

CASE REPORT

気管腺様嚢胞癌の4例

蜂須賀康己¹・藤岡真治¹・魚本昌志¹

Four Cases of Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma

Yasuki Hachisuka¹; Shinji Fujioka¹; Masashi Uomoto¹

¹Department of Thoracic Surgery, Matsuyama Shimin Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Tracheal adenoid cystic carcinoma (TACC) is the most common type of cancer among tracheal tumors. However, the findings of molecular analyses for TACC have rarely been reported. **Case.** *Case 1:* A woman in her 80s complaining of dyspnea on effort was found to have a 1.3-cm tracheal tumor just below the vocal folds and a solitary pulmonary metastasis on computed tomography (CT). After tracheal tumor resection with rigid bronchoscopy, radiation therapy was performed. Subsequently, lobectomy was performed. *Case 2:* A woman in her 40s complaining of wheezing was found to have 6-cm upper tracheal stenosis due to a tumor on CT. After tumor resection and Dumon[®] stent insertion with rigid bronchoscopy, radiation therapy was performed. *Case 3:* A woman in her 40s complaining of dyspnea was found to have 6.6-cm upper tracheal stenosis due to a circumferential tumor and invasion into the surrounding tissue on CT. She underwent the same treatments as Case 2. *Case 4:* A man in his 40s complaining of wheezing was found to have 5.5-cm lower and carinal tracheal stenosis induced by a tumor on CT. The same treatments as in Cases 2 and 3 were performed. All four cases were diagnosed with TACC by a histopathological study. **Conclusion.** We report our clinical experiences with four cases of TACC and a molecular analysis.

(JJLC. 2022;62:329-334)

KEY WORDS — Adenoid cystic carcinoma, Tracheal tumor, Driver gene mutation, PD-L1

Corresponding author: Masashi Uomoto.

Received January 11, 2022; accepted May 2, 2022.

要旨 — **背景.** 気管腺様嚢胞癌は原発性気管腫瘍の中で最多であるが、遺伝子異常を検索した報告は少ない。**症例.** 症例1: 80歳代, 女性. 呼吸困難を主訴に受診し, CTで声門直下に1.3 cmの腫瘍と孤立性肺転移を認めた. 硬性気管支鏡下の腫瘍切除と放射線療法を施行後, 肺葉切除を行った. 症例2: 40歳代, 女性. 喘鳴を主訴に来院し, CTで上部気管に6 cm長の範囲で腫瘍性狭窄を認めた. 硬性気管支鏡下の腫瘍切除とDumon[®]ステント留置を施行後, 放射線療法を行った. 症例3: 40歳代, 女性. 呼吸困難を主訴に来院し, CTで上部気管に6.6 cm

長の範囲で腫瘍性狭窄と周囲組織浸潤を認め, 症例2と同様の治療を行った. 症例4: 40歳代, 男性. 喘鳴を主訴に来院し, CTで気管下部から分岐部に5.5 cm長の範囲で腫瘍性狭窄を認め, 症例2および3と同様の治療を行った. 4例とも病理組織検査で腺様嚢胞癌と確定診断した. **結論.** 当院における気管腺様嚢胞癌の治療経験と遺伝子異常の有無を報告する.

索引用語 — 腺様嚢胞癌, 気管腫瘍, ドライバー遺伝子異常, PD-L1

はじめに

気管腫瘍は比較的まれな疾患であり, 原発性気管腫瘍

の中では腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma: ACC) が最多である.^{1,2} ACCにおけるドライバー遺伝子異常や programmed death-ligand 1 (PD-L1) について検

¹一般財団法人永頼会松山市市民病院呼吸器外科.
論文責任者: 魚本昌志.

受付日: 2022年1月11日, 採択日: 2022年5月2日.

Table 1. Four Cases of Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma in Our Hospital

| Case | Sex | Age (years) | Symptom | Location of primary tumor | Size of primary lesion (cm) | Metastasis | Driver gene mutation | PD-L1 TPS (%) |
|------|--------|-------------|----------|---------------------------|-----------------------------|------------|----------------------|---------------|
| 1 | Female | 80s | Dyspnea | Upper trachea | 1.3 | Right lung | Negative | 5 |
| 2 | Female | 40s | Wheezing | Upper trachea | 6.0 | Nothing | Negative | Negative |
| 3 | Female | 40s | Dyspnea | Upper trachea | 6.6 | Nothing | Negative | 1 |
| 4 | Male | 40s | Wheezing | Lower trachea and carina | 5.5 | Nothing | Negative | Negative |

討した報告は、未だ少数が散見されるのみである。^{3,4} 当院における4例の気管腺様嚢胞癌 (tracheal ACC: TACC) の治療経験と遺伝子検査結果について、若干の文献的考察を加えて報告する (Table 1)。

症例

症例1: 80歳代, 女性。

主訴: 労作時呼吸困難。

既往歴: 甲状腺腫瘍摘出術。

喫煙歴: なし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 労作時呼吸困難を主訴に前医を受診しCTで声帯直下の結節と右肺上葉の結節を指摘され当科を受診した。

入院時現症: 身長146 cm, 体重55.0 kg, Performance status (PS) 1, SpO₂ 98%。

入院時検査所見: SLX 39 U/ml, CYFRA 3.6 ng/mlと軽度上昇を認め、呼吸機能は正常範囲であった。

造影CT: 声帯A²の軟骨部側に1.3×1.0×0.8 cmの結節, 右肺S³に2.6×2.3 cmの結節を認めた (Figure 1A1, 1A2, 1B)。

一次治療: 全身麻酔下で硬性気管支鏡下に気管腫瘍切除術を施行し、一部を病理組織診断へ提出後 (Figure 2A, 2B), 気管の開存を得た後に肺病変の生検も行った。

病理組織診断: 組織学的には、小型の核を有する腫瘍細胞が篩状に増殖しており、腺腔内には主に偽腺腔に好塩基性の粘液様物質が認められるが、一部には真の腺腔に好酸性の粘液様物質も確認できた (Figure 3A)。真の腺腔はperiodic acid-schiff (PAS) 陽性の粘液がみられ (Figure 3B)、偽腺腔内にはalcian blue 陽性の粘液様基底膜物質が認められた (Figure 3C)。偽腺腔の腫瘍細胞においては、筋上皮マーカーであるp63が陽性を示した (Figure 3D)。腫瘍細胞が篩状に増殖し、腺上皮と筋上皮の二相性が認められることからACCと診断した。肺病変も同じ所見であった。

ACCの約90%が区域気管支より中枢側から発生するという疫学上の点から、気管原発・肺転移と診断した。^{1,2}

一次治療後の経過: 気管病変に対し放射線療法 (40 Gy) を施行後、右肺上葉切除術を施行した。初診から2年目に左肺に3カ所の転移を認め、肺部分切除術を施行した (Figure 4A)。さらに半年後に両側多発転移が出現した。肺部分切除で得られた標本は、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム® (オンコマイン検査) によるコンパニオン診断においてドライバー遺伝子異常はみられず、PD-L1 tumor proportion score (TPS) は5%の軽度発現を認めた。Pembrolizumabを4コース投与しstable disease (SD) となり、初診から5年目の現在も生存中である。

症例2: 40歳代, 女性。

主訴: 喘鳴。

既往歴: 虫垂炎手術。

喫煙歴: 15本/日×33年。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 喘息と診断され他院で加療されたが改善なく、CTで気管狭窄を指摘され当科を受診した。

入院時現症: 身長160 cm, 体重41 kg, PS 1, SpO₂ 99%。

入院時検査所見: 血液生化学検査に異常なく、腫瘍マーカーは基準値内であった。呼吸機能検査で閉塞性換気障害を認めた。

造影CT: 上部気管に膜腰部左側を中心とした、6 cmの範囲で腫瘍による半周性の狭窄を認めた (Figure 1C1, 1C2)。腫瘍の明らかな周囲組織への浸潤所見は認められなかった。

一次治療: 硬性気管支鏡下に気管腫瘍切除術を施行し、一部を病理診断へ提出、気管開存後にDumon®ステントを挿入した (Figure 2C, 2D, 5A)。

病理組織診断: 症例1と同様でACCと診断した。オンコマイン検査でドライバー遺伝子異常はみられず、PD-L1 TPSは1.0%未満で陰性であった。

一次治療後の経過: 放射線療法58.6 Gyを施行し、放射線療法後1カ月目にステントを抜去した。初診から2年経過した現在も気管の開存は良好で再発はみられない。

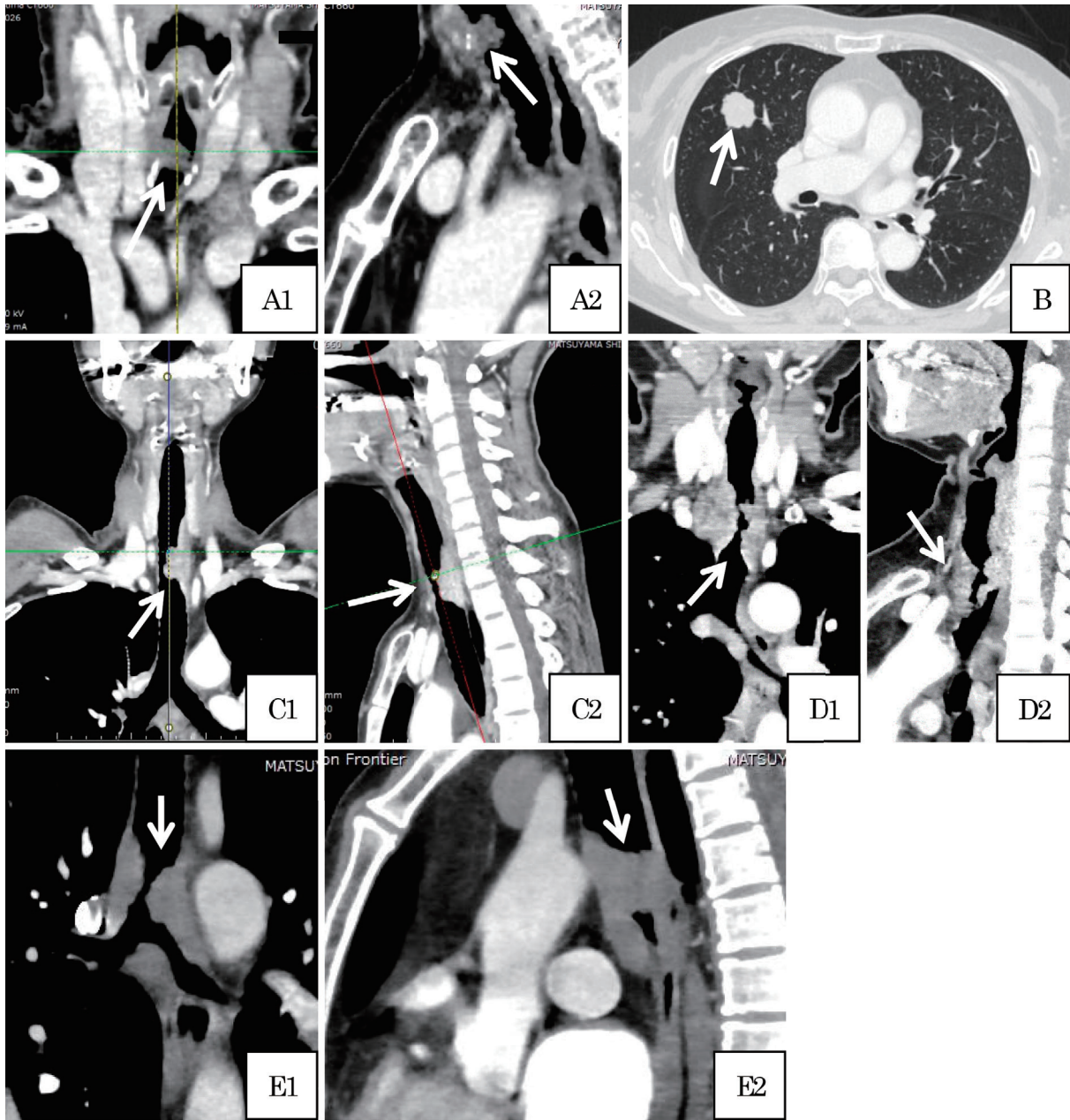


Figure 1. Enhanced CT findings at the first visit. **A:** Cervical CT showed a 1.3-cm upper tracheal nodule just below the vocal folds (white arrow) in Case 1. **B:** Chest CT showed a 2.6-cm lung nodule in the right upper lobe in Case 1 (white arrow). **C:** A 6.0-cm upper tracheal stenosis due to a tumor was detected in Case 2 (white arrow). **D:** A 6.6-cm upper tracheal stenosis due to a tumor was detected in Case 3 (white arrow). **E:** Stenosis from the lower trachea to the carina due to a tumor was detected in Case 4 (white arrow).

症例 3：40 歳代，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：統合失調症。

喫煙歴：10 本/日×20 年。

現病歴：気管支炎と診断され他院で 3 カ月加療後，呼吸困難が出現し当院を受診した。

入院時現症：身長 162 cm，体重 82 kg，PS 1，SpO₂

96%。

入院時検査所見：腫瘍マーカーは基準値内であった。呼吸機能検査は施行不能であった。

造影 CT：上部気管に 6.6 cm 長の範囲で腫瘍による全周性狭窄と周囲への浸潤が認められた (Figure 1D1, 1D2)。

一次治療：硬性気管支鏡下に気管腫瘍切除術を施行

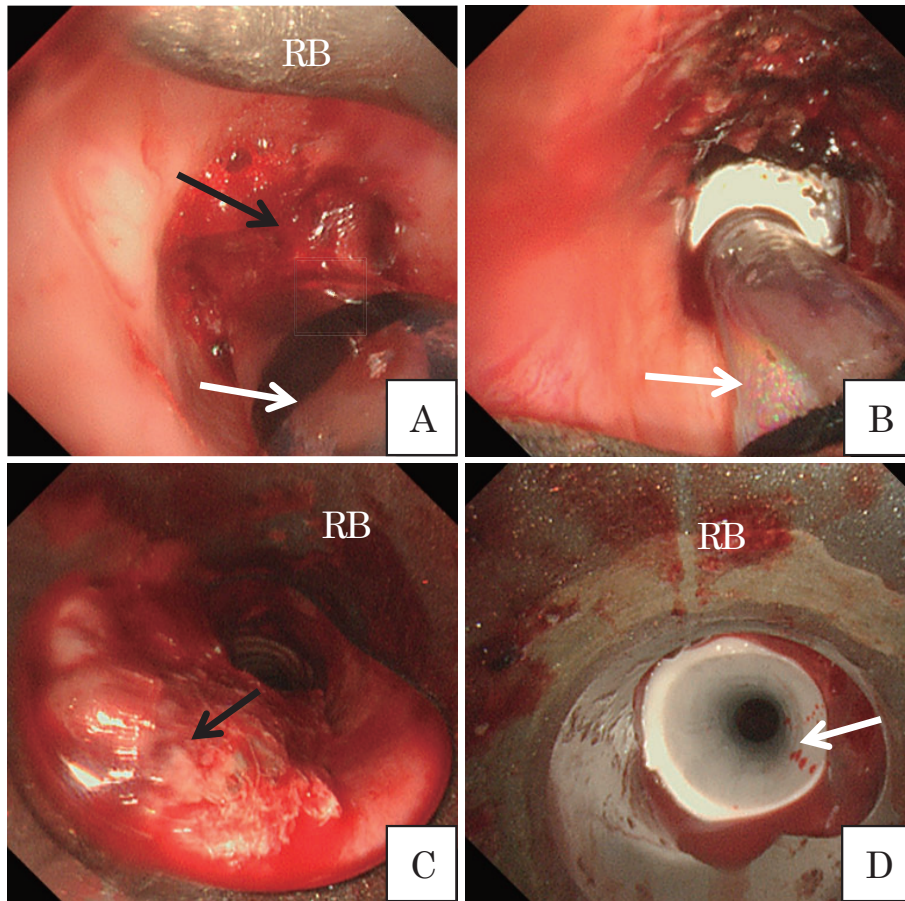


Figure 2. **A:** First, an oral intubation tube (white arrow) was inserted through the dorsal side of the tumor (black arrow). Next, a rigid bronchoscopy (RB) was inserted in Case 1. **B:** After tumor resection, the trachea showed good patency in Case 1. **C:** After debulking the tumor (black arrow) with RB, the trachea showed good patency in Case 2. **D:** A Dumon® stent (white arrow) was inserted in Case 2.

し、Dumon®ステントを挿入した。

病理組織所見：前2例と同様ACCと診断した。オンコマイン検査でドライバー遺伝子異常はみられず、PD-L1 TPSは1%の軽度発現を認めた。

一次治療後の経過：二次治療として放射線療法60 Gyを施行し、1カ月後にステントを抜去した。初診から6カ月後に両側多発肺転移を認め(Figure 4B)、三次治療として pembrolizumab 投与を4コース行ったが progressive disease となり、四次治療として atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin を4コース、五次治療として docetaxel + ramucirumab を2コース行った。初診から2年目の現在SD状態で生存中である。

症例4：40歳代、男性。

主訴：喘鳴。

既往歴：B型慢性肝炎、陳旧性心筋梗塞。

喫煙歴：20本/日×18年。

現病歴：肝機能障害で他院に通院中、喘鳴を生じCT

で気管狭窄が認められ、当科へ紹介された。

入院時現症：身長176 cm、体重84 kg、PS 1、SpO₂ 95%。

入院時検査所見：腫瘍マーカーは基準値内であった。

呼吸機能検査で閉塞性換気障害を認めた。

造影CT：気管下部から分岐部に5.5 cm長の範囲で腫瘍による高度の狭窄を認めた(Figure 1E1, 1E2)。

一次治療：硬性気管支鏡下に気管腫瘍切除術を施行し、Dumon®-Yステントを挿入した(Figure 5B)。

病理組織所見：前3例と同じくACCと診断した。オンコマイン検査でドライバー遺伝子異常はみられず、PD-L1 TPSは1.0%未満で陰性であった。

一次治療後の経過：放射線療法60 Gyを施行し、放射線療法後2カ月目にステントを抜去した。初診から1年半経過した現在も再発はみられない。

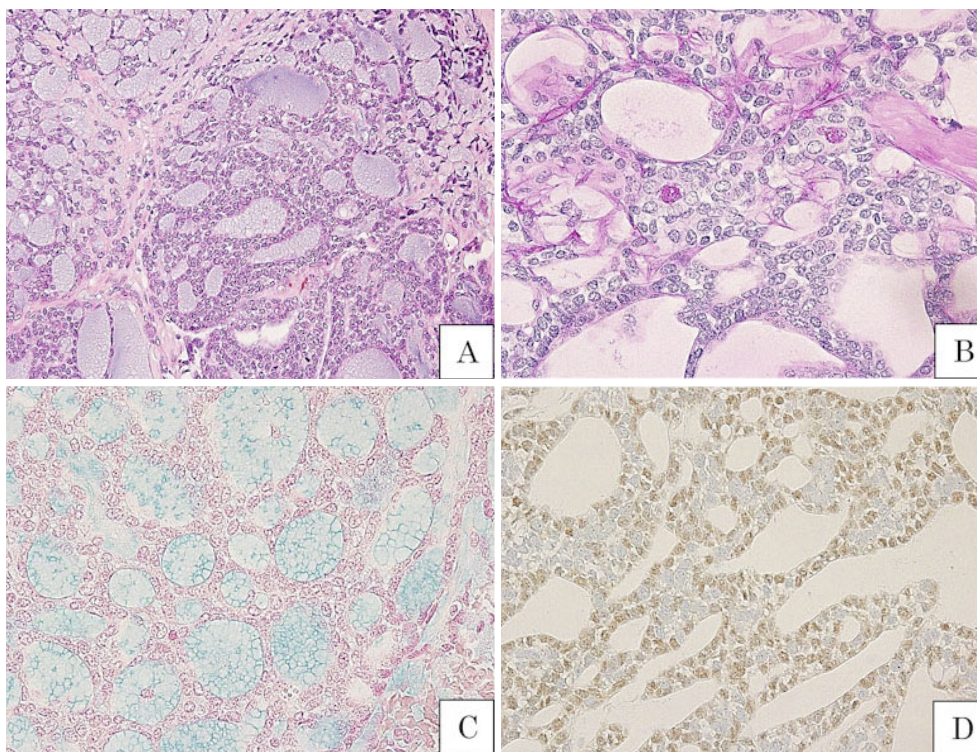


Figure 3. **A:** Histopathological findings (HE staining) showed cribriform-pattern proliferation of tumor cells, which had round nuclei. True cysts and pseudocysts were included in the tumor. **B:** The luminal eosinophilic material in the true cysts reacted with PAS staining. **C:** The basophilic materials in the pseudocysts were alcian blue-positive. **D:** The abluminal tumor cells were reactive for p63 immunohistochemically.

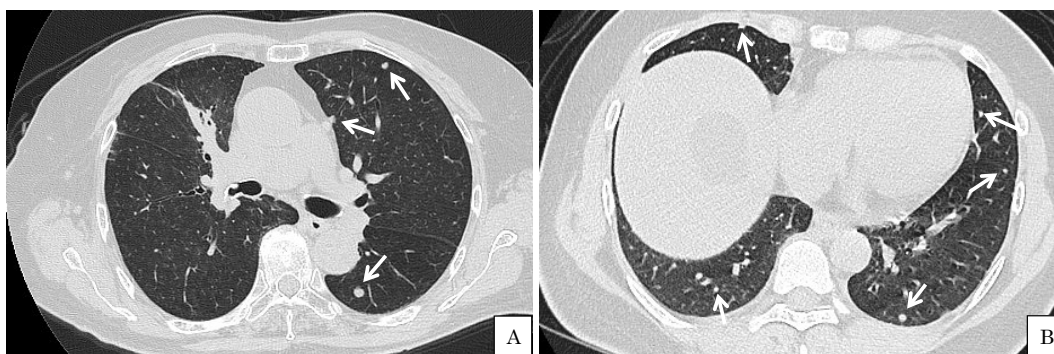


Figure 4. Recurrence was detected in Cases 1 and 3 on CT after radiation therapy. **A:** Left lung metastasis in Case 1 (white arrows). **B:** Bilateral lung metastasis in Case 3 (white arrows).

考 察

2013年の本邦呼吸器外科領域の手術75306例中、気管腫瘍は85例(0.1%)で、85例中のACCは15例であり、TACCは比較的にまれな疾患である。¹ 気管支以下の末梢気道原発ACCは非常にまれとされ、約90%は区域気管支より中枢側に発生する。² そのため、喘鳴や呼吸困難を主訴に受診に至ることが多く、² 自験例の4例も同様で

あった(Table 1)。4症例とも当科初診に至る前の段階で、近医の受診歴があり、喘息の診断で一時的にfollowされていた。喘息の薬物療法に反応しない症例に対しては、気管腫瘍も鑑別診断に挙げ、できるだけ早期にCT等の画像検査を行うことが重要である。

TACCの治療は外科的切除が望ましく、完全切除後の予後は良好とされているが、²⁷ 粘膜下に連続性に浸潤することが多く、しばしば神経周囲浸潤を伴うため、術後

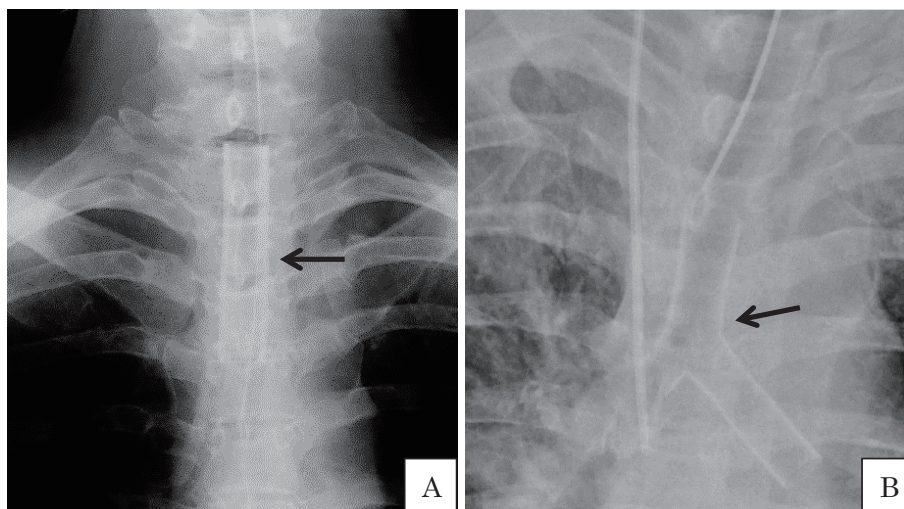


Figure 5. Chest X-ray immediately after Dumon® stent insertion. **A:** Straight stent in Case 2 (black arrow). **B:** Y-stent in Case 4 (black arrow).

50 Gy 前後の放射線療法を推奨する報告もある。^{5,6} ACCは通常の腺癌と比較し緩徐に進展するとされるが、短期間での再発例も報告されている。⁷ 自験例の4例はいずれも完全切除が困難な症例であったため、一次治療として気道確保のための処置を優先し、二次治療として放射線療法を行った。

近年、再発症例や手術不能例に対し、プラチナ製剤やベメトレキセドの有効性を報告した例,⁸ あるいはEGFR チロシンキナーゼ阻害薬の有効性を報告した例⁹ もみられるが、確立された化学療法は存在しない。

原発性肺癌の進行・再発症例に対しては、遺伝子診断を行うことが治療方針決定の上で、必須とされているが、TACCに対する遺伝子診断を検討した報告は、未だ少数の報告が散見されるのみである。^{3,4} 自験例において二次治療以降に再発を認めた、症例1と3は、治療方針を決定する際、オンコマイン検査によるドライバー遺伝子診断と、PD-L1 TPSの結果を参考にした。

自験例4例のすべてにおいて、オンコマイン検査による遺伝子異常は陰性であった。PD-L1 TPSは症例2と4は陰性であったが、症例1では5%、症例3では1%の軽度発現を認めた。2例とも免疫チェックポイント阻害薬の投与後、寛解には至らなかったものの、SD状態を維持している。

今後、TACCの薬物療法に関しては、さらなる症例の蓄積と共に、個々の症例に対し積極的に遺伝子診断を行うことが必要であると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Kuwano H, Okumura M, Arai H, Endo S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2013: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:670-701.
2. Kitada M, Ozawa K, Sato K, Hayashi S, Tokusashi Y, Miyokawa N, et al. Adenoid cystic carcinoma of the peripheral lung: a case report. *World J Surg Oncol.* 2010;8:74.
3. Wang F, Xie X, Song M, Ji L, Liu M, Li P, et al. Tumor immune microenvironment and mutational analysis of tracheal adenoid cystic carcinoma. *Ann Transl Med.* 2020; 8:750-757.
4. Tapias LF, Shih A, Kenudson MM, Muniappan A, Gaisert HA, Lanuti M, et al. Programmed death ligand 1 and CD8⁺ immune cell infiltrates in resected primary tracheal malignant neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:691-698.
5. Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, Winton TL, Nostrand PV, Pearson FG. Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1522-1532.
6. Grillo HC, Mathisen DJ. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:69-77.
7. 鈴木 潤, 池谷朋彦, 高橋伸政, 村井克己, 星 永進. 肺原発性腺様嚢胞癌 (solid type) の1例. *気管支学.* 2014; 36:288-292.
8. 鳳山絢乃, 菅 理晴, 康あんよん, 中村保清, 渡邊千尋, 北 英夫. ベメトレキセドとプラチナ併用化学療法後の長期のベメトレキセド維持療法が有効であった肺腺様嚢胞癌の1例. *肺癌.* 2018;58:111-115.
9. Song Z, Wu W, Zhang Y. Effective treatment with icotinib in primary adenoid cystic carcinoma of the lung with liver metastasis. *J Thorac Oncol.* 2014;9:e67-e69.