

●症 例

急速な肺内転移を来たし呼吸不全にて死亡した進行非小細胞肺癌の1例

田中 淳一¹⁾ 田島 俊児¹⁾ 伊藤 竜¹⁾ 島岡 雄一¹⁾
 栗山 英之¹⁾ 各務 博¹⁾ 寺田 正樹¹⁾ 高田 俊範¹⁾
 下条 文武¹⁾ 鈴木 栄一²⁾ 吉澤 弘久³⁾ 成田 一衛¹⁾

要旨：症例は63歳男性。腰痛、皮膚掻痒感を主訴に、当院皮膚科に精査目的に入院した。入院時の胸部X線写真で左中下肺野に広範な浸潤影を認め、当科で精査を行った。気管支鏡検査を施行し、左B⁴の洗浄液より細気管支肺胞上皮癌と診断した。骨転移があり、cT4N2M1 stage IVでPS3と不良であったため、除痛目的に放射線照射を行った。その後、呼吸困難、発熱、右中下肺野に浸潤影が出現し、院内感染を考え、抗菌剤を投与したところ一旦は軽快した。12月28日に外泊したが、31日には、呼吸不全のため帰院した。すりガラス陰影が右肺野に広範に出現し、抗菌剤、ステロイドなどを投与したが、以後急速に進行した呼吸不全のため1月5日に永眠した。右側肺の生検針を用いた死後組織採取では、細気管支肺胞上皮癌が同定された。既存の肺胞壁を非破壊性に被覆するように非連続性に、増殖進展している像があり、臨床経過とあわせて対側肺への経気道転移が疑われた。以上、本例は急速な経過で肺内転移を来たし、呼吸不全にて死亡した進行非小細胞肺癌と考える。

キーワード：経気道転移、細気管支肺胞上皮癌、急速進展

Aerogenous dissemination, Bronchioloalveolar carcinoma, Rapid progression

緒 言

細気管支肺胞上皮癌 (Bronchioloalveolar carcinoma, 以下BAC) は、肺癌の組織分類—WHO第3版および2004年版によれば腫瘍細胞が肺胞構造に沿って、うろこ状に広がり、間質、血管、胸膜に浸潤を認めないものとされる¹⁾。しかし、BACの間質浸潤を客観的に判断する基準がなく、組織学的診断基準が確立されているとは、言い難い。また経気道性進展をきたす性質も知られているが、経気道転移の報告例は、比較的稀である²⁾。今回、我々は急速に進展し、経気道転移が疑われたBACの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：63歳、男性。

主訴：皮膚掻痒感、腰痛。

既往歴：45歳 急性肺炎。

生活歴：喫煙 20本/日×43年、飲酒 焼酎1.5合/日。

現病歴：2001年まで検診で異常は指摘されなかったが、それ以後検診を受診せず。2005年末より腰痛が出現し、徐々に増悪するため、2006年6月、近医整形外科を受診した。非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与が行われたが、改善は認めず、同年10月頃より体幹部を中心とする掻痒感を伴う紅斑が出現した。ステロイド外用薬を処方されたが徐々に紅斑が拡大したため、薬剤性中毒疹が疑われ、11月20日に当院皮膚科に精査目的に入院した。入院時の胸部X線写真で左中下肺野に広範な浸潤影を認めたため、翌21日に当科受診した。なお、紹介時、呼吸器症状は特に認められず、喀痰も少量であった。

入院時現症：身長166cm。体重58.9kg。体温36.8℃。血圧95/77mmHg。脈拍76/分、整。呼吸数16/分。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。心音整。胸部でラ音は聴取せず。腰痛のため自力歩行困難であるが、病的反射は認めず、神経学的異常所見なし。皮膚では躯幹および四肢に浸潤を伴う紅斑の多発を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：好酸球増多を伴う白血球増多を認め、腫瘍マーカーではCEA、CYFRAが高値を示した。また喀痰細胞診で多量の異型細胞が得られ、Class V、腺癌と診断された。後述するように胸部CT上、空洞様病変を認めたことより感染性疾患の合併を否定するため、気管支鏡検査を施行した。左B⁴からの気

〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757番地

¹⁾新潟大学呼吸器内科学分野 (第二内科)

²⁾同 医歯学総合病院医科総合診療部

³⁾同 医歯学総合病院生命科学医療センター

(受付日平成20年12月16日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology		Sputum	
WBC	12,700/mm ³	CRP	3.0 mg/dl	culture	Normal flora
Ne	49.0%	IgG	1,142 mg/dl	<i>M.Tbc</i>	(-)
Ly	13.5%	IgA	295 mg/dl	cytology	Class V adenocarcinoma
Mo	5.0%	IgM	60 mg/dl	Bronchial washing (from lt.B ⁴)	
Eo	31.0%	ANA	14.3 index	Class V adenocarcinoma	
Ba	1.5%	RF	< 5.0 IU/l	(Mucinous type bronchioloalveolar adenocarcinoma)	
RBC	265 × 10 ⁴ /mm ³	CEA	19 ng/ml	Urinalysis	
Hb	10.8 g/dl	CA19-9	< 2.0 ng/ml	Glucose	(-)
Ht	31.9%	SCC	2.3 ng/ml	Protein	(-)
Plt	49.4 × 10 ⁴ /mm ³	SLX	40 IU/l	Occult blood	(-)
ESR	89.0 mm/hr	CYFRA	69.8 ng/ml	ECG	
Biochemistry		NSE	4.8 ng/ml	Within normal limits	
TP	6.5 g/dl	ProGRP	33.7 pg/ml		
AST	71 IU/l	(1-3) β-Dglucan	< 1.2 pg/ml		
ALT	21 IU/l	MPO-ANCA	< 10 EU		
LDH	240 IU/l	PR3-ANCA	< 10 EU		
ALP	759 IU/l	Blood gas analysis (room air)			
γGTP	839 IU/l	pH	7.45		
BUN	4.0 mg/dl	PaCO ₂	39.6 Torr		
Cre	0.4 mg/dl	PaO ₂	84.2 Torr		
Na	141 mEq/l	HCO ₃ ⁻	27.2 mmol/l		
K	4.1 mEq/l	Pulmonary function test			
Cl	104 mEq/l	VC	2.43 l		
Ca	9.3 mg/dl	%VC	71.1%		
		FEV _{1.0}	1.74 l		
		FEV _{1.0} %	69.59%		



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing infiltrative shadows in the left middle and lower lung fields.

管支洗浄液では感染を示唆する所見はなく、細胞診でBACと診断された。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1) : 左中下肺野に浸潤影を認めた。入院時胸部 CT : 肺野条件 (Fig. 2A, B) で

は左下葉に空洞様病変を伴う Consolidation とすりガラス状陰影が認められ、縦隔条件では縦隔リンパ節の腫大 (Fig. 2C) と左肺底部に胸膜肥厚、被包化胸水 (Fig. 2D) を認めた。骨シンチグラフィ：第一胸椎、第三・四腰椎、仙骨に異常集積を認めた。頭部 MRI、腹部骨盤部 CT : 転移を示唆する所見は認めず。皮膚生検 (右側腹部) : 非特異的炎症のみ。転移を示唆する所見は認めず。

入院後経過 (Fig. 3) : 左肺原発の非小細胞肺癌 (BAC)、臨床病期 T4N2M1 の stage IV と診断した。PS は 3 程度と不良であったため、疼痛緩和を優先した。12 月 12 日より除痛を目的とした放射線療法 (C7-Th2, L3-L5、前後対向 2 門照射、Total 30Gy/10 回) を行い、疼痛が鎮痛薬を併用して自制内に改善した。放射線療法終了直後の 12 月 19 日に発熱、呼吸不全を認め、胸部 X 線写真で右中肺野外側に浸潤影が出現した、CRP の上昇もあり院内肺炎を疑い、セフェピム (CFPM) の投与を開始した。12 月 28 日の時点では発熱、呼吸不全は改善し、CRP も低下し、胸部 X 線写真でも改善傾向を認めたため (Fig. 4A)、院内肺炎が改善したと判断し、モキシフロキサシン (MFLX) 内服へ変更し、外泊を行った。しかし外泊同日の夜から呼吸困難が出現し、12 月 31

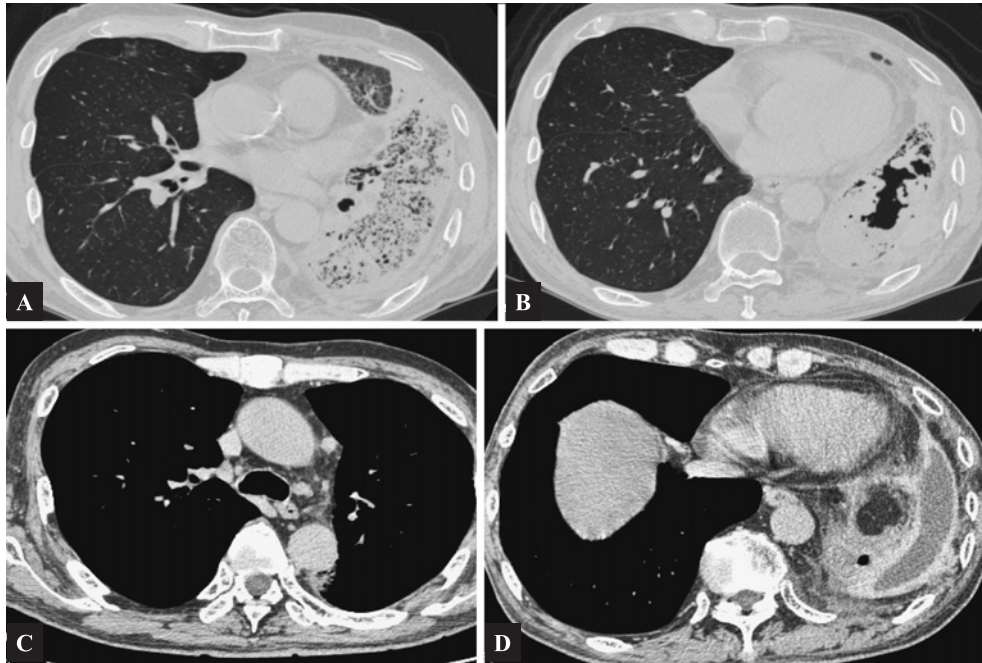


Fig. 2 Chest CT scan showing consolidation with cavity in the left lower lobe (A, B), and showing enlarged lymph nodes in the mediastinum (C) and pleural thickening and loculated left pleural effusion (D).

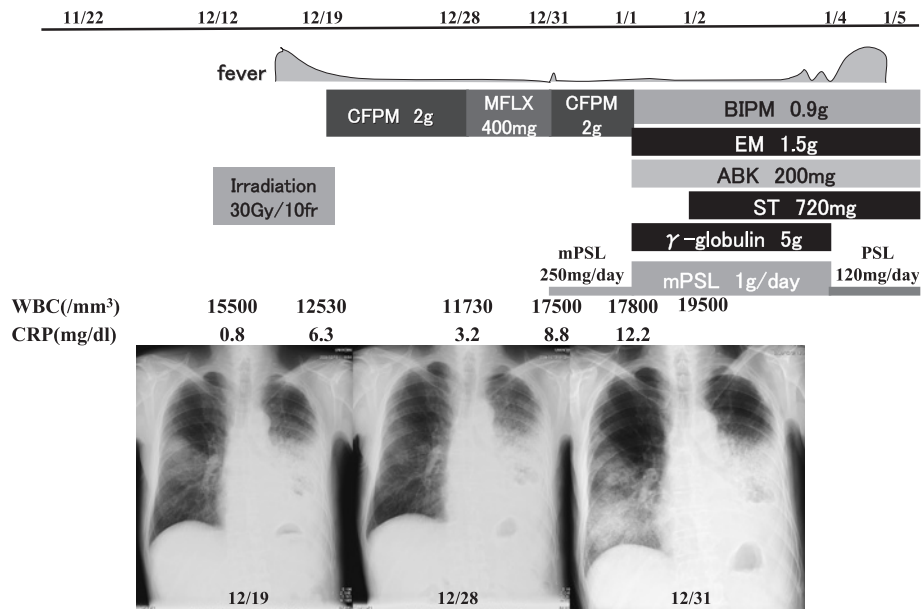


Fig. 3 Clinical course. CFPM, cefepime; MFLX, moxifloxacin; BIPM, biapenem; EM, erythromycin; ABK, arbekacin; ST, trimethoprim-sulfamethoxazole; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone.

日に帰院した。帰院時には室内気で SpO₂ 84% と著しい低酸素血症を認め、WBC, CRP の再上昇を認めた。胸部 X 線写真では、右中下肺野に広範な浸潤影が急速に出現し、胸部 CT では、新たに右中下葉を中心にすりガラス状陰影と小葉間隔壁の肥厚を認めた (Fig. 4B)。市

中肺炎、癌性リンパ管症、好酸球性肺炎、薬剤性肺炎、放射線性肺炎などを考え、CFPM にステロイド投与を併用した。しかし、翌日さらに呼吸状態が悪化したことから、ステロイドパルス療法を行い抗菌剤も 4 剤併用した。しかしすりガラス状陰影は全肺野に拡大し、1 月 5

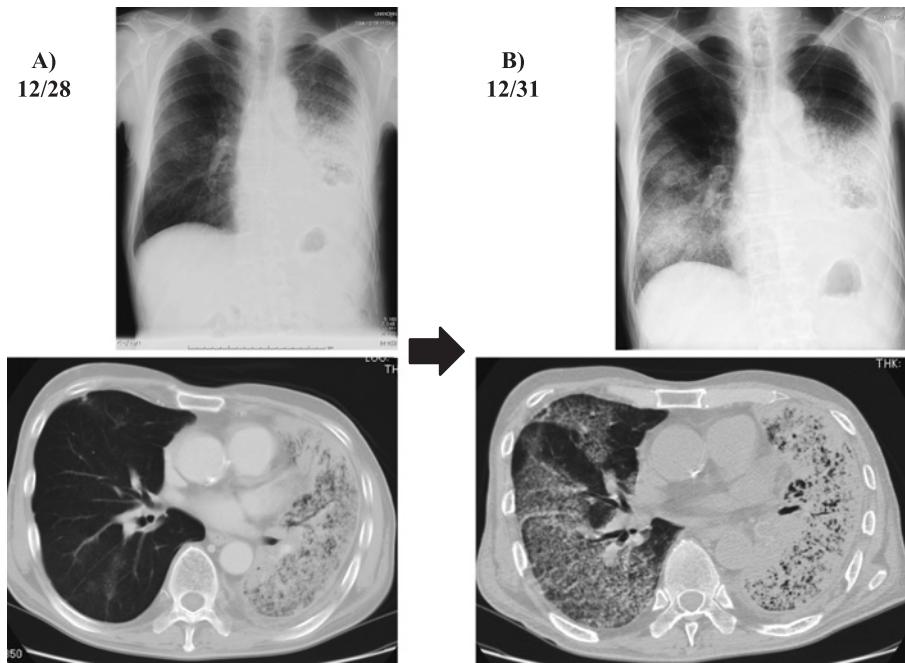


Fig. 4 Chest radiograph and CT scan on December 28 showing infiltrative shadows in the left lung (A), and ones showing new ground-glass appearance and interlobular septal thickening in the right middle and lower lung fields on December 31 (B).

日に呼吸不全で永眠された。死後、家人の了承を得て、右肺に対して16G針Biopsy Gun (Biopty-Gun, C.R. Bard Inc., Convington, GA)を使用して、死後組織採取を施行した。

死後肺組織所見：含気は保たれているが、肺胞壁の肥厚が目立つ3本の肺組織を採取した (Fig. 5A)。HE染色では肺胞壁に沿う置換性パターンで増生する、比較的広い好酸性の胞体を有し、クロマチンの増加、N/C比大、大小不同を伴う腫瘍細胞を認めた (Fig. 5B)。腫瘍細胞は、肺胞構造を破壊することなく、非連続性に増殖進展している部位も認められ、経気道転移が示唆された (Fig. 5C)。PAS染色ではムチン陽性で粘液産生型のBACの所見であった (Fig. 5D)。EVG染色では肺胞構築は比較的均一に保たれており (Fig. 5E)、採取された検体からは感染、癌性リンパ管症、血行性転移を疑わせる所見は認められなかった。

考 察

BACは、肺癌の組織分類WHO第3版および2004年版¹⁾によれば腫瘍細胞が肺胞構造に沿って、lepidic growth, すなわち、うろこ状に広がったもので、間質、血管、胸膜に浸潤を認めないものとされる。しかし、異型腺腫様過形成、乳頭型腺癌のうち固有の基質を有さないものを鑑別する基準や、間質浸潤を判断する明確な基準がなく、組織学的診断基準は未だ確立していないと考

えられる。またBACは肺炎類似の画像所見を示し、air-bronchogramを伴う肺胞病変類似の所見が一部、または大部分に認められ、画像所見のみでは肺炎との鑑別は困難である³⁾。本症例では、初回に出現した対側肺陰影については、抗菌剤投与により一時期軽減され、呼吸状態も改善したことから、院内肺炎を強く疑った。しかし、BACによる多量の粘液による閉塞と粘液に対する炎症反応が原因となり、肺胞性陰影を呈するという報告⁴⁾もあり、本症例でも、多量の癌細胞が喀痰中に証明されており、死亡直前に出現した両側すりガラス状陰影だけでなく、対側に初回に出現した陰影も同様の機序で出現した肺転移の可能性も考えられた。また、BACではBAC以外の腺癌と比較して、両側びまん性に進展する頻度が高く、特に粘液産生型BACは非粘液産生型と比較して、多発性またはびまん性の陰影を呈しやすくと報告されている⁵⁾⁶⁾。

BACでは、経気道転移を認めることがあり、画像所見としてすりガラス状陰影、薄壁空洞、多発性浸潤影を呈すると報告されている⁷⁾⁸⁾。山川らの検討⁹⁾では肺癌の経気道転移は、粘液産生型BACで多く認められるとされる。一方で、肺腺癌は同時多発性に発生するという報告⁹⁾¹⁰⁾もあり、我々が検索した限りでは、経気道転移という転移様式については、現在のところ診断根拠となる明確な基準は示されていない。BACの遠隔転移に関しては、多発性の肺転移を来しやすく、肺内に局限するこ

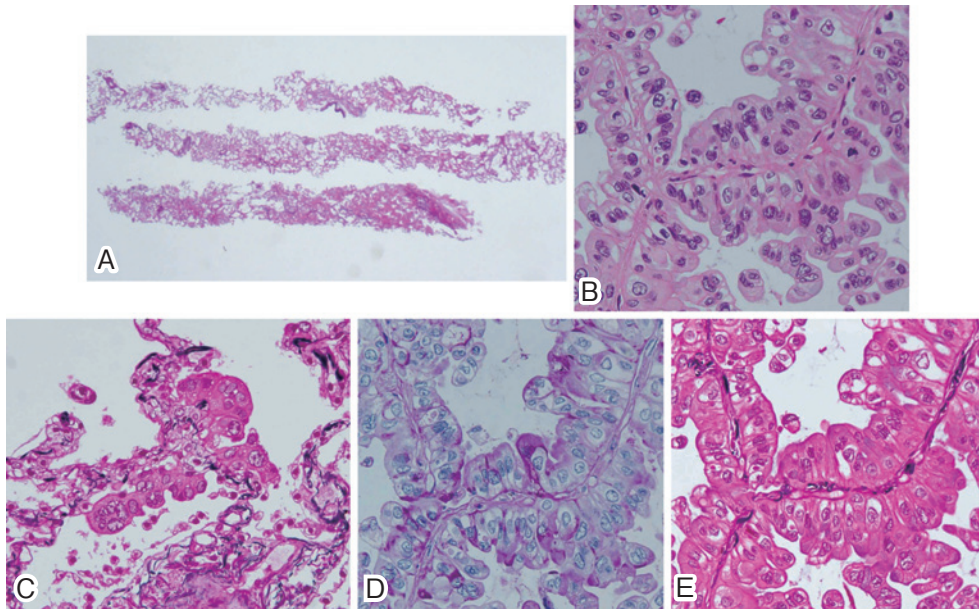


Fig. 5 Necropsy specimens from the right lung. A) Macroscopic finding of the necropsy specimen (original $\times 10$). B) Atypical cells lining the alveolar walls (HE, original $\times 400$). C) Microscopic examination of part of bronchoalveolar carcinoma (BAC) shows it growing along alveolar walls in a lepidic fashion with an abrupt transition from tumor to normal alveolar walls (EvG original $\times 200$). D) Cancer cells demonstrated with PAS-positive material. (PAS original $\times 400$). E) No destruction of alveolar wall was found. (EvG original $\times 400$).

とが多く、局在リンパ節も含め遠隔転移する症例は少ないとされている⁵⁾。しかし、Stage IIIB, IV の症例に限ると BAC は他の非小細胞肺癌と比較しても、骨転移の頻度については有意差がないとの報告がある (16% vs 20%)⁴⁾。本症例の対側肺への転移・進展形式については、正常肺胞上皮を置換するような形で、肺胞構造を破壊することなく非連続性に増殖進展している像から、経気道散布の可能性が示唆された。急速なすりガラス状陰影の進展は多量の粘液吸引が関与したものと推定したが、しかし病理検体が微小であり、粘液や炎症所見を含めたすりガラス状陰影の真の原因確認には至らなかった。また、骨への遠隔転移も来していることから、リンパ管、血管を介した進展形式や、重複癌の可能性も否定はしない。一般に BAC は他の非小細胞肺癌と比較して、診断後生存期間は長い (15.2 カ月 vs 9.7 カ月)⁴⁾と報告されているが、本症例のように急速に進展する報告は、我々の検索した限りでは認められなかった。

以上、急速に進行した非小細胞肺癌の 1 例について報告した。死後、対側肺に対して生検針を用いた組織採取を施行し、BAC が既存の肺胞構造をほとんど破壊することなく、肺胞壁に沿って肺胞上皮細胞を置換するように進展する部分が認められ、臨床経過とあわせると BAC が経気道性に対側肺へ転移したことが強く疑われた。本

例のように急速な経過をたどった報告はこれまでなく、原因不明な病態に対しては、可能な限り積極的に病理学的検索を行う重要性が教示された症例と考えられた。また、経気道性転移を強く疑わせる症例について、今後症例を集積し、更なる検討が期待される。

尚、本論文の要旨は第 62 回日本呼吸器学会北陸地方会 (2008 年 10 月、福井) において発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、本例の病理診断にあたりご指導いただきました筑波大学診断病理学の野口雅之教授、ならびに本学第二病理の山本尚先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.
- 2) 叶内 哲, 星 俊子, 星永 進, 他. 経気道転移により広範な肺胞性陰影を示した粘液非産生性肺腺癌の 1 例. 肺癌 2002; 42: 139—143.
- 3) 森迫隆弘, 小林英夫, 永田直一, 他. 画像的に BOOP を疑い、生検にても BOOP 病変が主体であった細気管支肺胞上皮癌の一例. 肺癌 1998; 38: 69—73.
- 4) Breathnach OS, Ishibe N, Williams J, et al. Clinical features of patients with stage IIIb and IV bron-

- chioloalveolar carcinoma of the lung. *Cancer* 1999; 86: 1165—1173.
- 5) Manning JT Jr, Spjut HJ, Tschien JA. Bronchioloalveolar carcinoma; The significance of two histopathologic types. *Cancer* 1984; 54: 525—534.
- 6) 櫛橋民生, 野口雅之. 肺癌の画像診断と病理. 中央医学社, 2008.
- 7) 磯部 威, 神田 響, 出口奈穂子, 他. 肺癌の肺転移 内科的な立場. *日本胸部臨床* 2007; 66.
- 8) 山川久美, 柴 光年, 佐々木一義, 他. 経気道性進展が示唆される細気支肺胞上皮癌の検討. *肺癌* 1993; 4: 461—469.
- 9) McElvaney G, Miller RR, Muller NL, et al. Multicentricity of adenocarcinoma of the lung. *Chest* 1989; 95: 151—154.
- 10) 吉川真由美, 佐藤雅史. 経過中に陰影の縮小を認め同時多発癌と考えられた細気管支肺胞上皮癌の1例. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 186—190.

Abstract

A case of non-small cell lung carcinoma dying of acute respiratory failure due to aerogenous metastasis

Junichi Tanaka¹⁾, Shunji Tajima¹⁾, Ryo Ito¹⁾, Yuichi Shimaoka¹⁾, Hideyuki Kuriyama¹⁾, Hiroshi Kagamu¹⁾, Masaki Terada¹⁾, Toshinori Takada¹⁾, Fumitake Gejyo¹⁾, Eiichi Suzuki²⁾, Hirohisa Yoshizawa³⁾ and Ichiei Narita¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Niigata University

²⁾Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

³⁾Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

A 63-year-old man was admitted to our hospital, because of exacerbation of backache and erythema. At the time of admission the chest X-ray film showed infiltrative shadows in the left middle and lower lung fields. Our investigation revealed primary mucinous type bronchioloalveolar carcinoma in the left lung (cT4N2M1 Stage IV). Radiotherapy (C7-Th2, L3-L5. Total 30 Gy/10 fr) was administered to relieve his pain. After radiotherapy, he developed respiratory failure, fever, and infiltrative shadow in his chest X-ray. Antibiotic therapy improved his symptoms, laboratory findings and radiological abnormal findings. We suspected complication with nosocomial infection. However the ground-glass appearance appeared in the right lung a few days later. Although antibiotics and steroids were administered, he died of respiratory failure in 6 days. Necropsy findings revealed bronchioloalveolar carcinoma in the right lung suggesting aerogenous metastasis. Considering these facts together, we diagnosed non-small cell lung carcinoma dying of acute respiratory failure due to aerogenous metastasis.