

ORIGINAL ARTICLE

特発性肺線維症合併肺癌切除例における臨床病理学的検討

平見有二<sup>1</sup>・中田昌男<sup>1</sup>・前田 愛<sup>1</sup>・  
湯川拓郎<sup>1</sup>・清水克彦<sup>1</sup>

Clinicopathologic Analysis of Resected Primary Lung Cancer with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Yuji Hirami<sup>1</sup>; Masao Nakata<sup>1</sup>; Ai Maeda<sup>1</sup>;  
Takuro Yukawa<sup>1</sup>; Katsuhiko Shimizu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Kawasaki Medical School, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The aim of the present study was to define the clinicopathological features and operative prognosis of patients with primary lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Materials and Methods.** Of the patients who underwent surgery for non-small cell lung cancer from January 2006 to January 2008 in our hospital, 94 patients who had been preoperatively evaluated with high resolution computed tomography (HRCT) were enrolled in this study. We retrospectively analyzed 9 patients (9.6%) who were given a diagnosis of IPF based on HRCT findings. **Results.** The patients with IPF consisted of 8 men and 1 woman with an average age of 74.7 years. All 9 patients had a smoking history. Patients with IPF had tumors located adjacent to the pleura significantly more frequently than in 85 patients without IPF (77.8% vs 36.5%;  $P = 0.02$ ). Pathologically, squamous cell carcinoma, and moderately or poorly differentiated tumors were detected significantly more frequently in patients with IPF than without IPF (55.6% vs 20.0%;  $P = 0.05$ , 88.9% vs 42.4%;  $P = 0.01$ ). The standardized uptake value (SUV) of F-18fluorodeoxyglucose (FDG) on positron emission tomography (PET) of patients with IPF showed a high average value of 11.1 (range, 3.4-31.6). The Ki-67 labeling index also showed a high average value of 46.1%. Up-staging migration from the clinical stage to the pathological stage was noticed in 4 cases due to underestimation of the tumor diameter in 3 cases and intrapulmonary metastasis in 1 case. Recurrences were observed in 4 of 9 cases. Local recurrence was observed in 2 cases (hilar lymph nodes and mediastinal lymph nodes), and distant recurrence was in 2 cases. **Conclusion.** As primary lung cancer with IPF seems to have a high potential for malignancy and the preoperative T factor can be often underestimated, we should be cautious selecting limited resection as a curative procedure.

(JLCC. 2010;50:7-11)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Idiopathic pulmonary fibrosis, Surgery, F-18fluorodeoxyglucose (FDG)-PET, Ki-67

Reprints: Yuji Hirami, Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-0192, Japan (e-mail: yhirami@med.kawasaki-m.ac.jp).

Received June 15, 2009; accepted August 19, 2009.

**要旨** — **目的.** 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) 合併肺癌切除例の臨床病理学的特徴と手術成績を検討する。 **対象と方法.** 2006年1月から2008年1月までの当科における非小細胞肺癌切除例のうち、HRCTを術前に撮影した94例を対象としHRCT上IPFを合併していた9例(9.6%)と比較検討した。 **結果.** IPF

合併肺癌症例は男性8例、女性1例で平均74.7歳。全例に喫煙歴を認めた。IPF合併肺癌症例はIPF非合併肺癌症例85例と比較して胸膜直下の病変が有意に多く認められ(77.8% vs 36.5% ;  $P = 0.02$ )、腫瘍組織型は扁平上皮癌が、分化度は中低分化が有意に多く認められた(55.6% vs 20.0% ;  $P = 0.05$ , 88.9% vs 42.4% ;  $P = 0.01$ )。IPF合併

<sup>1</sup>川崎医科大学胸部心臓血管外科。

別刷請求先：平見有二，川崎医科大学胸部心臓血管外科，〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 (e-mail: yhirami@med.kawasaki-m.ac.jp).

jp).

受付日：2009年6月15日，採択日：2009年8月19日。

肺癌症例の FDG-PET における SUV<sub>max</sub> 値は平均 11.1 (3.4~31.6), Ki-67 labeling index は平均 46.1% とともに高値を示した。臨床病期と病理病期の比較では 9 例中 4 例で病理病期が進行しており, 3 例は腫瘍径の過小評価, 1 例は肺内転移が原因であった。IPF 合併肺癌症例の術後再発は 9 例中 4 例で認められ局所再発 2 例 (肺門リン

パ節 1 例, 縦隔リンパ節 1 例), 遠隔転移 2 例であった。**結論.** IPF 合併肺癌は悪性度が高く, 術前 T 因子も過小評価されることが多いと思われるため, 手術の際には安易な縮小手術は避けるべきである。

**索引用語**——非小細胞肺癌, 特発性肺線維症, 手術, F-18fluorodeoxyglucose-PET, Ki-67

## はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) 合併肺癌は肺切除例の 5% 前後の頻度で認められる。<sup>1,2</sup> IPF 合併肺癌を切除するにあたり, 最も注意を要するのが術後合併症であり, IPF の術後増悪が約 20% で認められ,<sup>3</sup> 手術関連死亡率は肺葉切除で 10% を超えると報告されている。<sup>4</sup> さらに高齢者, 重喫煙者に多く認められる<sup>1,5,6</sup> ため, 臨床の現場においては術後合併症を回避するため消極的縮小手術を選択する機会が多いと思われる。一方, IPF の約 15~20% で肺癌を合併するといわれており,<sup>7</sup> IPF が発癌に関与している可能性が示唆されている。それゆえ IPF 合併肺癌は病理組織学的にも特徴があると考えられ, 手術を行う場合にはその組織学的特徴に基づいた腫瘍学的根治度も考慮して術式を選択する必要がある。

これまで IPF 合併肺癌の組織学的特徴に主眼をおいた報告は少ない。そこで当院で切除した IPF 合併肺癌症例の臨床的, 組織学的特徴, および術後経過について検討したので報告する。

## 対象と方法

2006 年 1 月から 2008 年 1 月までの間に当科で切除した非小細胞肺癌 139 例のうち, 術前に high resolution computed tomography (HRCT) を撮影した 94 例を対象とし, IPF 合併肺癌症例と IPF 非合併肺癌症例について臨床的, 組織学的に比較した。

IPF の診断は病理組織学的に摘出肺の中に通常型間質性肺炎が確認されるか, もしくは HRCT で両側肺底部胸膜直下優位に蜂巢肺を認め背景に膠原病を認めない症例とした。

病期診断および組織診断は肺癌取扱い規約 (改訂第 6 版) に従い評価した。IPF 合併肺癌症例では組織学的評価として細胞分裂能の指標である Ki-67 labeling index 値を測定した。3~4 μm 厚の肺癌パラフィン切片を Ki-67 抗体 (MIB-1, DAKO, Glostrup, Denmark) で免疫染色し, 強拡大 (×400 倍) で平均 500 個の腫瘍細胞を評価し抗体反応を起こした核の割合を labeling index 値とし

て%で示した。

統計学的解析には  $\chi^2$  独立性検定, Fisher 検定を用いた。危険率 5% 未満を統計上有意差ありとした。

## 結果

患者背景を Table 1 に示す。IPF 合併肺癌症例は 94 例中 9 例 (9.6%) であった。IPF 合併肺癌症例は男性が 88.9% であり IPF 非合併肺癌症例と比べて男性に多い傾向にあった ( $P=0.07$ )。IPF 合併肺癌症例の全例に喫煙歴があり IPF 非合併肺癌症例の 57.6% と比べて有意に多かった ( $P=0.01$ )。IPF 合併肺癌症例の腫瘍は全例単発で充実性を示し, 部位は胸膜に接する胸膜下病変が 77.8% あり IPF 非合併肺癌症例の 36.5% に比べて有意に末梢に多かった ( $P=0.02$ )。臨床病期, 術前肺機能において両群に有意差は認めなかった。IPF 合併肺癌症例の術式は個々の症例で臨床的に選択し, 4 例に肺葉切除, 3 例に区域切除, 2 例に部分切除を行った。区域切除とした理由は, 2 例が高齢のためで, うち 1 例は左肺上葉 S<sup>5</sup> の病変に対して舌区域切除, もう 1 例は左肺上葉 S<sup>3</sup> の病変に対して上区域切除を行った。残り 1 例は対側肺葉切除の既往があり, 呼吸機能上の理由から S<sup>6</sup> 区域切除を行った。部分切除を選択した 2 例は, いずれも高齢者で, 1 例は病変が 11 mm と小さかったこと, もう 1 例は末梢病変であったことから部分切除を行った。

IPF 合併肺癌症例の術後合併症は 2 例に発生し, 1 例は肺葉切除後に人工呼吸管理が遷延し, 1 例は部分切除後に air leak が遷延した。2 例とも保存的に軽快し, 術死例はなかった。IPF 合併肺癌症例に対しては術後 IPF 増悪予防として術中, 術後 SpO<sub>2</sub> が高値にならないよう 94~98% を目標として酸素投与の管理をしているが, 今回術後間質性肺炎の増悪は認められなかった。

病理組織学的所見を Table 2 に示す。IPF 合併肺癌症例では扁平上皮癌が 55.6% と最も多く, IPF 非合併肺癌症例では腺癌が 70.6% であり有意差を認めた ( $P=0.05$ )。IPF 合併肺癌症例の組織分化度は中, 低分化が 88.9% と大半を占め, IPF 非合併肺癌症例の 42.4% と比べて有意に多く認められた ( $P=0.01$ )。IPF 合併肺癌症例のリンパ管侵襲, 脈管浸潤はそれぞれ 33.3%, 44.4% に認められた

**Table 1.** Patient Characteristics

	with IPF	without IPF	P-value
No. of patients	9 (9.6%)	85 (90.4%)	
Mean age (years)	74.7	70.3	0.20
Gender (male/female)	8/1	52/33	0.07
Smoking history			
Smoker/non-smoker	9/0 (100%)	49/36 (57.6%)	0.01
Location of lung cancer			
Right			
Upper	2	29	
Middle	0	4	
Lower	4	18	0.30
Left			
Upper	3	18	
Lower	0	16	0.12
Tumor size (mm)	28.8	30.5	0.81
Peripheral tumor (%)*	77.8	36.5	0.02
Clinical-stage			
IA	5	47	
IB	2	26	
IIA	1	1	
IIB	1	4	
IIIA	0	4	
IIIB	0	2	
IV	0	1	0.50
FVC (ml)	3230	3022	0.47
%VC (%)	107.1	107.9	0.89
FEV <sub>1.0</sub> (ml)	1971	2052	0.83
FEV <sub>1.0%</sub> (%)	62.6	68.9	0.22
Operative procedure			
Lobectomy	4	59	
Segmentectomy	3	9	
Partial resection	2	17	0.13

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, \*: adjacent to the pleura, FVC: forced vital capacity, %VC: % vital capacity, FEV<sub>1.0</sub>: forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1.0%</sub>: percentage of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity.

が、IPF 非合併肺癌症例と比べて有意差はなかった。臨床病期と病理病期の比較では IPF 合併肺癌症例は 9 例中 4 例で病理病期が進行しており、その原因は 4 例とも T 因子が関与していた。3 例は腫瘍径の過小評価、1 例は肺内転移が原因であった。しかし、統計学的には臨床病期と病理病期の stage migration に関しては IPF 非合併肺癌症例との間に有意差は認めなかった。

術前 F-18fluorodeoxyglucose-PET 検査は IPF 合併肺癌症例では 9 例中 6 例(平均腫瘍径 3.4 cm)に、IPF 非合併肺癌症例では 85 例中 30 例(平均腫瘍径 3.3 cm)に施行しており、後期相の standardized uptake value<sub>max</sub> はそれぞれ平均 11.1 (3.4~31.6)、8.8 (1.6~18.8)であった。両者に有意差は認めない ( $P=0.45$ ) もの IPF 合併肺癌症例では高値を示した。Ki-67 labeling index 値は平均 46.1% であり 9 例中 8 例で高値 (>20%) を示した。IPF

**Table 2.** Histopathological Results

Patients	with IPF (n = 9)	without IPF (n = 85)	P-value
Histology			
Adenocarcinoma	3	60	
Squamous cell carcinoma	5	17	
Others	1	8	0.05
Differentiation			
Well	1	42	
Moderate or poorly	8	36	0.01
Lymphatic permeation (ly)			
(-)/(+)	6/3 (33.3%)	62/23 (27.1%)	0.69
Vascular invasion (v)			
(-)/(+)	5/4 (44.4%)	57/28 (32.9%)	0.50
Lymph node metastasis			
(-)/(+)	8/1	69/14	0.65
TNM stage migration (clinical→pathological)			
Up stage	4	20	
No change	3	58	
Down stage	2	7	0.10

合併肺癌症例の術後再発は平均観察期間 13.8 ヶ月で 4 例に認めた。術式別では区域切除で 3 例が再発し、その初発再発部位は肺門リンパ節、縦隔リンパ節、遠隔転移がそれぞれ 1 例ずつであった。残る 1 例は肺内転移を有する pT4 症例で肺葉切除を施行したが両側肺内転移を認めた。

## 考 察

今回の検討では IPF 合併肺癌は全手術症例の 9.6% に認められ過去の報告<sup>1,2</sup>の 5% 前後と大きな差はなかった。臨床学的には高齢、男性、そして喫煙者に多く認められ、これも過去の報告<sup>1,5,6</sup>と同様な結果であった。また組織型は 55.6% が扁平上皮癌であったが過去の報告でも扁平上皮癌が 35~46% と多く同様の結果であった。<sup>1,6</sup> IPF は高頻度に肺癌を合併し、その肺癌は間質性変化の強い胸膜直下での発生が多い<sup>7</sup>ことから、肺野末梢の間質性肺炎が発癌になんらかの影響を及ぼしていると推測される。間質性肺炎の肺野末梢で扁平上皮化生が多く認められていることから、喫煙が原因の炎症が肺野末梢で遷延し発癌に寄与しているとも考えられている。<sup>7,8</sup>

IPF 合併肺癌は術後合併症の頻度が高いことから、手術に際して術式を選択するにあたり、根治性と安全性を十分に考慮する必要がある。過去の報告<sup>3</sup>では切除例の約 20% において術後 IPF の増悪が見られ、その半数が死亡している。術式別では IPF 診断のための肺生検での IPF 増悪は 2.6% 程度<sup>9</sup>あるのに対し、肺全摘術では術後に急性間質性肺炎を高率に発症しており、<sup>10,11</sup> 侵襲の大きな手術ほど IPF が増悪しやすいことが予想される。ま

た IPF 合併肺癌における術後肺機能は術後予測肺機能値より実際には有意に低値になるとの報告<sup>9</sup>もあり、呼吸機能の低下した IPF 合併肺癌に対して侵襲の大きな手術をする際は注意を要する。さらに IPF 合併肺癌が喫煙者に多いこと、胸膜直下に好発することなどとあわせ、一般臨床ではしばしば侵襲の少ない縮小手術が選択される。しかし、手術の根治性から見ると縮小手術の安易な選択は避けなければならない。今回の我々の検討では、IPF 合併肺癌の組織学的特徴として中低分化の症例が有意に多いことが明らかとなった。また、増殖能の指標となる Ki-67 labeling index は平均 46.1% であり 9 例中 8 例で高値 (>20%) を示した。Ki-67 labeling index は肺癌における予後不良因子として多数報告されており<sup>12,13</sup> これらの結果は IPF 合併肺癌が腫瘍学的には悪性度が高いことを示していると思われる。今回、区域切除後に肺門リンパ節転移をきたした症例では定型的な肺葉切除を行っていれば再発を免れた可能性があり、大いに反省すべき症例であったと考えられる。

一方、呼吸機能上、縮小手術を選択せざるを得ない場合もある。その際には十分な距離の切除断端を確保することが重要となる。我々の症例では幸い、肺の断端再発をきたした症例はなかったが、臨床病期診断において T 因子が過小評価されていた症例が 4 例 (44.4%) 存在したことは注意が必要である。特に腫瘍径を過小評価していた 3 例では、CT 撮影から手術までの期間がそれぞれ 15、17、22 日と長期とはいえないため、手術待機中に腫瘍が増大していたと考えるよりも術前 CT 上での腫瘍径測定が過少評価となっていた可能性が高い。その原因として、IPF 合併肺癌は蜂巢肺内において修飾をうけ形態が不整なことが多いため CT 上での計測が困難になりやすいこと、周囲の間質に浸潤した腫瘍細胞が結節を形成せず画像所見として捉えにくいことなどの理由が考えられる。したがって、IPF 合併肺癌に対して縮小手術を選択せざるを得ない場合はこれらを念頭におき、十分な断端距離を確保できるよう努力する必要がある。

今回の検討では、IPF 合併肺癌症例が 9 例と少数ではあるが、個々の IPF 合併肺癌症例を詳細に検討すると IPF 非合併肺癌症例と比較して様々な臨床的特徴を有し、また病理学的にも悪性度が高いことが明らかとなった。IPF 合併肺癌は、放射線療法や化学療法による IPF 増悪頻度がそれぞれ 25%、10% 前後と高頻度である<sup>2,14-16</sup> ため、再発した場合に十分な加療ができない可能性があることも考慮すると、手術に際して根治性を損なわないよう術式を選択することが極めて重要である。

## まとめ

IPF 合併肺癌は臨床的には喫煙者、胸膜直下に多く認

められ、組織学的には分化度が低く増殖能も高いことが示された。手術術式を選択するにあたり、悪性度を考慮すると根治的な定型手術が推奨され、安易な縮小手術は避けるべきである。一方、呼吸機能の低下が危惧され縮小手術を選択せざるを得ない場合には T 因子が過小評価されている可能性を考慮し十分な断端距離を確保する必要がある。

## REFERENCES

1. Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol*. 2001;76:53-57.
2. 磯部和順, 秦 美暢, 杉野圭史, 佐野 剛, 高井雄二郎, 木村一博, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. *肺癌*. 2007;47:849-854.
3. 星川 康, 近藤 丘. 周術期の肺障害—肺切除後の特発性肺線維症急性増悪及び急性間質性肺炎について—. *日本外科学会雑誌*. 2004;105:757-762.
4. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1321-1327.
5. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation of cancer of the lung. *Cancer*. 1965;18:322-351.
6. Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;17:1216-1219.
7. Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol Int*. 1999;49:1060-1066.
8. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1194-1210.
9. 金沢 実, 河端美則, 高柳 昇, 松島秀和, 松原 修, 岡輝明, 他. びまん性肺疾患の外科的肺生検アンケート. *日呼吸会誌*. 2000;38:770-777.
10. Muraoka M, Tagawa T, Akamine S, Oka T, Tsuchiya T, Araki M, et al. Acute interstitial pneumonia following surgery for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:657-662.
11. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:1357-1363.
12. Shiba M, Kohno H, Kakizawa K, Iizasa T, Otsuji M, Saitoh Y, et al. Ki-67 immunostaining and other prognostic factors including tobacco smoking in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1457-1465.
13. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert AP, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004;91:2018-2025.

14. 近藤康博, 西山 理, 市川元司, 谷川吉政, 平松哲夫, 片岡健介, 他. 間質性肺炎の急性増悪との関連から. 肺癌. 2008;48:732-736.
15. 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也, 中川 勝, 横田総一郎, 伊藤正己, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌に対する肺癌治療後 IIP 急性増悪症例の臨床的検討. 肺癌. 2001; 41:281-286.
16. 竹中 圭, 吉村明修, 岡野哲也, 清家正博, 神尾孝一郎, 植松和嗣, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) 合併肺癌における肺癌治療に伴う IIP 急性増悪の検討. 肺癌. 1999;39:955-962.