

●症 例

サルコイドーシス患者に Large cell neuroendocrine carcinoma を合併した 1 例

柳谷 典子 解良 恭一 石塚 全 青木 悠 川田 忠嘉
 宇津木光克 清水 泰生 砂長 則明 久田 剛志 森 昌朋

要旨：症例は 60 歳喫煙者女性で、血痰と背部痛を主訴に来院。胸部 CT にて左 S¹⁺²に腫瘤影と、肺門縦隔リンパ節の腫脹を認めた。経気管支肺生検 (TBLB) にて、小細胞肺癌と診断された。当初我々は、臨床病期を c-T4N2M0 IIIB 期と診断した。しかし、7 年前にも肺門縦隔リンパ節の腫脹を指摘されていたことが判明した。FDG-PET では肺門縦隔リンパ節陽性であったが、最終的には、手術にて病理病期 p-T4N0M0 IIIB と診断した。放射線同時併用化学療法を 3 コース行い、治療効果は PR であった。サルコイドーシス患者における悪性疾患の合併については結論がでていないが、主要な疾患として肺癌と悪性リンパ腫がある。LCNEC に関しては、我々が調べた限り報告されていない。我々臨床医は、悪性疾患の発生についても念頭をおきながら、サルコイドーシス患者を注意深く経過観察していく必要がある。

キーワード：非小細胞肺癌, LCNEC, サルコイドーシス, リンパ節腫脹

NSCLC, LCNEC, Sarcoidosis, Lymphadenopathy

緒 言

肺癌患者において、縦隔肺門リンパ節腫脹の存在は、臨床病期の決定や治療方針の決定に大きな影響を及ぼすため、重要な問題である。特に、FDG-PET にて縦隔肺門リンパ節腫脹が偽陽性を示すサルコイドーシスなどに合併した時、その診断に苦慮することがある。今回我々は、サルコイドーシスによるリンパ節腫脹をきたしている患者に Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) を合併した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：60 歳，女性。

主訴：左背部痛，血痰。

既往歴：乳癌（52 歳時）縦隔肺門リンパ節腫脹（53 歳時）。

家族歴：弟 舌癌。

喫煙歴：20 本/日，20 年。

現病歴：2006 年 7 月下旬より左背部痛，血痰が出現。8 月に近医受診し，胸部単純 X 線写真にて胸部異常影を認めたため，当院紹介受診となった。

入院時現症：身長 155cm，体重 46.9Kg (BMI=19.6)。体温 36.5℃，血圧 152/88mmHg，脈拍 86 拍/分。意識

清明，表在リンパ節腫脹を認めず。乳癌にて右乳房切除術後の他，胸腹部及び神経学的に特記すべき異常所見を認めず。

入院時検査所見：LDH 396IU/L， γ -globulin 23.3%，CRP 0.7mg/dl と軽度上昇しているほか，腫瘍マーカーは NSE 26.1ng/ml，Pro-GRP 197.8pg/ml が上昇していた。ACE，リゾチームは正常範囲内，ツベルクリン反応は陰性だった。

画像所見：胸部 CT では，左肺尖部に胸壁と気管，食道に接する 6×8cm の腫瘤影と縦隔・肺門リンパ節腫脹を認めた (Fig. 1a, 1b, 1c)。Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) では，原発巣の左肺尖部腫瘍のほか，縦隔及び肺門リンパ節にも異常集積を認めた。FDG-PET の SUV 値は，原発の腫瘍組織で 6.99，Max 9.99，縦隔リンパ節で 2.54，Max 3.16，肺門リンパ節で 2.12，Max 2.58 であった。

7 年前の画像所見：胸部レントゲン・CT で両側肺門リンパ節及び縦隔リンパ節腫脹の所見を認めた (Fig. 2a, 2b)。ツベルクリン反応陰性， γ グロブリン上昇，⁶⁷Ga 集積像にて肺，縦隔・肺門リンパ節に高度集積で陽性だったため，サルコイドーシスと診断した。他臓器には，病変を認めなかった。

入院後経過：気管支鏡検査にて small cell carcinoma の診断であった。胸部 CT 及び FDG-PET では，縦隔肺門リンパ節腫脹があり，臨床病期は c-T4N2M0 stage IIIB であった。しかし，7 年前にも縦隔肺門リンパ節腫脹を指摘されていたことから，サルコイドーシスの可能

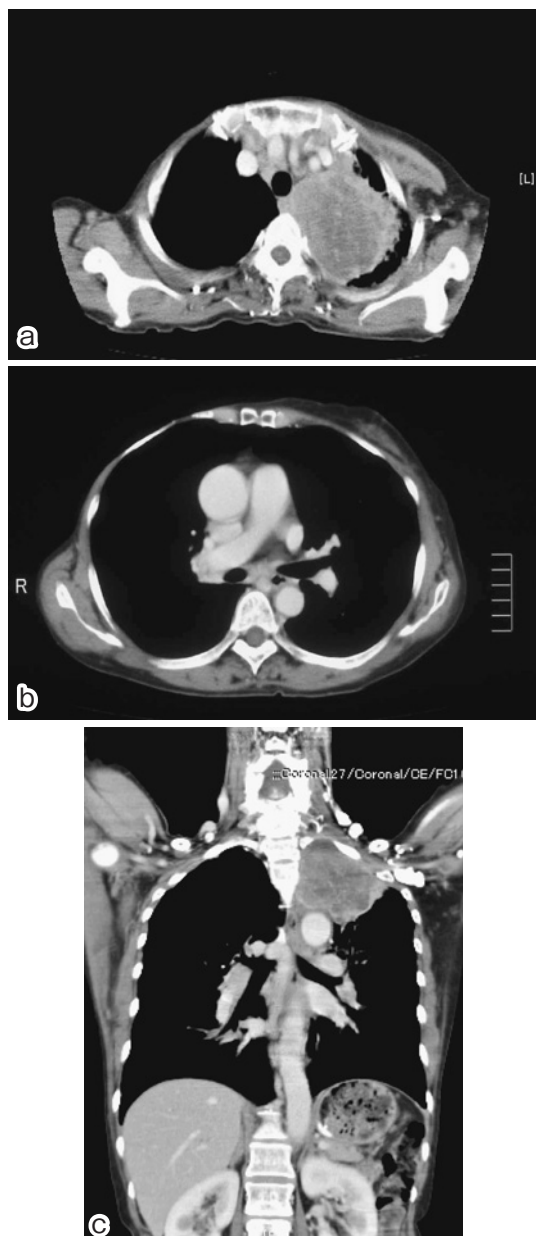


Fig. 1a, b, c Chest CT scan of the chest on admission shows a mass lesion in S¹⁺² of the left lung and hilar-mediastinal lymphadenopathy.

性も考えられた。リンパ節腫脹の診断および原発巣の組織診断を目的として、2006年8月に胸腔鏡下肺部分切除(VATS)を施行した。原発巣の病理組織診断は、Large cell neuroendocrine carcinomaであった。切除したリンパ節は、小型で輪郭が明瞭な類上皮肉芽腫を多数認める所見であり、サルコイドーシスによるサルコイド結節と診断された。切除したすべてのリンパ節において悪性所見は認めず、病理病期はp-T4 N0 M0 stage IIIBと診断した。治療は、CDDP+VP-16による化学療法と放射線療法同時併用を施行した。3コース終了時の効果判定は

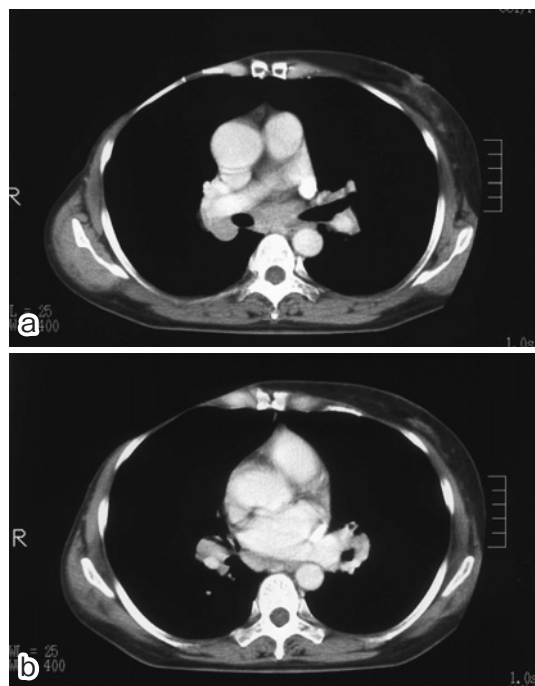


Fig. 2a, b Chest CT scan of the chest shows hilar-mediastinal lymphadenopathy 7 years previously.

Partial response (PR)であり、治療終了後10カ月経過しているが、現在のところ明らかな再発は認めていない。

考 察

肺癌症例において縦隔肺門リンパ節の診断は、臨床病期を決定し、治療方針を選択する際に重要である。中でも、他臓器癌やサルコイドーシスなど既往歴、PETやCTなどの画像所見の解離、組織診断と画像の解離などがあり、判断に苦慮するような症例においては、CTやFDG-PETなどの画像診断だけでなく、縦隔鏡、胸腔鏡下リンパ節生検、endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EBUS)などを施行し、慎重に検討する必要がある。肺癌術前における縦隔リンパ節転移診断について、FDG-PETは感度90%、特異度86%と高く、有用である¹⁾²⁾。しかし、そのFDG-PETやCTなどの画像診断と比較して、EBUS-TBNAは有意に高い正診率を示したと報告されている³⁾。FDG-PETはサルコイドーシスなどの肉芽腫病変で偽陽性を示すため、縦隔肺門リンパ節診断における弱点もある。最近、サルコイドーシスと肺癌の鑑別において、FDG-PETにFluorine-18- α -Methyltyrosine Positron Emission Tomography (FMT-PET)を併用することの有用性が報告されている⁴⁾。肺癌の病期分類においてもFDG-PETとFMT-PETの併用が、有用であると報告されている⁵⁾。肺門縦隔リンパ節診断においてFMT-PETは感度57.8%、特異度100%

であり、一方 FDG-PET では、感度 65.7%、特異度 91% であった。FMT-PET は FDG-PET よりも診断特異度が高く、特に肺門縦隔リンパ節診断においては有用であると考えられた。本症例においても、縦隔肺門リンパ節の診断に関して、FDG-PET は陽性であったが、FMT-PET では陰性であり、リンパ節転移の可能性は低いことが示唆された。左肺尖部の原発腫瘍は両者とも陽性であり、手術による病理診断と一致していた。

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫（類上皮細胞肉芽腫）性疾患で、多くは全身の多臓器（眼、皮膚、肺、心臓、肝、腎、リンパ節、神経・筋等）に出現し、一部はその臓器を障害する。日本人におけるサルコイドーシスの罹患率は、人口 10 万に対し 1.01⁶⁾である。一般的に、サルコイドーシスと悪性疾患の合併は 1.2~2.5% である。悪性疾患の中では、肺癌、悪性リンパ腫が多い。本邦においてもこれまでに約 40 例の肺癌合併症例が報告されており、組織型別では腺癌 26 例（65%）、扁平上皮癌 10 例（25%）、小細胞癌 4 例（10%）と腺癌が最も多く、我々が検索した限りでは LCNEC の報告はこれまでにない⁷⁾。LCNEC は原発性肺癌手術例の約 3% の頻度で認められ、WHO 分類で大細胞癌の一亜型に分類された神経内分泌腫瘍である。LCNEC は細胞学的に非小細胞癌の特徴を有すると定義されているものの、N/C 比が高く、核クロマチンが濃染性かつ繊細であるとの特徴から、小細胞癌との鑑別が困難なことがある。本症例でも、TBLB では小細胞肺癌と診断されたが、十分量の手術検体では LCNEC と診断された。サルコイドーシスと悪性疾患の発生の関連性については、結論が出ていない。しかし、サルコイドーシス患者では、肺癌による死亡率が健常人集団と比較して有意に高いという報告もあり⁸⁾、サルコイドーシス患者は悪性疾患の発生についても念頭におきながら、注意深く経過観察していく必要がある。

謝辞：本症例に対し、本学呼吸器外科（1）の田中司玄文先生、病理部の佐野孝昭先生、本学レジデントの富澤琢先生、森田恭子先生、井上照基先生、石田恵美先生に御協力をいただきましたので、誌上にて深謝します。

引用文献

- 1) Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, et al. Accuracy of helical computed tomography and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8348—8356.
- 2) Paulus BP, Dowlati A, Corhay JL, et al. Staging of the mediastinum: Value of positron emission tomography imaging in non-small cell cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 2560—2564.
- 3) Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and computed tomography for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710—718.
- 4) Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, et al. Diagnostic Usefulness of Fluorine-18- α -Methyltyrosine Positron Emission Tomography in Combination With ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis Patient. *CHEST* 2007; 131: 1019—1027.
- 5) Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, et al. Fluorine-18- α -Methyltyrosine Positron Emission Tomography for Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A Clinicopathologic Study. *Clinical Cancer Res* 2007; 13: 6369—6378.
- 6) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372—379.
- 7) 上野 学, 茂木 充, 原健一郎, 他. サルコイドーシスの経過中に発症した両側は肺門リンパ節転移を伴う肺癌の 1 割検例. *日本胸部臨床* 2007; 66: 774—782.
- 8) Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y, et al. Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991; 8: 51—55.

Abstract**A case of large cell neuroendocrine carcinoma in a patient with sarcoidosis**

Noriko Yanagitani, Kyoichi Kaira, Tamotsu Ishizuka, Haruka Aoki, Tadayoshi Kawata, Mitsuyoshi Utsugi, Yasuo Shimizu, Noriaki Sunaga, Takeshi Hisada and Masatomo Mori
Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University

A 60-year-old female smoker presented with bloody sputum and back pain. A computed tomographic (CT) scan of the chest revealed a mass lesion in S¹⁺² of the left lung and hilarmediastinal lymphadenopathy. TBLB revealed small cell carcinoma. At first, we thought that the patient's clinical staging was c-T4N2M0 IIIB disease. However, it was pointed out she had had hilar-mediastinal lymphadenopathy 7 years previously. Though FDG-PET revealed an increased uptake in the hilar-mediastinal lymph node, she was determined to have surgery. The resected specimen revealed the swollen lymph nodes to be sarcoidosis, accompanying a large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEL). She was treated with a combination chemotherapy consisting of cisplatin and VP-16 and radiotherapy concurrently. Chest CT revealed a partial response of the primary site after 3 courses of chemoradiotherapy. Information on concomitant malignancies accompanying sarcoidosis is limited. Although the main types of concomitant malignancy are lung cancer, and lymphoma, there has been no description of LCNEC as a concomitant malignancy. In sarcoidosis patients, clinicians should be alert to the possibility of concomitant malignancy.