

## 症例報告

### エルロチニブ投与後に完全切除した 同時性5重肺癌の一例

加藤 大志朗<sup>\*1</sup>, 阿部 かおり<sup>1</sup>, 岩崎 靖<sup>2</sup>, 高山 浩一<sup>3</sup>  
今林 達哉<sup>3</sup>, 安川 覚<sup>4</sup>, 渡邊 侑奈<sup>4</sup>  
島田 順一<sup>1</sup>, 常塚 啓彰<sup>1</sup>, 岡田 悟<sup>1</sup>  
古谷 竜男<sup>1</sup>, 石川 成美<sup>1</sup>, 井上 匡美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学

<sup>2</sup>公立南丹病院呼吸器外科

<sup>3</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

<sup>4</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学

### A Case of Simultaneous Quintuple Lung Cancers Completely Resected After Administering Erlotinib

Daishiro Kato<sup>1</sup>, Kaori Abe<sup>1</sup>, Yasushi Iwasaki<sup>2</sup>, Koichi Takayama<sup>3</sup>  
Tatsuya Imabayashi<sup>3</sup>, Satoru Yasukawa<sup>4</sup>, Yuna Watanabe<sup>4</sup>,  
Junichi Shimada<sup>1</sup>, Hiroaki Tsunozuka<sup>1</sup>, Satoru Okada<sup>1</sup>  
Tatsuo Furuya<sup>1</sup>, Narumi Ishikawa<sup>1</sup> and Masayoshi Inoue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Thoracic Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

<sup>2</sup>*Department of Thoracic Surgery, Nantan General Hospital*

<sup>3</sup>*Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

<sup>4</sup>*Department of Surgical Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

画像検査技術の向上と検査機会の増加に伴い、多発する GGN (ground-glassnodule) を含む多発肺病変を診察する機会が増えている。このような病態は同時多発癌であれば完全切除により良好な予後が期待されるため、多発と評価できれば積極的な外科適応が望まれる。症例は64歳、女性。検診で右肺異常陰影を指摘。CTで右中葉に2カ所の浸潤影を、右上葉に2カ所、右下葉に1カ所の part-solid GGN を認めた。患者が手術を忌避し、中葉病変の生検組織の EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異検索により L858R 変異が確認されたためエルロチニブによる分子標的療法を行ったが、各病

平成28年4月27日受付 平成28年5月24日受理

\*連絡先 加藤大志朗 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
dkatoh@koto.kpu-m.ac.jp

変の反応が異なり多重癌の可能性が改めて示唆されたため、改めて説明・同意を得て手術に踏み切った。右中葉切除に加えて、part-solid GGNにはリビオドールマーキング下に右S<sup>2</sup>, S<sup>3</sup>, S<sup>8</sup>部分切除を施行し、外科的に完全切除した。全てGGN成分を含む腺癌であったが病理所見から同時多発の5重肺癌と診断した。さらにEGFR遺伝子検索を5切除病変全てに対して行い、術前L858R変異を認めた中葉病変ではT790M変異の耐性化を認めるとともに同時多発5重癌であることを示唆する所見を得た。本症例においては、多発肺癌の診断にEGFR遺伝子検索が、その確実な楔状切除手技にはリビオドールマーキングがそれぞれ有用であった。

キーワード：同時多発肺癌，EGFR遺伝子変異，リビオドールマーキング。

## Abstract

Improvement and increase in access to imaging technology have led to increased diagnosis of multiple lung lesions with ground-glass nodules (GGNs). For primary cancers, better prognosis is expected after complete resection; therefore, it is essential to determine if the lesions are primary or metastatic. During routine examination of a 64-year-old woman, computed tomography revealed two partially solid GGNs as infiltrative shadows in the right middle lung lobe, two in the right upper lobe, and one in the right lower lobe. After the patient refused surgical treatment, erlotinib was administered because a L858R mutation was identified in EGFR. Each lesion showed a different response, so we suspected that they could be different primary cancers. We preoperatively placed lipiodol markings on the GGNs in S2, S3, and S8, and performed wedge and middle lobe resections. All the lesions were adenocarcinomas and included GGNs. We diagnosed them as quintuple primary lung cancers considering detailed pathological findings. EGFR mutation analysis indicated multiple primary lesions; a resistant T790M mutation was identified in the resected S4 lesion, which was positive for a L858R mutation before chemotherapy. EGFR gene mutation analysis was useful for diagnosing multiple cancers; lipiodol marking was useful for performing safe multiple wedge resections.

**Key Words:** Multiple lung cancer, EGFR gene mutation, Lipiodol marking.

## はじめに

CT性能の向上に伴い、多発するGGN(ground-glass nodule)に遭遇する機会が増えている。遷延するGGNは異型腺腫様過形成や比較的早期の腺癌であることが多く一般に外科切除の対象であるが、個数・局在によっては完全切除が難しいことも経験する。また転移性病変であるか多発病変であるかによって治療方針も大きく異なる。

そしてこのような腺癌ではEGFR(epidermal growth factor receptor)遺伝子変異が陽性で、EGFR-TKI(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor)が使用されることも多いが、ほとんどの症例で耐性を獲得することが知られていることから、その後の治療戦略が改めて求められる。

## 症 例

患者：64歳，女性。

主訴：咳嗽および喀痰

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：検診にて右肺に胸部異常陰影を指摘された。

入院時現症：身長151cm，体重39kg，体温35.5℃，血圧108/69mmHg，脈拍73/分・整，心肺を含む身体所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：生化学検査および血算に異常を認めなかった。腫瘍マーカー(CEA, SCC, CYFRA)は正常範囲内であったが、SLXは42U/mL(>38)と軽度高値であった。

胸部CT：右中葉に周囲にわずかにGGN成分を含む2カ所の浸潤影を，右上葉に2カ所のpart-solid GGN，右下葉に1カ所のpart-solid GGNを認めた(図1)。

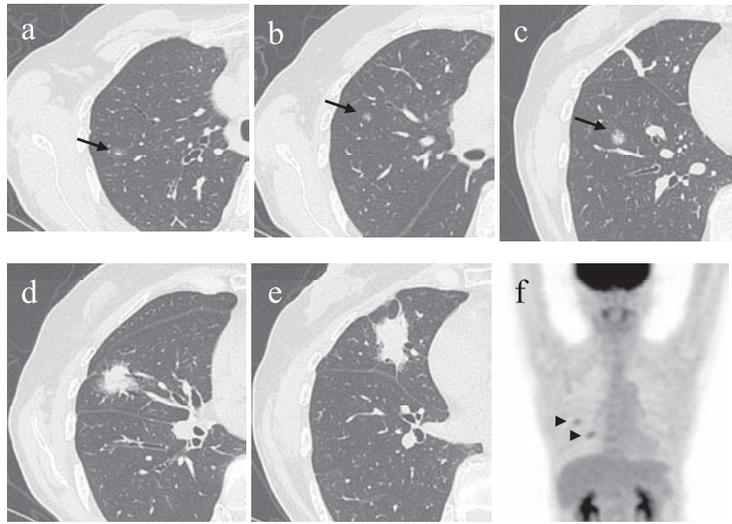


図1 胸部CT

右上葉S<sup>2</sup>に9×8mm (a), S<sup>3</sup>に5×5mm (b), 右下葉S<sup>5</sup>に8×8mm (c)のpart solid GGNを認めた(矢印). 右中葉S<sup>4</sup>に27×19mm(d), S<sup>5</sup>に38×21mm (e)の周囲にわずかにすりガラス陰影を含む浸潤影を認めた. FDG-PETでは, S<sup>4</sup>, S<sup>5</sup>の病変部にFDGの集積を認めた (f, 矢頭).

FDG-PET: 中葉病変はいずれもFDGの高集積を認めた(図1).

気管支鏡: 可視範囲に特記所見なし. S<sup>4</sup>の病変に対し生検が行われ腺癌と診断された.

以上から, 中葉の2病変はいずれも充実性病変であり同一肺葉内転移と考え, cT3N0M0; Stage II Bと診断した. しかし上下葉の病変もpart-solidであったことからこれらが転移性病変であることも否定しきれず, 患者は手術を忌避したためcisplatin, pemetrexed, bevacizumabによる化学療法を施行した. しかし有害事象により治療の継続が困難で, EGFR遺伝子変異: L858Rを認めていたことからエルロチニブに変更した. 4か月間に中葉の病変は縮小を認めたが, 上下葉の3病変は不応であった. このようにエルロチニブに対する反応が病変によって異なっていたことから, 多発肺癌の可能性が再検討され外科紹介となった. 当科においては改めて全病変の切除の方針で手術に臨んだ.

手術所見: 術前に右上葉2箇所, 右下葉1箇所に対してCTガイド下にリピオドール0.3ml

を用いてマーキングを行った後(図2), 手術は小開胸を併用した鏡視下に右中葉切除と3病変の部分切除を施行した. 手術時間152分・出血量は少量であった. 気漏の遷延を認めたが術後14日で退院となった.

摘出標本: 断端を確保して全5病変を完全切除することができた(図3).

病理組織所見: 5病変は全て腺癌であったが, いずれも肺胞上皮置換性の増生部分を有しており, 同一切除片となった上葉・中葉については連続性を否定しえた. 中葉の2病変は浸潤を認めたが脈管侵襲はなかった. この2病変については細胞密度の差違があったことを主たる所見として, その他3病変についてはAdenocarcinoma in situであることから, すべて転移病変ではなく同時多発肺癌と考え病理病期はypT2a(5)N0M0; ypStage IBと診断した(図4).

各病変の術前後のEGFR遺伝子変異を精査したところ, 化学療法の応答はEGFR遺伝子変異の有無と合致しており, 病変の縮小を認めていた中葉の2病変には陽性であり, 術前後のCT

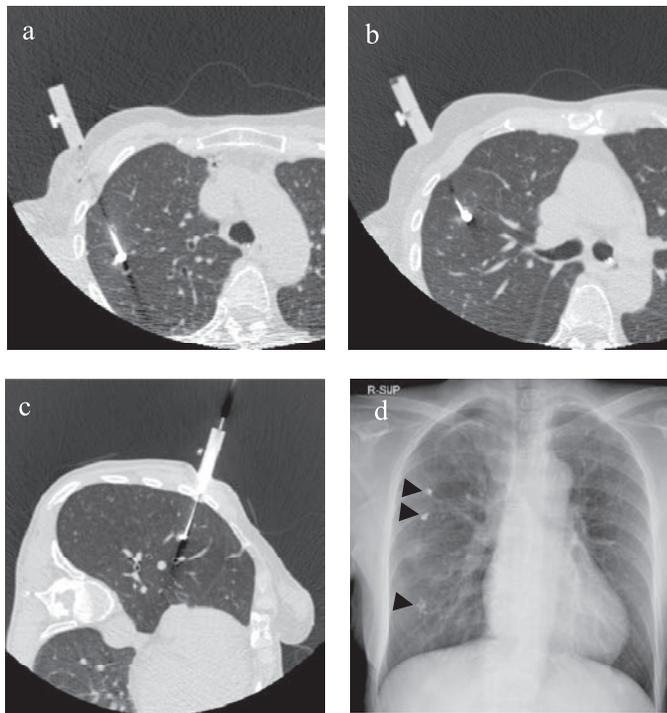


図2 リピオドールマーキング  
肺部分切除術を予定したS<sup>2</sup>, S<sup>3</sup>, S<sup>8</sup>の各病変にCTガイド下リピオドールマーキングを行った(a, b, c). マーキング後のX線でマーキングが確認できる (d, 矢頭).

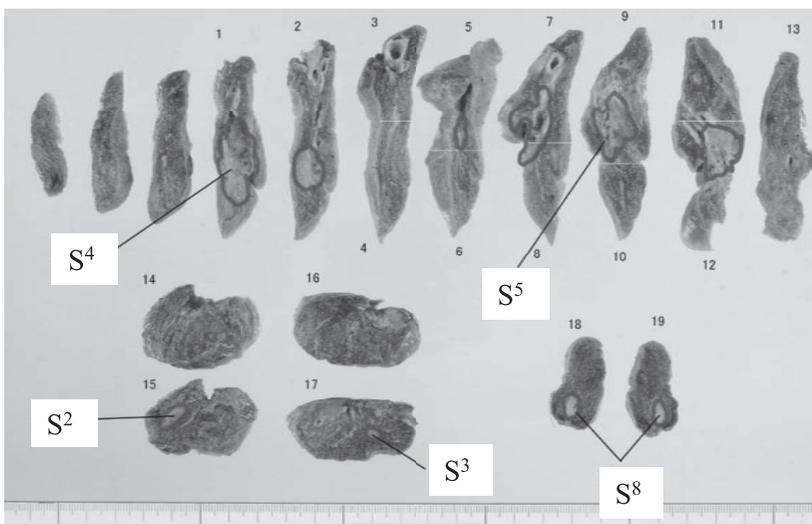


図3 摘出標本  
断端を確保して全5病変を完全切除することができた。

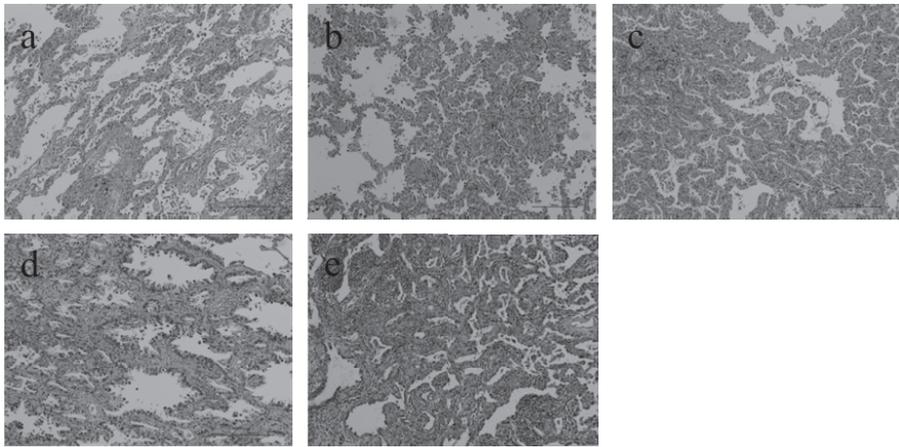


図4 病理組織検査

S<sup>2</sup>(a), S<sup>3</sup>(b), S<sup>4</sup>(c)の病変は adenocarcinoma in situ (AIS) であり, S<sup>4</sup>(d)の病変は minimally invasive adenocarcinoma (MIA) で, S<sup>5</sup>(e)の病変は invasive adenocarcinoma, lepidic predominant であった. いずれも脈管侵襲を認めなかった.

でサイズの変化が認められなかった上葉・下葉の3病変は陰性であった. また耐性獲得を懸念しての当科紹介であったが, 既にそれを示唆する遺伝子変異が認められた (図5,6). 現在術後14か月で再発を認めていない.

	S <sup>2</sup>	S <sup>3</sup>	S <sup>8</sup>	S <sup>4</sup>	S <sup>5</sup>
化学療法前	未検	未検	未検	L858R	未検
抽出標本 (化学療法後)	wild type	wild type	wild type	L858R T790M	L858R G719C

図5 EGFR mutation

化学療法後の抽出標本では, S<sup>2</sup>, S<sup>3</sup>, S<sup>8</sup>の病変は EGFR wild type であった. S<sup>4</sup>の病変は化学療法前に認めた L858R の変異以外に T790M の変異も出現していた. S<sup>5</sup>の病変は L858R と G719C の変異を認めた.

### 考 察

多発 GGN の治療方針は年齢や全身状態だけでなく, 外科治療においては個々の病変の局在と術式によって大きく変わる残存肺機能, 薬物療法においては間質性肺炎などの有害事象, さらに経時的な新規病変の想定の可能性など多岐にわたった検討をおこなって患者毎に定められなければならない. そしてその検討要素とし

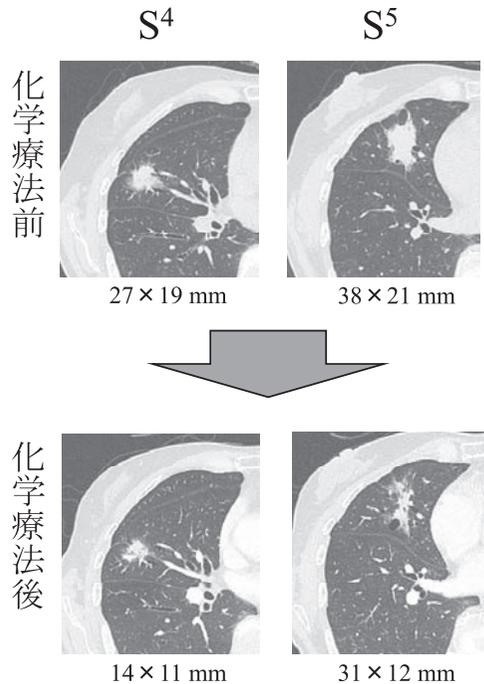


図6 化学療法前後の胸部CT

化学療法前後で, S<sup>2</sup>, S<sup>3</sup>, S<sup>8</sup>の病変 (矢印) は不変であり, S<sup>4</sup>の病変は27×19mmから14×11mmに, S<sup>5</sup>の病変は38×21mmから31×12mmに縮小した.

て、転移性病変であるか多発病変であるかは重大である。

本症例は中葉の2病変は充実性であったため、当初肺葉内転移と診断されていた。一方同時多発肺癌の診断は一般的に Martini の基準が用いられ、同じ組織型についても上皮内癌からの発生であり共通したリンパ系に転移と肺外転移を認めない場合は同時多発肺癌とみなしうるとされている<sup>1)</sup>。しかしさらに近年多発癌が多く発見されるのに伴い、EGFR, p53, KRAS といった個別の遺伝子変異による鑑別診断のみならず、LOH (loss of heterozygosity) に着目した手法、aCGH (array comparative genomic hybridization) を活用した手法など、遺伝子の状態を評価して同時多発癌と転移性肺癌をより精度高く鑑別する試みが多くなされている<sup>2-4)</sup>。今回の症例は化学療法後であることを考慮しなければならないが、EGFR 遺伝子検索結果を行うことで、より積極的に同時多発癌と診断することができた。同時多発肺癌は全肺癌の1~8%である一方、リンパ節転移のない同時多発肺癌の予後は孤発性肺癌の予後と変わらないと報告されており<sup>5)</sup>、今回の診断は予後を見通す意味で意義のあるものであるといえる。

一方5年にわたって増大を観察された GGN が良性疾患であった症例を横枕らは報告している<sup>6)</sup>。また Shimada らは GGN を含む多発肺癌切除を受けた患者で、残存した GGN のうち観察期間内に増大を認めたのは8%である一方、23%の患者に術後に新規の GGN が出現したと報告している<sup>7)</sup>。これらの知見はいずれも、多発 GGN 症例においては有限である肺容積に十分な配慮した慎重な肺切除を求めるものと考えられる。

またリピオドールマーキングは一般に触知・視認不能の肺内病変を確実に切除するために用いられる手技である。このような病変の完全切除は葉や区域といった解剖学単位の切除でも得られるが、CT 透視下に肺内の病変近傍に造影剤であるリピオドールを注入した後、術中透視

下で確認されたリピオドールを含む肺を切除することで目的病変を同時に切除することのできるこの手法を用いれば、切除される肺容積はより小さくできる利点がある。今回我々はリピオドールマーキングを併用することで、解剖学的な切除に頼った完全切除を回避して必要最小限の切除肺容積での完全切除を行うことができた。このように多発 GGN の外科治療戦略においてリピオドールマーキングは有用であると考える<sup>8-10)</sup>。

また本症例はエルロチニブの投与後であるが、一般に多発 GGN を呈する腺癌は EGFR-TKI が有効な遺伝子変異を持つことが多いため、局所治療が困難な症例では頻用される選択肢となっている。しかしほとんどの症例が1~2年で耐性を獲得することが知られている<sup>11)</sup>。近年さらに耐性に対して有効な薬剤や免疫療法の進歩が認められるが、小林らは耐性を生じた症例に対して外科切除を行い良好な経過を得たと報告している<sup>12)</sup>。特に転移性病変を否定できた症例においては、外科切除の適応を治療のいかなる時点においても検討されるべきと考えられる。耐性を生じる病変には肺小細胞癌に転化するものもあり、また EGFR の有効性に疑義が生じた症例など再生検の重要性が注目されている。本症例においても化学療法や分子標的治療後の残存病変の病理学的な評価はいわば再生検であり、術前に認めなかった耐性を示唆する遺伝子変異を確認することができている。

## 結 語

複数の充実性病変と複数の GGN を呈する多発肺癌に対しエルロチニブ投与後に完全切除を施行して同時性5重肺癌と診断した。肺癌患者が多発肺結節を有した場合、GGN 成分を有する病変は、転移ではなく原発である可能性を考慮した治療戦略が求められる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-612.
- 2) Lin MW, Wu CT, Kuo SW, Chang YL, Yang PC. Clinicopathology and genetic profile of synchronous multiple small adenocarcinomas: implication for surgical treatment of an uncommon lung malignancy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2555-2562.
- 3) Moffatt-Bruce SD, Ross P, Leon ME, He G, Finkelstein SD, Vaida AM, Iwenofu OH, Frankel WL, Hitchcock CL. Comparative mutational profiling in the assessment of lung lesions: should it be the standard of care? *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 388-396.
- 4) Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura K, Tsukamoto K, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Nagayasu T. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer* 2012; 77: 281-287.
- 5) Yu YC, Hsu PK, Yeh YC, Huang CS, Hsieh CC, Chou TY, Hsu HS, Wu YC, Huang BS, Hsu WH. Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1966-1974.
- 6) 横枕 直, 西島 浩, 柳 正, 脇田 和, 原田 亜, 佐藤 雅. 約5年間の経過観察中に増大傾向を認めた炎症性多発すりガラス結節の1切除例. *日呼外会誌* 2015; 29: 890-895.
- 7) Shimada Y, Saji H, Otani K, Maehara S, Maeda J, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Akata S, Ikeda N. Survival of a surgical series of lung cancer patients with synchronous multiple ground-glass opacities, and the management of their residual lesions. *Lung Cancer* 2015; 88: 174-180.
- 8) Miura H, Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, Ichijo Y, Kato D, Shimada J. CT findings after lipiodol marking performed before video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary nodules. *Acta Radiol* 2016; 57: 303-310.
- 9) Mogi A, Yajima T, Tomizawa K, Onozato R, Tanaka S, Kuwano H. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery after Preoperative CT-Guided Lipiodol Marking of Small or Impalpable Pulmonary Nodules. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21: 435-439.
- 10) Watanabe K, Nomori H, Ohtsuka T, Kaji M, Naruke T, Suemasu K. Usefulness and complications of computed tomography-guided lipiodol marking for fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of small pulmonary nodules: experience with 174 nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 320-324.
- 11) Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587-595.
- 12) 小林 哲, 井上 尚, 葉山牧夫, 三好祐顕, 石井芳樹, 千田雅之. 胸椎転移切除後, ゲフィニチブにて長期奏功したが獲得耐性化したため手術を施行したIV期肺癌の1例. *肺癌* 2012; 52: 32-38.