

CASE REPORT

化学療法後に根治術を施行した肺印環細胞癌の1例

日野佑美<sup>1</sup>・梶 政洋<sup>1</sup>・宮原尚文<sup>1</sup>・  
小林 零<sup>1</sup>・末舛恵一<sup>1</sup>

Surgery for a Signet-ring Cell Carcinoma of the Lung with Histopathological Minor Response to Induction Chemotherapy

Yumi Hino<sup>1</sup>; Masahiro Kaji<sup>1</sup>; Naofumi Miyahara<sup>1</sup>;  
Rei Kobayashi<sup>1</sup>; Keiichi Suemasu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Saiseikai Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Signet-ring cell carcinoma of the lung is a rare tumor with poor prognosis and no effective chemotherapy regimen. **Case.** A 66-year-old woman with an abnormal chest X-ray film shadow visited a local physician. She was given a diagnosis of signet-ring cell carcinoma of the lung on the basis of analysis of a bronchoscopy specimen and was referred to our department. Since multiple mediastinal lymph node metastases were suspected on computed tomography (CT) scans, she underwent 4 courses of induction chemotherapy with cisplatin (CDDP) and S-1. Since some degree of lymph node shrinkage was obtained, she underwent salvage surgery. Histopathologically, the resected specimen was diagnosed as primary signet-ring cell carcinoma of the lung with minor response to chemotherapy. **Conclusion.** The optimal regimen of chemotherapy, radiotherapy, or any other therapy for signet-ring cell carcinoma, which is a rare pathological lesion, has not yet been established. It is desirable to establish such a regimen in the near future.

(JJLC. 2012;52:248-252)

**KEY WORDS** — Signet-ring cell carcinoma, Primary lung cancer, Chemotherapy, Surgery

Received January 11, 2012; accepted March 15, 2012.

**要旨** — **背景.** 肺原発の印環細胞癌はまれで予後不良であり、有効な化学療法も確立されていないのが現状である。**症例.** 66歳、女性。検診で胸部異常影を指摘され前医を受診し、気管支鏡検査で印環細胞癌と診断され加療目的に当院を受診した。縦隔リンパ節腫大を複数箇所認め、まずシスプラチン+S-1による化学療法を施行し

た。リンパ節の軽度の縮小効果を認め、手術を施行した。病理診断も同様の組織型で治療効果はわずかに認めるのみであった。**結論.** まれながら肺原発の印環細胞癌も存在することを認知しておく必要があるとともに、今後も症例を蓄積し、最善の治療法の確立が急務である。**索引用語** — 印環細胞癌、肺癌、化学療法、手術

はじめに

印環細胞癌は消化管、特に胃原発の腺癌の亜型として知られる予後不良の組織型である。一方、肺原発の印環細胞癌は原発性肺癌の0.14~1.9%のみとまれである。<sup>1</sup> 現在印環細胞癌は肺腺癌の特殊型として分類されている。これまで肺印環細胞癌の予後が不良であることは報告されているが、化学療法に関して確立されたレジメン

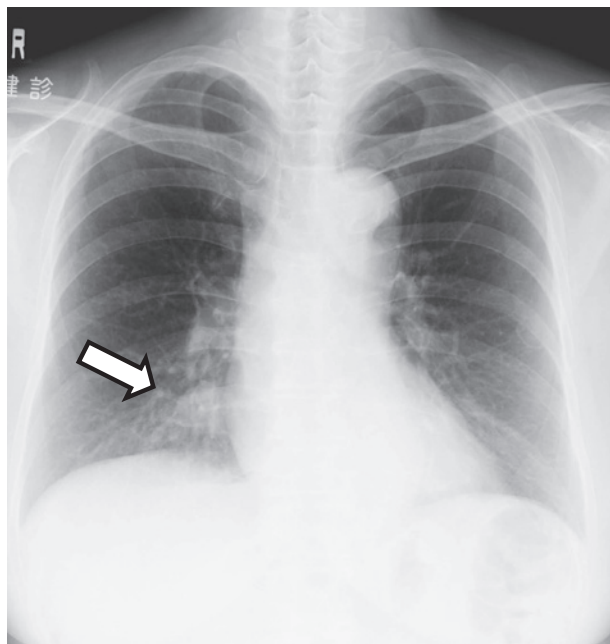
はない。今回、化学療法を4コース行い軽度の縮小効果しか得られなかった後に手術を施行した肺印環細胞癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：66歳、女性。  
喫煙歴：7本/年×3年間。

<sup>1</sup>東京都済生会中央病院呼吸器外科。

受付日：2012年1月11日、採択日：2012年3月15日。



**Figure 1.** Chest roentgenogram on admission showing a 3-cm shadow in the right lower lung field (arrow).

現病歴：検診の胸部 X 線検査で異常陰影を指摘され前医を受診し、気管支鏡検査で adenocarcinoma, signet-ring cell type と診断された。CT で複数の縦隔リンパ節の腫大を認め、手術適応なしと判断されセカンドオピニオンの目的で当科を受診した。化学療法後に手術を検討する方針となった。

入院時身体所見：特記すべき異常所見なし。

入院時検査所見：WBC が 11200/ $\mu$ l と軽度上昇、および軽度の低アルブミン血症 (3.8 g/dl) を認めた以外には特記すべき異常所見はなかった。

胸部 X 線検査：右下肺野に約 3 cm 大の腫瘤陰影を認めた (Figure 1)。

入院時胸腹部 CT 検査 (Figure 2a~2c)：右 S<sup>8</sup> に径 37 mm 大の腫瘤影を認め、一部中下葉間への浸潤が疑われた。また縦隔リンパ節は No. 2R 11 mm, No. 7 18 mm と腫大を認めた。腹腔内には特記すべき異常所見はなかった。

入院後経過：印環細胞癌を発生し得る原発巣検索のため、腹部エコー、上部・下部消化管内視鏡検査を施行したが、腹腔内には明らかな原発巣と思われる所見は認めず、肺原発の印環細胞癌 cT2aN2M0 cStage IIIA と診断した。肺原発印環細胞癌に対する化学療法のレジメンとして確立されたものがないため、進行胃癌に対する化学療法の第一選択薬のレジメンを参考に、また肺癌化学療法のレジメンでもある、シスプラチン (CDDP 60 mg/m<sup>2</sup>) day 8 + S-1 100 mg/day day 1~14 を 1 コースとした化

学療法を施行することとした。なお、放射線療法の併用は今後手術療法を施行する可能性があるため見合わせる方針とした。有害事象として、吐気 grade 3 を認め、2 コース目から S-1 を 80% 量の 80 mg/body に減量したが、以降大きな有害事象の出現はなく 4 コースを完遂した。

化学療法後胸腹部 CT 検査 (Figure 2a~2c)：原発巣の大きさは同程度、リンパ節については No. 2R は 7 mm, No. 7 は 15 mm と縮小を認めたが、効果判定としては SD であった。この段階で手術的に当科紹介となった。

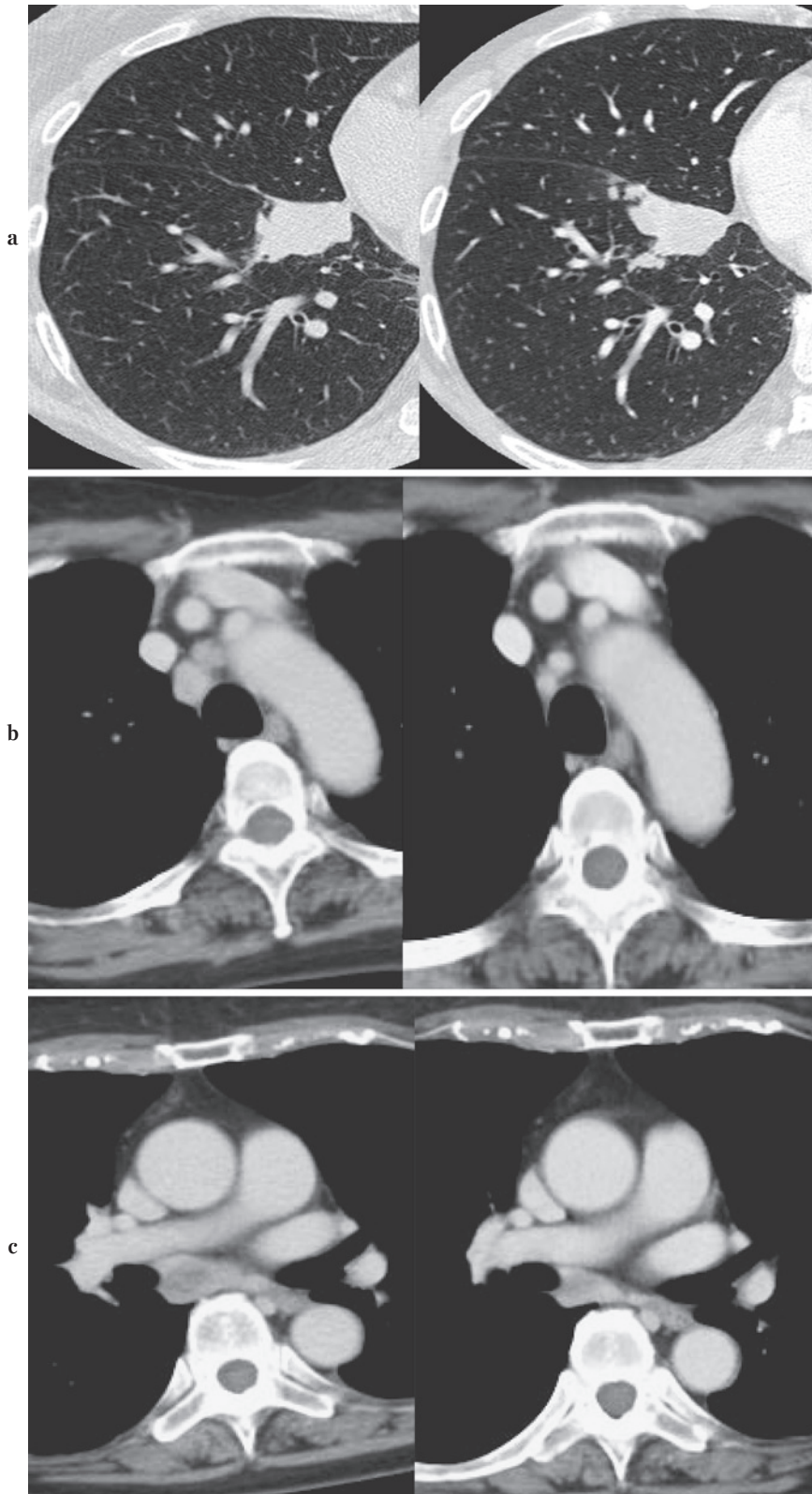
手術所見：右下葉の原発巣は中葉に浸潤しており、中下葉切除、リンパ節郭清を行った。術中にリンパ節 No. 2R を迅速病理検査に提出したところ転移陽性であり、sT2aN2M0 stage IIIA と診断した。

病理組織学的所見：右 B<sup>8</sup> を破壊性に増殖する腫瘍とその末梢に細気管支炎を認めた。腫瘍のうち 90% 以上を細胞胞体内に粘液を有する印環細胞が占めており、また変性を伴う細胞はわずかに認めるのみであり (Figure 3a)、化学療法の効果判定は Ef, 1a と診断した。その他、mucinous solid adenocarcinoma, acinar carcinoma, papillary adenocarcinoma の成分を少量ずつ伴っていた。脈管・リンパ管浸潤が高度であった (Figure 3b)。リンパ節は No. 2R の他、7, 12, 13, 14 にも転移を認め、最終診断は pT2aN2M0 stage IIIA となった。遺伝子検査では、EGFR, EML4-ALK 遺伝子変異とも認めなかった。

術後経過：術後化学療法については、術前化学療法の効果に乏しかったためレジメンを変更することとし、一般的な肺癌のレジメンを参考に CDDP+VNR の投与を行ったが、有害事象の影響などから本人が継続を希望せず 1 コースのみで終了し、外来で経過観察中である。現在術後約 1 年経過しているが明らかな再発所見は認めていない。

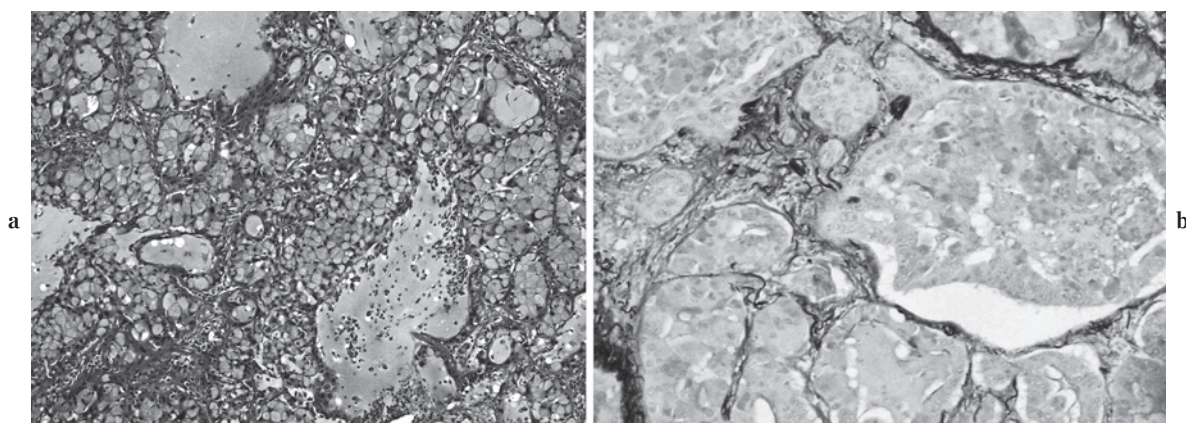
## 考 察

印環細胞は主に消化管の癌の組織型として知られ、一般的に浸潤増殖が早く予後不良とされている。肺原発の印環細胞癌は 1989 年の Kish らによる報告が最初で、我々が検索し得た限りでは 30 例の報告にとどまる非常にまれな組織型である。<sup>2</sup> WHO 分類で adenocarcinoma の一亜型、<sup>3</sup> 日本肺癌学会では腺癌の特殊型に分類されている。<sup>4</sup> 組織学的には胞体に粘液を大量に含み、核が偏在する独特の形態を示す。肺印環細胞癌はほとんどの症例において本症例と同様に、他の腺癌の亜型との組み合わせである。発生頻度は報告によりばらつきがあるが、例えば児玉らは印環細胞癌の成分が腫瘍の 50% 以上を占めるものと定義し、その頻度は 0.9% と報告している



**Figure 2.** Comparison of CT scans before (left) and after (right) chemotherapy. **a:** Primary tumor showing almost no change in size. **b:** No. 2R lymph node showing some degree of tumor shrinkage. **c:** No. 7 lymph node showing some degree of shrinkage.





**Figure 3.** Histological findings. **a:** Signet-ring cells forming solid nests (HE stain,  $\times 40$ ). **b:** The tumor cells showing massive lymphovascular invasion (EVG stain,  $\times 100$ ).

**Table 1.** Reported Cases of Signet-ring Cell Carcinoma of the Lung, That Received Chemotherapy

Author	Year reported	Age (year)	Sex	Stage	Regimen of chemotherapy	Response evaluation	Outcome
Our case	2011	66	F	T2aN2M0 Stage IIIA	CDDP+S-1	PR	alive
Hirota <sup>8)</sup>	2010	38	M	Stage IV	CDDP+DOC → CDDP+CPT-11 → S-1	PD → PD → PR	dead
Tsuyuguchi <sup>9)</sup>	2007	63	M	T2N0M0 Stage IB	ope → chemo (CBDCA+PAC)		alive
Abe <sup>10)</sup>	2007	64	M	T2N3M1 Stage IV	CDDP+S-1 → CDDP+DOC	PR → PD	dead
Campione <sup>11)</sup>	2005	39	F	Stage IV	ope → chemo (GEM+epirubicin+CDDP) + RT		dead
Hosono <sup>12)</sup>	2004	27	M	T4N2M1 Stage IV	CDDP+PAC → GEM+VNR → gefitinib	NC → NC	dead
Hiraki <sup>13)</sup>	2002	53	M	T4N2M0 Stage IIIB	CDDP+5-Fu → CDDP+DOC+CPT-11	NC → NC	alive
Maemondo <sup>14)</sup>	1997	47	F	T4N2M0 Stage IIIB	5-Fu+LV+CDDP → RT → 5-Fu+LV	PD → PR	dead

が、割合に関しては一定の基準がないのが現状である。<sup>5</sup> Ouらは262例の印環細胞癌症例を集積し検討した結果、肺印環細胞癌は肺腺癌と比較し若年で非喫煙者に多く、低分化で進行癌が多い。人種や性別による差は認めず、予後は不良で、喫煙歴を有する場合はより予後不良と報告している。<sup>6</sup> 諸家の報告も、同様な傾向の症例が多い。本症例は印環細胞癌の成分が腫瘍の90%以上と多くを占めていた点から、予後不良の群に位置すると考えられる。以上より、病変における印環細胞癌が占める割合別の予後の検討が今後の課題として挙げられる。免疫組織学的にはTTF-1陽性、CK7陽性/CK20陰性のパターンを高率に示す。<sup>7</sup> 一方、肺印環細胞癌に対する化学療法の有効性に関するまとまった報告はない。これまでの報告例を検討すると、化学療法のレジメンが記載されているのは7例であり (Table 1),<sup>8-14</sup> このうち4例がstage IVの症例、術後補助化学療法例が3例であった。術前化学療法に関する報告はなかった。具体的なレジメンに関しては、従来通りの肺癌のレジメンを用いたり、我々のように胃癌のレジメンに基づいて計画した報告がほとんどであった。これらのうち、腫瘍縮小効果の記載があっ

たものは、廣田ら<sup>8</sup>のS-1単独療法、阿部ら<sup>10</sup>のCDDP+S-1、Maemondoら<sup>14</sup>の5-Fu+LVなどであり、いずれのレジメンも葉酸拮抗薬を含んでおり、有用な治療薬である可能性が示唆された。本症例においてもCDDP+S-1による化学療法でリンパ節転移巣に縮小効果が得られている。肺印環細胞癌の報告例では、全体的に予後は不良ではあるものの、stage IA症例4例は全例生存、stage IBやIIIB例でもプラチナ製剤と新規抗癌剤の併用療法による術後補助化学療法を施行し、生存中の報告例も1例ずつ認めており、集学的治療により生存期間の延長が得られる可能性はある。しかし、多くの報告は印環細胞癌の全腫瘍に対する割合の記載がなかったり、stage IVで気管支鏡などによる生検で診断した症例であるため、印環細胞癌の正確な定義や診断、治療法の検討ができていないのが現状である。一方、若年、非喫煙例、病期進行例などEML4-ALK遺伝子変異をきたしやすい条件が印環細胞癌症例の背景因子と合致する点が多く、<sup>15</sup> 現実に印環細胞癌でEML4-ALK遺伝子変異を示した症例が複数報告されている。今後は、肺印環細胞癌の症例に遭遇した際にはEML4-ALK遺伝子変異の有無の検索も

積極的に行う必要があると思われた。結果によっては分子標的薬が治療法の選択肢となり得る可能性も十分にある。今後とも症例を蓄積して検討を重ね、肺印環細胞癌に対する最善の治療法を確立することが急務であると思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- 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.
- 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 the other sites. *Hum Pathol*. 1989;20:1097-1102.
- Colby TV, Noguchi M, Henschke C. Adenocarcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:35-44.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 廣田貴子, 濱崎 慎, 原田泰志, 藤田昌樹, 鍋島一樹, 渡辺憲太郎. 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. *肺癌*. 2010;50:287-291.
- 露口恵美子, 浜口伸正, 西野豪志, 向井俊平, 原 真也, 大西一久, 他. 肺印環細胞癌の 1 手術例. *高知赤十字病院医学雑誌*. 2007;14:37-39.
- 阿部光伸, 土居裕幸, 疋田高裕, 寺澤優代, 兼松貴則, 浦田知之, 他. 肺印環細胞癌の 1 例. *高知市医誌*. 2007;12: 170-174.
- Campione A, Luzzi L, Lonzi M, Gotti G. Primary signet-ring cell cancer of the lung. *Minerva Chir*. 2005;60:195-196.
- 細野達也, 大野彰二, 中澤晶子, 押川克久, 坂東政司, 蘇原泰則, 他. 20 歳代の若年者肺癌の 2 例. *日呼吸会誌*. 2004;42:859-864.
- 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.
- 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.
- Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5216-5223.