

Table 4. Clinical Background between Cases who Continued NAC Treatment and Those who Did Not

| | NAC-continued (n=12) | NAC-discontinued (n=6) |
|-------------------------|----------------------|------------------------|
| Age (yrs) | 62.8 (50-74) | 63.2 (45-72) |
| Sex (n) | | |
| Male | 9 | 1 |
| Female | 2 | 5* |
| Smoking status | | |
| Current | 4 | 1 |
| Former | 4 | 1 |
| Never | 4 | 4 |
| KL-6 (U/mL) | 2606±1282 | 1632±598 |
| SP-D (ng/mL) | 389±73 | 420±109 |
| LDH (IU/L) | 476±142 | 429±54 |
| FVC (L) | 2.62±0.55 | 1.93±0.74** |
| %FVC (%) | 85.3±12.3 | 76.0±19.1 |
| %DLco (%) | 39.3±16.2 | 41.8±16.9 |
| PaO ₂ (Torr) | 83.6±12.5 | 86.3±4.8 |

NAC = N-acetylcysteine; FVC = forced vital capacity; %FVC = percentage of predicted forced vital capacity; %DLco = percentage of predicted carbon monoxide diffusing capacity

* p<0.02 ** p<0.05

ters in the NAC inhalation group compared with the non-treated group. NAC is a precursor of glutathione that attenuates tissue injury due to oxidative stress and exerts an anti-inflammatory effect by inhibiting the expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules via inhibition of transcription factor NF- κ B-mediated signal transduction. To date, the clinical efficacy of NAC inhalation has only been reported from Japan. Tomioka et al reported a pilot study of aerosolized NAC for IPF of over 12 months (10). This study demonstrated that neither changes in VC and DLco nor quality of life (QOL) in the NAC group were significantly different compared with controls receiving bromhexine hydrochloride. However, it was reported that NAC inhalation suppressed the reduction in SpO₂ after six minutes of walking and improved serum KL-6 levels. Furthermore, in our cases KL-6 levels decreased in 4 cases that included 1 case with a marked decrease. In one case with a marked decrease in KL-6, HRCT showed that ground glass-like appearance was ameliorated. A decrease of circulating KL-6 in IPF is thought to be due to a decrease of KL-6 production by regenerating alveolar type II pneumocyte, and/or to reduced permeability following the destruction of the air-blood barrier in the affected lung (11). Therefore, the treatment has the potential to protect repeated epithelial injury with oxidant-antioxidant imbalance and to delay the progression of IPF.

There were no significant differences in the deterioration of Δ %FVC and Δ %DLco over time between the cases with and without NAC inhalation in the present study. However, this is an open trial and there are limits to the interpretation of the results. First, all of the IPF cases were diagnosed by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and relatively mild cases accounted for a majority of the cases in this

study. According to previous randomized control studies using IFN- γ , pirfenidone, NAC, etanercept and bosentan (3-5, 12, 13), the yearly Δ FVC was presumed to be 160-200 mL in the placebo group. However, since FVC before the beginning of observation varied among cases, Δ %FVC was also variable, ranging from -4.98% to -7.7%. A phase III trial (CAPACITY) carried out in the U.S. revealed that differences in Δ %FVC in the placebo group resulted in different results in %FVC reduction by pirfenidone between CAPACITY 1 and CAPACITY 2 (14). Taken together, it is clear that it is important to fully evaluate the appropriateness of a reduction in %FVC in the placebo group in evaluating drug efficacy by a reduction in %FVC. When the results in this study and those in the IFIGENIA study (3) using oral NAC and corticosteroid were compared, the average yearly reduction in %FVC in the placebo group was -190 mL in the IFIGENIA study, while it was -133 mL and -166 mL in the NAC treatment group and no treatment group, respectively, in the present study, suggesting that NAC inhalation therapy potentially suppresses the decline in FVC over time. NAC inhalation monotherapy may be an effective treatment for mild IPF. However, NAC monotherapy is weakly recommended due to the low quality of the evidence. Therefore, further clinical studies on NAC inhalation therapy are warranted.

Problems with NAC inhalation include adverse effects, inhalation adherence, and methods and doses of inhalation. In the present study, a number of cases had difficulty in inhaling due to adverse effects at less than one year of inhalation, which should be seriously taken into account. Five of 6 of these patients were females and the 3 patients who developed coughing were female. In terms of inhalation doses, oral NAC at 1,800 mg/day was required to sufficiently ele-

vate glutathione concentrations in the alveolar fluid (15). A small amount of inhalation is expected to exert a beneficial effect, but larger amounts of the drug may reach alveoli under excellent ventilation conditions. Therefore, the optimal dose needs to be defined in future studies.

In this study, the clinical course and changes in the respiratory test results showed various patterns. Martinez et al (16) reported that there were mild reductions in %FVC and %DLco of -3.5% and -0.8%, respectively, in 168 mild to moderate IPF cases followed up for 72 months, but 21% died during the follow-up period and most died from IPF-related causes including acute exacerbation of IPF. Therefore, it is very important to clarify treatment indication in evaluating the efficacy of drug therapy for IPF. As shown in this study, IPF is a disease with markedly heterogeneous manifestations. Mild IPF cases may include cases soon after the onset (early stage cases) and stable cases without progression over years (progression-free cases). In early stage cases, pulmonary function may deteriorate and it is worth investigating the necessity of early intervention such as NAC inhalation. However, in progression-free cases, early intervention may be unnecessary. Taken together, in investigating the efficacy of treatment for mild IPF cases, it is important to take into account the clinical information from six months and one year before treatment, instead of only evaluating clinical information at one time point just before the beginning of treatment, and to evaluate changes over a longer time period in each case. On the other hand, periodical lung function tests were not done after the introduction of NAC inhalation in some cases in this study. As for the potential reasons, some overlapping cases were included in the subjects and there were four cases undergoing long-term oxygen therapy due to advancement of the disease during the follow-up. It is difficult to carry out lung function tests periodically in these cases. In the future clinical study on severe or advanced IPF cases, it is expected that drop-out cases will appear at a certain frequency when lung function tests are adopted for evaluation criteria, which will potentially influence the interpretation of the results.

In this study, among the 14 patients who continued NAC inhalation monotherapy for 1 year or longer, 4 patients (28.6%) developed acute exacerbation of IPF. Since it has been reported that the natural course or progress of IPF varies from one patient to another, the concept of acute exacerbation of IPF is being accepted in the US and Europe (9, 17). The previously reported incidence of acute exacerbation of IPF varied between 5 and 61% depending on the study design and the number of study subjects (17). Risk factors and methods for prevention of developing acute exacerbation are still largely unknown. We also failed to show any significant differences in clinical background or laboratory values before the inhalation treatment between the groups of patients with and without the acute exacerbation of IPF in the present study. In three patients whose pulmonary function parameters were able to be sequentially measured, however, function worsened before developing

acute exacerbation. Therefore, attention should be paid to the possible development of acute exacerbation in patients whose pulmonary function worsens even during NAC inhalation therapy.

Lastly, since this study is an open case-control study in a single institute and the number of cases is not large, its use in evaluating the clinical efficacy of NAC inhalation monotherapy is limited. In addition, the role of NAC inhalation in combination with a corticosteroid, an immunosuppressive agent, and a new anti-fibrosis drug should also be investigated, because some mild cases were stable even without treatment, while other cases worsened soon despite NAC inhalation monotherapy.

Acknowledgement

This study was supported by the Health and Labor Sciences Research Grants on Diffuse Lung Diseases from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare.

Abbreviations: ARDS: acute respiratory distress syndrome, DLco: diffusing capacity for carbon monoxide, ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, FVC: forced vital capacity, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, NAC: N-acetylcysteine, PaO₂: partial pressure of arterial oxygen, QOL: quality of life, SP-D: surfactant protein-D, UIP: usual interstitial pneumonia, VATS: video-assisted thoracoscopic surgery, VC: vital capacity, %DLco: percentage of predicted carbon monoxide diffusing capacity, %FVC: percentage of predicted FVC, %TLC: percentage of predicted total lung capacity

References

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000.
2. King TE Jr, Tooza JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1171-1181, 2001.
3. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2229-2242, 2005.
4. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1040-1047, 2005.
5. Ragu G, Lasky JA, Costabel U, et al. A randomized placebo controlled trial assessing the efficacy and safety of etanercept in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Chest* 128: 496S, 2005.
6. Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2285-2287, 2005.
7. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 139: 370-372, 1989.
8. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosup-

- pression. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1897-1901, 1997.
9. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 636-643, 2007.
 10. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 10: 449-455, 2005.
 11. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 11: 164-168, 2006.
 12. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 75-81, 2008.
 13. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 374: 222-228, 2009.
 14. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials (The CAPACITY Trials). *Am J Respir Crit Care Med* 179: A1129, 2009.
 15. Meyer AR, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 7: 431-436, 1994.
 16. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 142: 963-967, 2005.
 17. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur J Intern Med* 19: 227-235, 2008.

© 2010 The Japanese Society of Internal Medicine
<http://www.naika.or.jp/imindex.html>

経気管支肺生検で診断した Pulmonary Epithelioid
Hemangioendothelioma の 1 例

三輪千尋¹；渡辺恭孝¹；白石 守¹；
工藤史明¹；遠藤俊輔²；小山信一郎¹

自治医科大学附属さいたま医療センター¹呼吸器科，²呼吸器外科



The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy

気管支学

第32巻 第1号 2010年1月

経気管支肺生検で診断した Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma の 1 例

三輪千尋¹；渡辺恭孝¹；白石 守¹；
工藤史明¹；遠藤俊輔²；小山信一郎¹

要約——背景. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) は、かつて intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) と呼ばれていた疾患で、血管内皮細胞由来の稀な疾患である。症例. 29 歳女性。5 カ月前に結核の曝露歴があり他院で抗結核薬の予防内服をしていた。その後胸部 X 線、CT において、両側びまん性に小結節影を認め、粟粒結核が疑われ抗結核薬 4 剤の投与を受けた。しかし、陰影の改善を認めず、喀痰検査でも結核菌は検出されず、転移性肺腫瘍なども疑われ確定診断のために経気管支肺生検 (TBLB) を行った。その結果、PEH と診断された。結論. 若年女性で胸部 X 線上、多発小結節影を認め、TBLB にて PEH と診断した。PEH は、TBLB で診断されることは稀であるが、免疫染色などを併用すれば、TBLB による診断は低侵襲的であり有用であると考えられた。

(気管支学. 2010;32:72-77)

索引用語——肺の類上皮血管内皮腫、経気管支肺生検

緒言

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) は、かつて intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT) と呼ばれていた疾患で、血管内皮細胞由来の稀な疾患である。今回我々は胸部 X 線上、両側肺野の多発小結節影を認め、経気管支肺生検 (TBLB) により診断し得た PEH の 1 例を経験したので報告する。

症例

症例：29 歳女性。

主訴：胸部異常影（自覚症状なし）。

現病歴：5 カ月前に夫が肺結核と診断されたため、他院で抗結核薬の予防内服をしていた。その後、胸部 X 線写真にて、両側多発性の小結節影を指摘され、粟粒結核を疑われ、抗結核薬 4 剤の内服を開始した。しかし、胸部 X 線上改善を認めず精査目的で当院に紹介された。

既往歴：流産。

内服薬：RFP (rifampicin), INH (isoniazid), EB (ethambutol), PZA (pyrazinamide)。

家族歴：父 高血圧、夫 結核。

生活歴：喫煙なし。

来院時身体所見：身長 155 cm, 体重 53 kg, BMI 22.1

kg/m², SpO₂ 99% (室内気吸入下), 体温 36.2℃, 血圧 126/78 mmHg, 脈拍 80 回/分, 整, 結膜に貧血, 黄疸なし, 頸部リンパ節触知せず, 胸部聴診ラ音なし, 心雑音なし, 腹部所見なく下腿浮腫なし, 意識清明で神経学的所見異常なし。

来院時検査所見 (Table 1)：末梢血液像, 血沈, 血液生化学, 腫瘍マーカー, 肺機能検査はすべて正常範囲内で、喀痰培養では異常を認めなかった。

来院時胸部 X 線写真 (Figure 1)：両側にびまん性に、10 mm 以下で大小不同の小結節影を認めた。

来院時胸部 CT 写真 (Figure 2)：全肺野で両側多発性に、気管支や血管走行、小葉構造とは一定の関連を持たない大小不同で境界明瞭な小結節を認め、画像上、転移性肺腫瘍や悪性リンパ腫などの腫瘍疾患や粟粒結核やサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患などを疑い、確定診断のため B²b, B³a, B⁴a, B⁶b, B⁸a から無作為に TBLB を施行した。ハマトキシリン-エオジン染色弱拡大では、細胞密度は中等度で、硝子化傾向のある結節性病変を認め、辺縁では肺胞腔内進展が認められた (Figure 3)。強拡大では、硝子化した基質を背景にクロマチンが増加し、核縁が不整な腫瘍細胞を認め (Figure 4A), 免疫染色では内皮細胞マーカーである CD34 (Figure 4B) や CD31 に陽性であり、PEH と組織診断された。他の臓器への転

自治医科大学附属さいたま医療センター¹呼吸器科, ²呼吸器外科。

受付日：2009 年 3 月 13 日, 採択日：2009 年 9 月 1 日。

© 2010 The Japan Society for Respiratory Endoscopy

Table 1. Laboratory Findings on First Visit

| | | | |
|---------------|------------------------------|--------------------------|------------------|
| Hematology | | BUN | 12 mg/dl |
| WBC | 9150/ μ l | Cr | 0.66 mg/dl |
| Neut | 87.0% | Na | 140 mmol/l |
| Lymp | 7.0% | K | 3.8 mmol/l |
| Mono | 5.0% | Cl | 104 mmol/l |
| Baso | 1.0% | Tumor markers | |
| RBC | 490/ μ l | CEA | 1.5 ng/ml |
| Hb | 14.0 g/dl | CA19-9 | ≥ 2.0 U/ml |
| Ht | 42.7% | CA125 | 10.9 U/ml |
| Plt | 25.7×10^4 / μ l | SCC | ≥ 0.5 ng/ml |
| ESR | 16 mm/h | Sputum culture | |
| Biochemistry | | Acid fast bacteria stain | negative |
| TP | 7.6 g/dl | Pulmonary function | |
| Alb | 4.9 g/dl | %VC | 110.3% |
| T-bil | 0.66 mg/dl | FEV _{1.0%} | 89.3% |
| AST | 21 mU/ml | FEV _{1.0} | 2.85 l |
| ALT | 20 mU/ml | Tuberculin reaction | |
| LDH | 146 mU/ml | positive | |
| ALP | 299 mU/ml | | |
| γ -GTP | 17 mU/ml | | |

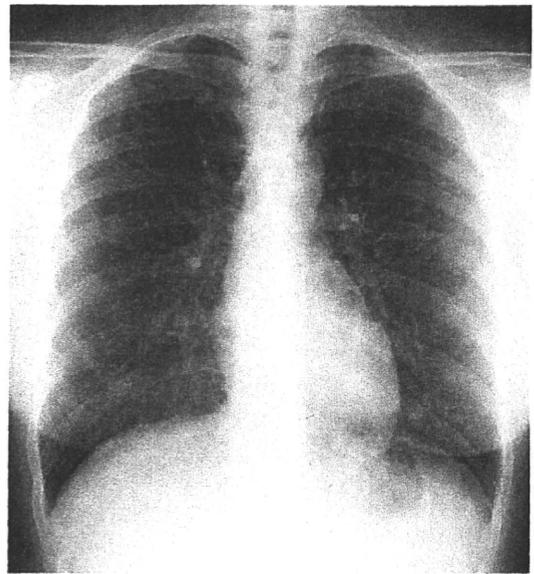


Figure 1. Chest radiograph on first visit showed multiple bilateral pulmonary nodules.

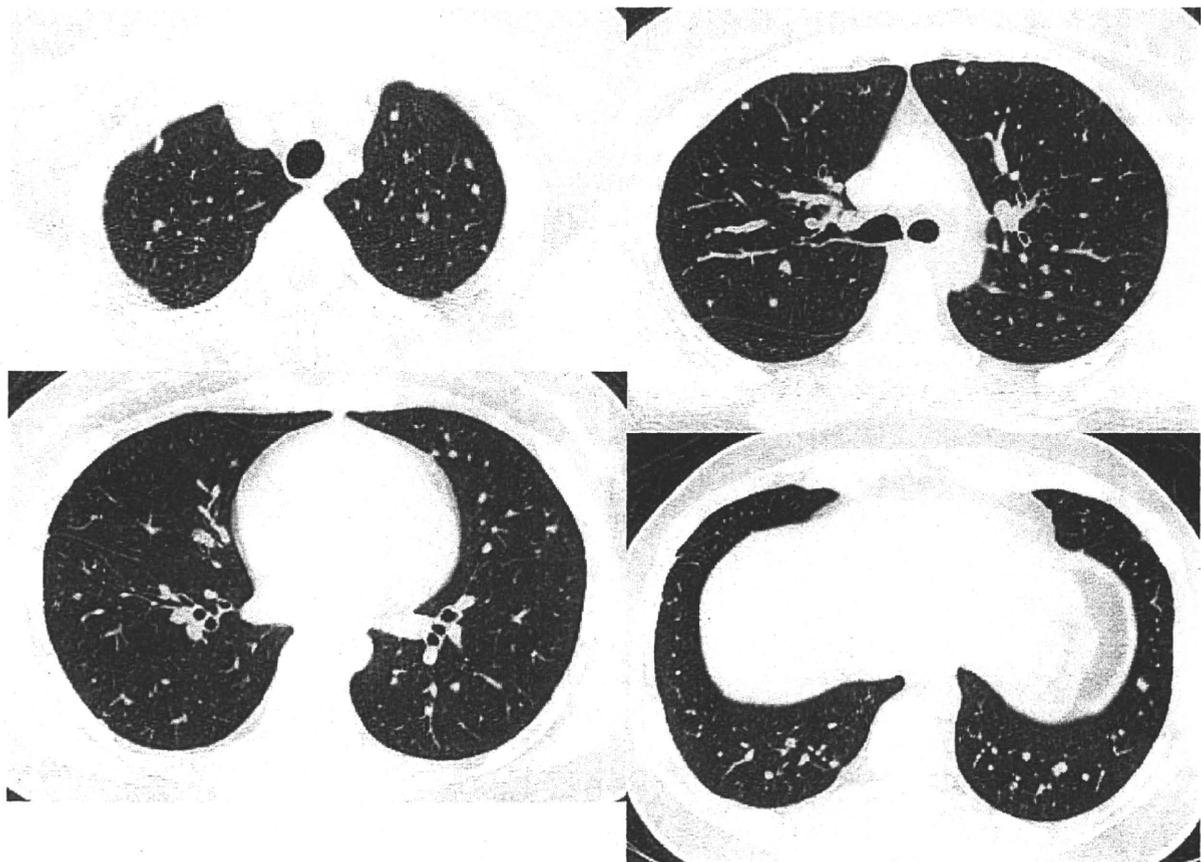


Figure 2. Chest CT scan demonstrated multiple bilateral small pulmonary nodules (under 10 mm) not associated with bronchi or veins.

移を調べるために行った腹部のダイナミック造影CTでは、肝臓S4に2 cm 大の、辺縁から徐々に造影される造影効果を伴う腫瘤性病変を認めた。肝生検は行っておらず、確定診断はついていないが、画像上はPEHの転移として矛盾しない所見であった (Figure 5)。治療に関しては、本症例では、肝臓に転移を疑う所見は認めるものの、肺については無症状でびまん性多発結節のみであること

から経過観察としているが、半年経過した現在腫瘍の増大は認めていない。

考 察

Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) は、組織学的特徴から Dail と Liebow らによって IVBAT として初めて報告された疾患である^{1,2}。彼らは腫瘍細胞が肺胞上皮由来のものであると考えていたが、Corrin ら³や Weldon-Linne ら⁴は電子顕微鏡観察を行い、腫瘍細胞の細胞質内に Weibel-Palade body を見出し、血管内皮細胞由来とした。その後、血管内皮細胞内で合成される第 VIII 因子が免疫組織化学法により腫瘍細胞内に証明されたことより、血管内皮細胞由来の腫瘍とされた⁵。

Amin ら⁶の報告によると、PEHの平均年齢は 40.1 ± 17.5 歳で73% は女性である。半数は無症状であるが、咳嗽 18.3% や胸痛 16% のような非特異的な症状がある。画像的にはPEHは結節影を認め、84% の症例で多発し、大きさ (0.5~15 cm) は様々であるが、多くは2 cm 以下の小結節であった。この結節は両側性が78.9%、片側性12.2%、単発8.9% である。軟部組織以外の好発部位としては肺、肝、骨などが挙げられその他に口蓋扁桃⁷、脳⁸、前立腺⁹ 発生の報告がある。

現在までの本邦におけるPEHの報告例は、自験例を



Figure 3. Histology with hematoxylin and eosin staining. Low magnification view of the transbronchial lung biopsy specimen shows a nodular lesion composed of hyaline matrix and moderate cellularity.

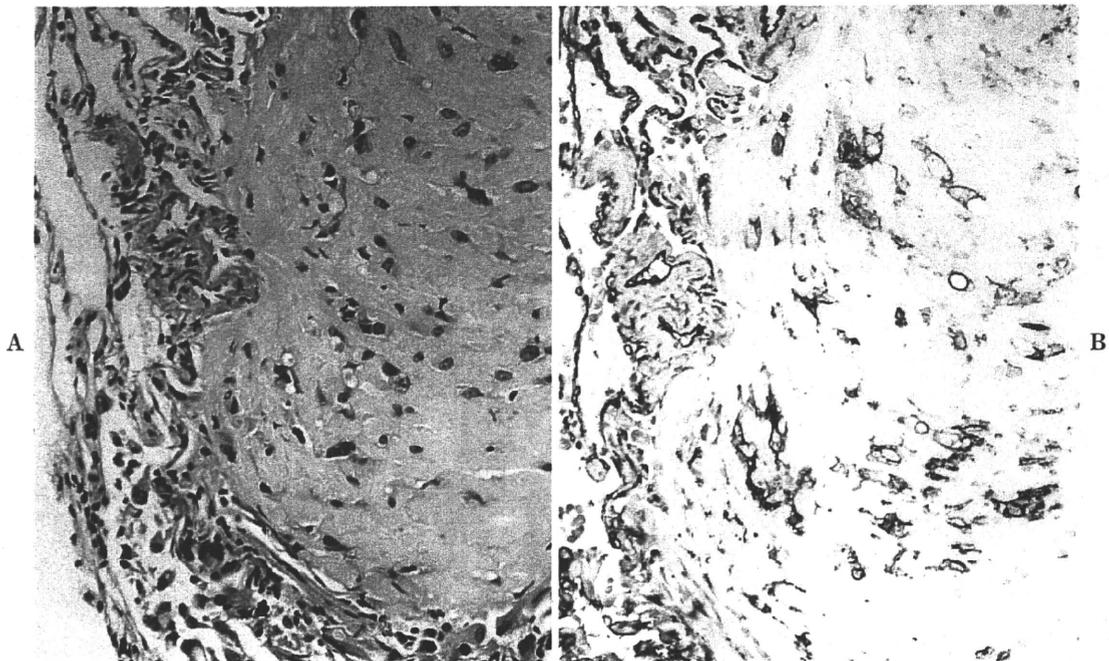


Figure 4. A: Histology with hematoxylin and eosin staining. High magnification view of the lesion shows tumor cells with increased chromatin particles and irregular nuclei embedded in hyaline matrix. B: Histology with CD34 immunostaining. Tumor cells (right) and endothelia of alveolar septa (left) stain positively for CD34.

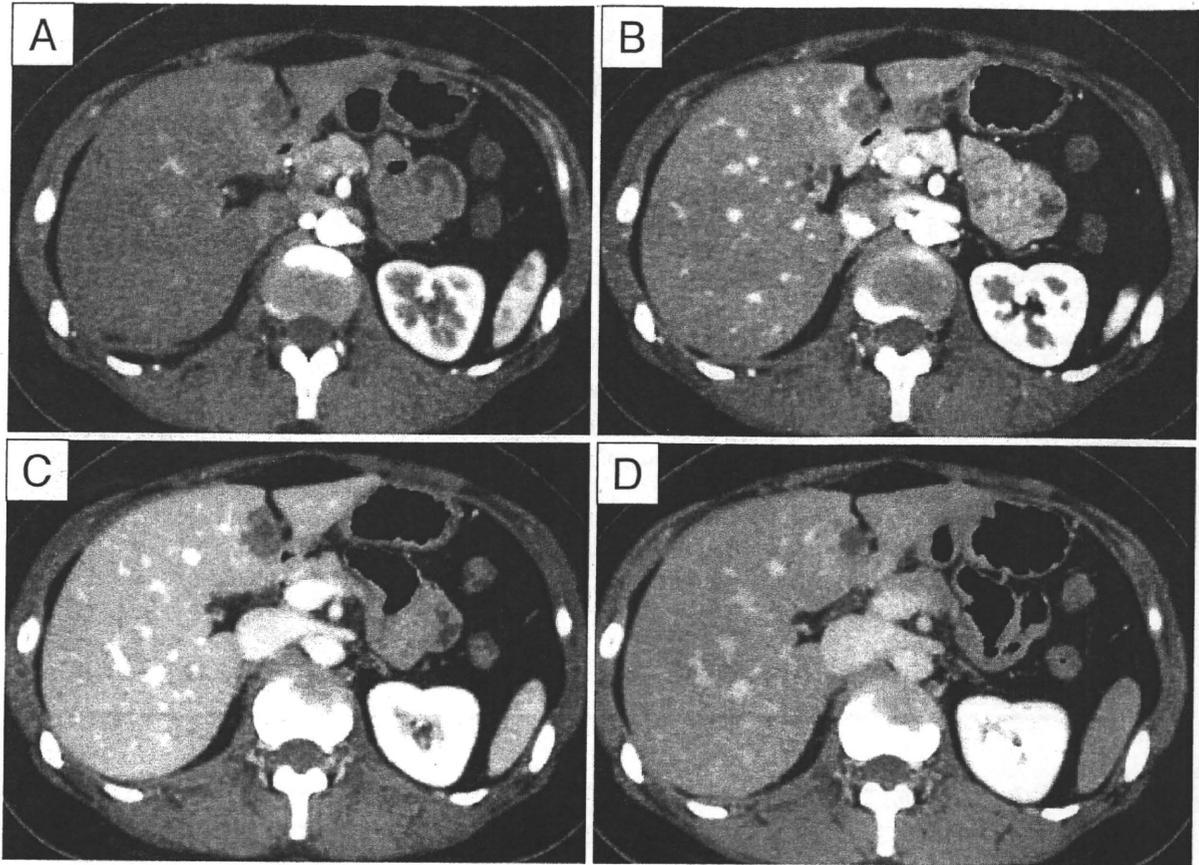


Figure 5. Abdominal contrast CT. Scans were obtained during injection of 100 ml of contrast medium at 3.0 ml/sec. After the start of the injection, precontrast CT was initiated at 13 seconds (A), hepatic arterial CT at 24 seconds (B), and portal venous CT at 65 seconds (C), venous CT at 180 seconds (D). This study shows low density area with gradual enhancement from the margin. The lesion was suspected to be metastasis from pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH) in the liver.

含めて 53 例で、海外における報告例も調べた限りでは 91 例と稀な疾患である。本邦における報告のまとめを Table 2 に示した。平均年齢は 44.2 ± 16.9 歳で、性差は男性 45.3% (24 例)、女性 54.7% (29 例) と女性の方が多かったが、女性が 80% を占める Dail ら² の報告に比べ低い値となっている。また発見時の症状については、58.5% が無症状であったが、海外の報告例では、無症状は 33.7% のみで自覚症状がある場合が多く、咳嗽、胸痛、血痰、呼吸困難などが見られた。胸部 X 線写真上の特徴としては多発結節陰影が 41 例 (77.3%) と多く、56.4% で 10 mm 以下の結節影であった。診断は、外科的肺生検 (開胸肺生検、胸腔鏡下肺生検) で確定されることが多い。気管支鏡検査を施行したのは 27 例で、そのうち内腔観察のみ行った例が 3 例、TBLB 18 例、擦過細胞診 4 例、洗浄細胞診 1 例、詳細不明は 2 例であった (Table 3)。擦過細胞診や洗浄細胞診では、確定診断に至らなかった。TBLB 施行例では 18 例中 14 例で確定診断がつかず、2 例は肺

癌や中皮腫などの悪性腫瘍と診断された。自験例を含め 2 例のみが TBLB によって PEH と診断された¹⁰ (Table 3)。肝生検や皮膚生検など肺以外の部位からも組織診が行われたのは 11 例で、そのうち 4 例は PEH と診断がついた。

本症の確定診断は TBLB では難しく、外科的肺生検でなされることが多い。現在までの海外の報告例でも TBLB で診断できた例は 2 例と少ない。その理由として PEH は胸部 X 線上、小結節影を呈することが多く TBLB では、X 線透視下で病変部位を確認し生検することが難しいこと、その上、無作為な生検では PEH のような腫瘍性病変は広義間質に進展するサルコイドーシスなどの肉芽腫性病変と異なり、病変が捉えにくいことが考えられる。しかし、TBLB で悪性腫瘍と診断された症例では、何らかの病変を採取できており、PEH を疑い適切な免疫染色を行うことで、診断がつく可能性があると思われる。細胞診では、腫瘍細胞、特に腺癌との鑑別が困

Table 2. Data: 53 Cases of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma (PEH) from 1983 to 2008 in Japan, Including Our Case

| Sex | Male:Female | 24:29 | Extra pulmonary lesions | Therapy | | |
|-----------------------|-------------|-------|----------------------------------|---------|----------------------------|----|
| Age (Yrs) | | | Liver | 10 | Follow-up | 27 |
| All mean ±SD | 44.2 ± 16.9 | | Skin | 4 | Operation | 10 |
| Male mean ±SD | 44.3 ± 17.7 | | Bone | 3 | Chemotherapy | 5 |
| Female mean ±SD | 44.2 ± 16.5 | | Chest wall | 3 | Radiotherapy | 3 |
| Initial symptoms | | | Others | 3 | Others | 4 |
| No symptoms | 31 | | Intraperitoneal | 2 | Not described | 9 |
| Cough | 7 | | Muscle | 1 | Prognosis | |
| Chest pain | 6 | | Palate | 1 | Alive | 31 |
| Bloody sputum | 4 | | Brain | 1 | Dead | 14 |
| Back pain | 3 | | Not described | 9 | Unknown | 8 |
| Dyspnea | 1 | | Method of diagnosis | | Cause of death | |
| Others | 6 | | Open lung biopsy | 19 | Respiratory failure | 8 |
| Radiographic findings | | | VATS | 14 | Intraperitoneal metastasis | 2 |
| Nodular numbers | | | Lung resection | 13 | Wide spread of tumor | 2 |
| Multiple | 41 | | Transbronchial lung biopsy | 2 | Meningitis | 1 |
| Single | 11 | | Autopsy | 3 | Cardiac infarction | 1 |
| Tumor size > 10 mm | 17 | | Others | 4 | | |
| ≤ 10 mm | 22 | | (liver 2, skin 1, soft tissue 1) | | | |
| Not described | 13 | | Not described | 1 | | |
| Pleural effusion | 7 | | | | | |

Table 3. Cases in Table 2 That Underwent Bronchoscopic Examination

| | |
|----------------------------------|----|
| Bronchoscopic examination | 27 |
| Transbronchial lung biopsy | 18 |
| No diagnosis | 14 |
| Epithelioid hemangioendothelioma | 2 |
| Adenocarcinoma | 1 |
| Other malignancy | 1 |
| Sputum cytology | 4 |
| Bronchoalveolar lavage | 1 |
| Only followed | 3 |
| Not described | 2 |

難であるが、PEHの特徴として胞体内空胞があり、腺癌細胞と比較して細胞の形状は類円形から紡錘形で、胞体は広く、薄く、辺縁は不規則で不明瞭であり、核小体は比較的小型である^{11,12}。また、診断には、factor VIII-related antigen, CD34などの血管内皮マーカー染色が有用な可能性がある^{5,9}と報告されている。また、気管支鏡検査で診断がつかなかった症例のうち、後に外科的肺生検を行った症例において2例^{13,14}で組織診断と比較検討されており、空胞を持つ腫瘍細胞を認めPEHの診断との一致が確認されている。本症例では、擦過細胞診も行っているが、異型細胞を認めなかった。

治療は半数で経過観察のみで、抗癌剤、放射線治療などの施行例もある。なお、PEHに対し bevacizumab の投

与で進行を抑制できている報告¹⁵もあり、PEHは血管内皮細胞由来の腫瘍であることから今後新たな治療法として期待される。本症例も今後、治験への参加を考慮中である。本邦での予後は、53例中14例死亡しており、また発見から死亡までは2カ月から12年であり、死因としては呼吸不全が多かった。

若年女性で胸部X線上、多発小結節影を認めた場合、PEHも疑って、まずは低侵襲的なTBLBを行い、必要な免疫染色を行うことで診断されうる可能性があることが示された。

謝辞：病理組織の診断をしていただいた自治医科大学附属さいたま医療センター病理科の野首光弘先生に、深謝いたします。

REFERENCES

- Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol.* 1975;78:6a-7a.
- Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT). An analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer.* 1983;51:452-464.
- Corrin B, Manners B, Millard M, et al. Histogenesis of the so-called "Intravascular bronchioloalveolar tumour". *J Pathol.* 1979;128:163-167.
- Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, et al. Angiogenic nature of the "intravascular bronchioloalveolar tumor" of the lung: an electron microscopic study. *Arch*

- Pathol Lab Med.* 1981;105:174-179.
5. Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML. Immunohistochemical identification of factor VIII-related antigen in the intravascular bronchioloalveolar tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:628-629.
 6. Amin RM, Hiroshima K, Kokubo T, et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology.* 2006;11:818-825.
 7. 志賀清人, 館田 勝, 西條 茂, ほか. 口蓋扁桃に転移した epithelioid hemangioendothelioma の 1 例. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2002;105:937-940.
 8. 谷口泰之, 村田 朗, 田中庸介, ほか. 血痰で発症し, 脳転移を伴った Epithelioid Hemangioendothelioma の 1 例. 日胸. 1997;56:399-405.
 9. 佐々木健司, 桑田久子, 木村友紀, ほか. 穿刺吸引細胞診において非小細胞癌との鑑別を要した肺の類上皮血管内皮腫の 1 例. 日本臨床細胞学会広島県支部会誌. 2000;21:37-41.
 10. 横田良一, 早乙女一男, 船井哲夫, ほか. 経気管支肺生検 (TBLB) にて確定診断された類上皮血管内皮腫 (pulmonary epithelioid hemangioendothelioma) の 1 例. 日胸. 1997;56:502-506.
 11. 赤尾元一, 田中健一郎, 徳永滋彦, ほか. 肺癌と誤診された Epithelioid Hemangioendothelioma. 癌の臨床. 1992;38:1481-1486.
 12. 本間慶一, 根本啓一, 渡辺芳明, ほか. IVBAT (intravascular bronchioloalveolar tumor) の 1 例. 日本臨床細胞学会雑誌. 1996;35:309-314.
 13. 保坂典子, 荒井健一, 櫻井博文, ほか. 肺類上皮血管内皮腫の 1 例. 日本臨床細胞学会雑誌. 2002;41:415-421.
 14. 和仁洋治, 藤澤真義, 津嘉山朝達. 胸膜に出現した類上皮血管内皮腫の 1 例. 岡山外科病理. 2003;40:14-15.
 15. Belmont L, Zemoura L, Couderc LJ. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma and bevacizumab. *J Thorac Oncol.* 2008;3:557-558.

A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy

Chihiro Miwa¹; Yasutaka Watanabe¹; Mamoru Shiraishi¹;
Fumiaki Kudo¹; Syunsuke Endo²; Shinichiro Koyama¹

ABSTRACT — *Background.* Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma (PEH), previously termed intravascular bronchioloalveolar tumor, is a rare malignancy now known to originate from hemangioendothelial cells. *Case.* A 29-year-old woman had been under antituberculosis drugs treatment due to prior exposure to tuberculosis 5 months before. Chest X-ray and chest CT showed diffuse bilateral multiple small nodules, and miliary tuberculosis was suspected. She was started on 4 types of antituberculosis drug. However her chest X-ray did not improved. Furthermore, tubercule bacillus was not found in her sputum. Therefore we suspected metastatic cancer and performed a transbronchial lung biopsy (TBLB), which led to a diagnosis of PEH. *Conclusion.* In a young woman whose chest X-ray showed multiple small nodular shadows, TBLB was used to diagnose PEH. TBLB is a useful in conjunction with immunostaining, low invasive examination in the diagnosis of this rare case of PEH.

(JJSRE. 2010;32:72-77)

KEY WORDS — Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, Transbronchial lung biopsy

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Japan.
Received March 13, 2009; accepted September 1, 2009.

無症候性の後天性左上葉気管支閉鎖症の1手術例

中野智之^{1,3}；金井義彦¹；手塚憲志¹；
坪地宏嘉¹；小山信一郎²；遠藤俊輔^{1,3}

自治医科大学附属さいたま医療センター¹呼吸器外科，²呼吸器科；
³自治医科大学外科学講座呼吸器外科部門



The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy

気管支学

第32巻 第4号 2010年7月

無症候性の後天性左上葉気管支閉鎖症の1手術例

中野智之^{1,3}; 金井義彦¹; 手塚憲志¹;
坪地宏嘉¹; 小山信一郎²; 遠藤俊輔^{1,3}

要約——症例. 68歳女性. 検診で左上葉無気肺を指摘され当院紹介. 胸部CTでは左上葉気管支の閉塞と右上葉の肺癌が疑われた. 気管支鏡の所見では左上葉気管支は閉鎖していた. 左気管支閉鎖症に対して胸腔鏡補助下左上葉切除術を施行した後に, 右上葉肺癌に対して胸腔鏡下右肺上葉切除術を施行した. 術後経過は良好で, 3年間結核や肺癌の再発は認めていない. **結論**. 病理検査の結果では結核菌による気管支閉鎖症と診断した. 経年検診で偶然に発見された後天性気管支閉鎖症であった.

(気管支学. 2010;32:314-318)

索引用語——後天性気管支閉鎖症, 先天性気管支閉鎖症, 気管支結核

はじめに

気管支閉鎖症は比較的稀な疾患であるが, 先天性症例の報告は散見される. 今回我々は経年検診によって偶然に発見された無症候性の後天性気管支閉鎖症の1手術例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症例

症例: 68歳, 女性.

主訴: 胸部異常陰影.

既往歴: 26歳時に肺結核の内服治療歴あり, 65・67歳時に薬剤性肝炎.

現病歴: 2002年の検診の胸部X線では異常を指摘されず, その後呼吸器疾患の自覚症状なし. 2005年12月に経年検診の胸部X線で初めて異常影を指摘. 胸部CTで左肺上葉の無気肺を認め, 精査加療目的に2006年1月に当院紹介受診.

喫煙歴: なし.

アレルギー: なし.

現症: 身長149 cm, 体重47.5 kg, 表在リンパ節触知なし, 胸部聴診で異常なし.

血液検査所見: WBC 6900/μl, CRP 0.07 mg/dl. 腫瘍マーカーはCA19-9 77.3 U/ml, SLX 48 ng/mlと上昇を認め, CEA 1.6 ng/ml, SCC < 0.5 ng/ml, ProGRP 11.6 pg/mlは正常範囲であった.

胸部X線所見 (Figure 1A, 1B): 2002年の検診時に

は縦隔・末梢肺野に異常陰影を認めなかったが, 2005年の検診時には左上肺の縦隔側に透過性が低下した領域を認めた.

胸部CT所見 (Figure 2A, 2B, 2C): 水平断肺野条件では左上葉気管支の完全閉塞とその末梢の無気肺を認めた. 右肺上葉には16 mm大のスリガラス病変を認め, 肺癌を疑った. 矢状断縦隔条件では左上葉気管支の閉塞とその末梢側での粘液瘤を伴う拡張した気管支, 無気肺を認めた.

気管支鏡所見 (Figure 3): 左主気管支末梢のsecond carinaは一部癒着化した粘膜を認め, 左上幹は完全閉塞していた. 左下幹の入口部の一部にも癒着化した粘膜は及んでおり, 屈曲していたものの, その末梢気管支には異常を認めなかった. 右肺上葉のスリガラス病変も含めて経気管支生検や経気管支細胞診は施行せず. 喀痰培養, 細胞診ともに陰性であった.

右肺上葉の肺癌を合併した左上葉気管支閉鎖症と診断した. 左肺上葉無気肺により右肺上葉の肺癌手術時に呼吸不全をきたす危険性を考え, 左上葉気管支閉鎖症に対する手術を先行させた.

手術所見: 胸腔鏡補助下左腋窩小開胸にてアプローチすると, 左肺上葉は無気肺であった. 肺門部の癒着はなく, 上大区支, 舌区支は拡張し, 上葉気管支根部はスリング状であった. 気管支閉鎖部の末梢で気管支を切離, 中枢側断端は絹糸で結紮して, 左肺上葉切除術を施行した. 手術時間は120分で, 出血量は100 mlであった.

自治医科大学附属さいたま医療センター¹呼吸器外科, ²呼吸器科; ³自治医科大学外科学講座呼吸器外科部門.

著者連絡先: 中野智之, 自治医科大学外科学講座呼吸器外科部門, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 (e-mail: tcvnknt@jichi.ac.jp).

受付日: 2009年11月10日, 採択日: 2010年2月16日.

© 2010 The Japan Society for Respiratory Endoscopy

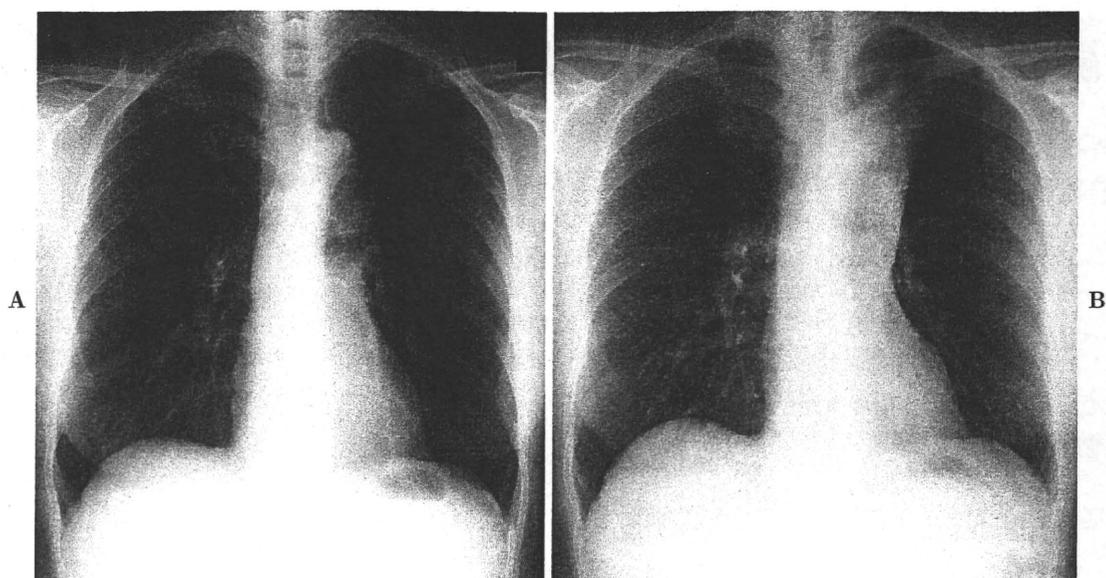


Figure 1. Chest radiography in 2002 (A) shows no abnormal findings; chest radiography in 2005 (B) shows atelectasis in the left upper lobe.

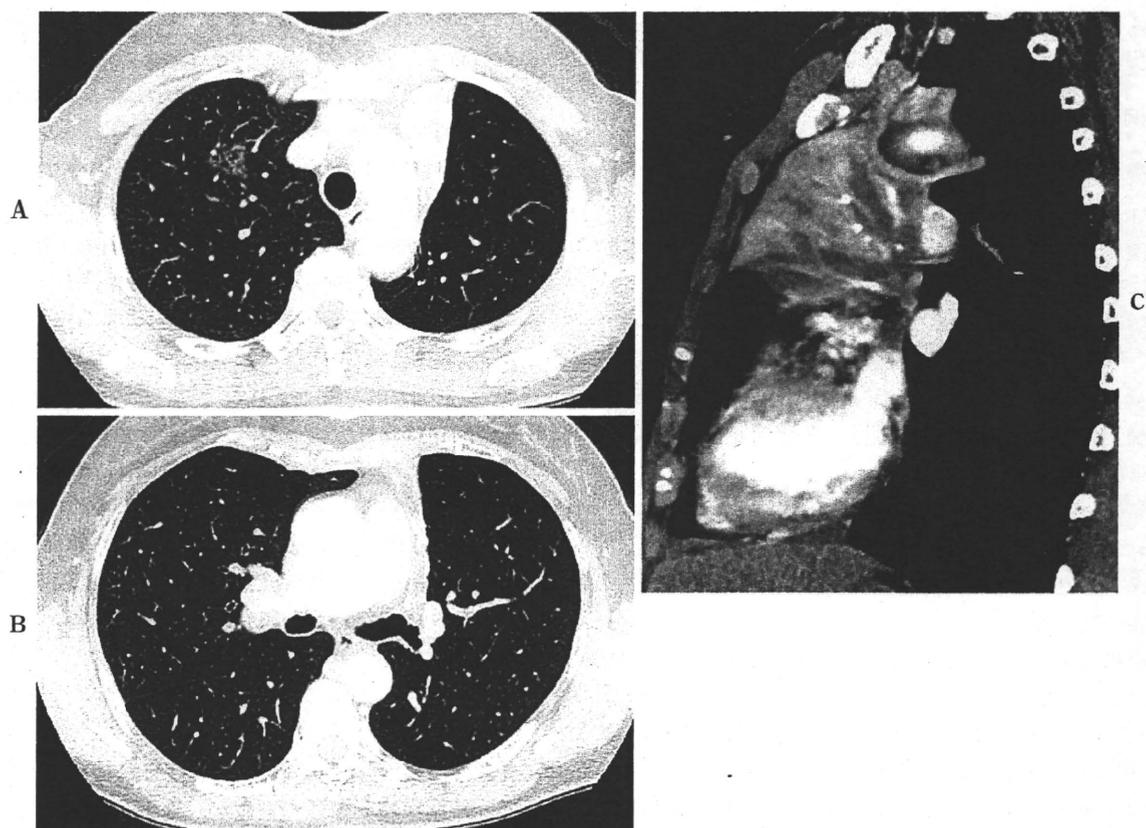


Figure 2. Chest computed tomography reveals obstruction of the left upper bronchus with atelectasis and ground-glass opacity in the right anterior segment, atresia of the left upper bronchus (A, B: horizontal views), and mucoid impaction in the dilated bronchi (C: sagittal view).

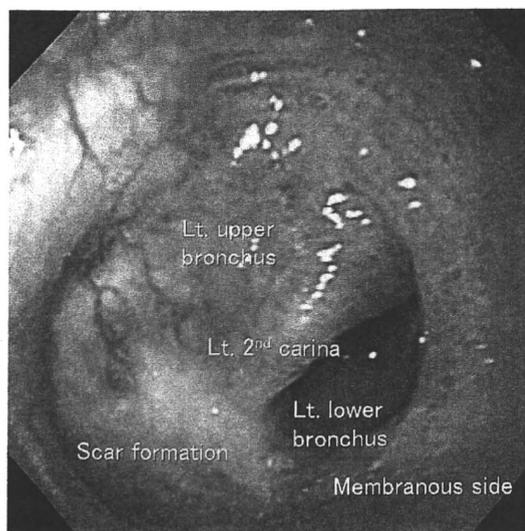


Figure 3. Bronchoscopy shows the atresia of the left upper bronchus and scar formation at the left second carina.

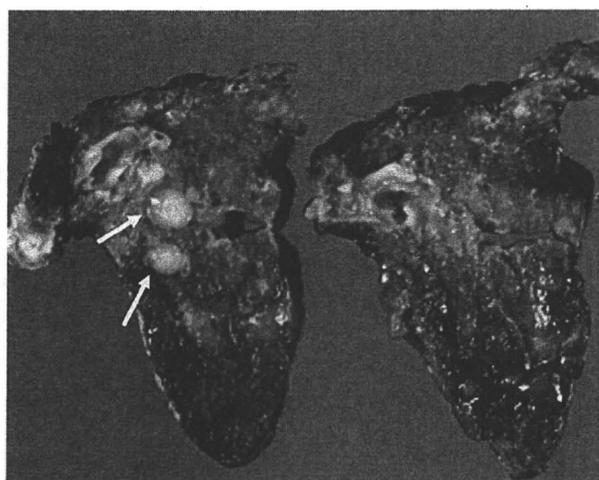


Figure 4. Resected specimens show dilated peripheral bronchi with mucoid impaction (arrows).

切除標本 (Figure 4) : 舌区領域の中枢側気管支の線維性狭窄と末梢気管支の拡張像と粘液瘤と考えられる白色状の結節が散在していた。

病理所見 (Figure 5) : 末梢肺の病変として左上葉内に多核巨細胞, 類上皮細胞, リンパ球浸潤から構成される肉芽腫を認めた。Ziehl-Neelsen's 染色では菌体を認めなかったものの, 結核に伴う後天性気管支閉鎖症と診断した。

術後の呼吸機能検査, 動脈血液ガス分析 (Table 1) では呼吸機能はほぼ同様で, 酸素化の改善を認めた。気管支鏡検査所見, 胸部 CT 所見でも気管支の蛇行は認める

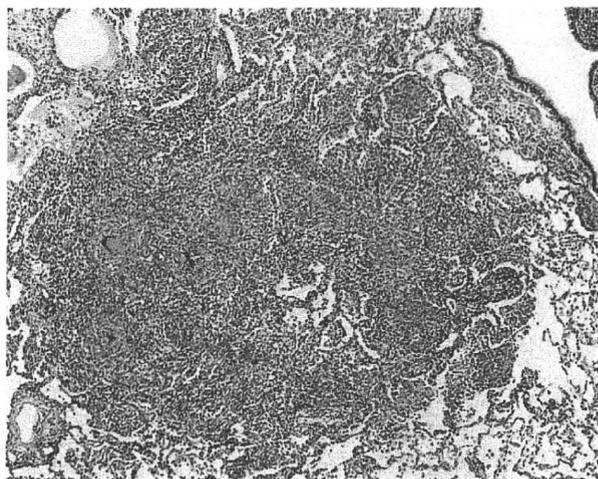


Figure 5. Microscopic findings show granuloma composed of multinucleate giant cells, epithelioid cells and lymphocytic infiltration.

Table 1. Respiratory Function Test Data and Blood Gas Analysis Data Before and After Left Upper Lobectomy

| | Item | Preoperation (atresia) | Postoperation (atresia) |
|----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| Spirometry | %VC | 2.76 l | 2.79 l |
| | | 124.3% | 125.7% |
| | FEV _{1.0%} | 1.98 l | 1.98 l |
| | | 72.1% | 71.7% |
| Blood gas (room air) | pH | 7.380 | 7.410 |
| | PaO ₂ | 80.7 torr | 97.6 torr |
| | PaCO ₂ | 38.5 torr | 39.6 torr |

ものの開存は良好であった。スリガラス病変の消退傾向がないことを確認して, 術後4か月目に, 右肺上葉のスリガラス病変に対して胸腔鏡下肺部分切除術で肺癌との診断を得た上で, 右肺上葉切除術を施行, 原発性肺腺癌 (pT1N0M0, p-stage IA) と診断した。術後経過良好で, 初回術後3年が経過した現在, 肺癌, 肺結核の再発を認めていない。

考察

気管支閉鎖症は Ramsay¹ が 1953 年に初めて報告して以来, 稀な疾患とされていたが, 近年, 検診の普及や画像診断技術の発達とともに成人例の報告が増加している。神崎ら² の報告によると, 1973 年から 1999 年までの本邦報告例は 93 例, 性別では男性 57 例, 女性 34 例, 不明 2 例, 30 歳未満の症例が 60 例, 発見動機は胸部異常陰影が 48 例, 有症状例は 51 例であった。症状は発熱 17

例, 呼吸困難 10 例, 咳嗽 5 例, 血痰 3 例, 胸痛 2 例などが認められた。先天性または後天性についての内訳は不明だが, 報告症例の年齢からすると先天性のものが多いと考えられる。

先天性気管支閉鎖症の原因としては, 胎生期 15 週以降に気管支動脈の血流障害, 途絶により支配領域の気管支が虚血状態に陥ることで, 中枢気管支との交通が途絶することに起因すると考えられている³⁴。一方, 本例のような後天性気管支閉鎖症の原因としては気管支結核などの感染性肉芽腫性病変, サルコイドーシスや気管支損傷, 気管支形成術後などの後遺症によるものが挙げられる。本例では組織標本で結核菌は認めなかったものの, 舌区支に癒痕性狭窄を認め, 末梢肺に多核巨細胞, 類上皮細胞, リンパ球浸潤から構成される肉芽腫を認め, 肺結核の既往歴からも結核による後天性の気管支閉鎖症と考えた。

気管支閉鎖症の画像所見としては中枢気道の閉塞が主たる所見であるが, その末梢肺の所見は側副換気の状態による⁵。側副換気がなければ末梢気管支には分泌物が貯留し, 気管支は拡張, 粘液瘤を形成する。側副換気があれば check valve 機構により気腫性変化を示す³⁴。

手術適応については呼吸器感染症状を繰り返す症例は感染症状の安定した時期に待機手術すべきである⁶。無症状例では経過観察でも良いとの報告もある⁷。本例では対側の原発性肺癌に対する手術を考慮して, 無気肺領域の血流シャントの改善及び気管支閉鎖症による呼吸器感染症の予防の観点から手術適応と診断し, 気管支閉鎖症の手術を先行させた。

術式に関しては, 神崎ら²の報告では手術症例は 66 例 (71.0%) で, 術式は肺葉切除 39 例, 区域切除 11 例,

部分切除 3 例, 左肺全摘除 1 例, 不明 12 例であった。本例では左上葉気管支閉鎖部に病巣がなく, 閉鎖部の末梢側で容易に気管支を切除し上葉切除することができた。閉鎖部を含めて切除するには気管支形成を伴う上葉切除と拡大手術が必要であり, 対側肺癌手術の可能性を考慮しての縮小手術としたが, 中枢部に病巣が残存している危険性もあり, 今後厳重な観察が必要である。

結 語

今回我々は, 無症候性の後天性気管支閉鎖症の 1 手術例を経験した。経年的な検査で診断された後天性気管支閉鎖症の報告は少なく, 稀有な症例であると考えた。

REFERENCES

1. Ramsay BH. Mucocoele of the lung due to congenital obstruction of a segmental bronchus; a case report; relationship to congenital cystic disease of the lung and to congenital bronchiectasis. *Dis Chest*. 1953;24:96-103.
2. 神崎正人, 大塚十九郎, 山本 弘. 多発閉鎖気管支を認めた気管支閉鎖症の 1 切除例. *気管支学*. 2000;22:534-537.
3. Schuster SR, Harris GB, Williams A, et al. Bronchial atresia: a recognizable entity in the pediatric age group. *J Pediatr Surg*. 1978;13:682-689.
4. Meng RL, Jensik RJ, Faber LP, et al. Bronchial atresia. *Ann Thorac Surg*. 1978;25:184-192.
5. Matsushima H, Takayanagi N, Satoh M, et al. Congenital bronchial atresia: radiologic findings in nine patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:860-864.
6. 向井 基, 高松英夫, 野口啓幸, ほか. 呼吸器感染を繰り返した気管支閉鎖症の 1 例. *日小外会誌*. 1995;31:1039-1042.
7. 山田 玄, 大道光秀, 田垣 茂, ほか. 約 9 年の経過で進行を認めない先天性気管支閉鎖症の 1 症例. *気管支学*. 1995;17:340-344.

多発原発性肺癌手術例の検討

足立広幸

前原孝光

安藤耕平

益田宗孝*

はじめに

近年、肺癌治療成績の向上とともに長期生存患者が増加し、また画像診断技術の発展から肺癌の診断精度が向上するにつれて、同時性・異時性多発肺癌に対する治療の機会が増加してきた。しかしその手術術式や適応に一定の基準はなく、各施設・各症例ごとにその治療方針を決定せざるをえないのが現状である。今回、当院で手術を施行した多発肺癌例に対する手術適応・術式・成績について検討した。

I. 対象および方法

1996年1月～2007年12月の12年間に当院で原発性肺癌に対し手術を施行した454例中、多発原発性肺癌（以下、多発肺癌）と診断し全病変に手術を施行した14例（3.1%）を対象とした。同時性・異時性とも、術前検査で現存する病変が多発肺癌臨床病期IAまたはIB期であると判断されたものを手術適応とした。多発肺癌の診断はMartiniらの定義を基準とし¹⁾、さらに細胞異型度・組織異型度などの病理所見を加味して行った。生存率はKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank検定を用いて有意差検定を行った。

II. 結果

対象は男性7例、女性7例の計14例、最終手術時平均年齢64.5歳であり、同時性8例、異時性6例であった。同時性・異時性合わせて25回の手術を行ったが、術後死亡例はなく術後合併症は1例（4.0%）に1週間以上続く長期肺瘻を認めたのみであった。

1. 同時性多発肺癌の治療と結果（表1）

同時性多発肺癌8例中、片側肺にのみ病変が存在するものは3例、両側肺に病変が存在するものは5例であった。

片側性の症例に対しては全例、一期的手術を施行した。その術式は区域切除+区域切除1例、肺葉切除+部分切除2例と少なくとも1病変に対しては縮小手術を選択し、肺全摘術を施行したものはなかった。術後合併症は区域切除の1例に長期肺瘻を認めたが、術後9日目に自然閉鎖した。組織型は全例とも腺癌-腺癌の組み合わせで、病理病期は全病変ともIA期であった。3例とも無再発生存中である。

両側性の症例に対しては全例、二期的手術を施行した。手術間隔は平均3.6ヵ月であった。ただしこの中には、初回手術時には1病変のみ手術の方針で反対側は経過観察としたが、経過中に増大してきたため残存病変に対しても手術を施行した

キーワード：多発肺癌，縮小手術

*H. Adachi, T. Maehara (部長), K. Ando : 横浜労災病院呼吸器外科 (〒222-0036 横浜市港北区小机町 3211) ; M. Masuda (教授) : 横浜市立大学外科治療学.

表 1. 同時性多発肺癌の治療と結果 (n=8)

| a. 片側病変 (n=3:すべて一次的手術を施行) | |
|---------------------------|----------------|
| 手術術式(例) | |
| 区域切除+区域切除 | 1 |
| 肺葉切除+部分切除 | 2 |
| 術後合併症(例) | |
| 長期肺癆 | 1 |
| なし | 2 |
| 病理病期(例) | |
| IA期 | 3 |
| 組織型(例) | |
| 腺癌のみ | 3 |
| 予後(例) | |
| 無再発生存 | 3 |
| b. 両側病変 (n=5:すべて二次的手術を施行) | |
| 手術術式(初回-2回目)[例] | |
| 右肺葉切除-左部分切除 | 2 |
| 左肺葉切除-右区域切除 | 1 |
| 左区域切除-右部分切除 | 1 |
| 右部分切除-左区域切除 | 1 |
| 手術間隔(月) | 3.60±3.29(1~9) |
| 術後合併症(例) | 0 |
| 病理病期(初回-2回目)[例] | |
| IA-IA | 4 |
| IIA-IB | 1 |
| 組織型(初回-2回目)[例] | |
| 腺癌-腺癌 | 3 |
| 腺癌-LCNEC | 1 |
| 腺扁平上皮癌-腺癌 | 1 |
| 予後(例) | |
| 無再発生存 | 2 |
| 癌死 | 2 |
| 不明 | 1 |

3例が含まれており、当初から全病変に対する手術を検討した2例は約1ヵ月の手術間隔で手術を施行した。術式は、当初1病変のみ手術を考慮した3例は、全例とも初回手術は肺葉切除術を施行し、2回目は部分切除2例、区域切除1例と初回は標準手術、2回目は縮小手術を施行した。それに対し当初から全病変に対する手術を検討した2例は、1例で区域切除-部分切除の順で、もう1例は部分切除-区域切除の順で両方とも縮小手術を施行した。術後合併症の発生はなく、組織型は腺癌-腺癌の組み合わせ3例、腺癌-大細胞神経内分泌癌(LCNEC)1例、腺扁平上皮癌-腺癌1例であった。病理病期は両病変ともIA期が4例、初回病変IIA期・2回目病変IB期が1例

表 2. 異時性多発肺癌の治療と結果 (n=6)

| | |
|-----------------|------------------|
| 第二病変の発症側(例) | |
| 同側 | 3 |
| 反対側 | 3 |
| 手術間隔(月) | 41.3±25.6(16~77) |
| 手術術式(初回-2回目)[例] | |
| 肺葉切除-部分切除 | 3 |
| 2葉切除-部分切除 | 1 |
| 肺葉切除-区域切除 | 2 |
| 術後合併症(例) | 0 |
| 病理病期(初回-2回目)[例] | |
| IA-IA | 4 |
| IB-IA | 1 |
| IB-III B | 1 |
| 組織型(初回-2回目)[例] | |
| 腺癌-腺癌 | 4 |
| 扁平上皮癌-腺癌 | 1 |
| 扁平上皮癌-LCNEC | 1 |
| 予後(例) | |
| 無再発生存 | 4 |
| 癌死 | 2 |

であった。5例中2例は無再発生存中であるが、2例は癌死、1例は経過観察脱落となった。

2. 異時性多発肺癌の治療と結果 (表2)

異時性多発肺癌6例中、初回手術側と同側に第二癌が発生したのは3例、反対側に第二癌が発生したのは3例であった。初回手術から2回目手術までの間隔は平均41.3ヵ月であった。全例とも初回手術は肺葉切除以上の標準術式を、2回目手術は部分切除4例、区域切除2例と縮小手術を施行した。術後合併症の発生はなかった。初回病理病期はIA期が4例、IB期が2例と全例I期であり、第二癌の病理病期はIA期が5例、III B期(pT4)が1例であった。組織型は初回・2回目とも腺癌4例、初回扁平上皮癌・2回目腺癌1例、初回扁平上皮癌・2回目LCNEC1例であった。4例が無再発生存中であるが、2例が癌死した。

3. 予後

同時性・異時性を含めた多発肺癌全体の最終手術からの5年生存率は59.0%であった(図1)。同時性多発肺癌の生存率は現時点では5年生存率に達していないものの、4年生存率では62.5%であった(図2)。異時性多発肺癌の最終手術からの5年生存率は55.6%であり、両群で有意な生存率の差はみられなかった(p=0.752)。術後

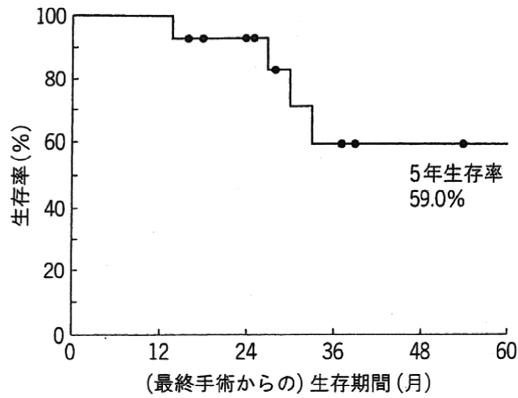


図 1. 多発肺癌全体の全生存曲線

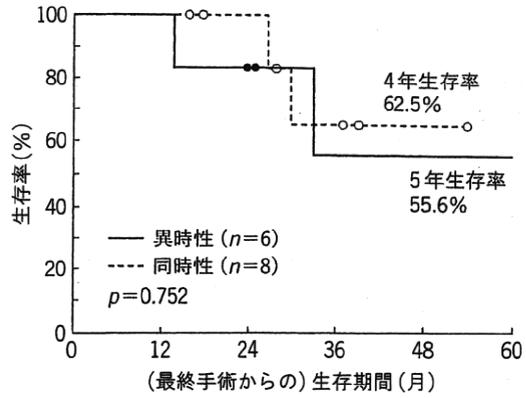


図 2. 同時性および異時性肺癌の全生存曲線

病期と予後に関しては、有意な相関は認められなかった。

病変の組織型と予後に関しては、全病変が腺癌の群 ($n=10$) と、少なくとも 1 病変に非腺癌病変を有する群 ($n=4$) とに分けて各群の生存率を検討すると、腺癌のみの群の 5 年生存率は 68.6%、非腺癌を有する群は 5 年生存率に達していないものの 3 年生存率 37.5% であり、統計学的な有意差はなかったが ($p=0.330$)、腺癌のみの群が予後がよい傾向にあった (図 3)。

Ⅲ. 考 察

近年の画像診断機器の進歩により多発肺病変の発見頻度は増加し、また肺癌の治療成績向上により長期生存者が増加するにつれて、経過観察中の新たな肺病変出現に遭遇する頻度も上昇してきた。これらの多発肺病変においては同時性のもものでは多発肺癌と肺内転移、異時性のもものでは肺内再発との鑑別が必要となり、それによって治療方針も左右されることとなるが、術前にその鑑別を行うのは非常に困難である。

今回のわれわれの検討では、同時性多発肺癌手術例では 4 年生存率 62.5%、また異時性多発肺癌の最終手術からの 5 年生存率は 55.6% と比較的良好的な結果が得られた。同時性多発肺癌の手術例に関して Okada らは 5 年生存率 70.3%²⁾、村岡らは 63.9%³⁾ と報告しており、また異時性多発肺癌においても村岡らは再手術後 5 年生存率 74.9%³⁾、児玉らは 3 年生存率 100%、5 年生存率 72%⁴⁾ と同様に良好的な結果を報告している。これ

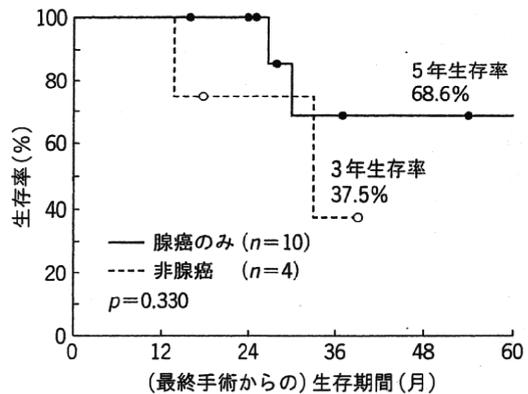


図 3. 腺癌および非腺癌の全生存曲線

らの結果は同一肺葉内転移 (T4) 手術例の 5 年生存率 34~36%⁵⁾ や、再発肺癌に対する手術例の再手術後 5 年生存率 15.5%⁶⁾、臨床病期 IV 期非手術例の 1%⁷⁾ と比べても非常に良好な結果であり、術前に多発肺癌が疑われる症例では、耐術可能であれば手術による完全切除を試みるべきと思われる。

多発肺癌の手術においては複数の病変を完全に切除する必要がある反面、肺切除量に限界があることが問題となってくる。肺切除量の限界について、児玉ら⁸⁾は術後予測 1 秒量 0.8 l が切除の条件とし、特に両側性の病変では両側 1 葉切除、右中下葉+左 2 区域、左全摘+右 1 区域の切除が限界と述べている。自験例では、同時性例の大多数および異時性例のすべてで初回手術は肺葉切除以上の標準手術を、2 回目の手術は部分切除をメ

していると考えられる。本論文の腺癌例の中でLBACがどのくらい占めているかについて言及されていないのが残念である。

術式については、異時性肺癌例に対して初回は肺葉切除以上の標準手術を行っており、2回目の手術では術後の肺機能や病巣の大きさに応じてやむをえず部分切除術や区域切除術を行っている。一方、同時性例では、どちらか一方あるいは両方も縮小手術を行っている。このように消極的な意味で縮小手術を選択しているものの、治療成績は5年生存率60%弱で、特にどちらも腺癌であった症例では約69%と良好であった。病巣の大きさの詳細は不明であるが、14例中12例がIA期であったことから、この治療成績は小型肺癌に対する縮小手術の可能性を間接的に示唆するものと考えられる。これからは小型肺癌例に対して一次肺癌の段階で、二次癌、三次癌を考慮した縮小手術を行わなくてはならないのであろう。LBAC例では切除縁が十分にとれる場合には部分切除術でもよいと報告されているが³⁾、肺門のリンパ節の転移の診断ができないことと、非解剖学的な切除断端部に不良肺を生じてしまう危険性を考えると、できればリンパ節サンプリングを伴った区域切除術を行いたいものである。足立氏らも述べているように、小型肺癌に対する区域切除術の是非は現在行われている臨床試験の結果がまたれるところであるが、少なくともLBAC例に限定すれば区域切除術は妥当となるであろう。

同時性多発肺癌例の場合、病巣が一側であれば通常一次的に手術を行うことに異論はない。両側性では施設により方針が異なるものと思われるが、当施設では上葉や中葉舌区に限局した症例では胸骨正中切開で一次的に行うことが多く、どちらかの病巣が下葉にあるときには二期的に胸腔鏡手術で行うようにしている。二期的に行う場合、病巣が大きく切除肺が大きいほうを優先する考え

と、2回目の手術時の分離肺換気を考慮して、病巣が小さく肺を大きく温存できるほうを先行させる考えとがある。肺機能が正常であれば肺葉切除術を先行しても分離肺換気手術は可能であり、当施設では病巣が進行しているほうを優先して手術している。肺気腫などの低肺機能例では肺血流シンチグラムの結果に基づいて、術後の残存肺機能の高いほうを先行している。

足立氏らは、同時性肺癌に対する二期的手術5例の手術間隔が3.6ヵ月で、異時性肺癌6例の手術間隔は4.1ヵ月と報告している。多発肺癌例は腫瘍の増大速度をレトロスペクティブに検討できるよい症例であるから、画像所見や病理所見と腫瘍増大速度との関係について今後検討すべきである⁴⁾。その結果によっては、早急に手術を行わなければならない症例と急いで手術を行わなくてもよい症例があるのではないかと思う。

文 献

- 1) Nakata M, Sawada S, Yamashita M et al : Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 78 : 1194-1199, 2004
- 2) Sartori G, Cavazza A, Bertolini F et al : A subset of lung adenocarcinomas and atypical adenomatous hyperplasia-associated foci are genotypically related : an EGFR, HER2, and K-ras mutational analysis. *Am J Clin Pathol* 129 : 202-210, 2008
- 3) Ohtsuka T, Watanabe K, Kaji M et al : A clinicopathological study of resected pulmonary nodules with focal pure ground-glass opacity. *Eur J Cardiothorac Surg* 30 : 160-163, 2006
- 4) Sone S, Matsumoto T, Honda T et al : HRCT features of small peripheral lung carcinomas detected in a low-dose CT screening program. *Acad Radiol* 17 : 75-83, 2010

討論 2.

岸本 見 司*

同時性または異時性に肺野に多発する肺癌病変を転移とみなすか原発とみなすかは、治療戦略を

決定するうえできわめて重要な問題である。多発原発性肺癌(multiple primary lung cancer : MP-

*K. Kishimoto (准教授) : 島根大学循環器・呼吸器外科。

LC) の診断には Martini らの定義¹⁾が用いられていることが多い。これは Martini と Melamed が 1975 年に提唱した臨床病理学的な診断基準であるが、この当時の非小細胞性肺癌 (NSCLC) の主流を占めていた扁平上皮癌を主として対象にしたと思われ、腺癌がそれにとってかわった現在とはいささか背景が異なっている²⁾。肺腺癌は扁平上皮癌とは異なり、形態学的にきわめて heterogeneous な病変であり、その 80~90% が acinar, papillary, bronchioloalveolar そして solid pattern の各サブタイプがさまざまな割合で混合したものである³⁾。Martini らの定義には組織学的な診断基準が含まれているものの、あくまでも扁平上皮癌が主流のころの基準であり、腺癌が主流の現在においてはこれに改良を加える必要があろう。事実 Girard らが分子生物学的な手法により多発肺癌を解析したところ、その 32% に Martini らの定義による診断との不一致を認めている³⁾。この点において、足立氏らは Martini らの定義をあくまで基準として用い、これに細胞異型度・組織異型度などの組織学的所見を加味している点は優れている。ただ、異型度の判定には多分に主観的な要素が含まれると思われるが、これを客観的に評価する方法があれば知りたい。Girard らは腺癌のサブタイプ解析などを含む組織学的な評価手順を示しており、その診断結果は分子生物学的手法を用いた診断結果と非常によく一致している³⁾。今後の MPLC の診断基準としては、このように Martini らの定義に改変を加えたものを採用することが望ましい。

このように、多発肺癌を原発と転移に振り分ける必要があるのはその予後が異なるからであるが、かといって同一の病期で比較した場合 MPLC の予後は単発癌のそれに匹敵するほどではない。これは多発癌の発癌機序などを無視し、各々が独立した事象であると仮定して単純な確率の計算をした場合でも自明なことである。van Rens らの比較的大規模な調査による報告では、単発癌の 5 年生存率 41% に対して同時性 MPLC では 19% であった⁴⁾。一方ほかの報告によると、異時性の MPLC では切除例の 5 年生存率は約 37% であった^{2,5,6)}。足立氏らの報告では、同時性多発肺癌の 4 年生存率は 62.5%、異時性多発肺癌の 5 年生存率は 55.6% と上述の成績と比較す

るときわめて良好である。腺癌のうち、細気管支肺胞上皮型腺癌 (BAC) は多発する傾向が強いいため、最近の MPLC に関する報告ではこれは除外されていることが多い。本論文では腺癌のサブタイプについては詳細が明らかにされていないが、BAC のうち特に野口分類 type A または B に該当するものが含まれているのであれば、それが全体の生存率を引き上げている可能性がある。これは足立氏らの MPLC 全体の解析において、腺癌のみの群の 5 年生存率が 68.6% であるのに対し、腺癌を除いた群では 3 年生存率 37.5% であったことから推測されるがいかかであろうか。

さて、単発癌に匹敵するほどの予後は期待できないものの、MPLC に対する治療戦略として外科的切除がまず検討されるのは異論のないところであろう。BAC を除く MPLC においては、腫瘍学的には肺葉切除が検討されるべきであることは過去の報告からも明らかである²⁾。しかしながら実際には、生理学的に肺切除量が制限される場面に多く遭遇する。足立氏らの肺切除量に関する明確な基準は示されていないが、児玉らの術後予測 1 秒量 $\geq 0.8 l$ といった絶対値を基準とする方法では、実際には耐術能を有する体格の小さい症例や高齢者、女性などにおいてバイアスがかかってしまう。この点では米国胸部疾患医専門協会 (ACCP) がガイドラインで推奨している術後予測 1 秒量が予測値の 40% 以上かつ同拡散能 (DLco) が予測値の 40% 以上を基準とする方法⁷⁾が優れているのではないだろうか。

MPLC はその発生機序や、診断手順および治療戦略の立案・実行にいたるまで基礎的にも臨床的にもきわめて興味深い対象である。今後は分子生物学的手法などを用いたさらなる解析をすすめ、治療へのフィードバックを期待したい。

文 献

- 1) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70: 606-612, 1975
- 2) Adebonojo SA, Moritz DM, Danby CA: The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest* 112: 693-701, 1997
- 3) Girard N, Deshpande C, Lau C et al: Compre-