

# 全身性強皮症に合併した重複肺癌に対する胸腔鏡下肺葉切除術の1例

Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) Lobectomy for a Double Lung Cancer in a Patient With Systemic Sclerosis

狭間研至<sup>1</sup>・明石章則<sup>1</sup>・前畠慶人<sup>1</sup>・松田良信<sup>2</sup>・山下博美<sup>2</sup>

**要旨:** 症例は71歳男性。肺線維症の経過観察中、腺癌が発見された。術前検査にて抗 Scl-70 抗体が陽性であり、全身性強皮症が疑われた。術前呼吸機能検査で、VC 1,430 ml (44.0%), FEV<sub>1.0</sub> 1,420 ml (100.0%) と拘束性換気障害を呈していた。臨床病期は T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage IA で、低肺機能症例であったため、胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行し、術後経過は良好であった。病理組織検査では、S<sup>8</sup> の原発巣と、S<sup>8</sup> のプラ壁から発生した扁平上皮癌が認められた。病理学的検索および遺伝子診断より、本症例を重複癌と診断した。特異性肺線維症は肺癌の危険因子であるが、膠原病に合併した二次性の線維化肺にも肺癌は発生しやすいとされている。このような症例の手術に際しては、低肺機能のため術式の選択に苦慮する事が多い。根治性および低侵襲性の両立のため、胸腔鏡下肺葉切除術の適応を積極的に検討すべきであると考えられた。

[肺癌 41(4) 323~327, 2001, JJLC 41: 323~327, 2001]

**Key words:** Lung cancer, Systemic sclerosis, Anti Scl-70 antibody, Video-assisted thoracic surgery

## はじめに

特異性肺線維症は肺癌を高率に合併すると報告されている<sup>1)</sup>が、膠原病に伴い線維化を来した肺、いわゆる膠原病肺にも肺癌が発生しやすいとされる<sup>2)</sup>。今回、全身性強皮症に特異的な、抗 Scl-70 抗体陽性の肺線維症に合併した重複肺癌に対し、胸腔鏡下肺葉切除術を施行した一例を経験したので報告する。

## 症 例

患者: 71歳, 男性。

主 訴: 左下肺野異常陰影

現病歴: 平成7年より呼吸困難が出現し、近医にて肺線維症と診断されるも、ステロイド治療などなく、抗コリン薬吸入剤のみで経過観察されていた。平成12年の胸部レントゲン写真にて左下肺野異常陰影を指摘され、当院に紹介された。気管支鏡下生検では診断が得られなかったが、気管支洗浄液細胞診より腺癌の診断を得た。手術目的に当科へ紹介された。

喫煙歴: 50本/日, 40年間。10年前より禁煙している。

入院時現症: 身長165cm, 体重57kg。1年で5kgの体重減少を認めた Hugh-Jones 分類II度, Performance status 1。頸部リンパ節を触知せず。聴診上、両側下肺野を中心に、ベルクローラ音を聴取した。四肢末梢に異常所見なく、Raynaud 症状も認められなかった。

胸部 X 線所見: 横隔膜の平低化, 両側肺野下肺野優位に網状影が認められた。左下葉には5cm大の辺縁不正な腫瘤状陰影が認められた (Fig. 1A)。

胸部 CT 所見: 腫瘍は S<sup>8</sup> に存在し、4×3cm大。肺野条件では、両上肺野に気腫性変化を認めた。また、胸膜面は凹凸を示し、両下肺野を中心に、比較的壁の厚い小嚢胞の集合が認められ、画像所見からは肺線維症と診断された (Fig. 1B)。

入院時検査所見: 末梢血液検査では異常所見なし。血液生化学検査では、栄養状態、肝・腎機能に異常を認めなかったが、LDH・CRP は軽度高値を示した。腫瘍マーカーでは、SCC 3.6 ng/ml シフラ 4.4 ng/ml と高値を示したが、CEA, NSE は正常範囲であった。免疫検査では抗 Scl-70 抗体は陽性、RA (+) であったが、Jo-1 抗体 (-)。Ig-G, Ig-M は正常範囲であった。KL-6 は 636 と高値を示していた。また、赤沈は1時間値が亢進していた (Table 1)。

呼吸機能検査: Room air 下での動脈血血液ガス分析では、PaO<sub>2</sub> 68.6 mmHg, SaO<sub>2</sub> 94.8% と低酸素血症を認めた。精密肺機能検査では、%VC 44.0% と著明な拘束性障害を呈し、総肺気量も低下していた。また、%Dlco 35.0

1) 宝塚市立病院呼吸器外科

2) 同 呼吸器内科

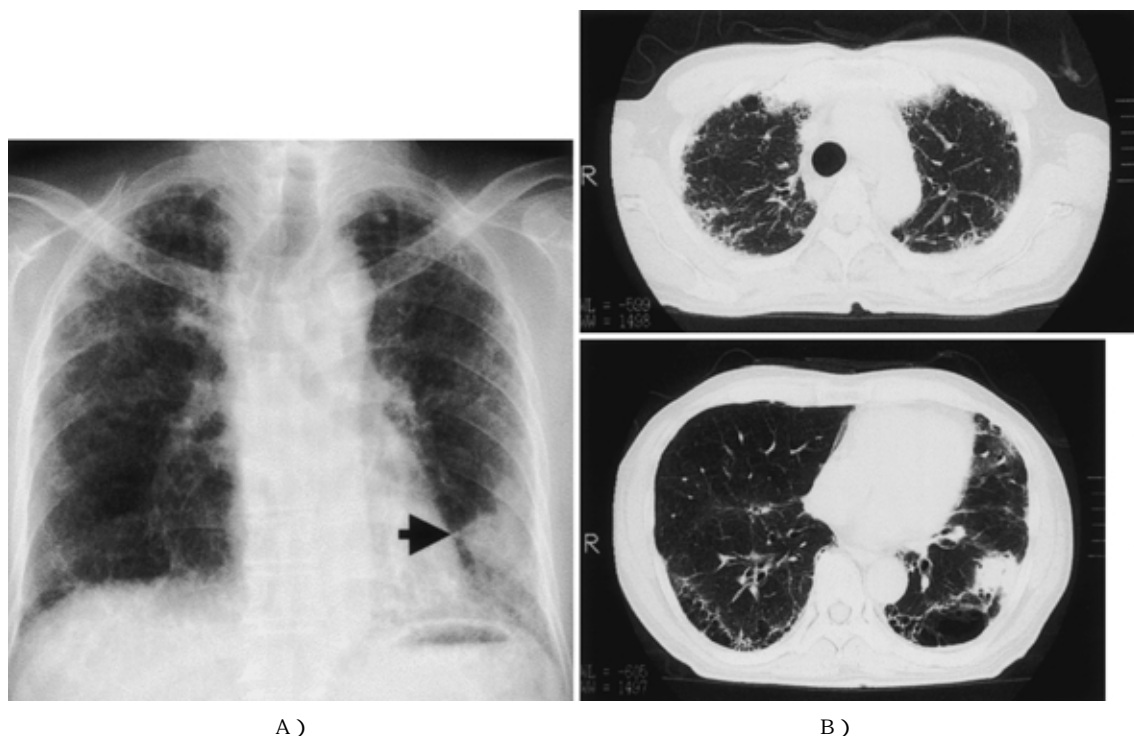
別刷請求先: 狭間研至 大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科学 (第一外科) E1

〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

TEL: 06-6879-3152

FAX: 06-6879-3164

**Fig. 1 .** Chest X-ray showing an irregular shadow 5cm in diameter and fibrous shadows in bi-lateral lower lung areas ( A )  
Chest computed tomography revealed fibrous and emphysematous lesions. The tumor was located in the left S<sup>8</sup> ( B )



**Table 1.** Laboratory data on admission

Hematology: WBC 6560 /mm <sup>3</sup>		RBC 452 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		Hb 14.0 g/dl	
Ht 42.0%		Plt 18.7 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>			
Blood chemistry: T.P 7.9 g/dl		T-Bil 0.6 mg/dl		AST 20 U/l ALT 14 U/l	
LDH 208 U/l		BUN 12.5 mg/dl		Crn 0.8 mg/dl	
Na 140 mEq/l		K 4.4 mEq/l		Cl 103 mEq/l	
Tumor markers:					
CEA 3.3 ng/ml		SCC 3.6 ng/ml		NSE 5.9 ng/ml CYFRA 4.4 ng/ml	
Serology: CRP 1.5 mg/dl		Ig-G 1690 mg/dl		Ig-M 112 mg/dl KL-6 636	
SPD 112		anti Scl-70 Ab( + )		Jo-1 Ab( - ) anti SS-A Ab( - )	
anti SS-B Ab( - )		anti Sm Ab( - )		anti RNP Ab( - ) RA( + )	
ESR: 102 mm/h					

%と拡散障害が認められた ( Table 2 ) .

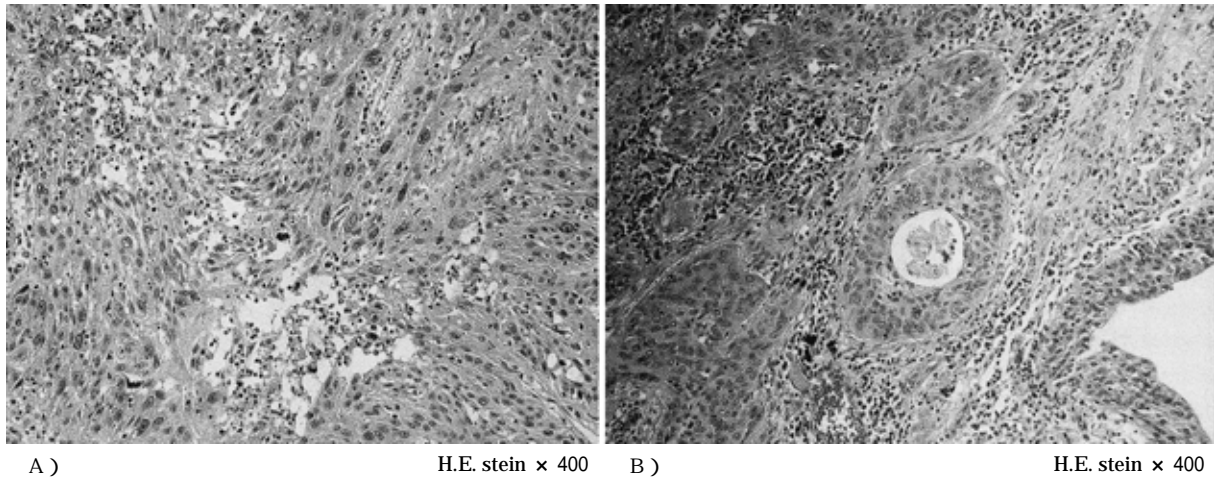
気管支鏡所見：可視範囲では異常を認めなかった．左下葉 S<sup>8</sup> からの経気管支鏡の肺生検では診断は得られなかった．しかし，同部位の肺泡洗浄液細胞診にて低分化型腺癌の診断を得た．

本症例は，全身性强皮症に特異的な抗 Scl-70 抗体が陽性であることから，全身性强皮症の肺病変たる肺線維症に肺癌を合併した可能性が高いと考えられた．膠原病に合併した肺線維症は進行が緩徐であり，生命予後は肺癌により規定されると考え，根治的手術を施行する方針とした．手術は，低肺機能であることを考慮し，胸腔鏡下

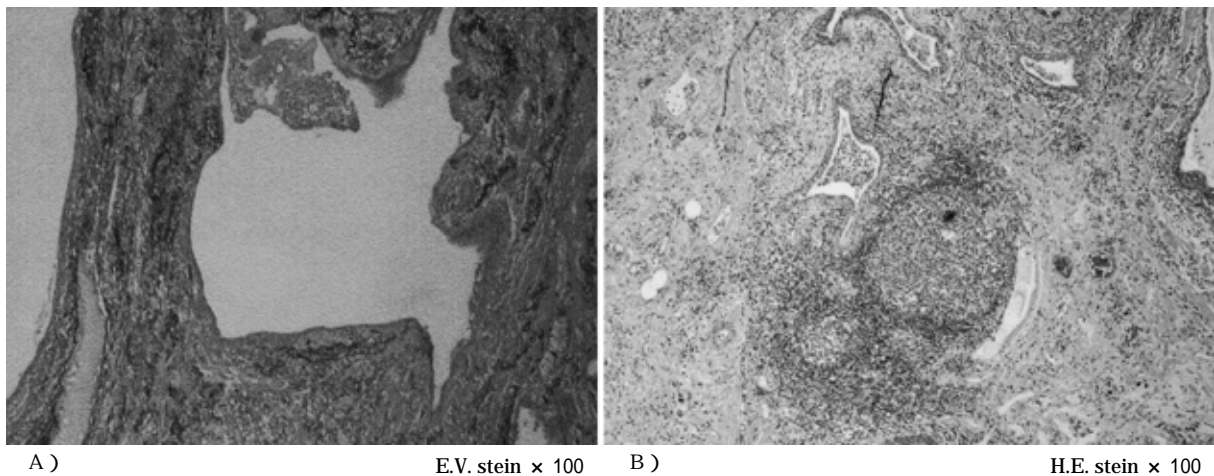
**Table 2.** Respiratory function on admission

pH	7.445	VC	1,430 ml
PaCO <sub>2</sub>	41.5 mmHg	%VC	44.0%
PaO <sub>2</sub>	68.6 mmHg	FEV <sub>1.0</sub>	1420 ml
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28.1 mEq/l	FEV <sub>1.0</sub> %	100.0%
B.E.	4.1 mEq/l	TLC	3440 ml
SaO <sub>2</sub>	94.8%	%TLC	61.3%
		%Dlco	35.0%
		%Dlco/VA	47.1%
Arterial blood gas analysis ( room air )		Pulmonary functioning test:	

**Fig. 2 .** Microscopic findings of the tumor showing poorly differentiated squamous cell carcinoma in S<sup>8</sup> ( A ) Detailed pathological examination revealed moderately or poorly differentiated squamous cell carcinoma in the bulla of S<sup>10</sup>, infiltrating into the lung parenchyma ( B )



**Fig. 3 .** Microscopic findings of the lung showing honeycomb formation, which is particular to UIP ( B ) Fibrosis and follicular lymphocyte patterns were observed, which are compatible with lung fibrosis ( A, B )



左下葉切除術を施行した。

手術所見：全麻下，右側臥位とし右片側換気下に手術を開始した。4カ所のポートを留置し，第5肋間に，約8cmの小開胸創をおき，胸腔鏡下左下葉切除術を施行した。手術時間は4時間20分，出血量は340gであった。術後経過は良好で，術後14日目に退院した。

切除標本：S<sup>8</sup>に，3×2.5×2cmの腫瘍が認められた。また，S<sup>10</sup>には嚢胞が認められたが，明らかな結節状の腫瘍性病変は認められなかった。#12リンパ節は腫脹しており，sT<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> stage IIBと診断した。

病理所見：術前細胞診にて腺癌の診断であったS<sup>8</sup>の腫瘍は，強拡大像にて inter cellular bridge が散在性に認

められ，低分化型扁平上皮癌と診断した(Fig. 2A)。また，肺全体の検索の結果，S<sup>10</sup>の嚢胞壁に中分化から低分化型の扁平上皮癌が認められ，腫瘍は嚢胞壁から肺内へ浸潤していた(Fig. 2B)。病理組織学的検討より，連続性はなく，侵入する気管支もそれぞれ確認できS<sup>8</sup>，S<sup>10</sup>ともに primary tumor と考えられた。

また，小葉間間質を中心として，UIP (Usual Interstitial Pneumonia) に特異的な honeycombing 形成，および線維組織の増生とリンパ濾胞の増生を認め，全身性強皮症に合併した膠原病肺として矛盾しない像と考えられた(Fig. 3A, B)。

嚢胞では胸膜下を中心に bullous emphysema が S<sup>6</sup>，

S<sup>10</sup> に認められた。

また、S<sup>8</sup> および S<sup>10</sup> の腫瘍のサテライトマーカーを用いた LOH (Loss of heterozygosity) study において、これら両腫瘍のパターンは全く異なっていた (Fig. 4)。

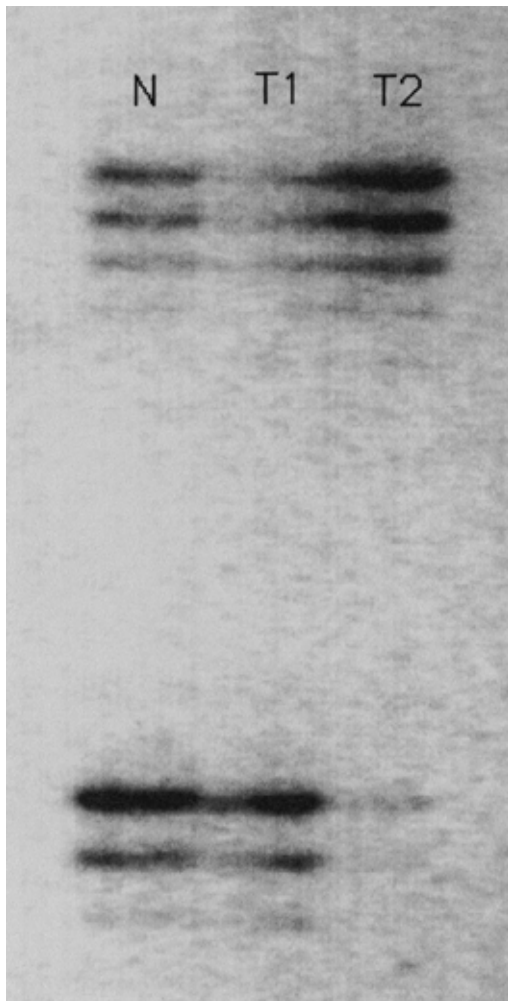
以上より、本症例は、扁平上皮癌と扁平上皮癌の重複癌と診断された。

リンパ節には転移を認めず、病理病期は IB 期 (pT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, D<sub>0</sub>, E<sub>0</sub>) であった。現在、術後 6 ヶ月であるが、再発兆候なく健在である。

## 考 察

肝硬変に代表されるように、慢性炎症・線維化病変に、高率に癌が発生することが知られているが、特発性肺線維症も肺癌の危険因子と考えられ、4.8~43.2% に肺癌を

**Fig. 4** . An LOH study using a micro satellite marker (D3S1478) revealed different patterns in the two specimens.  
N: Control T1: Tumor of Segment 8 T2: Tumor of Segment 10



D3S1478(3p21)

合併したと報告されている<sup>1)~3)</sup>。特発性肺線維症の CT 画像において、線維化病変部位に発生した辺縁不整な末梢性肺硬化像や、肺浸潤影の増強は、肺癌の特徴的所見であると報告されており、特発性肺線維症の経過中には肺癌の合併を念頭に置いた経過観察が重要と考えられている<sup>4)~6)</sup>。

一方、膠原病に合併し、線維化病変をきたした肺、いわゆる膠原病肺にも肺癌が合併しやすいと報告されている。その発生機序としては、線維化病変自体が前癌病変、または発癌の誘導因子となり肺癌が発症する可能性と、膠原病のもつ免疫異常が、肺癌の発生に対する生体防御機構に異常を来している可能性が考えられている<sup>2)</sup>。

膠原病肺に合併した肺癌に対するまとまった検討は少ないが、Mizushima らの本邦での特発性肺線維症合併肺癌報告例 154 例の検討では、組織型は扁平上皮癌・腺癌が 76% を占め、本症例のような重複癌も 20 例に認められていた<sup>1)</sup>。本症例も、術前に重複癌を念頭におき、入念な検索を行ったが、画像上は主病変以外には異常を指摘できなかった。

また、本症例は厚生省強皮症調査研究班診断基準<sup>7)</sup>では、小基準の両側下肺野線維症を満たすのみで、当科初診時には強皮症とは診断し得ないと考えられる。しかし、東條ら<sup>8)</sup>は、初診時に同診断基準を満たさない症例であっても、抗 Scl-70 抗体陽性例は早期に、また、高率に診断基準を満たすようになるとし、抗 Scl-70 抗体は強皮症の早期診断上、きわめて有用性が高いと報告している。よって、抗 Scl-70 抗体陽性である本症例は、肺病変が先行した全身性強皮症症例の可能性が高いと考えられた。

肺線維症は、全身性強皮症の 50~70% に見られるが、その発生機序として、まず、抗 topoisomerase-I 抗体、抗 Scl-70 抗体に関与した上皮細胞や内皮細胞が傷害された後、炎症細胞の浸潤、線維化へと進展すると考えられている<sup>9)</sup>。

特発性、二次性を問わず、肺線維症に合併した肺癌症例では、低肺機能症例である。手術の根治性と安全性の両立を目的として、胸腔鏡下手術が積極的に適応されつつある。呼吸筋温存の点からは、胸腔鏡下手術は有利な術式であると考えられる。本症例も、著明な拘束性障害を呈しているために、術後の呼吸不全が危惧されたが、術後経過は良好であった。今後も同様の症例に対しては、積極的に胸腔鏡下肺葉切除術の適応を検討していく方針である。

## 結 語

1. 抗 Scl-70 抗体陽性肺線維症に合併した重複肺扁平上皮癌の 1 切除例を報告した。
2. 明らかな皮膚所見は認められなかったが、臨床検査所見・病理組織所見から、全身性強皮症の二次性肺線維

症と考えられた。本症例では、胸腔鏡下肺葉手術により根治手術を安全に施行し得た。

稿を終えるに当たり、本症例の病理組織診断および遺伝子解析について、ご指導をいただいた宝塚市立病院病理科 流田智史先生、名古屋市立大学第 2 病理学教室 清水重喜先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Mizushima Y, Kobayashi M: Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 108: 1272-1277, 1995.
- 2) 北村諭, 坂東政司: 膠原病肺と肺癌. *The Lung Perspectives* 6: 295-299, 1999.
- 3) Wells C, Mannino DM: Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States: analysis of the multiple cause of death mortality data, 1979 through 1991: CT findings. *South Med J* 89: 505-510, 1996.
- 4) Lee HJ, Im JG, Ahn JM, et al: Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 20: 979-982, 1996.
- 5) Fujita J, Yamadori I, Namihira H, et al: Increased intensity of lung infiltrates at the side of lung cancer in patients with lung cancer associated with pulmonary fibrosis. *Lung Cancer* 26: 169-174, 1999.
- 6) Kirishima K, Satoh H, Yamashita Y, et al: Unilateral metachronous lung cancer in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncol Rep* 6: 763-765, 1999.
- 7) 石川英一, 田村多絵子: コンピューター解析による全身性強皮症およびその亜型の診断基準研究班試案の作成過程. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班 昭和 56 年度研究報告書. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班, 岐阜, 5-23 頁, 1982.
- 8) 東條 毅, 早川正勝, 季 彰哲: 抗 O<sub>6</sub> Scl-70 抗体測定 of 強皮症早期診断上の意義. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班 昭和 58 年度研究報告書. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班, 岐阜, 11-17 頁, 1984.
- 9) 近藤啓文, 田中住明: 全身性強皮症の肺病変・肺血管病変. *The Lung Perspectives* 6: 261-265, 1999.

(原稿受付 2000 年 12 月 8 日/採択 2001 年 5 月 29 日)

## Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) Lobectomy for a Double Lung Cancer in a Patient With Systemic Sclerosis

*Kenji Hazama<sup>1)</sup>, Akinori Akashi<sup>1)</sup>, Yoshito Maehata<sup>1)</sup>,  
Yoshinobu Matsuda<sup>2)</sup> and Hiromi Yamashita<sup>2)</sup>*

Department of Thoracic Surgery<sup>1)</sup>, and Respiratory Medicine<sup>2)</sup>, Takarazuka Municipal Hospital

**Background:** Collagen disease often induces lung fibrosis, which sometimes results in primary lung cancer, and it is difficult to perform curative resection safely in such cases, because the patient's respiratory function is usually very poor.

**Case:** A 71-year-old man was admitted for further examination of an abnormal shadow on a chest X ray in April 1999. He had been receiving oral medication, other than steroids, for dyspnea due to lung fibrosis for the previous 4 years. Serological examination showed positive result for the anti Scl-70 antibody, which is specific to systemic scleroderma. Bronchoscopic examination revealed a poorly differentiated adenocarcinoma in right S<sup>8</sup>. Video assisted left lower lobectomy and mediastinal lymphadenectomy was performed to minimize the invasiveness of the operation minimally. Histological examination revealed lung fibrosis and poorly differentiated squamous cell carcinoma in both S<sup>8</sup> and S<sup>10</sup>, both of which were considered to be primary lesions. No major complications were observed during the patient's hospital stay and he is well and disease-free six months after the operation.

**Conclusion:** VATS lobectomy was useful in performing complete resection for lung cancer in a case of pulmonary fibrosis with anti Scl-70 antibody.

[ JJLC 41: 323 ~ 327, 2001 ]