

CASE REPORT

原発巣より末梢側の胸膜直下肺内リンパ節転移を伴う 肺扁平上皮癌の1例

寺田志洋¹・椎名隆之¹・吾妻寛之¹・
兵庫谷章¹・濱中一敏¹・砥石政幸¹

A Case of Pulmonary Primary Squamous Cell Carcinoma with Peripheral Intrapulmonary Lymph Node Metastasis

Yukihiro Terada¹; Takayuki Shiina¹; Hiroyuki Agatsuma¹;
Akira Hyougotani¹; Kazutoshi Hamanaka¹; Masayuki Toishi¹

¹Department of Thoracic Surgery, Shinshu University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Advances in diagnostic imaging techniques have increased the opportunities to detect small nodules in peripheral lung fields. Making a differential diagnosis is sometimes difficult. **Case.** A 65-year-old man was admitted to hospital to undergo further examination for a reticular shadow in the bilateral lower lung field on a chest radiograph. Chest CT revealed a 12-mm nodule in the right S⁸, and another 10-mm nodule just beneath the pleura of the same segment. Even though a bronchoscopic examination revealed that it was not malignant, the proximal nodule showed the slight accumulation of FDG-PET. The proximal nodule grew to 23 mm in size, and the nodule beneath the pleura grew to 22 mm in size. We therefore diagnosed the proximal nodule as primary lung cancer, and the nodule beneath the pleura as an inflammatory lesion. The partial resection of both nodules was performed. The intraoperative pathological diagnosis of the nodule on the proximal side was squamous cell carcinoma. We performed right lower lobectomy. The distal nodule was a metastatic intrapulmonary lymph node, and the final diagnosis was invasive squamous cell carcinoma, pT2aN1M0, stage IIA. **Conclusion.** We should consider intrapulmonary lymph nodes as a differential diagnosis when small nodules are observed in peripheral lung fields. If lung cancer is also suspected, then the possibility of metastasis to the peripheral intrapulmonary lymph nodes should be carefully taken into account, and a partial resection should be considered to enable an early diagnosis.

(JLCC. 2016;56:1051-1056)

KEY WORDS — Lung cancer, Intrapulmonary lymph node, Lymph node metastasis

Corresponding author: Takayuki Shiina.

Received March 16, 2016; accepted September 15, 2016.

要旨 — **背景.** 画像診断学の進歩に伴い肺野末梢の小結節を指摘される機会が増加し、その鑑別に苦慮することがある。**症例.** 65歳、男性。健診の胸部X線写真で両側下肺野に網状影を指摘され、精査の胸部CTで右S⁸に径12mmの辺縁不整な結節、その末梢側胸膜直下に径10mmの結節を指摘された。気管支鏡検査で中枢側結節に悪性所見は認めなかったが、FDG-PETで異常集積を認めた。胸膜直下の結節には集積を認めなかった。経過で中枢の結節は23mm、末梢の結節は22mmに増大した。FDG-PETの結果から、中枢の結節は肺癌、胸膜直下

の結節は炎症性結節と考え、cT1bN0M0、stage IAと診断し、胸腔鏡下右下葉部分切除術を行った。術中病理検査で中枢側の結節は扁平上皮癌と診断されたため、右下葉切除、ND2a-1を行った。末梢側の結節は肺内リンパ節転移であり、pT2aN1M0、stage IIAと診断した。**結論.** 末梢肺野の結節影の診断において肺内リンパ節を鑑別に挙げる必要もあり、同時に肺癌を疑う場合には、末梢肺野の肺内リンパ節転移の可能性も考慮し、部分切除による早期の確定診断を検討する必要がある。

索引用語 — 肺癌、肺内リンパ節、リンパ節転移

¹信州大学医学部附属病院呼吸器外科。
論文責任者：椎名隆之。

受付日：2016年3月16日、採択日：2016年9月15日。

はじめに

肺野末梢に小結節病変を認めた場合、腫瘍性病変や炎症性結節などが鑑別に挙げられるが、その診断にはしばしば難渋する。今回我々は、末梢肺野の2結節に対し原発性肺癌と炎症性結節を疑い、右肺下葉切除を施行した。低分化扁平上皮癌と原発巣の末梢側の肺内リンパ節転移と診断された1例を経験したので、報告する。

症例

症例：65歳、男性。

主訴：なし。

既往歴：特記すべき事項はなし。

生活歴：建築業、アスベスト曝露の可能性あり。

喫煙歴：20本/日（20～63歳）、喫煙指数860。

現病歴：2010年10月、健康診断の胸部単純X線で両下肺野の網状影を指摘され、間質性肺炎の疑いで前医呼吸器内科を受診した。胸部CTで右S⁸中枢側に径12mmの比較的辺縁明瞭な結節と、その末梢側胸膜直下にも径10mmの辺縁明瞭な結節を指摘された（Figure 1A, 1B）。両病変とも炎症性結節を疑われ3～6ヶ月毎の定期的なCTでの経過観察をされていた。初診時より約3年後の2013年8月には緩徐に増大してきていたため18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）検査を施行すると、中枢側結節にstandardized uptake value（SUV）max 1.9の淡い集積を認めたが、胸膜直下の結節には集積を認めなかった（Figure 2A, 2B）。悪性も疑われたため同年9月に気管支鏡検査（1回目）を施行した。PETで集積を認めた中枢側の結節の細胞診および組織診では、悪性所見は認めなかった。この結果、炎症性結節も再考し定期的な経過観察となった。しかし、中枢側の結節が比較的速い増大傾向を示したため、前医初診時より3年4ヶ月の経過で計8回の胸部CTを施行された2014年2月、診断加療目的に当科紹介となった。

現症：身長168cm、体重68kg。表在リンパ節腫大はなく、胸部聴診上異常はなかった。

検査所見：血算、生化学、凝固検査に異常はなく、CEA 4.8（基準値：>3.4）ng/ml、NSE 17.0（>16.3）ng/mlと高値、SCC 1.3（<1.5）ng/ml、CYFRA 1.4（<3.5）ng/ml、KL-6 413（<435）U/mlで基準範囲内であった。

血液ガス分析：pH 7.387、pCO₂ 48.5 torr、pO₂ 67.3 torr、HCO₃⁻ 28.5 mmol/l、BE 3.1 mmol/lと低酸素血症と軽度の高炭酸ガス血症を認めた。

呼吸機能検査：FVC 3.24 l、%FVC 87.3%、FEV_{1.0} 1.76 l、FEV_{1.0%} 54.3%、%DL_{co} 102.5%と、閉塞性換気障害を認めた。

胸部単純X線（2014/2）：両下肺野に網状影を認め、右下肺野に結節影を2つ認めた（Figure 3）。

胸部CT（2014/2）：両肺背側から外側にかけての胸膜直下に間質性陰影を認めた。中枢側結節は23×23×14mm（初診時12mm）、胸膜直下の結節は22×19×12mm（初診時10mm）にそれぞれ経過で増大しており、横隔膜面の胸膜陥入像も認められた（Figure 4A, 4B）。肺門リンパ節の明らかな腫大は認めなかった。

FDG-PET（2013/8）：右S⁸中枢側結節に一致してSUVmax 1.9の集積を認め、末梢側胸膜直下の結節や肺門縦隔リンパ節には集積を認めなかった（Figure 2A, 2B）。

気管支鏡検査（2014/2, 2回目）：当院でも前医PETで集積を認めた中枢側結節より細胞診、組織診を施行したが、悪性所見は認めなかった。

経過で2度の気管支鏡検査を施行したが確定診断を得

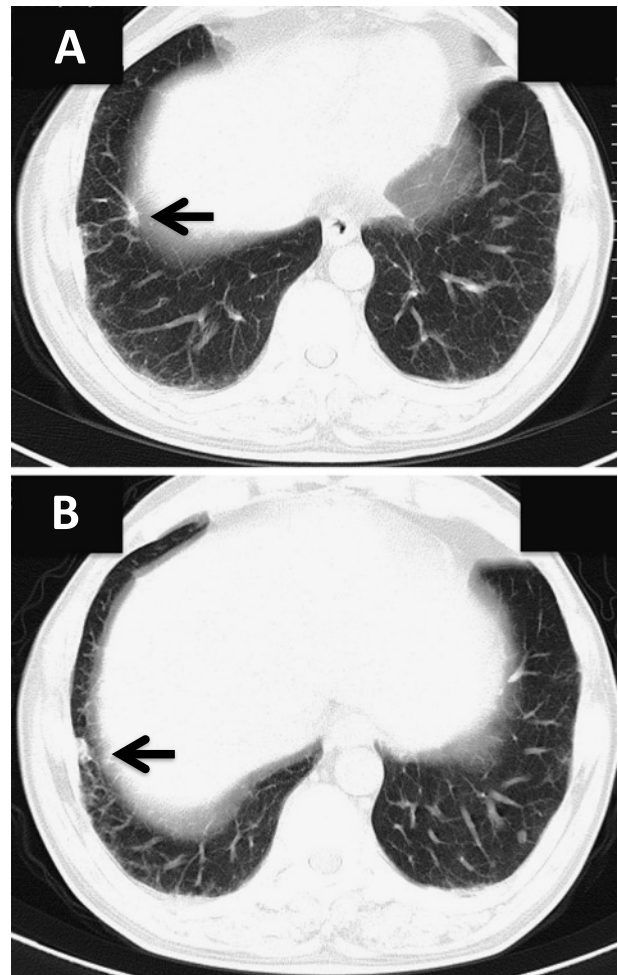


Figure 1. A. Chest computed tomography (CT) showed a 12-mm nodule in the right S⁸. B. CT showed a 10-mm nodule in the same segment, just beneath the pleura.

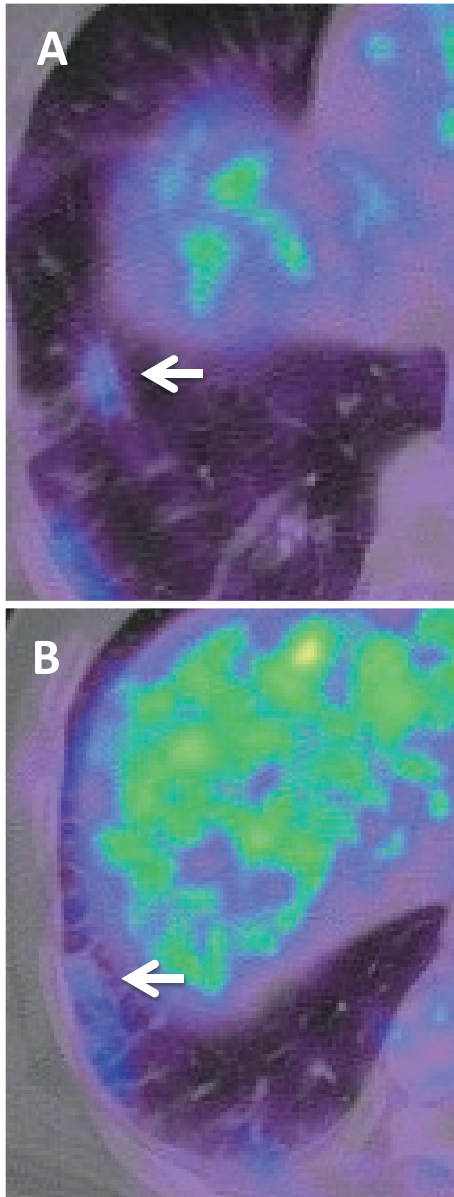


Figure 2. A. A positron emission tomography (PET) scan showed the slight uptake of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) in the proximal nodule. B. The nodule beneath the pleura showed no uptake of FDG (arrow).

られなかった。しかし、3年4ヶ月の臨床経過から中枢側の結節は原発性肺癌 (cT1bN0M0, stage IA) の疑い、末梢側の結節は炎症性結節の疑いとして、低肺機能である患者と今後の方針を相談したところ、診断治療目的の手術に同意されたため、手術の方針とした。

手術所見：胸腔鏡下に手術を開始した。中枢側結節は胸膜陥入を伴う結節、末梢側は黒色結節として容易に確認でき、両病変を含むように部分切除した。術中迅速診

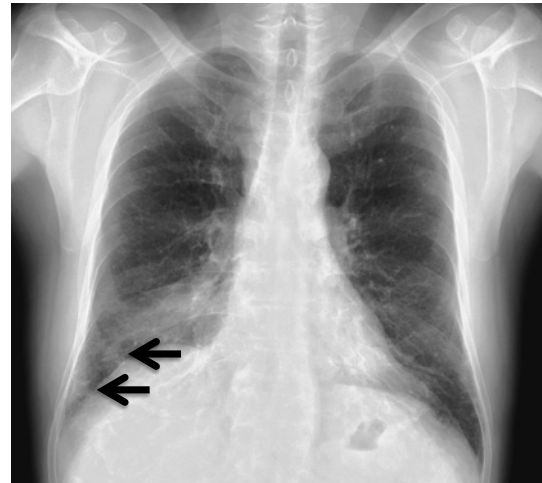


Figure 3. A chest radiograph showed two nodules (arrows) in the right lower field.

断で、中枢側結節は扁平上皮癌、末梢側胸膜直下の結節は肺内リンパ節と診断されたため、引き続き右下葉切除術およびND2a-1を行った。やや腫大した肺門リンパ節 (#11i) を認めたため、念のため術中迅速診断に提出すると、扁平上皮癌の転移を認めた。手術時間は5時間9分、出血量は120gであった。

切除標本：中枢側結節は20×15×40 (頭尾側方向) mm、剖面は灰白色で一部境界不明瞭な部分を認めた。胸膜直下の結節は12×10×10 mmの黒色病変であった (Figure 5A, 5B)。

病理組織所見：中枢側結節は中心部が広範に壊死しており、周囲に異型細胞の胞巣を認め、胞巣内には角化を伴う異型細胞を認めて、胸膜浸潤 (p12) を伴う低分化扁平上皮癌と診断された (Figure 6A, 6B)。胸膜直下の結節は最大径12 mmで小型リンパ球の中に異型細胞を認め、リンパ節転移と診断された (Figure 6C)。以上より、扁平上皮癌、S⁸, 40 mm, p12, d0, e0, PLC(-), ly1, v1, N1, ND2a-1, R0, G3, pT2aN1M0, pStage IIAと診断した。

術後経過は良好で、第11病日に在宅酸素療法に移行することなく軽快退院した。術後は患者の希望もあり補助化学療法を施行せず前医で経過観察されていた。術後半のCT検査で上縦隔リンパ節 (#4R) の腫大を認めたため再発と判断し、1st lineのcarboplatin (CBDCA) + nab-paclitaxelを6コース、2nd lineのCBDCA + docetaxelを4コース施行したがいずれもprogressive disease (PD)であった。3rd lineのS-1内服治療2ヶ月後に間質性肺炎を併発し、化学療法は断念した。術後2年6ヶ月が経過しているが担癌生存中である。

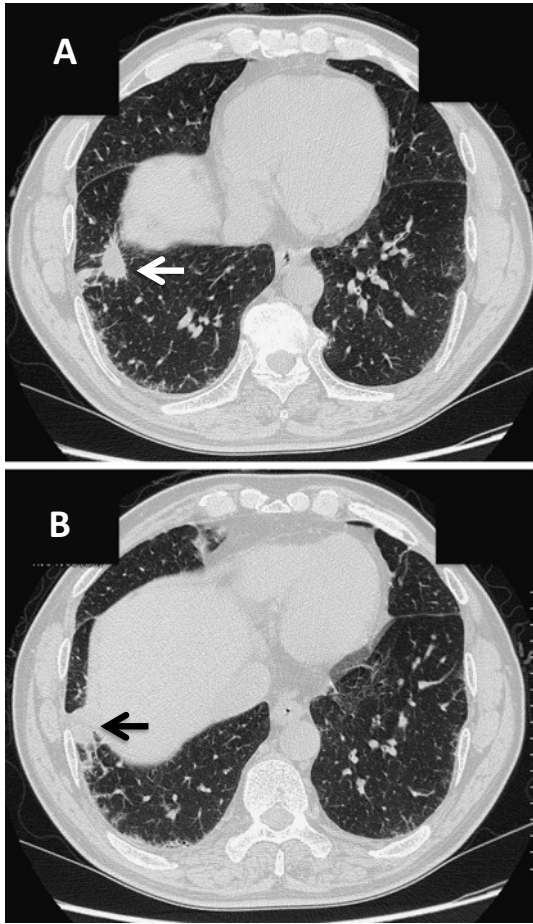


Figure 4. **A.** The proximal nodule grew to 23×23×14 mm in size. **B.** The nodule beneath the pleura grew to 22×19×12 mm in size.

考 察

肺内リンパ節は3・4次分岐レベルの気管分岐部に認められ、それより末梢にはほとんど認められないと考えられてきた。しかしながら近年の胸部CTを用いた健診の普及、画像診断学の進歩に伴い、末梢肺野の小結節を指摘されることが増加し、その鑑別として肺内リンパ節も考慮する必要がある。Yokomiseら¹は術前未確定で外科切除を行った径1 cm以下の肺結節26例のうち12例が肺内リンパ節であったと報告し、その画像的特徴として辺縁平滑であること、胸膜下に存在することなどを挙げ、武政ら²は肺内リンパ節の44.2%は右下葉に存在したとしている。Kradinら³は、肺内リンパ節は臨床的には成人男性の重喫煙者や粉塵曝露歴のある者に多く、病巣内に痰粉沈着や珪肺結節を高率に認め、画像的に大きさは10 mm以下が多く、気管分岐部より下の中下肺野の胸膜直下に孤立性に存在することが多いと指摘している。自験例の肺内リンパ節は、結節の局在は右下葉で典型的

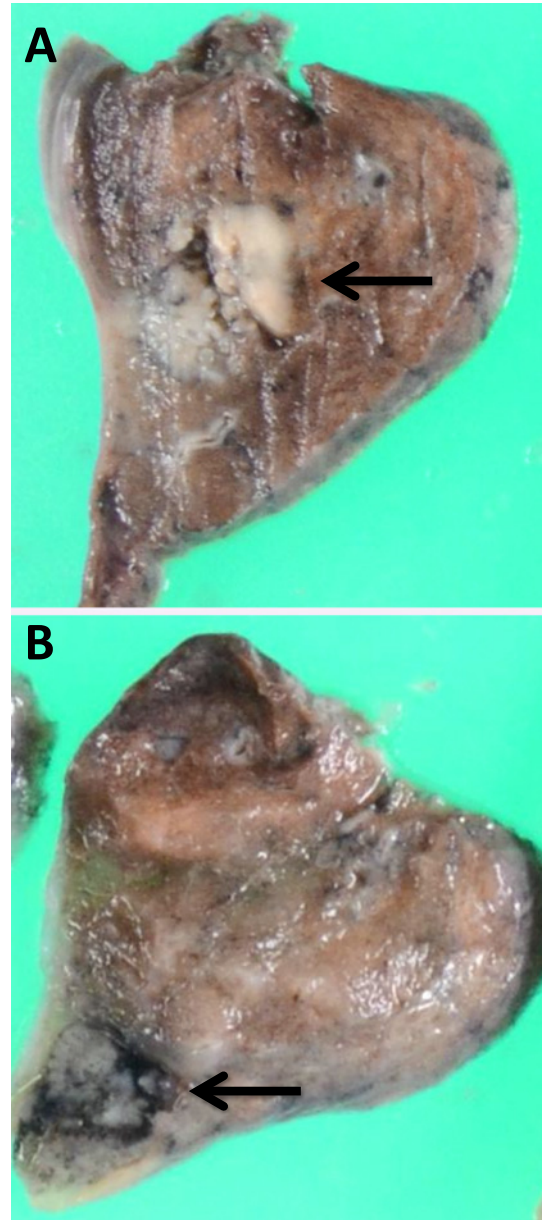


Figure 5. The gross examination of the resected specimen. **A.** The proximal nodule had gray-white surface in part of the section with poor demarcation (arrow). **B.** The nodule beneath the pleura was an intrapulmonary lymph node with a black cross-section (arrow).

であったが、画像上発見時には辺縁平滑であったものの、3年4ヶ月後のCT画像では辺縁は比較的不整で、非典型的な所見であった。良元ら⁴は反応性に肥厚した小葉間隔壁や肺静脈の陰影などが肺内リンパ節の辺縁を不明瞭化する可能性を報告しており、これらに加えて、自験例では背景肺の間質性陰影に修飾された可能性や、転移に伴って辺縁の形状が変化した可能性が考えられた。

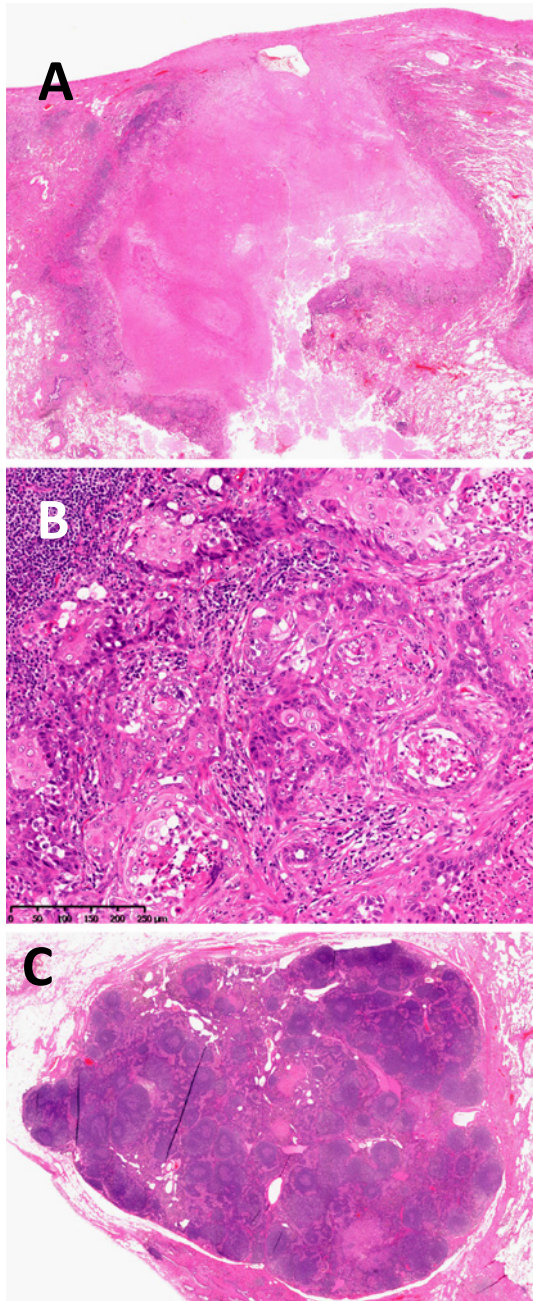


Figure 6. A, B. A pathological examination revealed that the proximal nodule was poorly differentiated squamous cell carcinoma, accompanied with pleural invasion (A, H.E staining, loupe examination; B, H.E staining, $\times 100$). C. The nodule beneath the pleura was a metastatic intrapulmonary lymph node (H.E staining, loupe examination).

自験例の胸膜直下の結節には FDG-PET で異常集積がなかったためにリンパ節転移とは考えず、cT1bN0M0 と診断した。肺癌リンパ節転移の診断において FDG-PET が偽陰性を示すことがしばしば問題となる。これに

関与する因子として転移リンパ節の大きさ,⁵ 併発する何らかの肺疾患の存在、非腺癌の組織型など⁶が報告されており、自験例でも間質性陰影を伴っていたことや、扁平上皮癌であったことなどがあてはまるが、前述の報告はいずれも肺門、縦隔リンパ節に関するものであり、自験例のような末梢肺野のリンパ節に対する FDG-PET の集積に関しての報告例はなく、その解釈には注意を要すると思われた。前述のように肺内リンパ節は胸膜下に位置することが多く、胸膜近傍の結節に対する肺部分切除は容易であるため、⁷ 自験例のように、経過で増大を示し、中枢側の結節を悪性と疑っている場合には、PET で集積がなくとも肺内リンパ節転移や肺内転移を考慮し、より早期に診断確定するべきであったことは反省すべき点である。

自験例では、原発巣の末梢側に位置する肺内リンパ節と中枢側に位置する肺門リンパ節の 2 つの station に転移を認めた。肺のリンパ流は、肺動静脈や気管支などに伴い肺門リンパ節を経由して縦隔方向に向かうもの他に、胸膜下リンパ流に伴って肺門リンパ節を経由せずに縦隔に至る経路が存在する。⁸ 肺内リンパ管は、肺胸膜・小葉間隔壁・肺静脈周囲・気管支壁および肺動脈周囲などの結合織の豊富な部位に分布し、末梢肺胞領域に原発した肺癌でも早期からこれらのリンパ管に接触する機会を持つとされる。⁹ 中でも胸膜下リンパ管は肺胸膜の間質層に分布しており、末梢部では密なリンパ毛細管網を形成している。自験例では p12 の胸膜浸潤を認めており、血管・リンパ管に富む胸膜の間質層を超えた浸潤を来したことが、胸膜下リンパ流を介した末梢側肺内リンパ節への転移を促した可能性が考えられた。また、肺内リンパ節の評価は術後の病理学的探索に依存するところが大きく、肺内リンパ節の部位や大きさによっては肺切除後の病理診断の対象にならないものも存在している可能性がある。¹⁰ そのため、肺癌を疑うと同時に小結節を認めた場合には、術前から肺内リンパ節の可能性に留意しつつ適切な臨床病期診断、手術適応を検討することで、正確な病理病期を決定し、正確な予後予測、的確な術後補助療法の実施に繋げるべきである。

結 語

比較的稀な、中枢側の病変から末梢側の胸膜直下の肺内リンパ節転移を来した扁平上皮癌の 1 例を経験した。胸膜直下の結節は FDG-PET で集積を認めなかったため、リンパ節よりは炎症性結節を疑っていたが、実際は転移リンパ節であり、術前の診断に難渋した結節であった。

同一肺葉内胸膜下小型結節を認めた場合、正確な臨床病期の診断のために肺内リンパ節の可能性も念頭に置

き，部分切除による診断を考慮しつつ，治療を検討すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Yokomise H, Mizuno H, Ike O, Wada H, Hitomi S, Itoh H. Importance of intrapulmonary lymph nodes in the differential diagnosis of small pulmonary nodular shadows. *Chest*. 1998;113:703-706.
2. 武政聡浩, 坂東政司, 村山史雄, 蘇原泰則, 弘中 貢, 杉山幸比古. 肺内リンパ節症例の臨床病理学的検討. 日呼吸会誌. 2001;39:322-327.
3. Kradin RL, Spirn PW, Mark EJ. Intrapulmonary lymph nodes. Clinical, radiologic, and pathologic features. *Chest*. 1985;87:662-667.
4. 良元章浩, 辻 博, 高桜英輔, 渡辺俊雄, 藤村政樹, 松田 保. 末梢小型肺癌と鑑別困難であった肺内リンパ節の5例. 日呼吸会誌. 1999;37:898-902.
5. Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:440-445.
6. Li S, Zheng Q, Ma Y, Wang Y, Feng Y, Zhao B, et al. Implications of false negative and false positive diagnosis in lymph node staging of NSCLC by means of ¹⁸F-FDG PET/CT. *PLoS One*. 2013;8:e78552.
7. 水谷尚雄, 柳沼裕嗣, 西江尚貴, 鈴鹿伊智雄. 他肺葉の多発肺内リンパ節転移を認めた原発性肺癌の1例. 肺癌. 2016;56:38-42.
8. Imai K, Minamiya Y, Saito H, Nakagawa T, Ito M, Ono T, et al. Detection of pleural lymph flow using indocyanine green fluorescence imaging in non-small cell lung cancer surgery: a preliminary study. *Surg Today*. 2013;43:249-254.
9. 岡田慶夫, 山中 晃, 上野陽一郎. 肺のリンパ系と肺癌のリンパ行性転移. 臨床医. 1982;8:2270-2273.
10. Ramirez RA, Wang CG, Miller LE, Adair CA, Berry A, Yu X, et al. Incomplete intrapulmonary lymph node retrieval after routine pathologic examination of resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2823-2828.