

CASE REPORT

多発小腸転移により発見された肺大細胞神経内分泌癌の1例

片山公実子¹・熊本牧子¹・大屋貴広¹・
森田剛平²・大林千穂²・木村 弘¹

A Case of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma with Multiple Small Intestinal Metastases

Kumiko Katayama¹; Makiko Kumamoto¹; Takahiro Ooya¹;
Kouhei Morita²; Chiho Ohbayashi²; Hiroshi Kimura¹

¹Second Department of Internal Medicine, ²Department of Pathology, Nara Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Small intestinal metastasis of lung cancer is a severely debilitating disorder, thereby patients hardly receive chemotherapy due to poor performance states. **Case.** A 66-year-old man with upper abdominal pain, melena and anemia was referred to our hospital for further investigation. CT scanning revealed a mass measuring 6.0 cm in diameter in the lower lobe of the left lung and multiple small intestinal tumors which caused intussusceptions and an ileus. Double-balloon enteroscopy (DBE) was performed and the endoscopic findings showed multiple tumors measuring 5-30 mm in diameter in the small intestine. Histologically, biopsy specimens of the small intestinal tumors and a lung tumor obtained at bronchoscopy showed the same features, thus a diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) with multiple intestinal metastasis was made. After 2 cycles of carboplatin and etoposide combination chemotherapy, the lung tumor and multiple small intestinal metastases both markedly decreased in size. Thereafter, the patient was able to eat and spent several days at home. After the third cycle, left main bronchus and esophagus stenosis occurred via the direct invasion of the lung tumor, while the small intestinal tumors did not progress. Alternative chemotherapy, carboplatin and paclitaxel, was not effective. The patient ultimately died of lung and small intestinal tumor progression on the 178th hospital day. **Conclusion.** In general, cytotoxic chemotherapy is not recommended for a patient with small intestinal metastases and a poor performance status. However in the present case, chemotherapy was able to temporarily improve the patient's quality of life (QOL).

(JLCC. 2015;55:113-118)

KEY WORDS — Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma, Multiple small intestinal metastases, Chemotherapy

Received February 5, 2015; accepted March 20, 2015.

要旨 — **背景.** 肺癌の小腸転移例は、発見されにくく、発見時に全身状態が不良のため化学療法が施行可能な症例は多くない。 **症例.** 66歳男性。上腹部痛、黒色便、貧血で近医を受診しCTにて左下葉に径6 cm大の腫瘍、小腸に多発ポリープと腸重積、腸閉塞を認めた。ダブルバルーン小腸内視鏡検査を施行したところ、径5 mm～3 cmの亜有茎性隆起が多発していた。内視鏡下の生検組織とその後施行された小腸部分切除組織の病理所見は、肺腫瘍に対する経気管支肺生検と同様の組織像・免疫表現型を呈しており、肺大細胞神経内分泌癌、多発小腸転移と診断した。Carboplatin + etoposide 併用療法を2

コース施行後、原発巣と残存する多発小腸転移は著明に縮小し、一時帰宅可能な状態まで改善した。しかし3コース目終了後に、肺腫瘍の直接浸潤による左主気管支と食道狭窄の増悪を認めたため carboplatin + paclitaxel 併用療法へ変更したが肺病変の改善は認めず、入院第178病日に死亡された。 **結語.** 多発小腸転移を伴う症例に対して化学療法が一時的ではあるものの、QOLの改善に寄与した症例を経験した。

索引用語 — 肺大細胞神経内分泌癌、多発小腸転移、化学療法

緒言

肺癌の消化管転移は出血、腸閉塞、穿孔などをきたした場合は予後不良と考えられている。^{1,2} 2001年にダブルバルーン小腸内視鏡 (double-balloon enteroscopy : DBE) が考案されて以降,³ 小腸病変の精査が可能になり転移性小腸腫瘍の報告が増えつつある。⁴ 今回我々は、DBEで診断し得た多発小腸転移を伴う肺大細胞神経内分泌癌に積極的に化学療法を行うことでQOLを一時的に改善できた症例を経験したので報告する。

症例

症例：66歳。男性。

主訴：上腹部痛、下血。

既往歴：63歳 高脂血症、65歳 発作性心房細動。

家族歴：父 食道癌、母 高血圧、祖母 咽頭癌。

生活歴：喫煙 30本/日×35年間。飲酒日本酒1合、缶ビール700ml/日。

職業歴：元公務員、粉塵曝露歴-

現病歴：2012年5月初旬から腹痛、下血が出現し、前医でHb 9.0 g/dlと貧血を認めたため同日入院となった。上部消化管内視鏡検査と全大腸内視鏡検査では出血部位は特定できず、胸腹部CTを施行したところ多発小腸ポリープを認め、下血の責任病変と考えられた。またそのポリープを先進部とした腸重積と腸閉塞を認めたことから、イレウス管が挿入されてDBEが施行された。回腸に大小不同の垂有茎性隆起が多発し腸重積を呈していた。胸部CTにて左下葉に腫瘤影を認めていたことより肺腫瘍による多発小腸転移が疑われ、6月上旬に精査目的で当科に紹介となった。

当科初診時現症(イレウス管を挿入した状態で来院)：身長165cm、体重40kg、体温36.2℃、血圧80/50mmHg、脈拍105/分、呼吸数25回/分、SpO₂(room air)100%。眼瞼結膜貧血あり。呼吸音ラ音聴取せず。腹部は平坦、軟、圧痛なくグル音は正常。

前医入院時検査所見 (Table 1)：Hb 9.0 g/dlと貧血があり、血液生化学検査では軽度の肝機能異常とAlb 2.0 g/dlと低Alb血症を認めた。またCRP 6.3 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA 36.1 ng/ml、シフラ 3.9 ng/ml、Pro-GRP 209 pg/ml、NSE 19.0 ng/mlと上昇していた。

画像所見：胸部単純X線写真 (Figure 1) では左肺門部に腫瘤を認めた。

前医での胸部CTでは左下葉縦隔側に径約6cm程度の縦隔肺門リンパ節と一塊になった腫瘤を認め、左房への浸潤も疑われた (Figure 2A)。また両側下葉背側に網状影を認めた (Figure 2B)。

前医での腹部CT (Figure 3) では小腸は著明に拡張し、内部に多発するポリープを認めた。また、ポリープを先進部として腸重積および腸閉塞をきたしていた。

DBE (Figure 4) では回腸のBauhin弁の約20cm口側より径5mm~3cm大の山田II型~III型の隆起性病変が多発していた。

気管支鏡検査では左主気管支~上葉支粘膜の毛細血管の怒張が目立ち、左底幹は腫瘤により閉塞していた。同部位から生検を施行した。

PET検査では、リンパ節と一塊となった左肺下葉の腫瘍および小腸に一致して明瞭な集積を認めた。

経過：DBE下に生検を施行した小腸病変の病理組織像は、両染色性の細胞質を有する中型から大型の細胞がシート状に増生していた。核は辺縁不整で明瞭な核小体を1~数個有しており、50~60 cells/10 HPF相当の核分裂像を認めた (Figure 5A)。免疫染色ではsynaptophysin (+)、CD56 (+)、chromogranin (-)、Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (-)、p63 (-)であり (Figure

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology	
WBC	8000/ μ l
neut	73%
lym	21%
mono	4.6%
RBC	337×10^4 / μ l
Hb	9.0 g/dl (normal range 13.6-18.3)
Ht	26.6% (normal range 40.4-51.9)
Plt	39.2×10^4 / μ l (normal range 14-37.9)
Biochemistry	
TP	3.8 g/dl (normal range 6.5-8.2)
Alb	2.0 g/dl (normal range 3.7-5.5)
TB	0.2 mg/dl (normal range 0.3-1.2)
BUN	15 mg/dl
Cre	0.64 mg/dl
UA	4.1 mg/dl
Glu	134 mg/dl (normal range 70-109)
LDH	219 IU/l
AST	48 IU/l (normal range 10-40)
ALT	63 IU/l (normal range 5-45)
ALP	228 IU/l
KL-6	160 U/ml
CRP	6.3 mg/dl (normal range 0-0.3)
Tumor markers	
CEA	36.1 ng/ml (normal range <5)
CYFRA	3.9 ng/ml (normal range <3.5)
NSE	19.0 ng/ml (normal range 0-16.3)
Pro-GRP	209 pg/ml (normal range <81)
sIL-2R	521 U/ml (normal range 220-530)

5B), neuroendocrine carcinoma も含めた低分化な carcinoma が疑われた. 気管支鏡検査施行前に, 腸重積に伴う腸閉塞をきたしており, 下血が持続していたことから前医で小腸部分切除術が施行され, 小腸切除標本でみられた多発病変も同様の組織像を示していた. その後当科で施行した経気管支肺生検でも同様の組織像であった (Figure 6A). 免疫染色では synaptophysin (+), CD56 (+), chromogranin (-), p63 (-) であり TTF-1 は部分的に (+) であった (Figure 6B). TTF-1 陽性から肺原発の病変と考えられた. 当院では TTF-1 の monoclonal 抗体として感度の高い SPT24 を使用しているが,⁵

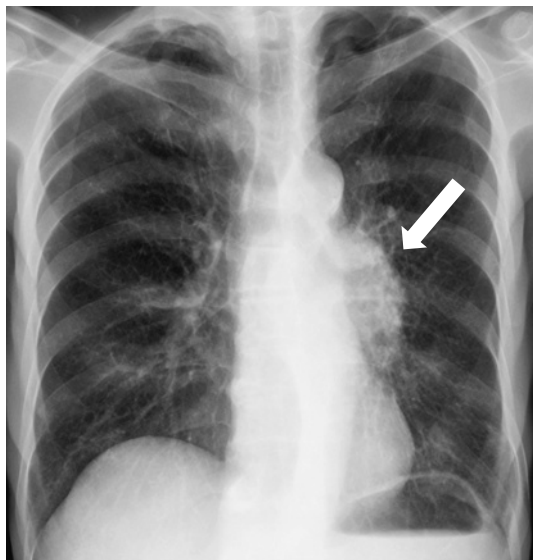


Figure 1. The chest X-ray film showed a left hilar mass (arrow).

小腸病変は TTF-1 陰性であった. そのため小腸病変は重複癌の可能性は否定できないものの, 肺病変の TTF-1 陰性の領域が転移したものと考えられた.

以上より多発小腸転移をきたした pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (cT4N2M1b, Stage IV) と診断し, 当科に転院して化学療法を開始した. 転院時, 肺腫瘍は径 7.5 cm と初診時より増大して左下葉気管支は完全に途絶し, 左下葉は無気肺を呈しており安静時においても呼吸苦が出現していた. また食道は腫瘍浸潤により狭窄し口側食道は拡張しており嚥下困難を認めていた. 入院第 3 病日より carboplatin (area under the curve (AUC) 5, day 1) + etoposide (80 mg/m², day 1~3) 1 コース目を開始した. 2 コース施行後に胸部腹部造影 CT で原発巣の縮小と食道, 縦隔, 左房への浸潤の改善および多発小腸転移巣の縮小を認め, 呼吸苦も改善し経口摂取も可能となり, 一時帰宅もできるようになった. しかし 3 コース目施行後に再度嚥下困難をきたし, 左下葉肺炎を発症した. CT を施行したところ, 腫瘍の再増大による左気管支狭窄と食道狭窄の増悪を認めたため carboplatin (AUC 5, day 1) + weekly paclitaxel (60 mg/m², day 1, 8, 15) へ変更した. 2 コース終了後の効果判定では, 腫瘍の著明な縮小はないものの嚥下困難の改善を認めたことから 3 コース目を施行した. しかし 3 コース目 day 24 頃から嚥下障害の再増悪と癌細胞の骨髄浸潤が原因と思われる貧血の進行と血小板の低下を認め, 黒色便も再度出現したことで全身状態が不良となった. これ以上の化学療法は不能と判断し, 緩和医療のみを施行する方針とした. 徐々に腫瘍の圧排による気道狭窄が増悪し, 入院第 178 病日に永眠された. なお, 家族の強い希望により病理解剖は施行しなかった.

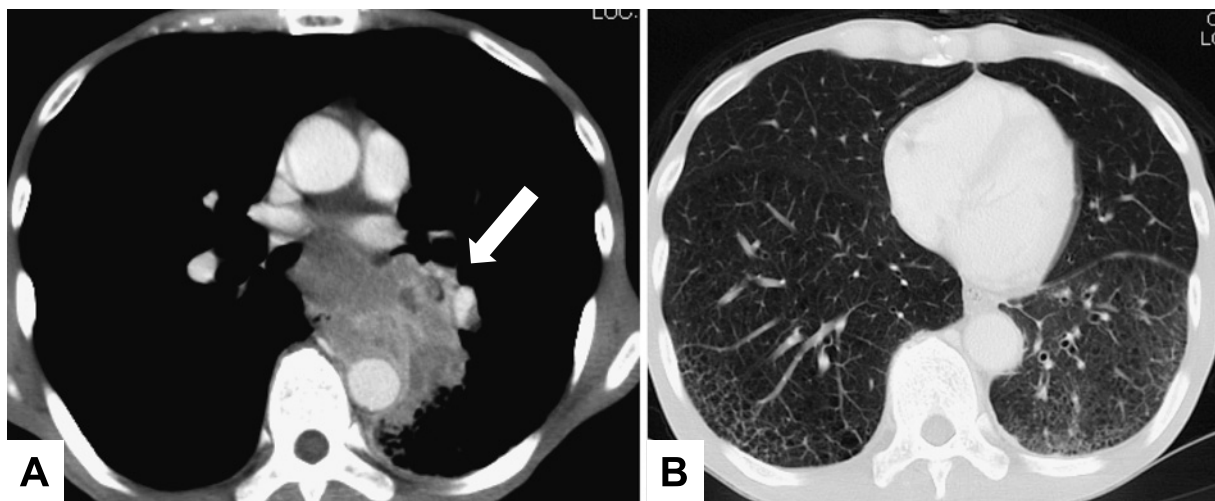


Figure 2. The chest computed tomography (CT) scan showed a mass in the left lower lobe and swollen mediastinal lymph nodes (arrow) (A) and reticular shadows in the bilateral lower lobe (B).



Figure 3. An abdominal CT scan showed intussusceptions which caused the ileus (arrow).

考 察

剖検による報告例では原発性肺癌の小腸転移は4.5～10.7%と比較的少なく,^{1,6} 出血,穿孔,腸閉塞などの自覚症状から臨床経過中に発見されるのは0.5%と報告されている。^{1,7} 小腸転移を起こす肺癌の組織別転移頻度は,大細胞癌の頻度が36%と最も多く,次に腺癌28%,扁平上皮癌23%,未分化癌7%,小細胞癌6%の順に多く,低分化なものほど転移を起こしやすいといわれている。⁸ 転移性小腸腫瘍の臨床像としては穿孔37.1%,機械的閉塞19.5%,腸重積19.5%,下血18.5%との報告がある。^{9,10} DBEが開発され,肺癌小腸転移についても小腸造影では診断し得なかった転移病巣が明らかとなり,多数報告されるようになった。⁶ 本症例ではCTで左肺腫瘍と小腸

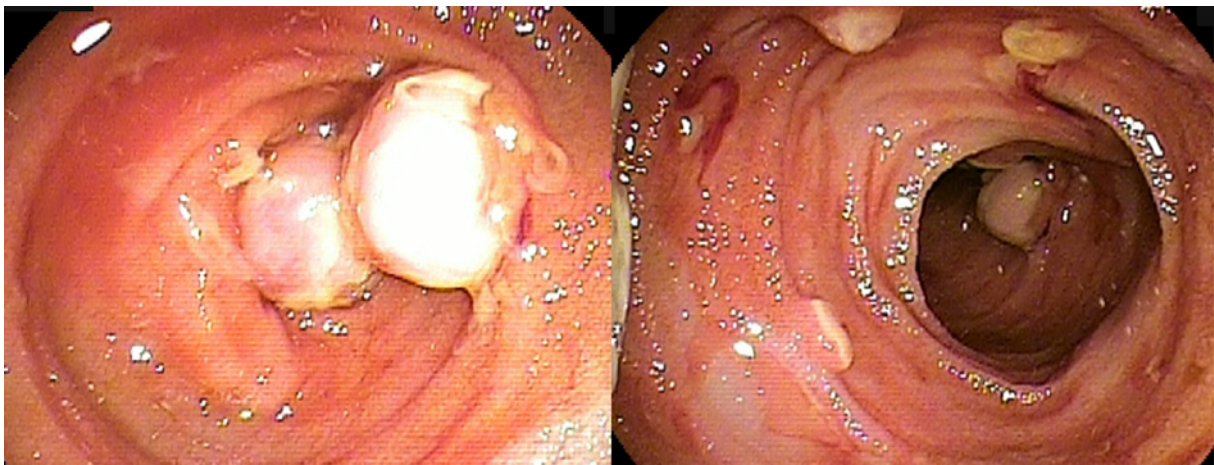


Figure 4. Endoscopic findings by double-balloon enteroscopy showed multiple tumors in the small intestine.

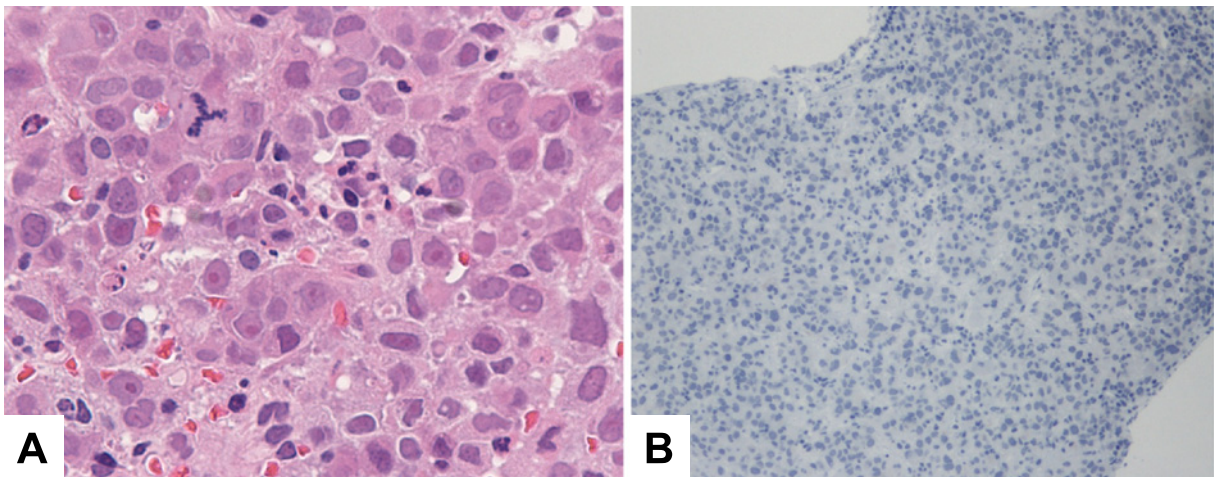


Figure 5. **A:** Histologically, the biopsy specimen of the small intestinal tumors showed solid and nested proliferation of medium to large-sized cells with enlarged and irregular nuclei. Nuclear molding was also present. **B:** Immunohistochemical features of the small intestinal tumor cells showed negative staining for TTF-1.

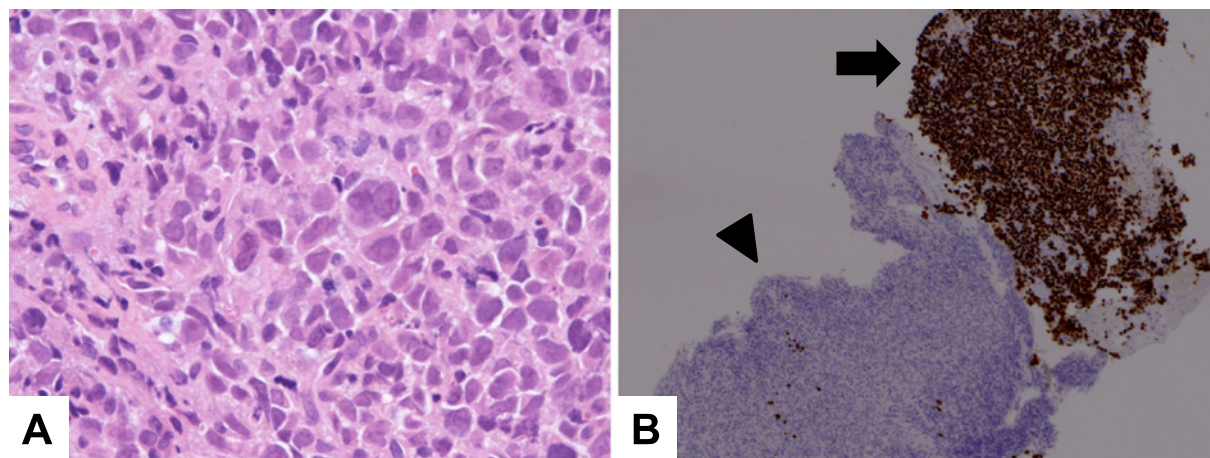


Figure 6. **A:** Histopathological features of the lung tumors were similar to those of the small intestinal tumors. **B:** Lung tumor cells were mainly positive for TTF-1 (arrow), however, some of the tumor cells were negative for TTF-1 (arrowhead).

多発ポリープとそのポリープを先進部とした腸重積と腸閉塞を認めたことから、確定診断目的でDBEを施行した。癌の小腸転移症例におけるDBEの有用性として、生検により確定診断が可能であること、転移巣を直接観察できることにより姑息的な止血も可能であることが挙げられる。^{6,11} 本症例でもDBEで多発する小腸ポリープの生検を行うことで気管支鏡検査と併せて肺大細胞神経内分泌癌と転移性小腸腫瘍と診断した。

肺癌の小腸転移症例は、発見された際に他の臓器に転移していることが多いことや、穿孔、下血や腸閉塞などの症状が出現してから診断される症例が多いことから、診断が確定した時には全身状態が不良であり化学療法が施行できずbest supportive care (BSC) となることが多い。¹² 本症例も診断時の全身状態は不良であったが、本人の強い希望で化学療法を行った。

肺大細胞神経内分泌癌の化学療法は一般的に肺小細胞癌に準じて行われ、プラチナ製剤とetoposide併用療法¹³やcisplatinとirinotecan併用療法¹⁴の有効性が報告されている。本症例では胸部画像で間質性陰影を認めていたことから初期化学療法としてcarboplatinとetoposide併用療法を施行し、増悪時に有効性の報告のあるcarboplatinとpaclitaxelの併用療法を行った。¹⁵ 肺癌小腸転移症例は極めて予後不良であり、消化器症状発現からの50%生存期間は1.6ヶ月と報告されているが、¹ 本症例では化学療法によって原発巣および多発小腸転移巣の縮小を認め、経口摂取や一時帰宅が可能となり約6ヶ月生存した。肺癌小腸転移で全身状態が不良な症例ではBSCが選択されることが多いが、化学療法が有効な場合があり、それぞれの症例について治療方針を慎重に検討することが必要と考えられた。

結語

全身状態不良でも化学療法を行うことで一時的にでもQOLの改善が得られた肺大細胞神経内分泌癌の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

1. 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌における消化管転移の検討. 日胸疾会誌. 1996;34:968-972.
2. Yang CJ, Hwang JJ, Kang WY, Chong IW, Wang TH, Sheu CC, et al. Gastro-intestinal metastasis of primary lung carcinoma: clinical presentations and outcome. *Lung Cancer*. 2006;54:319-323.
3. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:216-220.
4. 中曾根悦子, 坂東政司, 中屋孝清, 山沢英明, 福嶋敬宜, 西村直之, 他. ダブルバルーン小腸内視鏡で診断した肺大細胞癌小腸転移の1例. 日胸臨. 2011;70:520-525.
5. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, Papanikolaou N, Cerati M, Capella C. TTF1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Arch*. 2010;457:497-507.
6. 吉岡弘鎮, 石田 直, 林 秀敏, 山本正樹, 石井知也, 橋本 徹. ダブルバルーン小腸内視鏡にて診断された肺癌小腸転移の2症例. 肺癌. 2008;48:135-140.
7. 草野昌男, 前嶋隆平, 島田憲宏, 山崎哲也, 大楽尚弘, 小島敏明, 他. 小腸内視鏡検査で診断し得た肺扁平上皮癌小腸転移の1例. *Prog Dig Endosc*. 2009;74:78-79.
8. 境 雄大, 小倉雄太, 若山文規, 兒玉博之, 成田淳一. 進

- 行肺癌術後に小腸転移による腸重積をきたした1例. 日臨外会誌. 2009;70:772-777.
9. 土田明彦, 木村幸三郎, 小柳泰久, 青木達哉, 日馬幹弘, 西田二郎, 他. 肺癌の小腸転移の1例. 日臨外医会誌. 1991;52:2663-2667.
 10. 立石一成, 小泉知展, 漆畑一寿, 山本 洋, 花岡正幸, 久保恵嗣. 診断および治療経過を観察できた肺腺癌小腸転移の1例. 肺癌. 2012;52:310-314.
 11. 岩本美智子, 菅野健太郎, 山本博徳. 小腸腫瘍. ダブルバルーン内視鏡:理論と実際. 東京:南江堂:2005:53-59.
 12. 扇野圭子, 寺嶋 毅, 松崎 達, 藤原 宏, 小川里佳, 内藤明日香, 他. 小腸転移による消化管穿孔をきたした肺癌の3症例. 日呼吸誌. 2012;1:157-161.
 13. 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.
 14. Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol.* 2013;8:980-984.
 15. Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, Ohe Y, Kunitoh H, Yamamoto N, et al. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:482-486.