

CASE REPORT

Hepatoid adenocarcinoma と考えられた α -fetoprotein 産生肺癌の 1 例

松田佳也¹・北田正博¹・林 諭史¹・
石橋 佳¹・安田俊輔¹・大崎能伸¹

A Case Report of Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung

Yoshinari Matsuda¹; Masahiro Kitada¹; Satoshi Hayashi¹;
Kei Ishibashi¹; Shunsuke Yasuda¹; Yoshinobu Ohsaki¹

¹Respiratory Center, Asahikawa Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Hepatoid adenocarcinoma of the lung is a α -fetoprotein-producing lung cancer and a rare disease with a hepatocellular carcinoma-like tissue form. **Case.** We herein report the case of a 75-year-old man with a α -fetoprotein-producing cancer diagnosed as hepatoid adenocarcinoma of the lung. The patient was referred to our hospital for an investigation of an abnormal shadow in the left lung found on CT of the chest at a group medical examination. He was subsequently diagnosed with primary lung cancer based on an investigation in the respiratory internal medicine department, at which time left lower lobectomy with mediastinal lymph node dissection was performed under thoracoscopic assistance. The histopathological morphology of the resected tumor tissue was similar to that of hepatocellular carcinoma, and the tumor was immunohistochemically positive for α -fetoprotein. Therefore, we diagnosed the α -fetoprotein-producing lung cancer as hepatoid adenocarcinoma of the lung. The patient's postoperative course was uneventful. Although the serum α -fetoprotein level immediately after the operation was abnormally high, it returned to the normal range approximately two months after the surgery. The patient is currently doing well without any signs of recurrence. **Conclusions.** As the prognosis of hepatoid adenocarcinoma of the lung is poor, long-term follow-up while carefully monitoring the serum α -fetoprotein levels and utilizing various imaging modalities is essential after surgery.

(JLCC. 2015;55:161-165)

KEY WORDS — Lung cancer, α -fetoprotein, Hepatoid adenocarcinoma

Reprints: Yoshinari Matsuda, Respiratory Center, Asahikawa Medical University, 2-1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa 078-8510, Japan.

Received March 15, 2015; accepted May 9, 2015.

要旨 — **背景.** Hepatoid adenocarcinoma of the lung は α -fetoprotein 産生肺癌の一種であり、肝細胞癌様の組織形態を呈する稀な疾患である。**症例.** 75 歳、男性。健康診断の胸部 CT で左肺下葉に腫瘤影を指摘された。呼吸器内科で精査され原発性肺癌の診断に至り、当科で手術（胸腔鏡補助下左肺下葉切除＋縦隔郭清術）を施行された。病理組織学的所見は、AFP 陽性で肝細胞癌に類似した組織形態を呈しており、hepatoid adenocarcinoma of the lung の診断に至った。術後経過は良好であった。術

直後の血清 α -fetoprotein は異常高値であったが、術後 2 か月以降基準値内で経過している。退院後外来で経過観察されているが、現時点では無再発生存中である。**結論.** 本疾患は予後不良とされており、術後は血清 α -fetoprotein 値と各種画像検査による厳重な経過観察が必要と考える。

索引用語 — 肺癌, α -fetoprotein, Hepatoid adenocarcinoma

¹旭川医科大学呼吸器センター、
別刷請求先：松田佳也，旭川医科大学呼吸器センター，〒078-

8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1。
受付日：2015 年 3 月 15 日，採択日：2015 年 5 月 9 日。

はじめに

α -fetoprotein (以下 AFP) は糖蛋白のひとつで、肝細胞癌などで上昇する腫瘍マーカーとして広く臨床で利用されている。AFP 産生肺癌は稀な疾患で、その中に肝細胞癌様の組織形態を呈する hepatoid adenocarcinoma of the lung (以下 HAL) と診断された症例を散見する。今回、HAL と考えられた AFP 産生肺癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：75 歳，男性。

主訴：胸部異常影。

現病歴：2011 年 6 月，健康診断の胸部 CT で左肺下葉に腫瘍影を指摘された。同年 7 月に当院呼吸器内科を受診し，精査で原発性肺癌の診断に至り，手術のため当科に紹介された。

既往歴：71 歳時に脳梗塞，72 歳時に脊柱管狭窄症で手術を受けた。ウイルス性肝炎や肝腫瘍の既往はない。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：10 本/日×51 年間 (71 歳まで)。

入院時現症：身長 168 cm，体重 73 kg，血圧 116/70 mmHg，脈拍 80/分，整，体温 36.6°C。心音・呼吸音に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液生化学・心機能・呼吸機能に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは SCC：3.2 ng/ml，CYFRA：5.02 ng/ml と高値であった。CEA，proGRP，CA19-9 は正常範囲内であった。入院時検査で血中 AFP 値は測定されなかった。

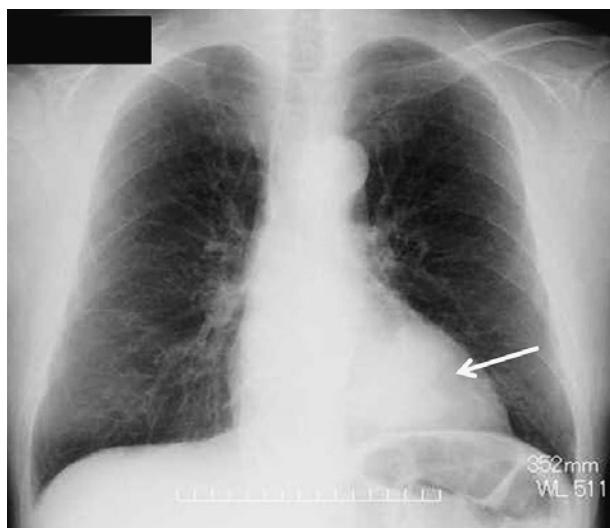


Figure 1. Chest X-ray shows a mass shadow overlapping a heart shadow in the left lung field (arrow).

胸部 X 線所見：左下肺野に心陰影と重なる腫瘍影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT 所見：左肺下葉 S₆ に最大径 50 mm の腫瘍影を認めた (Figure 2)。肺門および縦隔リンパ節の有意な腫大はなかった。

FDG-PET 所見：左肺下葉の腫瘍で SUV_{max}：17.7 と高度集積を認めた (Figure 3)。他臓器に有意な集積を認めなかった。

気管支鏡検査：気管支鏡下擦過細胞診では陽性の判定で扁平上皮癌を疑われた (Figure 4)。TBLB も行われたが，組織診断には至らなかった。

呼吸器内科での精査により，原発性肺癌 (扁平上皮癌)，cStage IB と診断され，当科に紹介のうえ手術を施行された。

手術所見：右側臥位，左第 5 肋間に 10 cm の小開胸を置き，胸腔鏡補助下に左肺下葉切除および縦隔郭清術 (ND2a-1) を行った。胸水は極少量で，術中の胸腔内洗浄細胞診は陰性であった。肺実質と胸壁との癒着はなかった。

切除標本肉眼所見：左肺下葉 S₆ を主座とした腫瘍性病変を認めた。腫瘍の断面は充実性で，大部分が白色調，一部赤褐色を呈していた (Figure 5)。

病理組織学的所見：変性または壊死領域が比較的多く，腫瘍の大部分が乳頭型あるいは腺房型腺癌の形態をとり，一部で血管を軸にした偽乳頭状成分や肝細胞癌に類似した索状成分を認めた (Figure 6A)。HE 染色上，組織形態が通常の肺腺癌と若干の差異を認めたため免疫組織化学染色を追加して検討した。腫瘍細胞の大部分が AFP 陽性 (Figure 6B)，また一部で hepatocyte paraffin

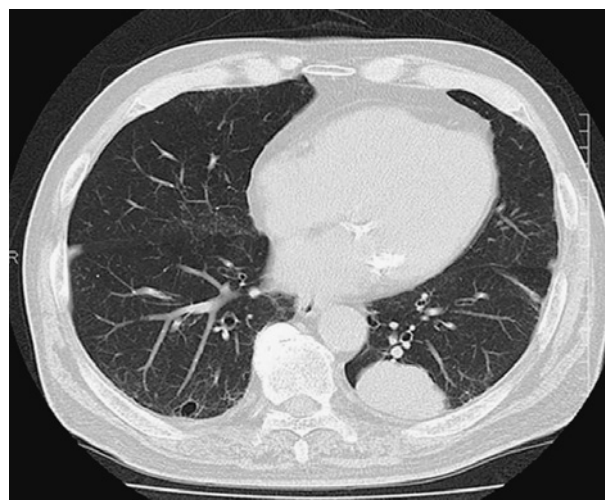


Figure 2. Chest CT shows a mass (50 mm) in the left lower lobe of the lung.

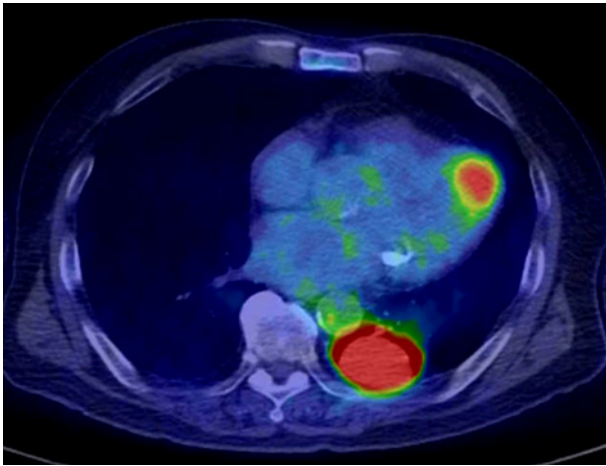


Figure 3. FDG-PET shows an elevated SUVmax of 17.7 in the mass in the left lower lobe of the lung.

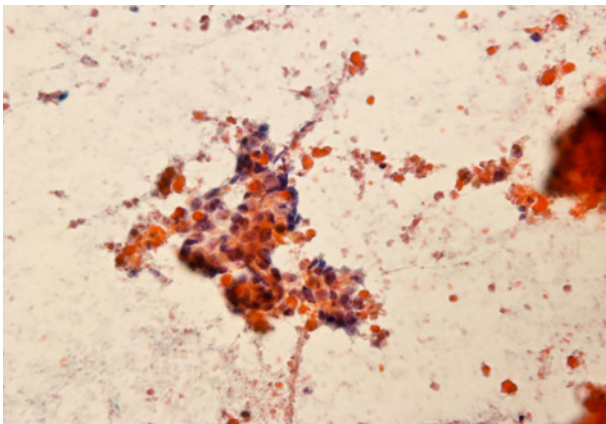


Figure 4. Bronchoscopic cytology of the mass shows positive findings, suspicious for squamous cell carcinoma (Papanicolaou staining, ×400).

1 antigen (以下 HepPar1) 陽性であり (Figure 6C), 形態学的所見と合わせ肝細胞癌への分化傾向を示していると考えられた. 胚細胞腫瘍のマーカーとして PLAP および hCG で検討したところ両者とも陰性であった. TTF-1 と napsin A についてはいずれも陰性であった. EGFR 変異陰性, p53 陽性, MIB-1 index : 90%, p10, Ly1, V0, 肺門リンパ節転移陽性であった. 以上より, hepatoid 成分を含む AFP 産生肺腺癌 (HAL), pT2aN1M0, pStage IIA と診断された.

手術後 13 日目に経過良好で当科退院となった. 術後 1 か月経過時点で血清 AFP を測定したところ 319 ng/ml と高値であったが, 術後 2 か月経過時点では 2 ng/ml と低下し, 以降は基準値範囲内で推移している. 呼吸器内科から術後化学療法を強く勧められたが, 患者本人からの同意を得られず施行されていない. 術後 3 年 7 か月経

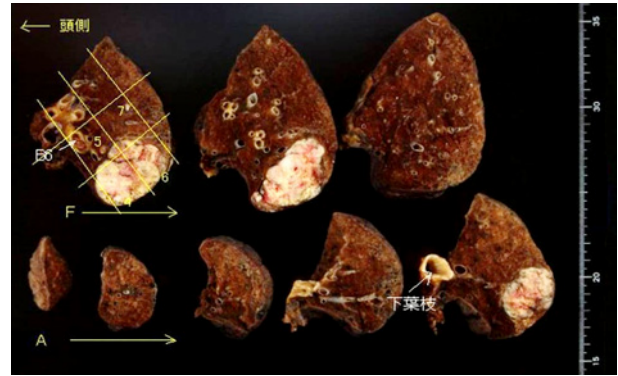


Figure 5. Gross findings of the resected specimen show a solid tumor, mostly white in color with some dark reddish-brown tissue.

過時点では無再発生存中であり, 現在も呼吸器内科外来で厳重に経過観察されている.

考 察

AFP は分子量がおよそ 65 kDa の糖蛋白で, 肝細胞癌の腫瘍マーカーのひとつとして広く知られている. 肝細胞癌以外の悪性腫瘍の中には AFP を産生するものが存在し, 比較的稀な AFP 産生癌として, これまで肺癌, 食道癌, 胃癌, 大腸癌などの報告を認め,¹ AFP 産生能を有する腫瘍は生物学的悪性度が高く予後不良とされている.²

AFP 産生肺癌については Corlin らによればはじめて報告され, その頻度は肺癌全体の 2% で, 病理組織型としては低分化型腺癌が最も多く, 次に大細胞癌, 扁平上皮癌, カルチノイドの順であると報告されている.^{3,4} 肺癌での AFP 産生の機序については現時点では未だ判明していない.⁵

Hepatoid adenocarcinoma は, AFP 産生腺癌のうち肝臓以外の臓器原発であり, 肝細胞癌に類似した特徴を有した悪性腫瘍を指す.⁶ これまで肺, 胃, 卵巣, 膀胱, VATER 膨大部, 子宮に発生した症例の報告を認める.¹ HAL については, 1990 年に Ishikura らがその診断基準として 2 点挙げており, (1) AFP 産生癌で管状または乳頭状の腺癌組織が混在する, (2) 肝細胞癌組織に類似する, としている.⁶ 自験例では, 腫瘍の大部分が乳頭型または腺房型腺癌で, 一部で血管を軸とした偽乳頭状成分や肝細胞癌に類似した索状成分を認めた. また免疫組織化学染色で, 腫瘍の大部分が AFP 陽性であった. 以上から, 自験例は Ishikura らが提言した診断基準を満たし HAL と考えられた.

HAL についてはこれまで国内外合わせて 34 例の文献

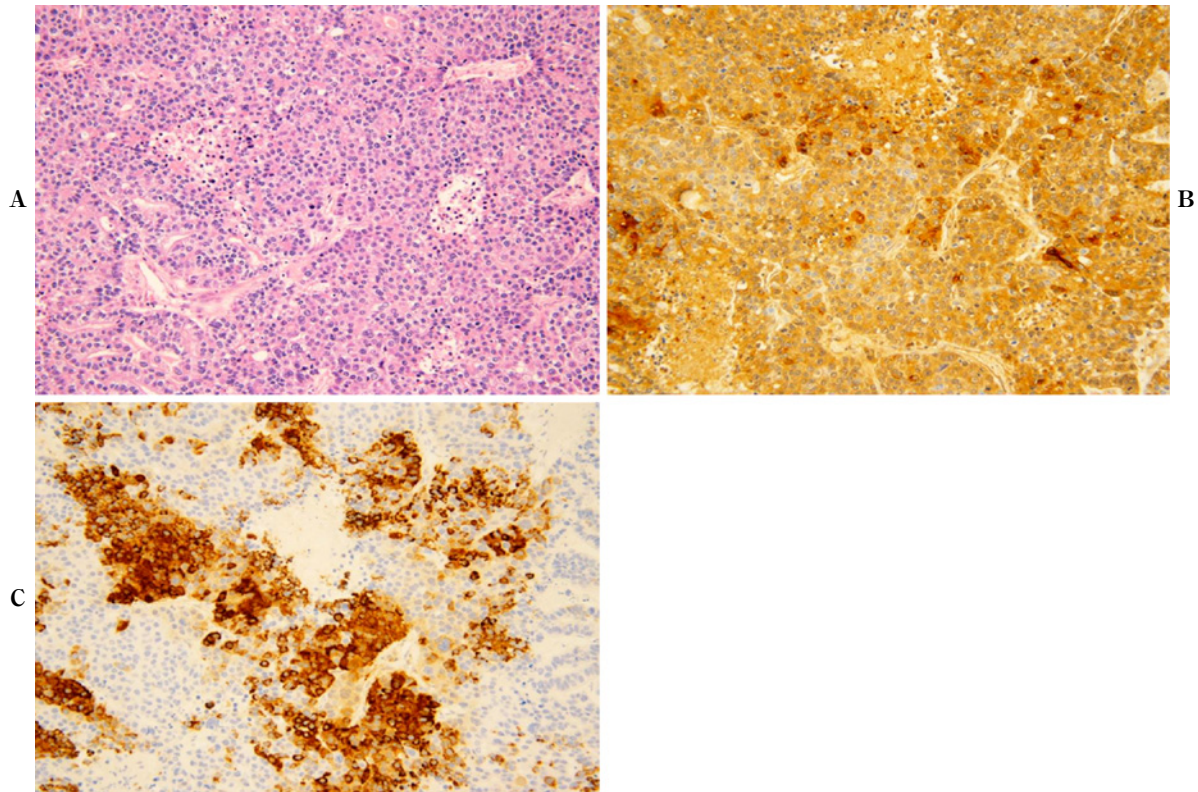


Figure 6. Histopathological findings of the tumor. The tumor was diagnosed as adenocarcinoma of the lung. The tissue form was similar to that of hepatocellular carcinoma (A: hematoxylin-eosin staining, $\times 200$). On a immunohistochemical study, the tumor was positive for AFP (B, $\times 200$) and HepPar1 (C, $\times 200$).

報告を認める。^{1,2,5-12} 診断時平均年齢は 59.6 歳 (36~82 歳) で、男性 31 例、女性 3 例であった。病変の占拠部位は右上葉 17 例、左上葉 8 例と大半が上葉であり、腫瘍径は平均 6.8 cm (1~20 cm) であった。術前または術後の血清 AFP 異常値は平均 18110 ng/ml (89~334500 ng/ml) であった。術前 FDG-PET については、腫瘍の SUV : 7.36 との報告のみであった。² 診断時の病期は、IA/IB/IIA/IIB/IIIA/IIIB/IV 期がそれぞれ 2/3/1/5/5/2/10 例、記載なしは 6 例であり、比較的進行例が多かった。HAL に対する治療だが、手術施行は 17 例で、術式の内訳は肺葉切除 14 例 (うち 1 例で頸椎部分合併切除)、二葉切除 1 例、胸膜肺全摘除 1 例、肺部分切除 1 例であった。手術症例のほとんどが術後再発や遠隔転移を認めたが、術後 7 年無再発生存している pStage IB の 1 例も報告されている。¹ 化学療法施行例は 3 例、化学+放射線療法施行例は 9 例であった。いずれも非小細胞肺癌に準じたレジメンであったが、特に有効であったレジメンの報告は認めなかった。分子標的薬については、Bevacizumab を投与した 2 例、^{1,9} Erlotinib を投与した 1 例、¹ また ALK 遺伝子変異陽性で Crizotinib を投与した 1 例¹⁰ を認めたが、いずれも癌死または病状の悪化を認め満足な

治療成績が得られていない。HAL 症例の 2 年生存率は 30.2%、2 年無増悪生存率は 26.7% となり、予後不良であった。

AFP 産生肺癌が外科的に完全切除された場合、血清 AFP 値は低下し正常範囲内となることがほとんどである。¹³ 治療後の血清 AFP 値のモニタリングは再発転移の確認に有用であるとの報告¹⁴ を認める一方、血清 AFP 値が正常範囲内であるにもかかわらず AFP 産生肺癌の再発を認めた報告¹³ もあるため、本疾患を含め AFP 産生肺癌の手術後は血清 AFP 値だけではなく、CT や PET などの各種画像検査も組み合わせ厳重に経過観察を行うことが必要と考える。

これまで AFP 産生肺癌および HAL における EGFR 変異陽性例の報告はなく、p53 や Ki-67 についての報告も認めない。自験例では EGFR 変異陰性、p53 陽性、MIB-1 index : 90% であった。また今回、自験例で HepPar1 について検討したところ陽性であった。HepPar1 は正常肝細胞または肝腫瘍細胞に発現している分子と考えられ、¹⁵ 肝細胞腫瘍マーカーとして近年用いられている。近年の報告では、HepPar1 陽性の胃腺癌症例は陰性例と比較して他臓器への遠隔転移が多く、有意に生存率が低

下するとされている。¹⁵ 肺腺癌における HepPar1 発現の有無が、予後に影響を与えるか否かについては今のところ不明であり、今後も引き続き HAL 症例の集積と検討が必要と考える。

結 論

Hepatoid adenocarcinoma と考えられた AFP 産生肺腺癌の 1 例を経験した。本疾患に対する有効な化学療法や分子標的薬は今のところ存在せず予後不良と考えられ、早期に発見し手術で病変を完全切除することが望まれる。手術後は血清 AFP 値のモニタリングだけでなく、各種画像検査なども組み合わせ厳重に経過観察をすることが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に御尽力いただいた当院病理部教授の三代川齊之先生に感謝申し上げます。

REFERENCES

- Papatsimpas G, Kamposioras K, Goula K, Papaparaskeva K, Loukides S, Kotoulas C, et al. Hepatoid pancoast tumor. A case report and review of the literature. *Lung Cancer*. 2012;77:239-245.
- 深澤拓也, 森田一郎, 沖本二郎, 山根弘路, 物部泰昌, 猶本良夫. 術後肝転移を来した AFP 産生肺腺癌の一例. 日呼外会誌. 2014;28:221-226.
- Corlin RF, Tompkins RK. Serum alpha 1 -fetoglobulin in a patient with hepatic metastases from bronchogenic carcinoma. *Am J Dig Dis*. 1972;17:553-555.
- Kitada M, Ozawa K, Sato K, Matsuda Y, Hayashi S, Tokusashi Y, et al. Alpha-fetoprotein-producing primary lung carcinoma: a case report. *World J Surg Oncol*. 2011;9:47.
- 飯野賢治, 太田安彦, 田村昌也, 佐藤日出夫, 片柳和義, 車谷 宏. Hepatoid Adenocarcinoma と診断された AFP 産生肺腺癌の 1 切除例. 肺癌. 2003;43:29-34.
- Ishikura H, Kanda M, Ito M, Nosaka K, Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;417:73-80.
- Willder JM, Thomson AM, Grigor KM, Howard G, Stewart GD. A unique case of an alpha-fetoprotein-producing lung cancer with testicular metastasis. *Can Urol Assoc J*. 2012;6:364-366.
- 久保田真毅, 坪田紀明, 吉村雅裕, 室谷陽裕, 阪本俊彦. 急速な増大を示した Alpha-Fetoprotein 産生原発性肺腺癌の 1 手術治験例. 肺癌. 1994;34:923-929.
- Valentino F, Torchio M, Morbini P, Danova M. Synchronous presentation of hepatoid alpha-fetoprotein-producing lung cancer and colorectal adenocarcinoma. *Tumori*. 2012;98:130e-134e.
- Khazin S, Roth MJ, Rajan A, Smith K, Thomas A, Berman A, et al. Hepatoid carcinoma of the lung with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement. *J Thorac Oncol*. 2012;7:e29-e31.
- Haninger DM, Kloecker GH, Bousamra Ii M, Nowacki MR, Slone SP. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature. *Mod Pathol*. 2014;27:535-542.
- Che YQ, Wang S, Luo Y, Wang JB, Wang LH. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: Presenting mediastinal metastasis without transfer to the liver. *Oncol Lett*. 2014;8:105-110.
- 平原浩幸, 相馬孝博, 岩島 明, 塚田 博. 血清 AFP 値再上昇のない AFP 産生肺腺癌再発の 1 例. 肺癌. 1998;38:235-240.
- Tamura T, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Sakurai M, et al. A case report of a three-year survivor with advanced non-small cell lung cancer producing alpha-fetoprotein. *Jpn J Clin Oncol*. 1986;16:175-181.
- Osada M, Aishima S, Hirahashi M, Takizawa N, Takahashi S, Nakamura K, et al. Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2014;45:1243-1250.