

●症 例

超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) で診断した原発不明癌の1例

上村 剛大 小栗 鉄也 宮崎 幹規
大久保仁嗣 前野 健 新実 彰男

要旨：症例は64歳，男性．背部痛で名古屋市立大学病院受診，MRIで脊椎病変を認め，ポジトロン断層法 (positron emission tomography：PET) で右肺門・縦隔リンパ節と脊椎病変に集積を認めた．右肺門部リンパ節で超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) を施行，癌細胞を認め，原発不明癌 (CUP) と診断した．死後の病理解剖では多臓器への転移を認めたが，原発巣は特定できなかった．CUPは転移形式が多彩で診断に苦慮することも多く，低侵襲な検査による確実な診断が必要である．CUPはリンパ節への転移が多く，肺門・縦隔リンパ節転移を疑う症例ではEBUS-TBNAが有用である．

キーワード：超音波気管支鏡ガイド下針生検，原発不明癌

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA),
Cancer of unknown primary (CUP)

緒 言

原発不明癌 (cancer of unknown primary：CUP) は「通常の診断アプローチによっても原発を特定できない組織学的に確認された転移巣を有する癌の総称」と定義され，悪性腫瘍の5～10%を占める¹⁾²⁾．その80%以上は広範な精査でも原発巣は明らかとならず，また30～70%は死後の剖検でも原発巣が明らかとならないとされている³⁾⁴⁾．その転移部位はリンパ節，肺，骨で多く⁵⁾，低侵襲でより確実な検査と，正確な診断が必要と考えられる．今回我々は，コンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA) による癌細胞の証明から総合的にCUPと診断し，死後に病理解剖でその診断を確認できた症例を経験したので，若干の文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：64歳，男性．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：20本/日×40年．現喫煙者．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：背部痛のため，近医整形外科を受診．上位胸椎の椎体変化を指摘され，名古屋市立大学病院整形外科紹介受診，MRIで第7頸椎から第5胸椎の広範な転移性骨腫瘍を認めた (Fig. 1)．CTでは右肺門部，縦隔リンパ節腫大を (Fig. 2)，ポジトロン断層法 (positron emission tomography：PET) で同部位に集積を認めたため (Fig. 3)，原発巣精査目的で呼吸器内科紹介となった．

受診時現症：身長167.8 cm，体重69 kg，体温36.5℃，脈拍83/min，血圧183/85 mmHg，呼吸数20回/min，意識清明．胸部は聴診上清．他，特記すべき所見は明らかでない．

血液検査：血算，生化学的検査は特記事項なし．CEA 3.1 ng/ml，AFP 3.6 ng/ml，CA19-9 11.3 U/ml，SCC 1.1 ng/ml，NSE 13 ng/ml，proGRP 43.4 pg/ml，PSA 0.980 ng/ml，DUPAN-2 25 U/ml以下，SPan-1 4.7 U/ml，SLX 43 U/ml，CYFRA 20.4 ng/ml．

経過：胸部CTでは気管分岐部 (#7) (Fig. 2A)，右中下葉間リンパ節 (rt.#11i) (Fig. 2B) のリンパ節腫大，両肺の多発粒状影・結節影 (Fig. 2C)，大動脈周囲・腹腔内リンパ節腫大とそれに伴う水腎症を認めるも，原発部位は特定できなかった．診断目的で肺門・縦隔リンパ節に対してEBUS-TBNAを施行した (Fig. 4A)．気管支内腔には腫瘍の露出，粘膜の不整などは認められなかったが，右中下葉気管支分岐部のわずかな鈍化を認めた (Fig. 4B)．コンベックス走査式超音波で観察すると，気管分岐部に #7 を，右中下葉分岐部に rt.#11i を描出

連絡先：上村 剛大

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学
(E-mail: tuemu@med.nagoya-cu.ac.jp)

(Received 8 Jun 2012/Accepted 7 Sep 2012)



Fig. 1 MRI showed a low-intensity area from C7 to Th5 in T1-weighted images.



Fig. 3 PET showed accumulations in the spine and in the subcarinal and right main bronchus lymph nodes.

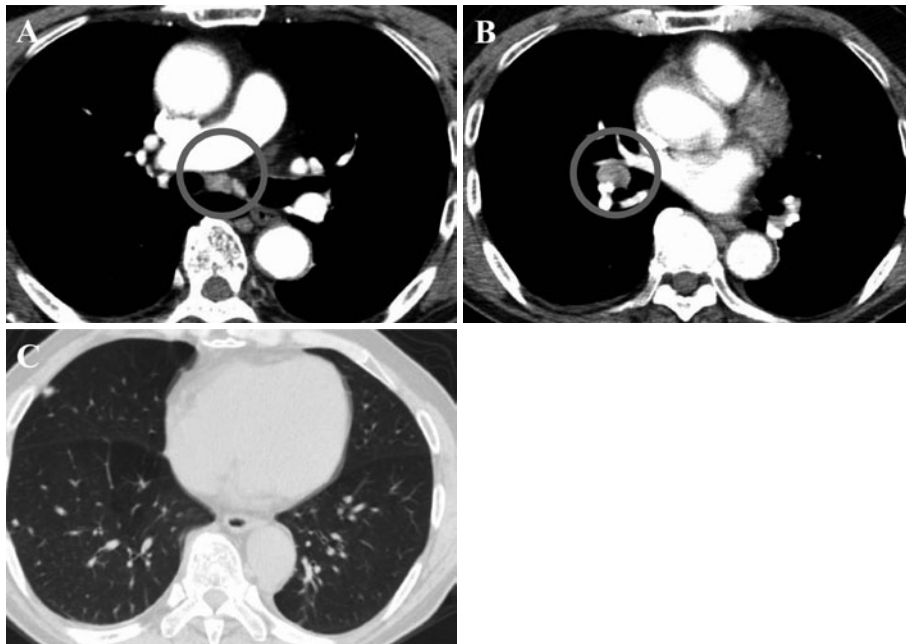


Fig. 2 Chest-abdominal CT-scanning showed mediastinal and right hilar lymph node angiopathy (A, B) and multiple pulmonary nodular shadows (C).

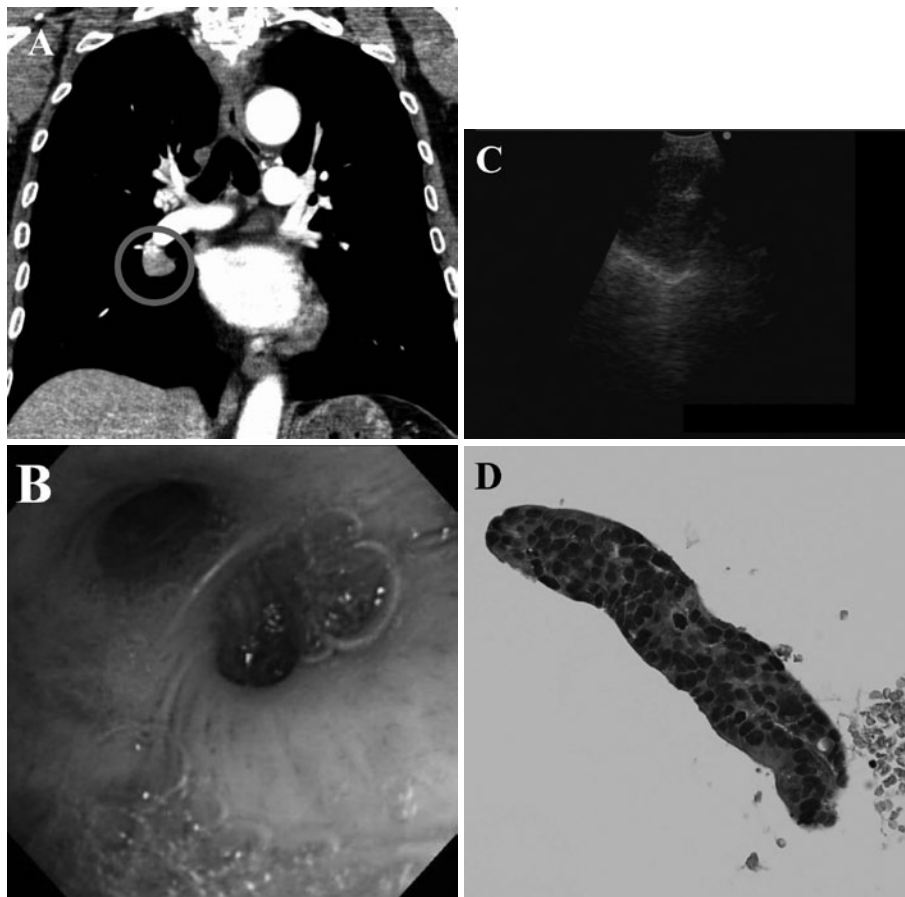


Fig. 4 (A) EBUS-TBNA for the right hilar lymph node was performed. (B) Bifurcation of the right middle and inferior lobar bronchus was dull. (C) EBUS showed an enlargement of the right hilar node, and we took a biopsy from there. (D) A histological examination revealed atypical cells that were relatively small and chromatin-rich. The pseudoglandular structure was partly observed, and we ultimately diagnosed poorly differentiated adenocarcinoma.

できた。超音波上 rt.#11i の描出が鮮明であり、同部位で生検を施行した。内部は比較的均一でやや低輝度、ドップラーモードでは血流に乏しく (Fig. 4C)、細胞診から低分化腺癌と診断された (Fig. 4D)。検査に伴う合併症は明らかでなかった。

上部消化管内視鏡検査では、食道潰瘍を認めるのみであった。左水腎症について尿細胞診、静脈性尿路造影、左逆行性腎盂尿管造影を施行したが、細胞診は陰性であり、左上部から約 10 cm の左尿管狭窄を認めるのみで、尿管癌などは明らかでなかった。以上のことから原発巣は特定できず、CUP として治療を開始した。疼痛に対して第 6 頸椎から第 6 胸椎にかけて疼痛緩和目的で姑息的照射を 2.5 Gy/17 fr 施行、その後カルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel) の投与を開始したが奏効せず、二次治療としてネダプラチン (nedaplatin) + イリノテカン (irinotecan) へ変更した。2 コースを終了し、効果判定の CT 上は肺門・縦隔リンパ節の

縮小、傍大動脈リンパ節の縮小、水腎症の改善、腫瘍マーカーの低下を認めたが、3 コース目治療開始前より腫瘍は増大傾向となり、ドセタキセル (docetaxel) に変更し、治療を開始した。しかし、投与後も腫瘍マーカーは上昇し、左肩関節、右上腕骨、左大腿骨への新たな骨転移を認めた。さらに水腎症による腎後性腎不全を併発した。右尿管カテーテルを留置し腎機能は改善したが、全身状態は徐々に悪化し死亡した。

病理解剖では両肺、左腎、両尿管、肝、食道、気管、全身骨 (頸・胸・腰椎) および肺門、傍大動脈、気管分岐部、傍食道、胃周囲、両腎門、総腸骨リンパ節に転移を認めた。免疫組織学的には cytokeratin AE1/AE3 陽性、vimentin 陰性であることから上皮性と考え、また腫瘍細胞はその形態からは腺癌およびロゼットを形成する神経内分泌腫瘍が疑われた。神経内分泌腫瘍のマーカーである synaptophysin, chromogranin A, CD56, NSE はすべて陰性であった一方、腺腔内の分泌物は AB-PAS

陽性であった。腺癌を疑い、肺、腸管、前立腺、乳腺を対象としてそのマーカーを調べたところ、TTF1, PSA, GCDPF15は陰性であったがCDX2のみ陽性であった。そのため腸管内をくまなく検索したが、原発巣は明らかでなく、病理解剖の結果からも最終的にCUPと考えられた。

考 察

CUPの診断には、病歴聴取、身体所見、予後良好群の検索を目的とした α FP, β -HCG, CA125, PSA, サイログロブリンなどの血液検査、CT, MRI, PET-CTのような画像診断が重要であるとともに、最終的には生検可能な部位において癌細胞の証明が必要である。

EBUS-TBNAは、肺癌の肺門・縦隔リンパ節転移診断、原因不明の縦隔病変や肺内腫瘍の診断、サルコイドーシスの診断などの幅広い疾患に対して有用性が報告されている⁶⁾。EBUS-TBNAは既存のconventional TBNAと比較して、超音波による直視下で血管を避けながら生検できる点で、また縦隔鏡と比較して低侵襲、短時間で行える点で有用である。実際、肺癌のリンパ節においてEBUS-TBNAは96.3%という高い正診率が報告されている⁷⁾とともに、その安全性はきわめて高く、わずかな合併症として気胸、感染症などが報告されているのみである⁸⁾⁹⁾。一方で手技的訓練や初期投資が必要であること、検体が縦隔鏡と比較して微小であるため良・悪性の判別が困難であることなどの欠点もあり¹⁰⁾、その使用においては適切な施設、症例の選択が重要と考えられる。本例は、肺野の陰影は末梢側にあるとともに比較的小さく、通常の気管支鏡での到達は困難と考えられ、肺門・縦隔リンパ節に対するEBUS-TBNAを用いた診断が有用であった。

CUPはheterogeneousな集団であり、CUP患者集団の生存期間中央値(median survival time : MST)は4.5ヶ月とも報告されている¹¹⁾。その一部には、性別、年齢、症状経過、身体所見などの臨床情報から判断されfavorable subsetとよばれる、乳癌、卵巣癌、前立腺癌などの特定の臓器の癌に対する治療に良好な反応を示す集団があるが、そのほかの大部分の患者は予後不良であるunfavorable subsetとされる。本症例の臨床情報からは特定の臓器の癌は示唆されず、unfavorable subsetとして対応した。unfavorable subsetにおける化学療法としてはカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法が一般的であり¹²⁾¹³⁾、奏効率23~38.7%、生存期間中央値6.5~13ヶ月と報告されているが、本例では奏効しなかった。二次治療のネダプラチン+イリノテカンが奏効したが、原発組織が不明であるため、有効な薬剤の選択が難しく、予後不良の要因と考えられた。

本例は死後に病理解剖も行われたが、免疫染色などを用いても原発巣は特定できず、病理学的にもCUPと診断された。Watanabeによれば、東北大学病院において2004~2008年の5年間にCUPと臨床診断された67症例のうち、43症例(64%)はリンパ節転移を認め、他の骨(10%)、腹膜(6%)などと比較してリンパ節への転移は多い傾向にあった¹⁴⁾。同様にLe Chevalierらによる報告では、302例のCUPのうち、初期の転移部位は肺(56例, 19%)、骨(38例, 13%)と比較して、リンパ節では112例(37%)と多く認められた¹⁵⁾。このようにCUPではリンパ節転移を認めることが多く、特に肺門・縦隔への転移を認める症例については、EBUS-TBNAが低侵襲で有用な診断方法と考えられる。本例はEBUS-TBNAがCUPの診断に有用で、病理解剖によってもその結果が証明された貴重な症例と考え報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：新実彰男、講演料(ノバルティスファーマ、アステラス製薬)、奨学(奨励)寄附など(アステラス製薬、アストラゼネカ)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54: 243-50.
- 2) Hillen HF. Unknown primary tumors. *Postgrad Med J* 2000; 76: 690-3.
- 3) Van de Wouw AJ, Jansen RL, Spleel EJ, et al. The unknown biology of the unknown primary tumour: A literature review. *Ann Oncol* 2003; 14: 191-6.
- 4) Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1990-2005.
- 5) Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 271-8.
- 6) 中島崇裕, 安福和弘, 藤原大樹, 他. 肺癌におけるコンベックス式超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)を用いた、縦隔・肺門リンパ節転移診断. *気管支学* 2008; 30: 360-5.
- 7) Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultra-sound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 347-54.
- 8) Lee HS, Lee GK, Lee HS, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration on mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008; 134: 368-74.

- 9) Haas AR. Infectious complications from full extension endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J* 2009; 33: 935-8.
- 10) Medford AR, Bennett JA, Free CM, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): Applications in chest disease. *Respirology* 2010; 15: 71-9.
- 11) Greco FA, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol* 2009; 36: 65-74.
- 12) Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos H, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma; a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3101-7.
- 13) El-Rayes BF, Shields AF, Zalupski M, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in adenocarcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 152-6.
- 14) Watanabe M. The pathological practice for metastatic carcinoma of unknown primary—the current status and future prospect. *Jpn J Cancer Chemother* 2009; 36: 910-4.
- 15) Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patient. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2035-9.

Abstract

A case of cancer of unknown primary diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)

Takehiro Uemura, Tetsuya Oguri, Mikinori Miyazaki, Hirotugu Ohkubo, Ken Maeno and Akio Niimi
Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

A 64-year-old man with back pain was admitted to our hospital. Magnetic resonance imaging (MRI) showed spine metastases, and positron emission tomography (PET) showed a right hilar and mediastinal lymph node and spine accumulation. An endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for the right hilar lymph node showed malignant cells. As a result, we ultimately diagnosed cancer of unknown primary (CUP). The autopsy revealed metastases extending to multiple organs, whereas the primary lesion of cancer was not detected. The diagnosis of CUP is difficult because of multiple metastases. We encountered a case in which we successfully diagnosed CUP by EBUS-TBNA with minimum invasion and verified the diagnosis by autopsy. The EBUS-TBNA is useful for the diagnosis of CUP when the metastases of hilar and mediastinal lymph nodes were suspected.