

CASE REPORT

サードラインで用いた S-1 が有効であった
印環細胞成分を有する肺腺癌の 1 例

廣田貴子¹・濱崎 慎²・原田泰志¹・
藤田昌樹¹・鍋島一樹²・渡辺憲太郎¹

A Case of Signet-ring Cell Carcinoma of the Lung Responding to S-1
as the Third Therapeutic Regimen

Takako Hirota¹; Makoto Hamasaki²; Taishi Harada¹;
Masaki Fujita¹; Kazuki Nabeshima²; Kentaro Watanabe¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology, Fukuoka University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Signet-ring cell carcinoma of the lung is a rare tumor with poor prognosis. No large-scale clinical trials have been published examining the effect of anticancer drugs. **Case.** A 38-year-old man was admitted to our hospital with an abnormal shadow in the right lung on a chest radiograph detected on a medical checkup. His right upper lobe was collapsed, and bronchial washing using a fiberoptic bronchoscope yielded a cytological diagnosis of adenocarcinoma. The right middle and lower lobes showed shadows suggestive of carcinomatous lymphangiosis, and metastatic lesions were identified in the cerebellar vermis. Because systemic anticancer chemotherapy consisting of docetaxel and cisplatin, and irinotecan and cisplatin did not have any effect, S-1 was given as a third therapeutic regimen. A retroperitoneal metastatic mass adjacent to the left iliopsoas muscle and a right adrenal gland metastatic mass were transiently, but markedly reduced in size. Primary lung adenocarcinoma with signet-ring cell components was identified on autopsy. **Conclusion.** The effectiveness of S-1 should be considered which is an effective anticancer drug for gastric cancer, in the treatment of primary signet-ring cell carcinoma of the lung.

(JLCC. 2010;50:287-291)

KEY WORDS — Signet-ring cell carcinoma, Lung cancer, S-1

Reprints: Takako Hirota, Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University School of Medicine, 7-45-1 Nanakuma, Jounan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan.

Received January 5, 2010; accepted March 24, 2010.

要旨 — **背景.** 肺原発の印環細胞癌は稀な腫瘍であり、予後がよくない。抗癌剤の効果についてもまとまった臨床研究はない。**症例.** 38歳、男性。検診で右肺の異常陰影を指摘され、受診した。右上葉の無気肺があり入院となった。気管支鏡下洗浄液の細胞診で腺癌と診断された。右中葉・下葉には癌性リンパ管症を示唆する陰影に加え、小脳虫部に転移結節があり、全身化学療法を行った。ドセタキセル+シスプラチン、イリノテカン+シスプラ

チンはいずれも無効で、S-1を次に選択した。S-1開始後、後腹膜の左腸腰筋外側や右副腎の転移結節が一時的ではあるが、著明に縮小した。死後剖検が行われ、印環細胞成分を有する肺原発腺癌であった。**結論.** 胃癌に有効性が確認されているS-1の治療効果を肺原発印環細胞癌で検討する意義がある。

索引用語 — 印環細胞癌、肺癌、S-1

はじめに

印環細胞癌 (signet-ring cell carcinoma) は消化管、とりわけ胃原発の腺癌の亜型としてよく知られている。びまん性に浸潤増殖し、腹膜播種を起こしやすい予後の悪い癌である。¹ 稀ではあるが肺にも印環細胞癌が発生することがあり、その組織学的特徴は胃と類似している。

肺原発の印環細胞癌は 1989 年に Kish ら² により報告されたのが最初であり、1999 年に出版された WHO の肺癌の組織学的分類 (第 3 版) にはじめて登場した。³ 印環細胞癌は腺癌の特殊型 (variant) と位置づけられており、肺癌の中でも稀な腫瘍であり、原発性肺癌の 0.14~1.9%^{2,4,5} を占めるのみである。

印環細胞成分を有する腺癌の予後のよくないことはすでに報告されている^{5,6} が、化学療法の効果に関するまとまった報告はない。

サードラインで用いた S-1 が一時的ではあるが、進行肺癌に著明な縮小効果を呈した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：38 歳、男性。

喫煙：30 本/日 × 20 年間。

現病歴：2006 年 11 月検診の胸部 X 線写真で右上肺野の結節影を指摘された。2007 年 5 月上旬より、咳嗽、喀痰が出現し当院を紹介受診した。受診時の胸部 X 線写真では右上肺野にすりガラス陰影があった。2 週間後に右上葉が無気肺となり、当科に入院した。

入院時身体所見：身長 169 cm、体重 54 kg、体温 37.4℃、血圧 103/75 mmHg。脈拍 108/分、整。呼吸数 12/分。右上肺野に吸気で wheezes を聴取。

入院時検査所見：軽度の低アルブミン血症 (3.1 g/dl) に加え、血清 LDH (267 IU/l、正常範囲：119~229) が軽度上昇、ナトリウム (137 mEq/l) が軽度低下、CEA (5.5 ng/ml) が軽度上昇していた。

胸部 X 線：右横隔膜が挙上し、右上葉は無気肺となっていた (Figure 1a)。

胸腹部 CT：右上葉、気管右側に結節があり (Figure 1b)、右中下葉中枢側の気管支血管束が肥厚し、癌性リンパ管症の所見と考えられた。上縦隔リンパ節、気管分岐部リンパ節や右肺門リンパ節の腫脹を伴っていた。腹部臓器に転移性腫瘍を示唆する所見はなかった。

骨シンチ：転移性骨腫瘍を示唆する異常集積はなかった。

頭部 MRI：小脳虫部に 5 mm の転移性脳腫瘍を認めた。

気管支鏡検査：右上葉入口部はほぼ完全に閉塞してい

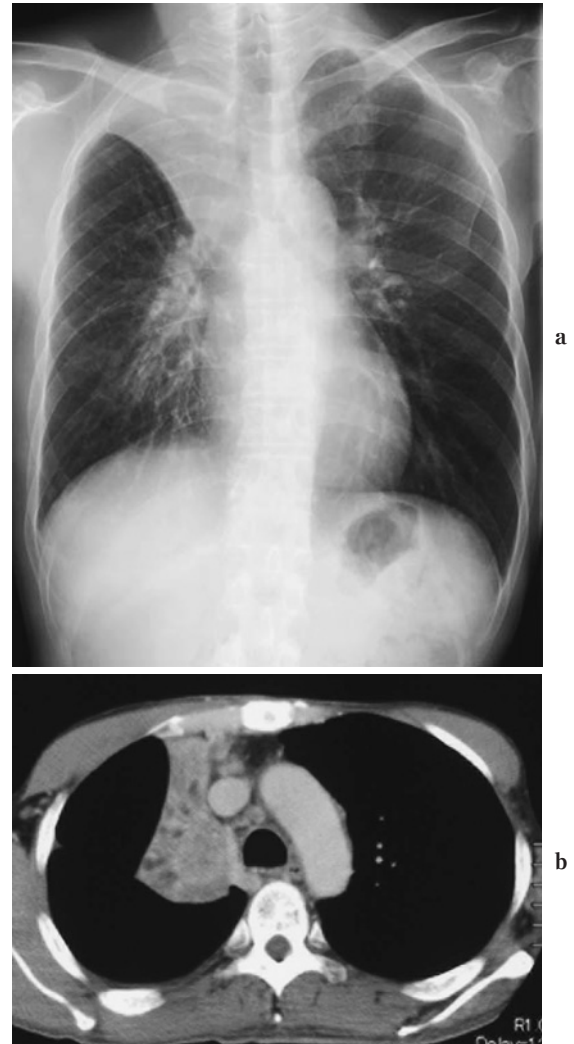


Figure 1. a: Chest radiograph on admission showing right upper lobe atelectasis. b: Chest CT on admission, showing a nodule in the collapsed right upper lobe and swelling of a paratracheal lymph node.

た。右中葉枝も狭窄し、同部位の擦過細胞診で class V、腺癌と診断された。

入院後経過：同側縦隔リンパ節転移、右中下葉の癌性リンパ管症、小脳虫部の転移性腫瘍より、T2N2M1、IV 期と診断した。全身状態は比較的良好であり、化学療法の適応と判断した。

6 月下旬よりドセタキセル (DOC) 60 mg/m²、シスプラチン (CDDP) 80 mg/m² を開始した。1 コースの化学療法が終了し、骨髄抑制が回復した時点で小脳転移に対して γ ナイフ治療を行うために、いったん他医に転院した。

帰院後、1 コースの治療効果判定の CT を撮影した。肺野病変の改善はなく、新たに左腸腰筋外側に肺癌の転移と思われる腫瘍が発見され、無効と判断し、同年 8 月上

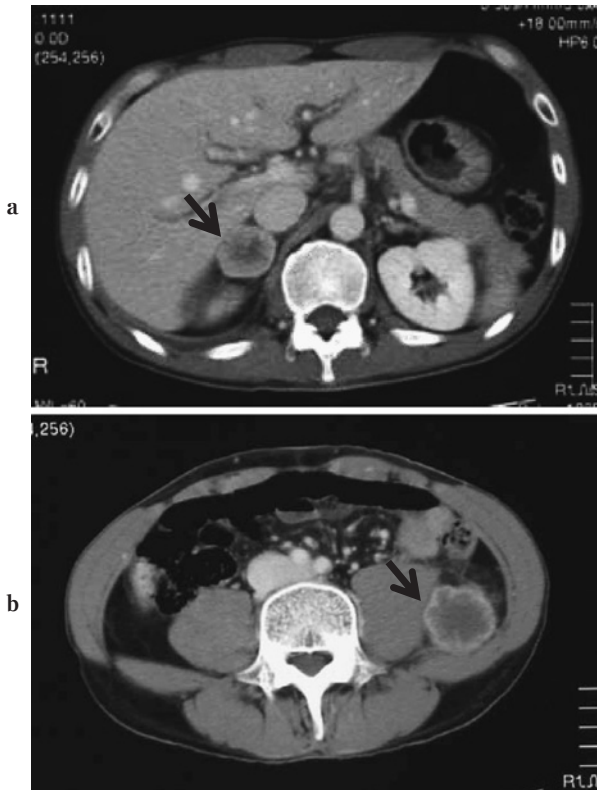


Figure 2. **a:** A metastatic tumor in the right adrenal gland before S-1 treatment. **b:** A retroperitoneal metastatic tumor adjacent to left border of the left iliopsoas muscle before S-1 treatment.



Figure 3. The metastatic tumors in the right adrenal gland (**a**) and adjacent to the left iliopsoas muscle (**b**) had markedly reduced in size 80 days after the start of S-1 treatment.

旬よりイリノテカン (CPT-11) (60 mg/m², days 1, 8, 15) + CDDP (80 mg/m², day 1) を開始した. 呼吸困難が強くなったので, 8月下旬 CT を行ったところ, 新たに右中葉にも無気肺が拡がり, 癌性リンパ管症も悪化していた. また右副腎にも転移があり (Figure 2a), 前回の CT で指摘された左腸腰筋外側の腫瘍も増大していた (Figure 2b). また, 両側胸水に加えて心嚢液が著明に貯留し, 呼吸困難がさらに進行したので, 5日後胸腔鏡下心膜開窓術を行った. 以後心嚢液は右胸腔を經由しチェストチューブを介して排液された.

DOC + CDDP, CPT-11 + CDDP がいずれも全く無効であったので, 4日後よりサードラインとして S-1 を開始した. 全身状態を考慮し, 120 mg/日 × 14 日間 + 7 日間休薬を 1 コースとするレジメンにした. 9月上旬チェストチューブを抜去したので, 心嚢水の右胸腔への流入も加わり右胸水の明らかな減少はなかったが, 左胸水はその後消失した. また S-1 開始前にみられた左腸腰筋外側の腫瘍は 10 月上旬の CT で著明に縮小し, 右副腎転移も縮小した. 11 月中旬の CT においてもなお縮小効果を保っていた (Figure 3a, 3b). しかし 12 月には肺野の陰影が増悪し, 左胸水も再貯留したので, 12 月中旬より S-1

を 150 mg/日に増量したが, 効果はなく 11 日後中止した. その後エルロチニブを投与したが, 効果はなく, 1 ヶ月後の 1 月中旬永眠した.

剖検所見: 右上葉は入口部で腫瘍により完全に閉塞しており, 同部位が肺癌の原発巣と思われた. また両肺に転移結節が多発しており, 胸膜播種を伴い, 心嚢, 横隔膜に直接浸潤し, 腹膜にも到達していた. また食道, 胃, 膵臓は漿膜側から連続性に癌が浸潤していたが, 胃や大腸の粘膜面に腫瘍はみられなかった. 甲状腺, 腸腰筋, 右副腎にも転移していた.

右上葉の原発部位は, 組織学的に一部は一定の構造を作らずびまん性の増殖を示していたが, 多くは腺房状あるいは腺管状増殖を示す腺癌であった (Figure 4a). また原発巣の周囲を含めて, 転移巣は主として一定の構造を作らず癌細胞がびまん性に増殖していた. その中に豊富な泡沫状胞体あるいは細胞質内空胞を有し, 核が辺縁にある印環細胞が多くみられた (Figure 4b). また気管支周囲のリンパ管に癌細胞が充満している癌性リンパ管症の所見が特徴的であり, その中の癌細胞の多くが印環細胞 (Figure 4c) であった. また癌細胞は thyroid transcrip-

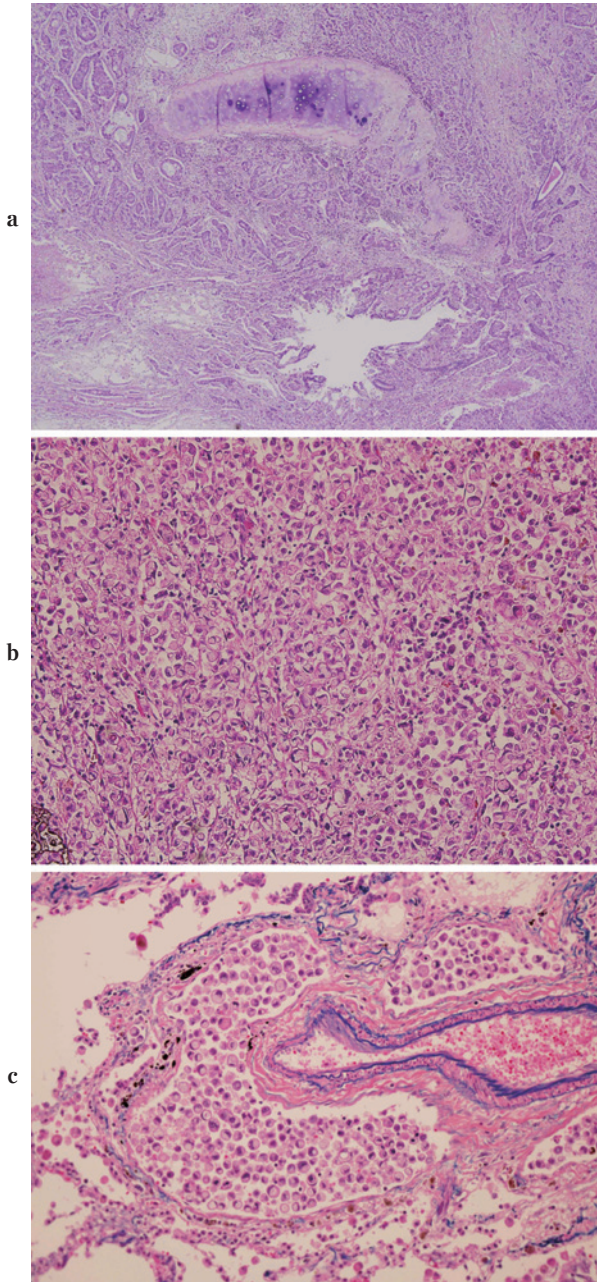


Figure 4. **a:** In an autopsy specimen taken from the primary site, cancer cells had proliferated in either tubular fashion or solid nests (HE $\times 40$, original magnification). **b:** In an autopsy specimen taken from the metastatic site of the right upper lobe, most of the cancer cells appeared as signet-ring cells and had proliferated diffusely (HE $\times 200$, original magnification).

tion factor-1 (TTF-1) 陽性であった。

癌組織中の非印環細胞癌：印環細胞癌の比をより詳細に検討するために右肺の原発部位を含む全割標本 (Figure 5) を作製し、それを 22 区画に分けた。原発部位 (T4) とそれ以外の区画における腺癌組織中の印環細胞癌の占

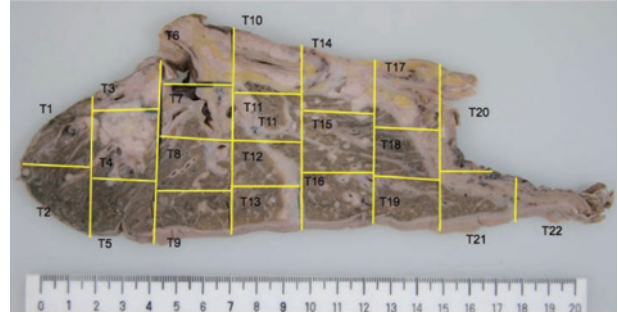


Figure 5. Cut surface of the whole right lung at the center of the primary cancer site (right upper lobe).

める割合を検索したところ原発部位で 10%、非原発部位で約 80% であった。

また腫瘍の壊死巣が散在しており、原発巣における化学療法の効果は肺癌取扱い規約の効果判定基準⁷によれば Ef.1a (ごく軽度の効果) であった。

考 察

印環細胞は胞体にムチンを多量に含み、核が胞体の辺縁に押しやられ三日月型を呈し、独特の形態 (印環) を有する。肺よりもむしろ胃や腸などの消化管の癌としてひろく知られており、肺に印環細胞癌をみた時は、転移性肺癌である可能性を考え、他臓器の検索を怠ってはならない。

印環細胞癌は腺癌であり、全癌細胞が印環細胞からなるというわけではない。過去の文献をみても純粋な印環細胞癌はきわめて稀であり、ほとんどが他の腺癌の亜型との組み合わせである。Tsuta ら⁵の 39 例の報告によれば、全癌細胞が印環細胞であった症例は 1 例にすぎない。Iwasaki ら⁶は肺腺癌 642 例を組織学的にレビューし、癌細胞中印環細胞の占める割合が少なくとも 5% 以上あった症例を 7 例 (1.1%) 確認したが、純粋な印環細胞癌はなかったという。今回の症例も印環細胞に加え充実性小胞巣部を含む腺房型腺癌との混合型腺癌である。剖検において胃や大腸などの他臓器に原発を示唆する腫瘍はみられず、また腫瘍細胞は TTF-1 が陽性であったことから肺原発³⁸であることが確認された。

肺の印環細胞癌は浸潤増殖がきわめて速く、予後も非印環細胞癌に比して有意に悪い。予後を推測する上で印環細胞を確認することがきわめて重要^{5,6}である。今回の症例は気管支鏡擦過細胞診で腺癌と診断されているが印環細胞は同定できていない。腫瘍細胞に占める印環細胞の比率が少なければ生前に診断できないこともありうる。本例は剖検ではじめて印環細胞癌と診断された。治療による修飾が加わっているため、治療前の印環細胞の比率が剖検時の検索結果とは異なっている可能性も否定

できない。

肺印環細胞癌に対する化学療法の成績に関するまとまった報告はない。症例数の少ないことが大きな制約となり非小細胞癌あるいは腺癌の治療成績の中に埋没していると考えられ、詳細は不明である。限られた施設の研究報告^{2,9}や症例報告^{10,11}に化学療法の効果が一部触れられているにすぎない。

S-1は肺癌に対し抗腫瘍効果がある5-FU製剤として2004年12月からわが国において保険適応となった。これまでS-1を用いた肺非小細胞癌の臨床試験はCDDPをはじめとしてCPT-11やGEMなど他の抗腫剤との併用成績が発表されている。今回調べた限りでは文献上肺印環細胞癌に対するS-1の効果を検討した論文を探ることができなかったが、Maemondoら¹²は肺原発印環細胞癌を5-FU、CDDPとロイコボリンによって治療した結果、一次的にせよ原発巣が著明に縮小したことを報告しており、肺印環細胞癌の治療に5-FUを加えるべきであると結論している。今回我々も同じ5-FU製剤であるS-1を用いて転移巣の著明な縮小効果を得ており、注目に値する。

わが国における進行胃癌の標準化学療法は現時点でS-1+CDDPである。¹³胃の印環細胞癌は胃癌全体の約10%を占めているので、これまで化学療法の効果もかなり検討されている。胃癌に対するS-1単剤の後期臨床第II相試験によれば、奏成功率は分化型34.8%、未分化型52.8%とむしろ未分化型に良好な結果が得られた。¹³その中で印環細胞癌の奏成功率は50%であった。胃と肺という発生臓器の差があるにせよ、胃の印環細胞癌に対するS-1の効果は肺の印環細胞癌の治療に何らかの示唆を与えている。

S-1は高齢者や本報告の症例のようにPerformance Status不良の非小細胞癌症例に単独投与という形で臨床実地に応用されることが少なからずあるが、今後印環細胞癌という特殊な腺癌に対してファーストラインから積極的に試みられる価値がある抗腫剤かもしれない。

REFERENCES

1. Noffsinger A, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. *Gastrointestinal pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:252.
2. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol*. 1989;20:1097-1102.
3. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization Classification of Lung Tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.
4. Hayashi H, Kitamura H, Nakatani Y, Inayama Y, Ito T, Kitamura H. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung: histochemical and immunohistochemical characterization. *Hum Pathol*. 1999;30:378-383.
5. Tsuta K, Ishii G, Yoh K, Nitadori J, Hasebe T, Nishiwaki Y, et al. Primary lung carcinoma with signet-ring cell carcinoma components. Clinicopathological analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:868-874.
6. Iwasaki T, Ohta M, Lefor AT, Kawahara K. Signet-ring cell carcinoma component in primary lung adenocarcinoma: potential prognostic factor. *Histopathology*. 2008;52:639-640.
7. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第6版. 東京: 金原出版; 2003:167-169.
8. Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, Ro J, Ordóñez NG, Ayala AG, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung. Immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1515-1519.
9. 桐生拓司, 大橋信子, 杉崎圭子, 松井英介, 星博昭, 丸井努, 他. 生検にて印環細胞型腺癌成分が確認された肺腺癌の臨床病理学的検討. *肺癌*. 2003;43:253-257.
10. Hiraki A, Ueoka H, Yoshino T, Tabata M, Kiura K, Tanimoto Y, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung with histochemical characterization. *Anticancer Res*. 2002;22:1079-1081.
11. 神谷健太郎, 伊藤秀幸, 奥脇英人, 森田敬知, 藤井丈士. 肺原発印環細胞癌の1手術例. *肺癌*. 2005;45:123-126.
12. Maemondo M, Saijo Y, Ebina M, Abe T, Yaekashiwa M, Satoh K, et al. Rapidly progressive primary adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells responding to 5-fluorouracil and leucovorin: A case report. *Int J Clin Oncol*. 1997;2:47-50.
13. 佐藤 温, 中町正俊. 組織型からみた化学療法の選択. *胃癌と化学療法*. 2009;36:176-181.