 © 2017 The Japan Lung Cancer Society

ORIGINAL ARTICLE

自動縫合器を用いた肺悪性腫瘍切除後の肺実質切除断端肉芽腫と断端再発の鑑別

水野潔道[1]・大出泰久[1]・林　祥子[1]・保浦慶之[1]・清水麗子[1]・
茅田洋之[1]・児嶋秀晃[1]・髙橋祥司[1]・井坂光宏[1]

Clinical Differentiations in Stump Granuloma and Stump Recurrence After Lung Resection for Malignancy Using a Stapler

Kiyomichi Mizuno[1]; Yasuhisa Ohde[1]; Shoko Hayashi[1]; Yoshiyuki Yasuura[1]; Reiko Shimizu[1]; Hiroyuki Kayata[1]; Hideaki Kojima[1]; Shoji Takahashi[1]; Mitsuhiro Isaka[1]

[1]*Department of Thoracic Surgery, Shizuoka Cancer Center, Japan.*

ABSTRACT ── ***Objective.*** To identify the clinical differences between stump granuloma and stump recurrence after lung resection for malignancy using a stapler. ***Methods.*** We conducted retrospective analyses of 4 patients with stump granulomas and 10 patients with stump recurrences who were pathologically diagnosed at our institution from September 2002 to December 2016. ***Result.*** The mean intervals from the previous lung resection to the radiological diagnosis of the lesions (disease-free interval: DFI) were 28.0 ± 13.5 months for granulomas and 19.1 ± 13.4 months for stump recurrences. The maximum standardized uptake values (SUV) by ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) were 4.8 ± 2.9 for granulomas and 7.5 ± 3.6 for stump recurrences. The preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) levels were 2.5 ± 0.7 ng/dl for granulomas and 12.2 ± 25.3 ng/dl for stump recurrences. However, there were no significant differences in the clinical characteristics between granulomas and recurrences. CEA levels were within normal limits in all granuloma cases, and in all recurrence cases, the SUVmax was ＞2. The staple lines of the previous resection were present in the peripheral areas of the new masses in all granuloma cases but only seen in about half of the stump recurrence cases. ***Conclusions.*** For patients with a short DFI, high SUVmax and CEA levels, and staple lines located in the middle, stump recurrence should be suspected, and a pathological diagnosis should be made, such as via a percutaneous biopsy.

(*JJLC.* 2017;57:826-831)

KEY WORDS ── Granuloma, Stump recurrence, Staple line

Corresponding author: Kiyomichi Mizuno.
Received June 19, 2017; accepted October 12, 2017.

要旨 ── **目的．**ステープラーによる肺実質切離を行った悪性腫瘍術後の断端肉芽腫と断端再発の臨床的鑑別点を明らかにする．**方法．**当院において2002年9月から2016年12月までに病理診断を得た断端肉芽腫4例，断端再発10例を比較検討した．**結果．**手術から腫瘤出現までの期間（DFI）は断端肉芽腫では平均値28.0±13.5ヶ月，断端再発では19.1±13.4ヶ月であった．SUVmaxは平均値4.8±2.9と7.5±3.6，術前CEAはそれぞれ2.5±0.7 ng/dlと12.2±25.3 ng/dlであり，いずれも統計学的に有意差を認めなかった．肉芽腫では全例においてCEAは5 ng/dl未満で，断端再発では全例がSUVmaxが2以上であった．また，肉芽腫では全例肺切除時のステープルラインが腫瘤の辺縁に位置していたが，再発例では10例中4例で腫瘤の中央に位置していた．**結論．**DFIが短い，PETのFDG集積が高い，CEAが高値，ステープルラインが腫瘤の中心に存在する場合は断端再発をより疑い，経皮生検など，積極的に病理学的診断をつけることが望ましい．

索引用語 ── 肉芽腫，断端再発，ステープルライン

[1]静岡県立静岡がんセンター呼吸器外科．
論文責任者：水野潔道．
受付日：2017年6月19日，採択日：2017年10月12日．

はじめに

肺切除後，ステープラーによる肺切離端に肉芽腫が形成されることがある.[1-11] 特に，悪性腫瘍手術後では肉芽腫か断端再発かの鑑別がしばしば問題となる．今回，病理診断を得た症例を比較し，両者の鑑別点について検討した．

対象と方法

当院において2002年9月から2016年12月までに行った肺悪性腫瘍に対する肺切除症例のうち，病理組織診断の得られた肺切除断端肉芽腫と断端再発を臨床的に比較検討した．手術後，半年毎の造影CT検査を行い，放射線診断医に断端腫瘤形成を初めて指摘された時点を腫瘤出現の起算日とした．2〜3ヶ月後のフォローCTで増大傾向を認めるか，^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET-CTで異常集積を認めた場合には，手術またはCTガイド下生検にて病理組織診断を得た．腫瘍倍加時間 tumor doubling time（TDT）は，1ヶ月以上の期間を空けた2点の腫瘍径をSchwartzの式より算出した．

CT装置は東芝メディカル社Aquilion®またはAquilion ONE™で，造影条件は非イオン性造影剤を末梢静脈からボーラス注入し，静脈相（90秒後）でCT値を評価した．CT値はFUJIFILM SYNAPSE®を用いて，ステープルを含まないように腫瘤の内部を取り囲んで測定し，その平均値とした．

2群間の比較には母集団の分散によってStudent-t検定またはWelch検定を用い，$P<0.05$ を統計学的に有意とした．

結　果

断端肉芽腫は4例，断端再発は10例であった．患者背景（Table 1）は断端肉芽腫では男性1例，女性3例で，断端再発例では男性6例，女性4例であった．肉芽腫の原疾患は，原発性肺癌が3例，大腸癌肺転移が1例であった．肉芽腫の病理組織診断の方法は残肺葉切除が1例，残りの3例はCT下生検であった．CT下生検時の組織から抗酸菌培養を行ったところ1例で *Mycobacterium avium* が陽性となった．断端再発の診断は全例，外科切除による病理診断であった．初回手術の術式は，肉芽腫では全例で区域切除，断端再発では部分切除9例と肺葉切除＋区域切除1例であった．CT画像の一覧をFigure 1に示す．

手術から肺実質切除断端に結節が出現するまでの期間 disease-free interval（DFI）は肉芽腫で平均値28.0±13.5ヶ月，再発で19.1±13.4ヶ月であり，TDTはそれぞ

Table 1. Patient Characteristics

Granuloma cases

		Age (years)	Gender	Primary diagnosis	Surgical procedure	DFI (months)	TDT (days)	CEA (ng/dl)	Size (cm)	PET-CT (SUVmax)	Enhancement (HU)	Position with mass and staple	Diagnostic approach
Granulomas	Case 1	43	F	CRCPM	S^6 segmentectomy	15	16	2.1	1.7	6.0	45.74	peripheral	surgery
	Case 2	72	M	LC	S^2 segmentectomy	26	355	3.3	2.4	1.5	61.23	peripheral	CTNB
	Case 3	72	F	LC	S^2 segmentectomy	47	384	2.0	4.1	7.0	63.89	peripheral	CTNB
	Case 4	73	F	LC	S^2 segmentectomy	24	120	-	4.7	-	85.01	peripheral	CTNB

Recurrent cases

		Age (years)	Gender	Primary diagnosis	Surgical procedure	DFI (months)	TDT (days)	CEA (ng/dl)	Size (cm)	PET-CT (SUVmax)	Enhancement (HU)	Position with mass and staple	Diagnostic approach
Recurrence	Case 1	84	M	LC	S^{10} wedge resection	2	412	2.2	3.3	5.8	87.78	central	CTNB
	Case 2	75	F	LC	S^3 wedge resection	19	91	1.8	1.4	5.1	75.79	central	surgery
	Case 3	82	M	CRCPM	S^5 wedge resection	36	45	5.7	1.5	11.9	66.84	peripheral	surgery
	Case 4	75	F	LC	S^2 wedge resection	8	56	3.5	1.8	14.0	91.23	peripheral	surgery
	Case 5	64	M	LC	RML + S^7 segmentectomy	24	-	2.8	1.5	11.2	85.93	central	surgery
	Case 6	55	F	CRCPM	S^4, S^9 wedge resection	8	59	83.8	3.1	7.5	87.23	peripheral	surgery
	Case 7	53	F	LC	S^4 wedge resection	14	120	1.2	2.2	4.5	80.36	peripheral	surgery
	Case 8	60	M	LC	S^1 wedge resection	24	-	5.4	1.0	2.3	63.69	peripheral	surgery
	Case 9	77	M	CRCPM	S^4 wedge resection	45	-	12.3	4.8	6.8	73.52	central	surgery
	Case 10	76	M	CRCPM	S^{10} wedge resection	11	-	3.1	1.1	3.8	64.15	peripheral	surgery

LC, lung cancer; CRCPM, colorectal cancer pulmonary metastasis; DFI, disease-free interval; TDT, tumor doubling time; CEA, carcinoembryonic antigen; SUV, standardized uptake value; CTNB, CT-guided needle biopsy.

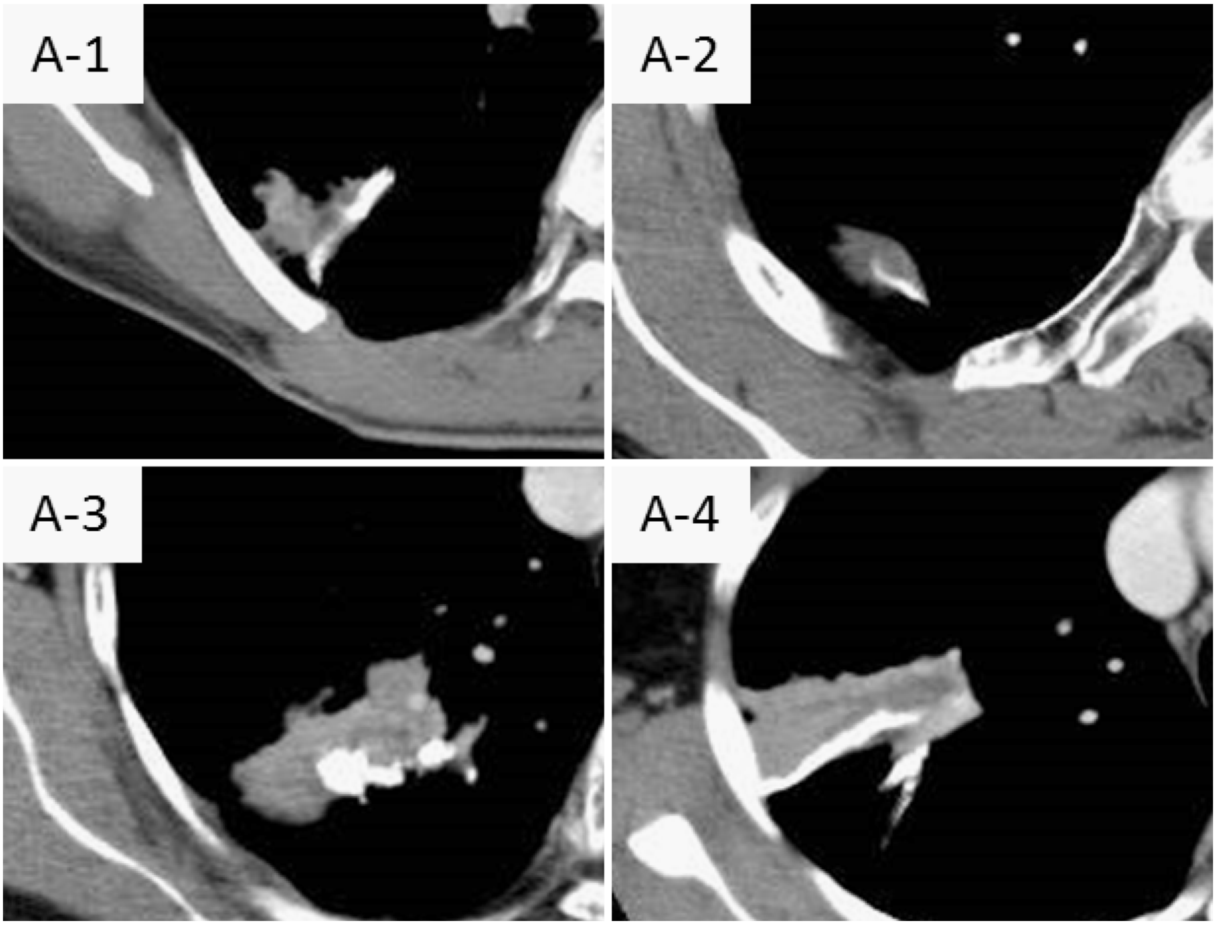

Figure 1. Stump granulomas. Chest computed tomography (CT) showed a new mass near the staple line. **(A-1)** Case 1: 15 months after S^6 segmentectomy. **(A-2)** Case 2: 26 months after S^2 segmentectomy. **(A-3)** Case 3: 47 months after S^2 segmentectomy. **(A-4)** Case 4: 24 months after S^2 segmentectomy. The staple lines were present at the margins of the masses in all 4 patients.

Table 2. Nodule Characteristics

Characteristic	Granuloma (n = 4)	Recurrence (n = 10)	*P* value
DFI			
mean ± SD	28.0 ± 13.5	19.1 ± 13.4	0.286*
TDT			
mean ± SD	218.7 ± 179.5	130.5 ± 140.6	0.407*
SUVmax			
mean ± SD	4.8 ± 2.9	7.5 ± 3.6	0.272*
Enhancement			
mean ± SD	63.9 ± 16.2	77.6 ± 10.3	0.191†
CEA			
mean ± SD	2.5 ± 0.7	12.2 ± 25.3	0.257†

DFI, disease-free interval; TDT, tumor doubling time; SUVmax, standardized uptake value; CEA, carcinoembryonic antigen; SD, standard deviation.

*Student-t test; †Welch test.

れ平均値 218.7 ± 179.5 日と 130.5 ± 140.6 日，FDG PET-CT では standardized uptake value 最大値（SUVmax）は平均値 4.8 ± 2.9 と 7.5 ± 3.6 であった．

結節の造影効果の CT 値はそれぞれ平均値 63.9 ± 16.2 HU と 77.6 ± 10.3 HU，術前 CEA は 2.5 ± 0.7 ng/dl と 12.2 ± 25.3 ng/dl であり，いずれも統計学的に有意差を認めなかった（Table 2）．

また，肉芽腫は全例で CEA が 5 ng/dl 未満，断端再発では 4 例が CEA の上昇を認めた．断端再発では全例で SUVmax 2 を超えていた．

ステープルラインと腫瘍の位置関係を比較すると，肉芽腫では全例，肺切離時のステープルラインが腫瘤の辺縁に位置したが，再発例では 6 例が辺縁で，残り 4 例では腫瘤に巻き込まれる形で存在していた（Figure 2）．

考 察

ステープラーは肺実質を解剖学的または非解剖学的に

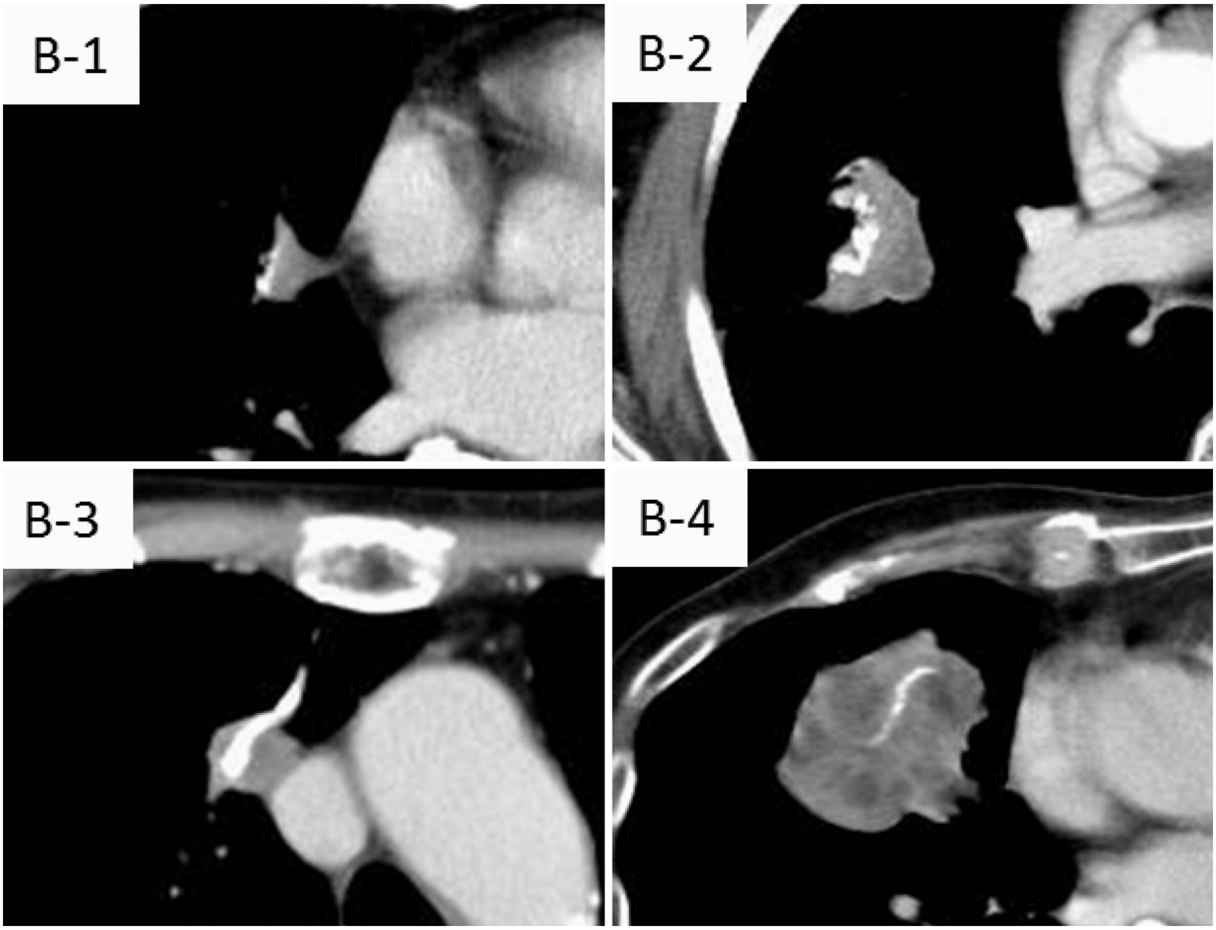

Figure 2. Stump recurrence. The staple lines of Cases 3 (**B-1**) and 6 (**B-2**) were present in the peripheral areas of the masses. The staple lines of Cases 2 (**B-3**) and 9 (**B-4**) were present in the center of the masses.

切離する際に有用であり，近年使用頻度は増えている．しかし，それに伴う合併症も報告されており，肺切除断端に形成される肉芽腫もその１つである．

切除断端に生じる増殖性疾患の鑑別としてステープルや縫合糸に対する異物性肉芽腫，[1,4,6,7,9,11-13] 結核菌や非結核性抗酸菌症の感染による抗酸菌性肉芽腫，[2,3,5,8,10] 肺梗塞・肺壊死，[14] 断端再発などが生じうる．肉芽腫は抗原提示によりマクロファージが活性化し異物を中心に類上皮細胞が形成される反応である．しかし，悪性腫瘍手術後においては断端再発との鑑別が臨床上，重要な問題となる．これまで画像上の鑑別点として肉芽腫では辺縁の形態，石灰化の有無，血管・気管支の関与の有無などが報告されているが，[1,2,15] 決定的な鑑別因子はない．

Table 3にステープラー使用後の肺実質断端肉芽腫に関するこれまでの報告をまとめた．切除断端肉芽腫は術後５年以上の比較的晩期に発生している報告があり，[1,5,7,9] 今回の検討でもDFIを断端再発例と比較したが，２群間に統計学的な有意差は認められなかった．しかし原発性肺癌の術後に限ってみると，断端肉芽腫は３例とも術後２年以上経過してから，断端再発は６例とも術後２年以内に発生しており，断端肉芽腫の発生は断端再発よりも比較的晩期に起こる可能性が示唆される．今回の我々のデータでは症例数も少なく，統計学的な有意差を認めなかったが，術後２年以降に出現している報告が多くあり，[1-3,5,7-10,13] DFIは切除断端肉芽腫と再発との鑑別点になりうると考えられる．

PET-CTは10 mm以上の肺結節における良悪性の鑑別に有用であり，感度が96%，特異度が79%と報告されている．[16] FDGは炎症性疾患や抗酸菌感染症，サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患でも集積するため，今回の検討でも肉芽腫症例で高集積を示す症例があった．したがって，FDGの高集積は必ずしも断端再発とは限らないが，再発例では全例SUVmaxが２以上であり，FDGの集積がない場合には肉芽腫の可能性が高いと言える．

鎌田らは断端肉芽腫と断端再発の画像的鑑別点として腫瘤とステープルラインの位置関係に着目している．[1]

Table 3. A Summary of Previously Reported Stump Granulomas Treated with Automatic Sutures

Author, year	Disease	Surgical procedure	Location	Position with mass and staple	Size (cm)	DFI (month)	PET-CT (SUVmax)	CEA (ng/dl)
Tomita M, 2003	PM	wedge resection	Lt upper lobe	peripheral	NR	17	NR	WNL
Tanaka H, 2003	LC	segmentectomy	Lt S^{1+2+3}	peripheral	2	60	NR	NR
Kono Y, 2005	LC	segmentectomy	Lt S^6	unknown	5	24	NR	3.7
Furukawa M, 2007	LC	segmentectomy	Lt S^3	peripheral	5	48	NR	WNL
Yüksel M, 2007	PM	wedge resection	Rt middle lobe	unknown	NR	4	3.5	NR
Otsuka H, 2008	PM	wedge resection	Lt S^3	peripheral	3	48	NR	WNL
Eguchi T, 2008	aspergilloma	wedge resection	Rt S^1, S^2	unknown	4	30	NR	NR
Murakami S, 2009	LC	lobectomy	Rt middle lobe	peripheral	2.3	86	4.59	2.5
Motono N, 2012	PM	wedge resection	Lt S^{10}	peripheral	NR	7	NR	3.3
Tempaku H, 2012	PM	wedge resection	Rt S^{10}	peripheral	2.5	60	1.9	2.1
Kamata T, 2015	PM	wedge resection	Lt S^{1+2}	peripheral	2.5	144	4.9	NR
	LC	segmentectomy	Rt S^6		3.5	36	4.0	
This Study, 2016	PM LC (3)	segmentectomy (4)	Rt S^6 (1) Rt S^2 (3)	peripheral (4)	1.7, 2.4, 4.1, 4.7	15, 26, 47, 26	6.0, 1.5, 7.0, -	2.1, 3.3, 2.0, -

LC, lung cancer; PM, pulmonary metastasis; DFI, disease-free interval; TDT, tumor doubling time; CEA, carcinoembryonic antigen; SUV, standardized uptake value; NR, not reported; WNL, within normal limits.

肉芽腫において腫瘤はステープルを基部とした三角形状の形態，すなわちステープルラインが腫瘤の辺縁に位置しており，断端再発例ではステープルを中心として，それを取り囲むように腫瘤を形成する．当院の肉芽腫症例では，全例ステープルラインが腫瘤の辺縁に位置しており，既報告と同様の所見を認めたが，断端再発例においても同様にステープルラインが腫瘤の辺縁に位置する症例が約半数あり，決定的な鑑別点とはなり得なかった．しかし，逆にステープルラインが腫瘤に取り囲まれて存在するときには断端再発である可能性が高いとも言える．今回の我々のデータでは，断端再発例においてステープルラインが腫瘤の辺縁に存在する症例では，ほとんどが 2 cm 以下の小型であり，増大に伴い，今後ステープルラインが巻き込まれる可能性がある．したがって，腫瘤径が 3 cm を超えてもステープルラインが腫瘤の辺縁に存在するケースでは断端肉芽腫が，逆に 2 cm 以下の小型でもステープルラインが中に巻き込まれているケースでは断端再発の可能性が高いと推測される．

また，Stephen らは肺結節の良悪性の鑑別に造影 CT において結節の造影効果が 15 HU 以下を示す場合は良性疾患である可能性が高いと報告している．[17] 断端腫瘤の鑑別においても同様に比較したところ，肉芽腫症例では断端再発症例に比べて CT 値はやや低い傾向を認めたが統計学的有意差は認められなかった．

結　語

断端肉芽腫と断端再発の鑑別において DFI が短い，PET の集積が高い，CEA が高値，ステープルラインが腫瘤の中心に存在する場合は断端再発をより疑い，経皮生検など，病理学的な診断をつけることが望ましい．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 57 回日本肺癌学会学術集会にて発表した．

REFERENCES

1. 鎌田嗣正，渡辺俊一，櫻井裕幸，中川加寿夫．肺実質切除断端肺癌再発との鑑別を要した肺肉芽腫の 2 例．日呼外会誌．2015;29:700-705.
2. 大塚英男，神崎正人，吉川拓磨，小原徹也，石澤　貢．切除断端再発を疑った肺肉芽腫の 1 例．日本胸部臨床．2008;67:977-980.
3. 古川公之，池田宏国，竹尾正彦，山本満雄．肺癌術後のステープルラインに発生した非定型抗酸菌症を伴う肺肉芽腫の 1 例．日呼外会誌．2007;21:942-945.
4. 本野　望，岡田　英，富樫賢一．腎細胞癌肺転移切除断端に発生した肺異物肉芽腫の 1 例．肺癌．2012;52:23-26.
5. 村上修司，斉藤春洋，坪井正博，中山治彦，亀田陽一，山田耕三．肺腺癌術後 8 年目にステープル近傍の切離断端に発生した抗酸菌性肉芽腫の 1 例．肺癌．2009;49:1038-1042.
6. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Pulmonary granuloma possibly caused by staples after video-assisted thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9:123-125.
7. 田中壽一，井内敬二，松村晃秀，奥村明之進，田村光信，後藤正志，他．肺癌左上大区域切除後，切除断端に発生した肺結核の 1 例．日呼外会誌．2003;17:794-797.
8. 江口　隆，蔵井　誠，加藤響子，富永義明，小林宣隆，椎名隆之，他．肺アスペルギローマ術後切除断端に発症した非結核性抗酸菌症の 1 例．日呼外会誌．2008;22:35-38.
9. 天白宏典，高尾仁二，鈴木仁之，島本　亮，新保秀人．転移性肺癌術後 5 年目にステープルラインに発生した異物

肉芽腫の 1 例．日呼外会誌．2012;26:52-55.
10. 巷野佳彦，遠藤俊輔，大谷真一，齊藤紀子，長谷川剛，佐藤幸夫, 他. 区域切除後のステープラー切除端に発症した非定型抗酸菌症の 1 例．胸部外科．2005;58:165-168.
11. Yüksel M, Akgül AG, Evman S, Batirel HF. Suture and stapler granulomas: a word of caution. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:563-565.
12. Fink G, Herskovitz P, Nili M, Hadar H, Rothem A, Spitzer SA. Suture granuloma simulating lung neoplasm occurring after segmentectomy. *Thorax.* 1993;48:405-406.
13. 桂　浩，井内敬二，松村晃秀．Aspergillus 感染を伴った肺癌部分切除後の肺縫合糸肉芽腫の 1 例．胸部外科. 2005;58:169-171.
14. Grismer JT, Schaefer RF, Read RC. Postsegmentectomy pseudotumor of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:243-245.
15. 斉藤春洋. 胸部 CT による肺腫瘤の質的診断. 肺癌. 2008; 48:302-311.
16. Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol.* 2001;2: 659-666.
17. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000;214:73-80.