

令和2年度第1回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：IgG4関連疾患加療中に多発肺腫瘍を認めた1例

報告者：藤木俊吾 指導医：藤澤太郎

【症例】81歳 男性

【入院年月日】平成30年9月某日

【死亡年月日】第27病日

【病理解剖日】第27病日

【主訴】労作時呼吸困難、食欲不振

【現病歴】

平成24年3月に喀痰喀出困難を主訴に当科を受診した。胸部CTで右肺S8bに不整な結節陰影を認め、器質化肺炎の疑いでクラリスロマイシンと去痰薬で治療が開始された。翌年1月には器質化肺炎増悪で当科に入院のうえ抗菌薬治療で軽快した。肺炎による心外膜炎の併発を疑う所見もあったが、NSAIDsの定期的内服のみで自然軽快した。

平成25年5月にかかりつけ医から耐糖能増悪で当科へ紹介され、精査加療目的で入院となった。膵組織診では有意な炎症細胞等は確認されなかったが、エコー上で限局性膵腫大、内視鏡的逆行性膵管造影で主膵管の不整狭窄像、高IgG4血症を認めたため、IgG4関連疾患(自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎)の準確診例と診断され、平成25年7月からプレドニゾン(PSL) 35 mg/日(PSL 0.6 mg/kg/日)の内服を開始し、その後外来で漸減された。同年11月には維持量のPSL 5 mg/日に減量し、以後同量で継続されていた。

平成24年初診時から右下葉結節影を指摘されていたが、悪性腫瘍かIgG4関連肺病変であるかは鑑別が困難であった。平成26年10月に気管支鏡検査(BFS)目的で当科に入院し、右下葉腫瘍の擦過・洗浄細胞診でClassⅢであった。その後、BFS再検は希望されず、以後外来で右下葉結節影に対して定期的な画像検査で経過観察されていた。

平成29年8月に胸部単純CTで右下葉腫瘍の増大傾向を指摘された。同年9月には当科でPET-CT検査・喀痰細胞診が行われた。喀痰細胞診はいずれもClassⅢ、PET-CTでは右下葉の腫瘍影や右肺門リンパ節、下部食道傍リンパ節に強い集積亢進を認めた。同年10月に再度BFSを実施したが、ClassⅠ-Ⅱであった。肺癌もしくは悪性リンパ腫の疑いがあるとの判断で岐阜大学病院での精査が検討されたが、本人の精査希望がなく経過観察の方針となった。同時期より労作時の呼吸困難を自覚していたが、安静時には症状なく経過観察されていた。

平成30年3月に労作時呼吸困難を主訴に当院救急外来を受診した。胸部CTで右下葉腫瘍の増大と対側肺への多発転移所見を認め、同日に当科に入院し、在宅酸素療法が導入された。退院後も外来通院継続となったが、労作時呼吸困難が徐々に増悪していた。同年9月、労作時呼吸困難と食欲不振を主訴に当院に救急搬送となり、同日入院となった。

【既往歴】

昭和30年:右手ガングリオン手術

平成18年:肺炎球菌性肺炎

平成18年:鼠径部慢性湿疹・耳介脂漏性皮膚炎

平成24年:白内障手術

【併存症】

#1 2型糖尿病

#2 高血圧症

- #3 IgG4関連疾患(自己免疫性膵炎、IgG4関連硬化性胆管炎)
- #4 頸動脈硬化症
- #5 脂質異常症
- #6 右下葉肺腫瘍

【家族歴】

母:膵臓癌 父:脳梗塞 祖母:気管支喘息

【内服薬】

シタグリプチン50 mg 1錠分1、クロピドグレル75 mg1錠分1、プラバスタチン10 mg 1錠分1、アムロジピン5 mg1錠分1、クラリスロマイシン200 mg1錠分1、アンブロキソール15 mg 3錠分3、プレドニゾロン 5 mg 1錠分1、ランソプラゾール 15 mg1錠分1、フルコナゾール 100 mg 1CP分1、カルボシステイン250 mg 6錠分3、トラネキサム酸 250 mg 3錠分3、ツロブテロールテープ2 mg 1枚、デキストロトルファン10 % 0.9 g分3、インスリンアスパルト 食直前 朝3 U 昼 3 U 夕3 U皮下注

【生活歴】

妻(Alzheimer型認知症で精神科病院へ通院中)と2人暮らしをしている。

本人のADLは自立しており、認知機能障害はみられていない。

娘夫婦がカナダにおり、カナダへ行くことが多い。

喫煙:20本/日×17年(18歳-35歳)

飲酒:日本酒 1合/日

【アレルギー】

食品・薬剤アレルギーなし

【入院時身体所見】

身長173.3 cm、体重52.7 kg、体温37.1 °C、血圧141/72 mmHg、脈拍数90回/分、SpO2 95-97%(カヌラ3L)、呼吸数25回/分

頸部:仰臥位での頸静脈の怒張なし

胸部:呼吸音 全体的に減弱、明らかな副雑音聴取なし、呼吸様式の促迫なし

心音 整、明らかな心雑音なし

下肢:浮腫なし

【入院時検査所見】高値に下線、低値に波線

●血液検査

○第1病日

[生化学]T-Bil 0.6 mg/dL, TP 7.6 g/dL, A/G 0.8, Alb 3.4 g/dL, ALP 269 IU/L, AST 27 IU/L, ALT 14 IU/L, LDH 168 IU/L, γ -GTP 23 IU/L, CK 55 IU/L, Na 132 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 93 mmol/L, Ca 9.7 mg/dL, BUN 52.4 mg/dL, CRE 0.80 mg/dL, e-GFR 70.2 ml/min/1.73m², AMY 186 U/L, CRP 5.25 mg/dL, 血糖 183 mg/dL, 乳酸 22.6 mg/dL

[血算]白血球数 135×10² / μ L, 赤血球数 487×10⁴ / μ L, HGB 15.4 g/dL, HCT 43.2%, MCV 88.7 fl, MCH 31.6 pg, MCHC 35.6%, 血小板数 31.0 ×10⁴ / μ L, BASO 0.1%, EOSINO 0.3%, NEUT 88.0%, MONO 5.1%, LYMPH 6.5%

[凝固]PT% 75.3%, PT INR 1.19, APTT-ct 28.4秒, APTT秒 33.4秒

○第7病日

[免疫] IgG4 371 mg/dL, IgG4 448 mg/dL (平成30年4月)

○第12病日

[生化学]KL-6 495.8 U/mL, SP-D 24.3 ng/mL, sIL-2R 1163 U/mL

[免疫]C3 151 mg/dL, C4 22 mg/dL, CH50 42.4 mg/dL, RF 25.0 IU/mL, IgE(RIST) 1948 IU/mL, 抗核抗体40倍, HOMOGENE 40, SPECKLED 40, T-SPOT陰性

[腫瘍]CEA 303.3 ng/mL, CA19-9 16842.6 U/mL, SLX 610 U/mL, CYFRA 47 ng/mL, ProGRP 63.7 pg/mL, NSE 19.8 ng/mL, SCC 126 ng/mL

[真菌]アスペルギルス抗原0.1(-), β -Dグルカン 17.0 pg/mL

●尿検査

PH 5.5、蛋白定性(-)、糖定性(-)、ウビリ(+), 潜血(-)、ケトン体(+), 色調YELLOW、

混濁(-)、赤血球1未満/HPF、白血球1未満/HPF、扁平上皮 1~4/HPF、硝子円柱 1+:1~9/WF、細菌 (-)

●心電図 心拍数 86 回/分、洞調律

●胸部単純写真(臥位、A-P):

肺野は多発性の腫瘤影と大きなコンソリデーション様の陰影で大部分が占拠されている。

●単純CT

【頭部】頭蓋内には出血や粗大病変は認めない。

【胸部】右下葉肺腫瘍が右下葉全体を占拠している。両肺の大小不同の多発結節は前回(入院2ヶ月前)より増加・増大している。胸膜下には腫瘤状浸潤影が多数出現している。右肺門、縦隔にリンパ節腫大を認める。右肺野にごく少量の胸水を認める。

【腹部・骨盤】胃小弯側、傍大動脈領域に多発リンパ節腫大あり、前回(入院2ヶ月前)より増大している。肝に小嚢胞を認める。胆嚢、脾、腎、副腎に異常所見は認めない。腹水は認めない。

●喀痰培養(一般細菌)

○第1病日 喀痰性状:M2 *Viridans Streptococcus Group* 極小、

Neisseria species 極小、*Haemophilus parainfluenzae* 極小

○第10病日 喀痰性状:唾液検体 *Pseudomonas aeruginosa*

薬剤感受性 PIPC:S, CAZ:S, CFPM:S, MEPM:S, LVFX:S, TAZ/PIPC:S, SBT/ABPC:R

●喀痰検査(抗酸菌)

結核菌群PCR (-)、MAC-PCR(*avium*) (-)、MAC-PCR(*intra*) (-)

●血液培養

○第16病日 *Pseudomonas aeruginosa*

薬剤感受性 PIPC:S, CAZ:S, CFPM:S, MEPM:S, LVFX:I, TAZ/PIPC:S, SBT/ABPC:I

【入院後経過】

気管支炎の診断で、アンピシリン・スルバクタム 3 g×3 /日を開始し、また脱水傾向もあり生理食塩水での補液を開始した。第4病日には脱水は改善し、食事摂取も良好であるため補液は終了とした。第7病日に38℃の発熱があり、CRP 6.57 mg/dlと上昇していた。第10病日の血液検査でCRP 24.2 mg/dlであり、胸部CT検査で右上葉・中葉の浸潤影は増大していた。感染の増悪と判断し、喀痰培養と血液培養を提出の上でガレノキサシン 400 mg/日の内服を開始した。第12病日の時点で熱型は改善しており、CRPは低下傾向となっていたため、抗菌薬が奏功したと判断した。喀痰培養からは *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。この段階でIgG4関連肺疾患の可能性が否定できないと判断し、

ステロイドを増量する方針とした。第14病日にPSL 60 mg/日へと増量し、その後呼吸困難は改善した。第16病日未明から39°C台の発熱と喀痰の増加を認めた。喀痰培養と血液培養を提出し、抗菌薬をメロペネム(MEPM) 1 g/日に変更した。第17病日に血液培養でグラム陰性桿菌が検出され、MEPM 3 g/日に増量した。第18病日にはCRP 27.57 mg/dlと再度の悪化を認めた。血液培養で検出されたグラム陰性桿菌は*Pseudomonas aeruginosa*であると報告され、第20病日より緑膿菌肺炎の診断で抗菌薬をMEPMからピペラシリン4 g×3/日に変更した。しかしその後も解熱が得られず、嫌気性菌の関与を考慮して第23病日よりピペラシリン・タゾバクタム(PIPC/TAZ) 4.5 g×3 /日に変更した。また酸素化不良に対してNasal High Flowを開始した。第24病日の胸部X線で、右肺は全肺野で透過性が低下しており、左下肺野で浸潤影の拡大を認めた。第25病日、意識レベルが低下し意思疎通が困難となった。家族と面談を行い、急変時はDNAR対応とする意思を確認した。また緩和的に鎮静剤の使用を希望されたため、ミダゾラム静注を開始しRASS 0-1でコントロールした。第27病日に徐々に呼吸状態が悪化し、同日永眠された。

【臨床診断】

- #1 2型糖尿病
- #2 高血圧症
- #3 IgG4関連疾患(自己免疫性膵炎、IgG4関連硬化性胆管炎)
- #4 頸動脈硬化症
- #5 脂質異常症
- #6 右下葉肺腫瘍
- #7 細菌性肺炎

【臨床上疑問となった事項】

- 増大した肺腫瘍の主病変・主死因は何であったのか。
- 肺腫瘍が肺癌であるとすれば、BFSで悪性所見が検出されなかったのは何故なのか。
- 肺外転移病変はなかったのか。
- ステロイド増量でいったん臨床症状が改善を示した点から、IgG4関連肺疾患の関与の可能性はやはりあったのか。
- 右下葉結節影の増大は数年間緩徐であった。当初の診断は器質性肺炎であったが、当初から肺癌ないしはIgG4関連肺疾患であった可能性はあるのか。

【病理解剖結果】

〈主剖検診断〉

- 1:右肺癌、浸潤性粘液性腺癌、同転移(両側肺、肝周囲・消化管周囲腹膜)、リンパ節転移(縦隔、胃周囲)、(L 1,200g、R 1,750g)
 - 2:直腸ポリープ(粘膜内高分化腺癌)、転移なし
- #### 〈副病変〉
- 1:急性大葉性肺炎、無気肺、両側胸膜炎(L 1,200g、R 1,750g)
 - 2:心肥大、心外膜炎(510g)
 - 3:膵尾部萎縮(60g)
 - 4:甲状腺濾胞萎縮、線維化(20g)
 - 5:大動脈粥状硬化症
 - 6:貧血
 - 7:前立腺過形成
 - 8:両側副腎軟化・萎縮(L 6g、R 8g)

【考察とまとめ】

病理解剖の結果、本症例の肺病変は浸潤性粘液腺癌であったことが判明した。

浸潤性粘液性腺癌は肺腺癌の特殊な亜型で、頻度は5%程度と比較的稀な疾患である¹⁾。またこの組織型の肺腺癌では、すべての再発は肺内に限局し肺外転移もみられないとする報告²⁾や、下葉に発生し画像上では内部にair-bronchogramを伴う肺炎様の浸潤影を認めることが多いとする報告³⁾などがあり、通常の肺腺癌とは異なる特徴を持つとされる。一方、臨床経過から疑われたIgG4関連肺疾患はIgG4関連疾患の10%程度に生じ⁴⁾、画像所見としては結節影やスリガラス影など肺炎でも見られうる多様な所見を呈し、肺門・縦隔リンパ節腫大を伴うことが多いとされる⁵⁾。また非小細胞肺癌の手術組織の後ろ向き検討で、294例中35例(12%)にIgG4陽性細胞の浸潤が認められたという報告があり⁶⁾、気管支鏡検査でIgG4陽性細胞が得られても肺癌は否定できないとされる。さらには、浸潤性粘液腺癌は組織学的に肺胞上皮置換性増殖(上皮内癌の増生パターン)を示すことが多く⁷⁾、核異型は乏しいことが多い⁸⁾という点で、この肺癌は細胞診のみでは悪性像が指摘されにくいと考えられる。本症例においても、再三の気管支鏡検査でもclassIV-Vの細胞像は得られなかった。

以上から画像検査や気管支鏡検査のみでは上記2疾患を鑑別することは临床上困難であったのではないかと考えられる。

浸潤性粘液腺癌は、現時点で有効な治療がなく、従来の肺癌に対する化学療法、外科療法、放射線治療を組み合わせた治療が行われている。一般的な肺腺癌でみられ、分子標的薬の対象となり得るEGFR変異、ALK、ROS1、RET融合遺伝子が認められないことがこの組織型の肺腺癌では多いとされている²⁾。現に本症例でも免疫染色ではALK、ROS-1陰性であった。一方で、浸潤性粘液腺癌症例の遺伝子解析の結果から、ドライバー遺伝子の変異として約3分の2にKRAS変異がみられたとする報告もある²⁾。この遺伝子変異に対し、これまでは分子標的薬での治療は困難(undruggable)とされてきたが、近年強いKRAS阻害効果を有するAMG510と呼ばれる低分子が発見された⁹⁾ことを契機に、この分野の研究が盛んになってきており、今後臨床応用されることが期待されている。

【参考文献】

- 1) Shim HS, Kenudson M. et. al. : Unique Genetic and Survival Characteristics of Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung. J Thorac Oncol 10:1156-1162, 2015
- 2) Kishikawa S., Hayashi T. et. al. :Diffuse expression of MUC6 defines a distinct clinicopathological subset of pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma. Mod Pathol 34:786-797, 2021
- 3) Cha YJ, Kim HR, et. al. :Clinical course of stage IV invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer 102:82-88, 2016
- 4) Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 34:1812-1819, 2010
- 5) Matsui S., Hebisawa A., et. al. :Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. Respirology 18:480-487, 2013
- 6) Fujimoto M., Yoshizawa A. et. al. :Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G 4 subclass in non-small cell lung cancer. Hum pathol 44:1569-1576, 2013
- 7) 近藤千晶, 谷田部恭 肺癌：診断と治療の進歩 II. 診断と検査 3.病理診断、遺伝子検査、バイオマーカー 日本内科学会雑誌 103:1281-1286, 2014
- 8) 森下由紀雄 肺腺癌の細胞診 東京医科大学雑誌72:302-307 2014
- 9) Canon J., Rex K. et. al. :The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature 575:217-223, 2019