

手術までに 12 年の臨床経過を有した粘液非産生 高分化乳頭型肺腺癌の 1 例

稲毛芳永¹・角 昌晃²・藤原正親³・
山本達生⁴・石川成美⁴・鬼塚正孝⁴

要旨 **背景** . 緩徐に増大し 10 年以上の長い臨床経過を有する肺腺癌は稀であり , これまでの報告例はいずれも粘液産生性の気管支腺型あるいは杯細胞型の腺癌症例である . **症例** . 症例は 75 歳女性 . 12 年前に肺癌検診で異常を指摘されたが精査を受けなかった . 血痰を主訴に本院を受診 . 左肺に 6 × 4 cm の浸潤影を認め , 精査治療目的で入院した . 胸部 CT では左肺 S⁴ に 7 × 4 × 3 cm の consolidation を認め , 精査にて左肺腺癌 cT2N0M0 , Stage IB と診断し , 左肺上葉切除術及び縦隔リンパ節郭清術を施行した . 切除標本では , 腫瘍細胞が肺胞置換性に増殖する細気管支肺胞上皮癌様の像を主体とする粘液産生に乏しいクララ細胞型及び気管支表面上皮細胞型の高分化乳頭型腺癌で , 病理病期は pT2N0M0 , Stage IB であった . **結論** . 本症例は , 手術までに 12 年という長い臨床経過を有したクララ細胞型及び気管支表面上皮細胞型の粘液非産生高分化乳頭型腺癌であり , 緩徐な増大を示す肺腺癌の中でも稀な症例と考えられた . (肺癌 . 2002;42:35-40)

索引用語 肺癌 , 粘液非産生 , 高分化乳頭型腺癌 , 細気管支肺胞上皮癌 , Slow growing

A Case of Non-mucin-producing Well Differentiated Papillary Adenocarcinoma of the Lung With a 12-Year Clinical History Before Operation

*Yoshihisa Inage¹ ; Masaaki Sumi² ; Masachika Fujiwara³ ;
Tatsuo Yamamoto⁴ ; Shigemi Ishikawa⁴ ; Masataka Onizuka⁴*

ABSTRACT **Background.** There have been very few reports of slow-growing adenocarcinomas, all of which consisted of bronchial gland cell type or goblet cell type with mucin-production. We report a case of well differentiated papillary adenocarcinoma without mucin-production and a long clinical history before operation. **Case.** A 75-year-old woman was admitted to our hospital because of bloody sputum and an abnormal shadow of the left lung. The shadow had been pointed out 12-years previously, nevertheless, she had not received a detailed examination. Chest CT showed a consolidation, measuring 7 × 4 × 3 cm in size, in the left S⁴. The lesion was diagnosed as adenocarcinoma by transbronchial biopsy and brushing cytology, and left upper lobectomy with nodal dissection was performed. Histologically, most of the tumor showed bronchiolo alveolar growth without fibrous scar formation, but the central part, measuring 1.5 cm in diameter, showed papillary growth of cancer cells which resembled bronchial surface epithelial cells and Clara cells without mucin-production. **Conclusion.** Our case was a rare slow-growing adenocarcinoma with bronchiolo-alveolar growth, non-mucin-production and a long clinical history before operation. (*JJLC.* 2002;42:35-40)

県西総合病院 ¹呼吸器外科 , ²内科 , ³病理 ; ⁴筑波大学臨床医学系外科 .

別刷請求先 : 稲毛芳永 , 県西総合病院呼吸器外科 , 〒309-1295 茨城県西茨城郡岩瀬町鎌田 604 (e-mail: KFR02520@nifty.ne.jp) .

Department of ¹Thoracic Surgery, ²Internal Medicine, and ³Pathology, Kensei General Hospital, Japan; ⁴Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Ja-

pan.

Reprints: Yoshihisa Inage, Department of Thoracic Surgery, Kensei General Hospital, 604 Kuwata, Iwase-machi, Nishiibaraki-gun, Ibaraki 309-1295, Japan (e-mail: KFR02520@nifty.ne.jp)

Received October 26, 2001; accepted December 17, 2001.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS Lung cancer, Non-mucin-producing, Well differentiated papillary adenocarcinoma, Bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC), Slow growing

はじめに

肺腺癌の中でも 10 年以上の臨床経過を有する症例の報告は少なく、過去の報告例は何れも気管支腺細胞型や杯細胞型の粘液産生腺癌である¹⁻⁵。私たちは、手術までに 12 年の臨床経過を有し、組織学的に粘液産生に乏しく、細気管支肺胞上皮癌 (bronchiolo-alveolar carci-

noma : 以下 BAC) 様の増殖像を主体とするクララ細胞型及び気管支表面上皮細胞 (bronchial surface epithelial cell : 以下 BS) 型の高分化乳頭型肺腺癌の 1 切除例を経験したので、その発生・進展過程や予後などについて、これまでの報告例との比較を交え、文献的に考察し報告

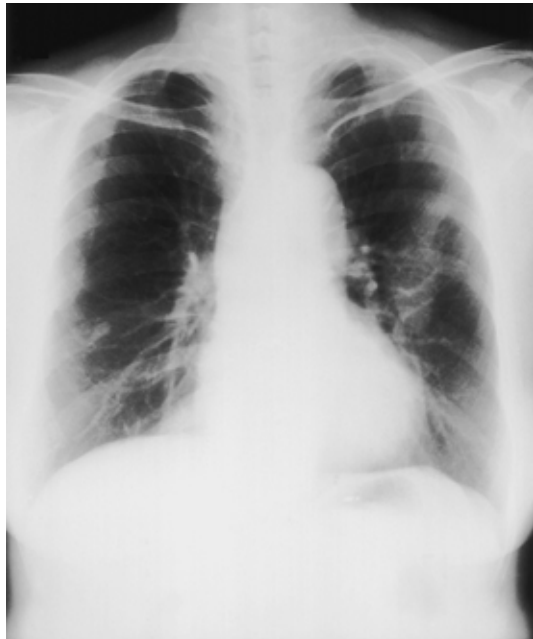


Figure 1. Chest X-ray on admission showed an infiltrating shadow in the left middle lung field.



Figure 2. Chest CT scan demonstrated a consolidation, measuring 7 × 4 × 3 cm in size, in the left S⁴. A ground glass appearance was seen at its margin.



Figure 3. Mass screening chest X-ray film obtained 12 years previously revealed a smaller infiltrating shadow in the same region.



Figure 4. Macroscopically, the tumor was gray-to-brown colored on the cut surface, measuring 7 × 4 × 3 cm in size, and its boundary was indistinct (bold arrow). It had a finely reticular appearance in most parts, and in particular its marginal portion was hazy. However, the tumor had a yellowish and solid portion, measuring 1.5 cm in diameter, in the central area (arrow)

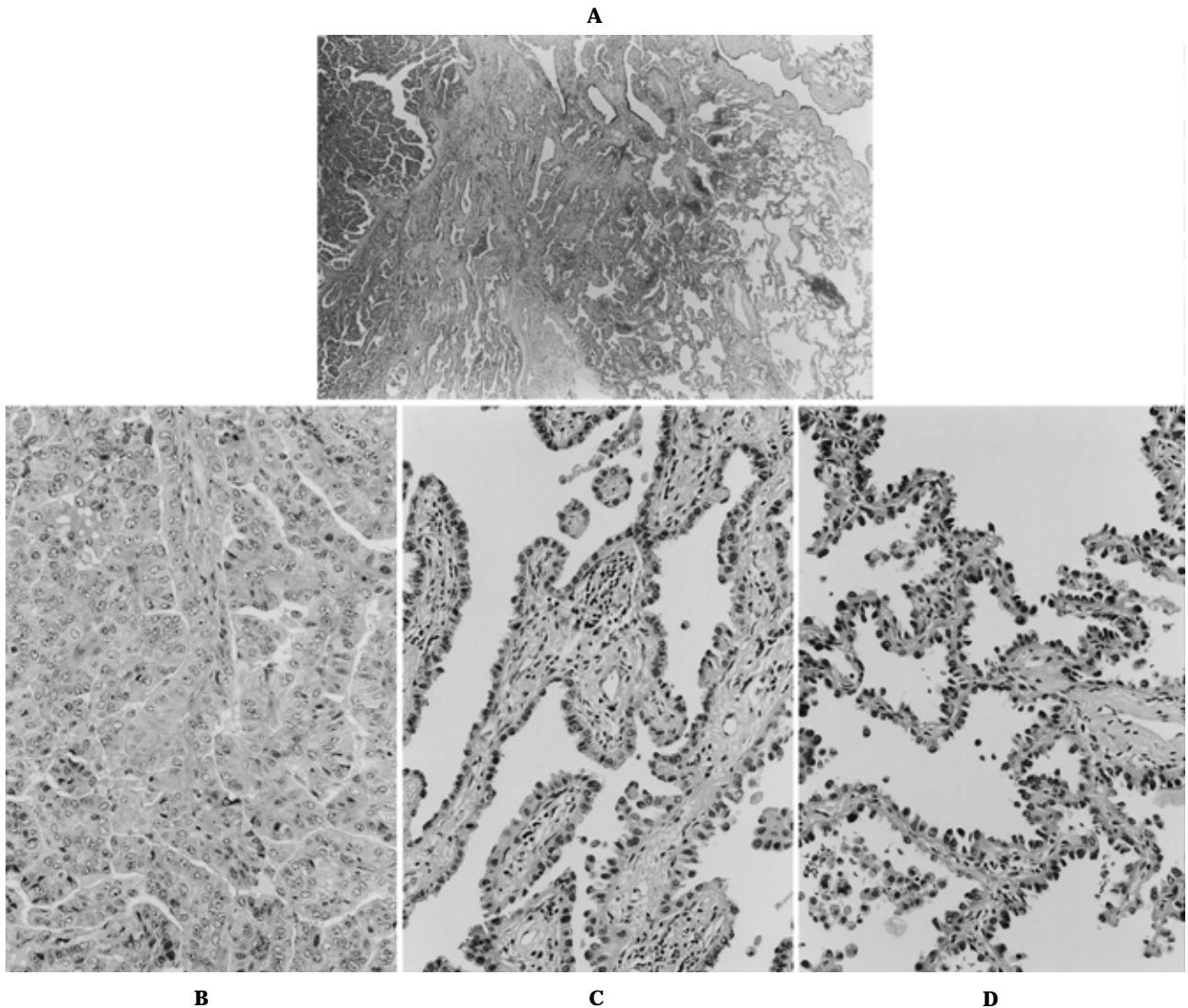


Figure 5. (A) Histological findings at a low magnification (H&E stain, $\times 20$). The tumor showed bronchiolo-alveolar growth pattern in the peripheral part (D) with foci of alveolar collapse in the middle part (C), whereas the tumor showed well differentiated papillary growth pattern in the central part (B) (H&E stain, $\times 200$).

する。

症例

症例：75歳，女性。

主訴：血痰，胸部単純写真上異常陰影。

既往歴：6歳頃に肺炎．糖尿病。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1989年以來，毎年検診で胸部異常陰影を指摘されていたが，幼少期の肺炎の名残りと考え精査を受けなかった。また6年前から年に数回の血痰を自覚していたが放置していた。

2001年3月15日，血痰の増加を認め近医を受診。左胸部異常陰影を指摘され，3月22日，本院を受診した。胸部単純写真上左中肺野に境界不明瞭な6×4cm大の浸

潤影を認めた(Figure 1)。胸部CTでは左肺舌区に7×4×3cmのconsolidationを認め，辺縁部ではすりガラス様の拡がり呈していた(Figure 2)。喀痰細胞診は陰性であったが，血液検査でCEAが3.1ng/dlと軽度上昇していた。検診フィルムを取り寄せたところ，既に1989年には同部に径約2.5cm大の陰影を認め(Figure 3)，その後徐々に増大していたことが確認できた。肺癌を疑い気管支鏡下に左B4bから施行した生検と擦過細胞診で腺癌を検出し，5月1日に入院。全身精査にてcT2N0M0，Stage IBと診断し，5月10日，手術を施行した。

手術所見：左後側方切開，第5肋間開胸。胸水や播種を認めず。左肺舌区に弾性硬な7×4cmの胸膜陥入を伴う腫瘤を認め，左肺上葉切除術及び縦隔リンパ節郭清術(ND2a)を施行した。術中所見はsT2N0M0，Stage IB

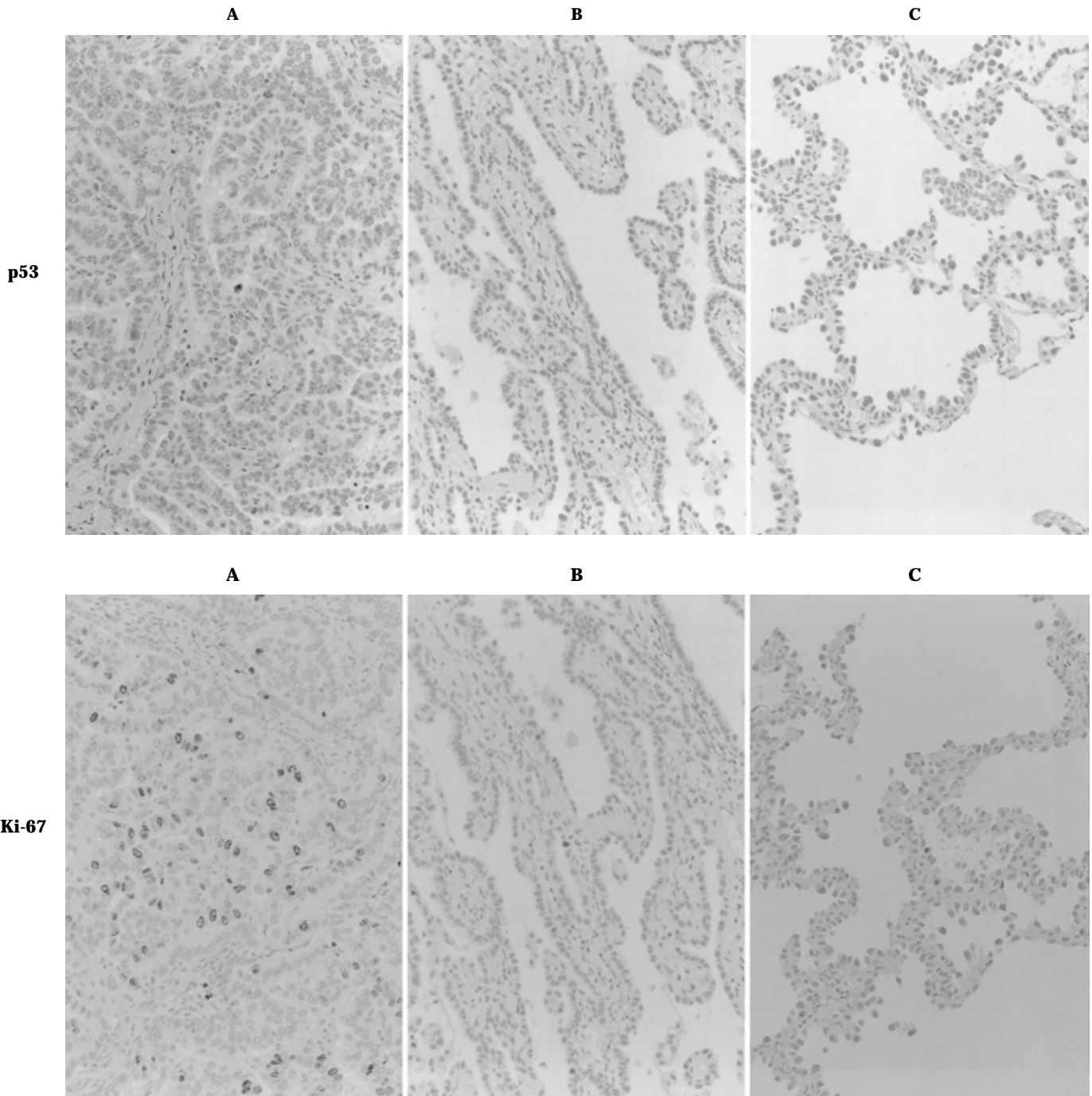


Figure 6. Immunohistochemical staining for p53 and Ki-67 in three parts of the tumor. p53 overexpression was negative in all parts. Labeling index for Ki-67 was relatively higher in the central part than in the other parts(**A**: central part, **B**: middle part, **C**: peripheral part;immunohistochemical staining, $\times 200$).

であった。

切除標本肉眼所見(Figure 4): 左肺舌区に $7 \times 4 \times 3$ cm の腫瘍を認め、断面では腫瘍の大部分は灰褐色調で、特に辺縁は淡い色調を呈していた。これに対し中心部には、直径 1.5 cm 大の黄色充実性の部分を認めた。

病理組織学的所見(Figure 5): 腫瘍の大部分は、立方

状の腫瘍細胞が肺胞上皮を置換性に増殖・配列し、間質の肥厚と肺胞構造の虚脱を伴うが線維性癒痕形成に乏しいBAC様の像を呈していた(Figure 5C)。特に辺縁部では細胞密度も低く肺胞の虚脱も軽度であった(Figure 5D)。これに対し中心部は、円柱状のBS型や自由縁のドーム状隆起を伴うクララ細胞型の腫瘍細胞が線維血管性の

Table 1. Cases of pulmonary adenocarcinoma with a long history of over 10 years reported in the Japanese literature.

No.	Author Year	Age Sex	Total H Preop. H	Presentation Present illness	Symptom Surgical treatment	Histology(Mucin) Cell type	Tumor size p-Stage	Recurrence Out come
1	Inada (1978)	33 M	15 y 1 y	Mass survey Therapy for Tbc	Nothing Lobectomy	W/D tubular(+) Bronchial gland	3 cm T1N1M0 Stage II	Multiple Dead
2	Seki (1980)	13 F	21 y	School survey Therapy for Tbc	Nothing	BAC(+) Goblet	Unknown	Dead
3	Watanabe (1983)	54 F	26 y 15 y	Mass survey Therapy for Tbc	Nothing Lobectomy	W/D tubular(+) Bronchial gland	7.5 cm T2N0M0 Stage IB	Lung Alive
4	Watanabe (1983)	19 M	20 y 9 y	Mass survey Leave without therapy	Nothing Lobectomy	W/D tubular(+) Bronchial gland	5.5 cm T2N1M0 Stage II	PD Alive
5	Masumoto (1991)	52 M	12 y 10 y	Medical checkup follow up as Tbc	Cough Pneumonectomy	W/D tubular(+) Goblet	10.5 × 8 cm pT3N0M0p3 Stage IIIA	No Alive
6	Matsuyama (1997)	57 M	17 y 14 y	Mass survey Therapy for Tbc	Nothing Lobectomy	W/D tubular(+) Bronchial gland	3 cm T4N2M0 Stage IIIB	No Alive
7	Our case (2001)	63 F	12 y 12 y	Mass survey Leave without therapy	Bloody sputum Lobectomy	BAC(-) Clara and BS	6 × 4 cm pT2N0M0 Stage IB	No Alive

Age indicates patient's age when the shadow was initially pointed out; M, male; F, female; Total H, total reported history(years) Preop. H, history from the time the shadow was initially pointed out to operation(years) Tbc, Tuberculosis; Mucin(+) mucin-producing; Mucin(-) non-mucin-producing; W/D tubular, well differentiated tubular adenocarcinoma; BAC, bronchiolo alveolar carcinoma; BS, bronchial surface epithelial cell; p-stage, pathological staging; and PD, pleural dissemination.

間質を伴って乳頭状に増殖する高分化乳頭型腺癌の像であり(Figure 5B), 線維性癒痕形成は軽度であったが脈管浸潤像を認めた。腫瘍全領域にわたって杯細胞型や気管支腺細胞型の腫瘍細胞の増殖はなく, 明らかな粘液の産生・分泌も認められなかった。なお術後病理病期は pT2 N0M0, Stage IB であった。

免疫組織化学的所見(Figure 6): 組織像から本腫瘍を, 間質の肥厚と肺胞の虚脱を伴う BAC 様の中間部, 特に細胞密度が低く肺胞虚脱の少ない辺縁部, さらに乳頭型腺癌像を示す中心部の 3 部に分けた。そして各部の生物学的悪性度を検討するため, p53 蛋白と Ki-67 に対する免疫染色を施行した。^{6,7} p53 蛋白は, 各部位において 400 倍視野で 1000 個以上の細胞を観察し, 全腫瘍細胞の 10% 以上の核が明らかに染色された場合を陽性とした。⁶ Ki-67 についても全腫瘍細胞に対する核陽性細胞の割合を標識率とした。^{6,7} この結果, p53 蛋白の発現は中心部 1.1%, 中間部 1.8%, 辺縁部 2.5% といずれも陰性と考えられ, 部位による差は認められなかった。一方 Ki-67 の標識率は, BAC 様の中間部の 2.5%, 辺縁部の 2.1% に対し, 中心の乳頭型腺癌部は 28.1% と高い標識率を示した。

術後経過: 本症例は術後に左肺炎を併発したが, 抗生物質投与により改善。現在は明らかな再発なく外来通院中である。

考 察

Slow growing tumor が多いとされる肺腺癌^{8,9} の中でも 10 年以上の臨床経過を有する報告例は調べ得た限り 6 例であり, 特に術前に 10 年以上の経過を有する例は 3

例と少ない(Table 1)。¹⁻⁵

肺腺癌における slow growing tumor は, 臨床的には年齢による有意差の報告は認められないが, 性別では女性に多いとされる。^{8,10} 本症例も女性であり, 陰影の初回指摘年齢は 63 歳であった。しかし先に挙げた 10 年以上の経過を有する肺腺癌の報告例には男性がやや多く, 陰影指摘年齢も平均 38 歳と比較的若年である。¹⁻⁵ これは, 報告例の多くが気管支腺型腺癌であったためと思われる。¹¹ 組織亜型別に見ると, 報告例は何れも気管支腺細胞型の腺管型腺癌や杯細胞型のいわゆる粘液産生腺癌と言える。¹² これに対し本症例は BAC 様の増殖形態を主体とするクララ細胞型及び BS 型の高分化乳頭型腺癌であり,¹² 術前に 10 年以上の臨床経過を有する肺腺癌としては稀と思われる。さらに興味深いのは, 腫瘍の大部分を占める BAC 部に比べ浸潤性増殖を示す乳頭型腺癌部が小さく, さらに長い経過にも係わらず線維性癒痕形成が少ないことである。今回行った Ki-67 の免疫染色では乳頭型腺癌部は BAC 部に比べ高い標識率を示した。Kawai ら⁷ は肺腺癌における Ki-67 標識率は腫瘍の分化度や細胞密度, 予後と関連するとしており, 本腫瘍の乳頭型腺癌部は BAC 部に比べ増殖能などの生物学的悪性度が高いと考えられる。以上から, 本腫瘍は発生後長期に渡り BAC として緩徐に増殖した後, その一部の細胞がより悪性度を高め乳頭型腺癌部を形成したと思われる。肺腺癌の発生・進展に関しては, 遺伝子異常の蓄積に伴い異型腺腫様過形成(atypical adenomatous hyperplasia; 以下 AAH) から BAC を経て浸潤癌に至る多段階発癌説が考えられている。¹³ 本症例では腫瘍の辺縁部(Figure 5D)を浸潤や肺胞の虚脱を伴わない段階の BAC と考えたが, 形

態学的にはAAHとの鑑別は必ずしも容易ではなく、AAHからBACを経て浸潤癌に至った症例である可能性も否定はできない。本腫瘍においてはp53の発現に違いはないものの、乳頭腺癌部では新たな遺伝子異常が生じた可能性もあり、その進展過程の検討にはさらなる遺伝子学的な検討が必要であろう。

肺腺癌においても腫瘍倍加時間は予後と相関するとされるが¹⁰、長期臨床経過を有する症例においても再発や死亡が認められる^{3,5}。これは、診断までの長い経過により肺癌の予後因子とされる腫瘍径やリンパ節転移、脈管侵襲などの臨床病理学的因子¹⁴が進行していたことも関係していると思われ、slow growing tumorであってもその予後には臨床病理学的因子も関係すると考えるべきであろう。本症例の腫瘍倍加時間は1796日であり、極めて緩徐に増大した肺腺癌と言える^{8,9,15}。しかし、腫瘍径や脈管侵襲、Ki-67標識率等から必ずしも良好な予後が期待できるとは言えず、慎重な経過観察が必要と思われる。

長期経過を有する肺腺癌の報告例は何れも自覚症状に乏しく、発見動機は検診または人間ドックである¹⁻⁵。うち5例は結核として経過観察または治療を受けており、これらも長期経過の要因の一つと思われる。これに対し本症例では、患者が血痰を放置したことや、自己判断とはいえ検診で要精査とされながらも精査を受けなかったことが診断までに長期を要した理由の一つと考えられる。今後は肺腺癌の中にも本症例の様なslow growing tumorがあることを念頭に置き、検診陽性者に対する指導体制を検討する必要もあろう。

本症例により、クララ細胞型及びBS型の粘液非産生高分化乳頭型肺腺癌の中にも極めて緩徐に増大するslow growing tumorがあることが示された。今後、このような症例の蓄積とさらなる検討により、乳頭型肺腺癌の発生・進展過程がより明らかになるとと思われる。

謝辞：稿を終えるにあたり、健診フィルム閲覧にご協力をいただいた(財)茨城県総合健診協会の齋藤洋子先生、金敷真紀先生を始め、関係者の皆様に感謝申し上げます。

本論文の要旨は、第131回日本肺癌学会関東部会(平成13年7月、つくば)で発表した。

REFERENCES

1. 松山まどか, 佐々木春夫, 佐野暢哉, 他. 手術までに14年の臨床経過を有する肺腺癌の1例. 肺癌. 1997;37:105-110.
2. 増本英男, 須山尚史, 荒木 潤, 他. 約10年の臨床経過を有する粘液産生肺腺癌の1例. 肺癌. 1991;31:247-252.
3. 渡辺紀子, 児玉哲郎, 亀谷 徹, 他. 20年以上の臨床経過を有する肺の粘液産生腺癌の2例. 肺癌. 1983;23:193-203.
4. 関 保雄, 福間誠吾, 沢田勤也, 他. 細気管支肺胞上皮癌の1例 21年にわたる胸部X線像の変遷と剖検所見. 肺癌. 1980;20:59-64.
5. 稲田啓一, 藤岡大司郎, 中田耕太, 他. 15年の経過をとった気管支腺癌の肺癌の1例. 肺癌. 1978;18:209-214.
6. Ishida H, Irie K, Itoh T, et al. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer*. 1997; 80:1034-1045.
7. Kawai T, Suzuki M, Kono S, et al. Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in Lung Carcinoma. Correlation with DNA flow cytometric analysis. *Cancer*. 1994;74:2468-2475.
8. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*. 1961;14:1272-1294.
9. Hayabuchi N, Russell WJ, Murakami J. Slow-growing lung cancer in a fixed population sample: radiologic assessments. *Cancer*. 1983;52:1098-1104.
10. 薄田勝男, 齋藤泰紀, 相川広一, 他. 原発性肺癌における tumor doubling time の臨床病理学的特性. 肺癌. 1994;34: 875-881.
11. Hirata H, Noguchi M, Shimosato Y, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of bronchial gland cell type adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1990;93:20-25.
12. Shimosato Y, Kodama T, Kameya T. Morphogenesis of peripheral type adenocarcinoma of the lung. In: Shimosato Y, Melamed MR, Nettesheim P, et al eds. *Morphogenesis of lung cancer*. Boca Raton: CRC Press;1982:65-89.
13. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
14. 鈴木弘行, 川口隆憲, 大石明雄, 他. 肺腺癌の遠隔転移および局所再発に関する臨床病理学的研究. 肺癌. 1997;37: 967-972.
15. Arai T, Kuroishi T, Saito Y, et al. Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films and clinical follow-up study. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24:199-204.