

主論文の要旨

Pulmonary adenosquamous carcinoma with mucoepidermoid carcinoma-like component with characteristic p63 staining pattern: Either a novel subtype originating from bronchial epithelium or variant mucoepidermoid carcinoma

特徴的 p63 染色パターンを示し粘表皮癌様成分を伴う肺腺扁平上皮癌：
気管支上皮発生の新亜型または粘表皮癌の異型

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態外科学講座 呼吸器外科学分野

(指導：横井 香平 教授)

山谷 千尋

【緒言】

我々は以前、原発性肺腺扁平上皮癌（ADSQ）切除例の病理標本に対し thyroid transcription factor-1（TTF-1）と p63 の免疫染色を施行し、その染色結果の組み合わせから ADSQ を 4 群に分類することを提案した。その際、TTF-1(-)かつ p63(+)を示す群の中にのみ形態学的に粘表皮癌（MEC）と類似し、腫瘍の一部が正常気管支上皮に類似した p63 染色パターンを呈する特異的な症例を見出した。本研究は、それら特異的な ADSQ 症例の臨床病理学的特徴を明らかにするとともに、形態学的に類似する MEC との鑑別を試みた。

【方法】

WHO の病理診断基準に基づき病理形態学的に診断された ADSQ 切除例の病理標本に対し TTF-1 と p63 の免疫染色を施行し、その染色結果から 4 群に分類した。全例の病理形態像を再評価し、粘液含有性嚢胞を伴う充実性腫瘍蜂巣として特徴付けられる MEC 様の組織所見（Fig. 1a）と、正常気管支上皮において上皮基底細胞のみが 1 列に p63(+)となる basilar staining pattern に類似し、腫瘍蜂巣の周辺部のみが p63(+)の腫瘍細胞で囲まれる特徴的な染色所見（Fig. 1b）の有無を検討した。それらの特徴的所見を呈する症例を unique ADSQ、認めない症例を other ADSQ と分類し臨床病理学的に比較検討した。さらに、MEC 様の所見を呈する unique ADSQ と真の MEC を鑑別する目的で、MEC に特異的な染色体転座 t(11;19)(q21;p13)の結果による mammalian mastermind-like 2（MAML2）の遺伝子再配列の有無を FISH 法にて解析した。

【結果】

WHO 診断基準に基づき病理診断された ADSQ 切除 30 例を集積し、MEC 様の形態像を呈する組織を全体的または部分的に含有する unique ADSQ を 8 例抽出した（Table 1）。この 8 例は全例が TTF-1(-)、p63(+)となる免疫染色パターンを呈し、正常気管支上皮に類似する特徴的 p63 染色パターンを全体的または部分的に含有していた。特に MEC 様組織の含有率が高い 3 例（Table 1. case 1～3）においては腫瘍が気管支へ直接浸潤している所見（Fig 2a）も認められた。

これら unique ADSQ と other ADSQ の臨床病理学的因子を統計学的に比較検討すると（Table 2）、年齢、性別、喫煙歴、腫瘍局在、腫瘍径、病理病期などに明らかな有意差は認めなかったが、血清 carcinoembryonic antigen (CEA)値が正常域(5.0ng/ml >)を超えて上昇する症例を unique ADSQ 群に統計学的有意に多く認めた(p=0.049)。さらに 2 群の生存解析を Kaplan-Meier 法を用い log-rank 検定にて比較した。観察期間は短いものの有意差は認めなかった（観察期間中央値：24 ヶ月）。

これら unique ADSQ 8 例と MEC との鑑別を目的とした MAML2 遺伝子再配列の FISH 法による解析では、全例で再配列を認めず ADSQ から MEC への診断変更を要する症例はなかった(Fig. 4)。

【考察】

unique ADSQ 8 例 (26.7%) における特徴的 MEC 様腫瘍組織の含有率は 5~90% と様々であった (Table 1)。Table 2 に示すごとく臨床的には血清 CEA 値が unique ADSQ 群で上昇例を多く認める以外は、残りの other ADSQ と相違を認めなかった。さらに、これら 8 例は末梢肺発生を主体とした腫瘍を有し、高齢の喫煙歴を有する男性が多く、症例数も少なく観察期間が短いながらも 2 年生存率が 70% と予後は比較的不良であり、これらも典型的な ADSQ の臨床像と同様であった。形態学的に類似性を示す肺 MEC は、一般的に半数以上が 30 歳以下と若年者有意に発症し性別や喫煙習慣に関連が乏しく、中枢気道発生で比較的予後良好な肺癌として特徴付けられることから、unique ADSQ 症例の臨床像とは明らかに異なっていた。

分子生物学的進歩により、唾液腺の MEC においては MAML2 遺伝子再配列の存在が 38~81% に認められると報告されており、特異的遺伝子変異として予後との関連性や分子標的治療が検討されている。Achcar らによると、肺 MEC においても 77% の症例が FISH 法にて MAML2 遺伝子の再配列を認めたが、肺扁平上皮癌や肺腺癌および ADSQ においては一例も認められなかったと報告している。今回の unique ADSQ は 8 例全例において FISH 法で MAML2 遺伝子の再配列を認めず、MEC への診断変更を要する症例はなく、むしろ ADSQ の診断を確認する結果となった。

この unique ADSQ は TTF-1 と p63 免疫染色結果に基づく分類では全例が TTF-1(-)、p63(+) という共通した染色パターン群に属していた。TTF-1 は肺胞上皮の制御因子であるのみならず、発癌においては終末呼吸ユニット由来の肺癌マーカーであることから、unique ADSQ は末梢肺ではなく中枢発生型の肺癌の可能性をも示唆している。このことは unique ADSQ 全例の CT 画像で、末梢肺胞上皮発生の肺腺癌に特徴的な ground glass opacity (GGO) の所見を認めない事、また病理像においてもそれら GGO を反映するとされる腺癌に特異的な lepidic growth pattern を呈する病理像を含有していなかったことから裏付けられる。一方、p63 は主に扁平上皮癌の診断に用いられる代表的マーカーではあるが特異度は低く、通常では p63 染色が ADSQ を含めて扁平上皮細胞の細胞核にびまん性に染色される。これら unique ADSQ では基底側の細胞が 1 列のみ染まる特徴的な basilar staining pattern を呈していた。肺 MEC においても p63(+) となる腫瘍細胞を含むことは以前から知られているが、このような basilar staining pattern など染色の特徴に関しては報告を認めない。p63 は扁平上皮癌のみならず皮膚、食道などの層状構造を呈する上皮細胞や増殖機能の高い上皮組織の幹細胞などにも染色される。気管支上皮における基底細胞は細胞の分化と増殖に対し多能性を有し、粘液産生細胞や繊毛細胞を誘導する一方、層状の扁平上皮にも分化し得る。実際、正常の気管支上皮においては p63 がこれら基底細胞にのみ 1 列に basilar staining pattern で染色される。そのため unique ADSQ は粘液産生細胞や扁平上皮細胞など様々な形態への分化能を有した気管支上皮基底細胞を起源とする腫瘍と考える事ができる。実際、症例 1~3 において p63(+) の腫瘍細胞が気管支および細気管支において正常の基底細胞と連続性を示し、浸潤または腫瘍が正常基底細胞から

発生した状態そのものを示している可能性が示唆される。

【結論】

ADSQ 切除 30 例の内、MEC 様の形態像を示し正常気管支上皮に類似する特徴的な p63 染色パターンを呈する症例を 8 例に認めた。それら症例の臨床像は従来の ADSQ と同様で、肺 MEC の一般的な臨床像とは明らかに異なっていた。病理像からは、腫瘍の進行とともに基底側の腫瘍細胞が腺癌と扁平上皮癌の両成分へ分化している可能性があり、この unique ADSQ が多分化能を有する気管支上皮の基底細胞を起源としている可能性が示唆された。これら unique ADSQ は、気管支上皮を発生起源とする新亜型として ADSQ を細分類できる可能性が示唆された。