

GGO と肺癌の病理

野口雅之¹

要旨 末梢肺に発生する腺癌は既存の肺胞上皮を置換しながら増殖するタイプと破壊しながら増殖するタイプに大別される。前者はさらに限局性の細気管支肺胞上皮癌 (localized bronchioloalveolar carcinoma, BAC, type A), LBAC に肺胞構造の虚脱を伴ったもの (type B), さらに LBAC に活性型の線維芽細胞増殖巣が見られるような線維化が認められるもの (type C) に細分される。これらの既存の肺胞構造置換性増殖腺癌は CT 上 ground glass opacity (GGO) を呈する。特に pure GGO と呼ばれるすべてが GGO からなる腫瘍は type A の腺癌で, WHO 分類でいう bronchioloalveolar carcinoma (BAC) にほぼ相当する。(肺癌. 2004;44:675-682)

索引用語 GGO (ground glass opacity), BAC (bronchioloalveolar carcinoma), 置換性増殖, 線維化

GGO and Pathology of Lung Cancer

Masayuki Noguchi¹

ABSTRACT Adenocarcinoma originating from peripheral lung parenchyma is subdivided into adenocarcinoma showing replacement growth of alveolar structures and that showing expanding or destructive growth. The former group is further subdivided into localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC, type A) LBAC with collapse of alveolar structure (type B) and LBAC with foci of active fibroblastic proliferation (type C). The replacement type adenocarcinoma shows ground glass opacity (GGO) on CT scan. In particular, tumors showing pure GGO in CT examination correspond to type A adenocarcinoma and most of the bronchioloalveolar carcinoma (BAC) (JLJC. 2004;44:675-682)

KEY WORDS GGO (ground glass opacity) BAC (bronchioloalveolar carcinoma) Replacement growth, Fibrosis

はじめに

日本における癌死は年間 30 万人を超え, 肺癌はその 20% を占めている! 今後も増加が予測される一方で臨床病期 I 期の症例の手術後 5 年生存率は 80% を超え, 年々上昇している。前者の要因は依然進行癌に対する治療が効果をあげていないことが予想されるものの, 後者の要因はより早期の肺癌が発見され治療されるようになってきていることを意味している。最近 CT 検診などで ground glass opacity (GGO) 病変として発見される機会が増えてきた² 末梢肺野に発生する早期の腺癌であ

る細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC) とその前癌病変である異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) について概説する。

細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC) について

CT 画像で pure GGO 病変として見つかる初期の腺癌が一般的な BAC である。BAC は歴史的に肺胞上皮を置換しながら増殖する特異な腫瘍で, 遠隔転移はしにくいものの, 経気道的に転移しやすく進行癌と考えられてきた。つまり発見時には肺葉全体に進展している, あるい

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系病理学 (診断病理)。別刷請求先: 野口雅之, 筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系病理学 (診断病理), 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 (e-mail: nmasayuk@md.tsukuba.ac.jp)。

¹Department of Diagnostic Pathology, Institute of Basic Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Japan.

Reprints: Masayuki Noguchi, Department of Diagnostic Pathology, Institute of Basic Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-8575, Japan (e-mail: nmasayuk@md.tsukuba.ac.jp)

Received August 31, 2004; accepted September 9, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

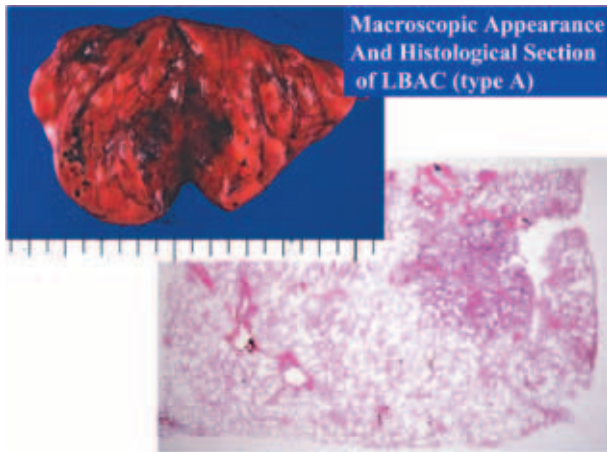


Figure 1. Macroscopical and whole mount specimen of localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC). The tumor shows growth of replacement of alveolar lining cells and ground glass opacity (GGO) on CT scan.

Type A, LBAC (BAC, without mucin)

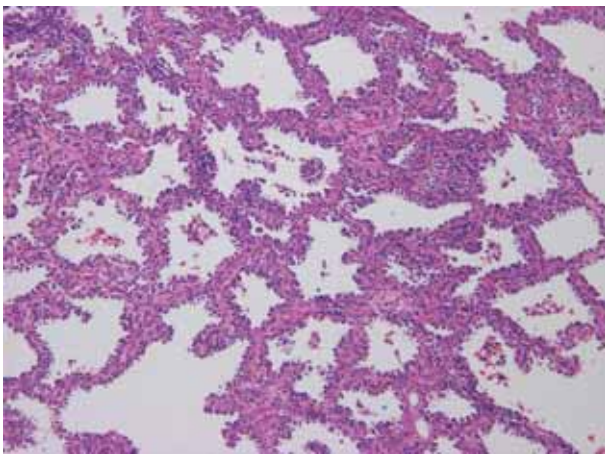


Figure 2. Type A, Histological feature of type A adenocarcinoma (localized bronchioloalveolar carcinoma, LBAC)

は片肺全体に進展していることが多かった。しかしCT検査が行なわれるようになると以前からの単純X線検査では発見不可能であった限局した小型のGGO病変、つまり限局型の細気管支肺胞上皮癌が発見されるようになってきた (Figure 1 2)。³ 1995年に野口らは末梢発生の小型肺癌をその増殖形態から2つのグループに分類できることを発表した。⁴ すなわち肺胞上皮置換性増殖癌と非置換性増殖癌である (Table 1)。前者は全体の4分の3を占め、末梢発生の肺腺癌の代表と考えられる。もっともこの割合はCT検診が進んだ昨今ではさらに増加している。肺胞上皮置換性増殖腺癌はさらに限局性細気管支肺胞上皮癌 (localized bronchioloalveolar carcinoma,

Table 1. Histological Classification of Small Adenocarcinoma

Replacement Type Adenocarcinoma

- A: Localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC)
- B: LBAC with foci of collapse of alveolar structure
- C: LBAC with foci of active fibroblastic proliferation

Non-replacement Type Adenocarcinoma

- D: Poorly differentiated adenocarcinoma
- E: Tubular adenocarcinoma
- F: Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

Noguchi, M. et al. Cancer 75: 2844-2852, 1995

LBAC, type A (Figure 1 2), LBACに肺胞構造の虚脱が伴ったもの (type B (Figure 3)), LBACに活動型の線維芽細胞の増殖巣が伴ったもの (type C (Figure 4)), の3つのタイプに細分類される。活動型の線維芽細胞増殖巣とは腫瘍細胞と同様な大型核で核小体を有するような線維芽細胞の増殖巣を指し、このような部分では腫瘍間質のコラーゲン増生に伴って肺胞構造のフレームワークである弾性線維網に破綻をきたしており、一般的に癒痕という言葉で表されていた所見の一型とほぼ一致すると考えてよい。⁵ この分類は純粹に弱拡大の組織構築をもとにした病理形態学的なものであるが、細胞所見にまで踏み込んだ分類ではないので腫瘍のCT画像所見ともよく関連づけられるという利点がある。つまり放射線科医らの観察によるCT上 pure GGOといわれる所見を呈する腫瘍が type A の腫瘍に相当することがわかってきた (Figure 5)。^{6,7} これに対して type B の腺癌も type C の腺癌も部分的に GGO を含む病変である。従って肺胞上皮置換性増殖型の type A, B, C の肺腺癌が GGO type の腺癌ということになる。

肺胞上皮置換性腺癌をなぜこのような3つのタイプに細分類するかといえばこれらのタイプの予後が異なるからである。すなわち type A, B の腺癌は5年生存率が100%であるのに対し、type C の腺癌は75%程度にとどまる。言い換えれば生物学的に type A, B の腺癌は上皮内癌と考えられ、一方 type C の腺癌は小型ながら進行癌といえる (Figure 6)。⁴ この3つのタイプ間の分子病理学的解析によればいくつかの違いがわかってきている。たとえば癌抑制遺伝子である p53 遺伝子産物の過剰発現は type A, B の腫瘍では殆ど認められないのに対し、type C の腫瘍になると40%程度に過剰発現が認められることがわかる。⁸ また前述した p53 をはじめ、重要な癌関連遺伝子の存在する 3p, 5q, 9p, 11q, 13p, 17p, 18q, 22q について染色体の欠失を PCR 法にて解析すると、type A, B の腫瘍に見つかる頻度と type C の腫瘍に見つ

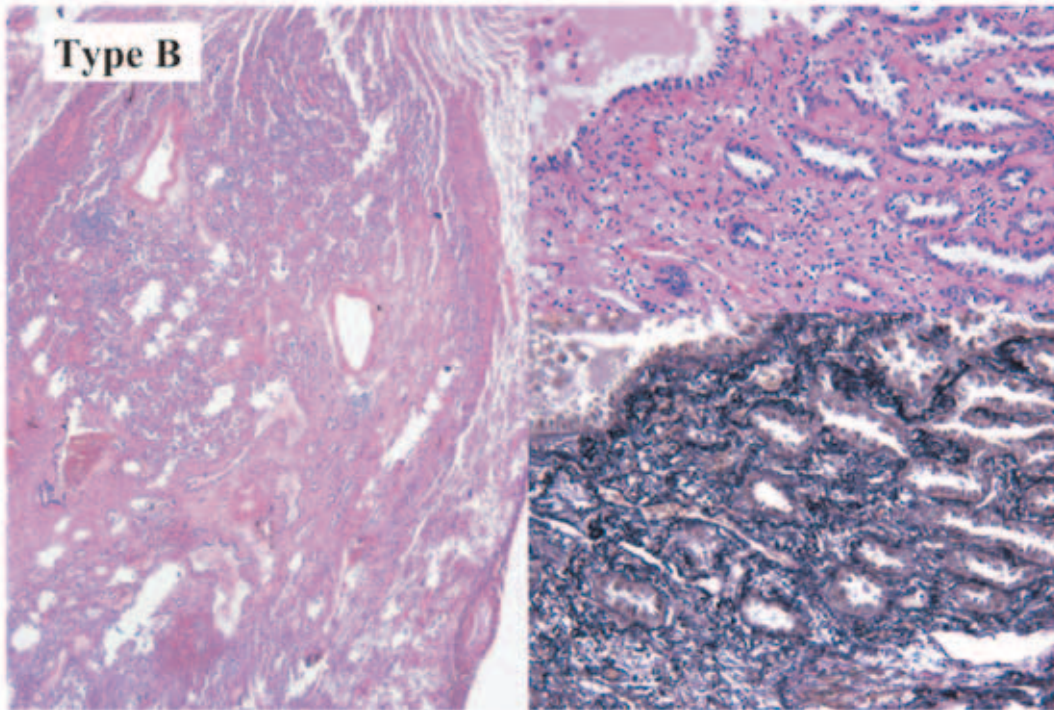


Figure 3. Type B, LBAC with collapse of alveolar structures. Elastic fiber staining is useful to examine the collapse of alveolar structures (right, below)

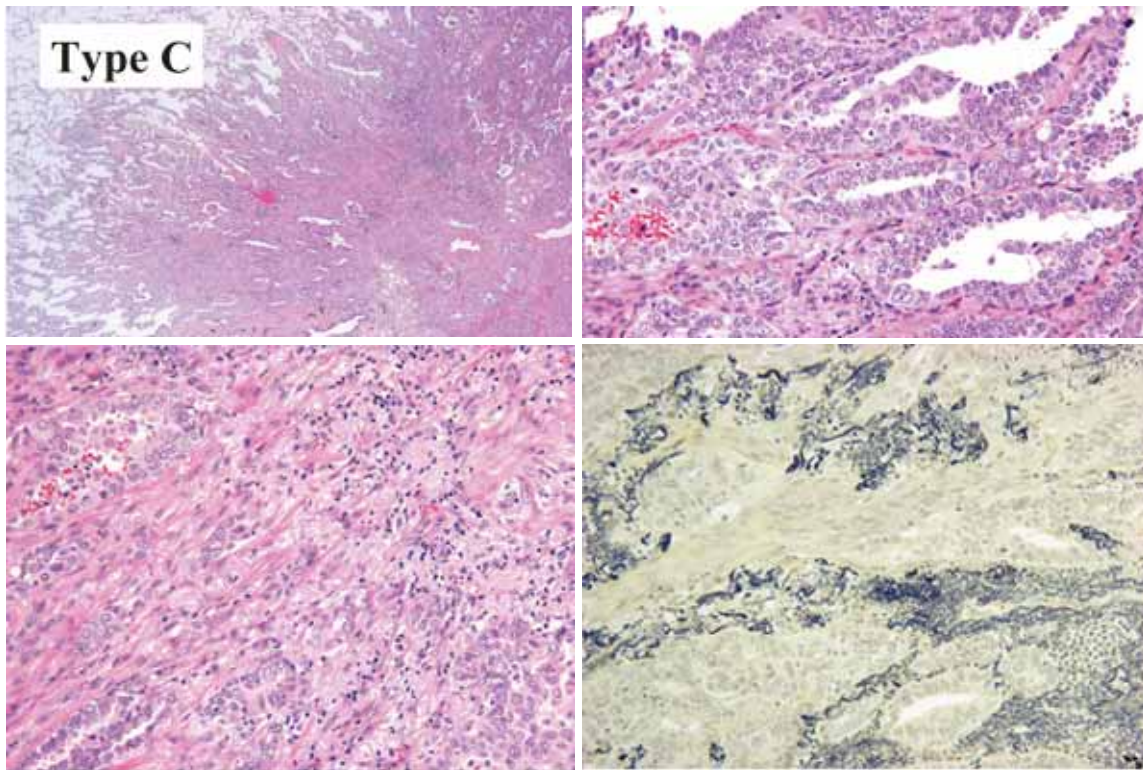


Figure 4. Type C, The tumor shows a replacement growth pattern, but foci of proliferation of active fibroblasts are detectable (left, below). The disruption of the elastic fiber network is confirmed by elastic fiber staining (left, below)

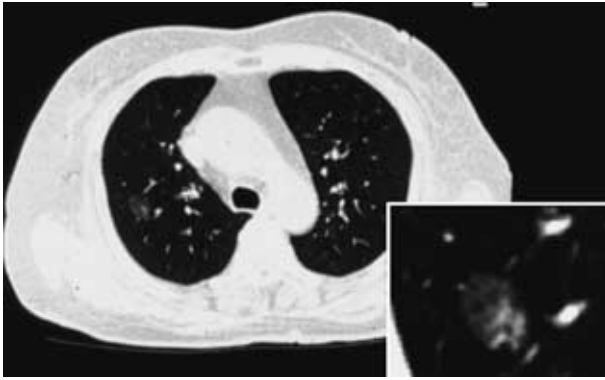


Figure 5. CT appearance of localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC, type A)

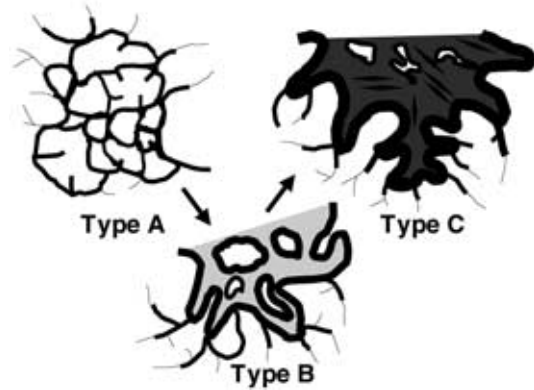


Figure 7. Concept of stepwise progression of peripheral type adenocarcinoma (Ref. 9)

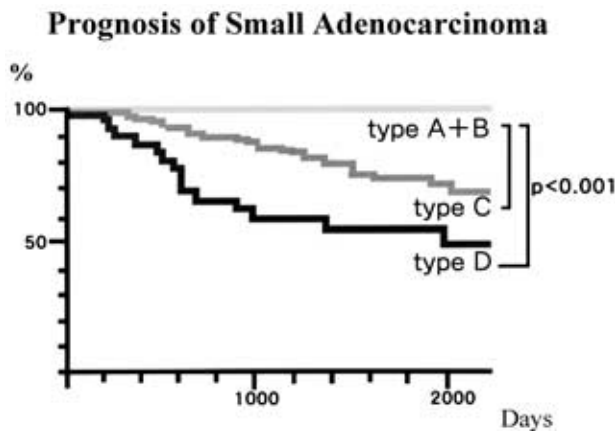


Figure 6. 5 year survival rates of each subtypes (Ref. 4)

かる頻度とは有意に差があり、これらの重要な染色体部位の欠失は type C に頻繁に見つかることがわかっている。⁹ さらに機能的な解析として matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) の活性を各タイプ間で調べると、線維芽細胞の増殖巣の認められない type A, B の腺癌に比べて線維芽細胞の増殖巣の認められる type C の腺癌にその活性は高く、より浸潤性増殖をしやすいことが推測される。¹⁰ 以上の予後解析や分子病理学的解析の結果を有機的に組み合わせれば肺胞上皮置換性増殖をする腺癌は type A の BAC から type B, C へと順次段階的に増悪していくものと推測される (Figure 7)。

Table 1 に示したような肺腺癌の分類は腫瘍の予後をよく反映し、さらに CT 所見とよく一致するという 2 つの利点から現在「野口分類」として国内の多くの施設で用いられているがこの分類の再現性についての検討を行い、腫瘍の構造形態からの分類が実地外科病理診断に適応可能かについての検討を行った。¹¹ 27 人の肺癌を専門としない一般病理医を対象に 32 例の type A から F まで

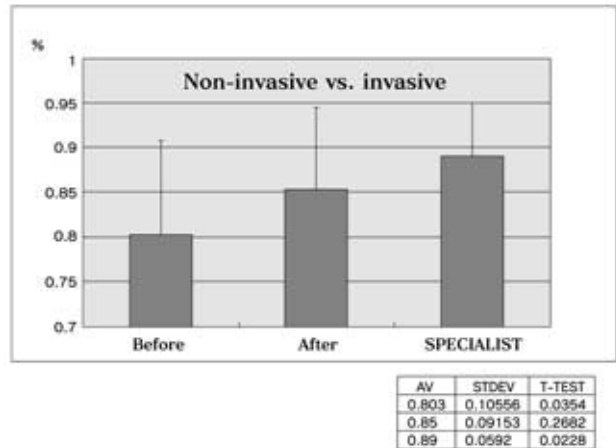


Figure 8. Diagnostic agreement rates among 27 participants in the first and second round trials and specialists.

を含む小型腺癌を検鏡し、野口分類に従ってタイプ診断を行ってもらった。さらに 1 泊 2 日で教育セミナーを行い、小型腺癌の診断の注意点、この分類に従って診断することの臨床的意義などについて講義を行い、典型例の供覧を実習した。セミナーの最後に改めて 32 例の症例を見直し、セミナー終了時の診断を行い、セミナー前の診断との比較検討を行った。また 6 人の肺癌専門病理医にも協力していただき彼らの診断も比較の対象とした。その結果、個々の病理医における診断の平均一致率はセミナー前が 42.4% でセミナー後が 56.6% で有意に診断一致率の増加が認められた。また肺癌専門の病理医の診断一致率の平均は 71.4% であった。この数字は必ずしも高いものとはいえないが、5 年生存率が 100% で上皮内癌といってよい type A, B とそれ以外の進行癌とを判別できたかという点にしばればセミナー前が 80.3% で後が 85.3% となり、特にセミナー後の 85.3% という一致率は

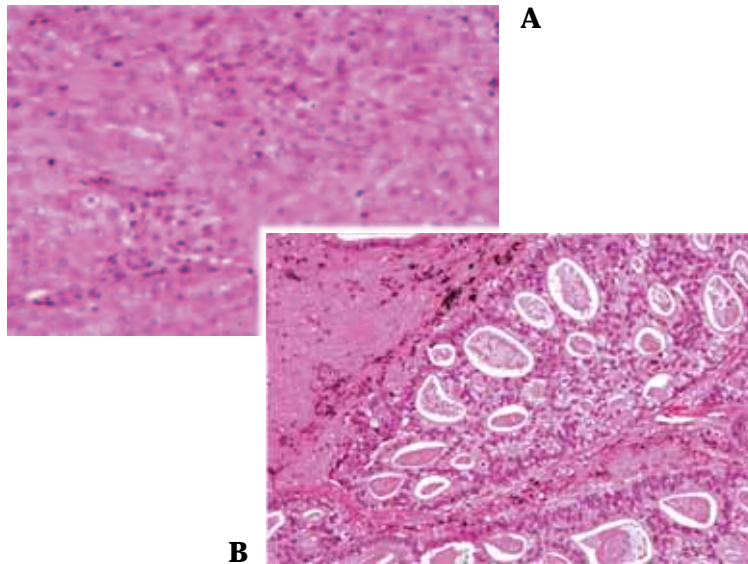


Figure 9. Histology of type D tumor (poorly differentiated adenocarcinoma) (A) and type E tumor (tubular adenocarcinoma) (B)

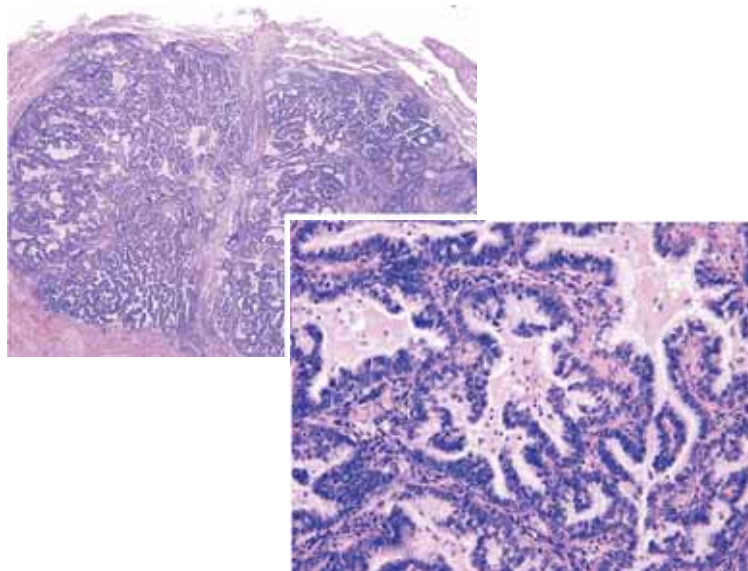


Figure 10. Histology of type F tumor (true papillary adenocarcinoma)

肺癌の専門病理医の 89% と有意差はなかった (Figure 8) . この分類を用いた病理診断が実地外科病理に適用可能で , 教育セミナー等による教育効果は充分にあることがわかった . この検討の中で診断上 , 問題になる点として 2 つのことがわかった . いずれも type C の腫瘍に対する診断上の問題である . 1 つ目の腫瘍は死亡例である . 32 例の腫瘍の中で 5 例の type C 腫瘍が死亡しているがこの 5 例を正しく type C と診断できているかどうかを検討すると , この 5 例については肺癌専門の病理医は

100% type C と診断できたが , セミナー後でも一般病理医の中には 1 人 type B と診断する病理医がいた . この腫瘍は明らかな線維化巣を持つが , その殆どが肺胞の虚脱で , いわゆる線維芽細胞の増生巣はごくごく一部に限られている症例であった . またセミナー後でも専門病理医の間でも診断の一致率が 30% 以下の type C の腫瘍が 1 例あった . この腫瘍は線維化巣が存在するがその面積はごくごく一部で顕微鏡的なものであった . このように線維化巣の中の線維芽細胞の増生巣の占める面積の割合の

判断，線維化巣そのものの大きさの定義などがこの分類を用いる場合の診断一致率をさまたげる要因になっていることがわかった。

もっとも肺胞上皮置換性増殖する腺癌の中で70%を占めるのがtype Cの腺癌であり，type Cの腫瘍はtype A, Bの腫瘍に比べて予後が悪いが依然75%の5年生

存率がある。つまり，たとえtype Cが正しく診断できたとしてもtype Cの腫瘍とは予後のよい腫瘍と悪い腫瘍の混合であると考えられる。小型ながら進行癌であるtype Cの中からさらに予後のよい，微小浸潤癌（minimal invasion cancer）をさらに細分類しようとする試みも多くなされている。鈴木らは線維化巣の大きさで再分類し，5 mmを超えなければ予後100%であることを示した¹²。最近では桜井らや寺崎らが線維化の程度を組織学的に細分類し，予後のよいtype Cの腫瘍を抽出することが可能であることを示している^{13,14}。ただし臨床的に考えれば治療前に，術前に，あるいは最低でも迅速診断時に予後の良悪が判明して報告できなければそれを知ることの大きなメリットはない。このためにはより簡単でマクロ的な，つまりCT所見に還元できるような知見が必要である。

この概説の目的からすれば蛇足ということになるが，肺胞上皮非置換性増殖癌はさらに低分化型腺癌（type D）（Figure 9），管状腺癌（type E）（Figure 9），真の乳頭腺癌（type F）（Figure 10）の3つのタイプに細分類される。これら3つのタイプの腺癌は既存の肺胞構造を破壊しながら増殖するタイプの腺癌で発癌の初期から進行癌と考えられ，従って小型の腺癌であってもその予後は悪い。もっともこれらの腫瘍であってごくごく初期の段階ではBACの構造を持っていたが発生段階の初期に悪性化

Histological Section of AAH

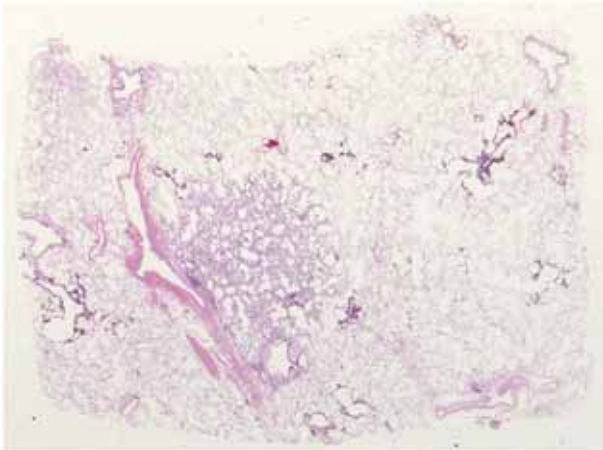
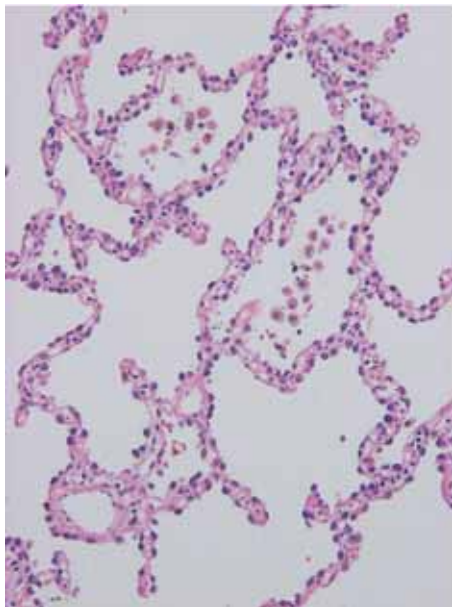


Figure 11. Whole mount section of atypical adenomatous hyperplasia (AAH). The tumor cells growth along the alveolar structure like those of type A tumor.

AAH low grade



AAH high grade

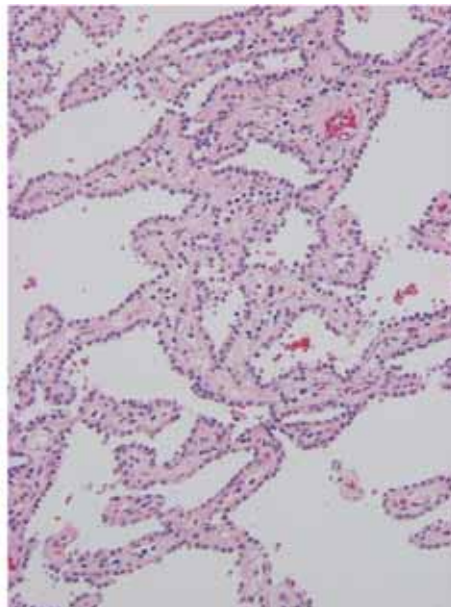


Figure 12. Histology of atypical adenomatous hyperplasia (AAH). The tumor cells are small and show milder atypia than those of type A tumor. Pathologists sometimes divide AAH into low grade and high grade.

が進行し、発見時にはすでに BAC の構造をなくしてしまっているという可能性は否定できない。これらの肺胞上皮非置換型の腺癌は腫瘍内に十分な含気構造を持っていないので CT でもいわゆる GGO の所見をとらない。つまり CT 上、GGO type の腺癌が疑われれば生検などで組織学的検査をしなくとも術前から肺胞上皮非置換性腺癌を否定することができる。

異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) について

肺腺癌の前癌病変である AAH は 1980 年代から末梢肺腺癌の前癌病変として注目されてきた病変であるが当時は他の進行癌を切除した肺葉に偶然見つかる病変でしかなかった (Figure 11)。¹⁵ しかし CT 検診の普及に伴って AAH は術前から発見されるようになった。AAH は一

Table 2. Diagnostic Criteria of AAH

Atypical adenomatous hyperplasia (AAH) is a clearly demarcated isolated alveolar-displacing proliferative lesion of the peripheral airway epithelium, and its septa are slightly thicker than normal alveolar walls. The lesions are generally no more than 5 mm in size, but at times large lesions are also found.

They are sometimes associated with collapsed foci within the lesions, lymphocytes infiltration, or follicle formation.

However, in cases in which it seems impossible to differentiate between AAH and cancer, if the lesions fulfill 3 or more of the following 5 conditions histologically, it is treated as being at least carcinoma in situ histologically:

- (1) Marked cell stratification.
- (2) High cell density, and marked overlapping of nuclei.
- (3) Coarse nuclear chromatin, and possession of nucleoli.
- (4) Tumor cells growing in a wooden-peg-like arrangement or true papillary pattern.
- (5) Tumor cell height greater than the height of the epithelial cells of the surrounding terminal bronchioles.

般的に 5 mm 以内の大きさで、構成する腫瘍細胞は 2 型肺胞上皮細胞やクララ細胞に類似し、既存の肺胞を保存しながら上皮を置換しつつ増殖する。胸膜浸潤や脈管浸潤はないし勿論リンパ節転移も見られない。肺胞隔壁はそれほど肥厚していないことが多いが、時にリンパ球浸潤が目立ちリンパ濾胞を有するものもある。また虚脱巣を伴う場合もまれではあるが存在する。腫瘍細胞に核分裂像は見られない (Figure 12)。CT 上 pure GGO のパターンをとる。以上の所見は前述した限局性細気管支肺胞上皮癌 (BAC) の所見とよく類似している。生物学的には BAC も AAH も 5 年生存率が 100% であるので分類する必要がないともいえるが、一定の形態学的基準が必要であると考えられる。厚生労働省のがん研究助成金による研究班(松野班)によれば Table 2 のような診断基準を提唱している。どの程度の末梢肺腺癌が AAH を経て癌化してくるかは不明であるが、5 mm に満たない pure GGO 病変が長期間の経過観察の末に大型化し、切除時には type C の腺癌であったという症例も経験されており、今後 CT 検診等で小型の pure GGO 病変が多数経過観察されるようになると AAH の自然史もより詳細に明らかになってくるものと期待される。

WHO 分類との関係について

最後に GGO と肺腫瘍の WHO 分類について簡単にふれる。1999 年に WHO は肺腫瘍分類を改訂した。¹⁶ これによれば Table 3 に示すように preinvasive lesions として atypical adenomatous hyperplasia (AAH) が、adenocarcinoma として bronchioloalveolar carcinoma (BAC) が定義されており、これらがいわゆる CT 上 GGO 病変を呈する腫瘍ということになる。ここで注意すべきは BAC を「純粋に既存の肺胞上皮を置換性に増殖する腺癌で、間質浸潤や脈管浸潤を認めない癌」また「肺胞隔壁の軽

Table 3. Histological Classification of Lung Adenocarcinoma

WHO classification (3rd Edition)	Classification of small-sized adenocarcinoma (Cancer 1995)
1.2.2 Atypical adenomatous hyperplasia	AAH
1.3.3 Adenocarcinoma	
1.3.3.1 Acinar	type E
1.3.3.2 Papillary	type F
1.3.3.3 Bronchioloalveolar carcinoma	type A or B
1.3.3.3.1 Non-mucinous	
1.3.3.3.2 Mucinous	
1.3.3.3.3 Mixed mucinous and non-mucinous or intermediate cell type	
1.3.3.4 Solid carcinoma with mucin	type D
1.3.3.5 Adenocarcinoma with mixed subtype	type C
1.3.3.6 Variants	

度の肥厚や肺胞構造の虚脱を伴うこともある」と定義されていることである。この定義に例えばBACは非浸潤癌(上皮内癌)ということになるが虚脱巣の存在を許容しているので野口分類でいえばtype AとBに相当することになる。つまりBACと定義される腫瘍の中にはpure GGO (type Aの腫瘍)は勿論含まれるが、一部にsolidな病変を含むGGO (type Bの腫瘍)も含まれることになる。もっとも欧米ではまだCT検診が一般化していないためか、pure GGOとして発見される肺腺癌は極めて少なく、このBACの定義も正しく運用されているかどうかには疑問がある。はじめに記述したように pneumonia typeのBACやClaytonが示したようなsclerosing BACといったいわゆる浸潤癌をBACとして診断している場合が多い。¹⁷ 非浸潤癌というBACの定義に反するし、今後の分子標的治療などの治療効果判定には予後に即した正しく診断された症例の分類が必要である。現在、WHOの組織診断パネルでは次回の改訂に向けてBACの定義を正しく使用するように、より再現性のある診断基準の設定やCT所見による診断との整合性のある診断基準の作成を放射線科医とともに試みている。

REFERENCES

1. 対がん協会報 第472号 平成15年10月.
2. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
3. Henschke C, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
4. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
5. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, et al. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer*. 1988;61:2083-2088.
6. Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, et al. Ground-glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung. *Am J Roentgenol*. 1999;173:465-469.
7. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol*. 2000;73:1242-1259.
8. Kawasaki M, Noguchi M, Morikawa A, et al. Nuclear p53 accumulation by small-sized adenocarcinomas of the lung. *Pathol Int*. 1996;46:486-490.
9. Aoyagi Y, Yokose T, Minami Y, et al. Accumulation of losses of heterozygosity and multistep carcinogenesis of pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2000;61:7950-7954.
10. Iijima T, Minami Y, Nakamura N, et al. MMP-2 activation and stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma: analysis of MMP-2 and MMP-9 with gelatin zymography. *Pathol Int*. 2004;54:295-301.
11. Noguchi M, Minami Y, Iijima T, et al. Reproducibility of the diagnosis of small adenocarcinoma of the lung and usefulness of an educational program for the diagnostic criteria. *Pathol Int* (in press).
12. 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.
13. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:198-206.
14. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasion foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:937-951.
15. Nakayama H, Noguchi M, Tsuchiya R, et al. Clonal growth of atypical adenomatous hyperplasia of the lung: cytofluorometric analysis of nuclear DNA content. *Mod Pathol*. 1990;3:314-320.
16. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd. ed. Berlin: Springer and Verlag; 1999:36-38.
17. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinoma. *Pathol Annu*. 1988;23:361-394.