

経時的な組織亜型の進展が推測された肺腺癌の1例

安達勝利¹・保坂直樹²・高尾仁二⁵・
田村邦宣³・三村令児³・松尾寿保⁴

要旨 **背景**．今回我々は，経時的な組織亜型の進展が推測された肺腺癌の1例を経験したので報告する．**症例**．症例は40歳女性．1995年10月健康診断にて左下肺野に腫瘤を指摘されたが，確定診断できず経過観察となった．2000年4月に腫瘤の増大を認め，精査したところ bronchioloalveolar carcinoma (mucinous type) と診断された．左肺下葉切除，ND1郭清を施行し，病理組織学的に① bronchioloalveolar carcinoma (mucinous type, without stromal invasion) ，② papillary adenocarcinoma が隣接してみられ，H.E.染色で①と②は移行像を呈していた．免疫染色で p53 と bcl-2 は①，②ともに陰性で，Ki-67 と PCNA ではいずれも①は約2割が染色されたが，①と②の移行部は染色部が強くなり，②は約8割が染色された．EVG染色で①は弾性線維が保たれているが，②は弾性線維の断列を認めた．**結論**．本例は bronchioloalveolar carcinoma が papillary adenocarcinoma に進展した興味深い1例と考えられたので報告する．

(肺癌 . 2002;42:191-195)

索引用語 肺癌，細気管支肺胞癌，乳頭状腺癌

A Case of Tumor of Bronchioloalveolar Carcinoma and Well-differentiated Adenocarcinoma of the Lung

*Katsutoshi Adachi¹; Naoki Hosaka²; Motoshi Takao⁵;
Kunihiro Tamura³; Reiji Mimura³; Hisayasu Matsuo⁴*

ABSTRACT **Background.** We report a case of bronchioloalveolar carcinoma (BAC), part of which might have changed to invasive papillary type adenocarcinoma (ADC) during a course of five years. **Case.** A 40-year-old woman with a tumor in the left lung had been followed up since 1995. She was given a diagnosis of BAC by TBLB and underwent left lower lobectomy with hilar lymph node dissection (ND1) on July 4, 2000. The microscopic findings revealed a transitional change from BAC to well-differentiated papillary ADC. p53 and bcl-2 protein immunostaining, were negative in BCA and ADC. But Ki-67 and PCNA protein immunostaining, were 20% positive in BCA and 80% positive in ADC. **Conclusion.** This case revealed the possibility that localized BAC might change to invasive papillary ADC over a long period. (*JJLC*. 2002;42:191-195)

KEY WORDS Lung cancer, Bronchioloalveolar carcinoma, Papillary adenocarcinoma

公立豊岡病院 ¹ 心臓血管呼吸器外科，² 臨床病理科，³ 呼吸器科，⁴ 放射線科；⁵ 三重大学胸部外科。

別刷請求先：安達勝利，公立豊岡病院心臓血管呼吸器外科，〒668-8501 兵庫県豊岡市立野町6-35 (e-mail:sinzou@hospital.toyooka.hyogo.jp)。

¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, ²Department of Pathology, ³Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, and ⁴Department of Radiology, Toyooka

Hospital, Japan; and ⁵Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University, Japan.

Reprints: Katsutoshi Adachi, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Toyooka Hospital, 6-35 Tachino-cyo, Toyooka-shi, Hyogo 668-8501, Japan (e-mail:sinzou@hospital.toyooka.hyogo.jp)

Received June 13, 2001; accepted March 5, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

今回我々は、左肺下葉に発生した腫瘍の経過観察中に腫瘍の増大を認め、左肺下葉切除術を施行した。術後病理学的検索より、組織亜型の進展が推測された肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：40歳，女性。

主訴：特記事項なし。

既往歴：2歳と5歳時腸重積，36歳時流産，40歳時子宮筋腫。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1995年10月健康診断にて左下肺野に腫瘍を指摘されたが，確定診断できず患者の希望で経過観察となった。2000年4月に腫瘍の増大を認めたため，TBLB施行したところ bronchioloalveolar carcinoma と診断された。

入院時理学的所見：身長160 cm，体重55 kg。血圧140/80 mmHg，脈拍76/分・整。表在リンパ節は触知せず，心肺に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液・生化学検査でHb 9.9 g/dlと若干の低値を認める以外異常値は認めなかった。CEAは1.7 ng/mlで正常範囲内であった。呼吸機能検査では、

努力性肺活量3050 ml，1秒量2570 mlであった。

胸部単純撮影：1995年9月では，左下肺野に大動脈とシルエットサイン陽性の径30 mm大の腫瘤影を認めた (Figure 1-A)。2000年4月の時点では最大径40 mmと腫瘍の増大を認めた (Figure 1-B)。

胸部CT撮影：1995年10月では，左S¹⁰に下行大動脈に接する30×25 mm大の境界明瞭な腫瘤影を認めた (Figure 2-A)。2000年4月の時点では，一部境界不明瞭な部分を認め，腫瘍は45×25 mm大と増大していた (Figure 2-B)。

胸部MRI所見：左S⁶⁻¹⁰に存在する腫瘍の下行大動脈への浸潤は明らかでなかった。1995年のCTで存在を指摘されていた腫瘍部分は，T2強調像で高濃度に描出され，水分を多量に含むことが予想された。また，今回のCTで増大を認めた腫瘍部分は低濃度で充実性の腫瘍が予想された (Figure 3)。

手術所見：諸検査の結果遠隔転移の所見はなく，cT2 NOM0と診断し，2000年7月4日手術を施行した。左後側方切開，第6肋骨床開胸を行った。胸膜の癒着が強く，一部壁側胸膜をつけて剥離を行った。また，腫瘍はS¹⁰中心に存在したが，下行大動脈及び横隔膜への浸潤は認めなかった。気管分岐部リンパ節は認めず，上葉は縦隔と壁側胸膜との癒着が強くND1郭清にとどめた。手術時間3時間，無輸血であった。

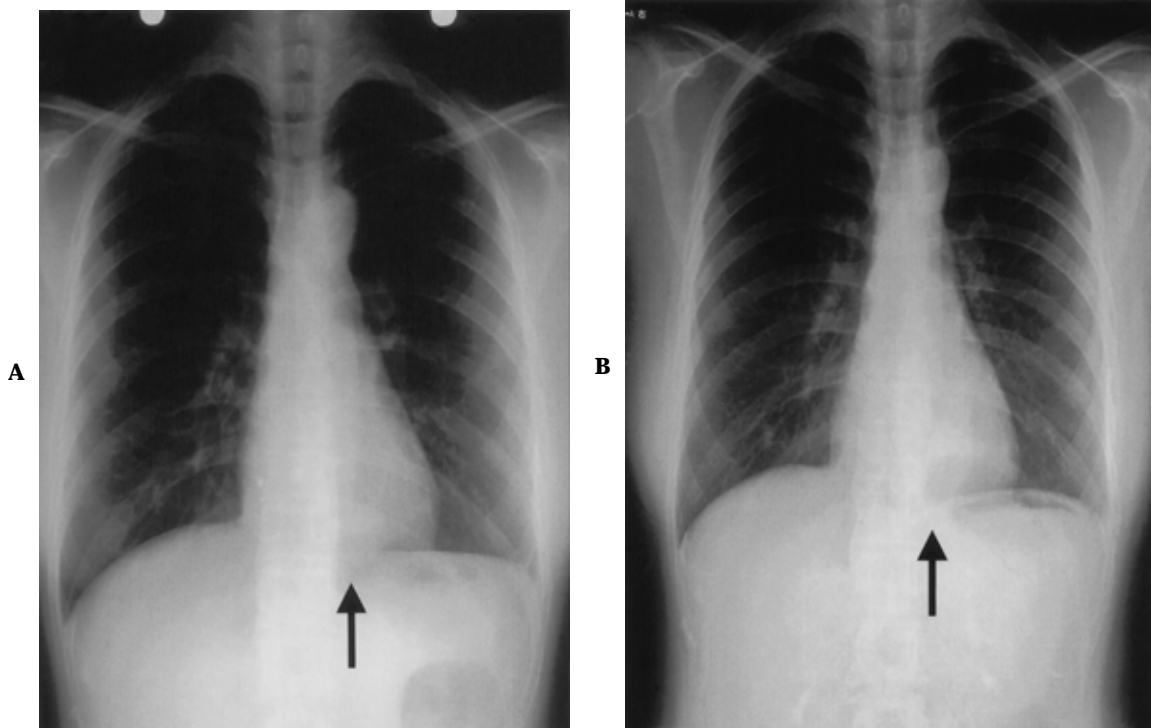


Figure 1. Chest X-ray on September, 1995 (A) and on April, 2000 (B) showed a mass shadow in the left lower lung field (arrow)

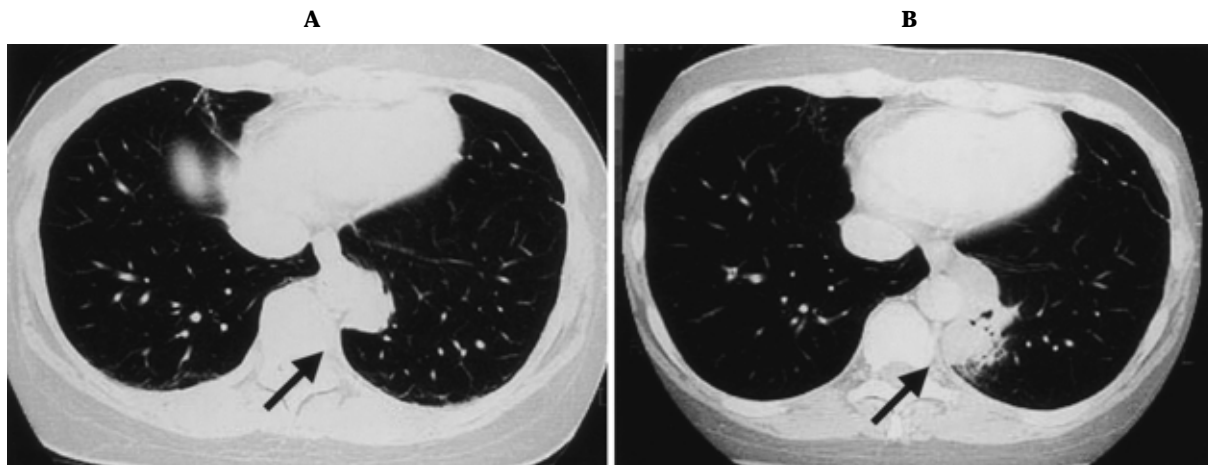


Figure 2. **A.** Chest CT on September, 1995 showed a mass shadow in the left S¹⁰ (arrow) **B.** Chest CT on April, 2000 showed an additional mass shadow in the left lower lung field (arrow)

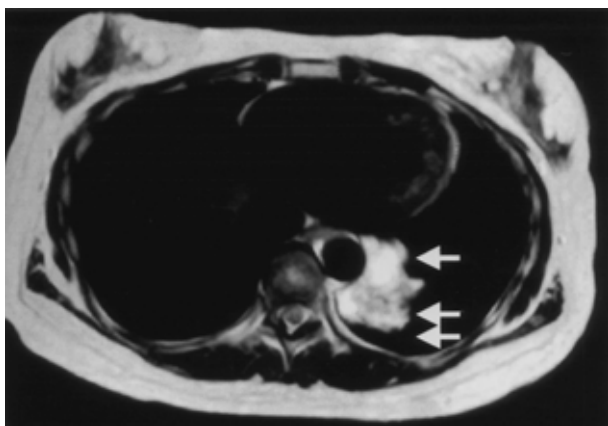


Figure 3. Chest MRI on April, 2000 showed a high intensity lesion(arrow)and low intensity lesion(arrows)in the left lower lung field.

切除標本：腫瘍はS⁶からS¹⁰にかけて存在した。肉眼的にゼラチン様の腫瘍と充実性の腫瘍が隣接するように認められ、その境界は不明瞭で全体の大きさは60×50×30mmであった。また、ゼラチン様の腫瘍は30×25mm大で1995年のCTの大きさとほぼ変化を認めなかった(Figure 4)。

組織学的所見：① bronchioloalveolar carcinoma (mucinous type, without stromal invasion), ② papillary adenocarcinoma が隣接してみられ、H.E.染色で①と②の接触部は移行像を呈していた(Figure 5-A, B)。免疫染色で p53 (DO-7;DAKO Japan, Kyoto, Japan) と bcl-2 (124; DAKO) は①, ②ともに陰性で、Ki-67 (MIB-1;DAKO) と PCNA(PC10;DAKO) ではいずれも①は約2割が染色されたが、①と②の移行部に向け染色部が強くなり、②は約8割が染色された(Figure 6-A, B)。また、EVG染色で、

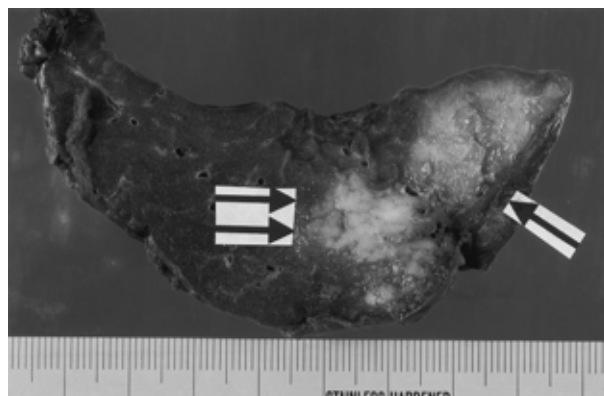


Figure 4. Gross appearance of the resected specimen. The mass had a mucinous part (arrow) and solid part (arrows)

①は弾性線維が保たれているが、②は間質内への増殖による弾性線維の断列像を認め、PAS染色で②は量は減ったものの①と同様に粘液産生を伴っていた。郭清したりリンパ節に転移を認めず、術後病理病期はpT2N0M0であった。

術後経過：経過良好で術後4日目に胸腔ドレーン抜去し、22日目に退院となった。術後18ヶ月目現在再発を認めていない。

考 察

近年肺癌症例の増加、診断技術の進歩で多発肺癌の報告例の増加傾向が指摘されているが、関根¹⁾は異なる2臓器以上に腫瘍が発生した場合を重複癌、同一臓器に複数個の腫瘍が発生した場合を多発癌とし、肺多発癌は原発性肺癌の重複して存在したものと定義した。これらのうち特殊なものとして、異なる組織型の癌腫が近接し同

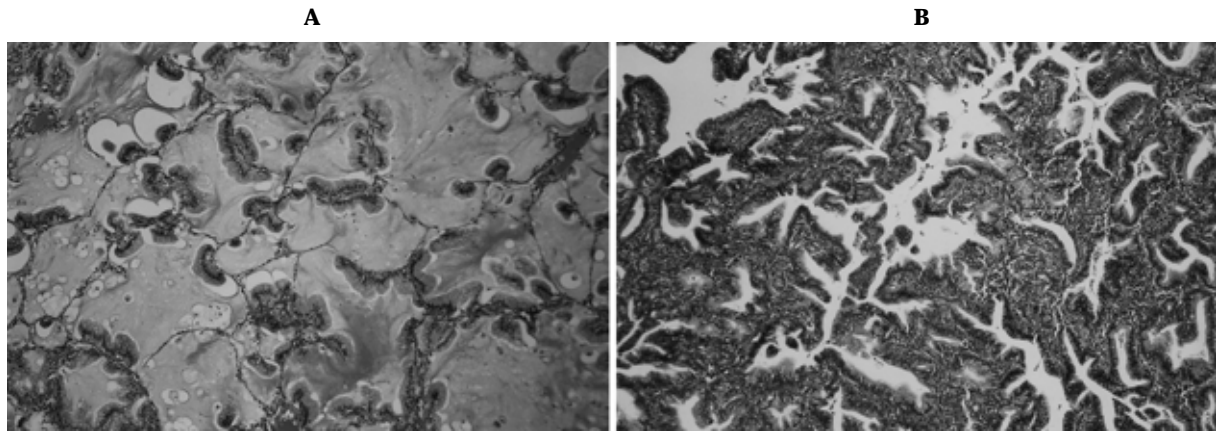


Figure 5. The tumor is composed of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) and well-differentiated adenocarcinoma (ADC) showing transitional changes (H.E. staining: **A:** BAC, $\times 100$; **B:** ADC, $\times 100$).

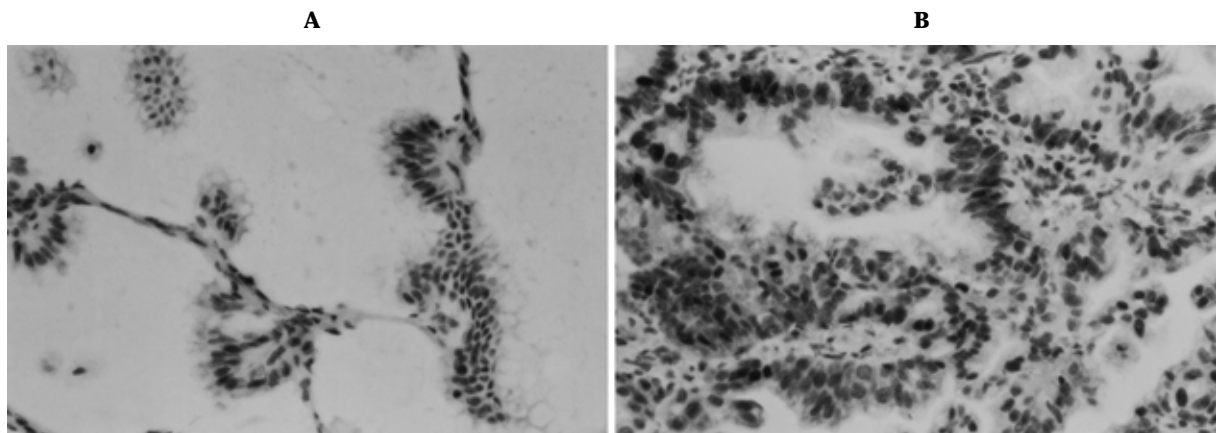


Figure 6. Immunostaining findings of BAC (**A**) and ADC (**B**) showing Ki-67 ($\times 400$)

一腫瘤を形成するものは衝突癌といわれるが、その発生には少なくとも同時性、かつ同一肺葉内に異なった組織像を有する癌であり、その間に移行像がないことが条件である^{2,3}

本症例は、経過観察中に突然の腫瘍増大を認めており、5年前からCTで存在が確認されていた部分と術前のCTで増大を確認した部分は、MRI検査所見で前者はT2強調像で高濃度に描出され水分に富んだ成分で、後者は充実性の腫瘍部分であると区分された。摘出標本の肉眼所見でも画像に一致して、粘液成分を含む部分と、充実性の部分を認めた。病理組織学的(新WHO分類^{4,5})に5年前に発見された前者が① bronchioloalveolar carcinoma(mucinous type, without stromal invasion), 今回新たに発見された後者が② papillary adenocarcinoma といった2つの異なった組織像を認め、全体としての組織は adenocarcinoma with mixed subtypes, mucinous BAC and papillary に相当し、これらの間に移行像を認めたた

め衝突癌は否定された。免疫組織学的に、癌抑制遺伝子 p53 とアポトーシス抑制遺伝子 bcl-2 は①,②ともに陰性で、細胞の増殖期抗原である Ki-67 と PCNA ではいずれも①の部分は約2割が染色されたが、移行部に向け染色部が強くなり、②の部分は約8割が染色された。EVG染色にて①は弾性線維が保たれているが、②は間質内への増殖による弾性線維の断裂像を認めた。また、②は、量は減ったものの①と同様に粘液産生を伴っていた。以上より、5年前より存在していた非浸潤癌の①が粘液産生の性質は保ちつつ悪性を増し、浸潤癌である②へ進展したものと考えられた。

Ohsakiら⁶は非小細胞癌について検討する限り、bcl-2陽性例はbcl-2陰性例よりも有意に5年生存率が高かったが、p53に関しては予後に有意差を認めなかったと報告しておりbcl-2が予後の指標となる可能性を示した。本症例ではp53, bcl-2いずれも①, ②ともに陰性であったが, Ki-67 と PCNA は非浸潤癌の①よりも、より悪性度

の強い浸潤癌である②を強く染色した。術後 18 ヶ月しか経過しておらず、本症例に関してはこれらのマーカーで予後を推測することは困難であるが、以上より病理学的、免疫組織学的に悪性度の低い①から悪性度の高い②が発生したと考えられた。

本症例は、5 年間殆ど増大を示さなかった bronchioloalveolar carcinoma の一部が悪性度を増し、papillary adenocarcinoma に移行進展した可能性を示し、これを完全切除し得た極めて貴重な症例であると考え報告した。

まとめ

術前画像診断と術後病理学的検索により、非浸潤癌が経過中に浸潤癌に進展したことが推測された肺腺癌の 1 例を経験したので報告した。

尚、この要旨は第 18 回日本呼吸器外科学会総会(2001 年、東京)にて発表した。

REFERENCES

1. 関根 毅. 重複癌とは 臨床的立場から . 最新医学 . 1985;40:1580-1587.
2. 加藤充義, 土器国光, 田中健蔵, 他. 肺の衝突腫瘍(Collision tumor) 1 剖検例の報告と文献的考察 . 癌の臨床 . 1968;14:879-883.
3. 日吉晴久, 野口雅之, 松野吉宏, 他. PCR-SSCP による p53 遺伝子解析にて診断した肺衝突癌の 1 例. 肺癌 . 1994;34: 543-547.
4. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. In: Sobin LH, ed. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*. 3rd ed. New York: Springer Verlag; 1999:58-63.
5. 下里幸雄. WHO 肺ならびに胸膜腫瘍組織型分類第三版の解説: 肺上皮性腫瘍について. 肺癌 . 2000;40:1-10.
6. Ohsaki Y, Toyoshima E, Fujiuchi S, et al. bcl-2 and p53 protein expression in non-small cell lung cancers: correlation with survival time. *Clin Cancer Res*. 1996;2:915-920.