

CASE REPORT

全身性強皮症による間質性肺炎の治療経過中に発症し 肺炎類似の画像所見を呈した肺小細胞癌の1例

佐塚まなみ¹・山本 寛¹・臼杵智江美¹・
濱谷広頌¹・新井富士²・山田浩和¹

A Case of Small Cell Lung Cancer Presenting with Air Space Consolidation During the Course of Treatment of Interstitial Pneumonia Associated with Systemic Sclerosis

Manami Sazuka¹; Hiroshi Yamamoto¹; Chiemi Usuki¹;
Hironobu Hamaya¹; Tomio Arai²; Hirokazu Yamada¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although invasive mucinous adenocarcinoma is known as a primary lung cancer, presenting with radiologic findings like pneumonia, it is rare for small cell lung cancer to present with similar findings. It is also rare for systemic sclerosis to be associated with small cell lung cancer in Japan. We herein report a case of small cell lung cancer presenting with air space consolidation during the course of treatment of systemic sclerosis. **Case.** A 74-year-old man was referred to our hospital with a complaint of dyspnea on exertion. He was diagnosed with systemic sclerosis based on findings of interstitial pneumonia, skin thickening and anti-RNA polymerase III antibody positivity. While the interstitial pulmonary changes on chest radiographs were slightly improved by treatment with prednisolone and cyclophosphamide, non-segmental consolidation in the subpleural area of the right upper lobe appeared after two weeks of treatment. Although it was assumed to be invasive mucinous adenocarcinoma, a trans-bronchial lung biopsy revealed it to be small cell carcinoma. He was treated with chemotherapy. **Conclusion.** Patients with systemic sclerosis rarely but occasionally develop small cell lung cancer presenting with air space consolidation. We should be alert for concomitant malignancy when anti-RNA polymerase III antibody is associated with systemic sclerosis.

(JLCC. 2016;56:1057-1063)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Air space consolidation, Systemic sclerosis, Interstitial pneumonia, Anti-RNA polymerase III antibody

Corresponding author: Hiroshi Yamamoto.

Received June 23, 2016; accepted October 15, 2016.

要旨 — **背景.** 肺炎類似の画像所見を呈する原発性肺癌として浸潤性粘液性腺癌が知られているが、肺小細胞癌が同様の画像所見を呈することは稀である。また、全身性強皮症と肺小細胞癌の合併例は本邦では既報に乏しい。全身性強皮症の治療経過中に発症し肺炎類似の画像所見を呈した肺小細胞癌の1例を経験したので、報告する。**症例.** 症例は74歳、男性。労作時呼吸困難を主訴に受診し、間質性肺炎、皮膚硬化、自己抗体(抗RNAポリメラーゼIII抗体)陽性などから全身性強皮症と診断され、間質性肺炎に対して副腎皮質ステロイド、シクロホ

スファミドで加療が行われた。以後、肺の間質影は改善傾向となったが、右肺上葉の胸膜下に非区域性の浸潤影が広がり、肺腺癌が疑われた。しかし、肺生検で小細胞癌の診断に至り、化学療法を行った。**結論.** 全身性強皮症に肺小細胞癌を合併することは稀であり、さらに肺炎類似の画像所見を呈した肺小細胞癌は既報に乏しく、きわめて稀な進展様式と考えられた。また、抗RNAポリメラーゼ抗体陽性の全身性強皮症では、診断時に悪性腫瘍の合併について確認することが重要と考えられた。

索引用語 — 肺小細胞癌、浸潤影、全身性強皮症、間質

性肺炎, 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体

緒言

肺炎類似の画像所見を呈する原発性肺癌として浸潤性粘液性腺癌が知られているが, 肺小細胞癌が同様の画像所見を呈することは稀である。また, 全身性強皮症は悪性腫瘍を合併しやすいことが知られており, 血液悪性腫瘍などと並んで肺癌の頻度が高いが,¹⁻³ 肺小細胞癌の合併は既報に乏しい。今回, 全身性強皮症の治療経過中に発症し肺炎類似の画像所見を呈した肺小細胞癌の 1 例を経験したので, 報告する。

症例

症例: 74 歳, 男性。

主訴: 労作時呼吸困難。

既往歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙歴 10~15 本/日 (31~74 歳)。

現病歴: 2012 年から手指のレイノー現象を自覚し, 2014 年から労作時呼吸困難を認めた。同年の健康診断の胸部 X 線写真で間質影を指摘されて当院を受診し, 膠原病関連の間質性肺炎が疑われて膠原病・リウマチ科に入院となった。精査の結果, 手指, 前腕より中枢側の皮膚硬化, 爪郭毛細血管異常, 毛細血管拡張, 肺高血圧症, 間質性肺炎, レイノー現象, 抗 RNA ポリメラーゼ III

抗体陽性などの所見を認め, 米国・欧州リウマチ学会の診断基準 (2013 年) に基づき, 全身性強皮症と診断された。全身性強皮症に伴う間質性肺炎に対してシクロホスファミド間欠静注療法 (750 mg/body) およびプレドニゾン 35 mg/日 (0.52 mg/kg) で加療が開始された。労作時の経皮的動脈血酸素飽和度の低下も見られたため, 労作時のみ 2 l の酸素投与も開始された。その後, 胸部 X 線写真, 胸部 CT では間質影の改善傾向が見られたが, 酸素化の改善は得られず, 加療開始 2 週間後から右肺上葉に浸潤影が出現した。細菌性肺炎の合併と考えられ抗菌薬の投与が開始されたが改善が見られず, 呼吸器内科に紹介となった。

現症: 血圧 128/81 mmHg, 脈拍 74 回/分, 体温 36.4°C, 経皮的動脈血酸素飽和度 96% (安静時室内気)。両側下肺野で fine crackles を聴取。ばち指あり。頭頸部, 腹部に異常所見なし。

血液検査所見: LDH 225 U/l, KL-6 1,867 U/ml, SP-D 184.8 ng/ml, 抗核抗体 640 倍 (speckled pattern), 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体 103.4 Index, 抗トポイソメラーゼ抗体陰性, CRP 0.16 mg/dl, CEA 8.6 ng/ml。

胸部 X 線写真: 全身性強皮症加療開始前には両側下肺野優位に網粒状影を認めたが, 明らかな浸潤影は確認できなかった (Figure 1A)。全身性強皮症に対する加療

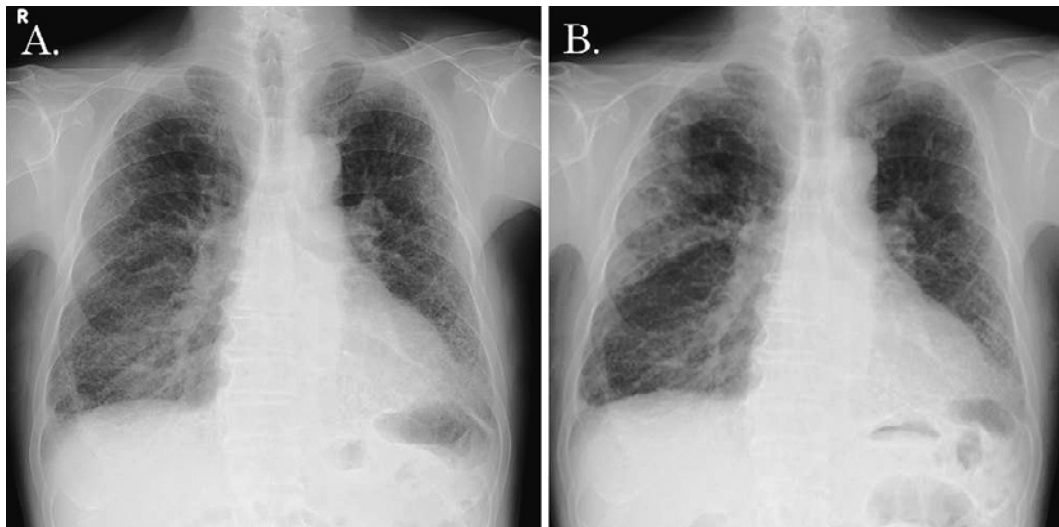


Figure 1. A. Chest X-ray before treatment of systemic sclerosis. Reticular and granular shadows were observed predominantly in the bilateral lower lung fields. No air space consolidation was detected. B. Chest X-ray after two weeks of treatment of systemic sclerosis. The air space consolidation appeared in the subpleural area of the right upper lung field.

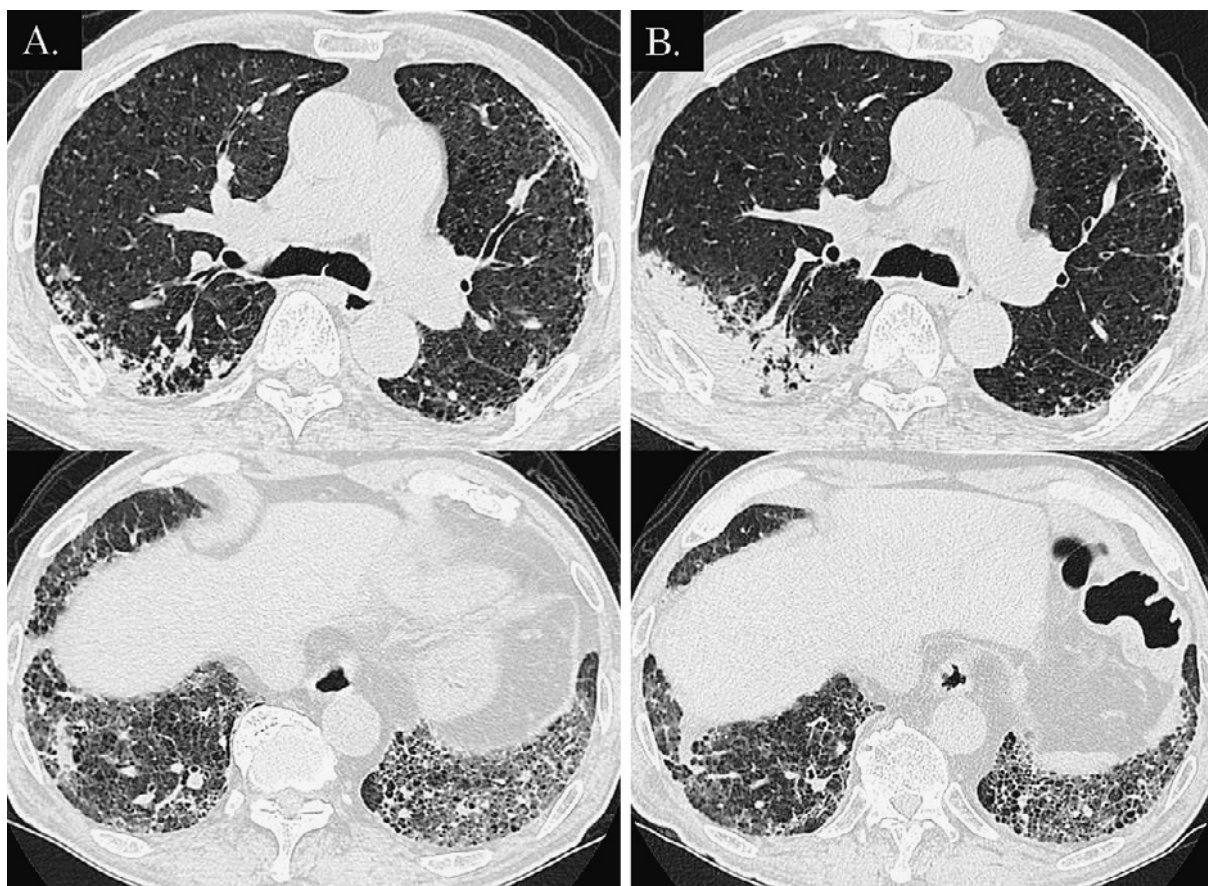


Figure 2. **A.** High-resolution computed tomography before treatment of systemic sclerosis. Reticular shadows were observed predominantly in the dorsal basal segments of the bilateral lungs, and centrilobular low-attenuation areas were also observed predominantly in the bilateral upper lobes. Small consolidation was observed in the subpleural area of the right upper lobe. **B.** High-resolution computed tomography after four weeks of treatment of systemic sclerosis. The non-segmental consolidation with air bronchogram had expanded into the subpleural area of the right upper lobe.

開始2週間後頃から右上中肺野末梢に浸潤影が確認できるようになり、徐々に拡大した (Figure 1B)。

胸部単純CT：全身性強皮症に対する加療開始前 (Figure 2A)には両肺底部背側優位にスリガラス影、網状影、細気管支拡張を認めた。明らかな蜂巣肺は認めず、possible UIPと考えられた。両肺上葉優位に小葉中心性の低吸収域も見られ、肺気腫も併存しているものと考えられた。また、右肺上葉S²の胸膜直下にはわずかな consolidationを認めた。強皮症に対する加療開始4週間後の胸部CT (Figure 2B)では、右肺上葉の胸膜面に沿って内部に気管支透亮像を伴う非区域性の consolidationが拡大し、右肺門および縦隔リンパ節の腫大を伴っていた。

呼吸機能検査 (全身性強皮症治療開始前)：VC 2.88 l, %VC 85.2%, FVC 2.77 l, FEV_{1.0} 2.13 l, %FEV_{1.0} 81.3%, FEV_{1.0}% 76.9%, DL_{CO} 7.33 ml/min/mmHg。

FDG-PET (Figure 3)：右肺上葉の consolidation に一

致してFDGの集積を認めた (SUV_{max} 11.45)。右肺下葉や中葉に結節状の集積、右肺門、気管分岐下、上縦隔、右鎖骨上窩リンパ節、右側胸部皮下結節、腹膜にも集積増加が見られた。

経過：画像所見と臨床経過から浸潤性粘液性腺癌などの原発性肺癌を疑い、気管支鏡検査を施行し、右B^{2b}から生検を行った。病理組織診では、クロマチンに富む類円形核を持つ核/細胞質比の高い異型細胞の集塊を認め、小細胞癌と診断された (Figure 4)。右上葉肺癌 (cT4N3M1b, stage IV, small cell carcinoma)と診断し、化学療法を開始したが、治療開始時には安静時の経皮的動脈血酸素飽和度も87%まで低下を認め、安静時にも酸素投与を必要とした。一次治療としてカルボプラチン (AUC 5, day 1)、エトポシド (75 mg/m², day 1~3)を2コース投薬し著明な縮小を得、安静時の酸素投与は終了できたが、4コース終了の時点で原発巣、各転移巣とも

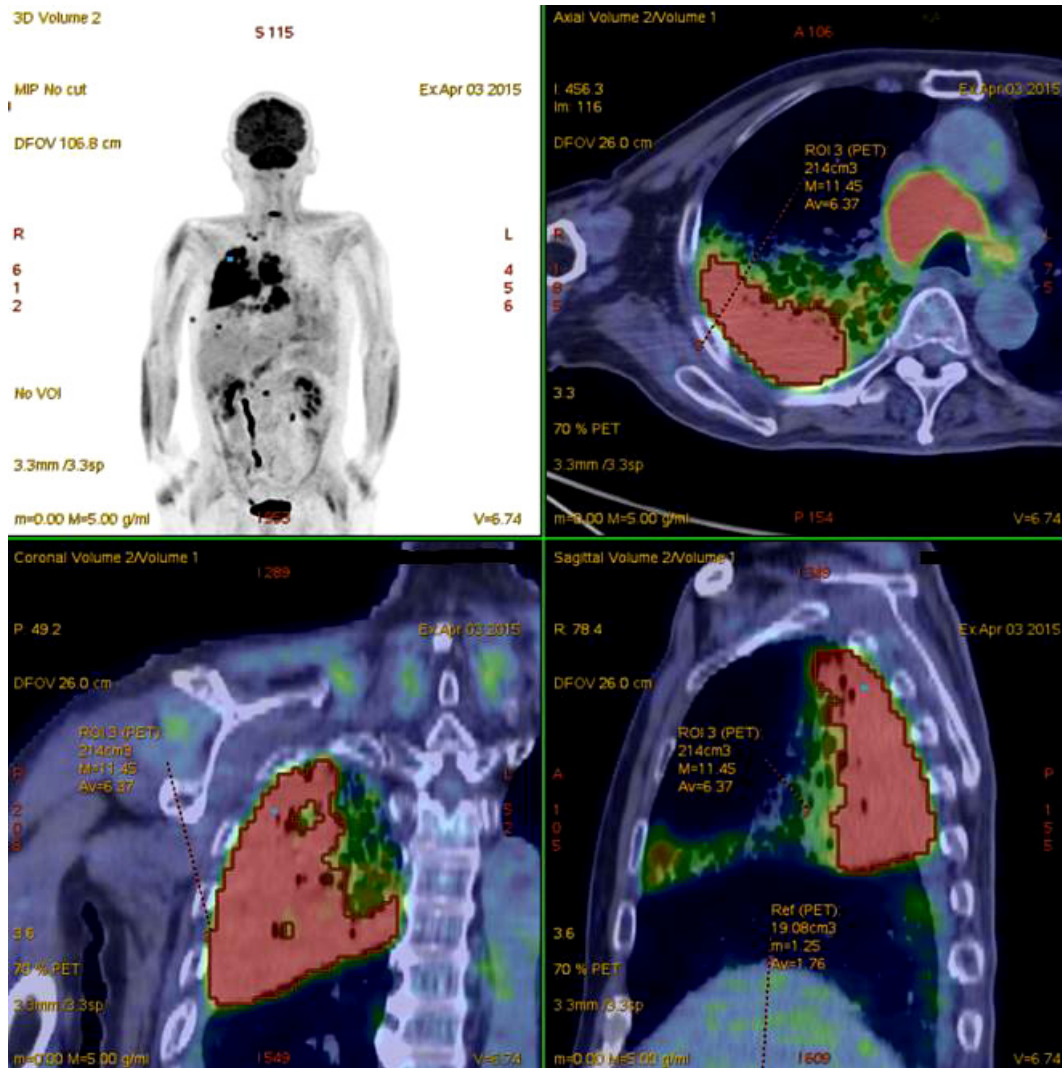


Figure 3. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). The area of increased FDG uptake was consistent with the consolidation in the right upper lobe. FDG uptake was also increased in the hilar, mediastinal and right supraclavicular lymph nodes, the nodules in the right middle and lower lobes, a subcutaneous nodule at the right side of the chest, and some nodules on the peritoneum.

増大傾向を示したため、二次治療としてアムルピシン(36 mg/m², day 1~3)の投薬を4コース施行した。なお、アムルピシンは臨床症状を有する間質性肺炎に対する投与が禁忌とされており、基礎疾患に全身性強皮症に伴う間質性肺炎がある本症例では投薬によって間質性肺炎の悪化を来す危険性が考えられた。しかし、肺小細胞癌の二次治療薬として選択可能な薬剤は限られていることから、有用性と危険性について本人に十分に説明した上で、同意のもとで二次治療の薬剤を選択した。投薬後、原発巣、各転移巣とも縮小が得られたが、5コース目開始前には原発巣の増大、悪性胸水を認めた。呼吸状態の悪化により化学療法の継続が困難となったため、best supportive careへ移行し、化学療法開始後7か月弱で死亡した

(Figure 5).

考察

肺炎類似の画像所見を呈する肺癌として、浸潤性粘液性腺癌などの原発性肺腺癌や消化器癌、⁴乳癌からの肺転移が知られている。浸潤性粘液性腺癌は粘液を産生して肺炎類似の画像所見を呈すると考えられ、造影CTでは特徴的なCT angiogram signを示す。低分化型腺癌でも、組織学的な肺胞腔内の炎症と浮腫を反映して肺炎類似の画像所見を呈する場合⁵と、腫瘍細胞が既存の肺胞腔内を浮遊、充満するように進展していくことで肺炎類似の画像所見を呈する場合⁶とが知られている。しかし、小細胞癌が肺炎類似の画像所見を呈したという報告は

Kazawa らによる 2 例のみである.⁷ 本症例においては、背景肺に気腫や線維化を認めており、細菌性肺炎や器質

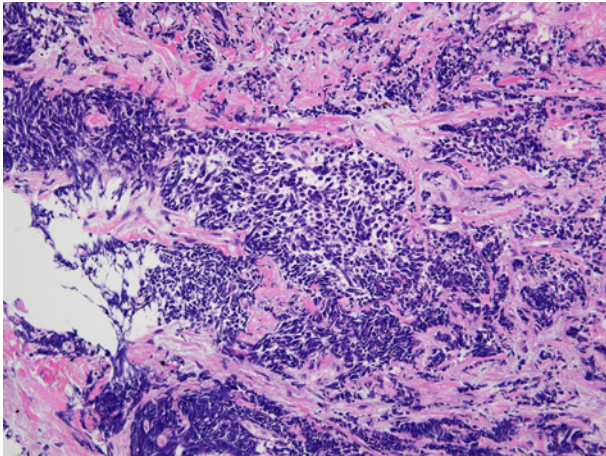


Figure 4. The histopathological findings (hematoxylin and eosin staining, 400×). A mass of atypical cells with an increased nucleocytoplasmic ratio and hyperchromatic oval nuclei was observed and diagnosed as small cell carcinoma.

化肺炎の合併によって画像所見が修飾を受けている可能性も考えられたが、気管支洗浄液の培養検査では細菌は検出されず、陰影は抗菌薬不応性であった。また、生検検体で器質化を示唆する所見も得られなかった。画像所見では、原発巣に CT angiogram sign が見られず、consolidation 内部にも造影効果が確認されたこと、FDG-PET でも consolidation に一致して集積増加が見られたこと、肺癌の治療経過に一致して陰影の増大と縮小が見られたことから、陰影全体が腫瘍細胞で構成されていると考えられた。実際、病理組織像では浸潤性粘液性腺癌に見られるような粘液産生は見られず、低分化腺癌に見られるような腔内の炎症性変化や腫瘍細胞の腔内浮遊像も見られず、小細胞癌に特徴的な形態を有する腫瘍細胞の集塊が確認された。一方、一般的に背景肺に気腫や線維化が生じている場合に肺癌の画像が非典型的になることは経験されることであり、肺線維症に合併した肺癌では半数で consolidation 様の陰影を呈するとの報告がある。⁸ 本症例では気腫の見られる上葉の、間質性変化の見られる胸膜直下に肺癌が発生していることから、同様の機序で肺炎類似の画像所見を呈したものと考えられた。

また、皮膚筋炎や関節リウマチなどの膠原病では悪性

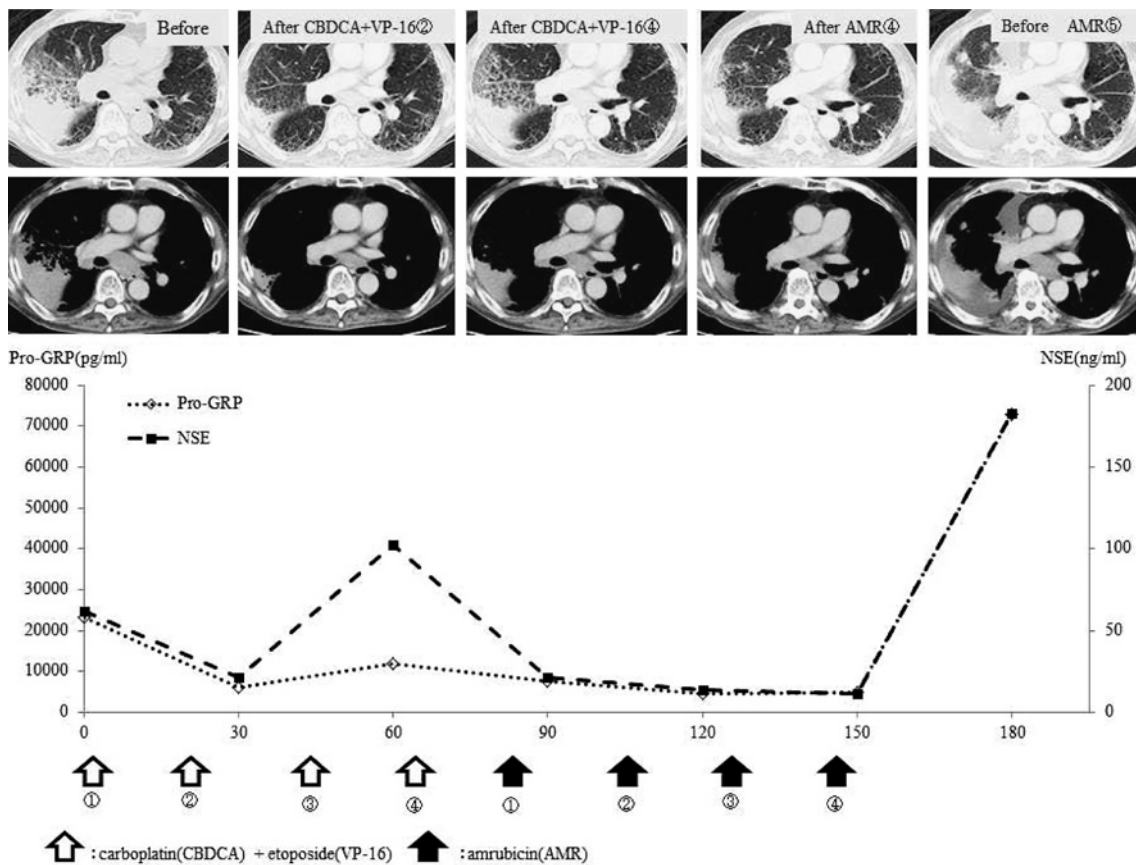


Figure 5. The clinical course of small cell lung cancer.

Table 1. The Cases with Combined Systemic Sclerosis and Small Cell Lung Cancer in Japan

No.	Age	Sex	Smoke	Systemic sclerosis			Small cell lung cancer				References		
				IP	Duration (years)	Auto-antibody	Treat-ments	Lesion shapes	Diagnostic approaches	Stage		Treat-ments	Out-comes
1	65	M			4	Scl-70	D-penicillamine PSL	right S ⁸ nodule	CT guided biopsy	cT1aN0M0 stage IA	right lower lobe resection	no recurrence	Kyushu Journal of Rheumatology. 1996; 15: 147-150
2	69	F	never	+	8	Scl-70		right upper lobe central mass	autopsy	cTxN2M1b stage IV	none	death	Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2000; 38: 788-791
3	51	F	never	+	15		PSL	left lower lobe peripheral mass	CT guided biopsy	cTxN2M0 stage IIIA	CDDP+ VP-16 (3 months)	partial response	Intern Med. 2005; 44: 315-318
4	58	F	never		6			left S ³ peripheral nodule	broncho- scopy	cT3N2M1 stage IV	CDDP+ VP-16 (1 course)	best supportive care	JJLC. 2010; 50: 735
5	74	M	current	+	0	RNP III	CPA PSL	right S ² peripheral consolidation	broncho- scopy	cT4N3M1b stage IV	CBDCA+ VP-16 AMR	death	this case

IP: interstitial pneumonia, Scl-70: anti-topoisomerase I antibody, RNP III: anti-RNA polymerase III antibody, PSL: prednisolone, CPA: cyclophosphamide, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, VP-16: etoposide, AMR: amrubicin.

腫瘍を発症するリスクが高いことが知られている。全身性強皮症でも悪性腫瘍を合併しやすいことが知られている¹⁻³が、合併する悪性腫瘍は報告によって様々で、肺癌や血液悪性腫瘍、乳癌、皮膚癌、食道癌などの頻度が高いとされている。^{1,3,9} 特発性間質性肺炎でも肺癌、特に小細胞癌や扁平上皮癌の頻度が高いことが知られているが、¹⁰ 全身性強皮症も含めた膠原病に間質性肺炎を合併すると肺癌の頻度が増加するかどうかについては一定の見解がない。一方、膠原病に合併する肺癌の組織型としては腺癌が多いとされ、^{11,12} 全身性強皮症も同様である。しかし小細胞癌の合併については、海外で報告があるものの、¹³ 本邦ではきわめて稀であり、本症例も含めて5例を数えるにすぎない (Table 1)。さらに、浸潤影を呈した症例は本症例が初めての報告となり、きわめて稀な発症・進展様式であることが示唆された。

全身性強皮症に関連した自己抗体として抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼ抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体などがあり、それぞれ特徴的な臨床像との関連を示すことが知られている。本症例で陽性であった抗RNAポリメラーゼIII抗体は強皮症腎クリーゼとの関連が強いとされているが、¹⁴ 近年、悪性腫瘍との関連も示唆されている。¹⁵ 特に抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性例では全身性強皮症発症前後の数年以内に悪性腫瘍と診断されている例が多く、全身性強皮症と悪性腫瘍の診断時期が近い理由として、皮膚筋炎などと同様に腫瘍随伴症候群として全身性強皮症を発症している可能性も示唆さ

れている。⁹ 本症例でも強皮症診断時の画像上、既に右肺上葉にごくわずかな consolidation を確認でき、全身性強皮症診断時点で既に肺癌も併発していたと推察された。抗RNAポリメラーゼ抗体陽性の全身性強皮症では、診断時に悪性腫瘍の合併について確認することが重要と考えられた。

今回我々は、全身性強皮症の治療経過中に発症し肺炎類似の画像所見を呈した肺小細胞癌の1例を経験した。その稀少性と発症・進展機序に関し、きわめて示唆に富む症例と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：当院膠原病・リウマチ科の杉原毅彦先生、伊賀祥子先生より専門的見地から多くの示唆をいただいた。ここに深甚なる謝意を表す。

本論文の要旨は第217回日本呼吸器学会関東地方会（平成27年11月21日、東京）にて報告した。

REFERENCES

- Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1913-1921.
- Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis

- (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2013;52:143-154.
3. 高品尚哉, 近藤啓文, 柏崎禎夫. 膠原病と悪性腫瘍の関連. 日内会誌. 1989;78:30-34.
 4. Gaeta M, Volta S, Scribano E, Loria G, Vallone A, Pandolfo I. Air-space pattern in lung metastasis from adenocarcinoma of the GI tract. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20:300-304.
 5. Yabuuchi H, Murayama S, Murakami J, Hashiguchi N, Soeda H, Sugio K, et al. High-resolution CT characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma of the peripheral lung: comparison with well differentiated adenocarcinoma. *Radiat Med*. 2000;18:343-347.
 6. 藤田和恵, 栗原武幸, 大場秀夫, 中村淳一, 沖本二郎. 浸潤影を呈し, 経気道性の進展形式を示した低分化型肺腺癌の1例. 日呼吸会誌. 2004;42:457-462.
 7. Kazawa N, Kitaichi M, Hiraoka M, Togashi K, Mio N, Mishima M, et al. Small cell lung carcinoma: Eight types of extension and spread on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:653-661.
 8. Lee HJ, Im JG, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20:979-982.
 9. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R53.
 10. 南部静洋, 岩田猛邦, 種田和清, 郡 義明, 田口善夫, 富井啓介, 他. 剖検症例からみた特発性間質性肺炎と肺癌発症との関連について—環境因子からの検討—. 日胸疾会誌. 1991;29:1275-1281.
 11. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int*. 2001;21:106-111.
 12. 大野彰二, 押川克久, 北村 諭, 斎藤 建. 肺癌を合併した膠原病肺の臨床病理学的検討. 日胸疾会誌. 1997;35:1324-1329.
 13. Winkelmann RK, Flach DB, Unni KK. Lung cancer and scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 1988;280(Suppl):S15-S18.
 14. 濱口儒人. 全身性強皮症における自己抗体とその臨床的特徴. 日本臨床免疫学会会誌. 2013;36:139-147.
 15. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2015;42:524-527.