

生検にて印環細胞型腺癌成分が確認された肺腺癌の臨床病理学的検討

桐生拓司¹・大橋信子¹・杉崎圭子¹・松井英介¹・
星 博昭¹・丸井 努²・岩田 尚²・下川邦泰³・
川口真平⁴・小久保光治⁴

要旨 **目的**．印環細胞型腺癌成分を含む原発性肺腺癌について臨床病理学的な検討を行った．**対象・方法**．最近 12 年間で生検にて印環細胞型腺癌成分を確認した 4 例を対象とした．臨床事項として，年齢，性別，喫煙歴，臨床もしくは病理病期，手術適応，予後，および画像病理学的事項として，サイズ，局在，病変の内部および辺縁性状，血管集束の有無，分化度，隣接臓器への進展および遠隔転移の有無を検討した．**結果**．同時期の肺腺癌に占める頻度は，0.82% (4/488) で，性別は男性 3 例，女性 1 例．うち 1 例は 39 歳の若年者であった．2 例は中枢発生，2 例が末梢発生であった．画像上は，充実性で境界は明瞭，辺縁は notch もしくは spicula を呈し，周囲にすりガラス状の領域はみられなかった．4 例中 3 例は検診指摘例であったにもかかわらず，いずれも隣接臓器への浸潤もしくは遠隔転移を伴い，手術施行例は 1 例のみであった．手術不適応例は数ヶ月以内に癌死し，手術施行例も術後 11 ヶ月で癌死した．**考察**．今回の検討では，症例数が限られているが，画像上，充実性，境界明瞭，辺縁不整な性状を呈し，周囲にすりガラス領域はみられなかった．所属リンパ節転移もしくは局所浸潤/遠隔転移を伴い，悪性度の高い性格が示唆された．また生検組織診断の結果，転移性肺腫瘍疑いとされ，肺以外の全身検索を施行した．印環細胞型腺癌は最近改訂された WHO 分類の肺腺癌 Variants の中にも記載されており，正しい認識が必要であり，今後の症例の蓄積と更なる臨床病理学的検討が望まれる．(肺癌．2003;43:253-257)

索引用語 肺腺癌，粘液産生性腺癌，気管支腺型腺癌，印環細胞型腺癌，WHO 肺および胸膜腫瘍組織型

Clinicopathological Study of Adenocarcinoma of the Lung With Signet-ring Cell Elements Four Case Reports and a Review of the Literature

Takuji Kiryu¹; Nobuko Ohashi¹; Keiko Sugisaki¹; Eisuke Matsui¹;
Hiroaki Hoshi¹; Tsutomu Marui²; Hisashi Iwata²; Kuniyasu Shimokawa³;
Shimpei Kawaguchi⁴; Mitsuharu Kokubo⁴

ABSTRACT **Objective.** The aim of this study is to evaluate clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma with signet-ring cell elements. **Patients and Methods.** We reviewed 4 patients encountered during the past 12 years. We evaluated the clinical findings (age, sex, smoking history, clinical stage, and operability) and imaging and pathological findings (size, location, internal and marginal characteristics, vascular convergence, differentiation, involvement of adjacent and remote organs and pathological stage). **Results.** The incidence was only 0.82% (4 of 488) among all pathologically proven pulmonary adenocarcinomas for the past 12 years. One case was a 39-year-old man. Im-

岐阜大学医学部¹ 放射線科，² 第 1 外科，³ 臨床検査；⁴ 木澤記念病院。

別刷請求先：桐生拓司，岐阜大学医学部放射線科，〒500-8705 岐阜市司町 40 (e-mail: kiryu@cc.gifu-u.ac.jp)。

¹Department of Radiology, ²The First Department of Surgery, ³Department of Laboratory Medicine, Gifu University School of Medicine, Japan; ⁴Kizawa Memorial Hospital, Japan.

Reprints: Takuji Kiryu, Department of Radiology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, 500-8705, Japan (e-mail: kiryu@cc.gifu-u.ac.jp)

Received January 17, 2003; accepted March 12, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

aging findings showed solid, well-defined, and marginal irregular lesions associated with vascular convergence. Ground-glass opacity was not detected in the periphery of the lesions. All cases revealed advanced status with involvement of the regional lymph nodes, adjacent, or remote organs. The clinical and/or pathological stage were IIB, IIIA, IIIB, and IV, respectively. Only one case underwent surgical resection, but this case died of recurrence 11 months after operation. Other cases were inoperable and had poor prognoses. **Conclusion.** We suggest that adenocarcinoma of the lung with signet-ring cell elements shows aggressive behavior and poor outcome. We need further evaluation of this rare entity, categorized as one of the variants of adenocarcinoma of the lung in the revised WHO classification. (*JJLC*. 2003;43:253-257)

KEY WORDS Lung adenocarcinoma, Mucous-producing adenocarcinoma, Bronchial gland cell type adenocarcinoma, Signet-ring cell adenocarcinoma, WHO histological typing of lung and pleural tumours

はじめに

印環細胞型肺腺癌は、1999年の改訂WHO分類で肺腺癌の一つの組織亜型として分類されている粘液産生能を有する比較的稀な腺癌の一亜型である。今回私たちは、過去12年間に経験した生検にて印環細胞型腺癌成分が確認された肺腺癌4例について、臨床病理学的検討を行った。

患者および方法

対象は1990年1月から2001年12月の間、当院にて生検(3例;経気管支鏡下生検,1例;CTガイド下生検)が施行され、病理組織学的に印環細胞型腺癌成分が確認された肺腺癌の4例である。男性3例,女性1例で、平均年齢59.3(39~77)歳である。臨床的事項は、年齢、性別、喫煙歴、臨床もしくは病理病期、手術適応の有無について、画像および病理学的所見は、サイズ、局在、

内部および辺縁性状、分化度、局所浸潤および遠隔転移について検討した。なお使用したCT機種はSomaton Plus S(Siemens)もしくはHispeed Advantage SG(GE)で、スライス厚/テーブルスピード/再構成間隔は1~3/1~3/1~3mm,高分解能条件で撮像した。

結果

4例の臨床像をTable 1,画像および病理像をTable 2にまとめた。年齢では、39歳の若年者が1例含まれていた。この間に、病理組織学的に肺腺癌と診断された症例は488例であり、頻度は0.82%である。発見動機は検診指摘3例,咳嗽1例である。Case 4のみ喫煙者であった。発生部位は右上葉2例,右下葉1例,左上葉1例で、2例は区域支までに病変が認められた中枢発生例で、他の2例は末梢発生例であった。病期は、IIB期(T3N0M0), IIIA期(T3N2M0), IIIB期(T4N3M0), IV期(T2N1M1)それぞれ1例で、手術施行例は1例のみで他は手術不適

Table 1. Clinical Findings

Case	Age/Sex	Smoking history	Location	Tumor size (mm)	Clinical staging	Operation
1	39 M	-	rt. UL (central)	38 × 31	T4N3M0 (B)	-
2	64 F	-	rt. LL (central)	40 × 36	T3N2M0 (A)	-
3	57 M	-	lt. UL (peripheral)	41 × 27	T2N1M1 ()	-
4	77 M	+	rt. LL (peripheral)	39 × 25	T3N0M0 (B)	+

UL: upper lobe, LL: lower lobe.

Table 2. Imaging and Pathological Findings

Case	Border	Margin	Internal characteristics	Differentiation	Vascular convergence	Involvement
1	clear	lobulation	solid	P/D	+	trachea
2	clear	spiculation	solid	P/D	+	diaphragm
3	clear	spiculation	solid	P/D	+	brain
4	clear	spiculation	solid	P/D	+	diaphragm

P/D: poorly differentiated.

応の進行例であった。

画像所見では、いずれの病変も充実性で、境界明瞭、辺縁不整で notch もしくは spicula が認められ、辺縁にすりガラス領域はみられず、血管の集束像を伴っていた。いずれも所属リンパ節転移か、周囲臓器への浸潤（気管、横隔膜）もしくは遠隔転移（脳）を有していた。

また全例、生検診断で、転移性肺腫瘍疑いとされ、印環細胞型腺癌の発生が報告されている胃、大腸、膀胱、前立腺、鼻腔、胆嚢、乳腺などを含めた全身検索を行ったが、肺以外に病変を認めず、原発性肺癌と診断された。手術不適応例はそれぞれ 9, 5, 3 ヶ月後に癌死し、手術を施行した症例も 11 ヶ月後に癌死した。

代表的症例を呈示する。

Case 1

39 歳、男性。検診にて胸部異常影を指摘。無症状で非喫煙者である。胸部単純写真上右主気管支外側に境界明瞭な突出する腫瘍がみられ、胸部 CT では気管下部に接して 35 × 31 mm 大の境界明瞭、辺縁軽度分葉状の充実性腫瘍がみられた。周囲にすりガラス状の領域は認めない (Figure 1A/B)。気管支鏡では、右主気管支外側壁から上幹にかけて浸潤を示唆する粘膜不整像がみられ、同部の生検から、胞体内に粘液を産生し、核の偏在する印環細胞様腫瘍細胞および粘液を持たず好酸性細顆粒状の胞体を有する細胞が混在し、大小不同の集簇を形成して間質結合織内を増生する像がみられた (Figure 2)。胃、大腸、膀胱、前立腺などを含む他部位の検索を行ったが異常は指摘しえなかった。手術不適応で、化学療法を施行したが、9 ヶ月後に癌死した。

Case 4

77 歳、男性。3 年前の検診にて左下肺野に結節影を指摘され、そのとき精査のために施行された胸部 CT で右下葉横隔膜直上に径 15 mm 大の結節影を偶然指摘された。今回、その後の経過観察で同病変の増大傾向がみられたため当科紹介となった。なお左下肺野の結節はびまん性の石灰化を伴い陳旧巣が示唆された。胸部単純写真では、右横隔膜に重なって、かろうじて結節影を認識できた。胸部 CT では、腫瘍径 3 cm 大、充実性で、背側の胸壁および右横隔膜に接して存在し、内部に造影効果の乏しい領域がみられた (Figure 3A/B)。また、周囲にすりガラス状の領域はみられなかった。CT ガイド下生検にて、胞体内に粘液を産生し、核の偏在する印環細胞様腫瘍細胞の集簇がみられた。他臓器の検索では異常は指摘しえなかった。臨床病期 T3N0M0 のもと、1999 年 11 月 19 日術後肺機能の予測式から肺機能の温存を考慮し肺部分切除、横隔膜合併切除および第 1 群リンパ節/第 2 a 群リンパ節 (ND2a) の郭清を施行した。病理所見では、病変は肉眼下横隔膜に浸潤し (Figure 4)、胞体内に豊富

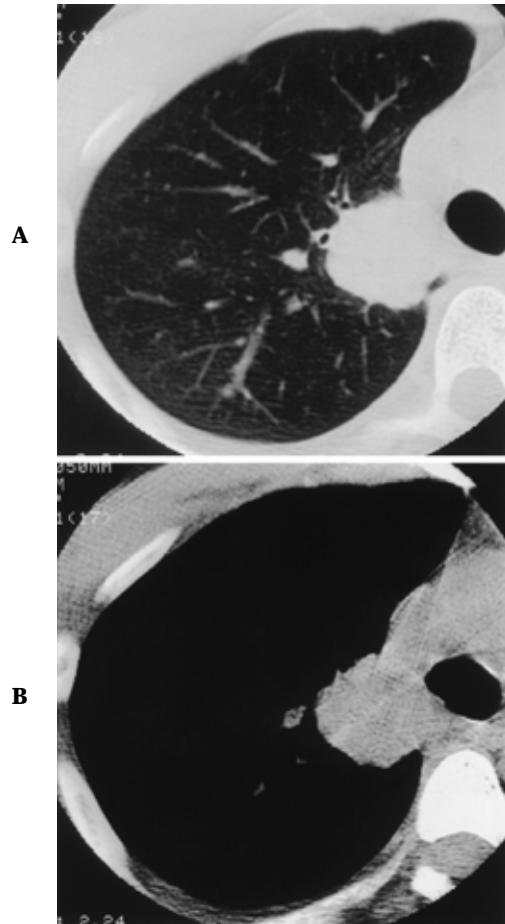


Figure 1. A, B. Chest CT shows a solid mass with a well-defined and slightly lobulated margin measuring 35 × 31 mm, adjacent to the lower trachea. A: lung window settings, B: mediastinal window settings.

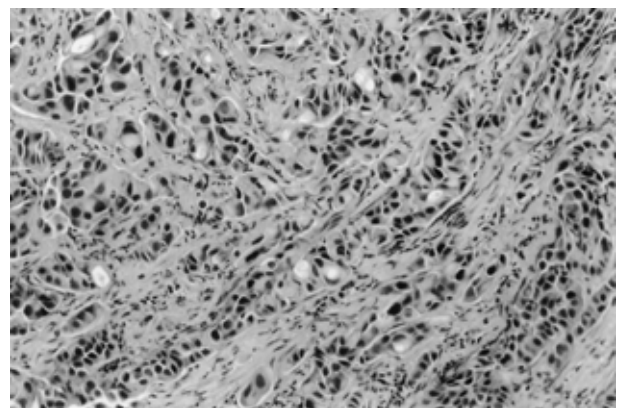


Figure 2. Histology of a specimen obtained by transbronchoscopic biopsy shows signet-ring cells forming small-to-large solid nests.

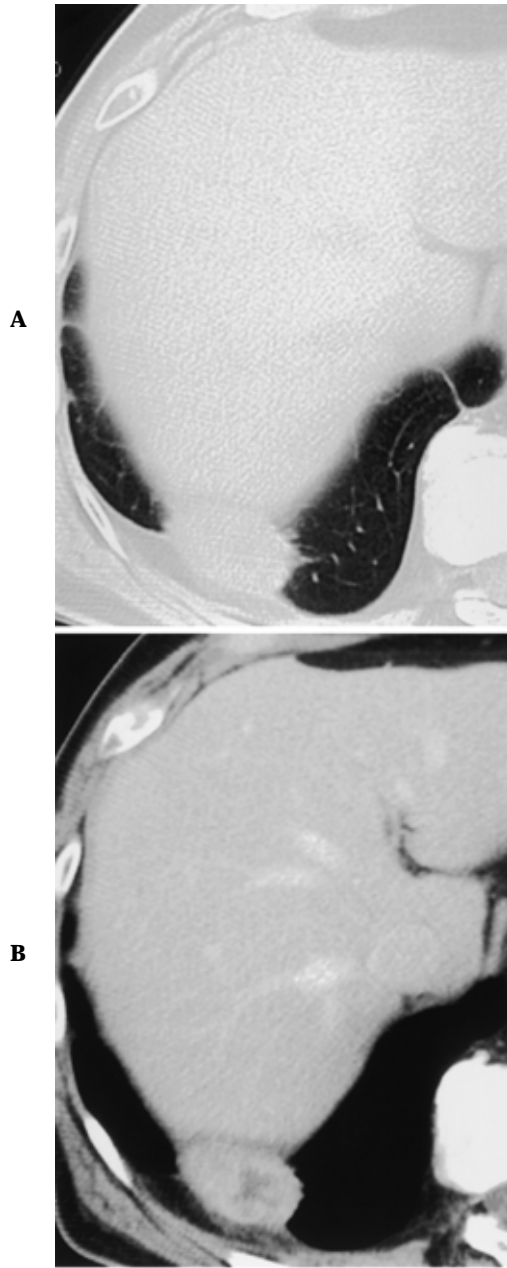


Figure 3. Chest CT shows a solid mass with internal low density area adjacent to the right chest wall. **A:** lung window settings, **B:** mediastinal window settings(contrast enhanced).

な粘液を有し、核の偏在する円形もしくは類円形の印環細胞様腫瘍細胞のシート状の増生部分が約 60% を占めた(Figure 5)。また他領域には腫瘍細胞が充実性に増生し、角化傾向が乏しく、比較的強い炎症細胞浸潤を周囲に伴う低分化扁平上皮癌成分が認められた。また、画像上認められた造影効果の乏しい領域は変性、壊死領域に対応していた。なお標本断端には、腫瘍細胞は認められ

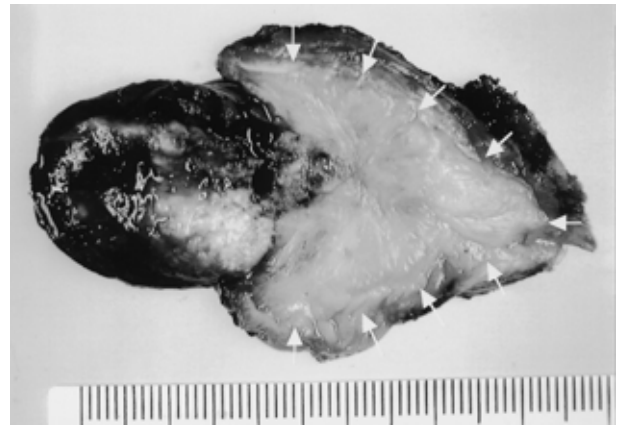


Figure 4. The resected cut surface of the specimen shows a solid mass involving the right diaphragm ()

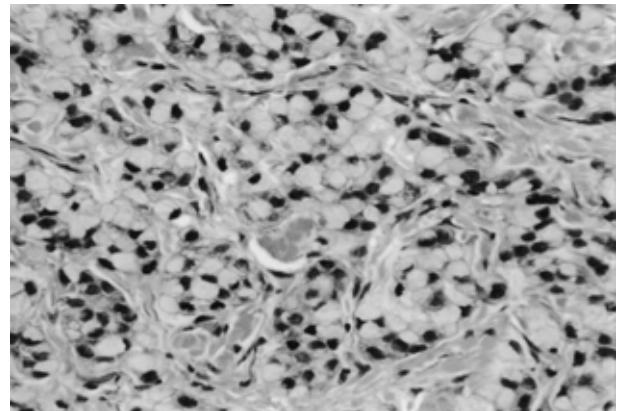


Figure 5. The resected specimen histologically shows signet-ring cells forming solid nests.

なかった。術後病理学的病期は T3N0M0 であった。術後 11 ヶ月後に局所再発にて癌死した。

考 察

印環細胞癌は様々な臓器に発生することが知られている。最も頻度が高い臓器は、胃であり、稀に肺、大腸、膀胱、前立腺、鼻腔、胆嚢、乳腺などにも発生する！

下里らは、通常の末梢発生の乳頭腺癌および細気管支肺胞上皮癌とは明らかに異なった形態を有する一群の肺腺癌について；“気管支腺由来の腺癌或いは気管支腺を構成する細胞への分化を示す腺癌(気管支腺型腺癌)”として独立させた²。気管支腺型腺癌は、管状もしくは篩状の構造を呈し、印環細胞様腫瘍細胞および好酸性細顆粒状の細胞が混在する粘液産生性の腺癌である^{3,4}

また、最近改訂された WHO 分類では、肺腺癌の Variants の中で、“Signet-ring adenocarcinoma”として分類さ

れている。⁵ これは下里らの定義した気管支腺型腺癌に含まれる。

印環細胞型肺腺癌については症例報告は散見されるが,^{1,6-9} まとまった症例の報告は限られる。児玉らは、気管支腺型腺癌細胞が腫瘍全体の50%以上を占めるものを気管支腺型腺癌と定義し、切除例25例を検討し、25例中22例に印環細胞がみられ、うち4例では、印環細胞が腫瘍の50%以上を占めたこと、進行癌例が多いこと、クララ細胞型もしくは気管支表面上皮型腺癌との予後の比較では有意差を認めなかったこと、および気管支腺型腺癌は、粘液産生腺癌の他亜型である杯細胞型腺癌とは異なった臨床像、病理像を示すことを報告している。¹⁰

また、Hirataらの報告では、肺腺癌切除例997例中23例(2.3%)に気管支腺型腺癌を認め、他の腺癌と比較して病期および予後に有意差はなかったと報告している。¹¹

一方、Kishらは、印環細胞を有する粘液産生肺癌5例を報告し、頻度は3500例の腺癌中5例(0.1%)と稀であり、他臓器の印環細胞癌同様予後不良であると述べている。¹²

今回の検討では、12年間の肺腺癌確定例488例に占める印環細胞型腺癌成分を含む肺腺癌は4例(0.82%)のみであった。手術施行例は1例で、これは印環細胞型腺癌成分が病変全体の約60%を占め、児玉らの定義した気管支腺型腺癌であった。他の3例は、いずれも生検例であり、詳細な病理学的検討には限界があるが、いずれも病期の進行した症例で、4例全例に周囲臓器浸潤もしくは遠隔臓器への転移がみられ、Case 2以外の3例が無症状で偶然発見されたにもかかわらず手術が施行しえなかったことは悪性度の高い性格が示唆された。またいずれの病変も、画像上、充実性で比較的境界明瞭な腫瘍であり、周囲にすりガラス状の領域はみられず、周囲血管の集束像を伴っていた。また2例は中枢発生、2例は末梢発生であった。中枢発生例が半数含まれていたことは、気管支樹内の気管支腺の分布が比較的中枢に局限することと関係があるのかもしれない。

以上より、今回の検討では、症例数が限られているものの、全例をとおり、比較的特徴的な所見がみられた。すなわち、(1)3例が検診発見例であったにもかかわらず、全例局所浸潤もしくは遠隔転移を伴っていた。(2)充実性の病変であり、周囲にすりガラス状の領域はみら

れず、半数が中枢発生例であった。(3)いずれの症例も生検診断で、肺転移疑いとされ、全身検索を行ったが、肺のみに病変がみられ、肺原発と確認されたことである。今回の検討では、印環細胞型腺癌成分を含む原発性肺腺癌の悪性度の高い性格が示唆されたが、症例数が限られており、今後の更なる検討が必要である。また効率的かつ迅速に治療方針を決定するためにも肺腺癌のVariantsの中の、“Signet-ring adenocarcinoma”の存在を再認識すべきである。

REFERENCES

1. 平井利和, 上吉原光宏, 川島 修, 他. 印環細胞型肺腺癌の1手術例. 肺癌. 1995;35:955-959.
2. 下里幸雄, 末舛恵一, 鈴木 明. 気管支腺由来と考えられる腫瘍の形態 特に腺癌について. 癌の臨床. 1973;19:170-177.
3. Kimura Y. A histochemical and ultrastructural study of adenocarcinoma of lung. *Am J Surg Pathol.* 1978;2:253-264.
4. Shimamoto Y, Kodama T, Kameya T, et al. Morphogenesis of peripheral type adenocarcinoma of the lung. In: Shimamoto Y, Melamed MR, Nettesheim P, eds. *Morphogenesis of Lung Cancer*. Vol 1. Boca Raton: CRC Press; 1982:65-89.
5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer; 1999.
6. 山下良平, 森田克哉, 小杉光世, 他. 印環細胞型肺腺癌の1例. 肺癌. 1993;33:965-969.
7. 浜田 勝, 名方保夫, 仲谷宗久, 他. 印環型細胞を主体とした肺腺癌の1例. 日胸. 1992;51:220-223.
8. 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肺癌の2例. 肺癌. 1983;23:193-203.
9. 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1剖検例. 肺癌. 1978;18:209-214.
10. 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. 1992;32:997-1006.
11. Hirata H, Noguchi M, Shimamoto Y, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of bronchial gland cell type adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:20-25.
12. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinoma of other sites. *Hum Pathol.* 1989;20:1097-1102.