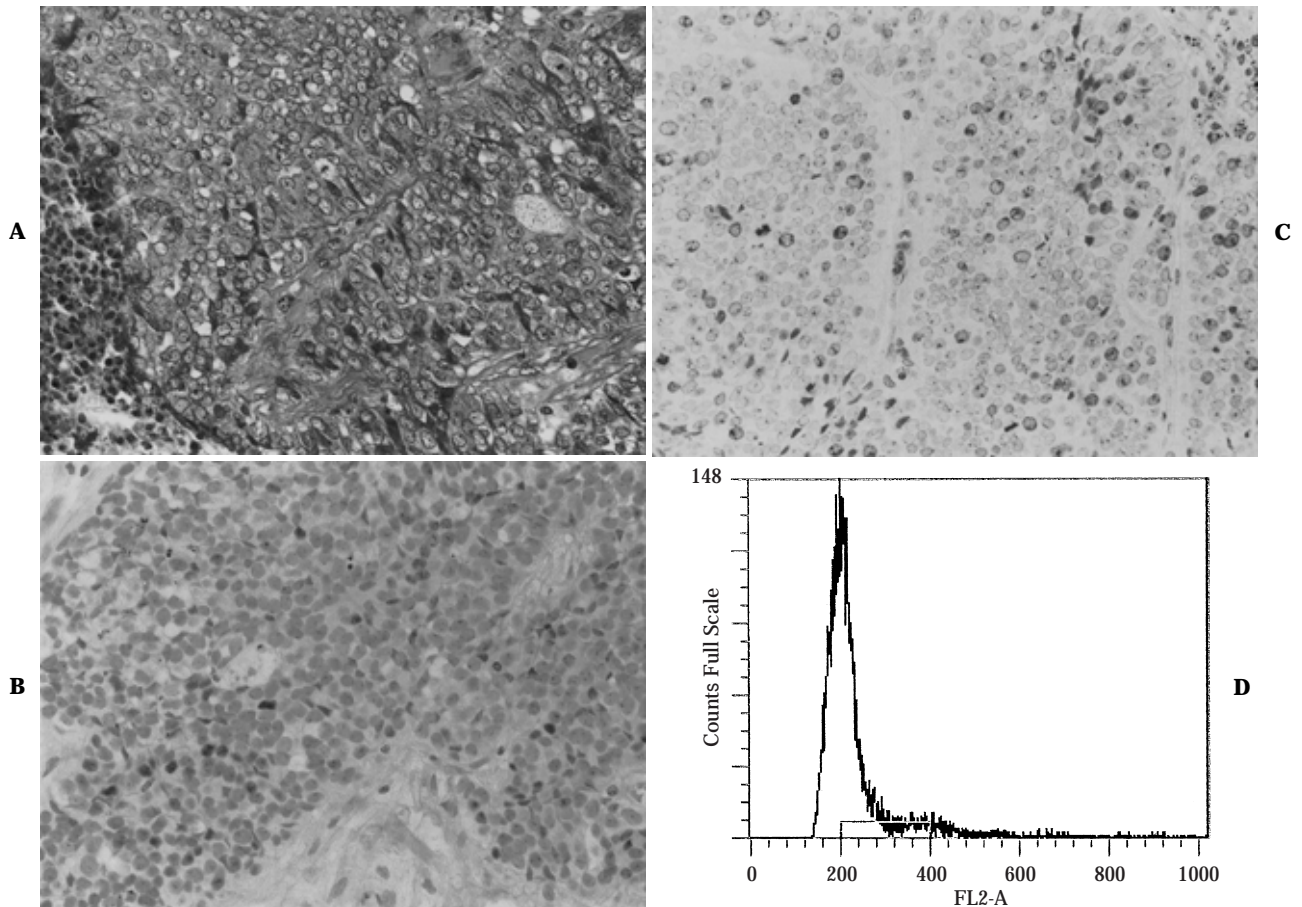
**Table 3.** Results of immunostaining and DNA histograms of 8 cases of mucoepidermoid carcinoma of the lung

| Case | H & E Grade | p53 (%) | MIB-1 (%) | DNA Histogram |
|------|-------------|---------|-----------|---------------|
| 1    | high        | 76.1    | 17.6      | diploidy      |
| 2    | low         | 0.4     | 1.0       | diploidy      |
| 3    | NA          | NA      | NA        | NA            |
| 4    | low         | 12.0    | 3.9       | diploidy      |
| 5    | low         | 1.1     | 0.9       | diploidy      |
| 6    | low         | 13.9    | 1.9       | diploidy      |
| 7    | low         | 9.9     | 1.8       | diploidy      |
| 8    | low         | 7.8     | 11.4      | diploidy      |

NA indicates not available.

5 歳から 79 歳で平均 37.3 歳となり, 各年齢層にほぼ均等に発生する. 性別は不明を除くと, 男性が 48 例に対して女性が 39 例であった. 扁平上皮癌, 腺癌, 大細胞癌, 小細胞癌といった肺癌と比較して若年者に多く, 若年者に低悪性度腫瘍が高年者に高悪性度腫瘍が多いとされる.<sup>8</sup> 当施設でも発症年齢は 10 歳から 69 歳 (平均 41.9 歳) であったが, 高悪性度を示した症例は 42 歳男性であった.

粘表皮癌は一般に中枢側発生が多く,<sup>9</sup> 区域気管支までの比較的太い気管支に好発し気管支腔内にポリープ状に増殖するのが特徴で, 気管・気管支閉塞による咳嗽, 喀痰, 呼吸困難や腫瘍からの出血による血痰, 喀血, 閉塞性肺炎に伴う胸痛, 胸部圧迫感, 発熱を認めることが多く,<sup>10</sup> 本検討でも 8 例中 7 例が中枢側に発生し右側 3 例, 左側 3 例, 気管発生 1 例で左右差を認めず, 大きさも 2~3 cm 前後であった. 中枢側発生 7 例中 3 例に血痰, 胸痛, 咳嗽を認めたが, 4 例は無症状であった. 中枢



**Figure 1.** Microscopic findings showed positive staining for p53 and MIB-1 in case 1 ( **A** : H.E., **B** : p53 immunostaining, **C** : MIB-1 immunostaining, **D** : DNA histogram ( DNA index = 1.0 ) .

発生例に対して末梢発生例も少なからず報告されている。<sup>10,11</sup> 末梢発生の場合、症状を呈さないことも少なくないとされるが、本症例のうち末梢発生例は右側に発生し、血痰を呈した。

本腫瘍は組織学的に極めて多彩であり、術前診断は必ずしも容易ではない。気管支鏡下の診断に際しては、擦過法では確定診断が得られにくいいため、鉗子生検で十分な組織標本を採取する必要がある。<sup>12</sup> 本症例では術前 TBLB を施行した 5 例中 3 例が確定診断された。

悪性度に関しては粘表皮癌のほとんどが low grade malignancy であるが、一部に high grade malignancy がみられるといわれている。Klacsman ら<sup>13</sup> によると肉眼的には気管支腔内にポリープ状に発育する症例は low grade で、high grade の症例は気管支壁を越えて実質に進展するとしている。Conlan ら<sup>14</sup> は組織学的分化度より Grade I ( low grade malignancy ) から Grade III ( high grade malignancy ) の 3 段階に分類しており、Grade I は高分化型で細胞質に富み、核の異型に乏しく核分裂像もみられない。Grade II の組織学的悪性度は中等度で、Grade I

と III の中間にあり、核分裂像はないかあってもわずかである。Grade III は低分化型で悪性度が高く、核の異型に富み核分裂像も多くみられるとしている。自験例の 8 例のうち、病理組織学的に high grade malignancy であったものは症例 1 で、肺門部にリンパ節転移を認め、術後 3 年 5 ヶ月で死亡しており、他症例に比べ、悪性度が高いと考えられた。しかし杉本ら<sup>3</sup> は病理組織学的に low grade malignancy であっても臨床的に悪性経過を示した症例を報告しており、組織学的悪性度と臨床的悪性度は必ずしも一致しないとしている場合もあると考えられる。

近年、免疫組織化学的手法を用いて肺癌の増殖能や予後と関連する因子を検索する試みがなされている。その中で変異型 p53 蛋白発現は非小細胞肺癌の増殖能の亢進と密接な関係があり、予後不良因子であるとの報告がある。<sup>15</sup> また MIB-1 は増殖期細胞 ( G1 , S , G2 , M 期 ) の核に存在する Ki-67 抗原を認識する抗体で、その陽性率 ( Labeling Index ) は細胞増殖能の指標として、<sup>16</sup> 腫瘍の悪性度と相関するとされる DNA ヒストグラム解析<sup>4</sup> と

ともに利用されている。我々が文献検索した範囲では、粘表皮癌でこれらを検討した報告はないが、今回の検討した結果からは、DNA ヒストグラム解析では全例 diploidy pattern を示したが、p53 と MIB-1 の免疫組織染色の陽性率が高かった症例 1 では病理学的に high grade malignancy であり、唯一リンパ節転移を認め癌死している。以上より p53 と MIB-1 の免疫組織染色は粘表皮癌の悪性度判定の補助診断になり得る可能性が示唆された。

## まとめ

当科で経験した肺粘表皮癌の 8 例の特徴をまとめ、若干の文献的考察を含めて報告した。肺粘表皮癌は一般に低悪性度腫瘍と考えられるが、一部に高悪性度のものも存在し、今回の結果から p53, MIB-1 は肺粘表皮癌の悪性度の補助診断になり得ることが考えられた。

## REFERENCES

1. 相馬孝博, 広野達彦, 江口昭治, 粘表皮癌, 上銘外喜夫 編集, 呼吸器症候群 関連呼吸器疾患を含めて 大阪:日本臨床社;1994. 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ, No 4 呼吸器症候群, 下巻 84-86.
2. Yasuda K, Ayabe H, Ide H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 1999. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49:528-541.
3. 杉本幸二, 足立秀治, 楠本昌彦, 他. 臨床的悪性経過を示した肺粘表皮癌の 1 例 その臨床経過と本邦 13 例の臨床的悪性例に関する文献的考察. *肺癌*. 1991;33:247-253.
4. 水元 亨, 徳井俊也, 草川 均, 他. DNA 解析からみた切除肺腺癌の特性についての検討. *日胸外会誌*. 1991;39:40-45.
5. Smetana HF, Iverson I, Swan LL. Bronchogenic carcinoma; an analysis of 100 autopsy cases. *The Military Surgeon.* 1952;111:335-351.
6. Leonardi HK, Jung-Legg Y, Legg MA, et al. Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. Clinicopathological features and results of treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:431-438.
7. 草島義徳, 広野禎介, 中村裕行, 他. 気管支 Mucoepidermoid carcinoma の 1 例 本邦報告 90 例の文献的考察. *肺癌*. 1987;27:313-319.
8. Moran CA. Primary salivary gland-type tumor of the lung. *Semin Diagn Pathol.* 1995;12:106-122.
9. 鈴木一彦, 森 裕二, 中田尚志, 他. 気管支管状切除・端々吻合術を施行した中間気管支幹原発粘表皮癌の 1 例 本邦報告 104 例の臨床像に関する文献的考察. *肺癌*. 2000;40:121-127.
10. 西村謙吾, 中村広繁, 田中宜之, 他. 末梢発生した肺粘表皮癌の 1 例. *日臨外会誌*. 1999;60:3139-3142.
11. 田島紹吉, 渋谷康雄, 蛇沢 晶, 他. 肺粘表皮癌の 2 例. *日臨細胞会誌*. 1998;37:344-348.
12. 大田守雄, 源河圭一郎, 石川清司, 他. 気管支形成術を施行した若年者粘表皮癌の 1 例 本邦報告例の臨床的検討. *日呼外会誌*. 1999;13:832-837.
13. Klacsmann PG, Olson JL, Eggleston JC. Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus: an electron microscopic study of the low grade and the high grade variants. *Cancer.* 1979;43:1720-1733.
14. Conlan AA, Payne WS, Woolner LB, et al. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) and mucoepidermoid carcinoma of the bronchus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:369-377.
15. 大貫尚好, 大貫恭正, 村杉雅秀, 他. 原発性非小細胞肺癌における p-53 発現と細胞周期解析からみた予後 p-53 蛋白 増殖マーカー MIB-1 の免疫組織学的検索. *日呼外会誌*. 1996;10:23-30.
16. 原 享子. Ki-67 を用いた肺癌の増殖能の検討. *肺癌*. 1993;33:177-186.