

第30回

病的骨折で発見された進行肺癌の1例

▶東京医療センター 第1回カンサーボード

小山田吉孝^{1)2)†} 喜多和代³⁾ 矢野尊啓⁴⁾ 萬 篤憲³⁾ 斉藤史郎⁵⁾ 白石淳一⁶⁾
前島新史⁶⁾ 川口義樹⁷⁾ 西原佑一⁷⁾ 斉藤憲太⁸⁾ 古野 薫⁹⁾ 吉本 慎⁹⁾
加藤良一¹⁾ 松本純夫⁷⁾

IRYO Vol. 67 No. 6 (251-256) 2013

キーワード：肺癌，カンサーボード
Key Words : lung cancer, cancer board

はじめに

当院は、平成24年4月1日付で、地域がん診療連携拠点病院に指定された。そこで、この指定を機に、がん診療支援室が中心となった、全病院的なカンサーボード*を定期的で開催することとした。本稿は、その第1回カンサーボードの要約である。

担当科：呼吸器科

症例

呼吸器科主治医兼司会 症例は60代、男性です。主訴は、右下腿痛です。40代に膀胱癌に対してTUR-BT（経尿道的膀胱腫瘍切除術）が施行されていま

す。20本×42年間の喫煙歴があります。3週間前から出現した右下腿痛が増悪したため、平成24年5月X日、救急外来を受診。右脛骨骨幹部病的骨折（図1）の診断で同日整形外科に入院となりました。胸腹部CTにて、肺癌、多臓器転移が疑われたため入院4日目に当科依頼となりました。嚥下困難感をともなう食思不振、全身倦怠感も自覚されていました。Performance status (PS) は4と判断しました。咳嗽、喀痰はありません。転科時の身体所見ですが、体温37℃台、SpO₂は室内気で95%、その他のバイタル・サインに異常ありません。腹壁に鶏卵大腫瘍を2個触知しました。右下腿は固定中でした。他に特記すべき身体所見ありません。

血液検査をお示しします（表）。白血球は9600/ μ lと増加しており、軽度の正球性正色素性貧血が

国立病院機構東京医療センター 1) 呼吸器科, 2) がん診療支援室, 3) 放射線科, 4) 血液内科, 5) 泌尿器科, 6) 臨床検査科病理診断, 7) 外科, 8) 整形外科, 9) リハビリテーション科 †医師
別刷請求先: 杉山英美子 国立病院機構東京医療センター がん診療支援室 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
e-mail: esugiyama@ntmc.hosp.go.jp

(平成24年11月1日受付, 平成25年5月10日受理)

A Case of Advanced Lung Cancer Found with a Pathologic Fracture
The 1st Cancer Board at National Tokyo Medical Center

Yoshitaka Oyamada¹⁾²⁾, Kazuyo Kita³⁾, Takahiro Yano⁴⁾, Atsunori Yorozu³⁾, Shiro Saito⁵⁾, Junichi Shiraishi⁶⁾, Arafumi Maejima⁶⁾, Yoshiki Kawaguchi⁷⁾, Yuichi Nishihara⁷⁾, Kenta Saito⁸⁾, Kaoru Furuno⁹⁾, Shin Yoshimoto⁹⁾, Ryoichi Kato¹⁾ and Sumio Matsumoto⁷⁾, 1) Department of Respiratory Medicine, National Tokyo Medical Center (NTMC), 2) Support Room for Cancer Management, NTMC, 3) Department of Radiology, NTMC, 4) Department of Hematology, NTMC, 5) Department of Urology, NTMC, 6) Department of Pathology, NTMC, 7) Department of Surgery, NTMC, 8) Department of Orthopedics, NTMC, 9) Department of Rehabilitation, NTMC

* カンサーボード：ひとりのがん症例について、科横断的に多職種で治療方針を検討する場のこと。



図1 右下肢単純レントゲン（救急外来受診時）
右脛骨骨幹部に透亮像と骨折線を認め、病的骨折が示唆される。

表 入院時血液検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー	
WBC	9600/ μ l	Al-P	472 U/l	CEA	1.1 ng/ml
RBC	380×10^4 / μ l	AST	20 U/l	SLX	53.4 U/ml
Hb	11.0 g/dl	ALT	16 U/l	SCC 抗原	6.3 ng/ml
Ht	32.8%	LDH	264 U/l	NSE	21.3 ng/ml
MCV	86.4 fl	T-Bil	0.70 mg/dl	CA19-9	5.9 U/ml
MCH	28.9 pg	TP	6.7 g/dl	PSA	0.52 ng/ml
MCHC	33.4 g/dl	BUN	14.9 mg/dl		
Plt	21.0×10^4 / μ l	Cr	0.66 mg/dl		
		Na	125 mEq/l		
		K	4.3 mEq/l		
		Cl	91 mEq/l		
		Ca	9.0 mg/dl		
		Glc.	109 mg/dl		
		CRP	6.2 mg/dl		

あります。Al-Pが増加していますが、おそらく骨折のためと思われます。LDHも上昇しています。低ナトリウム血症がありCRPが増加しています。腫瘍マーカーではSLX, SCC 抗原, NSEが高値でした。

整形外科で撮影された胸腹部造影CTをお示じします(図2)。左鎖骨遠位端に腫瘍性病変があり、左腋窩リンパ節が腫大しています。右肺から縦隔に

かけて巨大な腫瘤があり、食道が圧排されて内腔が確認できません。この腫瘤は第3胸椎に直接浸潤しています(a)。縦隔リンパ節(3a)が腫大しています。また、腹膜播種や両側の副腎転移が認められます(b)。腹壁に転移巣があり、右腸腰筋にも転移が認められます。頭部MRI上、脳転移は認められませんでした。骨シンチでは、左鎖骨遠位端の集積は明らかではありませんが、第3胸椎、第3腰椎、骨

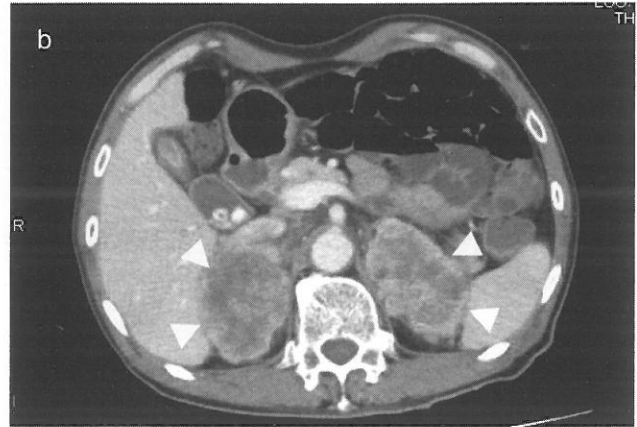
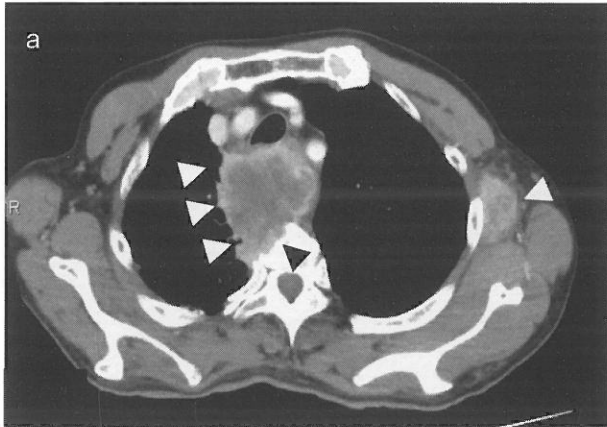


図2 胸腹部造影CT

(a)左腋窩リンパ節転移を認める。右肺から縦隔にかけて巨大な腫瘍があり、食道が圧排されて内腔が確認できない。この腫瘍は第3胸椎に直接浸潤している。(b)両側副腎転移。

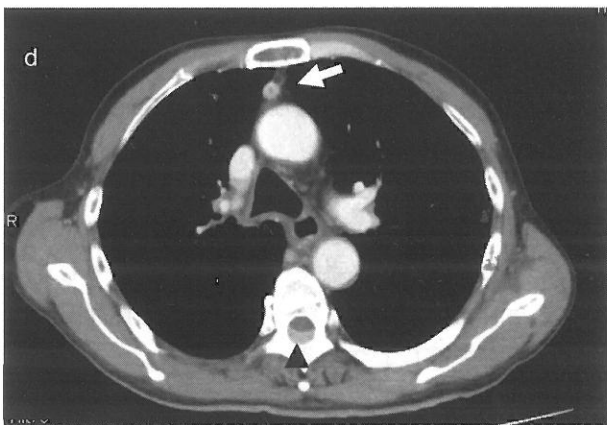


図3 脊柱管内背側に濃染される病変を認める(黒矢頭)。また、縦隔リンパ節(3a)の腫大を認める(白矢印)。



図4 右腎近傍の病変

腎盂内を占拠する病変に見えるが、水腎症を示唆する所見に乏しい。

折した右脛骨に集積が認められました。

放射線科医師 A これまで呈示いただいた所見に加えて、脊柱管内の背側に濃染される病変(図3)が認められ、脊髄転移が疑われます。今後、増大してくると脊髄横断症状が出てくると思われます。

血液内科 現時点で症状はありませんか？

呼吸器科主治医兼司会：麻痺はないです。骨折している右足は動かせませんが、左足は大丈夫です。

放射線科医師 B 右の腎盂(図4)の所見はいかがでしょうか？

放射線科医師 A 私はこのような転移をみたことがないのですが、転移以外にあまり考えようがないように思います。

放射線科医師 B 通常、このような転移はみかけないように思います。泌尿器科の先生のご意見をお聞

きたいのですが、原発巣である可能性も含めていかがでしょうか？

泌尿器科医師 画像上、腎盂内を占拠している印象ですが、そのわりには腎杯側に水腎症を認めず、造影の程度も左右差があまりないので、内圧もあまり高くなさそうです。腎盂の外ということはないでしょうか？血尿はありませんか？

呼吸器科主治医兼司会 肉眼的血尿はありません。

放射線科医師 A 前額断でみると、一部腎盂が外から圧排されているだけのようにもみえますので、腎盂外の病変の可能性もあります。

放射線科医師 B その方が考えやすいですね。

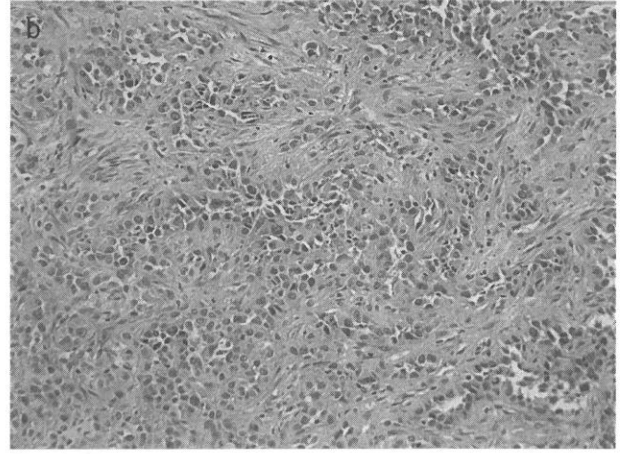
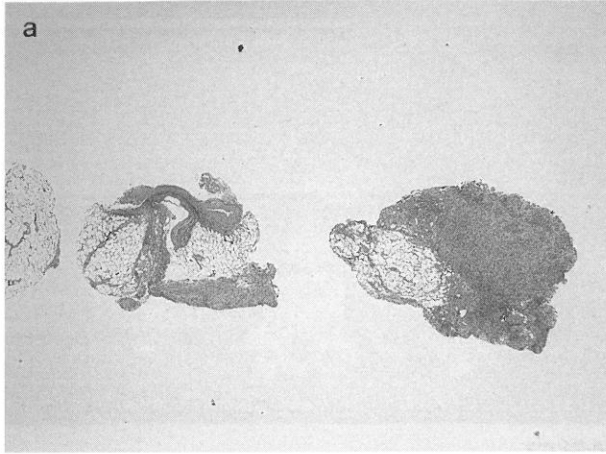


図5 腹壁皮下腫瘍の病理組織

- (a) 弱拡大：皮下脂肪組織内に異型細胞の浸潤性増殖を認める。
 (b) 強拡大：N/C比の高い異型細胞が浸潤性に増殖しており、一部に腺管様構造がみられる。

経過

呼吸器科主治医兼司会 最も大きい病巣が肺から縦隔に進展していると思われるので、原発性肺癌と判断しました。依頼当日にゾレドロン酸を投与し、オキシコドンを導入しました。翌日、当科転科としました。同日、腹壁の皮下腫瘍に対して皮膚科で生検を施行していただきました。転科5日目に外科にて胃瘻を造設していただき、術後の禁食を機に鎮痛剤をオキシコドンからフェンタニル・パッチに変更しました。両側副腎転移による副腎不全を危惧して7日目からステロイドを開始しました。

病理

呼吸器科主治医兼司会 それでは、皮下腫瘍生検の結果につきまして病理から説明よろしくお願ひします(図5)。

病理医師A 皮膚のパンチ生検が行われています。皮下組織に異型細胞が充実性に増殖しています。拡大してみますとN/C比が高く核異型の高度な細胞が、間質に浸潤性に増殖しています。細胞形態から小細胞癌は否定的です。角化や細胞間橋はありません。同様に、粘液産生は明らかではありませんが、扁平上皮癌よりは腺癌の可能性が高いように思います。免疫染色では、cytokeratin(CK)7が陽性、CK20が陰性でした。肺癌の転移が疑われているということでしたので、thyroid transcription factor(TTF)-1と surfactant apoprotein(PE-10)を染色して

みましたがどちらも陰性でした。したがって、肺癌の可能性はありますが、病理学的には断定できませんでした。

呼吸器科主治医兼司会 LCNEC (large cell neuroendocrine carcinoma: 大細胞神経内分泌癌)を示唆するような神経内分泌系マーカーはいかがでしょうか? また、先ほど話題になった尿路系悪性腫瘍の可能性はいかがでしょうか?

病理医師A 神経内分泌系マーカーはすべて陰性でした。尿路系悪性腫瘍を積極的に示唆する組織像ではありません。

病理医師B 肺癌があるとすれば矛盾する所見ではありません。尿路癌を積極的に示すものでもありません。

呼吸器科主治医兼司会 組織像では紡錘型の細胞が認められるように思いますが、多形癌の可能性はいかがでしょうか?

病理医師B 多形癌ではありません。

呼吸器科主治医兼司会 食道がかなり狭窄していますが、食道癌の可能性はどうでしょうか?

外科・緩和ケアチーム・胃瘻造設担当医師 胃瘻造設には細径ファイバーを使用しました。食道内腔を圧排するような強い狭窄ありましたが、粘膜面は全般的に正常でした。壁外性の圧迫を強く疑う所見でした。

診断ならびに今後の予定

呼吸器科主治医兼司会 主治医としては、臨床像も

踏まえて、縦隔型の原発性肺癌、非小細胞癌(腺癌)、c-T4N2M1b OSS, LYM, PER, ADR, SKI, OTH, c-stage IV と診断しています。今後は、1) 疼痛管理と栄養管理でPS(全身状態)の改善を目指す。2) EGFR 遺伝子変異, EML4/ALK 融合遺伝子を検索し、適応があれば分子標的薬で治療する。3) 分子標的薬の適応がなければ殺細胞性抗腫瘍薬ですが、PSの改善次第、施行できたとしても単剤治療(ドセタキセルあるいはペメトレキセド)。4) 症状に応じて姑息的照射を検討、という方針でいます。ここで、今後の診療に関して、いくつかコメントをいただきたい点があります。まず、疼痛管理についてですが、現在、右下腿ならびに左肩痛に対してフェンタニル・パッチ+オキシコドン頓用としていますが、それでよろしいでしょうか？

外科・緩和ケアチーム・胃瘻造設担当医師 よろしいと思いますが、NSAIDも併用されていますか？

呼吸器科主治医兼司会 ロキソプロフェンを併用しています。

外科・緩和ケアチーム・胃瘻造設担当医師 それでよいと思います。脊髄転移もありますので、今後、神経障害性疼痛が出現した場合には、フェンタニルの増量やプレガバリンの追加をご検討ください。

呼吸器科主治医兼司会 現在、経胃瘻的な栄養投与と楽しみ程度の経口流動食を併用している状態ですが、栄養サポートチームから何かコメントはありますか？

外科医師・栄養サポートチーム このままでよいと思います。

呼吸器科主治医兼司会 整形外科的にはいかがでしょうか？

整形外科医師 右脛骨病的骨折への治療は、予後次第です。全身麻酔のリスクもありますので、左肩痛の原因となっている鎖骨遠位端の転移巣に対する手術適応はありません。放射線照射や薬剤による疼痛管理が適切でしょう。脊椎転移・浸潤についても現状では手術適応はありません。放射線照射も緊急性はないと考えます。現在は、ほぼ寝たきりですので、今すぐに病的骨折という印象はありません。

リハビリテーション科医師 リハビリテーション科としては、できるだけ長い期間、ADLを維持することが目標です。右下腿骨折部・左肩転移部の疼痛、右下腿がシーネ固定中のため荷重ができないということ、脊柱管内に転移があり、今後、麻痺が出現する可能性、他の部位の骨折の可能性などをふまえ、

どのような移動・移乗動作が可能かということを検討していかなければいけないと思います。右下腿の手術をしない場合は、左側で松葉杖を使用しながら移動することになるわけですが、左鎖骨に転移がある現状では自立が難しい可能性があります。右下腿の手術によって両下肢に荷重できるということになりますと、左上肢に負荷をかけなくてもよくなるので移乗動作が自立できる可能性はあると思います。リハビリテーションの経過については理学療法士の方からお話します。

理学療法士 現在、右股関節筋力がMMT2⁻であり、寝起きは部分介助、端座位は自力保持可、移乗は軽介助となっています。患者は歩行ができたという希望をもっておられます。右下肢の荷重が可能になると、歩行は容易ではないとしても、移乗動作が自立する可能性があります。左鎖骨に骨転移があり痛みが出ています。積極的な荷重は避けており、骨折をきたすとADLが低下することから、放射線照射など検討していただくと有難いです。

ディスカッション

呼吸器科主治医兼司会 主治医としては、遺伝子変異陽性であれば分子標的薬を使用する予定ですが、殺細胞性抗腫瘍薬に頼らざるを得なくなった場合に、放射線照射や整形外科的な治療をPSが落ちないうちにやってしまうというのもひとつの方法なのかなと思いはじめています。どなたかご意見ありますでしょうか？

放射線科医師B 短期間に濃縮して治療を進めていかないといけない、と思いますので、骨折部位あるいは骨折しかかっている部位については照射を始めてもよいのではないかと考えます。その後に殺細胞性抗腫瘍薬を単剤で用いる。脊髄への照射はその後でよいかなと思います。

呼吸器科主治医兼司会 病的骨折の部分に現時点で照射するというのは、いかがでしょうか？

整形外科医師 手術をするのであれば、手術が終わってからの方がありがたいですね。感染とか、創傷治癒が遅れるとか、リスクが高くなってしまいますので、手術が終われば1-2週間程度で照射を開始していただいて結構です。

呼吸器科主治医兼司会 ありがとうございます。

呼吸器外科・副院長 ちなみに食道の通過障害も放射線で治りますか？

放射線科医師 B それを期待するよりは、他の部位に対する照射の優先度が高いと思います。

まとめ

呼吸器科主治医兼司会 キャンサーボードは、ひとりのがん症例に対して多職種で討論する場、ということですが、当院の初めての会にあたって非常に適切な症例があったのではないかと思います。最後に院長からコメントをお願いします。

外科・院長 緩和ケアの観点からは、ADLをどうやって確保していくかということが問題のようですので、歩けない、あるいは、立てないということに対して、キャンサーボードからこのような提案がありましたかどうしますかと、説明したらどうでしょうか。

呼吸器科主治医兼司会 そのようにしたいと思います。それでは、第1回のキャンサーボードを終了します。コメントをいただいた先生方、ご参加いただいた皆さん、ありがとうございました。

TTF-1は甲状腺癌と肺癌の代表的なマーカーで、肺腺癌の約60-70%、小細胞癌の90%以上、LCNECの50-60%に陽性であり、扁平上皮癌の大部分は陰性である¹⁾²⁾。小細胞癌では肺以外の臓器でもTTF-1陽性例が報告されているため、注意が必要である。また、アルコール固定標本ではTTF-1の抗原性が低下することが知られており¹⁾、細胞診標本では多くが陰性となるため、細胞診標本の免疫染色にnapsin Aを用いる場合がある。Surfactant apoproteinも肺腺癌の代表的なマーカーであり、肺腺癌の約50%に陽性となる。また、原発不明腺癌では原発巣を類推するためにCK7とCK20の発現パターンを確認することが一般的であり、肺腺癌の多くはCK7(+)/CK20(-)のパターンをとるが、乳癌や卵

巣癌(非粘液性)、子宮類内膜腺癌、唾液腺癌の多くも同様のパターンを示す²⁾³⁾。尿路上皮癌では約60%がCK7(+)/CK20(+), 約20%でCK7(+)/CK20(-), 約15%でCK7(-)/CK20(-)のパターンをとるとされている。小細胞癌とLCNECでは、synaptophysinやchromogranin A, CD56などの神経内分泌マーカーの染色が重要であるが、小細胞癌ではchromogranin Aの陽性率はやや低いとされている。小細胞癌とLCNECの鑑別では、CK34βE12やE-cadherinなどが大細胞神経内分泌癌で陽性率が高く、鑑別の参考になるとされている。最近、扁平上皮癌のマーカーとしてp40が知られるようになり、p63よりも腺癌と扁平上皮癌との鑑別に有用であるとの報告もある⁴⁾。組織型の確定において免疫染色は非常に有用であるが、絶対的なものではなく、落とし穴も多いため、HE染色標本での所見を基本として慎重に行う必要がある。

[文献]

- 1) 谷田部恭, 細田和貴, 佐々木英一ほか. 診断に役立つ免疫組織化学. 各臓器, 疾患で用いられる抗体とその応用. 肺. 病理と臨; 2007; 25 (臨増): 89-98.
- 2) Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; p329-403.
- 3) 笹島ゆう子. 診断に役立つ免疫組織化学. 困った時の緊急マニュアル 原発不明癌へのアプローチ. 病理と臨 2007; 25 (臨増): 10-4.
- 4) Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH et al. p40 (DNP63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2012; 25: 405-15.