

肺 basaloid carcinoma の 1 例

林 諭史¹・北田正博¹・小沢恵介¹・
佐藤一博¹・徳差良彦²・三代川斉之²

要旨—— **背景**. 肺 basaloid carcinoma は大細胞癌の特殊型に分類される, 予後不良で稀な組織型である. 本疾患の 1 切除例を報告する. **症例**. 67 歳, 男性. 術前細胞診にて large cell neuroendocrine carcinoma と診断され, 左肺上葉切除, 縦隔リンパ節郭清を施行した. 病理組織所見により, 肺 basaloid carcinoma と診断された. **結論**. 本組織型は予後不良とされており, 慎重な経過観察が必要である. (肺癌. 2006;46:829-833)

索引用語—— 類基底細胞癌, 肺

A Case of Basaloid Carcinoma of the Lung

Satoshi Hayashi¹; Masahiro Kitada¹; Keisuke Ozawa¹;
Kazuhiro Sato¹; Yoshihiko Tokusashi²; Nariyuki Miyokawa²

ABSTRACT—— **Background**. Basaloid carcinoma (BC) of the lung is rare and prognosis is poor. It is histologically classified on a variant of large cell carcinoma. We report a case of BC. **Case**. A 67-year-old man presented with a 10-mm tumor located in the left upper lobe. The preoperative cytological diagnosis was large cell neuroendocrine carcinoma. We performed left upper lobectomy and node dissection. The case was diagnosed as BC of the lung by histopathological findings. **Conclusion**. BC is considered to have poor prognosis, and careful follow-up is necessary. (JJLC. 2006;46:829-833)

KEY WORDS—— Basaloid carcinoma, Lung

はじめに

肺 basaloid carcinoma (以下 BC) は 1999 年に改訂された新 WHO 分類上, 肺大細胞癌の特殊型の一つとして分類され, 予後不良で稀であると報告されている. 我々は, 術前に large cell neuroendocrine carcinoma (以下 LCNEC) と診断され, 左肺上葉切除, 縦隔リンパ節郭清を施行し, BC と診断された 1 例を経験したので, 本症例につき文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 67 歳, 男性.

主訴: 咳嗽, 痰, 発熱.

既往歴: 高血圧. 1995 年より関節リウマチ, IgA 腎症を指摘されている.

嗜好歴: 喫煙 30 本/日, 45 年間. brinkmann index 1350.

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 2005 年 9 月より咳嗽, 痰, 発熱を認め, 当院を受診した. 胸部単純 X 線写真, 胸部 CT 上異常影を指摘され, 当科紹介となった.

入院時現症: 身長 164 cm, 体重 59 kg. 血圧 150/80 mmHg. 脈拍は 64 回/分, 整であった. 胸部聴診上, 心音, 肺音に異常を認めなかった.

旭川医科大学¹第 1 外科, ²病理部.
別刷請求先: 林 諭史, 旭川医科大学第 1 外科, 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号.

¹First Department of Surgery, ²Department of Pathology, Asahikawa Medical College, Japan.

Reprints: Satoshi Hayashi, First Department of Surgery, Asahikawa Medical College, 1-1-1, 2-jo, Midorigaokahigashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan.

Received August 1, 2006; accepted October 11, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. Chest X-ray film showing a tumor shadow at the left upper lung field.

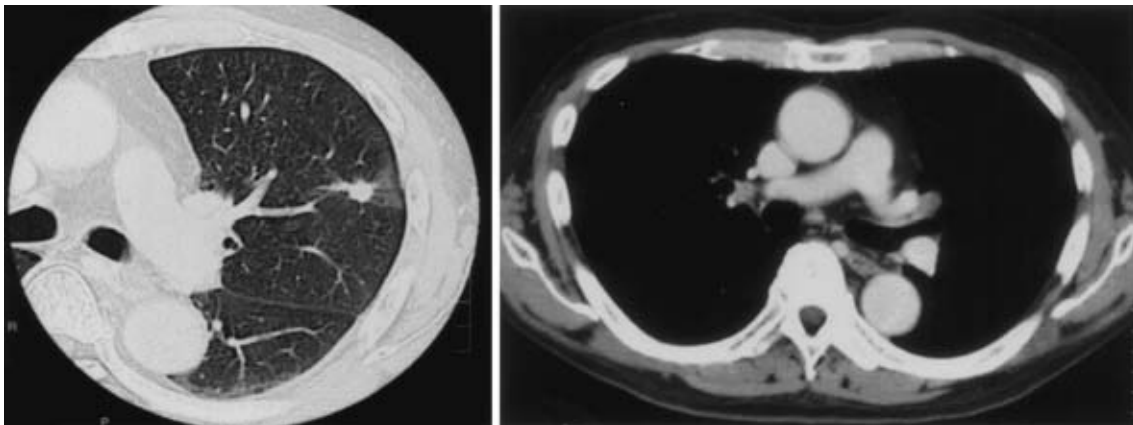


Figure 2. Chest CT showing the left lung tumor (10 mm in diameter) with spiculation. There is a ground glass opacity in the periphery of the tumor. Lymph node swelling is recognized in the left hilum.

入院時検査所見：WBC 7760/ μ l, RBC 3.5×10^6 / μ l, Hb 10.0 g/dl と関節リウマチの慢性炎症による消耗性の貧血を認め、CRP 12.0 mg/l, RF 27.2 U/ml と高値であった。腫瘍マーカーは、CEA が 9.4 mg/ml と高値を示したが、NSE は 4.8 ng/ml と基準値内であった。呼吸機能検査、血液ガス分析所見に異常を認めなかった。

胸部単純 X 線写真：左上肺野に径 1.5 cm 大の、辺縁に spiculation を伴う淡い結節影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT 写真：左肺 S³ 末梢に径 10 mm 大、辺縁に spiculation を伴う結節病変を認めた。また、その末梢側にすりガラス状変化を認めた。さらに、左肺門部にリン

パ節腫脹を認めた (Figure 2)。

気管支鏡検査：擦過細胞診にて、核小体が赤色に染色され、ゆるやかな結合性を示し、N/C 比が大きく細胞質が極めて少ない異型細胞集団を認め、LCNEC が疑われる所見であった (Figure 3)。

手術所見：2005 年 12 月上旬、胸腔鏡補助下、小開胸で左肺上葉切除および縦隔リンパ節郭清 (ND2a) を施行した。胸腔内に胸水貯留や肺実質との癒着はなく、縦隔リンパ節の腫大も認めなかった。

摘出標本肉眼所見：左肺上葉 S³ 末梢部位に径 12 mm の灰白色調、spiculation を伴う充実性の腫瘍を認めた

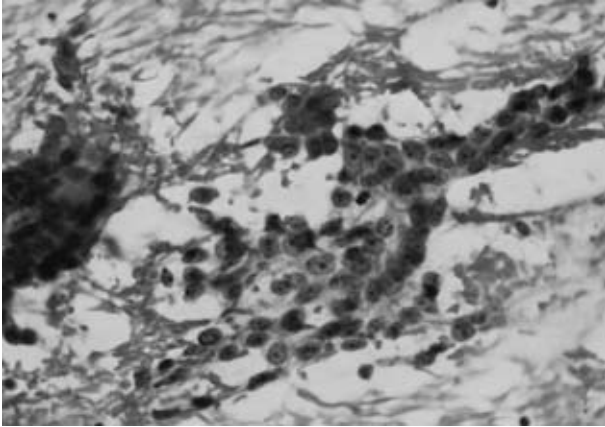


Figure 3. Brushing cytology. Nucleoli stain red and show low affinity. The nuclear cytoplasmic ratio is large, and these perikaryon are little (Papanicolaou stain $\times 400$).

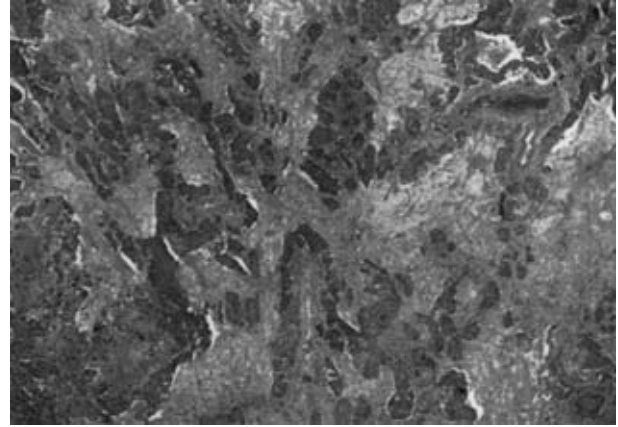


Figure 5. Microscopic findings (hematoxylin and eosin stain $\times 40$) shows a solid-lobular growth pattern.

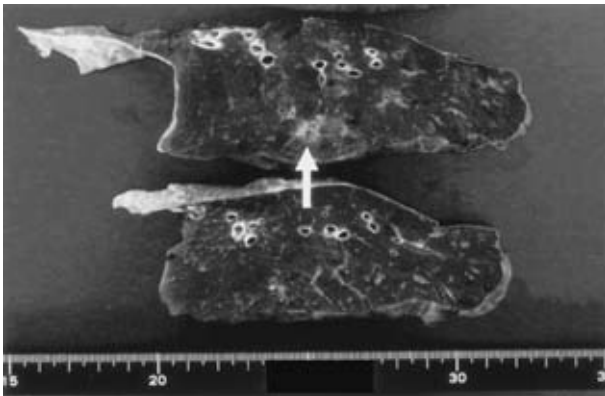


Figure 4. Macroscopic appearance of the resected left upper lobe (horizontal section). A solid tumor (12 mm in diameter) with spiculation is visible.

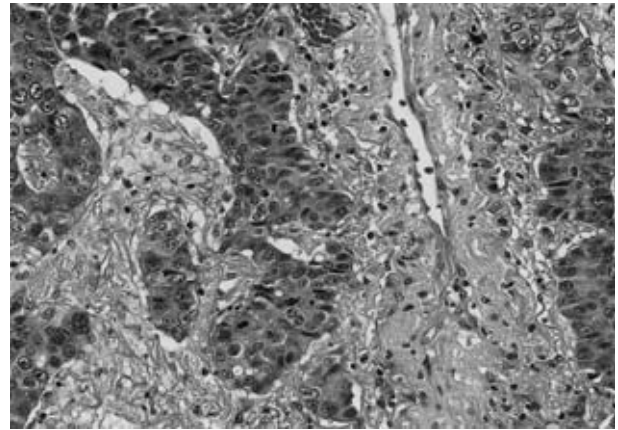


Figure 6. Microscopic findings (hematoxylin and eosin stain $\times 200$). Solid-lobular small cuboidal cells with clear nucleoli and moderately hyper-chromatic nuclei are visible. Peripheral palisading is found in parts.

Table 1. Histological Differences of BC and LCNEC

	BC	LCNEC
Pattern of growth	Solid lobular, palisading, rosette-like (30%)	Organoid nesting, trabecular, rosette-like, palisading
Form of necrosis	Comedo-like	Wide range
Cell form	Small cuboidal to fusiform cells of 12 to 15 μm	Large
Nuclei	Hyperchromatic	Clear ~ fine granule
Nucleoli	No prominent	Prominent
Mitosis	High rate (15-100 $\cdot 2 \text{ mm}^{-2}$)	$> 10 \cdot 2 \text{ mm}^{-2}$
Cytoplasm	Scant but visible	Rich

BC: basaloid carcinoma, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma.

(Figure 4).

病理所見：hematoxylin and eosin 染色では、弱拡大で

充実小葉構造を認め (Figure 5)，強拡大で明瞭な核小体と粗造なクロマチンパターンを示す、多角形の腫瘍細胞

Table 2. Immunohistochemical Differences of BC and LCNEC (Positive Staining Rate)

Markers	BC	LCNEC
TTF-1	10%	40.9%
34βE12	100%	2.2%
Chromogranin A	0%	68.5%
Synaptophysin	3.5%	84.2%
NCAM	10.5%	91.2%

BC: basaloid carcinoma, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma, TTF-1: thyroid transcription factor 1, 34βE12: cytokeratin 1, 5, 10, 14, NCAM: neural cell adhesion molecules.

Table 3. Cases of Basaloid Carcinoma of the Lung: Postoperative Treatment and Prognosis

Author (Year)	None (Cases)	Rad (Cases)	Chemo (Cases)	Rad + Chemo (Cases)	5-year survival probability (%)	Median survival rate (Months)
Brambilla et al ² (1992)	20	15	0	2	10	22
Hirai et al ⁸ (2005)	1	0	0	0	—	18
Foroulis et al ⁹ (2002)	0	0	1	0	—	10
Kim et al ¹⁰ (2003)	15	9	4	7	36.5	34.4
Mai et al ¹² (1999)	1	0	0	0	—	Alive (30 months)
Present case (2006)	1	0	0	0	—	Alive (7 months)

Rad: radiation therapy, Chemo: chemotherapy, —: no data.

の胞巣状増殖を認めた。胞巣辺縁の一部で核の palisading が認められたが、comedo-type の壊死像は認められなかった (Figure 6)。また、類器官構造、ロゼット様配列等神経内分泌分化を示唆する所見は認めず、角化細胞も認められなかった。Alcian Blue-Periodic Acid Schiff (AB-PAS) 染色では明らかな粘液産生性は認められなかった。免疫染色では、34βE12 (+), TTF-1 (thyroid transcription factor 1) は一部 focal に弱陽性であり、神経内分泌マーカーである chromogranin A, synaptophysin, CD56 は陰性であった。以上の結果より BC と診断された。縦隔リンパ節 #5 に転移を認めた。pT1N2M0 stage IIIA であった。

術後経過：術後経過は良好で、術後 15 病日に退院となった。関節リウマチを合併しているため術後化学療法は行わず、術後 7 ヶ月経過しているが、再発・転移は認めていない。

考 察

肺 BC は Spencer¹ らが、basal-celled carcinoma として記載したことに始まり、Brambilla ら² により、臨床的・病理的に検討され、1999 年の新 WHO 分類に大細胞癌の特殊型として新たに加えられた組織型である。本邦では、2003 年の肺癌取扱い規約より、類基底細胞癌として記載がなされている。³ BC は肺門部の気管支に発生する症例

が多く、肺野末梢に発生する症例は 16.2%⁴ と稀である。

Brambilla ら² は BC の組織学的特徴として、小葉状の増殖パターンを示すこと、核は中等度の染色性を有し、明瞭な核小体を認めないこと、胞体は淡いこと、小葉の辺縁部に柵状配列 (palisading) を認めること、多数の核分裂像を認めることを挙げている。また、神経内分泌マーカーは陰性で電子顕微鏡でも神経内分泌顆粒を認めないと述べている。comedo-type の壊死を認めることがあり、ロゼット構造が 3 分の 1 に見られるとされる。⁵

鑑別診断として問題となるのは、低分化型扁平上皮癌、LCNEC、小細胞癌であり、BC と類似した細胞像、組織像を呈することがある。その中でも特に LCNEC との鑑別は困難である。

細胞診に関し、Dugan⁶ は低分化型扁平上皮癌と BC の鑑別点について 13 項目に分けて述べている。BC の細胞は低分化型扁平上皮癌に比べ大きく癒合しており、3 次元的に細胞が重なり合い、紡錘形の細胞を認めるとしている。しかし他の特徴は類似しており、少量の検体では鑑別は困難で、確定診断には生検が必要であると結論している。本症例は、LCNEC としてはやや N/C 比が高かったが、明瞭な核小体が認められ、結合性もゆるやかであったため、BC よりむしろ LCNEC と診断された。十分な細胞量があれば、BC に特徴的な細胞同士の癒合や 3 次元的配列を確認できた可能性もあるが、確定診断には

免疫学的手法が必要と考えられる。

組織学的には、大型の腫瘍細胞が索状、あるいは柵状に配列し、ときにロゼットもみられるという観点から LCNEC との鑑別が困難となるが、LCNEC は BC に比べ壊死巣が多く、核小体が明瞭であることが鑑別となる。主な鑑別点のまとめを Table 1 に示す。しかし、形態的に鑑別診断を行うことには限界があり、診断は免疫病理学的あるいは電子顕微鏡を用いて、神経内分泌分化を示すか否かで鑑別を行うとされる。⁵

免疫染色に関し、BC では TTF-1 の陽性率が 10%、34βE12 の陽性率が 100% であるのに対し、LCNEC では TTF-1 の陽性率は 40.9%、34βE12 の陽性率は 2.2% とされる。⁷ また神経内分泌マーカーである chromogranin A, synaptophysin, neural cell adhesion molecules (以下 NCAM) については、BC では陰性或いは弱陽性であるのに対し、LCNEC の陽性率は、chromogranin A 68.5%、synaptophysin 84.2%、NCAM 91.2% と高率であることから鑑別が可能である。⁷ 本症例も、術前の気管支擦過細胞診にて LCNEC と診断されており、鑑別の必要があったが、免疫染色の結果、34βE12 陽性、TTF-1 は一部 focal に弱陽性であり、chromogranin A, synaptophysin, CD56 は陰性であったため、BC と診断可能であった。BC と LCNEC の免疫染色での鑑別を Table 2 にまとめた。

BC の標準的な治療法は確立されていないが、術後・術後化学療法については非小細胞肺癌と同様、肺葉切除、プラチナ製剤を中心とした化学療法がなされている。^{2,8-11} ただし、BC は症例数が少ないため、治療法に関して無作為試験等信頼のおけるデータは揃っていないのが現状である。

BC の予後は一般的に不良とされている。Brambilla ら² は、BC 患者 38 人中 37 人を経過観察し、stage I と II の患者の 5 年生存率 10% で、平均生存期間は 22 ヶ月とした。同時期、同 stage の低分化型腺癌の 5 年生存率は 55% であったとし、BC で有意に予後が悪いと述べた。それに対し、Kim ら¹⁰ は 35 例の BC 患者と 167 例の PDSC 患者を比較検討した結果、stage I と II の患者の 5 年生存率は BC で 57.2%、PDSC で 53.9% と変わらず、再発率・再発型式に関しても変わらないとした。

術後療法と予後について、これまでの報告を Table 3 に示したが、一定した見解は得られていないのが現状で

ある。本症例は stage IIIA であり、予後不良であることを考慮し、今後経過観察を行っていく必要があると考える。

結 語

大細胞癌の特殊型である肺 BC について報告した。一般に BC は予後不良とされており、治療法も確立されていないため、さらなる症例の積み重ねが必要である。

REFERENCES

1. Spencer H, Liebow AA. *Pathology of the lung*. 3rd ed. Oxford: Pergamon Press; 1975:803-837.
2. Brambilla E, Moro D, Veale D, et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol*. 1992;23:993-1003.
3. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第 6 版. 東京: 金原出版; 2003.
4. Moro D, Brichon PY, Brambilla E, et al. Basaloid bronchial carcinoma. A histologic group with a poor prognosis. *Cancer*. 1994;73:2734-2739.
5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
6. Dugan JM. Cytologic diagnosis of basal cell (basaloid) carcinoma of the lung. A report of two cases. *Acta Cytol*. 1995;39:539-542.
7. Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, et al. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34βE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol*. 2001;32:918-925.
8. Hirai K, Koizumi K, Hirata T, et al. Basaloid carcinoma of the lung. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53:263-265.
9. Foroulis CN, Iliadis KH, Mauroudis PM, et al. Basaloid carcinoma, a rare primary lung neoplasm: report of a case and review of the literature. *Lung Cancer*. 2002;35:335-338.
10. Kim DJ, Kim KD, Shin DH, et al. Basaloid carcinoma of the lung: a really dismal histologic variant? *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1833-1837.
11. Nagakawa H, Hiroshima K, Takiguchi Y, et al. Basaloid squamous-cell carcinoma of the lung in a young woman. *Int J Clin Oncol*. 2006;11:66-68.
12. Mai KT, Perkins DG, Veinot JP, et al. Basaloid carcinoma of the lung with bronchiolo-alveolar cell differentiation. A case report. *Tumori*. 1999;85:207-210.