

CASE REPORT

肝炎症性偽腫瘍により病期診断が困難であった 原発性肺癌の1例

西岡直哉¹・金子美子¹・張田 幸¹・
中野貴之¹・千原佑介¹・高山浩一¹

A Case of the Primary Lung Cancer with a Simple Hepatic Inflammatory Pseudotumor Resembling Liver Metastasis

Naoya Nishioka¹; Yoshiko Kaneko¹; Sachi Harita¹;
Takayuki Nakano¹; Yusuke Chihara¹; Koichi Takayama¹

¹Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The clinical staging of lung cancer is performed using radiological imaging; however, it is often difficult to identify metastasis using this method. **Case.** The subject of this study was a 54-year-old man. Ultrasonography during a medical examination revealed a single liver nodule. Contrast-enhanced computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET)-CT revealed an additional nodule in the patient's left lung. He was subsequently referred to our hospital with a diagnosis of primary advanced lung cancer and liver metastasis. We performed lung biopsy with bronchoscopy and diagnosed the lung nodule as an adenocarcinoma; however, the liver nodule showed a different accumulation pattern from the primary lesion on PET-CT and we suspected that the liver nodule was not metastasis from adenocarcinoma. We performed a liver biopsy to identify whether the liver lesion was metastatic. No malignant findings were observed and only a few infiltrating lymphocytes were identified. In addition, abdominal CT revealed that the liver lesion had decreased in size over the course of 1 month. Accordingly, we diagnosed the liver lesion as a hepatic inflammatory pseudotumor and chemoradiotherapy was administered instead of chemotherapy alone. **Conclusion.** The detection of hepatic inflammatory pseudotumors or metastases by medical imaging alone is often difficult. In such cases, aggressive biopsy is recommended for accurate clinical staging.

(JLCC. 2018;58:116-121)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Hepatic inflammatory pseudotumor, Liver metastasis

Corresponding author: Yoshiko Kaneko.

Received November 1, 2017; accepted January 22, 2018.

要旨 — **背景.** 原発性肺癌の臨床病期診断は主に全身の画像評価で行うが、転移病変の診断には苦慮することも多い。**症例.** 54歳男性。健康診断の腹部超音波検査で肝結節を指摘され、胸腹部CTとPET-CTにおいて左肺病変と肝左葉結節を認め、進行期原発性肺癌症例として当院に紹介された。気管支鏡下肺生検で肺腺癌と診断されたが、PET-CT所見では、肝結節と原発巣ではFDG集積の程度が異なり、同一組織成分ではない可能性が示唆された。肝病変の診断目的に肝生検を施行し、病理組

織ではリンパ球の集簇を認め、悪性所見は認めなかった。再検した腹部CTで肝病変の自然縮小を認め、総合的に肝炎症性偽腫瘍と診断した。肝転移が否定されたことから、治療方針を全身化学療法より化学放射線併用療法に変更した。**結論.** 画像検査で肝炎症性偽腫瘍と転移病変との鑑別が困難な場合は、正確な病期診断のため、積極的な組織生検が望まれる。

索引用語 — 原発性肺癌、肝炎症性偽腫瘍、肝転移病変

¹京都府立医科大学大学院呼吸器内科学。
論文責任者：金子美子。

受付日：2017年11月1日、採択日：2018年1月22日。

はじめに

炎症性偽腫瘍は、リンパ球や形質細胞の浸潤と線維性結合織の増生を伴う腫瘍類似病変である。本症例は、腹部造影 dynamic CT で早期濃染像を示す肝内結節性病変を認め、当初は肺癌からの単発肝転移病変と考えられたが、肝生検結果及び臨床経過から炎症性偽腫瘍と診断した。臨床病期変更により、治療方針も化学療法単独から根治的放射線併用療法が選択可能となった経緯から、教訓的示唆に富む症例と考え、ここに報告する。

症 例

症例：54 歳男性。

主訴：自覚症状なし。

既往歴：なし。喫煙歴：20 本/日×29 年。

現病歴：生来健康の男性。健康診断で腹部超音波検査を受け、肝臓に 18 mm 大の結節を認めた。精査目的に腹部造影 CT を撮像したところ、結節辺縁からの造影効果を認め、形状も辺縁不整であったことから転移性肝腫瘍が疑われた (Figure 1)。原発巣検索目的で PET-CT を撮像し、既知の肝結節以外に左肺下葉に強いフルオロデオキシグルコース (FDG) 集積を伴う結節影を認めたことから (Figure 2)、原発性肺癌肝転移症例と考えられ、当院紹介となった。

初診時現症：身長 165 cm、体重 60 kg、体温 36.4℃、血圧 142/78 mmHg、脈拍 72 回/分、呼吸数 18 回/分、SpO₂ 98% (室内気)、眼瞼結膜に明らかな貧血なし、胸部聴診で左呼吸音の減弱あり、心雑音なし、腹部は平坦で軟、肝臓を触知せず、頸部を含め表在リンパ節腫脹なく、神経学的異常はなし。

検査所見：生化学的及び血清学的所見に明らかな異常

なし。肺癌関連腫瘍マーカーの上昇も認めなかった (Table 1)。

画像所見：胸部 X 線写真では左肺門部に 23 mm 大の結節影を認めた。

腹部造影 dynamic CT では肝 S3 に 26 mm 大の結節影を認めた。辺縁から造影されるものの、早期相での辺縁造影効果は不良であり、中心部は平衡相でも低吸収域であった (Figure 1)。PET-CT では、左肺下葉 S⁶ 胸膜下に強い FDG 集積 (SUVmax : 8.4) を伴う 37 mm 大の腫瘤陰影を認めた。肺門及び縦隔リンパ節には明らかな FDG 集積は認めず、肝左葉 S3 に 27 mm 大の FDG 弱集積 (SUVmax : 3.2) の結節を認めた (Figure 2)。

当科入院後に気管支鏡検査を実施し、左下葉腫瘤影の

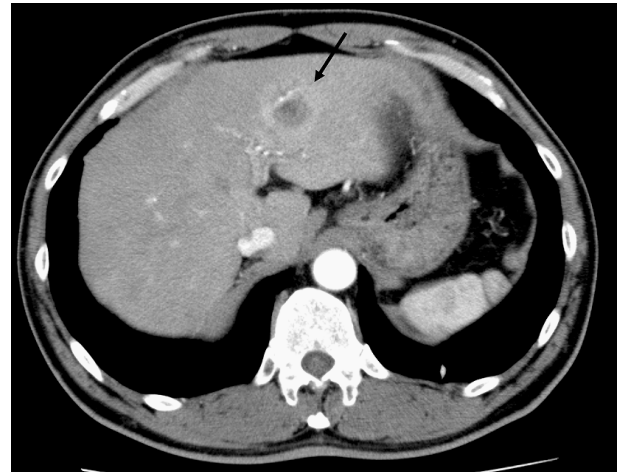


Figure 1. Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) in the equilibrium phase. A lesion in the left lobe of the liver showed a low-density area in the center with ringed enhancement (arrow).

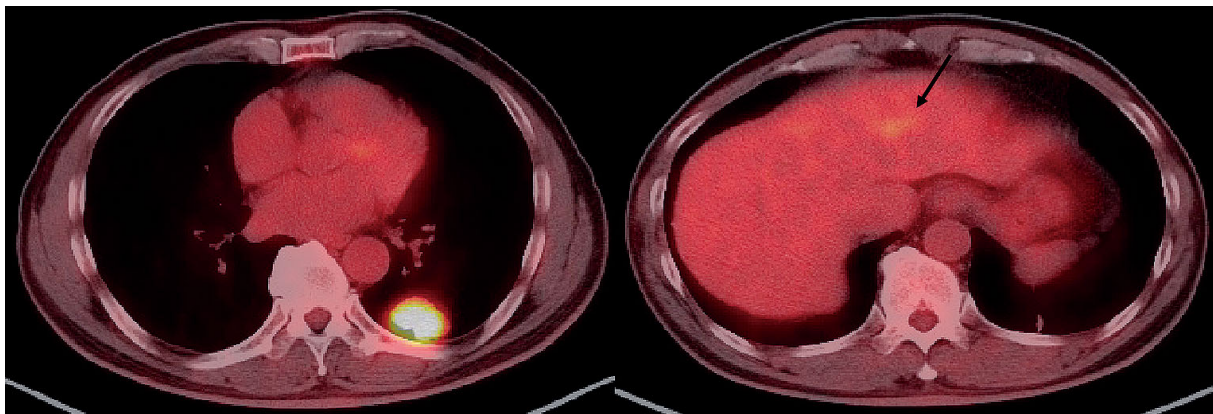


Figure 2. PET-CT. A 37-mm tumor was observed in the left lower lobe of the lung (S⁶) with the strong accumulation of fluorodeoxyglucose (FDG) (SUVmax: 8.4). In addition, a 23-mm nodule was observed in the left lobe of the liver (S3) with the weak accumulation of FDG (SUVmax: 3.2) (arrow).

Table 1. Laboratory Data

Hematology		Biochemical analysis		Tumor markers	
WBC	6400/ μ l	TP	6.9 g/dl	SCC	1 ng/ml
Neut	62%	ALB	3.9 g/dl	ProGRP	41.1 pg/ml
Eosin	3.4%	T-Bil	0.69 mg/dl	CEA	5 ng/ml
Baso	0.9%	AST	14 IU/l	CYFRA	4.3 ng/ml
Lym	22.7%	ALT	12 IU/l	NSE	11 ng/ml
Mono	11%	γ -GTP	17 IU/l	AFP-CLIA	5.2 ng/ml
RBC	5.36×10^6 / μ l	LDH	161 IU/l	PIVKA2	17 mAU/ml
Hb	14.4 g/dl	ALP	197 IU/l	CA19-9	<2.0 IU/ml
Hct	45.5%	BUN	17.8 mg/dl		
MCV	84.9 fl	Cre	0.78 mg/dl		
MCH	26.9 pg	eGFR	81.03		
MCHC	31.6%	Na	142 mEq/l		
PLT	251×10^3 / μ l	K	4.4 mEq/l		
PT	11.3 sec	Cl	107 mEq/l		
PT-INR	0.94	Ca	9.4 mg/dl		
APTT	29.4 sec	T-chol	238 mg/dl		
		TG	55 mg/dl		
		CRP	1.8 mg/dl		
		CK	111 IU/l		
		KL-6	242 U/ml		
		IgG4	58.9 mg/dl		

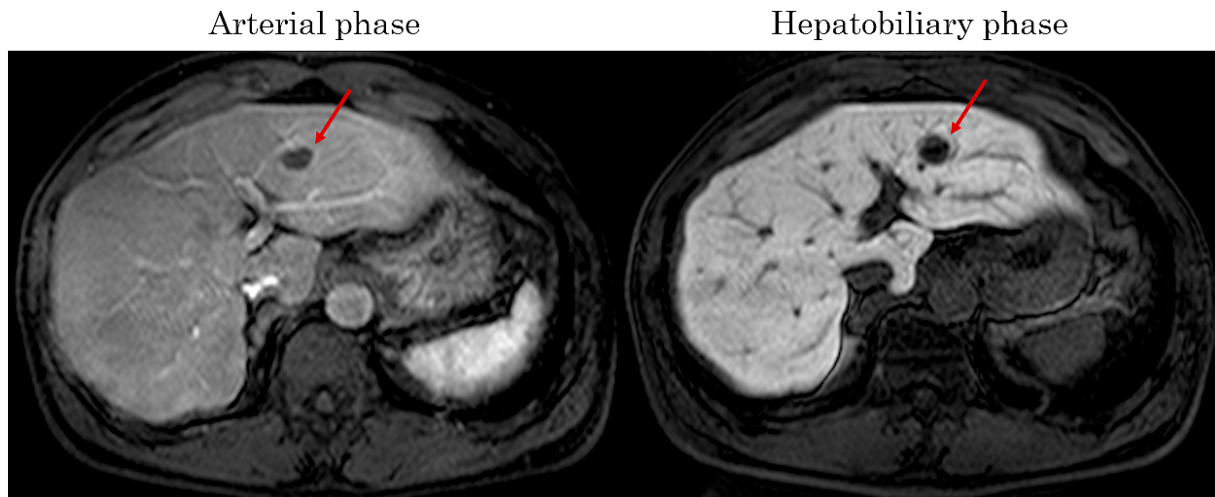


Figure 3. EOB (ethoxybenzyl)-MRI. A nodule was observed in the left lateral segment of the liver (arrow). The nodule shows no marked enhancement on the arterial phase and hepatobiliary phase (dynamic MRI).

生検結果から原発性肺腺癌と診断した。肝病変については、腹部造影 dynamic CT で辺縁からの濃染など転移性肝腫瘍に特徴的な画像所見を認めており、当初は肺癌からの肝転移病変と考えた。

しかし、PET-CT で原発巣に比較して肝結節の FDG 集積の程度が弱かった点や、原発性肝細胞癌や肝膿瘍との鑑別目的に撮像した肝臓造影 MRI 所見の動脈相で濃染されず、肝細胞相でも造影所見を認めなかったことから (Figure 3)、画像評価だけでは転移病変との診断には

不十分と判断し、超音波ガイド下経皮的肝生検を実施した。病理組織では、壊死病巣が大部分を占め、線維成分と胆管の混在を認め、リンパ球の集簇が散見された。採取された組織内に viable な悪性細胞は認めなかった (Figure 4)。

この時点で、前医実施の PET-CT 検査より約 2 ヶ月ほど経過していたため、再度全身評価をする目的に当院で PET-CT 検査を実施したところ、転移が疑われた肝病変は FDG 集積の増加はなく、結節影も縮小傾向を示した。

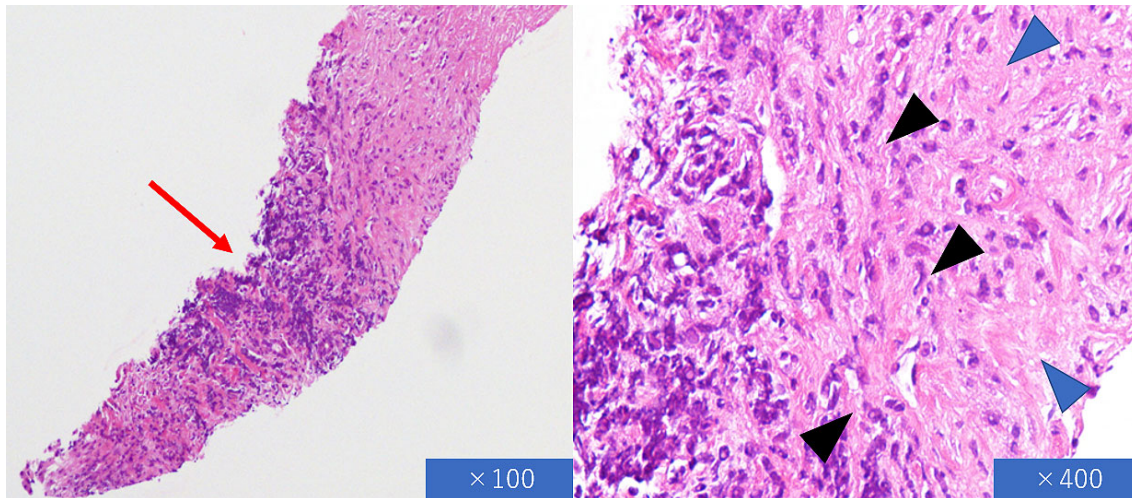


Figure 4. The pathological findings of the biopsied specimen of the liver nodule (H&E staining). Almost all parts of the specimen obtained from the liver nodule showed necrotic change (arrow) (left). The accumulation of lymphocytes (arrowheads) and fibrotic change (blue arrowheads) can be observed in part of the specimen (right).

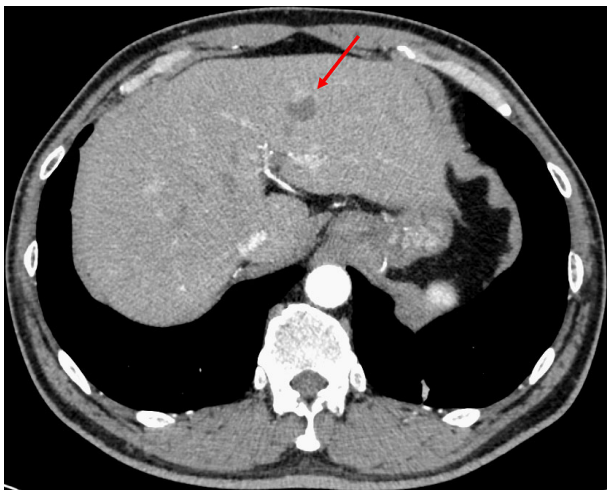


Figure 5. The reduction of the liver nodule detected by contrast-enhanced abdominal CT. The size of the single nodule in the left lobe of the liver gradually decreased over 1 month without any treatment.

また再度実施した腹部造影 CT 検査でも、結節周囲の濃染像の軽減とともに腫瘍径の縮小を認めた (26 mm→19 mm) (Figure 5)。無治療で経時的に結節影の縮小を認めたことから転移を含む肝悪性腫瘍は否定的と考えられ、一部ではあるが病理所見でリンパ球の集積が多かった点から、臨床的に肝炎症性偽腫瘍と診断した。再検した PET-CT では、遠隔臓器への転移が否定されたものの同側肺門リンパ節及び鎖骨上窩リンパ節への FDG 集積が以前より顕在化したため、最終的に肺腺癌 T2aN3M0

stage IIIB と診断した。遠隔転移が否定されたことから治療方針も当初予定していた化学療法から根治的放射線治療併用療法へ変更し、現在も治療継続している。転移が疑われた肝結節も肝超音波検査にて縮小を維持している (19 mm→12 mm)。

考 察

炎症性偽腫瘍は、炎症細胞浸潤と線維性結合織の増生を認め、臨床的に腫瘍性病変を呈する限局性の非特異的炎症性病変の総称である。¹ 発生臓器では肺が最も多く、肝や腎、耳下腺、眼窩など様々な臓器にも発症する。² 40 歳未満の比較的若年者に発症し、無症状であることが多い。肝単発病変切除例の約 0.7% を占めると報告されている。³ 病理学的特徴から組織球浸潤が中心の線維組織球型 (fibrohistiocytic type) と、リンパ球・形質細胞浸潤が中心のリンパ球形質細胞型 (lymphoplasmacytic type) に大別される。⁴ 近年、Zen らは肝炎症性偽腫瘍のうち、lymphoplasmacytic type は全例に閉塞性静脈炎を認め、多数のリンパ球浸潤を伴う IgG4 関連疾患に相当すると報告している。^{5,6} 一方、fibrohistiocytic type は IgG4 非関連の病態と考えられ、具体的な病因には肝膿瘍、門脈炎、胆管炎などが挙げられている。⁷ 本症例は、血清 IgG4 の増加はなく、組織学的に一部リンパ球の浸潤を認めるものの、線維化所見と胆管周囲に壊死所見を認めたことから fibrohistiocytic type と推察された。ただ、肝膿瘍病変においても、器質化や壊死巣が吸収されつつある段階では周囲に線維化やリンパ球浸潤を伴うため炎症性偽腫瘍に類似した像となり、両者の鑑別は困難

なことも多い。またこれらの他に炎症性偽腫瘍関連の病態として、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (inflammatory myofibroblastic tumor : IMT) が挙げられる。かつて炎症性偽腫瘍や形質細胞性肉芽腫など様々な名称で呼ばれ、肺や腸間膜に好発する腫瘍性病変であり、現在は炎症性偽腫瘍から分離された病態である。⁴ IMT は、異型な紡錘形細胞が柵状増殖し、約半数で ALK 融合遺伝子変異が陽性となると言われている。本症例の病理所見ではそのような異型性は認めず、IMT の可能性は低いと判断した。

今回は、肝炎症性偽腫瘍を合併した肺腺癌の 1 例を経験した。肺癌の転移病変の診断は、一般的に治療前に撮像された PET-CT や頭部造影 MRI などの画像所見により判断される。

本症例のように、遠隔転移が単一病変であった場合、その診断は手術や放射線療法など根治的治療の適応に関わるため、特に慎重な対応が必要となる。大規模肺癌コホート研究 (N=11094 Netherlands) では、肺腺癌の単一転移臓器は、骨病変が最多 (28.7%) で、単一肝転移も 7.7% と決して稀ではない。⁸ 2000 年代以降、進行期肺癌の病期診断に PET 検査が用いられるようになったが、使用装置、撮影条件、画像再構成など様々な要因により影響を受けるため、⁹ 集積の程度のみで最終的な良悪性の判断に用いることには問題がある。しかし一般に、正常肝細胞の FDG 集積は時間とともに減少するが、転移性肝腫瘍では原発巣が強い FDG 集積を示せば、転移巣としての肝病変も同様に強い集積を示す場合が多い。¹⁰ 本症例では、転移が疑われた肝結節が原発巣と異なる FDG 集積を示したことから、転移病変以外の可能性も考慮し生検での確定診断を行った。

肝炎症性偽腫瘍の PET-CT では、FDG 高集積を示す例も報告されており、⁵ 造影 CT 所見でも転移性肝腫瘍と同様に平衡相で辺縁が円環状に濃染することが多いものの、多彩な時相を反映し造影程度も様々であり定まった所見はない。¹¹ 肝細胞特異性 MR 造影剤である EOB (ethoxybenzyl) は、肝細胞相において腫瘍と周囲肝細胞との高い分解能を持ち、近年の肝腫瘍に対する肝臓 MRI の中心的な造影剤となってきているが、¹² 本検査を用いても肝炎症性偽腫瘍と転移性腫瘍とを明確に判別することは困難とされる。転移性肝腫瘍は、EOB 造影動脈相では円環状の造影効果を示し、その 20 分後に撮影する肝細胞相では、EOB は染まらず取り込みを認めない。一方炎症性偽腫瘍は、動脈相で内部不均一な染色があり、肝細胞相では同様に染色を認めない。¹³ 本症例は、EOB-MRI では動脈相で強い濃染はなく肝細胞相で取り込みが低下していたことから、炎症性偽腫瘍の特徴と一致しており、生検結果と無治療での自然消退の経過から、炎症性偽腫

瘍と判断した。

肝炎症性偽腫瘍では、消化器領域を中心に手術回避のため術前生検の有用性を示す報告も散見される。^{14,15} 肝炎症性偽腫瘍における経皮針生検での正診率は、40~50% 程度と報告され、¹⁵ 肝細胞癌や転移病変であった場合の needle tract seeding の危険性を鑑みると、転移疑いの全症例に生検を実施することは推奨されない。しかし、いずれの画像検査においても、肝炎症性偽腫瘍の診断能の報告は少なく議論の余地があるため、本症例のように特に肝単発転移病変が疑われる症例では、生検による精査が望まれる。

結 論

肺癌患者において単発の他臓器転移が疑われたものの中には、頻度は高くないが炎症性偽腫瘍の可能性がある。画像所見のみでは転移病変か判断がつかない場合は必要に応じて組織検査を実施し、根治的治療の機会を逸することのないよう検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：高山浩一 [企業等の顧問職] 小野薬品工業

謝辞：本稿執筆にあたり、肝病変の診断に多大な御教授をいただきました本学消化器内科学山口寛二先生、病院病理部病理診断科西村綾子先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 塩澤一恵, 渡邊 学, 高山竜司, 池原 孝, 住野泰清, 谷川佳世子, 他. IgG4 関連病変が疑われた肝炎症性偽腫瘍の 1 例. *Liver Cancer*. 2009;15:175-181.
2. 青柳信嘉, 飯塚一郎. 自然消退を経過観察できた肝炎症性偽腫瘍の 2 例. *日臨外会誌*. 2007;68:958-961.
3. Tang L, Lai EC, Cong WM, Li AJ, Fu SY, Pan ZY, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: a cohort study. *World J Surg*. 2010;34:309-313.
4. 渡邊克隆, 久世真悟, 京兼隆典, 高木健裕, 馬場 聡, 河崎秀陽. 肝内結石による区域性胆管炎に合併した肝炎症性偽腫瘍の 1 例. *日消外会誌*. 2013;46:725-733.
5. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2007;20:884-894.
6. 全 陽, 中沼安二. IgG4 関連疾患の病理学的位置づけ. *日獨医報*. 2008;53:16-27.
7. 中沼安二. 肝の炎症性偽腫瘍とその類似病変. *Liver Cancer*. 2009;15:157-163.
8. Hendriks LE, Derks JL, Postmus PE, Damhuis RA, Houben RM, Troost EG, et al. Single organ metastatic disease and local disease status, prognostic factors for overall survival in stage IV non-small cell lung cancer: Results from a population-based study. *Eur J Cancer*. 2015; 51:2534-2544.

9. 小川洋二. 肺癌における FDG-PET/CT 一有用性と診断上の注意点一. 肺癌. 2010;50:853-859.
10. 村上康二. PET 診断. 肝臓. 2006;47:203-208.
11. Chang SD, Scali EP, Abrahams Z, Tha S, Yoshida EM. Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare case of recurrence following surgical resection. *J Radiol Case Rep*. 2014;8:23-30.
12. 鶴崎正勝, 兵頭朋子, 任 誠雲, 岡田真広, 松木 充, 足利竜一郎, 他. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による転移性肝腫瘍の検出と鑑別. 日獨医報. 2013;58:203-211.
13. 鈴木和夫, 平野公通, 飯室勇二, 岡田敏弘, 田中肖吾, 鳥井郁子, 他. 直腸癌に併存した肝炎症性偽腫瘍の 1 例. 日外科系連会誌. 2014;39:259-263.
14. Nakama T, Hayashi K, Komada N, Ochiai T, Hori T, Shioiri S, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver diagnosed by needle liver biopsy under ultrasonographic tomography guidance. *J Gastroenterol*. 2000;35:641-645.
15. Hosler GA, Steinberg DM, Sheth S, Hamper UM, Erozan YS, Ali SZ. Inflammatory pseudotumor: a diagnostic dilemma in cytopathology. *Diagn Cytopathol*. 2004;31:267-270.