

CASE REPORT

胸膜浸潤・播種のない原発性肺腺癌に癌性胸水を認めた1例

荒井宏雅¹・乾 健二¹・西井鉄平¹・
千葉佐和子²・大城 久³・益田宗孝⁴

A Case of Primary Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion but Without Visceral Pleural Invasion or Dissemination

Hiromasa Arai¹; Kenji Inui¹; Teppei Nishii¹;
Sawako Chiba²; Hisashi Oshiro³; Munetaka Masuda⁴

¹Respiratory Disease Center, ²Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center, Japan; ³Department of Pathology, Tokyo Medical University, Japan; ⁴Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** In primary lung cancer cases without visceral pleura invasion or dissemination, cancer cells are rarely confirmed in the pleural effusion intraoperatively. The clinicopathologic findings are thus important for TNM staging by providing the natural history of the disease progression, although the precise mechanisms remain unclear. **Case.** A 68-year-old man with bloody sputum was given a diagnosis of lung adenocarcinoma arising from the left upper lobe. The clinical TNM stage was IA (cT1bN0M0). He underwent left upper lobe lobectomy and lymph node dissection (ND2a) with video-assisted thoracoscopic surgery. The intraoperative findings revealed minor serous pleural effusion, but there was no pleural invasion or pleural dissemination. His surgical diagnosis was sT1bN0M0D0E1 (+) serousPL0PM0: stage IA, and the histopathologic diagnosis was mixed adenocarcinoma with hilar lymph node metastasis (N1). No extra-nodal invasion was observed. Microscopic examination did not show any invasion of the visceral pleura (PL0), but cancer cells were noted in the pleural effusion on cytological examination. The final histopathologic TNM stage was determined as pT1bN1 (#11) M1a (E+), stage IV. **Conclusion.** We report a rare case of primary lung cancer with malignant pleural effusion but without visceral pleural invasion. Malignant pleural effusion is an important factor for TNM staging and for determining the treatment strategies for lung cancer. During surgery, even if no visceral pleura invasion is noted, intraoperative lavage or pleural effusion cytology should be routinely performed.

(JLCC. 2011;51:793-797)

KEY WORDS — Primary lung adenocarcinoma, Pleural invasion, Malignant pleural effusion, Pleural lavage cytology, Lymphatic stomata

Reprints: Hiromasa Arai, Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan (e-mail: hiromasa@jg7.so-net.ne.jp).

Received May 20, 2011; accepted September 22, 2011.

要旨 — **背景.** 稀ではあるが、臓側胸膜浸潤のない肺癌症例でも、術中に存在する胸水中に癌細胞が証明されることがある。臨床病理学的にも病期診断に極めて重要な所見であり、癌進展の自然史としても興味深い病態であるが、その機序は明らかでない。**症例.** 血痰を契機に発見された左上葉原発、肺腺癌の68歳・男性。臨床病期は

stage IAであった。術中所見では、少量の漿液性胸水を認めた他は、臓側胸膜面の変化や播種巣などはなく、sT1bN0M0D0E1 (+) 少量・漿液性 PL0PM0 : stage IA と診断した。術後病理診断では葉気管支間リンパ節に転移を認めた。癌組織の臓側胸膜浸潤は認めなかったが、胸水細胞診にて癌性胸水と診断され、最終的に pT1bN1

横浜市立大学附属市民総合医療センター¹呼吸器病センター、²病理部；³東京医科大学人体病理学講座；⁴横浜市立大学医学部外科治療学。

別刷請求先：荒井宏雅，横浜市立大学附属市民総合医療セン

ター呼吸器病センター，〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 (e-mail: hiromasa@jg7.so-net.ne.jp)。

受付日：2011年5月20日，採択日：2011年9月22日。

(#11) M1a (E+) : stage IV の診断となった。結論。癌性胸水の存在は、病期診断、術後の治療戦略上、極めて重要な所見である。術中に臓側胸膜表面に変化のない症例であっても洗浄細胞診を、また少量でも胸水が存在す

れば胸水細胞診を積極的に施行すべきである。

索引用語——原発性肺腺癌、胸膜浸潤、癌性胸水、胸水細胞診、リンパ管小孔

はじめに

癌性胸水は、胸壁の毛細血管の透過性亢進やリンパ管の閉塞、癌細胞の胸膜転移による過剰滲出などに起因する。¹しかし頻度は少ないものの、癌組織が肺実質を穿破せずとも、胸水中に癌細胞が存在する症例に遭遇する。今回胸膜浸潤や播種のない原発性肺腺癌に併存した癌性胸水の症例を経験した。癌進展の経過を考える上で興味深く、また臨床的、病理学的にも重要と思われる報告する。

症例

症例：68歳、男性。

主訴：血痰。

既往歴：前立腺癌(抗男性ホルモン療法中)、高血圧。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：15本/日×48年。

現病歴：2010年10月、血痰が出現。12月、前立腺癌で通院中の当院泌尿器科より当科を紹介された。胸部CTでは、左上葉に空洞を形成した腫瘤を認めた。気管支鏡検査にて腺癌、class Vと診断された。

現症：血圧116/83 mmHg、脈拍81/分、体温35.5℃、酸素飽和度97% (大気下)、身体所見に特記事項なし。

血液検査所見：白血球10280/μlと軽度の炎症反応の上昇を認めた他は、異常を認めなかった。

腫瘍マーカー：初診時、CEA 9.7 ng/ml (基準値<4.9 ng/ml)、SCC 2.5 ng/ml (基準値<1.5 ng/ml)と上昇していた他、CYFRA、SLX、NSE、ProGRPは基準範囲内であった。しかし手術待機期間の約1カ月間で、CEA値のみ15.3 ng/mlと上昇を認めた。

胸腹部CT (Figure 1)：左上葉 S³a~S⁴a 領域の胸膜直下に、空洞を形成した腫瘤を認めた。最大径26 mm、外側方と上下葉間面に胸膜の引きつれを伴っていた。リンパ節腫大、胸水は認めず、腹部臓器にも異常所見を認めなかった。

FDG-PET：腫瘤に一致したFDGの集積を認めた (SUV max 4.3)。その他の部位に異常な集積は認めなかった。

以上より左上葉原発・肺腺癌、cT1bN0M0 : stage IAと診断し、手術を施行した。

手術：胸腔鏡補助下に左上葉切除術+ND2a郭清を施

行した。手術開始時に胸腔内に淡黄色・透明な胸水を少量認め、細胞診へ提出した。胸腔内に播種巣なく、臓側胸膜表面に変化を認めなかった。術中診断はsT1bN0M0D0E1 (+)少量・漿液性PLOWPM0となった。術後経過に問題なく9病日に退院した。

病理組織学的所見：左上葉 S³a~S⁴a 領域の胸膜下に、空洞を形成する25×23×17 mmの腫瘍が存在した (Figure 2)。腫瘍はクロマチンに富む腫大した核を持つ異型上皮細胞が、線維性間質の増生を伴いながら、不規則な形の腺管構造や篩状構造、充実性胞巣、乳頭状構造などを形成し増殖している低分化型腺癌の部分と、辺縁で腫瘍細胞が肺上皮を置換性に増殖する部分から構成された混合型腺癌であった (Figure 3A)。Elastica van Gieson (EVG) 染色では、腫瘍は臓側胸膜弾性膜に及んでいなかった (PLOW) (Figure 3B, 3C)。静脈およびリンパ管侵襲を認め (ly1, v1)、郭清したリンパ節では葉気管支間リンパ節 (#11 : 1/6) に転移陽性であった。癌細胞の節外浸潤は認めなかった。手術時に採取した胸水中には、N/C比の高い、大小不同、不整形の核を持つ異型細胞が、不規則に重積を示す細胞集塊として出現し、癌性胸水と診



Figure 1. A chest computed tomography scan shows a mass shadow with a cavity and slight pleural indentation in the left S³a-S⁴a region.

断した (Figure 3D).

以上より, 混合型腺癌, pT1bN1 (#11) M1a (E+) :

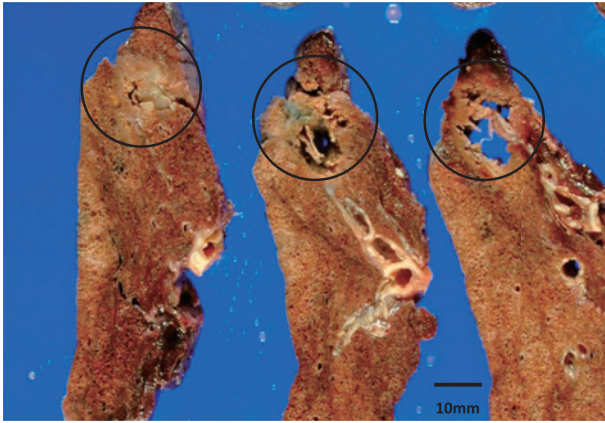


Figure 2. The macroscopic findings of a resected left upper lobe specimen show a solid mass with a cavity located in the subpleural region (circles).

stage IV と診断した.

考 察

肺癌取扱い規約²上, 癌性胸水はIV期に分類され, 胸水中の癌細胞の有無は臨床病理学的に非常に重要な所見である. しかし術前CTで胸水を指摘できず, 臓側胸膜浸潤のない原発性肺癌でも, 術中の洗浄細胞診で癌細胞が陽性である症例を経験することがある.

本邦では原発性肺癌手術症例の開胸時洗浄細胞診陽性率は6.6%,³ 7.4%,⁴ 9.0%,⁵ 14%,⁶ 20.8%⁷などと報告されており, 組織型では腺癌に多く見られる.^{1,3-9} 扁平上皮癌では関与する臓側胸膜に強い線維性増殖性反応を来し, さらに胸壁へ癒着して直接浸潤してしまう傾向にあるため, 癌細胞の胸腔内散布はおこりにくいと考えられ,⁹ 一方腺癌では末梢発生が多く, 容易に胸腔内へ穿破するためであろうと推測¹されている. 肺癌取扱い規約²に, 洗浄細胞診の結果は予後因子としては記載されてい

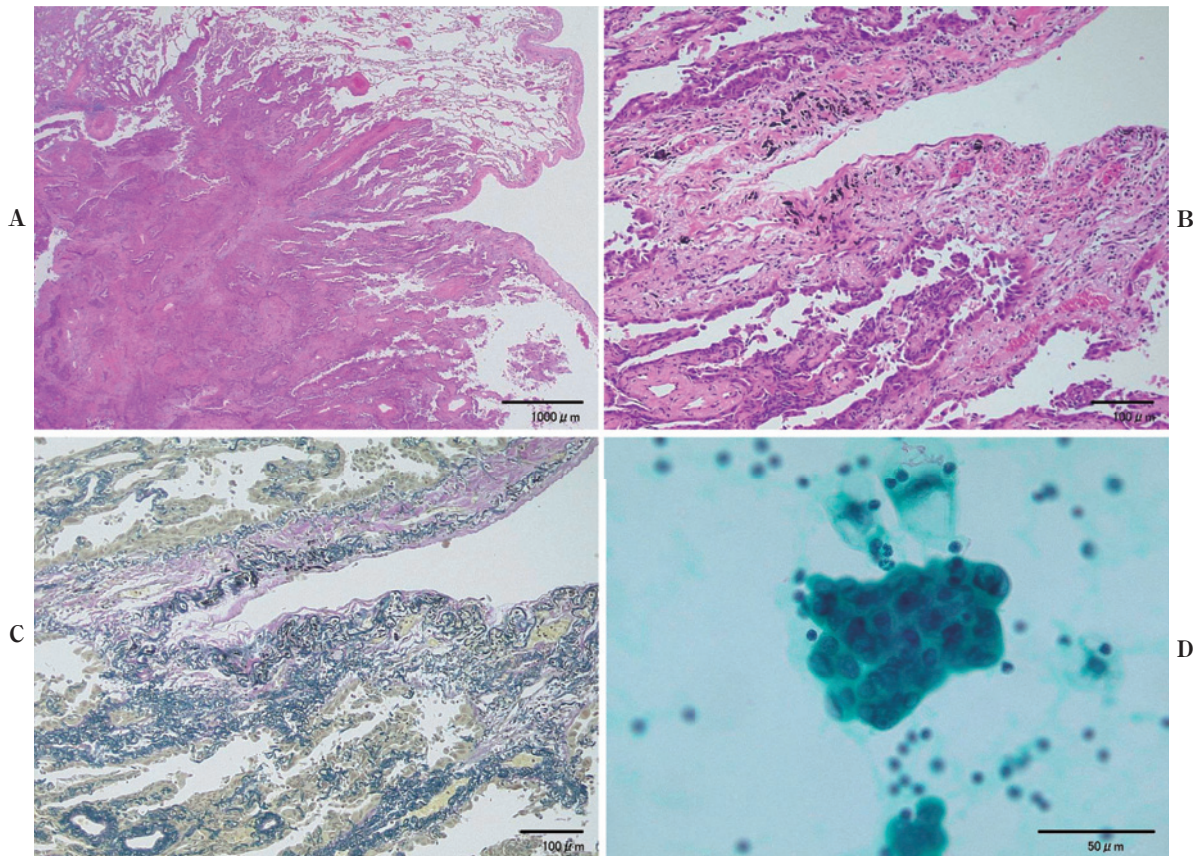


Figure 3. A) A microscopic view of the left S³a-S⁴a tumor. The lesion shows proliferation of atypical epithelial cells with acinar, papillary, solid and bronchoalveolar structures. These findings are consistent with adenocarcinoma (HE stain). B), C) The histological findings of the cancer tumor cells. No cells were observed beyond the visceral pleural elastic membrane of pleural indentation (B) HE stain, C) EVG stain). D) A pleural effusion specimen shows clusters of overlapping tumor cells (Papanicolaou stain).

ないが、予後解析を行った報告によれば、細胞診陽性例は3年生存率22.9%、⁵5年生存率30.2%、⁴46.0%³と、stage IIIB/IV相当に不良である。

1997年にKjellbergら¹⁰は、肺癌組織の臓側胸膜浸潤のない症例の18%に洗浄細胞診が陽性であることを報告した。本邦ではP0/1症例(旧肺癌取扱い規約表記)における洗浄細胞診陽性例について、石和ら⁴が26例中9例(34.6%)に、劉ら⁷が207例中の43例(20.8%)に、船越ら³が302例中の9例(3.0%)に認めたと報告している。Sawabataら¹¹は、術中に存在した癌性胸水43例について検討し、胸膜播種陰性かつ悪性胸水陽性の11例の内、胸膜浸潤陰性(P0/1:旧肺癌取扱い規約表記)は4例(36.4%)であり、この11例の生存期間中央値は13カ月、5年生存率は9%であったと予後不良なことを述べている。また太田ら⁸は原発性肺癌完全切除後の初発再発形式として癌性胸膜炎を来した6例を検討し、その内の4例(66.7%)がP0/1症例であったと報告している。このように癌組織の肺実質の穿破のない、癌性胸水の報告が散見される。

癌組織が臓側胸膜を穿破するようなPL2/3症例では、胸水中あるいは洗浄細胞診での癌細胞の存在は容易に理解されるが、PL0/1症例において、洗浄細胞診が陽性であることや胸水中に癌細胞が存在する機序は明らかにされていない。諸説^{3,8,9}論じられているが、その中で劉ら⁷は、癌細胞が胸膜のリンパ槽(拡張したリンパ管)からstoma(リンパ管小孔)を経て胸腔内に散布される機序を提唱している。

解剖学的にリンパ管は中皮細胞直下で槽を形成し、体腔とはリンパ管内皮と中皮細胞のみで隔絶される。その一部に不連続部(stoma)が存在し、これは生理的状态では体腔液の排出路と考えられている。この構造は腹腔では、特に横隔膜腹側に多く認められる。¹²胸腔では正田ら¹³がヒト横隔膜・縦隔膜におけるリンパ管分布を明らかにし、ごく少数ではあるが横隔膜にstomaの存在を確かめた。

胸腔内には約0.26 ml/kgの胸水が常時安定して存在すると言われている。生理的状态下では胸水は壁側胸膜から漏出し、浸透圧差により、主に壁側胸膜のstomaを介してリンパ管内に再吸収され、過剰な胸水の貯留が防止されている。¹⁴このようにstomaは生理的胸水の恒常性の維持に関与していると考えられている。

劉ら⁷は、78例の担癌剖検例を用いて、stomaを備えたリンパ槽が肺靭帯に多く存在することを突き止め、さらに肺靭帯内のリンパ槽に癌細胞塞栓症が存在し、癌細胞がstomaを介して胸腔内へ遊離する像を捉え報告している。

胃癌では取扱い規約上、腹腔細胞診陽性例(CY I)は

stage IVに分類され、既に重要な予後因子として記載されている。癌組織が腹腔内に穿破せずとも、腹水中に癌細胞が証明される機序は、低圧系であるリンパ経路に癌細胞が迷入し、横隔膜の漿膜下のリンパ槽に到達して、内圧の上昇、癌細胞塞栓などによりstomaを介して腹腔内に遊離するものと考えられ、コンセンサスを得ている。^{7,15}

しかし肺癌細胞の肺靭帯への到達ルートは、リンパ流を考えるに逆行性である。逆行性の進展を説明する解釈として、stomaより下流に位置するリンパ管の癌細胞による閉塞による逆流や、狭窄によるリンパ流のうっ滞、リンパ管のシャントの存在などが考えられるが、推測の域を出ない。^{7,8}また腹膜癌症発現の機序が、そのまま胸膜にあてはまるか否かも議論の余地がある。しかし電顕所見では胸膜と横隔膜腹膜の超微細構造は極めて類似しているという報告もあり、¹⁶劉ら⁷の提唱した仮説は非常に興味深い。

本症例は左上葉原発の肺腺癌で、組織学的にも胸膜浸潤を認めず、葉気管支間リンパ節に転移を認めたものの、節外進展は認められなかった。当初、c-stage IAと診断したが、術中少量の漿液性胸水から癌細胞が検出され、最終的にp-stage IVとなった。この事実は臨床的にも重要であり、この病態の解釈には、劉ら⁷の提唱した仮説が妥当であると考えられた。

癌性胸水による術後病理病期IV期への術後化学療法の導入に関して明確なガイドラインは存在しない。太田ら⁸は術後初回再発が癌性胸膜炎であったstage IVの症例に対し、全身化学療法と胸腔内投与の併用で、予後改善を認めたことを報告している。本症例においても、初診時から手術までの期間に腫瘍マーカーが上昇し、結果として癌の胸腔内進展を認めたため、今後の抗癌剤の胸腔内投与、術後全身化学療法の導入を検討中である。太田ら⁸はさらに、胸腔内投与に用いる抗癌剤について、cisplatin (CDDP)やadriamycin (ADM)などの水溶性抗癌剤は、胸膜からの吸収により胸腔内で高濃度を維持することは困難であるため、非水溶性抗癌剤であるpaclitaxel (PTX)の胸腔内投与を検討、提唱している。

今回手術時に少量存在した胸水を診断していなければ胸水中の癌細胞は証明されず、いずれ癌性胸膜炎として再発した可能性が高い。癌進展の自然史を検討する上でも、臨床的に治療戦略を計画する上でも重要な症例と考えられた。癌性胸水発症の機序を考えていく上で、胸膜浸潤の有無やその程度を評価することは重要であるが、胸腔におけるstomaの解剖学的分布状態や同部への癌転移の有無を評価することも重要と考えられ、今後の症例の蓄積と詳細な病態解明が望まれる。

結 語

病理組織診断で胸膜浸潤のない原発性肺癌の手術時に、癌性胸水が存在した症例を経験した。術中に臓側胸膜表面に変化のない症例であっても洗浄細胞診を、また少量でも胸水が存在すれば胸水細胞診を積極的に施行すべきであると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 長尾啓一. 癌性胸膜炎, 呼吸. 1984;3:1295-1299.
2. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第7版. 東京: 金原出版; 2010.
3. 船越康信, 竹内幸康, 野尻 崇, 木村 亨, 前田 元. 非小細胞肺癌における開胸時洗浄細胞診陽性症例についての検討. 肺癌. 2009;49:1006-1010.
4. 石和直樹, 前原孝光, 中山治彦, 藤田 敦, 山形達史, 田尻道彦, 他. 原発性肺癌治療切除例における開胸時胸腔内洗浄細胞診の検討. 日呼外会誌. 2000;14:9-15.
5. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuchiya R, Naruke T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106:1092-1097.
6. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikui M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:599-604.
7. 劉 少雄, 大城 久, 加藤靖文, 工藤玄恵, 海老原善郎. 胸膜癌症の発症にかかわる肺靭帯の役割. 肺癌. 2001;41:643-648.
8. 太田安彦, 飯野賢治, 田村昌也, 佐藤日出夫, 片柳和義, 車谷 宏. 完全切除後の初発再発形式として癌性胸膜炎をきたした肺癌症例の検討. 肺癌. 2002;42:249-253.
9. 高木啓吾. 癌性胸膜炎の外科病理学的検討—全胸膜肺切除例での検討—, 肺癌. 1981;21:161-175.
10. Kjellberg SI, Dresler CM, Goldberg M. Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusions. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:941-944.
11. Sawabata N, Matsumura A, Motohiro A, Osaka Y, Gennga K, Fukai S, et al. Malignant minor pleural effusion detected on thoracotomy for patients with non-small cell lung cancer: is tumor resection beneficial for prognosis? *Ann Thorac Surg*. 2002;73:412-415.
12. 海老原善郎. 体腔液の細胞診. 腫瘍細胞診. 病理と臨床. 1989;7 (Suppl):145-167.
13. 正田 聡, 中村陽市, 中村治彦, 松島 康, 河手典彦, 野口正之, 他. ヒト横隔膜・縦隔膜におけるリンパ管の分布と構造. 肺癌. 1995;35:875-882.
14. 中川洋一. 胸水. 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第九版. 東京: 朝倉書店; 2004:106-109.
15. 田村鉦二, 海老原善郎. 腹膜癌症の病理組織学的研究. 特に横隔膜リンパ管の特徴と関連性. 東邦医学会雑誌. 1985;32:502-508.
16. Ohtani O, Ohtani Y. Organization and developmental aspects of lymphatic vessels. *Arch Histol Cytol*. 2008;71:1-22.