症 例

経過中に病変の増大と縮小を認めた粘液産生性肺腺癌の1切除例

船崎 愛可, 岩井 俊, 関村 敦
本野 望, 薄田 勝男, 浦本 秀隆

要 旨

経過中に病変の増大と縮小を認めた粘液産生性肺腺癌の1切除例を経験したのでここに報告する。胸部CTで右肺上葉に結節影を指摘され、気管支鏡検査を施行したが確定診断に至らず経過観察されていた。1ヵ月後、咳嗽が出現し、結節影の急激な増大と炎症反応の増悪を認め、肺炎の診断で入院した。Tazobactam/Piperacillin Hydrate (TAZ/PIPC) にて病巣の縮小と炎症反応の改善を認めたものの、結節影は完全には消失せず、手術にて粘液産生型の肺腺癌と診断された。抗菌薬投与により病変の縮小を認める場合でも、病変が遺残するときは肺癌が併存している可能性がある。最適な治療時期を逸しないように、十分な検討と慎重な経過観察が必要と考える。

索引用語：肺腺癌，感染性肺疾患，抗菌薬

lung adenocarcinoma, infectious lung disease, antimicrobial agent

はじめに

粘液産生性肺腺癌は多彩な画像所見を呈することが多く、肺炎との鑑別に難渋する場合がある¹⁻⁴⁾。細気管支肺胞上皮癌は腫瘍細胞が肺胞構造に沿ってうろこ状に拡がるとされ、経気道の進展を来すため肺炎様の画像所見を呈し、増大することにより肺炎との鑑別を要する⁵⁾。しかし、今回われわれは、経過中に病変の増大を認め、数日で縮小した粘液産生性肺腺癌の1例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

症 例

症 例：60歳代，男性。

主 訴：咳嗽。

既往歴：40歳代：B型肝炎，50歳代：冠攣縮性狭心症。

生活歴：喫煙：50本×25年，Brinkman Index：750。
飲酒：機会飲酒。

現病歴：B型肝炎による肝硬変を経過観察中に、胸部CTで右上葉S2に約15mm大の一部スピキュラと胸膜陥入を伴った不整形結節を認めた(Fig. 1A)。当院呼吸器内科において炎症性腫瘍ないし肺癌を疑い気管支鏡検査を施行したが、原因菌の同定および組織診断に至らず、経過観察されていた。また、採取された喀痰、気管支洗浄液の培養検査では、炎症とした場合の起炎菌は同定されなかった。気管支鏡検査の1ヵ月後咳嗽が出現し、右肺上葉の腫瘍影は約40mmと急激な増大(Fig. 1B)と血液検査で白血球の増大とCRP高値を認めたため、肺炎疑いの診断で呼吸器内科に入院となった。

入院時所見：身長165cm，体重60kg，血圧110/68mmHg，脈拍97/min，体温36.7℃，SpO₂97%(room air)。

血液検査所見：WBC 9290/μL，CRP 5.26 mg/dLと軽度の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA 3.1 ng/ml，CY-FRA 2.2 ng/ml 他、全て基準値内であった。感染症バイオマーカーはT-SPOT，β-D グルカン，尿中肺炎球菌抗原，尿中レジオネラ抗原など全て陰性であった。

入院後経過：抗酸菌検査で陰性であったため、細菌感染を考慮しTazobactam/Piperacillin Hydrateを5日間投与した。投与5日目の胸部X線と血液検査で病巣の縮小とWBC 5930/μL，CRP 0.31 mg/dLまで改善したた

Fig. 1

A: At the first consultation. A nodular shadow was found in the upper right lobe.

B: At the time of medical examination for the chief complaint of cough. We observed an increase in the nodular shadow.

C: By the administration of TAZ /PIPC, a reduction in the lesion and improvement in the inflammatory response were observed. However, the nodular shadow had not completely disappeared.

Fig. 2

Laboratory findings and preoperative clinical course. Serum CRP and WBC had elevated 36 days after bronchoscopy. After 5 days of TAZ/PIPC infusion, CRP had normalized.

め、Ampicillin (AMPC) の内服に切り替えた。しかし、病変は初診時と比して増大傾向であることから (Fig. 1 C), 原発性肺癌もしくは抗菌薬抵抗性の感染症を疑い、診断かつ治療目的に手術を施行する方針となった。血液検査上では、入院時に一旦上昇した WBC と CRP は抗菌薬投与後に基準値内まで低下した (Fig. 2)。

手術所見: 第7肋間中腋窩線上にポートを挿入し、胸腔内を観察し、癒着や播種等がないことを確認した。第4肋間中腋窩線と第7肋間肩甲骨下角をそれぞれ切開し、ラッププロテクターミニとウンドリトラクター XS

を挿入した。胸腔鏡下で右肺 S2 の病変部を部分切除した。術中迅速病理診断で粘液産生性肺腺癌と診断されたため右肺上葉切除術の方針とした。上肺静脈および上肺動脈に炎症性に硬化したリンパ節が強固に癒着していたため第4肋間の創部を拡大し、胸腔鏡補助下に切り替えた。A1+3, V1-3 の順に切離した。その後 ascending A2 を切離し、最後に上葉気管支を切離し、右肺上葉を摘出した。その際に #10 リンパ節を術中迅速病理診断に提出したが、転移なしの診断であった。本症例では肝硬変と狭心症の合併症があったため、リンパ節郭清は ND1b

Fig. 3

A: A tumor with a maximum diameter of 12 mm was found just below the pleura.

B: Atypical mucosal epithelia with goblet cells indicated well-differentiated, micro-invasive adenocarcinoma that proliferated to show alveolar epithelial replacement (pT1miN0M0 Stage IA1). At the center of the tumor, there were several 1-mm infiltration lesions with slight destruction of elastic fibers.

C: Neutrophils infiltrated around the tumor.

のみに留め手術終了とした。

肉眼的所見：胸膜直下に最大径 12 mm の灰白色腫瘍を認めた (Fig. 3A)。

病理検査結果：杯細胞を有する粘液性の異型上皮が、肺胞上皮置換型に増殖する高分化な微小浸潤性腺癌を認め、粘液産生性肺腺癌と (pT1miN0M0 Stage IA1) (Fig. 3B) EVG 染色では腫瘍中心部で弾性繊維がわずかに破壊された 1 mm 程の浸潤病変が数ヵ所認められた。また腫瘍周囲には好中球が強く浸潤していた (Fig. 3C)。EGFR (－), ALK (－) であった。

術後経過：術後 5 日目に胸腔ドレーンを抜去し、術後 8 日目に退院した。術後 2 年経過したが明らかな再発は認めていない。

考 察

粘液産生性肺腺癌は多様な画像所見を呈することが多く、初診から診断確定までに時間を要する場合がある^{1,3)}。咳嗽や痰などの症状と画像上の肺炎様所見から肺炎を疑い経過観察する場合や⁵⁾、気管支鏡検査で癌が検出されなかったため、診断が遅れる場合もある^{1,2)}。病変が変化する機序として、腫瘍から分泌された粘液が腫瘍内や周囲の肺胞内に貯留することが原因と考えられている⁶⁾。粘液により部分的な無気肺や閉塞性肺炎が引き起こると画像上は病変が増大したように見え、それらが改善すると病変が縮小して見えるため、病変全体を炎症性肺疾患と評価するものと考えられる。本症例のように、抗菌薬投与後 5 日間という短期間で病変の縮小が得られた症例については、今までに報告はない。本症例も一度増大した病

変が抗菌薬の投与により縮小傾向を認めたことから、炎症性肺疾患を鑑別疾患の一つとして挙げていた。しかし、抗菌薬投与により病変が完全に消失せず、初診時よりむしろ腫瘍径は増大しており、肺癌の可能性と抗菌薬に抵抗性の肺感染症の可能性を考慮し、診断的治療目的に手術を施行した。本症例の病理所見では腫瘍細胞の周囲に炎症性細胞の浸潤を認め、炎症性変化により画像所見が変化したことを裏付けており、腫瘍により産生された粘液で、炎症を合併した可能性がある。しかし、岩永⁷⁾は肺癌の自然退縮の原因として感染でも起こりうることを報告している。気管支鏡検査の合併症としての肺炎の併発は0.6%とされている⁸⁾。本症例は気管支鏡検査の1ヵ月後に咳嗽を認めており、気管支鏡検査に起因する肺炎の可能性は低いと考えた。前述のように、腫瘍が産生した粘液により肺炎を来した可能性が高いと判断した。また、肺炎を合併した際のCT画像上、腫瘍はair bronchogramを伴っており、この時点では肺癌については否定的であり、本症例を肺癌と通常の細菌性肺炎との鑑別を困難にしている点であった。

2011年に発表されたIASLC/ATS/ERSの肺腺癌の重型分類と、その後の解析によると、粘液産生性肺腺癌は肺腺癌のなかでも比較的予後不良と報告されている^{9,12)}。粘液とともに腫瘍が経気道的に肺内に転移し、急速に進展した症例が散見される^{3,4,13)}。そのバイオマーカーの発現率の報告ではKRAS陽性が約62%、EGFR遺伝子変異陽性が0.6%、ALK融合遺伝子陽性が1.8%で、PD-L1陽性が8%とされている^{14,15)}。現在使用可能なEGFRチロシンキナーゼ阻害薬やALK阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できない可能性がある。そのため、手術不能例や再発例では治療に難渋する可能性があり、手術での完全切除が予後に大きく影響を与えると考えられる。腫瘍径を予後因子とする報告も散見されるため^{10,16)}、抗菌薬投与や経過観察中に陰影の増大や縮小を認め、炎症性肺疾患が疑われる肺病変を認めた場合においても、粘液産生性肺腺癌を鑑別に挙げ、遅滞なく診断および治療を行うことが重要と考えられた。

結 語

経過中に病変の増大と縮小を認めた粘液産生性肺腺癌の1切除例を経験した。術前に確定診断が得られない場合も多いが、経過中に改善しない肺病変を認めた場合に粘液産生性肺腺癌を鑑別に挙げ、積極的に診断および治

療を行うことが重要と考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり病理学的考察に関してご指導いただいた本院病理学部の佐藤勝明先生に深く感謝いたします。

利 益 相 反

本論文について報告すべき利益相反はない。

文 献

1. 増本英男, 須山尚史, 荒木 潤, 浅井貞宏, 南 寛行, 池野雄二. 約10年の臨床経過を有する粘液産生肺腺癌の1例. 肺癌 1991; **31**: 247-52.
2. 松山まどか, 佐々木春夫, 佐野暢哉, 清蔭恵美, 宇山 正, 門田康正. 手術までに14年の臨床経過を有する肺腺癌の1例. 肺癌 1997; **37**: 105-10.
3. Liu Y, Zhang HL, Mei JZ, Guo YW, Li RJ, Wei SD, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2017; **14**: 3701-4.
4. 田中淳一, 田島俊児, 伊藤 竜, 島岡雄一, 栗山英之, 各務 博, 他. 急速な肺内転移を来した呼吸不全にて死亡した進行非小細胞肺癌の1例. 日呼吸会誌 2009; **47**: 652-7.
5. 森迫隆弘, 小林英夫, 永田直一, 青木輝浩, 相田真介, 玉井誠一. 画像的にBOOPを疑い、生検にてBOOP病変が主体であった細気管支肺胞上皮癌の1例. 肺癌 1998; **38**: 69-73.
6. Breathnach OS, Ishibe N, Williams J, Linnoila RI, Caporaso N, Johnson BE. Clinical features of patients with stage IIIb and IV bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Cancer* 1999; **86**: 1165-73.
7. 岩永 剛. がんの自然退縮—2011年の日本からの報告例と2006～2011年に発表された肝癌・肺癌・肺転移巣の退縮症例について—. 癌と化療 2013; **40**: 1475-87.
8. Pereira W Jr, Kovnat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978; **73**: 813-6.
9. 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 multi-

- disciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; **6**: 244-85.
10. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thorac Oncol 2011; **6**: 1496-504.
 11. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Mod Pathol 2011; **24**: 653-64.
 12. Lee HY, Cha MJ, Lee KS, Lee HY, Kwon OJ, Choi JY, et al. Prognosis in resected invasive mucinous adenocarcinomas of the lung: related factors and comparison with resected nonmucinous adenocarcinomas. J Thorac Oncol 2016; **11**: 1064-73.
 13. 藤田和恵, 栗原武幸, 大場秀夫, 中村淳一, 沖本二郎. 浸潤影を呈し, 経気道性の進展形式を示した低分化型肺腺癌の 1 例. 日呼吸会誌 2004; **42**: 457-62.
 14. Guo M, Tomoshige K, Meister M, Muley T, Fukazawa T, Tsuchiya T, et al. Gene signature driving invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. EMBO Mol Med 2017; **9**: 462-81.
 15. Cha YJ, Shim HS. Biology of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. Transl Lung Cancer Res 2017; **6**: 508-12.
 16. Oka S, Hanagiri T, Uramoto H, Baba T, Takenaka M, Yasuda M, et al. Surgical resection for patients with mucinous bronchioloalveolar carcinoma. Asian J Surg 2010; **33**: 89-93.

A resected case of lung adenocarcinoma difficult to distinguish from infectious lung disease based on the image course

*Aika Funasaki, Shun Iwai, Atsushi Sekimura
Nozomu Motosono, Katsuo Usuda, Hidetaka Uramoto*

Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

We herein report a case of resected lung adenocarcinoma that was difficult to distinguish from infectious lung disease by imaging. Chest computed tomography showed a nodular shadow in the right upper lobe of the right lung, and bronchoscopy was performed, but no definitive diagnosis was made, so follow-up observation was conducted. One month later, cough appeared, and the nodular shadow increased rapidly, exacerbating the inflammatory response. Although Tazobactam/Piperacillin Hydrate (TAZ/PIPC) reduced the lesion and improved the inflammatory response, the nodular shadow did not disappear completely, and it was diagnosed as mucinous lung adenocarcinoma by surgery. Even if lesion reduction is achieved by antibiotic administration, when the lesion persists, lung cancer may co-exist. It is necessary to consider such cases carefully and perform follow-up so that the optimal treatment timing is not missed.