

CASE REPORT

腫瘍径 7 cm 超の低悪性度胎児型腺癌の 1 切除例

上垣内篤<sup>1</sup>・三村剛史<sup>1</sup>・原田洋明<sup>2</sup>・倉岡和矢<sup>3</sup>・  
三登峰代<sup>4</sup>・中野喜久雄<sup>4</sup>・山下芳典<sup>1</sup>

A Case of Radical Resection of a Low-grade Fetal Adenocarcinoma of the Lung Greater than 7 cm in Size

Atsushi Kamigaichi<sup>1</sup>; Takeshi Mimura<sup>1</sup>; Hiroaki Harada<sup>2</sup>; Kazuya Kuraoka<sup>3</sup>;  
Mineyo Mito<sup>4</sup>; Kikuo Nakano<sup>4</sup>; Yoshinori Yamashita<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Japan; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Fetal adenocarcinoma is a rare tumor classified as a special type of lung adenocarcinoma by the World Health Organization classification (4th edition). It occurs in relatively young patients and has a good prognosis. **Case.** A 33-year-old woman was referred to our hospital because of an abnormal shadow on a chest roentgenogram. Chest computed tomography showed a 7.5-cm tumor in the right upper lobe, which was in contact with the superior vena cava and chest wall. Bronchoscopy revealed an exposed tumor in the upper lobe of the bronchus, and a biopsy was performed. The tumor was diagnosed as a lung adenocarcinoma (cT4N0M0 Stage IIIA). We considered performing neoadjuvant chemoradiation; however, we decided to perform upfront surgery because no mediastinal lymph node metastasis was found and invasion of the surrounding organs was not confirmed. We performed a right upper lobectomy with bronchial wedge resection and bronchoplasty. The tumor was completely resected grossly without any invasion of the neighboring organs. Histopathologically, the tumor was a low-grade fetal adenocarcinoma (pT4N0M0 Stage IIIA). Adjuvant chemotherapy was administered, and the patient lived recurrence-free for three and a half years after surgery. **Conclusion.** In relatively young patients with large lung tumors, we should consider low-grade fetal adenocarcinoma as a differential diagnosis and discuss the treatment plan.

(JLJC. 2020;60:995-1000)

**KEY WORDS** — Fetal adenocarcinoma of the lung, Bronchoplasty

Corresponding author: Takeshi Mimura.

Received July 21, 2020; accepted August 20, 2020.

**要旨** — **背景.** 低悪性度胎児型腺癌は、WHO の肺癌組織分類 (第 4 版) において腺癌の特殊型として分類される稀な腫瘍である。若年者に好発し予後は良好とされる。**症例.** 33 歳女性。胸部違和感、呼吸困難を主訴に近医を受診し、胸部単純 X 線写真で異常陰影を指摘され当院に紹介となった。胸部 CT で右肺上葉に 7.5 cm 大の腫瘍を認め、上大静脈や胸壁を圧排していた。気管支鏡検査では上葉気管支基部に腫瘍の露出を認め、生検で腺癌と診

断された。右上葉肺腺癌 (cT4N0M0 Stage IIIA) の診断で術前化学放射線治療の施行を考慮したが、縦隔リンパ節転移を認めず周囲臓器への浸潤も確定的ではなかったため、外科的切除を先行する方針とした。気管支楔状切除を伴う右肺上葉切除と気管支形成術を施行した。周囲臓器への浸潤は認めず肉眼的に完全切除であった。病理組織学的には低悪性度胎児型腺癌 (pT4N0M0 Stage IIIA) と診断された。術後補助化学療法を施行し、術後

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター呼吸器外科; <sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構東広島医療センター呼吸器外科; 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセ

ンター 3 病理診断科, <sup>4</sup>呼吸器内科.

論文責任者: 三村剛史.

受付日: 2020 年 7 月 21 日, 採択日: 2020 年 8 月 20 日.

3年6ヶ月無再発生存中である。結論、若年発症の巨大肺腫瘍では本疾患も鑑別の1つとして念頭に置き、治療

方針を検討する必要がある。

索引用語——胎児型腺癌、気管支形成術

## はじめに

胎児型腺癌は、WHOの肺癌組織分類(第4版)において腺癌の特殊型として分類される稀な腫瘍である。<sup>1</sup> 高悪性度型に対して低悪性度型は若年者に発症する傾向にあり、比較的前後良好であるとの報告もある。<sup>2</sup> 今回我々は、気管支内腔への露出を伴った腫瘍径7 cm超の低悪性度胎児型腺癌に対し気管支楔状切除と気管支形成術を伴う右上葉切除を施行し、根治的切除に至った1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：33歳女性。

主訴：右前胸部違和感、呼吸困難。

現病歴：受診1ヶ月前より右前胸部違和感が生じ、数日前から呼吸困難を伴うようになったため近医を受診した。胸部単純X線写真で右上肺野の異常陰影を指摘され、精査目的に当院紹介となった。

既往歴：気管支喘息。

家族歴：父；小細胞肺癌。

喫煙歴：1日20本×10年、26歳時まで喫煙。

初診時現症：特記事項なし。

血液学的所見：腫瘍マーカー(CEA, CYFRA, SCC)はいずれも基準値範囲内であった。

胸部単純X線写真：右上肺野に腫瘤影が認められた(Figure 1)。

胸部CT検査：右肺上葉に7.5 cm大の腫瘍が認められた。腫瘍は上大静脈、前胸壁(第1肋骨付近)に圧排性に接し、浸潤の有無は不明確であった(Figure 2A, 2B)。また、腫瘍は上葉気管支基部で気管支内に突出していた(Figure 2C)。肺門・縦隔リンパ節腫大は認められなかった。

PET-CT検査：右上葉肺腫瘍にSUVmax:16.4のFDG集積が認められた(Figure 2D)。所属リンパ節転移や遠隔転移を疑う集積は認められなかった。

気管支鏡検査：右上葉気管支内腔に白色腫瘍の露出が認められた(Figure 3)。2nd carinaへの明らかな浸潤は認められなかった。生検を行い、病理組織学的には乳頭型腺癌が疑われ胎児型腺癌も鑑別に挙がると診断された。

以上より、径が7 cmを超える腫瘍であり右上葉肺腺癌(cT4N0M0 Stage IIIA)と診断した。縦隔リンパ節転

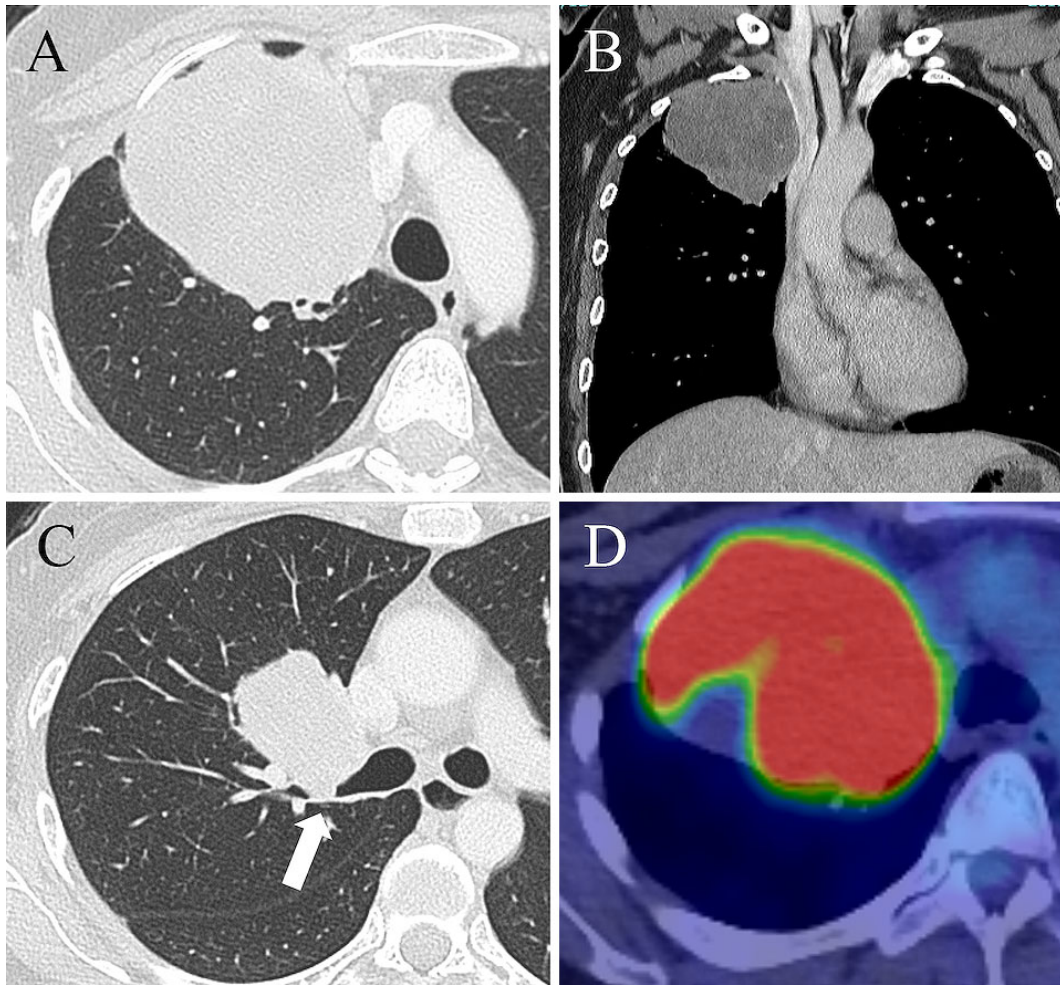
移や周囲臓器への浸潤を認める症例に対しては術前化学放射線療法を検討しているが、本例では縦隔リンパ節転移が認められず、周囲臓器への浸潤も確定的ではなかったため、外科的切除を先行して行う方針とした。第1肋骨への浸潤があればtransmanubrial approachでの切除、SVC浸潤があればSVCの部分的遮断による人工血管置換や胸骨正中切開を追加し、腕頭静脈と右心耳間に一時的バイパスを置いた上での切除を考慮した。

手術所見：左半側臥位で、胸骨正中切開への移行が可能な体位で手術を開始した。胸腔鏡にて胸腔内を観察したところ、腫瘍の臓側胸膜外への露頭は認められず、上大静脈や胸壁への浸潤も認められなかった。肺門部の操作性を考慮し、肺門部と胸壁の位置関係より、右前胸部、乳腺の頭側で第2肋骨に沿った13 cm大の皮膚切開を置き開胸した。腫瘍は上葉気管支基部で気管支内腔に露出しており、上葉気管支の楔状切除を伴う上葉切除と気管支形成術、リンパ節郭清術(ND2a-2)を施行した。気管支形成術に関しては、右側胸部への皮膚切開の延長を検討したが、奇静脈を切離することで十分な視野展開が得られ、当初のアプローチのみで気管支形成術を行うことが可能であった。

病理学的所見：肉眼的に腫瘍は7.3 cm大で、一部に壊死を伴う境界明瞭な白色調充実性腫瘍であった(Figure



Figure 1. Chest radiography showing a well-circumscribed mass in the right upper lung field.



**Figure 2.** A, B) Computed tomography of the chest showing a well-circumscribed lobulated mass measuring 7.5 cm in the right upper lobe adjacent to the chest wall and superior vena cava. C) Computed tomography of the chest showing obvious tumor invasion proximal of the right upper lobe bronchus (white arrow). D) Positron emission tomography showing the uptake of 18-fluorodeoxyglucose (maximum standardized uptake value, 16.4) into the mass.

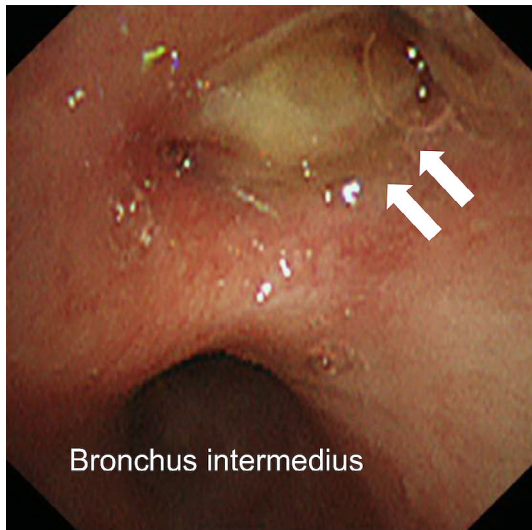
4A). 組織学的には、類円形の核と淡明な胞体を伴う異型細胞が管状構造や複雑な分岐腺管構造を伴い増生していた (Figure 4B, 4C). また、少数の morule (桑実胚) 形成が認められた (Figure 4D). 軽度の静脈侵襲が認められたが、臓側胸膜浸潤は認められなかった. 肺門・縦隔リンパ節に転移は認められなかった. 免疫組織化学的には、TTF-1,  $\beta$ -catenin が核に陽性、Synaptophysin が一部陽性、CD56, Chromogranin A, AFP は陰性であった. 以上の所見から低悪性度胎児型腺癌 (pT4N0M0 Stage IIIA) と診断された. 各種バイオマーカー検索では EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性、ROS1 融合遺伝子定性陰性、PD-L1 (22C3) 陰性 (TPS 0%) であった.

手術後経過：術後 8 日目に軽快退院となり、術後補助化学療法としてシスプラチン+ペメトレキセド併用療法

を 1 コース行った後に、副作用のためシスプラチンをカルボプラチンに変更し、合計 3 コース施行した. 術後 3 年 6 ヶ月経過し無再発生存中である.

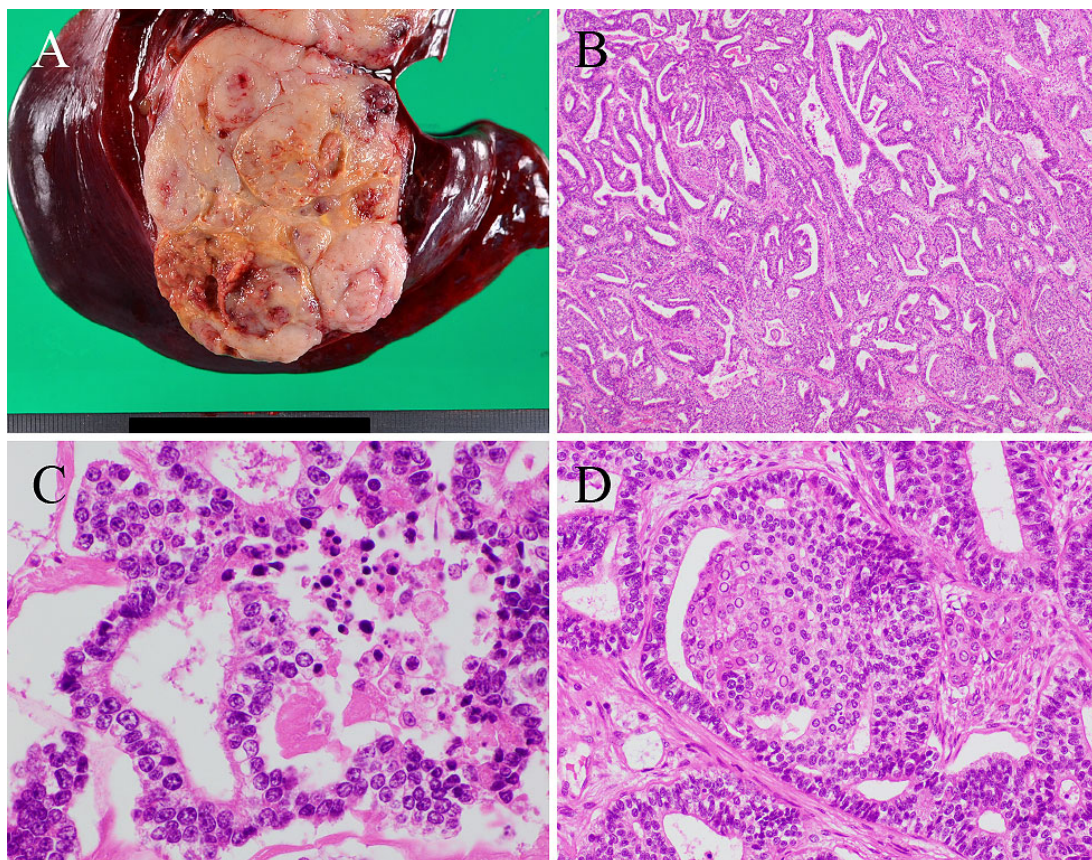
## 考 察

胎児型腺癌は胎児期の気道上皮に類似した構造を持つ腺癌の特殊型で、頻度は全肺癌の 0.5% 程度とされる稀な腫瘍である.<sup>3</sup> 1982 年に Kradin らが肉腫成分を欠いた肺芽腫として初めて胎児型腺癌を報告し、1991 年には Koss らが肺芽腫のうち肉腫成分を伴うものを biphasic pulmonary blastoma、伴わないものを well-differentiated fetal adenocarcinoma (W DFA) に分類した.<sup>24</sup> W DFA は低悪性度腫瘍と考えられたが、W DFA と形態的に類似するものの高悪性度を示す腫瘍の存在が明らかとなり、



**Figure 3.** A bronchoscopic examination revealed tumor invasion (white arrows) proximal of the right upper lobe bronchus.

1998年にNakataniらは予後不良なW DFAをhigh-grade fetal adenocarcinoma (H-FLAC), 予後良好なW DFAをlow-grade fetal adenocarcinoma (L-FLAC)に分類した.<sup>5</sup> H-FLACは高齢男性, 重喫煙者に発生し予後不良とされるのに対し, L-FLACは喫煙と関連するものの若年から中年女性に発生し, 予後は比較的良好とされる.<sup>5</sup> 病理組織学的には, 両者とも胎児期の気道上皮に類似したグリコゲンに富む円柱上皮細胞を示す. H-FLACは壊死組織を多く含み著明な核異型を伴う一方, L-FLACは複雑な乳頭腺管構造とmorule形成を特徴とし核異型に乏しい.<sup>6</sup> 免疫組織化学的にはH-FLACでは $\beta$ -cateninの細胞膜への染色性を有するのに対し, L-FLACでは $\beta$ -cateninの核, 細胞質への染色性を特徴とし,  $\beta$ -cateninの遺伝子変異を認める.<sup>6,7</sup>  $\beta$ -cateninはWntシグナルのメディエーターとして知られ,  $\beta$ -catenin遺伝子変異を含むWntシグナル伝達系の亢進がL-FLACの発生に重要な役割を果たしているとされる.<sup>6</sup> 本例は喫煙歴のある若年女性に発生した腫瘍で, 病理学



**Figure 4.** A) Gross findings of the resected tumor showing a well-circumscribed lobulated solitary mass measuring  $2.3 \times 1.5$  cm with necrosis. B) A low-power histological view showing the fused glandular structure. C) A high-power view showing irregular ductal and complex branching glandular structures consisting of atypical columnar cells with supranuclear or subnuclear cytoplasmic clearing. D) A high-power view showing morule formation.

的にも morule を伴う複雑な分岐腺管構造と  $\beta$ -catenin の核への染色性を認め、L-FLAC に典型的な所見と考えられた。

これまでに本邦では、本例を含め 35 例の L-FLAC の報告例があり、世界的には中国からの 45 例の報告が最大である。<sup>8-12</sup> 本邦報告例における年齢の平均値は 36 歳、男女比は 12:23 であり、中国からの報告では平均年齢 35 歳で性差は認められなかった。腫瘍径は本邦報告例では 1.4 cm から 12 cm (中央値:3.5 cm) で、35 例中 12 例が 5 cm 以上の腫瘍径であった。中国からの報告でも腫瘍径の中央値は 6 cm で、45 例中 29 例が腫瘍径 5 cm 以上と腫瘍径は大きい傾向にあった。<sup>12</sup> 以下、本邦報告例での検討では PET-CT で強い FDG 集積 (SUVmax 中央値:9.4) を示す傾向にあった。<sup>8,13,14</sup> 腫瘍は大きいのが周囲臓器への浸潤が認められた報告はなく、リンパ節転移を認めた症例も 35 例中 2 例と局所に留まる傾向にあった。全例で手術が行われ、術式を確認し得た 26 例のうち全例で肺葉切除以上の切除が行われた。内訳は肺葉切除が 20 例、2 葉切除が 4 例、肺全摘が 2 例であり、気管支形成を要したのは本例のみであった。再発は 3 例に認めたが、5 年生存率は 90.9% (観察期間中央値 38 ヶ月) と良好な予後を示した。これまでに報告された 2 例の死亡例のうち 1 例は小細胞肺癌の合併例で、1 例は手術の時点で遠隔転移を認めた症例であった。<sup>5,15</sup> 局所に限局する症例では死亡例は認められなかった。L-FLAC に対する治療の第一選択は外科的切除とされるが、術前に胎児型肺癌と診断し得た報告はなく術前の確定診断は困難である。<sup>12</sup> 本例では術前の生検組織で円柱形異型細胞からなる乳頭状腫瘍組織を認め L-FLAC が鑑別に挙げられたが、L-FLAC に特徴的な morule を認めず、 $\beta$ -catenin 免疫染色でも核、細胞質優位の発現を示さなかったため乳頭型腺癌の診断であった。また、周囲臓器への浸潤も疑われたため治療方針の決定に苦慮したが、L-FLAC は局所に限局する傾向があり外科的切除で良好な予後を望めるため、若年から中年者に発生した巨大腫瘍で PET-CT で強い FDG 集積を認める場合は、L-FLAC の可能性を念頭に置いて治療方針を検討する必要があると考えられる。

本例ではリンパ節転移は認められなかったものの、気管支内腔への露出を認める巨大腫瘍で静脈浸潤も認められたため、術後補助化学療法を施行した。治療レジメンに関して一定の見解はないが、過去の報告では多くの症例で白金製剤を含む 2 剤併用療法が行われていた。<sup>12</sup> 本例では、当院の IIIA 期肺癌に対する標準的な治療レジメンに準じて白金製剤 + ペメトレキセド併用療法を選択した。

本例は手術で完全切除されており良好な予後が期待さ

れるが、再発例の報告もあり、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。

## 結 語

気管支内腔への腫瘍の露出を伴った巨大な低悪性度胎児型腺癌の 1 例を経験した。低悪性度胎児型腺癌は若年に発症し、比較的大きな腫瘍として発見されることが多いが、巨大腫瘍であってもリンパ節転移や周囲臓器への浸潤が認められることは少ない。若年発症の巨大肺腫瘍では本疾患も鑑別の 1 つとして念頭に置き、治療方針を検討する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-1260.
2. Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer*. 1991;67:2368-2381.
3. 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.
4. Krudin 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.
5. 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.
6. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏, 編集. 腫瘍病理鑑別診断アトラス刊行委員会, 監修. 腫瘍病理鑑別診断アトラス肺癌. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2014.
7. 森 正一, 関戸好孝, 重光希久生, 吉岡 洋, 今泉宗久, 下方 薫.  $\beta$  カテニン遺伝子に変異が認められた well differentiated fetal adenocarcinoma の 1 例. *肺癌*. 2003;43:351-355.
8. 桃實 徹, 楠本英則, 大瀬尚子, 林 明男, 竹内幸康, 前田 元. 若年男性に発生した肺原発高分化胎児型腺癌の 1 切除例. *日呼外会誌*. 2012;26:746-752.
9. Yamakawa T, Nambu A, Kato S, Kawamoto M, Fujino S, Watanabe M, et al. Well differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in a 38-year-old woman: dynamic computed tomography findings. *Jpn J Radiol*. 2013;31:143-147.
10. Kanno R, Yamaura T, Higuchi M, Suzuki H, Ohishi A, Gotoh M. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in a 20-year-old woman. *Fukushima J Med Sci*. 2014;59:89-92.
11. 吉光聡子, 齋藤勝彦, 川島五月, 瀬川正孝, 草島義徳. 肺

- well differentiated fetal adenocarcinoma の 1 例. 診断病理. 2003;20:35-38.
12. Zhang TM, Lu BH, Cai YR, Gao Y, Zhang HM, Wang QH, et al. Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung: clinicopathologic features of 45 cases in China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11:1587-1598.
  13. 竹下伸二, 村松 高, 四万村三恵, 古市基彦, 大森一光, 塩野元美. 肺高分化胎児型腺癌の 1 症例. 日呼外会誌. 2011;25:639-642.
  14. 山口 央, 大崎敏弘, 大庭ひろみ, 杉本幸弘, 海老規之, 山本英彦. 15 歳で発見された高分化胎児型腺癌の 1 例. 肺癌. 2011;51:742-746.
  15. 東山聖彦, 横内秀起, 土井 修, 児玉 憲, 建石竜平. 「胎児肺型肺腺癌」外科切除 6 症例の臨床病理学的検討. 日呼外会誌. 1992;6:760-766.