

## 胸水細胞診に苦慮した微小肺腺癌の1例

樋口光徳<sup>1</sup>・塩 豊<sup>1</sup>・鈴木弘行<sup>1</sup>・  
藤生浩一<sup>1</sup>・菅野隆三<sup>1</sup>・後藤満一<sup>1</sup>

**要旨** **背景**．野口の分類 A, B 型の微小肺腺癌の予後は良好であり, この型の肺癌に悪性胸水を認めたとする報告はない．**症例**．42 歳, 女性．検診にて胸部異常陰影を指摘され当院受診．胸部 CT にて左 S<sup>1+2</sup> に径 4 mm 大の GGO (ground glass opacity) を認めた．全身検索では他病巣を認めなかった．2000 年 8 月 11 日, 術直前に CT ガイド下に腫瘍近傍にマーキングを行った後, 左上大区区域切除術 (ND0) を施行した．この際, 胸腔内に漿液性の胸水を少量認め, 細胞診にて class V (高分化型腺癌) と診断された．主病巣は localized bronchioloalveolar carcinoma (野口の分類 A 型) と診断された．術後補助化学療法を施行し, 1 年 9 ヶ月経過した現在, 局所再発・遠隔転移の兆候なく生存中である．野口 A, B 型では悪性胸水を認めたとする報告はなく, 本症例ではその発生機序に疑問が残る．検体の再評価では上皮性マーカーに陽性であり, 悪性所見は否定できなかった．**結論**．整合性のない病理所見に対しては検体の再評価を行い, 臨床経過も考慮して総合的に診断する必要があると思われた．(肺癌．2003;43:35-39)

**索引用語** 胸水細胞診, 細気管支肺胞上皮癌, 免疫細胞化学染色

## A Case of Minute Peripheral Lung Adenocarcinoma With Difficult Pleural Cytology

Mitsunori Higuchi<sup>1</sup>; Yutaka Shio<sup>1</sup>; Hiroyuki Suzuki<sup>1</sup>;  
Koichi Fujii<sup>1</sup>; Ryuzo Kanno<sup>1</sup>; Mitsukazu Gotoh<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Type A and type B adenocarcinomas in Noguchi's classification have good prognoses and there have been no reports of malignant effusion with these types. **Case.** Left lung nodule was detected in a 42-year-old woman by mass screening. Her chest CT scan showed a ground glass opacity (GGO) in the left S<sup>1+2</sup> which was 4 mm in size. Preoperative examinations revealed no malignant lesions in any other organs. Immediately before surgery, we performed CT-guided marking of the tumor. Left upper division segmentectomy was performed. On that occasion, slight pleural effusion was recognized and was diagnosed as class V. The primary tumor proved to be well differentiated, localized bronchioloalveolar carcinoma which was classified as type A of Noguchi's classification. Postoperative adjuvant chemotherapy was done. The patient has been well without any symptoms for 21 months after surgery. The cause of the pleural effusion in this case is doubtful. The malignancy of the pleural effusion specimen was thought to be positive because of epithelial immunocytochemical staining. **Conclusion.** Data contradictory to clinico-pathological findings must be evaluated again by other methods, e.g. immunological methods, and finally the data should be interpreted as an integrated whole including information from the clinical course. (JLCC. 2003;43:35-39)

**KEY WORDS** Pleural cytology, Bronchioloalveolar carcinoma (BAC), Immunocytochemistry

<sup>1</sup> 福島県立医科大学医学部第 1 外科．

別刷請求先：樋口光徳，福島県立医科大学医学部第 1 外科，〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 (e-mail: higuchi@fmu.ac.jp)．

<sup>1</sup>Department of Surgery I, Fukushima Medical University, School of Medicine, Japan.

Reprints: Mitsunori Higuchi, Department of Surgery I, Fukushima Medical University, School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima 960-1295, Japan (e-mail: higuchi@fmu.ac.jp)

Received July 17, 2002; accepted October 8, 2002.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

径 2 cm 以下の微小肺腺癌は、病理組織学的に野口の分類<sup>1)</sup>によって A 型から F 型に細分されており、特に A、B 型ではリンパ節転移がないとされ、その予後は良好である。この型の肺癌に悪性胸水を認めたとする報告はない。我々は、当初、悪性胸水陽性と診断されたが、検体を免疫染色で再評価したところ偽陽性との診断変更を認めた野口の分類 A 型の肺癌症例を経験した。その経過および原因について文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：42 歳，女性。

主訴：特記すべきことなし。

既往歴：24 歳時，29 歳時に帝王切開術。

家族歴：母が胃癌にて手術。

現病歴：1999 年 5 月，検診にて胸部異常陰影を指摘され，当院内科受診。胸部 CT にて左 S<sup>1+2</sup> に φ4 mm 大のすりガラス様陰影 (ground glass opacity, GGO) を認め，外来にて経過観察された。再度施行した胸部 CT にて同様の所見を認め，早期肺癌疑いにて 2000 年 7 月 31 日，当科入院となった。

入院時理学的所見：身長 155 cm，体重 58 kg。下腹部正中に手術創が認められる以外，明らかな異常所見を認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：腫瘍マーカーを含め，異常所見を認めなかった。

入院時胸部 X 線写真 (Figure 1)：肺野に腫瘍陰影を認めなかった。また，胸水も認めなかった。

入院時胸部 CT 所見 (Figure 2)：左 S<sup>1+2</sup> に 4 mm 大の，ほぼ均一な GGO を認めた。所属リンパ節の腫大，胸

水は認めなかった。初診時から経時的にみても大きさ，形態および濃度に変化はなかった。

入院後経過：腹部 CT および頭部 CT では転移巣は確認されなかった。骨シンチでは異常集積像を認めなかった。消化管，婦人科的検索でも病変を認めなかった。以上より，左肺腫瘍の診断のもとに，8 月 11 日に手術を施行した。

手術所見：手術に先立ち，まず CT ガイド下に腫瘍近傍に成毛式ポイントマーカーを留置 (Figure 3)，右側臥位として手術を開始した。第 6 肋間中腋窩線上にポートを挿入し胸腔内を検索したが，腫瘍の確認および部分切除困難と判断し，後側方切開をおき，第 5 肋間にて開胸した。胸腔内には漿液性胸水を少量認め，術中迅速細胞診にて異型細胞が散在するとの診断を得たが，明らかな悪性所見と断定できなかった。播種性病変は認められなかった。縮小手術として左上大区区域切除術 (ND0) を施行した。腫瘍の術中迅速病理診断は，高分化型乳頭腺癌であった。切除後の胸腔内洗浄細胞診では悪性所見を認めなかった。

肉眼所見 (Figure 4)：腫瘍は径 4 mm 大。触診上，軟であり，胸膜陥入像はなかった。

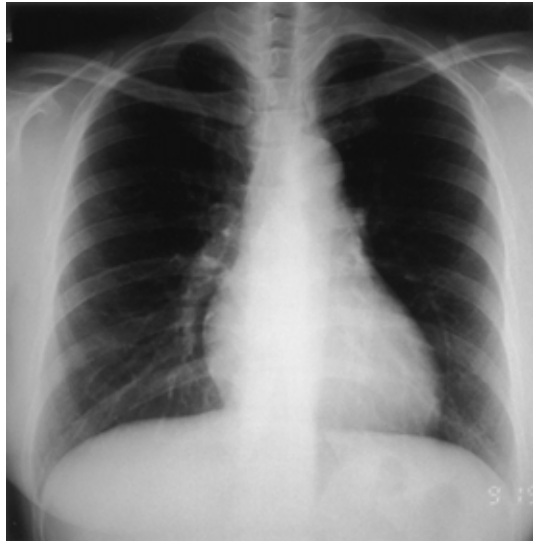
開胸時胸水細胞診 (Figure 5)：異型に乏しい細胞が重積性の集団を形成しており，核の大小不同や核形不整を伴う高分化型腺癌 (class V) と診断された。

病理組織学的所見 (Figure 6)：肥厚した肺胞壁に沿って異型細胞の増生を認めたが，脈管浸潤・間質浸潤はみられなかった (p0, ly0, v0)。localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC)，野口の分類 A 型の所見であったが，悪性胸水陽性より pT4N0M0 stage IIIB と診断した。

術後経過：胸腔ドレーン排液の細胞診を 2 回行ったが，悪性所見は認められなかった。術後補助療法として，

**Table 1.** Laboratory data on admission

Hematology		BUN	16 mg/dl
WBC	8,000 / $\mu$ l	Crea	0.7 mg/dl
RBC	445 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Na	143 mEq/l
Hb	13 g/dl	K	3.9 mEq/l
Hct	39.3 %	Cl	105 mEq/l
Plt	21.1 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	AMY	478 IU/l
Biochemistry		CPK	48 IU/l
TP	7.7 g/dl	CRP	0.1 > mg/dl
alb	4.5 g/dl	Tumor marker	
AST	14 IU/l	CEA	1.9 ng/ml
ALT	10 IU/l	SLX	28.3 U/ml
LDH	295 IU/l	CYFRA	0.8 ng/ml
ALP	193 IU/l	SCC	1 ng/ml
T. bil	0.7 mg/dl		

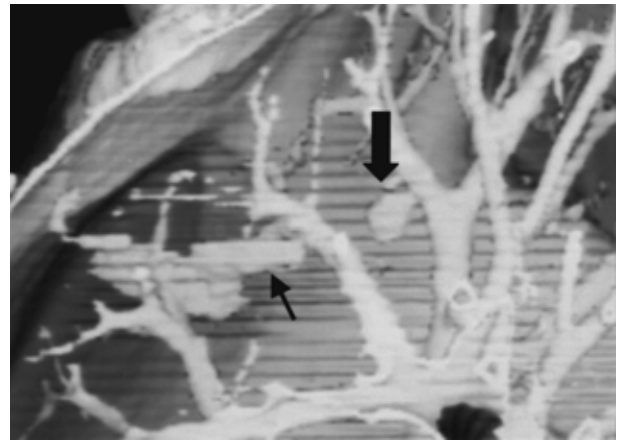


**Figure 1.** Chest X-ray film shows no abnormal shadows in the lung field.

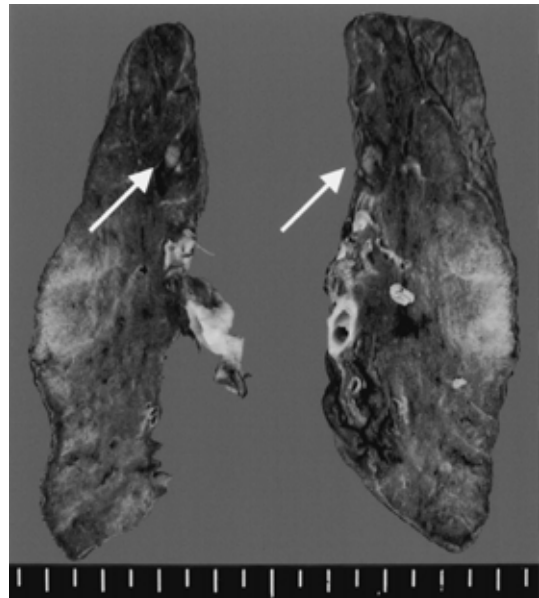


**Figure 2.** Chest CT scan shows a ground glass opacity (ϕ4 mm) in the left S<sup>1+2</sup> (arrow).

CDDP + VNRにて化学療法を2クール施行した。術後1年9ヶ月経過した現在、再発の兆候なく生存中であるが、臨床経過との整合性確認のために検体の再評価を行った。腺癌細胞との鑑別として中皮細胞、マクロファージを考え、cytokeratin, Ber-EP4, calretininの3種を用いて免疫染色を行ったが、cytokeratinにのみ軽度陽性所見を認めた(Figure 7)ことから上皮細胞由来のものと考えられた。しかし、明らかな腺癌細胞とは断定できず、class IIIと診断の変更があった。



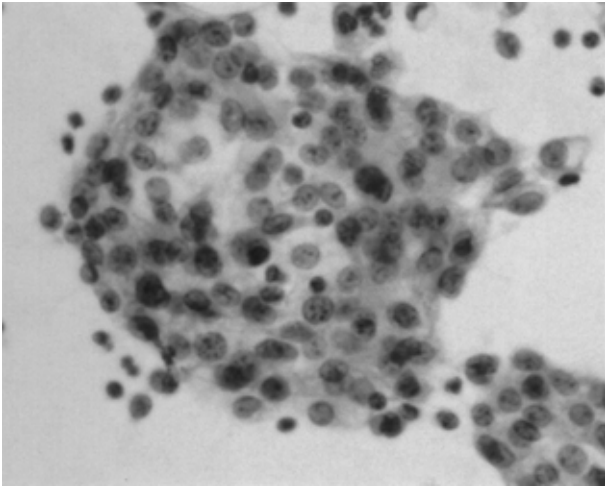
**Figure 3.** Marking needle was shown near the tumor on 3 dimensional CT ( : marking needle, → : tumor)



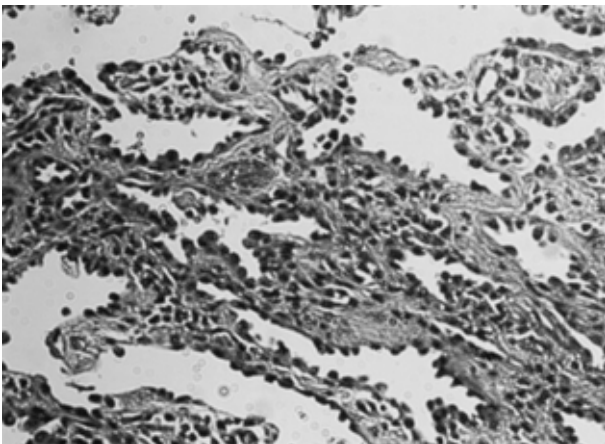
**Figure 4.** Macroscopic appearance of the left lung tumor (arrows). Pleural indentation was not recognized.

## 考 察

肺癌検診の普及により肺野末梢の小型肺癌が多く発見されるようになった。また、CT scanが日常的に撮影され、胸部単純写真では発見できないような微小肺癌やGGOを示す細気管支肺胞上皮癌(bronchioloalveolar carcinoma, BAC)が発見される機会が増加した。これらの診断を得る方法として、気管支鏡下の生検があるが、末梢発生のため診断が得られない場合が多く、経皮的肺生検や胸腔鏡下に生検を行って診断を得る方法(video-



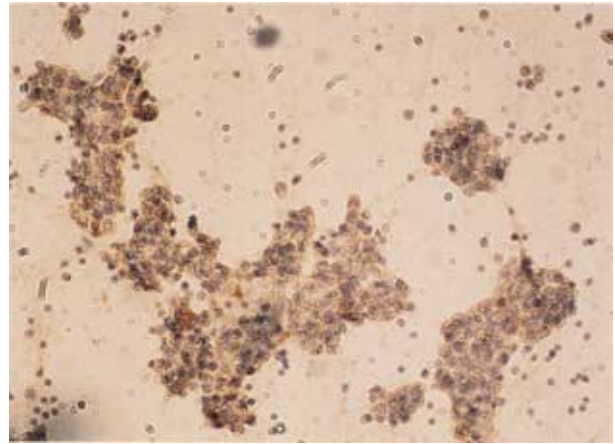
**Figure 5.** Cytological appearance of the pleural effusion. Mildly atypical cells were piled up and were diagnosed as well differentiated adenocarcinoma ( Papanicolaou,  $\times 200$  )



**Figure 6.** Histological appearance of resected specimen. It shows growth by mild thickening of the alveolar septa and was diagnosed as well differentiated, localized, bronchioloalveolar carcinoma ( Noguchi's classification: type A ( H.E.,  $\times 100$  )

assisted thoracic surgery, VATS)が選択される機会が多い。後者では、術前にあらかじめ CT ガイド下に腫瘍近傍にマーキング針を留置する手技が用いられ、その有用性が報告されている<sup>2,3</sup>

末梢小型肺腺癌は野口らによって病理学的に A 型から F 型までの 6 型に分類されている。A 型および B 型ではこれまでに悪性胸水が認められたとする報告はなく、5 年生存率が 100% と良好であるために縮小手術の妥当性について議論されている<sup>4,5</sup>。本例は腫瘍径 4 mm 大で病理組織学的に p0, ly0, v0 の LBAC(野口の分類 A



**Figure 7.** Immunocytochemical staining of pleural effusion. Mild positivity on cytokeratin staining is revealed (  $\times 100$  )

型)と診断されている。開胸時に悪性胸水を認めたものの、その機序は不明である。一般的に、胸膜播種の発生機序として臓側胸膜からの遊離説、脈管から胸腔内への進展説および中枢側へのリンパ流の遮断による逆流説などの仮説があるが<sup>6-8</sup>。本例においては、上記のいずれにも該当する所見を認めていない。また、術前に CT ガイド下マーキングを施行しており、その際に癌細胞が胸腔内に播種されたことも考慮しなければならないが、本例では腫瘍と穿刺針の接触はなく、その可能性は極めて低いと考える。文献的にも CT ガイド下マーキング施行の際の合併症としては、気胸、出血および留置針の脱落などが報告されているが<sup>9</sup>、胸膜播種を起こしたとする報告はない。

悪性胸水を認める症例は T4 に分類され、一般的には手術適応はないと考えられている<sup>10</sup>。予後も極めて不良であり、開胸時に認めた場合、治療方針の変更がしばしばなされる。当教室では開胸時に悪性胸水を認めた症例 (surgical T4 症例)において、D2 の胸膜播種巣を認めなければ積極的に外科治療を行っている。本例では当初、胸水細胞診で陽性と診断されていたが、その後の再評価で class III と診断の変更があった。胸水細胞診では時として診断困難な場合があり、悪性胸水の鑑別として中皮細胞、悪性中皮腫および炎症性細胞が問題となる<sup>11,12</sup>。これらを鑑別する手法として Table 2 に示したような種々の免疫染色が利用される。このうち CEA, Ber-EP4 は上皮性細胞に比較的特異性が高く<sup>12</sup>、中皮マーカーとしては calretinin の特異性が高い<sup>11,12</sup>。一般的には、これらを複数組み合わせで診断されている<sup>11,12</sup>。また、画像解析装置を用いて核面積、細胞面積などを定量化して鑑別診断に用いているとの報告もある<sup>13</sup>。本例では、術後 1 年経過後の再評価であったため、cytokeratin, Ber-EP4

**Table 2.** Immunocytochemical characteristics on differentiated diagnosis of pleural effusion

Markers	Adenoca.	Malig. meso.	Mesothel.	Macrophage
Cytokeratin	+	+	+	-
CEA	+	-	-	-
MOC-31	+	±	±	-
Ber-EP4	+	±	±	-
Thrombomodulin	-	+	+	-
Calretinin	-	+	+	-
HBME-1	+	+	+	-
EMA	+	+	±	-
Vimentin	-	+	+	-
CD68	-	-	-	+
MAC387	-	-	-	+

Abbreviation. Adenoca. : adenocarcinoma, Malig. meso. : malignant mesothelioma, Mesothel. : mesothelium, + : positive, ± : positive occasionally, - : negative.

および calretinin の 3 種のみを用いて鑑別染色を行い, cytokeratin のみで軽度陽性所見が得られた. calretinin 陰性であることから中皮細胞より, 上皮性細胞の集簇が最も考えられるが, 他にマクロファージなどの炎症性細胞も完全には否定できず, 今後は臨床経過をみながら最終的な診断をすすめる必要がある. 本例で細胞診に混乱が生じた原因としては, ①術中所見として漿液性胸水が存在したという臨床情報があったこと, ②胸水中に重積性のある, 通常では観察されない多数の細胞集団が観察されたこと, ③原発巣の分化度が高く, 胸水中の細胞と形態学的に類似していたこと, の 3 つが考えられた. 今後, 整合性のない病理所見を認めた場合, その時点で免疫染色法などの種々の鑑別診断を試み, 臨床経過も考慮して総合的に診断すべきであると思われる.

本論文の要旨は第 42 回日本肺癌学会総会 (2001 年 11 月, 大阪) において発表した.

## REFERENCES

1. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
2. 富山 泉, 加瀬昌弘, 佐藤秀之, 他. 胸腔鏡下生検における肺腫瘍の局在とマーキング. *日臨外会誌*. 1998;59:1961-1964.
3. Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T, et al. CT-guided agar marking for localization of nonpalpable peripheral pulmonary lesions. *Chest*. 1999;116:139-143.
4. 鈴木健司, 永井完治, 横瀬智之, 他. 肺野末梢小型肺腺癌の質的診断と治療. *気管支学*. 1999;21:566-572.
5. 小池輝明, 寺島雅範, 滝沢恒世, 他. 肺野末梢微小肺癌の病態と治療. *気管支学*. 1999;21:573-575.
6. 高木啓吾. 癌性胸膜炎の外科病理学的検討 全胸膜肺切除例での検討. *肺癌*. 1981;21:161-175.
7. 吉川浩一, 岩井和郎, 小山 明, 他. 癌性胸膜炎の臨床病理学的観察 ことに腹部臓器癌との関連. *肺癌*. 1981;21:17-26.
8. Spencer H. *Pathology of the Lung*. 4th ed. Vol 2. Oxford: Pergamon Press; 1985:915-927.
9. 田尻道彦, 石井治彦, 山形達史, 他. CT ガイドマーキング法を併用した胸腔鏡下肺部分切除術の検討. *胸部外科*. 1997;50:55-58.
10. 柴 光年, 山口 豊, 山川久美, 他. 開胸時発見胸水に対する肺癌術中迅速細胞診の意義. *J Jpn Soc Clin Cytol*. 1995;34:545-549.
11. 大谷方子, 海老原善郎. 体腔液: 反応性中皮細胞との鑑別を主体として. *臨床検査*. 2000;44:1369-1372.
12. 伊藤 仁, 宮嶋葉子, 長村義之. 横断的な応用と用いられる抗体. *病理と臨床*. 2000;18:208-211.
13. 佐久間暢夫, 亀井敏昭, 洪田秀美, 他. 胸水中に出現する悪性中皮腫細胞と肺腺癌細胞の鑑別 画像解析装置を用いて. *日臨細誌*. 1996;35:93-98.