

病理診断アトラス (3)

呼吸器系 1 : 腫瘍性病変

東京女子医科大学医学部第二病理学

イシカワ アヤタカ オダ ヒデアキ
石川 文隆・小田 秀明

(受理 平成18年10月30日)

Atlas of Diagnostic Pathology (3)

Respiratory System 1: Neoplastic Lesions

Ayataka ISHIKAWA and Hideaki ODA

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

The respiratory system consists of the nasal cavity, paranasal sinus, pharynx, larynx, trachea and lungs, in which various tumors occur. We describe the histopathological findings of lung tumors (adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma, squamous cell carcinoma, small cell carcinoma, large cell carcinoma, atypical adenomatous hyperplasia, metastatic tumor, carcinoid tumor, pulmonary hamartoma, malignant mesothelioma and solitary fibrous tumor) and tumors of the upper aerodigestive tract (nasopharyngeal carcinoma, extranodal NK/T cell lymphoma of the nasal type, inverted papilloma of the nasal cavity, and squamous cell carcinoma of the larynx). In addition, we describe some immunohistochemistry and cytology findings.

Key words: tumor of the upper aerodigestive tract, lung cancer, histopathology, immunohistochemistry, cytology

はじめに

呼吸器系は鼻腔、副鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺から構成され、さまざまな腫瘍が生じる。本総説では、上気道では鼻咽頭癌と節外性NK細胞リンパ腫・鼻型、鼻腔内向性乳頭腫、喉頭扁平上皮癌について、肺では腺癌、細気管支肺胞上皮癌、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌、異型腺腫様過形成、転移性肺腫瘍、カルチノイド、過誤腫、悪性中皮腫、石綿肺、弧在性線維性腫瘍について取り上げ、病理組織学的所見を中心に免疫組織化学的所見、電子顕微鏡的所見を加えて解説する。また、肺癌の細胞診では扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌について解説し、迅速診断についても簡明に記載した。

呼吸器系腫瘍

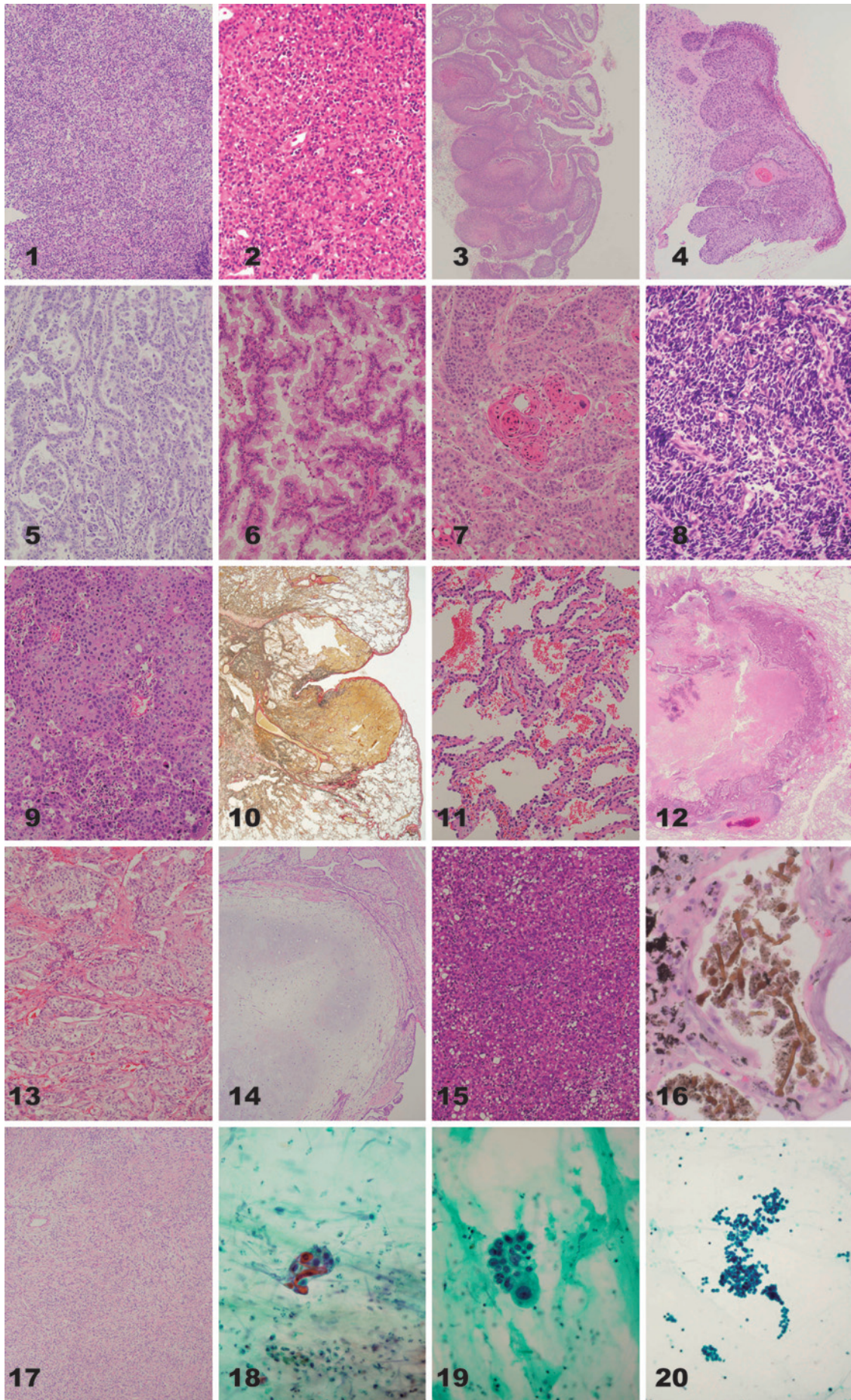
呼吸器系の腫瘍について代表的な疾患を以下に解説する。

1. 鼻咽頭癌 (nasopharyngeal carcinoma, HE染色, 図1)

基本的に腫瘍細胞は大型で核小体が目立つ未分化癌で、間質には高度のリンパ球浸潤を伴う。中国に多くEBV感染に関連がある。悪性リンパ腫との鑑別が問題になることがあるが、免疫組織学的に腫瘍細胞はcytokeratinに陽性所見を示す。頸部リンパ節転移が高率にみられるが、放射線感受性が高い。

2. 節外性NK細胞リンパ腫, 鼻型 (extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, HE染色, 図2)

鼻腔に生じることが多くEBVの感染が高率にみられる。アジアで多いが欧米ではまれである。組織学的には、中型から大型の異型リンパ球が血管中心性に瀰漫性の増殖を示し、血管壁の浸潤破壊と壊死を伴う。潰瘍を形成することが多く、進行に伴い骨破壊性に眼窩、口腔への進展を示すことがある。免疫組織化学的に腫瘍細胞はCD56, LMP-1, TIA-1に陽性, in situ hybridizationでEBER-1に陽性所見



を示す。

3. 鼻腔内向性乳頭腫 (inverted papilloma, HE 染色, 図3)

鼻腔乳頭腫には、内向性乳頭腫、外向性茸状乳頭腫、円柱上皮性乳頭腫の3種類があるが、内向性乳頭腫が最も多い。乳頭腫を構成する細胞は、移行上皮、重層扁平上皮、円柱上皮からなり、これらが種々の割合で混在している。

4. 喉頭扁平上皮癌 (高分化) (squamous cell carcinoma, HE 染色, 図4)

喉頭に生じる悪性腫瘍の大部分は扁平上皮癌である。声門に生じることが多く、喫煙と関連があるといわれている。嗄声を主訴とする。高分化の症例では角化傾向がみられ、癌真珠の形成を伴う。

5. 乳頭腺癌 (papillary adenocarcinoma, HE 染色, 図5)

腺癌は、我が国で最も多い組織型で男女比は約2:1である。末梢肺に生じることが多い。組織学的には、乳頭状、腺管状、腺房状の増殖を示し、PAS、Alcian Blue 陽性の粘液産生を認める。腫瘍細胞はClara細胞、II型肺胞上皮細胞、杯細胞、線毛細胞などへの分化を示すが、Clara細胞型が最も多い。亜型として腺房型、乳頭型、細気管支肺胞上皮癌 (cf. 図6)、粘液産生充実型腺癌、混合型腺癌がある。進行すると胸腔への播種と胸水貯溜、リンパ節転移、癌性リンパ管症、肺内転移、多臓器への血行性転移がみられる。原発性肺腺癌と他臓器からの転移性腺

癌の鑑別がときとして問題になることがあるが、免疫組織化学的に肺腺癌は、肺 surfactant apoprotein, TTF-1, cytokeratin 7などに陽性、cytokeratin 20(大腸癌に陽性)、villin(胃癌、大腸癌、膀胱癌、胆管癌などに陽性)、PSA (前立腺癌に陽性)、GCDFP-15(乳腺アポクリン癌に陽性)、thyroglobulin (甲状腺癌に陽性)などに陰性であり、これらを組み合わせて診断されることもある。また、悪性中皮腫との鑑別は後述した (cf. 図15)。

6. 細気管支肺胞上皮癌 (粘液産生性) (bronchioloalveolar carcinoma, HE 染色, 図6)

細気管支肺胞上皮癌は腺癌の亜型で、細気管支肺胞上皮置換性の増殖を示し間質や血管、胸膜への浸潤はみられない。粘液産生性、粘液非産生性の2種類があるが、まれに両者が混在してみられることもある。粘液産生性は種々の量の粘液を有する高円柱状細胞からなり、粘液非産生性はClara細胞やII型肺胞上皮細胞からなる。

7. 扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma, HE 染色, 図7)

喫煙と関係が深く男性に多い肺癌で約2/3は肺門部気管支に生じる。組織学的には、角化あるいは細胞間橋を伴い重層扁平上皮に類似した腫瘍細胞が充実性胞巣を作る。角化の程度により高分化、中等度分化、低分化に分類され、分化の高いものではcancer pearlやindividual cell keratinizationがみられる。腫瘍中心部の壊死により空洞形成を伴うことがある。また、気管支の閉塞・破壊により末梢肺に無気肺、閉塞性肺炎、気管支肺炎を合併することがある。また、腫瘍細胞からの副甲状腺ホルモン関連ペプチド分泌により高Ca血症がみられることがある。免疫組織化学的に腫瘍細胞はcytokeratin 10などに陽性所見を示す。

8. 小細胞癌 (small cell carcinoma, HE染色, 図8)

中枢性に発生することが多く喫煙との関係が深い肺癌で、早期にリンパ節転移や遠隔転移を起こすことがあり予後不良だが、化学療法、放射線療法に感受性が高い。組織学的に小型で円形、卵円形、紡錘形の腫瘍細胞は、細胞境界が不明瞭で核の相互圧排像がみられる。N/C比が大きく細胞質は乏しい。核は微細顆粒状のクロマチンを有し、核小体は目立たないが、多数の核分裂像がみられる。時にはロゼット構造や索状配列がみられることがある。しばしば壊死を伴い、壊死をきたした腫瘍細胞のDNA沈着によって血管壁が好塩基性に染色されることがあ

- 図1 鼻咽頭癌
- 図2 節外性NK細胞リンパ腫、鼻型
- 図3 鼻腔内向性乳頭腫
- 図4 喉頭扁平上皮癌 (高分化)
- 図5 乳頭腺癌
- 図6 細気管支肺胞上皮癌 (粘液産生性)
- 図7 扁平上皮癌
- 図8 小細胞癌
- 図9 大細胞癌
- 図10 腺癌胸膜陥凹像
- 図11 異型腺腫様過形成
- 図12 転移性肺腫瘍 (大腸癌)
- 図13 カルチノイド
- 図14 過誤腫 (軟骨腫性)
- 図15 悪性中皮腫 (上皮型)
- 図16 アスベスト体
- 図17 孤在性線維性腫瘍
- 図18 角化型扁平上皮癌
- 図19 腺癌 (喀痰細胞診)
- 図20 小細胞癌 (喀痰細胞診)

る。また、生検時の外力により挫滅しやすい。電顕的には少数の神経内分泌顆粒を認める。免疫組織化学的に腫瘍細胞は chromogranin A, synaptophysin, NCAM, Leu-7, NSE などの神経内分泌マーカーが陽性所見を示す。なお、小細胞癌に腺癌や扁平上皮癌などの非小細胞癌が混在することがあり、混合型小細胞癌と呼ばれる。腫瘍細胞には ACTH や GRP などの異所性内分泌ホルモン産生がみられ、腫瘍随伴症候群を引き起こすことがある。

9. 大細胞癌 (large cell carcinoma, HE 染色, 図9)

扁平上皮や腺上皮への分化を示さない大型細胞からなる未分化癌であるが、電顕的あるいは免疫組織化学的には少量の腺癌や扁平上皮癌への分化がみられることが多い。腫瘍細胞は大型の核と顕著な核小体、中等量の細胞質をもつ。充実性の増殖を示し間質は乏しい。亜型として大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma) があり、神経内分泌分化を示し、類器官構造、索状、ロゼット様、柵状配列などがみられる。免疫組織化学的にも NSE, chromogranin A, NCAM, synaptophysin, などの神経内分泌マーカーが陽性所見を示す。

10. 腺癌胸膜陥凹像 (EVG 染色, 図 10)

末梢肺に生じた肺腺癌では、癌の中心部が収縮・癒着化することにより胸膜が引き込まれ陥凹することが多い。

11. 異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, HE 染色, 図 11)

末梢肺に直径 5mm 以下の限局性病変としてみられる。組織学的には、粘液非産生性の細気管支肺胞上皮癌と同様に II 型肺胞上皮細胞や Clara 細胞に類似した腫瘍細胞が、既存の肺胞上皮や細気管支上皮を置換しながら均一に増殖する。肺腺癌の前癌性病変と考えられている。

12. 転移性肺腫瘍 (大腸癌) (metastatic tumor, HE 染色, 図 12)

肺には大循環からの静脈血が還流し毛細血管を通過するため、悪性腫瘍の血行性転移が多くみられる。典型的には、転移巣は多発性、境界明瞭で胸部 X 線で、cannon ball lesion を呈する。乳癌、胃癌、膵癌、大腸癌などの転移が多い。また、肺の脈管を介して転移性腫瘍が広範な進展を示すことを癌性リンパ管症と呼び、胸膜のリンパ管が網状に浮き上がって見える。断面では、気管支血管束や小葉間結合組織が線状に際だつて見える。胃癌、乳癌、肺癌によることが多い。

13. カルチノイド (carcinoid tumor, HE 染色, 図 13)

多分化能を有する、呼吸上皮の基底細胞層由来と考えられている腫瘍で、神経内分泌性格を有する。基本的には低悪性度で全肺腫瘍の 1~2% を占める。中枢気管支に生じた場合は上皮で覆われたポリープ状となり壊死はみられない。組織学的には、比較的均一の腫瘍細胞が充実性や索状、リボン状、島状の増殖パターンをとり、ロゼット形成を伴うことがある。間質は乏しいが血管に富んでおり、まれにアミロイド沈着がみられることがある。免疫組織化学的に腫瘍細胞は chromogranin A, synaptophysin, NSE, NCAM, Leu7 などに陽性所見を示す。また、好銀性顆粒を認める (Grimelius 染色陽性)。電顕的に腫瘍細胞には神経内分泌顆粒を認める。WHO 分類では 10 高倍視野 (2mm²) 中、核分裂像が 2 個以下のものを定型的カルチノイドとし、10 高倍視野中、核分裂像が 2~10 個あるいは壊死巣のあるものを非定型的カルチノイドと規定している。

14. 肺過誤腫 (軟骨腫性) (pulmonary hamartoma, HE 染色, 図 14)

肺過誤腫は肺の良性腫瘍の中で最も頻度が高く 40 歳以上の成人女性に多い。胸部 X 線では coin lesion としてみられる。肺末梢部に発生することが多いが (末梢型)、大型気管支の内腔にポリープ状に発育するものもある (中心型)。軟骨腫性過誤腫 (chondromatous hamartoma) が最も多い。組織学的には、分葉状に増殖する軟骨組織の間に脂肪組織や上皮成分などが介在する。上皮成分は気管支上皮、細気管支上皮からなり、乳頭状・管状の過形成を示す。また、平滑筋、気管支腺、神経、血管、粘液腫様組織、結合組織などが混在することがあるが、異型性はみられない。

15. 悪性中皮腫 (上皮型) (malignant mesothelioma, HE 染色, 図 15)

胸膜を被覆する中皮細胞から発生する悪性腫瘍で、その発生にはアスベスト (石綿) 曝露と密接な関連がある。アスベスト曝露から発症までの潜伏期間は長く 20~40 年といわれている。男性に多い。初期には多発性結節状だが、進行するとびまん性に肺を取り囲むようになり、胸壁、横隔膜、心嚢などの周囲臓器へ浸潤する。ヒアルロン酸を含む多量の胸水がみられる。組織学的には上皮成分と間葉系成分が混在した二相性の増殖を示すことが多いが、いずれか一方が優勢なものは上皮型、あるいは肉腫型中皮腫に分類される。上皮成分は立方状円柱状細胞が

管腔形成や乳頭状構造を示しながら増殖しており、腺癌との鑑別が問題となるが、ヒアルロン酸の存在をヒアルロニダーゼ消化試験で調べる組織化学的方法が以前から行われている。間葉系成分は紡錘形細胞が増殖し線維肉腫に類似するが、まれに軟骨、骨への分化を伴うことがある。電顕的には細長い微絨毛がみられる。免疫組織化学的に腫瘍細胞はcalretinin, cytokeratin 5/6, WT1, thrombomodulin, D2-40, vimentinなどに陽性、CEA, MOC-31, TTF-1, BerEP4, LeuM1, B72.3などに陰性の所見を示し、これらの抗体を組み合わせて診断される。

16. 石綿肺 (asbestosis, HE染色, 図16)

塵肺症の一つでアスベスト(石綿)の長期曝露により、胸膜白斑、びまん性胸膜肥厚、肺線維症、悪性中皮腫、肺癌(腺癌が多い)の発生がみられる。病理組織学的には肺の間質性線維化がみられ、肺胞腔内、間質、マクロファージ内に長さ20~200 μ m、直径2~5 μ mの黄金色数珠状のアスベスト体がみられる。

17. 孤在性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor, HE染色, 図17)

胸膜に局限した線維性の腫瘍で中高年にみられる。典型的には、腫瘍は細い茎を介して胸膜と連続し、大部分が胸腔内に突出する。組織学的には、線維芽細胞類似の紡錘形細胞が錯綜した配列を示しながら増殖する。大きくなると出血や嚢胞形成、壊死を伴うことがある。通常は良性で異型性や核分裂像に乏しいが、まれに悪性のことがある。免疫組織化学的に腫瘍細胞はCD34陽性である。

肺癌の細胞診

肺では組織診のための生検や試験切除が困難な場合があり、侵襲の少ない細胞診が形態学的な最終診断となることが多い。肺癌の組織型により治療法や予後に差異があるため、細胞形態から組織型の推定、特に小細胞癌、非小細胞癌の鑑別を行う必要がある。細胞診の検体採取法には、喀痰を用いる場合と経気管支的にブラシ・鋭匙、穿刺針を用いて採取する方法、経皮的肺穿刺による方法などがある。いずれも塗抹後直ちに固定され原則としてPapanicolaou染色が行われる。

1. 角化型扁平上皮癌 (喀痰細胞診) (squamous cell carcinoma, Papanicolaou染色, 図18)

角化型ではオタマジックシ形など多形性に富み、大小不同の目立つ異型細胞が散在性にみられる。N/

C比が他の組織型よりも小さく核は中心性にみられ、細胞質は豊富で深青緑色から光輝性橙黄色まで多彩な染色性を示す。壊死細胞が目立つ。非角化型ではライトグリーン好染性類円形細胞が主にみられる。

2. 腺癌 (喀痰細胞診) (adenocarcinoma, Papanicolaou染色, 図19)

N/C比の増大と核クロマチンの増量、偏在核を示す異型細胞が乳頭状、シート状、腺様に配列する。細胞質は水疱状でライトグリーンに淡染する。粘液空胞がみられることがある。

3. 小細胞癌 (喀痰細胞診) (small cell carcinoma, Papanicolaou染色, 図20)

クロマチン密度が高く核小体の不明瞭な裸核様異型細胞が結合性の弱い集団を形成する。壊死を伴うことがある。

迅速診断

肺の術中迅速診断では、腫瘍性病変の良・悪性の判断、および悪性であれば肺原発か他臓器からの転移かの判断を求められる場合と切除断端、特に気管支断端での腫瘍細胞の有無の判断が求められる。

本総説の病理組織写真撮影にご協力いただいた東京厚生年金病院病理科 井上泰先生、および東京都老人医療センター病理部 沢辺元司先生、新井富生先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 赤木忠厚, 大肚祐治, 松原 修編: 病理組織の見方と鑑別診断 第4版. 医歯薬出版, 東京 (2002)
- 2) 飯島宗一監修: 組織病理アトラス 第4版. 文光堂, 東京 (1995)
- 3) 小池盛雄, 深山正久, 恒吉正澄編: 組織病理アトラス 第5版. 文光堂, 東京 (2005)
- 4) 山口和克監訳: アンダーソン病理学カラーアトラス. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (2001)
- 5) 石倉 浩監訳: 人体病理学・原書 第2版. 南江堂, 東京 (2002)
- 6) 河原 栄, 横井豊治監訳: ルービン・カラー・基本病理学. 西村書店, 新潟 (2004)
- 7) 町並睦生監修: 標準病理学 第2版. 医学書院, 東京 (2002)
- 8) 下里幸雄, 井内康輝編: 腫瘍鑑別診断アトラス 肺 第2版. 文光堂, 東京 (2004)
- 9) 日本肺癌学会編: 臨床・病理 肺癌取扱い規約改訂第6版. 金原出版, 東京 (2003)
- 10) 宮地 徹, 齊藤 脩編: 耳鼻咽喉科領域の病理. 杏林書院, 東京 (1992)
- 11) 菊池昌弘, 森 茂郎編: 最新 悪性リンパ腫アトラス. 文光堂, 東京 (2004)