

CASE REPORT

小細胞肺癌との鑑別を要した肺腺様嚢胞癌の1切除例

宮本竜弥¹・三村剛史¹・鍵本篤志¹・中島千佳¹・
在津潤一²・倉岡和矢²・三登峰代³・北原良洋³・
中野喜久雄³・遠藤由香利⁴・山下芳典¹

A Case of Resected Pulmonary Adenoid Cystic Carcinoma Requiring a Differential Diagnosis from Small-cell Lung Carcinoma

Tatsuya Miyamoto¹; Takeshi Mimura¹; Atsushi Kagimoto¹; Chika Nakashima¹;
Junichi Zaitsumi²; Kazuya Kuraoka²; Mineyo Mito³; Yoshihiro Kitahara³;
Kikuo Nakano³; Yukari Endo⁴; Yoshinori Yamashita¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Diagnostic Pathology, ³Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Japan; ⁴Department of Pathology, Tottori University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary adenoid cystic carcinoma (PACC) is a rare tumor and may be differentially diagnosed as small-cell lung carcinoma (SCLC). We herein report a case of resected PACC that was differentially diagnosed as SCLC. **Case.** We encountered a 62-year-old non-smoking woman in whom a small nodule on the lower left lobe of the lung was revealed during chest X-ray. Chest computed tomography revealed that a 20-mm diameter nodule had developed in the anterior basal segment of the lung. The tumor was diagnosed as SCLC using a transbronchial biopsy (cT1bN0M0, stage IA2). The patient underwent left lower lobectomy in the department of the hospital. Although a pathological examination revealed that the resected tumor had morphological characteristics similar to SCLC, the results of immunohistochemical staining led to a final diagnosis of differentiated PACC. **Conclusion.** Although PACC may be differentially diagnosed as SCLC, these cancers require different treatments. If SCLC is clinically unlikely, it is necessary to perform immunohistochemical staining and make a sufficient differentiation from other tumors, such as PACC.

(JLCC. 2021;61:189-194)

KEY WORDS — Pulmonary adenoid cystic carcinoma, Small-cell lung carcinoma, Differential diagnosis, Immunohistochemical staining

Corresponding author: Takeshi Mimura.
Received December 9, 2020; accepted February 8, 2021.

要旨 — **背景.** 肺原発の腺様嚢胞癌は稀な腫瘍であり、小細胞肺癌との鑑別を要することがある。今回、小細胞肺癌との鑑別を要した肺腺様嚢胞癌の1例を経験したので報告する。**症例.** 62歳、女性。検診で左下肺野に結節影を指摘。胸部CTで左肺下葉に20mm大の充実性結節影を認め、気管支鏡下肺生検で小細胞肺癌と診断された(cT1bN0M0, cStage IA2)。末梢病変で非喫煙者の小細胞肺癌であったが、集学的治療が必要と判断し手術の方針となった。胸腔鏡下左肺下葉切除術+リンパ節郭清を施

行し、病理診断において形態上は小細胞肺癌と診断された。しかし、一部に腺様嚢胞癌の混在も疑われたため、免疫組織化学染色を追加した結果、肺腺様嚢胞癌と最終病理診断された。**結論.** 肺腺様嚢胞癌は小細胞肺癌と形態学的に類似することもあるが、両者の治療法は全く異なる。臨床的には小細胞肺癌が考えにくい場合は、免疫組織化学染色を追加し、鑑別を十分に行う必要があると考えられた。

索引用語 — 肺腺様嚢胞癌, 小細胞肺癌, 鑑別診断, 免

国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター¹呼吸器外科,
²病理診断科, ³呼吸器内科; ⁴鳥取大学医学部附属病院病理部。

論文責任者: 三村剛史。
受付日: 2020年12月9日, 採択日: 2021年2月8日。

疫組織化学染色

背景

肺腺様嚢胞癌は原発性肺癌全体の0.04~0.2%と非常に稀な疾患であり,¹鑑別すべき組織型の一つに小細胞肺癌がある。²今回、当初術前の気管支鏡下肺生検では小細胞肺癌と診断されたが、最終病理診断で肺腺様嚢胞癌と診断された1切除例を経験したので報告する。

症例

症例：62歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：咳喘息，脂質異常症。

喫煙歴：なし。

現病歴：検診の胸部単純X線で左下肺野に結節影を指摘され，当院紹介となった。気管支鏡下肺生検で小細胞肺癌と診断されたが，精査にてリンパ節転移や遠隔転移は認められず(cT1bN0M0，cStage IA2)，集学的治療が必要と判断し手術の方針となった。

現症：身長159.0 cm，体重52.2 kg，PS 0。

血液検査所見：特記事項なし。

腫瘍マーカー：CEA 1.6 ng/ml，SCC 0.9 ng/ml，CYFRA \leq 1.0 ng/ml，NSE 13.3 ng/ml，ProGRP 42.9 pg/mlとすべて基準値内であった。

呼吸機能検査：VC 3.02 l，%VC 122%，FEV_{1.0} 2.31 l，

FEV_{1.0} 76%。

胸部X線所見：左下肺野に辺縁明瞭な20 mm大の結節影が認められた。

胸部CT所見：左肺下葉S⁸に20 mm大の充実性結節が認められた(Figure 1)。肺門・縦隔リンパ節腫大は認

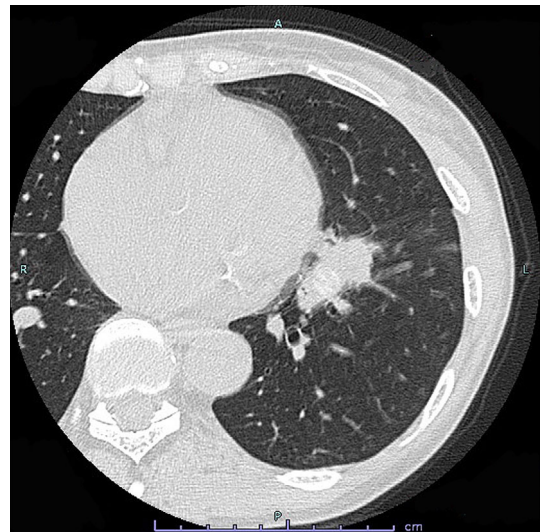


Figure 1. Computed tomography scan showing a solid nodule (20 mm) in the anterior segment (S⁸) of the left lower lobe.

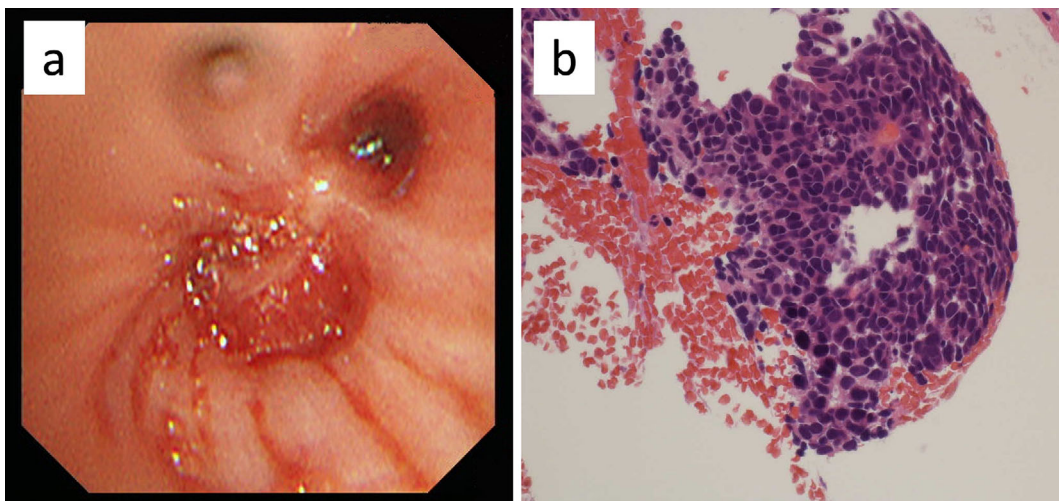


Figure 2. Image showing bronchoscopy findings. A nodular ridge-shaped tumor that obstructs the segmental bronchus (B^{8b}) of the left lower lobe is visualized (a). A histopathological examination of a bronchoscopic lung biopsy specimen showing tumor cells with a high nuclear-to-cytoplasm ratio and nuclear molding (b).

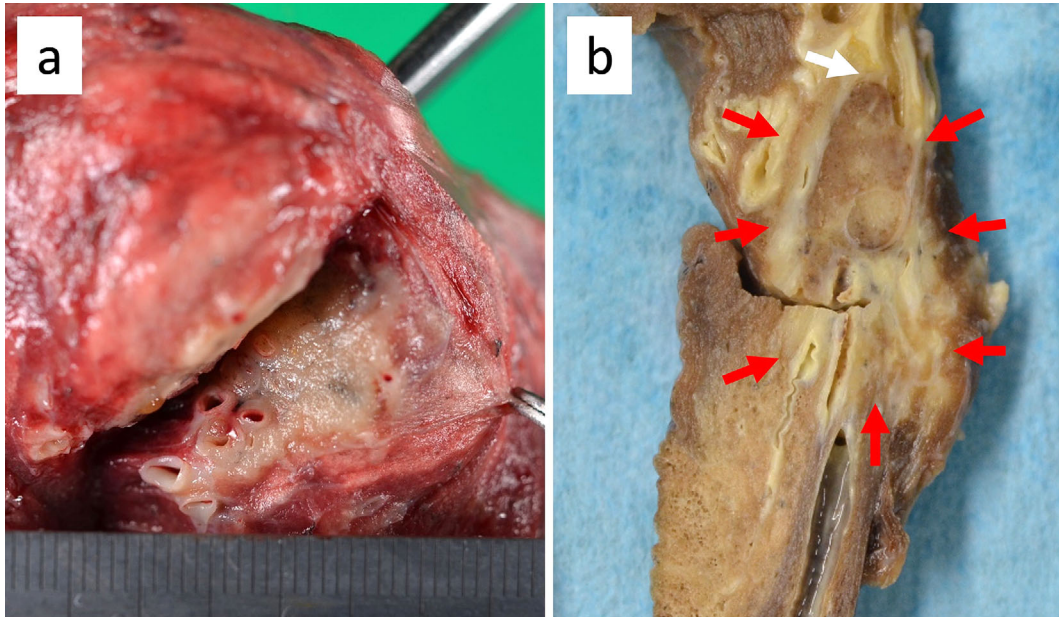


Figure 3. Cut surface of the excised specimen showing a solid nodule with unclear boundaries (a). Gross appearance of a formalin-fixed specimen showing a tumor measuring 18 mm (red arrows) obstructing the subsegmental bronchus (white arrow) (b).

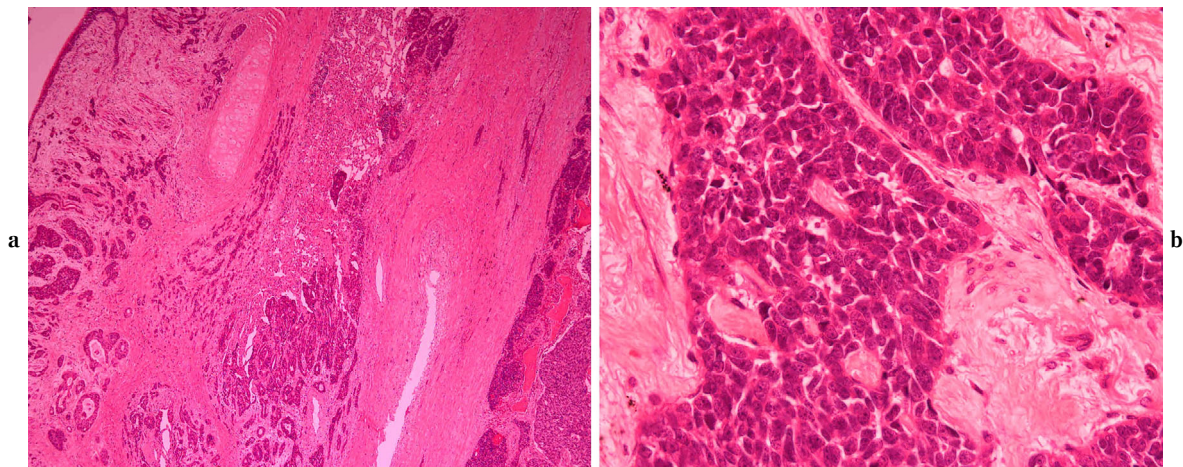


Figure 4. A histopathological examination of a specimen showing a tumor extending from the bronchial mucosa with cartilage to the lung parenchyma (a). Solid growth of atypical cells with a high nuclear-to-cytoplasm ratio is observed, and small cribriform glands filled with hyalinized matrix are present partially in a cancer cell nest (b).

められなかった。

PET-CT 所見：左肺下葉 S⁸ の結節に一致して SUV max : 4.92 の FDG 集積が認められた。

頭部 MRI 所見：脳転移は指摘されなかった。

気管支鏡検査：左下葉気管支 B⁸b は気管支内腔に突出した結節隆起状の腫瘍により閉塞していた (Figure 2a)。肺生検の病理組織検査にて腫瘍細胞は核胞体比が高く核線を引く像が認められ、胞巣状や柵状に増生する形

態などから、小細胞肺癌と診断された (Figure 2b)。

手術所見：胸腔鏡での観察では胸膜播種・胸水などは認められず、左肺下葉に存在する腫瘍は胸膜面へ露頭しており、臓側胸膜への浸潤が疑われた。左肺下葉切除と系統的リンパ節郭清 (ND2a-2) を行い、腫瘍の迅速病理診断では術前病理診断同様に小細胞肺癌と診断された。

切除標本肉眼所見：肉眼的に境界不明瞭な 18×17 mm 大の白色調充実性結節が肺門の比較的中枢で気管支

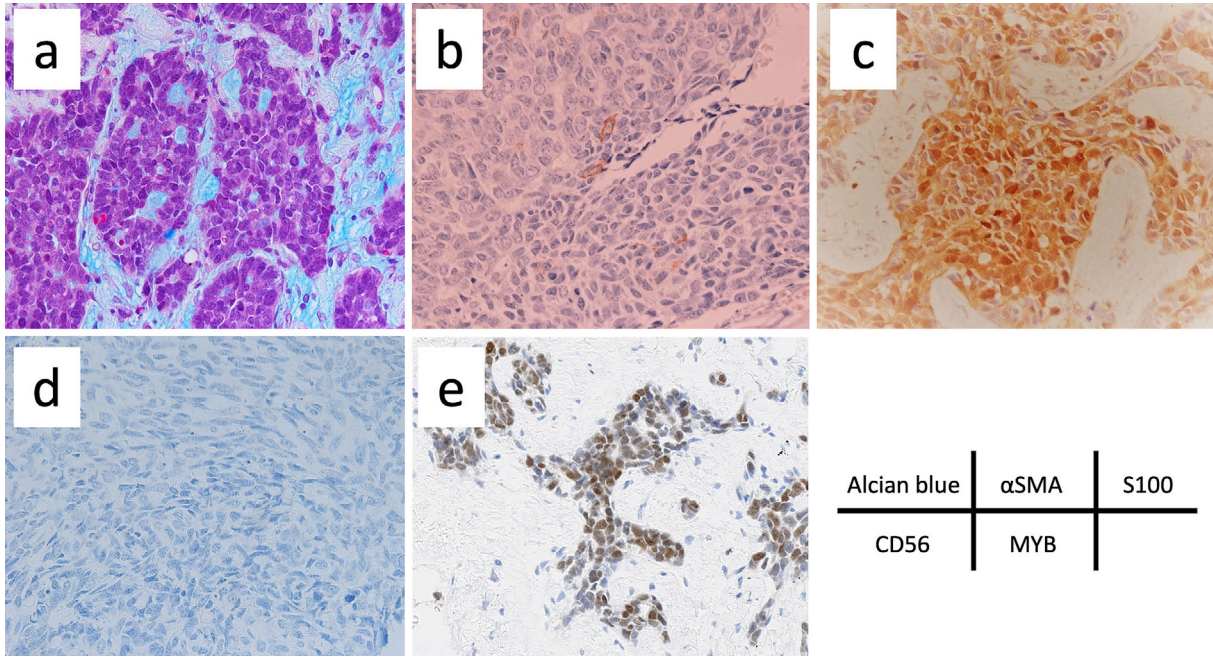


Figure 5. A histopathological examination of a specimen showing cribriform glands with stromal mucin stained positive using Alcian blue (a). An immunohistochemical examination showing tumor cells that are partially positive for α SMA (b), positive for S100 (c) and negative for CD56 (d). MYB immunostaining showing positivity (e).

壁を巻き込み肺実質に浸潤していくように存在し、腫瘍の気管支内腔への突出が認められた (Figure 3a, 3b).

最終病理診断：ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin；以下 HE) 染色では、軟骨を有する気管支壁上皮直下から肺実質にかけて核胞体比の高い異型細胞が充実性胞巣状に増生する像が認められた (Figure 4a)。癌胞巣内に部分的に基底膜様物を容れた篩状小腺腔が散見された (Figure 4b)。小腺腔内には Alcian blue 陽性間質粘液が認められた (Figure 5a)。また、神経周囲浸潤像が散見された。免疫組織化学的に癌細胞は vimentin, S100 が陽性で、 α SMA は一部陽性、synaptophysin, CD56, TTF-1, p40 は陰性であった (Figure 5b~5d)。これらの所見から腺様嚢胞癌が疑われたが、典型的な腺様嚢胞癌で認められる明瞭な腺腔形成や嚢胞状の部分が存在しないことより、日本病理学会コンサルテーションに提出し、MYB 免疫染色による小細胞肺癌との鑑別を勧められた。MYB 染色の結果、陽性が判明したため、腺様嚢胞癌との確定診断に至った (Figure 5e)。臓側胸膜浸潤と多数の静脈侵襲が認められたが、リンパ節には転移は認められなかった (pT2aN0M0 pStage IB)。

術後経過：術後は問題なく経過し、第7病日に退院した。最終病理診断にて臓側胸膜浸潤や高度の脈管侵襲が認められたため、術後補助化学療法 (カルボプラチン＋ペメトレキセド) を4サイクル追加した。2年間無再発経

過であったが、その後肝転移が認められたため、ナブタクリタキセル単剤での化学療法を開始した。現在も投与継続中であり術後3年半生存中である。

考 察

今回、小細胞肺癌との鑑別を要した肺腺様嚢胞癌の1例を経験した。本症例のように両者は形態学的に類似することがあるが、治療方針が異なるため、その確定診断には临床上の背景を加味することや、免疫組織化学染色を追加するなど、慎重に行うことが必要になることもある。

腺様嚢胞癌は唾液腺に由来する悪性腫瘍であるが、乳腺、皮膚、上部消化管、気管・気管支や肺などからも発生する。³ 一般的に唾液腺原発の腺様嚢胞癌は予後不良とされているが、⁴ 一方で乳腺原発の腺様嚢胞癌は予後良好であるなど、⁵ 原発臓器によって予後は様々である。肺原発の腺様嚢胞癌は、原発性肺癌全体の0.04~0.2%と非常に稀であると報告されている。¹ 発症の平均年齢は40~50歳代であるが、幅広い年齢層での発症が認められ、性差はなく喫煙とは関係がないとされる。⁶ 80%以上は葉気管支レベルより中枢の気道に発生するとの報告があるが、⁶ 本症例では左肺下葉の区域気管支を閉塞させる腫瘍として存在していた。気管支鏡所見では、肺腺様嚢胞癌は粘膜下腫瘍の形態をとりながらも、結節隆起状やポリリーブ状に気管支内腔への突出がみられることが多

いとされる。⁷ 一方で小細胞肺癌は粘膜不整がみられても正常粘膜下に腫瘍が存在することが多いとされているが、結節隆起状に気管支閉塞を来すこともあり、気管支鏡所見のみでは両者の鑑別は難しいと考える。⁷ 肺腺様嚢胞癌の治療は非小細胞肺癌の治療に倣い、Huらは切除症例の3年全生存率92.9%、5年全生存率91.7%と報告している。⁶

肺腺様嚢胞癌の病理組織学的診断は、通常HE染色により行われる。胞状核と好酸性細胞質を有する導管上皮様細胞と、細胞境界不明瞭な細胞質に乏しい小型でクロマチンに富んだ核を有する筋上皮細胞からなる二相性の組織構造を特徴とし、これら2種類の腫瘍細胞の増殖パターンに基づいて、篩状型 (cribriform type)、管状型 (tubular type)、充実型 (solid type) に分けられる。最も多くみられる篩状型では、シート状胞巣内に小腺腔が多数形成される。⁸ 鑑別すべき組織型としてカルチノイドや類基底扁平上皮癌、小細胞癌、粘液腺癌が挙げられ、時として診断に難渋することがある。²⁶ 特に小細胞癌との鑑別において、小細胞癌では腫瘍細胞が胞巣辺縁部で柵状に配列する点で腺様嚢胞癌の組織像と類似することがあるが、小細胞癌では均一な細胞からなっており、二相性の篩状構造や管状構造がみられないことが腺様嚢胞癌との鑑別点である。⁹ 本症例では術前施行した気管支鏡下肺生検でHE染色により小細胞肺癌と診断され、最終病理診断のHE染色でも形態上は小細胞肺癌が示唆された。しかし、癌胞巣内に部分的に篩状小腺腔が散見されたため、腺様嚢胞癌の存在が疑われ、免疫組織化学染色を追加することで最終病理診断に至った。特殊染色・免疫組織化学染色では肺腺様嚢胞癌の場合、PAS, Alcian blue, type IV collagen, cytokeratin, vimentin, c-kit, actin, S100a, α SMA, p63などが陽性の頻度が高い。²¹⁰ 中でもMYB-NFIBおよびMYBL1-NFIB融合遺伝子の出現が腺様嚢胞癌の証明には有用とされ、MYB免疫染色の腺様嚢胞癌診断における感度、特異度はそれぞれ82%、86%と報告がある。¹¹ 本症例では小細胞肺癌との鑑別に難渋したため、日本病理学会コンサルテーションに提出した。最終的にはMYB免疫染色陽性の結果により、腺様嚢胞癌との確定診断に至った。なお再度気管支鏡下肺生検標本の免疫組織化学染色を施行したところ、最終病理診断時の結果と同様の結果であることが再確認できた。生検検体では腫瘍のごく一部を観察しているに過ぎないことを考慮し、その診断について臨床所見と合致するかどうか十分な検討が肝要である。

腫瘍の組織型分類の鑑別に小細胞肺癌が関与する場合、小細胞肺癌における治療法が大きく異なるため、¹² 確実な病理組織学的診断が、治療方針決定に重要である。本症例では、治療前の気管支鏡下肺生検にて小細胞肺癌

と診断され、cStage IA2であったため、外科的切除を行った。しかし小細胞肺癌における女性で非喫煙者の割合は2.27%と低いこと、¹³ NSEやProGRPなどの小細胞肺癌の腫瘍マーカーが基準値内であること、リンパ節転移を伴わない区域気管支レベルの発症であることなどから、本症例における小細胞肺癌の診断は懐疑的であった。病理医とも臨床背景などを含めた情報を共有した上で、切除標本の免疫組織化学染色まで含めた詳細な検討で、最終的に肺腺様嚢胞癌との確定診断に至った。現在、肺癌診療ガイドラインでは腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌の鑑別において免疫組織化学染色を行うよう、その具体的な抗体まで記載¹⁴があるが、小細胞肺癌においては記載がない。しかし、本症例のような臨床的に小細胞肺癌の診断に懐疑的な症例では、日常診療における特に臨床医と病理医の情報共有が功を奏することもある。現在当院では病理診断科を含めた呼吸器合同カンファレンスにて臨床情報の共有を行っており、積極的な日々の議論の結果、本症例のように疑義のある診断に対して病理医の入念な考察が加わり、さらなる免疫組織化学染色の追加によって最終診断につながることもある。肺癌の組織分類は多彩であり、病理学的診断が多様な治療方針につながるため、臨床医と病理医の臨床情報共有は非常に重要であると考えられる。

結 語

術前の気管支鏡下肺生検にて小細胞肺癌と診断されたが、切除標本での検討時に臨床上小細胞肺癌以外の可能性も考え、免疫組織化学染色まで追加した詳細な検討で肺腺様嚢胞癌と診断した。臨床上小細胞肺癌が積極的に疑い難い症例では、免疫組織化学染色の結果も踏まえた慎重な鑑別診断が肝要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Travis WD, Travis LB, Devessa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(Suppl):191-202.
2. Ishikawa Y, Dacic S, Nicholson AG. Adenoid cystic carcinoma. In: Travis WD, Mark A, Brambilla E, Nicholson A, Burke A, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon: IARC; 2015:101-102.
3. Lawrence JB, Mazur MT. Adenoid cystic carcinoma: a comparative pathologic study of tumors in salivary gland, breast, lung, and cervix. *Hum Pathol*. 1982;13:916-924.
4. 鈴木美保, 道 泰之, 愛甲勝哉, 黒原一人, 山根正之, 鶴澤成一, 他. 腺様嚢胞癌 56 例の予後因子に関する臨床病理学的検討. *日本口腔腫瘍学会誌*. 2010;22:53-60.
5. Boujelbene N, Khabir A, Boujelbene N, Jeanneret Sozzi

- W, Mirimanoff RO, Khanfir K. Clinical review--breast adenoid cystic carcinoma. *Breast*. 2012;21:124-127.
6. Hu MM, Hu Y, He JB, Li BL. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung: Clinicopathological features, treatment and results. *Oncol Lett*. 2015;9:1475-1481.
 7. 泉 孝英, 門 政男, 河原正明, 長井苑子, 編集. 気管支内視鏡診断テキスト. 東京: 文光堂; 1999:73-109.
 8. 二階宏昌. 腫瘍鑑別診断アトラス 唾液腺. 第1版. 東京: 文光堂; 2006:96-105.
 9. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏. 腫瘍鑑別診断アトラス 肺癌. 第1版. 東京: 文光堂; 2014:56-60.
 10. Nagao T, Sato E, Inoue R, Oshiro H, H Takahashi R, Nagai T, et al. Immunohistochemical Analysis of Salivary Gland Tumors: Application for Surgical Pathology Practice. *Acta Histochem Cytochem*. 2012;45:269-282.
 11. Brill LB 2nd, Kanner WA, Fehr A, Andrén Y, Moskaluk CA, Löning T, et al. Analysis of MYB expression and MYB-NFIB gene fusions in adenoid cystic carcinoma and other salivary neoplasms. *Mod Pathol*. 2011;24:1169-1176.
 12. 小細胞肺癌. 日本肺癌学会, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 2016年版. 東京: 金原出版; 2016: 175-198.
 13. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012;131:1210-1219.
 14. 肺癌の診断. 日本肺癌学会, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 2016年版. 東京: 金原出版; 2016: 18-28.