

CASE REPORT

肺血管筋脂肪腫と肺リンパ脈管筋腫症を合併した肺腺癌の1切除例

金子勇貴¹・松本 勲¹・高田宗尚¹・田村昌也¹・齋藤大輔¹・竹村博文¹

A Case of Lung Cancer Accompanied by Pulmonary Angiomyolipoma and Lymphangiomyomatosis

Yuki Kaneko¹; Isao Matsumoto¹; Munehisa Takata¹; Masaya Tamura¹; Daisuke Saito¹; Hirofumi Takemura¹¹Department of Thoracic, Cardiovascular and General Surgery, Kanazawa University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** In cases of lung cancer accompanied by multiple pulmonary nodules, it is important to determine whether or not the nodules are intrapulmonary metastasis from the primary tumor. Pulmonary angiomyolipoma (AML) is a rare disease that is occasionally accompanied by lymphangiomyomatosis (LAM), which sometimes exhibits pulmonary nodules. **Case.** The patient was a 65-year-old woman who had undergone right nephrectomy due to a renal AML rupture at the age of 33. A pulmonary nodule was observed in the mid-lung field on a chest X-ray at the age of 65. Chest computed tomography (CT) revealed an irregularly-shaped nodule with a maximum diameter of 1.9 cm in the lingula of the left lung as well as bilateral multiple small nodules with a homogeneous fat density and cysts. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) demonstrated FDG accumulation in the nodule in the lingula but not in the other nodules. The CT attenuation values of the multiple small nodules were consistent with the value of fat. These results, as well as patient's history of renal AML, suggested primary lung cancer accompanied by pulmonary AML. Surgery was performed. After partial resection, the multiple small nodules were diagnosed, based on the intraoperative examination of frozen sections, as lipomas and the single nodule in the lingula was diagnosed as an adenocarcinoma. A left upper lobectomy with lymph node dissection (ND2a-1) was performed. A pathological examination revealed stage IA pulmonary adenocarcinoma (T1aN0M0). In addition, an immunohistochemical analysis revealed estrogen receptor (ER), α -smooth muscle actin and Melan-A positivity. The multiple small nodules were therefore diagnosed as AML, while the cystic lesions were diagnosed as LAM. **Conclusion.** We report a very rare case of lung cancer coexisting with pulmonary AML and LAM. A precise diagnosis is important in cases where lung cancer is accompanied by multiple pulmonary nodules, in order to distinguish the primary lung tumor from pulmonary metastasis. In our case, the CT attenuation values and FDG-PET were useful for the differential diagnosis.

(JLCC. 2016;56:210-214)

KEY WORDS — Lung cancer, Angiomyolipoma, Lymphangiomyomatosis, CT attenuation value, FDG-PET

Corresponding author: Isao Matsumoto.

Received January 10, 2016; accepted March 21, 2016.

要旨 — **背景.** 肺癌に多発肺結節を伴う場合、肺転移かどうかの診断が重要である。また肺血管筋脂肪腫(AML)はリンパ脈管筋腫症(LAM)を合併する稀な疾患であり、ときに多発肺結節を呈する。**症例.** 65歳、女性。33歳時に腎AML破裂のため右腎摘出術歴あり。65歳時に検診の胸部X線写真で左中肺野に結節影を指摘された。胸部

CTでは左肺舌区に1.9 cm大の辺縁不整な結節影と、多発する脂肪濃度の肺結節、肺嚢胞を認め、FDG-PETでは舌区の結節にのみFDG集積があった。多発肺結節に関しては既往歴、CT値、FDG集積のないことから肺AMLを疑い、原発性肺癌と肺AMLの合併として手術を施行。肺部分切除後、術中迅速診断にて多発肺結節は脂肪腫、

¹金沢大学先進総合外科。
論文責任者：松本 勲。

受付日：2016年1月10日、採択日：2016年3月21日。

舌区の結節は腺癌と診断され、左肺上葉切除術および2a-1群リンパ節郭清を行った。最終病理診断はpT1aN0M0, IA期肺腺癌であり、他病変はエストロゲン受容体, α 平滑筋アクチン, Melan-Aが陽性で、多発肺結節はAML, 嚢胞性病変はLAMと診断された。結論。肺

癌に肺AML, 肺LAMを合併した極めて稀な症例を経験した。肺転移との鑑別にCT値, FDG-PET検査が有用であった。

索引用語——肺癌, 血管筋脂肪腫, リンパ脈管筋腫症, CT値, FDG-PET

はじめに

血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma, 以下AML)は血管, 平滑筋, 脂肪組織から構成される非上皮性の良性腫瘍であり, 腎発生が多く, 肺発生は稀である.¹ 肺AMLは肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary lymphangioliomyomatosis, 以下LAM)を合併することが知られている.² また, 肺AMLは多発結節影を呈することがあり, 悪性疾患の肺転移と鑑別が必要である。今回原発性肺癌に肺AML,

肺LAMを合併した極めて稀な1例を経験したので, 報告する。

症例

症例：65歳, 女性。

主訴：症状なし。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：33歳時に腎AML破裂のため右腎摘出術を

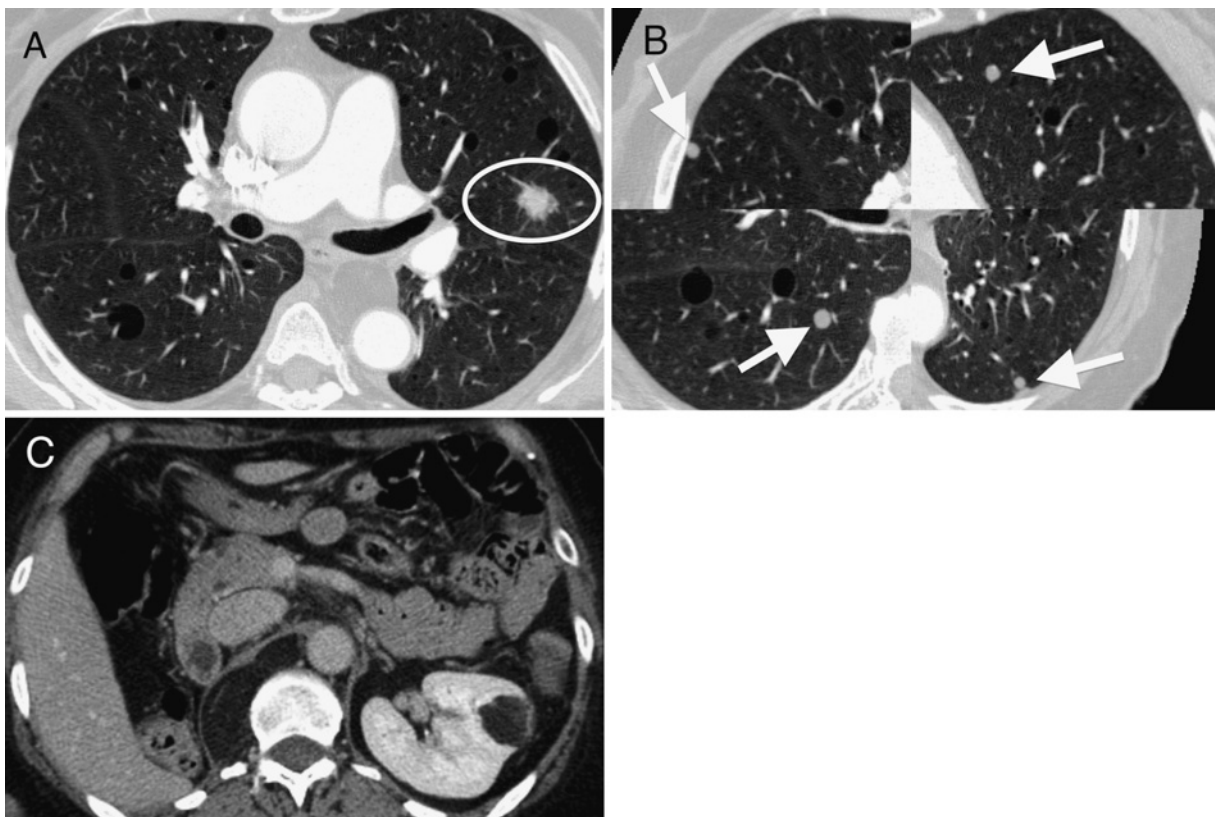


Figure 1. A and B: Chest computed tomography (CT) images. A pure solid nodule (longest diameter, 1.9 cm) was observed in the lingula (S⁴ segment) of the left lung. The well-circumscribed and irregularly-shaped nodule with spiculation exhibited pleural indentation. In addition, multiple small nodules (longest diameter, 0.2 to 0.5 cm) were observed, mainly in the peripheral regions of bilateral lungs. Bilateral regularly-shaped cysts (longest diameter, 0.4 to 1.5 cm), were also observed. These multiple small nodules were well-circumscribed, had a regular round shaped, and their density was homogeneous (CT attenuation value, -116 HU). C: Abdominal CT image. A nodule with a density that was consistent with fat (CT attenuation value, -57 HU; longest diameter, 2.6 cm) was observed in the left kidney.

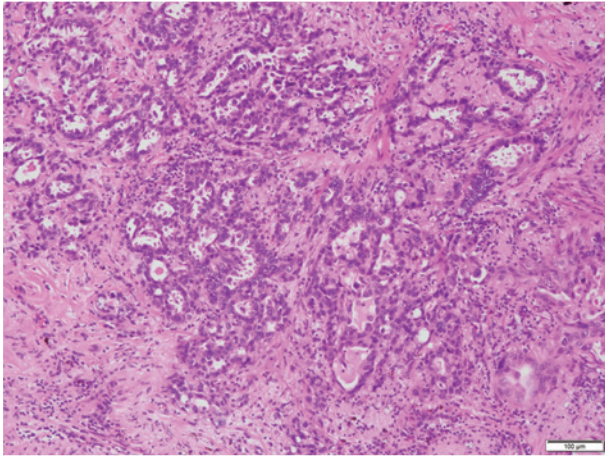


Figure 2. Hematoxylin and eosin (HE) staining of the nodule in the lingula (S⁴ segment) of the left lung. The nodule was microscopically diagnosed as a well- to poorly-differentiated pulmonary adenocarcinoma, which was characterized by nuclear swelling, deformation and irregularity, and fused-ductal and papillary proliferation.

施行された。65歳時に検診の胸部X線検査で左中肺野に長径1.7 cmの境界不明瞭、辺縁不整な淡い結節影を指摘され、精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：異常所見なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーはCEA 1.2 ng/ml, SCC 1.0 ng/ml, CYFRA 2.4 ng/ml, ProGRP 65.8 pg/mlと基準値範囲内であった。呼吸機能検査ではVC 2.72 l (114.8%), FEV_{1.0} 2.12 l, FEV_{1.0%} 77.9%, DL_{co} 15.68 ml/min/mmHg (DL_{co%} 75.0%)と正常であった。

胸部単純X線所見：左中肺野に、長径1.7 cmの境界不明瞭で辺縁不整な淡い結節影を認めた。

胸部CT所見：左肺上葉舌区に長径1.9 cmの境界不明瞭、辺縁不整で棘状構造を有する充実性結節影があり、胸膜陥入像を認めた (Figure 1A)。また、両側肺末梢優位に長径0.2~0.5 cm大の境界不明瞭、辺縁整な正円形で、内部濃度が均一な小結節 (平均CT値：-116 HU)を18個認めた。また、長径0.4~1.5 cm大の正円形の嚢胞を両肺に多数認めた (Figure 1B)。

腹部CT所見：肝S⁶に脂肪濃度 (平均CT値：-40 HU)の長径0.5 cm大の辺縁整、正円形の小結節を認めた。左腎には脂肪濃度 (平均CT値：-57 HU)の長径2.6 cm大の結節をはじめ、他にも長径0.2~0.5 cm大の辺縁整、正円形の小結節 (平均CT値：-47 HU)を4個認めた (Figure 1C)。

FDG-PET：左肺舌区の結節にSUVmax Early 3.1 Delay 3.3のFDG集積を認めたが、他の多発肺結節や肝腎の病変にはFDG集積の亢進はなかった。

FDG-PET検査で舌区の結節以外の肺結節にFDG集積がなく、平均CT値が-116 HUと一様に脂肪濃度であったこと、腎AMLの既往があり、肝腎の病変にも脂肪濃度を呈するAMLを疑う病変があったことから、原発性肺癌に多発肺AMLを合併した可能性を考慮し、診断および治療目的に手術を施行した。

手術所見：術前にCTガイド下に、左肺上葉の最も大きいAMLを疑う結節にフックワイヤーを用いたマーキングを施行した。手術は4ポートの完全鏡視下に施行した。左肺上葉には臓側胸膜直下に長径0.2~0.6 cmの黄色結節が多発しており、マーカー針を含み部分切除したところ、術中迅速病理診断にて脂肪腫と診断された。次いで、左肺舌区部分切除術を行い、術中迅速病理診断にて原発性肺腺癌と診断され、左肺上葉切除術、2a-1群リンパ節郭清を行った。

病理学的所見：舌区の病変は長径1.3 cm、弾性硬、断面は灰白色調であり、組織学的には核の腫大や核変形不整を示す異型肺胞上皮が管状、癒合腺管状、乳頭状に増生しており (Figure 2)、高~低分化型肺腺癌、ly1, v1, p10, pm0, pT1aN0M0, IA期と診断した。一方、多発肺小結節は最大のもので長径0.6 cm、弾性軟、黄色調であり、いずれも成熟した脂肪組織からなる結節であった。免疫染色ではα平滑筋アクチン (Figure 3A)、Melan-A (Figure 3B)が陽性であり、肺AMLと診断した。背景肺には最大径1 cmの壁の薄い肺嚢胞が多発しており、嚢胞壁には平滑筋様細胞の塊を伴う嚢胞状隔壁を認めた (Figure 4A)。エストロゲン受容体陽性細胞 (Figure 4B)を認め、α平滑筋アクチン (Figure 4C)、Melan-A (Figure 4D)が陽性であったためLAMと診断した。以上より肺AML、肺LAMを合併した原発性肺癌と診断した。

術後経過：経過良好で術後9日目に退院した。術後2年11ヶ月経過しており、肺癌の再発を認めず経過観察中である。また肺肝腎AML、LAMの増悪も認めていない。

考察

今回我々は、多発肺AMLとLAMを合併した原発性肺腺癌の1切除例を経験した。原発性肺癌に肺AMLとLAMを合併した症例報告は、PubMedと医学中央雑誌で検索した限りでは1例もなく、非常に稀である。

肺癌に多発肺結節を合併した場合には、治療上、肺癌の多発肺転移との鑑別が重要であり、その他に感染性肺結節、サルコイドーシス、リンパ腫などが鑑別診断として挙げられる。本症例では多発肺結節が境界不明瞭な円形であり、CT値が一様に脂肪濃度であること、腎AMLの既往、PETでFDG集積のないことから、肺転移の可能性は低いと判断した。ただし、FDG集積に関しては、肺

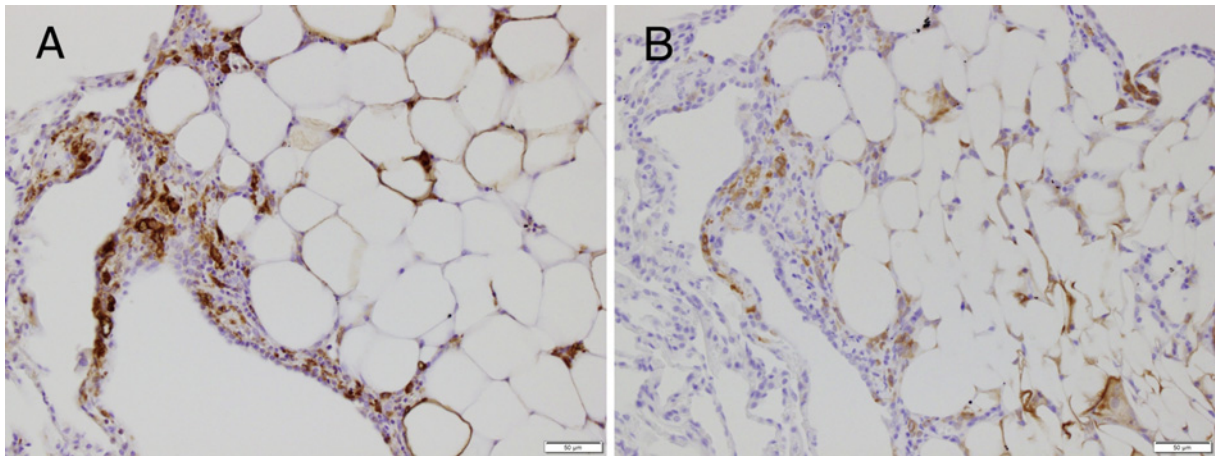


Figure 3. The immunostaining of the multiple small nodules that were observed in the bilateral lungs. The nodules were positive for α -smooth muscle actin (A) and Melan-A (B), and were diagnosed as angiomyolipoma.

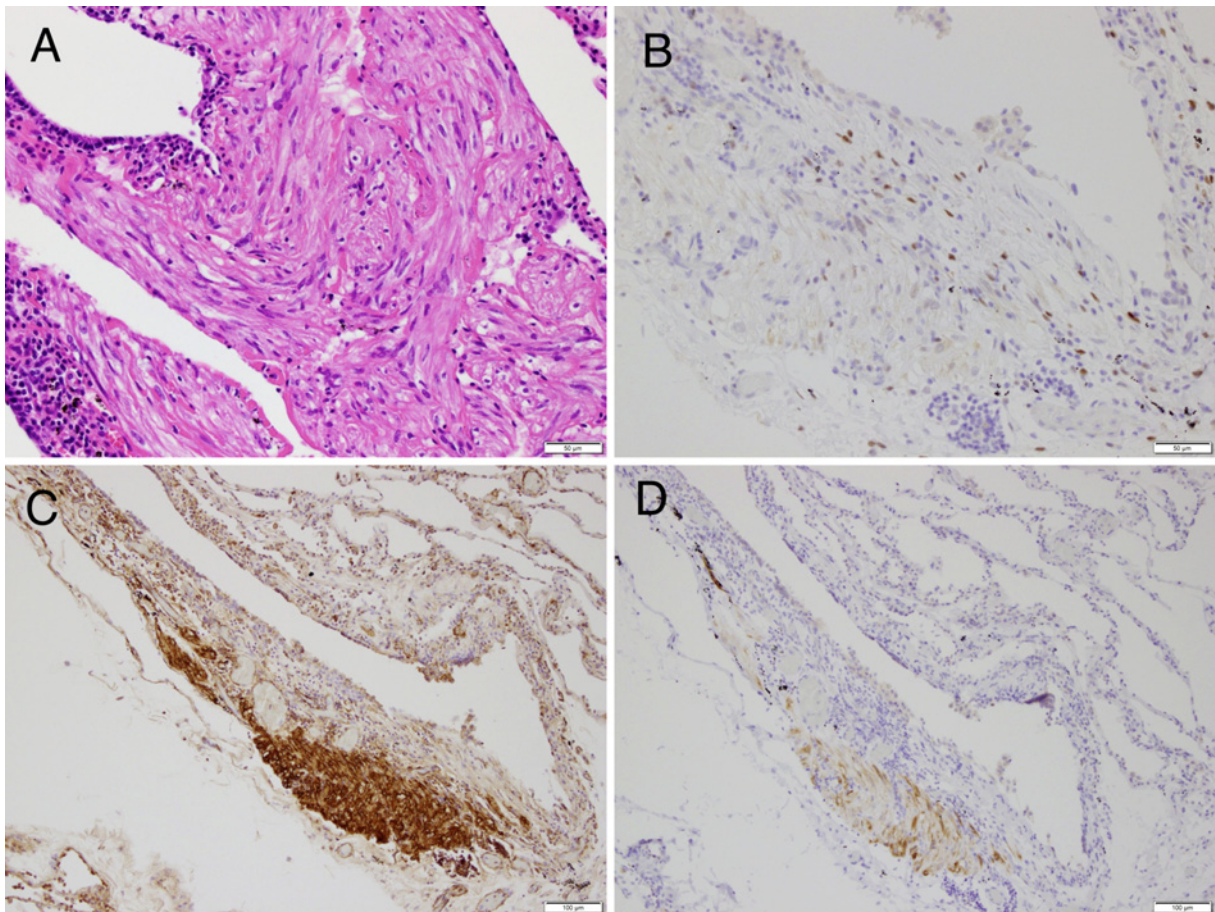


Figure 4. A: The HE staining of the multiple cysts observed in the bilateral lungs. Microscopically, the aggregation of smooth muscle-like cells (LAM cells) was observed within the cystic septa, suggesting LAM. B, C and D: Immunostaining revealed estrogen receptor (B), α -smooth muscle actin (C) and Melan-A (D) positivity; the cysts were diagnosed as LAM. LAM: lymphangioliomyomatosis.

結節はいずれも長径 0.5 cm 以下であり、悪性結節であっても FDG 集積を認めなかった可能性は考えられた。³

肺 AML の画像学的特徴として、造影 CT で境界明瞭に造影され、造影形式としては内部濃度が均一なものあれば、不均一なものもあり様々なパターンを示すとされている。また AML は血管、平滑筋、脂肪組織の 3 つの成分から構成されており、脂肪成分の割合により違いはあると考えられるが、過去の肺 AML の報告の約半数で本症例と同様に脂肪濃度を有する病変を認めている。⁴

AML は腎発生が多く、肺発生は稀であり、¹ 我々の調べ得た限りでは肺 AML の報告は、本症例を含め 15 例のみである。^{1,4-7} 画像検査のみで AML を診断することは困難であり、組織検査、免疫組織化学染色を用いて診断される。免疫組織化学染色では α 平滑筋アクチン、Melan-A、HMB-5 が陽性となることが多いとされ、^{1,7} 本症例は脂肪成分の比率が高く、 α 平滑筋アクチン、Melan-A が陽性であり、AML と診断している。

本症例では LAM も合併していた。LAM の診断においては組織検査、免疫組織化学染色が有用であり、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) の存在、すなわち免疫組織化学染色で α 平滑筋アクチン、HMB-45、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体などが陽性となることが特徴的といわれている。⁸ 本症例でも平滑筋様細胞を認め、免疫組織化学染色ではエストロゲン受容体、 α 平滑筋アクチンが陽性であった。

本症例のように AML と LAM の合併例は多く、LAM の 47~60% に合併するとの報告がある。⁹ LAM と AML はよく似た特徴を持ち、どちらも多分化能を有する perivascular epithelioid cell (PEC) 由来の腫瘍の一群である PEComa family に属する。⁶ TSC (tuberous sclerosis complex) 関連遺伝子の TSC1、TSC2 の異常が LAM、AML の発症に関連しているとされる。¹⁰ 今回多発肺結節の CT 値をもとに肺 AML を想定したが、LAM を疑う多発肺嚢胞を認めていたこともその判断の一助になった。

今後、肺癌再発の検索に加え、AML、LAM の増悪がないか経過を診る必要がある。

結 語

原発性肺癌に肺 AML、肺 LAM を合併した 1 例を経

験した。脂肪濃度を有する多発肺結節では肺 AML を鑑別する必要がある。多発肺結節を伴う肺癌を診断する場合、肺転移との鑑別に CT 値、FDG 集積も参考になると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本論文の作成にあたり、金沢大学附属病院病理部池田博子先生よりご指導、ご助言を賜りましたことを深く感謝いたします。

REFERENCES

- Hino H, Ikeda S, Kawano R, Sato F, Tagawa K, Hoshino T, et al. Angiomyolipoma in the lung detected 15 years after a nephrectomy for renal angiomyolipoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:298-300.
- Kelly J, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Am J Med Sci*. 2001;321:17-25.
- Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Nathan MA, et al. Lung cancer screening experience: a retrospective review of PET in 22 non-small cell lung carcinomas detected on screening chest CT in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:126-131.
- Morita K, Shida Y, Shinozaki K, Uehara S, Seto T, Sugio K, et al. Angiomyolipomas of the mediastinum and the lung. *J Thorac Imaging*. 2012;27:W21-W23.
- Marcheix B, Brouchet L, Lamarche Y, Renaud C, Gomez-Brouchet A, Hollington L, et al. Pulmonary angiomyolipoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1504-1506.
- Shigenobu T, Kohno M, Emoto K, Hayashi Y. A solitary metastatic lung tumor slow-growing with late onset from renal epithelioid angiomyolipoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(Suppl):445-448.
- Tuna EB, Lebe B, Yörükoglu K. HMB45 and melan-A expression in renal angiomyolipoma and their significance for the diagnosis. *Tumori*. 2003;89:46-48.
- 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義一, 北市正則, 他. リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日呼吸会誌. 2008;46:425-427.
- 新美文彩, 久米春喜, 熊野信太郎, 石川 晃, 西松寛明, 富田京一, 他. 肺リンパ管筋腫症に合併した巨大な腎血管筋脂肪腫の一例. 日泌尿会誌. 2007;98:713-717.
- Johnson SR, Clelland CA, Ronan J, Tattersfield AE, Knox AJ. The TSC-2 product tuberlin is expressed in lymphangiomyomatosis and angiomyolipoma. *Histopathology*. 2002;40:458-463.