

癌病巣内にサルコイド様反応を伴った肺腺癌の1例

蜂須賀康己¹・魚本昌志¹

要旨—— **背景**．非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫が，サルコイドーシスを合併しない悪性腫瘍の患者に認められる場合がまれに存在し，サルコイド様反応と呼称される．**症例**．症例は82歳の女性．拡張型心筋症にて当院循環器内科で経過観察中，2006年5月の胸部CTにて，右肺S⁴に径1.5cmの腫瘤を指摘された．気管支鏡下に擦過細胞診を施行したが，確定診断はえられなかった．胸腔鏡下に腫瘤の切除生検を行い，術中病理診断にて肺腺癌との診断をえて，中葉切除とリンパ節郭清を施行した．切除肺の病理組織像において，癌病巣内に多数の小肉芽腫形成を認めた．この肉芽腫は肺癌に伴うサルコイド様反応と診断した．郭清したリンパ節には転移およびサルコイド様反応は認めなかった．**結論**．画像上悪性所見を呈する肺腫瘤に対し，気管支鏡下生検などで類上皮細胞肉芽腫のみが認められたとしても，本病態を念頭におき，さらなる経過観察または切除生検を行うべきである．（肺癌．2007;47:113-118）

索引用語——サルコイド様反応，サルコイド反応，肺癌，肺腺癌

A Case of Pulmonary Adenocarcinoma with Sarcoid-like Reaction in the Tumor

Yasuki Hachisuka¹; Masashi Uomoto¹

ABSTRACT—— **Background**. Noncaseating epithelioid cell granulomas are rarely observed in patients with malignant tumor without sarcoidosis. It is called sarcoid-like reaction. **Case**. A 82-year-old woman had been followed up by the cardiology department of our hospital because of dilated cardiomyopathy. In May 2006 a chest CT showed a 1.5 cm nodule in the right lung S⁴. The nodule was not diagnosed by brushing cytology under bronchofiberscopy. Pulmonary wedge resection for biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery was performed. Intraoperative histopathological examination showed a pulmonary adenocarcinoma. Middle lobectomy with lymph node dissection was then performed. The histopathological findings of the resected lung specimen showed many granuloma formations in the tumor. We concluded that the granulomatous lesion was a sarcoid-like reaction related to lung cancer. No metastasis or sarcoid-like reaction was found in the dissected lymph nodes. **Conclusion**. When pulmonary nodules which appear malignant on diagnostic imaging show only epithelioid cell granuloma on histopathological study under bronchofiberscopy, a close follow up or pulmonary wedge resection for biopsy is recommended with sarcoid-like reaction in mind. (*JJLC*. 2007;47:113-118)

KEY WORDS—— Sarcoid-like reaction, Sarcoid reaction, Lung cancer, Pulmonary adenocarcinoma

はじめに

所属リンパ節内にサルコイド様反応が認められた原発

性肺癌の報告は散見されるが，癌病巣内にサルコイド様反応が認められた病態の報告はまれである。¹⁻¹³今回われわれは，癌病巣内にサルコイド様反応を認めた原発性

¹財団法人永頼会松山市民病院呼吸器外科。
別刷請求先：蜂須賀康己，財団法人永頼会松山市民病院呼吸器外科，〒790-0067 愛媛県松山市大手町2丁目6-5。

¹Department of Thoracic Surgery, Matsuyama Shimin Hospital, Japan.

Reprints: Yasuki Hachisuka, Department of Thoracic Surgery, Matsuyama Shimin Hospital, 2-6-5 Ohtemachi, Matsuyama, Ehime 790-0067, Japan.

Received October 23, 2006; accepted January 12, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory Data on Admission

< Hematology >		< Pulmonary function >	
WBC	4600/ μ l	VC	1930 ml
RBC	394×10^4 / μ l	%VC	94.1%
Hb	11.0 g/dl	FEV _{1.0}	1330 ml
Ht	34%	FEV _{1.0%}	72.7%
Plt	19.8×10^4 / μ l		
< Biochemistry >			
T-bil	0.56 mg/dl		
AST	20 IU/l		
ALT	10 IU/l		
LD	172 IU/l		
ALP	273 IU/l		
UN	14 mg/dl		
Cr	0.7 mg/dl		
Na	143 mEq/l		
K	3.8 mEq/l		
Cl	108 mEq/l		
TP	7.7 g/dl		
alb.	55.0%		
α 1-gl.	3.2%		
α 2-gl.	9.6%		
β -gl.	10.2%		
γ -gl.	22.0%		
CRP	0.2 mg/dl		

肺腺癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：82歳，女性。

主訴：無症状（定期検診の胸部CTにて異常を指摘）。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：高血圧，拡張型心筋症。悪性疾患に対する化学療法の既往歴なし。化学物質の曝露歴なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2006年5月，当院循環器内科で拡張型心筋症にて経過観察中，定期検査の胸部CTにて，右肺中葉に腫瘤影を指摘された。呼吸器内科にて気管支鏡下擦過細胞診を施行されたが，診断がえられず，生検による確定診断の目的で2006年6月当科に入院した。

入院時現症：身長149cm，体重40kg，体温36.7°C，血圧150/68mmHg，脈拍60/分，呼吸音は正常。

血液生化学検査（Table 1）：炎症反応は陰性。 γ グロブリン値は基準範囲内であった。呼吸機能検査にて換気障害は認められなかった。

喀痰検査：塗抹，培養ともに陰性。細胞診も陰性であった。

入院時胸部X線写真：右下肺野に腫瘤影を認めた（Figure 1）。

胸部CT：右肺中葉S⁴に1.5cm大の腫瘤を認めた。明らかな縦隔および肺門リンパ節腫大は認めなかった。high-resolution CTにて，腫瘤はspiculationと胸膜陥入像を伴う不整形腫瘤として描出された（Figure 2）。以上の画像所見から原発性肺癌を疑った。2006年6月，術前にVATS（video-assisted thoracoscopic surgery）時の肺病変の同定に使用されるVATSマーカー（八光製，ガイディングマーカーシステム，21G×100mm）をCTガイド下に挿入し，VATS切除生検を行った。

手術所見：右胸腔内に胸水および癒着は認めなかった。VATS下に肺部分切除生検を行った。術中迅速病理組織診断にて，腺癌を認めたため，引き続き中葉切除術を施行した。cT1N0M0：cStage IAの所見であり，患者の年齢と心合併症を考慮し，リンパ節郭清はND1aとした。

病理組織学的所見：腫瘍は細気管支肺胞上皮型優勢の混合型腺癌の所見であったが，特異な所見として，癌病巣内および癌病巣に接して小肉芽腫形成が多数認められた。肉芽腫には壊死はなく，類上皮細胞の増生とラングハンス巨細胞を含む多核巨細胞が散見された（Figure 3, 4）。同様の肉芽腫形成は，癌病巣から約2cm離れた部位まで点在して認められた。郭清したリンパ節には癌の転移，および肉芽腫形成は認められなかった。消化PAS反応による特殊染色にて真菌・トキソプラズマは検出されなかった。

術前の画像所見および臨床所見において，サルコイドーシスを示唆する所見が認められないことから，癌病巣内に認められた小肉芽腫形成は，肺腺癌に伴ったサルコイド様反応と考えられた。

術後経過：術後経過は良好であった。術後，サルコイドーシスの合併の有無を調べるため，眼病変・皮膚病変の有無を検索したが異常はなかった。術後に施行されたツベルクリン反応は弱陽性であった。術後の血清ACE値は11.2IU/lと基準範囲内で γ グロブリン値も基準値内であった。以上の臨床所見からサルコイドーシスを除外診断し，肺腺癌に伴ったサルコイド様反応と診断した。2006年12月現在，外来通院にて経過観察中であるが，癌の再発は認めていない。

考 察

ある種の疾患に対し，その主な罹患臓器の局所リンパ節に，サルコイドーシスと同様の非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫形成をきたす組織学的所見を，サルコイド様反応またはサルコイド反応と呼称する。¹⁴種々の悪性腫瘍とサルコイド様反応の合併が報告されているが，悪性腫瘍の原発臓器組織内にサルコイド様反応が混在してみられることは，まれとされている。¹⁴原発性肺癌に関しては，

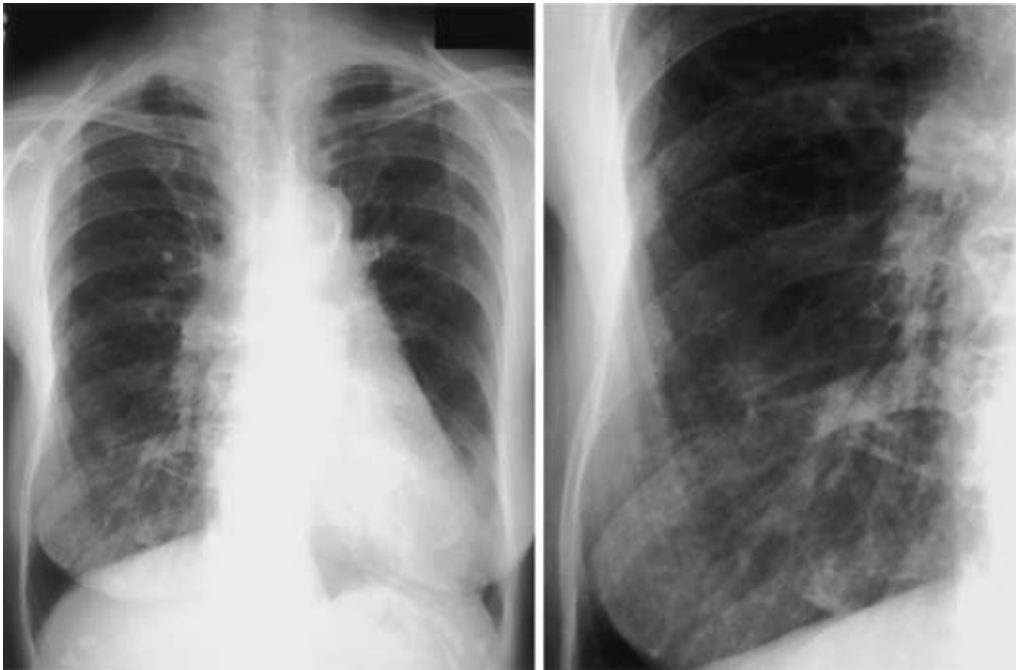


Figure 1. Chest X-ray showed a nodular shadow in the right lower lung field.

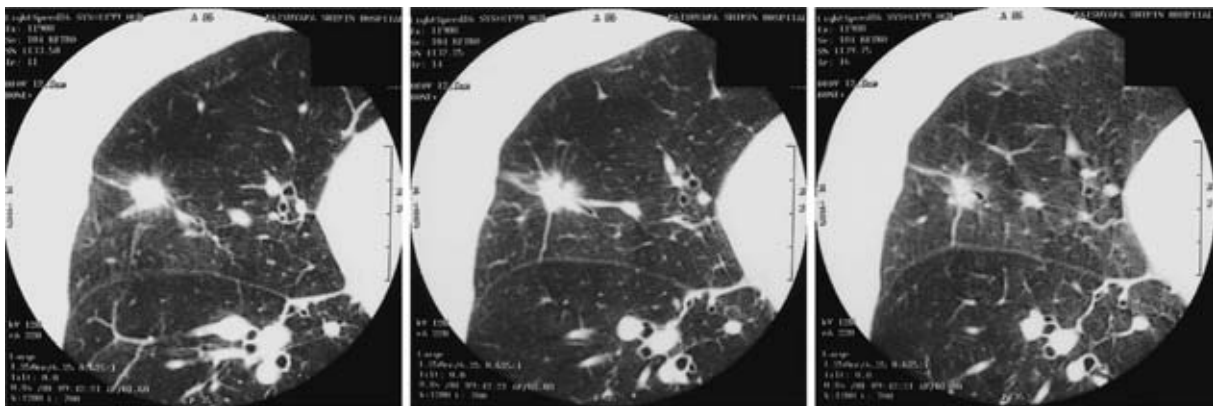


Figure 2. High-resolution CT showed the 1.5-cm nodule with spiculation and pleural indentation in the right lung S⁴.

所属リンパ節内にサルコイド様反応を認める頻度は3.2%と報告されている¹⁵が、自験例のように癌病巣内にサルコイド様反応を認めた症例はまれである。¹⁻¹³ われわれが検索しえた限り、本邦における報告は自験例も含め17例のみであった (Table 2)。

17例の組織型は、自験例も含めて腺癌が12例 (71%)と最多で、扁平上皮癌が2例、カルチノイド、小細胞癌、大細胞癌が各1例ずつ認められた。Laurberg¹⁵は630例の肺癌症例のうち、20例にサルコイド様反応を認め、75%が扁平上皮癌であったとしているが、自験例のように癌病巣内にサルコイド様反応を認めた本邦報告例では71%が腺癌であった。このような病態と組織型に関係が

あるかどうかは、今後多数の症例の蓄積による検討が必要であると思われる。年齢、性別の記載がある14例において平均年齢は63.4歳 (45~82歳)で自験例が最高齢であった。性別は女性11例、男性3例と女性に多かった。腫瘍のサイズは記載のある12例において、平均径2.6cm (0.7~5.0cm)であった。治療としては17例中、自験例を含めた11例に葉切除とリンパ節郭清が施行されている。^{1-6,8-13} このうち切除リンパ節内にサルコイド様反応とリンパ節転移の両方を認めたものが1例、⁵ サルコイド様反応のみを認めたものが4例^{4,9-11}であった。自験例は切除リンパ節内にはサルコイド様反応、転移ともに認めなかった。

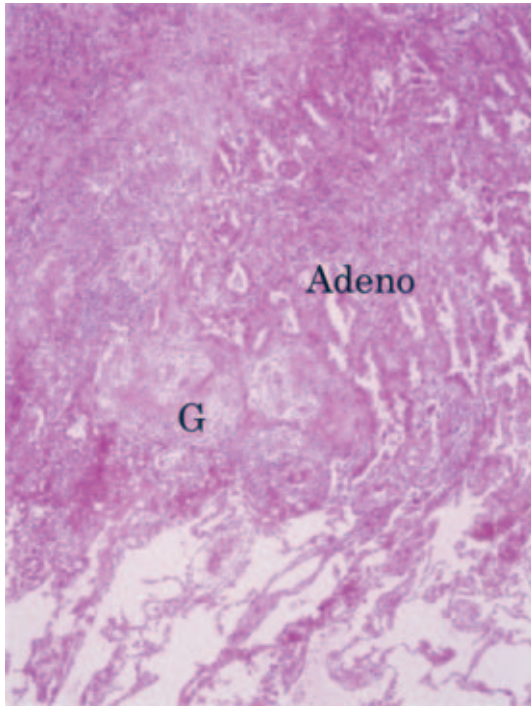


Figure 3. Microscopic findings of a resected lung specimen showed many small granuloma formations adjoining to the adenocarcinoma (H&E stain, low power micrograph). Adeno: Adenocarcinoma, G: Granuloma.

サルコイド様反応の原因疾患としては、悪性腫瘍のほか、真菌、トキソプラズマなどの感染症、ペリリウムや松花粉などの化学物質、癌化学療法などが挙げられている。⁴

悪性腫瘍に合併したサルコイド様反応の機序の詳細は不明とされるが、いくつかの仮説が立てられている。Brinkerらは、サルコイド様反応は一般に転移のみられるリンパ節よりも、転移のないリンパ節にみられることが多いため、腫瘍の直接浸潤に伴うのではなく腫瘍細胞からの何らかの可溶因子により生じる、という仮説を立てている。^{8,10} この仮説によると腫瘍細胞から流出された何らかの因子がリンパ行性に所属リンパ節に流れ、肉芽腫を形成すると考えられる。¹⁰ Laurberg¹⁵はサルコイド様反応を伴った肺癌は扁平上皮癌が多いと報告しており、この理由は、扁平上皮癌は発育が遅く壊死に陥りやすい傾向にあるので所属リンパ節が長期間持続的な刺激を受けるためである、としている。これを根拠に、サルコイド様反応は癌の代謝産物や崩壊産物に対するリンパ節の反応である、とする説もある。^{4,8} これらの仮説によって、自験例のように切除肺にのみサルコイド様反応を認め、切除リンパ節内には認められない症例の発生機序を説明することは難しいと思われた。別の仮説として、サルコイド様反応を生体の癌に対する抵抗を示す組織反応とする説もある。⁸ さらに、サルコイド様反応は腫瘍免疫と関連して良好な予後を示す因子のひとつとする説も

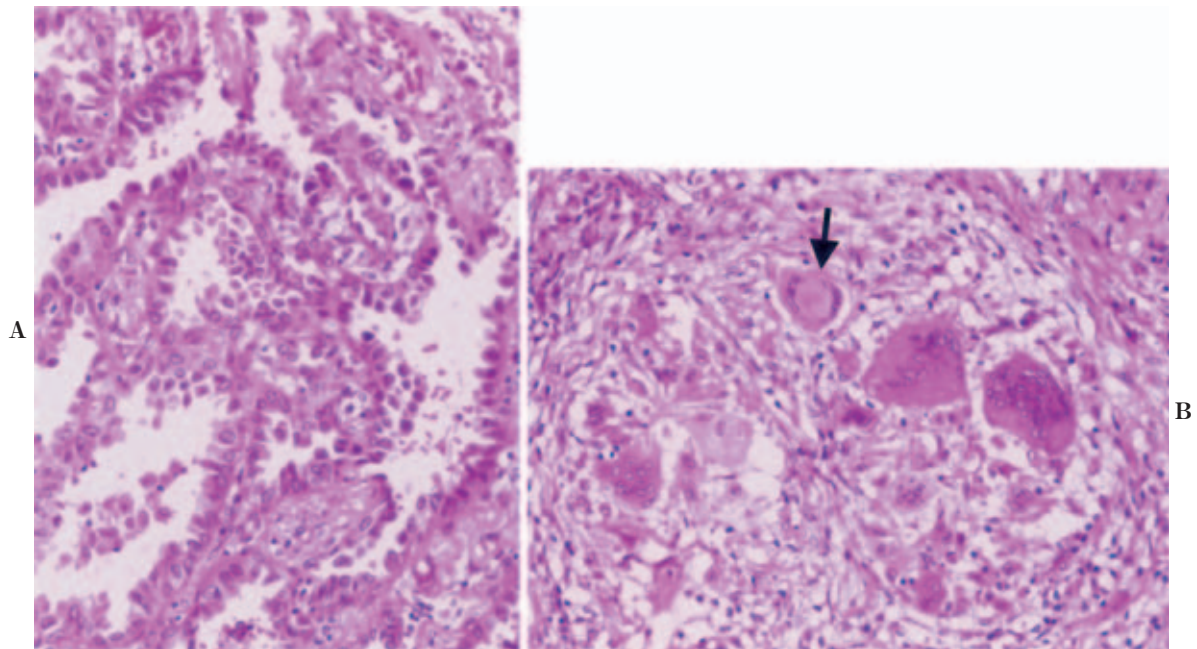


Figure 4. A. A microscopic finding of the cancer lesion (H&E stain, high power micrograph). B. A microscopic finding showed granulomas with epithelioid cells, multinucleate giant cells and a Langhans giant cell (H&E stain, high power micrograph). Arrow: Langhans giant cell.

Table 2. Japanese Reports of Lung Cancer with Sarcoid-like Reaction in the Tumor

Case	Year	Author	Age	Gender	Histology	Location	Tumor size (cm)	Metastasis of lymph node	Sarcoid-like reaction of lymph node
1	1978	Takagi	53	F	Adeno	Lt.S ¹⁺²	1.5	—	—
2	1985	Tachi	66	F	Adeno	Rt.S ⁴	0.7	?	?
3	1986	Hayashi	70	F	Adeno	Rt.S ⁹	4.5	—	—
4	1987	Okumura	63	F	Adeno	Rt.S ⁹	2.0	—	+
5	1987	Tanigawa	74	M	Sq	Rt.S ⁸	4.0	+	+
6	1989	Kanda	67	F	Adeno	Lt.S ³	3.0	?	?
7	1989	ditto	?	?	Adeno	?	?	?	?
8	1989	ditto	?	?	Adeno	?	?	?	?
9	1989	ditto	?	?	Adeno	?	?	?	?
10	1996	Segawa	60	M	Sq	Lt.S ¹⁺²	5.0	+	?
11	1997	Aoki	80	F	Adeno	Rt.S ³	3.5	+	—
12	1998	Miyazaki	77	F	Carcinoid	Lt.S ¹⁺²	1.5	—	+
13	1999	Sakaue	48	F	Adeno	Lt.S ¹⁰	2.0	—	+
14	1999	Kamiyoshihara	45	M	Small	Rt.S ⁵	?	—	+
15	1999	Kobayashi	54	F	Adeno	Rt.S ⁶	?	?	?
16	2002	Kashiwabara	49	F	Large	Rt.S ⁶	1.8	—	—
17	2006	Our case	82	F	Adeno	Rt.S ⁴	1.5	—	—

Adeno: Adenocarcinoma, Sq: Squamous cell carcinoma, Small: Small cell carcinoma, Large: Large cell carcinoma, ?: No description.

ある。^{8,10} サルコイド様反応は自己免疫疾患に高頻度に認められるとの報告もあり、発生機序の解明のためには、今後多くの症例における免疫学的検討が必要である。¹⁰

サルコイド様反応を伴う肺癌の診断上、第1に注意すべき点は、組織学的な類似性から、サルコイドーシスの合併、および結核などの抗酸菌感染症の合併との鑑別である。⁸ とくにサルコイドーシスとの鑑別は組織学的には困難であり、画像所見やその他の臨床所見から総合的に診断することが重要とされている。^{3-5,8,13} 自験例では術前のCTおよび手術所見にて、肺門および縦隔リンパ節の腫大は認めず、術前施行された気管支鏡において、観察しえる範囲で気管支粘膜の異常は認めなかった。また術後の血清ACE値、 γ -グロブリン値も基準範囲で、ツベルクリン反応は弱陽性であった。さらにサルコイドーシスに伴う眼病変、皮膚病変も認められなかった。以上の臨床所見を総合して、サルコイドーシスの合併は否定的と考え、自験例は原発性肺腺癌に伴うサルコイド様反応と診断した。

診断上注意すべき第2の点は、擦過細胞診や経気管支肺生検によって肉芽腫病変のみを採取してくる可能性があり、癌を見落とす危険性があるという点である。^{3,6} 画像上、悪性所見を呈する肺腫瘤に対し組織診にて類上皮細胞肉芽腫のみが認められた場合、肺癌はサルコイド様反応を伴う場合があることを念頭において、さらなる経過観察、または適切な時点での切除生検を行うべきである。

結 論

癌病巣内にサルコイド様反応を伴った肺腺癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理診断をしていただきました、当院病理部、大拙祐治先生に深謝いたします。

REFERENCES

- 高木啓吾, 下里幸雄, 亀谷 徹, 他. 類上皮細胞肉芽腫を伴った細気管支肺胞上皮癌の1症例. 肺癌. 1978;18:75-80.
- 館 治彦, 高山重光, 中山杜人, 他. 複屈折性微粒子とサルコイド様反応が認められた腺癌の1切除例. 肺癌. 1985;25:1052.
- 林 康史, 品田 純, 門倉光隆, 他. TBLBにてサルコイド様反応を認めた肺腺癌の1切除例. 気管支学. 1986;8:286-290.
- 奥村典仁, 寺町政美, 岡田賢二, 他. 腫瘍内および局所リンパ節内にサルコイド様反応を認めた肺癌の1症例. 日胸疾会誌. 1987;25:360-364.
- 谷川 恵, 山口善文, 升谷雅行, 他. サルコイド様反応を伴った原発性肺重複癌と思われる一症例. 肺癌. 1987;27:805-810.
- 神田哲郎, 谷口哲夫, 早田 宏, 他. TBLBにて他疾患とまぎらわしい所見が得られた肺癌—癌組織中の肉芽腫と器質化—. 気管支学. 1989;11:460-465.
- Segawa Y, Takigawa N, Okahara M, et al. Primary lung cancer associated with diffuse granulomatous lesions in the pulmonary parenchyma. *Intern Med.* 1996;35:728-731.
- 青木 薫, 吉村邦彦, 帆足茂久, 他. 腫瘍組織内にサルコ

- イド様反応を認めた原発性肺腺癌の1例. 日胸疾会誌. 1997;35:466-470.
9. Miyazaki Y, Miyake S, Taki R, et al. Sarcoid reactions scattered in the tumor-bearing lung parenchyma and regional lymph nodes associated with pulmonary carcinoma. *Intern Med.* 1998;37:304-306.
 10. 坂上慎二, 尾島裕和, 秋田弘俊, 他. 自己免疫疾患の検索中に発見された肺腺癌にサルコイド反応を伴った1症例. 日呼吸会誌. 1999;37:204-208.
 11. Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, et al. Pulmonary small cell carcinoma associated with sarcoid reactions: report of a case. *Surg Today.* 1999;29:382-384.
 12. 小林賀奈子, 矢野修一, 宍戸真司. サルコイド様反応を認めた肺癌の1例. 鳥根医学. 1999;19:86.
 13. 柏原光介, 糸永浩太郎. 大量壊死を伴い原発巣内にサルコイド反応が認められた肺大細胞癌の1例. 肺癌. 2002;42:640.
 14. Gorton G, Linell F. Malignant tumors and sarcoid reactions in regional lymph nodes. *Acta Radiol.* 1957;47:381-392.
 15. Laurberg P. Sarcoid reactions in pulmonary neoplasms. *Scand J Respir Dis.* 1975;56:20-27.