

蜂窩肺内に発生した非腫瘤型肺腺癌の1手術例

竹内幸康¹・明石章則¹・大隈和英¹・
小田知文¹・松田良信²・山口宏茂²

要旨 **背景**．腫瘤陰影を呈さない肺癌は，注意深い観察にもかかわらず早期発見が困難なことがある．**症例**．患者は68歳の男性で，1年前からの右肺下葉の蜂窩肺像と新たに出現した血痰を主訴に当院を受診した．胸部単純X線写真で右下肺野に淡いスリガラス影を認め，また胸部CTでは右下葉背側に蜂窩肺像を認めた．喀痰細胞診および同部の経気管支肺生検で腺癌と診断し，右肺下葉切除術を施行した．肉眼的には下葉に蜂窩肺領域を認めたが，明瞭な腫瘤は形成していなかった．組織像では，癌細胞が間質性肺炎内の小嚢胞壁に沿って増殖し，さらに嚢胞内腔に乳頭状に突出しており，乳頭型腺癌と診断した．**結論**．蜂窩肺症例では，腫瘤陰影を形成しなくとも肺癌が存在することがあり，その早期診断には十分留意する必要がある．(肺癌．2004;44:159-162)

索引用語 肺腺癌，間質性肺炎，蜂窩肺

A Resected Case of Non-tumor Forming Adenocarcinoma Arising From a Honeycomb Lung

Yukiyasu Takeuchi¹; Akinori Akashi¹; Kazuhide Okuma¹;
Tomofumi Oda¹; Yoshinobu Matsuda²; Atsushige Yamaguchi²

ABSTRACT **Background.** It is often difficult to detect early lung cancer in spite of careful observation when a lesion does not show a mass shadow. **Case.** A 68-year-old man was admitted to our hospital with one-year history of honeycomb lung and recent bloody sputum. Chest X-ray showed ground glass opacities in the lower field of the right lung, and the chest CT scan showed honeycomb lung in the right lower lobe. Adenocarcinoma of the lung was diagnosed by sputum cytological examination and transbronchial lung biopsy of the lesion. Right lower lobectomy was performed on January 21, 2003. Macroscopic examination showed honeycomb lung but no apparent mass. Histological finding showed papillary adenocarcinoma with findings of carcinoma cells growing along the cyst walls in the interstitial pneumonia and protruding into the cyst lumen. **Conclusion.** For early detection of lung cancer, it is necessary to note that the cancer may exist within the honeycomb lung even if it does not form a mass. (JLCC. 2004;44:159-162)

KEY WORDS Lung adenocarcinoma, Interstitial pneumonia, Honeycomb lung

はじめに

近年，検診の普及や診断技術の進歩に伴い，1 cm 未満の小型肺癌で発見される症例はもはや稀ではなく，その臨床病理学的な特徴まで報告されている¹。しかしなが

ら，間質性肺炎陰影に発生し腫瘤陰影を呈さない肺癌症例では，注意深い観察にもかかわらず早期発見はしばしば困難である。今回，蜂窩肺内に進展した稀な画像の肺腺癌を経験したので報告する。

宝塚市立病院 ¹呼吸器外科，²呼吸器科。

別刷請求先：竹内幸康，宝塚市立病院呼吸器外科，〒665-0827
宝塚市小浜 4-5-1 (e-mail: momotaro@tcct.zaq.ne.jp)。

Division of General ¹Thoracic Surgery, ²Respiratory Medicine,
Takarazuka Municipal Hospital, Japan.

Reprints: Yukiyasu Takeuchi, Division of General Thoracic Surgery, Takarazuka Municipal Hospital, 4-5-1 Kohama, Takarazuka, Hyogo 665-0827, Japan (e-mail: momotaro@tcct.zaq.ne.jp)

Received December 4, 2003; accepted March 31, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

症 例

症例：68 歳，男性．

主訴：血痰．

既往歴：61 歳より発作性心房細動．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：30 本/日 × 40 年．58 歳より禁煙中．

職業：大工．

現病歴：2001 年より不整脈のために近医に通院加療中，CT で右下葉背側に蜂窩肺陰影を発見されたが無症状のために経過観察されていた．2002 年 9 月に血痰が出現し 11 月 28 日に当院呼吸器科を紹介された．胸部 CT で右肺下葉背側に蜂窩肺陰影を認めた．喀痰細胞診で腺癌と診断され，12 月 13 日に呼吸器科に入院した．

入院時現症：身長 157 cm，体重 60 kg，表在リンパ節触知せず．胸部理学所見では右背部にベルクロラ音を聴取した．

入院時検査成績：血液生化学検査では RBC $376 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ，WBC $11,880 / \mu\text{l}$ ，Hb 13.3 g/dl，Ht 39.4%，Plt $37.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ，CRP 4.6 mg/dl，LDH 243 U/l，AST 12 U/l，ALT 66 U/l，KL-6 は 2,880 U/ml と肺の炎症を示唆する所見を呈していた．また腫瘍マーカーは CEA 6.2 ng/ml，シフラ 3.5 ng/ml で両者とも軽度高値であった．動脈血ガス分析では，PaO₂ 71.5 torr，PaCO₂ 44.3 torr，pH 7.409，BE 2.8，SaO₂ 96.9% と酸素分圧低下を認めた．喀痰一般細菌検査では有意な菌は検出されなかった．

入院時胸部単純 X 線写真：両下肺野に淡い浸潤影を認めたが，右側により強い透過性の低下を認めた．腫瘤陰影は認めなかった (Figure 1)．

胸部 CT 所見：右下葉背側に境界が比較的明瞭な 10 × 5 cm 大の蜂窩肺を認めた．左肺は背側末梢に微細な嚢胞性変化を認めた．2001 年 9 月の CT と比較すると，1 年 4 か月間に蜂窩肺像は 8 × 2.5 cm 大から 10 × 5 cm 大に拡大していた．左肺背側末梢の陰影は変わりなかった (Figure 2)．右主気管支周囲リンパ節，気管前リンパ節は軽度腫大していた．呼吸機能検査：肺活量 2.68 l，%肺活量 84.8%，1 秒量 2.11 l，1 秒率 78.02% で正常範囲であった．

気管支鏡検査：右底幹入口部の発赤以外は可視範囲内に異常を認めず．右 B⁸ 末梢より経気管支肺生検を施行し，中分化型腺癌と診断した．

以上より，腫瘍のサイズは CT 画像上蜂窩肺陰影の範囲，またリンパ節は炎症性の腫大と考え，T2N0M0，臨床病期 IB 期の肺腺癌と診断し，2003 年 1 月 21 日に開胸手術を施行した．

手術所見：胸膜は胸壁面，葉間面ともに全面癒着していた．胸膜播種や肺内転移は認めなかった．下葉は全体



Figure 1. Plain chest X-ray film on admission shows ground glass opacities in the lower lung field.

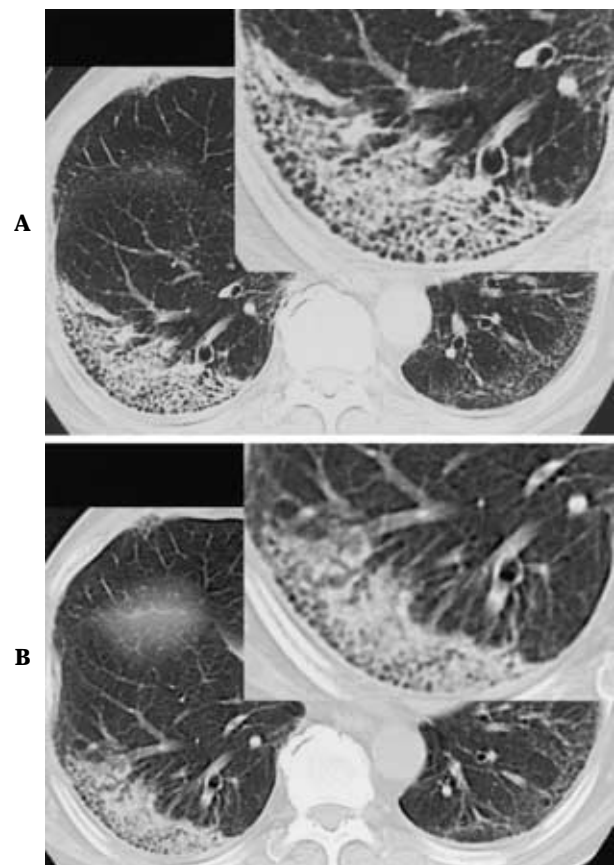


Figure 2. A. Chest CT on admission shows honeycomb lung in a 10 × 5 cm area in the right lower lobe. The honeycomb lesion had enlarged during the past 16 months. B. Chest CT on September 7, 2001.

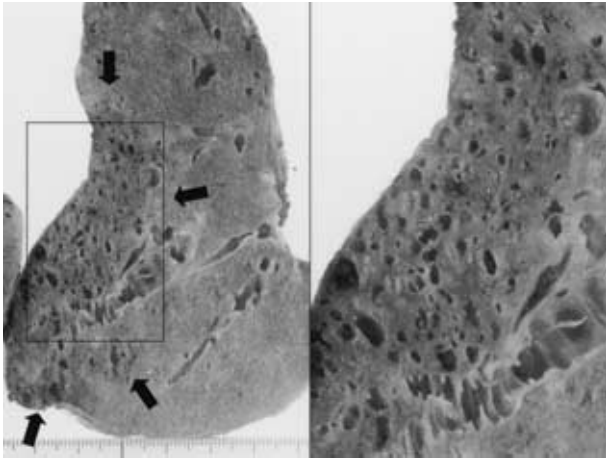


Figure 3. Cut surfaces of the resected right lower lobe shows honeycomb lung without a solid mass (arrows)

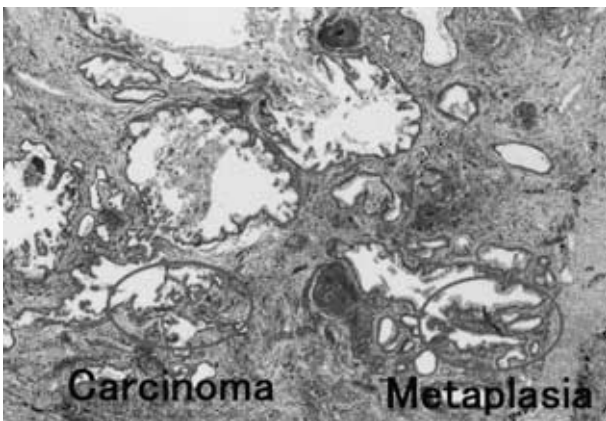


Figure 4. Histological findings show adenocarcinoma and glandular metaplasia in the interstitial pneumonia (H.E. Victoria stain, $\times 40$)

に硬く虚脱不良で、特に肺底区が弾性硬であった。下肺静脈，肺動脈，下葉気管支の順に自動縫合器を用いて型どおり切離し下葉を切除した。ついで2a群リンパ節郭清を行った。

切除標本肉眼所見：下葉の背側を中心に多発小嚢胞，いわゆる蜂窩肺領域を認めた。明瞭な腫瘤形成を示さなかった (Figure 3) 。

病理組織所見：蜂窩肺部では間質の線維化とリンパ球や単核球を主体とする炎症細胞の浸潤を認め，間質性肺炎像を呈していた。間質性肺炎内で癌細胞は嚢胞壁に沿って増殖する像や嚢胞腔内に突出する乳頭型腺癌像を呈し，また，所々に腺上皮化生が混在していた (Figure 4 ~ 6) 。

癌の進展範囲は， $3 \times 10 \times 8.5$ cm 大であった。リンパ節には転移を認めなかった。病理診断は右肺乳頭型腺癌，T2N0M0，IB 期であった。

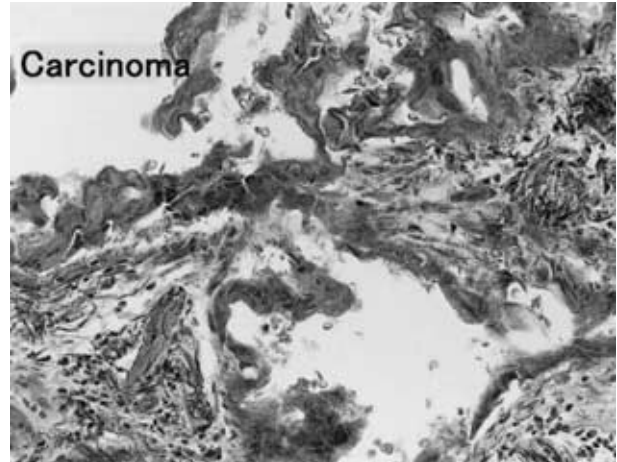


Figure 5. Adenocarcinoma cells grow along cystic walls in the lung fibrosis and protrude into the cyst lumen (H.E. Victoria stain, $\times 200$)

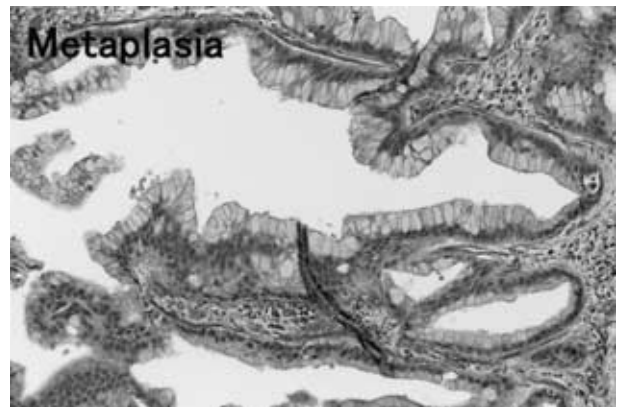


Figure 6. Glandular metaplasia in the lung fibrosis (H.E. Victoria stain, $\times 200$)

術後経過：術後は順調に経過し3月14日に退院した。なお，退院後は軽度の低酸素血症と労作時呼吸困難のために，在宅酸素療法を行っている。

考 察

肺癌の画像診断は，HRCT などの普及により1 cm 未満の小型肺癌で発見される症例が増加し，その臨床病理学的な検討が行われるに至っている！一方，特発性間質性肺炎に肺癌が高率に合併することは従来から知られており，その発生率はおおよそ8~20%で，あらゆる組織型が見られることから，その病状には注意深い観察が必要である^{2,3}。しかしながら間質性肺炎に合併した肺癌は，癌組織が必ずしも腫瘤陰影を呈するとは限らず，また間質性肺炎像との重なりから診断が困難な場合がある。本症例では，前医のCTをレトロスペクティブに見ると，1

年4か月間に左肺末梢の微細な嚢胞性陰影は変化がないものの、右肺の蜂窩肺像は増大している(Figure 2)。これは腫瘍性病変を間接的に示唆する所見であったといえるが、明瞭な腫瘍を形成せず、また血痰が出現するまで呼吸困難などの症状がなかったために、軽症の間質性肺炎として経過観察されていた。間質性肺炎合併肺癌の画像診断上の困難さを示す症例であった。なお、近年普及してきたPETや肺タリウムシンチグラムが間質性肺炎合併肺癌の診断に有用との報告は今のところ見当たらないが、肺癌の合併が疑われる間質性肺炎症例に対しては積極的に試みられても良い画像診断と考えられる。

特発性肺線維症合併肺癌のCT所見についてLeeらは32例の検討から、① ill defined consolidation like mass, ② nodular lesion, ③ undetermined lesionの3つに分類しそれぞれの頻度は53%, 38%, 9%と報告している⁴。さらに、進行した線維化病変であるhoneycombの存在する下葉の末梢に癌が存在することが多いと報告している。本症例は右肺下葉の蜂窩肺構造の中に肺癌が発生しており、Leeらの指摘した好発部位に一致していたが、腫瘍を形成しなかったことから、最も頻度の低いundetermined lesionに相当した。Leeらのundetermined lesion 3例のうちの1例も本例に似た肺胞上皮癌であり、診断に苦慮するタイプであった。

また草島らは肺癌手術肺に見られる原因不明の慢性間質性肺炎30例を、壁在型、気腫型、気腔内滲出型に分類したところ、気腫型が22例を占め、肺癌の早期発見や治療などに重要な所見であると指摘している⁵。本症例の蜂窩肺は線維化部位に肺構造破壊を伴うことから気腫型に分類され、肺癌の合併の多い型に一致しており、このような形態はやはり肺癌の頻度が高いものと考えられた。

ところで本症例のように、線維化肺にはしばしば化生上皮や異型上皮が見られることから⁴、癌の発生にp53, TGF- β などの遺伝子異常が関与すると推測され、近年精力的に解析されている。Hojoらは線維化肺の化生上皮にはp53遺伝子のmutationが存在する可能性を明らかにした⁷。またMoriらは過形成肺胞上皮のTGF β IIレセプター遺伝子のmutationを明らかにした⁸。これらの遺伝子の異常が間質性肺炎の発癌機序に関わっている可能性があり、近い将来に予防や治療に結びつくことが期待される。

間質性肺炎合併肺癌の手術後の予後については、I期

肺癌では間質性肺炎の増悪死に次いで第二の原発性肺癌による死亡が多いこと⁹、長期的には癌の再発死に次いで呼吸不全死が多いこと¹⁰が報告されている。本症例は観察期間が短い間質性肺炎の急性増悪はなく、外来通院中である。呼吸不全、第二癌の発生について注意深い観察が必要である。

結 論

間質性肺炎に発生する肺癌には腫瘍を形成しない例があることに留意し、蜂窩肺を呈する症例では、肺癌の合併を念頭において精査する必要がある。

REFERENCES

1. Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, et al. A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancers: a favorable prognosis for ground glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1016-1022.
2. 小倉 剛, 近藤有好, 佐藤篤彦, 他. 特発性間質性肺炎患者における肺がんの合併. 1995年度びまん性肺疾患調査研究.
3. 武村民子, 雷 群, 牛島壮一郎, 他. 特発性間質性肺炎における肺癌発生要因に関する病理学的研究. 1995年度びまん性肺疾患調査研究.
4. Lee HJ, Im JG, Ahn JM, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20:979-982.
5. 草島健二, 村田嘉彦, 大石不二雄, 他. 肺癌手術肺にみられる慢性間質性肺炎の特徴 その臨床病理学的検討. 日胸疾会誌. 1992;30:1673-1681.
6. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer.* 1965;18:322-351.
7. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, et al. Heterogeneous point mutations of the p53 gene in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 1998;12:1404-1408.
8. Mori M, Kida H, Morishita H, et al. Microsatellite instability in transforming growth factor-beta 1 type II receptor gene in alveolar lining epithelial cells of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24:398-404.
9. Fujimoto T, Okazaki T, Matsukura T, et al. Operation for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: surgical contraindication? *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1674-1679.
10. Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1141-1146.