

アミラーゼ産生小細胞肺癌の 1 症例

南 誠剛¹・山本 暁²・安宅信二¹・
鈴木真優美¹・小河原光正¹・河原正明¹

要旨 **背景** . アミラーゼ産生肺癌の組織型の多くは腺癌であり, 小細胞癌の報告は少ない . アミラーゼ産生小細胞肺癌の 1 例を経験したので報告する . **症例** . 62 歳男性 . 2001 年 2 月より小細胞肺癌に対して, cisplatin と etoposide による化学療法 1 コースと胸部放射線療法との同時併用療法に続いて, cisplatin と irinotecan による化学療法を 3 コース施行した . 治療効果は CR だったため, 2001 年 5 月に予防的全脳照射も行った . その後, 脳転移および右副腎転移が認められて再発を確認した . 2002 年 11 月に脳転移に対して脳転移巣摘出術と全脳照射を施行された . 再発に対してアムルピシン単剤による化学療法を施行した . 化学療法施行前の血清および尿中アミラーゼ値は各々異常高値を呈しており, 唾液腺型アミラーゼが優位であった . アムルピシンによる化学療法 4 コースにより右副腎転移巣の縮小および ProGRP の低下を認め, 血清アミラーゼ値も低下していった . 気管支鏡下肺生検体は免疫組織学的に抗アミラーゼ抗体に陽性であり, 肺癌組織からのアミラーゼの産生性が認められた . **結論** . 免疫組織学的検索にてアミラーゼ産生性を確認できたアミラーゼ産生小細胞肺癌の 1 例を経験した . (肺癌 . 2004;44:37-41)

索引用語 小細胞癌, アミラーゼ産生肺癌

A Case of Amylase-producing Small Cell Lung Cancer

Seigo Minami¹; Satoru Yamamoto²; Shinji Atagi¹;
Mayumi Suzuki¹; Mitsumasa Ogawara¹; Masaaki Kawahara¹

ABSTRACT **Background.** The most common histology of amylase-producing lung cancer is adenocarcinoma, on the other hand, small cell carcinoma is very rare. We report a case of amylase-producing small cell lung cancer. **Case.** A 62-year-old man with small cell lung cancer had been treated since February 2001 with concurrent chemoradiotherapy consisting of one course of cisplatin plus etoposide, followed by three courses of cisplatin plus irinotecan. A complete response was obtained after treatment and then prophylactic cerebral irradiation was performed in May 2001. Recurrence appeared in the form of brain and right adrenal metastasis. The resection of brain metastasis, followed by whole brain irradiation, was performed in November 2002. Thereafter, amrubicin hydrochloride was administered as second line chemotherapy. Laboratory data before chemotherapy showed marked elevation of amylase activity both in serum and urine. The amylase isozyme pattern was identified as salivary type amylase. Four courses of chemotherapy successfully led to remarkable reduction of the right adrenal gland metastasis and decrease in both of ProGRP value and serum amylase level. Transbronchial lung biopsy specimen stained positively for anti-alpha amylase antibody, which established the diagnosis of amylase-producing cancer immunohistochemically. **Conclusion.** A rare case of amylase-producing small cell lung cancer was reported, which was confirmed immunohistochemically. (*JJLC*. 2004;44: 37-41)

KEY WORDS Small cell carcinoma, Amylase-producing lung cancer

国立療養所近畿中央病院 ¹内科, ²病理科 .
別刷請求先: 南 誠剛, 国立療養所近畿中央病院内科, 〒591-8555 大阪府堺市長曾根町 1180 .

Department of ¹Respiratory Medicine, ²Pathology, National Kinki Central Hospital for Chest Diseases, Japan.

Reprints: Seigo Minami, Department of Respiratory Medicine, National Kinki Central Hospital for Chest Diseases, 1180 Nagasonecho, Sakai-shi, Osaka 591-8555, Japan.

Received October 2, 2003; accepted December 1, 2003.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

緒言

1951年にWeissら¹が血清アミラーゼ異常高値を伴った肺癌症例を初めて報告して以来、多数のアミラーゼ産生肺癌が報告されてきた。そのほとんどが腺癌であり、小細胞癌は数例の報告を認めるのみである。今回、我々は、免疫組織学的手法にてアミラーゼの産生性を確認しえたアミラーゼ産生小細胞肺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：62歳男性。

既往歴：20歳時に統合失調症と診断され、向精神薬内服中であるが症状は安定している。

家族歴：特記することなし。

喫煙歴：15本/日×40年（20～60歳）。

現病歴：平成12年5月健診で胸部異常陰影を指摘されて当院受診された。胸部X線・CTでは右S²に径2.0×1.5cm大の結節影が認められた。喀痰および右B²からの気管支洗浄液では抗酸菌塗抹・培養陰性であったが、右B²bから採取した気管支鏡下肺生検検体では、細気管支壁にリンパ球の集合巣の散在があり、また肉芽腫性病変を疑う所見もあったため、肺結核を疑って同年6月9日より抗結核剤内服治療（INH + RFP + EB + PZA）を開始した。経過観察中、胸部X線（Figure 1A）上、右S²の結節影に著変はなかったものの、右肺門リンパ節の腫大化を認めた。胸部CT（Figure 2）では右肺門部に肺門リンパ節と一塊となって径5.0×4.0cm大の腫瘤影があり、傍気管リンパ節の腫大も見られた。抗結核剤内服開

始前の平成12年5月26日に測定したProGRPは29.9 pg/ml（基準値：46.0 pg/ml以下）であったが、同年12月12日測定のプロGRPは154.1 pg/mlと異常高値を呈していた。平成13年1月22日に気管支鏡検査を施行して、右B⁶入口部に不整粘膜を認め、同部からの生検検体にて小細胞肺癌と診断した（Figure 3）。Stagingの結果、Stage IIIA（cT2N2M0）であった。平成13年2月7日から化学療法と放射線療法の同時併用療法を開始した。化学療法はCDDP（80 mg/m²，Day 1）+ VP-16（100 mg/m²，Day 1～3）による化学療法を1コース施行後、CDDP（60 mg/m²，Day 1）+ CPT-11（60 mg/m²，Day 1，8，15）×4週毎投与による化学療法を3コース施行した。放射線療法は多分割照射1.5 Gy×2/日×15日をCDDP + VP-16による化学療法施行と同時に併用して胸部照射した。治療効果CRと判断されたため、上記化学療法終了後5月29日から予防的全脳照射（PCI: 24 Gy/12 fr）を施行した。化学療法や放射線療法に伴う重篤な副作用は認められなかった。以後、当院外来通院にて経過観察されていた。平成14年11月14日に意識消失発作を起こし、某院脳神経外科に救急搬送され、同年11月21日に、左側頭葉先端（径2 cm大）と左側頭～頭頂葉（径3 cm大）の腫瘤の摘出術を受けた。摘出標本より小細胞癌の脳転移と診断されて全脳照射（30 Gy/15 fr）を施行された。その後、肺癌再発治療目的にて当院へ紹介され再入院となった。以上の経過中にアミラーゼ値の測定は行われていない。

入院時現症：身長163 cm，体重69.9 kg，血圧118/78 mmHg，脈拍82/分，体温37.0℃，呼吸音に異常を認めなかった。頸部触診上、唾液腺の腫大はなく、腹部の圧痛も認めなかった。



Figure 1. A. Chest X-ray film take on January 18, 2001, before the first line chemotherapy, showed the swollen right hilum and a mass shadow in the right upper lobe. B. Chest X-ray film taken on January 31, 2003, before second line chemotherapy, could not detect recurrence in either lung.

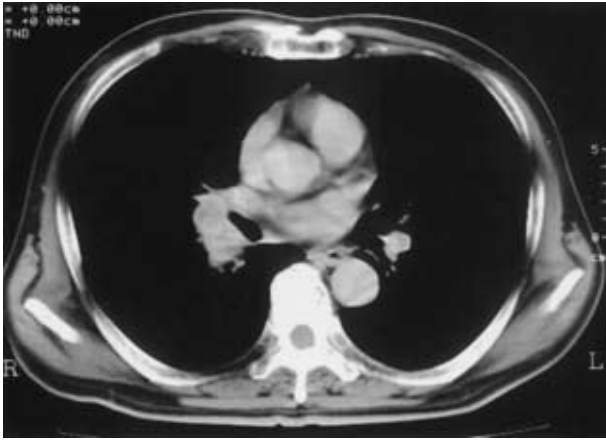


Figure 2. Chest CT scan taken on January 18, 2001 revealed a mass in the right hilum.

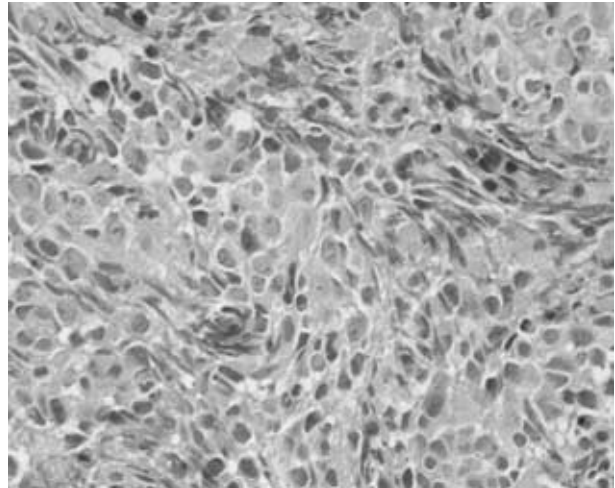


Figure 3. Histopathological finding of the lung tumor biopsy demonstrated small cell carcinoma (H.E. stain, $\times 40$)

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		BUN	13.9 mg/dl	U-AMY	1713 IU/l
WBC	5900/ μ l	Cr	0.8 mg/dl	Erastase-1	210 ng/dl
RBC	4.20×10^6 / μ l	Na	141 mEq/l		
Hb	14.4 g/dl	K	5.1 mEq/l	Tumor marker	
Plt	26.5×10^4 / μ l	Cl	103 mEq/l	CEA	2.6 ng/ml
		Ca	9.1 mg/dl	CYFRA	2.2 ng/ml
Biochemistry		FBS	84 mg/dl	ProGRP	277.9 pg/ml
T-Bil	0.34 mg/dl	CRP	0.30 mg/dl	NSE	61 ng/ml
TP	6.5 g/dl	S-AMY	1514 IU/l	DUPAN-2	< 25 U/ml
Alb	4.1 g/dl	Total P	9%		
AST	25 IU/l	Total S	91%		
ALT	25 IU/l	S1	54%		
ALP	213 IU/l	S2	27%		
LDH	348 IU/l	S3	8%		
		S4	2%		

入院時検査所見 (Table 1): 血清アミラーゼ 1514 IU/l, 尿中アミラーゼ 1713 IU/l と異常高値を認めた. 血清アミラーゼのアイソザイムは唾液腺アミラーゼ優位を示した. エラスターゼ 1 は正常範囲内であった. 腫瘍マーカーでは ProGRP 77.9 pg/ml, NSE 53 ng/ml (基準値: 10 ng/ml 以下) と高値であった.

入院時画像所見: 頭部 MRI にて左側頭葉に脳転移巣の残存が認められた. 胸部 X 線 (Figure 1B) および CT では右中肺野に小結節影および胸膜直下に結節影があるものの, 再発を疑うような病変はなく, 縦隔内にもリンパ節の腫大はなかった. 腹部 CT (Figure 4A) にて右副腎に径 7.5 \times 5.4 cm 大の転移巣が認められた. また膵炎を示唆する所見はなかった.

入院後経過: 小細胞癌再発と考慮して, アムルピシン単剤 (45 mg/m², Day 1~3, 3 週毎) による化学療法を 4

コース施行した (Figure 5). 化学療法に伴う重篤な副作用の発現は認めていない. 化学療法施行前に 7.5 \times 5.4 cm 大の右副腎転移巣は, 化学療法 4 コース後には 3.5 \times 2.0 cm 大に縮小し (Figure 4B), 効果は PR と考えられた. 腫瘍マーカーでは, ProGRP が 277.9 pg/ml から 21.3 pg/ml に, NSE が 53 ng/ml から 16 ng/ml に低下した. 血清アミラーゼ値は 2 コース施行中の 3 月 17 日には基準値範囲内となり, 4 コース終了時には 112 IU/l まで低下した. 平成 15 年 5 月当院退院となったが, 6 月中旬より頻りに意識消失発作を起こすようになり, 6 月下旬からは寝たきりとなった. 7 月 15 日撮影の腹部 CT では右副腎転移巣は径 7.6 \times 3.2 cm 大に増大して, 下大静脈がほぼ閉塞していた. 7 月 14 日の検査にて ProGRP 164.1 pg/ml, NSE 42 ng/ml, 血清アミラーゼ 540 IU/l へと上昇していた. 全身状態が悪く, その後の化学療法は施行でき

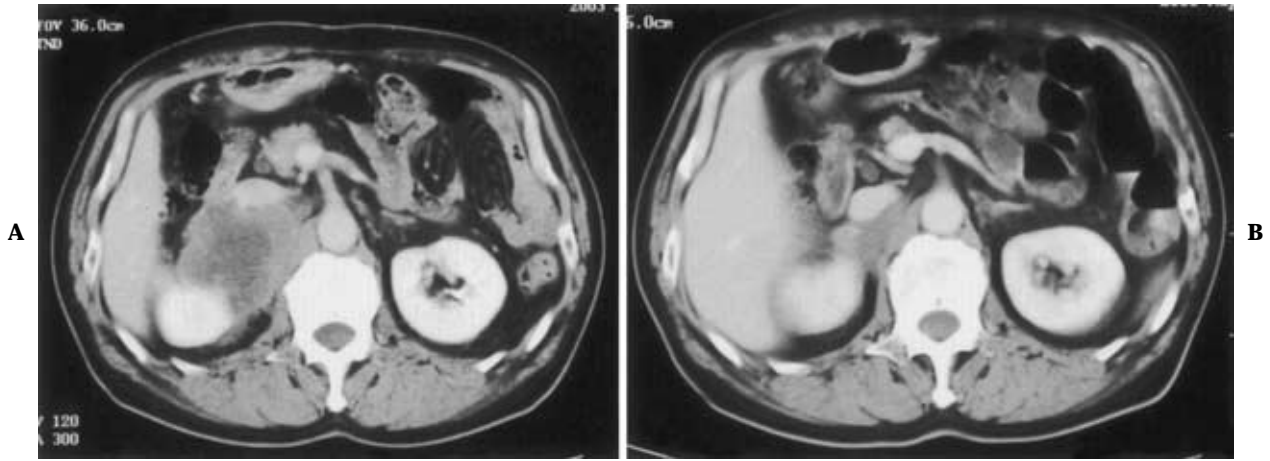


Figure 4. Abdominal CT scan revealed that the right adrenal gland metastasis was successfully reduced by chemotherapy. **A.** 31 January, 2003, before chemotherapy. **B.** 7 May, 2003, after four courses of chemotherapy.

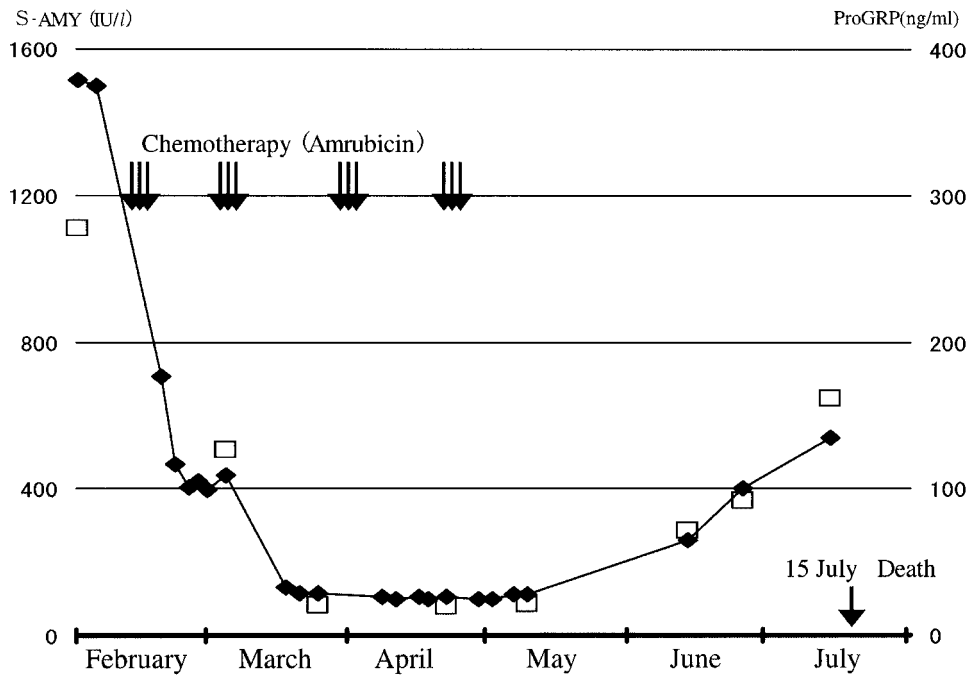


Figure 5. Clinical course. Triangles and squares indicate serum amylase level and ProGRP values, respectively.

ていない。原病の悪化のため7月16日に死亡した。病理解剖は施行していない。なお、平成13年1月22日採取の気管支鏡下肺腫瘍生検検体を用いて、抗 α -アミラーゼ抗体による免疫染色を行ったところ陽性であった (Figure 6)。

考 察

本邦での高アミラーゼ血症を伴った肺癌症例あるいはアミラーゼ産生肺癌の報告は、1971年の本間ら²や原田

ら³に始まる。我々の文献的検索では本邦での報告は47例あった。その内訳は男性27例・女性20例、年齢中央値は58歳(26~83歳)であった。組織型は腺癌が32例と圧倒的に多く、次いで肺胞上皮癌6例、小細胞癌3例⁴⁻⁷であった。なお、アミラーゼの分画はすべて唾液腺型であった。

一般的に病理組織学的にホルモン産生肺癌の大半が小細胞癌であるのに対して、アミラーゼ産生肺癌が圧倒的に腺癌に多い事実は注目されるところであるが、その理

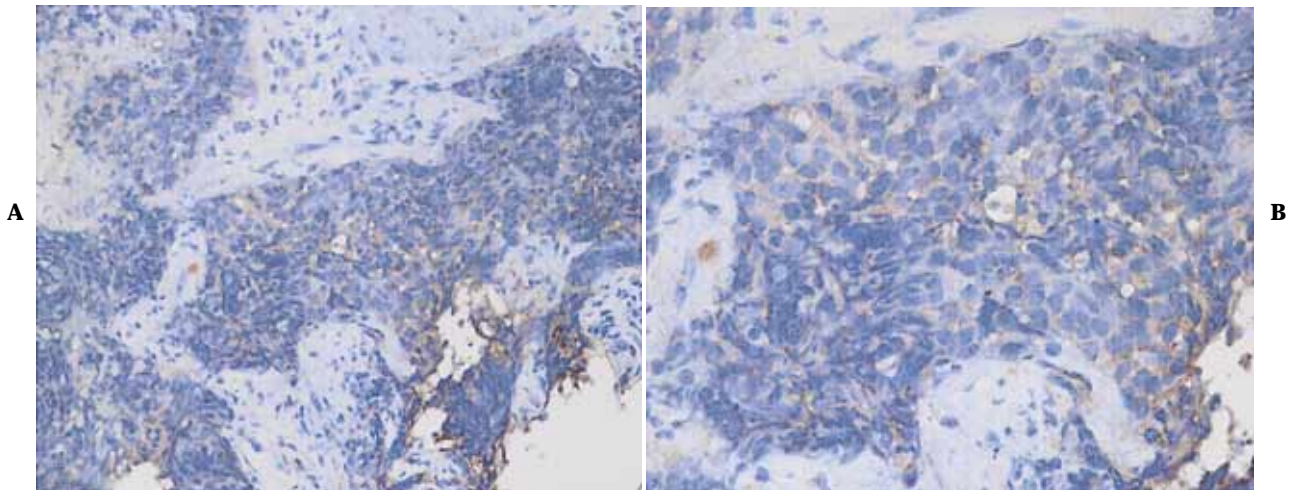


Figure 6. The lung biopsy specimen showed stained positively for anti-alpha-amylase antibody immunohistochemically (L-SAB and hematoxylin for anti-alpha polyclonal antibody) **A:** $\times 20$, **B:** $\times 40$.

由はなお不明である。これまでのところ、成熟肺組織が元来持っているアミラーゼ産生能が癌化によって亢進したとする説、あるいは胎児期に存在していたアミラーゼ産生能が再活性化したとする説などがあげられている。前者には、正常ヒト肺組織にはアミラーゼ活性が存在するといった報告⁸や、各器官におけるアミラーゼの局在を組織化学的に検索した結果、膵および耳下腺の腺房の他に気管支上皮と気管支腺漿液腺部などにも陽性像が認められたといった報告⁹がある。後者には、ラット胎児肺組織中で出生前に一過性にアミラーゼ活性の上昇があると報告¹⁰されている。また蛍光抗体法を用いて成人および胎児肺におけるアミラーゼ発現を検索した結果、成人では気管支腺の漿液腺細胞に陽性所見が見られ、正常気管支上皮や肺泡領域には陽性を示す細胞は見出されなかったが、胎児肺では、肺泡領域にも陽性細胞が散在性に認められたといった報告¹¹がある。これらの説は、アミラーゼ産生肺癌のほとんどが腺癌であるといった事実と相反するものではない。また本症の組織学的起源を考えると興味深い。

吉田ら^{5,6}はACTHとアミラーゼの同時産生小細胞肺癌の1例を報告しているが、光顕的には特定の構造は認めないものの、免疫組織化学的に唾液腺アミラーゼがすべての腫瘍細胞に陽性ではなく、むしろ集簇的に陽性となったこと、電顕的には大型顆粒を有する細胞がしばしば内腔面に微絨毛を有して腺腔形成を示していたことから、小細胞癌の中でも腺癌への分化を示す部分にアミラーゼ産生が認められることを指摘して、腫瘍細胞の分化の混乱や多分化能が示唆されている。すなわち、吉田らが想定したように、小細胞癌の中にアミラーゼ産生能を持つ腺癌細胞が混在している可能性も考えられる。本

症例では電顕的検索はなされていないので以上のような評価はできていない。

今回、我々は免疫組織化学的にアミラーゼ産生性を確認できたアミラーゼ産生小細胞肺癌を経験した。アミラーゼ値の推移が腫瘍マーカーや画像所見と関連しており、治療効果判定や再発の指標として有用であった。アミラーゼ産生肺癌の報告は散見されるものの、小細胞癌での報告は少なく、非常に稀な症例であると考えられた。

REFERENCES

1. Weiss MJ, Edmondson HA, Weriman M. Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1951;21:1057-1061.
2. 本間日臣, 田村昌士. 特異な isoenzyme pattern を認めた悪性腫瘍. *日本臨床.* 1971;29:2276-2283.
3. 原田紀久子, 北村元仕. 原発性肺癌症例で遭遇したアミラーゼアイソエンザイム. *医学と生物学.* 1971;82:155-158.
4. 中島行正, 伊藤慈秀, 植田昌敏, 他. 原因不明の高アミラーゼ血症について. *日消会誌.* 1975;72:69-75.
5. 吉田 豊, 森 道夫, 宮原洋行, 他. アミラーゼ, ACTH 同時産生肺癌. *癌の臨床.* 1985;31:145-152.
6. Tsukawaki M, Izawa M, Yoshida M. A case of amylase-producing lung cancer. *Intern Med.* 1992;31:60-63.
7. Gomi K, Kameya T, Tsumuraya M, et al. Ultrastructural, histochemical, and biochemical studies of two cases with amylase, ACTH and β -MSH producing tumor. *Cancer.* 1976;38:1645-1654.
8. Ende N. Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites. *Cancer.* 1960;13:283-287.
9. 大津信博, 大綱 弘, 横張龍一. アミラーゼの組織化学的研究. *医療.* 1981;35:320-324.
10. 竹内利行, 亀谷 徹. アミラーゼアイソザイムと腫瘍産生アミラーゼ. *代謝.* 1976;16:225-231.
11. 福田治男, 伊藤元彦. アミラーゼ産生肺癌の研究. *癌の臨床.* 1978;24:262-263.