

The 34th Diagnostic Imaging Seminar

肺癌の病理

—肉眼像と組織構築の対比—

仁木利郎¹

Pathology of Lung Cancer —Comparison of Macroscopic View and Histologic Architecture—

Toshiro Niki¹

¹*Division of Integrative Pathology, Department of Pathology, Jichi Medical University, Japan.*

ABSTRACT — In the pathological diagnosis of lung cancer, macroscopic findings are as important as microscopic findings. The macroscopic view of tumors largely corresponds to their histologic architecture; it is also reflected in radiographic and other tumor images. In this article, the characteristics of various histologic types of lung cancer are reviewed, with emphasis on their histologic architectures. Neoplastic lesions and tumor-forming lesions that may be involved in the differential diagnosis of lung cancer were briefly reviewed.

(JLCC. 2010;50:63-70)

KEY WORDS — Lung cancer, Macroscopic view, Histologic typing, Pathology, Differential diagnosis

要旨 — 肺癌の病理診断において、肉眼所見は組織学的所見と同様に重要である。肉眼的特徴は、おおむね組織構築の特徴に対応しており、他方、肺癌の画像的特徴にも反映される。そこで本稿では、肺癌の各組織型の肉眼的、組織学的特徴について、組織構築に重点をおきつつ概説することにした。画像上肺癌と似るが鑑別を要するいくつかの腫瘍性病変、腫瘍形成性病変がある。このような腫瘍性病変、腫瘍形成性病変についても解説を加えてみた。

的、組織学的特徴について、組織構築に重点をおきつつ概説した。肺癌と鑑別を要するいくつかの腫瘍性病変、腫瘍形成性病変についても簡単な解説を加えた。

索引用語 — 肺癌, 肉眼像, 組織型, 病理, 鑑別診断

はじめに

肺癌の病理診断において、肉眼所見は組織学的所見と同様に重要な意味を持っている。肉眼的特徴はおおむね組織構築の特徴に対応しており、腫瘍の組織学的構築を理解することにより、その肉眼的特徴の理解も容易になる。他方、肺癌の肉眼的な特徴は、画像診断における特徴的な所見に反映されていると思われる。そこで本稿では、肺癌の各組織型の肉眼的、組織学的特徴について、組織構築に重点をおきつつ概説することにした。画像上肺癌と似るが鑑別を要するいくつかの腫瘍性病変、腫瘍形成性病変がある。このような腫瘍性病変、腫瘍形成性病変についても解説を加えてみた。

1. 扁平上皮癌 squamous cell carcinoma

肺門部発生の肺門型と末梢肺発生の末梢型がある。肺門型では、気管支腔内にポリープ状ないし結節状の隆起を形成する (Figure 1A)。進行すると気管支壁を越えて肺組織や気管支周囲のリンパ節に直接浸潤する。しばしば気管支内腔の狭窄あるいは閉塞をきたし、そのため末梢気管支の拡張、粘液栓や閉塞性肺炎、無気肺などの二次性変化を合併する (Figure 1B)。腫瘍の断面は灰白色から黄白色、充実性で壊死を高頻度に伴う。空洞形成もしばしば認められる。末梢型では、充実性の腫瘍を形成し、しばしば胸膜陥入や中心瘢痕の形成を伴うため、肉眼像としては低分化腺癌に似ることがある (Figure 2A)。周辺にしばしば線維化や気腫性変化を伴う。扁平上皮癌が間質性肺炎に合併する場合、線維化部と正常部の境界に

¹自治医科大学病理学講座統合病理学部門。

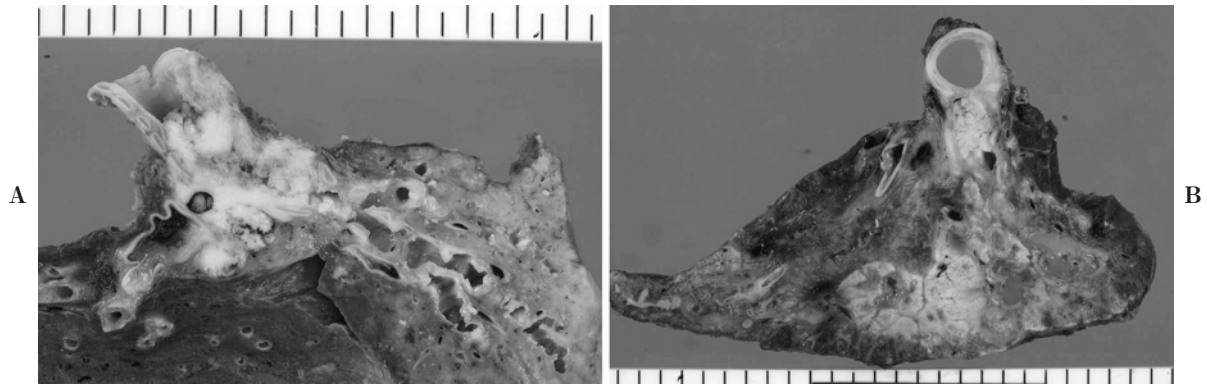


Figure 1. Macroscopic view of central-type squamous cell carcinoma. **(A)** A polypoid tumor protrudes into the bronchial lumen. Invasion into the bronchial wall and lung tissue is also present. **(B)** Another case of central-type squamous cell carcinoma obstructing the proximal bronchus. Extensive lipid pneumonia is seen.

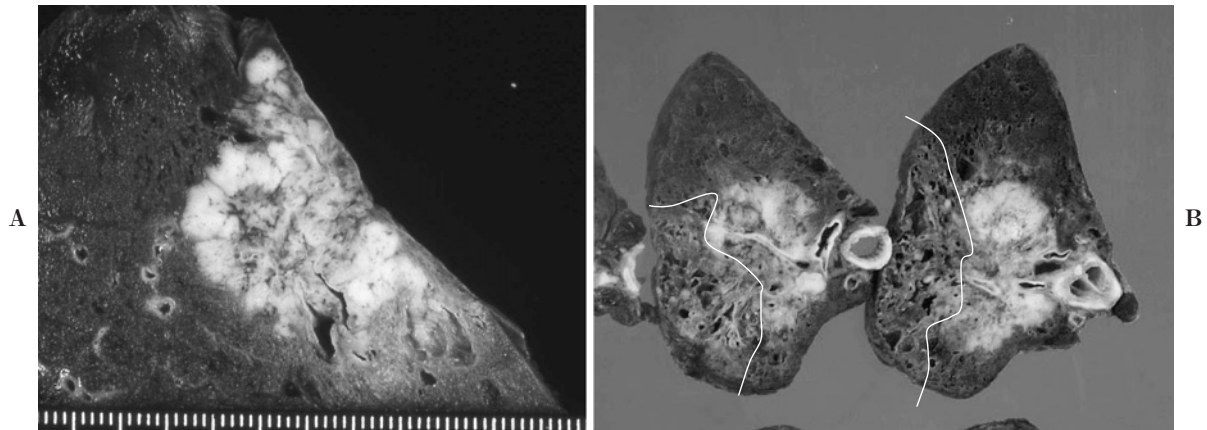


Figure 2. Macroscopic view of peripheral-type squamous cell carcinoma. **(A)** Peripheral-type squamous cell carcinoma with central scar formation. This case macroscopically mimics peripheral adenocarcinoma. **(B)** Squamous cell carcinoma in association with lung fibrosis. The area involved by fibrosis is indicated by the white line.

認められることが多い (Figure 2B).¹

組織学的には、定義上、角化と細胞間橋の形成を示す癌とされるが、皮膚や頭頸部の扁平上皮癌に比べ、これらの所見は比較的軽度のことが多い。層状あるいは胞巣状に破壊・浸潤性に増殖し (Figure 3A)、表層部あるいは胞巣中心部で角化傾向を認める。腫瘍辺縁部では、しばしば肺胞を充填するように増殖する (Figure 3B)。ときにII型肺胞上皮が腫瘍内に取り込まれ、あたかも癌細胞が腺腔形成を示しているようにみえるため、注意を要する。従来、角化の程度により高分化、中分化、低分化に分類されてきたが、現在のWHO分類では明記されていない。腺癌に比べ、扁平上皮癌では線維性間質の量は少ないが、胞巣間に線維性間質や炎症細胞浸潤の目立つ症例もある。早期の肺門型病変では、血管性の間質を軸とした乳頭状増殖 (Figure 4A)、上皮内進展、気管支腺内への侵襲像をみる。周辺の気管支上皮に扁平上皮化生、

異形成をしばしば認める。末梢型では、肺門型に比べ角化傾向は軽度で部分的に粘液産生を伴うこともあるが (Figure 4B)、扁平上皮癌であることに矛盾しない。明らかな角化と腺腔形成が一定の領域を占めない限り、腺扁平上皮癌としてはならない。中心部に腺癌のような線維性癍痕をしばしば認める。破壊・浸潤性に増殖するが、周辺部では背景に線維化や気腫性変化をみる。腫瘍辺縁部では、しばしば肺胞上皮置換性に進展する像を認める。

2. 腺癌 adenocarcinoma

末梢肺に発生する。肺門部発生は少数である。腺癌の肉眼像は組織上の多様性を反映して多彩である (Figure 5)。高分化型では中心癍痕の形成 (Figure 5A) や胸膜陥入を伴う。周辺部では境界のやや不明瞭な淡い肉眼像を呈する。低分化型では境界明瞭な充実性腫瘤を形成、周囲肺組織に対し圧排性に増殖する (Figure 5B)。同一腫瘍

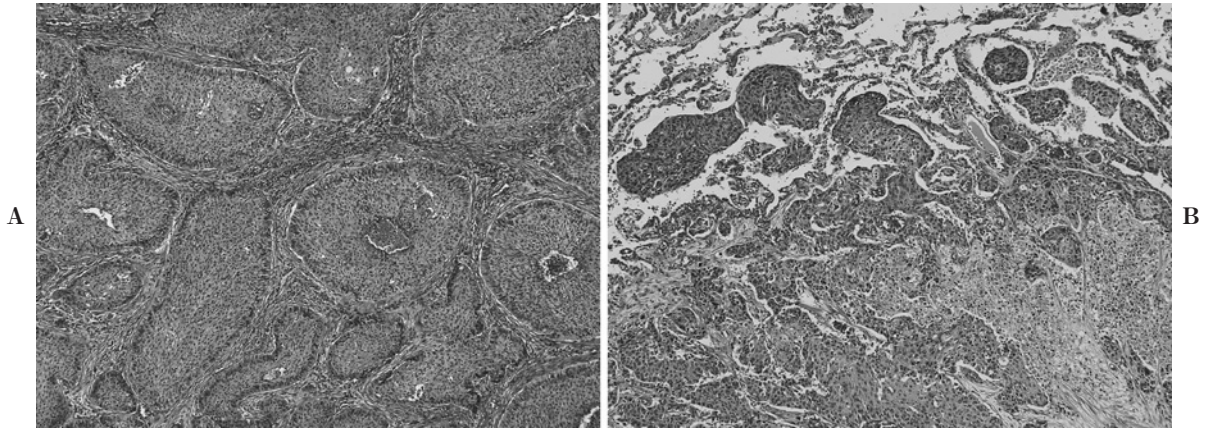


Figure 3. Histology of squamous cell carcinoma. (A) Solid nests of carcinoma cells grow in an invasive manner. (B) In the marginal area of the tumor, cancer cells extend into adjacent lung tissues by filling the alveolar spaces.

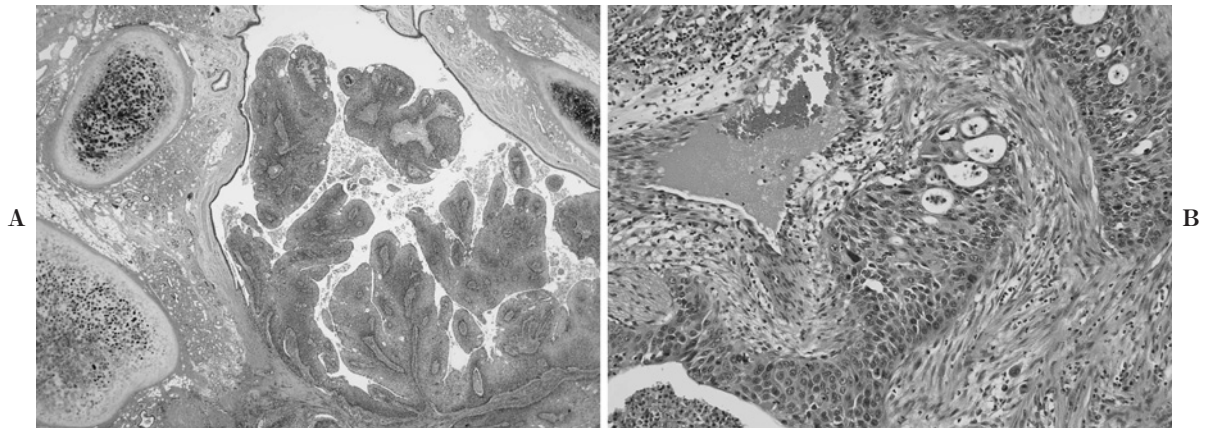


Figure 4. Histology of squamous cell carcinoma. (A) In the early stage, some central-type squamous cell carcinomas form papillary structures with a central vascular core. (B) In some peripheral-type squamous cell carcinomas, gland-like structures may be focally observed with mucin production.

内でも多様性があり，しばしば中心部では低分化型，辺縁部では高分化型からなり，「目玉焼き」様の断面を呈することもある (Figure 5C)．粘液産生の強いものでは，粘調な断面を呈する (Figure 5D)．

組織像は多彩であり，かつ同一腫瘍内でも多様な像をとることが多い．このような多様性が腺癌の組織亜型分類を困難なものにしている．現在の WHO 分類では，気管支肺胞上皮癌 bronchioloalveolar carcinoma (Figure 6A)，乳頭型腺癌 papillary adenocarcinoma (Figure 6B)，腺房型腺癌 acinar adenocarcinoma (Figure 6C)，粘液産生性充実型腺癌 solid adenocarcinoma with mucin (Figure 6D) とこれらの混合からなる混合型 adenocarcinoma with mixed subtype に亜分類され，混合型の頻度が最も高い．気管支肺胞上皮癌は，さらに粘液非産生性，粘液産生性，その混合型ないし不確定型の 3 型に分けられる．従来，乳頭ないし腺房構造を指標にして高分化，中分化，

低分化に分類されてきたが，扁平上皮癌と同様，現在の WHO 分類では分化度について明記されていない．腺癌は，扁平上皮癌に比べ細胞増殖は緩徐であるが，小型でもしばしばリンパ節転移を伴い予後の予測が難しい．最大径 2 cm 以下の小型腺癌は，野口分類により type A から type F までの 6 型に分類されている.² type A，type B は気管支肺胞上皮癌，type C は気管支肺胞上皮癌と他の型の混合型，type D，type E，type F はそれぞれ低分化腺癌 (= 粘液産生性充実型腺癌)，腺房型腺癌，乳頭型腺癌にほぼ対応する．小型腺癌では，type C の頻度が高い．type A において癌細胞は肺胞上皮置換性に増殖している．type B では type A の所見に加え，肺胞隔壁の肥厚，肺胞の虚脱線維化を伴うが，type A と同様，間質浸潤はない．type A，type B とともに，肉眼的には淡く境界のやや不明瞭な病変として認められる．type C では，辺縁部の癌細胞は肺胞上皮置換性に増殖しているが，中

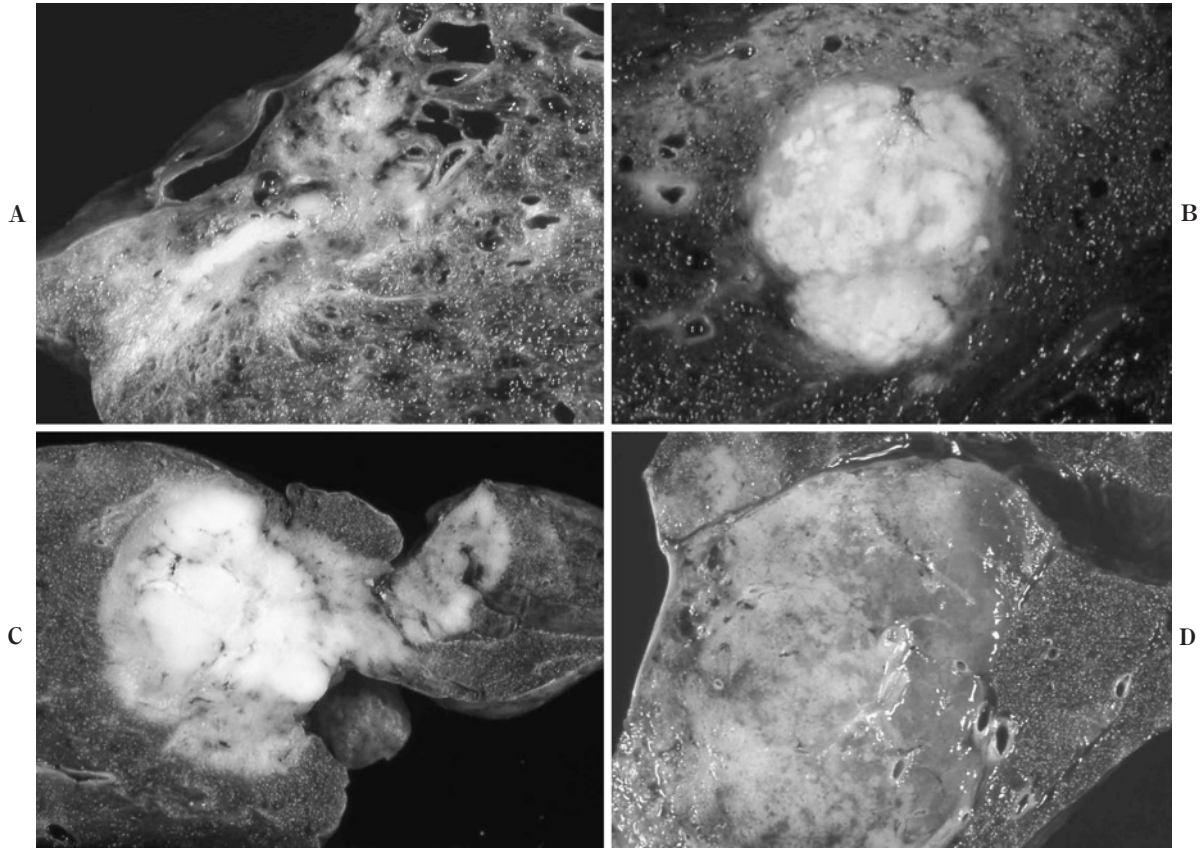


Figure 5. Macroscopic view of adenocarcinomas. (A) Well-differentiated adenocarcinoma showing a characteristic ill-defined lesion with central scar formation. (B) Poorly-differentiated adenocarcinoma forming a solid mass with margins appearing to push into normal surrounding tissue. (C) Intratumoral heterogeneity resulting in a tumor-in-tumor appearance. The peripheral area typically consists of a well-differentiated component, while the central solid area consists of less differentiated tumor cells. (D) Glistening mucinous appearance of a tumor with abundant mucin production.

心部では線維芽細胞の増殖，弾性線維の破壊などを伴い浸潤性に増殖する (Figure 7)。そのため辺縁部では淡く中心部では充実性の肉眼像を呈する。type D, type E, type F では，癌細胞は肺泡充填性あるいは肺泡構造を破壊するように増殖しており，充実性の肉眼像を呈する。

3. 大細胞癌 large cell carcinoma

多くは末梢肺に発生するが，中枢の太い気管支内にポリープ状の腫瘍を形成することもある。周囲組織に対し圧排性に増殖し，しばしば大型の境界明瞭な腫瘍を形成する。

組織学的には，腺癌，扁平上皮癌，小細胞癌のいずれの特徴をも有していない癌とされる。除外診断的あるいは waste basket 的な診断である。従来の分類では，細胞接着性に乏しく炎症細胞浸潤，巨細胞の出現を伴うものを巨細胞癌として大細胞癌に含めていた。しかし現在の WHO 分類では，「多形，肉腫様あるいは肉腫成分を含む

癌」という項目が新設され，巨細胞癌 giant cell carcinoma, 紡錘細胞癌 spindle cell carcinoma, 多形癌 pleomorphic carcinoma が含まれることとなった。

4. 小細胞癌 small cell carcinoma

肺門部発生の肺門型と末梢肺発生の末梢型がある。肺門型では，浸潤性が強く気管支の上皮下に沿って広範な浸潤を示す。脈管侵襲性も強く，早期から肺門，縦隔リンパ節に転移し大きな腫瘍を形成する。末梢型では境界明瞭な充実性腫瘍を形成する。空洞形成は目立たない。肺門型に比べてリンパ節転移の頻度はやや低い。組織学的には，肺門型，末梢型ともに核細胞質比の高い腫瘍細胞のびまん性増殖からなる。ロゼットの形成をときに認める。核クロマチンは繊細で核小体は不明瞭である。核分裂像，アポトーシスを通常多数認める。脈管侵襲性に富む。従来の分類では，燕麦細胞型 oat cell type と中間細胞型 intermediate cell type に分類されていたが，現在で

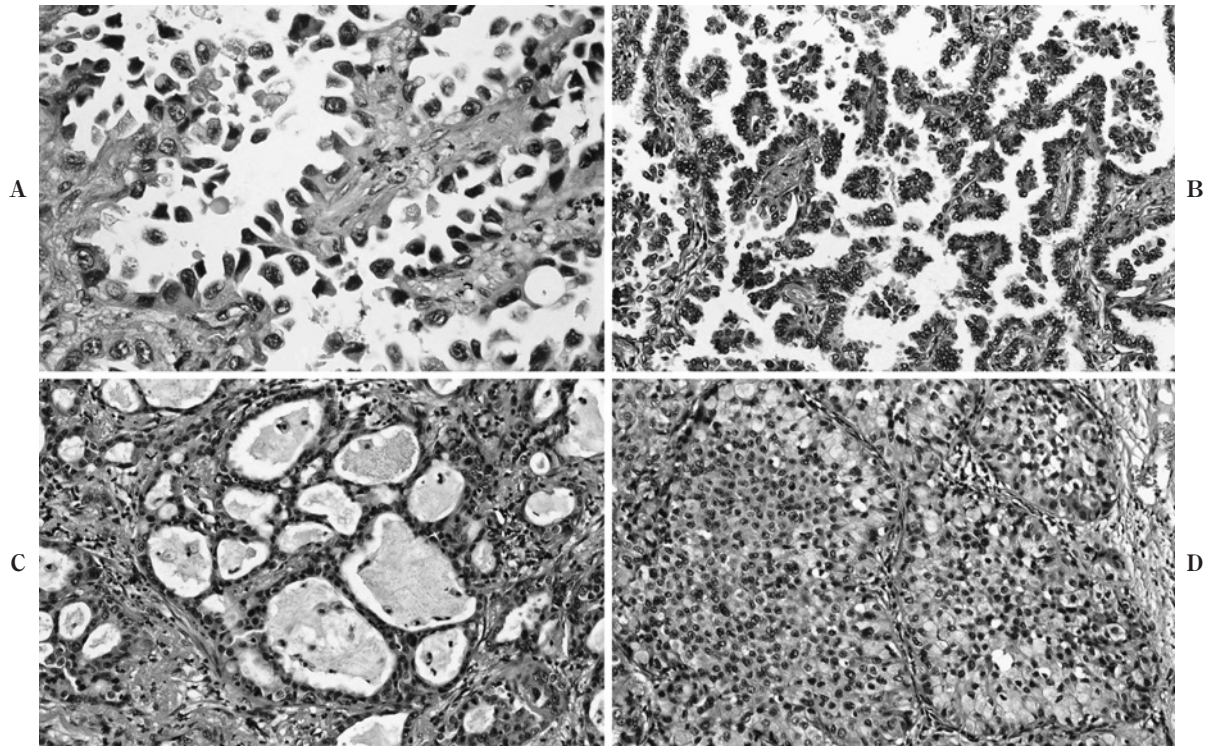


Figure 6. Histology of adenocarcinoma. (A) Bronchioloalveolar carcinoma. (B) Papillary adenocarcinoma. (C) Acinar adenocarcinoma. (D) Solid adenocarcinoma with mucin.

は、一括して小細胞癌 small cell carcinoma とする。同一病変内に扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌などの成分を合併することがあり、混合型 combined type とされる。免疫染色にて、CD56 (N-CAM, neural cell adhesion molecule), chromogranin A, synaptophysin などの神経内分泌マーカーが種々の頻度で陽性となる。

5. その他の腫瘍、腫瘍様病変

以上4大組織型のほか、頻度は低いがさまざまな低悪性度腫瘍、腫瘍様病変がある。また感染、炎症により腫瘍、結節が形成され、腫瘍との鑑別を要する場合がある。

カルチノイド腫瘍 carcinoid tumor

神経内分泌的性格を有する低悪性度腫瘍。肺門部に発生し気管支内にポリープ状に発育する場合と肺内に境界明瞭な腫瘤を形成する場合がある。後者でも気管支に接していることが多い。腫瘍細胞の大きさは比較的均一で核クロマチンは“ごま塩”，“salt-and-pepper”などと形容される。鳥状、索状、リボン状に増殖し、毛細血管からなる細い間質によって区画される。免疫染色にて、CD56 (N-CAM), chromogranin A, synaptophysin などの神経内分泌マーカーが陽性となる。

腺様嚢胞癌 adenoid cystic carcinoma

気管支腺由来の腫瘍。気管ないし肺門部の気管支から

発生する。増殖は緩徐で遠隔転移は稀であるが、しばしば気管支に沿って増殖し (Figure 8A), 完全切除が困難な場合もある。組織学的には、筋上皮あるいは導管上皮に分化する細胞が篩状構造をとりつつ増殖する (Figure 8B)。ときに異型度を増して充実性に増殖する場合があり、中分化型の腺房腺癌との鑑別を要する。

粘表皮癌 mucoepidermoid carcinoma

気管支腺由来の腫瘍。主に主気管支から区域気管支に発生する。気管支腔内に表面平滑なポリープを形成することが多い。角化細胞、中間細胞、粘液細胞が種々の割合で混在する。中間細胞とは、角化細胞、粘液細胞のいずれにも分化していない類円形ないし多角形の細胞をさす。腫瘍細胞は一般の癌細胞に比べ通常異型は目立たないが、異型の強いものも報告されており、low-grade と high-grade に分類されている。

MALT リンパ腫 MALT lymphoma

低悪性度のB細胞性リンパ腫。肺の mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) の性格を有している。中年から高齢者にみられ、末梢肺に単発性ないし多発性の結節あるいは浸潤巣として認められる (Figure 9A, 9B)。両側の肺に浸潤性病変を形成することもある。組織学的には、小型から中型のリンパ球の浸潤からなる。種々の割合で形質細胞を交える。上皮内へのリンパ球浸

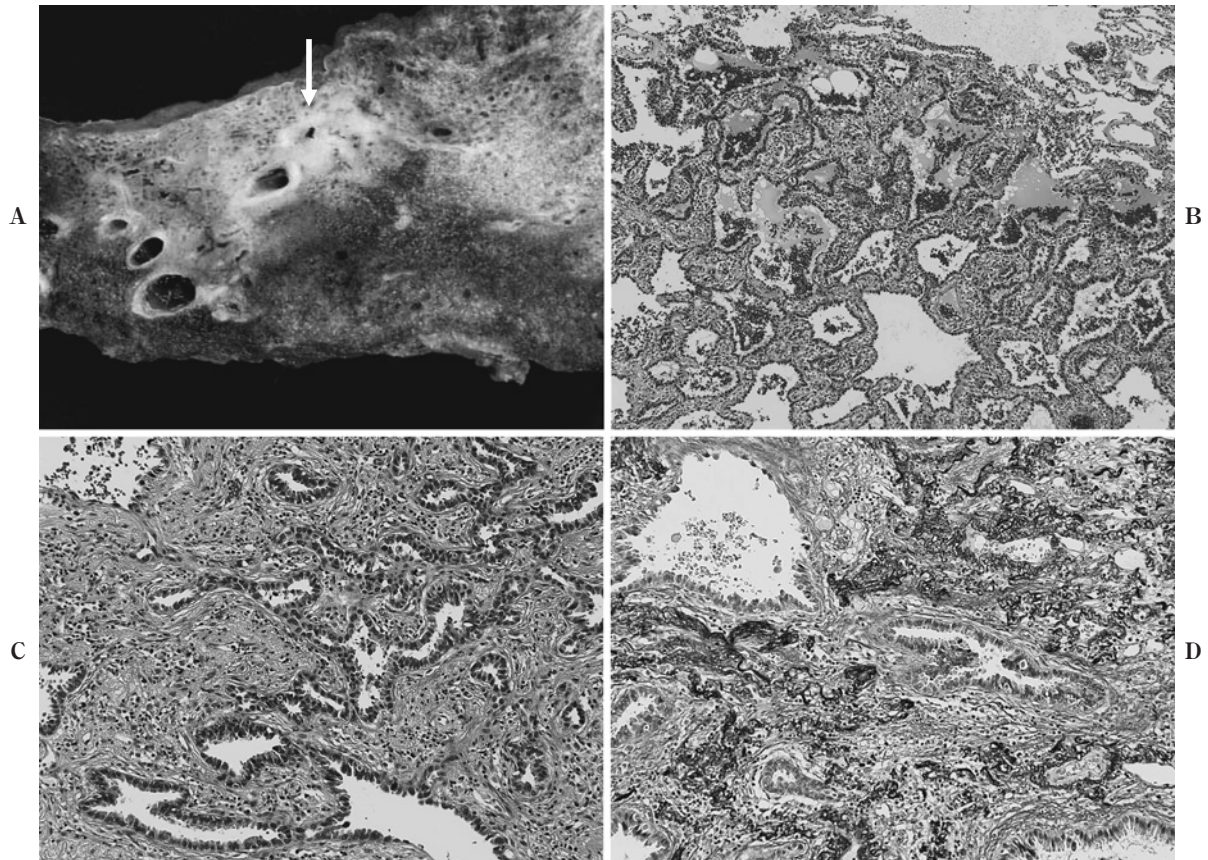


Figure 7. An example of type C adenocarcinoma. (A) Macroscopic view showing a focus of central scar formation (arrow). (B) Histology of tumor cells showing a lepidic growth pattern. (C) In the central area of the tumor, an invasive growth of tumor cells is observed (H&E staining). (D) The same case as shown in (C) (Elastica van Gieson staining).

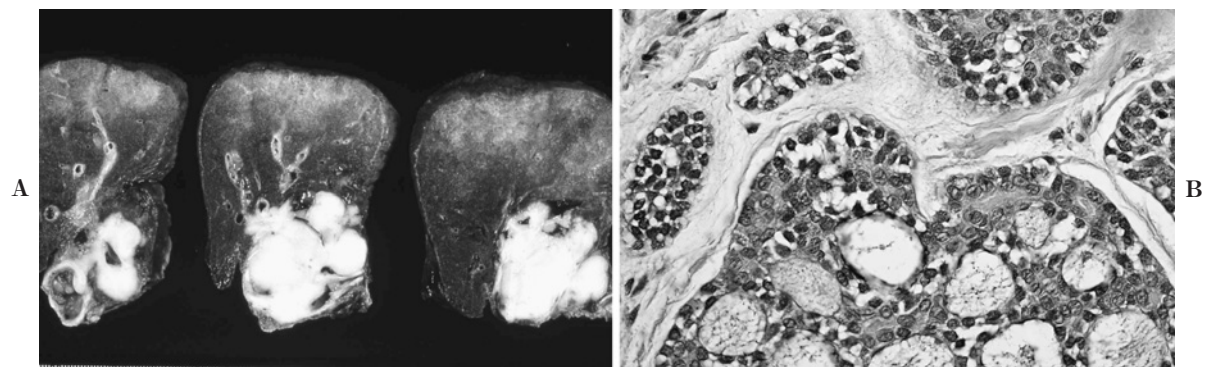


Figure 8. Adenoid cystic carcinoma. (A) Macroscopic view of a tumor showing a solid tumor with a tendency to grow along bronchial walls. (B) Microscopically, the tumor cells grow in a typical cribriform pattern.

潤は、lymphoepithelial lesion (LEL) と呼ばれる (Figure 9C, 9D).

過誤腫 hamartoma

末梢肺に境界明瞭な腫瘍を形成する。剖面では白色ないし灰白色で分葉状を呈することが多い。一般には成熟した軟骨とスリット状の上皮から構成されている。軟骨

のほか、線維組織、脂肪、平滑筋などを交えている。脂肪の存在は画像診断上有用とされる。軟骨組織を欠いたり、軟骨が未熟な場合などがある。

硬化性血管腫 sclerosing hemangioma

中年女性に多い。「血管腫」ではなく、上皮性腫瘍である。腫瘍細胞は thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽

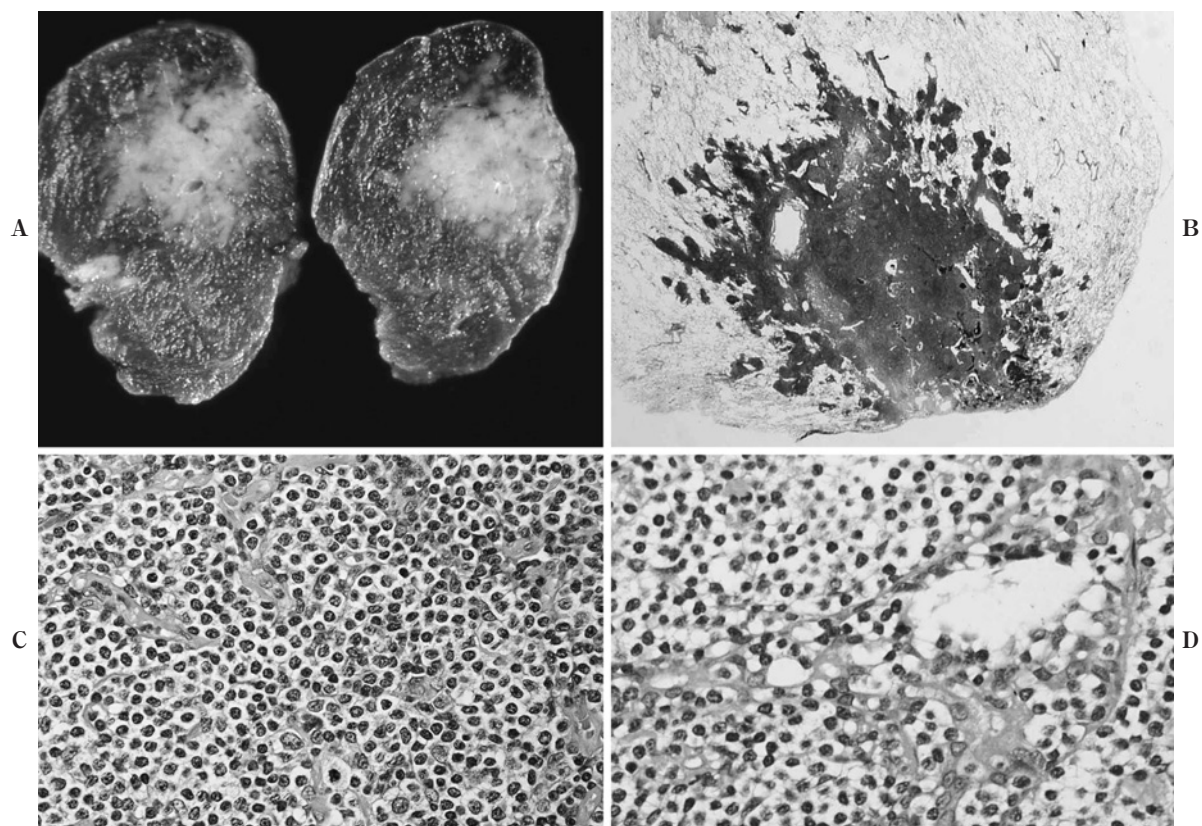


Figure 9. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. (A) Macroscopic view of a tumor showing an ill-defined grayish lesion. (B) Low-power view of a tumor. The tumor cells show infiltration into surrounding lung tissue while forming small nodular lesions. (C) High-power view of a tumor. The tumor cells consist of small to medium-sized atypical lymphocytes. (D) Lymphoepithelial lesion (LEL). The tumor cells grow admixed with bronchiolar epithelial cells.

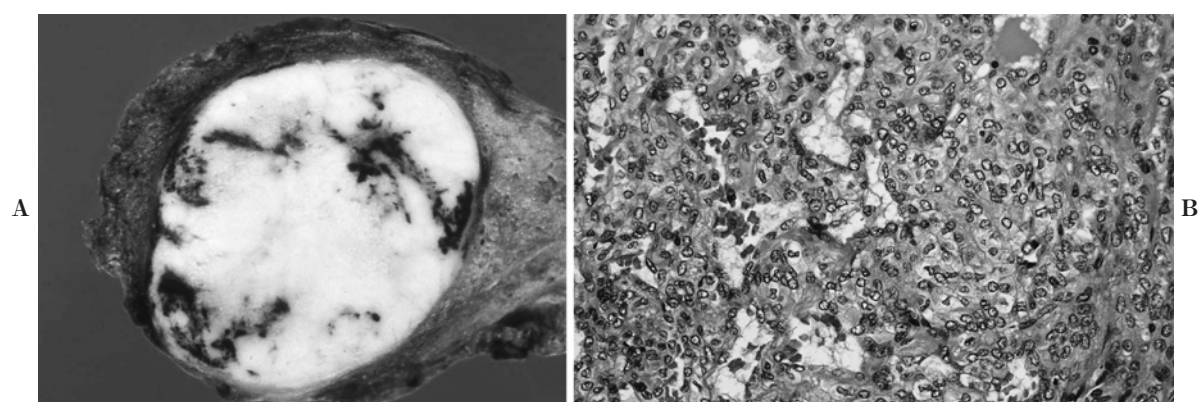


Figure 10. Sclerosing hemangioma. (A) Macroscopic view of a tumor showing a well-defined solid growth pattern with areas of hemorrhage. (B) Microscopically, the tumor cells grow in a solid pattern in this case.

性であり、肺胞上皮由来と考えられる。末梢肺に境界明瞭な腫瘍を形成する。癌に比べ硬く、断面は黄白色で出血を伴う (Figure 10A)。組織学的には、充実性、乳頭状、硬化性などさまざまなパターンをとりうる (Figure 10B)。肉眼像に特徴があり、慣れると肉眼像からほぼ診

断可能である。迅速診断のときには、組織像だけにとよると癌と混同する危険性がある。一般には良性であるが、リンパ節転移例も報告されている。

炎症性偽腫瘍 inflammatory pseudotumor

肺内に比較的境界明瞭な白色腫瘍を形成する。気管内

にポリープ状に増殖することもある。組織学的には、リンパ球、形質細胞などからなる炎症細胞と線維芽細胞が種々の割合で混在している。炎症性・反応性病変の場合と遺伝子異常を伴い浸潤性を示すなど腫瘍性病変と考えられる場合などがあり、必ずしも均一な疾患単位とはいえない。最近では inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) と呼称されることが多い。

結核腫 tuberculoma

結核症により肺内に形成される腫瘍性病変。内部にチーズ様の乾酪壊死を伴う。壊死性の癌との鑑別が問題となるが、肉眼的には鑑別困難なことも多い。組織学的には、壊死組織の周辺にリンパ球、組織球、ランゲハンズ型巨細胞を認める。

真菌症 mycosis

クリプトコッカスによる肉芽腫が腫瘤を形成する場合がある。乾酪壊死をときに伴う。Grocott, PAS 染色によ

り、組織球、多核巨細胞内に酵母様の菌体を証明できる。厚い粘液性の莢膜を有しており、mucicarmin, alcian blue 染色で陽性となる。

まとめ

肺癌の各組織型の肉眼的、組織学的特徴について概説した。画像診断での所見がどのような病理組織学的所見に対応しているのか、理解の一助となれば幸いである。

REFERENCES

1. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, et al. Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int.* 1995;45:925-932.
2. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer.* 1995;75:2844-2852.