

●症 例

間質性肺炎に合併した肺衝突癌の1例

三好 誠吾^a 伊東 亮治^a 湯汲 俊悟^b 田邊美由紀^a
 廣瀬 未優^c 北澤 莊平^d 阿部 聖裕^a

要旨：症例は73歳，男性．上行結腸癌の術後経過で緩徐に増大する肺結節影を認め，当院を紹介受診した．CTでは左舌区に，周囲にすりガラス陰影を伴う結節影と，両下葉に間質性肺炎と思われる網状陰影を認めた．転移性肺癌が疑われ左上葉部分切除術を施行した．病理検査で結節部が扁平上皮癌，すりガラス部が腺癌の衝突癌と診断した．衝突癌は雪ダルマ型陰影となる報告が多く，すりガラス陰影を伴う結節影の報告はみられなかった．本症例のような間質性肺炎合併例では術前診断は難しく，切除標本の詳細な病理学的検索が重要であると考えられた．

キーワード：肺衝突癌，間質性肺炎

Pulmonary collision cancer, Interstitial lung disease

緒 言

衝突癌は異なった組織型の癌が衝突部を除いて隣り合っている稀な腫瘍とされている¹⁾．術前診断は難しく術後病理検査で診断されることが多い．

一方で，間質性肺炎の症例において肺癌の合併頻度は高いことが報告されている²⁾．しかし，画像上，蜂巣肺やすりガラス陰影に混在していることより肺癌の診断は困難なことが多い．

今回我々は，CTで周囲にすりガラス陰影を伴う結節影と両下葉に間質性肺炎像を認め，術後病理検査で扁平上皮癌と腺癌の衝突癌と診断された症例を経験したので報告する．

症 例

患者：73歳，男性．

主訴：特になし（胸部異常陰影の精査）．

既往歴：50歳 高血圧，糖尿病．71歳 上行結腸癌．

家族歴：特記すべき事項なし．

喫煙歴：10本/日×28年間（48歳から禁煙）．

アレルギー歴：特記すべき事項なし．

職業歴：事務職（粉塵曝露歴なし）．

現病歴：2020年12月に他院で上行結腸癌（腺癌，pT1bN0M0，pStage I）に対して手術が施行された．経過のCTで左上葉に結節影を認め，緩徐に増大傾向であった．上行結腸癌の転移を疑われ，診断および治療目的で2022年1月に当院を紹介受診した．手術による治療目的で同年2月に入院した．

初診時現症：身長159.5cm，体重67.8kg，体温36.8℃，血圧118/89mmHg，脈拍96回/分・整，SpO₂97%（室内気下）．眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし．頸部リンパ節腫大なし．心雑音なし，両側下肺でfine cracklesを聴取する．腹部平坦・軟，圧痛なし．両側下腿浮腫なし．神経学的異常を認めず．

初診時血液検査所見：血算，肝・腎機能は基準値内であった．随時血糖値が414mg/dLと著明に上昇していたが，HbA1cは6.5%と軽度の上昇を認めるのみであった．KL-6は430U/mLで基準値内であった．CEAは22ng/mLと上昇していた．また膠原病の自己抗体はいずれも陰性であった．

初診時肺機能検査：%VC 76.4%，%FVC 75.5%と拘束性換気障害を認めた．FEV₁/FVCは83.5%，%FEV₁は89.8%と保たれていた．

初診時胸部単純X線写真（Fig. 1A）：両肺末梢側優位にすりガラス陰影を認めた．

初診時胸部CT（Fig. 1B, C）：左舌区の胸膜下に境界明瞭な1.5cm大の結節影と周囲にすりガラス陰影を認めた．また両下葉の胸膜下を中心に，一部に牽引性気管支

連絡先：三好 誠吾

〒791-0281 愛媛県東温市横河原366

^a 独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター呼吸器内科

^b 同 呼吸器外科

^c 市立宇和島病院呼吸器内科

^d 愛媛大学大学院医学系研究科分子病理学講座

(E-mail: seigo344@gmail.com)

(Received 1 Nov 2022/Accepted 17 Jan 2023)

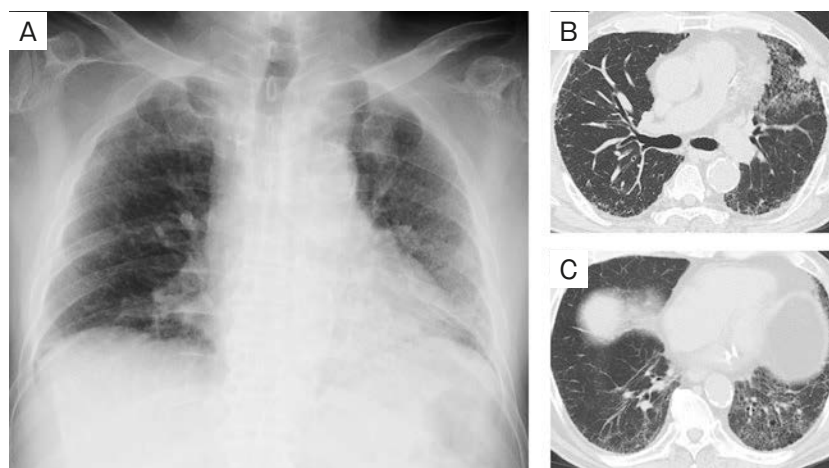


Fig. 1 Imaging findings at first visit. (A) Chest radiography showed reticular shadows in both lung fields. (B, C) Chest CT also showed reticular shadows in both peripheral lung fields. In addition, pure solid nodular shadowing and ground glass opacity were seen in the left upper lobe.

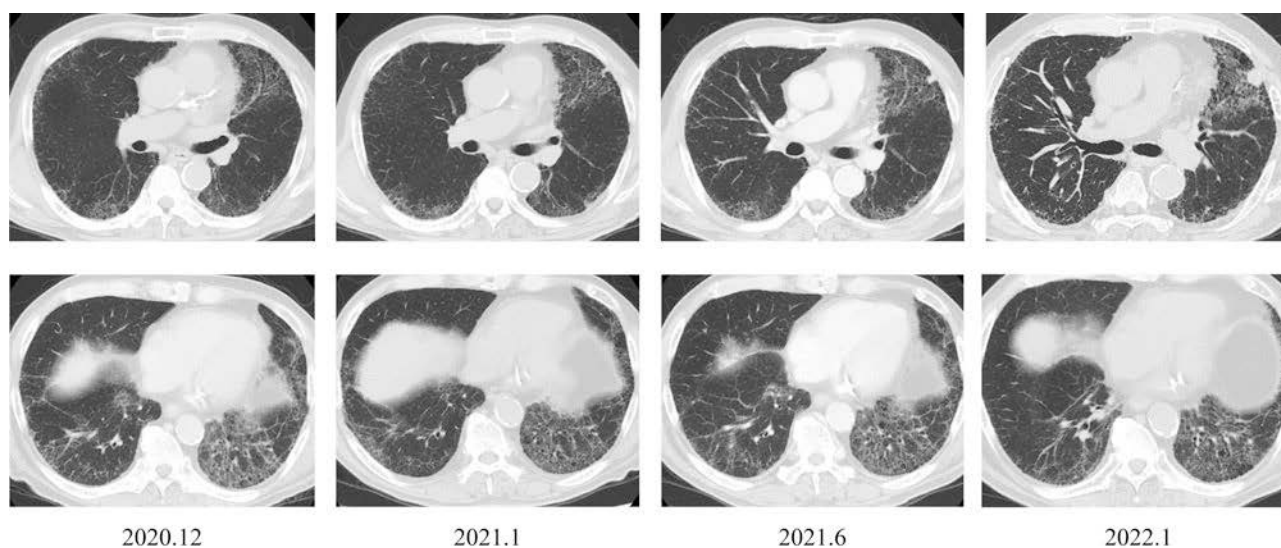


Fig. 2 Time course of changes in chest CT findings. Pure solid nodular shadowing in the left upper lobe had been detected in December 2020 and enlarged gradually. Ground glass opacity around the nodule became progressively denser, while reticular shadows in the other lung fields remained unchanged.

拡張を伴うすりガラス陰影，網状陰影を認めた。すりガラス陰影，網状陰影はいずれも時相が一致しており，非特異性間質性肺炎が疑われた。

画像経過 (Fig. 2)：2020年12月の上行結腸癌術前のCTでは左舌区にはすりガラス陰影のみみられ，結節影は認めなかった。2021年1月のCTで左舌区に小結節影が出現し，経過で陰影の増大を認めた。結節影は境界明瞭であったこと，上行結腸癌術後より出現し増大傾向であったことより，転移性肺癌が疑われた。結節周囲のすりガラス陰影部は経過で軽度の濃度上昇を認めたが，術前は間質性肺炎の経過と判断された。また両下葉含めそ

の他のすりガラス陰影，網状陰影はあまり変化を認めなかった。

臨床経過：結節影は肺野末梢に存在し，CT bronchus signが明らかでないことより，気管支内視鏡による診断は困難と判断し手術の方針となった。画像で転移性肺癌が第一に疑われたこと，間質性肺炎やコントロール不良状態の糖尿病を合併していたことから，肺葉切除術とせず胸腔鏡下左上葉部分切除術を施行した。

病理所見 (Fig. 3)：肉眼的には長径15mm大で境界明瞭な白色結節を認めた (Fig. 3A)。また腫瘍周囲に小さな気腔が見られた。弱拡大像では充実性結節部と周囲の

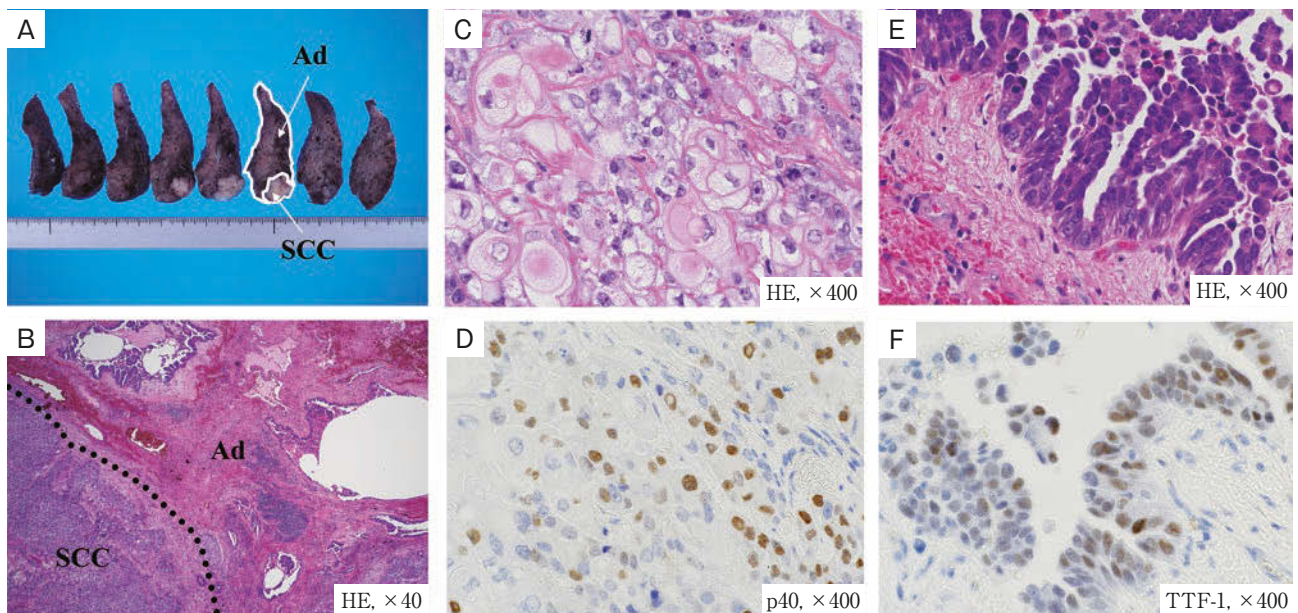


Fig. 3 Macroscopic image and histopathological findings. A macroscopic image of the excised specimen (A). Histopathological findings showed the collision of squamous cell carcinoma (B, C) and papillary or acinar adenocarcinoma (B, E). The distinct subtypes were separated by normal tissue. Transitional zones were partially shown in the normal tissue. Immunohistochemical analyses showed that tumor cells in the pure solid nodules were positive for p40 (D), but not TTF-1. On the other hand, tumor cells in the ground glass opacity were positive for TTF-1 (F), but not p40. Ad: adenocarcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, HE: hematoxylin-eosin staining.

すりガラス部が線維結合組織で敷居されていた (Fig. 3B). 充実性結節部の強拡大像では角化をわずかに伴う異型細胞を認めており (Fig. 3C), 免疫染色で TTF-1 陰性, p40 陽性であり (Fig. 3D), 扁平上皮癌と診断した. 周囲のすりガラス部位には, 乳頭状, 腺房状の異型細胞を認め (Fig. 3E), 肺胞置換性に増殖していた. 異型細胞は免疫染色で TTF-1 陽性 (Fig. 3F), p40 陰性であり, 腺癌と診断した. 腺癌部分は, 充実性結節部以外の切除範囲全域にみられた (Fig. 3A). 両者ともに大腸癌で陽性となる CDX2 は陰性であり, 上行結腸癌の転移は否定的であった. 充実性結節部とすりガラス部の移行部には, 両者の細胞成分が混在した部分も一部で認められた.

以上より, 原発性肺扁平上皮癌 (cT1bN0M0, cStage IA2) と原発性肺腺癌 (cT3N0M0, cStage IIB) の衝突癌と診断した.

術後経過: 術後に頸部から腹部にわたる高度皮下気腫を認めた. また術後30日目に間質性肺炎の急性増悪を発症した. 肺陰影増悪時の CEA 値は 6.4 ng/mL であり, 術前の値よりも低下していた. ステロイドパルス療法やハイフローセラピーなどを行った. すりガラス陰影, 呼吸状態は改善傾向であったが, 酸素吸入を中止することは不可能な状態であったこと, また performance status も 3 の状態まで低下し自宅退院が困難であったことから, 術後100日目に自宅近隣の病院へ転院した.

考 察

衝突癌は多発癌の特殊型で, Meyer の定義では2つ以上の無関係に発生した腫瘍が互いに接して, または互いに浸潤して衝突したものとされている¹⁾. Spagnolo らは衝突癌の診断基準として, ①2つの異なる腫瘍の組織型の分布が明瞭に区別できる, ②隣接部位においても両者の組織型が判別できる, ③衝突部では両成分が混在, もしくは両成分の移行像が存在してもよいとしている³⁾. 本症例ではすりガラス部と充実性結節部の移行帯部分の一部に腺癌と扁平上皮癌の細胞が混在している部位を確認したが, 両者の境界の大部分は線維結合組織などの正常構造で明瞭に敷居されていたこと, それぞれの病変部位には単一の組織型の腫瘍細胞しか認めなかったことより, 衝突癌と診断した.

国内における原発性肺癌による肺衝突癌の報告は, 我々が検索した限りでは本症例を含めて21例であった (Table 1)^{4)~20)}. 組織型としては本症例を含め13例が腺癌と扁平上皮癌の組み合わせであった. 画像上の所見としては2つの異なる腫瘍が接して存在することが多いため, 雪ダルマ型やダンベル型, 分葉状と表記される報告が比較的多かった (9/21例) が, 本症例のようにすりガラス陰影と結節影を認めた報告はみられなかった.

本症例は, 術後の病理診断で原発性肺癌の衝突癌と診

Table 1 Reported cases of pulmonary collision cancer originated from primary lung cancer in Japan

First author	Reference	Age	Sex	Lesion 1	Lesion 2	CT findings	Treatment	Outcome
Yoshii	4*	70	Male	Sq	Small	Snowman like	Op, Cx, RT	13 m/dead
Yokoi	5*	72	Male	Sq	Ad	Lobar	Op	16 m/alive
Hiyoshi	6*	63	Male	Ad	Ad	Dumbbell like	Op	N/A
Yamamoto	7*	72	Male	Sq	Ad	No findings (endobronchial lesion)	Op, Cx, RT	6 m/dead
Yajima	8*	51	Male	Sq	Ad	No feature	Op	15 m/dead
Sawada	9*	67	Male	Sq	Ad	Snowman like	Op	18 m/dead
Sawada	9*	77	Male	Sq	Ad	Slender	Op	31 m/alive
Sawada	9*	75	Female	Sq	Ad	Round like	Op	16 m/alive
Yazawa	10	49	Female	AdSq	LCNEC	No feature	Op	6 m/dead
Nakata	11	53	Male	Large	Ad	Dumbbell like	Op	16 m/alive
Sugano	12*	65	Male	Sq	Small	Cavitary mass	Op, Cx	8 m/alive
Tachi	13*	72	Male	Sq	Ad	Heterogenous opacity and nodule	Op, Cx	10 m/alive
Takenaka	14*	70	Female	Small	Sq	Dumbbell like	Op, Cx	42 m/alive
Takenaka	14*	70	Female	Sq	Ad	Ill-defined nodule	Op	6 m/dead
Motomura	15*	79	Female	Sq	Ad	Pure solid mass	Op	4 m/alive
Ozaki	16*	70	Male	Sq	Ad	Lobar	Op	2 m/dead
Ueda	17*	80	Female	Ad	Ad	Lobar	Op	42 m/alive
Yoshimine	18*	72	Male	Sq	Small	Snowman like	Op, Cx	12 m/dead
Hanada	19	78	Male	Sq	Ad	No feature	Op	30 m/dead
Shimada	20*	77	Male	Sq	IMA	Massive infiltrating	Op, Cx	27 m/dead
Present case		73	Male	Sq	Ad	Pure solid tumor+GGO	Op	3 m/alive

*: In Japanese. Sq: squamous cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, AdSq: adenosquamous cell carcinoma, Large: large cell carcinoma, Small: small cell carcinoma, LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma, IMA: invasive mucinous adenocarcinoma, GGO: ground glass opacity, Op: operation, Cx: chemotherapy, RT: radiation therapy, m: months, N/A: not assessed.

断した。衝突癌は術前診断がきわめて困難であると報告されている^{8)~14) 16) 18) 20)}。術前に気管支内視鏡検査やCTガイド下生検で一方の病変が診断された報告はみられる^{6) 9) 11) 12) 14) ~16) 18) ~20)}が、衝突癌の診断はTable 1に示した全症例が術後であった。その理由として、衝突癌が比較的稀な腫瘍形態であるため、鑑別診断として挙がりにくいこと、画像所見において衝突癌に比較的特徴的なダンベル型、分葉状の陰影であったとしても、単一の原因性肺癌自体でも辺縁の不整やnotch signなどを呈することを特徴としており、単一の腫瘍と衝突癌の画像上の鑑別が難しいことが挙げられる。

本症例では、間質性肺炎を合併していたことも術前診断を困難とした原因の一つと考えられた。本症例の間質性肺炎に関しては、部分切除で採取した左上葉の病変全体が腫瘍であったことから病理学的診断は困難であったが、CTで両肺にみられたすりガラス陰影の時相が一致していること、粉塵曝露歴やアレルギー歴はなく、膠原病自己抗体も陰性であったことから、臨床的には特発性非特異性間質性肺炎が疑われた。間質性肺炎合併肺癌の画像所見は、陰影の性状としてsolid, part-solid, ground glass noduleと分けた場合にはsolidが多く²¹⁾、陰影の形態としてround or oval, stellate, bandlike, otherと分けた場合にはround or ovalが多いと報告されている²²⁾。本症例では術前の画像診断で、結節影としてとらえられ

た部分に関しては、頻度の高いsolid, またはround or ovalと判断され腫瘍性病変が疑われた。結節影周囲のすりガラス陰影は、性状としては過去の報告にみられるような限局的なすりガラス主体の結節影 (ground glass nodule) ではなく、過去のいずれの分類にも当てはまらなないと判断した。また形態としては頻度の低いotherと考えられ、肺癌の画像としては非特異的な所見であった。陰影はその他の肺野でみられる間質性肺炎像とも似通っており、肺癌を疑うことは困難であった。一方で、間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントでは、周囲の肺野が比較的正常な部分に局所的に出現した網状陰影の病変に関しては、肺癌を疑うべきであるとしている²³⁾。本症例においても、標的病変であるすりガラス陰影は比較的広範囲ではあったものの、標的病変の近傍や、標的病変と同じスライスに対側肺野には間質影が比較的少なく、また画像経過で標的病変のすりガラス陰影のみ軽度の濃度上昇を示していたことは、肺癌を鑑別疾患として考慮すべきであったのかもしれない。

本症例の問題点として、腺癌としての病変の広がりを厳密に評価できていない点が挙げられる。腫瘍と間質性肺炎の鑑別にPET-CTが一助となった可能性はあるが、本症例においては術前の血糖値が高値であったため検査は行えなかった。画像経過において、左舌区の腺癌であったすりガラス陰影はわずかに濃度上昇がみられたが

その他のすりガラス陰影は変化を認めなかったこと、術後の肺陰影悪化時のCEAが6.4ng/mLと術前よりも低下していたこと、悪化した肺陰影がステロイド加療により一部改善したことからは、左上葉以外のすりガラス陰影、網状陰影は間質性肺炎の可能性が考えられた。ただし、これらの病変は組織学的診断に至っておらず、今後も慎重な経過観察を要すると思われた。

上述のとおり、衝突癌の診断は術前の評価が非常に困難であることから、術後の病理検索が非常に重要である。本症例においても、切除標本の全断面を詳細に評価したことで、結節周囲のすりガラス部位が肺癌であったことがわかった。腫瘍性病変の病理検索上、稀ではあるが衝突癌の可能性も考慮し、標的病変周囲の組織像も十分に評価する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Meyer R. Bertrag zur Verstandigung uber die Namengebung in der Geschwulstlehre. Zentralbl Allg Pathol 1919; 30: 291-6.
- 2) 日本呼吸器学会腫瘍学術部会・びまん性肺疾患学術部会. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント. 2017; 20-1.
- 3) Spagnolo DV, et al. Collision carcinoma at the esophagogastric junction: report of two cases. Cancer 1980; 46: 2702-8.
- 4) 吉井新平, 他. 扁平上皮癌と小細胞癌の肺衝突癌の一手術例. 肺癌 1985; 25: 549-54.
- 5) 横井香平, 他. Alpha-Fetoprotein産生腺癌と扁平上皮癌からなる肺衝突癌の一切除例. 肺癌 1989; 29: 75-81.
- 6) 日吉晴久, 他. PCR-SSCPによるp53遺伝子解析にて診断した肺衝突癌の1例. 肺癌 1994; 34: 543-7.
- 7) 山本一道, 他. 左下葉気管支入口部にみられた衝突癌に対し左下葉スリーブ切除を施行した1例. 胸部外科 2001; 54: 513-6.
- 8) 矢島靖巳, 他. 右肺尖部に発生した扁平上皮癌と腺癌の衝突癌の1例. 日呼外会誌 2002; 16: 161-5.
- 9) 沢田茂樹, 他. 扁平上皮癌と腺癌からなる肺衝突癌の3例. 肺癌 2003; 43: 739-44.
- 10) Yazawa T, et al. Colliding primary lung cancers of adenosquamous carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma. Pathol Int 2003; 53: 58-65.
- 11) Nakata S, et al. Primary pulmonary collision cancer consisting of large cell carcinoma and adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2005; 80: 340-2.
- 12) 菅野雅之, 他. 右下葉に発生した扁平上皮癌と小細胞癌による衝突癌の1例. 胸部外科 2006; 59: 497-500.
- 13) 館 秀和, 他. 肺衝突癌の1例. 日呼外会誌 2008; 22: 904-9.
- 14) 竹中 賢, 他. 肺衝突癌の2切除例. 肺癌 2010; 50: 308-12.
- 15) 本村 裕, 他. 上皮成長因子受容体遺伝子変異が同一であった扁平上皮癌と腺癌からなる衝突癌の1例. 胸部外科 2015; 68: 793-6.
- 16) 尾崎邦博, 他. 肺扁平上皮癌術後にみられた衝突癌の1例. 日呼外会誌 2015; 29: 689-93.
- 17) 上田桂子, 他. 衝突癌を含む同一肺葉内同時性多発肺癌の一例. 日呼外会誌 2016; 30: 882-7.
- 18) 吉峯宗大, 他. 扁平上皮癌と小細胞癌からなる肺衝突癌の1例. 日呼外会誌 2018; 32: 523-8.
- 19) Hanada T, et al. A case of metachronous triple primary lung cancer including collision cancer. 北海道医誌 2020; 95: 15-9.
- 20) 嶋田喜文, 他. 浸潤性粘液性腺癌と扁平上皮癌からなる肺衝突癌の1切除例. 肺癌 2021; 61: 417-22.
- 21) Yoshida R, et al. Lung cancer in chronic interstitial pneumonia: early manifestation from serial CT observations. AJR Am J Roentgenol 2012; 199: 85-90.
- 22) Oh SY, et al. Evolving early lung cancers detected during follow-up of idiopathic interstitial pneumonia: serial CT features. AJR Am J Roentgenol 2015; 204: 1190-6.
- 23) 日本呼吸器学会腫瘍学術部会・びまん性肺疾患学術部会. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント. 2017; 37.

Abstract**A case of primary pulmonary collision cancer with interstitial lung disease**

Seigo Miyoshi^a, Ryoji Ito^a, Syungo Yukumi^b, Miyuki Tanabe^a,
Miyu Hirose^c, Sohei Kitazawa^d and Masahiro Abe^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ehime Medical Center

^bDepartment of Surgery, National Hospital Organization Ehime Medical Center

^cDepartment of Respiratory Medicine, Uwajima City Hospital

^dDepartment of Molecular Pathology, Ehime University Graduate School of Medicine

A 73-year-old male was referred to our hospital for evaluation of a lung tumor that had been detected by chest computed tomography (CT) during a follow-up examination for colon cancer. CT showed reticular shadows in both peripheral lung fields. In addition, pure solid nodular shadowing and ground glass opacity (GGO) were seen in the left upper lobe. Partial resection of the tumor in the left upper lobe was performed on the suspicion of metastatic lung cancer. Histopathological examinations revealed the nodular lesion to be a primary lung squamous cell carcinoma and the GGO to be a primary lung adenocarcinoma. He was diagnosed with primary pulmonary collision cancer comprising squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. It is difficult to diagnose a collision cancer of the lung before surgery, especially in patients with interstitial lung disease. Detailed histopathological retrieval of the resected specimen is important to obtain an accurate diagnosis of collision cancer.