

●症 例

超音波気管支鏡ガイド下針生検が診断確定に有用であった 結核合併肺扁平上皮癌の1例

粒来 崇博 薄場 彩乃 駒瀬 裕子
大山 バク 尾上林太郎 檜田 直也

要旨：症例は64歳女性。2ヶ月前に右背部痛が出現，改善しないため精査したところ胸部単純CTで右下葉に腫瘤を検出した。肺癌を疑い経気管支肺生検，胸水穿刺，超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA），CTガイド下肺生検で扁平上皮癌の診断を得た。EBUS-TBNA時の検体より結核菌を検出したため，リンパ節結核と扁平上皮癌の合併と診断した。肺癌と肺結核は肺内に結節を形成する疾患として鑑別が重要であるが，本症例は同時に発症し，リンパ節結核の診断にEBUS-TBNAが有用であり示唆に富む症例と考えられた。
キーワード：肺癌，結核，超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）

Lung cancer, Tuberculosis,

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)

緒 言

肺癌，肺結核はそれぞれ肺内および胸腔内リンパ節に病変を生じる疾患である¹⁾。両者とも比較的多く存在する疾患であるため，両者の合併により鑑別に難渋することもある。また，肺癌の治療は免疫抑制につながるため，結核合併肺癌の結核の放置は本人および周囲への感染のリスクになることから慎重な対応を要する。縦隔リンパ節は従来縦隔鏡でないと採取できず，同部位のリンパ節腫脹の診断は困難であったが，近年超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）の登場に伴い適切な診断が可能になってきている²⁾³⁾。本症例では同時期に縦隔リンパ節における結核と肺癌を発症した。Ⅳ期の肺癌と診断した後，組織型確定のための検査を繰り返すうち，たまたまEBUS-TBNAで縦隔リンパ節に局在する結核菌を検出し，抗癌剤治療の前にリンパ節結核の治療を開始しえた。本検査がなければ免疫不全状態で結核が重症化した可能性があり，示唆に富むと考えられる。

症 例

患者：64歳，女性。

主訴：右背部痛。

既往歴，家族歴：特記すべき事項なし，結核の家族の病歴なし，薬剤投与歴なし，薬剤アレルギー歴なし。

生活歴：喫煙歴は20本/日，44年間で，診断時に喫煙習慣を継続していた。アスベストや粉じんの吸引歴はない。

現病歴：当院受診2ヶ月前に右背部痛が出現した。近くの整形外科医院を受診，背部痛への対症療法として解熱鎮痛剤〔ジクロフェナク（diclofenac）25mg，頓用〕で疼痛管理するも改善なく，精査目的で当院の整形外科を紹介された。原因検索のため頸部～胸部単純CTを施行したところ，疼痛部位に接して肺内に結節を検出した。肺癌疑いで当科を紹介された。

初診時現症：右背部痛の他の症状は認めず，発熱や呼吸困難の徴候なく，聴診や触診による理学所見上有意な所見はなかった。

画像・検査所見：胸部X線，胸部単純CTでは右下葉に胸膜に接して5cm大の腫瘤影と少量の胸水を認めた（Fig. 1A, B）。縦隔リンパ節の腫脹は不明瞭であった（Fig. 1C）。血液検査では，軽度の炎症反応と白血球の増多の他，有意な所見は認めなかった（Table 1）。

臨床経過：画像所見から肺癌を疑い気管支鏡による生検を施行した。生検した組織では非特異的炎症性変化のみであったが，擦過検体の細胞診より，Class IV，腺癌疑いの細胞を検出した。同検体での抗酸菌塗沫，培養は

連絡先：粒来 崇博

〒241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町1197-1
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科
(E-mail: t-tsuburai@marianna-u.ac.jp)

(Received 24 Aug 2017/Accepted 27 Nov 2017)

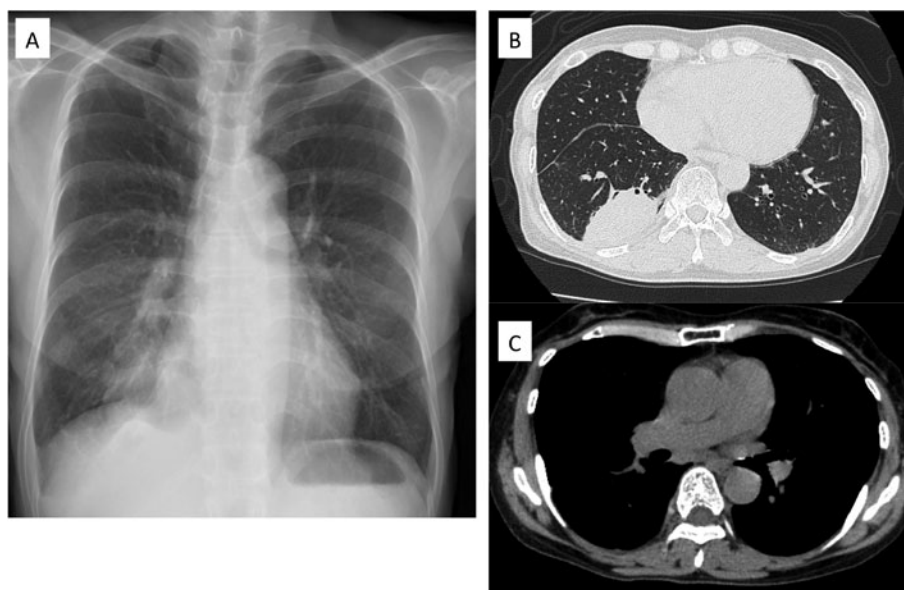


Fig. 1 Imaging findings. (A) A chest X ray at first visit shows a nodule shadow in right lower lung. (B) Non-contrast computed tomography reveals a nodule in right S¹⁰, but (C) enlargement of subcarinal lymph node is not clear.

Table 1 Laboratory data on first admission

Hematology		Biochemistry		Serological study	
WBC	13,600/μL	BUN	13.5 mg/dL	CRP	3.05 mg/dL
Neu	61.8 %	Cr	0.65 mg/dL		
Lym	13.3 %	Na	134 mmol/L		
Mon	5.4 %	K	5.3 mmol/L	Tumor marker	
Eos	3.9 %	Cl	95 mmol/L	CEA	1.9 ng/mL
Bas	0.5 %	AST	14 U/L	CYFRA	3.0 ng/mL
RBC	402 × 10 ⁴ /μL	ALT	7 U/L	ProGRP	66.5 pg/mL
Hb	12.5 g/dL	LDH	138 U/L		
Ht	37.5 %	ALP	415 U/L		
MCV	93.4 fL	γ-GTP	74 U/L		
MCH	31.0 pg	T-bil	0.6 mg/dL		
MCHC	33.2 %				
Plt	53.7 × 10 ⁴ /μL				

陰性であった。直後に腫瘍側の胸水が増加したため、胸水を穿刺採取し、細胞診でClass IV、腺癌疑いと検出された。また、胸水は滲出性、リンパ球優位で胸水中のADA濃度は28.1 (U/L)、一般細菌および抗酸菌は検出されず、結核菌PCRは陰性であった。同時期に施行したpositron emission tomography-computed tomography (PET-CT) では、腫瘍の他、同側の肺門および縦隔のリンパ節、肋骨、骨盤に集積があり、肺癌とリンパ節転移および骨転移を示唆した (Fig. 2)。IV期の非小細胞肺癌と診断したが、化学療法を適切に施行するために明確な組織型が必要であるため、気管分岐部下リンパ節に対してEBUS-TBNAを施行した。穿刺した検体の細胞診では

Class IIで悪性細胞を認めなかった。EBUS-TBNA施行直後の周辺洗浄液の検体より6週培養で2コロニーの結核菌を検出したため、縦隔リンパ節結核と考えた。追加の検査として、CTガイド下肺生検を施行した。腫瘍から採取した検体では、非特異的炎症性変化のなかにわずかに未分化の悪性細胞があり、表面マーカーでcytokeratin AE1/AE3 (+), CK5/6 (-), TTF-1 (-), Napsin A (-)であった。これにより、未分化な扁平上皮癌と診断した (Fig. 3)。以上より、縦隔リンパ節結核とIV期の扁平上皮癌 (T2bNxM1b) の合併と診断した。同時期の結核菌IFN-γ測定 (T-SPOT) では陰性であった。結核に対して先行してイソニアジド (isoniazid : INH)、リファン

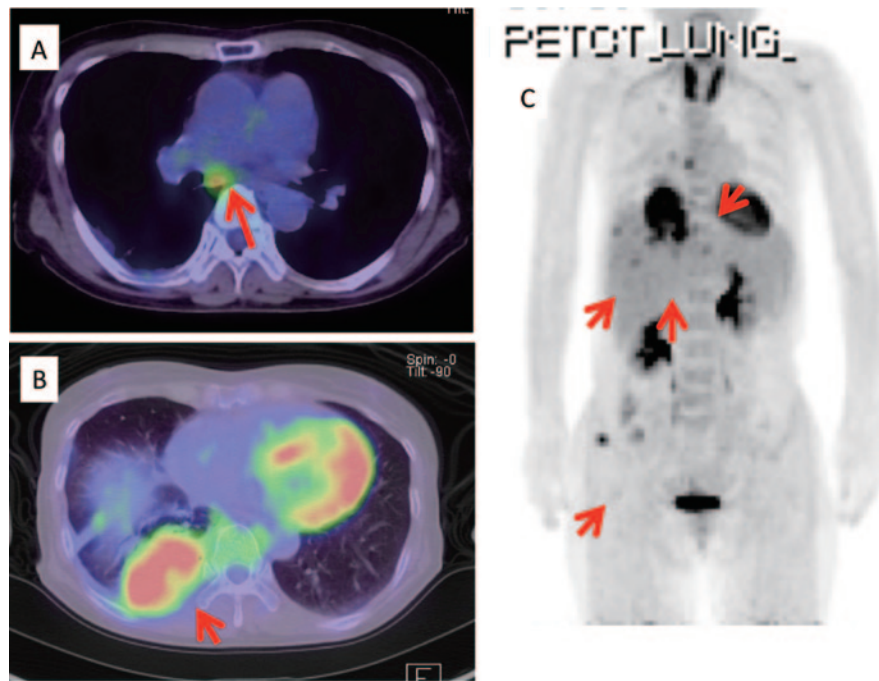


Fig. 2 Positron emission tomography-computed tomography findings. (A) PET-CT shows high uptake for the nodule in the right S¹⁰ (arrow) and (B) the enlarged subcarinal lymph node (arrow). (C) PET shows high uptake on a nodule in right S¹⁰, subcarinal lymph node, right rib and pelvis (arrows).

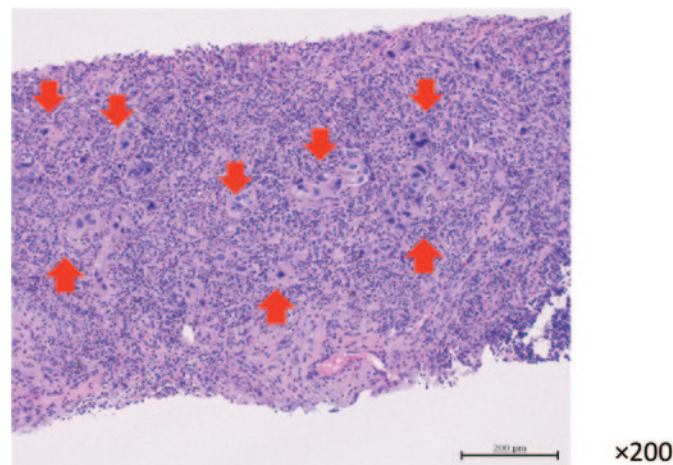


Fig. 3 Histopathological finding of the CT-guided lung biopsy specimen. It shows squamous cell carcinoma cell (arrows).

ピシン (rifampicin : RFP), エタンブトール (ethambutol : EB), ピラジナミド (pyrazinamide : PZA) 4剤による標準療法を開始, 2週間施行した後にカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) と nab-パクリタキセル (nanoparticle albumin-bound-paclitaxel : nab-PTX) による化学療法を施行している. 平成29年7月まで4コース施行したが, 増悪した. PD-L1陽性細胞が1~50%であったため, 2次治療のペムブロリズマブ (pembrolizumab) に

移行した. 結核治療は2ヶ月投与後isoniazid, rifampicin 2剤に減量して継続し, 今まで結核の再燃は認めていない.

考 察

同時にリンパ節結核と肺扁平上皮癌の発症を認め, EBUS-TBNAがリンパ節病変の診断に有用であった症例を経験した. 肺内病変を呈する疾患として結核と肺癌は比較的多くみられる呼吸器疾患であり, 活動性結核から

みた肺癌の合併は1.1%、肺癌からみた活動性結核の合併は2.5%と報告されている¹⁾。両者が合併する理由として、肺癌がある場合免疫不全状態になり結核が日和見感染として顕在化してくる可能性がある一方、結核で慢性炎症が繰り返された場合肺癌の発生母地となる可能性が示唆されている。組織型は腺癌の他扁平上皮癌の頻度が高く、喫煙習慣が共通のリスク因子となって肺癌および結核が発生しやすいのではないかと指摘されている^{1)4)~8)}。本症例では過去に呼吸器疾患の既往がなく、初感染の時期は不明である。経過から結核と肺癌は同時期に発症したと推定されるが、肺癌の進展に比べ結核病変はわずかであるため、喫煙という共通のリスク因子を背景としつつ担癌状態に伴う免疫低下がリンパ節結核をまねいたのではないかと推測される。また、本症例ではT-SPOTが陰性であった。これは、肺癌による免疫低下、およびリンパ節への初期感染で結核に対する免疫反応が十分に顕在化しておらず、明確な免疫応答がなかったためと推定され、このことも結核が日和見感染的に発症した可能性を示唆する。

本症例において、PET-CTの所見からは肺癌の縦隔リンパ節への転移も考えられたが、結核でもPET-CTが陽性となることが報告されており⁹⁾、同部位のEBUS-TBNAおよび洗浄で悪性細胞が検出されず結核菌が検出されたことから、縦隔リンパ節については結核による集積と考えられる。縦隔リンパ節生検については近年EBUS-TBNAが広まりつつある。EBUS-TBNAによる縦隔リンパ節腫脹症例に対する検討では、縦隔リンパ節腫脹症例に対してEBUS-TBNAを施行し、大きな合併症なく70~80%で確定診断が可能であったとしている²⁾³⁾。検出しえなかった症例はリンパ節が小さい場合で穿刺が難しい場合や、検体の挫滅や検体不足が原因とされる。また、それぞれの報告ではほとんどが悪性腫瘍であるが、1例ずつ結核性リンパ節炎を検出している。通常悪性疾患の鑑別のために行われることが多いが、局所麻酔で施行可能な縦隔生検技術として、良性疾患についても広がっていくと推測される。

また、肺の結節性病変については、最も大きな検体が採取できたCTガイド下肺生検の検体所見では、ほとんどが反応性の炎症所見で、一部に癌細胞が存在するのみであり、またその細胞も未分化で組織型の確定が難しかった。経気管支肺生検検体や胸水での細胞診では悪性所見はあったが組織判定が難しかったのはそのためと考えられる。悪性細胞周囲の炎症所見については組織学的に肉芽腫ではなく、腫瘍に対する反応性の変化と推察されること、EBUS-TBNAによる縦隔リンパ節穿刺時以外の検体からは結核菌は全く検出されなかったことから、肺の結節および胸水に関しては癌由来の病変と考えられ

る。肺門リンパ節は組織学的な検索ができず鑑別ができなかった。PET-CTで認めた骨病変については組織学的な検討がなく明確ではないが、肺癌の進行度と結核菌の量から考えて、肺癌由来の転移性病変と考える。

肺癌の診断治療については必要最小限の侵襲でなるべく早く診断を確定し治療導入をするべきではあるが、近年の肺癌治療における分子標的薬の登場により、組織型および遺伝子変異の情報を踏まえて抗癌剤治療の選択を行うことが必要になっている¹⁰⁾。本症例ではⅣ期の非小細胞肺癌と考えられたため、第一選択となる抗癌剤治療の薬剤選択のために繰り返し検体採取を行わざるをえなかった。結果として、たまたま縦隔リンパ節結核の合併を検出しえたものと考えられる。侵襲を伴うこと、設備やコストの問題からすべての症例に一般診療として行うのは難しいが、本症例のような鑑別が難しい症例に関してはEBUS-TBNAを検討する余地がある。

過去の検討に拠れば、肺癌と結核の合併の場合、結核治療について同時に行えば通常の診療と同様の治療経過をたどるが、肺癌が先行した場合は結核の治療に難渋し結核で死亡することもありうる、と報告されている⁴⁾。本症例において治療を行わずに抗癌剤治療を導入した場合、免疫低下から結核が重症化した可能性もあり、本人の病態としても、感染管理上としても大きな問題となりえた。事前の調査により診断を得られたため、事なきを得たと考えている。本症例においては2週間の抗結核治療の後に抗癌剤治療を開始している。結核の治療が終了するには標準療法で6ヶ月を要するが、本症例の予後を確認するのは肺癌であるため並行して治療せざるをえないこと、既報告に同時に治療するなら予後は大きく悪化しないことから、結核治療導入から間隔を置かず抗結核剤の治療を開始した。今のところ結核の悪化は認めていない。

肺癌と結核は肺の結節および縦隔リンパ節腫脹を呈するため、鑑別を要するが、本症例のように合併する場合も散見されるため、EBUS-TBNAを含めた慎重な検査が必要と考えられる。

本症例の要旨は、第634回日本内科学会関東地方会（2017年7月、東京、筆頭演者 岡野香那）で報告した。

謝辞：本症例について病理学的な検索をしていただいた、当院病理診断科 相田芳夫先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 田村厚久, 他. 肺癌と活動性肺抗酸菌症の合併: 特徴と推移. 日呼吸会誌 45: 382-93: 2007.

- 2) 南 大輔, 他. 呼吸器・縦隔疾患診断における超音波気管支鏡ガイド下針生検の有用性. 日呼吸会誌 2012; 1: 102-6.
- 3) 金田裕靖, 他. 当科における肺門および縦隔リンパ節腫大の診断におけるEBUS-TBNAの有用性の検討. 気管支学 2012; 34: 423-7.
- 4) 田村厚久, 他. 肺癌患者に見られた活動性肺結核症の臨床的検討. 結核 1999; 74: 797-802.
- 5) 小松彦太郎, 他. 肺癌と活動性結核の合併例の検討. 結核 1981; 56: 49-55.
- 6) 小川伸郎, 他. 活動性肺結核と肺癌の合併例の検討. 日胸臨 1990; 49: 901-7.
- 7) 倉澤卓也, 他. 肺癌と活動性肺結核の合併症例の臨床的検討. 結核 1992; 67: 119-25.
- 8) 原 宏紀, 他. 肺結核と肺癌合併の現況: 中国四国地方のアンケート調査から. 結核 1990; 65: 711-7.
- 9) Goo JM, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: Findings in 10 cases. Radiology 2000; 216: 117-21.
- 10) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン2016年. 2016. https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3 (accessed on February 1, 2018)

Abstract

A case of squamous cell carcinoma of the lung with tuberculous lymphadenitis in the mediastinal lymph nodes diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)

Takahiro Tsuburai, Ayano Usuba, Yuko Komase,
Baku Ohyama, Rintarou Onoe and Naoya Hida

Department of Respiratory Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

The case concerns a 64-year-old woman with back and chest pain. Non-contrast chest-computed tomography (CT) revealed a 5cm tumor in the right S¹⁰. We tried a biopsy from the tumor or pulmonary lymph nodule, and made a diagnosis of suspected lung cancer. We therefore performed a CT-guided needle lung biopsy which detected squamous cell carcinoma. From a liquid specimen obtained using EBUS-TBNA, we detected *Mycobacterium tuberculosis*. We diagnosed coexisting lung cancer and tuberculosis. Coexisting lung cancer and mycobacteriosis has important implications as a respiratory disease in Japan.