

肺アスペルギルス症が先行した肺扁平上皮癌の 1 例

小田島奈央¹・山崎浩一¹・別役智子¹・西村正治¹

要旨 **背景**．今回我々は，間質性肺炎と糖尿病を背景とした肺アスペルギルス症の診断後に同部位に肺扁平上皮癌と診断した症例を経験したので報告する．**症例**．81 歳男性．2000 年 3 月に胸部 CT 上左 S⁹ の浸潤影を指摘され，肺アスペルギルス症と診断された．Itraconazole 内服で経過観察中，2002 年 11 月頃より浸潤影が急速に増大し，2003 年 3 月当科に入院した．経気管支生検にて肺扁平上皮癌と診断，左下葉切除を施行した．病理組織学的には，腫瘍壊死空洞部分にアスペルギルスが存在し，その周囲には間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP, group 2）を認めた．NSIP による既存の嚢胞内に腐生性にアスペルギルスが感染し，その後肺癌を発症したと推測された．**結論**．肺アスペルギルス症が抗真菌剤に反応しない場合，肺癌が合併する可能性を常に念頭におくべきである．（肺癌．2005;45:145-150）

索引用語 *Aspergillus fumigatus*，肺アスペルギルス症，肺扁平上皮癌，間質性肺炎

A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Lung Preceded by Pulmonary Aspergillosis

Nao Odajima¹; Koichi Yamazaki¹; Tomoko Betsuyaku¹; Masaharu Nishimura¹

ABSTRACT **Background.** We report a case of squamous cell carcinoma of the lung preceded by pulmonary aspergillosis associated with interstitial pneumonia and diabetes mellitus. **Case.** An 81-year-old man had a consolidation in his left S⁹ detected by chest CT in March 2000, which was diagnosed as pulmonary aspergillosis. Despite antifungal therapy with itraconazole, rapid enlargement of the consolidation occurred around November 2002. He was referred to our hospital for re-evaluation of the disease in March 2003. Squamous cell lung carcinoma was eventually detected by transbronchial biopsy and left lower lobectomy was performed. The pathological examination of the resected specimen showed aspergillus hyphae in the necrotic cavities of the squamous cell carcinoma, and interstitial pneumonia (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP, group 2) was seen around the tumor. We speculate that saprophytic pulmonary aspergillosis occurred in the cysts formed by NSIP, and thereafter squamous cell carcinoma occurred. **Conclusion.** When aspergillus infection is unresponsive to antimycotics, we should keep in mind that lung carcinoma may overlap fungal infection. (*JJLC*. 2005;45:145-150)

KEY WORDS *Aspergillus fumigatus*, Pulmonary aspergillosis, Squamous cell carcinoma, Interstitial pneumonia

緒言

肺アスペルギルス症と肺癌の合併は現在まで本邦で 23 例の報告¹⁻⁸があり，そのうち 12 例でアスペルギルス

症の診断が先行したと報告されている．今回我々は，間質性肺炎と糖尿病の基礎疾患を背景に，肺アスペルギルス症の診断 3 年後に肺扁平上皮癌が診断され，治癒切除できた症例を経験したので報告する．

¹北海道大学第一内科．

別刷請求先：小田島奈央，北海道大学第一内科，〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目．

¹First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Japan.

Reprints: Nao Odajima, First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan.

Received December 20, 2004; accepted March 14, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Data on Admission

| | | | |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| Hematology | | KL-6 | 446 U/ml |
| WBC | 9300/ μ l | SP-A | 37.6 ng/ml |
| RBC | 4.11×10^6 / μ l | SP-D | 114.6 ng/ml |
| Hb | 13.9 g/dl | | |
| Plt | 22.9×10^4 / μ l | Serology | |
| ESR | 60 mm/hr | CRP | 0.24 > mg/dl |
| Biochemistry | | β -D glucan | 18.3 pg/ml |
| TP | 8.2 g/dl | <i>Aspergillus</i> Ag | (-) |
| GOT | 23 IU | <i>Aspergillus</i> Ab | (-) |
| GPT | 21 IU | | |
| LDH | 191 mg/dl | Tumor marker | |
| BUN | 14 mg/dl | CYFRA | 3.4 ng/ml |
| Cre | 0.7 mg/dl | CEA | 13.1 ng/ml |
| Na | 137 mEq/l | SCC | 1.6 ng/ml |
| K | 3.9 mEq/l | | |
| BS | 151 mg/dl | Sputum culture | |
| HbA _{1c} | 6.6% | <i>Aspergillus fumigatus</i> | |

症 例

患者：81歳，男性。

主訴：胸部異常陰影の精査。

既往歴：75歳，前立腺癌全摘術，糖尿病。

生活歴：喫煙20本/日×55年（20～75歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2000年3月，血痰の精査のため近医受診し，左S⁹に浸潤影を指摘された。喀痰真菌培養は陰性であったが，血中 β -Dグルカン高値に加え，喀痰と左肺S⁹から施行した気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）液中アスペルギルス抗原が陽性であり，BAL液中真菌培養は陰性であったが，臨床的に肺アスペルギルス症と診断された。この際BAL液および同時に施行された経気管支擦過細胞診，経気管支生検では真菌や悪性細胞は検出されなかった。Itraconazole (ITCZ)内服を開始したが，病変の大きさや形の著変は認めなかった。しかし，2002年11月頃より胸部CT上浸潤影の増大が認められるようになったことから，精査目的のため2003年3月14日当科紹介，入院となった。自覚症状なし。

入院時現症：身長166cm，体重64.8kg，血圧104/69mmHg，脈拍78/分，呼吸数18回/分，体温36.4。両下肺背側にfine cracklesを聴取。

入院時検査所見（Table 1）：WBCは9300/ μ lと軽度増加，CRPは陰性，赤沈は60mm/hrであった。空腹時血糖151mg/dl，HbA_{1c}6.6%と軽度上昇していた。腫瘍マーカーは，CEA，SCC，CYFRAが軽度高値で，KL-6とSP-Dも軽度高値であった。 β -Dグルカンは18.3pg/mlと高値を認めたが，アスペルギルス抗原は陰性，沈降抗体も陰性であった。また，喀痰培養にて*Aspergillus fu-*

*migatus*が検出された。

画像所見：胸部単純X線写真（Figure 1A）では，左下肺野でやや透過性が低下していた。胸部CTでは，2000年に認められた左S⁹の浸潤影（Figure 2）は増大し，6.4×3.4cmの結節影を呈していた（Figure 1B）。また，両側下葉背側に気腔の拡大とその周囲に淡い濃度上昇を認め，間質性肺炎の合併が疑われた（Figure 1B，1C）。

入院後経過：左S⁹よりBALを施行した。回収率は18%，細胞数は 4.1×10^5 /mlと増加し，好中球49.6%，マクロファージ46.8%，リンパ球1.8%，好酸球1.8%，CD4/CD8 0.85，と感染を示唆する所見を認めた。細胞診は陰性，真菌培養でアスペルギルスは検出されなかった。さらに左B⁹より経気管支生検を行い扁平上皮癌組織が検出された。以上より肺扁平上皮癌とアスペルギルス症の合併と診断した。全身検索の結果，転移を疑わせる所見はなく，外科的切除を行うこととした。一方，感染症状はなかったが， β -Dグルカン高値とBAL所見より左S⁹のアスペルギルス症は活動性があると判断し，miconazole (MCFG)の点滴を開始し，手術前までの自宅待機中はITCZ内服を継続した。

手術所見：胸腔鏡補助下手術にて左下葉切除を施行した。肉眼的に，左S⁹からS¹⁰にかけて6.8cm大の白色に変化した腫瘍を認め，内部は壊死を伴った腫瘍部分（矢印）と一部空洞を伴い黄色調に変化した部分（矢頭）が混在していた（Figure 3A）。

病理組織学的所見：腫瘍部分はシート状の増生と角化傾向を示す異型細胞が増殖し，扁平上皮癌が確認された（Figure 3B：矢印，Figure 3C）。また癌の中心部は大部分が壊死性組織で満たされており，その内部には一部Y字分岐を示すアスペルギルスの菌塊を認めた（Figure

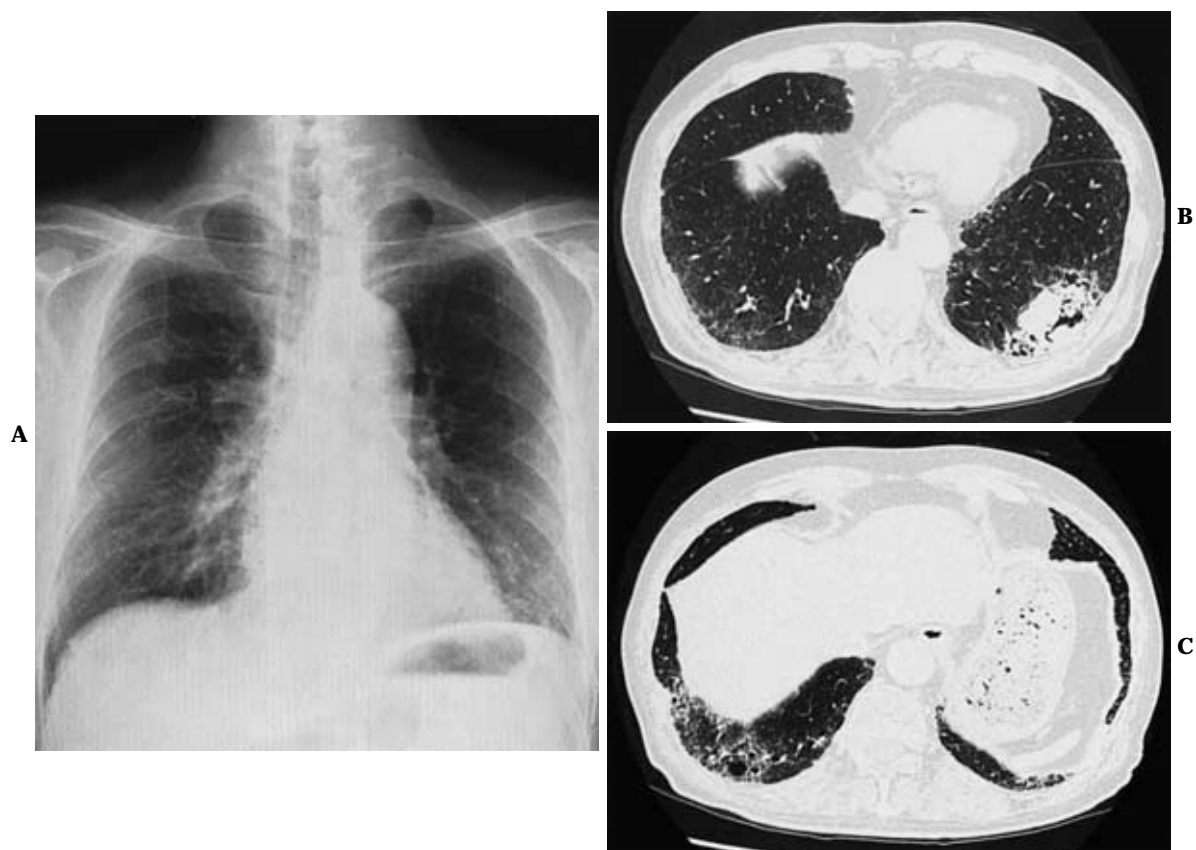


Figure 1. A. Chest X-ray film on admission (April, 2003) showing a hypolucent area in the left lower lung field. B, C. High resolution CT scan on admission demonstrating a nodule with small cavities in the left S⁹ (B), and reticular shadows in both lower lobes (C)

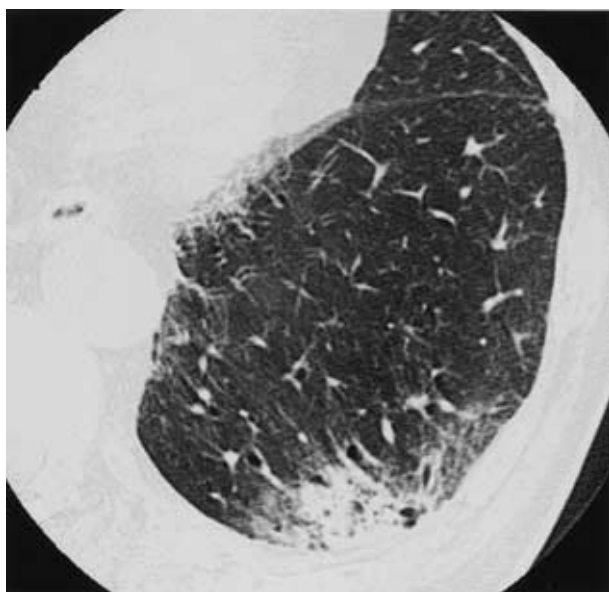


Figure 2. Chest CT scan in April 2000 showing consolidation with variously sized cysts in the left lower lobe.

3B : * , Figure 3D). 胸膜・血管・気管支への浸潤やリンパ節転移を認めず ,pT2N0M0 , pStage IB であった .非腫瘍部分には一部線維化の強い病変があり ,fibroblast foci を認めず ,線維化病変の時相が比較的均一で ,間質の肥厚と軽度炎症細胞浸潤を認め ,nonspecific interstitial pneumonia(NSIP)の group 2 と診断した .なお ,癌から離れた部分に散在する嚢胞内には ,真菌塊や癌の浸潤は認めなかった .また嚢胞内部への細気管支の交通は明らかでなかった .

術後経過 :術後は順調に回復した .β-D グルカンは ,手術直後から減少し 2 ヶ月後に測定感度以下となった (Figure 4) .

考 察

肺癌と肺アスペルギルス症が同部位に存在した報告は稀で ,¹⁻⁸ 本邦での症例報告を検索した限り ,本報告が 24 例目である(Table 2) .肺癌と肺アスペルギルス症が同時に診断された報告は 7 例^{1,2} で ,全例で気管支腔内の腫瘍壊死部分にアスペルギルスが存在していた .また ,肺癌

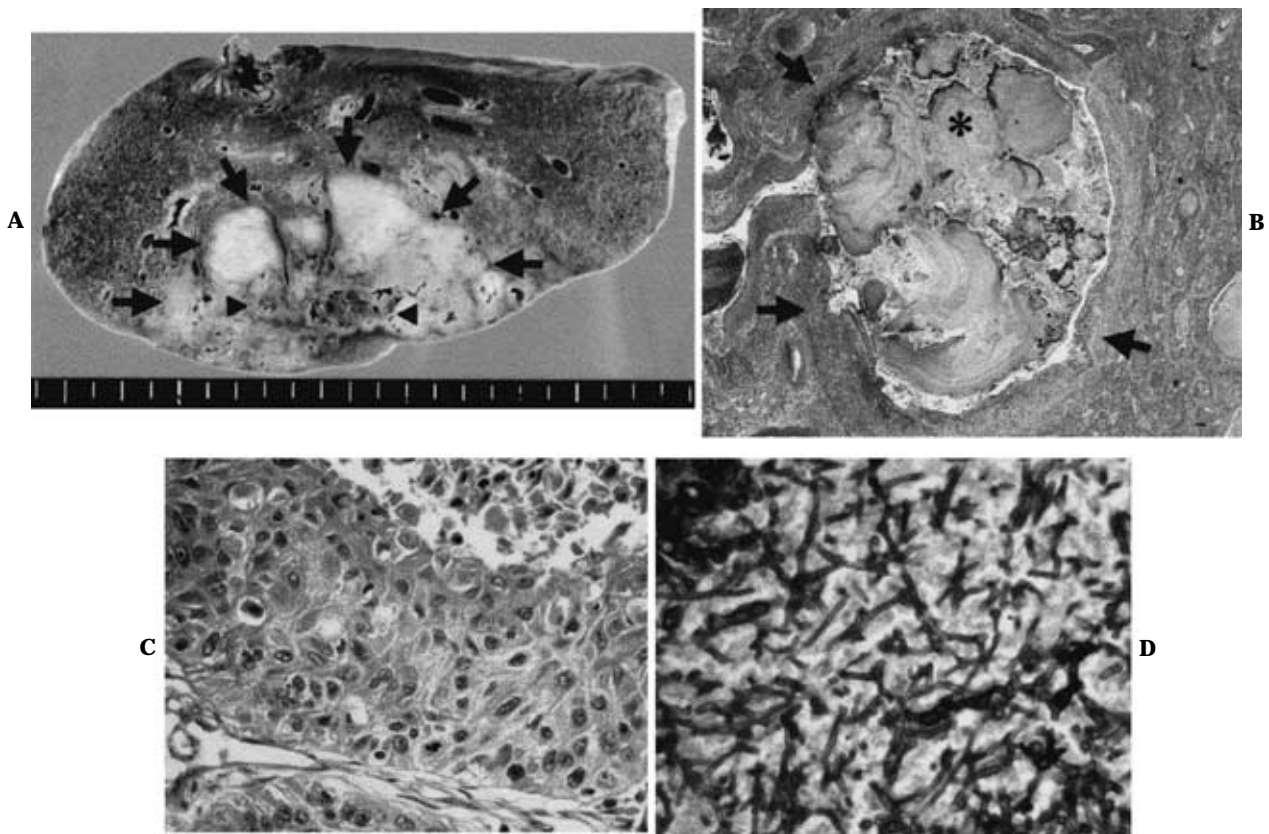


Figure 3. A. Macroscopic findings of a surgically resected specimen revealing a 6.8 cm mass (arrow) with cavities (arrowhead) B. Microscopic findings showing necrotic cavity formation (asterisk) surrounded by squamous cell carcinoma (arrow) C. Squamous cell carcinoma cell were distributed in sheet-like pattern. D. Necrotic cavities were filled with numerous *Aspergillus* hyphae.

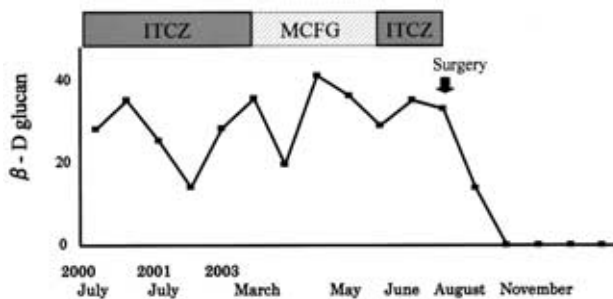


Figure 4. Clinical course.
ITCZ: itraconazole, MCFG: micafangin.

の診断が先行し肺癌摘出後にアスペルギルスが確認された報告は 5 例^{3,4} で、うち 4 例は腫瘍またはプラによる空洞内にアスペルギルスが存在していた。一方、アスペルギルス症の診断が先行し、抗真菌剤投与、摘出等の治療後あるいは経過観察中に肺癌の合併が診断された報告は

12 例であった。そのうち、空洞内にアスペルギルスが存在していた症例は 9 例（癌性空洞内 6 例、既存の囊胞内 3 例）^{5,7,8} 非空洞部分（腫瘍壊死部分）に存在していたものは 3 例⁶ であった。

本症例では、肺アスペルギルス症の診断 3 年後に肺扁平上皮癌が診断された。通常真菌の診断は真菌培養や組織学的検索からなされるが、本症例の最初のアスペルギルス症の診断は喀痰と BAL 液中のアスペルギルス抗原陽性によりなされた。血清アスペルギルス抗原の感度・特異度は約 90% と報告⁹ され、また喀痰や BAL 液中アスペルギルス抗原の感度は 28 ~ 76%、特異度 94% とする最近の報告¹⁰ があり、その特異度の高さから早期治療開始が重要なアスペルギルス症の補助診断に有用であるとされている。

本症例では、肺アスペルギルス症と診断された 2000 年の時点ですでに肺扁平上皮癌が存在し、腫瘍内部の壊死部分、空洞部分にアスペルギルスが腐生していた可能性が否定できない。しかし、その際行われた諸検査では

Table 2. Previously Reported Cases of Lung Carcinoma Associated With Pulmonary Aspergillosis

I. Pulmonary aspergillosis and lung carcinoma diagnosed at the same time

| Case | Age/sex | Histology* | Cavity † | Author | Year | Reference |
|------|---------|------------|----------|-----------------|------|-----------|
| 1 | 74/F | Ad | - | Kinoshita et al | 1989 | 1 |
| 2 | 74/M | SCC | - | Arima et al | 1992 | |
| 3 | 53/M | Ad | - | Yoshitomi et al | 2000 | |
| 4 | 58/F | SCC | - | Maniwa et al | 2003 | 2 |
| 5 | 71/M | Sm | - | Maniwa et al | 2003 | 2 |
| 6 | 62/M | SCC | - | Maniwa et al | 2003 | 2 |
| 7 | 72/M | Sm | - | Maniwa et al | 2003 | 2 |

II. Diagnosis of lung carcinoma preceding pulmonary aspergillosis

| Case | Age/sex | Histology* | Cavity † | Author | Year | Reference |
|------|---------|------------|----------|----------------|------|-----------|
| 1 | 64/M | SCC | Tumor | Moriyama et al | 1987 | |
| 2 | 64/M | Ad | Tumor | Tanaka et al | 1993 | |
| 3 | 72/M | Ad | - | Tanaka et al | 1996 | |
| 4 | 73/M | SCC | Tumor | Emi et al | 1999 | 3 |
| 5 | 76/M | SCC | Cyst | Nakajima et al | 2001 | 4 |

III. Diagnosis of pulmonary aspergillosis preceding lung carcinoma

| Case | Age/sex | Histology* | Cavity † | Author | Year | Reference |
|------|---------|------------|----------------|-----------------|------|-----------|
| 1 | 61/M | SCC | Tumor | Mitani et al | 1986 | |
| 2 | 69/M | SCC | Tumor | Hanagiri et al | 1993 | |
| 3 | 65/M | SCC | Tumor | Fujimoto et al | 1994 | |
| 4 | 45/M | La | Tumor | Kamiya | 1997 | 5 |
| 5 | 75/M | La | Tumor | Kamiya | 1997 | 5 |
| 6 | 66/M | Ad | Cyst | Nishida | 1998 | 7 |
| 7 | 54/M | SCC | Tuberculosis | Tomioka | 1999 | |
| 8 | 67/M | Ad | Pneumoconiosis | Hashiguchi | 1999 | 8 |
| 9 | 81/M | SCC | Tumor | Present case | 2003 | |
| 10 | 70/M | Ad | - | Shiozaki | 1998 | |
| 11 | 66/M | SCC | - | Yoshitomi et al | 2000 | 6 |
| 12 | 60/M | Ad | - | Yoshitomi et al | 2000 | 6 |

*SCC: squamous cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, La: large cell carcinoma, Sm: small cell carcinoma.

† In the cases without cavity formation, *Aspergillus* proliferates in the necrotic tissue of bronchus (I-1 ~ 7, III-10 ~ 12) and of tumor (II-3)

悪性細胞が一切検出されなかったことから、肺アスペルギルス症が肺癌に先行した可能性が十分に考えられる。腐生性アスペルギルス症のほとんどは基礎疾患を有し、肺結核、肺化膿症、肺癌等による空洞性病変、肺嚢胞症、サルコイドーシス、塵肺症等による嚢胞性病変、種々の疾患に伴う気管支拡張性病変等を基礎として発生する^{11,12}。本症例においては、高齢、糖尿病の宿主因子とNSIPによる肺の局所防衛機構の低下を背景として、NSIPの嚢胞内にアスペルギルスの定着が腐生性に生じ、2次的に近傍に扁平上皮癌が発症して増大する過程で腫瘍壊死による空洞が形成され、そこにアスペルギルスが取り囲まれた可能性があると考えられる。アスペルギルス感染が肺癌発症に及ぼす機序は不明であるが、アスペ

ルギルスが存在する空洞内面には protease や myco-toxin 等の分泌物や菌体成分等による種々の炎症が認められることから、肺癌発症へのなんらかの刺激となっていることが推測される¹³。しかし、アスペルギルスからの刺激によりわずか3年程度で発症するというのは短すぎる印象もあり確定的ではない。一方で、同じ部位に両疾患が発生し、過去に同様の報告が散見⁵⁻⁸されることから、なんらかの因果関係がある可能性は極めて高いものと推測される。いずれにしても、肺癌と肺アスペルギルス症のいずれが先行するかについては、診断をする時期や技術等も考慮しなければならず、容易に確定できるものではないと考えられる。

過去の報告例から検討すると、肺癌とアスペルギルス

感染を同時に診断できたのは、気管支腔内にできた腫瘍壊死部分にアスペルギルスが腐生していた場合だけであり、気管支腔内にアスペルギルスを含んだ壊死性物質を認めただけの場合には、繰り返し検査を行い癌の存在に十分注意する必要があると考えられた。本症例のように、背景に間質性肺炎が存在しアスペルギルスが認められ、かつ抗真菌剤投与にもかかわらず陰影が増大する場合、肺癌の発生も念頭におき、慎重な経過観察と生検を繰り返す必要があると考えられた。

REFERENCES

1. 木下明敏, 渡辺講一, 山住輝和, 他. 転移性肺腫瘍の流注気管支にみられた菌球型アスペルギルス症の1例. 気管支学. 1989;11:382-386.
2. 馬庭 厚, 田口善夫, 種田和清, 他. 気管支鏡下生検で腫瘍壊死部分に真菌腐生を認めた4例. 日呼吸会誌. 2003;41:39-43.
3. 恵美 学, 山下芳典, 桑原正樹, 他. 肺アスペルギルス症を同時に合併した肺扁平上皮癌の1例. 広島医学. 1999;52:688-690.
4. 中島一貴, 山田 玄, 田中裕士, 他. 嚢胞壁に沿って進展した肺扁平上皮癌に菌球型肺アスペルギルス症を合併した1症例. 日呼吸会誌. 2001;39:961-965.
5. 神谷 勲. 空洞性肺癌に肺アスペルギルス症を合併した2手術例. 日胸外会誌. 1997;45:1638-1643.
6. 吉富 淳, 寺田総一郎, 藤田浩之, 他. 非空洞性肺癌に合併したアスペルギルス症の2例. 感染症学雑誌. 2000;74:536-540.
7. 西田宗弘, 前部屋進自, 別所俊哉, 他. 空洞壁に癌を伴った肺アスペルギローマの1例. 肺癌. 1998;38:733-737.
8. 橋口浩二, 前崎繁文, 佐々木英祐, 他. 空洞壁に肺腺癌を合併したアスペルギローマの1例. 日呼吸会誌. 1999;37:658-661.
9. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJ, et al. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1912-1914.
10. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5517-5522.
11. 永井英明. 腐生性・侵襲性肺アスペルギルス症の臨床. 結核. 1997;72:99-107.
12. Geftter WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging.* 1992;7:56-74.
13. 蛭沢 晶. 気管支肺アスペルギルス症の病理形態. 結核. 1997;72:109-118.