

CASE REPORT

## 中枢気道狭窄を来し Y ステント留置後, 化学放射線療法を施行した 神経内分泌分化を示す大細胞肺癌の 1 例

塩田広宣<sup>1</sup>・安川朋久<sup>1</sup>・千代雅子<sup>1</sup>・  
由佐俊和<sup>1</sup>・尾崎大介<sup>2</sup>・廣島健三<sup>3</sup>

### Large Cell Carcinoma of the Lung with Neuroendocrine Differentiation Treated with Chemoradiotherapy Following Y-stent Placement for Central Airway Stenosis

Hironobu Shiota<sup>1</sup>; Tomohisa Yasukawa<sup>1</sup>; Masako Chiyo<sup>1</sup>;  
Toshikazu Yusa<sup>1</sup>; Daisuke Ozaki<sup>2</sup>; Kenzo Hiroshima<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Chiba Rosai Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Large cell carcinoma of the lung typically occurs in the peripheral lungs and rarely causes airway stenosis. **Case.** A 65-year-old male presented to a nearby hospital with chief complaints of a progressively worsening cough and dyspnea. Chest CT showed a 6.5 × 5.8-cm mass at the location of the #4R lymph nodes that had directly invaded the trachea, causing marked stenosis immediately above the tracheal bifurcation. The patient suffered asphyxiation on the day of transfer to our hospital. He received endotracheal intubation and mechanical ventilator support. The next day, he was placed under general anesthesia, and the tumor was partially resected using a rigid endoscope with placement of a Y-stent. Subsequently, his respiratory distress markedly improved. The pathological diagnosis was large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation. A whole-body examination revealed no metastasis to distant organ sites, and a diagnosis of stage IIIB (cT4N2M0) was made. The patient received radiation therapy with a total dose of 60 Gy and chemotherapy consisting of four courses of cisplatin and etoposide. Subsequently, the tumor size decreased. The Y-stent was removed a year and a half after the completion of treatment. **Conclusion.** We herein reported a case of large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation in a patient who exhibited a clinical response to chemoradiation therapy after Y-stent placement for central airway stenosis.

(JLCC. 2014;54:12-16)

**KEY WORDS** — Large cell carcinoma, Neuroendocrine differentiation, Chemoradiotherapy, Central airway stenosis, Y-stent

Reprints: Tomohisa Yasukawa, Department of General Thoracic Surgery, Chiba Rosai Hospital, 2-16 Tatsumidai Higashi, Ichihara-shi, Chiba 290-0003, Japan (e-mail: tomohisa\_yasukawa@chibah.rofuku.go.jp).

Received April 8, 2013; accepted December 19, 2013.

**要旨** — **背景.** 大細胞肺癌は通常末梢肺に発生し, 気道狭窄を来すことは稀である. **症例.** 65歳男性. 増悪する咳嗽, 呼吸困難を主訴に近医を受診した. 胸部CTにてリンパ節#4Rの位置に6.3 × 5.8 cm大の腫瘍を認め, 気管への直接浸潤により気管分岐部直上は著明に狭窄していた. 転院当日, 窒息状態となり気管内挿管を行い人工呼

吸器管理とした. 翌日, 全身麻酔下に硬性鏡にて腫瘍を部分切除後, Yステントを留置し, 呼吸困難感は著明に改善した. 病理診断は神経内分泌分化を示す大細胞癌で, 遠隔臓器転移を認めず, cT4N2M0, stage IIIBと診断した. 計60 Gyの放射線治療とシスプラチンとエトポシドによる化学療法を4コース施行して腫瘍は縮小を認め,

千葉労災病院<sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>病理診断科; <sup>3</sup>東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科.

別刷請求先: 安川朋久, 千葉労災病院呼吸器外科, 〒290-0003

千葉県市原市辰巳台東2-16 (e-mail: tomohisa\_yasukawa@chibah.rofuku.go.jp).

受付日: 2013年4月8日, 採択日: 2013年12月19日.

治療終了1年半後にYステントは抜去した。結語。中枢気道狭窄を来し、Yステント留置後に化学放射線療法が奏功した神経内分泌分化を示す大細胞肺癌の1例を経験

したので、報告した。

索引用語——大細胞癌，神経内分泌分化，化学放射線療法，中枢気道狭窄，Yステント

## はじめに

肺癌において初診時より中枢気道狭窄を来している、その診断や治療には大きな困難が生じる。今回、致命的な気道狭窄に対し、気管ステント治療による気道確保により quality of life (QOL) を改善し、腫瘍生検にて組織学的に神経内分泌分化を示す大細胞癌の診断を得た上で、化学放射線療法を施行した1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：65歳，男性。

主訴：咳嗽，呼吸困難。

現病歴：2011年9月初旬より、労作時の息切れを自覚していた。中旬より咳嗽および呼吸困難が出現し、前医に入院した。胸部CTにて縦隔の腫瘤と気道狭窄を認め、救急車にて転院となった。

喫煙歴：20～64歳，1日20本。

飲酒歴：20～64歳，焼酎1日2合。

既往歴：胃癌で45歳時に胃全摘術を受けた。

家族歴：特記事項なし。

初診時現症：Performance status (PS) は3であった。坐位で搬送され、短時間のみ臥位になれる状態であった。意識は清明で、血圧は119/82 mmHg，脈拍は67/分，整。体温は36.2℃，SpO<sub>2</sub>は酸素5 l/分マスク投与下で100%であった。頸部で喘鳴を聴取し、外頸静脈の怒張を認めた。リンパ節は触知しなかった。顔面および上肢の浮腫や胸壁静脈の怒張は認めなかった。上腹部に手術痕を認めた。下肢に浮腫は認めなかった。

初診時検査所見 (Table 1)：生化学所見では、LDHの上昇を認めた。腫瘍マーカーは、CEA, SCC, Pro-GRPは基準値内であったが、NSEが13.0 ng/ml (基準値10.0 ng/ml未満)，CYFRA21-1が3.9 ng/ml (基準値3.5 ng/ml未満)と上昇していた。

胸部X線写真 (Figure 1)：右上縦隔に5.0×4.0 cm大の腫瘤陰影を認めた。

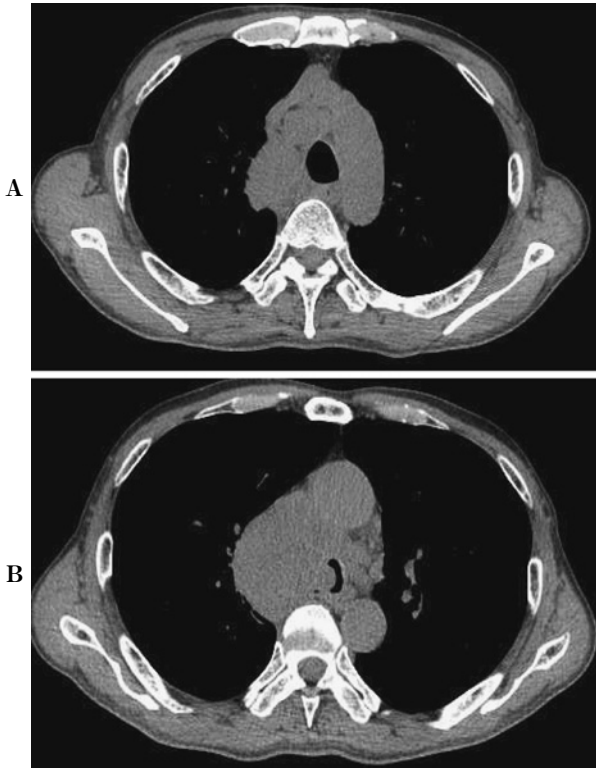
胸部単純CT (Figure 2)：#3aのリンパ節は腫大を認めた (Figure 2A)。右上縦隔#4Rの位置に6.3×5.8 cmの腫瘤を認め、気管の内腔の狭小化を認めた (Figure

**Table 1.** Clinical Laboratory Test Results for the Initial Examination

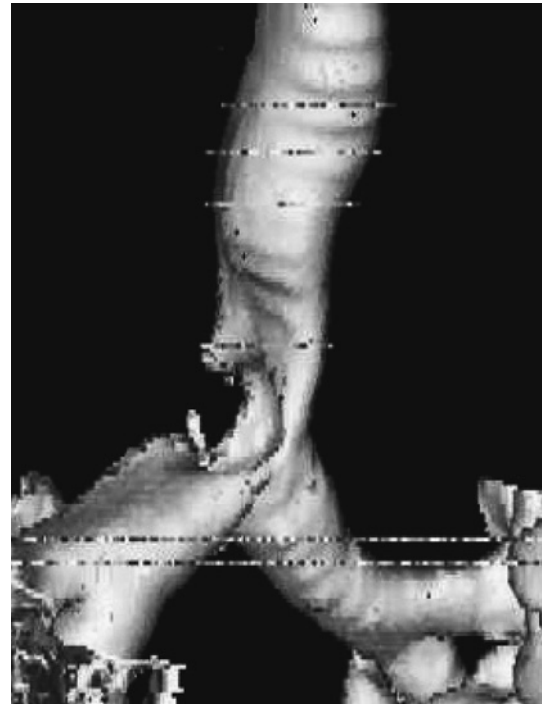
Hematology		Tumor markers	
WBC	5500/ $\mu$ l	CEA	3.4 ng/ml
RBC	407×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	SCC	<0.5 ng/ml
Hb	13.5 g/dl	CYFRA21-1	3.9 ng/ml
Ht	41.3%	NSE	13.0 ng/ml
Plt	318×10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	Pro-GRP	15.3 pg/ml
Biochemistry		Arterial blood gas (O <sub>2</sub> 5 l)	
AST	36 IU/l	pH	7.336
ALT	24 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	50.7 mmHg
ALP	295 IU/l	PaO <sub>2</sub>	151.1 mmHg
$\gamma$ -GTP	71 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.5 mol/l
LDH	297 IU/l	BE	0.0 mol/l
T-bil	0.2 mg/dl		
BUN	11 mg/dl		
Cre	0.5 mg/dl		
TP	7.1 g/dl		
Alb	3.9 g/dl		
Na	140 mEq/l		
K	5.0 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		
Ca	4.5 mEq/l		
CRP	0.2 mg/dl		



**Figure 1.** A chest X-ray showed that 5.0×4.0-cm opaque mass in the right superior mediastinum.



**Figure 2.** Chest CT showed (A) lymph node #3a to be enlarged. (B) A 6.3×5.8-cm mass was observed at the location of the right superior mediastinal lymph node #4R, with narrowing of the tracheal lumen.



**Figure 3.** Tracheobronchial 3D-CT imaging findings. The trachea was displaced by the tumor from the right side above the tracheal bifurcation. Marked stenosis was noted, extending approximately 3 cm in the craniocaudal axis.

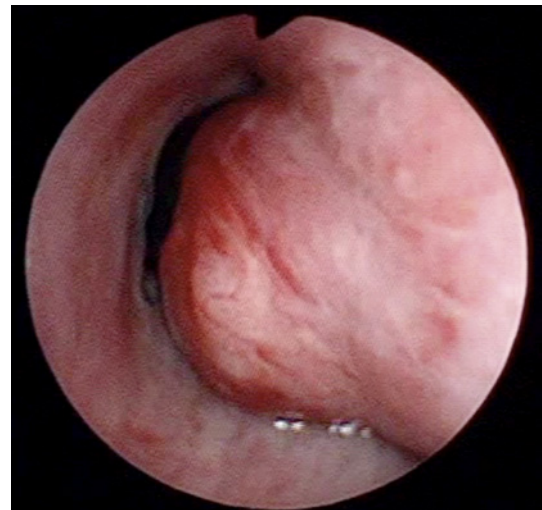
2B).

気管・気管支の3D-CT (Figure 3)：気管分岐部直上で右側より腫瘍が気管を圧排し、頭尾方向に約3 cmにわたり著明な狭窄を来していた。

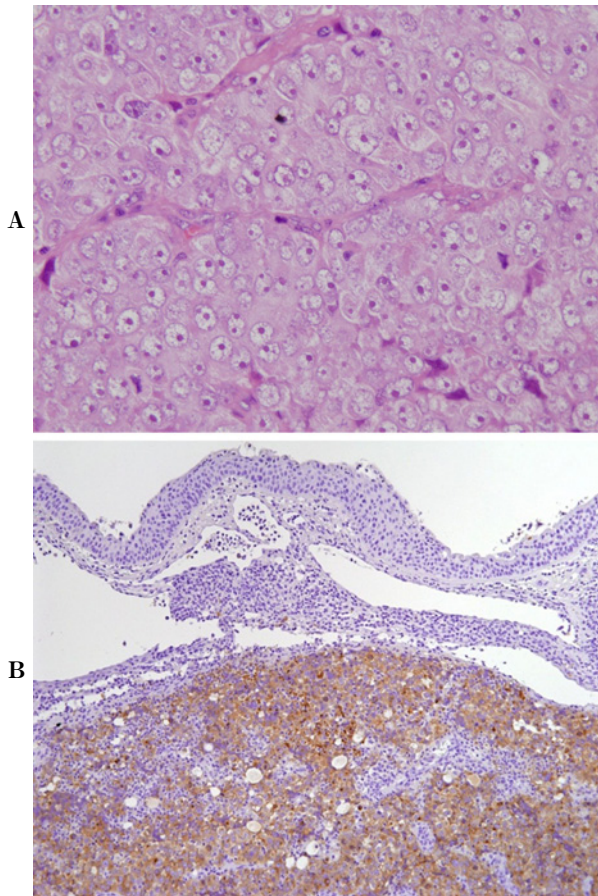
入院後経過：転院当日に窒息状態となり、気管分岐部直上まで気管内挿管を行い、人工呼吸器管理とした。翌日全身麻酔下に、硬性鏡を用いて腫瘍切除ならびにYステント留置術を行った。まず硬性鏡の先端で、気管内に突出した腫瘍 (Figure 4) を数回にわたり直接切除して気管内腔の確保を行い、その後シリコン製のTM-Yステント (気管部外径16 mm、内径14 mm、気管支部外径13 mm、内径11.5 mm) を留置した。術中および術後に合併症を認めず、麻酔覚醒時には呼吸困難は著明に改善した。

ステント留置1週間後に気管支鏡検査を行い、ステントの位置や内腔の開存が良好であることを確認した。

病理診断 (Figure 5A, 5B)：硬性鏡にて切除した腫瘍はH.E.染色では、明確な分化傾向が乏しい低分化な癌細胞が深部側から既存の気道粘膜を押し上げるように増殖していた。癌細胞は大型の水疱状の核と腫大した核小体を有し、10高倍視野あたり30~40個程度の核分裂像が認められた。細胞質は両染色性で顆粒状であった。免疫染



**Figure 4.** Bronchoscopic findings showing the trachea to be displaced from the right side with extramural compression in addition to marked tracheal stenosis. The rate of patency was approximately 5%.



**Figure 5.** Pathological findings of the tumor. **(A):** H.E. stain,  $\times 40$ ) H.E.-stained sections showing poorly differentiated cancer cells without a clear tendency toward differentiation. The cancer cells contained large vesicular nuclei and prominent nucleoli. The cytoplasm was amphophilic and granular. **(B):** Synaptophysin stain,  $\times 20$ ) The cancer cells were positive for synaptophysin.

色の結果はCK5/6, p63, p40, CD5, TTF-1, Napsin A, S-100は陰性で、神経内分泌マーカーはchromogranin AおよびCD56 (NCAM)は陰性であったが、synaptophysinが陽性であることより、神経内分泌分化を示す大細胞癌と診断した。

病期診断：頭部造影MRI、骨シンチ、腹部CTおよび腹部エコーにて遠隔臓器転移は認めず、縦隔浸潤を伴う神経内分泌分化を示す大細胞癌、cT4N2M0、stage IIIBと診断した。

治療経過 (Figure 6)：ステント留置2週間後から計60 Gyの放射線治療 (種類：リニアック、照射期間：6週間、1回線量：2 Gy、照射回数：30回、V20：17%)とシスプラチン (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 4週毎)とエトポシド (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1~3, 4週毎)による計4コースの全身化学療法を並行して行った。腫瘍は縮小を認め、

RECIST法による腫瘍の縮小率は47.6%で、治療効果はPR (partial response)であった。なお、放射線治療の副作用としては、grade 1の放射線食道炎、皮膚炎および肺臓炎を認めた。化学療法の毒性としては、初回の化学療法のみgrade 3の好中球減少症を認めたが、減量の必要はなかった。

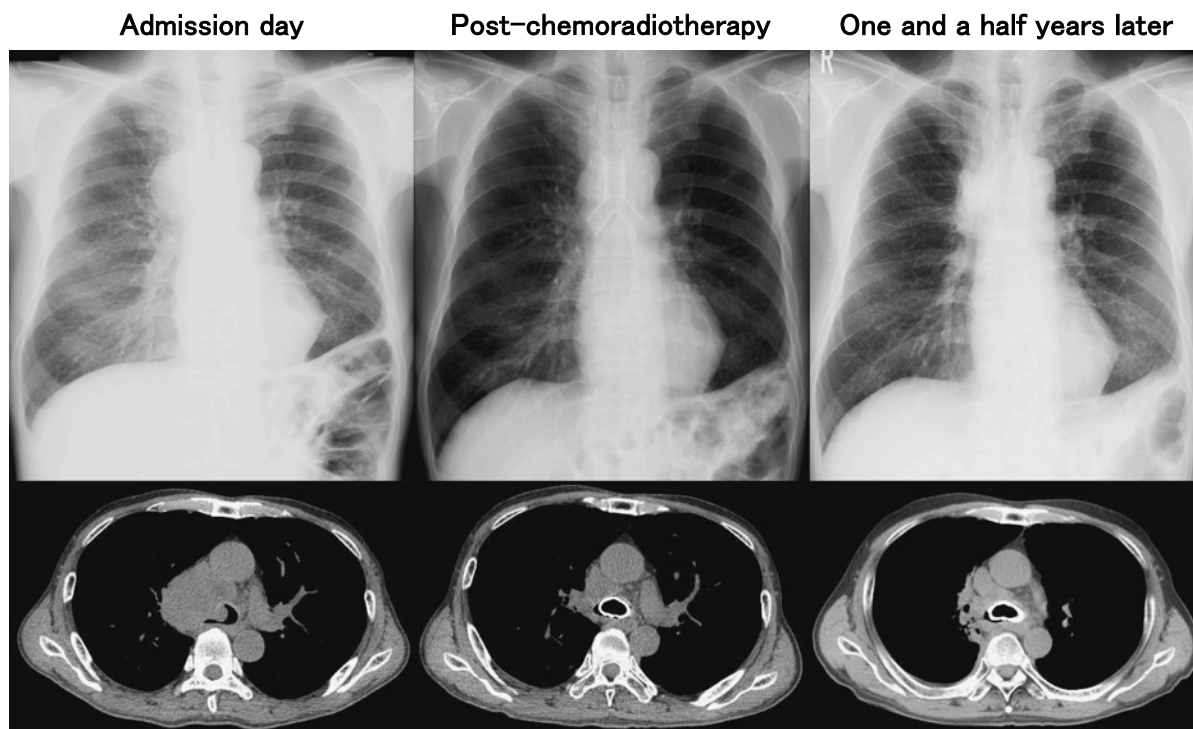
ステント留置後1年半が経過し、腫瘍の再増大を認めなかったため、Yステントは抜去し、外来通院中である。

## 考 察

非小細胞肺癌の10~20%は神経内分泌マーカーが陽性になる。<sup>1,2</sup> WHO第3版および2004年版ではこの腫瘍は、non-small cell carcinoma with neuroendocrine differentiationとされている。<sup>1,3</sup> この腫瘍の予後が通常の小細胞肺癌と異なるかどうかについては、両論が報告されている。<sup>4,7</sup> 通常の大細胞癌が免疫染色で陽性となる場合は、large cell carcinoma with neuroendocrine differentiationと呼び、組織像がlarge cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)に類似するが、神経内分泌マーカーが陰性である場合は、large cell carcinoma with neuroendocrine morphologyと呼ぶ。<sup>2,3</sup> これらの腫瘍について予後を検討した報告は少ないが、LCNECと同様に予後が悪いとされている。<sup>1,2</sup>

神経内分泌分化を伴う非小細胞肺癌に対する標準的な治療法は確立されていないが、化学療法に関しては、小細胞肺癌に準じたプロトコルが有効なことがある。<sup>8</sup> 本症例は、臨床病期IIIB期の局所進行肺癌で、神経内分泌分化を示すことよりシスプラチンとエトポシドによる化学療法を選択し、放射線療法を併用することで腫瘍縮小効果が得られた。今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

近年、気道狭窄解除目的のステント留置は有用な治療法とされているが、中枢気道の高度な狭窄は、生命を脅かす危険性が高い病態であり、救命目的に緊急の処置を必要とすることが多い。<sup>9,10</sup> 本症例では、狭窄部位が気管分岐部直上で、治療が奏功した際に抜去が可能であることまで考慮し、シリコンYステントの良い適応であると考えられた。硬性鏡下の腫瘍切除のみあるいは他の内視鏡的治療 (レーザー、凍結凝固、電気凝固)を行った後に、化学放射線療法を行うという選択肢も考えられたが、本症例では治療を安全に遂行するためにも硬性鏡下に腫瘍を切除した上でのステント留置を選択した。そして、直後より呼吸状態は著明に改善し、良好なactivity of daily living (ADL)を保った状態で十分な化学放射線療法を完遂することが可能であり、結果的に治療が奏功し、1年半後にステントは抜去することができた。なお、神経内分泌分化を示す大細胞肺癌において中枢気道狭窄を来



**Figure 6.** Therapeutic course. Two weeks after stent placement, the patient began treatment with concurrent radiation therapy and systemic chemotherapy. A 47.6% reduction in tumor size was observed, and the patient exhibited a partial response according to the RECIST method. The stent was removed a year and a half after the completion of treatment.

し、ステントを留置した症例は我々が検索した範囲内ではなく、稀であると考えられた。

本症例は、治療後1年半以上が経過し、無再発で外来通院中であるが、今後も厳重に経過観察を行っていく。

## 結語

中枢気道狭窄を来し、硬性鏡下腫瘍切除ならびにYステント留置後、化学放射線療法を施行した神経内分泌分化を示す大細胞肺癌の1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, Saitoh Y, Ohwada H, Fujisawa T. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1049-1054.
- Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer.* 2001;91:1992-2000.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pa-*

*thology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* IARC Press; 2004.

- Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1732-1735.
- Howe MC, Chapman A, Kerr K, Dougal M, Anderson H, Hasleton PS. Neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer and its relation to prognosis and therapy. *Histopathology.* 2005;46:195-201.
- Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, Leung S, Renouf D, Laskin J, et al. Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation--an entity of no clinical or prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:26-32.
- Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, et al. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with Stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2003;97:2487-2497.
- 川瀬晃和, 永井完治. 肺神経内分泌腫瘍に対する治療戦略. 癌と化学療法. 2009;36:1619-1622.
- 棚橋雅幸. 気道ステント, 気管支充填術. 気管支学. 2011;33:348-355.
- 高木啓吾, 秦 美暢, 笹本修一, 佐藤史朋, 大塚 創, 田卷一義, 他. Dumon Y-ステント留置の成績とその問題点. 気管支学. 2007;29:221-226.