

CASE REPORT

頸部リンパ節転移をきたし急速に進行した肺原発印環細胞癌 (signet-ring cell carcinoma) の1例

善家義貴¹・伊藝博士¹・井上恵理¹・
塙平孝夫¹・榎本 優¹・高尾 匡¹

A Case of Primary Signet-ring Cell Carcinoma of the Lung Whose Neck Lymph Node Metastasis Progressed Rapidly

Yoshitaka Zenke¹; Hiroshi Igei¹; Eri Inoue¹;
Takao Hanehira¹; Yu Enomoto¹; Tadashi Takao¹

¹Department of Respiratory Medicine, Itabashi Chuo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary signet-ring cell carcinoma (SRCC) of the lung is rare, and carcinoma which has $\geq 50\%$ SRCC component is considered to have poor prognosis. **Case.** A 59-year-old man presented to our pulmonary medicine department complaining of chest and back pain, cough, and anorexia. Neck and thoracic computed tomography (CT) showed left supraclavicular and upper mediastinal lymph node enlargement on both sides of the neck, and nodules in the subpleural region of the apical lung. He was given a diagnosis of adenocarcinoma consisting almost completely of signet-ring cells based on biopsy results from a lower left jaw lymph node and transbronchial lung biopsy. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and cytokeratin-7 (CK7), but negative for cytokeratin-20 (CK20). Consequently, the tumor was diagnosed as primary SRCC of the lung, stage IV (cT1N3M1, Lung Cancer Classification 6th Edition). We scheduled cisplatin (CDDP) + TS-1[®] therapy. However, on post-treatment day 4, the patient experienced rapid enlargement of a neck lymph node, and we carried out tracheotomy to maintain the airway. The patient subsequently died of respiratory failure due to the progression of SRCC with pneumonia on day 25. **Conclusion.** We report a patient with primary SRCC of the lung with rapidly progressing neck lymph node metastasis.

(JLCC. 2011;51:11-15)

KEY WORDS — Primary signet-ring cell carcinoma of the lung, Neck lymph node metastasis, TTF-1, Cytokeratin-7 (CK7), Signet-ring cell carcinoma (SRCC) component

Reprints: Yoshitaka Zenke, Department of Respiratory Medicine, Itabashi Chuo Medical Center, 2-12-7 Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo 174-0051, Japan.

Received July 29, 2010; accepted November 29, 2010.

要旨 — **背景.** 肺原発印環細胞癌は稀とされており、腫瘍に占める印環細胞成分の割合 (signet-ring cell carcinoma component) が50% 以上では予後不良である。 **症例.** 59歳、男性。胸背部痛、咳、食思不振を主訴に呼吸器内科を受診した。頸胸部CT検査にて、顎下部を中心に両側頸部および左鎖骨上リンパ節、上縦隔に多数のリンパ節腫大と、右肺尖部胸膜下に結節陰影を認め、左顎下リンパ節生検および経気管支肺生検にて印環細胞成分でほぼ占められる腺癌と診断した。免疫組織学的検査で、thyroid transcription factor-1 (TTF-1)陽性、cytokeratin-

7 (CK7) 陽性、cytokeratin-20 (CK20) 陰性であり、肺原発の印環細胞癌 cT1N3M1 (肺癌取扱い規約第6版)、stage IV と診断した。全身化学療法の適応と判断し、CDDP + TS-1[®]を施行したが、治療開始後第4病日に急激な頸部リンパ節腫脹による気管狭窄が進行したため、気管切開を施行した。その後原病の悪化および肺炎の併発により呼吸不全が進行し、治療開始後第25病日に永眠した。 **結論.** 頸部リンパ節転移をきたし急速に進行した肺原発 signet-ring cell carcinoma (SRCC) の1例を経験し報告する。

¹板橋中央総合病院呼吸器科。

別刷請求先：善家義貴，板橋中央総合病院呼吸器科，〒174-0051

東京都板橋区小豆沢 2-12-7.

受付日：2010年7月29日，採択日：2010年11月29日。

索引用語——肺原発印環細胞癌，頸部リンパ節転移， TTF-1, Cytokeratin-7 (CK7), SRCC component

はじめに

印環細胞癌 (signet-ring cell carcinoma, SRCC) は胃、大腸、乳腺などの臓器で多く発生するが、肺原発は稀であり予後不良である。今回我々は、肺原発の印環細胞癌で急速に進行し、頸部リンパ節腫脹を伴う症例を経験したので報告する。

症 例

症例：59 歳，男性。

主訴：胸背部痛，咳，食思不振。

家族歴：特になし。

既往歴：特になし。

喫煙歴：20 本/日×30 年。

現病歴：2007 年 2 月中旬より食欲低下，咽頭部違和感あり，同年 3 月上旬に呼吸器科を受診した。頸胸部 CT で顎下部を中心に両側頸部および左鎖骨上リンパ節，上縦隔に多数のリンパ節腫大と，右肺尖部胸膜下に結節陰影を認め，また右肺尖部胸膜下に胸膜陥入を伴う 1.5 cm 大の不整な結節影および傍気管，気管分岐下に 1~2 cm 大のリンパ節腫大があり，肺癌を疑い精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 171 cm，体重 70 kg，血圧 131/99 mmHg，脈拍 101/分 整，体温 37.0°C，眼瞼結膜に貧血，黄疸なし。両側頸部に 1~3 cm 大の腫瘤数個を触知した。呼吸音清。心音に異常なし。神経学的所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：軽度の貧血と炎症反応の上昇を認めた。腫瘍マーカーでは CEA が 6.6 ng/ml，SLX 170 U/ml と上昇していた。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1)：右上肺野に 1.5 cm 大の不整形の腫瘤影を認めた。

胸部 CT (Figure 2)：右肺 S¹ に 1.5 cm 大の境界明瞭で辺縁不整の spicula を伴う腫瘤影を認め，傍気管，気管分岐下に 1~2 cm 大のリンパ節腫大がみられた。

頸部 CT (Figure 3)：顎下部を中心に両側頸部および左鎖骨上リンパ節，上縦隔に多数のリンパ節腫大がみられた。

頸部リンパ節生検では泡沫状の細胞質を有する印環細胞がみられ，転移を疑う所見であった (Figure 4)。経気管支肺生検では，腺房状および腺管状増殖を示す腺癌の所見で，肺胞腔を充満するように核が辺縁に存在する印環細胞がみられ (Figure 5)，免疫染色で thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽性 (Figure 6A)，cytokeratin-7 (CK7) は陽性，cytokeratin-20 (CK20) は陰性を示した (Figure 6B)。上部消化管内視鏡検査では明らかな異常所見はなく，他の検索でも原発を示唆する所見は認めら

Table 1. Laboratory Data on Admission

WBC	8700/μl	GOT	16 U/l
Neut	83.7%	GPT	14 U/l
Eos	0.4%	γ-GPT	19 U/l
Baso	0.2%	LDH	294 U/l
Mono	6.3%	CPK	26 U/l
Lymph	9.4%	BUN	20.5 mg/dl
		CR	0.73 mg/dl
RBC	454×10 ² /μl	UA	5.6 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	Na	141 mEq/l
Ht	39.6%	K	4.4 mEq/l
Plt	32.4×10 ⁴ /μl	Cl	101 mEq/l
		Ca	8.9 mg/dl
ESR (1 hr)	37 mm	CRP	4.65 mg/dl
		BS	111 mg/dl
PT	11.9 sec	CEA	6.6 ng/ml
APTT	24.2 sec	CA19-9	18 U/ml
TP	7.0 g/dl	SLX	170 U/ml
ALB	3.9 g/dl	SCC	1.2 ng/ml
T-Bil	0.6 mg/dl	sIL-2R	838 U/ml
ALP	278 U/l		



Figure 1. A chest X-ray film shows a mass in the right upper lung field.

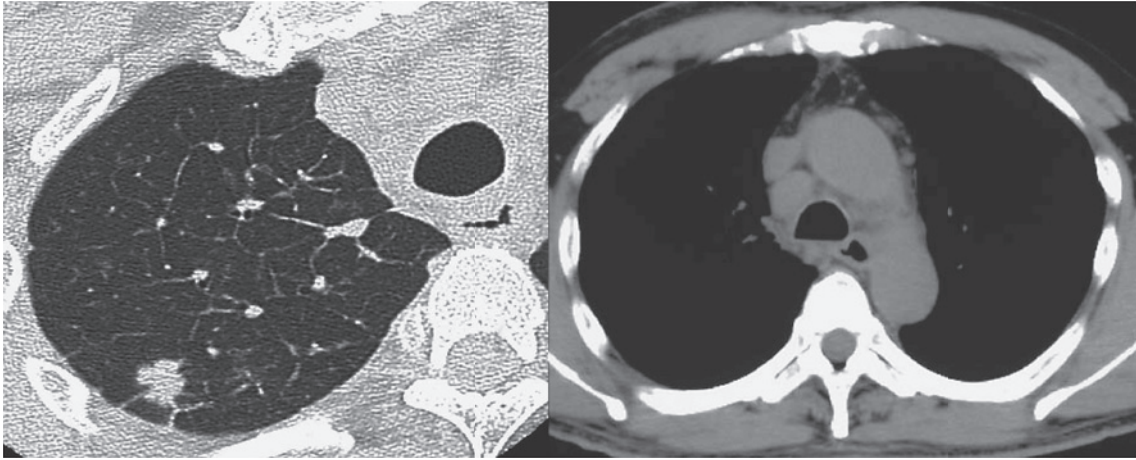


Figure 2. A chest computed tomography (CT) image shows an irregularly-shaped mass measuring 1.5 cm in S¹ of the right lung.

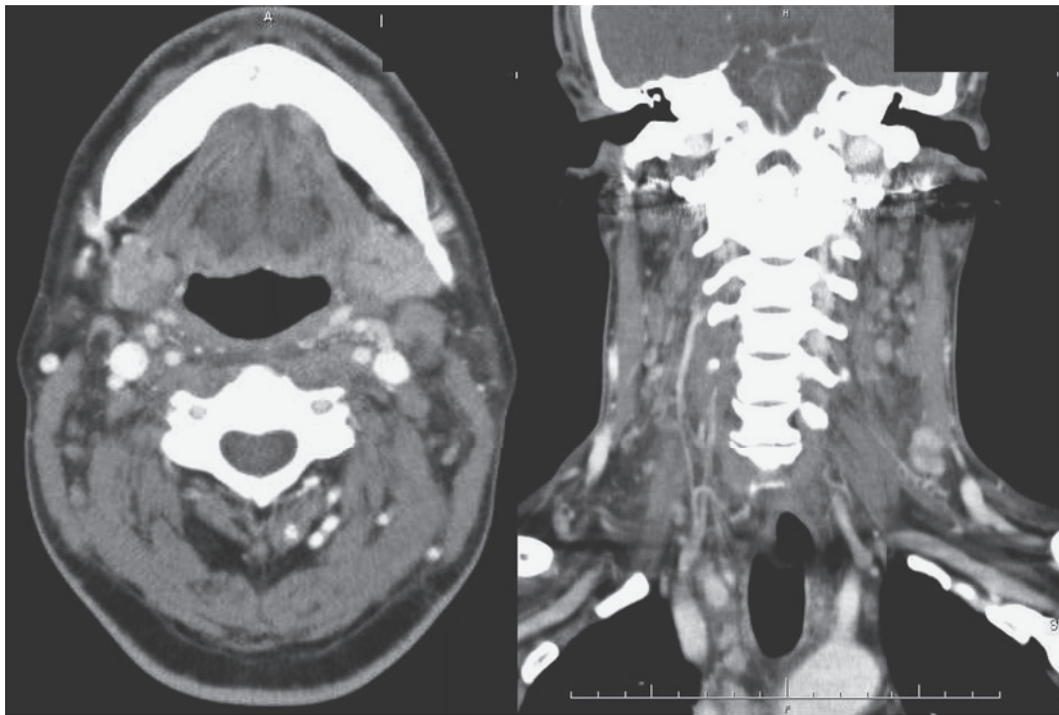


Figure 3. A CT scan of the neck reveals multiple solid mass shadows on both sides of the neck, left supraclavicular and upper mediastinal lymph nodes (metastatic lymph nodes).

れず、肺原発印環細胞癌、cT1N3M1 stage IV (肺癌取扱い規約第6版)と診断した。

PS (performance status)1で化学療法の適応と判断し、同年3月下旬に cisplatin (CDDP)60 mg/m², day 8+TS-1[®] 80 mg/m², day 1~21を開始した。しかし治療開始後第4病日に呼吸困難の訴えがあり、触診上で頸部リンパ節の増大があり、急激に頸部リンパ節腫脹による気管狭窄が進行したため、気道確保目的で気管内挿管の

上、気管切開を施行した。治療開始後第8病日に肺野の陰影が増悪し、原病の悪化および肺炎の併発がみられた。呼吸不全が進行し、PS不良となり化学療法を中止の上、抗生剤にて加療するも呼吸状態の改善なく、治療開始後第25病日に永眠された。

考 察

肺原発印環細胞癌は非常に稀とされており、Kishら¹

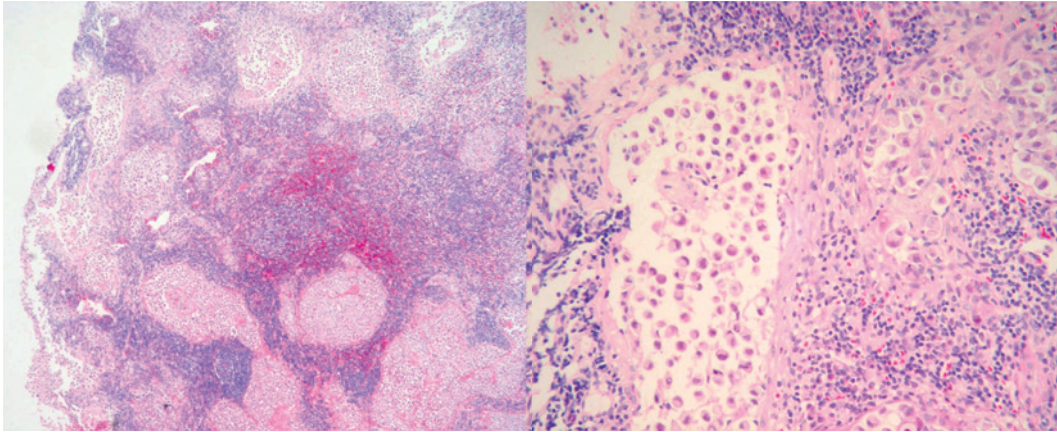


Figure 4. The microscopic features of the cervical lymph node revealed metastatic carcinoma (signet-ring cell carcinoma).

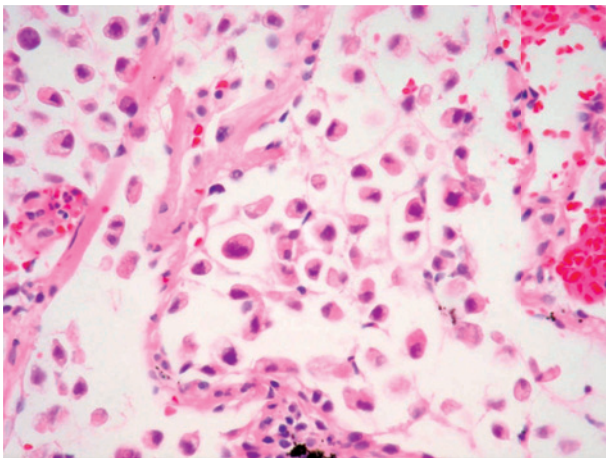


Figure 5. A transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen shows numerous clusters of signet-ring cell carcinoma in the alveolar wall and alveolar spaces.

は 3500 人の原発性肺腺癌のうち、印環細胞癌は 5 例 (0.14%) と報告している。日本の報告では見玉ら²は 443 例の原発性肺腺癌のうち 22 例 (5.0%)、建石ら³は 207 例中 27 例 (13%)、Hayashi ら⁴は 264 例中 5 例 (1.9%) と報告している。

我々が検索した本邦における報告例では、2000 年から 2010 年までに 12 報、14 例あり、平均年齢は 54.63 歳で比較的若年であり、男性 72.7%、女性 27.3% と男性に多い傾向にあった。

治療については 14 例中、手術 11 例、化学療法 + 放射線治療 1 例、化学療法 1 例であり、手術例での報告が多かった。いずれも標準的な非小細胞肺癌として治療されており、有効な治療法は確立されていない。肺原発印環細胞癌に対する化学療法の成績に関しては、症例数の少

ないこともあり、まとまった報告はない。一方胃癌においては、印環細胞癌は胃癌全体の約 10% を占めており、進行胃癌の標準的的化学療法においては TS-1[®]と CDDP の併用療法 I/II 相試験で奏効率 73.7% と高い抗腫瘍効果を示しており、⁵ 本症例においても CDDP + TS-1[®]療法を選択した。

近年の報告では、Ou ら⁶は 262 例の肺原発印環細胞癌の検討をしており、肺原発印環細胞癌は原発性肺腺癌と比較し若年発症、低分化型および stage IV (肺癌取扱い規約第 6 版) が多く、喫煙歴の検討では、発症に関しては非喫煙者が 30.8%、喫煙者 11.0% と非喫煙者に高い傾向があったが、予後に関しては非喫煙者で median overall survival (OS) が 8 ヶ月であったのに対して、喫煙者は 4.5 ヶ月と報告している。本症例は喫煙者であり、予後不良であった。

印環細胞癌 (SRCC) は肺原発か、胃、大腸、乳腺などからの転移か、鑑別する必要がある。Merchant ら⁷は 32 例の様々な原発部位からの SRCC について TTF-1、CK7、CK20 について組織免疫学的検討をしており、肺原発 SRCC においては TTF-1 染色陽性率は 82.4% であり、94.1% の症例が CK7+/CK20- であったと報告している。本症例でも TTF-1 染色陽性、CK7+/CK20- であり、他の原発を疑う病巣もなく、肺原発印環細胞癌と診断した。

病理組織学的において SRCC は、一部に他の細胞重型を含む mixed subtype が多くを占める。SRCC と定義するための腫瘍に占める印環細胞成分の割合 (SRCC component) は、Kish ら¹は 10~50% と報告している。また Butala と Moscovic⁸は 20% 以上と報告している。WHO 分類⁹第 3 版では 10% 以上で腺癌一重型としている。また SRCC は他の組織型と比較しリンパ行性や血行性転

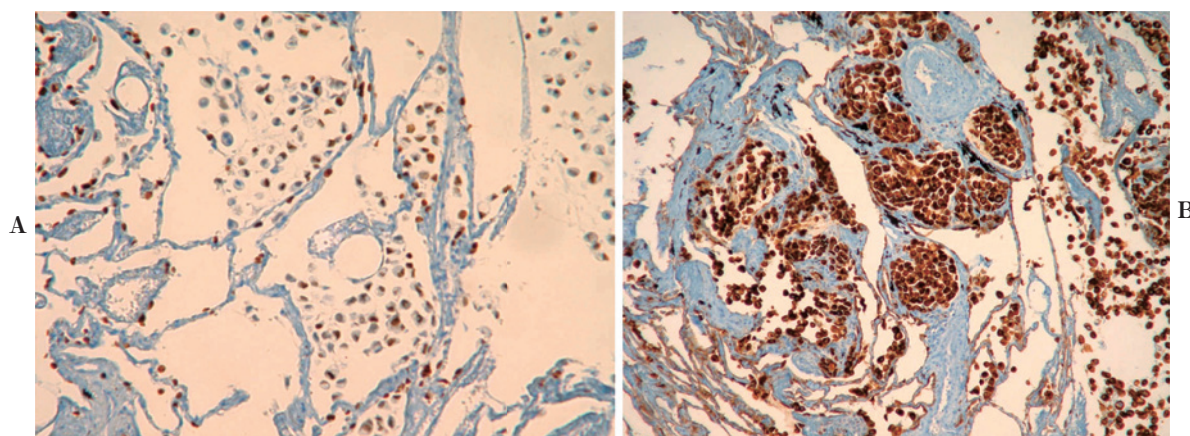


Figure 6. A transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen shows the tumor cells to be positive for immunostaining of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (A) and cytokeratin-7 (CK7) (B).

移をきたしやすいとされており,¹⁰ 本症例においても早期にリンパ行性転移をきたし、進行性の頸部多発リンパ節転移があり、治療に難渋した。SRCC component の検討では、Tsuta ら¹⁰ は外科的に切除された肺原発印環細胞癌の 39 例の SRCC component について、SRCC component が 50% 以上の群を H-SRCC (high-SRCC)、50% 未満のものを L-SRCC (low-SRCC) と分類し、H-SRCC では、より血管浸潤、リンパ管浸潤、リンパ節転移が多く、5 年生存率は H-SRCC では 28.4% であるのに対して、L-SRCC では 50.0% と有意な差があったと報告している。今回我々の症例は経気管支肺生検による検体であったが、SRCC の component でほぼ占められ H-SRCC に相当し予後不良であった。経気管支肺生検組織における SRCC component の割合が、外科的切除検体と同様に予後因子になりうるかどうかは、1 例の解析では判断困難であり、今後の症例の集積が期待される。

結語

頸部リンパ節転移をきたし急速に進行した肺原発 signet-ring cell carcinoma の 1 例を経験した。本症例は経気管支肺生検による検体であったが、Tsuta ら¹⁰ の提案に従うと、SRCC の component でほぼ占められており H-SRCC に分類され、進行が速く予後不良であった。また本症例は原発肺の腫瘍以外に、急速に増大する頸部リンパ節転移のため気管狭窄をきたし、気管切開を要した稀な症例であると考えられた。

本論文の要旨は、第 49 回日本肺癌学会総会（北九州市）において発表した。

REFERENCES

1. 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.
2. 児玉哲郎, 松本武夫, 高橋健郎, 西山祥行, 西村光世, 最勝寺哲志, 他. 粘液産生肺腺癌の臨床病理学的検討—気管支腺型腺癌切除例について—. *肺癌.* 1992;32:997-1006.
3. 建石竜平, 土井 修, 児玉 憲, 黒川英司. 肺腺癌の組織亜型と術後予後—とくに乳頭状腺癌と印環細胞腺癌について—. *肺癌.* 1985;25:381-385.
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. Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Ohtsu A, Boku N, Nagashima F, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2003;89:2207-2212.
6. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Primary signet-ring carcinoma (SRC) of the lung: a population-based epidemiologic study of 262 cases with comparison to adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* 2010;5:420-427.
7. 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.
8. Butala RM, Moscovic EA. Neuroendocrine markers in pulmonary adenocarcinomas with signet-ring cells. *Hum Pathol.* 1990;21:1082.
9. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobin LH. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours.* 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
10. 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.