

気腫性肺嚢胞壁に発生した肺癌切除例 6 例の検討

田嶋裕子¹・小野憲司¹・菅谷将一¹・安田 学¹・竹之山光広¹・
森田 勝¹・花桐武志¹・大崎敏弘¹・杉尾賢二¹・安元公正¹

要旨 **背景**．気腫性肺嚢胞患者に肺癌が発生する頻度は高く，肺癌発生の危険因子の一つと考えられている．**方法**．1991 年から 2004 年までに切除した原発性肺癌 922 例のうち，胸部 CT で嚢胞形成を認め，その嚢胞壁から発生したと考えられた肺癌 6 例について，その画像の特徴や臨床病理学的特徴を検討した．**結果**．胸部 CT 所見は嚢胞壁の不整形陰影が 1 例，嚢胞壁の壁厚のみが 1 例，嚢胞壁内に突出する腫瘤陰影が 2 例，嚢胞壁から肺内へ進展した腫瘤陰影が 2 例であった．肺嚢胞の存在診断から，肺癌の確定診断に要した期間は 3 例では同時であったが，他の 3 例は 21 カ月，48 カ月，71 カ月であった．術前に組織学的診断が得られたのは 1 例のみで，他の 5 例は術中迅速病理診断にて確定した．組織型は中分化腺癌が 3 例，低分化腺癌が 2 例，大細胞神経内分泌癌が 1 例であった．予後は，大細胞神経内分泌癌症例が術後 4 カ月で再発したが担癌生存中，また，1 例他病死した以外の 4 例は，無再発生存中である．**結論**．胸部 CT にて嚢胞壁の変化を認めた場合は精査を行うこと，確定診断が得られない場合でも肺癌が疑わしい時には積極的に外科治療を考慮することが肝要である．(肺癌．2005;45:717-722)

索引用語 肺癌，肺嚢胞，肺気腫，予後，手術

Six Cases of Primary Lung Cancer Arising From the Walls of Bullae

Yuko Tashima¹; Kenji Ono¹; Masakazu Sugaya¹; Manabu Yasuda¹; Mitsuhiro Takenoyama¹;
Masaru Morita¹; Takeshi Hanagiri¹; Toshihiro Osaki¹; Kenji Sugio¹; Kosei Yasumoto¹

ABSTRACT **Background.** Bullous emphysema has been proven to be an important risk factor for lung cancer. **Methods.** Among 922 patients with lung cancer who underwent surgery at our institution from 1991 to 2004, a total of 6 patients with primary lung cancer arising from the walls of bullae were reviewed, in order to clarify the clinicopathological characteristics. **Results.** Chest CT revealed an irregular opacity on the wall of a bulla in 1 case, a thickened wall in 1 case, a tumor protruding into the bullae in 2 cases, and a tumor protruding into the lung parenchyma in 2 cases. The intervals between the discovery of bullae and the diagnosis of lung cancer was 71 months, 48 months, and 21 months in 3 cases, while in the remaining 3 cases the bullae and nodule were both found at the same time. A preoperative histological diagnosis of lung cancer was only documented in 1 case. Histologically, 5 cases were adenocarcinoma and one was a large cell neuroendocrine tumor. In the 5 cases of adenocarcinoma, 4 cases are alive without recurrence, while one case died from pneumonia without recurrence. The case with the large cell neuroendocrine tumor is still alive with recurrent disease. **Conclusion.** It is important to keep in mind the possible occurrence of lung cancer from the walls of bullae, therefore, a careful follow-up by CT is recommended for patients presenting with emphysematous bullae. When carcinoma is suspected, appropriate surgical procedures should be considered(*JJLC*. 2005;45:717-722)

KEY WORDS Lung cancer, Bulla, Pulmonary emphysema, Prognosis, Surgery

¹産業医科大学第 2 外科，
別刷請求先：杉尾賢二，産業医科大学第 2 外科，〒807-8555 北
九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 (e-mail: kensugio@med.uoeh-u.ac.jp) .

¹Second Department of Surgery, School of Medicine, University
of Occupational and Environmental Health, Japan.

Reprints: Kenji Sugio, Second Department of Surgery, School of

Medicine, University of Occupational and Environmental Health,
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan (e-mail:
kensugio@med.uoeh-u.ac.jp)

Received February 28, 2005; accepted August 3, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

気腫性肺嚢胞患者に肺癌が発生する頻度は高く、肺癌発生の危険因子の一つと考えられている。嚢胞壁発生肺癌は、通常の肺癌に特徴的な画像所見に乏しいことや、癌の確定診断そのものが困難なことも多く、また嚢胞の経過観察中に壁の異常が認められても、癌を疑うことなく経過観察されていることも多々ある。今回、気腫性肺嚢胞壁から発生したと考えられる原発性肺癌の切除例について臨床病理学的特徴を検討し報告する。

対象

1991年から2004年までに切除した原発性肺癌は922例であり、そのうち胸部CTで嚢胞形成が明らかであり、その嚢胞壁から発生したと考えられた肺癌は6例(0.7%)であった。肺気腫に単に合併した肺癌は今回の解析から除いた。

結果

症例1：70歳の男性。肺気腫にて近医通院中であった。発熱、咳嗽が出現し抗生剤の治療を受けたが改善せず、当科を紹介された。胸部CT上、全体的に肺気腫で右上葉には大小の嚢胞が存在し、その壁に不整形の結節陰影を

認め(Figure 1A)、また下葉にも結節を認めた。喀痰細胞診にて腺癌の診断で、腫瘍マーカーはCEA 2.8 ng/ml (<2.5 ng/ml)、SLX 50 ng/ml (<38 ng/ml)であった。右肺全摘除術と縦隔リンパ節郭清を施行した。下葉に肺内転移があり、pT2N2M1(Stage IV)、中分化型腺癌の診断であった。肺癌の再発はなかったが、9ヵ月後に肺炎にて死亡した。

症例2：56歳の男性。検診にて左肺の異常を指摘され、当科受診した。胸部CTにて左上葉に嚢胞を認め、その壁から内方へ突出する結節を認めた(Figure 1B)。CYFRA21-1 3.2 ng/ml (<2.0 ng/ml)と上昇を認め、確定診断は得られなかったが、肺癌を疑い手術を施行した。術中迅速病理にて腺癌の診断を得、左上葉切除と縦隔リンパ節郭清を施行した。pT2N0M0(Stage IB)、低分化型腺癌の診断であった。術後52ヵ月経過し、無再発生存中である。

症例3：66歳の男性。咳嗽のため気管支炎の診断で内服治療されていたが、改善しないため紹介受診した。胸部CTで左上葉に4 cm大の嚢胞と隣接する1.5 cmの結節を認めた(Figure 1C)。確定診断は得られなかったが、肺癌を疑い、手術を施行した。術中迅速病理にて腺癌の診断を得、左上葉切除と縦隔リンパ節郭清を行い、pT1N0M0(Stage IA)、中分化型腺癌の診断であった。術

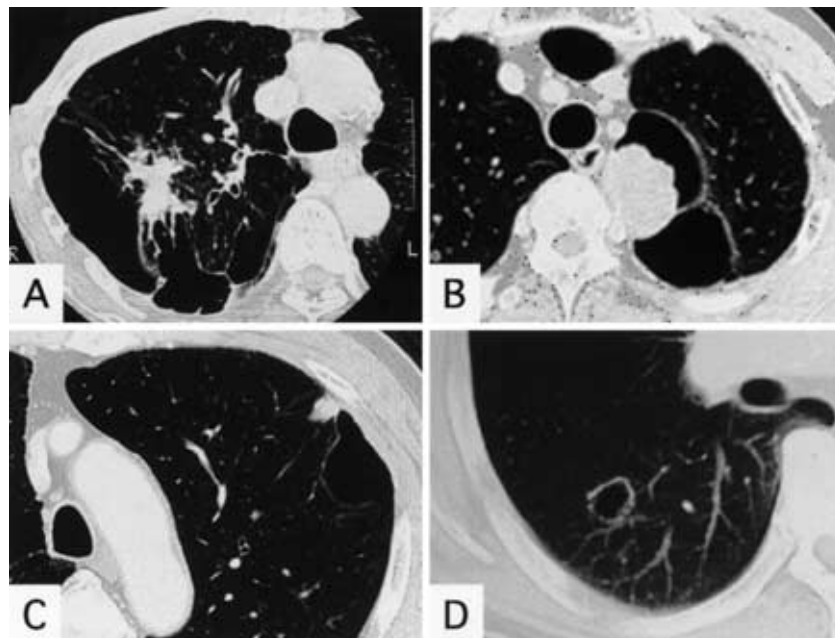


Figure 1. A chest CT of the tumor arising from the walls of bullae. **A** (Case 1). An irregular opacity on the wall of a bulla in the right upper lobe. **B** (Case 2). A protruding nodule inside the wall of a bulla in the left upper lobe. **C** (Case 3). A small nodule in the lung parenchyma adjacent to the wall of a bulla in the left upper lobe. **D** (Case 4). The anterior wall of the bulla in the right lower lobe was thickened, but the posterior wall was not.

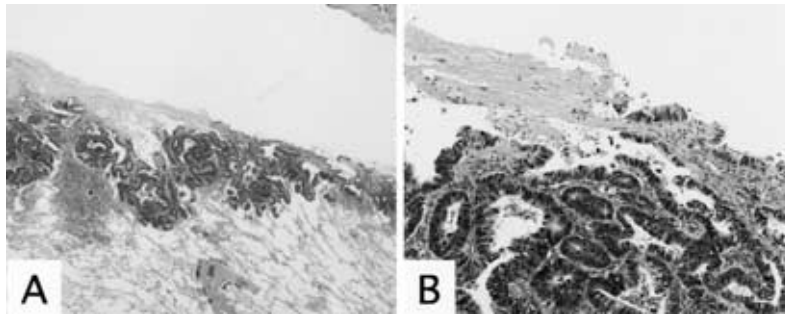


Figure 2. Histological findings of Case 4. **A, B.** Microscopically, cancer cells were exposed inside the wall, and part of the tumor showed growth by replacement of alveolar lining cells, thus demonstrating moderately differentiated adenocarcinoma of the lung (**A:** H.E. $\times 20$, **B:** H.E. $\times 100$)

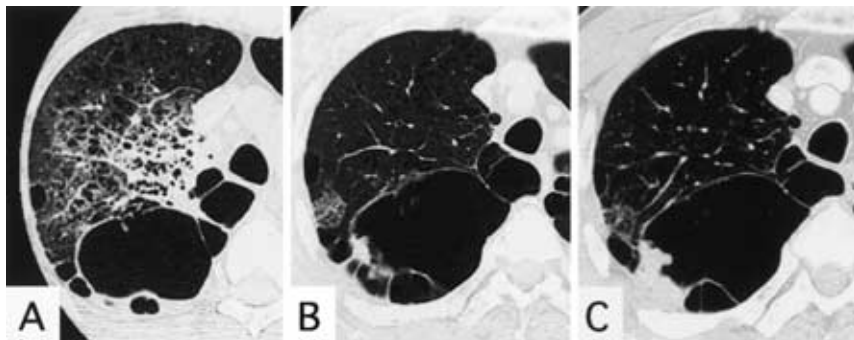


Figure 3. Case 5: **A.** Chest CT shows a small amount of fluid in the bulla and infiltration of the right upper lobe, but no tumor is observed. **B.** Chest CT 1.5 years after the treatment of the infected bullae shows a small nodule arising from the wall of a bulla. **C.** Chest CT shows an enlarged nodule.

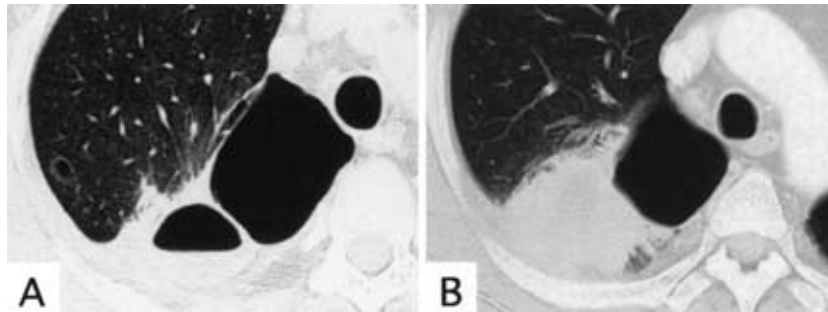


Figure 4. Case 6: **A.** A chest CT shows fluid collection in the bullae of the right upper lobe. **B.** A chest CT 6 years after the treatment of infected bullae shows a nodule measuring about 5 cm in size.

後 28 ヲ月経過し、無再発生存中である。

症例 4：61 歳の男性。直腸癌で低位前方切除術後の経過観察 3 年目に、胸部 CT で右 S² に小結節と S⁶ に嚢胞 (Figure 1D) を認めた。CEA 3.5 ng/ml の上昇を認め、S² 病変は原発性肺癌が疑われ、手術を施行した。右上葉切

除および S⁶ の嚢胞に対し S⁶ 区域切除を行い、リンパ節郭清を行った。S² は中分化型腺癌の診断であり、一方、S⁶ の嚢胞壁の一部に中分化型腺癌を認め、嚢胞壁発生肺癌と考えた (Figure 2A, 2B)。リンパ節転移はなく、多発肺癌でいずれも pT1N0M0 (Stage IA) と診断した。術後

24 ヶ月経過し、無再発生存中である。

症例 5: 54 歳の男性。右上葉の感染性嚢胞で抗生物質による治療を受けた。その際の CT (Figure 3A) では腫瘍性病変は認められなかった。1 年 5 ヶ月後、血痰にて再び受診し、CT (Figure 3B) にて嚢胞壁に 2 cm の小結節を認め、CEA 6.0 ng/ml と高値を示したが、経過観察とされた。さらに 4 ヶ月後の胸部 X 線と CT にて結節は嚢胞壁内方へ突出し明らかな増大を認めたため (Figure 3C)、この時点で当科を紹介受診となった。CEA は 22.4 ng/ml と上昇し、CT 上、腫瘍倍加時間は 56 日であった。右上葉切除とリンパ節郭清を施行した。上葉に 12×10 cm の肺嚢胞を認め、その壁内側に腫瘤を認めた。病理組織学的に大細胞神経内分泌癌で pT1N0M0 (Stage IA) であった。術後 4 ヶ月目に皮下転移と副腎転移が出現し、化学療法を施行し、術後 16 ヶ月担癌生存中である。

症例 6: 47 歳の男性。右上葉の感染性嚢胞にて治療歴があったが、その後、経過観察されていなかった (Figure 4A)。6 年後、再び発熱と胸痛が出現し、感染性嚢胞と考えられ抗生物質投与されたが、軽快せず、当科紹介となった。胸部 CT にて右上葉の嚢胞下部に約 5 cm 大の結節が認められ、S⁶ に炎症様の浸潤影が認められた (Figure 4B)。また CEA 4.4 ng/ml、SCC 2.5 mg/ml と高いことから肺癌の可能性も考慮し、手術を施行した。腫瘍性病変は壁側胸膜への浸潤があり、壁側胸膜合併切除に右上葉切除、S⁶ 区域切除および縦隔リンパ節郭清を施行した。低分化型腺癌で pT3N0M0 (Stage IIB) であった。術後 4 ヶ月無再発生存中である。

全 6 症例に関して、術前の胸部 CT 所見は、嚢胞壁の不整形陰影が 1 例、嚢胞壁の肥厚のみが 1 例、嚢胞壁内に突出する腫瘤陰影が 2 例、嚢胞壁から肺内へ進展した腫瘤陰影が 2 例であった。術前に組織学的診断が得られたのは 1 例のみで、他の 5 例は術中迅速病理診断にて確定した。肺嚢胞の存在診断から、癌の診断までに要した期間は、3 例では同時であったが、症例 1 は 48 ヶ月、症例 6 は 71 ヶ月で、嚢胞発見時から手術まで経過観察されていなかった。症例 5 は経過観察されていながら 21 ヶ月を要した (Table 1)。

組織型は中分化型腺癌が 3 例、低分化型腺癌が 2 例、大細胞神経内分泌癌が 1 例であった。予後は、大細胞神経内分泌癌症例が術後 4 ヶ月で再発したが、担癌生存中、また、1 例他病死した以外の 4 例は、無再発生存中である (Table 2)。

考 察

気腫性肺嚢胞患者に肺癌が合併する頻度が高いことは以前より報告されており^{1,2} 肺癌発生の危険因子の一つと考えられている。Stoloff らは、男性で気腫性肺疾患を

Table 1. Clinicopathological Features of the Patients With Lung Cancer Arising From the Walls of Bullae

Case	Gender	Age	Brinkman index*	Symptoms	CT †	Elevated tumor marker	Preoperative histological diagnosis	Interval ‡ (months)
1	M	70	1000	fever, cough	odule (irregular)	CEA, SLX	Adenocarcinoma	48
2	M	56	960	(-)	odule (in)	CYFRA21-1	None	same time
3	M	66	1000	cough	odule (out)	(-)	None	same time
4	M	61	400	(-)	wall thickness	CEA	None	same time
5	M	54	1750	bloody sputum	odule (in)	CEA	None	21
6	M	47	780	fever	odule (out)	CEA, SCC	None	71

* Brinkman Index: number of cigarettes per day multiplied by years of smoking

† in: protruding inside the wall, out: growth into the lung tissue

‡ interval between the detection of bullae and the operation

Table 2. Pathological Diagnosis and Outcome of the Patients With Lung Cancer Arising From the Walls of Bullae

Case	Operation	Pathological diagnosis*	Pathological stage	Outcome†	Months
1	Rpn	Ad (moderate)	T2N2M1 (IV)	Died ‡	9
2	LUL	Ad (poor)	T2N0M0 (IB)	Alive (NER)	52
3	LUL	Ad (moderate)	T1N0M0 (IA)	Alive (NER)	28
4	RUL + SegS [§]	Ad (moderate)	T1N0M0 (IA)	Alive (NER)	24
5	RUL	LCNEC	T1N0M0 (IA)	Alive (R)	16
6	RUL + SegS [§]	Ad (poor)	T3N0M0 (IIB)	Alive (NER)	4

* Ad: adenocarcinoma, LCNEC: large cell neuroendocrine tumor

† NER: no evidence of recurrence, R: Recurrence

‡ died of pneumonia

§ double lung cancer

伴わない肺癌罹患率が0.19%であったのに対し、気腫性肺嚢胞患者における肺癌罹患率は6.1%であり、約32倍の相対危険率であると報告している¹。これは1967年時の胸部X線での解析であり、現在の画像診断の進歩と気腫性肺疾患の増加を考慮すると、気腫性肺嚢胞患者における肺癌罹患率はさらに増えていると考えられる。巨大肺嚢胞症例における肺癌の合併率はさらに高く7~29%との報告がある²。一方、肺癌患者から肺嚢胞の合併をみた解析では、Stoloffらが、白人で1.21%、非白人では5.42%の頻度であることを述べている¹。また、Goldsteinらは、肺癌患者における肺嚢胞合併は3.9%であったことを報告し、特に40~59歳では非嚢胞患者に比し約6倍の嚢胞合併率であることを報告している³。Hanaokaらは日本人の肺癌症例のうち気腫性肺嚢胞からの発生は1478例中50例(3.4%)と報告しており、うち男性が49例を占めていた⁴。本報告は、嚢胞壁発生肺癌に限った症例であり、肺気腫に合併した肺癌は除外しているため、頻度は単純には比較できないが、6例のうち5例は最近5年間の症例であり(5例/375例:1.3%)、肺癌切除例の肺気腫合併率は近年増加しているといえる。

気腫性肺嚢胞壁あるいは近接する肺組織に肺癌が発生しやすい理由として以下が考えられる。

①線維化・癒痕との関連：腺癌が線維化・癒痕を母地として発生することは以前より指摘されていた。細気管支肺胞上皮癌に伴う線維化は発生母地ではなく、その進展に伴い発生する変化と考えられ、癒痕癌説は否定的であるが⁵、肺線維症と肺癌との関連などを考慮すると、感染の反復による嚢胞壁の癒痕が発生母地となる可能性はある。

②扁平上皮化生との関連：扁平上皮化生や異形成が次第に異型性を増し、上皮内癌から浸潤癌へ移行することは、経年的観察によって見出されており⁶、また分子生物学的解析からも明らかである⁷。嚢胞壁を構成する上皮

の扁平上皮化生が癌の発生母地となることが考えられる。

③嚢胞内は換気が不十分であることから種々の発癌物質が停滞しやすく、易発癌となる。喫煙が気腫性変化の増悪因子であることは明白であるし、喫煙と肺癌との関連はいうまでもない。実際に、気腫性肺嚢胞に肺癌が合併した患者は高度喫煙者が多いことが報告されており²、我々の症例も重喫煙者であり、喫煙の影響は極めて重大である。

これまでに報告されたこれらの理由のうち、扁平上皮化生との関連については、今回の6例の病理学的検討で嚢胞壁に扁平上皮化生は認められず、また5例は腺癌であり、1例は大細胞内分泌癌であった。また、代表的な症例として症例4の病理学的所見を提示したが、嚢胞壁は必ずしも上皮で覆われてはいなかった。これらのことから、扁平上皮化生からの発生については扁平上皮癌以外の組織型において関連性は乏しいと考える。

画像的特徴については、嚢胞壁の肥厚、嚢胞内や嚢胞壁近傍の結節陰影が主な所見であり、二次性変化としては嚢胞の増大、嚢胞内液貯留、気胸もあるが特異的ではない。もともと嚢胞周囲は気腫性変化が強く、また壁に沿って進展するような症例では、腫瘍そのものが嚢胞腔内に突出し、当然ながら周囲の変化は呈さないことが多い。すなわち、癌性放射、胸膜陥入、血管収束像などの肺癌に典型的な画像的特徴を示さないことも多いと考えられる。また、肺癌の合併により肺嚢胞が縮小する例も報告されている⁸。Figure 1に示したように、壁発生と考えられる癌の進展形式は、わずかな壁肥厚を初発とするもの、結節が嚢胞の内外に突出してゆくもの、気腫が著明な場合で腺癌の場合には肺胞構造に沿って進展し、不整形な様相を示す場合があると考えられる。したがって、肺嚢胞を認めた際、また肺嚢胞の経過観察中には、嚢胞壁や嚢胞周囲の変化を十分に観察し、わずかな肥厚や結

節性変化を認めた場合には癌の存在を考慮すべきと考える。

気腫性肺嚢胞に合併した肺癌の組織型については、1974年から1998年までの国内症例をまとめた33例の報告²にその後の報告⁹⁻¹¹と自験例6例を加えた46例を集計すると、腺癌25例(54%)、大細胞癌13例(28%)、扁平上皮癌7例(15%)、腺扁平上皮癌1例(2%)であった。末梢型肺癌としての一般的な頻度に比較し、大細胞癌が多いことが特徴であり、分化度では低分化型が比較的多く報告されている²。我々の症例でも大細胞神経内分泌癌が1例あり、他の5例は腺癌であったが、組織学的分化度は中分化型から低分化型であった。

肺嚢胞に肺癌が合併する例は予後不良が多いといわれているが、胸部X線に腫瘤影が嚢胞壁の肥厚に見え、早期発見ができていないなどのために進行例が多いこと、また低分化型や未分化型が多いことが予後不良の原因と考えられる。嚢胞発見が先行しその後肺癌が発見された症例では、同時に診断された症例に比較し予後が良い傾向が認められるが、病期別にみると第I期症例に関しては、嚢胞に合併した肺癌が予後不良というわけではない²。Hanaokaらの報告でも嚢胞発生肺癌(n=50)と対象となる肺癌(n=1428)とで予後に有意差はない⁴。

症例5は、結果的に腫瘍の経時的変化を観察しえたが、腫瘍倍加時間は56日と非常に早く腫瘍増殖が旺盛な大細胞神経内分泌癌であった。肺癌発生要因としては、喫煙者であったこと、感染歴があることが挙げられる。腫瘍マーカーCEAが当初より上昇していたにもかかわらず経過観察となった点は戒めるべき症例であると考えられる。

以上より、嚢胞壁の変化を認めた場合は、躊躇せず、

精査を行うこと。また、肺癌があり得るとの認識を持ち、肺癌が疑わしくかつ確定診断が得られない場合も、積極的に外科治療を考慮することが肝要である。

REFERENCES

1. Stoloff IL, Kanofsky P, Magilner L. The risk of lung cancer in males with bullous disease of the lung. *Arch Environ Health*. 1971;22:163-167.
2. 佐藤修二, 朝倉潤, 鈴木英之, 他. 巨大気腫性嚢胞合併肺癌の手術例に関する検討. *日胸外会誌*. 1998;46:260-266.
3. Goldstein MJ, Snider GL, Liberson M, et al. Bronchogenic carcinoma and giant bullous disease. *Am Rev Resp Dis*. 1968;97:1062-1070.
4. Hanaoka N, Tanaka F, Otake Y, et al. Primary lung carcinoma arising from emphysematous bullae. *Lung Cancer*. 2002;38:185-191.
5. Shimosato Y, Hashimoto T, Kodama T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*. 1980;4:365-373.
6. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer*. 1974;33:256-270.
7. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene*. 1999;18:643-650.
8. Saito H, Okuno M. Spontaneous regression of a bulla with the development of adenocarcinoma of the lung. *Intern Med*. 1999;38:439-441.
9. 平沼知加志, 常塚宣男, 佐藤日出夫. 巨大気腫性肺嚢胞の自然消退後に切除された嚢胞壁に肺腺癌の一例. *胸部外科*. 2000;53:514-518.
10. 市村秀夫, 遠藤勝幸, 小島正幸. 薄壁空洞で発見され気胸を合併した肺癌の1例. *日呼外会誌*. 1999;13:195-199.
11. 畠山 忍, 立花昭生, 鈴木和恵, 他. 気腫性肺嚢胞に合併した肺癌の5例. *日呼吸会誌*. 2001;39:415-418.