

CASE REPORT

著明な石灰化を伴うリンパ節腫大で再発した肺腺癌の1例

谷口菜津子¹・大泉聡史¹・原田敏之²・
服部淳夫³・松野吉宏⁴・西村正治¹

A Case of Recurrent Lung Adenocarcinoma with Massive Calcification in Lymph Node Metastases

Natsuko Taniguchi¹; Satoshi Oizumi¹; Toshiyuki Harada²;
Atsuo Hattori³; Yoshihiro Matsuno⁴; Masaharu Nishimura¹

¹First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Japan; ²Section of Respiratory Disease, ³Department of Surgical Pathology, Hokkaido Social Insurance Hospital, Japan; ⁴Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Calcification in a primary lung carcinoma or its metastases is considered to be uncommon. In general, calcification findings at targeted sites suggest that the disease is benign. **Case.** A 71-year-old woman underwent right lower lobectomy in 1987, resulting in a pathological diagnosis of pIIIA (T1N2M0) lung adenocarcinoma. She received adjuvant chemotherapy and radiotherapy. In November 2005, chest computed tomography (CT) revealed a bilateral ground glass pattern, and cryptogenic organizing pneumonia was suspected. The CT image also showed slight swelling of the mediastinal and abdominal lymph nodes with massive calcification. Subsequently, old tuberculous lymphadenitis was suspected, and the patient underwent regular follow-up. By October 2007, mediastinal and abdominal lymph nodes were clearly enlarged with calcification. Biopsy of the abdominal lymph nodes was performed, and histopathological examination showed adenocarcinoma with psammoma bodies. Immunohistochemical staining for several specific markers, including thyroid transcription factor-1 (TTF-1) demonstrated that the lymph node lesions were metastases from the lung adenocarcinoma. From December 2007, the patient received chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, and the size of the lymph nodes decreased significantly. However, the calcification remained. **Conclusion.** When enlarged lymph nodes are found, even with massive calcification, regular follow-up or pathological diagnosis is needed, especially for a patient with a past history of malignant disease such as lung cancer.

(JLCC. 2010;50:816-821)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Calcification, Psammoma bodies, Lymph node metastases

Reprints: Satoshi Oizumi, First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan (e-mail: soizumi@med.hokudai.ac.jp).

Received October 2, 2009; accepted June 17, 2010.

要旨 — **背景.** 原発性肺癌において腫瘍内や転移巣に石灰化を認めることはまれとされ、一般的には石灰化は良性腫瘍を示唆する所見と考えられる。 **症例.** 71歳女性。1987年他院で肺腺癌にて右肺下葉切除術を施行され、pT1N2M0 stage IIIAの診断で術後化学療法、放射線療法を受けた。2005年11月にCTで両肺野にスリガラス影の出現を認め特発性器質化肺炎と診断されたが、こ

の時に石灰化を伴う縦隔および腹部リンパ節の軽度の腫大が認められていた。陳旧性リンパ節結核などを疑い経過観察したが、2007年10月のCTでこれらのリンパ節が石灰化の増大を伴って腫大していた。開腹下腹部リンパ節生検を施行したところ、砂粒体を伴った腺癌であり、また免疫染色でthyroid transcription factor-1 (TTF-1)をはじめとする複数の肺腺癌マーカーに陽性であった

¹北海道大学第一内科；北海道社会保険病院²呼吸器科、³病理科；⁴北海道大学病院病理部。
別刷請求先：大泉聡史，北海道大学第一内科，〒060-8638 北海

道札幌市北区北15条西7丁目(e-mail: soizumi@med.hokudai.ac.jp)。
受付日：2009年10月2日，採択日：2010年6月17日。

ことなどから、最終的に肺腺癌のリンパ節転移再発と診断した。2007年12月よりカルボプラチンとパクリタキセルによる化学療法を開始し、リンパ節は著明に縮小したが石灰化の部位は残存した。結論。著明な石灰化を

伴ったリンパ節腫大であっても、肺癌などの悪性疾患の既往がある場合などは、嚴重な経過観察や生検による積極的な病理診断が必要である。

索引用語——肺腺癌，石灰化，砂粒体，リンパ節転移

はじめに

原発性肺癌において腫瘍内に石灰化を認めることはまれとされ、一般的には石灰化は良性腫瘍を示唆する所見と考えられる。¹今回我々は肺腺癌の既往があり、特発性器質化肺炎にて経過観察中に著明な石灰化を伴う縦隔および腹部リンパ節腫大が出現し、開腹下生検にて砂粒体を伴う肺腺癌の転移と診断された症例を経験した。砂粒体による著明な石灰化が肺腺癌の転移で認められた報告はまれであり、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：71歳女性。

主訴：縦隔および腹部リンパ節腫大。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：1987年に他院にて肺腺癌にて右下葉切除術を施行され、pT1N2M0 stage IIIA の診断で術後化学放射線療法が追加された。また、1989年には右肩関節転移に対し放射線療法、1999年には右頸部リンパ節転移に対して放射線治療法が施行された。

その後再発を認めなかったが、2005年6月に両肺野にスリガラス様陰影や粒状影が出現し、同年11月に当科を紹介された。精査の結果、特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia：COP)と診断し経過観察の方針

Table 1. Laboratory Data

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	4800/ μ l	TP	8.2 g/dl	CA19-9	95.3 U/ml
RBC	373×10^4 / μ l	T-Bil	0.9 mg/dl	CYFRA	5.72 ng/ml
Hb	11.7 g/dl	LDH	216 IU/l	sIL-2R	778 U/ml
Plt	23.6×10^4 / μ l	Cre	0.7 mg/dl	KL-6	4689 U/ml
		Ca	8.4 mg/dl	SP-A	54 ng/ml
ESR	69 mm/h			SP-D	375 ng/ml
		Serology			
QuantiFERON®TB-2G	+	CRP	0.1 mg/dl	PTHrP	<1.1 pmol/l
PPD	++			PTH-C	0.4 ng/ml
	20×18/52×50 mm			Calcitonin	25 pg/ml

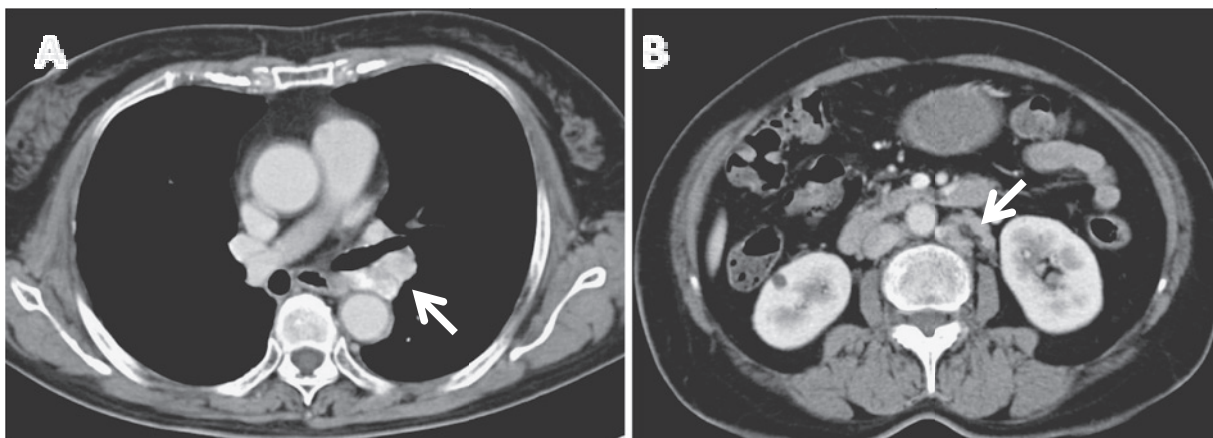


Figure 1. Computed tomography (CT) scans in 2005 show mediastinal and abdominal lymph nodes with slight calcification (A, B).

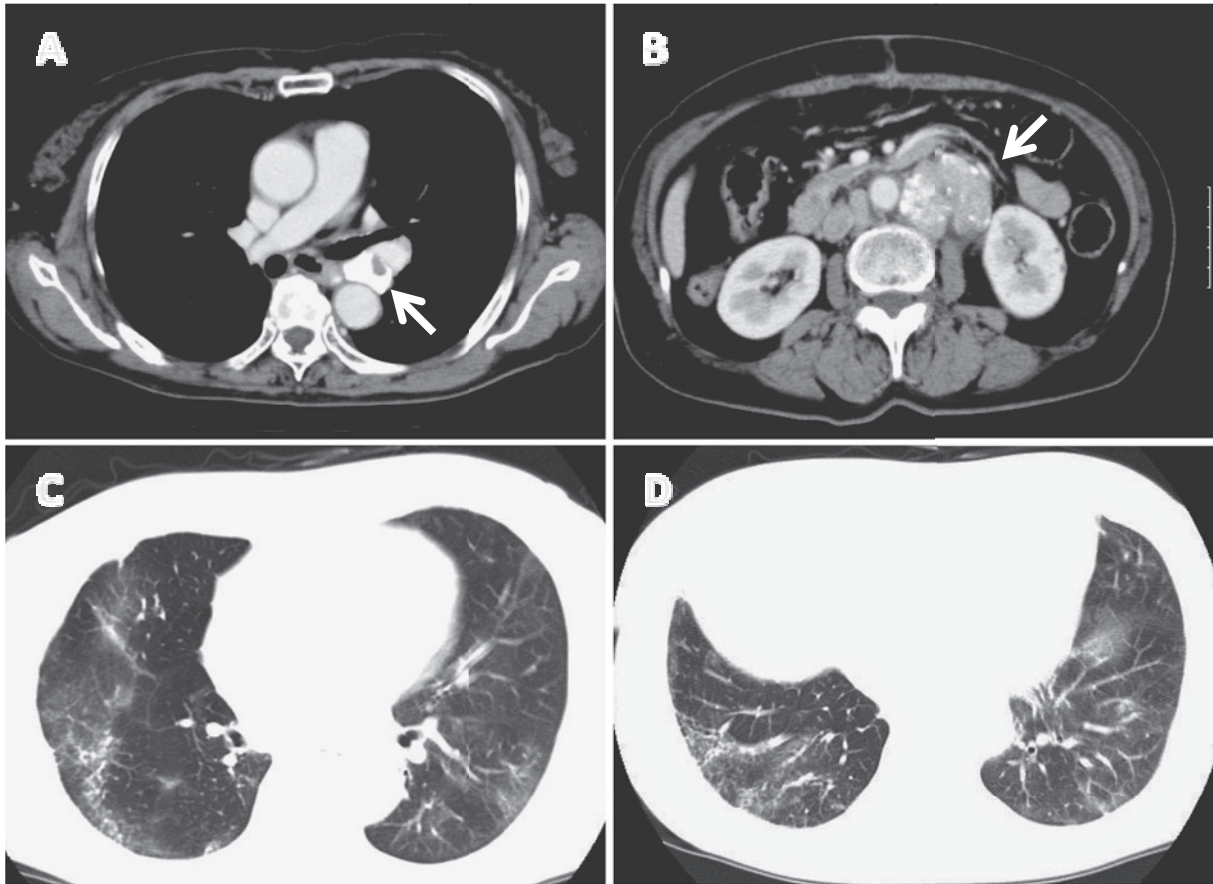


Figure 2. CT scans in October 2007 show mediastinal and abdominal lymph nodes with massive calcification (A, B) and bilateral ground glass shadows (C, D).

になった。この時より石灰化を伴う軽度の縦隔・腹部リンパ節腫大を認めていたが、2007年10月に腹部リンパ節の明らかな増大を認めたために精査を施行した。

入院時現症：身長 145.3 cm, 体重 50.1 kg, 体温 36.2°C, 脈拍 94 回/分・整, 血圧 111/68 mmHg, 意識清明, 呼吸音清, 心音純, 左鎖骨上窩に 1 cm 程度のリンパ節を触知, 腹部正中深部に固い腫瘍を触知した。

入院時検査所見 (Table 1)：2005 年から KL-6, SP-D, CYFRA, CA19-9 の高値を認めており, 特に KL-6 は上昇傾向であった。カルシウム, PTH, PTHrP などは正常であり, ツベルクリン反応 (ツ反) は中等度陽性, クオンティフェロン® TB-2G (QFT) は陽性であった。

画像所見：胸部 X 線写真では両側の中下肺野外側優位にスリガラス様陰影を認めた。2005 年の胸部 CT 肺野条件では両下葉を中心にスリガラス様陰影を認め, 特発性器質化肺炎と診断されたが, その時に縦隔・肺門および腹部傍大動脈リンパ節がわずかに石灰化を伴って腫大していた (Figure 1A, 1B)。上下部消化管精査, 超音波などで悪性を示唆する所見を認めず, COP とともに経過観察となった。2007 年の胸腹部造影 CT では縦隔 (#3・

#5)・左肺門リンパ節 (#11・#12)・腹部傍大動脈リンパ節が腫大し, 著明な石灰化を伴っていた (Figure 2A, 2B)。なお, 肺野病変は 2005 年と比較しても著変はなかった (Figure 2C, 2D)。¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) ではこれら石灰化を認めたリンパ節に異常集積 (standardized uptake value 最大値 7.89：腹部大動脈周囲リンパ節) があり (Figure 3), 骨シンチグラフィーでもその石灰化部位の一部に集積亢進を認めた。

経過：縦隔および腹部の石灰化リンパ節は経過観察していたが, 今回検査時には明らかな増大傾向がみられた。FDG-PET でも異常集積を認めたが, 初発・再発肺腺癌の治療歴からは長期間が経過し, またツ反や QFT 検査結果より肺癌の再発よりは結核性リンパ節炎の可能性を考えた。2007 年 11 月開腹下腹部リンパ節生検術を施行したところ, 病理組織結果は砂粒体を伴う腺癌, 免疫染色では CK7 (+), CK20 (-), CEA (+), thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (+), surfactant apoprotein A (SP-A) (+), napsin A (+), estrogen receptor (-), progesterone receptor (-) で, 肺腺癌からのリンパ節転



Figure 3. FDG-PET in October 2007 shows abnormal FDG uptake in the mediastinal and abdominal lymph nodes.

移が疑われた (Figure 4, 5). 全身検索でも肺および甲状腺・子宮を含むその他の臓器に新たな原発巣を疑う所見はなく、肺腺癌のリンパ節転移再発と診断し、2007年12月からカルボプラチン (AUC=6, day 1) とパクリタキセル (100 mg/m², day 1, 8, 15) による化学療法を開始した。計4コースで縦隔・腹部傍大動脈リンパ節すべての縮小により partial response (PR) 評価となったが、石灰化は残存した (Figure 6). FDG-PET でも異常集積はほぼ消失し、化学療法は終了して経過観察中である。

考 察

石灰化リンパ節は、結核などの感染性肉芽腫性疾患の治療過程で認められることが多い。その他、シリコーシス、サルコイドーシス、ベリリウム肺などの非感染性肉芽腫性疾患、悪性リンパ腫、ヒストプラズマ症、キャスルマン病、アミロイドーシス、甲状腺癌・卵巣癌・子宮癌の転移などでみられる。^{2,3}

肺癌に伴う石灰化の原因としては、①腫瘍の壊死・阻血などに伴う変性、②背景肺の石灰化 (石灰化肉芽腫など) を腫瘍が巻き込んだもの、③腫瘍自身が産生する何らかの物質による腫瘍内のカルシウム沈着などが考えられ、砂粒体は③によるものとされている。^{4,6} 本症例では、2005年のCTではリンパ節の石灰化は軽度であったが、2007年では明らかに石灰化が増大していた。さらに転移

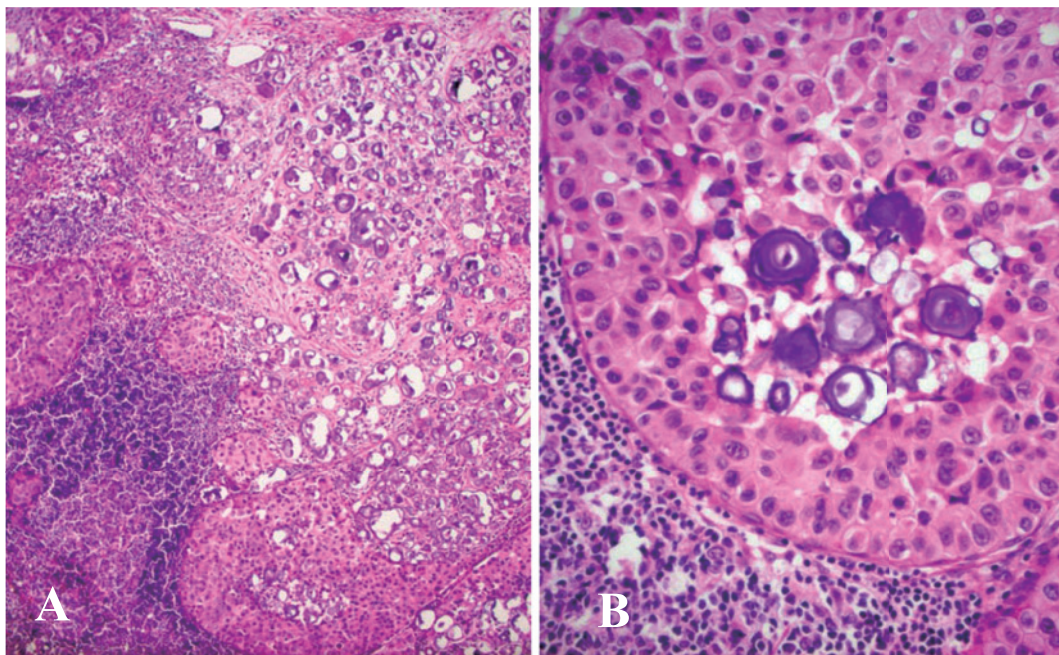


Figure 4. Pathological findings of the biopsied lymph nodes. (A) Prominent accumulation of psammoma bodies (right half) was found throughout the lymph nodes (HE stain, original magnification $\times 10$). (B) A high-power view revealed the characteristic lamellar structure of psammoma bodies within a tumor nest (HE stain, original magnification $\times 40$).

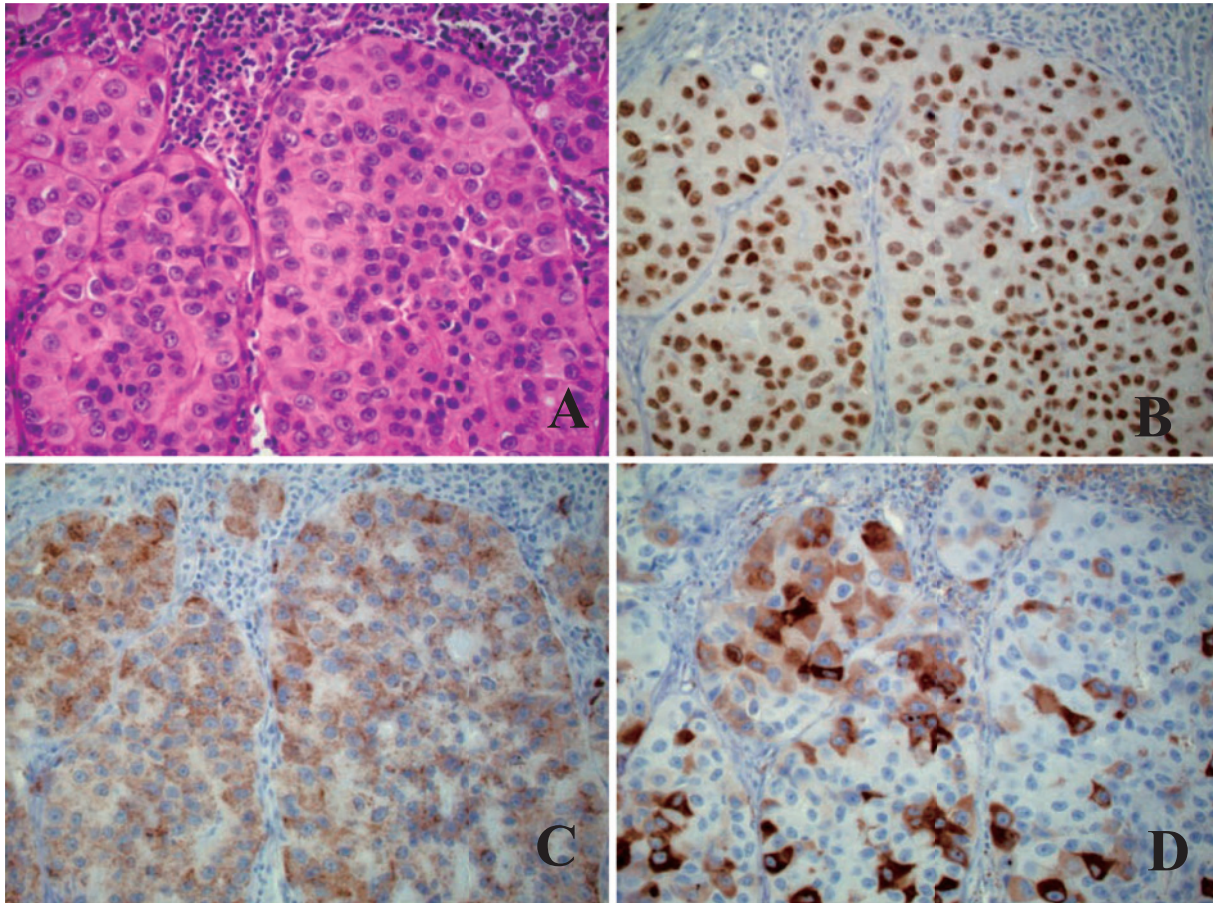


Figure 5. Immunohistochemical phenotyping indicating that the lymph node lesion is metastasis of the lung adenocarcinoma (original magnification $\times 40$). (A) HE stain, (B) TTF-1, (C) napsin A, (D) surfactant apoprotein A.



Figure 6. A CT scan after chemotherapy shows significant reduction in the size of the lymph node lesion. Massive calcification can still be observed.

リンパ節の生検検体内には病理学的に壊死は存在せず、一方で砂粒体が確認された。生検検体内には他に著明な

石灰化部位は認められなかったことから、CT上指摘されてきた石灰化は一元的に砂粒体の集簇と考えられ、本症例では③の機序が合致すると考えられた。

砂粒体とは直径5~100 μm 、同心円、層状のムコ多糖類・鉄・カルシウムを含む石灰化である。^{6,7} 形成の機序は十分には解明されていないが、細胞変性や分泌機能に関連した異常石灰化によるとされ、さまざまな悪性・良性疾患におこり、特に甲状腺癌、卵巣癌、肺腺癌、子宮癌、髄膜腫などでみられる。しかし、肺腺癌症例において本症例のように腫瘍内に広範な石灰化をきたすことはまれである。

文献的には、肺癌の原発巣に石灰化を認めるものはCTでは5.9~9.2%、^{5,8,9} 手術肺では16%、肺腺癌の剖検例では16%¹⁰との報告がある。一方で肺癌における転移性リンパ節病変に着目した石灰化の報告は、検索しえた範囲では3例のみであった。^{4,11,12} 各症例はそれぞれ気管支腺癌、細気管支肺胞上皮癌、腺癌で、画像的には原発巣で石灰化を認めなかった例はあるものの、生検や手術検体にて原発巣とリンパ節に病理学的に砂粒体が確

認された報告であった。また骨シンチグラフィでも腫瘍の一部に集積を認めた点は興味深い。これは ^{99m}Tc が骨病変のみではなく、その他の組織のカルシウム沈着にも集積する性質を反映していると考えられた。

本症例においては初発の肺腺癌から約20年を経ており、この再発なのか、あるいは良性疾患を含めた新病変と考えた方がいいのかが問題となる。初発から長期間が経過していたこと、石灰化が著明であったこと、ツ反やQFTが陽性であったことなどから、増大したリンパ節は当初結核性リンパ節炎を第一に考えたが、病理学的に腺癌の診断であった。石灰化をきたす腺癌の鑑別として、甲状腺癌・卵巣癌・子宮癌があげられる。しかし造影CTおよびFDG-PETでは、これらの臓器に腫瘍を疑わせる所見を認めなかった。また免疫染色では、原発性肺癌、特に肺腺癌に特異的とされるTTF-1, napsin A, SP-Aの3つがすべて陽性であった。これらのマーカーの肺癌における陽性率は、TTF-1とnapsin Aは肺腺癌においてそれぞれ75%と80~90%で陽性、SP-Aは原発性肺癌の63%で陽性になると報告されている。したがってこの3つのマーカーがすべて陽性であれば肺腺癌と考えられ、CK7(+), CK20(-)という結果も肺腺癌に合致する。上記にあげた甲状腺癌・卵巣癌・子宮癌との鑑別としては、まずTTF-1は卵巣癌・子宮癌での陽性率は0~6%と非常に低頻度であるが、甲状腺乳頭癌では94%において陽性である。¹³ napsin Aは腎尿細管上皮とII型肺胞上皮にのみ発現しているaspartic proteinaseで、肺腺癌に特異的な新規マーカーである。その甲状腺乳頭癌での陽性率は5%と非常にまれなことが報告され、¹⁴ さらに本症例では組織形態学的にも甲状腺癌は否定される。以上より最終的に肺腺癌の転移と診断した。病変が腹部を中心としたリンパ節病変のみで、肺内にも原発と考えられる新しい腺癌病変を認めず、1987年に切除した肺腺癌の再発と考えた。

残念ながら初発時の病理や画像など経過の詳細は入手できず、その時の病巣に砂粒体が含まれていたかは不明である。しかし入手できた範囲の資料には石灰化や砂粒体の記載はなく、今回のリンパ節再発時にはじめて砂粒体が出現した可能性も考えられた。積極的に開腹下生検を行い確定診断に至り、診断後に標準的的化学療法を導入しリンパ節腫大の著明な改善をえられている。

石灰化を伴う肺病変やリンパ節腫大は結核などの良性疾患が第一に考慮される場合が多い。しかし肺癌・甲状腺癌・卵巣癌などの転移の可能性があり、これらの既往歴があっても悪性疾患を否定できない場合には、積極的に全身精査および病理学的診断を考慮する必要がある。

まとめ

画像上著明な石灰化を伴うリンパ節腫大を示し、生検にて砂粒体を伴う肺腺癌の再発と診断された症例を経験した。石灰化を伴うリンパ節腫大の鑑別としてリンパ節転移の可能性を考えて、適切な診断および加療をすることが重要である。

謝辞：本症例の病理組織診断にご協力をいただきました当院病理部の道免寛充先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 中村博幸, 松岡 健. 孤立性陰影—結節影, 空洞影, 石灰化陰影—. 診断と治療. 2006;94:600-604.
2. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Local parenchymal calcification or ossification. In: *Diagnosis of Disease of the Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB, Saunders Co.; 1999: 474.
3. 胸部のCT. 村田喜代史, 上甲 剛, 池添潤平, 編集. 第2版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2004.
4. 坂尾幸則, 原田龍一, 浜田哲郎, 宮元秀昭, 羽田圓城. 転移リンパ節に著明な石灰化を認めた気管支腺型肺腺癌の1例. 肺癌. 1995;35:93-98.
5. Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:255-258.
6. 森 公介, 山本和彦, 川井治之, 羽場礼次. 砂粒体による広範な腫瘍内石灰化を生じた肺腺癌の1例. 肺癌. 1997; 37:67-73.
7. Murayama H, Kamio A, Imai T, Kikuchi M. Gastric carcinoma with psammomatous calcification: report of a case, with reference to calculogenesis. *Cancer*. 1982;49:788-796.
8. 沖本二郎, 藤田和恵, 大場秀夫, 狩野孝之, 米山浩英, 中村淳一, 他. 肺癌の胸部CT上の石灰化に関する検討. 呼吸. 1997;16:1716-1719.
9. 栗原泰之, 中島康雄, 石川 徹, 栗栖純穂, 平 泰彦, 横手薫美夫, 他. CTにおける原発性肺癌の石灰化の頻度及び形態的特徴. 肺癌. 1993;33:1037-1044.
10. Unterman DH, Reingold IM. The occurrence of psammoma bodies in papillary adenocarcinoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1972;57:297-302.
11. Mallens WM, Nijhuis-Heddes JM, Bakker W. Calcified lymph node metastases in bronchioloalveolar carcinoma. *Radiology*. 1986;161:103-104.
12. Austin JH, Grimes MM, Carberry D. CT detection of calcified nodal metastases of lung adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12:314-316.
13. Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:384-396.
14. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol*. 2010;41:20-25.