

## ORIGINAL ARTICLE

サルコイドーシス/サルコイド反応合併肺癌の  
病期決定における EBUS-TBNA の有用性市川絃将<sup>1</sup>・渡部 聡<sup>1</sup>・近藤利恵<sup>1</sup>・庄子 聡<sup>1</sup>・青木信将<sup>1</sup>・  
大嶋康義<sup>1</sup>・坂上拓郎<sup>1</sup>・茂呂 寛<sup>1</sup>・小屋俊之<sup>1</sup>・菊地利明<sup>1</sup>Usefulness of EBUS-TBNA in the Staging of Lung Cancer in Patients  
with Sarcoidosis and Sarcoid ReactionsKosuke Ichikawa<sup>1</sup>; Satoshi Watanabe<sup>1</sup>; Rie Kondo<sup>1</sup>; Satoshi Shoji<sup>1</sup>; Nobumasa Aoki<sup>1</sup>;  
Yasuyoshi Ohshima<sup>1</sup>; Takuro Sakagami<sup>1</sup>; Hiroshi Moro<sup>1</sup>; Toshiyuki Koya<sup>1</sup>; Toshiaki Kikuchi<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Medical and Dental Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** Sarcoidosis is a systemic disease that causes the formation of noncaseating epithelioid granuloma in various organs and which often exhibits hilar and mediastinal lymphadenopathy. Among lung cancer patients with sarcoidosis or sarcoid reactions, it is difficult to evaluate the lymph node status and stage by CT and FDG-PET/CT scans. In this study, we examined the usefulness of EBUS-TBNA in the staging of the lung cancer in patients with sarcoidosis or sarcoid reactions. **Materials and Methods.** We evaluated the effectiveness of EBUS-TBNA in lung cancer patients with sarcoidosis or sarcoid reactions from January 2009 to December 2016. **Results.** We found 4 patients who were diagnosed with lung cancer accompanied by sarcoidosis and sarcoid reactions by EBUS-TBNA. All of these patients had hilar and mediastinal lymphadenopathy. EBUS-TBNA was useful for the differential diagnosis of lymph-node metastasis of lung cancer. Three of the 4 patients were diagnosed with stage I non-small cell lung cancer and surgery was performed in 2 cases. The histopathological examination of the surgical specimens confirmed that these patients had sarcoid reactions with no lymph-node metastasis. One of the 4 patients was diagnosed with stage III non-small cell lung cancer with systemic sarcoidosis. **Conclusion.** EBUS-TBNA seems to be useful for the evaluation of the lymph-node status of lung cancer patients with sarcoidosis and sarcoid reactions.

(JLCC. 2018;58:88-92)

**KEY WORDS** — Sarcoidosis, Sarcoid reaction, Lung cancer, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)

Corresponding author: Kosuke Ichikawa.

Received August 25, 2017; accepted January 22, 2018.

**要旨** — **目的.** サルコイドーシスやサルコイド反応は肺門・縦隔リンパ節腫大を呈し、これらを合併した肺癌症例には、リンパ節病変の評価が治療方針決定上で問題となる。本研究では、これらサルコイド反応合併肺癌症例の病期診断における EBUS-TBNA の有用性を検討した。**対象と方法.** 2009 年 1 月から 2016 年 12 月に気管支鏡検査を実施され、サルコイドーシス/サルコイド反応と肺癌の合併と診断された症例における EBUS-TBNA の有効性について検討した。**結果.** EBUS-TBNA により、サルコイドーシス/サルコイド反応と肺癌との合併と診

断された症例は 4 例であった。造影 CT、FDG-PET/CT では癌のリンパ節転移とサルコイドーシス/サルコイド反応の鑑別は困難であった。4 例中 3 例は I 期の非小細胞肺癌と診断され、2 例は手術が施行された。術後検体でも転移はなく、granuloma が認められたことから、サルコイド反応と診断された。4 例中 1 例は全身性サルコイドーシスに合併した III 期の肺癌症例であった。**結論.** サルコイドーシス/サルコイド反応合併肺癌症例における N 因子の評価に、EBUS-TBNA は有用であると考えられる。

<sup>1</sup>新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科。  
論文責任者：市川絃将。

受付日：2017 年 8 月 25 日，採択日：2018 年 1 月 22 日。

## はじめに

サルコイドーシスとは、様々な臓器に非乾酪性類上皮性肉芽腫形成を認める全身性疾患であり、しばしば縦隔・肺門リンパ節腫大を呈する。また、悪性腫瘍に合併してその所属リンパ節に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が形成されることがあり、サルコイド反応と呼ばれる。<sup>1</sup> サルコイドーシス/サルコイド反応ではともに、positron emission tomography with 2-deoxy-2-[fluorine-18] fluoro-D-glucose integrated with computed tomography (FDG-PET/CT) において病変のあるリンパ節に FDG の高集積を認めることが多いため、これらを合併した肺癌症例の病期診断においては、FDG-PET/CT などの画像検査だけでは正確な診断を得ることができない。

今回我々は、肺癌にサルコイドーシス/サルコイド反応を合併し、EBUS-TBNA を用いたリンパ節病変の組織学的診断が治療方針決定上有用であった 4 症例を経験したため、報告する。

## 対象と方法

2009 年 1 月から 2016 年 12 月の 8 年間での当院における気管支鏡検査数は 1795 件であり、EBUS-TBNA は 351 件 (19.6%) であった。EBUS-TBNA が施行された症例の中で、サルコイドーシス/サルコイド反応と肺癌との合併症例は 4 例 (1.1%) に認められた。これら 4 例の患者背景と各種検査結果について検討した。

## 結果

4 例の患者背景を Table 1 に示す。

症例 1 は、検診での胸部 X 線検査が発見契機となった。FDG-PET/CT で左肺 S<sup>10</sup> の結節と両側縦隔・肺門リンパ節に FDG の異常集積が指摘された。まず縦隔リンパ節 #4R・#7 から EBUS-TBNA が施行され、granuloma が認められた。その後左肺 S<sup>10</sup> の結節からも経気管支的に生検が施行され、adenocarcinoma が検出された。左下葉切除が施行され、最終診断は pT1bN0M0 stage IA であった。切除されたリンパ節には著明な granuloma 形成が認められた (Figure 1)。縦隔・肺門以外のリンパ節に腫大や FDG 集積はなく、ブドウ膜炎などの全身性サルコイドーシスを示唆する所見は認められなかったため、サルコイド反応と考えられた。

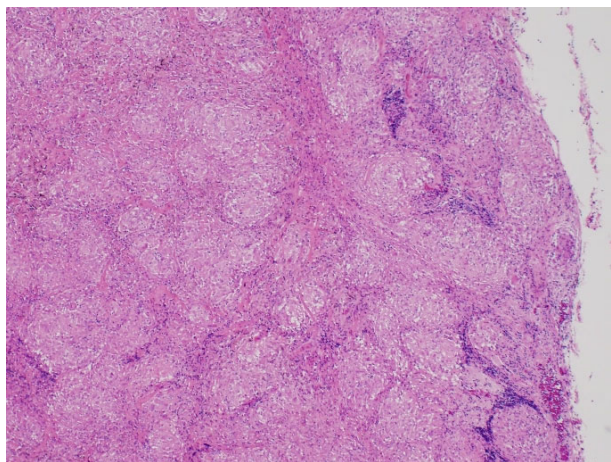
症例 2 は、全身性強皮症に伴う間質性肺炎の診断で当院通院中であった。経過中右肺 S<sup>10</sup> に結節影が出現し、経時的に増大傾向となった。FDG-PET/CT が施行され、右肺 S<sup>10</sup> の結節影、両側縦隔・肺門リンパ節に FDG の異常集積を指摘された。まず縦隔・肺門リンパ節 #4R・#7・#11L から EBUS-TBNA が施行され、granuloma が認められた。その後右肺 S<sup>10</sup> 結節に対しては CT ガイド下針生検が施行され、adenocarcinoma が検出された。cT1aN0M0 stage IA と考えられたが、全身状態が不良であり、積極的治療の適応とはならなかった。

症例 3 は、検診での胸部 X 線検査が発見契機となった。造影 CT で左肺 S<sup>8</sup> の結節影と両側縦隔・肺門リンパ節腫大を指摘された。まず左肺 S<sup>8</sup> の結節から経気管支的

Table 1. Patient Characteristics

|                           | Case 1                      | Case 2                              | Case 3                     | Case 4                              |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Age                       | 62                          | 75                                  | 51                         | 69                                  |
| Sex                       | M                           | F                                   | M                          | M                                   |
| Opportunity for diagnosis | Health check                | Follow of previous illness          | Health check               | Health check                        |
| Primary lesion/Size       | Left S <sup>10</sup> /27 mm | Right S <sup>10</sup> /12 mm        | Left S <sup>8</sup> /24 mm | Left S <sup>10</sup> /56 mm         |
| Histology                 | Adenocarcinoma              | Adenocarcinoma                      | Adenocarcinoma             | Squamous cell carcinoma             |
| TBNA sites/Size*          | #4R/15 mm<br>#7/15 mm       | #4R/12 mm<br>#7/16 mm<br>#11L/13 mm | #2R/12 mm<br>#7/11 mm      | #4R/10 mm<br>#7/11 mm<br>#10L/17 mm |
| TBNA results              | Granuloma                   | Granuloma                           | Granuloma                  | Squamous cell carcinoma             |
| Stage <sup>†</sup>        | pT1bN0M0 stage IA           | cT1aN0M0 stage IA                   | pT2aN0M0 stage IB          | cT2bN3M0 stage IIIB                 |
| ACE (U/l)                 | 14.5                        | 16.9                                | N/A                        | 11.5                                |

\*Short axis. <sup>†</sup> According to the TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition.



**Figure 1.** The microscopic appearance of the resected lymph node specimen of case 1. Granuloma is admitted.

に生検が施行され、adenocarcinomaが検出された。その後縦隔リンパ節#2R・#7からEBUS-TBNAが施行され、granulomaが認められた。左下葉切除が施行され、最終診断はpT2aN0M0 stage IBであった。切除されたリンパ節には著明なgranuloma形成が認められた。縦隔・肺門以外のリンパ節に腫大やFDG集積はなく、ブドウ膜炎などの全身性サルコイドーシスを示唆する所見は認められなかったため、サルコイド反応と考えられた。

症例4は、検診での胸部X線検査が発見契機となった。FDG-PET/CTで左肺S<sup>10</sup>の腫瘤影と両側縦隔・肺門リンパ節、左臀部の小結節影にFDGの異常集積が指摘された。まずS<sup>10</sup>の腫瘤影から経気管支的に生検が施行され、squamous cell carcinomaが検出された。その後縦隔・肺門リンパ節#4R・#7・#10LからEBUS-TBNAが施行され、全てのリンパ節からsquamous cell carcinomaが検出された。一方、左臀部の小結節からの生検ではgranulomaが認められ、血清リゾチームの上昇、気管支肺胞洗浄液におけるCD4/8比の著明な上昇、ツベルクリン反応陰性などの所見も有していたため、cT2bN3M0 stage IIIBの肺癌に全身性サルコイドーシスを合併したものと考えられた。

## 考 察

サルコイドーシスと悪性腫瘍との関連については、BrinckerとWilbekが指摘して以来<sup>2</sup>多くの報告がなされている。未だ一定の結論は得られていないが、肺癌と合併することはまれと考えられている。サルコイド反応は感染症や化学物質曝露、じん肺や化学療法を原因として認められ、悪性腫瘍の4.4%に合併すると報告されている。<sup>3</sup>悪性腫瘍別にみると、欧米では子宮癌や乳癌との合併が多いとされているが、本邦では胃癌と肺癌に合併が

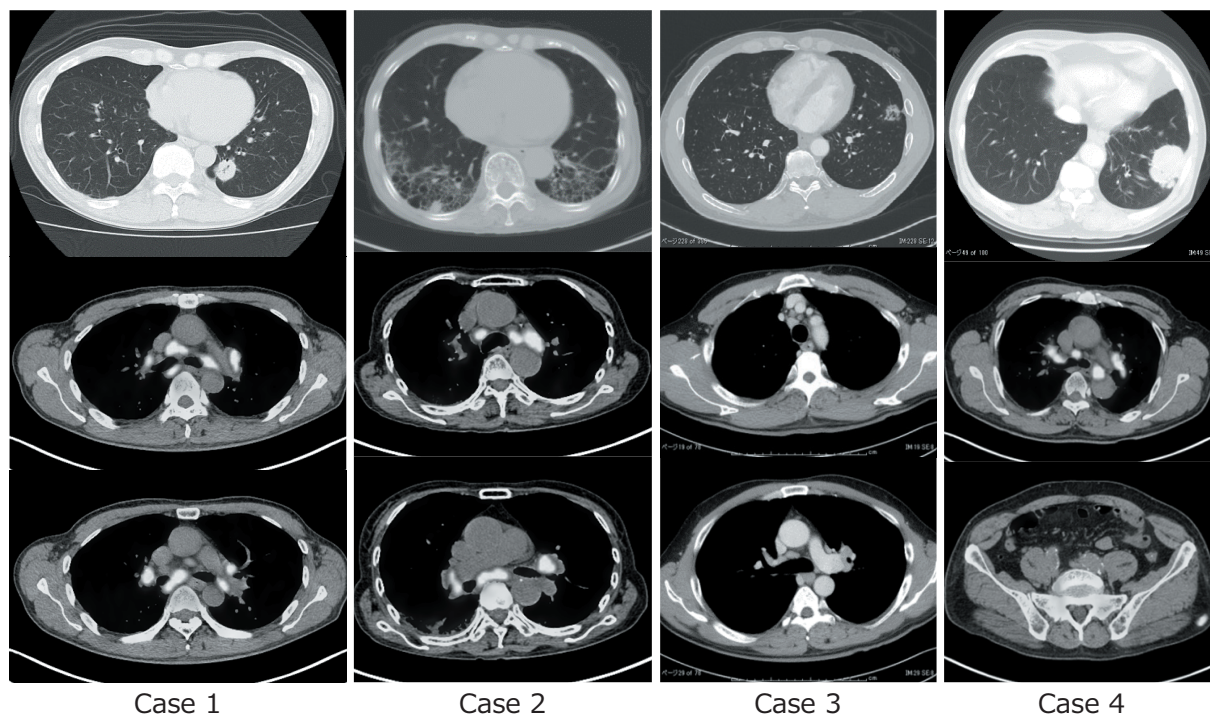
多く、<sup>4</sup>肺癌における合併頻度は、1.3~3.2%と報告されている。<sup>5-7</sup>サルコイドーシスとサルコイド反応を組織学的に鑑別することは困難であり、サルコイドーシスとしての全身症状や兆候を伴わず、悪性腫瘍の流入領域リンパ節に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が形成されたものをサルコイド反応とするのが一般的である。

FDG-PET/CTによる肺癌の縦隔リンパ節の診断能は、感度71~85%、特異度85~91%とCTやmagnetic resonance imaging (MRI)に比較して高く、<sup>8-11</sup>日本肺癌学会ガイドラインでは肺癌の病期診断のためにFDG-PET/CTを行うことが推奨されている。一方で、サルコイドーシス、サルコイド反応、癌のリンパ節転移の3群におけるstandardized uptake value (SUV)のMAX値に有意差がないことが報告されており、<sup>12</sup>感染性疾患や肉芽腫性疾患においては、FDG-PET/CTによる縦隔リンパ節の偽陽性率が高くなることも指摘されている。<sup>11</sup>EBUS-TBNAによる肺癌の縦隔リンパ節の診断能は、感度90~93%、特異度99~100%とFDG-PET/CTの感度・特異度を上回っている。<sup>13,14</sup>肺癌学会ガイドラインでは胸部造影CTでリンパ節腫大、FDG-PET/CTでFDG集積を認める場合は、EBUS-TBNA/endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA)などにより病理学的な診断を得た上で治療方針を選択することが推奨されている。<sup>15</sup>

EBUS-TBNAは従来の方法(気管支鏡、縦隔鏡、CTガイド下針生検、古典的TBNA、FDG-PET/CT)と比べて、縦隔リンパ節腫大を認める肺癌症例の治療方針決定までの期間が短いという報告もあり、<sup>16</sup>縦隔鏡や胸腔鏡に比べて低侵襲で検体採取が可能である。<sup>17</sup>また臨床的にサルコイドーシスが疑われる症例における、EBUS-TBNAの組織学的診断感度は92.9%(39/42)と良好であり、EBUS-TBNAによる合併症は認めず、安全性に優れた検査であると報告されている。<sup>18</sup>

一方、三村らによる本邦におけるサルコイドーシスに合併した肺癌手術症例のまとめでは、スキップ転移やone station転移が認められたと報告されており、<sup>19</sup>このような症例のN因子をEBUS-TBNAで確実に診断するには限界があると思われる。Izumoらは、エラストグラフィを用いて縦隔・肺門リンパ節の弾性を評価し、パターン分類することで、EBUS-TBNAによる良悪性の診断結果に対して感度100%、特異度92.3%であったと報告している。<sup>20</sup>EBUS-TBNAで観察可能な全てのリンパ節を穿刺することは現実的ではないため、このような技術を補助的に用いることでさらなる診断率向上が期待される。

他の鑑別手段として、Kairaらはアミノ酸のトレーサーである[<sup>18</sup>F]fluoro- $\alpha$ -methyl tyrosine (FMT)が、



**Figure 2.** Chest CT scans revealing the primary tumors (Case 1, 2, 3, 4). FDG-PET/CT demonstrated the abnormal uptake in the bilateral hilar and mediastinal lymph nodes (Case 1, 2, 4). Contrast-enhanced chest CT revealed bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy (Case 3). Case 4 also had accumulation in a nodule of the buttock.

悪性腫瘍には集積するがサルコイドーシスには集積しないことを利用し、FMT-PETとFDG-PETの併用が、サルコイドーシスの鑑別診断に有用であることを報告している。<sup>21</sup> 今後様々なトレーサーを用いることでFDG-PET/CTによる診断精度の向上が期待されるが、現状では実用化に至っていない。

Figure 2やTable 1で示すように、肺癌にサルコイド反応を合併した症例では、原発巣のサイズが比較的小さい(<3 cm)の比して、非常に多くの肺門・縦隔リンパ節が左右対称性に腫大し、FDG-PET/CTでFDG集積を認める傾向がある。このような症例では、N因子を確定させるために、積極的にサルコイドーシス/サルコイド反応の合併を疑ってEBUS-TBNAを行うべきであると考えらる。

今回報告した症例は、全例肺野に結節影ないし腫瘤影を指摘され、気管支鏡検査などによる生検で原発性肺癌と診断されていた。造影CT、FDG-PET/CTで縦隔・肺門リンパ節腫脹、FDGの集積増加を認められた(症例3のみ造影CTで縦隔リンパ節腫大を指摘された)ため、当院でEBUS-TBNAを施行した。

症例1・2・3は穿刺したリンパ節からgranulomaのみを認め、肺癌の転移は認められなかった。症例4は癌細胞が検出され、肺癌のリンパ節転移と診断した。症例

4は左臀部皮下の小結節にもFDGの集積増加があり、同部位の生検で非乾酪性肉芽腫が検出され、全身性サルコイドーシスの合併と診断した。

症例1・3は手術が施行されており、採取された縦隔・肺門リンパ節に肺癌の転移は認められず、著明なサルコイド反応が認められたことからEBUS-TBNAの診断を支持する結果であった。

## 結語

サルコイドーシス/サルコイド反応合併肺癌症例におけるN因子の評価に、EBUS-TBNAは非常に重要な検査法であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 坂上慎二, 尾島裕和, 秋田弘俊, 西村正治, 川上義和, 森川利昭, 他. 自己免疫疾患の検索中に発見された肺腺癌にサルコイド反応を伴った1症例. 日呼吸会誌. 1999;37: 204-208.
2. Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer.* 1974;29:247-251.
3. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours.

- Cancer Treat Rev.* 1986;13:147-156.
4. 村田吉郎, 立花暉夫. 悪性腫瘍におけるサルコイド様反応. 結核. 1979;54:510-511.
  5. Laurberg P. Sarcoid reactions in pulmonary neoplasms. *Scand J Respir Dis.* 1975;56:20-27.
  6. Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, Ishikawa S, Morishita Y. Sarcoid reactions in primary pulmonary carcinoma: report of seven cases. *Oncol Rep.* 1998;5:177-180.
  7. Tomimaru Y, Higashiyama M, Okami J, Oda K, Takami K, Kodama K, et al. Surgical results of lung cancer with sarcoid reaction in regional lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:90-95.
  8. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2013;132:E37-E47.
  9. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(Suppl): 178S-201S.
  10. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139:879-892.
  11. Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. *Radiol Clin North Am.* 2012;50:935-949.
  12. Koo HJ, Kim MY, Shin SY, Shin S, Kim SS, Lee SW, et al. Evaluation of Mediastinal Lymph Nodes in Sarcoidosis, Sarcoid Reaction, and Malignant Lymph Nodes Using CT and FDG-PET/CT. *Medicine.* 2015;94:e1095.
  13. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:1389-1396.
  14. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:1502-1507.
  15. 日本肺癌学会, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2016年版. 金原出版; 2016:34.
  16. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:282-289.
  17. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res.* 2013;14:50.
  18. 水守康之, 勝田倫子, 中原保治, 福田 泰, 大西康貴, 加藤智浩, 他. 当院におけるEBUS-TBNAによるサルコイドーシスの診断—手技, 診断成績を中心に—. 日サ会誌. 2015;35:73-78.
  19. 三村一行, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 勝田倫子. 縦隔リンパ節腫大を伴ったサルコイドーシスに発症した肺癌の1例. 日呼吸会誌. 2011;49:208-213.
  20. Izumo T, Sasada S, Chavez C, Matsumoto Y, Tsuchida T. Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:956-962.
  21. Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, et al. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest.* 2007;131:1019-1027.