

CASE REPORT

15歳で発見された高分化胎児型腺癌の1例

山口 央¹・大崎敏弘²・大庭ひろみ¹・
杉本幸弘¹・海老規之¹・山本英彦¹

A Case of Well-differentiated Fetal Adenocarcinoma Diagnosed
in a 15-year-old Girl

Ou Yamaguchi¹; Toshihiro Osaki²; Hiromi Oba¹;
Yukihiro Sugimoto¹; Noriyuki Ebi¹; Hidehiko Yamamoto¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Chest Surgery, Iizuka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Well-differentiated fetal adenocarcinoma (W DFA) is a rare type of malignant lung tumor resembling fetal lung tissue at 8 to 16 weeks of gestation. **Case.** A 15-year-old girl had a tumor shadow pointed out on chest radiography during a physical checkup for admission to high school. Chest computed tomography showed a 55 × 45-mm well-defined solid tumor in the right lower lobe. The tumor was diagnosed as adenocarcinoma on the basis of a transbronchial biopsy obtained from the right B⁹ orifice. The preoperative clinical diagnosis was stage IIA (cT2bN0M0). A right middle and lower lobectomy with lymph node dissection was performed via video-assisted thoracoscopy. The pathological diagnosis was W DFA, stage IIA (pT2bN0M0). **Conclusion.** We report a rare case of W DFA diagnosed in a 15-year-old girl. In order to establish effective therapy, it is important to accumulate evidence of cases of this rare type of adenocarcinoma.

(JLJC. 2011;51:742-746)

KEY WORDS — Well-differentiated fetal adenocarcinoma, Fetal adenocarcinoma, Pulmonary blastoma, Lung cancer in a young girl

Reprints: Ou Yamaguchi, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1 Tomioka-Higashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0051, Japan (e-mail: ouyamaguchi@gmail.com).

Received March 31, 2011; accepted August 9, 2011.

要旨 — **背景.** 高分化胎児型腺癌 (well-differentiated fetal adenocarcinoma : W DFA) は胎児肺の腺管に類似する稀な肺原発悪性腫瘍である。 **症例.** 15歳女性。高校入学時の健康診断で胸部異常陰影を指摘された。胸部CTで右肺下葉に境界明瞭な55×45mm大の充実性腫瘍。また気管支鏡検査で右B⁹入口部に腫瘍性病変を認め、生検で腺癌と診断された。臨床病期IIA期

(cT2bN0M0)の診断で胸腔鏡補助下に右中下葉切除およびリンパ節郭清を行った。病理診断は、W DFA, 病理病期IIA期 (pT2bN0M0)であった。 **結論.** 15歳で発見されたW DFAの1例を経験した。稀な腫瘍であり有効な治療法の確立には症例の蓄積が重要である。

索引用語 — 高分化胎児型腺癌, 胎児型腺癌, 肺芽腫, 若年者肺癌

はじめに

高分化胎児型肺腺癌 (well-differentiated fetal adeno-

carcinoma : W DFA) は全肺原発悪性腫瘍の0.1%と、非常に稀な悪性腫瘍である。¹ 平均発症年齢は30歳代とされており、10歳代での発症例の報告は少ない。今回、我々

飯塚病院¹呼吸器内科, ²呼吸器外科。

別刷請求先: 山口 央, 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科, 〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1 (e-mail:

ouyamaguchi@gmail.com)。

受付日: 2011年3月31日, 採択日: 2011年8月9日。

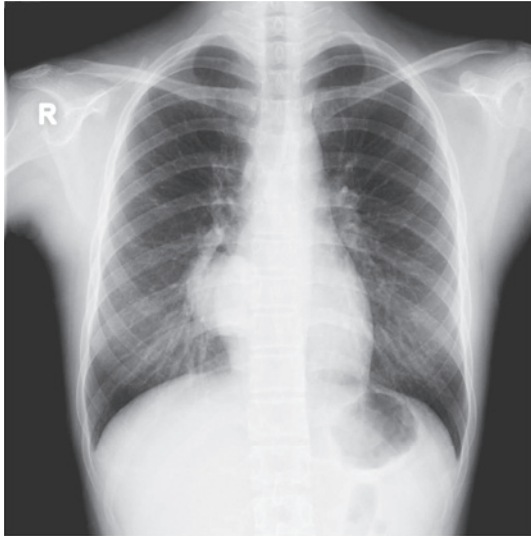


Figure 1. Chest radiography showing a 55×50-mm mass shadow in the right middle and lower lung fields.



Figure 2. Chest computed tomography scan showing a well-defined 55×45-mm mass in the right lower lobe with a heterogeneous areas.

は15歳で発見された1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：15歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：高校入学時の健康診断の胸部X線で右下肺野に異常陰影を指摘され，精査目的に当科へ紹介受診となった。

初診時現症：身長158.5 cm，体重48.9 kg，意識清明，血圧110/60 mmHg，脈拍70/分・整，体温36.8℃，呼吸数16/分，SpO₂99%，心音異常なし，呼吸音正常，表在リンパ節触知せず。

血液検査所見：血液生化学検査は正常範囲内であった。腫瘍マーカーもCEA 0.8 ng/ml，SCC 1.0 ng/ml，CYFRA ≤1.0 ng/ml，αFP 6.7 ng/ml，HCG <1.0 mIU/mlと正常範囲内であった。

画像所見：胸部X線では右下肺野縦隔側に境界明瞭な55×50 mmの腫瘤影を認めた（Figure 1）。胸部造影CTでは右肺下葉S⁹・S¹⁰肺門側に境界明瞭な55×45 mmの充実性腫瘤を認め，内部はやや不均一な淡い低吸収を伴っていた。肺門・縦隔リンパ節の腫大はなかった（Figure 2）。FDG-PETでは同部位にSUV（max）11.5の高集積像を認める以外，他の部位に異常集積はなかった（Figure 3）。

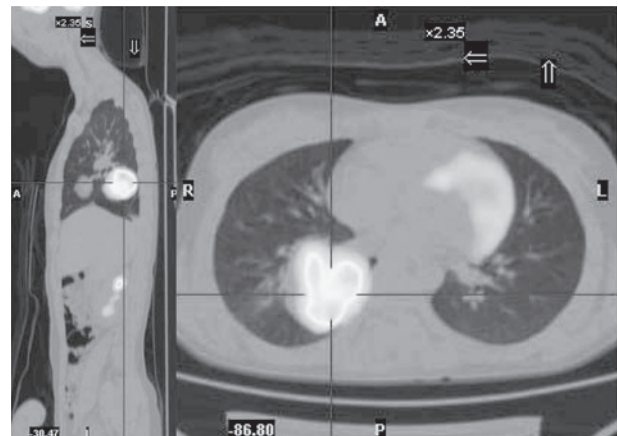


Figure 3. FDG-PET image showing marked accumulation in the tumor (SUV max = 11.5).

気管支鏡所見：右B⁹を閉塞する結節状の腫瘤を認めた（Figure 4）。同部の生検で腺癌と診断された。

以上より，右肺下葉原発の肺腺癌，臨床病期IIA期（cT2bN0M0）の診断で手術を施行した。

手術所見：胸腔鏡補助下に10 cmの側方切開，第4肋間開胸を行った。腫瘍は下肺静脈心囊流入部近くまで進展していたが，心囊外で血管処理は可能であった。中下葉間リンパ節（#11i）の腫大を認めたため，完全切除を目的として右中下葉切除と第2a-2群までの縦隔・肺門リンパ節郭清を行った。

肉眼標本所見：右下葉に55×45 mm大の境界明瞭な白色充実性腫瘍を認めた。腫瘍内部に壊死・出血は認め

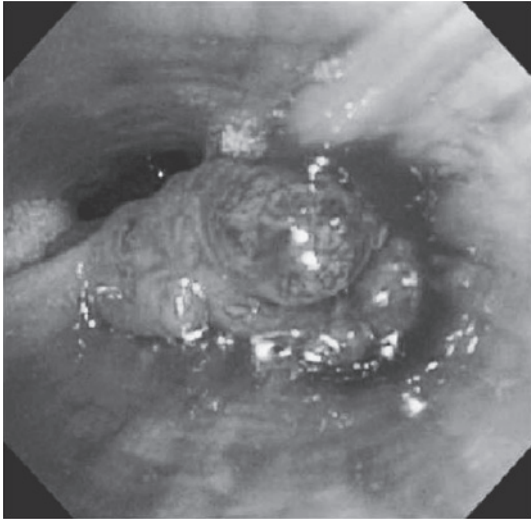


Figure 4. Bronchoscopic findings showing the tumor obstructing the right B⁹ orifice.

なかった (Figure 5).

病理組織所見：弱拡大像では、乳頭状を示す高円柱上皮が複雑に分岐、腺管を形成し、境界明瞭な圧排性増殖を呈していた (Figure 6a)。強拡大像では、明るい細胞質を特徴とする円柱状細胞を認めた。円柱状細胞内部には核上および核下空胞を認め、同部位はPAS染色陽性であり、グリコーゲン貯留が示唆された (Figure 6b)。また、異型腺管および連続する morule (桑実胚) 形成を認めた (Figure 6c)。免疫染色では morule 内に synaptophysin, NCAM (CD56) が陽性を示す部位を認め、神経内分泌への分化が示唆された。EVG染色では脈管侵襲を認めた (Figure 6d)。以上の所見から W DFA と診断した。リンパ節転移は認めず、病理病期 IIA 期 (pT2bN0M0) であった。

術後経過：術後経過は良好で、術後7日目に退院となった。術後補助化学療法として cisplatin および etoposide の併用療法を計4コース施行した。術後8ヶ月現在、再発は認めていない。

考 察

肺の胎児型腺癌は、胎児肺の腺管に類似した構造を基本的な病理組織像とする稀な肺腫瘍である。1952年に Barnard が組織学的に胎児肺に類似する肺腫瘍を“embryoma of lung”として最初に報告し、² 1961年に Spencer が腎の nephroblastoma との発生学的な類似点より“pulmonary blastoma (PB)”と命名した。³ 1982年に Kradin らが肉腫成分を伴わないPBを pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung (PET)として報告、⁴ さらに1991年に Koss らはPBのうち肉腫成分を

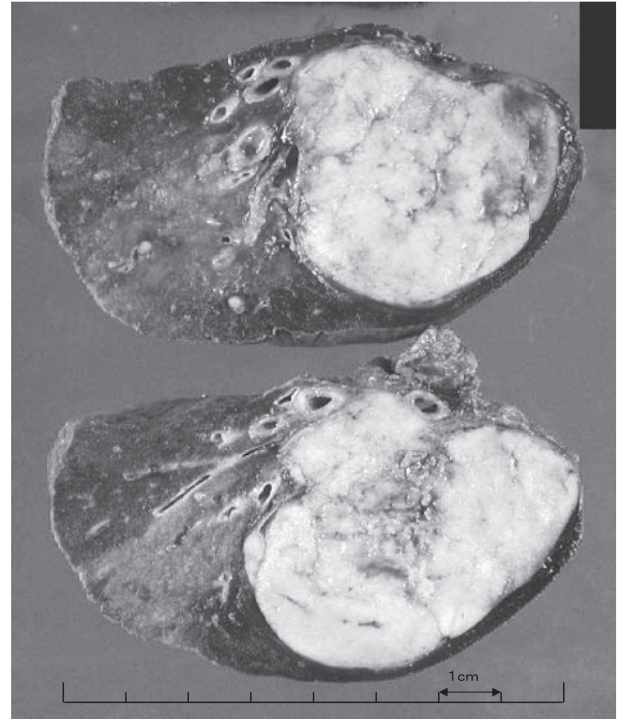


Figure 5. Resected specimen showing a well-defined 55×45-mm solid tumor in the right lower lobe.

伴うものを biphasic pulmonary blastoma (BPB)、PET を well-differentiated fetal adenocarcinoma (W DFA) として両者を区別した。BPBが5年生存率30%と予後不良であるのに比べ、W DFAは5年生存率80%と比較的予後良好な肺悪性腫瘍としている。⁵ しかし、症例が蓄積されるに従い、過去にPETあるいはW DFAとして報告された症例の中には、臨床像が異なり低悪性度のもと高悪性度のものであることが指摘されてきた。1998年に Nakatani らは予後の良好な群を low-grade fetal adenocarcinoma (L-FLAC)、PETに類似するが予後の悪い群を high-grade fetal adenocarcinoma (H-FLAC) と分類し、W DFAはL-FLACに相当するとしている。⁶

このように W DFA の病理組織分類には歴史の変遷がみられ、WHOの分類でも腺癌の特殊型として1999年には分類されていたが、2004年には高悪性度と考えられる H-FLAC も含めて fetal adenocarcinoma として腺癌の特殊型に分類されている。⁷

L-FLAC/W DFA は肉眼的には境界明瞭な円形腫瘍で、分葉状の形態もみられる白～黄白色充実性腫瘍であり、壊死は稀である。^{5,8} 組織像は胎児期の気道上皮に類似しており、細胞質がグリコーゲンに富み淡明な円柱状細胞からなる、複雑に分枝する乳頭腺管構造が基本である。⁶

L-FLAC/W DFA の組織学的な特徴的所見は morule

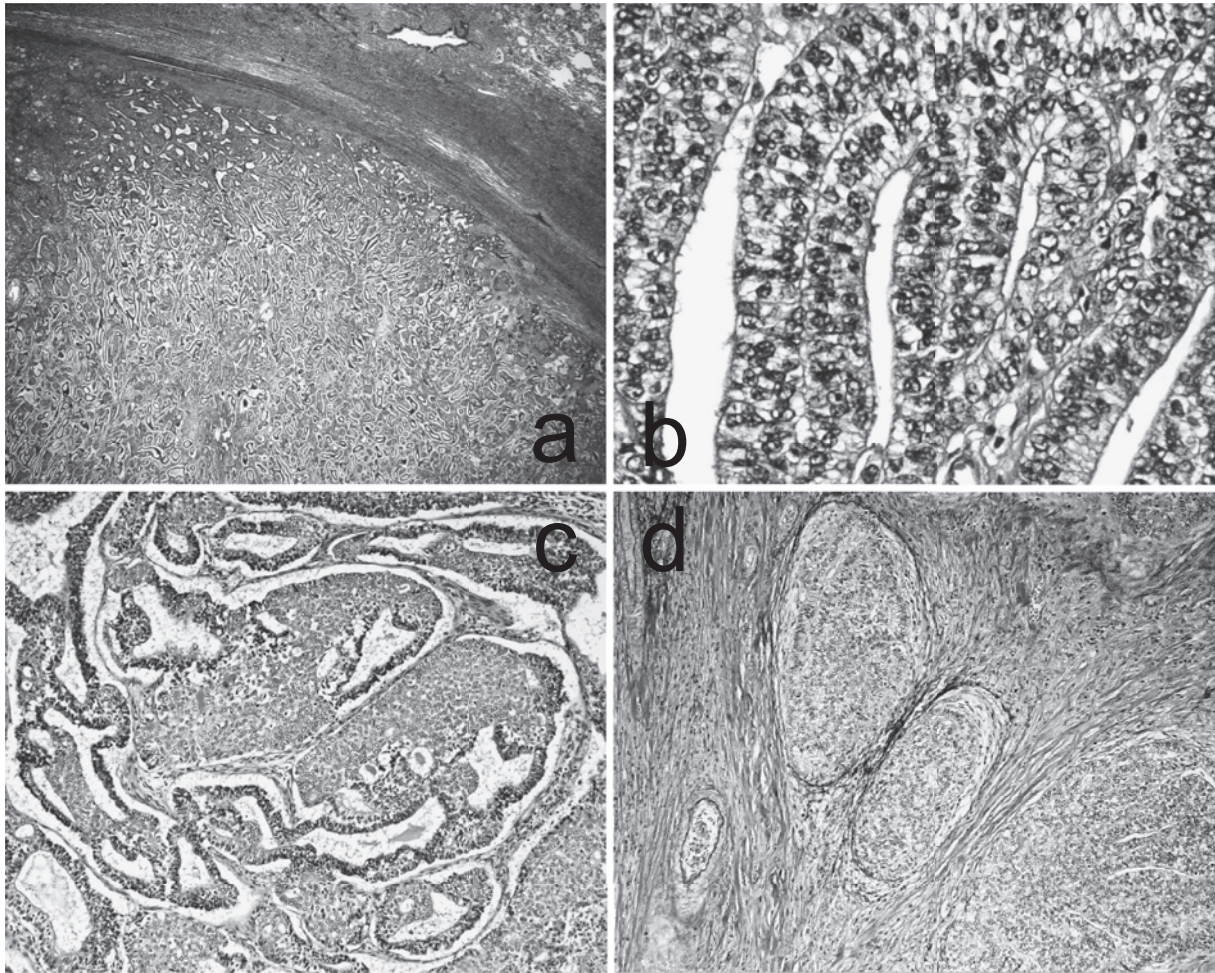


Figure 6. Histological findings showing: (a) complex neoplastic glandular structures (HE stain, $\times 12.5$), (b) columnar epithelium with clear cytoplasm including subnuclear and supranuclear vacuoles (HE stain, $\times 200$), (c) the nodules consisted of small solid nests of tumor cells (HE stain, $\times 100$), and (d) vascular invasion of the tumor cells (EVG stain, $\times 100$).

形成であり、H-FLACではmorule形成はみられない。またL-FLAC/WDFAとH-FLACの鑑別においては β -cateninが有用なマーカーである。⁹免疫組織染色では、 β -cateninはL-FLAC/WDFAでは核・細胞質発現優位、H-FLACでは細胞膜発現優位の染色パターンを示す。またL-FLAC/WDFAでは β -catenin遺伝子変異がしばしばみられ、L-FLAC/WDFAに特徴的なmorule形成は β -cateninが関与するWntシグナル伝達系の亢進と密接に関係することが示されている。⁹

SatoらはWDFAの本邦報告25例を検討している。⁸平均年齢は37歳(19~62歳)、男女比は2:3(男性10例、女性15例)、腫瘍径は平均3.5cm(1.4~12cm)、76%が健康診断の胸部X線異常が診断契機であった。またリンパ節転移は肺門リンパ節のみに2/24例(8%)に認められた。予後を見ると平均観察期間36ヶ月(5~120ヶ月)で、再発は3/20例(15%)に認め、死亡(原病死)

は2/23例(9%)と報告されており、比較的予後は良好である。WDFAの発症年齢は比較的若年であるが、本症例のような15歳での発症は極めて稀であり、DiFurioらは20歳以下のWDFAは、世界で8例の報告があるのみとしている。¹⁰

稀な腫瘍であることから、治療に関しては手術療法が第一選択であるということ以外、確立された治療法は存在しない。進行例に対する化学療法や手術後の補助化学療法は有効ではないとする報告も多いが、^{11,12} Cutlerらは肺芽腫の非完全切除後に放射線照射とcisplatinおよびetoposideの併用療法を行い有効であった症例を報告している。¹³本症例では15歳と若年ではあったが、病理病期IIA期であったこと、静脈侵襲を認めたこと、病理組織学的に神経内分泌への分化が示唆されたことから、インフォームドコンセントを得た上で、通常の小細胞肺癌に準じCutlerらと同レジメンによる術後補助化

学療法を行った。

結 語

15歳で発見された稀な肺原発悪性腫瘍である WDFA の1例を経験した。稀な腫瘍であり、有効な治療法の確立には、症例の蓄積が重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理学的所見について御教授頂いた当院病理科の野浩士先生、大屋正文先生に深謝致します。

REFERENCES

- Zaidi A, Zamvar V, Macbeth F, Gibbs AR, Kulatilake N, Butchart EG. Pulmonary blastoma: medium-term results from a regional center. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1572-1575.
- Barnard WG. Embryoma of lungs. *Thorax.* 1952;7:299-301.
- Spencer H. Pulmonary blastoma. *J Pathol Bacteriol.* 1961; 82:161-165.
- 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.
- 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.
- Colby TV. Adenocarcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press; 2004:35-44.
- Sato S, Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Honma K, Tsukada H. Resected well-differentiated fetal pulmonary adenocarcinoma and summary of 25 cases reported in Japan. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54:539-542.
- Nakatani Y, Masudo K, Miyagi Y, Inayama Y, Kawano N, Tanaka Y, et al. Aberrant nuclear localization and gene mutation of beta-catenin in low-grade adenocarcinoma of fetal lung type: up-regulation of the Wnt signaling pathway may be a common denominator for the development of tumors that form morules. *Mod Pathol.* 2002;15: 617-624.
- DiFurio MJ, Auerbach A, Kaplan KJ. Well-differentiated fetal adenocarcinoma: rare tumor in the pediatric population. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6:564-567.
- Politek MJ, Vrugt B, Aalbers R. A 49-year-old woman with well-differentiated fetal adenocarcinoma. *Neth J Med.* 2001;58:177-180.
- Fujino S, Asada Y, Konishi T, Asakura S, Kato H, Mori A. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of lung. *Lung Cancer.* 1995;13:311-316.
- Cutler CS, Michel RP, Yassa M, Langleben A. Pulmonary blastoma: case report of a patient with a 7-year remission and review of chemotherapy experience in the world literature. *Cancer.* 1998;82:462-467.