

CASE REPORT

検診にて指摘されるも4年間放置された肺腺癌の1切除例

大搦泰一郎¹・栗林康造^{1,4}・塚本吉胤²・
多久和輝尚³・坪田紀明⁴・中野孝司^{1,4}

A Case of Lung Adenocarcinoma That Increased in Size over Four Years Despite Identification at the Initial Screening

Taiichiro Otsuki¹; Kozo Kuribayashi^{1,4}; Yoshitane Tsukamoto²;
Teruhisa Takuwa³; Noriaki Tsubota⁴; Takashi Nakano^{1,4}

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Surgical Pathology, ³Department of Thoracic Surgery, ⁴Department of Thoracic Oncology, Hyogo College of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although there are reports to indicate that lung cancer screening is useful for the early detection of lung cancer, if examinees who require detailed examinations do not undergo secondary screenings, the significance of the examination itself will be lost, no matter how early the lung cancer is detected. **Case.** A 66-year-old woman underwent a computed tomography scan for lung cancer screening in May 2010, which revealed a ground glass nodule involving a solid component (size, 15 mm) in the right upper lobe. She was followed up, but later chose to discontinue the follow-up. In June 2014, the opacity had increased to 25 mm in size. She was suspected of having lung cancer. She underwent surgery and was diagnosed with lung adenocarcinoma. Postoperative adjuvant chemotherapy was administered. **Conclusion.** Lung cancer is a refractory cancer that is associated with an extremely poor prognosis; the 5-year survival rate is $\leq 15\%$. Our study suggests the necessity for proposing measures against non-compliance with detailed examinations or secondary screenings for patients who are suspected of having lung cancer. Additionally, images that are taken during follow-up examinations for ground glass nodules that are detected by screening should be interpreted, considering the expected progression of pathological findings and the possibility that an opportunity for curative resection might be missed.

(JLCC. 2015;55:1014-1018)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Poorly differentiated adenocarcinoma, Ground glass nodule (GGN), Examination consultation rate

Reprints: Kozo Kuribayashi, Department of Respiratory Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: kuririn@hyo-med.ac.jp).

Received February 4, 2015; accepted August 7, 2015.

要旨 — **背景.** 肺癌検診が早期肺癌の発見に有用であるとする報告は散見されるが、いくら早期に肺癌を発見しようとも、要精検の判定のまま未受診であれば、検診そのものの存在意義が失われてしまう。**症例.** 66歳、女性。2010年5月肺癌CT検診にて右上葉に充実成分を伴うすりガラス結節 ground glass nodule (GGN) を指摘され、要精査とされたが、自己判断にて放置された。2014年6月の再指摘時には、その陰影は増大し、肺癌が強く疑われ手術が行われた。結果、肺腺癌 (pT1bN0M0) と

診断され、術後補助化学療法を要することとなった。**結論.** 5年生存率が15%以下と難治癌である肺癌に対しては、精検未受診者や経過観察の自己中断例への対策を提起する必要性のあることが示唆された。同時に、GGNを経過観察する際には、病理所見の進展を想起しつつ画像を読影し、治癒切除の機会を失うことのなきよう努める必要がある。

索引用語 — 原発性肺癌, 低分化腺癌, すりガラス結節, 精査受診率

兵庫医科大学¹呼吸器内科, ²病院病理, ³呼吸器外科, ⁴胸部腫瘍科.
別刷請求先: 栗林康造, 兵庫医科大学呼吸器内科, 〒663-8501

西宮市武庫川町 1-1 (e-mail: kuririn@hyo-med.ac.jp).

受付日: 2015年2月4日, 採択日: 2015年8月7日.

緒言

肺癌は悪性腫瘍による死因の第1位を占め、全体の5年生存率は約15%と極めて不良である。治療成績の向上を図るには、肺癌の早期発見が必要であることは言うまでもなく、本邦でも1990年初めから低線量ヘリカルCTを肺癌検診に応用する試みが導入されている。¹ その有用性に関しては、現在までの国内外の前向きコホート研究によれば、低線量CT肺癌検診(以下CT検診)により発見された肺癌の60%以上が臨床病期I期であった、と報告されている。² しかしながら、肺癌検診の問題点としてしばしば取り上げられる、精査指示率と精査受診率との乖離も、予後改善のために克服しなければならない重要な課題の1つである。³ 今回我々は、CT検診にて、すりガラス結節 ground glass nodule (GGN) を指摘され、要精査とされたが自己判断にて放置され、4年の経過で典型的な肺癌画像に致ったT1b肺腺癌の1切除例を経験したので、報告する。

症例

症例：66歳、女性。

主訴：検診胸部異常影。

喫煙歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2010年：胃平滑筋腫にて手術。

現病歴：2010年5月の肺癌検診にて胸部単純X線で右上肺野の結節影を認め、追加のCT検診でも右上葉に15mm大の充実成分を伴うGGNを認めた。そのため要精査と判定されたが、自己判断にて放置された。その4年後の、2014年の6月、肺癌検診にて胸部単純X線で以前指摘された部位に結節影を指摘されたため精査施行したところ、4年前と比較し増大傾向を認め、精査加療目的に2014年6月下旬、当科紹介初診となった。

入院時現症：身長168cm、体重45.1kg、血圧101/58mmHg、脈拍77/分・整。体温36.7℃。SpO₂：98%（室内気）。結膜に貧血・黄疸なし。頸部・腋窩リンパ節触知せず。肺野にラ音聴取せず。

入院時検査成績：腫瘍マーカー(CEA, SCC, CYFRA, NSE, ProGRP)は基準値内であり、他の血液・尿検査においても異常所見を認めなかった。

画像所見：2010年の胸部X線写真では判然としない病変部(Figure 1A：元画像では認識可能)も、今回入院時2014年の胸部X線写真では、右上肺野に辺縁が不明瞭で不整形の径約20mmの淡い陰影となって判別できるまで増大した(Figure 1B：矢印)。一方、2010年の胸部CTで認められた右肺尖部の15mmのGGN病変(Figure 2A)は、当院で再検査したhigh resolution (HR) CTでは、25mmに増大し、中心部のsolid部分も明瞭となって径の半分近くを占め、明らかな胸膜陥入も認められた(Figure 2B)。肺門及び縦隔に有意なリンパ節の腫大

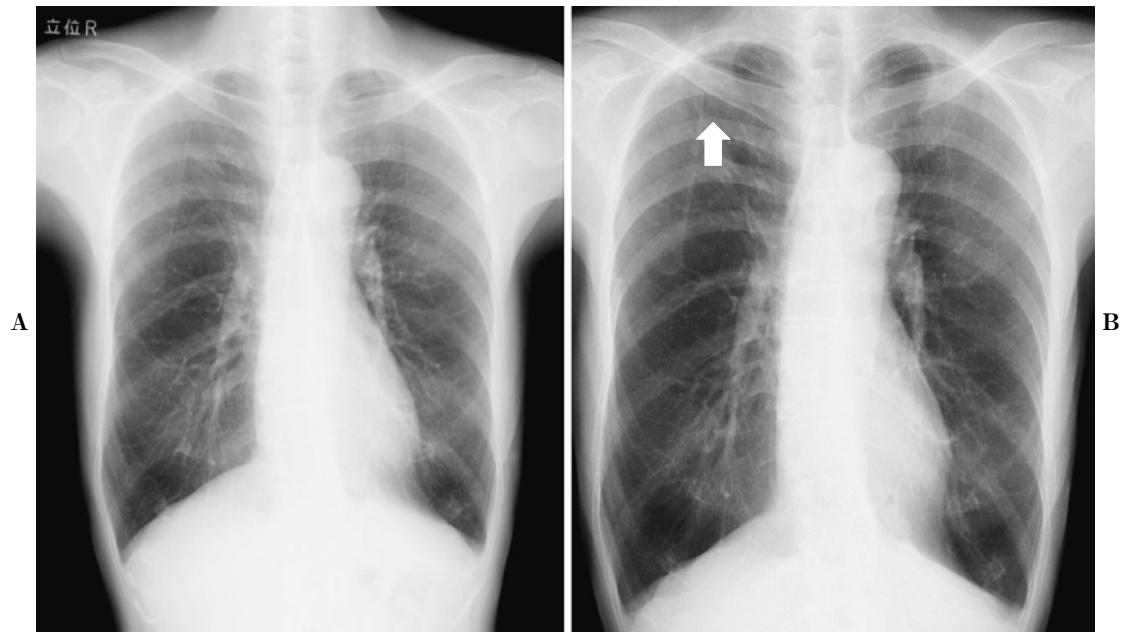


Figure 1. **A:** A chest radiograph that was taken in the course of lung cancer screening at another hospital (May/2010). The nodule in the peripheral right upper lung field remains unclear. **B:** A chest radiograph upon the patient's initial visit to our hospital (June/2014). The nodule in the peripheral right upper lung field was detected, along with an irregularly shaped light shadow of 20 mm in size.

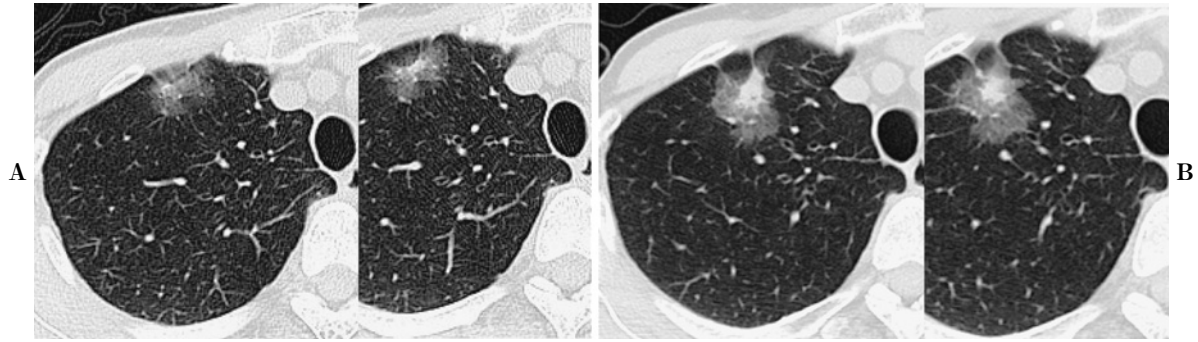


Figure 2. **A:** Chest CT, four years previously at another hospital (May/2010) (WW1500, WL-600, 1.0 mm slice). A pure GGN lesion of 15 mm in size, was observed in the right apical lung. **B:** Chest CT at our hospital (Jul/2014) (WW1600, WL-600, 0.5 mm slice). The lesion that was found four years previously had grown to a size of 25 mm, and the solid portion in the center of the lesion had become sharply marginated, accounting for nearly half of its size. Visceral pleural invasion was clearly detected.

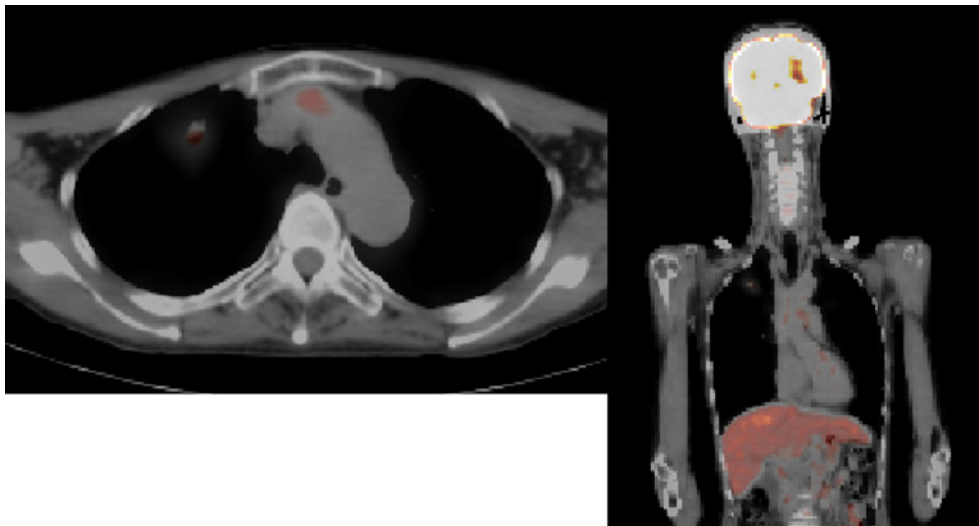


Figure 3. FDG-PET/CT taken at our hospital (July/2014). FDG accumulation with an SUV-max of 2.08 was detected in the right upper lobe, corresponding to the region of high concentration.

は認めなかった。頭部 MRI では転移を疑わせる病変は認めなかった。PET-CT では、右上葉に、胸部 CT の高濃度部位に一致して standardized uptake value (SUV) max 2.08 の fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認めた (Figure 3)。その他の部位には、転移を疑わせる病変は認めなかった。

経過：以上の経過から、臨床的に肺腺癌 (cT1bN0M0 stage IB) が強く疑われ、気管支鏡による生検を勧めたが、患者が手術での 1 期的な診断・治療を強く希望され、当院呼吸器外科へ転科、2014 年 7 月下旬に手術が施行された。

手術所見：陥入を伴った病変部胸膜は白色状で広範に

肥厚し、直下に比較的大きな弾性軟の腫瘤を触れた。これらの所見及び術前の臨床所見から術中迅速診断を経ずに、初めから右上葉切除を実施した。

病理組織学的検索：腫瘍細胞は肺胞上皮置換型 (Figure 4A) を主体として、一部 (Figure 4B) で乳頭、腺房状に浸潤する混合型腺癌で、病理組織上は 25×15 mm 大の腫瘍であった。また、浸潤部の大きさは約 φ10 mm で、WHO 分類により、invasive nonmucinous adenocarcinoma, papillary predominant 【papillary 40%, lepidic 30%, acinar 30%】と診断された。⁴ 脈管侵襲、胸膜浸潤はなく、気管支断端も陰性で、#4R, #7, #11, #12 に転移も認めず、pT1bN0M0 (T : 25×15 mm) stage IA

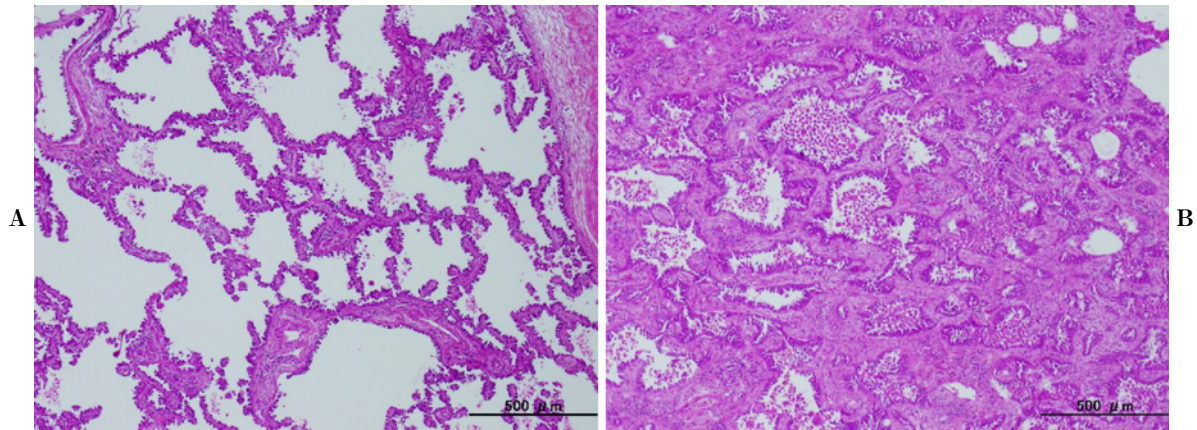


Figure 4. **A:** Extracted specimen (peripheral) (July/2014). The peripheral tumor cells were mainly composed of lepidic adenocarcinoma cells. **B:** Extracted specimen (center) (July/2014). The infiltration of invasive non-mucinous adenocarcinoma in papillary and acinar cells in part of the tumor. Venous invasion (-), pleural invasion (-), bronchial stump (-), TTF-1 positive, ALK negative. In the following days, a gene mutation analysis revealed EGFR gene-sensitive mutations (exon 19 deletion mutations).

の確定診断に致った。免疫染色では TTF-1 陽性、ALK 陰性であった。術後経過に特に問題はなかったが、術後補助化学療法として tegafur/uracil (UFT) 内服を要することとなった。さらに、後日施行した手術検体での遺伝子変異解析で、EGFR 遺伝子感受性変異(exon 19 欠失変異)を認めた。

考 察

胸部単純 X 線と比較した、年 1 回の低線量 CT による肺癌検診の肺癌死亡率抑制効果を検討する無作為化比較試験が National Lung Screening Trial (NLST) として行われ、結果、低線量 CT 群の肺癌死亡率が 20% 低下(6.8~26.7% ; $p=0.004$) し、低線量 CT による肺癌検診の有効性が 2011 年に証明された。⁵ しかしながら、いくら早期に肺癌を発見しようとも、本症例のように検診にて要精検と判定されるも実際に精査を受けなければ、検診そのものの存在意義が失われてしまうこととなる。現行の肺癌検診においては、臨床病期 I 期の割合を 50% 程度に高めることが目標とされ、これが達成されたなら発見肺癌の完全切除率を 50% 以上とすることも可能であるとされている。⁶ さらに、「がん検診事業の評価に関する委員会」にて示された事業評価指標(プロセス指標)では、肺癌検診の主な許容値は、精検受診率 70% 以上、要精検率 3.0% 以下、がん発見率 0.03% 以上、陽性反応適中度 1.3% 以上⁷ とされたが、本症例は、その精検未受診例に該当した。

このような精検未受診者への対策に関して、肺癌検診の手引きでは、検診業務が単なる結果通知業務に終わることなく、検診受診者の疾病に対する認識や生活習慣に

関する関心などを適正に喚起するような積極的な教育啓蒙を行う必要がある、⁸ としている。また、癌検診業務に追跡調査を含め、精検未受診者へ受診勧奨すべきである、⁸ ともされている。しかしながら、実際の臨床においては、検診業務そのものが軽視されがちな傾向や、精検未受診者や経過観察を自己中断された者に対する受診勧奨が積極的にはなされていない点を反省すべきである。との報告も散見される。⁹ 実際に、本症例も、初回検診指摘時で切除可能であったなら、cT1aN0M0 が疑われたが、4 年の経過により、切除後、肺腺癌(pT1bN0M0)と診断され、術後補助化学療法を要する結果となった。しかしながら本症例をもってして、肺癌検診の精度向上を論じることは適切ではなく、今後、検診受診者を追跡し動向を把握することにより、自己中断例や精検未受診への対策を提起し、肺癌の診療成績の向上の可能性につき、検討する必要性のあることが示唆された。

また近年、胸部 CT によって見つかった小型 GGN の診療機会が増え、経過観察か、精査かの判断に苦慮する症例が少なくない。悪性度は中心部の solid 部分(浸潤性)の比率に関連し、予後は GGN 部分(非浸潤性)に対し、solid 部分が増すほど不良となる、とされている。¹⁰ 実際は、切除標本と画像の対比においては、solid 部分は、acinar + papillary pattern を呈し、GGN 部分は、papillary + lepidic pattern で占められており、これらの所見から推察すれば、初診時の組織は、ほとんど papillary + lepidic pattern で占められていた、と考えられる。EGFR 遺伝子異常に関与している組織亜型が乳頭型(papillary predominant)や微小乳頭型(micropapillary predominant)に多い¹¹ とされるなか、本症例において EGFR 遺伝子変

異 (exon 19 欠失変異) が検出されたことから、この推察は支持されると考えられた。さらに、2013 年の日本 CT 検診学会の指針¹²によれば、GGN では 15 mm 以上、solid な結節では 10 mm 以上の場合に精査すべきとされている。今回の症例では初回検診時、既に径 15 mm 以上の GGN があり、4 年後にはその陰影の GGN の増大とともに、solid 部分も全体の 30% 近くに顕著に増大し、かろうじて治癒切除の機会には恵まれたものの、T1a から T1b と増大し、術後補助化学療法を要することとなった。また、本症例のような GGN では、どの時点で外科的に切除すべきかについても非常に苦慮するところであり、その判断のタイミングを逸することのなきように、しばしば CT で厳重に経過観察されることが多い。その際に参考とされるのが、画像所見と病理所見の対比であるが、本症例の他院での初回時の画像のように、肺胞上皮置換性増殖 (lepidic growth) を主体としている混合型腺癌の場合、その割合が多いほど、あるいは腫瘍内部の線維化巣 (acinar pattern) が小さいほど予後が良いことが明らかとなり、このように浸潤癌のなかでも予後良好群を minimally invasive adenocarcinoma とする分類の必要性も指摘されている。¹³

結 語

検診にて指摘されるも 4 年間放置され、切除により画像所見と病理所見の経時的対比が可能となった肺腺癌の 1 例を経験した。今後、GGN を経過観察する際には、病理所見の進展を想起しつつ画像を読影し、治癒切除の機会を失うことのなきよう努める必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
2. 岸 一馬, 原 茂子, 黒崎敦子, 藤井丈士, 吉村邦彦. 人間ドックにおける低線量ヘリカル胸部 CT 検診の有用性に関する検討. *日呼吸会誌*. 2007;45:593-597.
3. 富田弘志, 池田瑠美, 長田智貴, 早田 宏, 河野 茂. 長崎県における肺癌検診の現況と問題点. *肺癌*. 2010;50:194-200.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thy-mus and Heart*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2015.
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
6. 日本肺癌学会集団検診委員会. 肺癌集団検診の手引き. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 改訂第 5 版. 東京: 金原出版; 1999:160-177.
7. がん検診事業の評価に関する委員会. 「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書. 東京: 厚生労働省老健局; 2008.
8. 低線量 CT による肺癌検診のあり方に関する合同委員会. 低線量 CT による肺癌検診の手引き. 東京: 金原出版; 2004.
9. 八重樫弘信, 漆畑一寿, 津島健司, 花岡正幸, 小泉知展, 藤本圭作, 他. 約 7 年の経過で緩徐に発育した肺腺癌 (野口 type D) の 1 例. *日呼吸会誌*. 2004;42:509-512.
10. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1635-1639.
11. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:810-827.
12. 日本 CT 検診学会. 低線量 CT による肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方. 日本 CT 検診学会肺がん診断基準部会, 編集. 第 3 版. 2013.
13. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba II, Sabloff B, Noguchi M, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3279-3287.