

第152回 CPC（令和元年8月27日）

症例：80歳代，女性

臨床経過：近医にて胸部異常陰影を指摘され本院呼吸器内科受診。CTにて右下葉と縦隔リンパ節に腫瘍が，精査の結果，副腎と脳にも異常陰影が認められた。BSCにて経過観察中，呼吸困難が出現し入院となる。緩和放射線照射を開始。呼吸困難が進行し，意識低下も出現，全経過42日にて死亡。

司 会	呼吸器内科	松田 宏幸
症例指導	呼吸器内科	松田 宏幸
症例担当	研修医	菊池 恵介
		中山 真理
		松田 理沙
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】80歳代，女性

【主 訴】呼吸困難感

【現病歴】

2018年10月頃より時々労作時の息切れが出現。

2018年12月上旬，呼吸困難感があり近医を受診。胸部Xp・CT検査にて右下葉の結節影・胸水貯留を認め当院呼吸器内科紹介。

当科初診時のCTで，右下葉に結節影と副結節があり，肺門・縦隔リンパ節腫大を認め，胸水細胞診にて腺癌の診断であった。全身検索では副腎，脳転移があり，非小細胞肺癌cT4N3M1c stage IVBと診断。胸水細胞診のセルブロックでド

ライバー遺伝子変異・転座は不明であった。高齢であり積極的な加療は難しく，本人・家族と相談してBSCの方針となった。2019年1月上旬の胸部Xpでは右胸水の増加を認めた。脳転移に対してガンナイフ治療予定であったが，息切れ症状の悪化あり1月中旬に当院救急搬送され入院となった。

【既往歴】左乳癌（当院外科 2015年 乳房部分切除，術後放射線治療・ホルモン療法）

高血圧症，脂質異常症

【生活歴】喫煙歴：20本/日×62年current smoker，
飲酒歴：機会飲酒

表1 入院時検査所見

<末梢血液検査>	GTP 37IU/L	<動脈血液ガス(酸素マスク4L)>
WBC 7660/ μ l	BUN 10.1mg/dl	Ph 7.404
RBC 367 $\times 10^4$ / μ l	CRE 0.66mg/dl	PCO2 33.7 mmHg
Hgb 11.8g/dl	eGFR 63.3	PO2 101.0 mmHg
Hct 35.7%	CK 22IU/L	HCO3- 20.6 mmol/L
PLT 27.1 $\times 10^4$ / μ l	Na 138.3mEq/L	BE -2.9 mmol/L
<生化学検査>	K 3.6mEq/L	Lactate 1.5 mmol/L
TP 6.5g/dl	Cl 104.7mEq/L	<腫瘍マーカー>
ALB 3.0g/dl	Ca 8.2mg/dl	CEA 17.52ng/ml
TB 0.7mg/dl	IP 3.3mg/dl	NSE 17.2ng/ml
AST 19IU/L	BS 100mg/dl	CYFRA 2.2ng/ml
ALT 10IU/L	HbA1c 5.9%	ProGRP 37.6pg/ml
LDH 215IU/L	CRP 3.92mg/dl	CA15-3 36 U/ml
ALP 177IU/L		

【常用薬】 ビソプロロールフマル酸塩錠5mg, アムロジピン錠5mg, バルサルタン錠80mg, チクロピジン塩酸塩錠100mg, プラバスタチンNa錠10mg, エピナスチン塩酸塩錠20mg, ラロキシフェン塩酸塩錠60mg, レトロゾール錠2.5mg, ゾルピデム酒石酸塩錠10mg, ランソプラゾールOD錠30mg

【入院時現症】身長160cm, 体重41.5kg, 意識清明, 体温36.4℃, 血圧129/76mmHg, 脈拍89bpm, 眼瞼結膜やや蒼白, 眼球結膜黄染なし, 口腔内湿潤, 扁桃・咽頭異常なし, 項部硬直なし, 心音S1→S2→S3, 4 (-), 整, 心雑音なし, 肺音右肺全体で減弱, 腹部平坦, 軟, 圧痛なし, 季肋部叩打痛

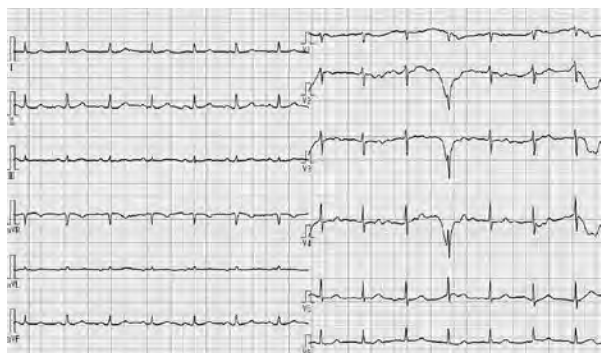


図1 心電図
正常洞調律, 脈拍84回/分

なし, CVA叩打痛なし, 下腿浮腫なし, 関節腫脹・発赤・熱感なし.

【入院時検査所見】表1参照

【心電図 (図1)】正常洞調律, 脈拍84回/分.

【胸部単純写真 (図2)】座位, CTR 54%, 右下肺野に腫瘤影あり, 右胸水あり, 左CPA sharp.

【単純CT画像 (図3ab)】



図2 胸部単純写真

座位, CTR 54%, 右下肺野に腫瘤影あり, 右胸水あり, 左CPA sharp

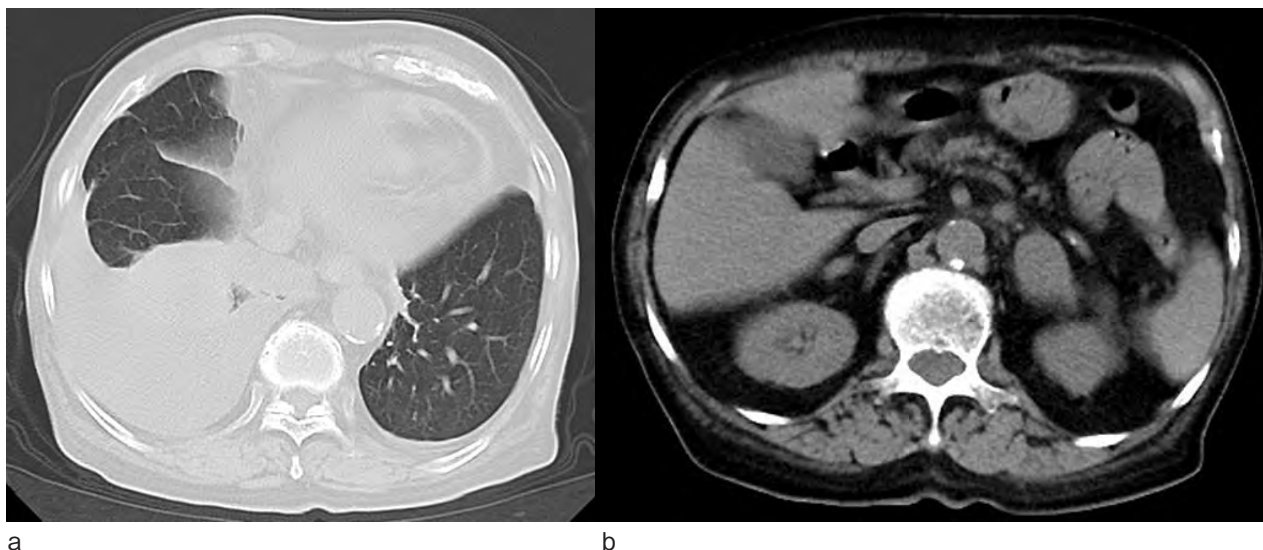


図3 単純CT画像

右肺下葉に45mm大の腫瘤影あり, その他に右肺に結節影が散在, 右胸水貯留, 肺気腫あり, 縦隔, 右肺門に多発リンパ節腫大あり, 左副腎に30mm大の結節影あり, 心嚢液少量貯留
初診時と比較して肺腫瘤, 副腎結節およびリンパ節腫大は増大傾向, 心嚢液・胸水も増加傾向.

右肺下葉に45mm大の腫瘤影あり。その他に右肺に結節影が散在。右胸水貯留。肺気腫あり。縦隔、右肺門に多発リンパ節腫大あり。左副腎に30mm大の結節影あり。心嚢液少量貯留。

初診時と比較して肺腫瘤、副腎結節およびリンパ節腫大は増大傾向、心嚢液・胸水も増加傾向。

【頭部MRI (図4)】右前頭葉、後頭葉にφ5mm大

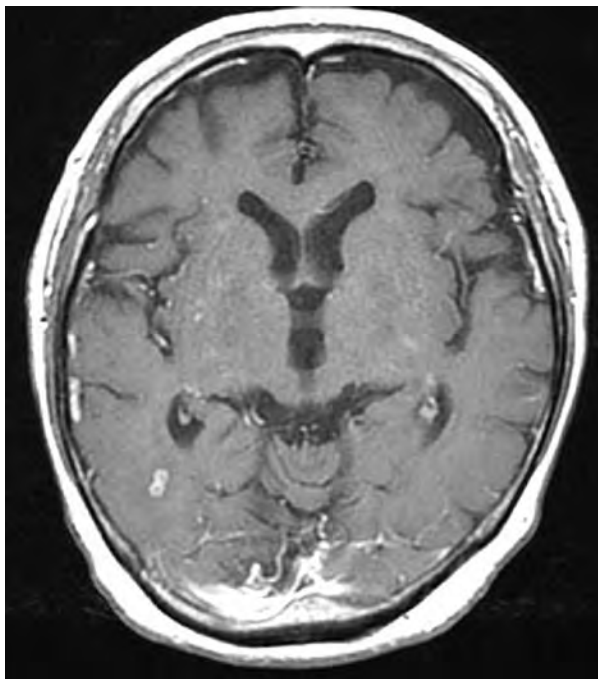


図4 頭部MRI

右前頭葉、後頭葉にφ5mm大の造影効果のある結節影あり、周囲に浮腫像あり

の造影効果のある結節影あり、周囲に浮腫像あり。

【来院後の経過】

入院第1病日のCTでは肺門部リンパ節増大による両側気管支狭窄が考えられ、第3病日より胸部緩和放射線照射を開始した。第5病日より呼吸状態の急激な悪化あり、胸部Xpで無気肺の進行あり。呼吸困難も高度となっておりモルヒネ持続投与を開始した。呼吸状態悪化のため、放射線照射は第3-5病日の3回で終了した。第8病日意識レベルの低下あり。21時45分頃より呼吸停止あり、その後心停止。22時10分に死亡確認。

【臨床領域からの考察】

本症例は非小細胞肺癌Stage IVB、副腎・脳転移の診断で、呼吸状態の急速な悪化により死亡に至った症例である。画像上、肺門部リンパ節増大による両側気管支の閉塞が呼吸状態悪化の原因と考えられた。非小細胞肺癌Stage IVBの5年生存率は約20~30%と報告されており、遺伝子変異検査(EGFR, ALK)や近年ではPD-L1染色結果に基づき薬物療法が選択される。本症例は年齢、PSを考慮し薬物療法は行わず、BSCの方針となった。

【病理解剖の目的】

- ①肺癌の組織診断
- ②肺癌の進行度
- ③原発巣の特定、副腎皮質癌の鑑別

病理解剖組織学的診断

病理番号：2019-1 剖検者：笠原正男、桑原一彦、松田宏幸、松田理沙、菊地恵介、中村 匡、岡本香織

(胸腹部臓器)

【主病変】

1. 重複癌

1)肺癌、多形癌、免疫染色にて腺癌形質(TTF-1陽性、60%)、

右下葉(S8)、4.5×4.5cm 結節型、多形癌(免疫染色にて60%腺癌形質を確認(370g、450g))

転移：副腎(左、4.0×2.0cm、10g)、回腸、S状結腸

[脳、多発性、右側頭葉、後頭葉]

り)気管支周囲、肺門部、腸間膜

2)左側乳癌による乳房部分切除術後4年の状態乳頭腺癌、2.2×1.5cm(H13-4178)

転移・再発なし

2. 気管支周囲のリンパ節転移による腫大が気管支を圧迫しその結果気道内に濃厚喀痰が充満し気道狭窄状態による呼吸不全

【副病変】

1. 肺気腫+鬱血・水腫

2. 動脈硬化性萎縮腎(90g、80g)

3. 大動脈粥状硬化症
4. 諸臓器の萎縮, 肝臓 (690g), 心臓 (240g), 脾臓 (50g)
5. 体腔液貯留, 胸水 (0ml, 650ml), 心嚢液 (60ml), 腹水 (0ml)
6. 悪液質
7. 膵臓・顎下腺のリポマトーシス
8. 嚢胞形成性萎縮性子宮内膜

【直接死因】

進行性肺癌（多形癌）による悪液質を背景に気管支周囲のリンパ節転移による腫大が気管支を圧迫し、その結果気道内に濃厚喀痰が充満、気道狭窄状態による呼吸不全。

【症例に対する考察】

剖検は12時間後に施行。外景一般、るいそう著明。肉眼的：右肺下葉（S8）に大きさ4.8X4.5cmの結節型腫瘍が認められ、隣接する気管支内に濃厚な喀痰の充満が認められた。右側副腎に大きさ5.5X2.5cm、重量10gの腫脹が認められ、他に回腸、大腸（下行結腸、S状結腸）それぞれ大きさ径2cm大の転移巣が認められた。

肺腫瘍の組織像：広範な壊死領域を有し淡明で豊富な胞体からなる多稜形で多核からなる細胞や単核細胞が特有な胞巣を形成せず、敷石状配列を呈し或る部分では腺管様構築される部分が混在する。核分裂像が散見される。

気管支周囲のリンパ節転移巣では原発肺腫瘍と比較し腺管構造が目立つ。副腎腫瘍の組織像は原発肺癌組織像と比較し多核、異型核を有する大型細胞が目立つ。それらの細胞配列に胞巣構築は乏しく敷石状配列が主で腺管構築は認められない。副腎皮質癌は多形性で胞巣形成に乏しく、大型細胞が特徴である。肺癌の大きさ、副腎腫瘍の大きさはほぼ同一で組織像も類似性が指摘される。

そこで免疫染色を施行し、分別検索を施行した。

- ・ 原発肺癌はTTF-1 (+), NapsinA (+) CK7 (+), CK20 (-), AE1/AE3 (+), inhibin (-), calretinin (-) PAS (-), ALB (-),

- ・ 副腎腫瘍はTTF-1 (-), NapsinA (-), CK7 (+), CK20 (-), AE1/AE3 (+), inhibin (-), calretinin (-), PAS (-), ALB (-).

- ・ 対象副腎腫瘍はTTF-1 (-), NapsinA (-), CK20(-), CK7(-), AE1/AE3(-), inhibin(+), calretinin (+), PAS (-), ALB (-).

以上を比較検討すると原発性副腎皮質癌とではTTF-1, NapsinA, CK20, CK7, inhibin, calretinin等の反応結果に違いが認められ、逆に原発性腫瘍と副腎腫瘍との類似性が検索され原発性肺癌の副腎転移と診断された。

組織像に関して単に多形細胞の増生ではなく、HEレベルで検索された腺管構造、免疫染色結果からも腺癌形質が証明された事が重要で形質面を含め、所謂多形癌として診断される所以である。以上肺原発多形癌の副腎転移である。

原発肺癌ではTTF-1とNapsinAが陽性で有るが転移副腎癌胞巣では何れも陰性である。この現象はHEの所見で見られる様に副腎では腺癌構築が検索されていない。即ち、脱分化した状態が示され、即ち免疫染色結果でも陰性で腺管形質が表現されない。即ち、転移先で脱分化と言う現象を生じた結果と言えるであろう。しかし何れの部位でも癌形質の消失は認められない。

諸臓器の萎縮は癌担体による代謝異常が考慮される。

直接死因は呼吸不全であるが汎葉性肺気腫を背景に腫瘍による悪液質が加わり左心不全に陥り肺循環動態の悪化が鬱血・水腫を惹起し拘束性・拡散障害に加え濃厚喀痰による気道閉塞が重積し呼吸不全を招いたと考える。

【病理解剖並びに組織学的所見】

●病理解剖から見た肺腫瘍と副腎の肉眼所見
原発臓器は？

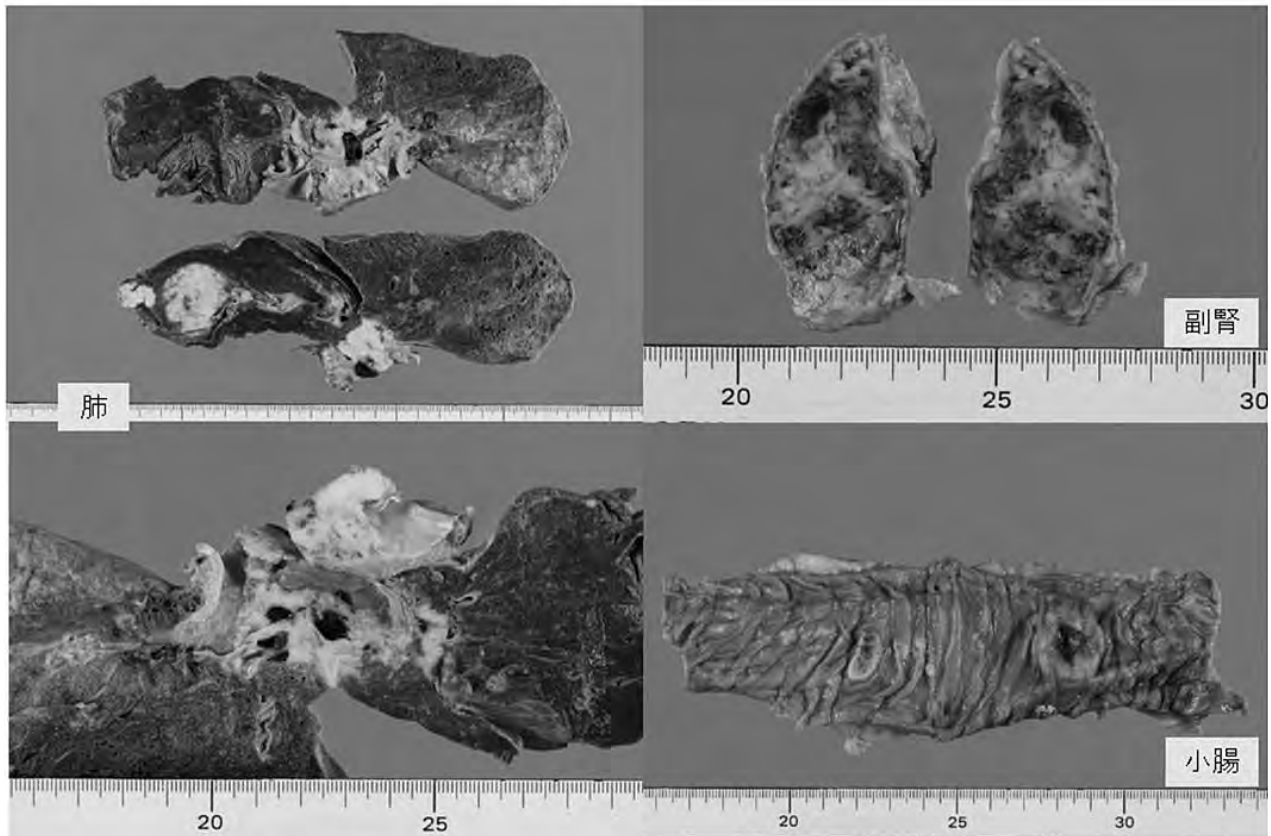


図5 原発性肺癌と副腎・小腸の転移巣

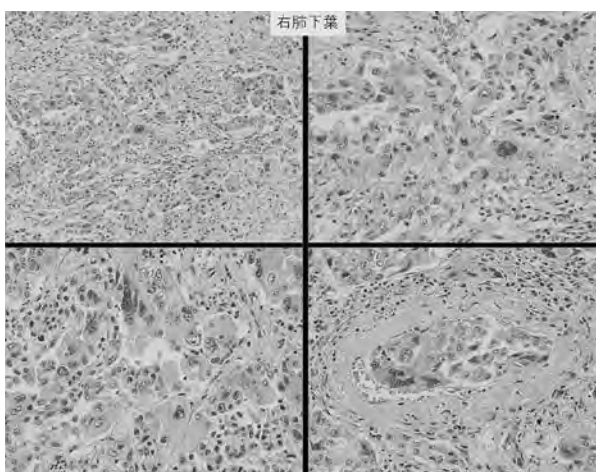


図6 原発性肺癌・多型癌 (HE染色 左上×200 左下・右×400)

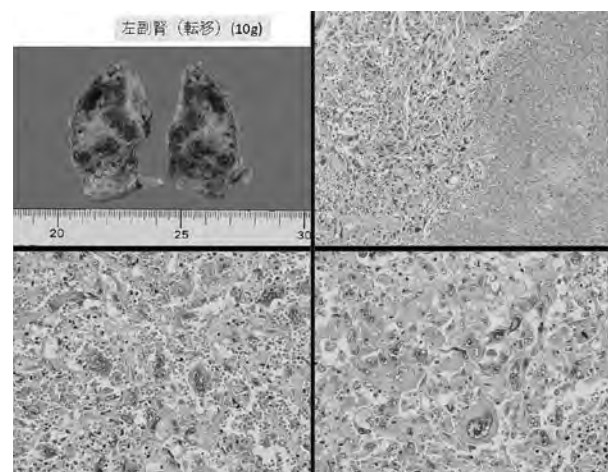


図7 肺癌の副腎転移巣 (HE染色 右上×200 下×400)

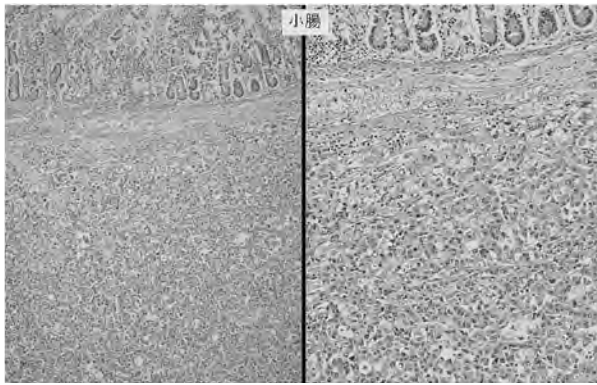


図8 肺癌の小腸転移巣 (HE染色 左×100 右×200)

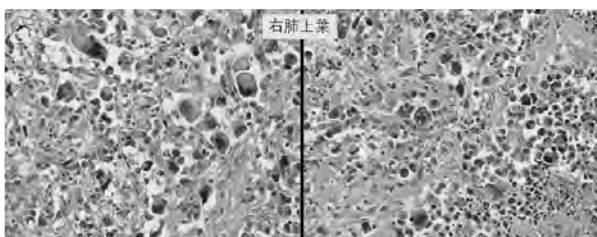


図9 肺癌・多型癌原発巣 (HE染色 ×400)

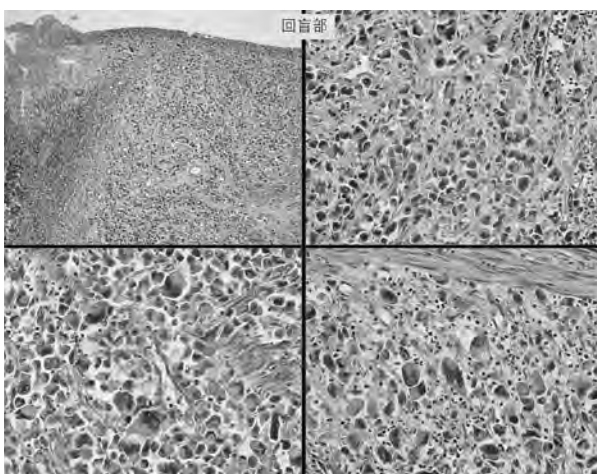


図10 回盲部肺癌転移巣 (HE染色 左上×100 左下・右×400)

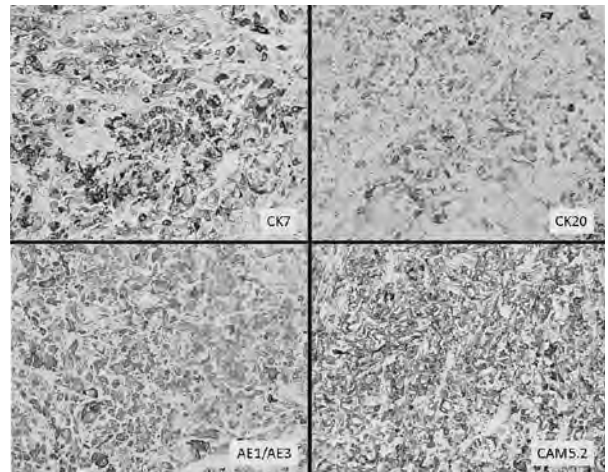


図11 原発性肺癌の免疫組織化学染色 (左上: CK7×200 左下: AE1/AE3×200 右上: CK20×200 右下: CAM5.2×200)

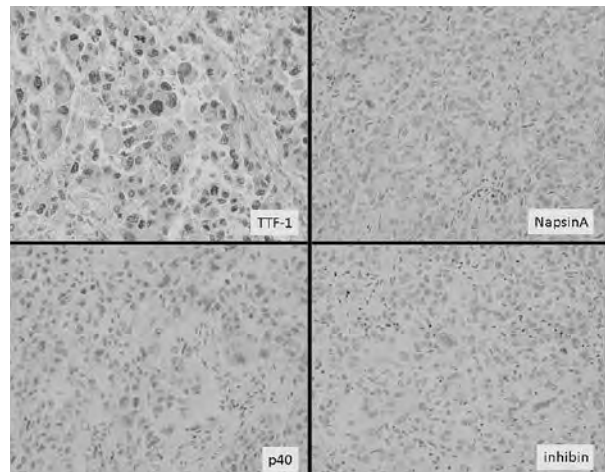


図12 原発性肺癌の免疫組織化学染色 (左上: TTF-1×400 左下: p40×400 右上: NapsinA×400 右下: inhibin×400)

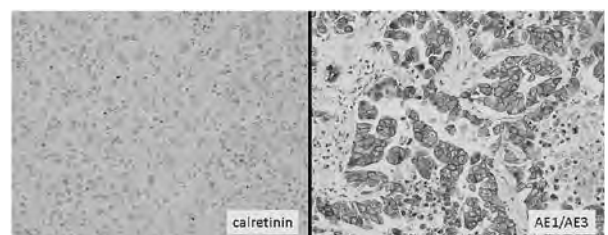


図13 原発性肺癌の免疫組織化学染色 (左: calretinin×200 右: AE1/AE3×400)

本症例に関連する考察について下記の如く図示する。

考察

- 1.病理解剖から得られた情報一肺多形癌 (Pulmonary Pleomorphic Carcinoma)
- 2.未治療局所進行期非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer: NSCLC)の薬物療法の選択
- 3.免疫チェックポイント阻害薬について

1.病理解剖から得られた情報一肺多形癌 (Pulmonary Pleomorphic Carcinoma)

肺癌の分類

種類 (肺癌に占める割合)	特徴
腺癌 (約55%)	<ul style="list-style-type: none"> 男女比2:1 女性の肺癌の7割 (女性の多くは非喫煙者) 早期では症状が出にくい
非小細胞肺癌 扁平上皮癌 (約25%)	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙者、男性に多い 放射線療法への感受性が低い
大細胞癌 (約5%)	<ul style="list-style-type: none"> 男性に多い 進行が比較的早い
小細胞肺癌 (約15%)	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙者、男性に多い 進行が早く転移をおこしやすい 化学療法や放射線療法への感受性が高い

TNM分類とステージ

- TNM
 - 縦隔・気管・気管分枝部への転移 → T4
 - 対側縦隔リンパ節への転移 → N3
 - 多臓器(脳・副腎)への多発遠隔転移 → M1c
- ステージ
 - AnyT, AnyN, M1c → **IVB期**

IVB期の非小細胞癌

- 転移性がん
- 外科手術の適応なし
- 遺伝子変異検査(EGFR, ALK)に基づき治療選択 ※治療詳細は後述
- 5年生存率は約20~30%

肺癌の分類

種類 (肺癌に占める割合)	特徴
腺癌 (約55%)	<ul style="list-style-type: none"> 男女比2:1 女性の肺癌の7割 (女性の多くは非喫煙者) 早期では症状が出にくい
非小細胞肺癌 扁平上皮癌 (約25%)	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙者、男性に多い 放射線療法への感受性が低い
大細胞癌 (約5%)	<ul style="list-style-type: none"> 男性に多い 進行が比較的早い
小細胞肺癌 (約15%)	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙者、男性に多い 進行が早く転移をおこしやすい 化学療法や放射線療法への感受性が高い

肺癌の分類

種類 (肺癌に占める割合)	特徴	治療
腺癌 (約55%)	<ul style="list-style-type: none"> 早期では症状が出にくい 進行の早さ、治療はさまざま 	内科的療法
扁平上皮癌 (約25%)	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙との関連が大きい 放射線療法への感受性が低い 	
非小細胞肺癌 大細胞癌 (約5%)	<ul style="list-style-type: none"> 進行が比較的早い 	外科的療法
腺扁平上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> 腺癌+扁平上皮癌 < 10% 	
肉腫様癌 (約1%) その他	<ul style="list-style-type: none"> 多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫 etc 進行が早い 	

肺多形癌

- 定義
 - 紡錘細胞あるいは巨細胞を含む扁平上皮癌・腺癌・未分化非小細胞癌、あるいは紡錘形細胞あるいは巨細胞のみからなる癌、紡錘細胞・巨細胞の成分が腫瘍全体の10%以上を占めるもの
- 特徴
 - 全肺悪性腫瘍の約0.3%とわかれて稀
 - 腫瘍増大速度が非常に速い
 - 浸潤能が高く、全身転移をおこしやすい

IV期薬物療法の種類

- 細胞障害性抗癌剤(1983)
- 分子標的治療薬(2002)
- 免疫チェックポイント阻害剤(2015)

肺多形癌

- 診断
 - 外科的切除標本から確定診断
 - 所前診断で腺癌・大細胞癌と診断されることが多い
- 治療
 - 確立された化学療法はなく、外科的介入が望ましい
- 予後
 - 術後再発率が高く、術後5年生存率は20~50%

IV期薬物療法の選択

- 遺伝子検査
 - [EGFR遺伝子変異, ALK遺伝子転座, ROS1遺伝子転座, BRAF遺伝子変異]
- PD-L1陽性細胞
- PS
- 年齢

80歳代女性、喫煙歴あり、呼吸器・自己免疫疾患既往・併存なし

2018年10月頃 咳・痰・息切れ・胸部痛
 2018年12月X日 胸部異常陰影指摘されて初診
 2018年12月X+3日 胸水細胞診でNSCLC(Ad)
 セルブロックでドライバー遺伝子変異/転座不明
 頭部MRIで脳転移

2018年12月X+4日 PET-CT多発リンパ節・胸膜浸潤、肺内・副腎転移
 cT4N3M1 stage IV

2018年12月X+17日 BSCを選択

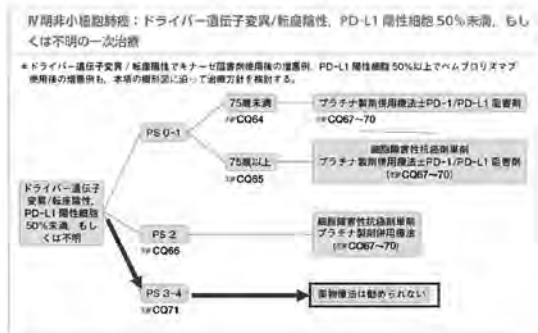
遺伝子検査, PD-L1陽性細胞



治療

- I / II 期 外科的切除+術後化学療法
- III 期 化学放射線療法
- IV 期 薬物療法

PS, 年齢



CQ71. PS 3-4の患者（ドライバー遺伝子変異/転座陽性もしくは不明、PD-L1発現は問わない）に薬物療法は勧められるか？

推奨
薬物療法を行わないよう推奨する。
【推奨の強さ】：1（エビデンスの強さ）：0（信頼性）100%

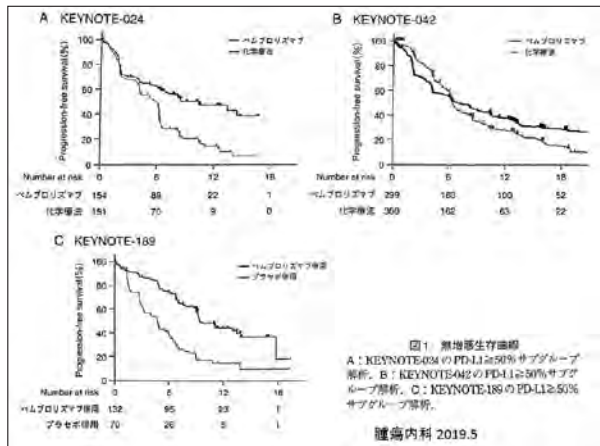
**キイトルーダ®
(一般名:ペムブロリズマブ)**

・PS良好(PS0-1)例は
プラチナ製剤併用群よりORR(全奏効率), PFS(無増悪生存期間), OS(全生存期間)の有意な延長<KEYNOTE-024試験>

プラチナ製剤併用療法に免疫チェックポイント阻害剤の上乗せ
PFS, OSの有意な延長<KEYNOTE-189試験>

・PS不良(PS3-4)例, 75歳以上はエビデンスは乏しく, 安全性も不明であり推奨されない。

3.免疫チェックポイント阻害薬について



**免疫チェックポイント阻害薬
(抗PD-1/抗PD-L1)の作用機序**

免疫チェックポイント阻害薬はPD-1/PD-L1/PD-L2 pathwayを阻害することで、がん細胞に対する免疫応答を活性化し治療効果を阻害する。
がん免疫.jp, “5 免疫チェックポイント阻害薬”, 2018. www.immunology.jp

治療効果の予測

PD-L1高発現率例は治療効果が高い
EGFR遺伝子変異陽性例は治療効果が低い

- ・PD-L1の発現は同一腫瘍内で不均一であること
- ・治療経過や進展で変化すること
- ・新鮮組織と保存組織で異なること
- ・Ilieら, 肺がんの生検標本検体と手術標本検体のPD-L1発現の不一致48%と報告

Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of 176 NSCLC patients reveal major discordances
治療効果を予測するバイオマーカーが必要
例.TMD(遺伝子変異量), MSI検査

免疫チェックポイント阻害剤の比較

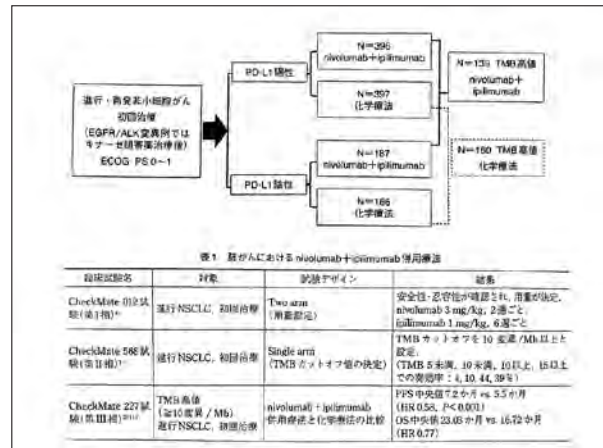
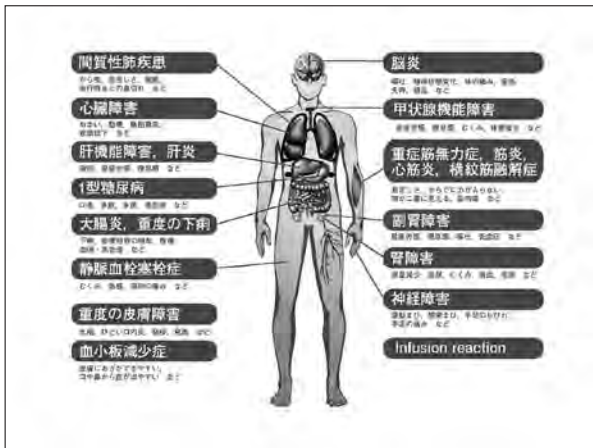
一般名	商品名	作用機序	国内製造承認	1次治療	2次治療	適応疾患
ニボルマブ	オプジーブ	抗PD-1抗体	2014年9月	×	×	悪性黒色腫、切開不能な進行・再発の非小細胞肺癌、単剤治療不能又は転移性の腎臓癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治療不能な進行・再発の肺癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性肉腫中皮膚癌
ペムブロリズマブ	キイトルーダ	抗PD-1抗体	2017年2月	○	○	切開不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した治療不能な頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の肺癌
アテゾリズマブ	テゼンタ	抗PD-L1抗体	2018年4月	×	○	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
デュルバルマブ	イフィマ	抗PD-L1抗体	2018年8月	—	×	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学療法後増悪後の維持療法

免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害剤は免疫応答を選択的に活性化することができないため、正常細胞に対しても免疫応答を引き起こす。

Ferraraらは、初期病勢進行(治療後の初回のCTで病勢進行・1カ月で腫瘍増殖割合50%以上)を13.8%と報告。

Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy.



肺多形癌とPD-1/PD-L1阻害剤

松井らは、切除肺多形癌14例について、PD-L1発現を検討し、陽性12例(86%)、高発現5例(36%)、低発現7例(50%)と報告。
腫瘍学多形癌切取後の検討 腫瘍 2018;35:247

大橋らは、生検・外科的切除後に多形癌と判明したPS良好(PS=1)の2例にキイトルーダ®(一般名:ペムブロリスマブ)投与の有効例と無効例を比較、PD-L1発現は有効例は100%、無効例は30%と報告。肺多形癌はPD-L1発現が比較的多い可能性がありPD-1/PD-L1阻害剤が奏功する期待が大きいと考察している。
キイトルーダ®による治療を行った肺多形癌の2例(腫瘍, vol.34, p.251)

抗PD-1阻害薬(一般名:ニボルマブ) 抗CTLA-4阻害薬(一般名:イピリブマブ)

免疫チェックポイント阻害薬の併用療法。作用する免疫活性の時期が異なっており、抗PD-1阻害薬は前期、抗CTLA-4阻害薬は後期で効果を示す。

2018年日本で悪性黒色腫・腎細胞癌において承認。

2018年米国で肺癌(TMB高値のNSCLC)の初回治療においてPFSが有意に延長したCheckMate227試験をうけて米国食品医薬品局へ適応拡大申請を指してデータ蓄積中。標準治療と比較検証が待たれる。

(担当研修医 菊池恵介・中山真理・松田理沙)