

気管支内視鏡にて診断した小細胞癌と 扁平上皮癌の同時性多発肺癌の1例

竹中英昭*, 飯塚正徳*, 茨木敬博*, 綿部裕馬*, 乾 佑輔*
古山達大*, 上田将秀*, 美藤文貴*, 岡田あすか*, 長 澄人*

*大阪府済生会吹田病院呼吸器内科(〒564-0013 大阪府吹田市川園町1-2)

要旨

症例は79歳男性。左上葉肺結節の気管支鏡下生検で扁平上皮癌と診断されたが、左縦隔や肺門リンパ節腫大を認めないにも関わらず対側のリンパ節腫大、対側肺結節がみられた。同時性多発肺癌を疑い右縦隔リンパ節の超音波気管支鏡下経気管支針生検を実施、小細胞癌と扁平上皮癌の同時性多発肺癌と診断した。胸部画像検査で複数病変を認めても、転移形式として非典型的な場合には同時性多発癌の可能性も疑い、精査を行うことが重要である。

Keywords : 同時性多発肺癌, 小細胞癌, 扁平上皮癌, 気管支鏡/synchronous double lung cancers, small cell carcinoma, squamous cell carcinoma, bronchoscopy

はじめに

多発肺癌の頻度は全肺癌の約1~2%とされている^{1)~3)}が、画像診断の進歩により報告は増加傾向にある。しかしながら手術時や剖検時に見つかることも多く、治療前に診断できた報告は未だ少ない。転移か同時性多発肺癌かによって根治治療の可否が変わるなど、治療方針に大きく影響する可能性もあり⁴⁾、治療前に同時性多発肺癌を診断することが重要である。本症例は左上葉肺癌として紹介されたが、左肺門・縦隔リンパ節腫大を認めないにも関わらず対側リンパ節腫大を認め、対側肺に結節もあったため同時性多発肺癌を疑った。右縦隔リンパ節の超音波気管支鏡下経気管支針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)を行い、扁平上皮癌と小細胞肺癌との同時多発肺癌と診断した。

症例

症例: 79歳男性。

主訴: 胸部異常陰影。

既往歴: 心筋梗塞, 高血圧, 高尿酸血症, 甲状腺機能亢進症, 胃潰瘍。

喫煙歴: 既喫煙者, 75 pack-years, 70歳で禁煙。

粉塵吸入歴: なし。

現病歴: 高血圧, 高尿酸血症, 甲状腺機能亢進症, 胃潰瘍などで近医通院中。定期検査の胸部X線写真で異常を指摘され, 2019年12月に同院呼吸器内科を受診した。左上葉の結節に対して気管支鏡検査を行い扁平上皮癌(squamous cell carcinoma: Sq)と診断された(図4a, b)。対側肺にも異常陰影を認め, 精査加療目的に2020年1月中旬に当院紹介受診となった。

初診時身体所見: 身長163cm, 体重

表1 血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8400/ μ L	TP	7.1g/dL	CRP	0.2mg/dL
Neu	69.80%	AST	29IU/L	KL-6	245U/mL
Eos	0.60%	ALT	11IU/L	Tumor markers	
Bas	0.60%	T-Bil	0.7mg/dL	CEA	4.3ng/mL
Mon	5.20%	BUN	14.1mg/dL	CYFRA	1.5ng/mL
Lym	23.80%	Cre	0.98mg/dL	ProGRP	116pg/mL
RBC	435 \times 10 ⁴ / μ L	Na	140mEq/L		
Hb	13.3g/dL	K	4.4mEq/L		
Plt	25.1 \times 10 ⁴ / μ L	Glu	105mg/dL		

63.6kg。血圧143/77mmHg，脈拍56回/min・整，体温36.0°C，経皮的動脈血酸素飽和度96%（室内気）。表在リンパ節腫大なし，心雑音なし，呼吸音清，呼吸複雑音なし。皮疹や関節症状・浮腫を認めず。

血液検査所見（表1）：CEA，CYFRAは正常，ProGRPの軽度高値を認めた。その他明らかな異常所見は見られなかった。

各種画像所見：胸部X線写真で左上肺野腫瘤影と右肺門腫大を認めた（**図1**）。胸部CTで左S¹⁺²に25mmのspiculaを伴う結節影を認め（**図2a**），#4R，右肺門のリンパ節腫大を認めた（**図2b, c**）。また右S⁶の胸膜直下にも扁平な結節影を認めた（**図2d**）。右肺底部に転移を疑わせる小結節影も複数見られ，肺底部胸膜直下に軽度の間質性変化を認めた（**図2e**）。前医のFDG-PET/CTではCTで見られた腫瘤影，リンパ節にFDGの集積を認めたが，遠隔臓器への転移は見られなかった（**図3**）。頭部MRIで転移を認めなかった。

臨床経過：気管支鏡検査では可視範囲気道粘膜に異常を認めなかった。#4Rリンパ節のEBUS-TBNAでN/C比の高い，小型濃染核をもつ細胞集塊を認め（**図4c**），免疫染色の結



図1 胸部X線所見
左上肺野腫瘤影と右肺門腫大を認めた。

果（**図4d**）小細胞肺癌（small cell lung cancer：SCLC）と診断した。

以上よりSq（cT1cN0M0）とSCLC（cT3N2M0）の同時性多発肺癌と診断した。SCLCが限局型であればSCLCに関しては放射線化学療法，Sqに対しては手術がそれぞれ治療適応と考えたが，右肺底部に小結節を認めSCLCの肺内転移が疑われること，また肺底部に間質性変化も見られることから放射線化学療法は困難と判断し，予後規定因子と考えられるSCLCに対する薬物療法の方針と

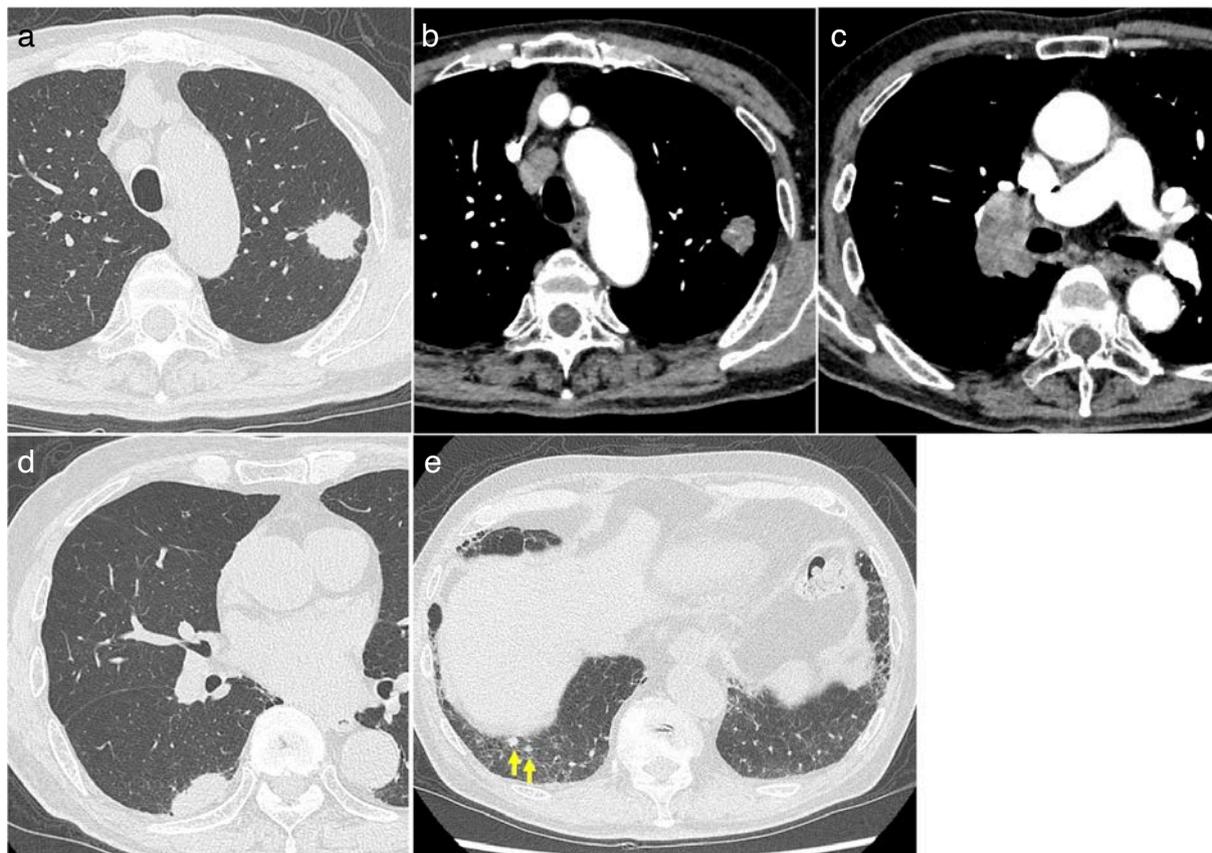


図2 胸部CT所見

左S¹⁺²に25mmのspiculaを伴う結節影を認め (a) , #4R, 右肺門のリンパ節腫大を認めた (b,c) 。また右S⁶の胸膜直下にも扁平な結節影を認めた (d) 。右肺底部に転移を疑う小結節を複数認め (矢印) , 胸膜直下に軽度の間質性変化がみられた (e) 。

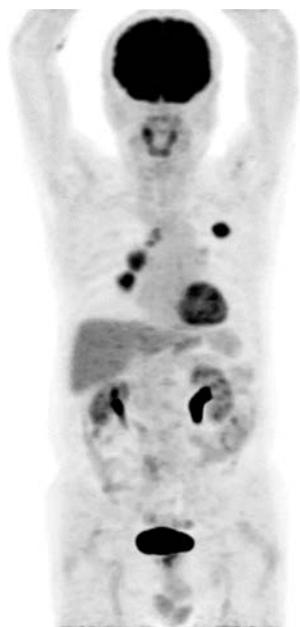


図3 FDG-PET/CT所見

左上葉および右S⁶の腫瘍, 右縦郭, 肺門リンパ節に集積を認めた。

した。2020年2月よりカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) , エトポシド (etoposide : VP-16) , アテゾリズマブ (atezolizumab : Atezo) による治療を開始, 4コース後のCTで右S⁶の結節 (SCLC) , 左上葉の結節 (Sq) 共に縮小を認めPRと判断した。右肺底部の小結節も治療により縮小がみられ, 肺転移であったと考えた。肺内同年6月よりAtezoの維持療法を開始したが, 4コース後のCTでいずれの陰影も増大し, PDと判断した。二次治療としてCBDCA+ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel : nabPTX) による治療を開始し, 現在SDを維持している。

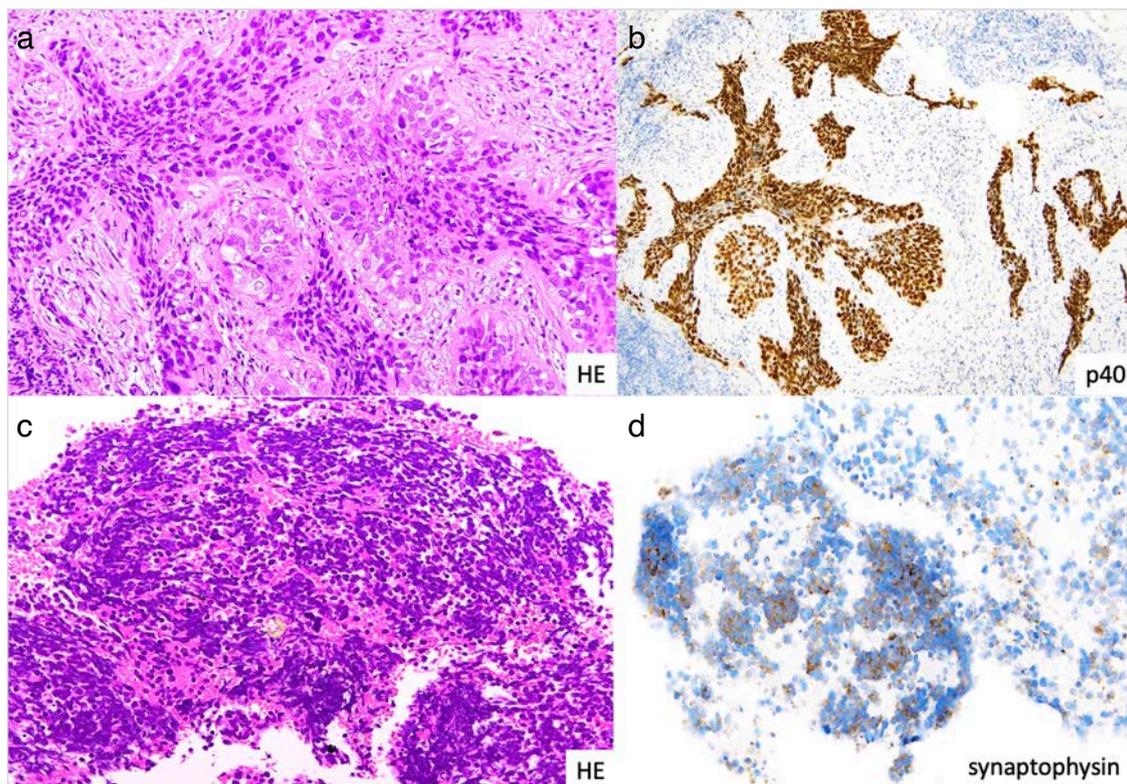


図4 病理組織所見

左上葉肺腫瘍の生検組織で敷石状に増殖する腫瘍細胞を認め (a), 腫瘍細胞は免疫染色でp40陽性を呈し (b) 扁平上皮癌と診断された。#4Rの超音波気管支鏡下経気管支針生検組織で小型濃染核をもつ腫瘍細胞の集塊を認め (c), 腫瘍細胞は免疫染色でsynaptophysin (d) 陽性を呈し小細胞癌と診断した。

考察

同時性多発肺癌の診断はMartiniらの定義⁵⁾が広く用いられており, ①各腫瘍はそれぞれ独立して存在すること, ②組織型が異なる, もしくは同一であっても組織分化度や細胞亜型, 脈管浸潤の有無などにより肺内転移が否定できること, ③他臓器からの転移を否定できること, とされている。本症例に関しては上記の①, ②を満たし, 全身検索でも胸部以外に病変を認めず, 同時性多発肺癌と診断した。多発肺癌の誘因としては重喫煙者に多い傾向が言われており⁶⁾, 本患者も75 pack-yearsの重喫煙者であった。

Fergusonらによると同時性多発肺癌の頻度は約0.5%と報告されており¹⁾, 切除例におい

ては約2%, また剖検例においては1.6%などの報告が見られるが, 気管支鏡検査によって同時性多発肺癌と診断された報告は少ない。また, 同一の組織型を呈することが多いとき¹⁾, Sq同士の報告が一番多いが, 次にSqとSCLCが続くと報告されている⁷⁾⁸⁾。

気管支鏡のデバイスの進歩により, 以前に比べるとEBUS-TBNAや末梢病変に対するガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (EBUS with a guide sheath: EBUS-GS) などさまざまなアプローチが可能となっている。特にEBUS-TBNA登場以降は, 縦隔鏡などに比べて低侵襲に検査を行えるため, 末梢病変へのアプローチが困難な症例や縦隔・肺門リンパ節腫大のみの症例に関しても, 気管

支鏡検査での診断機会が増えてきている。本邦におけるEBUS-TBNAによるリンパ節転移診断の検討では、感度94.6%、特異度100%⁹⁾と報告されており、またEBUS-GSを用いた肺生検において、エコー所見がwithin, adjacent toの場合の診断率はそれぞれ83%、61%¹⁰⁾と報告されている。

本患者は左上葉肺癌として紹介されたが、左の縦隔や肺門リンパ節腫大を認めないにもかかわらず対側リンパ節腫大を認め、対側肺に結節もあったことより、同時性多発肺癌を疑い気管支鏡検査で診断に至った。本患者では残念ながら根治治療へ結びつけることはできなかったが、一元的な腫瘍か同時性多発肺癌かによって根治治療の可能性が異なるなど、治療方針が大きく変わる場合もあり治療前に同時性多発肺癌かどうかを診断することは重要である。転移形式が非典型的と考えられる場合にはEBUS-TBNAなどを活用して積極的に検査を行うことが重要と考える。

なお、本患者の二次治療に関しては、SCLCに対するアムルピシンやイリノテカン は間質性変化のため使用困難と判断し、Sqの適応がありいくつかの第II相試験でSCLCに対して奏効が報告されている、nabPTXを選択した¹¹⁾¹²⁾。

利益相反：本論文に関連する開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

Abstract

A case of synchronous double-lung cancers diagnosed by bronchoscopy

Hideaki Takenaka*, Masanori Iizuka*
Takahiro Ibaraki*, Yuma Watabe*, Yusuke Inui*
Tatsuhiko Furuyama*, Masahide Ueda*
Fumitaka Mito*, Asuka Okada*
Sumito Choh*

**Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Suita Hospital, Osaka*

A 79-year-old man diagnosed squamous cell lung cancer by transbronchial biopsy from a mass in the left upper lobe was referred to our hospital for further examination and treatment. Chest CT scan revealed a tumor in the left S¹⁺² and a flattened mass in the right S⁶ with lymphadenopathy of the right mediastinum and hilum. We performed endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from the #4R lymph node and diagnosed as synchronous double-lung cancers with stage I squamous cell carcinoma and limited-disease small cell lung cancer. Since small cell lung cancer was thought to be a prognostic factor, a treatment for the small cell lung cancer was planned. Chemotherapy plus immune checkpoint inhibitor was administered because of patient's condition. Although the frequency of synchronous lung cancers is still low, reports of them have been on increase due to development of radiological imaging examinations. It is required to diagnose them because treatment strategies may be changed. The number of synchronous lung cancers diagnosed by bronchoscopy is still low. Recently the techniques of bronchoscopy such as EBUS-TBNA are developed, so we should examine the possibility of synchronous lung cancers when the metastatic pattern is atypical.

文献

- 1) Ferguson MK, et al. Diagnosis and management of synchronous lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 89: 378-85. doi: 10.1016/5022-5223(19)38787-2.
- 2) Deschamps C, et al. Multiple primary lung cancers. Results of surgical treatment. *J thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 769-78. doi: 10.1016/50033-5223(19)368921-616.
- 3) Morita T. A statistical study of lung cancer in the annual of pathological autopsy cases in Japan, from 1958 to 1997, with reference to time trends of lung cancer in the world. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93:15-23. doi: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01195.x.
- 4) Li F, Shao K, He J. The outcome of surgical therapy for double primary lung cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2011; 49: 535-8.
- 5) Martini N, et al. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975; 70: 606-12.
- 6) 洞口 亮, ほか. 組織型が異なる同時性三重多発肺癌の1症例. *日呼吸誌.* 2015; 4: 357-60.
- 7) Rohwedder JJ, et al. Multiple primary bronchogenic carcinoma with a review of the literature. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 109: 435-45. doi: 10.1164/arrd.1974.109.4.435.
- 8) Taira N, et al. A case of synchronous double primary lung cancer presenting with pleomorphic carcinoma and adenocarcinoma. *Am J Case Rep.* 2014; 15: 576-9. doi: 10.12659/AJRC.892339.
- 9) Yasufuku K, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung cancer.* 2005; 50: 347-54. doi: 10.1016/j.jungcan.2005.07.013.
- 10) Yamada N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest.* 2007; 132: 603-8. doi: 10.1378/chest.07-0637.
- 11) Sugiyama K, et al. Solvent-based paclitaxel or nab-paclitaxel for heavily treated relapsed/refractory small cell lung cancer: Retrospective single-institution observational study. *Medicine.* 2019; 98: e14758. doi: 10.1097/00000000000014758.
- 12) Kenmotsu H, et al. Phase II study of nab-paclitaxel + carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung

disease. *Cancer Sci.* 2019; 110: 3738-45. doi: 10.1111/cas.14217.

受付日：2021年5月21日

掲載日：2021年7月19日

© Hideaki Takenaka, et al. 本論文はクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに準拠し、CC-BY-SA (原作者のクレジット[氏名, 作品タイトルなど]を表示し、改変した場合には元の作品と同じCCライセンス[このライセンス]で公開することを主な条件に、営利目的での二次利用も許可されるCCライセンス) のライセンスとなります。詳しくはクリエイティブ・コモンズ・ジャパンのサイト (<https://creativecommons.jp/>) をご覧ください。