

CASE REPORT

肺癌を合併したリンパ脈管筋腫症の2例における TSC 遺伝子異常の検討

澤田貴裕¹・林大久生²・熊坂利夫³・武内健一⁴・平野春人⁴・
大浦裕之⁵・半田政志⁵・富地信和⁶・小野貞英⁶

Tuberous Sclerosis Complex Gene Abnormalities in 2 Patients with Lymphangiomyomatosis and Lung Cancer

Takahiro Sawada¹; Takuo Hayashi²; Toshio Kumasaka³; Kenichi Takeuchi⁴; Haruto Hirano⁴;
Hiroyuki Oura⁵; Masashi Handa⁵; Nobukazu Tomichi⁶; Sadahide Ono⁶

¹Department of General Thoracic Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital, Japan; ²Department of Human Pathology, Juntendo University, Graduate School of Medicine, Japan; ³Pathological Department, Japanese Red Cross Medical Center, Japan; ⁴Department of Respiratory Internal Medicine, ⁵Department of General Thoracic Surgery, ⁶Department of Pathological Diagnosis Center, Iwate Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lymphangiomyomatosis (LAM) is associated with abnormalities of the tuberous sclerosis complex (TSC) tumor suppressor gene, which is characterized by lymph vessel neogenesis. Furthermore, LAM concomitant with lung cancer is rare. **Cases.** Case 1: A tumor shadow was detected in the right upper lung field of a 64-year-old woman, with multiple cysts in bilateral lungs. Resected lung specimen tests indicated lung cancer (adenocarcinoma) in the right S¹ to S³ areas and secondary regional lymph node metastasis. Furthermore, multiple cystic lesions were considered to be LAM. In addition, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) was suspected. Gene analysis confirmed the presence of *TSC1* gene abnormalities in the LAM and MMPH lesion sites. Case 2: Pulmonary tumor shadows were detected in the left S³ and S⁶ areas in a 73-year-old woman, with multiple cysts in bilateral lungs. Resected lung specimen tests indicated double lung cancer (both adenocarcinoma) and secondary regional lymph node metastasis. Furthermore, the multiple cystic lesions were considered to be LAM. Gene analysis showed *TSC2* gene abnormalities in 1 lung cancer and the LAM lesion sites. However, their respective gene patterns differed. **Conclusion.** We report 2 rare cases in which lung cancer and LAM simultaneously occurred. However, the possibility of the involvement of *TSC* gene abnormalities in the pathogenesis of lung cancer was considered to be low.

(JLCC. 2011;51:193-201)

KEY WORDS — Lymphangiomyomatosis, Lung cancer, Lymphangiogenesis, Lymph node metastasis, *TSC* gene

Reprints: Takahiro Sawada, Department of General Thoracic Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital, 83 Kasuga-cho, Matsuyama, Ehime 790-0024, Japan (e-mail: sawayoung@yahoo.co.jp).

Received January 11, 2011; accepted March 2, 2011.

要旨 — **背景.** リンパ脈管筋腫症 (LAM) は腫瘍抑制遺伝子 *TSC* の異常によって発症し、リンパ管の新生能を有することが知られている。肺癌を合併する LAM は稀である。**症例.** 症例 1: 64 歳、女性。右上肺野に腫瘍影を

指摘され、また両肺に多発性嚢胞陰影がみられた。切除肺組織では、右 S¹~S³ の肺癌 (腺癌) と 2 群リンパ節に転移を認めた。また、多発性嚢胞性病変は LAM と診断された。さらに、微小結節性肺胞上皮過形成 (MMPH) の

¹愛媛県立中央病院呼吸器外科; ²順天堂大学大学院医学研究科人体病理病態学講座; ³日本赤十字社医療センター病理部; 岩手県立中央病院 ⁴呼吸器内科, ⁵呼吸器外科, ⁶病理診断センター。
別刷請求先: 澤田貴裕, 愛媛県立中央病院呼吸器外科, 〒790-

0024 愛媛県松山市春日町 83 番地 (e-mail: sawayoung@yahoo.co.jp).

受付日: 2011 年 1 月 11 日, 採択日: 2011 年 3 月 2 日.

像もみられた。遺伝子解析では、LAMおよびMMPHの病変部に *TSC1* 遺伝子の異常が確認された。症例2：73歳、女性。左肺S³とS⁶に腫瘤影を認め、また両肺に多発性嚢胞陰影がみられた。切除肺組織では、肺の重複癌（いずれも腺癌）と2群リンパ節に転移がみられた。また、多発性嚢胞性病変はLAMと診断された。遺伝子解析では、一方の肺癌とLAMの病変部に *TSC2* 遺伝子異常を

認めたが、それぞれの遺伝子パターンは異なっていた。
結論。 肺癌とLAMが併存した稀な2症例を報告した。肺癌の発症に *TSC* 遺伝子異常が関与している可能性は低かった。

索引用語——リンパ脈管筋腫症、肺癌、リンパ管新生、リンパ節転移、*TSC* 遺伝子

はじめに

リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis, LAM) は肺および体軸リンパ節に沿って平滑筋様細胞 (LAM細胞) が増殖し、乳糜胸水や肺嚢胞などを生じて慢性的に進行する稀な疾患である。LAM細胞の発症には腫瘍抑制遺伝子である *TSC* 遺伝子の異常が関与していると考えられているが、^{1,2} LAMと悪性腫瘍の合併は少ない。^{3,4} 今回、LAMに肺癌を合併した稀な2症例を経験し、*TSC* 遺伝子の loss of heterozygosity (LOH) を解析し得たので報告する。

症例

症例1：64歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：高血圧、高脂血症、子宮後屈。

家族歴、生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：検診で胸部異常陰影を指摘され、当院を紹介された。胸部CTで右上葉に辺縁不整な腫瘤影を認め、原発性肺癌が疑われた。両側肺野には嚢胞状陰影が多発しており、LAMの併存が疑われた。確定診断は得られず、手術目的で入院となった。

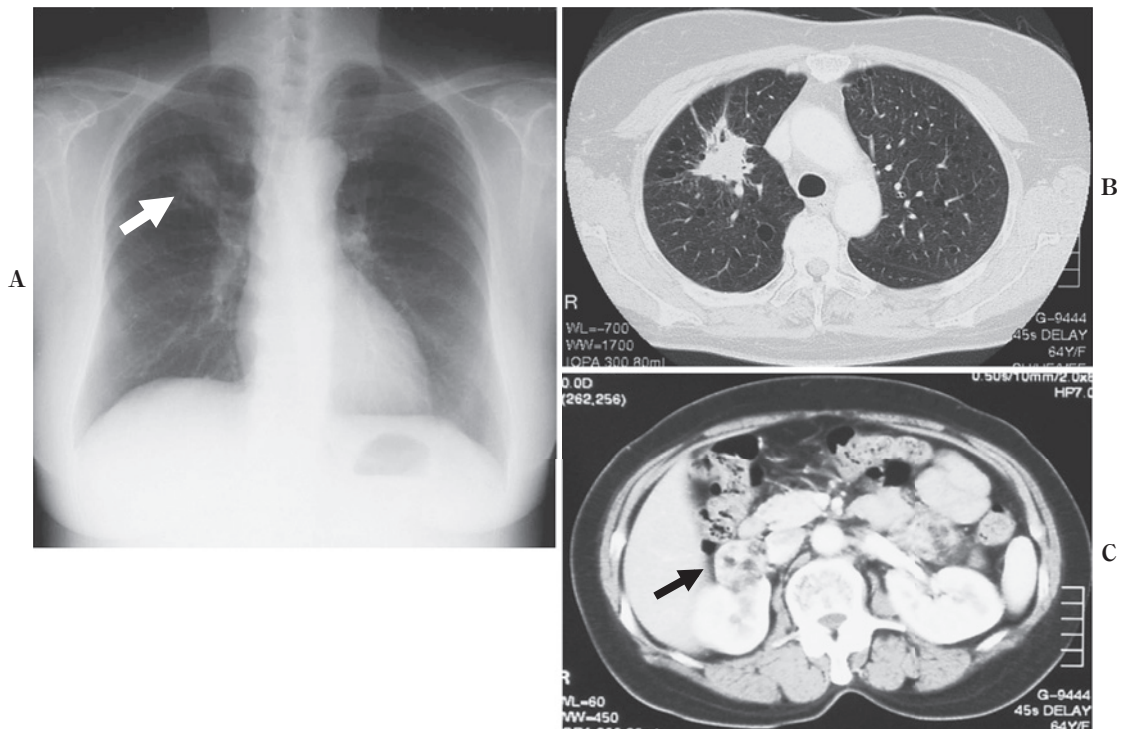


Figure 1. A. A chest radiograph on admission shows an irregularly-shaped, well-defined nodule in the right middle lung field (arrow). B. Chest CT images show a nodule in the right upper lobe, and multiple thin-walled cystic lesions in bilateral lungs. C. Abdominal CT image shows a mass containing fat components at the top of the right kidney (black arrow).

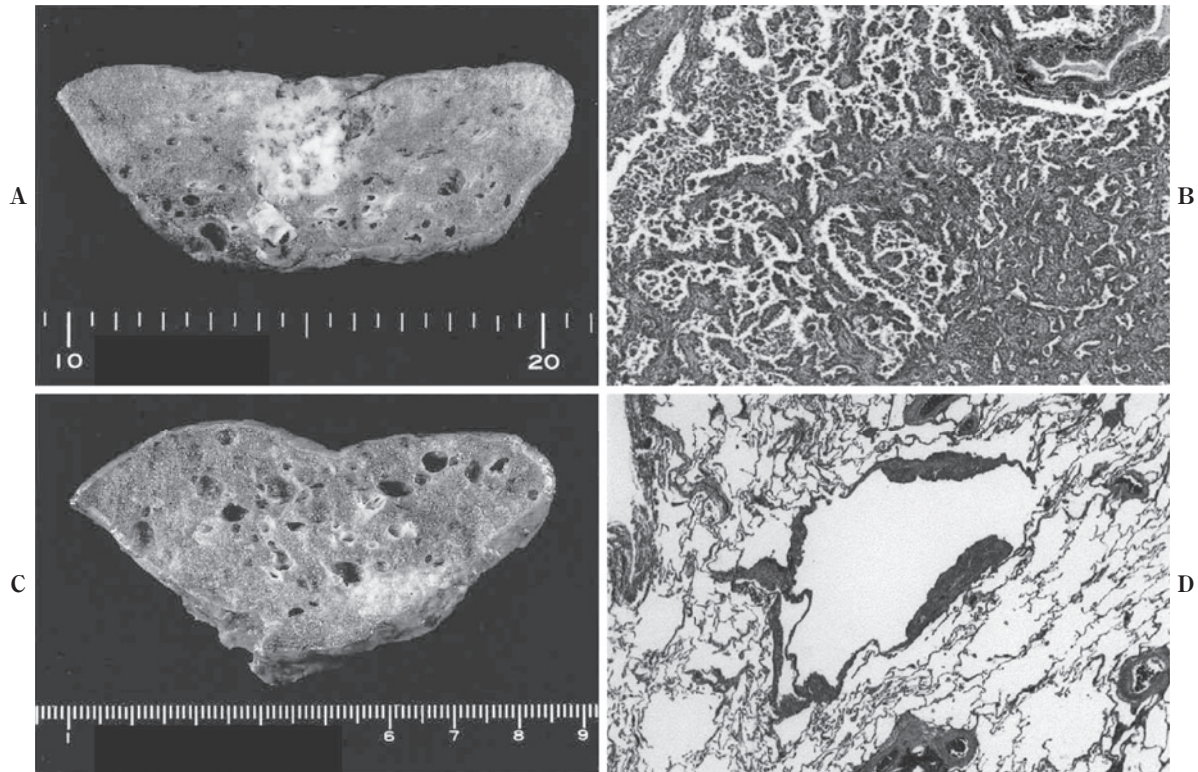


Figure 2. A. Macroscopic findings of the resected specimen show a tumor and multiple cystic lesions in the lung. B. Microscopic findings of the tumor show papillary adenocarcinoma (Hematoxylin-eosin [HE] staining). C. Macroscopic findings of the lung show numerous cystic lesions. D. Microscopic findings of the cyst wall reveal small nodular proliferations of spindle-shaped cells (HE staining).

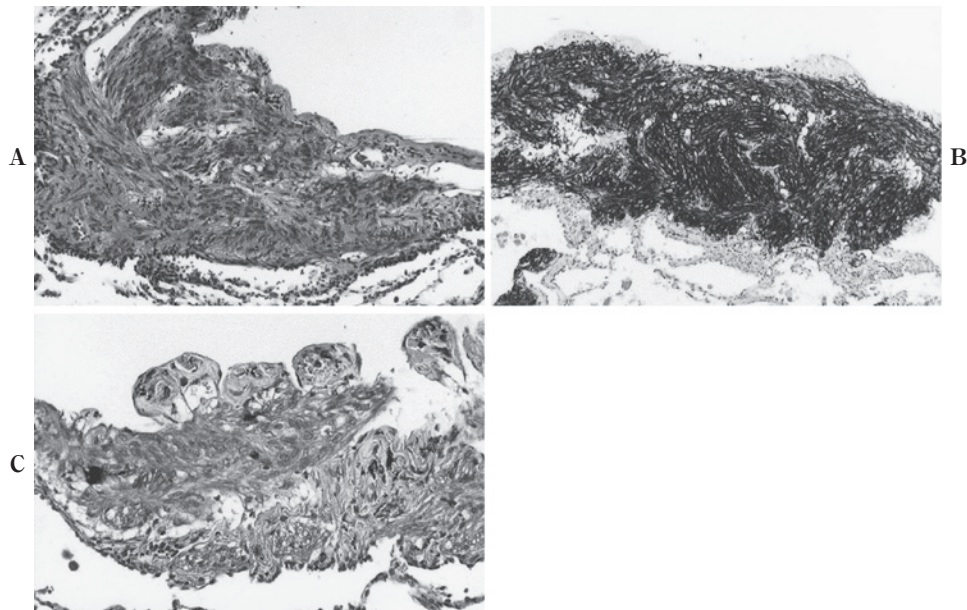


Figure 3. A. Microscopic findings of a small nodule in the cyst wall reveal a proliferation of spindle-shaped cells (LAM cells) (HE staining). B, C. The spindle-shaped cells strongly stained for α -SMA (B) and HMB-45 (C) focally on immunohistochemistry.

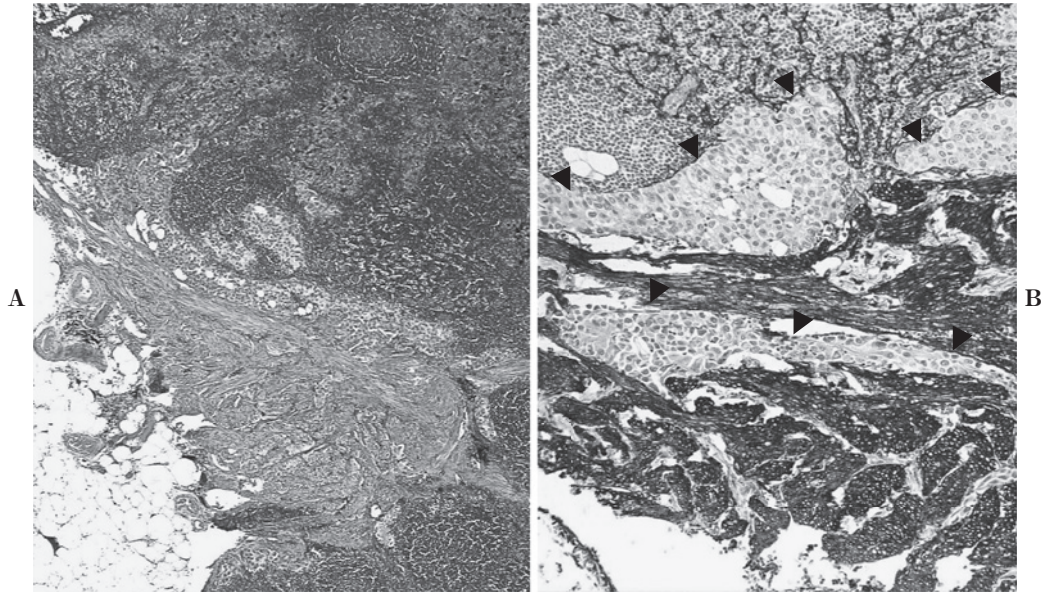


Figure 4. A. Microscopic findings of the wall of a lymphatic vessel show the invasion of adenocarcinoma coexisting with spindle-shaped LAM cells (HE staining). B. The spindle-shaped LAM cells which stained for α -SMA are located close to the adenocarcinoma (arrowheads).

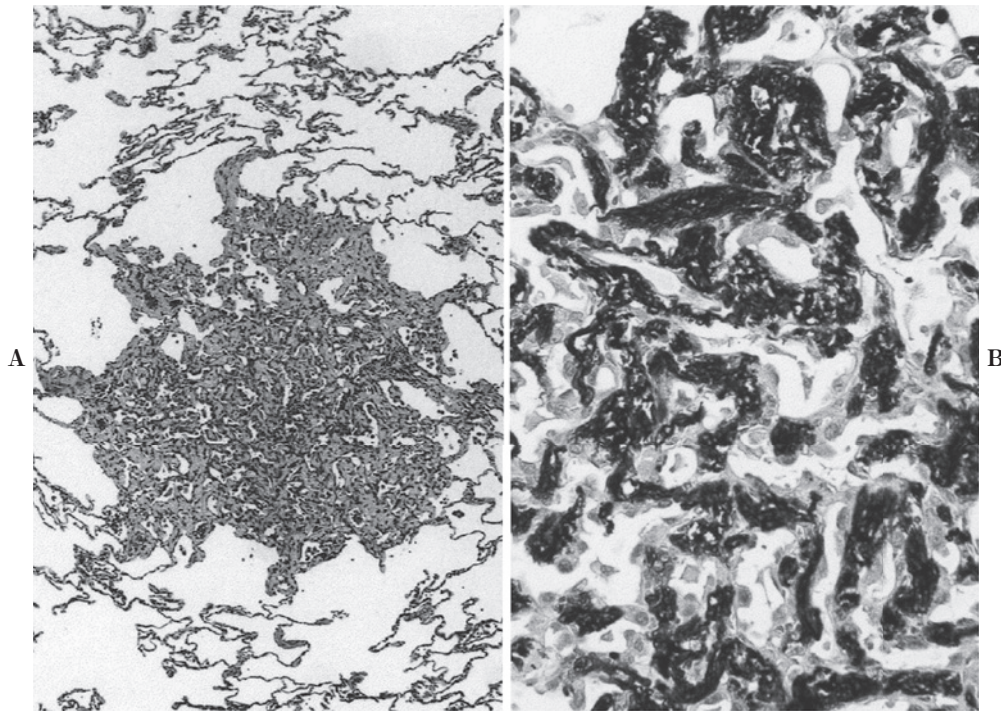


Figure 5. A. Microscopic findings of the lung show micronodular pneumocyte hyperplasia (HE staining). B. The fibrous thickening of the alveolar septa consisted of increased elastic fibers (Elastica-van Gieson [EVG] staining).

入院時現症：異常所見なし。
入院時検査所見：腫瘍マーカーを含め、血液生化学検

査に異常を認めなかった。血液ガスや肺機能検査も正常であった。

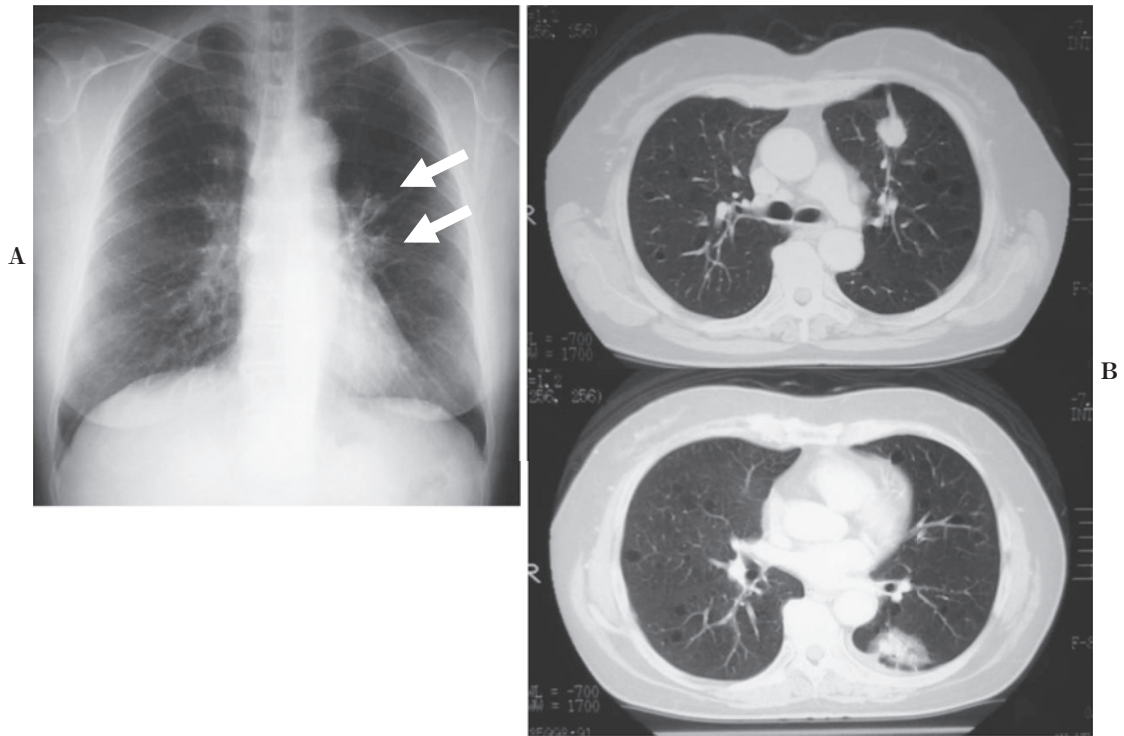


Figure 6. **A.** A chest radiograph on admission shows 2 nodules in the left middle lung field (arrows). **B.** Chest CT shows nodules in the left upper lobe (S³) and lower lobe (S⁶). Multiple thin-walled cystic lesions in bilateral lungs can be seen.

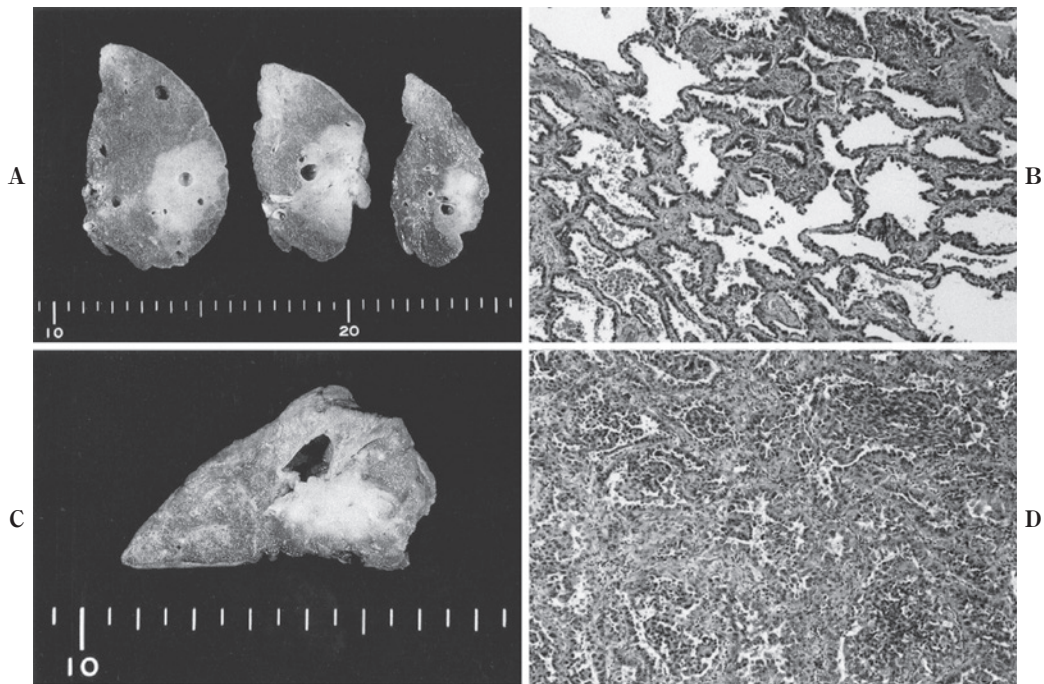


Figure 7. **A.** Macroscopic findings of the resected specimen of the lower lobe (S⁶) show a tumor and some cystic lesions. **B.** Microscopic findings of the tumor show well-differentiated adenocarcinoma (BAC type) (HE staining). **C.** Macroscopic findings of the resected specimen of the upper lobe (S³) show a tumor and a cystic lesion. **D.** Microscopic findings of the tumor show moderately differentiated adenocarcinoma (papillary type) (HE staining).

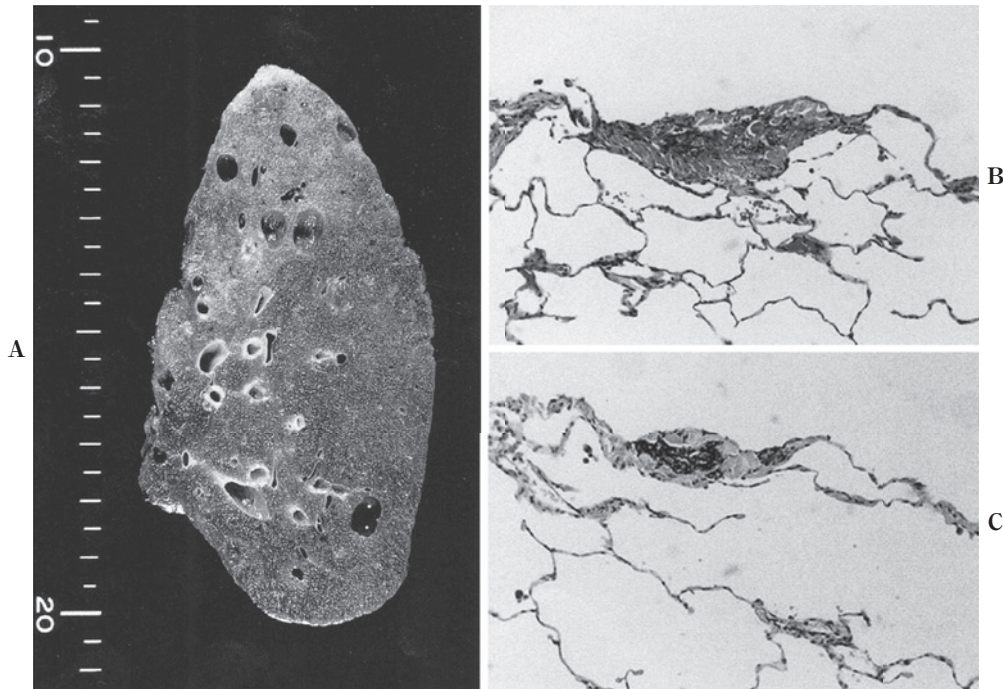


Figure 8. A. Macroscopic findings of the resected specimen of the lower lobe show multiple thin-walled cystic lesions of the lung. B. Microscopic findings of a cyst wall specimen reveal a small nodular proliferation of spindle-shaped cells (LAM cells) (HE staining). C. The spindle-shaped cells stained for α -SMA on immunohistochemistry.

胸部 X 線所見：右上肺野に辺縁不整な結節性陰影を認めた (Figure 1A)。

胸部 CT 所見：右 S¹ から S³ におよぶ腫瘤を認めた。両側肺野には径数 mm~1 cm 大の多発性嚢胞がみられ、LAM が示唆された (Figure 1B)。

腹部 CT 所見：右腎上極に脂肪を含む腫瘤が認められ腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma, AML) が疑われた (Figure 1C)。

手術所見：LAM を併存した肺癌の疑いで手術を行った。迅速診で腺癌と確定し、右上葉切除術および 2 群リンパ節郭清を施行した。

病理組織学的所見：右上葉に境界明瞭な腫瘍結節 (2.6×2.5×2.1 cm) が認められ (Figure 2A)、胸膜陥入を伴っていた。組織学的に、腫瘍細胞は乳頭状増殖を主体とし (Figure 2B)、一部に細気管支肺胞上皮癌 (bronchiolo-alveolar carcinoma, BAC) を伴う高分化~中分化型の混合型腺癌 [pT2aN2M0, pStage IIIA, pI2, d0, e0, pm0, n2, br(-), ly(+), v(+)] と診断された。郭清したリンパ節 #2R, #4R, #7, #10, #12u に多数の癌転移がみられた。非腫瘍部の肺組織では約 1 cm 大までの嚢胞が多発性に認められた (Figure 2C)。組織学的には、嚢胞壁と呼吸細気管支壁ないし肺胞道の周囲間質、一部の肺動脈壁に紡錘形細胞が巣状ないし小結節状を呈

して増生する像が認められた (Figure 2D)。これらの細胞は (Figure 3A)、平滑筋マーカーである α -smooth muscle actin (α -SMA) (Figure 3B) やカルデスモンに陽性であり、また一部は HMB-45 陽性 (Figure 3C) を示したことより LAM 細胞であることが確認され、肺 LAM と診断された。癌転移のみられた一部のリンパ節辺縁洞やリンパ管壁に LAM 細胞の増生が認められた (Figure 4A, 4B)。

さらに肺組織内には約 2 mm 大までの微小結節が散見された。組織学的には、異型性に乏しい肺胞上皮類似の立方状細胞が肺胞壁に沿って小結節状に増殖し (Figure 5A)、また同部の肺胞壁に弾性線維の増生と畳み込みの像が認められることより (Figure 5B)、微小結節性肺胞上皮過形成 (multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, MMPH) と診断された。

症例 2：73 歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：高血圧。

家族歴、生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：高血圧の経過観察中に胸部異常陰影を指摘され、当院を紹介された。胸部 CT で左 S³ および S⁶ に腫瘤陰影を認め、気管支鏡検査で S⁶ 病変から腺癌の診断が確定し、手術目的で入院となった。

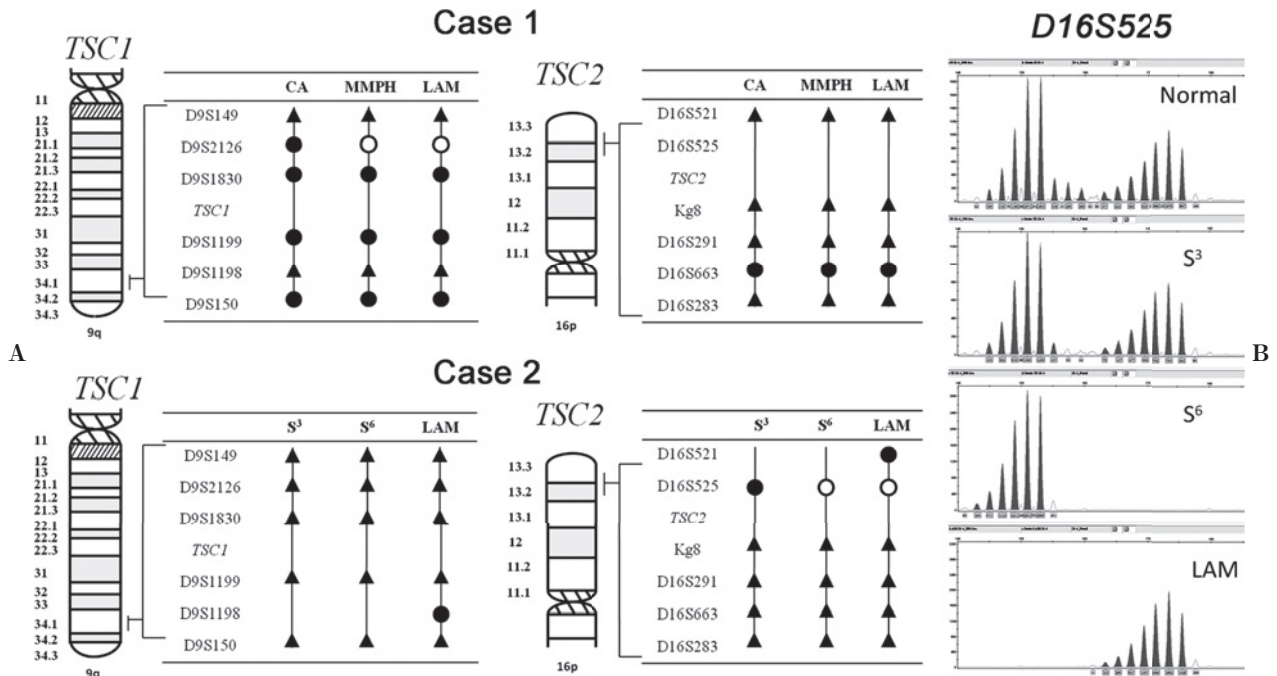


Figure 9. A. Diagram of microsatellite analysis. Lung adenocarcinoma and pulmonary lymphangiomyomatosis in Case 2 indicate a loss of heterozygosity (LOH) at D16S525. B. The distribution of deletions on 16p including the TSC2 gene-associated region, and 9p including the TSC1 gene-associated region in lung adenocarcinoma, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and pulmonary lymphangiomyomatosis. Open circles indicate the LOH, closed circles indicate the retention of heterozygosity, and black triangles indicate non-uniform areas. The absence of a symbol indicates that LOH analysis was not performed at that site.

入院時現症：異常所見なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーを含め血液生化学検査に異常を認めず，血液ガス・呼吸機能検査も正常であった。

胸部 X 線所見：左肺門部血管影に重なる辺縁不整な腫瘤影がみられた (Figure 6A)。

胸部 CT 所見：左 S³ と S⁶ に腫瘤影を認めた。両側肺野には径数 mm～1 cm 大の嚢胞状陰影が多数散在しており LAM が示唆された (Figure 6B)。

腹部 CT 所見：異常を認めなかった。

手術所見：LAM を併存した肺癌の症例と考えて手術を行った。迅速診で S³ 病変も腺癌と確定したため，左下葉切除術と左上葉 S³ 部分切除術および 2 群リンパ節郭清を施行した。

病理組織学的所見：左 S⁶ (Figure 7A) と S³ (Figure 7C) に境界明瞭な腫瘍結節が認められた (S⁶：4.0×3.5×2.5 cm, S³：2.2×2.0×1.2 cm)。組織学的に，S⁶ の腫瘍は BAC 型 (Figure 7B) と乳頭型の腫瘍細胞の増殖からなる高分化型の混合型腺癌の像を示し，S³ の腫瘍は乳頭型・腺房型ないし一部 BAC 型の増殖からなる中分化～低分化型の混合型腺癌の像を示しており (Figure 7D)，両者

は重複癌とみなされた [pT2aN2M0, pStage IIIA, pl0, d0, e0, pm0, n2, br (-), ly (+), v (+)]。リンパ節 #5 には転移が確認された。左下葉および左上葉 S³ には数 mm～1 cm 大の薄壁嚢胞が多発性に認められた (Figure 8A)。組織学的には，嚢胞壁あるいは呼吸細気管支壁などに LAM 細胞が巣状に増生していた (Figure 8B, 8C)。

遺伝子解析 (Figure 9)：症例 1 は LAM および MMPH において TSC1 近傍の 1 カ所に LOH を認めたが，肺癌には TSC1, TSC2 ともに LOH を認めなかった。症例 2 では 2 つの肺癌のうち S⁶ 病変にのみ TSC2 近傍の LAM と同じ領域に LOH を認めたが，欠失のパターンは異なっていた。

考察

LAM と肺癌の合併はきわめて稀であり，我々の調べ得た限りでは本報告を含め，これまで 5 例の報告がある。⁵⁻⁷ いずれも肺癌の胸部異常陰影を契機に LAM が発見されており，年齢は 49～75 歳であった。肺癌の組織型は 4 症例 5 病変が腺癌，1 症例が大細胞癌であった。腺癌のサブタイプは混合型の組織型をあわせて乳頭型が 4/5

Table 1. Cases of Lung Cancer Co-existing with LAM in the Present Cases and the Literature

Cases (reference)	Age	Location	Stage (TNM)	Procedures	Pathological diagnosis (subtype)	LOH	Other lesions associated with TSC	Outcome
1 Casola, et al. (5)	54	RLL Diffuse	Unknown	Lobectomy	Adenocarcinoma (BAC) LAM	ND ND	(-)	Unknown
2 Satoh, et al. (6)	49	RLL Diffuse	IIA (T2aN1M0) †	Lobectomy	Adenocarcinoma (Pap) LAM	ND ND	Renal AML	Alive † (3y11m)
3 Matsushima, et al. (7)	75	RLL Diffuse	IIA (T2bN0M0) †	Lobectomy	Large cell carcinoma LAM	ND ND	(-)	Dead from malignancy † (2y)
4 Present case	64	RUL Diffuse Diffuse	IIIA (T2aN2M0)	Lobectomy	Adenocarcinoma (Pap and BAC)* MMPH* LAM	(-) TSC1 TSC1	Renal AML	Dead from malignancy (2y4m)
5 Present case	73	LLL LUL Diffuse	IIIA (T2aN2M0)	Lobectomy Partial resection	Adenocarcinoma (BAC and Pap) Adenocarcinoma (Pap and Acin and BAC) LAM	TSC2 (-) TSC2	(-)	Dead from malignancy (3y1m)

LOH: loss of heterozygosity, RLL: right lower lobe, RUL: right upper lobe, LLL: left lower lobe, LUL: left upper lobe, LAM: lymphangiomyomatosis, AML: angiomyolipoma, BAC: bronchiolo-alveolar carcinoma, Pap: papillary adenocarcinoma, Acin: acinar adenocarcinoma, MMPH: multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, ND: not done, *Reference (14), †The information regarding “Stage” and “Outcome” in Cases 2 and 3 was provided by personal communication.

病変, BAC が 4/5 病変, 腺房型が 1/5 病変であった (Table 1). 以上より LAM に合併する肺癌は腺癌が多く, 発症年齢は LAM の発症年齢より高く, 通常の肺癌との差はみられなかった.

今回提示した症例 1 では癌細胞の高度のリンパ管侵襲と多数のリンパ節転移を認め, さらに LAM 細胞結節内のリンパ腔内にも癌細胞を認めた. LAM 細胞はリンパ管成長因子である vascular endothelial growth factor-D を産生することによりリンパ管を新生し, 良性腫瘍でありながら転移すると考えられている.¹⁸ また, 肺癌のリンパ節転移においても癌細胞が産生するリンパ管成長因子が関与することが知られている.⁹ これらのことから, 症例 1 において肺癌のリンパ節転移に LAM 細胞のリンパ管新生が関与している可能性が考えられた. しかし, 症例 2 では LAM 細胞結節のリンパ腔内に癌細胞を認めず, 必ずしも LAM のリンパ管新生が肺癌のリンパ節転移の促進に関与するかは明らかではなく, 今後症例の蓄積による検討が必要と考えられた.

常染色体優性遺伝をする結節性硬化症 tuberous sclerosis complex (以下, TSC) に関与する遺伝子として TSC1 と TSC2 が同定されているが,^{10,11} 腫瘍抑制遺伝子であるこの 2 つの遺伝子は TSC 関連腫瘍に関与しているとされる. LAM も TSC 関連腫瘍の 1 つであり, その腫瘍化には Knudson の 2-hit theory が当てはまること

が知られている.¹² 今回の TSC 遺伝子の LOH 解析の結果, 臨床的に TSC と考えられる症例 1 では LAM および MMPH に TSC1 の LOH を認め, 孤発性 LAM と考えられる症例 2 では肺癌 2 病変のうち 1 病変と LAM に TSC2 の LOH を認めた. これらは一般的に TSC-LAM に TSC1 の異常が多く, 孤発性 LAM には TSC2 の異常が多く認められる事実に合致していた. また, 症例 2 の肺癌のうち LOH のある病変は LAM の LOH と locus は同じであるが, LOH のパターンが異なっていた. このことから症例 2 において, 少なくとも LAM と肺癌 2 病変はそれぞれ異なる細胞から発生した病変と考えられ, 特に肺癌 2 病変はそれぞれが原発性肺癌であることがわかった.

肺腫瘍における TSC 遺伝子異常の検討は少ないが, Takamochi ら¹³ が異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) と肺腺癌における LOH 解析から TSC 遺伝子異常とこれらの肺癌および前癌病変との関連を報告している. しかしながら, 生来 TSC 遺伝子異常を有する TSC 患者において肺癌の合併がほとんど報告されていないことから, 肺癌の発症に TSC 遺伝子異常が関与するかどうかには疑問が残る. 最近我々は, TSC と関連する II 型肺胞上皮の増殖である MMPH と非 TSC 患者の AAH および BAC における TSC 遺伝子の LOH 解析を行い, MMPH の全例に LOH の存在がみら

れる一方で、AAHおよびBACにおけるLOHの頻度はMMPHより低いことを報告した。¹⁴ 本報告においてもLOHを認めたのは肺癌3病変中1病変のみであり、TSCと思われる症例1の肺癌にLOHを認めなかった。これらの事実は、肺胞上皮細胞の癌化にTSC遺伝子異常が必ずしも関与しないことを示唆すると考えられた。今回の症例のうち1癌病変にTSC遺伝子のLOHを認めた理由は明らかではないが、おそらく肺癌が増殖進展するなかで起きた多発遺伝子異常の1つをみているものと思われる。

結語

原発性肺癌とLAMが併存した稀な2症例を経験した。LOHの解析によりこれらの肺癌の発症にTSC遺伝子異常が関与している可能性は低いと考えられた。

REFERENCES

1. 熊坂利夫, 瀬山邦明, 三谷恵子, 郡司陽子, 相馬早苗, 林大久生, 他. 肺リンパ脈管筋腫症の病理と病態, 病理と臨床. 2006;24:939-948.
2. 佐藤輝彦, 瀬山邦明. 肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangioliomyomatosis ; LAM) と結節性硬化症 (TSC1 及び TSC2) 遺伝子. 呼吸. 2003;22:794-802.
3. Gyure KA, Hart WR, Kennedy AW. Lymphangiomyomatosis of the uterus associated with tuberous sclerosis and malignant neoplasia of the female genital tract: a report of two cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14:344-351.
4. Cavazza A, Roggeri A, Zini M, Rossi G, Zucchi L. Lymphangioliomyomatosis associated with pulmonary metastasis from an occult papillary carcinoma of the thyroid: report of a case occurring in a patient without tuberous sclerosis. *Pathol Res Pract.* 2002;198:825-828.
5. Casola M, Caulet T, Pluot M, Grimbert D, Ferrand O, Baehrel J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis and bronchiolo-alveolar carcinoma. Apropos of a case. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1983;31:237-240.
6. 佐藤伸之, 中村好宏, 蝦名昭男, 今井 督, 貝森光大. 肺と腎にLAM病変を合併した肺癌の1症例. 肺癌. 2006;46:882.
7. 松島秀和, 高柳 昇, 川田一郎, 坂本龍彦, 茂木 充, 生方幹夫, 他. 高齢者びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症の1例. 日呼吸会誌. 2001;39:519-523.
8. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Souma S, Kashiwagi S, Hebisawa A, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1356-1366.
9. 太田安彦, 渡辺洋宇. 肺癌における血管新生因子の発現. LUNG. 1999;7:302-307.
10. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997;277:805-808.
11. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993;75:1305-1315.
12. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:6085-6090.
13. Takamochi K, Ogura T, Suzuki K, Kawasaki H, Kurashima Y, Yokose T, et al. Loss of heterozygosity on chromosomes 9q and 16p in atypical adenomatous hyperplasia concomitant with adenocarcinoma of the lung. *Am J Pathol.* 2001;159:1941-1948.
14. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Yao T, Suda K, Seyama K. Loss of heterozygosity on tuberous sclerosis complex genes in multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *Mod Pathol.* 2010;23:1251-1260.