

1 肺癌の組織分類

癌の組織分類は、WHO 分類が広く使われており、日本国内での「癌取扱い規約」も、概ねそれに準拠して決められている。肺癌についても同様で、「肺癌取扱い規約」¹⁾は、1999年に公刊されたWHO分類である“Histological Typing of Lung and Pleural Tumours”²⁾に基づいている。その後、各組織型の解説や遺伝子変化に関する記載も入れた“Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart”³⁾が2004年に出版されているが、本質的な変化はない。この分類では、浸潤癌と非浸潤癌との区別が明瞭でなく、腺癌の亜型である bronchioloalveolar carcinoma (BAC) が、非浸潤癌と定義されているにもかかわらず、浸潤を含むものについても広く使われていること、亜型に分類しようとする90%以上がmixed subtypeになってしまうことなど、改訂の必要性が指摘されてきた。

肺癌のWHO分類はこれまで、国際肺癌学会 (International Association for Study of Lung Cancer, IASLC) の病理委員会が提出したものがそのまま採用されてきた。現在、同委員会では現行の分類の改定作業が進行中であり、肺癌の改訂版は2014年を目標に刊行されることになっている。その第1弾として腺癌分類の proposal が出された。それが、本稿で扱う IASLC/ATS/ERS 分類である (表1)⁴⁾。

2 新分類の特徴

この分類の最も大きな特徴は、非浸潤癌と浸潤癌の明確化であり、腺癌全体を preinvasive lesion (前浸潤病変), minimally-invasive adenocarcinoma (微小浸潤腺癌), および invasive adenocarcinoma (浸潤腺癌) の3つに分けたこと、bronchioloalveolar carcinoma (BAC) という名称を廃止して、adenocarcinoma in situ (AIS) を導入したことであろう。現行のWHO分類でも、nonmucinous BACは浸潤のないものと定義されているのであるが、腺上皮病変全体が preinvasive lesion と adenocarcinoma に二分された上で、BACはadenocarcinomaの中に入っているため、非浸潤癌であることが徹底せず、「BACの予後は良く、5生率は80%以上である」などという記載がよくみられた。BAC (新分類ではAIS) は非浸潤癌であるから、予後は100%であるはずである。

なお、浸潤癌と非浸潤癌を明確にするには、浸潤の定義が必要である。これについては、別項(「14. 現在の組織分類にはどのような問題点がありますか?」)で説明する。

a) 前浸潤病変と微小浸潤腺癌

前浸潤病変には、atypical adenomatous hyperplasia (AAH, 異型腺腫様過形成) と AIS が含まれる。AAHとAISの鑑別は、広くコンセンサスがあるわけではないが、我々は、増殖している細胞と細胞との間に隙間があり、細胞の重積がほとんどない場合をAAH、細胞が密に増殖しており、時折、細胞の重積がみられるようになるとAISとしている。通常のAAHは5mm以下であるが、大きさは定義に

表 1 切除例に対する腺癌の新分類（IASLC/ATS/ERS 分類）

Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Minimally-invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with >5 mm invasion)
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variants of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
Colloid
Fetal (low and high grade)
Enteric

[略語] BAC: bronchioalveolar carcinoma, IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer, ATS: American Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society.

入っておらず、また AAH でもやや異型の強い核が出現することもあるので、注意が必要である。また、AIS では肺胞が線維性に肥厚していることが多い。がん研では、肺胞腔の径よりも肺胞壁のほうが増厚した場合を、硬化型 AIS としている（以前の sclerosing BAC）が、詳細は次項（「2. 新分類で細気管支肺胞上皮癌および肺炎様の腺癌は、どのように分類されますか？」）を参照されたい。

微小浸潤腺癌は、大きさが 3 cm 以下、浸潤部分が 5 mm 以下の腺癌である。この概念の確立には、多くの日本人の業績が貢献している。浸潤部分（ないし画像で芯の部分）が 5 mm 以下の小型の腺癌の 5 生率が 100%であることを示した論文が、日本からいくつも出され、この微小浸潤腺癌という概念に繋がった。この概念の主旨であるが、全体はほぼ AIS である小型の腫瘍について、浸潤部分が小さいものをこの概念で扱い、部分切除などを考慮するということである。そこで、例えば、大きさが 6 mm であるが、5 mm の充実性の部分をもつような腫瘍は、一見、定義には当てはまるようであるが、安易に微小浸潤腺癌と診断してはならない。小さなうちから充実性になるということは、悪性度が高いことを示唆しているからである。全体がほぼ lepidic な増殖を示し、5 mm 以下の浸潤であれば 5 生率が 100%である、という点が重要である。

b) 浸潤腺癌とその亜型

浸潤腺癌は、5 mm 以上の明らかな浸潤を有する腺癌で、以下のように優勢像による亜型に分けることになった。

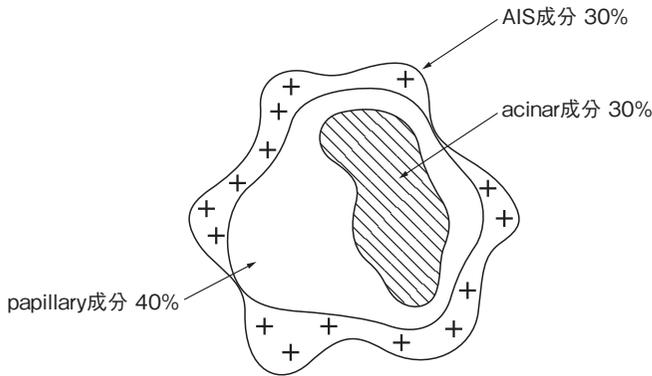


図1 優勢像による腺癌の亜型

AIS が 30%, papillary が 40%, acinar が 30% の腫瘍は、現行の WHO 分類では adenocarcinoma, mixed subtype と診断されていたが、predominance 分類では、papillary-predominant adenocarcinoma という診断となる。

- (i) lepidic predominant
- (ii) acinar predominant
- (iii) papillary predominant
- (iv) micropapillary predominant
- (v) solid predominant with mucin production

Lepidic predominant は、AIS 成分が最も広い面積を示すもので、以前は、この型の癌を BAC とよんでいる論者も少なくなかった。予後に関しては、当然、良好であると期待されるが、合併している成分が、例えば solid 成分の場合には、予後良好とは限らないので、優勢でない成分について記載することが望まれる。

Micropapillary predominant は、新しく導入された亜型であるが、micropapillary pattern は少量でも予後が悪い、というのが特徴なので注意が必要である。また、優勢像としてのこの亜型の頻度は、かなり低いものになるであろう。詳細は、「組織分類の問題点」を参照頂きたい。

Solid predominant with mucin production は、従来の solid adenocarcinoma with mucin production を念頭においてのものであるが、複数の成分がある場合には、solid 部分に mucin production はなくてもよい。すなわち、大細胞癌のような充実性の部分だけでもよい。他の優勢でない成分の所見から、その腫瘍が腺癌であることが担保されるからである。他の成分がない場合は、充実性部分に粘液産生細胞が 2HPF あたり 5 個以上あることが必要ということになっている。

亜型は、半分に満たなくても、最も優勢な像を採用することになっている (図1)。

c) Variant (特殊型)

Variant (特殊型) もいくつか改訂がなされた。

これまでの mucinous BAC は invasive mucinous adenocarcinoma として variant に入った。これまで mucinous BAC とされてきたものの殆どすべては浸潤癌であり、真の非浸潤癌である mucinous BAC は非常にまれである。Colloid adenocarcinoma と fetal adenocarcinoma は従前通りである。これまでは well-differentiated fetal adenocarcinoma という名称が使われることもあったが、低分化のものも稀にはあることから、well-differentiated という修飾語が外された。また、現行の WHO 分類にある clear cell adenocarcinoma, signet-ring adenocarcinoma は、variant から外し、細胞の特徴として記載されることになった。きわめて稀な mucinous cystadenocarcinoma は、colloid adenocarcinoma に含まれることとなった。因みに筆者は、mucinous cystadenocarcinoma という診断をしたことがない。Signet-ring adenocarcinoma は、低分化腺癌なのに TTF-1 陽性であり、非喫煙者にも発生するという、特徴のあ

る腫瘍である。ALK 融合遺伝子肺癌でもしばしばみられるので、特殊型から外れても、細胞の特徴として注意を払うべきである（ALK 肺癌については、別稿を参照⁵⁾）。新たに導入された enteric adenocarcinoma は、かなり稀なものであるが、肉眼像や HE での組織像が、まるで大腸癌肺転移のように見えるもので、臨床的に重要である⁶⁾。

おわりに

WHO 分類の改定は、腺癌以外でも IASLC の病理委員会を中心に進行中である（2013 年 10 月時点）。改訂作業の会合では、日本人の論文がしばしば話題となる。日本からの寄与が大きいのが、今回の改訂作業の特徴である。

癌の分類は、治療に直結するので予後などをよく反映すべきであることは論をまたないが、さらに、治療感受性や原因を示唆するという点も重要であろう⁵⁾。特に肺癌は、組織型-遺伝子型-原因がよく関連していることが特徴のひとつといえる。これからの WHO 分類は、分子生物学的、ゲノム学的な観点から、遺伝子変化や細胞制御の特徴（miRNA 発現など）をも視野に入れたものへと変わっていくことであろう。

なお、IASLC/ATS/ERS 腺癌分類については、「病理と臨床」誌が特集を組んでいるので、参考にされたい⁷⁾。

■文献

- 1) 日本肺癌学会，編．臨床・病理 肺癌取扱い規約 第7版．東京：金原出版；2010.
- 2) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. Berlin: Springer; 1999.
- 3) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- 4) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011; 6: 244-85.
- 5) 石川雄一．ALK 肺癌の臨床病理学的特徴—形態からわかるその疫学的背景．呼吸器内科．2010；18：362-7.
- 6) Inamura K, Satoh Y, Okumura S, et al. Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: histologic and immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. Am J Surg Pathol. 2005; 29: 660-5.
- 7) 中谷行雄，野口雅之．肺腺癌の診断と治療—新しい分類と臨床治療の変化．病理と臨床．2012；30(5)：484-534.

〈石川雄一 元井紀子 野口雅之〉

新分類で細気管支肺胞上皮癌および肺炎様の腺癌は、どのように分類されますか？

新しいIASLC/ATS/ERS腺癌分類（この解説は前項参照）では、これまで使われてきた細気管支肺胞上皮癌 bronchioloalveolar carcinoma (BAC)¹⁾という名称が廃止され、adenocarcinoma in situ (AIS)に変更となった。AISとは、癌細胞が肺胞を裏打ちするように増殖する非浸潤性の腺癌で、このような増殖の仕方を lepidic な増殖とよんでいる。Lepidic とは鱗状という意味で、鱗のように1層に付着していることからこの語が選ばれたのであろう。「1層」という点が重要であり、鱗のように薄い、という意味ではない。この癌は肺に特徴的な癌で、粘液型と非粘液型（およびその混合型）に分けられる。AISは名前の通り、in situ であるから転移がないことはもちろん、脈管侵襲、胸膜・小葉間・気管支周囲などへの間質浸潤、および腫瘍内部での線維芽細胞の増生を伴う明瞭な癒痕形成（≡浸潤）などが無いのが条件となる。

粘液型 AIS は、goblet（杯）細胞ないし円柱細胞からなり、Ⅱ型肺胞上皮のマーカーである TTF-1 は通常は陰性で、粘液が肺胞内を充填するように産生され、粘液結節（粘液プール）を形成している。粘液結節の形成は必須ではなく、細胞質に粘液を認めればよい。粘液結節内を房状の腫瘍細胞塊が一点で肺胞に付着しつつ散在することもある。腫瘍の大きさは、通常、粘液結節の大きさとする。一つの肺に多発性に粘液結節が形成されることもあり、経気道性の転移であると考えられている。これまでは、肺炎様に広がった腺癌を粘液型 BAC とよんでいたが、そのような癌は殆どすべてが浸潤癌であるから、新分類の用語法で「粘液型 AIS」とよぶわけにはいかない。そこで、従来の粘液型 BAC は、invasive mucinous adenocarcinoma として variant に入れることになった。この名称は、一般的な浸潤性粘液癌のような名称であるため、これまでの粘液型 BAC の言い換えであることがわかりにくいので、注意が必要である。Lepidic growth のあまり目立たない通常の浸潤性粘液癌は、たとえば、invasive adenocarcinoma, papillary-predominant, mucinous などのように記載することになる。粘液型 AIS は、AIS 全体の 1/10 程度と推定され、かなり稀な癌であって、細胞の遺伝子学的性質、疫学的背景などは今後の解明が待たれる。

非粘液型 AIS は、通常は hobnail（鋸釘）型ないし Clara 型細胞からなり、肺胞壁は線維性にやや肥厚している。非粘液型 AIS では TTF-1 は陽性で、Ⅱ型肺胞上皮細胞の性質を有していることが推察される。全 AIS の約 90% が非粘液型 AIS である。粘液型 AIS と非粘液型 AIS は、同じ AIS というカテゴリーに入っているが、細胞の形態、TTF-1 の発現などの点からみて、異なる種類の癌であると考えるのがよいであろう。これは、AIS に粘液型と非粘液型の混合型が非常にまれであることの説明にもなる。

非粘液型 AIS では、肺胞の線維性肥厚がかなり進行することがあり、硬化型 AIS (AIS sclerosing type) とよばれる²⁾。間質にリンパ濾胞が形成されることも少なくない。がん研病理では、肺胞腔よりも間質の方が厚くなった場合を硬化型 AIS としている。CT 上では、癒痕を伴う進行癌に似た所見と