

扁平上皮癌

扁平上皮癌は正常の皮膚や食道にみられる重層扁平上皮組織に類似した構造を示す癌で、類表皮癌(epidermoid carcinoma)と同意語である。現在では国内、国外ともに扁平上皮癌の名称の方が主に用いられている。扁平上皮癌は普通主気管支あるいは葉気管支より発生するが、末梢の肺に発生することもある。中枢性肺癌は血痰がみられることが多く、気管支拡張、肺の虚脱、気管支肺炎、閉塞性肺炎をおこす。

扁平上皮癌の細胞の配列は辺縁より中心に向かって求心性に玉ねぎの断面の様な配列を示し、基質結合組織は癌巢の周囲に存在する。癌巢の辺縁の癌細胞は基底細胞様で、中心に向かうに連れて扁平化し、細胞内角化や角化がみられる。この、求心性の配列を層形成という。中心部の同心性層状の角化物質を癌真珠という。癌細胞と癌細胞の間に縄ばしごの様な構造が存在し、細胞間橋といわれる。細胞間橋を電子顕微鏡で観察すると、隣り合った腫瘍細胞が細胞突起を出して desmosome で接合していることがわかる。扁平上皮癌と診断するにはこの細胞間橋と角化あるいはそのいずれかを確認することが必要である(図 1a, b)。

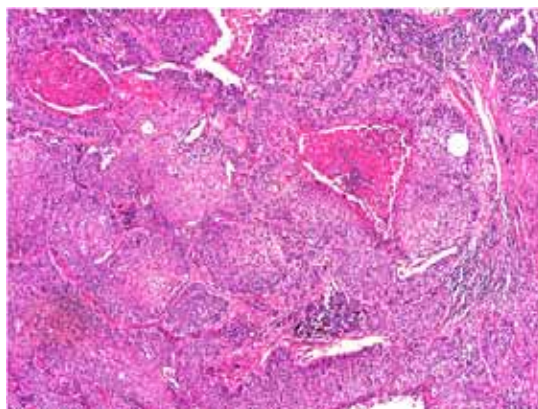


図 1a. 扁平上皮癌 (弱拡大)

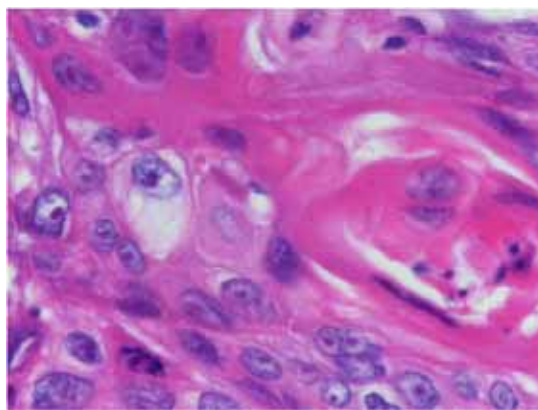


図 1b. 扁平上皮癌 (強拡大)

扁平上皮癌では癌巢の中心部に壊死を認めることがあり、これが気管支を通して排出されると空洞を形成する。また、癌巢の一部の癌細胞が脱落し、あたかも腺腔様にみられることがあるが、この腔を腺癌の腺腔と判断してはならない。また、末梢に発生した扁平上皮癌では、癌巢の中に既存の細気管支腔あるいは肺胞腔が残っていることがある。この腔は癌細胞が形成する腺腔ではないので、腺癌と診断してはならない。

一般的に扁平上皮癌は局所的に進展し、周囲の組織に浸潤する。遠隔転移は他の組織型の肺癌に比べると少ない。手術により腫瘍を摘出したのちの局所再発は、他の組織型の肺癌に比べると多い。

WHO 肺癌組織分類第 2 版では、扁平上皮癌の特殊型として紡錘細胞癌が含まれたが、WHO 肺癌組織第 3 版(WHO 第 3 版)および 2004 年版(WHO2004 年版)では紡錘細胞癌は肉腫様癌の亜型となった。WHO 肺癌組織第 3 版および 2004 年版は扁平上皮癌の特殊型としては、乳頭型、淡明細胞型、小細胞型、類基底細胞型をあげている。

乳頭型

中枢の気管支に発生し、外方性に気管支内腔に発育する。多くは、浸潤所見を認める。

淡明細胞型

腫瘍の大半が淡明な細胞からなる。腎臓の淡明細胞癌の転移でないことを確認する必要がある。また、腺癌、大細胞癌も淡明な腫瘍細胞からなることがあるので、注意が必要である。

小細胞型

小型の腫瘍細胞からなるが、非小細胞癌の特徴を有し、特に扁平上皮癌への分化を示すものである。小細胞癌と扁平上皮癌が混在する混合型小細胞癌との鑑別が必要である。扁平上皮癌の小細胞型は、小細胞癌の核とは異なり、核のクロマチンが粗く、核小体が目立ち、細胞質がより多く、細胞境界が明瞭である。部分的に細胞間橋や角化を認める。

類基底細胞型

胞巣の辺縁に柵状配列を示すものを類基底細胞癌とよび、大細胞癌の特殊型である(図 2)。大細胞神経内分泌癌と鑑別するために免疫染色を行う必要がある。免疫染色で神経内分泌マーカーは一般的に陰性であるが(WHO 第 3 版)、10%の症例は 20%未満の腫瘍細胞がひとつのマーカーに陽性である(WHO2004)。TTF (thyroid transcription factor)-1 は類基底細胞癌は陰性であるが、大細胞神経内分泌癌は 49%に陽性である。高分子サイトケラチンである CK 34 β E12(CK 1,5,10,14)は類基底細胞癌は全例陽性であるが、大細胞神経内分泌癌は陰性である(ただし、17%の症例は散在性に陽性である)(Sturm N, et al. Hum Pathol 32:918-25, 2001, Histopathology 42:155-66, 2003)。類基底細胞癌が扁平上皮癌への分化も示すものを扁平上皮癌の類基底細胞型とよぶ。類基底細胞癌の予後は低分化の扁平上皮癌より悪く、Stage I, II で、中間生存期間が 22 ヶ月である(Brambilla E, et al. Hum Pathol 23:993-1003, 1992)。

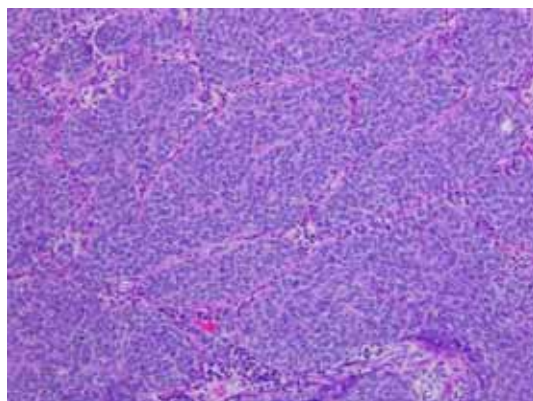


図 2. 類基底細胞癌

免疫染色

多くの扁平上皮癌は CK 34 β E12 が陽性で

ある。また、CK5/6 も陽性である。CK5/6 は中皮腫の陽性マーカーとして知られている。針生検などの小さな標本で calretinin が陰性で CK5/6 だけが強陽性である場合、中皮腫ではなく扁平上皮癌であることが多いので注意が必要である。

前浸潤性病変

肺癌を発症していない喫煙者の気道には、杯細胞過形成、基底細胞過形成、扁平上皮化生、扁平上皮異形成など、非喫煙者にはみられない病変が存在する。扁平上皮異形成は上皮内に異型細胞が出現する。細胞異型や構造異型から程度を軽度、中等度、高度にわけ（図 3a, b）。上皮内癌は更に異型性が強く、上皮全層を異型細胞が占めている（図 4）。扁平上皮異形成と上皮内癌は細胞学的にも、組織学的に連続した変化であると考えられる。杯細胞過形成、基底細胞過形成、扁平上皮化生は前浸潤性病変とは考えられていない。

扁平上皮異形成は無症状であり、肉眼的には異常を認めない場合が多い。通常の気管支鏡では扁平上皮異形成や上皮内癌を認識することは難しいが、蛍光内視鏡を用いるとこれらの病変を観察することができる。分布は区域気管支の分岐部に多く、葉気管支、亜区域気管支にもみられる。

扁平上皮異形成は基底膜が肥厚していることが多い。間質に浸潤を示さないが、毛細血管が上皮内に認められることがある。連続切片を観察することにより、この毛細血管は蛇行した基底膜直下にある毛細血管が切れ方により上皮内に存在するようにみえることがわかり、angiogenic squamous

dysplasia と呼ばれる（図 5）。

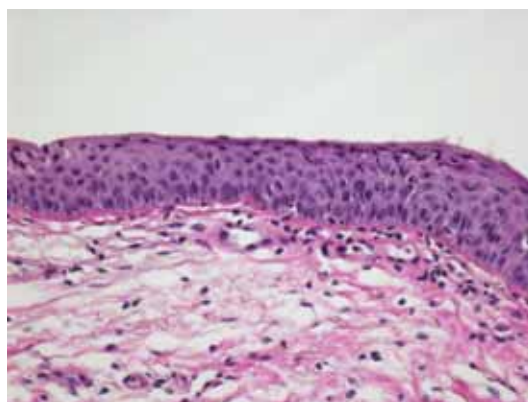


図 3a. 軽度扁平上皮異形成

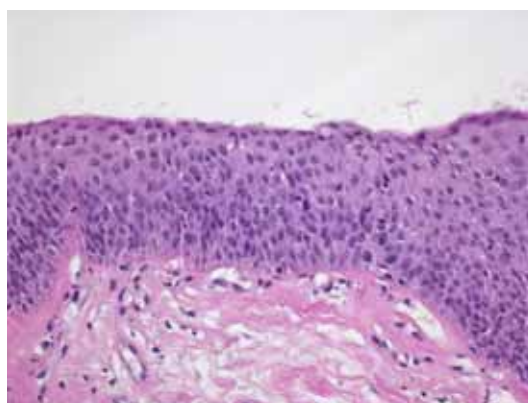


図 3b. 高度異型扁平上皮異形成

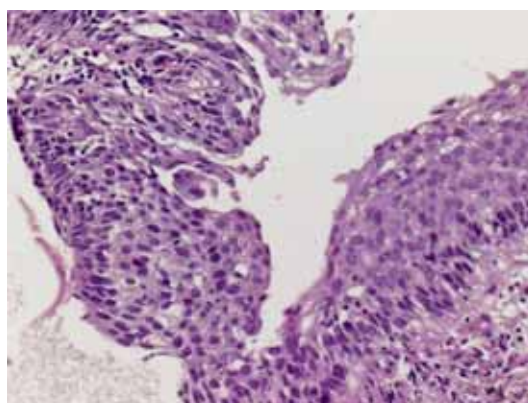


図 4. 上皮内癌。異型の高度な細胞により、上皮の全層が置換されている。基底膜を超えて浸潤をしていないため、上皮内癌と診断する。

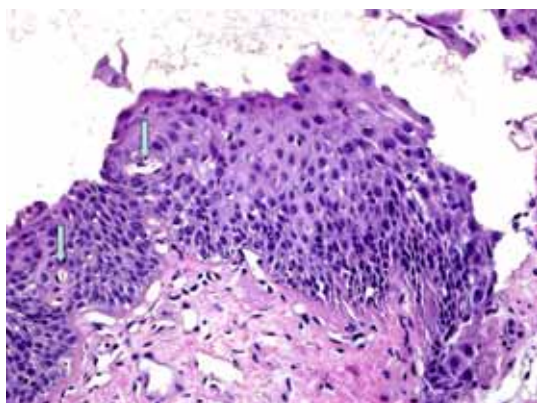


図 5. Angiogenic squamous dysplasia。上皮内に異型細胞が出現している。異形成には上皮内に毛細血管を認めることがある（矢印）。

扁平上皮異形成には血管新生がおきており、VEGF の過剰発現がおきている。RT-PCR により、扁平上皮異形成は正常の気管支上皮よりも VEGF のレベルが高く、また、扁平上皮癌と扁平上皮異形成には VEGF121 が、正常組織には VEGF165 が検出されたと報告されている。

3p と 9p21 の loss of heterozygosity (LOH) は前浸潤性病変においてもみられ、その後 8p、13q14(RB)、17p13(P53)の LOH がおきる。これに対して 5q の LOH は上皮内癌になって認められる。

肺癌を発症していない喫煙者の気道上皮にみられる遺伝子異常を検討した論文が二つある。Mao らは、気管支鏡により採取した標本を用いて、肺癌を発症していない喫煙者の気道上皮の LOH を検討した。3p の LOH は 75%の症例にみられ、9p は 57%、17p は 18%にみられた。また、現在も喫煙している current smoker と、1 年以上前に禁煙した former smoker の LOH を比較した結果、current smoker は former smoker よりも 3p

において高頻度の LOH を示した。Wistuba らも同様の検討を行った。喫煙者の気道上皮には 3p と 9p の LOH が高頻度にみられ、13q、17p、5q よりも高頻度であった。また、喫煙者の 86%に LOH が認められたが、非喫煙者には LOH が認められなかった。しかし、current smoker と former smoker の間に LOH の頻度に差はないと報告している。喫煙者の気道からとられた組織学的に正常とされた標本にも、約半数で LOH を認めた。禁煙により 3p の LOH が消失するかどうかについて以上の 2 つの論文は相反する結果がでており、更に追試が必要である。

Fluorescence in situ hybridization (FISH) による検討で、7 番染色体の数の異常が進行癌と同様に、前浸潤性病変にもおきていると報告されている。Belinsky らは、p16 のメチル化の頻度は、扁平上皮癌は 61%に、上皮内癌は 50%に、扁平上皮化生は 24%に、過形成は 17%にみられたと報告している。また、気道病変におけるテロメラーゼ活性の値は、扁平上皮異形成では正常よりも高く、肺扁平上皮癌では更に高い。

肺癌は早期に発見し、治療することが重要である。癌が浸潤する前に発見されれば、photodynamic therapy (PTD) などで治療することも可能である。重喫煙者を喀痰細胞診でスクリーニングすることにより、扁平上皮異形成や癌細胞を検出することが可能である。扁平上皮異形成は遺伝子異常が蓄積することにより発生し、癌に進行しうる病変である。異形成は嚴重に観察する必要がある、上皮内癌はすぐに治療をするべきである。