

肺腺癌治療後に認められた一側肺浮腫の1例

伊藤博道¹・山本達生²・齋田幸久³・
石川成美²・鬼塚正孝²・野口雅之⁴

要旨 **背景** . HRCT (high resolution computed tomography) の普及に伴い , GGA (ground-glass attenuation) を呈する疾患は多種多様であることが明らかになってきた . 今回 , 肺癌術後の対側肺に GGA が生じ , 各種 GGA を呈する疾患との鑑別を要した一側肺浮腫の1例を経験したので報告する . **症例** . 70 歳男性 . コントロール不良の糖尿病あり . 1994 年に左肺腺癌にて上葉切除 (p-Stage IIIA) , 縦隔照射歴あり . 2003 年 6 月 , 定期検査の胸部 X 線にて異常陰影を指摘され , 胸部 CT にて , 肺門部を中心とした右中下葉に広範な GGA の出現を認めた . 各種培養・血液検査所見及び経気管支肺生検などの精査では細気管支肺胞上皮癌 , 感染性肺疾患 , 間質性肺炎 , 肺胞蛋白症は否定的であった . 5 kg の体重増加と超音波検査にて下大静脈の拡張及びうっ血肝を認めた . フロセミド内服開始後 , 約 1 ヶ月で GGA は消失した . **結論** . 本症例は臨床経過 , HRCT 画像所見 , 病理所見より水分摂取過多によるうっ血が , CT 上片側性に限局した GGA を呈したと考えられた . その原因として肺切除による肺血管床減少や術後縦隔照射によるリンパ還流異常 , さらに糖尿病による微小血管の透過性亢進などが考えられる . 肺癌治療後に生じた一側性の GGA の鑑別には , 肺浮腫も念頭に置くべきである . (肺癌 . 2005;45:31-36)

索引用語 肺腺癌治療後 , うっ血 , スリガラス様陰影 , 肺浮腫

A Case of Unilateral Lung Edema After Treatment of Pulmonary Adenocarcinoma

Hiromichi Itoh¹; Tatsuo Yamamoto²; Yukihiisa Saida³;
Shigemi Ishikawa²; Masataka Onizuka²; Masayuki Noguchi⁴

ABSTRACT **Background.** As HRCT (high resolution computed tomography) has become increased commonly used, it has become apparent that GGA (ground-glass attenuation) is present in a variety of lung diseases. We report a case of unilateral lung edema represented as GGA in an opposite lung field after treatment of pulmonary adenocarcinoma. **Case.** A 70-year-old man with uncontrolled diabetes was admitted because of an abnormal shadow discovered during a routine chest X-ray in June 2003. In 1994, he underwent a left lower lobectomy and post-operative mediastinal radiation for pulmonary adenocarcinoma (p-Stage IIIA) Chest CT on admission demonstrated widespread GGA in the right hilar lesion of the middle and lower lobes. Detailed examinations including TBLB, bacterial culture and a serological test could not confirm bronchioloalveolar carcinoma, interstitial pneumonia, viral pneumonia or alveolar proteinosis. The patient increased his weight by 5 kg and ultrasound examination showed dilatation of the inferior vena cava and a congestive liver. The GGA disappeared one month after the administration of furosemide. **Conclusion.** The clinical course, HRCT and pathological findings suggested that lung edema caused by volume overload affected as localized uni-

¹筑波大学附属病院呼吸器外科 ; 筑波大学 ²臨床医学系外科 , ³臨床医学系放射線科 , ⁴基礎医学系病理 .

別刷請求先 : 伊藤博道 , 筑波大学附属病院呼吸器外科 , 〒305-3576 茨城県つくば市天久保 2-1-1(e-mail: hiromi396@aol.com) .

¹Department of Thoracic Surgery, Tsukuba University Hospital, Japan; Department of ²Surgery, ³Radiology, Institute of Clinical Medicine, ⁴Pathology, Institute of Basic Medical Science, University

of Tsukuba, Japan.

Reprints: Hiromichi Itoh, Department of Thoracic Surgery, University of Tsukuba, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-3576, Japan(e-mail: hiromi396@aol.com)

Received September 29, 2004; accepted November 19, 2004.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

lateral GGA in the chest CT. The decrease in pulmonary vessel beds due to surgical resection, obstruction of lymphatic circulation after mediastinal radiation, and increased permeability of microvessels associated with diabetes are supposed to be linked to lung edema. Localized lung edema should be considered as a possible cause of GGA after lung cancer treatment. (*JJLC*. 2005;45:31-36)

KEY WORDS After treatment of pulmonary adenocarcinoma, Congestion, GGA (ground-glass attenuation), Lung edema

はじめに

近年の high resolution computed tomography (HRCT) の普及に伴い, ground-glass attenuation (GGA) を呈する疾患及び病態は多種多様であることが明らかになってきた^{1,2}。その疾患群は, 細気管支肺胞上皮癌 (BAC) や癌性リンパ管症だけでなく, サイトメガロウイルス等の感染性肺疾患から過敏性肺臓炎, 好酸球性肺炎, 器質性肺炎, 特発性間質性肺炎, 膠原病性肺炎, 薬剤性肺炎, 放射線肺炎, 肺胞蛋白症, 肺胞出血まで広範囲に及んでいる。今回我々は, CT 上肺癌術後対側肺に広範な GGA を呈し, その鑑別に苦慮した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例: 70 歳, 男性。

主訴: 胸部異常陰影。

既往歴: 高血圧 (40 歳 ~)。糖尿病 (58 歳 ~)。インスリン導入後も空腹時血糖 300 mg/dl, HbA1c 10% 前後とコントロール不良。1994 年, 左 S³ 原発の肺腺癌に対し上葉切除術を施行。病理所見では偽乳頭状, 充実性に増殖する中分化型腺癌で (Figure 1), T1 n2 pm0 で病理病期 IIIA であった。術後 48 Gy の縦隔照射を施行。

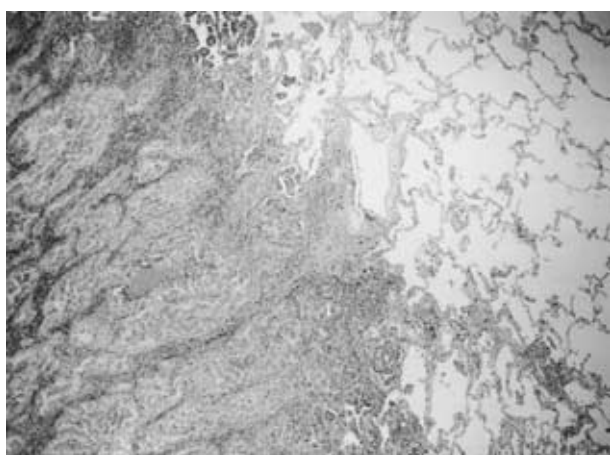


Figure 1. Histological findings of the resected left lung cancer. Tumor cells showed pseudopapillary growth (HE stain $\times 10$)

喫煙歴: 無し。

職業歴: 農業, 大工。

家族歴: 特記事項無し。

現病歴: 2000 年 11 月, 術後定期検査の胸部 X 線, CT にて肺門を中心に分布する GGA が手術対側の右上葉と中葉に出現した (Figure 2)。経気管支肺生検 (TBLB) で悪性所見無く, 喀痰・洗浄液の培養もともに陰性であった。その後, X 線上陰影は無治療で縮小したため経過観察とした。2001 年 11 月の CT では GGA はほぼ消失している (Figure 3)。2003 年 6 月定期検査の胸部 X 線にて, 再び右中下肺野に透過性の低下を認め (Figure 4), 胸部 CT を施行したところ右肺中葉及び下葉の気管支血管束を中心に広範に拡がり, かつその末梢肺が境界明瞭にスベアされた GGA を認めた (Figure 5A, 5B)。胸水は認めなかった。BAC あるいは癌性リンパ管症の可能性も考

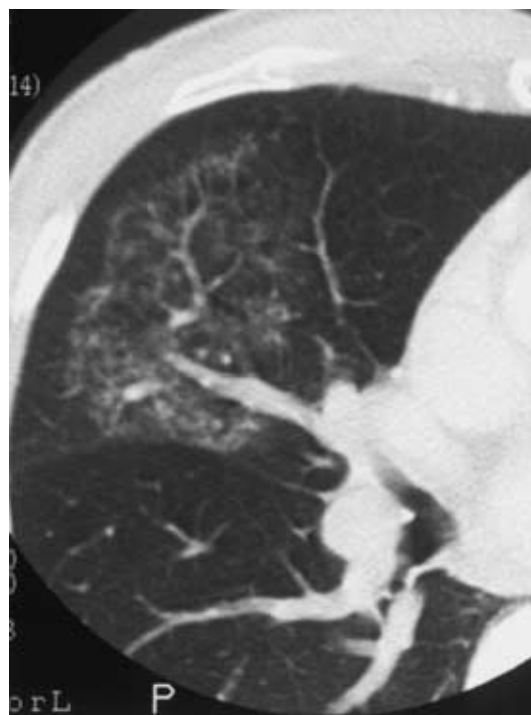


Figure 2. Chest CT shows GGA in the upper and middle lobes with spared peripheral lung parenchyma in November 2000.

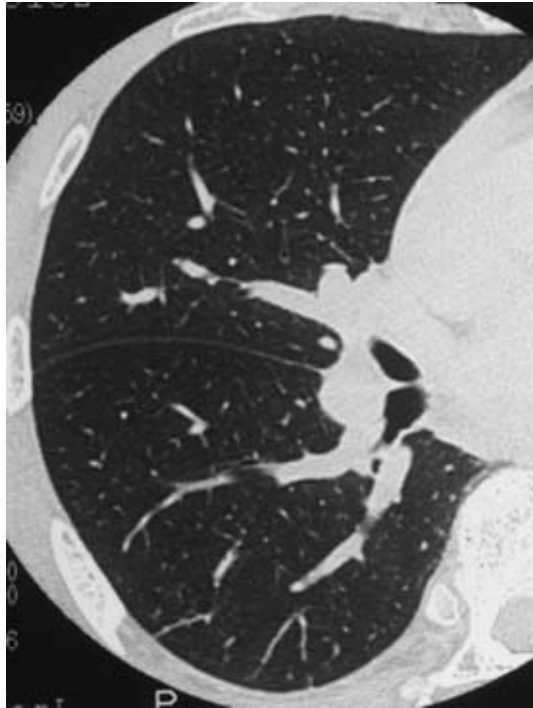


Figure 3. The GGA lesion showed in Figure 2 diminished in a month, and then completely disappeared after a year.



Figure 4. A chest radiograph on admission shows a hazy infiltrating shadow in the right perihilar region in June 2003.

え、同年7月精査治療目的で当科入院となった。

入院時現症：体温 36.5 ，体重 57 kg（半年で 5 kg 増加）。労作時動悸及び呼吸困難無し。咳嗽，喀痰無し。心

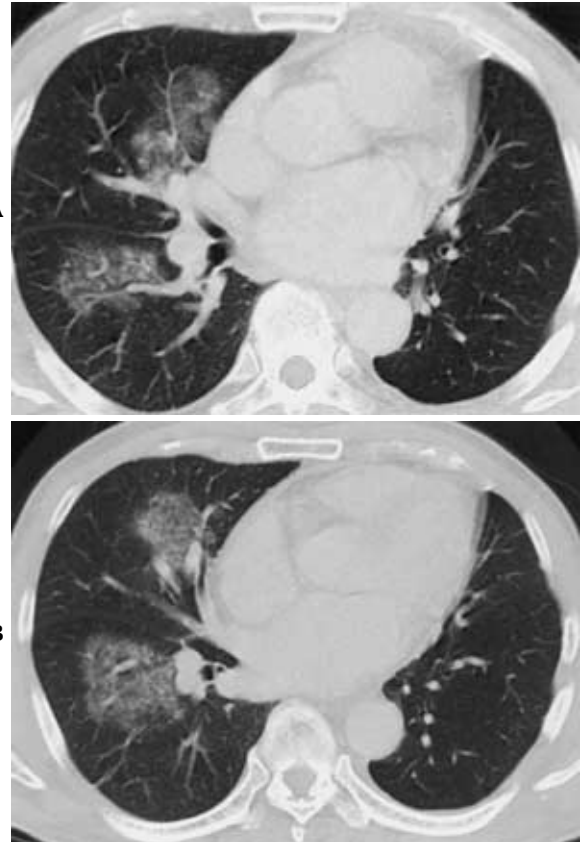


Figure 5. **A.** Chest CT on admission shows GGA in the middle and lower lobes around a bundle of bronchi and vessels. The peripheral lung parenchyma is spared. **B.** Chest CT at the same time as Figure 5A, shows GGA 15 mm below the level of 5A.

音・呼吸音に異常を認めず。肝・脾を触知せず。下腿浮腫無し。

入院時検査所見（Table 1）：白血球・分画・CRP・腫瘍マーカー・血液ガスともに正常。血清学的に真菌・ウイルス感染を疑う所見無く，膠原病も否定的であった。HbA1c は 9.8% であった。軽度の閉塞性換気障害を認めたが拡散能は保たれていた。

喀痰培養：一般細菌・真菌・抗酸菌とも陰性。気管支鏡検査では、可視範囲に異常無く、透視下に GGA の中心にあたる S⁵，S⁸ から各 4 箇所 の TBLB と擦過及び洗浄細胞診を施行した。組織学的に肺胞中隔の軽度肥厚と、肺胞腔内にマクロファージを主体とした細胞浸潤を認めたが悪性所見無く（Figure 6），細胞診でも異型細胞は認めなかった。洗浄液の培養は常在細菌叢のみであった。以上より、BAC や癌性リンパ管症、感染性肺病変、各種びまん性肺疾患が否定的であること、体重増加を認めること、また CT 上、下大静脈の拡張を認めたことから、心不全による GGA ではないかと考えた。心不全の有無を

Table 1. Laboratory Data and Pulmonary Function on Admission

Blood and serum analysis					
WBC	7300/ μ l	BUN	23.1 mg/dl	MPO-ANCA	10 EU
Seg	61.7%	Cre	0.74 mg/dl	C-ANCA	10 EU
Band	6.9%	Na	137 mEq/l	ANA	(-)
Lym	19.6%	K	4.4 mEq/l	RF	(-)
Mo	11.8%	Cl	102 mEq/l	C3	102 mg/dl
Eo	0.0%	KL-6	389 U/ml	C4	28 mg/dl
Baso	0.0%	SP-D	40.7 ng/ml	CH ₅₀	59.4 U/ml
RBC	456 \times 10 ⁴ / μ l	FBS	250 mg/dl	Urine	
Hb	15.0 g/dl	HbA _{1c}	9.8 mg/dl	Urine Sugar	(3 +)
Hct	44.7%	TAT	2.2 ng/ml	Blood gas analysis (room air)	
Plt	20.1 \times 10 ⁴ / μ l	D-dimer	0.91 ug/ml	pH	7.410
TP	7.0 g/dl	CEA	2.4 ng/ml	PaCO ₂	37.6 mmHg
Alb	4.2 g/dl	CYFRA	1.1 ng/ml	PaO ₂	84.8 mmHg
AST	27 U/l	SLX	23.1 U/ml	Spirometry	
ALT	23 U/l	SCC	1.0 ng/ml	VC	2.55 l (82%)
LDH	248 U/l	NSE	7.6 ng/ml	FEV _{1.0}	1.52 l (63.9%)
CRP	0.17 mg/dl	β -D-glucan	9.4 pg/ml	D _L CO	16.8 ml/min/mmHg (108.8%)
ESR	9 mm/h	Candida antigen	(-)		
		CMV antigen	(-)		

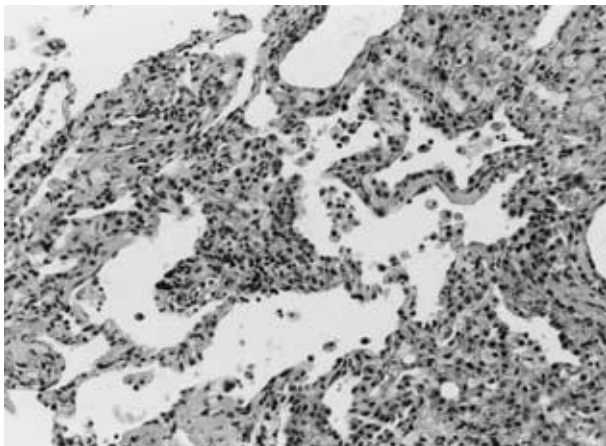


Figure 6. Histological findings of TBLB from right S⁵ showing alveolar infiltration of macrophages and thickening of alveolar septa without atypical cells (HE stain \times 20)

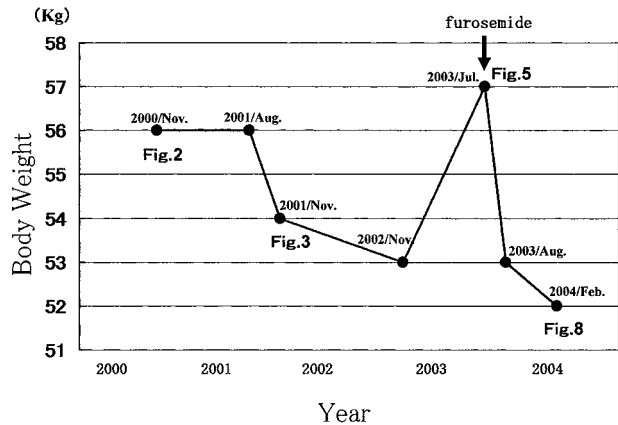


Figure 7. Relation between body weight and CT findings. Each numbers of “ Figure ” on this graph correspond to the numbers on the text.

みるために心エコーを施行した。駆出率 71%，左右とも心機能は保たれているものの，下大静脈の拡張（径 29 mm）とうっ血肝を認めた。本症例の過去 3 年間の経過中，体重増加に相関して GGA が増強し，体重減少に伴い改善していることが判明した (Figure 7)。容量負荷によるうっ血が関与していると考え，水分制限とフロセミド (10 mg/日) 内服を開始したところ，約 1 ヶ月で体重は元の 52 kg まで減少し，X 線上肺の透過性は改善した。2004 年 2 月の CT では完全に GGA は消失し (Figure 8)，CT 上の下大静脈の径も 20 mm に縮小した。

考 察

早期肺腺癌やその前癌病変である atypical adenomatous hyperplasia (AAH) では CT 上スリガラス様陰影を呈し，これを GGA あるいは ground-glass opacity (GGO) と称して様々な解析が行われている。最近 HRCT の普及によって，GGA がこれらの病変だけでなく，種々のびまん性肺疾患など非腫瘍性病変でも，しばしば出現することがわかってきた。GGA は一般に，「内部の肺血管が認識可能な，比較的均一な淡い陰影の拡がり」と定義される。GGA を来す病変の場合は肺胞領域であり，その



Figure 8. Chest CT shows the GGA has completely disappeared in February 2004.

成因は可逆的な肺胞壁や肺胞腔内の浮腫，出血，細胞浸潤，肺胞腔内の器質化から，非可逆的な線維化まで幅が広く，様々な疾患及び病態が含まれる。現状のHRCTでこれらを完全に鑑別できるわけでは無く^{4,5} 気管支鏡検査などの侵襲的な検査が必要な場合も多い。

本症例は，肺腺癌の術後であり，当初その再発を疑って検査を行った。一般に肺腺癌において，原発巣が孤立性充実性病変であるにもかかわらず，びまん性浸潤の形態で再発を来す例はまれではあるが^{6,7} 報告例はみられる⁸。本症例の場合，2回のTBLBで悪性所見は無く，経時的に消退したことから肺癌の再発やBACは否定された。また癌性リンパ管症の場合，肺門～縦隔のリンパ節腫大・胸水・結節影を伴うことが一般的であるが⁹ 本症例にはこれらの所見を認めなかった点は画像上の鑑別点として重要であった。また，各種培養及び血清学的検査から感染やびまん性肺疾患も否定的であった。

本症例のGGAの成因を肺浮腫に伴うものと考えたきっかけは，心エコー及びCTでの下大静脈拡張とうっ血肝の存在である。心エコー上，心機能は保たれていたが，明らかな前負荷が存在することから，肺微小循環におけるうっ滞が生じたのではないかと考えた。これを裏付けるもう一つの要因は，GGAの可逆性である。しかし5kgの体重増加程度の容量負荷だけで限局した肺浮腫を生じるのであろうか。

本症例は背景として，肺切除後の肺血管床減少があり，これに加えて縦隔リンパ節郭清及び放射線照射による肺リンパ還流障害の2つが肺浮腫の成因に大きく影響していた可能性がある。一般に毛細血管から肺胞・間質内に組織液が漏出あるいは滲出した場合，リンパ管がその排出を担っている。この排出経路であるリンパ管が手術あるいは放射線治療などで障害されることによって，肺

浮腫は容易に起こりうる¹⁰。このように本症例では，水分摂取過多によるうっ血が引き金となって肺浮腫が生じ，CT画像上GGAとして描出されたと考えられる。

肺浮腫が中枢に限局化していた理由については，以前のリンパ節郭清及び照射野が縦隔であったことから，リンパ管の還流障害が肺門中心に生じ，気管支血管束に沿うリンパ管を中心に肺浮腫が広がったが，胸膜側へのリンパの還流は保たれたため末梢肺がスベアされたと考えられる。またGGAの分布が右側に限局した原因としては左肺切除による相対的な右肺血流量増加が関与した可能性がある。

さらに本症例はコントロール不良の糖尿病を合併しており，これに伴う微小血管病変による血管透過性の亢進も肺浮腫の形成に関与した可能性がある。糖尿病による肺毛細血管障害については，未だ不明な点が多いが，Gillらはラットを用いて糖尿病患者の血管（殊に大動脈・腎動脈・肺動脈）ではヒスタミンの合成促進を介して有意に内皮細胞が障害されやすいことを示した¹¹。他にも肺胞壁の膜透過性に関する様々な基礎研究がなされている^{12,13}。糖尿病による微小血管病変も含めて，本症例における肺浮腫の形成には，複数の因子が関与したと考えられるが，各々がどの程度関与したかは不明である。

結 論

左肺腺癌術後，縦隔照射後晩期に一側性，右肺の広汎なGGAを認め，利尿剤により消失した1例を経験した。本症例のGGAの成因は，肺血管床減少・リンパ還流障害・高血糖状態を背景に容量負荷が加わり肺浮腫が生じて描出されたものと考えられた。肺癌治療後に生じた一側性のGGAの鑑別診断には，肺浮腫も念頭に置くべきであると考えられた。

REFERENCES

1. 林 英博. びまん性肺疾患のHRCT. 日本医学放射線学会雑誌. 2004;64:3-12.
2. Nomori H, Ohtsuka T, Naruke T, et al. Differentiating between atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma using the computed tomography number histogram. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:867-871.
3. 日本医学放射線学会胸部放射線研究会編. びまん性肺疾患の画像診断指針. 東京: 医学書院; 1998:60-63.
4. 上甲 剛, 池添潤平, 一門和哉, 他. びまん性スリガラス状陰影および浸潤影. 画像診断. 1996;16:725-739.
5. Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology.* 1999;211:859-863.
6. 國島和夫, 高木 巖, 陶山元一, 他. 肺癌切除例における再発の病態. 肺癌. 1985;25:329-334.
7. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, et al. The first site of re-

- currence after complete resection in non-small cell carcinoma of lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:680-683.
- 8 . 植野映子, 田中優美子, 齋田幸久, 他 . びまん性間質性浸潤で再発した肺腺癌の1例 臨床放射線 .2001;46:464-468.
 - 9 . 酒井文和, 藤村幹彦, 藤村香織 . 肺胞上皮癌と癌性リンパ管症 . *Medicina.* 2002;39:1888-1891.
 - 10 . Cui Y, Urschel JD, Petrelli NJ. The effect of cardiopulmonary lymphatic obstruction on heart and lung function. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49:35-40.
 - 11 . Gill DS, Thompson CS, Dandona P. Histamine synthesis and catabolism in various tissues in diabetic rats. *Metabolism.* 1990;39:815-818.
 - 12 . Dada LA, Sznajder JI. Mechanisms of pulmonary edema clearance during acute hypoxemic respiratory failure: role of the Na, K-ATPase. *Crit Care Med.* 2003;31 (Suppl 4):S248-252.
 - 13 . Lois M, Brown LA, Moss IM, et al. Ethanol ingestion increases activation of matrix metalloproteinases in rat lungs during acute endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1354-1360.