

CASE REPORT

肺胞上皮置換型優位の原発性肺腺癌に膿胸を合併した1例

三崎伯幸¹・喜田裕介¹・河野洋二²・
美藤文貴³・岸本伸人²

Lepidic-predominant Adenocarcinoma Accompanied by Empyema

Noriyuki Misaki¹; Yusuke Kita¹; Yoji Kono²;
Fumitaka Mito³; Nobuhito Kishimoto²

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory, Takamatsu Municipal Hospital, Japan; ³Division of Behavioral Sleep Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lepidic-predominant adenocarcinoma can sometimes mimic pneumonia, and the two conditions are especially difficult to distinguish in patients with combined infection, such as empyema. **Case.** A previously healthy 45-year-old male presented with a fever and cough, and a chest X-ray revealed bilateral infiltrative shadows with right-sided pleural effusion. Hypoxemia was also present. Thoracentesis performed on admission to the hospital showed the pleural effusion to be empyema. A chest tube was immediately placed, and a course of antibiotics was administered. The therapy ameliorated the patient's fever and inflammatory findings; however, the dyspnea and radiological findings remained unchanged. A combination of infectious disease and lung cancer was suspected, and a bronchoscopic lung biopsy was performed, which led to a final diagnosis of lepidic-predominant adenocarcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation. The patient's oxygenation and lung filtration improved after gefitinib therapy. **Conclusions.** If antibiotic therapy fails to improve pneumonia, it is necessary to distinguish lepidic-type adenocarcinoma of the lung from infectious disease.

(JLCC. 2013;53:846-849)

KEY WORDS — Empyema, Lung adenocarcinoma, Pneumonia, Lepidic growth, Epidermal growth factor receptor

Received August 15, 2013; accepted November 5, 2013.

要旨 — **背景.** 肺胞上皮置換型肺腺癌は、肺炎と鑑別が困難なことがあり、膿胸などの感染症を合併すると、肺炎と肺癌の判別はさらに難しくなる。 **症例.** 境界型糖尿病をもつ45歳の男性が、3ヶ月前より続く咳嗽と発熱を主訴に医療機関を受診した。胸部X線で、両側の浸潤影と右側の胸水貯留を認め、胸水検査で膿を確認した。低酸素血症も合併し、細菌性肺炎と膿胸の診断で入院となった。胸腔ドレナージと抗菌薬治療により、発熱と炎症所見は改善したものの、呼吸困難と両側の浸潤陰影は

改善しなかった。原発性肺癌の存在を疑い、気管支鏡検査を行い、上皮成長因子受容体遺伝子の変異をもつ肺胞上皮置換型優位の肺腺癌と診断した。ゲフィチニブを内服し、酸素化と胸部X線上で肺の透過性は改善した。 **結論.** 肺炎の治療で、抗菌薬が奏効しない場合は、肺胞上皮置換型肺腺癌の合併を考慮する必要がある。

索引用語 — 膿胸, 原発性肺腺癌, 肺炎, 肺胞上皮置換型, 上皮成長因子受容体

はじめに

原発性肺腺癌の一部で肺胞上皮置換型 (lepidic growth) を示すものは、画像上で肺炎との鑑別が困難な場合があり、特に感染症が合併した症例では、さらに判断が難しい。Lepidic growth を示す肺腺癌に、膿胸を合併した1例を経験した。

症例

症例：45歳，男性。

主訴：発熱，咳，全身倦怠感。

既往歴：糖尿病（境界型）。

喫煙歴：20本/日×25年。

職業歴：タクシー運転手。

現病歴：3ヶ月前より全身倦怠感，発熱と咳嗽があり市販薬を内服していた。1ヶ月前より咳嗽，呼吸困難感が増悪したため，近医を受診して胸部異常陰影を指摘され，当院に紹介となった。

入院時現症：身長173 cm，体重52.5 kg，体温38.3℃，血圧94/42 mmHg，脈拍103/分 整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 89% (室内気) であった。心音 正常，呼吸音 右背側で減弱，腹部平坦，腹音 正常，肝脾腫：触知せず，下肢：浮腫なし，表在リンパ節：触知せず，神経学的所見：異常なし。

血液生化学検査：WBC 17500/μl，Plt 45.7×10⁴/μl，CRP 17.1 mg/dl，LDH 268 U/l，HbA1c 6.1% は上昇，Alb 1.7 g/dl，T-cho 79 mg/dl は低値であった。Glu は 89 mg/dl，その他は正常であった。

血液ガス検査(室内気)：pH 7.447，PaCO₂ 39 mmHg，PaO₂ 52.4 mmHg，ABE 2.8 mmol/l，cHCO₃⁻ 26.5 mmol/l。

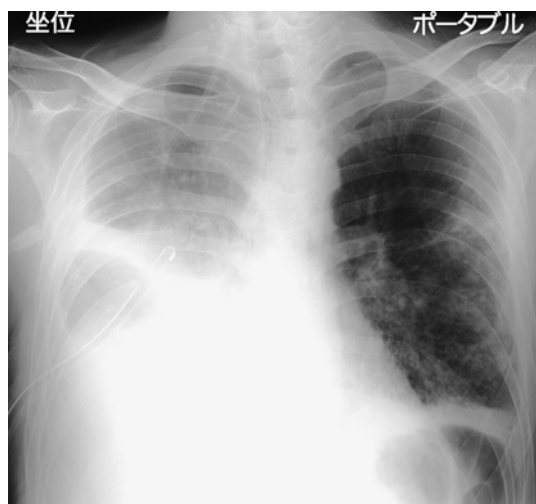


Figure 1. An X-ray revealed bilateral infiltrative shadows and right-sided pleural effusion.

I.

腫瘍マーカー：CEA 24.5 ng/ml と上昇していたが，SCC，CYFRA，NSE は正常であった。

抗原，抗体反応：尿中レジオネラ抗原(-)，肺炎球菌抗原 (-)。

胸部 X 線所見 (Figure 1)：右側は肺野の透過性の低下と，胸水貯留を認め，左側は中下肺野を中心とした浸潤影を認めた。

胸部 CT (Figure 2)：右側の胸水貯留と胸膜肥厚，中葉の空洞性病変，気管支透亮像を伴った中下葉の無気肺を認め，左側のびまん性の浸潤影と結節影を認めた。

喀痰細菌検査：Streptococcus sp. (3+)，Neisseria sp. (1+)，Haemophilus sp. (少量)。

胸水検査：性状は膿性，悪臭(+)，pH 測定不能。LDH 20123 U/l，ADA 99.8 IU/l，TP 4.6 g/dl，糖 0 mg/dl。

胸水細菌塗抹検査：グラム陽性球菌 (3+)，グラム陰性桿菌 (2+)。

胸水細菌検査：嫌気性グラム陽性球菌の Gemella morbillorum (1+) を同定した。

喀痰および胸水細胞診：Class I。

入院後経過：上記所見より膿胸合併細菌性肺炎と判断し，10日間の胸腔ドレナージと，ピペラシリン・タゾバクタム (PIPC/TAZ) 4.5 g×3+レボフロキサシン (LVFX) 500 mg を2週間施行し，解熱が得られ，WBC 8100/μl，CRP 0.26 ng/ml と正常化したものの，酸素化能 (高流量酸素投与下で SpO₂ 90~95%) と胸部 X 線写真は空洞を含め変化が見られなかった。クォンティフェロン陰性，アスペルギルス抗原陰性，β-D グルカン 6.3 (<20) pg/ml と陰性であった。ピアベネム (BIPM) 0.6 g×2+バンコマイシン (VCM) 500 mg×1 をさらに2週間追加した計4週間の投与においても，左の浸潤影を含めて全ての陰影が変わらないこと，低酸素を合併しているが食事，



Figure 2. CT demonstrated a giant cavity, atelectasis of the right middle and lower lobes with pleural effusion and diffuse infiltration on the left side.

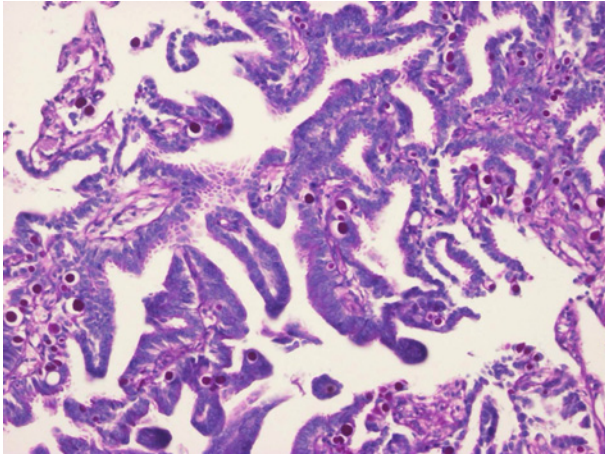


Figure 3. Periodic acid-Schiff staining showed non-mucinous adenocarcinoma with lepidic growth.

排泄などの日常動作は自立しており自覚症状が乏しいこと、腫瘍マーカーが高値なことから、複数回の喀痰、胸水細胞診は陰性であったが、悪性腫瘍の合併を疑った。酸素化能が不良なことから全身麻酔を行い気管内挿管し、人工呼吸器管理下に気管支鏡検査を施行した。

気管支鏡検査所見：気管粘膜は正常で、気管、気管支で発赤や腫脹した部位は認めなかった。透明な漿液性の痰が、やや多く認められた。中葉のB⁴およびB⁵より4回にわたって無気肺部に対して透視下で経気管支肺生検を行った。施行後は、問題なく人工呼吸器より離脱できた。

病理組織検査 (Figure 3)：既存の肺胞構造の残存した lepidic growth が主体で、一部に乳頭状腺癌の部分が混在する粘液非産生性肺腺癌と診断した。

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子の変異が陽性 (exon 19 deletion) であった。

生検後経過：ゲフィチニブ 250 mg/日の内服を開始して、10日目で酸素は中止でき、画像上も左肺および右上葉の浸潤影は消失し、右肺の無気肺も開存して著効したが、右肺の空洞は変化なかった (Figure 4)。炎症反応も WBC 8300/ μ l, CRP 0.22 ng/ml と正常であった。リハビリテーションを経て独歩退院となった。治療開始後2年で担癌生存中である。

考 察

悪性疾患に罹患している場合は、感染症の発生率が上昇し、さらに好発部位は肺である¹ため、感染症と悪性疾患は胸腔内で共存する^{2,3}ことを常に考えておかななくてはならない。また、原発性肺癌の中で腺癌の一部の lepidic growth を呈するものは、肺胞構造を保ちながら、肺胞壁



Figure 4. The lung infiltration was ameliorated by gefitinib therapy.

を置換して増殖するため、肺炎との鑑別が時折困難となることがある。⁴ Lepidic growth を呈する肺腺癌と膿胸が合併した報告は、調べた限りではなかった。

肺胞上皮置換型肺癌の代表的な癌であった細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma : BAC) の名称が、現在では国際的な肺腺癌の分類では使用されなくなり、肺胞構造を保ち、肺胞壁を置換するような発育形式を示すものを lepidic growth と呼称するようになった。⁵ BAC は浸潤、非浸潤のいずれも包括し、肺腺癌の病理診断では、そのほとんどが mixed subtype であった。このように肺腺癌は病理診断でも混乱した特異な状況であったが、画像においても BAC は孤立性、全肺葉性、多中心性や気管支透亮像を呈するなど、多彩な像を呈することで知られていた。⁴ 今回は lepidic growth を主体とする粘液非産生性肺腺癌で浸潤性もあったため、lepidic predominant invasive adenocarcinoma と判断した。感染性肺炎と BAC の CT での鑑別は、bubble-like low-attenuation area が BAC に見られ、肺炎では、発生箇所に隣接した部位での胸膜肥厚と、気管支壁の肥厚が多く認められる⁴と言われており、本症例でも、bubble-like low-attenuation area が膿胸を合併していない側の左側で確認することができた。一方で、右側で胸膜の肥厚と胸水貯留が認められ、悪性腫瘍を合併していることを認識するのに苦慮する所見であった。また、肺炎の中でも、非感染性の肺炎との鑑別を要した報告⁶も存在し、肺癌が併存しているかどうかは、画像のみで判別するのではなく、発熱の状況や理学所見、検査所見、酸素化能を合わせた総合的な臨床像も重要な判断因子⁷となった。本症例は、医療機関だけでなく検診の受診歴もなく過去の

参照可能な画像はなかったが、lepidic growthをとる肺癌は、緩徐に進行することがあり、⁸ これまでの画像を参考にすることも重要であるだろう。膿胸が合併した機序に関しては、画像、気管支鏡で閉塞起点や、胸腔ドレーン留置中の気漏もなく、詳細は不明である。また、起炎菌として同定した *Gemella morbillorum* は通性嫌気性グラム陽性球菌で、ヒトに対して毒性、病原性が弱く、原因菌としての感染症は稀とされ、患者の免疫能の低下を元として発症すると報告されている。⁹ 今回、健康な比較的年若い成人に、本菌のような弱毒菌が膿胸の原因菌として発症しているが、これは検査上で高度の低栄養を認め、両肺に広がる進行肺癌という重篤な消耗性疾患の合併により低免疫となったため、原因菌となったと考えられる。空洞に関しては、気腫性変化として存在する場合、肺癌の発生に伴い check valve で発生する場合、ガス産生菌の肺化膿症として発生する場合が考えられた。抗菌薬施行後、ゲフィチニブ奏効後も変化は全く認められなかったが、膿胸の原因菌を加味すると、肺癌により含気の悪くなった部分に *Gemella morbillorum* の感染があり肺化膿症を合併し、膿胸に発展したものと推測される。

国際共同声明で、BAC が廃止された理由の1つでもあるが、lepidic growth を呈する腺癌の治療が、大きく変わってきている。これらの肺腺癌は EGFR 遺伝子変異の頻度が高く、EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) での抗癌剤治療が効果的であることがわかってきた。⁵ 本症例は、いわゆる、EGFR 変異の高検出例である女性、非喫煙ではなかったが、lepidic growth を主体とする腺癌で、EGFR 遺伝子変異が確認された。Performance status (PS) 不良症例についても、PS 低下の原因が肺癌と考えられる場合においては、EGFR-TKI の使用で、対処療法と比較して予後の改善のみならず PS の改善が得られる。¹⁰ EGFR-TKI の使用で、高流量酸素が必須で、ベッド上で生活を主にしていた状況から、酸素なしでの独歩退院を得ることができた。現在の進行期非扁平上皮癌の治療において、対象症例を見極めて EGFR-TKI を使用することが重要であり、肺癌が疑われた場合、より確実な診断と遺伝子検査が必要となる。

肺炎像を呈する症例で、感染症としての治療効果が乏しい、臨床経過と検査値が相関しない時は、原発性肺癌

の lepidic growth を示す腺癌の可能性があり、さらに EGFR-TKI の効果が望める可能性がある。本症例のように高流量酸素を投与中で呼吸状態が悪くても、肺癌が否定できない場合は、患者本人および家族に、特に危険性に関してよく説明し同意を得た上ではあるが、積極的な気管支鏡検査などの侵襲的な検査も考慮したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Rolston KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:218-223.
2. 鈴木仁之, 河村一郎, 池ノ内紀祐, 原 徹, 徳井俊也. 膿胸を契機に発見された肺原発印環細胞癌の1手術例. *肺癌.* 2007;47:883-886.
3. 松田英祐, 岡部和倫, 山本寛齊, 平澤克敏, 杉 和郎. 膿胸との鑑別を要した原発性肺癌の1例. *日臨外会誌.* 2011;72:1427-1430.
4. Kim TH, Kim SJ, Ryu YH, Chung SY, Seo JS, Kim YJ, et al. Differential CT features of infectious pneumonia versus bronchioloalveolar carcinoma (BAC) mimicking pneumonia. *Eur Radiol.* 2006;16:1763-1768.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-285.
6. Cobo Dols M, Gil Calle S, Alés Díaz I, Villar Chamorro E, Alcaide García J, Gutiérrez Calderón V, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia simulating progression in bronchioloalveolar carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:133-135.
7. Thompson WH. Bronchioloalveolar carcinoma masquerading as pneumonia. *Respir Care.* 2004;49:1349-1353.
8. Shaw JP, Bejarano PA, Thurer RJ. Pseudocavitating bronchioloalveolar carcinoma followed over a decade. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1432-1434.
9. 林 嘉光, 伊藤 剛. *Gemella morbillorum* による膿胸の1例. *感染症誌.* 1996;70:259-263.
10. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:1394-1400.