

肺腺癌の発生要因と生物学

野口雅之¹

要旨 — 肺末梢に発生する腺癌の多くは肺胞上皮置換性に増殖する細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC) を介して浸潤癌に進展すると考えられる。BAC を含む小型肺腺癌を病理形態学的に分類する場合、置換性増殖群と非置換性増殖群に分けるのが合理的である。後者はどんなに小さくとも浸潤癌であるが、前者のうち BAC は上皮内癌で予後が良いが、これに線維芽細胞の増殖巣が加わると予後が悪くなることがわかっている。この点についての研究は多数報告がある。たとえば形態学的検討では腫瘍内の線維化部分における線維芽細胞の増生巣の割合は予後と良く相関する。分子病理学的には BAC では特徴的に Bax inhibitor-1 の発現が高く、epidermal growth factor receptor (EGFR) の変異率も高いが逆に p16 遺伝子のプロモーター領域の過剰メチル化は認めない。これらの違いは BAC を構成する腫瘍細胞が浸潤癌のそれと明らかに性質の異なる腫瘍細胞であることを示している。(肺癌, 2007;47:921-925)

索引用語 — 肺腺癌, 野口分類, 予後, OCIAD2

Histogenesis and Biology of Adenocarcinoma of the Lung

Masayuki Noguchi¹

ABSTRACT — Adenocarcinomas developed in peripheral lung generally progress to invasive carcinoma through bronchioloalveolar carcinoma (BAC). When classifying small sized lung adenocarcinomas that include a BAC component pathologically, it is reasonable to divide them into two groups: replacement type and non-replacement type. Although the latter is invasive regardless of its size, the former group that includes a BAC component, particularly pure-BAC which is *in situ* carcinoma, shows an extremely favorable prognosis, although the prognosis becomes worse as fibroblast proliferation progresses. Many studies have examined the relationship between fibrosis or fibroblast proliferation and outcome, and morphologically, ratio between areas of fibrosis and fibroblast proliferation is known to affect outcome. Molecular biological studies have shown that BAC has a characteristically high rate of Bax inhibitor-1 expression and frequent mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene, but BAC does not show hypermethylation of p16 gene. These differences between BAC and non-BAC indicate that the character of BAC clearly differs from that of invasive adenocarcinoma (non-BAC). (JLCC, 2007;47:921-925)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Noguchi's classification, Prognosis, OCIAD2

はじめに

2004 年に一部修正された WHO 分類によれば、肺腺癌は基本的に腺管型、乳頭型、細気管支肺胞上皮型 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC)、充実粘液産生型、混合型の 5 種類に分類されているが、この中で BAC は既存

の肺胞上皮を置換性に増殖する腺癌で、間質浸潤、脈管浸潤、胸膜浸潤を認めない腫瘍で極めて予後が良いと書かれている (Table 1).¹ つまり BAC は上皮内癌といえる。一方 BAC と同様に既存の肺胞上皮を置換しながら増殖する腫瘍性病変として、異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) という前浸潤病変も

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科。

¹University of Tsukuba Graduate School of Comprehensive Hu-

man Sciences, Japan.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. WHO Classification of Adenocarcinoma

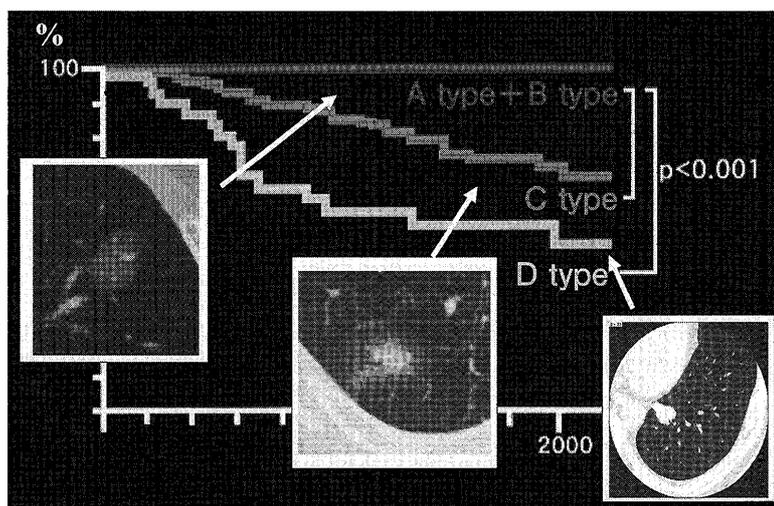
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma mixed subtype
Acinar adenocarcinoma
Papillary adenocarcinoma
Bronchioloalveolar carcinoma
nonmucinous
mucinous
mixed nonmucinous and mucinous
Solid adenocarcinoma with mucin production
Variants
Fetal adenocarcinoma
Mucinous cystadenocarcinoma
etc.

WHO Classification Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004. IARC (International Agency for Research on Cancer).

Table 2. Histological Classification of Small Adenocarcinoma

Replacement Type Adenocarcinoma
A: Localized bronchioloalveolar carcinoma (LBAC)
B: LBAC with foci of collapse of alveolar structure
C: LBAC with foci of active fibroblastic proliferation
Non-replacement Type Adenocarcinoma
D: Poorly differentiated adenocarcinoma
E: Tubular adenocarcinoma
F: Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

Noguchi M. et al. Cancer 75:2844-2852, 1995

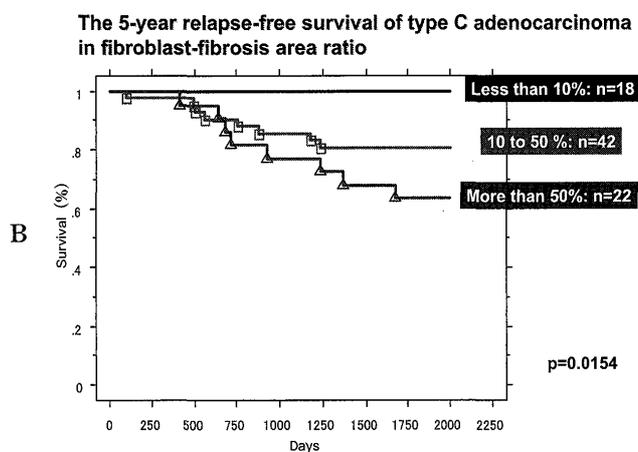
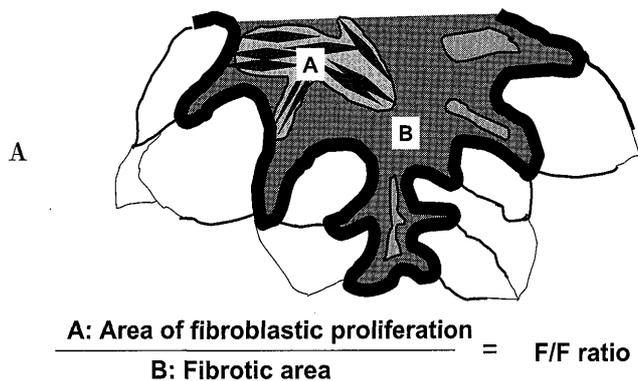
**Figure 1.**

WHO では定義している。AAH は大方径 5 mm と小型で肺腺癌の前癌病変と考えられているが、その増殖様式は前述の BAC と同様である。従って BAC と AAH の鑑別は構造上は不可能であるが、個々の腫瘍細胞の核異型などで鑑別されている。しかし BAC も AAH も非浸潤性病変なので切除されれば極めて予後が良く、生物学的には分類する必要のないものである。このように肺腺癌の中には極めて予後の良い種類が混在している。BAC も AAH もその多くは小型な病変で、CT 検診を行うことによってその発見頻度は加速度的に増加してきた。このような小型腺癌の発生要因と生物学について最近の知見をのべる。

野口分類

小型の肺腺癌を合理的に分類するにはその構造所見を主に考えて分類すると都合が良い。つまりはじめに、既存の肺胞上皮を置換しながら増殖するグループと破壊しながら増殖するグループの 2 つに分ける。置換性増殖するグループは線維化のないいわゆる限局性の細気管支肺胞上皮癌 (localized bronchioloalveolar carcinoma, LBAC) (タイプ A) と LBAC に肺胞の虚脱が加わったタイプ (タイプ B)、さらに LBAC に線維芽細胞の増生巣の加わったタイプ (タイプ C) に分類される。非置換性増殖するグループはいわゆる低分化腺癌 (タイプ D)、管状腺癌 (タイプ E)、乳頭状腺癌 (タイプ F) に分類される。

Fibroblastic proliferation/fibrosis area ratio for type C adenocarcinoma



Minami Y. et al. Lung Cancer 48:339, 2005

Figure 2.

(Table 2).² このような小型肺腺癌分類を一般的に『野口分類』と呼んでいる。この分類の利点は2つに集約される。1つはこの分類は腺癌の予後と極めて良く相関することにある。Figure 1に示すようにタイプA, Bの腫瘍は極めて予後が良く、5年生存率が100%で生物学的にはこれらの腫瘍は上皮内腫瘍といえる。またタイプA, Bと同様に置換性増殖するグループのタイプCはタイプA, Bより予後が悪く、5年生存率が75%程度に低下する。さらに非置換性増殖グループの中で最も頻度の高いタイプDでは直径2cm以下の小型腺癌であってもその5年生存率は高々50%程度しかないことがわかる。この分類の利点の2つ目は、分類された6つのタイプとCT所見が極めて良く相関することにある。非置換性のグループの3つのタイプはすべて高吸収域よりなるsolidな所見を示すが、置換性のグループの3つのタイプはいわゆるすりガラス状陰影(ground glass opacity, GGO)という所見を呈する。またタイプAは多くの場合すべてがこのGGOの所見を呈しCT所見としてはpure GGOと呼ばれる。またタイプCでは一部がGGOで一部

がsolidな場合が多く、mixed GGOと呼ばれることになる(Figure 1)。つまりCT所見からその組織構築が想像でき、組織構築を基盤とした野口分類と対応が可能で、さらにはその予後が正確に推定できることになる。この際非置換性増殖をする3タイプはすべて浸潤癌で小型といっても予後が悪い集団であるから、発見した場合はスタンダードな肺葉切除の適応になるのは勿論であるが、置換性増殖をするタイプA, Bは上皮内腫瘍でもあり、積極的縮小手術の対象になる。一方タイプCは予後の良い腫瘍と悪い腫瘍が混在していることになる。

最近CTを用いた肺癌検診が盛んに行われるようになってきている。たとえば茨城県日立市のCT検診では初回検診で1998~2003年の間に13,536名の検診を行っているが、そのうち927名(6.8%)が要精検で、そのうち60名の肺癌が発見されている。肺癌発見率は0.443%で極めて高い数字である。また発見された肺癌の90%はI期肺癌でそれも83%はIA期の肺癌であった。発見された肺癌のCT所見に注目するとその約4分の1はいわゆるpure GGOであり、さらに4分の1はsolidなタイプであった。つまり前者は積極的縮小手術の対象となり、後者は小型であっても縦隔リンパ郭清を含む肺葉切除が必要な集団である。一方残りの2分の1はmixed GGOの症例であった。つまり今後もさらに拡大して行われるであろうCT検診で見つかる腫瘍の半分はmixed GGOと呼ばれる予後の良い、つまり縮小手術をすべき症例と予後の悪いスタンダードな肺葉切除を必要とする症例の混在したタイプであることが想像される。

小型腺癌の予後因子の探索

野口分類の項で示したようにCT検診で見つかる多くのmixed GGOの症例は、組織学的にタイプCと診断される。このタイプCは予後の良い腺癌と悪い腺癌の混在したタイプであるのでこのタイプCをさらに予後良性群と不良群に分類する試みがなされている。その1つを紹介すると、Minamiらによれば線維化巣の中に占める線維芽細胞の増生巣の割合(area of fibroblastic proliferation/fibrosis, F/F ratio)を用いると、この割合が10%未満のタイプCの症例には死亡例がないことがわかった。³つまりF/F ratioが10%未満であれば縮小手術の対象になり得ることを示している(Figure 2A, 2B)。しかしこのような形態学的解析は術後の材料を用いた検討がほとんどで、術前に縮小症例を的確に見つけることはできない。そこで新たな予後マーカーを求めて解析をはじめたのでその中から一部の結果を示したい。我々は典型的なタイプAと典型的なタイプCを用いて、それぞれから組織マイクロダイセクション法を用いて腫瘍細胞のみを抽出し、これから発現遺伝子ライブラリーをつくり

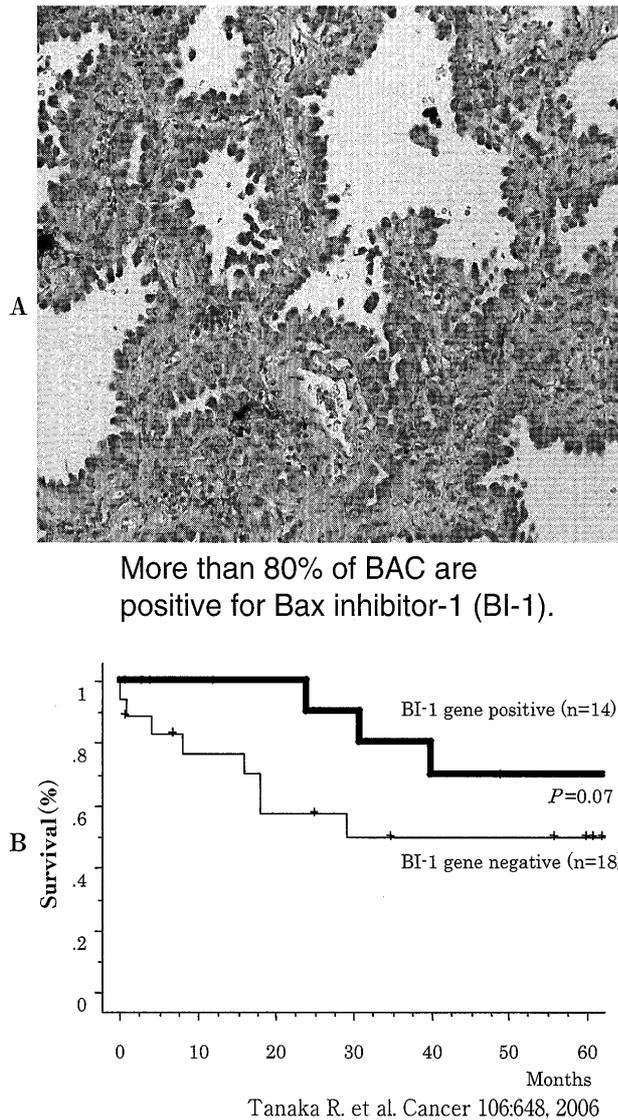


Figure 3.

Table 3. Proposed Modification of the WHO Classification Based on CT Findings and Prognosis

Histological diagnosis	CT findings	
	pure GGO	non-solid
Preinvasive lesion		
AAH/BAC		
Adenocarcinoma		
Mixed adenocarcinoma		
with BAC	mixed GGO	part-solid
without BAC	non-GGO	solid
Acinar	non-GGO	solid
Papillary	non-GGO	solid
Solid adenocarcinoma with mucin	non-GGO	solid

タイプ A とタイプ C の間で発現する遺伝子間で発現量の差のある遺伝子を網羅的に探索している。この中でタイプ A とタイプ C の間で発現量の差が見られるいくつか

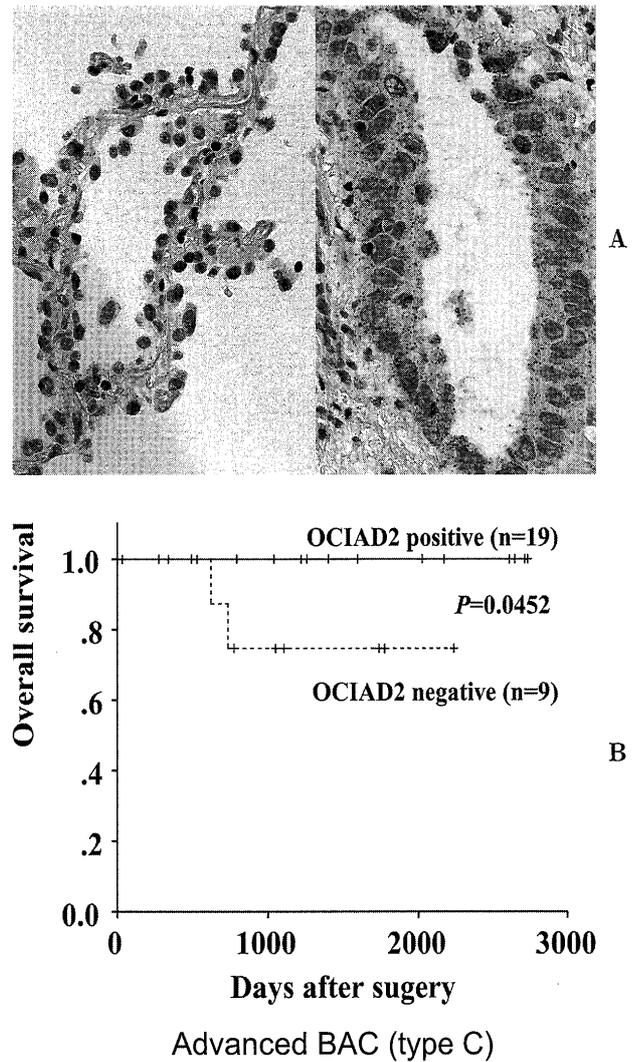


Figure 4.

かの遺伝子が明らかになってきている。タイプ A (BAC) で発現が亢進している遺伝子の 1 つに Bax inhibitor-1 (BI-1) がある。BI-1 は Bax を介するアポトーシスシグナル伝達系の中に位置する蛋白で Bax の機能を阻害する因子である。BAC 以外の管状腺癌や低分化腺癌での発現は見られない。従って BI-1 発現例の予後は非発現例の予後より有意に良い (Figure 3A, 3B)。⁴ またタイプ C で発現の亢進していた遺伝子の 1 つに ovarian carcinoma immuno-reactive antigen domain 2 (OCIAD2) という遺伝子がある。この遺伝子はタイプ A に比べてタイプ C に高発現していた遺伝子の 1 つであるが、その発現を *in situ* hybridization 法で解析すると、意外なことに OCIAD2 発現症例は非発現症例より予後が良いことがわかった。この結果は一見矛盾しているように思われるが、我々は OCIAD2 はタイプ C になってはじめて発現してくる遺伝子で、OCIAD2 発現例は非発現例に比べて予後が良いのであろうと考えている。実際タイプ C につ

いてその発現と予後の関係を見てみると OCIAD2 発現例には癌死例がないことがわかる (Figure 4A, 4B).⁵ このような研究はまだ始まったばかりであるが, さらなる解析で血清マーカーとして用いることができるような, あるいはゲノム解析も含めて考えれば生検診断時に予後予測が可能になるようなマーカー探索が望まれる.

おわりに

以上小型腺癌の発生要因と生物学についてのべてきたが現行の WHO 分類は肺腺癌の生物学を基盤にした分類とはいえないことがわかる. おそらく BAC は非浸潤性病変に含まれるべきであろうし, 肺腺癌自体の分類も BAC を含む腫瘍なのか含まない腫瘍なのか, また含む場合は BAC の割合がどの程度あるのかが患者の予後を決める際に重要な情報で, このような基盤のもとに分類がなされていくべきと考えられる (Table 3). 将来的により良い予後マーカーが明らかになればこれを用いた分類も検討されるべきであろう.

REFERENCES

1. Colby TV, Noguchi M, Henschke C, Vazquez MF, Geiniger K, Yokose T, et al. Adenocarcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *Pathology and Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:35-44.
2. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
3. Minami Y, Matsuno Y, Iijima T, Morishita Y, Onizuka M, Sakakibara Y, et al. Prognostication of small-sized primary pulmonary adenocarcinomas by histopathological and karyometric analysis. *Lung Cancer*. 2005;48:339-348.
4. Tanaka R, Ishiyama T, Uchihara T, Inadome Y, Iijima T, Morishita Y, et al. Expression of the Bax inhibitor-1 gene in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;106:648-653.
5. Ishiyama T, Kano J, Anami Y, Onuki T, Iijima T, Morisita Y, et al. OCIA domain containing 2 is highly expressed in adenocarcinoma mixed subtype with bronchioloalveolar carcinoma component and is associated with better prognosis. *Cancer Sci*. 2007;98:50-57.