

## CASE REPORT

# 淡明細胞が主体を成す Alpha-fetoprotein (AFP) 産生原発性肺癌, いわゆる高悪性度胎児肺型腺癌の 1 例

深見武史<sup>1</sup>・中島 淳<sup>1</sup>・村川知弘<sup>1</sup>・  
日下部将史<sup>1</sup>・杉浦末紀<sup>1</sup>・高本眞一<sup>1</sup>

## A Rare Case of Lung Adenocarcinoma Producing Alpha-fetoprotein and Consisting Mainly of Clear Cells (High-grade Adenocarcinoma of Fetal Lung Type)

Takeshi Fukami<sup>1</sup>; Jun Nakajima<sup>1</sup>; Tomohiro Murakawa<sup>1</sup>;  
Masashi Kusakabe<sup>1</sup>; Miki Sugiura<sup>1</sup>; Shinichi Takamoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, University of Tokyo, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary adenocarcinoma producing alpha-fetoprotein (AFP) is rare and has a poor prognosis. We report a case of pulmonary adenocarcinoma consisting mainly of clear cells, high-grade adenocarcinoma of the fetal lung type (H-FLAC). **Case.** An annual check-up revealed an abnormal shadow in the right lower lung field of a 69-year-old man. Chest CT showed a solid, nodular mass with a distinct margin measuring 46 × 28 mm. A transbronchial lung biopsy revealed non small cell carcinoma. Right lower lobectomy and ND2a dissection was performed. Histologically, the tumor was adenocarcinoma, showing features similar to those of fetal lung. The tumor consisted mainly of tall columnar clear cells, and no morules were found. Immunohistochemically, the tumor was positive for AFP. Accordingly, we made the diagnosis of H-FLAC, pT2N1M0, stage IIB. Two courses of adjuvant chemotherapy (CBDCA + PAC) were administered, but the patient succumbed to recurrence of cancer 9 months after surgery. **Conclusion.** This was a rare case in which the clinicopathology was not established. Further study is needed to determine a better therapeutic approach.

(JLCC. 2009;49:292-297)

**KEY WORDS** — Adenocarcinoma of fetal lung type, Clear cell adenocarcinoma, Alpha-fetoprotein (AFP), Pulmonary blastoma

Reprints: Takeshi Fukami, Department of Cardiothoracic Surgery, University of Tokyo, 7-3-1 Hongou, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan (e-mail: fukami-ths@umin.net).

Received November 7, 2008; accepted January 28, 2009.

**要旨** — **背景.** AFP を産生する肺腺癌は稀な疾患であり、予後不良とされる。今回我々は淡明細胞が主体を成す AFP 産生肺腺癌、いわゆる高悪性度胎児肺型腺癌(H-FLAC) の 1 例を経験したので報告する。**症例.** 69 歳男性。検診にて右肺異常影を指摘。胸部 CT にて右肺下葉に 46 × 28 mm 大の比較的境界明瞭な分葉状充実性腫瘤を認め、気管支鏡にて非小細胞肺癌の診断を得たため、右肺下葉切除およびリンパ節郭清施行。組織学的には高円柱状の淡明細胞を主体とする胎児肺を模倣する腺癌を認めた。免疫組織化学的に AFP 陽性であった点、morule

が見出せなかった点をふまえ、high-grade adenocarcinoma of fetal lung type (H-FLAC) と診断した。病期は pT2N1M0, stage IIB であった。術後補助化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル)を 2 コース施行したが術後 9 ヶ月目に再発死亡した。**結論.** 稀な腫瘍であり、臨床病理像がまだ確立したとは言えない。今後の治療方針についてさらなる症例の集積と分子生物学・遺伝子学的手法による検討が必要である。

**索引用語** — 胎児肺型腺癌, 淡明細胞腺癌, Alpha-fetoprotein, 肺芽腫

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院呼吸器外科。

別刷請求先: 深見武史, 東京大学医学部附属病院呼吸器外科,  
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 (e-mail: fukami-ths@umin.

net)。

受付日: 2008 年 11 月 7 日, 採択日: 2009 年 1 月 28 日。

## はじめに

腺癌の一亜型として Kodama らは 1984 年に腺管上皮成分は pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung (以下 PET) に類似しているが、予後の悪い well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules 6 例について報告し、<sup>1</sup> 1998 年に Nakatani らが high-grade adenocarcinoma of fetal lung type (以下 H-FLAC) として PET と区別して報告した。<sup>2</sup> 今回我々は術前に非小細胞肺癌と診断され、術後に H-FLAC と診断された 1 例を経験したので文献的考察を加え、報告する。

## 症 例

症例：69 歳，男性。

主訴：胸部異常影。

既往歴：11 歳時に肺結核にて入院加療。

家族歴：父：胸部大動脈瘤破裂，兄：膀胱癌。

喫煙歴：20 本/日×45 年間。

現病歴：2006 年 1 月，検診にて右胸部異常影を指摘され，前医にて胸部 CT を施行。右肺下葉 S<sup>6</sup> に径 46×28 mm 大の分葉状腫瘍を認め，手術目的にて 2006 年 2 月当科紹介となった。

入院時理学所見：身長 169 cm，体重 84 kg。血圧 112/76 mmHg，脈拍 85/分，整。貧血，黄疸なし。体表リンパ節触知せず。胸部聴診上異常なし。腹部平坦，軟。神経学的所見異常なし。

入院時検査所見：一般血液生化学検査では異常を認めず。腫瘍マーカーでは CEA が 42.3 ng/ml と高値を示し，



**Figure 1.** Chest X-ray film showing a 4 cm mass in the right lower lung field.

NSE は 11.3 ng/ml と軽度上昇。それ以外の SCC，SLX，CYFRA，ProGRP は正常範囲内であった。術前検査として血中 AFP 値の測定は施行しなかった。

入院時胸部 X 線：右下肺野に直径約 4 cm の腫瘍陰影を認めた (Figure 1)。

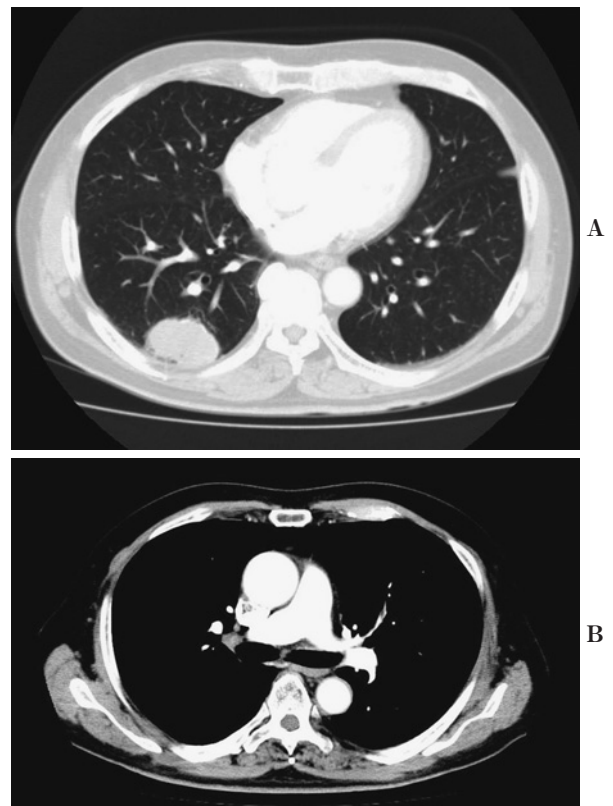
胸部 CT：右肺 S<sup>6</sup>/S<sup>10</sup> 区域に比較的境界明瞭で不均一な増強効果を伴う 46×28 mm 大の分葉状充実性腫瘍を認めた。縦隔・肺門リンパ節腫大，胸水なし (Figure 2)。

FDG-PET：右肺下葉背側に異常集積を認める。両側肺門，縦隔に明らかな異常集積像を認めなかった。

気管支鏡検査：可視範囲に異常なく，右 B<sup>6</sup> より鋭爬細胞診にて class 5 (非小細胞癌) と診断された。

以上より右肺下葉に原発した非小細胞肺癌 (cT2N0M0，臨床病期 IB) と診断し，2006 年 3 月手術を施行した。

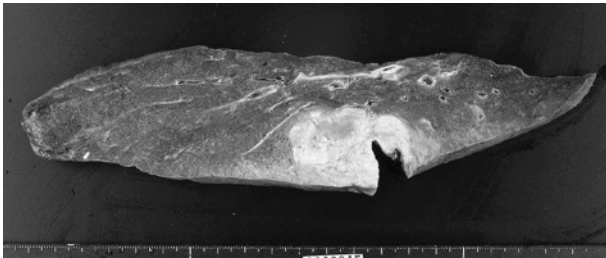
手術所見：後側方切開，第 5 肋骨床開胸。胸腔内に胸水，癒着は観察されなかった。右肺下葉に径 55 mm 大の腫瘍を認め，右肺下葉切除施行。No. 11s リンパ節を術中迅速病理診断に提出したところ陽性であった。その他のリンパ節転移を認めず，気管支断端に肋間筋弁を被覆し，手術を終了した。



**Figure 2.** Chest CT showing a 46×28 mm nodular tumor in S<sup>6/10</sup> (A). There were no swollen lymph nodes on the CT (B).

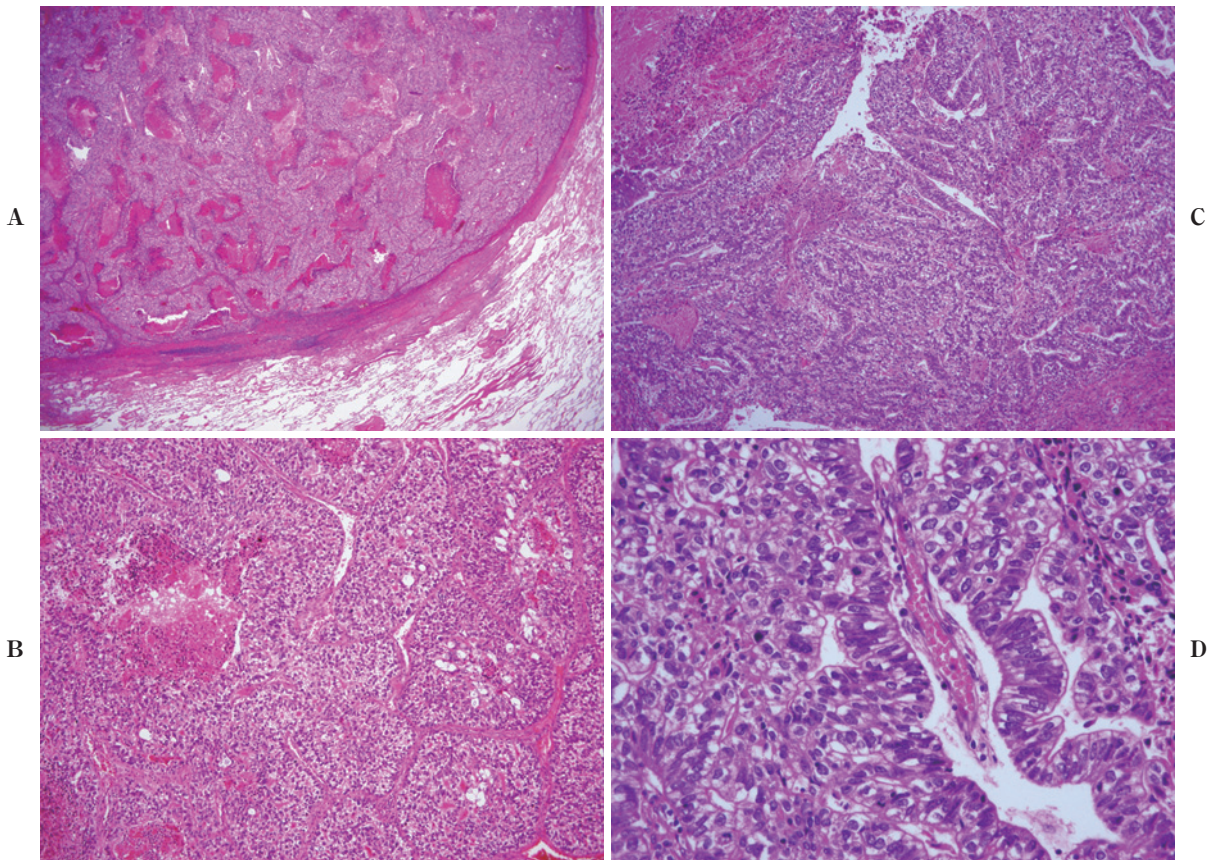
術後 16 日目には CEA 6.3 ng/ml, AFP 19 ng/ml, NSE 17.2 ng/ml であった.

病理組織学的所見：肉眼的には 4.5×3 cm 大の白色調、境界比較的明瞭な腫瘍を認めた。腫瘍は圧排性の増殖を示し、広範な壊死を伴っていた (Figure 3)。組織学的に腫瘍の大部分は淡明な胞体を有する高円柱状の異型細胞の増殖から成っていた。これらの腫瘍細胞は充実胞

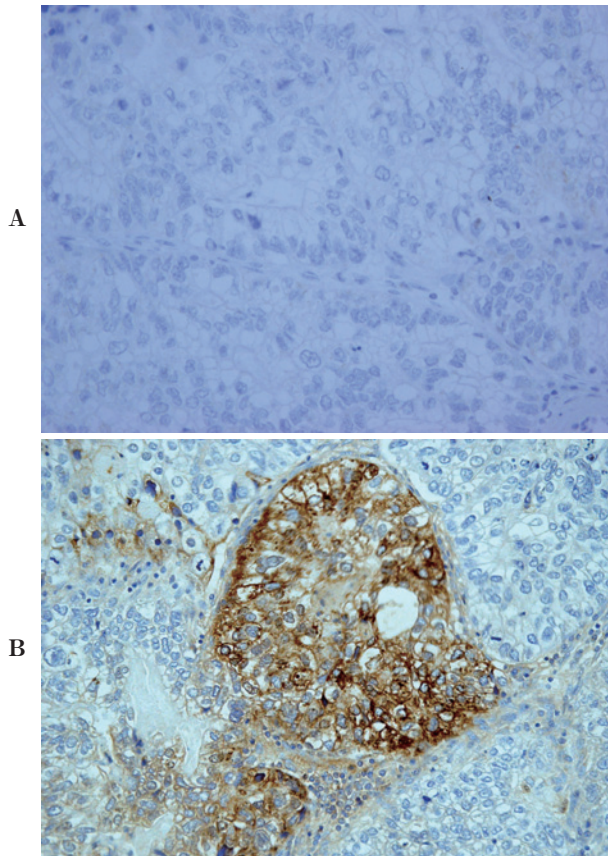


**Figure 3.** Cut surface of the resected specimen showing a 4.5×3 cm white tumor with areas of necrosis. Obstructive pneumonia was present around the tumor.

巢状構造、癒合腺管構造をとって増殖しており、胎児肺に類似した組織像を呈していた。腫瘍細胞の核はクロマチンが粗く、大小不同を伴っていた。腫瘍細胞の一部には核下空胞が目立つものが見られた。なお、少量ではあるが腫瘍周辺部に通常型腺癌が存在した (Figure 4)。免疫組織化学的に腫瘍の主体を成す淡明細胞成分は AFP 陽性、PAS 陽性、p53 陰性であった (Figure 5)。NSE、Chromogranin A は腫瘍細胞のごく一部に陽性像を示すのみであった。β カテニンの細胞質・核染色性も認められなかった。以上より H-FLAC と診断し、病期を pT2N1M0 IIB 期として、術後の補助化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセルを 2 コース追加した。化学療法後 CEA、AFP はともに低下し、術後 7 ヶ月目の胸部 X 線においても再発を認めず、CEA 1.7 ng/ml、AFP 7 ng/ml であった。術後 9 ヶ月目に多発肺転移、肝転移を認め、肝転移破裂により死亡した。再発しても CEA、AFP の上昇は認めなかった。



**Figure 4.** Microscopic findings of the resected lung tumor (H.E. stain). The tumor was well-circumscribed and prominent necrosis was present (A × 20). The tumor consisted of atypical clear cells that formed solid nests (B × 100). Tall columnar cells with clear cytoplasm grew in complex glandular structures. Morphological resemblance to fetal lung tissue was observed (C × 100). Subnuclear vacuoles were found in some of the tumor cells. The nuclei with stippled chromatin shifted toward the luminal border (D × 400).



**Figure 5.** Immunohistochemically, the tumor cells were negative for p53 (A). Adenocarcinoma consisting of atypical clear cells was positive for AFP (B).

## 考 察

1952年 Barnard が組織学的に胎児肺に類似した肺腫瘍を *embryoma of the lung* として報告し,<sup>3</sup> 1961年 Spencer が腎の *nephroblastoma* と発生学的見地から *pulmonary blastoma (PB)* と命名し直した。<sup>4</sup> 1982年 Kradin らが PB に類似するが肉腫成分を欠く上皮性腫瘍を *pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung (PET)* として報告したが,<sup>5</sup> 1991年 Koss らが PB の中で胎生期 10~16 週の肺組織に類似した間葉性成分と上皮性成分から成る腫瘍を *biphasic blastoma (biphasic PB)* とし、PET を *well-differentiated fetal adenocarcinoma* として区別した。<sup>6</sup> 1998年に Nakatani らが、1984年に *well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules* として Kodama らによって報告された 6 例<sup>1</sup> と自験例と合わせ、*pulmonary adenocarcinoma of fetal lung type* を軽度悪性群と高度悪性群とに分類することにより概念化された。<sup>2</sup>

その臨床像は 60 歳代がピークで男性重喫煙者に多く

発症し、発見時の約 40% は II 期以上で、術後平均 2 年で約 40% が死亡する。<sup>2</sup>

これまでに報告された臨床的データのわかる症例について示した (Table 1).<sup>2,7-12</sup> 平均年齢は 66.9 歳 (46~77 歳) で男性:女性は 11:5. 腫瘍径は平均 5.3 cm (3.0~9.5 cm) と比較的大きな腫瘍として発見されている. 術式は葉切 13 例, 全摘が 3 例, 病理病期は IA 期 1 例, IB 期 6 例, IIB 期 5 例, IIIA 期 2 例, IV 期 2 例. 重喫煙者に多いとの報告がある通り, 喫煙指数の平均は 761.9 (0~1600) であった. 予後に関しては腫瘍死が 6 例, 他病死 4 例, 手術関連死が 1 例, 生存が 5 例で腫瘍死の平均生存期間は 23.7 ヶ月であった.

典型的な病理組織像はグリコーゲンに富む淡明な異型細胞の乳頭腺管状増殖で, 複雑な分枝状の構築を示す場合もある. *Morule* と呼ばれる扁平上皮類似細胞の球状集塊の形成は見出せないが, 通常型腺癌像を伴う場合もあるとされている. 免疫組織化学的に約 50% の症例において神経内分泌系への分化が認められる. AFP 陽性を示す腫瘍細胞がほぼ全例に存在し, p53 蛋白過剰発現も高率に認められるとされている.<sup>2</sup>

鑑別診断として問題になるのは, 当然 *low-grade adenocarcinoma of fetal lung type* であり, 臨床像として 30~40 歳代をピークに女性優位で, 多くの症例は末梢性, I 期にて発見され, 比較的予後が良い. 細胞質がグリコーゲンに富み, 淡明なことは H-FLAC と同様であるが, *morule* の形成が特徴的であり,  $\beta$  カテニン遺伝子の変異も特異的であるとされている.<sup>13</sup>

通常型腺癌の一部に細胞質が淡明な成分に見られることはしばしばあるが, 本腫瘍の主体を成す淡明な細胞質を有する高円柱状細胞の増殖は稀であり, 核下空胞を伴う腫瘍細胞も H-FLAC に特徴的と言える. 通常型腺癌では AFP は通常陰性であるのに対し, H-FLAC では高頻度に陽性である. また, 非常に稀とされる淡明細胞腺癌との鑑別も問題となるが, 淡明細胞腺癌を構成する細胞は細胞質が一般的に豊富で, 本症例に見られる高円柱状細胞とは像が異なる.

淡明細胞癌との鑑別も必要となるが, 本邦の肺癌取扱い規約にて「水様淡明ないし泡沫状の細胞質をもつ大型の多角形細胞からなる癌で, グリコーゲンは陽性のことも陰性のこともある. 腺癌への分化があるものは腺癌の淡明細胞型に入れる」とあるため合致しない.<sup>14</sup>

AFP の発現がある点から *hepatoid adenocarcinoma* との鑑別が挙がるが, 敷石状または索状に分化した肝細胞癌に類似した腫瘍細胞 (*hepatoid* 成分) が含まれないため, 組織学的に否定的である.

本症例は重喫煙者の 60 歳代男性に発症した病理病期 IIB 期の淡明細胞から成る腺癌を主体とし, *conventional*

**Table 1.** Reported Cases of H-FLAC

No.	Year	Author	Age	Sex	Size (cm)	Stage	Operation	Location	B.I.	Outcome (months)	Preop. CEA (ng/ml)	Preop. AFP (ng/ml)
1	1986	Yoshida	66	M	5.5	IIB	RLL	S <sup>6</sup>	1320	Dead (7) (Other cause)	5.5	821.3
2	1988	Inoue	70	M	7.0	IB	LLL	S <sup>6</sup>	1500	Alive (39)	4.9	NS
3	1988	Inoue	77	M	5.0	IB	LLL	S <sup>6</sup>	1120	Dead (19) (Other cause)	NS	NS
4	1988	Inoue	61	M	4.0	IIIA	RML	S <sup>4</sup>	820	Dead (8)	NS	NS
5	1994	Mardini	77	M	5.0	IB	L	S <sup>1+2</sup>	1000	Alive (18)	NS	NS
6	1997	Date	65	M	3.8	IIIA	RLL	S <sup>6/9</sup>	240	Dead (10)	10.1	1194.6
7	1998	Nakatani	70	M	3.0	IA	RUL	S <sup>2</sup>	1250	Dead (84)	7.5	NS
8	1998	Nakatani	69	F	4.5	IB	LLL	S <sup>8</sup>	0	Alive (24)	8	NS
9	1998	Nakatani	46	F	3.5	IB	LLL	S <sup>10</sup>	0	Alive (12)	0.3	3
10	1998	Nakatani	67	M	5.5	IV	LLL	NS	1150	Dead (7)	191	730
11	1998	Nakatani	65	M	4.5	IV	RLL	S <sup>10</sup>	900	Dead (24)	4	NS
12	1998	Nakatani	62	M	6.0	IIB	LUL	S <sup>3</sup>	1600	Dead (1) (Other cause)	5	6.2
13	1998	Nakatani	69	F	9.5	IIB	L	S <sup>6</sup>	15	Dead (1) (Other cause)	10.6	14
14	2001	Ito	69	F	9.5	IIB	L	S <sup>6</sup>	375	Dead (21 days Postop.)	10.3	14
15	2006	Matsuoka	69	F	3.5	IB	RLL	S <sup>9/10</sup>	0	Alive (12)	11.6	NS
16	2006	The present case	69	M	4.5	IIB	RLL	S <sup>6/10</sup>	900	Dead (9)	42.3	19 (Postop.)

RLL: right lower lobectomy. LLL: left lower lobectomy. RML: right middle lobectomy. L: left pneumonectomy. RUL: right upper lobectomy. LUL: left upper lobectomy. B.I.: Brinkmann index. NS: not stated.

な肺腺癌を辺縁に伴う腫瘍である。淡明細胞成分には AFP の産生と一部に神経内分泌系への分化を認め、molecule を形成しないため H-FLAC と診断したが、p53 蛋白過剰発現が認められない点が H-FLAC として非典型的である。

近年分子生物学的、遺伝子学的手法により病因の解明を目指して行く方向にあるが、本症例に関して行った上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) の変異は認められず、同様に多くの癌抑制遺伝子に関してメチル化は認められなかった。<sup>15</sup> 調べた範囲で軽度のメチル化が認められたのは CADM1/TSLC1, DBC1, その他 4 遺伝子のみであった。これらの遺伝子がどのように癌化に関与するのかについて、今後さらなる症例の蓄積と臨床病理像の確立が期待される。

## 結 論

淡明細胞が主体を成す AFP 産生原発性肺腺癌の 1 手術例を経験した。稀な腫瘍であり、臨床病理像がまだ確立したとは言えない。今後の治療方針についてさらなる症例の集積と分子生物学・遺伝子学的手法による検討が必要である。

謝辞：病理学のご助言をいただいた当院病理部、後藤明輝先生、前田大地先生、深山正久先生にこの場をお借りして深謝いたします。

本論文の要旨は、第 47 回日本肺癌学会総会 (京都市) において発表した。

## REFERENCES

- Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Koide T, Naruke T, Shimase J. Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage. Comparison with pulmonary blastoma. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:735-744.
- Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, Kamijo S, Nagashima Y, Shimoyama K, et al. Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:399-411.
- Barnard WG. Embryoma of lungs. *Thorax.* 1952;7:299-301.
- Spencer H. Pulmonary blastomas. *J Pathol Bacteriol.* 1961; 82:161-166.
- Kradin RL, Young RH, Dickersin GR, Kirkham SE, Mark EJ. Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung). *Am J Surg Pathol.* 1982;6:165-172.
- Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer.* 1991;67:2368-2381.
- 吉田勝明, 森永正二郎, 堀内雅彦, 佐野哲郎, 渡辺英世, 水谷保幸, 他. AFP 産生“胎児肺型”肺腺癌の 1 手術例. 病理と臨床. 1986;4:1219-1223.
- 井上祐二, 児玉哲郎, 西脇 裕, 日野光紀, 林辺 晃, 工藤秀雄, 他. 胎児肺に類似する肺腺癌 (胎児肺型肺腺癌) の 6 例. 日胸. 1988;47:711-716.

9. Mardini G, Pai U, Chavez AM, Tomashefski JF Jr. Endobronchial adenocarcinoma with endometrioid features and prominent neuroendocrine differentiation. A variant of fetal adenocarcinoma. *Cancer*. 1994;73:1383-1389.
10. 伊達和彦, 加藤真司, 近藤一男, 吉原 正, 別府和重, 永田昌久. いわゆる 2 相型肺芽腫(肉腫成分を伴う高悪性度胎児肺型腺癌) の 1 例. *肺癌*. 1997;37:249-254.
11. Ito H, Hayashi Y, Maehara T, Takanashi Y, Nakatani Y, Inayama Y. A Case of Biphasic Pulmonary Blastoma. *肺癌*. 2001;41:131-135.
12. 松岡隆久, 杉 和郎, 松田英祐, 梅森君樹, 岡部和倫, 平澤克敏, 他. 高分化胎児型腺癌の要素を有する淡明細胞腺癌の 1 例. *胸部外科*. 2006;59:867-870.
13. Sekine S, Shibata T, Matsuno Y, Maeshima A, Ishii G, Sakamoto M, et al. Beta-catenin mutations in pulmonary blastomas: association with morule formation. *J Pathol* 2003;200:214-221.
14. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第 6 版. 東京: 金原出版; 2003:125-127.
15. Sano A, Kage H, Sugimoto K, Kitagawa H, Aki N, Goto A, et al. A second-generation profiling system for quantitative methylation analysis of multiple gene promoters: application to lung cancer. *Oncogene*. 2007;26:6518-6525.