

CASE REPORT

大細胞癌の特殊型である肺原発淡明細胞癌の1剖検例

金光禎寛<sup>1,2</sup>・江村正仁<sup>1</sup>・中村敬哉<sup>1</sup>・  
酒井茂樹<sup>1</sup>・杉尾裕美<sup>1</sup>・張 孝徳<sup>1</sup>

A Large Cell Variant of Clear Cell Carcinoma of the Lung,  
Proven by Autopsy

Yoshihiro Kanemitsu<sup>1,2</sup>; Masahito Emura<sup>1</sup>; Takaya Nakamura<sup>1</sup>;  
Shigeki Sakai<sup>1</sup>; Yumi Sugio<sup>1</sup>; Takanori Cho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital, Japan; <sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Clear cell carcinoma of the lung (CCCL) is a tumor predominantly consisting of clear cytoplasm. The incidence of CCCL is from 0.3 to 3.4 percent of all types of primary lung cancer. **Case.** A 66-year-old man was with hemodialysis for chronic renal failure presented with left hemiplegia and admitted to our hospital. Brain CT showed multiple masses and chest X-ray showed a mass in the apex of the left lung. Resection of the brain tumor was performed to improve his activities of daily living (ADL) and to make a diagnosis. Hematoxylin and eosin stain showed clear cytoplasm in the metastatic brain tumor cells with partial appearance of cluster of differentiation 10 (CD 10), which frequently develops with renal cancer immunohistochemically. We suspected brain metastasis of renal cell carcinoma from histological and immunohistochemical findings, although no mass was radiologically detected in the kidneys. The mass of the lung continued to enlarge in spite of interferon therapy, and as a result of the histologic study of the specimen obtained from CT-guided percutaneous biopsy, we regarded the tumor as CCCL. He died on the 102nd day. Autopsy revealed that the lung tumor was the largest of all the tumors, but no abnormalities were found in the kidneys. Pathologically the lung and metastatic tumors were mainly composed of cancer cells with clear cytoplasm and we diagnosed it as a large cell variant of CCCL without any signs of differentiation such as formation of cancer pearls, intercellular bridging or glandular configuration. **Conclusion.** We reported a large cell variant of CCCL, based on the autopsy-proven findings.

(JJLC. 2009;49:847-851)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Clear cell carcinoma, Immunohistochemical stain

Reprints: Yoshihiro Kanemitsu, Division of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital, 1-1-1 Abuno, Takatsuki, Osaka 569-1096, Japan.

Received October 6, 2008; accepted April 30, 2009.

**要旨** — **背景.** 肺原発淡明細胞癌は組織学的に明るい胞体を有する腫瘍細胞が多数を占める癌で、発生頻度は全肺癌に対して0.3~3.4%である。**症例.** 66歳、男性。慢性腎不全で維持透析中に左片麻痺が出現し、頭部CTで多発腫瘍、胸部単純X線写真で左肺尖腫瘍を認めた。左片麻痺で低下した activity of daily living の改善と診断の目的で脳腫瘍を摘出した。脳腫瘍は hematoxylin and eosin 染色で明るい胞体を有し、免疫組織化学的に腎癌で高率に発現する cluster of differentiation 10 (CD 10)

が一部発現していた。病理組織、免疫組織学的検討の結果から淡明細胞性腫瘍の病理組織像を呈する腎癌の脳転移と考えたが画像上腎腫瘍は明らかでなかった。interferon 治療を開始したが左肺尖腫瘍は増大し、CTガイド下経皮肺生検を行い組織学的に再検討したところ肺原発淡明細胞癌と考えた。第102病日に永眠され、剖検では肺腫瘍が肉眼的に最も大きく、腎腫瘍は認めなかった。肺腫瘍、遠隔転移病巣の病理組織像は、明るい胞体を伴った腫瘍細胞が大部分を占め、癌真珠、細胞間橋形成、腺

<sup>1</sup>京都市立病院呼吸器内科；<sup>2</sup>高槻赤十字病院呼吸器内科。  
別刷請求先：金光禎寛，高槻赤十字病院呼吸器内科，〒569-1096

高槻市阿武野1丁目1番1号。

受付日：2008年10月6日，採択日：2009年4月30日。

管構造形成などの分化傾向は認めず、大細胞癌の特殊型である肺原発淡明細胞癌と診断した。結論。我々は剖検所見から大細胞癌の特殊型である淡明細胞癌と診断した

1 剖検例を報告した。

索引用語——肺癌，淡明細胞癌，免疫組織化学染色

## 背景

肺原発淡明細胞癌は組織学的に明るい胞体を有する腫瘍細胞が多数を占める癌であり、1999年 World Health Organization (WHO) 分類<sup>1</sup>や2003年肺癌取扱い規約第6版<sup>2</sup>では扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌の特殊型に分類している。その発生頻度は全肺癌に対して0.3~3.4%である。<sup>3</sup>我々は生前に肺原発淡明細胞癌を疑い、剖検で確定診断した1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：66歳，男性。

既往歴：51歳胃潰瘍，60歳高血圧症，64歳狭心症，腎硬化症（透析導入）。

喫煙歴：65歳までタバコ20本/日×45年。

職業：自動車整備士。

家族歴：肺結核なし，悪性腫瘍なし。

現病歴：1年8ヶ月前から慢性腎不全のために近医にて透析中であり，数週間前から頭痛，左片麻痺が出現した。近医で施行された頭部CTで多発腫瘍影，胸部単純X線写真で左肺尖に腫瘍影を認めた。左片麻痺の増悪を認めて activity of daily living (ADL) の低下を来したた

め入院となった。

入院時現症：身長166cm，体重51kg。眼瞼結膜は軽度蒼白で，頭頸部に明らかなリンパ節は触知しなかった。聴診上，呼吸音は左肺尖部でやや減弱していたが，心音の異常は認めなかった。腹部に異常を示唆する所見は認めなかった。

神経学的所見では，徒手筋力テストで左上肢筋力5-，左下肢筋力4と筋力の低下と左 Babinski 反射の出現を認めた。

検査所見：hemoglobin 9.4 g/dl で軽度の貧血と，creatinine 4.64 mg/dl と腎機能障害が存在した。hepatitis B virus surface antigen，hepatitis C virus antibody はともに陰性で，入院後に測定した腫瘍マーカーは squamous cell cancer antigen (SCC) が 12.6 ng/ml と上昇していた。尿検査，尿細胞診は自尿がないため施行ができなかった。

画像所見：頭部造影MRIで右後頭葉に直径35mm (Figure 1A)，左前頭葉に各直径9mm，9mm，3mmの多発腫瘍を認め，胸部単純X線写真で左肺尖に直径40mmの辺縁不整な腫瘍を認めた (Figure 1B)。

## 入院後経過

左片麻痺により低下した ADL の改善と診断の目的で

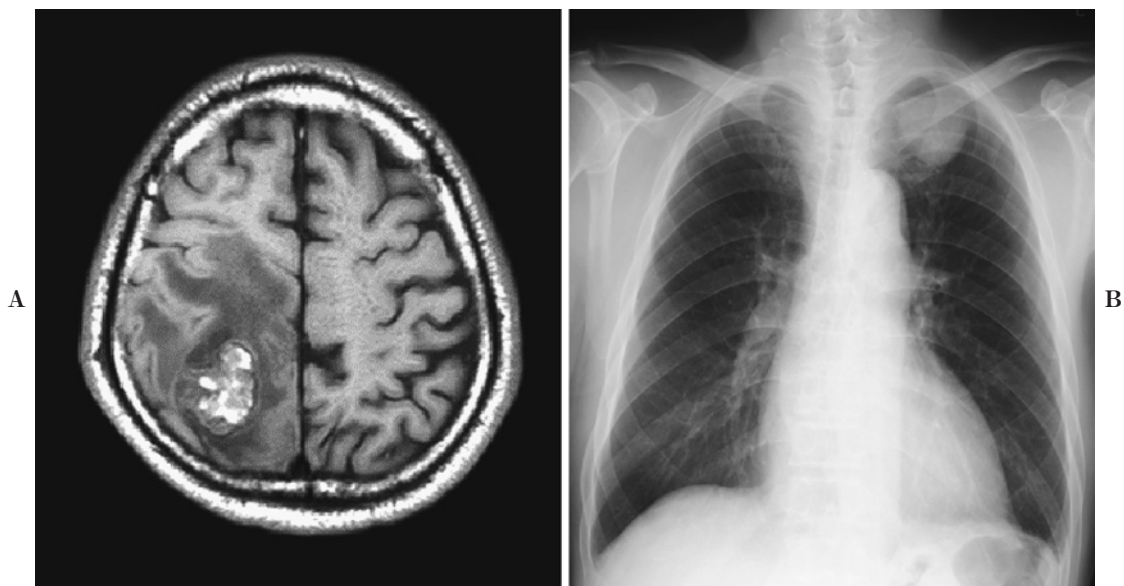
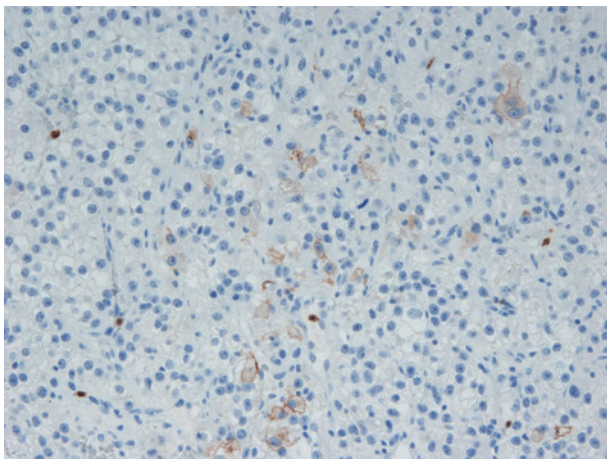


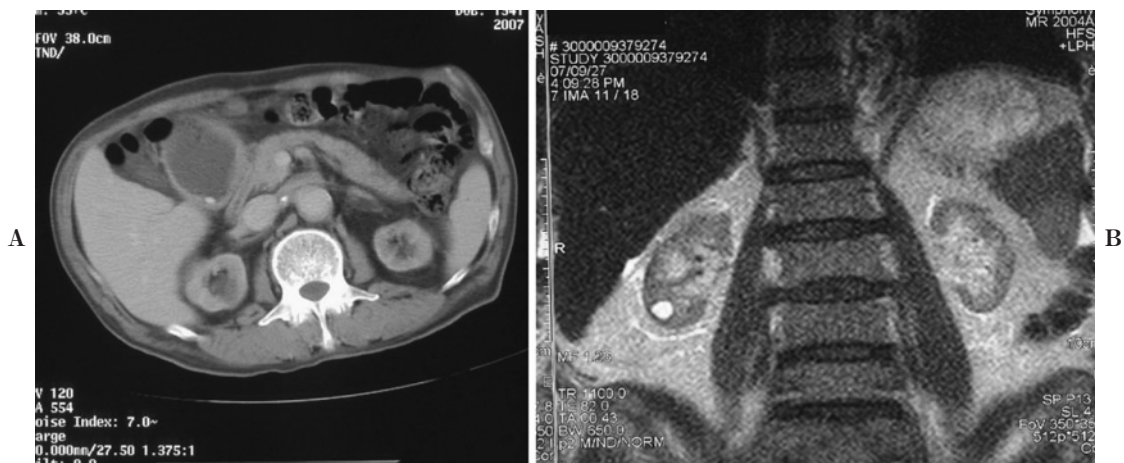
Figure 1. Brain CT (A) showed a mass in the right occipital lobe and chest X-ray film (B) showed a mass in the apex of the left lung.

入院第6病日に脳腫瘍を開頭して摘出した。肉眼所見では脳腫瘍は赤褐色で出血を伴い、断面では壊死を認めた。病理組織学的に hematoxylin and eosin (HE) 染色で腫瘍は血管性間質を伴って明るい胞体を持った細胞胞巣を形成していた。腫瘍細胞は periodic acid schiff (PAS) 染色陽性、PAS 消化試験陰性で、グリコーゲンを豊富に含有していた。また、免疫組織化学的に腎癌に高率で発現される cluster of differentiation (CD) 10 が一部に発現していた (Figure 2)。以上の病理組織学的、免疫組織化学的検討の結果から淡明細胞性腫瘍の病理組織像を呈する腎癌が原病と考えた。脳腫瘍を摘出したことにより左片麻痺は改善した。その後に行なった腹部骨盤 CT、腹部骨盤 MRI では肝臓などの腹部臓器に明らかな異常所見は認めず、腎は軽度の萎縮と嚢胞を認めるのみで明らかな



**Figure 2.** Immunohistological stains. The specimen of the brain tumor obtained from craniotomy. The tumor cells were partially immunoreactive for CD 10.

腫瘍は認めなかったが (Figure 3A, 3B)、萎縮腎のため腫瘍が明らかでないと考えた。第49病日から interferon (IFN) 療法を開始したが左肺尖の腫瘍は増大し、SCC が 184 ng/ml とさらに上昇した。腎腫瘍を画像上認めず、IFN 療法の効果がないという臨床経過から原発性肺癌の可能性を考えて、第75病日に左肺尖腫瘍に対して CT ガイド下経皮肺生検を施行して再検討を行った。病理組織像は HE 染色、PAS 染色とも転移性脳腫瘍から得た検体と同様の所見が得られた。免疫組織化学的に腫瘍を再検討した結果、cytokeratin (CK) 5/6, CK 7, 34 $\beta$ E12 が陽性、CD 10, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), melanoma-associated antigen (HMB 45) が陰性であり、肺原発淡明細胞癌と考えた。CT ガイド下経皮肺生検後から performance status が不良となり緩和医療に移行して第102病日に永眠し、ご遺族の承諾を得て剖検を施行した。左肺尖に直径約 50 mm 大の出血を伴った灰白色の腫瘍を認め (Figure 4)、左右肺に複数個の 10~30 mm の腫瘍が散在していた。肉眼的には左肺尖腫瘍が最も大きかった。遠隔転移は心、脳、肝、腹膜、胃、小腸、副腎、甲状腺に認めた。甲状腺は直径 2 mm の微小転移巣であり、腎腫瘍、唾液腺腫瘍は認めなかった。リンパ節転移は肺門、縦隔、大動脈周囲、胃周囲、腸間膜、後腹膜へ認めたが、甲状腺癌で多く認める頸部リンパ節への転移は認めなかった。<sup>3</sup> 肺腫瘍、遠隔転移病巣の病理組織像は肺生検組織と同様の組織像を呈し、HE 染色で明るい胞体を伴った PAS 染色陽性の細胞が大部分を占めていた (Figure 5A, 5B)。細胞間橋の形成、癌真珠、腺管構造の形成などの分化傾向は認めず、大細胞癌の特殊型である肺原発淡明細胞癌と診断した。



**Figure 3.** No mass was detected in the kidneys by abdominopelvic CT (A) or MRI (B).



考 察

淡明細胞癌は明るい胞体を有する腫瘍細胞が多数を占



Figure 4. The pathological specimen of the left lung obtained at autopsy contained spherical grey mass with areas of necrosis and hemorrhage.

めている癌であり、腎癌の病理組織で最もよく認めるが、肺、乳腺、卵巣、子宮、上顎、歯、脾、肝、唾液腺、甲状腺にも同様の淡明細胞からなる腫瘍の報告がある。

肺原発淡明細胞癌は1999年WHO分類や2003年肺癌取扱い規約第6版では扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌の特殊型に分類している。Katzensteinら<sup>4</sup>が検討した348例の肺癌のうち、明るい胞体を有する細胞の腫瘍性の増殖を105例に認めたが、そのうちの約7割の症例は明るい胞体を有する細胞の比率が20%以下で、明るい胞体を有する細胞の比率が50%を越える15例(腺癌4例、扁平上皮癌10例、大細胞癌1例)を淡明細胞癌と考えた。本例は、剖検組織の検討で明るい胞体を有する細胞の腫瘍性の増殖を全体で認め、原発巣と転移巣の広範囲な検索でも扁平上皮癌で見られる細胞間橋の形成や癌真珠、腺癌で見られる腺管構造の形成は認めず、大細胞癌の特殊型に合致する。

肺癌の各組織型に対する免疫学的な分類の文献的検討をまとめると、小細胞癌でTTF-1、扁平上皮癌でCK5/6、34βE12、腺癌でCK7、TTF-1、神経内分泌腫瘍でCD56の発現頻度が高い。<sup>5-8</sup> また、Rossiら<sup>9</sup>は大細胞癌を免

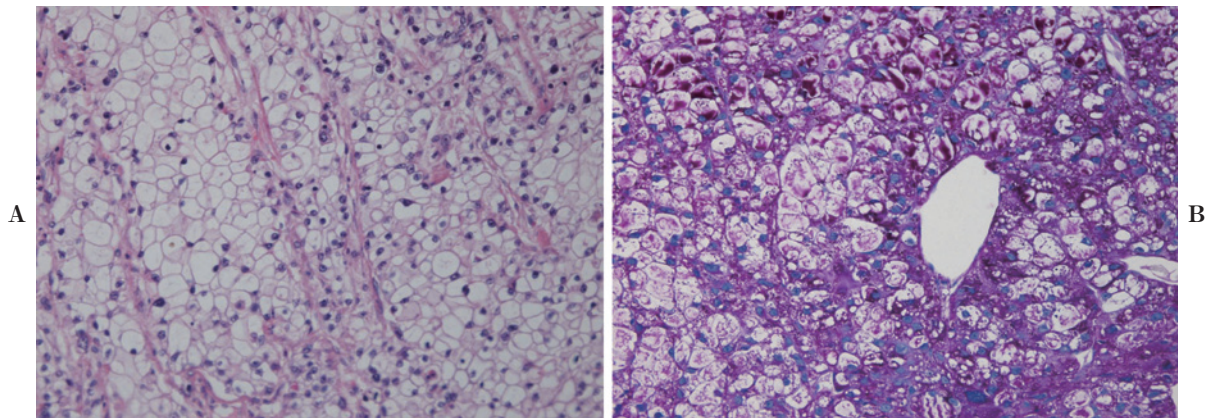


Figure 5. Hematoxylin and eosin stain (A) and PAS stain (B). The specimen of the left lung obtained by autopsy revealed cells with glycogen-rich cytoplasm.

Table 1. Differential Diagnosis of the Lung Tumors Predominantly Consisting of Clear Cytoplasm

	CCCL	CCTL	Acinic cell carcinoma	Renal cell carcinoma
Origin	Clara cell?	myogenic cell?	major salivary gland	tubular epithelial cell
Area	peripheral lung field	peripheral lung field	bronchial submucosa	various
Predilection lobe	none	none	right middle lobe	none
Color	gray	red-tan	tan-white	yellow
Hardness of the tumor	hard	hard	soft	hard
Necrosis	common	rare	rare	common
Metastasis	common	rare	rare	common
Mitosis	active	rare	rare	rare

CCCL: clear cell carcinoma of the lung, CCTL: clear cell tumor of the lung.

疫学的に腺癌 (CK 7, TTF-1 が陽性, または CK 7 のみ陽性) の性質を持つもの, 扁平上皮癌 (34βE12 のみ陽性) の性質を持つもの, 神経内分泌腫瘍 (CD 56 が陽性, 34βE12 が陰性) の性質を持つものに分類したが, これらに分類できない症例もあり, 本例では CK 7, 34βE12, CK 5/6 が陽性であり Rossi らが行った subclassification には当てはまらないが, 高分子量ケラチンである 34βE12, CK 5/6 を発現していることから扁平上皮系の性質を持つと考える。

肺原発淡明細胞癌と鑑別すべき主な疾患とその特徴を表にまとめた (Table 1).<sup>10,11</sup> 特に腎癌肺転移との鑑別が重要で, 本例のように鑑別が困難な場合がある。本例で得られた脳腫瘍の検体から腎原発淡明細胞癌と考えたのは, 淡明細胞性腫瘍の原発臓器として圧倒的に腎が多く, 脳転移, 肺転移を生じやすいことが挙がり, さらに CD 10 が一部に発現していたからである。しかし Bracken<sup>12</sup> は, 腎癌肺転移は原発巣が 10 cm 以上では 80% に認めたと 5 cm 以下であれば 8% と報告しており, 本例のように腹部画像所見で腎腫瘍を認めず肺に腫瘍を認める場合には肺原発の可能性を念頭に置くべきだと考えた。

## 結 論

本例の問題点は肺原発淡明細胞癌と腎癌との異同だが, 最終的には剖検所見で左肺尖に最も大きな腫瘍を認めたこと, 腎に腫瘍を認めなかったことから腎癌ではないと考えた。また甲状腺, 肝原発の淡明細胞癌も報告はあるが, 生前の画像所見, 剖検所見, 免疫組織化学的検索から甲状腺, 肝原発は考えにくく, 大細胞癌の特殊型に分類される肺原発淡明細胞癌と診断した。

謝辞: 本症例に対し, 京都市立病院病理科部長の浦田洋二先生に多大なご協力を頂きました。誌上にて深謝いたします。

本論文の要旨は第 71 回日本呼吸器学会近畿地方会 (平成

20 年 7 月 5 日: 神戸) において報告した。

## REFERENCES

1. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 1999.
2. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第 6 版. 東京: 金原出版; 2003.
3. Pomorski L, Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. *Neoplasma*. 1999;46:309-312.
4. Katzenstein AL, Prioleau PG, Askin FB. The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. *Cancer*. 1980;45:943-947.
5. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown AM. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinoma. *Appl Immunohistochem*. 1995; 3:99-107.
6. Johansson L. Histopathologic classification of lung cancer: Relevance of cytokeratin and TTF-1 immunophenotyping. *Ann Diagn Pathol*. 2004;8:259-267.
7. Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15:415-420.
8. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, Garcia O, Berjaud J, Dahan M, et al. Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology*. 2004;45:125-134.
9. Rossi G, Marchioni A, Milani M, Scotti R, Foroni M, Cesinaro A, et al. TTF-1, cytokeratin 7, 34βE12, and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol*. 2004; 122:884-893.
10. Yamamoto T, Yazawa T, Ogata T, Akaogi E, Mitsui K. Clear cell carcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *Lung Cancer*. 1993;10:101-106.
11. Gaffey MJ, Mills SE, Ritter JH. Clear cell tumors of the lower respiratory tract. *Semin Diagn Pathol*. 1997;14:222-232.
12. Bracken B, Jonsson K. How accurate is angiographic staging of renal carcinoma? *Urology*. 1979;14:96-99.