

## 肺腺癌の発育進展に関する臨床病理学的検討

藤田 敦<sup>1,2</sup>・亀田陽一<sup>1</sup>・中山治彦<sup>3</sup>・渡部克也<sup>3</sup>・  
野田和正<sup>3</sup>・山田耕三<sup>3</sup>・尾下文浩<sup>3</sup>・齋藤春洋<sup>3</sup>・  
密田亜希<sup>1</sup>・呉屋朝幸<sup>2</sup>

**要旨** **目的**．肺胞上皮置換型増殖を示す肺腺癌の発育形式を明らかにするために臨床病理学的検討を行った．**対象・方法**．1986年から2000年までに切除した最大径30mm以下の原発性肺腺癌のうち肺胞上皮置換型増殖を示す221例を対象とした．腺癌内部の所見について四つに分類した．①Typical bronchioloalveolar carcinoma(BAC)：肺胞上皮置換型増殖のみのも、②Alveolar septal fibrosis(AF)type：肺胞隔壁に薄い膠原線維を伴うもの、③Destruction of alveolar framework(DA)type：肺胞骨格網の破壊を伴うもの、④Destruction with collagen fibrosis(DC)type：肺胞骨格網の破壊に膠原線維性線維化巣を伴うもの．**結果**．各組織型の平均腫瘍径はTypical BAC(n=26)が12.7mm, AF type(n=38)が16.3mm, DA type(n=21)が18.8mm, DC type(n=136)が21.9mmであった．5年生存率はTypical BAC, AF type, DA typeが100%, DC typeが66.1%であった．**結論**．肺胞骨格網の破壊は浸潤像であるが、膠原線維性線維化巣を伴わなければ予後は良好であった．肺胞上皮置換型増殖を示す肺腺癌は、Typical BACからAF type, DA type, そしてDC typeへと進む腫瘍群であり、DC typeが進行浸潤癌と呼ぶべき病態であると考えられた．(肺癌．2004;44:95-101)

**索引用語** 肺胞上皮置換型増殖, 肺腺癌, 浸潤癌, 肺胞骨格網

## Clinicopathological Study of the Development of Adenocarcinoma of the Lung

Atsushi Fujita<sup>1,2</sup>; Yoichi Kameda<sup>1</sup>; Haruhiko Nakayama<sup>3</sup>; Katsuya Watanabe<sup>3</sup>;  
Kazumasa Noda<sup>3</sup>; Kozo Yamada<sup>3</sup>; Fumihiko Oshita<sup>3</sup>; Haruhiro Saito<sup>3</sup>;  
Aki Mitsuda<sup>1</sup>; Tomoyuki Goya<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To clarify the development procedures of lung adenocarcinomas showing lepidic growth pattern. **Material and Methods.** We assessed 221 consecutive surgically resected cases of lung adenocarcinoma less than 30 mm in diameter and histologically diagnosed as bronchioloalveolar carcinoma(BAC) or as adenocarcinoma consisting of mixed BAC and other components between 1986 and 2000. Four patterns were recognized from the viewpoint of the relationship between the alveolar wall and tumor cells: ① only lepidic growth pattern( typical BAC ), ② adenocarcinoma with alveolar septal thin collagen fibrosis ( AF type ), ③ adenocarcinoma with destruction of alveolar elastic fiber framework ( DA type ) ④ adenocarcinoma with destruction with heavy collagen fibrotic foci ( DC type ) **Results.** The mean tumor diameter according to the histological subtype was 12.7 mm for typical BAC ( n = 26 ), 16.3 mm for the AF type ( n = 38 ), 18.8 mm for the DA type ( n = 21 ) and 21.9 mm for the DC type ( n = 136 ) respectively. The 5-year survival rates for patients with typical BAC, AF type and DA type were all 100% , but that for the DC type was 66.1%. **Con-**

神奈川県立がんセンター<sup>1</sup>病理診断科,<sup>3</sup>呼吸器科;<sup>2</sup>杏林大学医学部外科.

別刷請求先: 藤田 敦, 杏林大学医学部外科, 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2 .

Department of <sup>1</sup>Pathology, <sup>3</sup>Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center; <sup>2</sup>Department of Surgery, Kyorin University School of

Medicine.

Reprints: Atsushi Fujita, Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, Japan.

Received February 6, 2004; accepted March 22, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

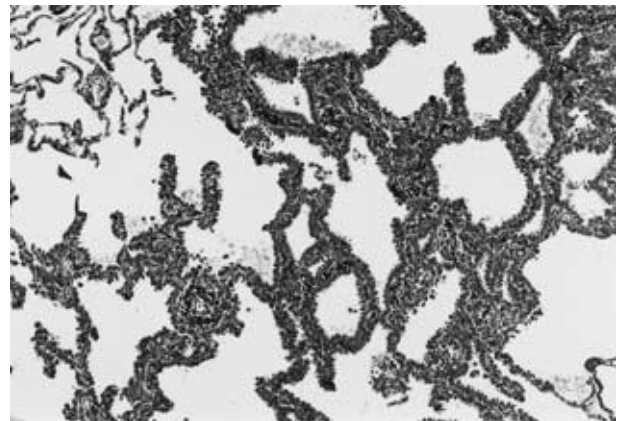
**clusion.** Destruction of alveolar framework was indicated by findings of stromal invasion, but the prognosis was good if not accompanied with foci of collagen fibrosis. We speculate that lung adenocarcinoma showing a lepidic growth pattern grows to the AF type and then the DA type from typical BAC and thereafter to DC type more. The DC type should be called advanced cancer. ( *JJLC*. 2004;44:95-101 )

**KEY WORDS** Lepidic growth pattern, Lung adenocarcinoma, Invasive cancer, Alveolar framework

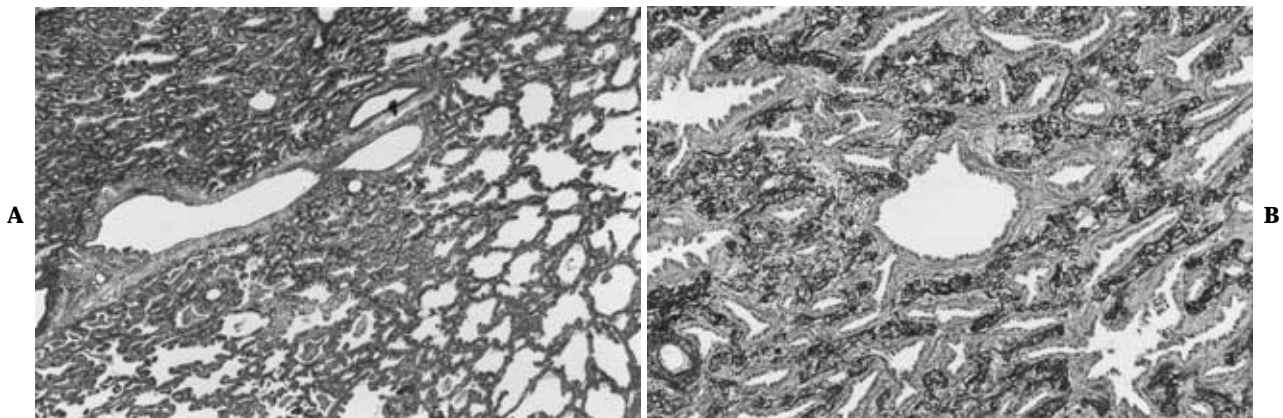
## はじめに

肺腺癌はその多くが辺縁部にて細気管支肺胞上皮癌像を呈し、中心部で膠原線維性線維化を伴った浸潤癌像(腺管腺癌や乳頭腺癌等)を示す。1930年代から肺癌の発生母地は中心部の線維化巣であると考えられていた<sup>1</sup>。しかし、1980年代から肺腺癌の線維化巣は癌の発生後に生じたものと考えられるようになった<sup>2,4</sup>。1995年にNoguchiらは腫瘍径2cm以下の小型肺腺癌を形態学的に分類し、Localized bronchioloalveolar carcinomaの中でcollapseを伴わないもの(type A)と、collapseを伴うもの(type B)は予後良好であり、active fibroblastic proliferationを伴うもの(type C)は予後不良と報告した<sup>5</sup>。これに基づき現在では肺胞上皮置換型の肺腺癌はtype Aからtype Cへと多段階的に発育するものと考えられている。一方、WHO分類第3版<sup>6</sup>では浸潤所見が見られないものをBronchioloalveolar carcinoma(以下BAC)とし、浸潤のあるものをAdenocarcinoma with mixed subtypesと分類している。type Aとtype BはBACに相当し、type CはAdenocarcinoma mixed BAC and acinar(or whatever other patterns)に相当する。WHO分類第3版<sup>6</sup>では浸潤の対象として、間質や脈管、胸膜が挙げられている。脈管浸潤や胸膜浸潤には一定の基準が存在する

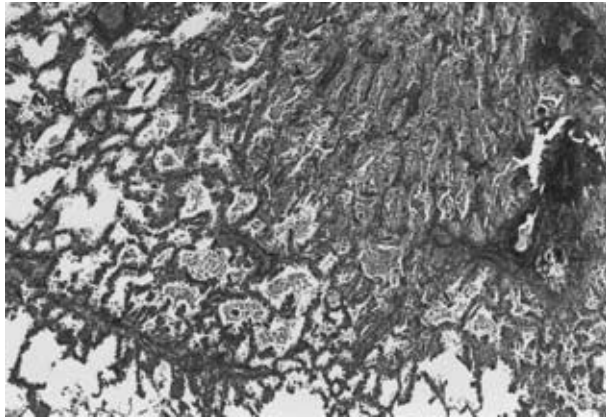
が、間質については統一されたものはない。これまで腫瘍内の線維化巣の質や大きさに着目して、進展の所見や予後について様々な報告がされてきた<sup>7-11</sup>が、肺胞の既存構築と腫瘍細胞の関係を検討したものは少ない。そこで本研究では肺胞上皮置換型腺癌における発育進展について、肺胞構築と腫瘍細胞の关系到着目して病理組織学的に検討し、あわせて予後との関連を調べた。



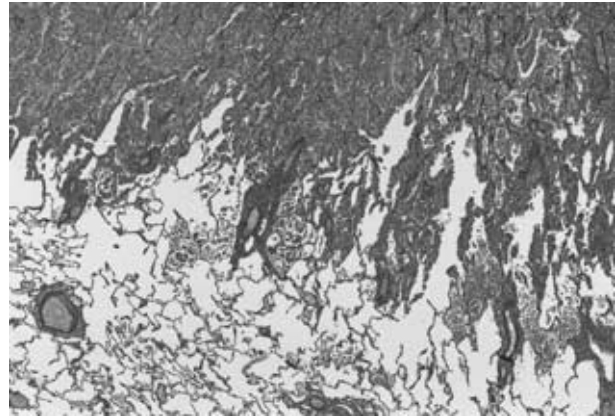
**Figure 1.** Histological appearance of lepidic growth pattern. Tumor cells grow along the alveolar walls, which are supported by the elastic fiber framework. ( EVG,  $\times 100$  )



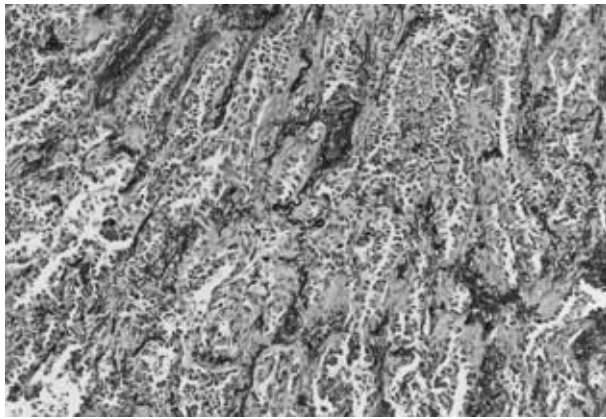
**Figure 2.** Histological appearance of alveolar septal fibrosis pattern. Collagen fibers are present between the tumor cells and thickened elastic fiber framework. Collagen fibers appear as gray fiber bundles, and elastic fibers as black fiber bundles. ( EVG, **A:**  $\times 20$ , **B:**  $\times 100$  )



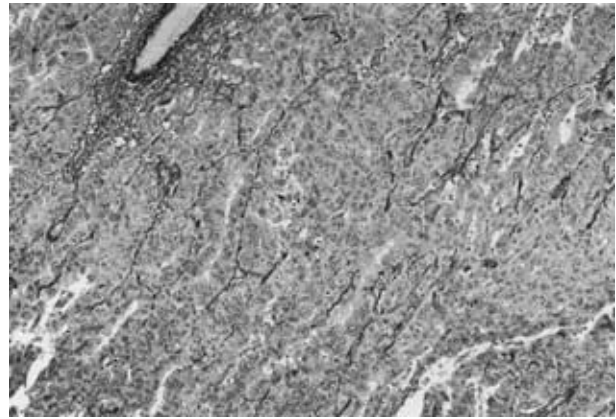
A-a



B-a



A-b



B-b

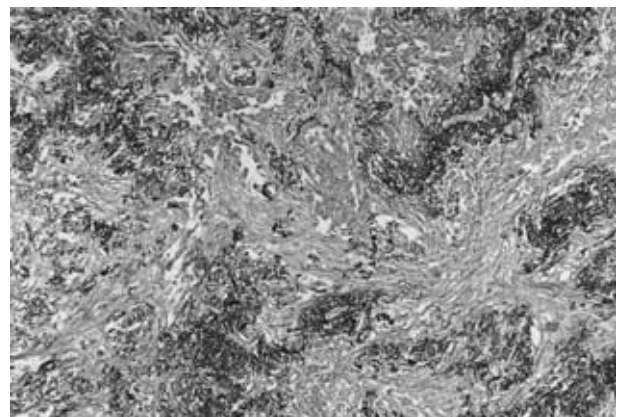
**Figure 3.** Histological appearance of destruction of the alveolar framework. **A.** The continuity of the alveolus structure network which is composed of thickened elastic fibers, is distorted by tumor growth. Thin collagen fibers are present between the tumor cells and elastic fiber framework but collagen fibrotic lesions are not present. (EVG, a:  $\times 20$ , b:  $\times 100$ ) **B.** The elastic fiber framework is extended because tumor cells filled the alveolus. (EVG, a:  $\times 20$ , b:  $\times 100$ )

## 対象と方法

### 1. 対象

1986年1月から2000年5月までの間に切除した腫瘍最大径30mm以下の原発性肺腺癌症例270例のうち肺胞上皮置換型増殖を示す221例を対象とした。純粋な腺管腺癌と乳頭腺癌は除外した。男性98例、女性123例で、年齢は37～82(中央値62)歳であった。病理組織分類はWHO分類第3版<sup>6</sup>に基づいた。病理病期IA期が151例、IB期が14例、IIA期が5例、IIB期が5例、IIIA期が26例、IIIB期が17例、IV期が3例であった。

切除肺は気管支からホルマリンを注入して十分に膨張させて固定した。部分切除肺は生理食塩水内でリンスして気腔を十分に広げた後にホルマリン固定した。腫瘍の最大断面を含めた2～3断面を切り出し、パラフィン包埋とし、 $3\mu\text{m}$ に薄切してHematoxylin-Eosin(H.E.)染色とElastica van Gieson(EVG)染色を行った。



**Figure 4.** Histological appearance of destruction with collagen fibrosis. Marked collagen fibers are deposited in the destroyed alveolar framework lesion. (EVG,  $\times 100$ )

## 2. 病理組織学的検討

### 1) 組織観察上の注目所見

腫瘍内に観察される組織形態学的諸所見のうち以下の所見に関して検討を行った。

①Lepidic growth pattern：腫瘍細胞が肺泡隔壁に接しながら置換増殖する像 (Figure 1)。

②Alveolar septal fibrosis：弾性線維からなる肺泡隔壁と腫瘍細胞との間に細い膠原線維からなる層状線維化が介在する像 (Figure 2)。

③Destruction of alveolar framework：腫瘍細胞によって、弾性線維からなる肺泡骨格網に変形、破壊が生じている像 (Figure 3A, B)。

④Destruction with collagen fibrosis：Destruction of alveolar framework に、エオジン好性で個々の線維が太い膠原線維からなる線維化巣を伴う像 (Figure 4)。

### 2) 組織学的分類

組織観察上の注目所見に基づいて以下のように分類した。

①Typical BAC：Lepidic growth pattern のみを示す群。

②AF type：Lepidic growth pattern と Alveolar septal fibrosis を示す群。

③DA type：Lepidic growth pattern と Alveolar septal fibrosis と Destruction of alveolar framework を示す群。

④DC type：Lepidic growth pattern と Alveolar septal fibrosis と Destruction with collagen fibrosis を示す群。

以上の組織学的分類の他に腫瘍最大径、リンパ節転移

(n 因子)、脈管侵襲 (ly, v 因子)、胸膜浸潤 (p 因子) などの因子と術後生存期間との関連についても検討した。

生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算し、有意差検定は log-rank 検定を用いて行った。p 値は 0.05 をもって有意とした。

## 結果

### 1. 組織観察上の注目所見

#### ①Lepidic growth pattern

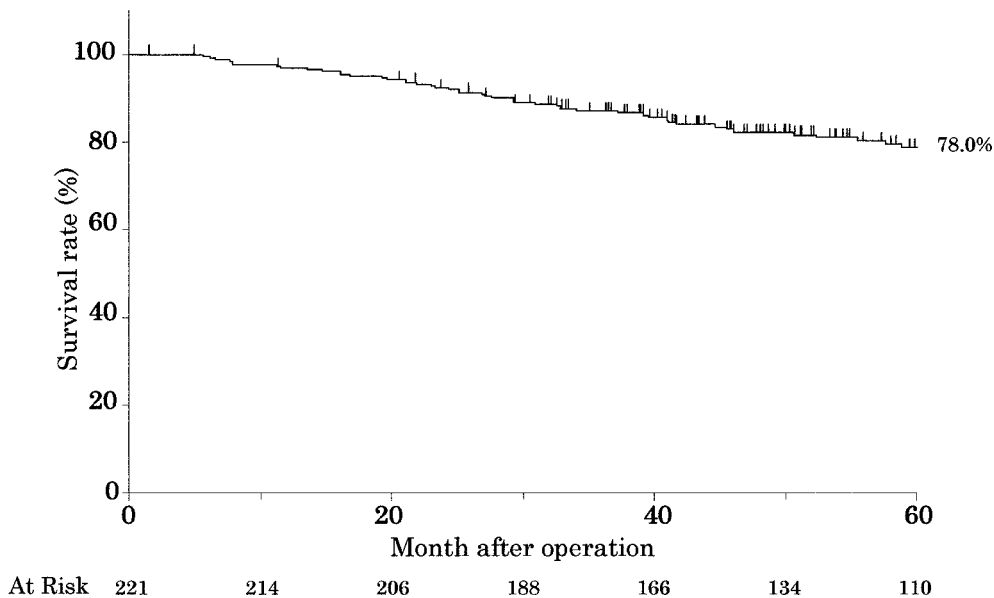
この所見は 221 例全例に見られた。細気管支肺胞上皮癌は腫瘍全体がこの所見を呈していた。この所見は混合型腺癌では腫瘍の辺縁に見られるが、その領域は広いものからごくわずかなものまで様々である。正常肺胞上皮と比較し、腫瘍細胞の密度が高く、一部に pile up が見られた。細胞異型度は弱い。

#### ②Alveolar septal fibrosis

この所見は局所的なものから広い領域に及ぶものを含めて 221 例中 195 例 (88.2%) に見られた。この所見の肺泡隔壁は弾性線維の増量を伴って肥厚し、気腔は狭小化していた。弾性線維と腫瘍細胞の間には、弾性線維と平行するように細い膠原線維が見られた。腫瘍細胞は Lepidic growth pattern に比して強い異型を示していた。またこの所見は混合型腺癌において Lepidic growth pattern 領域の内側や胸膜直下に見られる傾向にあった。

#### ③Destruction of alveolar framework

この所見は 221 例中 157 例 (71.0%) に見られた。主に Alveolar septal fibrosis 領域の中に観察された。肺泡骨格

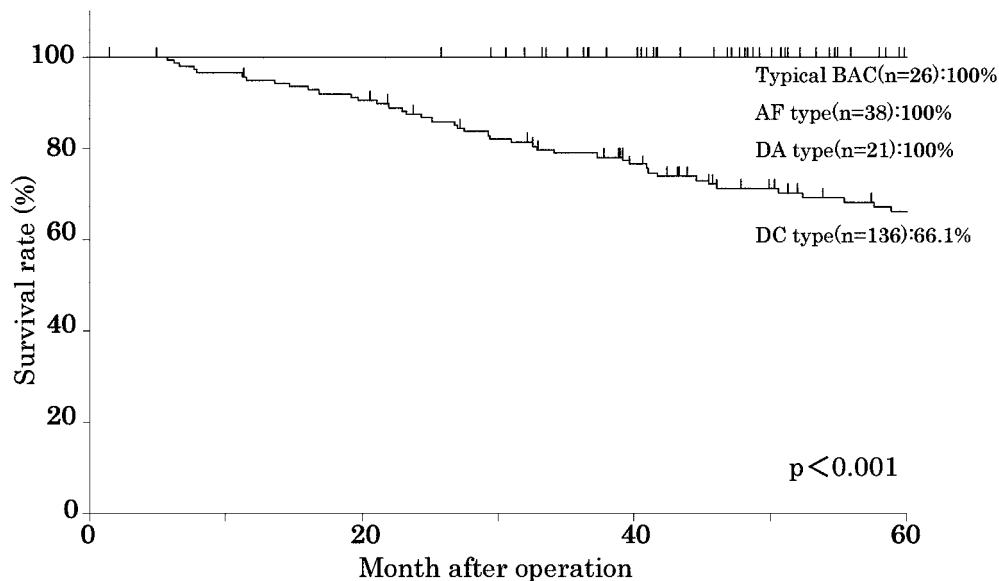


**Figure 5.** Survival curves for patients with adenocarcinoma of the lung showing a lepidic growth pattern and 30 mm or less in maximum dimension.

**Table 1.** Relationship between prognostic factors and pathological subtypes in lung adenocarcinoma showing lepidic growth pattern

| Prognostic factors    | Typical BAC | AF type | DA type | DC type |
|-----------------------|-------------|---------|---------|---------|
| Total                 | 26          | 38      | 21      | 136     |
| Gender                |             |         |         |         |
| Male                  | 11          | 14      | 4       | 69      |
| Female                | 15          | 24      | 17      | 67      |
| Tumor size ( mm )     |             |         |         |         |
| 10                    | 15          | 10      | 5       | 5       |
| 10 < 20               | 8           | 16      | 6       | 54      |
| 20 < 30               | 3           | 12      | 10      | 77      |
| mean                  | 12.7        | 16.3    | 18.8    | 21.9    |
| Lymph node metastasis |             |         |         |         |
| Negative              | 26          | 38      | 21      | 91      |
| Positive              | 0           | 0       | 0       | 45      |
| Vascular invasion     |             |         |         |         |
| Negative              | 26          | 38      | 18      | 48      |
| Positive              | 0           | 0       | 3       | 88      |
| Pleural involvement   |             |         |         |         |
| p 0                   | 26          | 38      | 18      | 78      |
| p 1-3                 | 0           | 0       | 3       | 58      |

BAC: bronchioloalveolar carcinoma, AF: alveolar septal fibrosis, DA: destruction of alveolar framework, DC: destruction with collagen fibrosis.



**Figure 6.** Survival curves for patients with lung adenocarcinoma showing lepidic growth pattern and 30 mm or less in size were compared based on the histologic subtype. BAC: bronchioloalveolar carcinoma, AF: alveolar septal fibrosis, DA: destruction of alveolar framework, DC: destruction with collagen fibrosis.

網と腫瘍細胞の関係には二つのパターンが見られた。一つは集束した弾性線維からなる肺骨格網が変形、破壊されているパターン( Figure 3A )。もう一つは肺胞腔内に中～低分化型の腫瘍細胞が充填し、弾性線維が伸展した

ように見えるパターンである ( Figure 3B )。

④ Destruction with collagen fibrosis

この所見は 221 例中 136 例 ( 61.5% ) に見られた。 Destruction of alveolar framework の中に、Alveolar septal

fibrosisのものとは異なるエオジン好性で個々の線維が太い膠原線維が見られた。この膠原線維は肺胞骨格の弾性線維とは無関係に存在し、肺胞骨格網は更に崩れて、時に消失していた。

## 2. WHO 分類との対比

WHO 分類第 3 版<sup>6</sup> と本研究の分類を対比した。Typical BAC は Bronchioloalveolar carcinoma に相当し、AF type, DA type, DC type は Adenocarcinoma with mixed subtypes に相当した。

## 3. 臨床病理学的検討

対象全症例の 5 年生存率は 78.0% であった (Figure 5)。組織学的分類と従来の予後因子の関係を Table 1 に示す。DC type は Typical BAC と比して、腫瘍径が大きい傾向にあった。DC type は Typical BAC, AF type, DA type と比して、n 因子, ly, v 因子, p 因子陽性例が多い傾向にあった。組織学的分類別の Kaplan-Meier 曲線を Figure 6 に示した。Typical BAC (n = 26) と AF type (n = 38), DA type (n = 21) の 5 年生存率はいずれも 100% と良好であった。DC type (n = 136) は 66.1% で有意に予後不良であった。

## 考 察

本研究は肺胞上皮置換型腺癌の発育進展について臨床病理学的検討を行った。まず、肺胞構築と腫瘍細胞の関係から、腺癌内部の所見を形態学的に 4 パターン抽出した。

「Lepidic growth pattern」は腫瘍径 30 mm 以下の肺腺癌 270 例中 221 例 (81.9%) に見られた。このことは肺腺癌の初期像が BAC であるとする説の根拠の一つとなっている<sup>5</sup>。時に隔壁が軽度肥厚しているものが見られるが、膠原線維は伴わず、組織異型も弱い間質浸潤はないと考えられた。

「Alveolar septal fibrosis」は、腫瘍細胞・肺胞隔壁間に層状の膠原線維化層が介在し、腫瘍細胞が肺胞隔壁から離れて存在している状態である。虚脱線維化巣内に残存する「癌腺管」もこの所見を示す。軽度虚脱した肺胞を膠原線維と腫瘍細胞が裏打ちしているため、「pseudo acinar」に見えることがある。この所見の肺胞隔壁は肥厚している。Eto らおよび Honda らはこの肥厚は肺胞が収縮したためとしている<sup>7,12</sup>。すなわち、「Lepidic growth pattern」の腫瘍細胞の増殖に伴い気腔が虚脱して弾性線維が収縮・凝集することにより肺胞隔壁が肥厚する。虚脱に対する反応として肺胞隔壁と腫瘍細胞の間に膠原線維が出現するものと考えられ、この所見は間質浸潤の所見の一つと考えられた。

間質の明らかな浸潤所見として、肺胞骨格網の破壊がある。破壊を示すものとして、大きく二つのパターンが

見られた。すなわち、エオジン好性の太い膠原線維からなる線維化巣を伴わない「Destruction of alveolar framework」と、膠原線維性線維化巣を伴う「Destruction with collagen fibrosis」である。これまでの他の研究では「肺胞破壊」と「膠原線維」は明確に区別されてはいなかったが、これらの所見は形態学的に明らかに異なるため、本研究では区別して検討した。「Destruction of alveolar framework」は更に、肺胞隔壁が肥厚したもの (Figure 3A) と、伸展したもの (Figure 3B) の二つのパターンが見られた。前者の肺胞隔壁は「Alveolar septal fibrosis」に見られる肺胞隔壁と類似していた。このことから、網目構造の破壊の前に肺胞の虚脱による弾性線維の凝集が起きていることが推測された。後者は肺胞腔内に腫瘍細胞が充填するように増殖し肺胞腔の虚脱が軽いため前者と比較して隔壁が伸展されたように見えた。いずれも分化度は低いが、後者の方が分化度は低く、solid な形態の腫瘍細胞巣を示していた。「Destruction with collagen fibrosis」は「Destruction of alveolar framework」で見られた腫瘍細胞巣の中に膠原線維が認められた。この膠原線維は Type V collagen で腫瘍細胞の浸潤による desmoplastic reaction であり<sup>3,4</sup> 病理総論で言うところの腫瘍間質である。すなわち、「Destruction of alveolar framework」が腫瘍の浸潤増殖の初期の事象であり、浸潤に伴って「Destruction with collagen fibrosis」が生じていると推測された。

これら 4 パターンの形態学的所見は一つの腫瘍の中で重複して観察された。重複パターンをまとめると、「Lepidic growth pattern」のみを示す群、「Lepidic growth pattern」+「Alveolar septal fibrosis」を示す群、「Lepidic growth pattern」+「Alveolar septal fibrosis」+「Destruction of alveolar framework」を示す群ならびに「Lepidic growth pattern」+「Alveolar septal fibrosis」+「Destruction with collagen fibrosis」の 4 群に大別された。そこで、それぞれ優位なパターンを示すものを組織学的に四つに分類した。

「Lepidic growth pattern」のみの群、即ち Typical BAC の平均腫瘍径は 12.7 mm であり、これまでの報告<sup>5</sup> と同様に、リンパ節転移、脈管侵襲、胸膜浸潤はなく、5 年生存率は 100% と良好であった。

AF type の平均腫瘍径は 16.3 mm であった。リンパ節転移や脈管侵襲、胸膜浸潤を呈する症例は観察されなかった。DA type の平均腫瘍径は 18.8 mm であった。脈管侵襲や胸膜浸潤を呈する症例が観察されたが、リンパ節転移は見られなかった。AF type と DA type は間質浸潤があるため浸潤癌ではあるが、5 年生存率は 100% と予後良好であり、早期浸潤癌であると言えることが出来た。

DC type は最も症例数が多い群であった。腫瘍径は 20

mm以上の症例が多く、平均腫瘍径は21.9 mmであった。リンパ節転移、脈管侵襲、胸膜浸潤の頻度は前三者より有意に高く、5年生存率は66.1%と有意に低く、明らかに進行浸潤癌であった。

野口分類 type Bにおける線維化巣は肺泡虚脱によるものであり弾性線維からなっている。一方、type Cにおける線維化巣は線維芽細胞が産生した膠原線維からなっている。本研究のDC typeは明らかに野口分類 type Cに分類されるが、明らかな active fibroblastic proliferationが見られないAF typeやDA typeのような症例はtype Bとtype Cの中間に位置し、分類に悩む症例であった。肺泡骨格網の破壊が生じているDA typeとDC typeの間には病理学的にも臨床的にも明らかに異なる性質が見られた。即ちDA typeの方がDC typeと比較して有意に胸膜、リンパ管あるいは静脈への侵襲頻度は低く、予後は良好であった。Yokoseらは肺泡破壊がない症例は予後良好としているが<sup>9</sup>、DA typeのように肺泡骨格網の破壊があっても太い膠原線維による線維化巣を伴わなければ、予後は良好であった。

Typical BACからAF typeおよびDA type、そしてDC typeの順に平均腫瘍径は大きくなり、リンパ節転移、脈管侵襲、胸膜浸潤の頻度が増した。死亡例はDC typeでのみ見られ、他群と有意差をもって5年生存率が低下した。これらの事実と四つの事象の重複パターンの推移から、肺泡上皮置換型の増殖が観察される肺腺癌は、Typical BACからAF type、DA type、そしてDC typeへと進む腫瘍群であると推測された。DC typeが進行浸潤癌と呼ぶべき病態であると考えられた。

## REFERENCES

1. Friedrich G. Periphere Lungenkrebs auf dem Boden pleuranaher Narben. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol.* 1939;304:230-247.
2. Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:365-373.
3. el-Torky M, Giltman LI, Dabbous M. Collagens in scar carcinoma of the lung. *Am J Pathol.* 1985;121:322-326.
4. Barsky SH, Huang SJ, Bhuta S. The extracellular matrix of pulmonary scar carcinomas is suggestive of a desmoplastic origin. *Am J Pathol.* 1986;124:412-419.
5. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer.* 1995;75:2844-2852.
6. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, World Health Organization International Histological Classification of Tumours.* 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
7. Eto T, Suzuki H, Honda A, et al. The changes of the stromal elastotic framework in the growth of peripheral lung adenocarcinomas. *Cancer.* 1996;77:646-656.
8. Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi Y, et al. Prognostic value of bronchiolo-alveolar carcinoma component of small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:2069-2073.
9. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, et al. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer.* 2000;29:179-188.
10. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:893-897.
11. Maeshima A, Niki T, Maeshima A, et al. Modified scar grade. A prognostic indicator in small peripheral lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2002;95:2546-2554.
12. Honda T, Ota H, Sano K, et al. Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis. *Lung Cancer.* 2002;36:283-288.

1. Friedrich G. Periphere Lungenkrebs auf dem Boden