

CASE REPORT

気管支鏡検査後に急速に拡大した壊死性空洞型肺扁平上皮癌の3例

加藤毅人<sup>1</sup>・成田久仁夫<sup>1</sup>・大原啓示<sup>1</sup>

Three Cases of Squamous Cell Carcinomas Which Enlarged Rapidly with Necrotic Cavities After Bronchoscopy

Taketo Kato<sup>1</sup>; Kunio Narita<sup>1</sup>; Keiji Ohara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Toyohashi Municipal Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The mechanism underlying cavitation in primary lung cancer has not yet been determined. We describe the mechanism of cavitation and treatment for cases complicated by inflammation with some reference to the literature. **Case 1.** The patient was a 70-year-old man whose chest X-ray film showed an abnormal shadow in the left hilum. Squamous cell carcinoma was diagnosed by transbronchial lung biopsy (TBLB). Cavitation occurred in the tumor and aspiration pneumonia developed. Left lower lobectomy with wedge resection of S1+2 was performed 7 days after TBLB. **Case 2.** The patient was a 60-year-old man who complained of productive cough and whose chest X-ray film showed an abnormal shadow with cavity formation in the right hilum. Squamous cell carcinoma was diagnosed by TBLB. Subsequently, blood was observed in the sputum and his fever became exacerbated. Right lower lobectomy was performed 15 days after TBLB. **Case 3.** The patient was a 64-year-old man whose chest X-ray film showed an abnormal shadow with cavity formation on a medical examination. Squamous cell carcinoma was diagnosed by transbronchial biopsy (TBB). Subsequently, his sputum become mucopurulent and his fever worsened. Left pneumonectomy was performed 26 days after TBB. **Conclusion.** In these 3 cases, cavitation occurred after bronchoscopy. Therefore, we hypothesize that the pulmonary cavities in these patients were mainly caused by ischemic necrosis and a check-valve mechanism. In addition, we consider it important to prescribe appropriate antibiotics and perform prompt surgery in cases complicated by inflammation.

(JJLC. 2010;50:822-827)

**KEY WORDS** — Primary lung cancer, Cavitation, Squamous cell carcinoma, Ischemic necrosis

Reprints: Taketo Kato, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Toyohashi Municipal Hospital, 50 Aza-hachiken-nishi, Aotake-cho, Toyohashi-shi, Aichi 441-8570, Japan (e-mail: kato-taketo@toyohashi-mh.jp).

Received March 1, 2010; accepted July 22, 2010.

**要旨** — **背景.** 原発性肺癌における空洞形成機序に関しては未だ議論の余地がある。今回我々はその機序、炎症併発時の対応について文献的考察を加え報告する。**症例 1.** 70 歳男性。胸部単純写真にて左肺門部異常陰影を指摘。TBLB で扁平上皮癌と診断したが、その後腫瘍内に空洞を形成して吸引性肺炎を併発し、生検後 7 日目に左下葉切除 + S1+2 部分切除術を施行した。**症例 2.** 60 歳男性。主訴は湿性咳嗽。胸部単純写真にて右肺門部に空洞を伴う結節影を指摘。TBLB にて扁平上皮癌の診断を得た後に血痰、発熱を認め、生検後 15 日目に右下葉切

除術を施行した。**症例 3.** 64 歳男性。健診胸部単純写真にて空洞を伴う結節影を指摘。TBB にて扁平上皮癌と診断した後に発熱、褐色膿性痰を認め、生検後 26 日目に左肺全摘出術を施行した。**結論.** 本症例の空洞は気管支鏡検査後に増大したことから、癌細胞の虚血性壊死に誘導気管支の check valve 機構の要因が絡んで形成されたものと推測された。また炎症併発時は適切な抗生剤治療の後に速やかな手術が必要と考えられた。

**索引用語** — 原発性肺癌、空洞形成、扁平上皮癌、虚血壊死

<sup>1</sup>豊橋市民病院心臓血管呼吸器外科.

toyohashi-mh.jp).

別刷請求先: 加藤毅人, 豊橋市民病院心臓血管呼吸器外科, 〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町字八間西 50 (e-mail: kato-taketo@

受付日: 2010 年 3 月 1 日, 採択日: 2010 年 7 月 22 日.

## はじめに

原発性肺癌は時に空洞形成を伴う場合があるが、その機序については諸説あり、臨床像に関しては未だ不明な点も多い。今回我々は気管支鏡下生検の後に急速に増大する空洞を伴った肺扁平上皮癌の3症例を経験したので、それらの機序や炎症併発時の対応について文献的考察を加え報告する。

## 症例

症例1：70歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：狭心症，高血圧。

喫煙歴：なし。

現病歴：2007年8月上旬近医で左肺門部に異常陰影を指摘され当院紹介。8月下旬左B<sup>6</sup>より経気管支肺生検(TBLB)を施行し，扁平上皮癌と診断された。検査後4日目に発熱があり，胸部単純写真，胸部CT上腫瘍内に空洞が出現。またその周囲に肺炎像が存在したため空洞内容による吸引性肺炎を疑い入院となった。

検査所見：血液検査所見上炎症反応，腫瘍マーカーともに軽度上昇。胸部単純写真，胸部CT上，腫瘍は初診時最大径5cmだったが，TBLB後空洞を形成して6cmまで増大した。気管支洗浄液培養は陰性であった(Table 1, Figure 1a, 1b, 2a)。

治療経過：肺炎に対してスルバクタム・アンピシリン1.5g×3回/日を投与したが空洞病変が急速に拡大し

てきたため，TBLB後7日目に腫瘍の浸潤が疑われたS<sup>1+2</sup>の一部合併切除を伴う左下葉切除術を施行した。P3D0Ep2(-)Pm0。胸水はやや混濁して2,800mlにも及んだが培養は陰性。術後はセファゾリン1g×4回/日を4日間投与。経過良好で第4病日胸腔ドレーンを抜去し，第10病日退院となった。

病理所見：異型細胞の増殖からなり，周囲には角化を伴う扁平上皮癌。吸引性肺炎の部位に腫瘍散布像は確認されず，胸膜浸潤はなかった(Figure 3a, 3b)。pT2aN0M0, Stage IB。

症例2：60歳，男性。

主訴：湿性咳嗽。

既往歴：27歳時虫垂炎手術，30歳代胃潰瘍。

喫煙歴：40本/日×40年間。

現病歴：2008年4月上旬湿性咳嗽を主訴に近医を受診し，胸部単純写真にて右肺門部に空洞を伴う腫瘍陰影を指摘され当院紹介となった。6日後TBLBで扁平上皮癌の診断を得た。検査後に血痰と発熱が出現し，胸部写真では腫瘍陰影の急速な拡大を伴っていた。

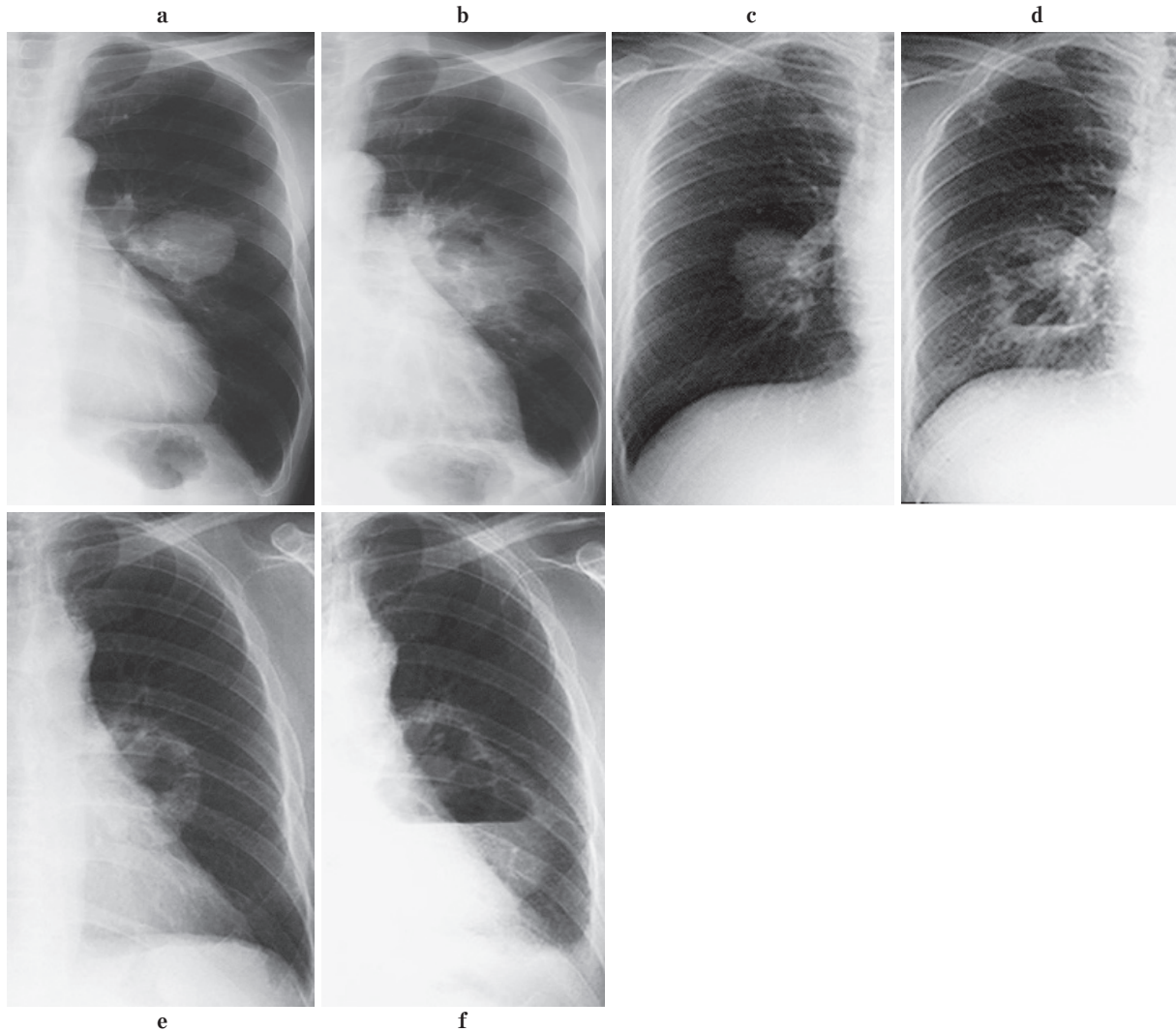
検査所見：血液検査所見上炎症反応，腫瘍マーカーともに軽度上昇。胸部単純写真，胸部CT上，腫瘍は初診時最大径5cmだったが，TBLB後8cmまで増大し，空洞は5cmへと著しく拡大した。気管支洗浄液培養は陰性であった(Table 1, Figure 1c, 1d, 2b)。

治療経過：スルバクタム・アンピシリン1.5g×3回/日を投与されたが肺炎の改善傾向がなく，TBLB後15日目に右下葉切除術施行。P0D0Es1(-)Pm0。胸水培

Table 1. Clinical Findings

Case	1	2	3
Laboratory data	WBC 10,420/mm <sup>3</sup> CRP 4.02 mg/dl CEA 5.2 ng/ml CYFRA 8.1 ng/ml	WBC 10,400/mm <sup>3</sup> CRP 11.3 mg/dl CEA 2.1 ng/ml CYFRA 4.0 ng/ml	WBC 8,660/mm <sup>3</sup> CRP 12.9 mg/dl CEA 5.2 ng/ml SCC 3.9 ng/ml
BFS	Normally visible BALF culture (-)	Normally visible BALF culture (-)	The left B <sup>6</sup> was completely obstructed by a tumor
Chest X-ray film (Figure 1)	Left hilum tumor At the first visit: 5 cm After TBLB: 6 cm cavitation occurred	Right hilum tumor At the first visit: 5 cm with cavitation After TBLB: 8 cm	Left hilum tumor At the first visit: 6 cm with cavitation After TBB: 8 cm
CT image (Figure 2)	Left B <sup>6</sup> : A 5-cm tumor with cavitation Left S <sup>10</sup> : Aspiration pneumonia without malignant cells	Right S <sup>6</sup> : A 4-cm tumor with cavitation	Left S <sup>6</sup> : An 8-cm tumor with cavitation

BFS: bronchofiberscopy, CT: computed tomography, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, TBLB: transbronchial lung biopsy, TBB: transbronchial biopsy.



**Figure 1.** Chest X-ray findings: Case 1; At the first visit, there was a 5-cm tumor at the left hilum (a). Seven days after transbronchial lung biopsy (TBLB), the tumor cavitation enlarged to 6 cm (b). Case 2; At the first visit, there was a 5-cm tumor with cavitation in the right hilum (c). Fourteen days after TBLB, the tumor enlarged to 8 cm (d). Case 3; At the first visit, there was a 6-cm tumor with cavitation in the left hilum (e). Seventeen days after transbronchial biopsy (TBB), the tumor enlarged to 8 cm (f).

養は陰性であった。術後は術前に使用したスルバクタム・アンピシリン 1.5 g×3 回/日を 3 日間継続投与したが、発熱が続きドレーン排液も混濁していたため、同剤を 1.5 g×4 回/日に増量して 2 日間継続した。第 3 病日にドレーン排液の培養が陰性であることを確認して胸腔ドレーンを抜去。第 8 病日退院した。

病理所見：重層扁平上皮を模倣した異型細胞からなる扁平上皮癌。腫瘍は一部胸膜に近接するが胸膜弾力板への浸潤は認められなかった (Figure 3c)。pT2aNOM0, Stage IB.

症例 3：64 歳，男性。

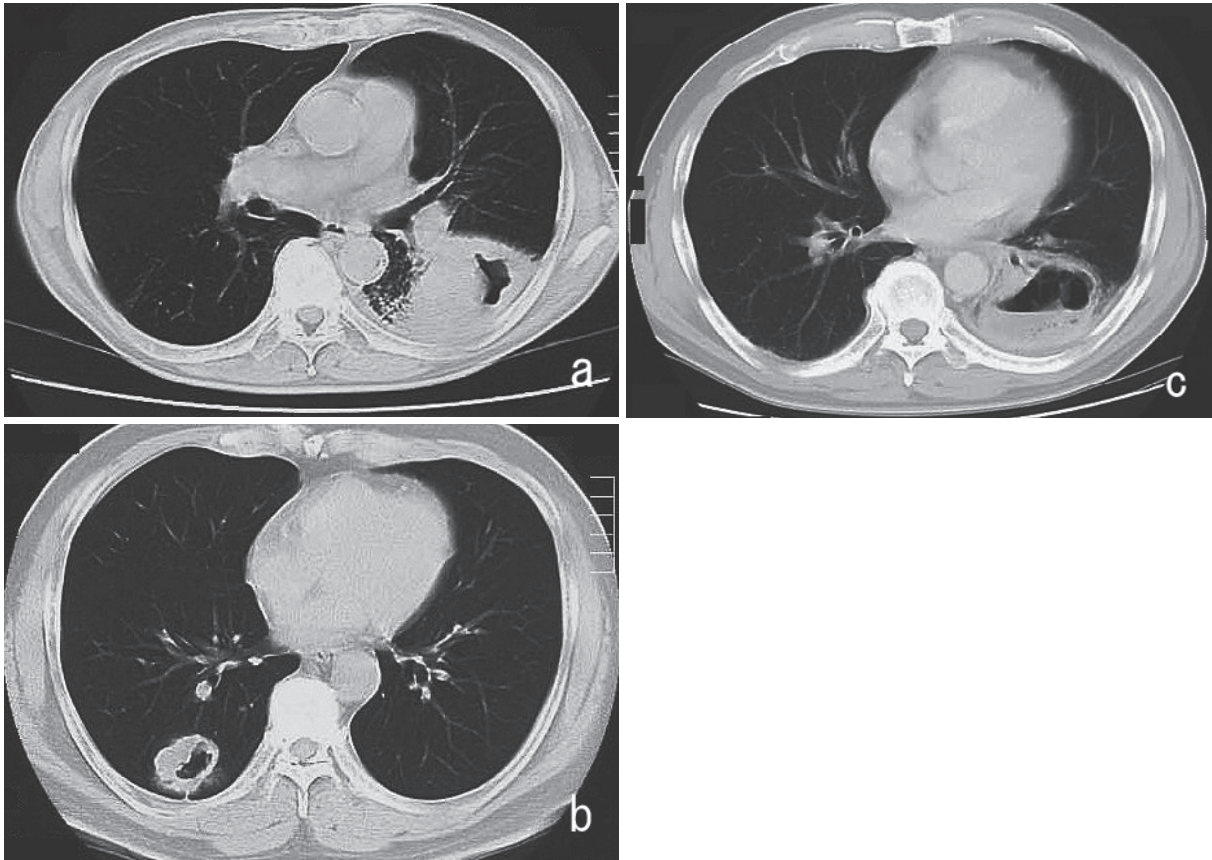
主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：40 本/日×41 年間。

現病歴：2009 年 1 月下旬健診で左肺門部に空洞を伴う腫瘍陰影を指摘されて当院を受診した。3 月中旬の気管支鏡検査では左 B<sup>6</sup> の完全閉塞を認め、経気管支生検 (TBB) で扁平上皮癌と診断した。検査後より褐色膿性痰を伴う発熱を認めた。

検査所見：血液検査所見上炎症反応と腫瘍マーカーの上昇が認められた。胸部単純写真，胸部 CT 上，腫瘍は初診時最大径 6 cm だったが，TBB 後症例 2 と同様 8 cm まで増大し，空洞も 7 cm へと著しく拡大した。喀痰培養は陰性であった (Table 1, Figure 1e, 1f, 2c)。



**Figure 2.** Chest CT findings. (a) Case 1, showing a solitary cavity in the left lower lobe (S<sup>6</sup>). (b) Case 2, showing a solitary cavity in the right lower lobe (S<sup>9</sup>). (c) Case 3, showing a solitary cavity in the left lower lobe (S<sup>6</sup>). The wall thicknesses in all the cases were irregular.

治療経過：TBB 後 10 日目よりスルバクタム・アンピシリン 1.5 g×3 回/日を投与開始したが肺炎の改善傾向はなく、TBB 後 26 日目に左肺全摘出術を施行。P1D0Es1 (-) Pm0。術中脆弱な腫瘍部胸膜の穿破により膿瘍腔が開放したが、左肺摘出後 5 l の生理食塩液で洗浄を行った。術中穿破した腫瘍内容物の培養は陰性であった。術後は術前より使用していたスルバクタム・アンピシリン 1.5 g×3 回/日を 6 日間継続した。第 2 病日胸腔ドレーン抜去。第 10 病日退院した。

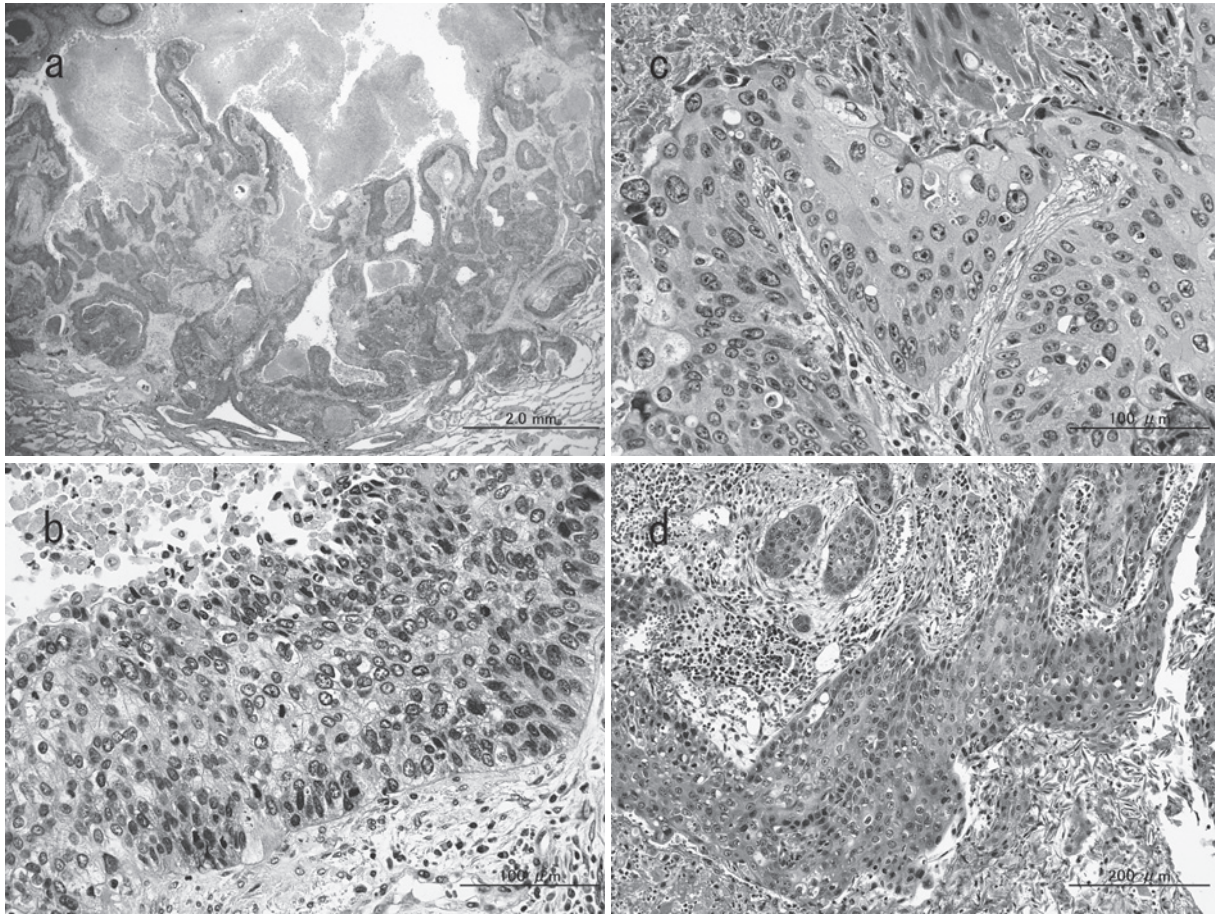
病理所見：角化を示す異型細胞が胞巣状に配列して浸潤増殖する扁平上皮癌。肺胸膜を越えた浸潤はなかったが、#9、#10 リンパ節に転移を認めた (Figure 3d)。pT3N2M0, Stage IIIA。

## 考 察

原発性肺癌における空洞形成の頻度は 2~16% と報告<sup>1,2</sup>されている。かつて空洞形成を伴う原発性肺癌の組織型は扁平上皮癌が最も多いとされ、本邦では 45~63%、次いで腺癌が 30~53% と報告されている<sup>3</sup>が、近

年ではその発症率の変動に伴い腺癌が 50%、扁平上皮癌が 44% と逆転している。<sup>2</sup> 一方、小細胞肺癌では空洞を形成することが非常に少ないとされるが、それは進展が早く、主として浸潤性に増殖し癌病巣の壊死傾向が低いことに起因すると考えられている。<sup>2</sup>

原発性肺癌の空洞形成機序に関しては主に以下のような仮説がなされている。①腫瘍や炎症により誘導気管支に check valve 機構が生じ、tension cavity ができて嚢胞化する。<sup>4</sup> ②癌組織の中心部から遠心性に乏血性壊死をきたした後に融解し、吸収され、もしくは誘導気管支から排出される。<sup>5</sup> ③既存の嚢胞あるいは気腫性の壁に癌が発生し、壁に沿って進展発育する。<sup>6</sup> ④癌組織が周囲の肺組織の弾性牽引により空洞拡張を起こす。<sup>7</sup> 組織型別にみると扁平上皮癌では腫瘍の増大に伴う栄養血管の増生不良による虚血性壊死後の排出、もしくは check valve 機構による場合が多く、腺癌では栄養血管の閉塞による虚血性壊死のために空洞が形成されると考えられている<sup>8</sup>が、薄壁空洞を呈する腺癌の場合は check valve 機構の関連があるとする見方が多い。組織型と空洞壁形態に



**Figure 3.** Pathological findings. (a, b) Case 1: atypical cells with keratinization proliferated around the cavity. The tumor cells had not spread in the case with aspiration pneumonia. The diagnosis of this case was squamous cell carcinoma. In case 2 (c) and case 3 (d), there were atypical cells with keratinization. In all cases, the tumor cells had not invaded beyond the pleura.

関しては明らかな相関がないものの、谷川ら<sup>9</sup>は空洞形成機序と空洞形態との関連性を示唆している。すなわち、check valve 機序による場合や、既存の囊胞に沿うように発育する場合には壁が平滑になることが多いと考えられ、またそれ以外の場合は空洞の内腔を覆うものが癌細胞である限り、その増殖形態からは不整壁になることが予測されるとの考えである。今回の3症例はともに比較的大きな充実性腫瘍病変として発見され、気管支鏡検査後に腫瘍内の空洞が急速に拡大して発熱や喀痰増加を認めた。よって本3症例の空洞形成機序は、まず癌の中心部に虚血性壊死をきたし、症例1では気管支鏡検査後に誘導気管支の開通が生じるとともに、出血や炎症により誘導気管支の狭窄が起こり check valve 機構が生じて空洞が急速に拡張したと考えられる。症例2, 3において気管支鏡検査前に空洞が存在したのはすでに誘導気管支があったか、もしくは壊死物質が自己融解、吸収した可能性が考えられる。気管支鏡検査後の空洞の拡張について

はやはり誘導気管支の狭窄による check valve 化が原因と考えられるが、症例3においては誘導気管支入口部が腫瘍により閉鎖されていたことから、生検に伴って誘導気管支が開通し壊死内容物が排出されやすくなるとともに、check valve 機構がより顕著になったものと思われる。また症例1, 3に関してはCT所見から腫瘍が肺表面近くに存在し、正常肺の弾性収縮力の影響を受けにくく、胸腔内陰圧の影響を受けやすい状況にあり拡大しやすかった可能性もある。症例2においても拡大時期には同様の機序が働いたかもしれない。組織学的所見としては空洞内腔側に壊死像や炎症細胞の浸潤が認められ、少なくとも腫瘍に虚血壊死があったことは推測される。

一般に空洞形成を伴う原発性肺癌に感染が生じることは比較的少なく、特に膿胸にまで至る症例は0.1~0.3%と報告されている。<sup>10</sup> 本症例が肺炎を併発した原因は、生検後に空洞内の壊死物質に感染をきたして肺化膿症に発展したことや、空洞内容の経気道排出による吸引力肺

炎などが挙げられ、気管支鏡検査がこれらの現象の誘引となった可能性は高い。全例胸水は無菌性であり、何れも肺炎に伴う反応性と考えられた。また同様の症例に対する抗生剤の使用には、重症肺炎の治療ガイドラインに準じた empiric therapy<sup>11</sup>として、カルバペネム系あるいは嫌気性菌に有効なクリンダマイシンと第3、4世代セフェム系、モノバクタム系などとの併用療法が推奨されるが、疾患が悪性腫瘍であることを考慮すれば、1週間程度の抗生剤治療で反応に乏しければ、肺炎拡大を防ぐためにも積極的に手術を考慮すべきである。

## まとめ

胸部単純写真で空洞性病変を認めた場合、肺癌を念頭に置き積極的に検査を進めることが重要である。また、空洞内の壊死物質の感染による肺化膿症や空洞内容の経気道排出による吸引性肺炎を合併する可能性もあるため、診断確定後は速やかな手術治療が必要と考えられた。

本論文の要旨は第50回日本肺癌学会総会（2009年11月、東京）において発表した。

## REFERENCES

1. Fraser RG, Colman N, Müller NL, Paré PD. Neoplastic, disease of the lungs. In: *Diagnosis of disease of the chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999:1067-1412.
2. 岡崎哲郎, 松本 伸, 和田豊治, 陳 鋼民, 荻野健次, 清水信義, 他. 空洞性肺癌の臨床的ならびに外科病理学的検討. 日胸. 1980;39:274-280.
3. 小橋吉博, 毛利圭二, 福田 実, 吉田耕一郎, 宮下修行, 二木芳人, 他. 空洞陰影を伴った原発性肺癌症例の臨床的検討. 日胸. 2005;64:653-661.
4. Anderson HJ, Pierce JW. Carcinoma of the bronchus presenting as thin-walled cysts. *Thorax*. 1954;9:100-105.
5. Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. *Thorax*. 1973;28:354-366.
6. 田中文隆, 石田逸郎, 関 保雄, 沢田勤也, 福間誠吾, 田中 昇, 他. 転移性肺腫瘍における薄壁空洞の成立機序に関する臨床病理学的解析. 肺癌. 1977;17:91-101.
7. 吉村博邦, 荒井多嘉司, 塩沢正俊, 岩井和郎, 多発薄壁空洞を呈した腺癌の1剖検例—薄壁空洞の成立機序について. 肺癌. 1973;13:59.
8. 鈴木信夫, 大野彰二, 北村 諭. 空洞性肺癌の臨床的検討. 肺癌. 1994;34:355-361.
9. 谷川 恵, 弘田達哉, 本橋雅昭, 高橋典明, 大嶋 康, 木下 靖, 他. 空洞形成性肺癌の X 線学的検討. 日胸. 1991;50:831-838.
10. Harada M, Yoshida J, Yokose T, Nishiwaki Y, Nagai K. Surgical management of primary lung cancer in an elderly patient with preoperative empyema. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:571-575.
11. 對馬敬夫, 境 雄大, 福田幾夫. 無菌性膿胸. 日本臨牀別冊呼吸器症候群 III. 大阪: 日本臨牀社; 2009:363-365.