

腫瘍関連サルコイド反応による縦隔リンパ節腫大を呈した食道癌の1例： CT、FDG PET/CT所見を中心に

洛和会音羽病院 放射線科

三宅 可奈江・久保 聡一・藤村 幹彦・山本 有香・田嶋 友一

洛和会音羽病院 PET/CT画像センター

友井 正弘

厚生会武田病院 消化器センター

確井 文隆

洛和会音羽病院 消化器内科

神山 理絵子・飯沼 昌二

三菱京都病院 呼吸器外科

堀 哲雄

洛和会音羽病院 呼吸器外科

一瀬 増太郎

洛和会音羽病院 病理診断科

安井 寛

【要旨】

腫瘍随伴性サルコイド反応は古くから知られた現象であるが、その画像所見や経過についての知見は限られている。当院にて腫瘍随伴性サルコイド反応によるリンパ節腫大をきたし、CTとFDG PET/CTにて経過を追えた中部食道癌の一例を経験したので、画像所見を中心に報告する。初診時は、所属領域を超える縦隔、両側肺門、腹部に中等度の集積を伴うリンパ節腫大を多数認めた。放射線化学療法後は、原発巣の消退にも関わらず縦隔・肺門リンパ節の集積が亢進し、SUVmax10を越す著明な高集積が見られた。その後は、縦隔・腹部のリンパ節の集積が消退する一方で両側肺門の集積はやや増強した。担癌患者の病期診断において所属領域を含むリンパ節に腫大を見た場合はリンパ節転移との鑑別が問題となるが、両側性の広範なリンパ節腫大を見た場合はサルコイド反応の可能性も考慮する必要があると思われた。また、サルコイド反応のFDG集積は全身治療後に増強する可能性があり、さらに部位によって異なる経過を示しうることが示唆された。

Key words : 腫瘍随伴性サルコイド反応、縦隔リンパ節腫大、FDG PET/CT

【はじめに】

悪性疾患の患者において、時にサルコイド反応と言われる腫瘍に関連した類上皮肉芽腫の形成が生じることがある。

サルコイド反応はリンパ節に生じることが多く、担癌患者の術前病期診断においてリンパ節転移との鑑別に苦慮することがある。当施設において、腫瘍随伴性サルコイド反応に

よる縦隔リンパ節腫大を伴う食道癌の一例を経験したので、computed tomography (CT) および¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) /CT所見を中心に報告する。

症 例：65歳女性

主 訴：心窩部痛

現病歴：

心窩部痛を主訴に当院を受診。スクリーニングの上部消化管内視鏡にて中部食道に表在型食道癌が見つかり、精査加療となった。

上部内視鏡：

切歯より30-33cmにⅡa型隆起性病変あり、深達度は超音

波内視鏡にてSM2-3 (SM massive) であった。生検にて扁平上皮癌が検出された。

初回画像所見：

造影CTでは中部食道の原発巣は同定できないが、縦隔、両側肺門、肝十二指腸間膜、腹部大動脈周囲に癒合傾向のない多数のリンパ節腫大を認めた (図1A、B)。所属領域 (N1-3) から所属外領域にまたがり、最大のリンパ節は所属外である肝十二指腸間膜のものであった (φ26×14mm)。中等度から軽度の造影効果を示し、壊死を示唆する造影欠損は認めなかった。

FDG PET/CT (図2A) では、原発巣が指摘されている胸部中部にはSUVmax2.8の淡い集積が見られる程度であった。縦隔、両側肺門、肝十二指腸間膜、腹部大動脈周囲の

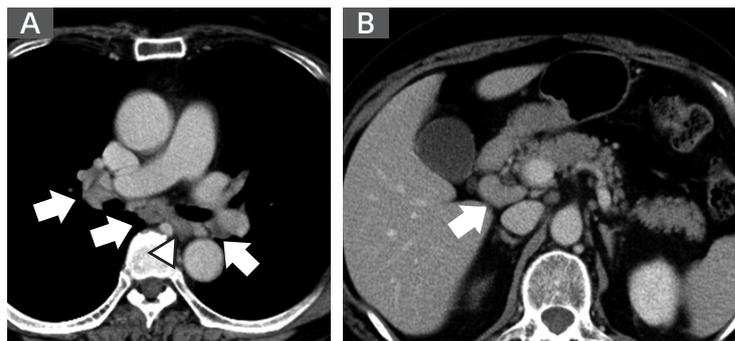


図1 初回診断時の造影CT

A：両側肺門及び縦隔のリンパ節腫大 (矢印)。矢頭は食道。
B：肝十二指腸間膜のリンパ節腫大 (矢印)。

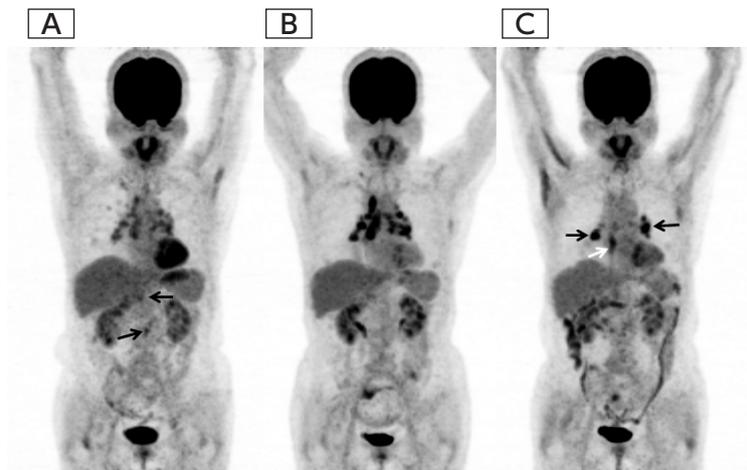


図2 FDG PET/CT

A：初回診断時。縦隔、両側肺門、腹部 (矢印) のリンパ節に中等度の集積を認める。
B：放射線化学療法後。肺門縦隔の集積が著明に増強している。腹部の集積は軽減している。
C：治療完了後約1年後。縦隔腹部の集積は消退しているが、両側肺門 (黒矢印) の集積は増強している。白矢印は背筋への集積。

腫大リンパ節には、肝臓より高い中等度のFDGの集積を認めた。

原発巣の深達度に比してリンパ節腫大の範囲が広く、サルコイドーシス、サルコイド反応、悪性リンパ腫などのリンパ転移以外の病態の可能性も考慮されたが、転移の可能性が否定できないことと本人の希望を考慮し、clinical Stage IV 相応として放射線化学療法が選択された。

放射線化学療法後経過・画像所見：

放射線化学療法（FP4クール＋放射線治療60Gy）終了後、食道の原発巣は内視鏡的に消失し、生検でも陰性を確認した。一方、FDG PET/CT（図2B）では、縦隔、両側肺門のリンパ節は治療前より強いFDGの異常集積を示した（SUVmax=10.3）。良好な治療反応性を示した原発巣とは相矛盾する経過を示し、リンパ節転移以外の病態の可能性が高いと考えられた。

生 検：

左胸腔鏡下に大動脈傍リンパ節を生検し、サルコイドタイプの非乾酪性類上皮肉芽腫と診断した。

補足検査：

ACE、血中・尿中カルシウムは正常範囲内。全身性サルコイドーシスを示唆する他臓器病変は検出されず。ツ反未検。

最終診断：

腫瘍随伴性サルコイド反応によるリンパ節腫大。

その後の経過：

初回治療終了後は無治療で経過している。約1年後に撮影されたFDG PET/CT（図2C）では、縦隔・腹部のリンパ節の異常集積は消退した。ただし、両側肺門の集積にはやや増強が見られた。

現在、初回治療終了後約3年が経過するが食道癌の再発は見られない。

【考 察】

1986年のBrinckerらの文献集計では、腫瘍関連のサルコイド反応は、固形腫瘍の4.4%、非ホジキンリンパ腫の7.3%、ホジキンリンパ腫の13.8%に見られるとされる¹⁾。固形癌の種類は多岐に渡り、乳癌、肺癌、精巣腫瘍、子宮癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、腎癌、皮膚癌などの報告がある^{1)~3)}。食道癌も少ないが報告がある^{4) 5)}。進行癌が多いが、本例のように早期癌でも見られることがある⁶⁾。本邦における集計では、肺癌、胃癌に多く見られ、外国ほど多くはないが悪性リン

パ腫でも報告がある⁷⁾。固形癌においてサルコイド反応は原発腫瘍内か、腫瘍細胞が流入する所属リンパ節に見られることが多いとされるが、所属領域外のリンパ節、あるいは、肺、肝臓、脾臓、骨髄、皮膚などの遠隔臓器にも見られることがある^{1) 8)~11)}。サルコイド反応のあるリンパ節内には、転移した腫瘍細胞が観察されることもあるが、観察されないことのほうが多いとされる¹⁾。

腫瘍に関連したサルコイド反応は古くから知られる現象であるが、その病態や病因は十分には解明されていない。一説には、サルコイド反応は宿主の腫瘍に対する免疫反応の現れであり、腫瘍から放出される抗原物質が宿主の免疫反応を惹起し、類上皮肉芽腫の形成を促すとされる¹⁾。ホジキンリンパ腫において、サルコイド反応陽性の患者はサルコイド反応陰性の患者より無再発生存率・生存率が共に長く、予後が良好であったとの報告がある^{12) 13)}。胃癌においてもサルコイド反応陽性例で予後の良い可能性が示唆されている¹⁴⁾。しかし、肺癌における検討で予後との関連が見られなかったとの報告もあり¹⁵⁾、一定の見解には至っていない。また、サルコイド反応が、自己免疫疾患やHLA-B8を持つ患者に報告されており^{16) 17)}、何等かの免疫学的異常あるいは免疫学的過敏性の関与が示唆されている。

腫瘍随伴性サルコイド反応と、悪性疾患に合併した特発性サルコイドーシスとの鑑別は議論の余地があるところである。“Sarcoidosis-lymphoma syndrome”^{1) 18)}に代表されるように、サルコイドーシスにも悪性疾患との関連性が指摘されている。組織学的には、どちらも類上皮細胞や巨細胞で構成される非乾酪性の肉芽腫であり、T細胞を介した免疫反応であると言われている⁴⁾。類上皮細胞や巨細胞にはアングイオテンシン I 変換酵素が共通して発現している⁴⁾。腫瘍随伴性サルコイド反応ではサルコイドーシスと違いB細胞陽性である⁷⁾などの組織学的相違点はあるとされるが、組織標本のみでの鑑別は基本的には困難である。一般的には、悪性疾患の患者で非乾酪性類上皮肉芽腫が見られ、臨床的に全身性のサルコイドーシスの診断基準に当てはまらない場合に腫瘍随伴性サルコイド反応と診断されるようである⁹⁾。しかし、現状では両者の区別は難しく、両者が混同して報告されている可能性には注意を要する。

担癌患者の画像診断において、サルコイド反応を正確に診断することは非常に難しい。特に所属領域に腫大したり

ンパ節を見たときは、転移性リンパ節腫大と誤診される可能性がある。これまで、画像診断に関するまとまった研究はほとんどないが、2015年にKooらが縦隔リンパ節腫大を呈するサルコイドーシス、サルコイド反応、悪性リンパ節腫大の3つの病態について、臨床所見とCT、PET/CTの画像所見の違いを検証した研究を公表している。これによれば、まず、サルコイドーシス (n=36) とサルコイド反応 (n=25) の間では、臨床所見 (年齢・性別・喫煙歴・呼吸機能検査・ACE値)、画像所見 (肺病変、腫大リンパ節のサイズ・数・分布、FDG集積) ともに有意な差は見られなかった。サルコイド反応 (n=25) と悪性リンパ節腫大 (n=91) の間ではいくつかの所見で有意差が見られ、単変量解析において、サルコイド反応はより若い年齢相 (中央値52.5歳 vs. 61.3歳)、女性 (76% vs. 47%)、両側対称性の分布 (64% vs. 17.6%)、より高いCT値 (68.4HU vs 58.7HU)、より多くのリンパ節腫大 (1cm以上の数n=3.3 vs. 2.0) との関連が見られた。リンパ節のサイズについても検証されており、領域ごとではサルコイド反応のほうが大きい場合が多かったが、リンパ節の総体積は悪性のほうが大きかったと報告している。データを見ると、悪性では小さいものから数cmを越す粗大なものまでサイズにバラつきがあるが、サルコイド反応ではほとんどが約2cmまで (最大2.6cm) にとどまっており、サルコイド反応では中等度のサイズのリンパ節腫大が比較的多領域に両側性に見られる傾向を示唆していると思われる。FDG PET/CTはしばしば良悪の鑑別に期待される検査であるが、集積の強さはサルコイド反応 (SUVmax中央値7.5, 範囲2.5-23.3) と悪性リンパ節腫大 (SUVmax中央値6.6, 範囲1-23) の間に有意な違いはなかった。本例でも、初回診断時は中等度の集積であったが、経過中にSUVmax10.3に至る非常に強い集積を示しており、集積の多寡のみで良悪の鑑別はできないと思われた。しかし、両側性かつ広範にリンパ節への集積が見られた点は、転移より良性を示唆していた可能性はあると考えられる。一般に両側肺門部の対称的集積は良性の可能性が高いとされる¹⁹⁾。ただし、画像での最終診断は困難であり、迷う場合には速やかに生検を行って、根治の機会を失わないようにする姿勢は重要と思われる。

今回の症例は、放射線化学療法後に縦隔肺門リンパ節のFDG集積の著明な増強を認めた。文献上、化学療法、放射線

化学療法、免疫療法などによる治療経過中や治療後にサルコイド反応が見られることがしばしば報告されており^{20)~23)}、治療がトリガーとなってサルコイド反応が増強・顕在化する現象はありうると推測される。ChowdhuryらはFDG PET/CTにおいて、サルコイド反応が疑われる所見が2,048例中23例1.1%に見られ、その内訳は初回病期診断23%、治療後再発診断77%であり、治療後の検査で遭遇する頻度が多かったと報告している²⁴⁾。

一般に全身性のサルコイドーシスでは約60%が自然に寛解すると言われている²⁵⁾が、腫瘍随伴性サルコイド反応が長期的にどのような自然経過をたどるのかについては十分なデータがない。今回の症例では、食道原発巣が消失してから約1年後のPET/CTで、ほとんどの異常集積は消退したが、両側肺門部の集積がやや増強していた。先に述べたように、腫瘍の治療終了後数年後にサルコイド反応が遅れて診断されることもあり²³⁾、サルコイド反応が遅発性に活性化する現象はありうると思われる。またそれが必ずしも腫瘍細胞の残存や再燃を反映しているわけではなさそうである。腫瘍消失後のサルコイド反応は時間的、質的に様々な経過をとり、本例のようにリンパ節領域によっても異なる経過を示しうることが予想される。また、サルコイド反応の減弱についても必ずしも腫瘍の消失を反映するものではなく、腫瘍の進行とともにサルコイド反応が消退したという報告もあり²⁶⁾、解釈に注意を要する。今後の症例の蓄積に期待したい。

本例では、FDG集積の劇的な変化に比して、CT上はリンパ節のサイズ変化に乏しかった。機能的画像であるFDG PET/CTが、CTや血液検査では捉えがたいサルコイド反応のドラマティックな活動性の変化を鋭敏に捉えていた可能性にも注目したい。

【結 語】

腫瘍随伴性サルコイド反応は、リンパ節腫大を有する担癌患者の重要な鑑別疾患である。縦隔リンパ節にサルコイド反応を伴った食道癌の一例について、画像所見とその経過について文献的考察を加え報告した。

【参考文献】

- 1) Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev.* 1986 ; 13 : 147-56.

- 2) Gregorie HJ, et al. The significance of sarcoid-like lesions in association with malignant neoplasms. *Am J Surg.* 1962 ; 104 : 577-86.
- 3) Koo HJ, et al. Evaluation of Mediastinal Lymph Nodes in Sarcoidosis, Sarcoid Reaction, and Malignant Lymph Nodes Using CT and FDG-PET/CT. *Medicine (Baltimore).* 2015 ; 94 : e1095.
- 4) Kurata A, et al. Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. *Hum Pathol.* 2005 ; 36 : 546-54.
- 5) Kin T, et al. Double cancers of the lung and esophagus associated with a sarcoid-like reaction in their regional lymph nodes : report of a case. *Surg Today.* 1999 ; 29 : 260-3.
- 6) 阿部元ほか. 早期胃癌所属リンパ節におけるサルコイド反応の検討. *日消外会誌.* 1992 ; 25 : 2520-4.
- 7) 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会. ATS/ERS/WASOGによるサルコイドーシスに関するステートメント. http://www.jssog.com/www/top/shindan/aew_statements.pdf
- 8) Beutler BD, et al. Sarcoma-associated sarcoid reaction: Report of cutaneous sarcoid reaction in a patient with liposarcoma. *World J Clin Cases.* 2015 ; 3 : 988-92.
- 9) Grados A, et al. Sarcoidosis Occurring After Solid Cancer : A Nonfortuitous Association : Report of 12 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2015 ; 94 : e928.
- 10) Hunsaker A, et al. Sarcoidlike reaction in patients with malignancy. *Radiology.* 1996 ; 200 : 255-61.
- 11) Pickard W, et al. Florid granulomatous reaction in a seminoma. *Postgr Med.* 1983 ; 334-5.
- 12) Sacks E, et al. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease : clinical correlations in 55 previously untreated patients. *Cancer.* 1978 ; 41 : 562-7.
- 13) O'Connell MJ, et al. Epithelioid granulomas in Hodgkin disease. A favorable prognostic sign? *JAMA.* 1975 ; 233 : 886-9.
- 14) 山本富一ほか. リンパ腫にサルコイド反応を認めた胃癌症例の検討. *日消誌.* 1981 ; 77 : 1555-61.
- 15) Kamiyoshihara M, et al. Sarcoid reactions in primary pulmonary carcinoma: report of seven cases. *Oncol Rep.* 1998 ; 5 : 177-80.
- 16) Klein M, et al. Sarcoid reactions in cystic duct carcinoma. *Chest.* 1994 ; 106 : 1304-5.
- 17) 坂上慎二ほか. 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 : 204-8.
- 18) Ishida M, et al. Sarcoidal granulomas in the mediastinal lymph nodes after treatment for marginal zone lymphoma of the esophagus : Report of a case with review of the concept of the sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 ; 7 : 4428-32.
- 19) Karam M, et al. Bilateral hilar foci on 18F-FDG PET scan in patients without lung cancer : variables associated with benign and malignant etiology. *J Nucl Med.* 2006 ; 107 : 1429-36.
- 20) Chida M, et al. Sarcoid-like reaction mimics progression of disease after induction chemotherapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010 ; 90 : 2031-3.
- 21) Yukawa T, et al. Lung cancer with sarcoid reaction in the lymph nodes following chemoradiotherapy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 ; 21 : 732-4.
- 22) Koelzer VH, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors-an autopsy study. *J Immunother Cancer.* 2016 ; 4 : 13.
- 23) El Hammoumi M, et al. Mediastinal sarcoidosis mimicking lymph malignancy recurrence after anti-neoplastic therapy. *Arch Bronconeumol.* 2015 ; 51 : e33-5.
- 24) Chowdhury FU, et al. Sarcoid-like reaction to malignancy on whole-body integrated (18) F-FDG PET/CT : prevalence and disease pattern. *Clin Radiol.* 2009 ; 64 : 675-81.
- 25) Iannuzzi MC, et al. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 : 2153-65.
- 26) 姜臣国ほか. 局所リンパ節にサルコイド様反応を呈した肺癌症例. *肺癌.* 1973 ; 13 : 333-7.