

CASE REPORT

一般市中病院においてエコーガイド下頸部リンパ節生検で次世代シーケンサーも含め安全かつ迅速に診断し得た肺癌 2 例

神宮大輔¹・佐藤幸佑¹・生方 智¹・渡辺 洋¹

Two Lung Cancer Cases Safely and Rapidly Diagnosed with an Ultrasound-guided Cervical Lymph Node Biopsy Including Next-generation Sequencing at a Community-based Hospital

Daisuke Jingu¹; Kosuke Sato¹; Satoshi Ubukata¹; Hiroshi Watanabe¹¹Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** To diagnose patients with advanced lung cancer, it is important to safely collect sufficient samples necessary for current precision medicine, considering the general condition and underlying diseases of patients. **Case 1.** A 73-year-old man taking anticoagulants and antiplatelet drugs for chronic atrial fibrillation with a history of brain infarction associated with carotid artery stenosis was referred to our hospital. He had developed respiratory symptoms that suggested lung cancer two months ago, and abnormal shadows were detected on chest X-ray. Computed tomography demonstrated multiple mass lesions in the bilateral lung fields, and swelling of the right supraclavicular lymph node was also observed. An ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy was performed on the right supraclavicular lymph node. A morphological diagnosis along with a genetic diagnosis using next-generation sequencing (NGS) was performed, and adequate treatment was started. **Case 2.** A 68-year-old man taking dual antiplatelet drugs with a history of brain infarction visited our hospital. He had developed symptoms that suggested lung cancer one month ago. He had superior vena cava syndrome due to mediastinal lymphadenopathy, and right supraclavicular lymph node swelling was evident as well. Pericardial effusion and left internal jugular vein thrombosis were also observed. An ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and semi-automatic needle biopsy were performed on the right supraclavicular lymph node. Lung adenocarcinoma was diagnosed histologically, but no driver mutations was observed by NGS. **Conclusion.** An ultrasound-guided cervical lymph node biopsy can provide sufficient samples for current precision medicine. This method can be a very useful tool and can be safely performed, particularly for patients who hesitate to undergo invasive procedures.

(JLCC. 2023;63:212-216)

KEY WORDS — Lung cancer, Ultrasound-guided, Needle biopsy, Lymph node metastasis, Fine-needle aspiration biopsy

Corresponding author: Daisuke Jingu.

Received October 8, 2022; accepted March 10, 2023.

要旨 — **背景.** 進行期肺癌を正確に診断するためには全身状態および基礎疾患を踏まえつつ、必要十分量の検体を安全に採取することが重要である。 **症例 1.** 73 歳、男性。慢性心房粗細動、脳梗塞・両側頸動脈狭窄で抗凝固薬および抗血小板薬の内服あり。2 ヶ月前からの気道症状で当科を紹介受診した。多発肺腫瘍、右鎖骨上窩リンパ節腫大を認めた。右鎖骨上窩リンパ節でエコーガイ

ド下穿刺吸引生検を実施した。肺扁平上皮癌と診断し、次世代シーケンサー (NGS) も併用し、ドライバー遺伝子変異を確認した。 **症例 2.** 68 歳、男性。脳梗塞後で抗血小板薬 2 剤の内服あり。1 ヶ月前からの気道症状で当科を紹介受診した。縦隔リンパ節の腫大による上大静脈症候群、心嚢液貯留、左内頸静脈血栓、右鎖骨上窩リンパ節腫大を認めた。右鎖骨上窩リンパ節でエコーガイド

¹宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科。
論文責任者：神宮大輔。

受付日：2022 年 10 月 8 日，採択日：2023 年 3 月 10 日。

下穿刺吸引生検および半自動生検針による針生検を実施した。肺腺癌の診断に至り、NGSでドライバー遺伝子変異陰性を確認した。結論。エコーガイド下頸部リンパ節生検は侵襲的手技を躊躇するような症例においても安全

に実施でき、precision medicineに向けて検体を採取することもできる。

索引用語——肺癌，エコーガイド下，針生検，リンパ節転移，穿刺吸引生検

緒言

悪性疾患進行期では侵襲度の少ないアプローチで確定診断を目指す必要がある。近年ではprecision medicineの広がりに伴い検体の質・量の担保が重要となっている。¹ 当科では対象例の全身状態および病状に応じて気管支鏡、経皮肺生検、内科的胸腔鏡など最適と思われる診断手技を検討し、検体を採取している。今回、全身状態、併存症および内服状況から肺を含む胸腔内での生検が困難で、頸部リンパ節においてエコーガイド下で穿刺吸引生検または半自動生検針による針生検で遺伝子学的検索も含め安全かつ迅速に診断した症例を経験したので、ここに提示する。

症例

症例1：73歳，男性。

主訴：咳嗽。

併存症：慢性心房粗細動・頻脈誘発性心不全，心原性脳梗塞後，両側頸動脈狭窄。

薬剤歴：エドキサパン60mg，クロピドグレル37.5mg，ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg，ビソプロロール1.25mg，ピタバスタチン1mg，アムロジピン5mg。

喫煙歴：past smoker（20本/日×50年間）。

現病歴：2ヵ月前から湿性咳嗽が出現した。近医を受診し、胸部異常陰影を認め、当科を紹介受診した。

身体所見：意識正常，血圧91/64mmHg，体温37.1℃，脈拍98回/分・不整，SpO₂98%（室内気），呼吸音正常，心雑音はなし。頸部リンパ節は触知せず。

血液検査所見：CRP4.13mg/dl，白血球9100/μl，BUN50.3mg/dl，Cre2.48mg/dl，eGFR21.05ml/min/1.73m²，CEA7.9ng/ml，CYFRA158ng/ml，ProGRP70.1pg/ml。

画像所見：胸部X線検査では右下肺野縦隔側の腫瘤影と多発肺結節を確認した（Figure 1A）。胸部CTでも右中葉腫瘤と多発肺結節，右鎖骨上窩リンパ節腫大（Figure 1B，1C）を確認した。

臨床経過：抗血小板薬および抗凝固薬を内服し，脳梗塞既往もあることから，薬剤中止に伴う脳梗塞発症が懸念された。ヘパリン置換による気管支鏡検査を検討した

が，併存症から気管支鏡検査に伴う合併症が強く懸念された。体表から穿刺吸引生検が可能な右頸部リンパ節で組織採取を行い，検査結果を待ちながら気管支鏡検査の準備に入ることとした。初診3日後に18G穿刺針を用いてエコーガイド下右頸部リンパ節穿刺吸引生検を実施した。肉眼所見で組織コアを含む検体を採取した（Figure 2A）。合併症なく手技を終了した。初診6日後（穿刺3日後）に肺扁平上皮癌の診断が確定し（Figure 2B，2C），PD-L1免疫染色による腫瘍細胞における陽性率（tumor proportion score：TPS）1～24%と判明した。穿刺吸引生検時の凍結検体を含めOncoPrint™ Precision Assay（OPA），Amoy Master Panelに提出した。いずれも解析達成し，FGFR1 amplification およびPIK3CA amplification を認めたが，治療可能なドライバー遺伝子変異は確認できなかった。ヘパリン置換併用の気管支鏡検査入院は不要となり，カルボプラチン＋パクリタキセル＋ニボルマブ＋イピリムマブの治療を開始した。

症例2：68歳，男性。

主訴：呼吸困難，湿性咳嗽。

併存症：脳梗塞。

薬剤歴：シロスタゾール100mg，クロピドグレル75mg，アトルバスタチン10mg，エソメプラゾール20mg，モンテルカスト10mg，アンブロキシソール45mg。

喫煙歴：current smoker（48本/日×47年間）。

現病歴：1ヵ月前から気道症状が出現し，喘息とCOPDのオーバーラップの増悪として近医で投薬加療を受けていた。症状改善せず，当科を紹介受診した。

身体所見：意識正常，血圧132/89mmHg，体温36.8℃，脈拍103回/分，SpO₂95%（室内気），呼吸音・心音には特記なし。頸部リンパ節は触知せず。

血液検査所見：CRP7.05mg/dl，白血球14400/μl，CEA1661.2ng/ml，CYFRA1.5ng/ml，ProGRP18.8pg/ml。

画像所見：胸部X線では上縦隔の拡大を認めた（Figure 3A）。造影CTでは縦隔および胸郭外リンパ節腫大に加え，#4Rリンパ節腫大による上大静脈狭窄，心嚢液貯留，左内頸静脈血栓，多発肝腫瘤を認め，右鎖骨上窩リンパ節腫大も認めた（Figure 3B，3C）。

臨床経過：抗血小板薬に伴う出血リスクに加え，左内頸静脈は血栓で閉塞し，心嚢液貯留も認めていたことか

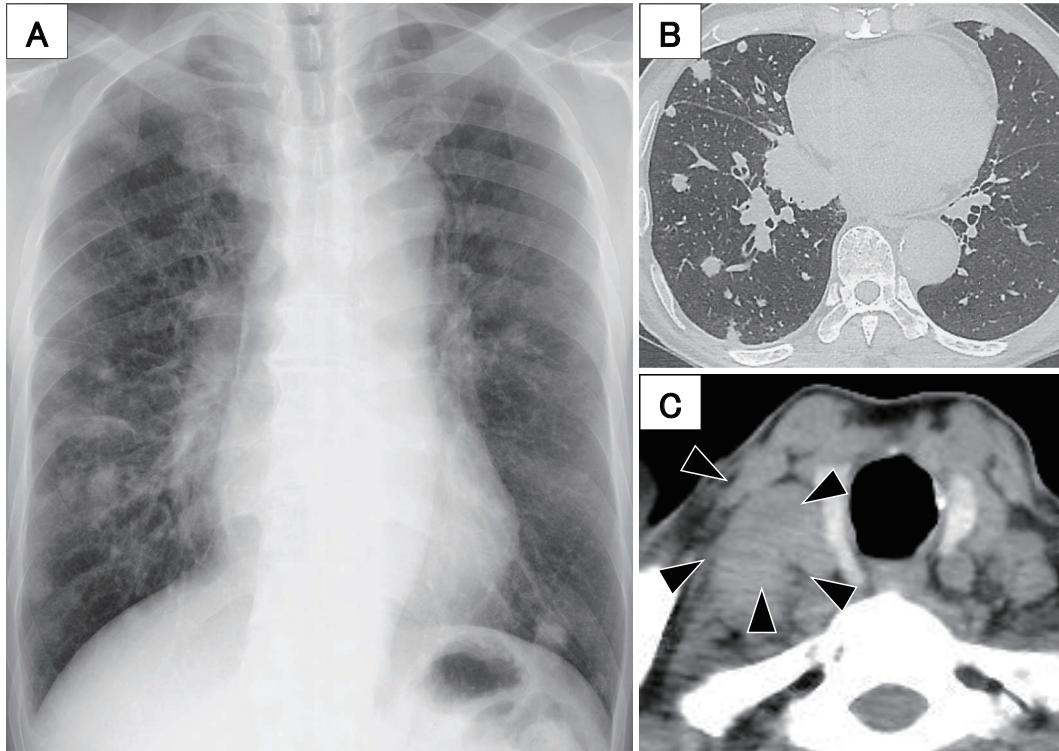


Figure 1. Chest X-ray showed multiple nodules in both lung fields (A). Chest computed tomography revealed multiple nodules in both lungs (B) and right supraclavicular lymph node swelling (arrowheads) (C).

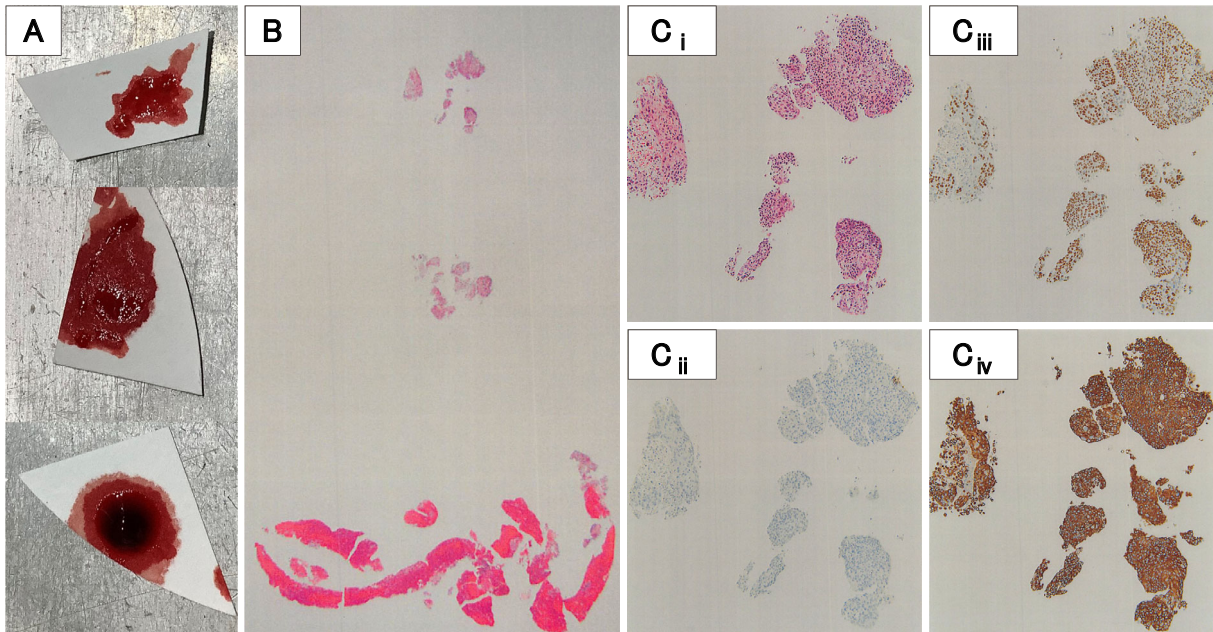


Figure 2. Core tissues obtained by the ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy on the right supraclavicular lymph node (A). Histological findings of the biopsy specimen showed tumor cells stained with Hematoxylin-Eosin (B: objective 2 \times , C: objective 10 \times). The results of the immunohistochemical analysis confirmed squamous cell carcinoma (C_i: TTF-1, objective 10 \times , C_{iii}: p40, objective 10 \times , C_{ii}: CK5/6, objective 10 \times). TTF-1, thyroid transcription factor-1.

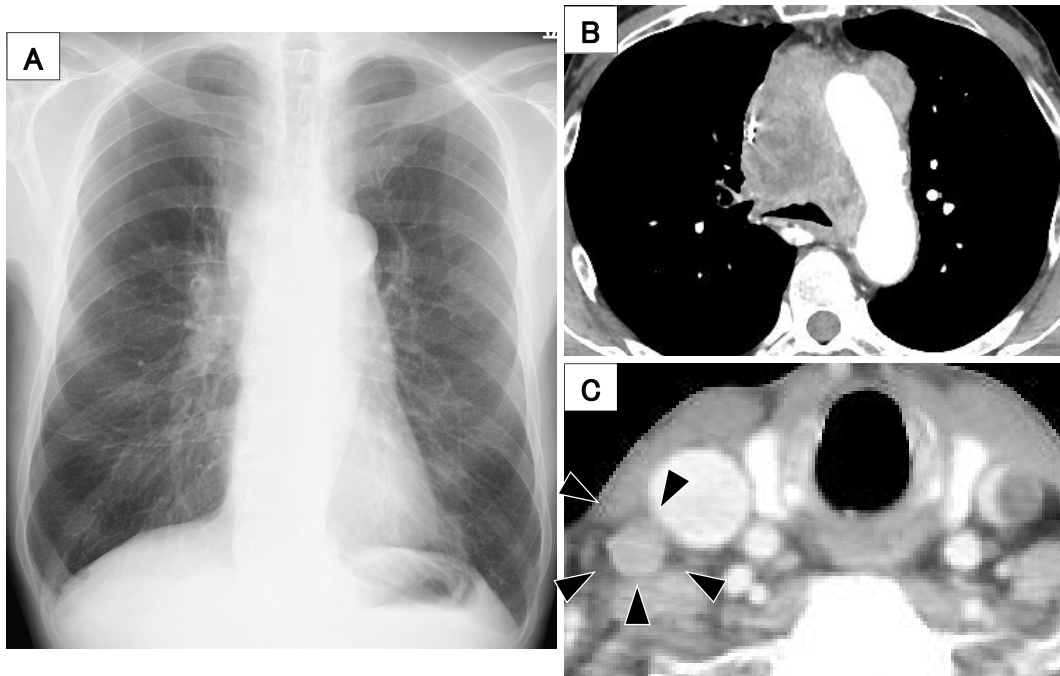


Figure 3. Chest X-ray showed enlargement of the upper mediastinum (A). Chest computed tomography revealed superior vena cava stenosis due to mediastinal lymphadenopathy (B) and right supraclavicular lymph node swelling (arrowheads) (C).

ら気管支鏡検査時の合併症が懸念された。エコーガイド下生検は気管支鏡検査に比較し、合併症を来す懸念は低いと判断した。ヘパリン置換での気管支鏡検査に向けた準備も進めつつ、初診から4日後に右鎖骨上窩リンパ節にエコーガイド下生検を実施した。穿刺吸引生検は血液成分のみで組織コアは採取できず、半自動生検針による針生検も追加した。初診8日後（穿刺4日後）に肺腺癌の診断が確定し、TPS <1%と判明した。凍結検体を含め Amoy 9-in-1 kit, OPA, Amoy Master Panel に提出した。解析は無事達成し、ドライバー遺伝子変異陰性を確認した。ヘパリン置換併用の気管支鏡検査入院は不要になり、カルボプラチン+ペメトレキセド+ペムプロリズマブで治療を開始した。

考 察

近年では進行・再発非小細胞肺癌の治療において遺伝子検査およびPD-L1・免疫組織化学染色検査を行うことが提案・推奨されている。¹ 肺癌におけるリンパ節転移巣の診断、TPS および次世代シーケンサー (next generation sequencing : NGS) 解析は経気管支的に超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) で日常的に実施されている。また、肺を含む胸郭内での生検が難しい場合、肝・骨生検や超音波内視鏡下穿刺吸

引法、外科的生検など各施設が実施可能な手技で検体を採取し、診断およびTPS/NGS解析を行っている。² 転移リンパ節と経皮生検におけるNGS解析の妥当性は既報でも確認されている。^{3,5} しかし、体表リンパ節でのCTガイド下生検や外科的生検などの場合、必ずしも呼吸器内科のみで実施できるわけではない。自施設で対応が難しい場合、高次医療機関への紹介を検討する。しかし、患者自身が遠方の医療機関への紹介を忌避する例、高齢・併存症、原病進行などにより全身状態が低下している例などでは悩ましい判断を医療者は迫られる。

自験例はいずれも病勢が進行し、症状が顕在化した状態で当科を受診した。また、脳梗塞既往を有し、抗凝固薬または抗血小板薬を内服中で、気管支鏡検査でのヘパリン置換が推奨される状況であった。⁶ 更に、症例1は慢性心房粗細動および頻脈誘発性心不全を有し、症例2は上大静脈症候群および心嚢液貯留を認め、気管支鏡検査時の合併症が強く危惧される全身状態であった。両症例ともにエコーガイド下頸部リンパ節生検はヘパリン置換併用気管支鏡検査の準備期間中に実施し、安全かつ迅速に遺伝子変異およびTPSも含めて診断し、治療導入に至った。既報⁷では気管支鏡検査の追加が必ずしも診断に有益とは限らず、エコーガイド下生検に先行して7例で気管支鏡検査は実施されていたが、6例は診断確定に至らず、診断に至った1例も遺伝子解析に十分な組織は

採取できなかったと報告されている。

当科ではエコーガイド下頸部リンパ節生検を行う場合、超音波診断装置はLOGIQ S8 (GEヘルスケア・ジャパン株式会社, 日本), 超音波プローブは穿刺用C2-7-D (GEヘルスケア・ジャパン株式会社, 日本), 穿刺吸引生検用の穿刺針は18Gまたは22Gのハナコ® (ハナコメディカル株式会社, 日本), 針生検は20GのTEMNO Evolution® (メリットメディカル・ジャパン株式会社, 日本)の半自動生検式を用いている。穿刺吸引生検検体はEBUS-TBNAと同様の方法⁸で検体を処理している。当科では術者、助手、外回りの3人を基本人員としてモニタリング下にベッドサイドで手技を行っている。術者はエコーの標的と穿刺経路の描出および穿刺手技に注力し、助手が穿刺吸引生検時の陰圧操作、採取検体の処理を行う。外回りはバイタルの確認などを行う。頸部リンパ節生検において本手技はリアルタイムで穿刺面を描出でき、重要血管の回避も容易で、既報でも合併症は極めて少なく,⁷ 比較的容易に手技を獲得できると思われる。本手技を新規に導入する場合、各指針や各医療機関の規定に準拠した手続きが必要になる⁹が、本手技は安全性も高く、侵襲度も低いことから医療安全管理・臨床倫理の面でも妥当で、気管支鏡検査やCTガイド下生検に比し、人員・場所・時間的制約が少ないことから、医療資源や人的体制が厳しい医療機関においても有用な手技と考えられる。

結 語

一般市中病院においてエコーガイド下頸部リンパ節生検でNGSも含め診断し得た肺癌2例を経験した。抗血小板薬・抗凝固薬内服例、重篤な合併症併存例・全身状態低下症例のような気管支鏡検査を躊躇する症例においても安全に手技を実施することができ、precision medicineに必要な検体を採取できることから、有用な検査手技と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：日々の診療および検体管理にご尽力いただいております

す当院病理部伊東干城先生、田中静技師、本研究をまとめるうえでご指導いただきました当院内科堀井明先生、NGS解析に多大なご尽力をいただいておりますLC-SCRUM-Asia (研究代表者：国立がん研究センター東病院呼吸器内科後藤功一先生)の研究関係者の方々に深謝申し上げます。

本研究の内容は宮城厚生協会坂総合病院内倫理委員会にて承認を受けている (承認番号『22-05-07』)。

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン 2021年版. 東京: 金原出版; 2021.
2. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き. 2021年10月20日第2.0版.
3. Sakaguchi T, Iketani A, Furuhashi K, Nakamura Y, Suzuki Y, Ito K, et al. Comparison of the analytical performance between the Oncomine Dx Target Test and a conventional single gene test for epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2021;12:462-467.
4. Ariyasu R, Uchibori K, Ninomiya H, Ogusu S, Tsugitomi R, Manabe R, et al. Feasibility of next-generation sequencing test for patients with advance NSCLC in clinical practice. *Thorac Cancer*. 2021;12:504-511.
5. Takeyasu Y, Yoshida T, Motoi N, Teishikata T, Tanaka M, Matsumoto Y, et al. Feasibility of next-generation sequencing (Oncomine™ DX Target Test) for the screening of oncogenic mutations in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51:1114-1122.
6. 日本呼吸器内視鏡学会安全対策委員会, 編集. 手引き書—呼吸器内視鏡診療を安全に行うために— (Ver 4.0) 2017年10月改訂. 2017:8-13.
7. Duguay S, Wagner JM, Zheng W, Ling J, Zhao LC, Allen KS, et al. Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Neck Lymph Nodes in Patients With Suspected Lung Cancer: Are the Specimens Sufficient for Complete Pathologic Evaluation to Guide Patient Management? *Ultrasound Q*. 2017;33:133-138.
8. 日本呼吸器内視鏡学会, 編集. 気管支鏡テキスト. 第3版. 東京: 医学書院; 2019:155-177.
9. 日本医師会. 医の倫理の基礎知識 2018年版. https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/001014.html (アクセス確認日 2023/2/25)