

CASE REPORT

多彩な画像所見が腫瘍進展形式を示唆した 置換性増殖優位型浸潤性肺腺癌の1例

日比野真^{1,2}・山本紗織¹・伊東直哉²・
平島 修²・大江元樹¹・近藤哲理¹

Computed Tomographic Findings Suggesting a Progressive Pattern of Lepidic Predominant Adenocarcinoma

Makoto Hibino^{1,2}; Saori Yamamoto¹; Naoya Ito²;
Osamu Hirashima²; Motoki Ohe¹; Tetsuri Kondo¹

¹Department of Respiratory Medicine, Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital, Japan; ²Department of General Internal Medicine, Setouchi Tokushukai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lepidic predominant adenocarcinoma was previously termed non-mucinous bronchioalveolar carcinoma prior to the reclassification of adenocarcinomas proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) in 2011. Most lepidic predominant adenocarcinomas present as peripheral localized forms on computed tomography imaging; however, various features may be observed. **Case.** A 70-year-old male with a seven-month history of a wet cough visited our hospital due to the exacerbation of dyspnea on effort for one month. Chest computed tomography (CT) revealed an extensive crazy-paving appearance, consolidation with an air bronchogram and areas of partially centrilobular ground-glass opacity; these findings suggested an advanced stage of aerogenous spread. Lepidic predominant adenocarcinoma (cT4N3M1a, stage IV and exon 21 point mutated: L858R) was diagnosed based on the findings of a transbronchial lung biopsy and imaging studies. The patient's bronchorrhea and hypoxemia, confirmed on the day of admission, were rapidly ameliorated following the administration of an epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), gefitinib, as the first-line therapy. A partial response was achieved; however, the underlying lung adenocarcinoma gradually worsened. Although second- and third-line chemotherapies were administered, the patient died 26 months after diagnosis. **Conclusions.** It is important to pay attention to lesions with light abnormalities when interpreting the features of diffuse shadows on chest CT images and pathological examinations in order to estimate the distribution of lesions in lobular units. Furthermore, EGFR-TKI is effective in patients presenting with lung adenocarcinoma and bronchorrhea, due to its anti-tumor effect and the potential for a direct reduction in the level of mucus production.

(JJLC. 2014;54:212-217)

KEY WORDS — Aerogenous, Centrilobular, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, Lepidic predominant adenocarcinoma, Crazy-paving appearance

Reprints: Makoto Hibino, Department of Respiratory Medicine, Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital, 1-5-1 Tsujido Kandai, Fujisawa, Kanagawa 251-0041, Japan (e-mail: m-hibino@ctmc.jp).

Received March 30, 2014; accepted June 25, 2014.

要旨 — **背景.** 置換性増殖優位型浸潤性腺癌は、以前は粘液非産生性細気管支肺胞上皮癌と呼ばれており、多彩な画像所見を呈する。**症例.** 70歳の男性。7か月間の湿性咳嗽と1か月前からの労作時呼吸困難感を認めて受診した。胸部CTで広範囲に気管支透亮像を伴う浸潤影と

メロンの皮様網目状陰影を認め、一部分に小葉中心性のすりガラス陰影を認めた。以上より経気道散布する病変が進行している状態が考えられ、経気管支肺生検の結果、置換性増殖優位型浸潤性腺癌、cT4N3M1a、IV期と診断した。気管支漏、低酸素血症を認めたが、エクソン21

¹湘南藤沢徳洲会病院呼吸器内科；²瀬戸内徳洲会病院総合内科。
別刷請求先：日比野真，湘南藤沢徳洲会病院呼吸器内科，〒251-

0041 神奈川県藤沢市辻堂神台1-5-1 (e-mail: m-hibino@ctmc.jp).
受付日：2014年3月30日，採択日：2014年6月25日。

の点突然変異 (L858R) を確認した後にゲフィチニブを投与したところ、症状は迅速に改善し酸素療法を離脱できた。一旦は改善したが、原病の悪化があり2次、3次治療を行ったが治療開始後26か月で死亡した。結論、胸部CT読影や病理学的検索の際、小葉単位における病変分布の推定を行うためには、病変の程度が軽い部分で行うことが重要である。また、気管支漏を呈する肺腺癌に対

する上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤の有用性は、抗腫瘍効果に加え、同薬剤による直接的な粘液産生抑制が関与している可能性が考えられた。

索引用語—— 経気道散布、小葉中心性、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、置換性増殖優位型浸潤性腺癌、メロンの皮様網目状陰影

はじめに

画像上で肺炎様の浸潤影を呈し、肺胞上皮を置換性に増殖する腺癌は、以前は細気管支肺胞上皮癌 (bronchioalveolar carcinoma: BAC) と呼ばれ、粘液産生性の mucinous type と非産生性の non-mucinous type、そしてそれらの混合型である mixed type に細分類されていた。2011年に International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) が合同で提案した新分類¹では、mucinous type と non-mucinous type は各々、浸潤性粘液腺癌と置換性増殖優位型浸潤性腺癌に分類されるようになった。今回、間質性陰影、特にメロンの皮様網目状陰影 (crazy-paving appearance) が優位であったが、小葉中心性の病変の存在より気道散布性に病変が拡がる疾患を想起したことを契機に、置換性増殖優位型浸潤性腺癌と診断できた症例を経験したので報告する。

症例

症例：70歳、男性。

主訴：湿性咳嗽、労作時呼吸困難感。

既往歴：65歳、虫垂炎で虫垂切除術。

喫煙歴：なし。

現病歴：7か月前より湿性咳嗽を認め、1か月前からは労作時呼吸困難感も自覚し、それらが徐々に増悪してきたため、当院を受診した。

入院時現症：身長157 cm、体重48 kg、body mass index 19.5 kg/m²、体温36.2°C、心拍数80回/分、血圧120/80 mmHg、呼吸数20回/分、SpO₂ 80% (室内気)。右中葉・左舌区・両側下葉領域に吸気時の crackles を認めた。他には特記すべき異常はなかった。

入院時検査所見：血算では白血球15900/μl、好中球分画76.1%と好中球優位の白血球増加を認めた。生化学では腎機能、肝機能、電解質に異常を認めなかった。動脈血液ガス分析はpH: 7.50、PaCO₂: 31 mmHg、PaO₂: 49 mmHg、HCO₃⁻: 23.6 mmol/lであり、I型呼吸不全と呼

吸性アルカローシスを認めた。血清学的にはKL-6 2403 U/ml (正常値<499)、SP-D 1809.0 ng/ml (<109.9)の上昇に加え、CEA 174.7 ng/ml (<5.0)の上昇を認めた。

入院時胸部画像検査：X線では両側中下肺野に浸潤影を認めた (Figure 1)。CTでは肺野条件で上葉に小葉中心性のすりガラス陰影と浸潤影、中葉・舌区に気管支透亮像を伴う浸潤影、下葉にメロンの皮様網目状陰影を認めた (Figure 2, 3)。縦隔条件では両側肺門・縦隔リンパ節の腫脹を認めた。

経過：透明な喀痰を100 ml/日以上認め、気管支漏を呈していた。呼吸不全に対しては酸素療法を開始した。小葉中心性を呈する胸部画像所見と慢性的な経過より、肺胞蛋白症や経気道的進展をする肺腺癌を疑い、酸素マスク8 l/分投与下で気管支鏡検査を行った。気管・気管支の粘膜面に異常は認めなかったが、気管から区域気管



Figure 1. Chest roentgenogram showing infiltration in the middle and lower lung fields in both lungs.

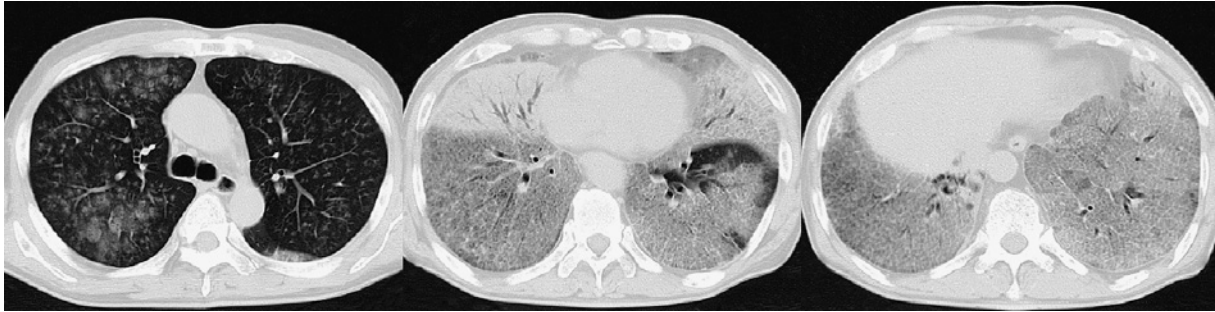


Figure 2. Chest computed tomography scans showing an extensive crazy-paving appearance, consolidation with an air bronchogram and areas of partially centrilobular ground-glass opacity.

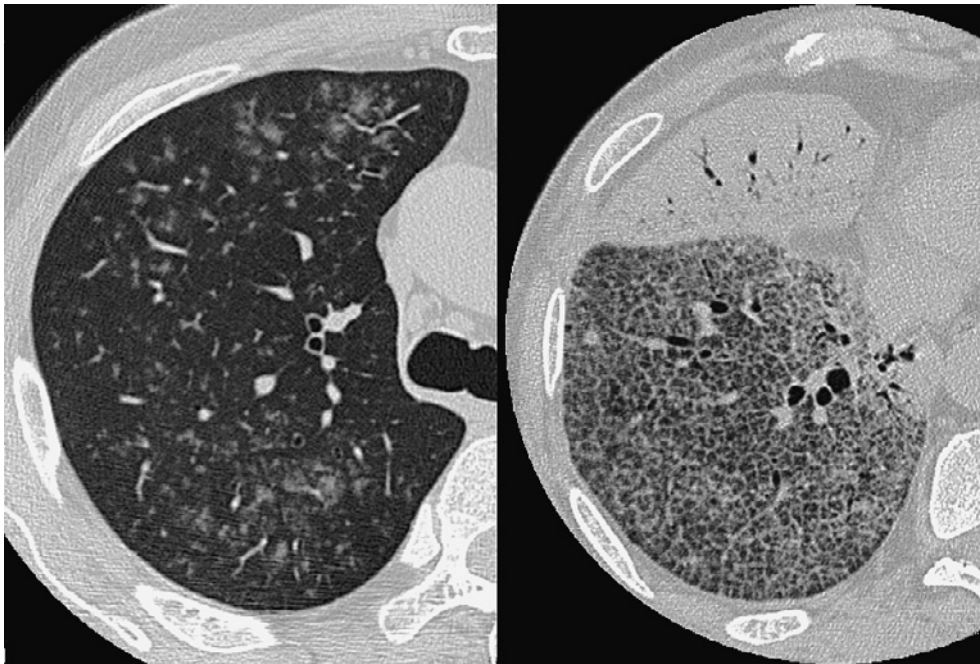


Figure 3. High-resolution computed tomography scans of the right lung.

支に至るまでに泡沫状の透明な粘性分泌物を多量に認め、右S⁸で経気管支肺生検を行った。同検体では肺胞上皮置換性に増殖している異型細胞を認め、一部分では肺胞腔内に突出する乳頭状増殖を認めた。その異型細胞は、異型自体は弱く、核細胞質比が非常に高く、粘液産生の特徴はなく、立方状から高円柱状であり、II型肺胞上皮様の細胞であった。また、一部分の間質ではリンパ球の浸潤や浮腫、リンパ管の拡張が見られていた(Figure 4)。上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)遺伝子変異検索を行うと、エクソン21の点突然変異(L858R)が陽性であった。同部位で行った気管支洗浄液では、経気管支肺生検検体と同様の腫瘍細胞が認められ、有意な菌は培養されなかった。以上より、置換性増殖優位型浸潤性腺癌、cT4N3M1a、ステージIV

期と診断した。パフォーマンスステータス(performance status: PS)3と全身状態は不良であったが、EGFR遺伝子変異の結果を確認後、ゲフィチニブを250 mg/日で投与した。投与開始2日間で咳嗽と喀痰は著減し、2週間で酸素療法は中止できた。酸素化の改善とともに、PSも0まで回復した。投与開始4か月後の胸部CTでは中葉・舌区はすりガラス陰影となっており、治療前と比べて陰影の改善が認められた(Figure 5)。また同時期の血清ではCEA 69.5 ng/ml、KL-6 548 U/ml、SP-D 125.3 ng/mlであり、CEAのみならずKL-6やSP-Dも画像や症状と同様に動き、病勢を表すマーカーとなっていた。原病の増悪があり(Figure 6)、治療開始16か月で2次治療としてカルボプラチンとペメトレキセドの2剤併用化学療法を4コース、ペメトレキセド単剤の維持化学療法を3

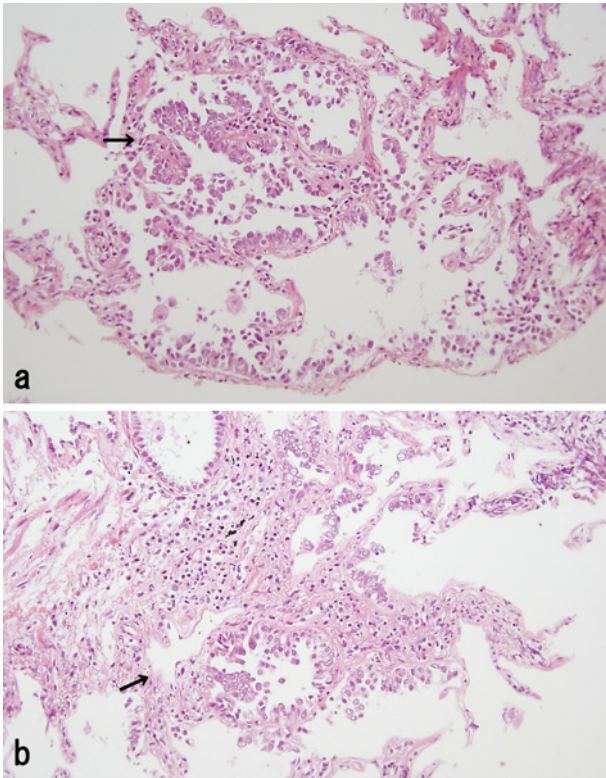


Figure 4. Microphotographs of a specimen obtained via a transbronchial lung biopsy showing lepidic predominant adenocarcinoma (hematoxylin-eosin staining). Almost all of the neoplastic cells appeared to be alveolar type II cells exhibiting a high nucleocytoplasmic ratio, no mucus production and a cuboidal-to-columnar shape replacing the alveolar epithelium with partial papillary growth (black arrow) (a). Interstitial tissue with lymphoid cell invasion, edema and a dilated lymphatic duct (black arrow) (b).

コース行い、治療開始 23 か月で 3 次治療としてエルロチニブを用いた。しかし原病の悪化から呼吸不全を呈し、治療開始 26 か月で死亡した。

考 察

本症例は両側対称性に病変が分布しているために対側肺内転移と考えられ、手術を行わずに経気管支肺生検にて組織を得た。一部分では肺腔内に突出する乳頭状増殖を呈していたが間質への浸潤はなく、ほとんどの II 型肺胞上皮様の異型細胞は肺胞上皮を置換するように存在していた。気管支洗浄液でも同様の腫瘍細胞を認めたのみで、浸潤性粘液腺癌を疑う細胞は認められなかったため、置換性増殖優位型浸潤性腺癌と診断した。これは、2011 年の IASLC/ATS/ERS 合同による新分類¹が提案される以前は non-mucinous BAC と呼ばれており、mucinous BAC と比べると末梢のすりガラス陰影で発症する

ことが多く、気管支漏を呈することは少ない。^{2,3} しかし本症例では喀痰が多く、気管支鏡検査時にも多量の泡沫状粘性分泌物を認め、気管支漏を呈していた。

診断の契機となった画像所見であるが、本症例の胸部 CT 所見は多彩であり、陰影の分布は小葉中心-汎小葉-大葉性を呈し、濃淡はすりガラス陰影-浸潤影と様々であった。本症例はすりガラス陰影が多かったことや KL-6、SP-D が高値であったことより、当科受診前は間質性肺炎が疑われていた。置換性増殖優位型浸潤性腺癌は多彩な陰影を呈しうるが、⁴ 肺野末梢のすりガラス陰影で発症することが多く、^{2,3} 本症例のように左右対称に広く間質性陰影、特にメロンの皮様網目状陰影で発症することは稀である。しかし、上葉の小葉中心性の陰影より経気道散布する疾患が疑われ、診断につながった。本症例のように、肺炎様陰影で発症する肺腺癌の組織型は一般的に浸潤性粘液腺癌が想起されるが、肺炎様陰影を呈した置換性増殖優位型浸潤性腺癌の既報⁵や、肺炎様陰影を呈した肺腺癌の二大組織型は浸潤性粘液腺癌 (40%) と置換性増殖優位型浸潤性腺癌 (32%) であったという既報⁶より、本症例の画像所見は置換性増殖優位型浸潤性腺癌の病理学的診断と矛盾しないと考えられた。腫瘍細胞が経気道的に、肺胞上皮を被覆するように進展増殖し、肺胞から末梢気道を埋めていく病態が上記の画像所見より推測された。また、メロンの皮様網目状陰影を呈した部位では、既存の肺腔内に残された気腔と肺胞上皮置換性の腫瘍細胞の増殖がすりガラス状に見え、間質の浮腫とリンパ球浸潤、リンパ管拡張がすりガラス陰影を仕切る線状影に見えていた可能性が考えられた。^{7,8} 胸部 CT を読影する際には、画像所見と病理学的所見をつなげて考える必要がある。特にびまん性陰影においては、病変の程度が強い部位では小葉単位における病変分布についての考察が困難となるために、病変の程度が軽い部分で画像的かつ病理学的に小葉単位における病変分布の推定を行うことが重要であると考えられた。

また、本症例の血清学的特徴として KL-6 と SP-D が CEA と同様に増減し、腫瘍マーカーとして振る舞っていたことがあがる。KL-6 と SP-D は II 型肺胞上皮細胞由来の蛋白質であり、主に増殖していたのは浸潤性粘液腺癌で多い杯細胞様の細胞ではなく、II 型肺胞上皮様細胞の腫瘍性増殖が本態であったと思われる。それは置換性増殖優位型浸潤性腺癌の診断と矛盾しないものであった。

治療について考慮する際、置換性増殖優位型浸潤性腺癌と浸潤性粘液腺癌は、EGFR 遺伝子変異や K-ras 遺伝子発現においてもそれぞれ違う特徴を持っていることが重要となる。一般的に置換性増殖優位型浸潤性腺癌では K-ras 遺伝子発現が少なく、EGFR 遺伝子変異がある確率が高いといわれており、^{4,6,9} 浸潤性粘液腺癌ではその

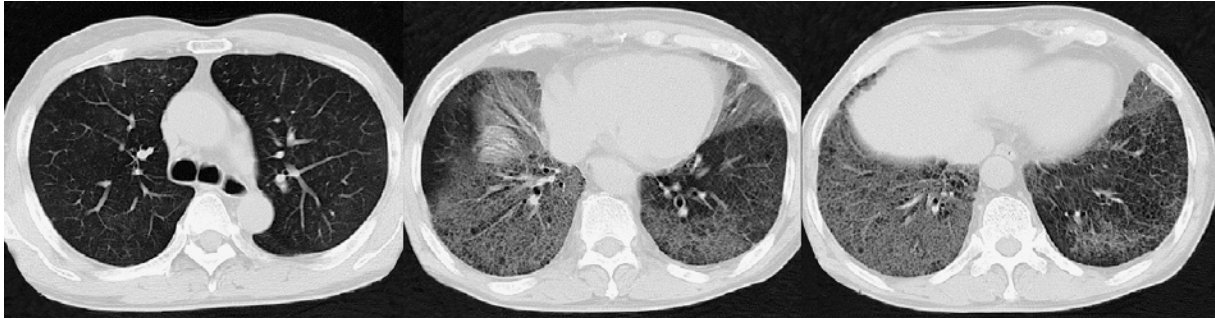


Figure 5. Chest computed tomography performed four months after the initiation of gefitinib therapy showing a decrease in the degree of consolidation, crazy-paving appearance and centrilobular ground-glass opacity compared with the findings observed on admission.



Figure 6. Chest computed tomography performed 16 months after the initiation of gefitinib therapy showing an increase in the degree of ground-glass opacity and consolidation compared with the findings noted at four months after the start of gefitinib therapy.

逆である。

本症例では K-ras 遺伝子の検索はしていないが、EGFR 遺伝子変異が陽性であった。初回治療時に PS が悪く、ゲフィチニブを 1 次治療として用いたが喀痰は即座に著減した。その理由の一つにはゲフィチニブの抗腫瘍効果自体が考えられ、もう一つには、ゲフィチニブの抗腫瘍効果以外の効果が考えられた。既報では肺癌に限らず良性疾患であっても気管支漏を呈するとき、杯細胞の増生や、そこからの粘液産生亢進が EGFR 刺激によって起きていることが示唆されている。¹⁰ また、実際に EGFR 遺伝子変異陰性の浸潤性粘液腺癌で気管支漏を呈した際、ゲフィチニブ投与により喀痰量を著減することができた報告もある。¹¹ さらに、気管支漏は肺炎様の拡がりをもつ肺腺癌の中では、粘液産生性肺腺癌で 27%、粘液非産生性肺腺癌で 8% に認められたという報告⁶があり、肺腺癌における気管支漏は必ずしも腫瘍細胞での粘液産生によるものではないと考えられた。

以上より本症例では、生理学的に末梢気道に存在する、腫瘍性増殖をしていない杯細胞の粘液産生が EGFR チロシンキナーゼ阻害剤により抑えられた可能性が考えられた。

結 語

胸部 CT にて、びまん性陰影の小葉単位における病変分布推定を行うためには、病変の程度が軽い部分で行うことが重要である。また、今回のような画像所見の症例では肺腺癌も念頭に置き、EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌と診断されれば、その高い抗腫瘍効果と直接的な喀痰減少作用がある可能性から、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の使用が考慮される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：ご助言をいただいた当院病理診断科の宮沢善夫先生と、当院放射線科の入江健夫先生にこの場をお借りして感謝いたします。

REFERENCES

1. 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 On-*

- col. 2011;6:244-285.
2. Lee HY, Lee KS, Han J, Kim BT, Cho YS, Shim YM, et al. Mucinous versus nonmucinous solitary pulmonary nodular bronchioloalveolar carcinoma: CT and FDG PET findings and pathologic comparisons. *Lung Cancer*. 2009;65:170-175.
 3. Casali C, Rossi G, Marchioni A, Sartori G, Maselli F, Longo L, et al. A single institution-based retrospective study of surgically treated bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung: clinicopathologic analysis, molecular features, and possible pitfalls in routine practice. *J Thorac Oncol*. 2010;5:830-836.
 4. Garfield DH, Cadranel J. The importance of distinguishing mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar carcinomas. *Lung*. 2009;187:207-208.
 5. Lee SJ, Lee HS, Choi JS, Na JO, Seo KH, Oh MH, et al. Remarkable Effect of Gefitinib Retreatment in a Lung Cancer Patient With Lepidic Predominant Adenocarcinoma who had Experienced Favorable Results From Initial Treatment With Gefitinib: A Case Report. *J Clin Med Res*. 2012;4:216-220.
 6. Duruisseaux M, Antoine M, Rabbe N, Poulot V, Fleury-Feith J, Vieira T, et al. The impact of intracytoplasmic mucin in lung adenocarcinoma with pneumonic radiological presentation. *Lung Cancer*. 2014;83:334-340.
 7. Akira M, Atagi S, Kawahara M, Iuchi K, Johkoh T. High-resolution CT findings of diffuse bronchioloalveolar carcinoma in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:1623-1629.
 8. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2003;23:1509-1519.
 9. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:857-865.
 10. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, Agustí C, Lausier JA, Ueki IF, et al. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3081-3086.
 11. Popat N, Raghavan N, McIvor RA. Severe bronchorrhea in a patient with bronchioloalveolar carcinoma. *Chest*. 2012;141:513-514.