

CASE REPORT

空洞性腫瘍を呈し肺真菌感染を伴った肺腺癌の1切除例

杉浦真貴子¹・斎藤春洋¹・伊藤宏之²・
横瀬智之³・中山治彦²・山田耕三¹

A Case of Pulmonary Aspergillosis in Vacuous Lung Adenocarcinoma

Makiko Sugiura¹; Haruhiro Saito¹; Hiroyuki Ito²;
Tomoyuki Yokose³; Haruhiko Nakayama²; Kouzo Yamada¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary aspergillosis in lung cancer rarely occurs simultaneously, although a few cases have been reported in Japan. This report concerns a case of vacuous lung cancer, in which *Aspergillus* fungal components was detected in the resected specimen. **Case.** The chest X-ray of a 76-year-old man revealed a vacuous round tumor in the lower lobe of his left lung. The thin-section CT image revealed thick cavity walls, but the thickness of the walls was irregular and partitioned. A lower lobectomy of the left lung was performed. The histological diagnosis of the tumor unveiled poorly differentiated adenocarcinoma (stage IIB, pT3N0M0), which included *Aspergillus* fungal components. **Conclusion.** Lung cancer involving aspergillosis is rare and cavities are detected in many of such cases. In this case, we concluded that the *Aspergillus* infections were can be caused by local immunodeficiency, induced by lung cancer. The cavities in this case were formed because of several factors.

(JJLC. 2012;52:414-419)

KEY WORDS — Pulmonary aspergillosis, Cavity, Adenocarcinoma, Lung cancer

Reprints: Makiko Sugiura, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama 241-0815, Japan (e-mail: sugiuram@kcch.jp).

Received December 9, 2011; accepted June 26, 2012.

要旨 — **背景.** 肺癌と感染症の合併例は、これまでにしばしば報告されているが、肺癌と真菌感染の同部位での合併例は稀である。今回我々は、肺癌の空洞内部にアスペルギルスと考えられる真菌の感染を併発した1例を経験し、これまでの報告と併せて検討を行った。**症例.** 76歳男性。胸部X線で左下葉に長径約10cmの空洞性陰影を指摘された。thin-section CT画像では不均一に肥厚する空洞壁および空洞内に隔壁の所見を認めた。精査の結果肺癌が疑われ左下葉切除を施行。病理診断は肺腺癌、

stage IIB (pT3N0M0)であった。また病理組織で腫瘍の空洞内に真菌塊(アスペルギルス疑い)を認めた。**結論.** 肺癌と真菌感染の合併例は稀であり、空洞を形成する例が多い。本症例では癌性空洞が形成され、それによる局所免疫能の低下が真菌感染を引き起こしたと考えられた。癌性空洞の形成機序は、本症例においては複数の要因が示唆された。

索引用語 — 肺アスペルギルス症、空洞、腺癌、肺癌

神奈川県立がんセンター¹呼吸器内科, ²呼吸器外科, ³病理診断科.

別刷請求先: 杉浦真貴子, 神奈川県立がんセンター呼吸器内科,

〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2(e-mail: sugiuram@kcch.jp).

受付日: 2011年12月9日, 採択日: 2012年6月26日.

はじめに

肺癌と感染症の合併例は、これまでにしばしば報告されている。しかし、肺癌と真菌感染の同部位での合併例は稀である。今回我々は、肺癌の空洞内部にアスペルギルスと考えられる真菌の感染を合併していた1例を経験した。これまでの症例報告と併せて検討を行った。

症 例

症例：76歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：37歳，バセドウ病，高血圧。

喫煙歴：40本/日×52年間。

家族歴：兄，胃癌。

現病歴：2010年11月，prostate specific antigen (PSA)高値により前立腺癌が疑われ当院泌尿器科を紹介受診。前立腺癌の精査中に胸部X線写真にて異常陰影を指摘され，同年12月呼吸器内科を紹介受診した。

初診時現症：身長165.0 cm，体重65.0 kg，体温36.6°C，脈拍82/分，血圧103/71 mmHg，SpO₂ 97% (room air)。両下肺背側に右優位に fine crackles を聴取した。表在リンパ節は触知せず。ばち状指なし。

初診時検査所見：血算，生化学は異常なし。腫瘍マーカーはSLX 50 U/ml，PSA 13.5 ng/mlのみが高値で，CEA，CYFRA，SCC，ProGRPはいずれも正常範囲内であった。

画像所見：胸部単純X線写真では，左下肺野に長径約10 cmの空洞を伴う辺縁不整な腫瘤陰影を認めた。両下

肺野に網状陰影を認めた (Figure 1)。胸部 thin-section CTでは，左下葉 S⁶~S¹⁰に70×25 mm大の腫瘤陰影を認めた (Figure 2)。腫瘤内部は空洞を形成しており，空洞壁は不均一に肥厚し，空洞内部には隔壁や不整な隆起を認めた。真菌球の所見は認めなかった。縦隔条件画像では，腫瘤は不均一な造影効果を呈し，左下葉入口部のリンパ節腫大を認めた。

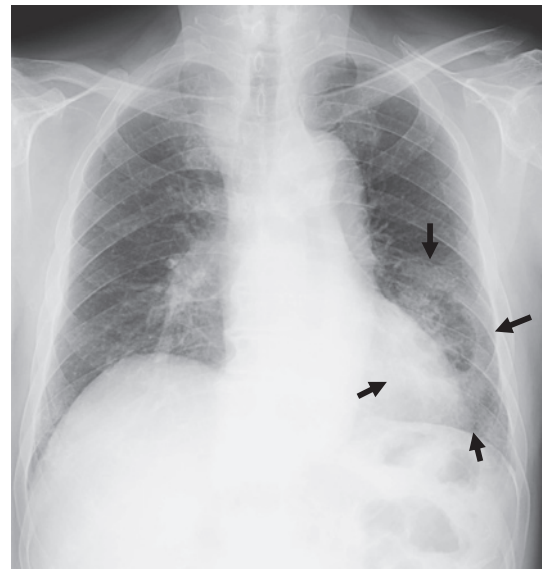


Figure 1. A chest X-ray revealing a vacuous round tumor in the lower lobe of the left lung (arrows) and reticulonodular shadows in both lower lung fields.

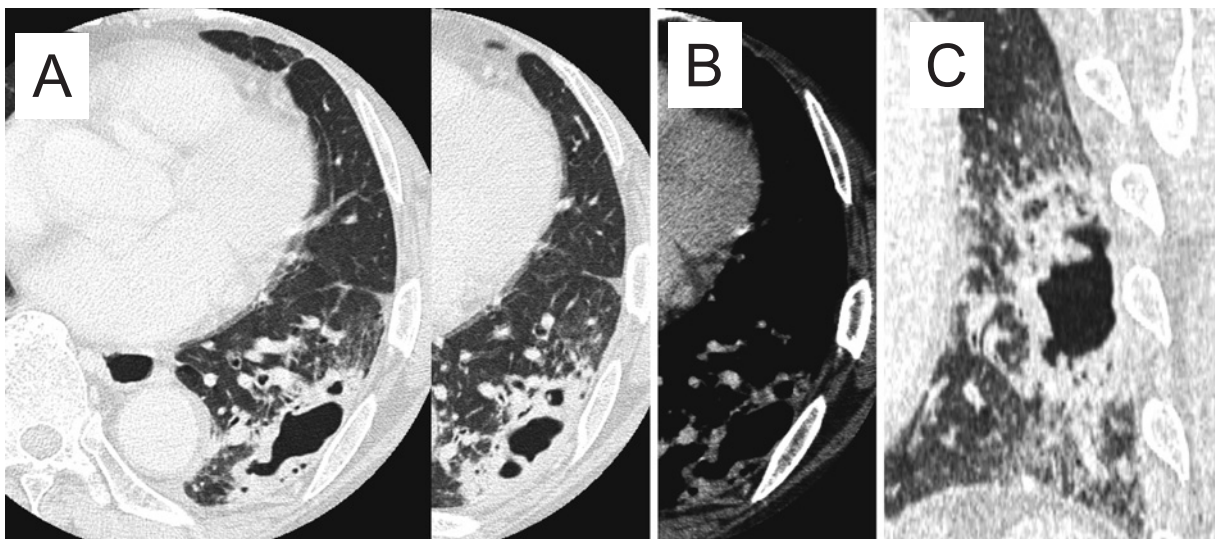


Figure 2. This thin-section CT image revealed a cavity lesion with thick cavity walls, but the thickness of the walls was irregular and partitioned in the lower lobe of the left lung (S⁶⁻¹⁰). **A:** Lung window image, **B:** Mediastinal window image, **C:** Multiplanar reformation image (coronal view).

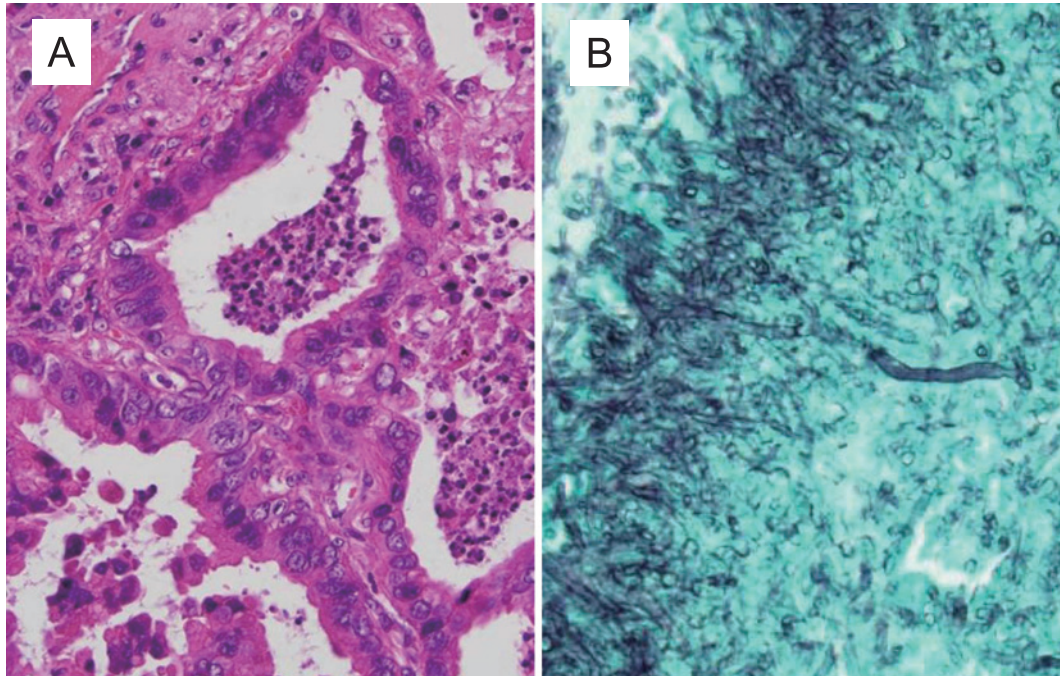


Figure 3. **A:** The histology revealed a poorly differentiated adenocarcinoma (predominant acinar type) with necrotic tissues (HE stain). **B:** The histological findings of the Grocott stained sections demonstrated the hyphae with frequent septae, dichotomously branching at 45 degree angles (like a “Y”), which is a distinct characteristic of *Aspergillus*.

臨床経過：喀痰の一般細菌、抗酸菌培養は常在菌のみであった。気管支鏡下擦過細胞診は class III, 気管支洗浄液の一般細菌、抗酸菌培養は陰性であった。空洞壁が不均一に肥厚し、内部に隔壁や不整な隆起を認める CT 画像所見および、約 1 か月の経過で最大腫瘍径が 4 mm 程度増大傾向にあることから肺癌と診断し、2011 年 1 月、当院呼吸器外科で胸腔鏡補助下左下葉切除術およびリンパ節郭清術 (ND2a-1) を施行した。

病理所見：肉眼所見では左下葉に空洞を伴う黄色調腫瘍を認めた。大きさは 70×23×110 mm で、肺底部には間質性肺炎を示唆する明瞭な小葉間間質の肥厚を認めた。病理組織所見では、腫瘍は一部に置換増殖がみられる低分化な管状型優位の腺癌であり (Figure 3A), 腫瘍内部に壊死を認めた。原発性肺癌と前立腺癌肺転移を鑑別するために肺腫瘍と前立腺癌原発部の免疫染色を行った。その結果、肺腫瘍では thyroid transcription factor-1 (TTF-1) と surfactant apoprotein A (SP-A) は陰性であり、サイトケラチン 7 (CK7) 陽性、サイトケラチン 20 (CK20) 陰性、PSA 陰性であった。一方、前立腺癌原発部では TTF-1, SP-A, CK7, CK20 陰性、PSA 陽性であり、これらの結果から原発性肺癌と診断した。リンパ管浸潤はなく、静脈浸潤 (v1), 胸膜浸潤 (p11), 同一肺葉内転移 (pm1) を認め、術後病期は pT3N0M0 stage IIB

であった。また、空洞辺縁部の一部には PAS 染色およびグロコット染色陽性の真菌塊を認めた。空洞壁と真菌塊の位置関係を Figure 4 に示す。強拡大では、Y 字状の分岐を持つ菌糸を認め、アスペルギルスと考えられた (Figure 3B)。既存肺には間質の線維化、平滑筋細胞の増生の所見が認められ usual interstitial pneumonitis (UIP) と診断された。

術後経過：術後の経過は良好であり、カルボプラチン+パクリタキセルによる補助化学療法を施行した。術後にも真菌感染症の発症は認めず、血清アスペルギルス抗原や β D グルカンは陰性であった。

考 察

肺癌と感染症の合併については、真菌感染の合併例は少なく、また、これまで報告されている真菌感染合併例のほとんどがアスペルギルス症例である。^{1,7} アスペルギルスは明らかな全身免疫の低下が存在しない場合でも、気管支や肺局所疾患 (陳旧性肺結核の遺残病巣、肺嚢胞、気管支拡張症など) を基礎に、菌球型の肺アスペルギルス症や緩徐に進展増悪する肺アスペルギルス症などの病変を起こすことが知られている。⁸

アスペルギルス感染が肺癌と同部位に合併する頻度は少なく、1990~2011 年における本邦の報告では、自験例

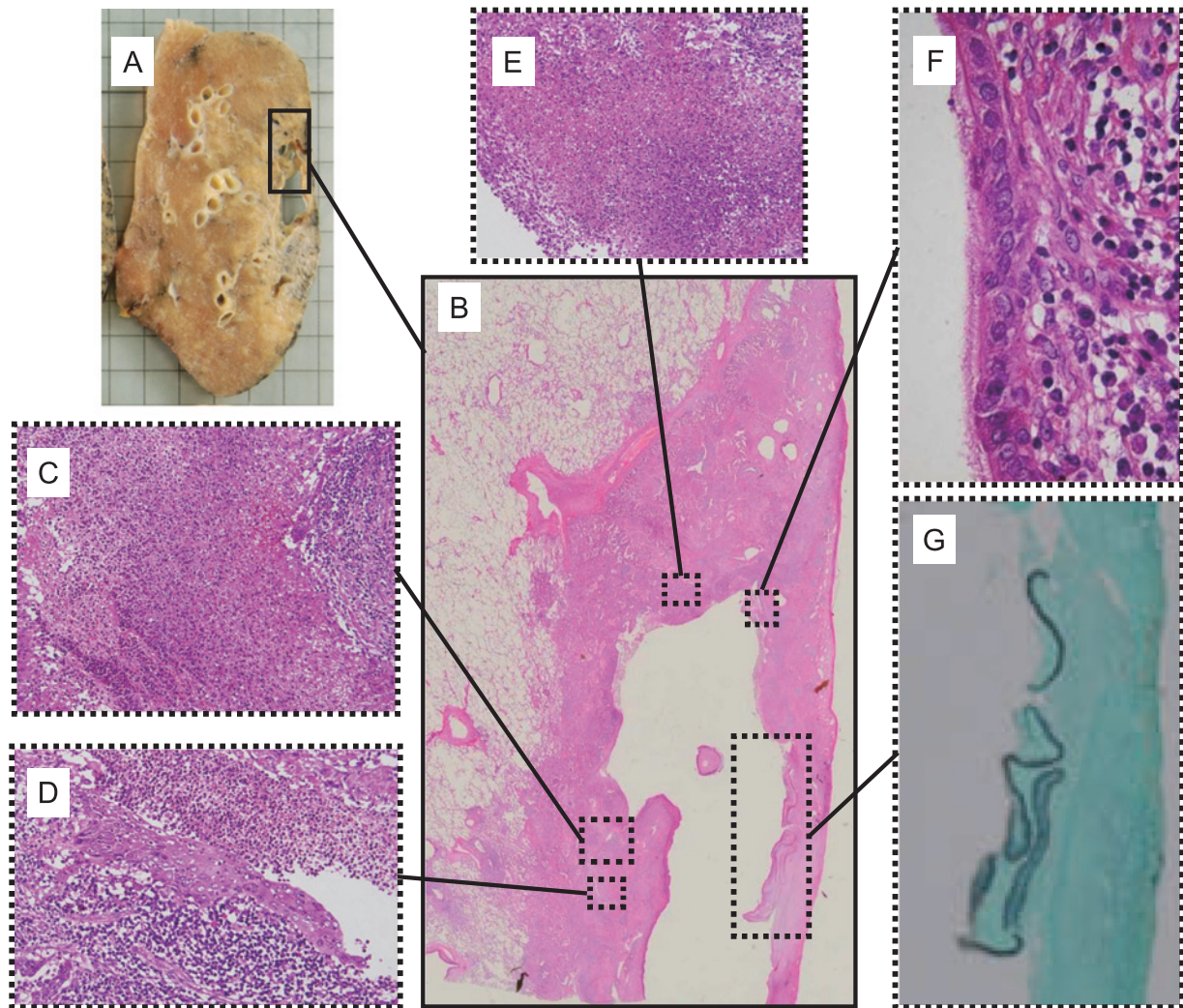


Figure 4. **A:** The macroscopic findings of resected specimen revealed a yellowish vacuous tumor. **B:** Low magnification of the vacuous tumor (HE stain). **C:** Necrotic tissues in the cavity (HE stain, $\times 100$). **D:** Squamous metaplasia at the cavity walls (HE stain, $\times 100$). **E:** Necrotic tissues in the cavity (HE stain, $\times 100$). **F:** Bronchial ciliated epithelium at the cavity walls (HE stain, $\times 400$). **G:** *Aspergillus* hyphae on the cavity walls (Grocott stain).

も含め 45 例である⁴⁻⁷(Table 1)。45 症例の内訳は男性 40 例、女性 5 例であり、男性の割合が多い。平均年齢は 66 歳(43~91 歳)で、喫煙率は 91% と高率であり、喫煙者の全例が男性であった。また、喫煙指数 (Brinkmann index) は平均 1095 (0~2080) と高値であった。病理組織型は扁平上皮癌 (19 例) および腺癌 (17 例) が大部分を占めていた。2002 年の肺癌治療例の全国集計において組織型は、腺癌 56.7%、扁平上皮癌 25.7% と報告されており、⁹ 今回の 45 例においては扁平上皮癌の割合が多いと考えられる。男性の割合が高率である理由については、重喫煙や扁平上皮癌症例が男性に多く認められることと関係していると考えられる。^{9,10}

45 症例の CT 画像所見の検討においては、腫瘍内部に空洞を伴う症例が 60% (27 例) を占めていた。原発性肺

癌のうち空洞形成がみられるのは 2~16% とされており、¹¹ 肺癌と真菌感染の同部位での合併例では空洞を形成している例が多い傾向にあった。

空洞形成性腫瘍の CT 画像診断においては、しばしば感染性か腫瘍性かの鑑別が問題になる。山口らは、空洞性病変の CT 画像所見の特徴に関して、肺癌においては空洞壁が厚く、壁の厚さが不均一であることが多く、癌の空洞形成は炎症性空洞とは異なる特徴を示すことを報告している。¹² 自験例でも、当初肺癌の確定診断が得られなかったが、上記のような画像所見の特徴がみられたことから積極的に診断を兼ねた手術に踏み切ることができた。

肺癌における空洞形成の機序については、扁平上皮癌では腫瘍の成長に伴う栄養血管の増生不良による乏血壊

Table 1. Previously Reported Cases in Japan of Lung Cancer with Aspergillosis Involvement

Case	Age/sex	BI	Cavity	Histology	Author (year)
1	74 M	1800	-	Sq	Arima (1992)
2	64 M	2000	+	Ad	Tanaka (1993)
3	69 M	800	+	Sq	Hanagiri (1993)
4	79 M	NA	+	Sq	Takeuchi (1996)
5	62 M	800	-	Ad	Tanaka (1996)
6	58 M	NA	+	Ad	Yasu (1997)
7	45 M	750	+	Large	Kamiya (1997)
8	75 M	750	+	Large	Kamiya (1997)
9	55 M	920	-	Ad	Ueda (1997)
10	66 M	1400	+	Ad	Nishida (1998)
11	70 M	690	-	Ad	Shiozaki (1998)
12	77 M	NA	+	Sq	Megumi (1998)
13	67 M	740	+	Ad	Hashiguchi (1999)
14	54 M	0	+	Sq	Tomioka (1999)
15	66 M	0	-	Sq	Yoshitomi (2000)
16	55 M	NA	+	Ad	Suefusa (2000)
17	60 M	NA	-	Ad	Yoshitomi (2000)
18	53 M	NA	-	Ad	Yoshitomi (2000)
19	66 M	NA	+	Sq	Kita (2000)
20	76 M	1680	+	Sq	Nakajima (2001)
21	66 M	1500	+	Large	Sakai (2001)
22	51 M	1200	+	Sq	Kitami (2001)
23	46 F	NA	+	Sq	Kadokura (2003)
24	58 F	NA	-	Sq	Maniwa (2003)
25	71 M	NA	-	SCLC	Maniwa (2003)
26	62 M	NA	-	Sq	Maniwa (2003)
27	72 M	NA	-	SCLC	Maniwa (2003)
28	91 F	NA	-	Sq	Moriyama (2004)
29	81 M	1100	-	Sq	Odajima (2005)
30	61 M	NA	+	Sq	Yagi (2005)
31	43 M	660	+	Pleo	Kurose (2005)
32	77 M	1120	+	Ad	Itano (2005)
33	60 M	NA	-	Ad	Kanou (2007)
34	70 M	NA	+	Sq	Kanou (2007)
35	70 M	NA	+	AdSq	Kanou (2007)
36	67 F	NA	+	Ad	Watanabe (2007)
37	64 M	NA	-	Sq	Misa (2007)
38	72 M	NA	+	Ad	Katou (2007)
39	60 F	NA	+	Ad	Suzuki (2007)
40	65 M	1800	-	Sq	Wakayama (2008)
41	64 M	NA	+	Sq	Gotou (2008)
42	75 M	1200	+	Pleo	Kuwano (2009)
43	69 M	NA	-	Ad	Matsuura (2009)
44	75 M	NA	-	Large	Tanaka (2010)
45	76 M	2080	+	Ad	Present case

Abbreviations: BI; Brinkmann index, NA; Not available, Sq; Squamous cell carcinoma, Ad; Adenocarcinoma, Large; Large cell carcinoma, SCLC; Small cell carcinoma, Pleo; Pleomorphic carcinoma, AdSq; Adenosquamous carcinoma.

死が空洞の原因であることが報告されている。¹³ 一方、腺癌では壊死以外に、①細気管支への癌の浸潤による

Table 2. Treatment for *Aspergillus* Infection

Preoperative treatment for <i>Aspergillus</i>	antifungal drug	9
	no treatment	6
Postoperative treatment for <i>Aspergillus</i>	antifungal drug	4
	no treatment	10

チェックバルブ機構、②既存の囊胞壁を覆う腫瘍細胞の進展、③腫瘍による肺既存構造の破壊、④周辺肺の弾性張力による牽引、などの機序が考えられている。^{12,14} 自験例では、CT 所見では気腫性変化は目立たず、一方、病理組織で腫瘍内部に壊死のみならず (Figure 4C, 4E)、その近傍に気管支上皮 (Figure 4F) や化生扁平上皮があり (Figure 4D)、一部の気腔が拡張している所見を認めたことから、壊死だけでなくチェックバルブ機構も空洞形成に関与していたと推測される。自験例は UIP の合併も認めたと、UIP 所見は腫瘍とは離れた部位に認められ、空洞形成への関与は不明である。

肺癌とアスペルギルス症が合併する機序について松浦らは、肺癌先行例では肺癌による局所免疫能の低下や肺癌の進展による囊胞形成などにより、アスペルギルスに易感染性になる可能性を指摘している。¹ 一方、アスペルギルス症が先行する場合は、アスペルギルス感染による慢性炎症に伴い扁平上皮化生が生じ発癌にいたる可能性、あるいはアスペルギルスが産生する protease や mycotoxin などの分泌物による組織傷害により発癌にいたる可能性が考えられている。¹⁵ 自験例では、真菌感染巣は限局した範囲であり、癌部分より表層に認められたことから、先に述べたような機序で癌性空洞が形成され、気道のクリーニング機構が障害されアスペルギルス感染が成立した可能性が考えられる。

肺癌とアスペルギルス感染合併例の治療については、これまで 15 例 (自験例も含む) の報告がある (Table 2)。術後に抗真菌薬が投与されていたのは 4 例あり、多くは短期間 (数週から最長で 3 か月) の予防投与であったが、いずれも真菌症の再発なく経過していた。術後に抗真菌薬が投与されていなかったのは 10 例で、うち 1 例が真菌性膿胸にて再発した。³ このように、外科的切除により真菌感染の根治が可能な症例が多いものの、術後の抗真菌薬投与が必要な症例もある。自験例では真菌感染巣は微小であり肺葉切除がなされているため抗真菌薬投与は不要と考え、術後は肺癌に対する補助化学療法を施行したが、経過中に真菌感染の発症は認めていない。

結 語

肺癌と真菌感染の合併例は稀であり、空洞を形成する例が多い。肺癌が先行しても、真菌感染が先行しても空

洞形成は起こりうるが、本症例では癌性空洞が形成され、それによる局所免疫能の低下が真菌感染を引き起こしたと考えられた。癌性空洞の形成機序は、本症例においては複数の要因が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 松浦 駿, 菅沼秀基, 井上裕介, 伊藤靖弘, 岩嶋大介, 松井 潔, 他. 肺癌に合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討. 日呼吸会誌. 2009;47:455-461.
2. 神谷 勲. 空洞性肺癌に肺アスペルギルス症を合併した2手術例. 日胸外会誌. 1997;45:1638-1643.
3. 田中宏紀, 成瀬博昭, 伊藤和子, 西脇巨記, 広瀬雅雄, 森下宗彦. 癌性空洞内にアスペルギルスを認めた肺癌の1例. 日胸疾会誌. 1993;31:360-363.
4. 中島一貴, 山田 玄, 田中裕士, 才善仁樹, 永田 学, 田中紳太郎, 他. 嚢胞壁に沿って進展した肺扁平上皮癌に菌球型肺アスペルギルス症を合併した1症例. 日呼吸会誌. 2001;39:961-965.
5. 馬庭 厚, 田口善夫, 種田和清, 田中栄作, 井上哲郎, 加藤晃史, 他. 気管支鏡下生検で腫瘍壊死部分に真菌腐生を認めた4例. 日呼吸会誌. 2003;41:39-43.
6. Hanagiri T, Okabayashi K, Mitsudomi T, Noda Y, Hiratsuka M, Shirakusa T. Aspergilloma within cavitating pulmonary carcinoma. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;27:57-60.
7. 小田島奈央, 山崎浩一, 別役智子, 西村正治. 肺アスペルギルス症が先行した肺扁平上皮癌の1例. 肺癌. 2005;45:145-150.
8. 網谷良一, 田中栄作, 村山尚子, 久世文幸. アスペルギルスから産生されるマイコトキシン, プロテアーゼ—病原性との関連—. 呼吸. 1995;14:923-931.
9. 澤端章好, 浅村尚生, 呉屋朝幸, 森 雅樹, 中西洋一, 江口研二, 他. 2002年の肺癌治療例の全国集計に関する報告. 肺癌. 2009;49:975-987.
10. 山中澄隆, 佐藤雅美, 桜田 晃, 遠藤千頭, 半田政志, 近藤 丘. 喫煙が予後に及ぼす影響の性差 原発性肺癌2220切除症例における検討. 肺癌. 2004;44:83-89.
11. 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.
12. 山口哲治, 芦澤和人, 筒井 伸, 上谷雅孝. 嚢胞, 空洞性陰影. 画像診断. 2007;27:472-483.
13. 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.
14. 河端美則, 酒井俊彦, 福島一雄, 水谷清二, 杉田博宣, 中島由槻, 他. 肺腺癌内空洞および嚢胞様変化形成の機序についての病理学的検討. 肺癌. 1994;34:171-180.
15. 蛭沢 晶. 気管支肺アスペルギルス症の病理形態. 結核. 1997;72:109-118.