

●症 例

帝王切開で出産後に急激な転帰を辿った妊娠合併肺癌の1例

秦 明登¹⁾ 原田 有香¹⁾ 瀬尾龍太郎¹⁾ 竹嶋 好¹⁾ 西村 尚志¹⁾
 富井 啓介¹⁾ 片上 信之¹⁾ 石原 享介¹⁾ 今井 幸弘²⁾ 藤田 史郎³⁾

要旨：症例は34歳女性。妊娠26週に他院にて肺炎と診断され、抗生剤治療を受けたが無効であった。当院入院後の胸部CTで肺癌が疑われ、入院翌日（妊娠33週）に帝王切開にて胎児を娩出した。同時に行われた右腋下行リンパ節生検の結果で肺腺癌と診断後、第8病日に女性、腺癌、非喫煙者の条件下で gefitinib の効果を期待し、投与を開始した。しかし、帝王切開後から呼吸状態が急激に悪化し、第13病日には非侵襲的人工呼吸器を装着した。急激にDICが進行し、胸部単純レントゲンでも浸潤影が両側肺に広がり、更にはEGFR変異も陰性と判明したため、gefitinibは無効と判断した。Performance Statusは4であったが、抗癌剤治療への本人と家族の強い希望があり、gemcitabineを投与した。しかし、更に呼吸不全が進行し、第17病日に死亡した。妊娠合併肺癌は非常にまれな病態であり、文献的考察を加えて報告する。

キーワード：帝王切開、妊娠、肺腺癌

Caesarean section, Pregnancy, Adenocarcinoma of the lung

諸 言

妊娠合併肺癌は非常にまれな病態ではあるが、遭遇した際には、患者および家族、我々医療者にとっても大きな悲しみと衝撃を与える。そして、時に非常に困難な選択を迫られることがある。今回、我々は帝王切開で出産後に、gefitinibで治療を行ったが、急激に全身状態が悪化して死亡した妊娠合併肺癌の1例を経験したので報告する。

症 例

34歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。粉塵曝露歴なし。

職業歴：学童保育指導員。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：当院入院時は妊娠33週の初産婦。妊婦検診では胎児の発育は順調であった。平成19年10月（妊娠26週）頃より咳、呼吸困難感が出現し前医の総合病院を受診した。気管支喘息の診断を受け、加療されていた。しかし、咳は徐々に増強し、12月初旬には呼吸困難も

進行し、12月10日に他院に肺炎の診断で入院となった。抗生剤の投与を受けたが、更に呼吸状態が悪化したため、当院を紹介され精査と加療のため入院となった。

入院時現症：身長；160.4cm、体重；50.2kg、血圧；131/80mmHg、脈拍；105回/分、体温；37.4℃、SpO₂；95%（2L経鼻）、眼結膜；貧血や黄疸の所見なし、表在リンパ節；両側鎖骨上窩、両側腋下、両側ソケイ部に径1~2cm程で弾性硬のリンパ節を多数触知、心音；洞性頻脈で明らかな雑音なし、肺音；左上肺で呼吸音減弱、左肺優位にfine cracklesを聴取、腹部；子宮の他には腫瘤等は触れず、下肢；浮腫なし。

入院時血液検査所見（Table 1）：WBC、CRP、LDH、ALPが高値で、CEA、CA125、CA15-3、CYFRA等の腫瘍マーカーの上昇を認めた。入院時胸部単純レントゲン（Fig. 1）：左中肺野に腫瘤影を認め、周囲に浸潤影を伴っていた。両側下肺野にすりガラス影と両側上方で縦隔陰影の拡大を認めた。

入院時胸部単純CT（Fig. 2）：肺野条件では左上葉に腫瘤を認め、周囲にすりガラス影と小葉間隔壁の肥厚を伴う。縦隔条件では、左上葉の腫瘤と左肺門および縦隔に多数のリンパ節腫大を認めた。

臨床経過（Fig. 3）：平成19年12月20日（入院当日）の胸部単純CTの所見より妊娠と進行肺癌の合併が疑われた。産婦人科医と協議したところ、妊娠33週で胎児の発育は順調であり、母体に対する治療を開始するため、可及的早期に胎児を娩出すべきと判断した。12月21日（入院翌日）に帝王切開により胎児が娩出された。手

〒650-0046 神戸市中央区港島中町4-6

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

²⁾神戸市立医療センター中央市民病院臨床病理科

³⁾先端医療センター総合腫瘍科

（受付日平成20年10月10日）

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	19,100/ μ l	LDH	417 IU/l	KL-6	4,807 U/ml
neut	71%	γ -GTP	43 IU/l	SP-D	132 ng/ml
eos	9%	ALP	953 IU/l	ANF	(-)
lymph	5%	T-bil	0.5 mg/dl		
mono	5%	CPK	43 IU/l	D-dimer	40.4 μ g/ml
myelo	10%	CRP	11.4 mg/dl		
RBC	349×10^4 / μ l	BUN	11 mg/dl	CEA	20.4 ng/ml
Hb	10.2 g/dl	CRE	0.57 mg/dl	CA19-9	15 U/ml
Ht	30.4%	Na	138 mEq/l	CA125	671 U/ml
Plt	13.0×10^4 / μ l	K	4.3 mEq/l	CA15-3	131 U/ml
FBS	73 mg/dl	Cl	103 mEq/l	CYFRA	17.3 ng/ml
TP	6.6 g/dl	Ca	8.8 mEq/l	SCC	1.6 ng/ml
Alb	3.2 g/dl			AFP	79.2 ng/ml
CHE	167 IU/l			Pro-GRP	80.4 pg/ml
GOT	27 IU/l				
GPT	21 IU/l				

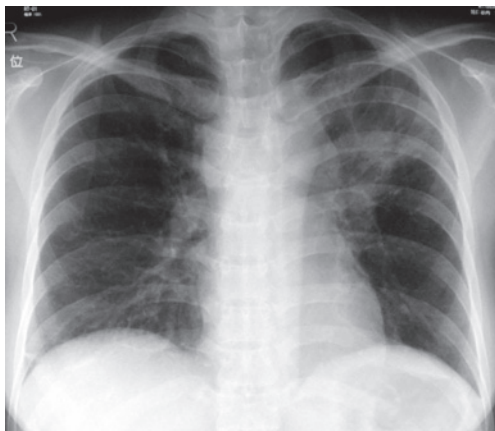


Fig. 1 Chest X-ray on admission showed a large mass in the left middle lung field, with infiltration recognized around the mass. The margins of the upper mediastinal shadows had extended bilaterally.

術は滞りなく終了し、胎児は、体重 2,148g、頭囲 32.4cm、身長 44.0cm、胸囲 26.5cm、Apgar score (1分) : 8点、(5分) : 9点の健康な男児で、奇形や胎盤の異常はなかった。また、帝王切開終了後に、右腋下线リンパ節の生検を行った。帝王切開翌日より、胸部レントゲン上の両側肺野の浸潤影が拡大し、呼吸状態が徐々に悪化傾向を辿った。12月26日(第7病日)に気管支鏡検査を施行したところ、左上葉支はほぼ閉塞しており、同部に対して生検を行った。翌日(第8病日)に病理検査所見より腺癌と診断された(Fig. 4)。右腋下线リンパ節と同様の組織であったが、核異型の強い、低分化腺癌で乳癌との判別も問題となったため、免疫染色が追加された。TTF (Thyroid Transcription Factor)-1 陽性、CK (cytokeratin) 7 陽性、CK 20 陰性で肺腺癌と診断した(Fig. 5)。Gefitinib

の効果が良好とされる腺癌、非喫煙者、女性、アジア人の条件を満たし、PSが3で殺細胞性抗癌剤の副作用が懸念されたこと、gefitinibは効果がより早期に発現する印象があること、以上からgefitinibの効果を期待し、同日の夜より投与を開始した。しかし、更に呼吸状態は悪化し、2008年1月1日(第13病日)には非侵襲的人工呼吸器を装着した。胸部単純レントゲン上も、両側肺野の浸潤影はびまん性に広がり、左上葉の無気肺が完成した。血液検査上も、LDHの上昇、Pltの低下より、腫瘍の増大とDICの進行が疑われた。更にEGFR変異が陰性であることも判明したため、gefitinibは無効と判断した。この時点でPSが4であったが、本人と家族が強く化学療法を希望したため、PS不良時の抗癌剤治療の危険性を十分に説明した上で、gefitinibを中止してgemcitabine 1,400mg/bodyの投与を開始した。しかし、その後も更に両側全肺野にびまん性浸潤影が広がり、呼吸不全が進行した。肺陰影の更なる増悪の原因としては、原疾患の進行に伴うものを第一に考えたが、gefitinibやgemcitabineによる肺障害、感染症も否定はできないと考えられた。その後も病状は改善することなく、呼吸不全を中心とした多臓器不全が急速に進行し、1月5日(第17病日)に死亡した。なお、出産後の胎児の発育は順調であり、2008年5月現在で異常なく経過している。

考 察

本症例においては若年者肺癌に偶発的に妊娠を合併したが、妊娠合併悪性腫瘍症例の頻度は妊婦1,000人に1人の割合であるとされ¹⁾、乳癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、白血病の報告が多い²⁾。その中でも妊娠合併肺癌の頻度は低く、我々が検索しうる限りでは世界で35例、本邦では3例の報告に留まる^{3)~5)}。妊娠合併

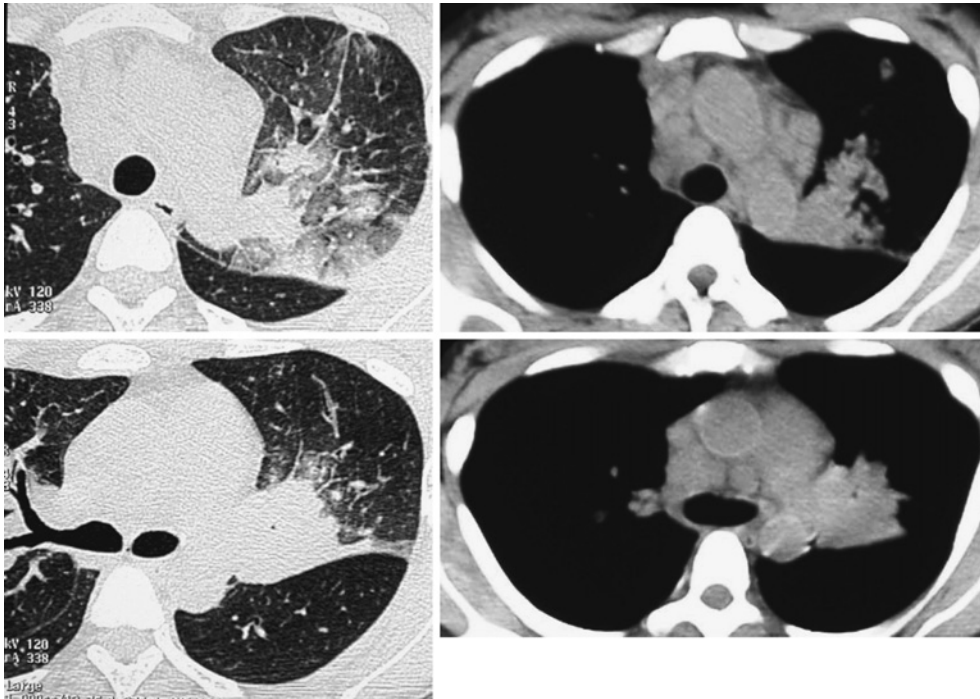


Fig. 2 Chest CTs showed a large mass and infiltration around it in the left upper lobe. Multiple mediastinal lymph nodes were recognized.

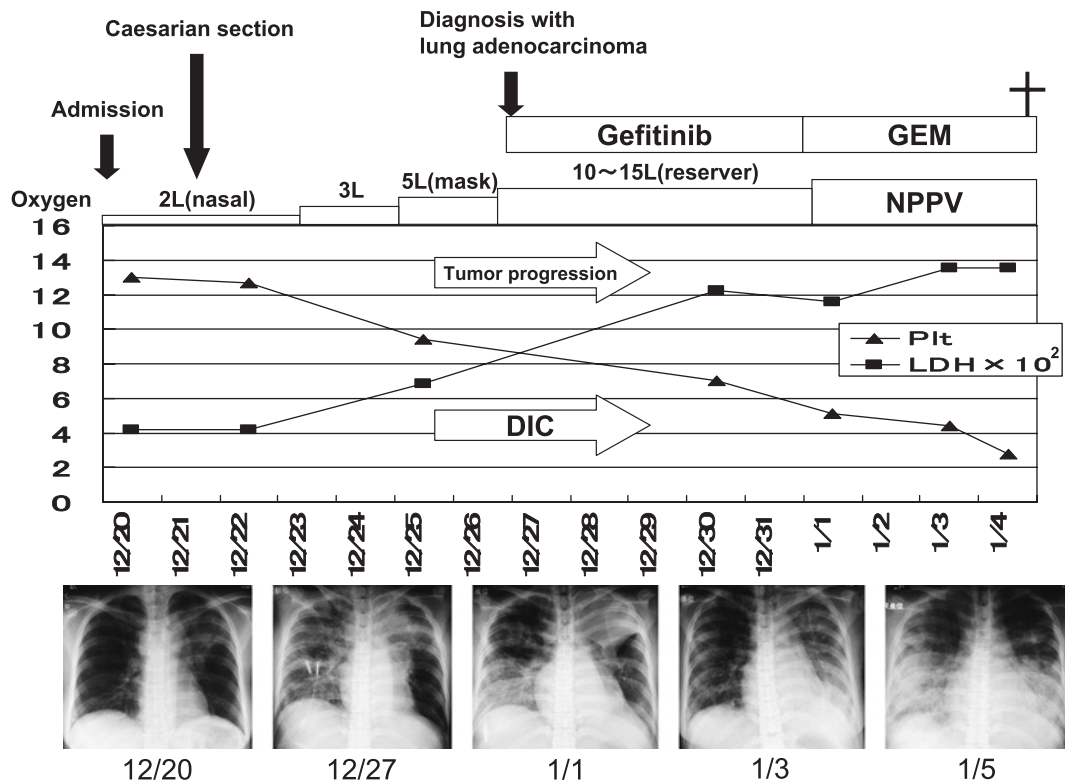


Fig. 3 Clinical course

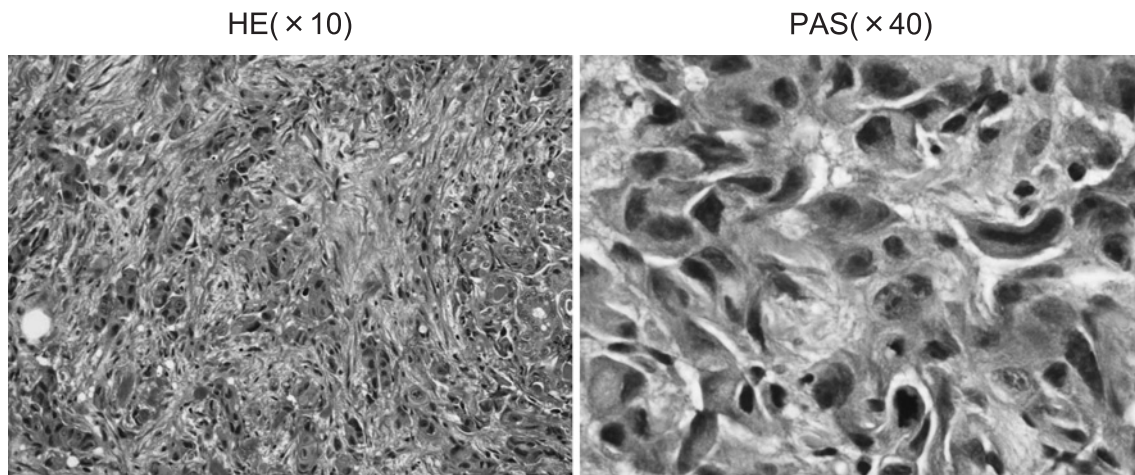


Fig. 4 Histological findings of a right axillary lymph node are shown. Adenocarcinoma cells were found.

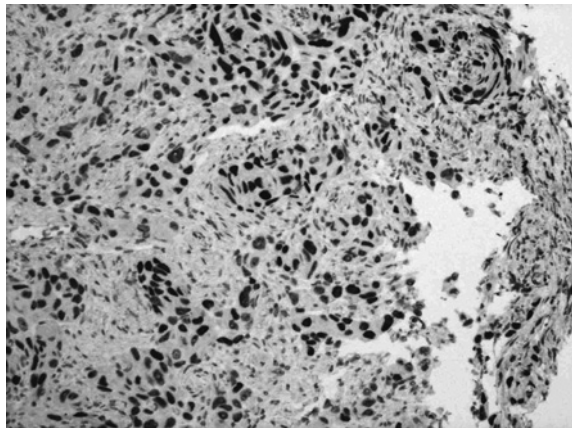


Fig. 5 As this image shows, TTF-1 ($\times 10$) was positive.

肺癌における組織形としては、非小細胞肺癌が約7割を占め、その中では第一に腺癌、次に大細胞癌が多く、小細胞癌は約3割となっている⁶⁾。

著者例においては当初は気管支喘息として加療されており、診断が遅れたことは否めない。妊娠合併肺癌は診断が遅れることが多く、早期の診断が困難であるとされる。その理由として肺癌による症状が妊娠に随伴する症状と判断されがちであること、放射線を使用した検査が敬遠されがちとなること等が挙げられている⁷⁾。

著者例における出産後の胎児の発育は順調であった。他の妊娠合併肺癌の報告においても、娩出された胎児は子宮内胎児発育遅延の報告はあるものの、胎児が子宮内であるうちに抗癌剤治療を受けたものを含めても奇形や大きな機能障害は認めなかった²⁾。

また、今回の症例においては認めていないが驚くべきことに、胎盤への転移が9例、更には胎児への転移が3例報告されている⁶⁾。

妊娠合併肺癌は診断された時点でその80%以上がIII

もしくはIV期の進行癌であり⁸⁾、予後は不良とされている²⁾。また、予後が不良である理由として、診断が遅れがちであること以外に、妊娠によるエストロゲン分泌の増加が妊娠合併肺癌症例における腫瘍の急激な発育に関与しているためとする意見がある⁹⁾。エストロゲンが肺癌の増殖、進展に関連することを示唆する事象として、肺癌の組織自体にエストロゲンレセプターが高発現していること¹⁰⁾、in vitroでは β -エストラジオールが肺癌細胞株の増殖を促すこと¹¹⁾、エストロゲンを介してEGF、TGF- α 、IGF等の他の腫瘍増殖経路の活性化が起こる可能性があること¹²⁾などが挙げられている。著者例は非喫煙者の女性であるが、EGFR変異は陰性であり、estrogenやその他の因子が発癌に関連していた可能性が否定できない。

診断当初から高度の進行癌ではあったが、2週間あまりの余命であるとは予測不能であった。帝王切開施行後から急激に病勢が進行したためであり、同様の経過を辿った報告において、帝王切開による外科的な組織損傷がサイトカインの増加につながり、腫瘍の急激な進展に関連した可能性があると考えられている¹³⁾。

今回は早期に胎児を娩出できたため、行う必要性はなかったが、胎児娩出前に抗癌剤治療を行った報告が散見される^{14)~16)}。First trimesterでの抗癌剤治療は切迫早産、胎児死亡、奇形のリスクを上昇させるといわれているが、second trimester以降の抗癌剤投与は比較的に行い得るとされる¹⁷⁾。

妊娠合併肺癌は、患者および家族、我々医療者にとっても大きな悲しみと衝撃を与える病態であり、病状説明に関しても細心の注意と配慮が必要であった。Gefitinibを無効と判断した後にPerformance Statusが4にも関わらず、本人と家族の強い希望があり、更なる抗癌剤治療を行ったが、これは非常に困難な選択であった。

乳癌の症例においては肺癌と比べて若年者が多く、妊娠を合併する頻度が高いこともあり、治療を行うにあたって参考にすべき多数の症例および文献が蓄積されてきている¹⁸⁾。これに対して、妊娠合併肺癌の診療を行うにあたっての情報は未だに不十分である。現在では妊娠合併肺癌の発生頻度はごく低いものではあるが、若年女性における喫煙率は上昇傾向にあり、これに伴って妊娠合併肺癌症例が増加することが予想される⁷⁾。よって、今後はさらなる症例の蓄積と治療指針の確立が望まれる。

(本症例の要旨は第71回日本呼吸器学会近畿地方会で報告した)

謝辞：経過中、母子の診療に尽力していただきました当院産婦人科今村裕子先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279—287.
- 2) Pentheroudakis G, Pavlidis NA. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126—140.
- 3) 安田 孝, 本田 洋. 肺癌と妊娠. *周産期医学* 1989; 19: 345—349.
- 4) 横手薫美夫, 長田博昭, 平 泰彦, 他. 根治術後に無事出産しえた妊娠時肺癌の1例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 1993; 7: 172—177.
- 5) 武内享介, 望月 恵, 森山俊武, 他. 原発性肺癌合併妊娠の1例. *産婦人科治療* 1997; 75: 582—584.
- 6) Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: An emerging issue. *Lung cancer* 2008; 59: 279—281.
- 7) Mujaiabel K, Benjamin A, Delisle MF, et al. Lung cancer in pregnancy: case reports and review of the literature. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 426—432.
- 8) Jackisch C, Louwen F, Schwenkhagen A, et al. Lung cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 69—77.
- 9) Penha DS, Salge AK, Tironi F, et al. Bronchogenic carcinoma of squamous cells in a young pregnant woman. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 235—238.
- 10) Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, et al. Expression of estrogen receptors in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002; 37: 153—159.
- 11) Stabile LP, Davis G, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor α and β and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62: 2141—2150.
- 12) Ignar-Trowbridge DM, Pimentel M, Parker MG, et al. Peptide growth factor cross talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology* 1996; 137: 1735—1744.
- 13) But Hadzic J, Secerov A, Zwitter M, et al. Metastatic adenocarcinoma of the lung in a 27-year-old pregnant woman. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 450—452.
- 14) Janne PA, Rodriguez TD, Metcalf DR, et al. Chemotherapy for a patient with advanced non-small-cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology* 2001; 61: 175—183.
- 15) Kim JH, Kim HS, Sung CW, et al. Docetaxel, gemcitabine and cisplatin administered for non-small cell lung cancer during the first and second trimester of an unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 59: 270—273.
- 16) Alberto Z, Gian ADP, Vittorio F, et al. Erlotinib administration for advanced non-small cell lung cancer during the first 2 months of unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 60: 455—457.
- 17) Meirou D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 21—25.
- 18) Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237—246.

Abstract**A case of lung cancer combined with pregnancy ; dramatically deteriorating condition after caesarian section**

Akito Hata¹⁾, Yuka Harada¹⁾, Ryutaro Seo¹⁾, Yoshimi Takeshima¹⁾, Takashi Nishimura¹⁾, Keisuke Tomii¹⁾, Nobuyuki Katakami¹⁾, Kyosuke Ishihara¹⁾, Yukihiro Imai²⁾ and Shiro Fujita³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center (General Hospital)

²⁾Department of Clinical Pathology, Kobe City Medical Center (General Hospital)

³⁾Department of Integrated Oncology, Institute of Biomedical Research and Innovation

A 34-year-old pregnant woman was diagnosed with pneumonia at another hospital in her 26th week of pregnancy. Antibiotics were administered, but they were not effective. She was then introduced and admitted to our hospital. Lung cancer was suspected from her chest-CT scan on admission. Caesarian section was performed on the day after admission at 33 weeks of gestation. Adenocarcinoma of the lung was diagnosed based on the results of a right-axillary lymph node biopsy performed simultaneously with the caesarian section. On the 8th day after admission, we began to administer gefitinib. We expected positive results from gefitinib, because the patient fitted the optimal profile : female, never smoker, adenocarcinoma histology. Her respiratory condition had worsened dramatically after her caesarian section, so she was given noninvasive positive pressure ventilation from the 13th day after admission. Disseminated intravascular coagulation progressed, and her chest X-ray showed bilateral extensive infiltration. Moreover, tests showed that her tumor was negative for epidermal growth factor receptor mutation, so we judged that gefitinib was not effective for her. Although her performance status was very poor, she and her family strongly desired further chemotherapy. We thus began to administer gemcitabine, but her respiratory condition deteriorated further, and she died on the 17th day after admission. Lung cancer combined with pregnancy is a very rare situation, so we report this case with some references.