

多発性の異型腺腫様過形成 (AAH) を合併した 両側多発肺癌の 1 例

小原則博¹・井上啓爾¹・石松祐二²・
高谷 洋²・道津安正²・河合紀生子³

要旨 **背景**．異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia: AAH) は肺腺癌の前浸潤性病変と考えられ，肺腺癌の周囲に認めることがある．今回，多発性の AAH を伴う同時性両側多発肺癌の 1 例を経験したので報告する．**症例** .52 歳，女性．主訴は咳嗽．2000 年 7 月，CT 検査で右 S² に 2.0 cm 大の結節影と右上下葉に多数の ground glass opacity (GGO) が認められた．さらに左上葉 S¹⁺² にも不整形の結節影を認め，その周囲に円形の GGO を認めた．以上より，多発性の AAH を伴う両側多発肺癌の診断にて手術を施行した．手術は右上葉切除および左部分切除を二期的に施行した．病理組織学的所見では右上葉の主病変，および左上葉の主病変は乳頭型腺癌で細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma: BAC) を伴っていた．癌病巣周囲や他区域の病巣は様々な程度の異型性を呈する多発性 AAH であった．患者は術後 40 ヶ月後の現在再発を認めない．**結語**．本症例は AAH より BAC へと adenoma-carcinoma sequence による進展を示唆する症例と思われた．(肺癌．2004;44:107-111)

索引用語 異型腺腫様過形成，多発両側肺癌

Bilateral Primary Lung Carcinomas Associated With Multiple Atypical Adenomatous Hyperplasia

Norihiro Kohara¹; Keiji Inoue¹; Yuji Ishimatsu²;
Akira Takatan²; Yasumasa Dotsu²; Kioko Kawai³

ABSTRACT **Background.** Atypical adenomatous hyperplasia (AAH) is often observed especially associated with bronchioloalveolar carcinoma, and is considered to suggest a precancerous state of pulmonary adenocarcinoma. **Case.** A 52-year-old woman was admitted to our hospital after presenting with cough and sputum. High-resolution computed tomography (CT) showed a solid tumor involving some vessels in right S² and tumor shadow with an irregular margin in left S¹⁺² associated with multiple round-shaped small nodules with ground glass opacities in both lungs. Bilateral lung cancer associated with multiple AAH was diagnosed. Right upper lobectomy with lymph node dissection and partial resection of left S¹⁺² were performed. Pathological examination revealed papillary adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma associated with multiple atypical adenomatous hyperplasias in bilateral lungs. The patient is doing well with neither recurrence of carcinoma nor increase of the remnant AAH on CT scan 40 months after operation. **Conclusion.** This case might be an example of the adenoma-carcinoma sequence of lung cancer. (JLCC. 2004;44:107-111)

KEY WORDS Atypical adenomatous hyperplasia, Double lung carcinomas

長崎市立市民病院 ¹外科，²内科，³病理科．
別刷請求先：小原則博，長崎市立市民病院外科，〒850-8555 長崎
市新地町 6-39 ．
Department of ¹Surgery, ²Medicine and ³Pathology, Nagasaki Mu-
nicipal Hospital, Japan.

Reprints: Norihiro Kohara, Department of Surgery, Nagasaki Mu-
nicipal Hospital, 6-39 Shinchichi-machi Nagasaki-shi, Nagasaki 850-
8555, Japan.

Received January 19, 2004; accepted February 25, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia: AAH) は前浸潤性病変と考えられており、肺癌の切除標本を詳細に検討すると、その周囲に AAH を認める症例があることが報告されてきた^{1,2)}。しかし、肺両葉に多発性に AAH を認め、さらに同時性両側肺癌を合併した症例の報告はまれである³⁾。

今回、両葉に種々の異型度を呈する多発性 AAH を認めた同時性の両側多発肺癌の 1 例を経験した。AAH から細気管支肺胞型腺 (bronchioloalveolar carcinoma: BAC) への進展が示唆され、興味深いと考えられたので報告する。

症 例

症例：52 歳，女性。

主訴：咳嗽。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：2000 年 1 月，S 状結腸癌にて S 状結腸切除，および D2 リンパ節郭清術を施行した。病理組織所見は

中分化腺癌，深達度 ss，ly2，v0，リンパ節転移陰性で stage II であった。

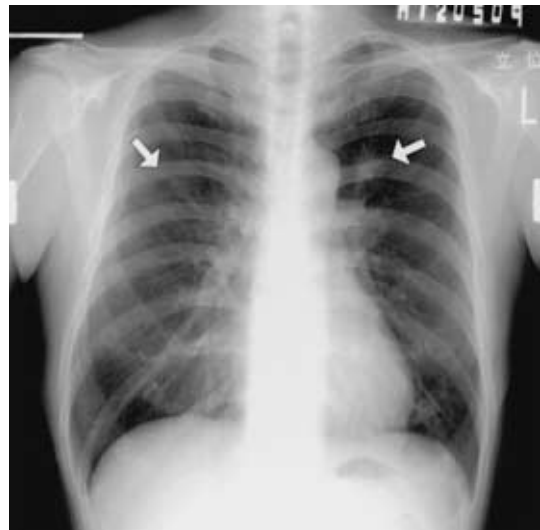


Figure 1. Chest X-ray film shows tumor shadows in the both upper lung fields (arrows)

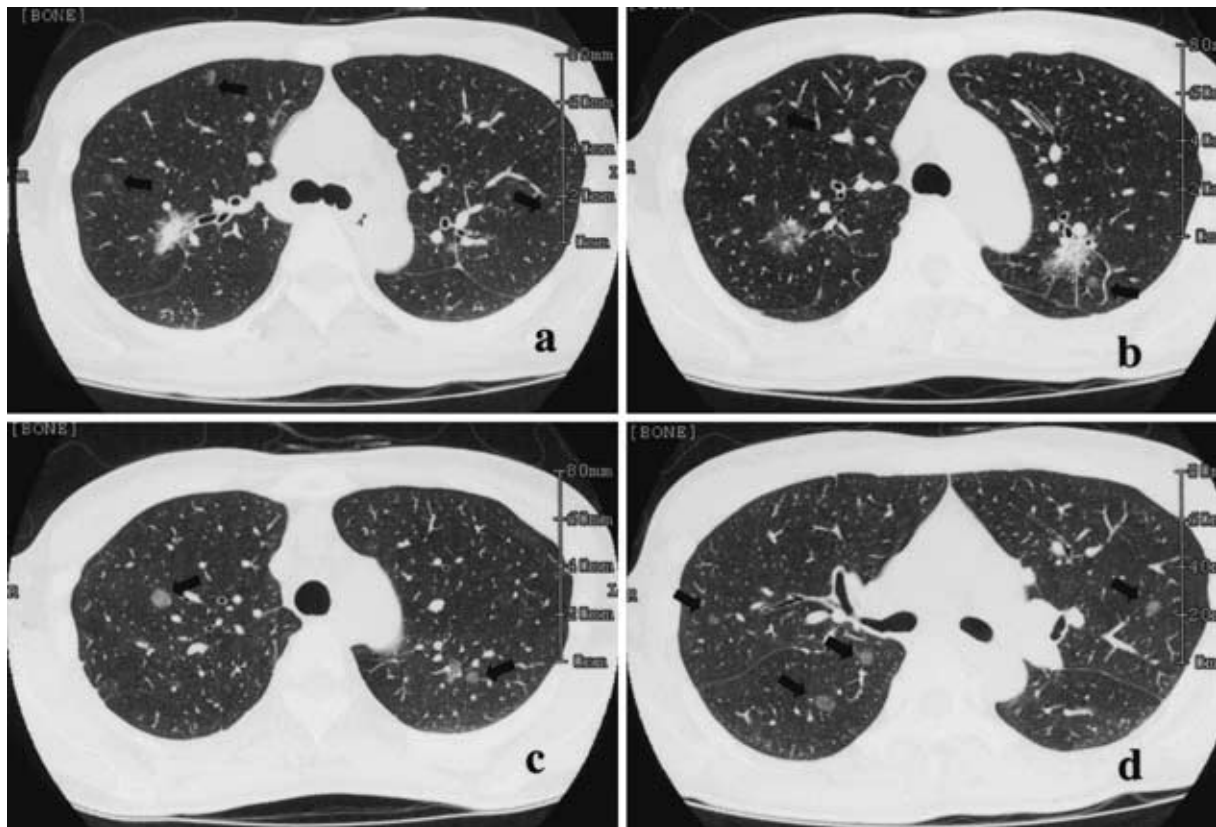


Figure 2. The high-resolution CT shows: a solid tumor with pleural indentation in right S₈ (a), tumor shadow with an irregular margin in left S₁₊₂ (b). Multiple round-shaped small nodules with ground glass opacities are recognized in the bilateral upper lobes (c) and in the right lower lobe (d).

現病歴：2000年5月9日、咳嗽があり胸部単純X線撮影にて両肺野に異常陰影を指摘され、精査目的にて当院内科入院となった。

入院時現症：貧血、黄疸なく、呼吸音、心雑音に異常は認めなかった。肝脾ともに触知せず、腹部正中に大腸癌の手術創痕を認めた。

入院時一般検査：検血、生化学検査、尿検査ともに異常を認めない。腫瘍マーカーはCEA 2.4 ng/dl, SCC 1.5 ng/dl, CYFRA 1.8 ng/dl と正常値を示した。呼吸機能検査ではVC 2210 ml, %VC 103.8%, FEV_{1.0}% 79.0%, FEV_{1.0}は1580 mlであった。

胸部単純X線検査：2000年5月の胸部X線検査では右上肺野に2.7 cm 大の淡い陰影を認め、更に左上肺野にもやや濃い2.5 cm 大の不整形の結節影を認め、棘状突起を伴っていた (Figure 1)。

高分解能CT検査：右S²に2.7 cmの不整形の結節影を認め、気管支透亮像や棘状突起を伴っていた (Figure 2a)。その周囲には ground-glass opacity (GGO) を認めた。また左上葉にもS¹⁺²に不整形の結節影を認め、棘状突起や胸膜陥入を伴っていた。その周囲にはGGOを認めた

(Figure 2b)。左右の主病変のほかに、右上葉には散在性に0.6 cm から1.0 cm 大の辺縁鮮明なGGOを認め、CTフィルム上で11個が確認し得た (Figure 2c)。さらに右下葉および左下葉にもGGOを多数認めた (Figure 2d)。

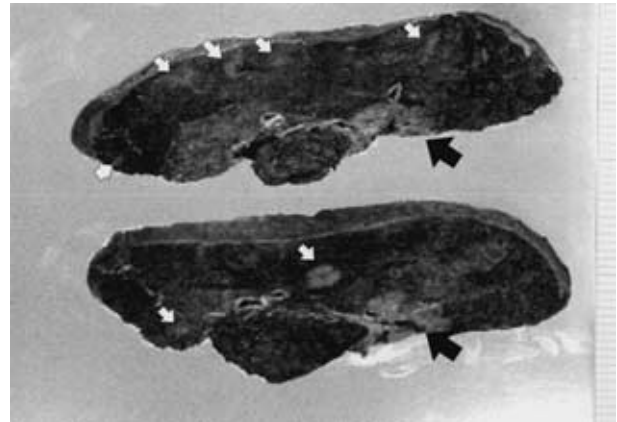


Figure 3. Macroscopic findings show irregular tumor (black arrows) and multiple round lesions (white arrows) in the right upper lobe.

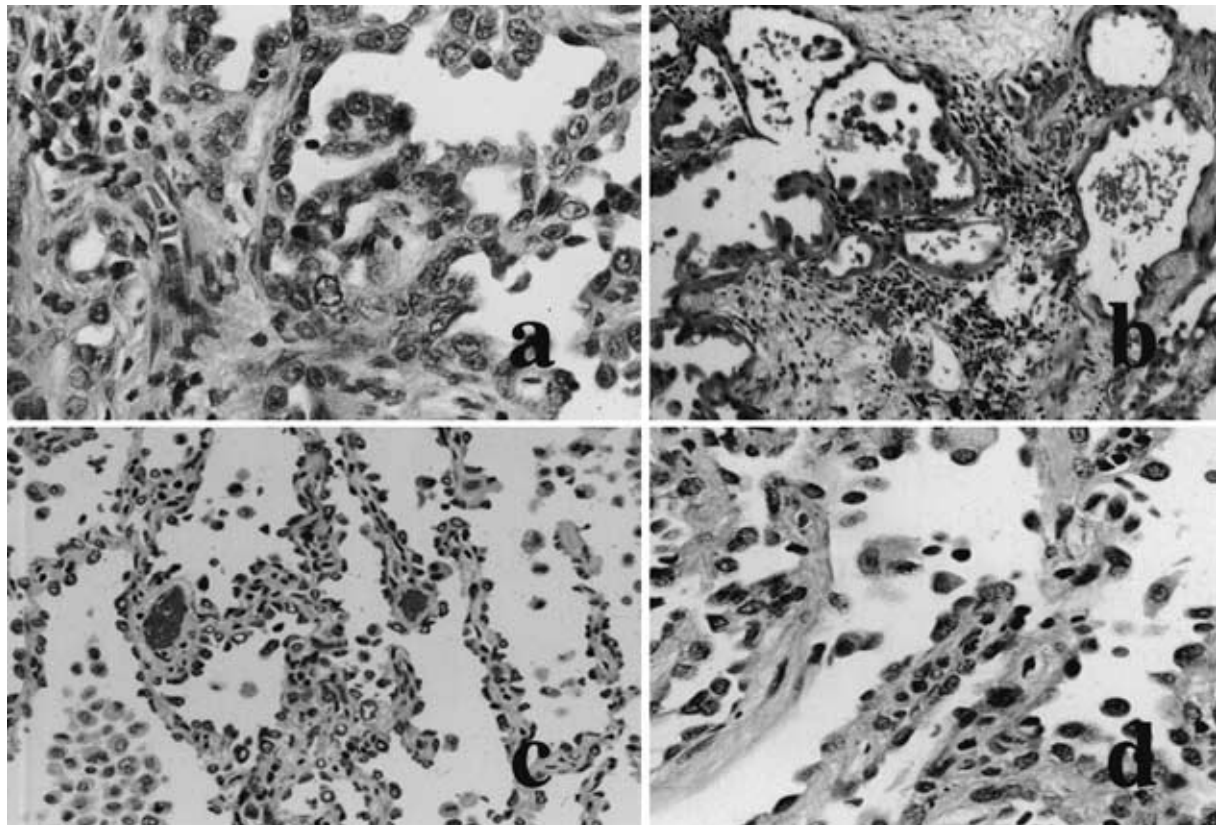


Figure 4. Pathological findings of papillary adenocarcinoma in the right upper lobe (a), and papillary adenocarcinoma with BAC in the left upper lobe (b). Pathological findings of atypical adenomatous hyperplasia show proliferation of atypical cuboidal cells along slightly thickened alveolar septa (c, d).

Table 1. Results of immunohistochemical staining

	right BAC	left BAC	AAH (rt)	AAH (lt)
p53	-	-	-	-
CEA	++	++	+	+

+ +: positive more than 50% tumor cells, +: positive findings in less than 50% tumor cells, -: negative.

BAC: bronchioloalveolar carcinoma, rt: right lung, lt: left lung.

左上葉の腫瘍に対して気管支鏡下生検およびブラッシングを施行したが、生検にて悪性所見は得られず、また細胞診も Class III であった。また右上葉の腫瘍に対してもブラッシングによる細胞診を行ったが Class I で確定診断できなかった。画像診断より多発性 AAH を伴う両側多発肺癌の疑いにて手術を施行した。

手術所見：2000年7月11日左上葉 S¹⁺² の不整形の結節に対して、8 cm の小切開を加え、胸腔鏡補助下肺部分切除を施行した。手術は腫瘍近傍の肺動静脈を剝離同定し、腫瘍を PN catch にて把持し、切離線を腫瘍より末梢側で約 2 cm、中枢側で約 1 cm 以上を確保して摘出した。肺門部および縦隔リンパ節はサンプリングとした。さらに3ヶ月後の CT 検査でも右 S² の腫瘍陰影や GGO は不変であり、11月14日右上葉 S² の不整形の結節影に対して、術中穿刺細胞診にて腺癌の診断を得て右上葉切除を施行した。主病変が肺門部近くにあり、二群リンパ節郭清 (ND2a) を施行した。進行度は T1, N0, M0 で stage IA であった。右中下葉および左上下葉の GGO は完全切除は困難であり、残存した。

摘出標本：右上葉の切除標本の断面では肺門部付近に径 2.7 cm の不整形の腫瘍を認め、さらに周囲の肺組織には 0.5 cm から 1.3 cm 以下の辺縁が明瞭な円形の腫瘍を認めた (Figure 3)。左上葉 S¹⁺² の部分切除標本でも 2.5 cm の不整形腫瘍を認め、周囲に淡い円形の腫瘍を認めた。

病理組織学的所見：右上葉の主病変は中心部に線維化を認め、肺胞中隔の線維性肥厚を伴い、癌細胞は肺胞置換性に増殖浸潤し、乳頭腺癌の像を示した (Figure 4a)。肺癌取り扱い規約の進行度分類では pT1, ly0, v0, p0, pm0, pN0 で p-stage IA と診断した。

左上葉の主病変も立方円柱上皮が乳頭腺管状に増殖し、中心部は線維化を認めた。肺胞中隔の線維性肥厚を伴い、癌細胞が肺胞置換性に浸潤しており、乳頭型や BAC を伴う混合型腺癌と診断した (Figure 4b)。肺癌取り扱い規約に準じると pT1, ly0, v0, p0, pm0, pN0 であった。また右上葉に種々の程度の異型性を示す肺胞上皮が肺胞置換性に増殖し、核異型の程度と細胞密度から AAH と診断した (Figure 4c)。さらに左上葉癌巣周囲にも非連続性の肺胞上皮の限局性増生を認めたが、細胞密度、

核異型から AAH と診断した (Figure 4d)。⁴

免疫組織学的所見：両葉の腺癌と AAH に対して p53 (DAKO 社製 DO-7) と CEA の免疫組織学的染色を施行した。p53 染色では腺癌部分および AAH 部分ともに陰性であった。CEA 染色では腺癌部の上皮細胞部は左右肺癌ともに強陽性に染色されたが、AAH の部分は一部染色される部分と染色されない部分を認め、均一ではなかった (Table 1)。

術後経過：手術後3年3ヶ月を経過した現在、6ヶ月に1回の CT 検査が施行されているが、両側肺癌の再発所見や残存した GGO の増大または濃淡の変化は認めていない。

考 察

AAH は肺癌取り扱い規約第 6 版 (2003 年) で悪性上皮性腫瘍の前浸潤性病変に分類されており、³ 細気管支肺胞上皮癌 (BAC) との関連が指摘されている。⁴

AAH はしばしば肺癌の周囲に合併することが知られていたが、肺癌切除標本の詳細な検討では 7.8~13.8% の頻度で AAH を合併することが報告されている。^{1,2} とりわけ、同時性多発肺癌には AAH の合併頻度が高く、Suzuki ら² は切除された肺癌 1360 例中 137 例、10% に AAH が合併していたが、同時性多発肺癌 33 例では 17 例、52% と高頻度に AAH を認めたと報告している。

さらに病理組織学的に AAH の中でも異型度の強いものは肺胞虚脱などが認められるため、BAC とりわけ野口分類⁵ の type A, B とははっきりとした境界線を引くことは現時点ではかなり困難との見解もある。⁶ 本症例では両側肺癌周囲に BAC や AAH を認めるだけでなく、肺両葉に散在性に数 mm から 1 cm 以下の AAH が多発しており、病理組織学的に AAH の異型度は種々認められ、BAC との鑑別に苦慮する病変も認めた。すなわち、Kitamura ら⁷ の AAH から BAC は連続したスペクトルであるとの考え方に従う進展様式を本症例では示唆しているとも考えられた。

本症例では免疫組織学的染色にて p53 と CEA を検索したが、p53 では癌病巣や AAH のいずれの病変も陰性であり、p53 の関与は認められなかった。また、CEA 免疫組織学的染色では左右肺葉の腺癌部分は強く染色されたが、AAH では一部の病巣のみ染色され、CEA の発現部と非発現部が混在していた。CEA は異型度が高くなるに従い、陽性率が高くなるとの報告⁷ もあり、AAH から腺癌 (BAC) への進展の可能性を推察させた。

近年、AAH の分子生物学的検討から、high grade AAH の中に K-ras 遺伝子の点突然変異が生じているとの報告⁸ や p53 から p21 経路の破綻⁹ cyclin D1 の過剰発現を認めたとの報告¹⁰ があり、AAH から高分化腺癌への遺

伝子異常が発現していることが報告されている。しかし、大腸癌における adenoma-carcinoma sequence のような多段階発癌や癌遺伝子異常が AAH から BAC の発生過程において、どの段階で顕在化してくるか統一した見解はなく、¹¹ 今後の検討課題であると思われる。

現在、両側多発肺癌や多発する AAH の治療に関する一定の治療指針はなく、症例ごとに種々の術式が選択されている。^{11,12} 両側多発肺癌に対する両側の肺葉切除は、根治性は得られるが、周術期の管理や術後の QOL、および晩期呼吸器不全などの観点から慎重に施行すべきとの見解が多い。^{13,14} 小型肺腺癌に対して区域切除などの積極的縮小手術にて、予後は良好であったとの見解¹⁵ もあり、両側肺癌に対しては呼吸機能を考慮して術式選択を決定すべきと思われる。

本症例に対して、約 4 ヶ月の期間をおいた二次的切除を選択した。両側肺癌に対して胸骨縦切開による前方到達法による一次的切除を行い、良好な結果を得たとの報告もあるが、¹³ 一次的にどこまで肺切除が可能か明確な基準がなく、一次的両側肺葉切除は周術期の肺機能の低下に関して未知の部分が多い。¹⁴

我々は、両側肺転移に対する肺部分切除時には胸骨縦切開による一次的切除を選択することもあるが、両葉の原発性肺癌手術では原則的に二次的切除を選択している。二次的切除の利点は、初回手術にて予想以上の呼吸機能低下や術後合併症を来し、術後の performance status が不良の場合、第 2 癌に対して縮小手術を選択でき、安全性を確保できる点にあると考えている。本例では AAH が両葉に多発しており、すべてを切除することは呼吸機能温存の観点から不可能であり、術式選択には難渋した。右上葉の肺癌は肺門側にあり区域切除や部分切除が困難であり、右上葉切除を選択した。さらに、左上葉の肺癌に対しては AAH は残存するが、今後の他の肺野に残存する AAH からの発癌の可能性や、呼吸機能温存の観点から肺部分切除の縮小手術を選択した。術後 3 年以上経過しているが、縮小手術を選択したにもかかわらず、再発所見は認めていない。

しかし、本症例では残存した AAH に対して今後どのように対応するか問題点を残している。近年、HR-CT 検査の普及により 1.0 cm 以下の小型病変が数多く発見されているが、これらに対してもどのように対応するか苦慮することもある。1.0 cm 以下の小型病変のうち GGO が 100% の病変に関しては、AAH または野口分類の type A, B であり、経過観察で充分との見解が多い。¹¹ 野口分類の type A, type B ではリンパ節転移は認めず、5 年生存率も 100% であったとされ、⁵ 我々は 1.0 cm 以下の GGO は増大したり濃淡の変化が出現した場合にのみ外

科的切除の適応になると考えている。

いずれにしても、本症例では AAH が残存しており、経時的な経過観察は必要不可欠である。現在 6 ヶ月に 1 回の CT 検査にて、術後 3 年以上にわたり GGO の増大や濃淡の変化は認めていない。今後、AAH の症例の蓄積による自然経過やサーベイランス法などの治療方針の確立が望まれる。

REFERENCES

1. 児玉哲郎, 西山祥行, 西脇 裕. 肺腺癌と前癌病変(異型腺腫様過形成). 日胸. 1991;50:452-457.
2. Suzuki K, Takahashi K, Yoshida J, et al. Synchronous double primary lung carcinomas associated with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Lung Cancer*. 1999; 19:131-139.
3. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 第 6 版. 東京: 金原出版; 2003.
4. Shimosato Y, Noguchi M, Matsuno Y. Adenocarcinoma of the lung: its development and malignant progression. *Lung Cancer*. 1993;9:99-107.
5. Noguchi M, Morinaga A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
6. 近藤竜一, 矢満田健, 牧内明子, 他. 肺異型腺腫様過形成手術例の検討. 肺癌. 1999;39:411-418.
7. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:610-622.
8. Ohshima S, Shimizu Y, Takahara M. Detection of c-K-ras gene mutation in paraffin section of adenocarcinoma and atypical bronchioalveolar hyperplasia of human lung. *Virchows Arch*. 1994;424:129-134.
9. Kurasono Y, Ito T, Kameda Y, et al. Expression of cyclin D1, retinoblastoma gene protein, and p16 MTS1 protein in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Virchows Arch*. 1998;432:207-215.
10. Hayashi H, Miyamoto H, Ito T, et al. Analysis of p21 Waf1/Cip1 expression in normal, premalignant and malignant cells during the development of human lung adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 1997;151:461-470.
11. 鈴木理恵, 山田耕三, 野田和正. 肺の異型腺腫様過形成 (AAH) の Thin-section CT 所見と病理所見との対比. 肺癌. 2003;43:105-112.
12. 三笠貴彦, 佐藤 功, 小林啄哉, 他. 多発性の異型腺腫様過形成を合併した肺腺癌の 1 切除例. 肺癌. 1999;39:471-476.
13. 日吉晴久, 岩波 洋, 成田久仁夫, 他. 同時性両側肺癌症例に対する一次的外科治療の検討. 日呼外会誌. 1996;10: 743-747.
14. 松毛真一, 細川誉至雄, 佐藤一人, 他. 両側多発肺癌症例の検討. 胸部外科. 2000;53:89-95.
15. 良河光一, 坪田紀明, 綾部 公, 他. 肺野末梢型小型非小細胞肺癌に対する縮小手術の意義. 肺癌. 2002;42:99-103.