

急速な経過をたどった妊娠合併肺癌の一例

兼安 諒子・西本 裕喜・藤井菜月美・矢壁 和之・田邊 学
丸山 祥子・森岡 均・嶋村 勝典

山口県済生会下関総合病院 産婦人科

A case of pregnancy-associated lung cancer with a rapid course

Ryoko Kaneyasu・Yuki Nishimoto・Natsumi Fujii・Kazuyuki Yakabe・Manabu Tanabe
Shoko Maruyama・Hitoshi Morioka・Katsunori Shimamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi-ken Saiseikai Shimonoseki General Hospital

妊娠後期に肺癌と診断され、その後急速な経過をたどり分娩後約2ヶ月で死亡に至った症例を経験したので報告する。症例は28歳女性、1妊0産、喫煙歴・粉塵曝露歴はなく既往歴に特記事項はなかった。前医で妊娠管理されていたが、妊娠26週頃より咳嗽が出現し、持続するため妊娠30週3日に呼吸器内科医院を受診し、気管支喘息と診断された。投薬を受けるも症状が改善せず、右前胸部痛も出現した。妊娠31週2日に行った胸部単純CT検査で肺炎を疑われ抗菌薬投与が開始された。妊娠32週2日に帰省分娩目的に当科と当院呼吸器内科を受診した。胸部単純CT検査で右肺上葉に径77mmの腫瘍陰影、右縦隔リンパ節腫脹、右側大量胸水を認め、肺癌を疑った。胸水細胞診を行い、入院管理とした。妊娠32週5日に母体呼吸状態増悪を認めたためベタメタゾンを投与した。翌日、胸水細胞診でadenocarcinomaが判明したため、緊急帝王切開を行い2,053g, Apgar score 9/10点(1/5分値)の児を娩出した。新生児や胎盤に転移巣は認めなかった。術後の造影CT検査とMRI検査で両側腎転移と多発骨転移も認め、肺腺癌IVB期と診断した。術後16日目から化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ+アテゾリズマブ)を2サイクル行ったが病勢は増悪した。がん遺伝子パネル検査目的にがんセンターに紹介の方針となったが、術後58日目に、がん遺伝子パネル検査目的にがんセンターを受診したが、呼吸状態が急変し同日永眠した。妊娠合併肺癌は特異的な症状も無く、進行した状態で診断されることが多い。進行が速く予後は不良であると言われている。妊娠中でも上気道や胸部の症状が持続する場合には肺癌も疑い、放射線を使用した画像診断を積極的に行う必要があることを考えさせられた。

We report a case of lung cancer diagnosed during the second trimester of pregnancy, which progressed rapidly and resulted in the patient's death approximately 2 months after delivery. The patient was a 28-year-old woman (gravida 1, para 0) whose pregnancy was managed by a physician. She developed a persistent cough from around 26 weeks of gestation, and initial plain CT findings suggested pneumonia. At 32 weeks and 2 days of gestation, she was referred to our hospital, where plain CT revealed a 77-mm mass, right mediastinal lymphadenopathy, and massive pleural effusion. At 32 weeks and 6 days of gestation, pleural fluid cytology confirmed adenocarcinoma, prompting an emergency cesarean section. Postoperative CT and MRI showed bilateral renal and multiple bone metastases, establishing a diagnosis of stage IVB disease. The patient received two cycles of carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, and atezolizumab, but the disease progressed. On postoperative day 58, she was referred to a cancer center for oncogene panel testing; however, her respiratory condition deteriorated rapidly, resulting in her death. Pregnancy-associated lung cancer is often diagnosed at an advanced stage and generally carries a poor prognosis. Clinicians should suspect lung cancer when upper respiratory or chest symptoms persist during pregnancy.

キーワード：妊娠、肺癌、予後不良

Key words: pregnancy, lung cancer, poor prognosis

緒 言

妊娠中に悪性腫瘍を合併する頻度は約1,000人に1人と少なく¹⁾、肺癌は40代後半から増加する疾患であることから、妊娠合併悪性腫瘍の中でも約2%と非常に稀である²⁾。しかも、特異的な初期症状は無く進行癌で発見されることが多い²⁾。近年、肺癌では様々なドライ

バー遺伝子変異が同定され、それを標的とした分子標的薬が妊娠合併肺癌についても使用され、長期生存例も見られるようになってきている³⁾。しかし、妊娠合併肺癌の約60%は1年以内に死亡しており、予後は不良である³⁾。今回、妊娠後期に診断し、標準的化学療法を行ったが、分娩後約2ヶ月で死亡に至った妊娠合併肺癌を経験したので報告する。

症 例

患者：28歳，女性

産科歴：1妊0産

既往歴：特記すべき事項なし

喫煙歴・粉塵曝露歴：なし

健診受診歴：2年前に職場健診で行った胸部X線検査では異常所見認めず

現病歴：自然妊娠で前医にて妊娠管理をされていたが，妊娠26週頃より咳嗽が出現し改善しないため，妊娠30週3日に呼吸器内科医院を受診した。胸部X線検査は行われず，肺機能検査で閉塞性換気障害の所見を認めたことから気管支喘息と診断された。吸入ステロイド薬/長時間作用型吸入 β 2刺激薬配合剤の投薬を受けるも症状は改善せず，右前胸部痛も出現したため，妊娠31週2日に呼吸器内科医院を再度受診した。胸部X線検査（図1-a）で浸潤影と胸水を認めた。さらに胸部単純CT検査（図1-b）も行われ，右肺上葉に腫瘤陰影と

右側大量胸水を認めた。年齢が若いことと血液検査でWBC 13,100/ μ L，CRP 11.0mg/dLであることから肺炎を疑われ，抗菌薬（セフトリアキソンナトリウム）投与が開始された。5日後の血液検査では，WBC 11,800/ μ L，CRP 6.3mg/dLと改善したが胸水や浸潤陰影は改善しなかった。帰省分娩希望のため，妊娠32週2日に当科と呼吸器内科に紹介受診した。胸部X線検査（図1-c）と胸部単純CT検査（図1-d）を施行した結果，右肺上葉の腫瘤は縦隔と中葉に浸潤し，前医で施行したCT検査と比較して径73mmから径77mmへ増大していた。右側の胸水増加による右下葉の虚脱，B3気管支の途絶と右縦隔リンパ節腫大も認め，少なくともⅢB期の肺癌を強く疑った。胸水細胞診検査を行った後，呼吸器内科に入院管理となった。妊娠週数と病勢を考慮し，新生児科医と呼吸器内科医と協議の上，肺癌と診断されれば早期に児を娩出して，早急に化学療法を行う方針とした。入院時現症（妊娠32週2日）：身長 163cm，体重 77kg（非妊娠時70kg），BMI 29.0（非妊娠時BMI 26.3），血

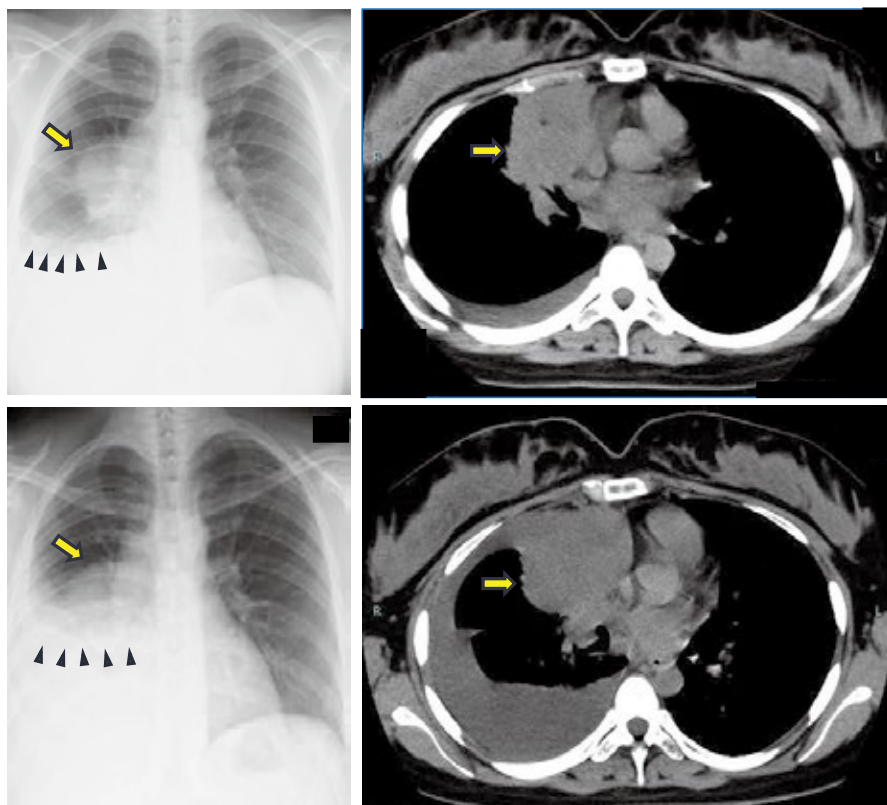


図 1

- a 近医呼吸器内科医院で行われた胸部X線検査
右側の肺野に浸潤影（黄色矢印）と胸水の貯留（矢頭）を認めた。
- b 近医呼吸器内科で行われた胸部単純CT検査
右肺上葉に腫瘤陰影（黄色矢印）と右胸水（矢頭）を認めた。
- c 入院時の胸部X線検査
右側の肺野に浸潤影（黄色矢印）と胸水の貯留（矢頭）を認めた。前医のCT検査と比較して増大していた。
- d 入院時の胸部単純CT検査
右肺上葉から縦隔と中葉に浸潤する腫瘤陰影を認め，前医で施行したCT検査と比較して腫瘍径は73mmから77mmへ増大し，右側の胸水増加による右下葉の虚脱，B3気管支の途絶と右縦隔リンパ節腫大を認めた。

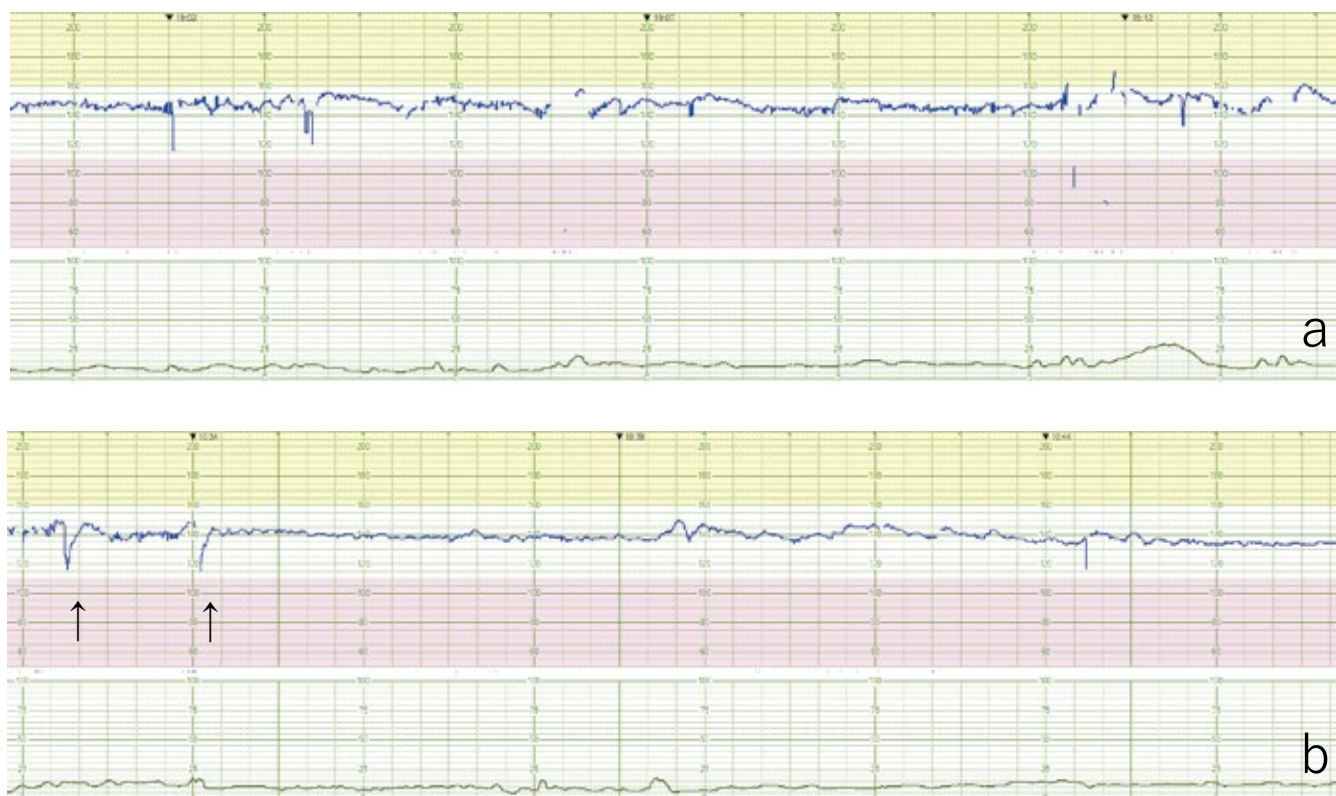


図 2

- a 入院時の胎児心拍数モニタリング（母体のSpO₂はroom airで98%）
心拍数基線は正常脈，基線細変動は正常，一過性頻脈を認める。
- b 緊急帝王切開術前の胎児心拍数モニタリング（母体のSpO₂は経鼻カヌラより2 L/minの酸素投与で95%）
心拍数基線は正常脈，基線細変動は正常，一過性徐脈（黒矢印）の出現を認めた。

圧 127/74mmHg，脈拍 101bpm，体温 36.7℃，SpO₂ 96～97%（room air）

血液検査：WBC 16,100/μL，CRP 0.48mg/dL，Hb 11.6g/dL，TP 6.2g/dL，Alb 2.9g/dL

経腹超音波検査：骨盤位，推定体重 1,847g（-0.03SD），羊水量：正常範囲

胎児心拍数モニタリング：異常所見を認めず（図2-a）

入院後経過：入院2日目（妊娠32週4日）臥位で呼吸困難感が出たため酸素投与（2 L/min 経鼻カヌラ）を開始し，SpO₂：96～97%を維持できた。その翌日，胎児心拍数モニタリングで基線細変動は正常だが軽度変動一過性徐脈を認めたため（図2-b），母児の状況から早期の分娩を想定し，ベタメタゾン12mgを筋肉内投与した。妊娠32週6日，母体の呼吸状態は酸素投与（2 L/min 経鼻カヌラ）でSpO₂：95%と低下傾向にあった。同日，胸水細胞診の結果がadenocarcinomaと判明した。緊急帝王切開を行い2,053gの女児を骨盤位で娩出した。児のApgar scoreは9点/10点（1分/5分）で，臍動脈血のpHは7.264であった。胎盤の病理組織診断では，肺癌の転移を認めず，新生児への転移は肉眼的に認めなかった。早産児のためNICUへ入院管理となったが，特別な

医療介入を必要とせず，哺乳と体重増加も良好であったため，日齢29日目に退院となった。また，母体に対しては帝王切開の当日に，呼吸状態を改善する目的で胸腔ドレーン留置による胸水除去も行った。術後3日目に行った頸部から骨盤部の造影CT検査で，両側腎臓転移を疑う所見を認め，さらに仙骨部痛のために行った骨盤部の単純MRI検査（図3）で仙骨，左大腿骨頭，両側白蓋および第5腰椎背側の筋肉内に転移を認めた。胸水からセルブロックを作成して提出したAmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子PCRパネル検査では，EGFR，ALK，RET，ROS1，BRAF，HER2といったドライバー遺伝子は全て陰性で，同検体による免疫組織化学検査の結果，PD-L1は0%という結果であった。近隣のがんセンターの専門医と協議の結果，標準化学療法を行う方針となった。術後16日目と術後37日目に化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+アテゾリズマブ）を2サイクル行ったが病勢は進行し，術後53日目に施行した胸部単純CT検査で，腫瘍の気管分岐部への浸潤，左主気管支への進展を認めた。がん遺伝子パネル検査施行のために，術後58日目にがんセンターを紹介受診したが，同日呼吸状態が急変し，永眠された。

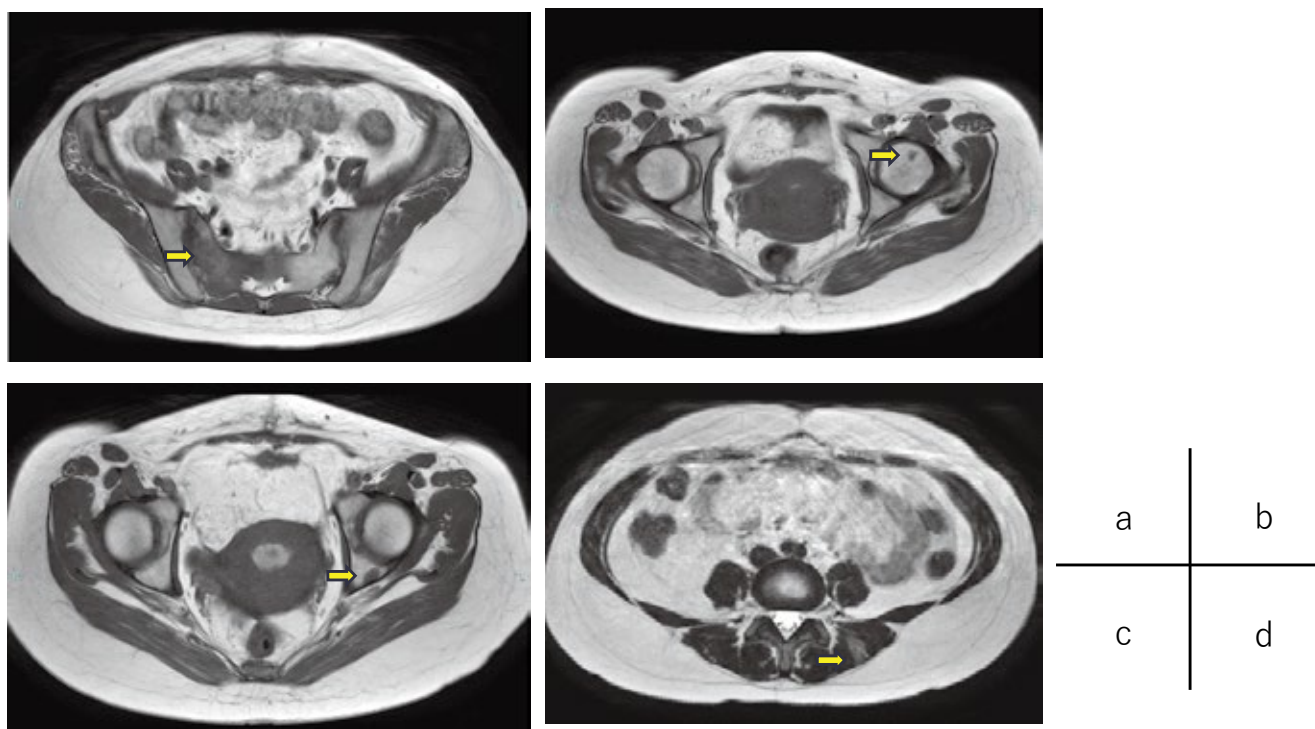


図3 術後に施行した骨盤部単純MRI検査

a：仙骨転移，b：左大腿骨頭転移，c：臼蓋転移，d：第5腰椎背側の筋肉内に転移

考 案

この症例では、咳嗽というよくある症状の発現から肺癌診断までに約6週間を要し、診断時にはすでに肺癌は進行していた。ドライバー遺伝子変異が認められず、標準的化学療法を行ったが、診断から死亡までの進行が非常に速く対応に苦慮した。

妊娠合併肺癌は進行した状態で診断されることが多く、Zhou et al.によると、1950–2022年の68文献によるnarrative reviewで93例の妊娠合併肺癌を解析した結果、86.0%の症例が診断時にすでにⅢB–Ⅳ期の進行期であり³⁾、診断の遅れの原因として、①患者自身が咳嗽・呼吸の不快感・倦怠感などの肺癌初期症状を、妊娠に伴う不快な症状と考え放置する傾向にあること、②肺癌の好発年齢は50～70代であり、医師も30代前後の妊婦が肺癌であるとは容易には考えないこと、③肺癌の症状は肺炎や気管支喘息など良性疾患の症状に似ていることが多く、結果的に抗菌薬や気管支拡張薬などで対応してしまうこと、④医師は胎児に対する被爆に対する懸念から放射線学的検査や侵襲的な処置を躊躇し、妊婦も放射線被曝を不安に感じる傾向にあることなどを挙げている。また、診断時年齢の中央値は34歳（17–47歳）、診断時の妊娠週数の中央値は26週、分娩時週数の中央値は33週（25–42週）、非小細胞肺癌が87.1%で腺癌は60.2%、喫煙率は28.0%、主な症状は咳嗽（41.9%）、呼吸困難（34.4%）、胸痛（15.1%）であり、12.9%が肺炎

を疑われて肺炎の治療をされていたと報告している³⁾。今回の症例も、初発症状は咳嗽で、症状が改善しなかったため呼吸器内科を受診したが受診までに4週間を要している。また、初診時には胸部X線検査は施行されていなかった。肺機能検査で閉塞性換気障害の所見を認めたことから気管支喘息と診断されているが、当院初診時の胸部単純CT検査でB3気管支の途絶を認めていることから、閉塞性換気障害の原因は進行した肺癌であったと考える。気管支喘息に対する投薬を受けるも症状は改善せず、右前胸部痛も出現したため、呼吸器内科を再度受診した際に、胸部X線検査と胸部単純CT検査で右肺上葉に腫瘤陰影と右側大量胸水を認めた。腫瘍も疑われたが、年齢が若いことと血液検査で炎症所見を認めたことから、肺癌の診断に至らず、肺炎として治療された。2020年の厚生労働省の報告によると、我が国の女性における肺癌の粗罹患率（人口10万対）は61.2であり、40代後半から70代にかけて加齢とともに増加する。しかし45歳未満で肺癌になった割合はわずか1.2%であり⁴⁾、特異的な症状も無く、「肺癌の好発年齢ではない妊婦が肺癌を罹患している」と考えて対応することの難しさを痛感した。

また、妊娠合併肺癌は進行が速く、予後は不良であると言われており、国内からも分娩後2–3週間で妊産婦死亡に至った症例も散見される^{5,6)}。Zhou et al.の報告によると、8.6%が産後1ヶ月以内に死亡、16.1%が診断から3ヶ月以内に死亡し、生存期間の中央値は11ヶ月で

ある³⁾。診断時に既にⅢB-Ⅳ期という進行した状態であることも進行が速い原因と考えるが、妊娠によるエストロゲン増加が腫瘍の急激な発育に関与しているとの意見もある⁷⁾。肺癌に対するエストロゲンの影響に関しては、肺癌の組織自体にエストロゲンレセプターが高発現していること⁸⁾、in vitroでは β エストラジオールがヒト肺癌細胞株の増殖を促すこと^{9, 10)}、エストロゲンを介してEGF, TGF- α , IGF等の腫瘍増殖経路の活性化が起こる可能性がある¹¹⁾ ことなどが報告されている。この症例では当院初診の2年前に施行した胸部X線検査では異常所見を指摘されていないことから、妊娠中に急速に進行した可能性がある。

一般的に進行非小細胞肺癌に対する治療としては、ⅢB-ⅢC期では放射線と抗がん剤を組み合わせた化学放射線治療が第一選択となり、Ⅳ期では緩和療法と化学療法が治療の中心となる。妊娠合併肺癌の確立された治療方針はないが、妊娠中の化学療法は1st trimesterでは胎児奇形や流産の可能性があることから推奨されておらず¹²⁾、海外のガイドラインでは、分娩時の骨髄抑制を避けるために、化学療法施行日から分娩日は3週間あけることや、妊娠35週以降は化学療法を施行しないことが記載されている。2nd・3rd trimesterであれば化学療法は比較的安全に施行できるとされている¹³⁾。以前は、進行した肺癌に対してはプラチナ製剤ベースの化学療法が主流であったが、近年になり様々なドライバー遺伝子変異が同定され、それらを標的とした分子標的薬が妊娠合併肺癌症例にも使用され、長期生存例も見られるようになってきた³⁾。Boundy et al.は妊娠に合併したドライバー遺伝子陽性肺腺癌11症例にtyrosine kinase inhibitor (TKI) を使用し、その効果は非妊婦のドライバー遺伝子陽性肺癌と同様に良好であったと報告している¹⁴⁾。Zhou et al.の報告では12例の妊婦に投与され、そのうち3例が妊娠初期から投与を開始されたが、新生児には先天異常を認めていない³⁾。しかし、TKIは胎児に対する長期的な安全性が確立しておらず、児の娩出後にTKI治療を開始することが望ましいとされている。ドライバー遺伝子変異を認める場合には、できるだけ早期に胎児娩出を試みてからTKI治療を開始することが望ましいが、児の娩出が難しい妊娠週数の場合には妊娠中のTKI治療も検討すべきと考える。ドライバー遺伝子変異を認めない場合にはプラチナ製剤ベースの化学療法となるため、児の娩出時期（妊娠中に化学療法を行うか、先に児を娩出してから化学療法を行うか）は、妊娠週数や腫瘍の病勢、母体の全身状態、各施設の対応能力などを勘案し、他科と十分に連携し、総合的に判断する必要がある。この症例では、妊娠32週であることから、肺癌の診断が確定した当日に緊急帝王切開を行った。その後、ドライバー遺伝子変異が認められないために標準的化学療法を

行った。

また、新生児転移が2例（頭皮への転移が1例、肝臓と肺への転移が1例）、胎盤転移が16例報告されており³⁾、胎盤の病理学的検査は必要であろう。本症例では病理組織診断で胎盤転移を認めず、新生児に関しても頭部から胸腹部までの超音波検査、X線検査で転移の所見は認めなかった。

本症例で胸部X線検査や胸部単純CT検査がより早期に行われていたとしても予後は変わらなかった可能性は高いと考えるが、癌治療の開始が4週間遅れると死亡率が増加するという報告¹⁵⁾もある。そのため、妊娠中でも上気道や胸部の症状が持続する場合には肺癌も疑い、放射線学的な検索を積極的に行う必要があると考えさせられた。

文 献

- 1) Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 7-14.
- 2) Van Calsteren K, Heyns L, Smet FD, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N, Amant F. Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Thorac Oncol* 2009; 28: 683-689.
- 3) Zhou JP, Wang Y, Lin YN, Sun XW, Ding YJ, Yan YR, Li N, Zhang L, Li QY. Clinical features and management of lung cancer during pregnancy: A narrative review based on reported cases. *Womens Health Rep* 2023; 4: 544-550.
- 4) 厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課. 令和2年 全国がん登録 罹患数・率 報告. 厚生労働省. 2020, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001231386.pdf>. [2025.03.12]
- 5) 本間千夏, 岩端秀之, 倉崎昭子, 西村陽子, 近藤春裕, 長谷川潤一, 鈴木直. 妊娠中の顕在化により2週間で妊産婦死亡に至った肺癌の一例. *日周産期・新生児会誌* 2020; 56: 507-511.
- 6) 秦明登, 原田有香, 瀬尾龍太郎, 竹嶋好, 西村尚志, 富井啓介, 片上信之, 石原享介, 今井幸弘, 藤田史郎. 帝王切開で出産後に急激な転帰を辿った妊娠合併肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 585-590.
- 7) Penha DSG, Salge AKM, Tironi F, Saldanha JC, Castro ECC, Teixeira VPA, Reis MA. Bronchogenic carcinoma of squamous cells in a young pregnant woman. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 235-238.
- 8) Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, Haugen A.

Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002; 37: 153-159.

- 9) Niikawa H, Suzuki T, Miki Y, Suzuki S, Nagasaki S, Akahira J, Honma S, Evans DB, Hayashi S, Kondo T, Sasano H. Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4417-4426.
- 10) Stabile LP, Davis ALG, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, Finkelstein S, Siegfried JM. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62: 2141-2150.
- 11) Ignar-Trowbridge DM, Pimentel M, Parker MG, McLachlan JA, Korach KS. Peptide growth factor cross-talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology* 1995; 137: 1735-1744.
- 12) Cordeiro S, Manzano A, Gulino FA, Lopez. Management of gynecological cancer in pregnant women. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72: 184-193.
- 13) Amant F, Berveller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, van Gerwen M, van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019; 30: 1601-1612.
- 14) Boudy AS, Grausz N, Selleret L, Gligorov J, Thomassin-Naggara I, Touboul C, Daraï E, Cadranel J. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2021; 161: 68-75.
- 15) Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, O'Sullivan DE, Booth CM, Sullivan R, Aggarwal A. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2020; 371: 1-11.

【連絡先】

兼安 諒子

山口県済生会下関総合病院産婦人科

〒759-6603 山口県下関市安岡町8丁目5番1号

電話：083-262-2300 FAX：083-262-2301

E-mail：ryopibo@icloud.com