

CASE REPORT

葉間進展形態を呈し緩徐に進行した原発性肺腺癌の1切除例

加藤陽介¹・松本 勲¹・吉田周平¹・
竹村博文¹・笠原寿郎²・西川晋吾²

A Surgical Case of Pulmonary Adenocarcinoma with Slow Interlobular Progression

Yosuke Kato¹; Isao Matsumoto¹; Shuhei Yoshida¹;
Hirofumi Takemura¹; Kazuo Kasahara²; Shingo Nishikawa²

¹Department of General, Thoracic and Cardiovascular Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary lung cancers commonly invade the lung parenchyma and, on reaching the visceral pleura, cause pleural dissemination. We herein report a surgical case of primary lung cancer which showed a unique growth pattern of spreading predominantly within the interlobular pleura. **Case.** A 65-year-old male patient was referred to our department because of an abnormal shadow in the right middle lung field detected on chest X-ray film during the follow-up period of angina. Contrast-enhanced computed tomography revealed slightly enhanced nodule shadows with a beaded appearance in the right minor and major fissures. During the observation period, the size of this abnormal shadow increased slowly with no evidence of lymph node enlargement or distant metastasis. Therefore, the patient underwent surgical resection (right upper and middle lobectomy with partial resection of the right lower lobe) for diagnostic and therapeutic purposes, and lymph node dissection was performed. On a histopathological examination, the tumor was found to be located only partly within the lung parenchyma of the upper lobe but predominantly within the interlobular pleura. The tumor cells were arranged in a tubular or papillary pattern, and immunohistochemical examinations revealed the tumor cells to be positive for TTF-1 and SP-A, leading to a diagnosis of primary pulmonary adenocarcinoma (pT3N0M0). In addition, EML4-ALK translocation was positive, whereas EGFR mutation was negative. The patient received adjuvant chemotherapy with the oral administration of UFT for two years after surgery with no evidence of recurrence. **Conclusion.** The invasive growth of primary lung cancer within the interlobular pleura is a rare form of progression. In our present case, it was difficult to distinguish between primary lung cancer and other lesions of pleural origin.

(JLCC. 2016;56:368-372)

KEY WORDS — Pulmonary adenocarcinoma, Interlobular progression, EML4-ALK fusion gene

Corresponding author: Isao Matsumoto.

Received March 18, 2016; accepted July 14, 2016.

要旨 — **背景.** 原発性肺癌は一般に肺実質内を進展し、胸膜に浸潤した場合、胸膜播種を起こすことが多い。今回我々は、主に葉間胸膜内を進展する、特異な発育形式を示した原発性肺腺癌の1切除例を経験したので報告する。**症例.** 65歳男性。狭心症の経過観察中に右中肺野の異常陰影を指摘され、当院紹介となった。造影CT検査にて右小葉間裂、大葉間裂に淡い造影効果を伴う連珠状の

腫瘤影を認めた。経過で緩徐な増大を示しており、診断および治療目的に切除の方針とした。手術は、右肺上中葉切除および下葉部分切除にND2a-1リンパ節郭清を追加した。病理組織学的に、腫瘍は主に葉間胸膜内に存在していたが、部分的に上葉肺実質内にも分布していた。腫瘍細胞は管腔状や乳頭状に増生しており、免疫染色にてTTF-1陽性、SP-A陽性であったため原発性肺腺癌

(pT3N0M0)と診断した。また、EGFR 変異陰性、EML4-ALK 転座陽性であった。補助化学療法としてUFT内服を継続中であり、術後2年経過し再発を認めていない。

結論。 原発性肺癌が胸膜内進展形態をとることは稀であ

り、本症例においては胸膜由来病変との鑑別が困難であった。

索引用語—— 肺腺癌, 葉間進展, EML4-ALK 融合遺伝子

緒言

一般に肺癌は気管支上皮あるいは肺胞上皮より発生し、肺実質内へ放射状に浸潤する形式をとる。胸膜に浸潤した癌細胞は胸膜播種を来すことが多い。¹ 今回、特異な進展形式を認めた原発性肺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：65歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：63歳時に狭心症に対してカテーテルインターベンションによる治療歴あり。

喫煙歴：20本/日×45年。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：前医で狭心症の経過観察目的に施行された胸部単純X線写真にて、右中肺野に異常陰影を認めた。胸部CT検査にて右肺葉間に連珠状の腫瘤影を認め、経気管支肺生検を施行したが確定診断には至らず、手術を勧めるも同意が得られなかった。発見から5ヶ月後のCT検査で腫瘤が増大し、精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長174cm、体重57kg。心音整、心雑音聴取せず。呼吸音清、左右差なし。両頸部、鎖骨上窩リンパ節腫大なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーはSCCのみ1.8ng/mlと若干高値であったが、他はCEA 4.3ng/ml、CYFRA 3.4ng/ml、ProGRP 61.2pg/mlと基準値内であった。

胸部単純X線写真：右中肺野に最大径7.2cmの境界明瞭な不整形腫瘤影を認めた (Figure 1)。

胸部造影CT検査：右肺小葉間裂、大葉間裂に沿って淡い造影効果を伴う連珠状の腫瘤影を認め、一部肺葉内へ連続していると考えられた (Figure 2)。肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった。

胸部造影 magnetic resonance imaging (MRI) 所見：結節はT1強調画像では筋層とほぼ等信号、T2強調画像では筋層より淡い高信号を示した。辺縁部に所々T2強調画像で明瞭に高信号を示す部位を認めた。造影では、辺縁部優位な漸増性の造影効果を認め、内部に明らかな壊死巣は認めなかった。

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography

(FDG-PET) 検査：腫瘤に一致して、standardized uptake value (SUV) max early 3.26, delay 4.36のFDG集積を認めた。

以上より、鑑別疾患としては原発性肺癌、中皮系腫瘍、リンパ増殖性疾患、および神経系腫瘍などを考え、診断・治療目的に手術の方針となった。

手術所見：右側方切開、12cm創で第4肋間開胸を行った。腫瘍は径約10cmの連珠状であり、右肺上中葉間にまたがるように存在していたが、一部S⁶にも連続しているように見受けられた (Figure 3)。他に、胸腔内に胸膜播種を疑うような結節は認めなかった。葉間から腫瘍の一部を採取し術中迅速診断を行ったところ、肺または胸膜由来の悪性腫瘍との診断であった。腫瘍の境界は比較的明瞭で完全切除できると判断されたため、上中葉切除および下葉部分切除にて、これらを一塊にして切除し、ND2a-1を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍は比較的境界明瞭で連続した一塊の多結節状腫瘤を形成しており、径は8.0×6.0×3.5



Figure 1. The chest X-ray film revealed an abnormal shadow with sharply defined margins in the right middle lung field.

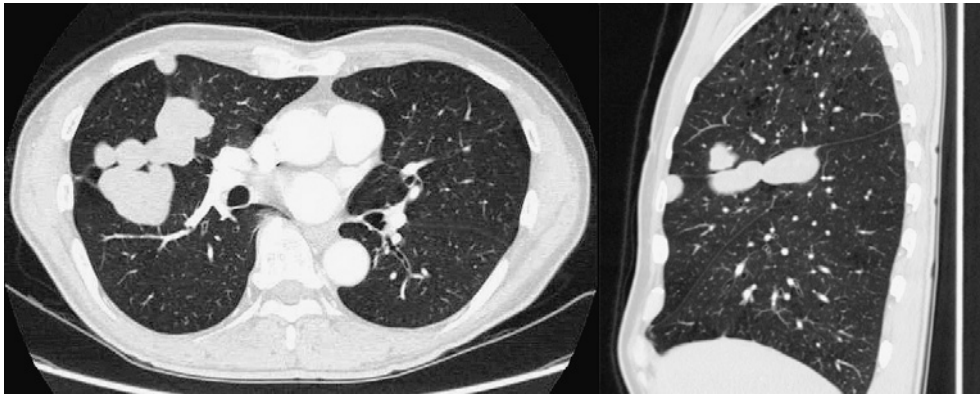


Figure 2. Contrast-enhanced computed tomography revealed a mass of consecutive multiple nodules of approximately 7.2 cm in diameter in the right minor and major fissures with low enhancement. The nodules on this slice were all connected.

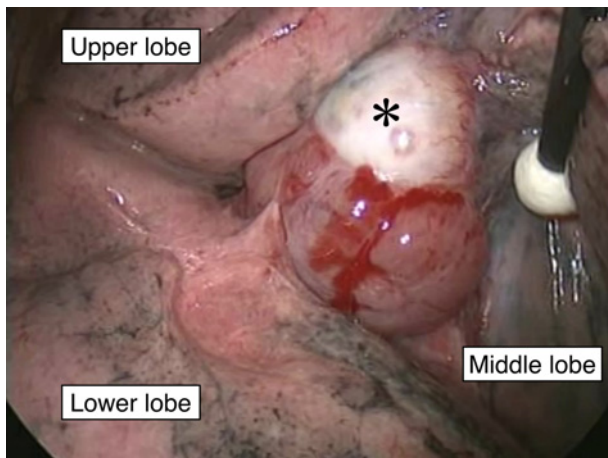


Figure 3. The gross appearance of the tumor located in the interlobular space. Most of the tumor was located in the interlobular space between the right upper lobe and middle lobe (asterisk).

cmであった。腫瘍の主座は上中葉間胸膜内にあり、一部のみ上葉肺実質内への連続性が認められた他、中葉ともわずかに胸膜を介さず接している部分があった。術中S⁶に連続しているようにみられた部位があったが腫瘍は葉間胸膜内に留まっており、下葉への浸潤は認めなかった。腫瘍細胞は主にシート状に配列し、所々で管腔状や乳頭状の形態を示していた(Figure 4)。免疫染色では、TTF-1, SP-A, Napsin A が陽性であり、calretinin, CK5/6, WT-1, thrombomodulin などの中皮系マーカーはいずれも陰性であったため、原発性肺腺癌と診断した(Figure 5)。リンパ節転移は認めず、病理病期はT3N0M0 IIB期であった。なお、胸膜浸潤については2葉間にまたがって胸膜を介さない肺実質との接触を持つことからp13とし、リンパ管侵襲、血管侵襲の有無はそれぞれly1, v1

であった。胸腔洗浄細胞診は陰性であり、遺伝子検索では、EGFR 変異陰性、EML4-ALK 転座陽性であった。

術後経過：経過良好で術後10日目に退院となった。現在術後補助化学療法としてTegafur/Uracil (UFT)を内服し、術後2年の現在、再発は認めていない。

考 察

肺実質内の気管支上皮あるいは肺胞上皮から発生した肺腺癌は、肺胞腔を伝って、もしくはこれを破壊しながら周囲に増殖していくのが一般的である。¹ 腫瘍組織が臓側胸膜に至ると胸膜へ浸潤し、これを突破したのち、胸腔内に腫瘍細胞が散布され胸膜播種を来すことが多い。よってCT検査所見では、一般的に病変の主座は肺実質内にあり、胸膜陥入や胸膜表面の結節、また胸水貯留などを認めれば胸膜浸潤が疑われる。腫瘍径に比して腫瘍が胸膜と広い面積で接している場合、より高率に胸膜浸潤ないし胸膜播種が認められるという報告がある。²

これに対し中皮系腫瘍は胸膜などから発生し、周囲の肺実質を圧排しつつ胸膜内で増殖し、時に肺実質内へ浸潤を来す。また、胸膜にびまん性に浸潤することも少なくない。CT検査所見では、胸膜上の球状、ないし卵形の腫瘍で、お互いに連続した病変を形成することが多い。その他、胸膜肥厚、胸水貯留などの所見も中皮系腫瘍を疑う手助けとなる。³

本症例の画像所見においては、病変は主に葉間胸膜に分布しており、周囲の肺実質を圧排しながら葉間で進展する形態を呈していた。また、複数の卵円形の結節が数珠状に連続していた。この段階で腫瘍が中皮系と上皮系のどちらであるかの判断は困難であったが、経過にて増大しており、FDGの集積もみられたため、肺または胸膜の悪性腫瘍を疑い、診断および治療目的に切除の方針とした。

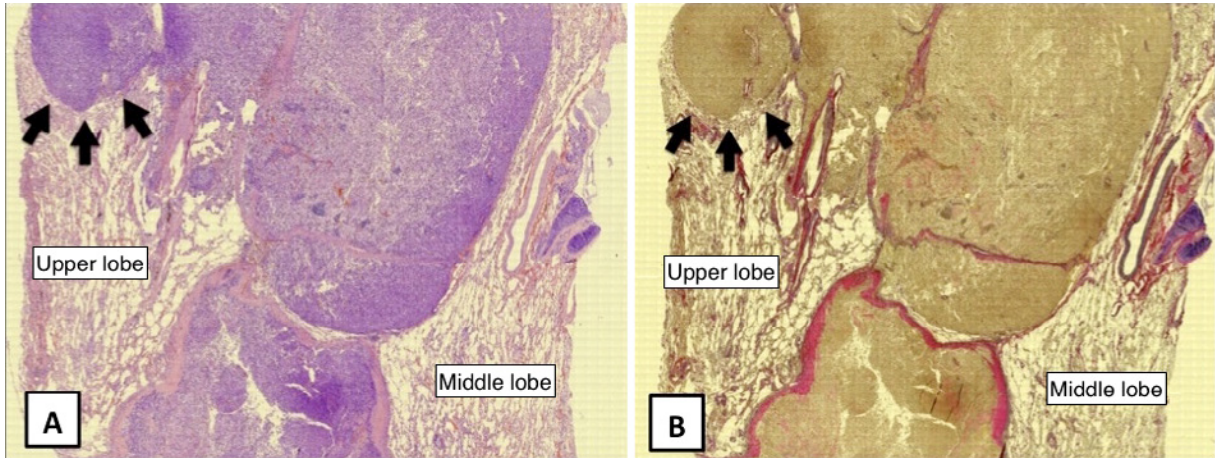


Figure 4. The tumor was located only partly within the lung parenchyma of the upper lobe without covering by pleura (arrows) but predominantly within the interlobular pleura (A: hematoxylin eosin staining. B: Elastica van Gieson staining. original magnification: $\times 40$).

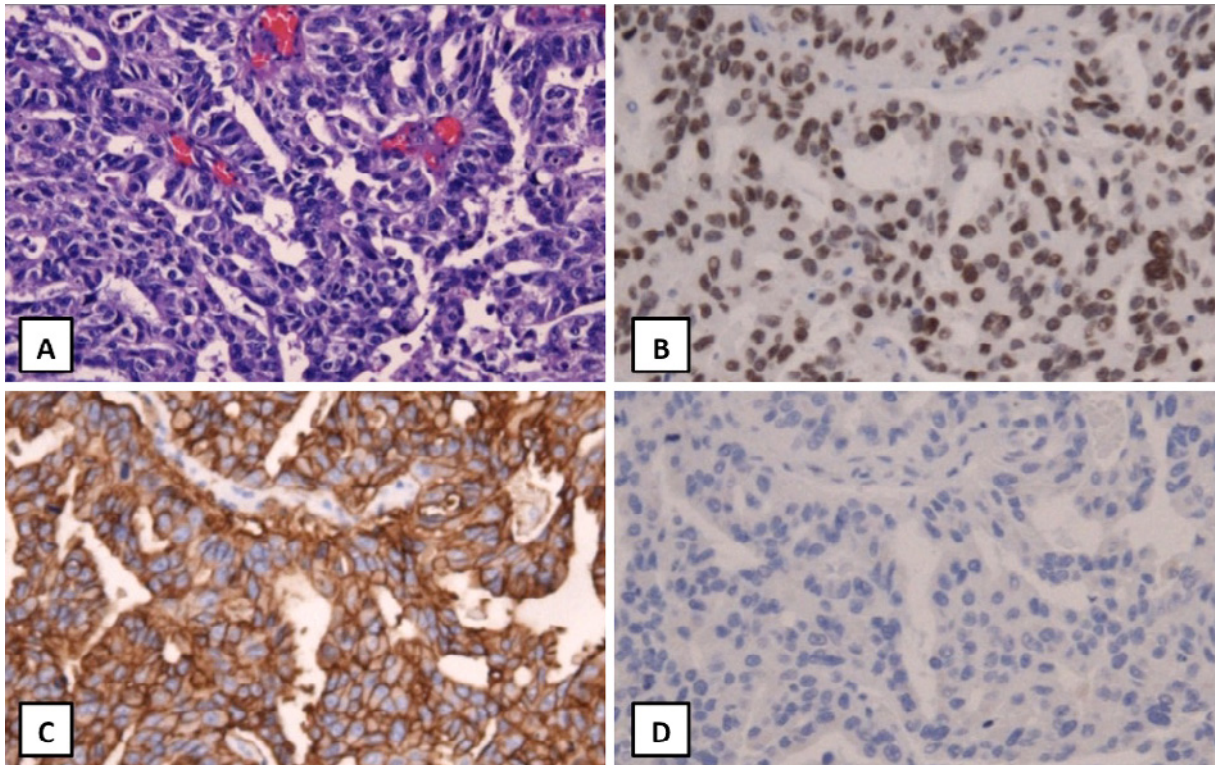


Figure 5. Histopathologically, tumor cells with enlarged nuclei and substantial cytoplasm were arranged in a tubular or papillary pattern (A). Immunohistochemical staining revealed the cells to be positive for TTF-1 (B) and Ber-EP4 (C) and negative for calretinin (D) (original magnification: $\times 100$).

病理学的診断では、腫瘍の主体は葉間胸膜に覆われて存在しており、一部が上葉肺実質と連続し、結節を形成していた。また、中葉とも一部胸膜を介さず接している部分があった。このことから本症例では、①胸膜由来病変の葉間内進展および肺実質への浸潤、もしくは、②原

発性肺癌が葉間内進展を来したものととの鑑別を要した。免疫組織学的検査では TTF-1 などの腺上皮系マーカーが陽性であり、その他の中皮系マーカーが陰性であったため、最終的に原発性肺腺癌が葉間胸膜内で優位に増殖したものと結論づけた。

このような中皮系腫瘍類似の発育を示す肺癌として、偽中皮腫性肺癌が知られている。⁴ これは臓側胸膜へびまん性に浸潤するものの、組織学的に末梢性肺癌と診断される非常に稀な腫瘍であり、時として胸膜中皮腫との鑑別で問題となる。一般に予後は不良で、Attanoos らの検討では生存期間中央値は8ヶ月であった。⁵ 偽中皮腫性肺癌は、胸膜直下の末梢肺野で胸膜肥厚を伴いながら広範囲に進展することが多いといわれるが、^{6,7} 本症例は葉間胸膜内に限局した多発結節として比較的緩徐に発育しており、胸膜肥厚も認めなかった。一般に偽中皮腫性肺癌として報告されているものは、環状もしくは比較的厚い胸膜肥厚を伴ったものが多く、本症例のような画像所見を呈する症例はみられなかった。したがって、進展領域が胸膜直下の肺野ではなく胸膜内であった点、びまん性胸膜肥厚は来しておらず上中葉間胸膜内の多結節腫瘤像を呈していた点から、偽中皮腫性肺癌の進展形式とは異なる印象であった。

なお、本症例は術後の遺伝子検査にて EML4-ALK 融合遺伝子が陽性であった。ALK 陽性肺癌は一般に、CT 検査にて充実性結節として認められることが多く、その進行は急速であることが多いとされる。⁸⁻¹⁰ しかし本症例のように葉間胸膜内を主体とし、緩徐な進展を示すことは一般的でなく、非常に稀な形態と考えられた。

今回我々が経験した切除例のごとく、形態学的に中皮系腫瘍が疑われた場合も、原発性肺癌の可能性も念頭に置き、診療に当たるべきだと考えられた。

結 語

原発性肺癌が葉間胸膜内へ浸潤し、主として胸膜内で発育する形態をとる稀な症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理学的検討を行ってくださった、金沢大学附属病院

病理部池田博子先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 正岡 昭, 藤井義敬, 山川洋右, 桐山昌伸, 深井一郎, 近藤知史, 他. 呼吸器外科学. 改訂3版. 東京: 南山堂; 2003:118-120.
2. Imai K, Minamiya Y, Ishiyama K, Hashimoto M, Saito H, Motoyama S, et al. Use of CT to evaluate pleural invasion in non-small cell lung cancer: measurement of the ratio of the interface between tumor and neighboring structures to maximum tumor diameter. *Radiology*. 2013; 267:619-626.
3. Dynes MC, White EM, Fry WA, Ghahremani GG. Imaging manifestations of pleural tumors. *Radiographics*. 1992; 12:1191-1201.
4. Attems JH, Lintner F. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung with rhabdoid features. *Pathol Res Pract*. 2001;197:841-846.
5. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology*. 2003;43:444-452.
6. 丹保裕一, 北 俊之, 木部佳紀, 笠原寿郎, 藤村政樹, 中尾真二. 病理学的に偽中皮腫性発育を示した肺腺癌の1剖検例. 肺癌. 2006;46:145-150.
7. 大西礼造, 大西俊介, 佐々木尚英, 大野正芳, 鈴木美櫻, 久保公利, 他. 胸膜中皮腫と酷似した肺腺癌の1剖検例. 日職災医誌. 2011;59:90-95.
8. Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, Tomizawa K, Ito S, Hatooka S, et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung Cancer*. 2012;77:319-325.
9. Yamamoto S, Korn RL, Oklu R, Migdal C, Gotway MB, Weiss GJ, et al. ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization. *Radiology*. 2014;272:568-576.
10. Lee JK, Park HS, Kim DW, Kulig K, Kim TM, Lee SH, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118:3579-3586.