

CASE REPORT

化学療法で治療した右肺門部原発大細胞神経内分泌癌の1剖検例

澁佐 隆¹・石黒絵里²

An Autopsied Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Right Hilum Treated with Chemotherapy

Takashi Shibusa¹; Eri Ishiguro²

¹Department of Internal Medicine, Rumoi City Hospital, Japan; ²Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Although pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) has usually appeared as a peripheral mass, reports on LCNEC of the hilum treated with chemotherapy are limited. **Case.** A 73-year-old man with fever and cough was referred to our hospital in July 2003. Chest radiography showed abnormalities in the bilateral hila. Cytology by fiberoptic bronchoscopy demonstrated poorly differentiated squamous cell carcinoma. The clinical stage was T4N3M0 (stage IIIB). The patient received 3 cycles of chemotherapy with cisplatin plus paclitaxel, which achieved a partial response. However, lung cancer metastasis to the lung and the liver were noted in late November 2003. He died in early May 2004, despite further chemotherapy (2 cycles of cisplatin plus vinorelbine, 1 cycle of irinotecan monotherapy, and 1 cycle of amrubicin monotherapy). An autopsy revealed LCNEC of the right hilum. **Conclusion.** We encountered a partial response case of LCNEC of the right hilum treated with chemotherapy.

(JLCC. 2012;52:381-386)

KEY WORDS — Large cell neuroendocrine carcinoma, Small cell carcinoma, Basaloid carcinoma, Atypical carcinoid

Reprints: Takashi Shibusa, Department of Internal Medicine, Rumoi City Hospital, 2-16-1 Shinonome-cho, Rumoi City, Hokkaido 077-8511, Japan (e-mail: shibusata@yahoo.co.jp).

Received March 13, 2012; accepted June 11, 2012.

要旨 — **背景.** 肺大細胞神経内分泌癌は通常末梢肺に発生する。肺門部原発の大細胞神経内分泌癌に化学療法のみで対処した報告は非常にまれである。 **症例.** 73歳, 男性。2003年7月, 発熱, 咳嗽が出現し当院を受診した。胸部X線写真で両側肺門部に異常影を認め, 気管支鏡下擦過細胞診でclass V, 低分化型扁平上皮癌が疑われた。cT4N3M0, stage IIIBであった。cisplatin + paclitaxelによる化学療法を3クール施行し, 部分奏効(PR)と判

定した。2003年11月下旬に肺・肝転移により再発し, 化学療法 cisplatin + vinorelbine 2クール, irinotecan 1クール, amrubicin 1クールを施行したが, 2004年5月上旬に死亡した。病理解剖で右肺門部原発の大細胞神経内分泌癌であった。 **結論.** 化学療法でPRとなった右肺門部原発大細胞神経内分泌癌の症例を経験したので報告した。 **索引用語** — 大細胞神経内分泌癌, 小細胞癌, 類基底細胞癌, 非定型カルチノイド

はじめに

1991年 Travis ら¹によって提唱された大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC)

は, 1999年のWHO肺癌組織分類²において, 大細胞癌の一亜型として分類された。LCNECは術前診断が困難とされ, 病理組織学的に小細胞癌, 低分化扁平上皮癌, 類基底細胞癌との鑑別が必要である。³ 非定型カルチノイ

¹留萌市立病院内科; ²札幌医科大学第三内科。別刷請求先: 澁佐 隆, 留萌市立病院内科, 〒077-8511 北海道

留萌市東雲町2丁目16番地1(e-mail: shibusata@yahoo.co.jp)。受付日: 2012年3月13日, 採択日: 2012年6月11日。

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Na	140 mEq/l
WBC	4400/ μ l	K	4.5 mEq/l
RBC	318×10^4 / μ l	Cl	100 mEq/l
Hb	10.6 g/dl	Ca	9.4 mg/dl
Ht	31.9%	Glu	96 mg/dl
Plt	29.7×10^4 / μ l	CRP	4.5 mg/dl
Biochemistry		ESR	110 mm/1 hr
T.P	7.1 g/dl	Tumor markers	
Alb	3.3 g/dl	CEA	5.0 ng/ml
T.Bil	0.6 mg/dl	SCC	0.5 ng/ml
AST	32 IU/l	CYFRA21-1	1.3 ng/ml
ALT	23 IU/l	ProGRP	11.9 pg/ml
LDH	1030 IU/l	Arterial blood gas (room air)	
γ -GTP	24 IU/l	pH	7.462
CK	106 IU/l	PaCO ₂	41.7 torr
BUN	16.1 mg/dl	PaO ₂	67.0 torr
Cre	0.5 mg/dl	HCO ₃ ⁻	29.1 mmol/l

**Figure 1.** A chest X-ray film on admission shows abnormalities in the bilateral hila.

ドと小細胞癌の中間の悪性度を有しているが、手術以外の治療方針は確立されていない。われわれは剖検で病理組織学的に右肺門部原発のLCNECと診断された症例を経験したので、化学療法の効果を中心に報告する。

症 例

症例：73歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：71歳；大腸ポリープ。

喫煙歴：40本/日×50年。

現病歴：症例は、73歳男性。2003年6月頃から発熱，咳嗽が出現し、7月中旬当院内科を受診した。胸部X線写真で右側優位の両側肺門陰影の腫大を認め、精査目的で当科入院となった。

入院時現症：身長：163 cm，体重：54 kg，血圧102/60 mmHg，脈拍88/分整，体温37.4℃，眼瞼結膜に貧血，黄疸なし。左鎖骨上に3×3 cm大の腫瘤を触知した。心肺・腹部に異常なく，神経学的異常所見なく，下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1) では血液検査で軽度の貧血，赤沈値とCRPの亢進を認めた。生化学所見ではLDHの上昇を認めた。腫瘍マーカー (CEA, SCC, シフラ, ProGRP) は正常値範囲内であった。動脈血酸素分圧 (PaO₂) は室内気で67.0 torrとやや低下していた。

画像所見：胸部X線写真 (Figure 1) で右上縦隔外側部・両側肺門部・中間気管支幹にかけて腫大した陰影を認め、気管分岐部から左右主気管支透亮像の不明瞭化を認めた。

胸部CT像 (Figure 2) では、気管分岐部から、右主気管支～右中間気管支幹にかけて腫瘤による気管支圧排像を認めた。また、両側肺野に気腫性変化を認めた。

経過：気管支鏡検査で右中間幹内側壁より隆起した病変がみられ、表面の凹凸不整と易出血性を認め、内視鏡所見上結節型の腫瘤と診断した。同部の擦過細胞診上class V、大型の裸核状細胞で核は類円形から長円形、大小不同が著明で、核縁も目立ち低分化型扁平上皮癌が疑われた。遠隔転移を認めず、臨床病期はstage IIIB (cT4N3M0)であった。cisplatin + paclitaxelによる化学療法を3クール施行した。腫瘍はCTで縮小率35.5%、PRと判定した。化学療法前の診断を再確認目的で、化学療法後に気管支鏡を施行した。再度擦過細胞診検査を施行したところ大細胞癌と診断された。11月下旬肺と肝臓に転移が出現した。初回cisplatin + paclitaxelは3クール目では陰影の縮小が認められなかったため、化学療法を変更しcisplatin + vinorelbine 2クール、irinotecan 1クール、amrubicin 1クールを施行したが、効果は認められず、2004年5月上旬死亡した (Figure 3)。

ご家族の同意のもと肺・心臓・肝臓の病理解剖を施行した。

病理組織学的所見：肉眼所見右上肺門部の腫瘤が原発巣と思われ、肺門、縦隔リンパ節に広く転移を認め、胸膜に播種性転移腫瘤を多数認めた。病理組織学的に腫瘍は形態的に類器官構造、ロゼット構造、索状配列および柵状配列を呈し (Figure 4A, 4B)、個々の腫瘍細胞は大型多角形で、N/C比が高くなく、核小体が目立っていた (Figure 4C)。肝転移巣の腫瘍細胞も同様の形態像を認めた (Figure 4D)。免疫組織化学染色でsynaptophysin、

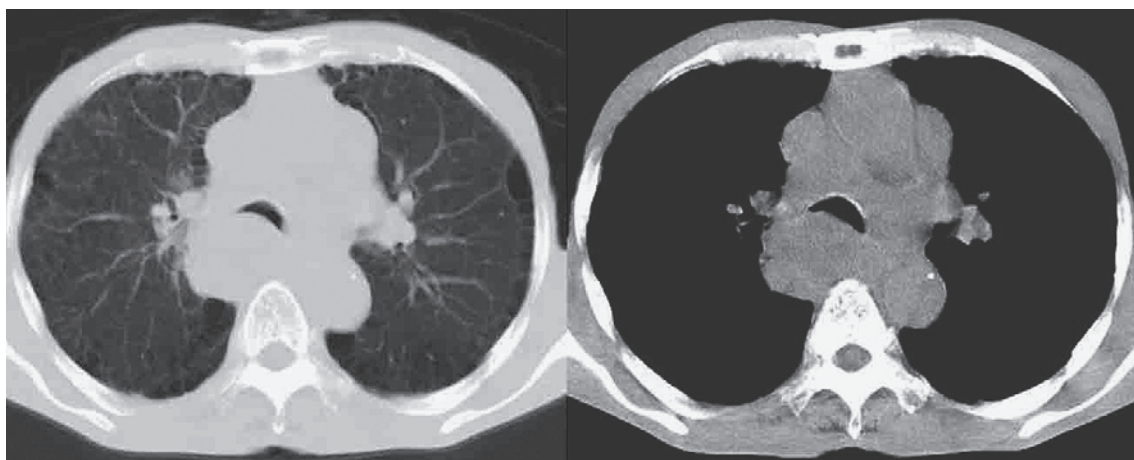


Figure 2. Chest CT scan on admission shows a mass shadow in the mediastinum between the carina and the truncus intermedius.

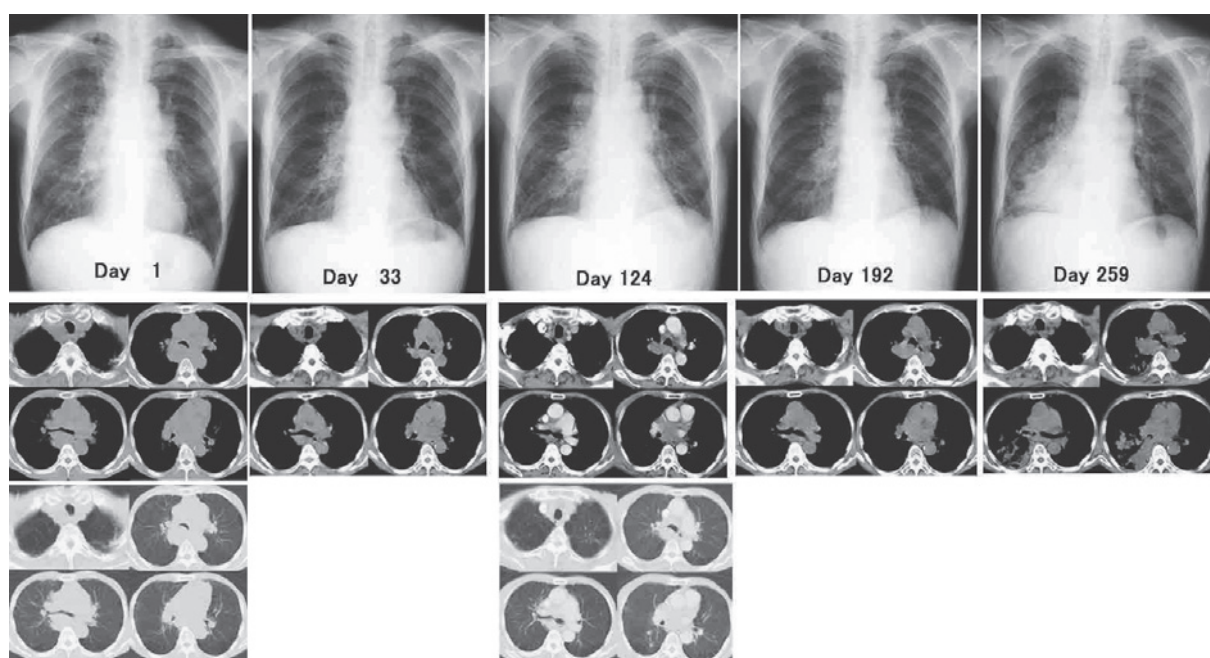


Figure 3. Clinical course.

NSE が陽性であった (Figure 5A, 5B)。病理組織学的に右肺門部原発の LCNEC と診断された。剖検所見より直接死因は喀痰による左主気管支閉塞による呼吸不全が示唆された。

本症例は剖検により LCNEC と診断され、化学療法を施行し初回治療で PR を得た。生存期間は 9.7 カ月であった。経過中放射線治療も考慮したが患者・家族の同意が得られず、施行できなかった。

考 察

LCNEC は 1999 年 WHO の肺癌組織分類²で、大細胞癌の一亜型として分類された肺の神経内分泌腫瘍である。分類上は大細胞癌の亜型であるが、生物学的特徴は小細胞癌と類似した特徴を有している。

LCNEC の頻度は、肺癌切除例のなかで約 2~3%、男性が優位、カルチノイドに比べて高齢者、重喫煙者が多く、喫煙者の頻度は 90% 台との報告がある。⁴

LCNEC は、術前診断が困難なため手術標本において

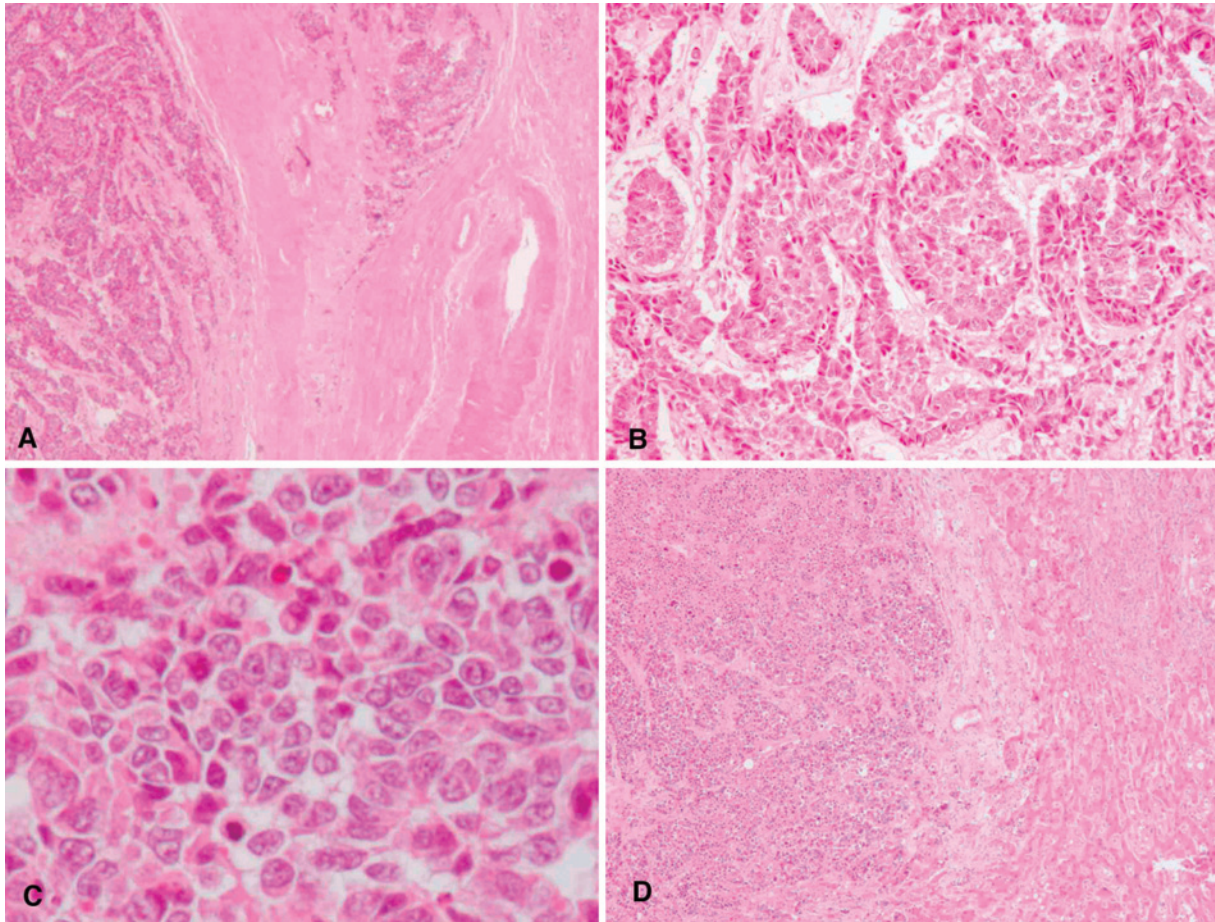


Figure 4. Autopsy findings of the lung. (A) The primary site of the tumor was the right hilum and the right main bronchus was invaded by tumor (Hematoxylin-eosin [H.E.] stain $\times 20$). (B) Organoid nests of tumor cells with rosette-like, trabecular structures and palisading patterns were observed (H.E. stain $\times 100$). (C) Individual tumor cells were large and polygonal with clear nucleoli (H.E. stain $\times 400$). (D) Autopsy findings of the liver. Tumor cells like the lung tumor cells were observed (H.E. stain $\times 40$).

確定される場合がほとんどである。そのため LCNEC に関する報告は肺癌切除症例での検討が中心となっており、肺末梢に発生する頻度が高いという報告が多い。García-Yuste ら⁵は 2/3 が末梢発生で、Paci ら⁶は 48 例中 1 例のみが中枢発生であったと報告している。気管支壁の発生例は極めてまれで、Megyesi ら⁷と伊部ら⁸による報告例があるのみであるが、Megyesi ら⁷の症例は非定型カルチノイドとの鑑別が困難な症例である。伊部ら⁸の症例は、右気管支腔内 (B^{8b}) に突出するポリープ様病変を認め、生検で未分化癌と診断され、術後の病理組織所見で LCNEC と診断されている。われわれの症例も、化学療法前は低分化型扁平上皮癌、化学療法中の 9 月初めの気管支擦過細胞診では大細胞癌と診断されていた。化学療法が癌細胞や組織学的形態に影響を及ぼしたことが示唆されたが、剖検時の組織所見では化学療法の効果は不明であった。

LCNEC 症例の予後は、外科切除症例に関する報告が中心であるが不良である。Iyoda ら⁹の報告では 5 年生存率が 35.3%、5 年無再発生存率が 27.4% であった。

化学療法剤に関しては、生物学的特徴から小細胞癌に準じた化学療法が有効な可能性がある。2005 年には Rossi ら¹⁰が、cisplatin + etoposide による術後補助化学療法の有効性を示す retrospective study を報告している。LCNEC に対する術後補助療法の必要性はほぼコンセンサスが得られてきているが、LCNEC に対する手術以外の標準的な治療法は決まっていない。LCNEC は小細胞癌ではないのだから、非小細胞癌として扱うべきだとする意見から、神経内分泌癌なので、小細胞癌に準じて治療すべきだとする意見まで、様々である。

本症例は、臨床的に低分化型扁平上皮癌、stage IIIB と診断し、化学療法 cisplatin + paclitaxel を施行した。化学療法開始当初は PR の効果を認めたが、その後転移を

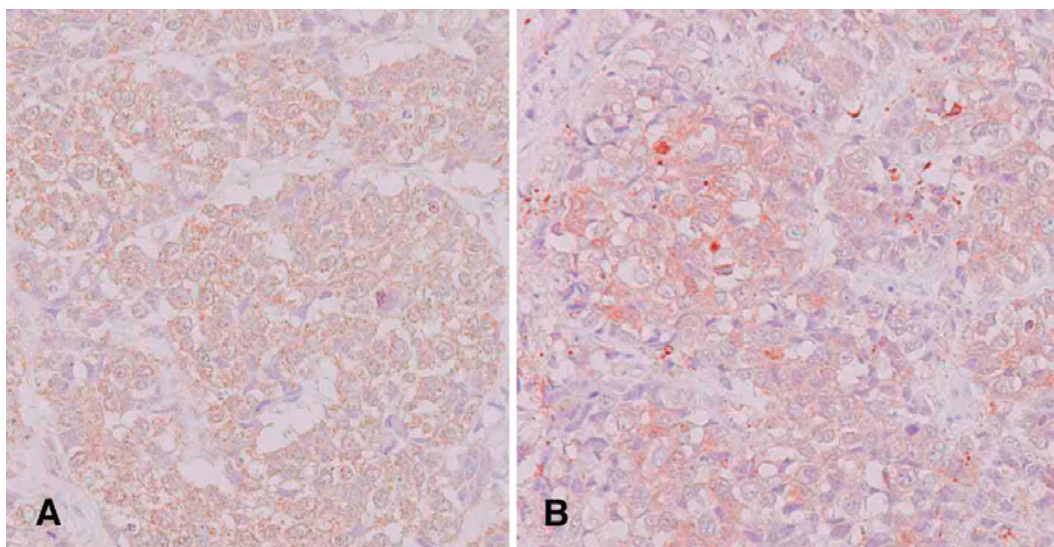


Figure 5. Immunohistochemically, the tumor cells were immunopositive for synaptophysin ($\times 100$) (A) and NSE ($\times 100$) (B).

認め、他の抗癌剤に変更したが、効果はみられなかった。剖検で病理組織学的に右肺門部原発の LCNEC と診断された。化学療法のみで治療し、生存期間は 9.7 カ月であった。

Asamura ら¹¹の報告によると、肺神経内分泌腫瘍術後 366 例の解析から LCNEC の予後が小細胞癌と同じ程度に不良であることを明らかにした。LCNEC と小細胞癌の 5 年生存率は報告者らによって異なっており、LCNEC と小細胞癌の悪性度に有意な予後の差があるのかは今後の課題と思われる。

化学療法のみで対処した、中枢発生が示唆された LCNEC 症例はわれわれが検索した範囲内ではなく、まれな症例と思われた。今回の経験から cisplatin をベースとした化学療法の有効性が示唆されたが、セカンドライン以降に有効な抗癌剤の検討が必要であると考えられた。また、今後手術材料ではなく生検や細胞診で LCNEC の診断が確立されれば、中枢発生例が増加すると思われた。

結 語

右肺門部原発の LCNEC に化学療法を施行した症例を経験した。LCNEC としての確定診断には剖検が必要であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理所見についてご指導いただきました札幌医科大学第一病理鳥越俊彦先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:529-553.
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumours, in World Health Organization International Histological Classification of Tumours.* Berlin: Springer; 1999.
3. 中村 裕, 石川雄一. 肺の神経内分泌腫瘍の病理学, 特に大細胞神経内分泌癌について. *呼吸.* 2009;28:33-36.
4. 伊豫田明, 廣島健三, 中谷行雄, 藤澤武彦. 肺大細胞神経内分泌癌. *肺癌.* 2006;46:315-320.
5. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg.* 2000;70:258-263.
6. Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1163-1167.
7. Megyesi M, Berta M, Khor A. Endobronchial large cell neuroendocrine carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2003;9:198-200.
8. 伊部崇史, 上吉原光宏, 滝瀬 淳, 岩崎靖樹, 川田忠嘉, 伊藤秀明, 他. 亜区域気管支壁に発生した大細胞神経内分泌癌の 1 例. *肺癌.* 2007;47:287-288.
9. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, et al. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer.* 2001;92:

- 1108-1112.
10. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2005;23:8774-8785.
 11. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24:70-76.