

## 新組織分類について変更点を教えてください

肺癌の分類は、WHO 2015 年版、2017 年 1 月発行の肺癌取扱い規約で大きく変わり、肺癌の 4 大組織型が「腺癌、扁平上皮癌、神経内分泌腫瘍、大細胞癌」となった。日本の取扱い規約では日本人病理学者による解説が付いた。大きな変更点は、以下のようにまとめられる。

- (1) 浸潤度による腺癌の分類: 腺癌分類に浸潤の概念を入れて、上皮内腺癌、微少浸潤腺癌、浸潤腺癌に分けた。さらに、浸潤癌の亜型を、置換型、乳頭型、腺房型、微小乳頭型、充実型に分けた。
- (2) 全体径とともに浸潤径を記載することとなった。
- (3) 腺癌の特殊型の変更: 腸型腺癌が新たに入り、従来の粘液型細気管支肺胞上皮癌は、浸潤性粘液腺癌という名称となり、浸潤腺癌の特殊型となった。
- (4) 免疫染色の導入による腺癌・扁平上皮癌の定義の変更: 大細胞癌に免疫染色を導入して、TTF-1 ないし napsin A 陽性のものを充実型腺癌に、p40 ないし CK5/6 陽性のものを非角化型扁平上皮癌とした。
- (5) 4 大組織型のひとつとしての神経内分泌腫瘍をもうけた: これまで小細胞癌は、4 大組織型のひとつであったが、新分類では、定型カルチノイド、異型カルチノイド、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌をひとつにまとめて神経内分泌腫瘍とした。小細胞癌は神経内分泌性腫瘍の亜型となった。
- (6) 生検での診断法を記載: これまでの分類・規約は、すべて手術材料か剖検材料に対する診断名であった。新分類では、生検での診断法を記載した。

### 1 浸潤度による腺癌の分類

上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ: AIS) は、肺胞の破壊がなく、腫瘍細胞がほぼ 1 層で肺胞構造を裏打ちしているものである。また、肺胞が虚脱していても、肺胞の弾性線維の構造がほぼ保たれている場合も、AIS に入れる。このような腫瘍は野口分類では type B とよばれており、硬化型 (sclerosing) AIS という診断名が用いられる場合もある。硬化型 AIS は、CT では充実性に見える。

肺胞を裏打ちする増殖形態は lepidic パターンとよばれる。Lepidic パターン以外の増殖パターンの場合を、浸潤成分とする。浸潤径 (浸潤成分の最大径) が 5 mm 以内の場合は、微少浸潤腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma: MIA) とする。図 1 のように、瘢痕部分、肺胞が破壊されている部分、肺胞内に腫瘍細胞が充満している部分を、浸潤部分とする。矢じりの部分は、一見、浸潤部分のように見えるが、弾性線維染色をすると肺胞構造が保たれており、肺胞内にある細胞は炎症細胞・粗な線維芽細胞であり、硬化型 AIS の成分であることがわかる。

浸潤癌の亜型は、各成分の面積を % で記載することが推奨されている。置換型の浸潤癌は、AIS の成分が優勢なものである。置換型: 乳頭型: 充実型: 微小乳頭型 = 40% : 20% : 20% : 20% の場合は、置換型腺癌となるが、悪性度の高い成分である充実成分と微小乳頭成分が各々 20% あることを、所見

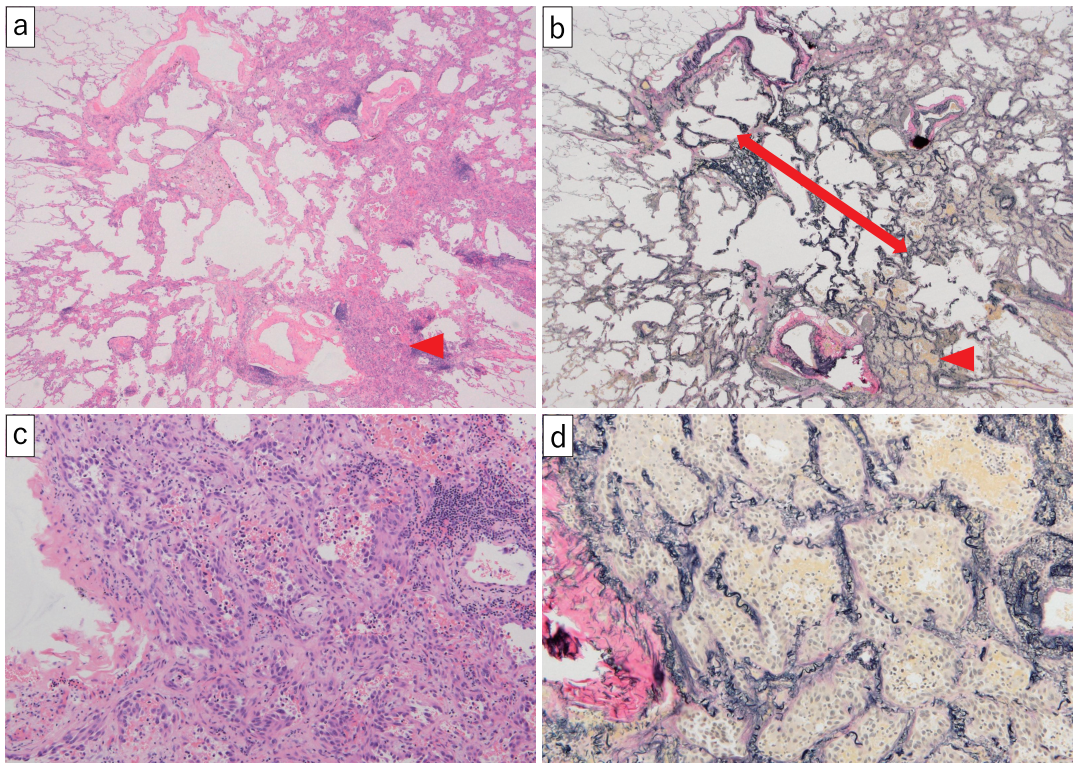


図1 微少浸潤腺癌の例

- a, b: 中心部分に肺胞の破壊、癒痕（弾性線維の凝集）が見られ、矢印の範囲は浸潤部分とみなした（浸潤径3mm）。矢じりの部分（◄）は、一見、肺胞が虚脱しているように見えるが、c, dに示すように、非浸潤性部分と考えられる。
- c, d: a, bの矢じりの部分の拡大図。弾性線維染色（d）で見ると、肺胞構造は保たれ、硬化型AISの像を示す。

に記載するべきである。

## 2 浸潤腺癌の特殊型

浸潤性腺癌の特殊型として、浸潤性粘液性腺癌（次項参照）、コロイド腺癌、胎児型腺癌、腸型腺癌があげられる。コロイド腺癌は、多量の粘液の貯留により、既存の肺胞構造が破壊されているものをいう。この場合の腫瘍径は、粘液結節の範囲とする。胎児型腺癌は、淡明な細胞質をもつ細胞が、核下空胞を形成しつつ、腺管ないし胞巣を作って増殖するものをさす。免疫染色が診断の助けになるが、定義自体はHE像による。腸型腺癌は、HE像で大腸癌のような組織像を示す腺管が増殖する原発性肺癌である。大腸癌肺転移との鑑別が、臨床的に重要であり、免疫染色も援用して診断する。

これまで特殊型とされていた印環細胞腺癌と淡明細胞腺癌は、純粋型がほとんどなく、大部分は他の組織像を合併しているので、細胞所見として記載することになった。例えば、invasive cancer, solid adenocarcinoma with signet ring cell featuresのような診断名とする。

## 3 免疫染色の導入による腺癌・扁平上皮癌の定義の変更

従来は大細胞癌と診断されていた腫瘍において、TTF-1 ないし napsin A が陽性となれば充実型腺癌

と、p40 や CK5/6 が陽性となれば非角化型扁平上皮癌と診断することになった。ただし、大細胞神経内分泌癌は除く。筆者は、原則的に p40 と CK5/6 の両方が陽性となったときに扁平上皮癌と診断している。TTF-1 は腺癌のマーカーではあるが、小細胞癌でも高率に陽性となるので、注意が必要である。

腺癌と扁平上皮癌の定義が少し変更になったことから、腺扁平上皮癌の診断も、やや変わった。腺扁平上皮癌はそれぞれの成分が 10% 以上ある場合に診断される。例えば、これまでは腺管腺癌成分 5%、扁平上皮癌（角化あり）成分 7%、充実成分 88% の場合、腺扁平上皮癌とは診断されなかったが、免疫染色により、充実成分中に Napsin A（+）かつ TTF-1（+）成分が 5% あり、p40（+）かつ CK5/6（+）成分が 3% あれば、それぞれ合計で 10% となるので、腺扁平上皮癌と診断される。

## 4 大組織型のひとつとしての神経内分泌腫瘍

カルチノイド（定型、異型）と神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma: NEC、小細胞癌と大細胞神経内分泌癌をまとめてよぶ名称）が、ひとつの entity にまとめられ、神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor: NET）となった。しかし、カルチノイドと NEC とは、性質が大きく異なっているので、注意が必要である。発生年齢、性別、喫煙との相関、治療感受性、予後といった臨床的・疫学的性質から、遺伝子変異の差まで、大きな違いがある。肺では、両者の中間的なものは非常に稀である。それゆえ、生検などで組織像がはっきりしないが、神経内分泌腫瘍が疑われる場合、Ki-67 を染めて増殖能を調べるのが勧められる。

肺では、NET の中に NEC が含まれているが、脾臓では、NET というと、これまでカルチノイドとよばれていた低悪性度のものを指し（NET G1, G2）、NEC は含まれないので注意が必要である。また肺では、カルチノイドと NEC の中間的な腫瘍は非常に稀であるが、脾臓では決して稀ではない。

## 5 生検、細胞診での診断法

浸潤癌の場合、優勢像や量の % 規定が定義に含まれているので、生検では最終診断できない。すなわち、浸潤性腺癌の亜型、大細胞癌、腺扁平上皮癌などは生検では診断できない。生検で明らかに乳頭状構造が確認できる場合は、adenocarcinoma of the lung, biopsy と診断できるが、充実性の非小細胞癌で、免疫染色で TTF-1（+）であった場合には、non-small cell carcinoma, favor adenocarcinoma のように診断する。非角化型扁平上皮癌の場合も、同様である。

肺癌では、手術不能例も多いので、生検での診断法は重要である。

〈石川雄一 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？

新分類では、これまで使われてきた細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma: BAC) という名称が廃止され、上皮内腺癌 (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 (置換性の) 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。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) などがいないのが条件となる。従来は、少しくらい浸潤部分 (癒痕部分) があっても、大部分が lepidic であれば BAC と診断される場合もあった。しかし新分類では、厳密に浸潤のないものを AIS とよぶことになっている。

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。

粘液型 AIS は、goblet (杯) 細胞ないし円柱細胞からなり、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 (図1)。腫瘍の大きさは、通常、腫瘍細胞の広がり範囲ではなく、粘液結節の大きさとする。1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、そのような癌はほとんどすべてが実際には浸潤癌であることが判明したので、新分類の用語法での「粘液型 AIS」にはならない。そこで、従来の粘液型 BAC は、浸潤性粘液性腺癌 (invasive mucinous adenocarcinoma) として浸潤性腺癌の特殊型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、

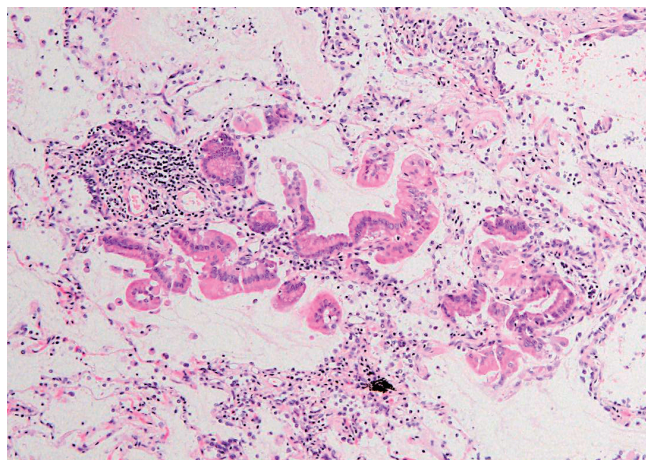


図1 粘液型 AIS の組織像

粘液結節 (粘液プール) の中で in situ で腫瘍細胞が広がる。



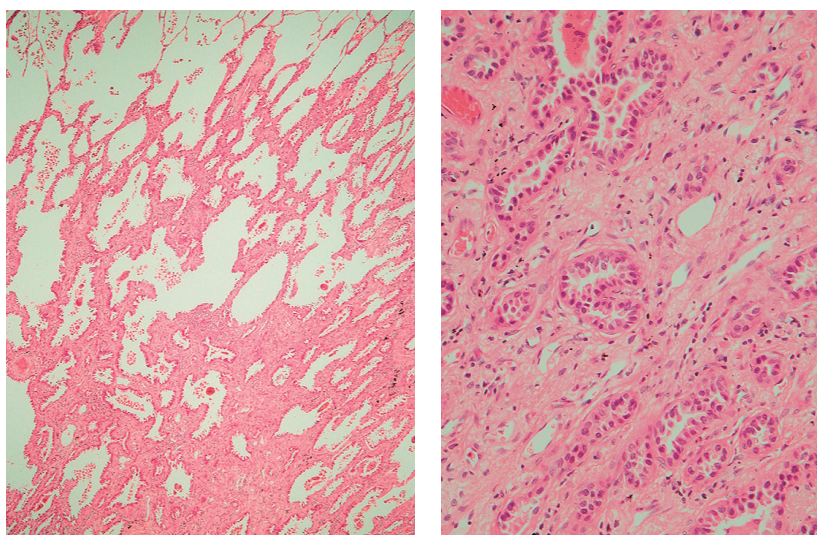


図2 硬化型 AIS の組織像

周辺部は通常の AIS であるが、中心部では肺胞内に粗な結合組織が増殖し、肺胞が虚脱している。しかし、EVG で見ると肺胞の構造は破壊されておらず、いまだ AIS と考えられる。

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。浸潤のない、真の粘液型 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<sup>1)</sup>。粘液性 AIS や浸潤性粘液性腺癌では、Ⅱ型肺胞上皮のマーカーである TTF-1 は通常は陰性である。

非粘液型 AIS は、通常は hobnail（鋌釘）型ないし Clara 型（club 型）細胞からなり、肺胞壁は軽度の線維性肥厚を示す。非粘液型 AIS では TTF-1 は陽性であり、Ⅱ型肺胞上皮細胞の性質を有しているといえる。全 AIS の約 90% が非粘液型 AIS である<sup>1)</sup>。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稀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（図 2）<sup>2)</sup>。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 上では充実性となり、瘢痕を伴う進行癌に似た所見となるので、この型は臨床的にも重要である。また、浸潤がないので、取り切れれば再発はなく 5 生率は 100% であり、病理学的にも浸潤癌との区別は重要である。組織学的に、肺胞が虚脱して疎な線維性組織で埋められている場合もある。弾性線維染色を施行すると、浸潤癌では肺胞を構成する弾性線維の破壊と凝集が見られたり、やや厚い膠原線維が増生しているのに対し、硬化型 AIS では肺胞が疎な線維でうめられていても、基本的肺胞構築は保たれており、膠原線維増生は目立たない。硬化型 AIS は、Noguchi 分類の type B とほぼ同じであると考えられる<sup>3)</sup>。