

CASE REPORT

気管原発小細胞癌の1例

高田宗武¹・吉松由貴²・山入和志³・丸山直美⁴・紙森隆雄¹・上田佳世⁵

Primary Small Cell Carcinoma in the Trachea

Munetake Takata¹; Yuki Yoshimatsu²; Kazushi Yamairi³; Naomi Maruyama⁴; Takao Kamimori¹; Kayo Ueda⁵

¹Department of Respiratory Medicine, Yodogawa Christian Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Japan; ³Osaka City University Hospital, Japan; ⁴Department of Respiratory Medicine, Izumiotsu Municipal Hospital, Japan; ⁵Department of Pathology, Osaka Habikino Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** There are few Japanese reports of cases with localized tracheal small cell carcinoma. **Case.** A 73-year-old man, who underwent a left upper lobectomy for squamous cell carcinoma (Stage IA) at 66 years of age, presented with hemoptysis. Bronchoscopy showed multiple nodes in the trachea. The lesions spread 9 cm distally from the subglottis. The histological diagnosis was small cell carcinoma. We suspected the lesion to be metastatic because tumor cells were found submucosally. However, no primary tumor could be found on either whole body CT or whole body FDG-PET. Therefore, treatment was planned based on a diagnosis of limited-stage small cell cancer. Concurrent chemo-radiotherapy was initiated, but only one course of carboplatin and etoposide could be administered due to prolonged platelet depletion. As a result, the treatment was then altered to radical irradiation (30 fractions of 2 Gy). The patient maintained a complete response for 16 months after beginning the treatment. However, a nodule was later found in the left lower lobe of the lung which was diagnosed to be recurrent small cell cancer by bronchoscopy. The patient eventually died 25 months after beginning the treatment. **Conclusion.** We herein described a rare case of localized tracheal small cell carcinoma which recurred after chemo-radiotherapy. It is necessary to collect more data on tracheal small cell cancer in order to elucidate the characteristics of this type of cancer.

(JLCC. 2018;58:281-285)

KEY WORDS — Small cell carcinoma, Tracheal cancer

Corresponding author: Takao Kamimori.
Received October 19, 2017; accepted May 14, 2018.

要旨 — **背景.** 気管に限局して発生した小細胞癌は、本邦では報告例が非常に少ない。**症例.** 73歳、男性。66歳で、IA期扁平上皮癌に対し左上葉切除術を施行。7年後に血痰のため気管支鏡を施行し、声門直下から9 cmにわたり気管に多発結節を認め、組織診にて小細胞癌と診断した。主に粘膜下に腫瘍細胞を認めていたことから、転移性腫瘍の可能性が疑われたが、CTやFDG-PETでは明らかな原発巣は認められなかった。気管の限局型小細胞癌として、化学放射線療法を開始した。化学療法は、Grade 2の血小板減少が遷延したため、カルボプラチン

+エトポシド1コースで終了した。その後は放射線治療(60 Gy/30回)のみを行い、完全奏効を得た。しかし、治療開始後16か月目に左下葉に結節影が出現し、気管支鏡で再発と診断。緩和治療を行ったが、25か月目に死亡した。**結論.** 気管に限局して発生し、化学放射線療法後に完全奏効を得たが、その後再発を認めた小細胞癌を経験した。気管限局性小細胞癌の特徴を知るためには、さらなる症例の集積が必要である。

索引用語 — 小細胞癌、気管癌

¹淀川キリスト教病院呼吸器内科；²飯塚病院呼吸器内科；³大阪市立大学医学部附属病院；⁴泉大津市立病院呼吸器内科；⁵大阪はびきの医療センター病理診断科。

論文責任者：紙森隆雄。

受付日：2017年10月19日、採択日：2018年5月14日。

はじめに

気管原発小細胞癌は稀であり、本邦における報告は10例のみである。小細胞肺癌に準じて治療が行われていることが多いが、完全奏効に至る比率は高い。今回我々は、気管限局性の小細胞癌に対し、化学放射線療法にて完全奏効 complete response (CR) が得られたが、16か月後に再発し、25か月後に死亡した1例を経験した。これまでの我が国の症例と比較しながら、自験例を報告する。

症 例

症例：73歳，男性。

主訴：血痰。

職業歴：60歳まで溶接工。

喫煙歴：60本/日×45年（66歳から禁煙）。

既往歴：末梢型肺扁平上皮癌 pT1aN0M0, Stage IA (66歳，胸腔鏡下左上葉切除術)，肺気腫，左上葉切除後変形による左下葉気管支狭窄，高尿酸血症，アルコール性肝障害。

現病歴：肺扁平上皮癌術後，肺気腫，高尿酸血症のため，外来で経過観察していた。73歳のときに血痰が出現した。胸部CTでは術後変化と肺気腫による広範な低吸収域を認めたが，他に明らかな病変は認められなかった。腫瘍マーカーではSCCが3.8 ng/mlと上昇を認め，CYFRA, CEA, NSE, Pro GRPは正常範囲内であった。気管支鏡検査では，声門直下で表面に光沢のある多発結節を全周性に認め (Figure 1A)，気管右側壁に沿って声門下より9 cm先の気管まで多発結節が連続していた (Figure 1B)。声門直下の病変より生検を行った。

病理：粘膜下結合織内で裸核状，軽度大小不同，小型核小体を持つ腫瘍細胞が，木目込み配列をとって増生していた (Figure 2A)。免疫染色では synaptophysin (Figure 2B) や CD56 (Figure 2C) は陽性，TTF-1 や CK7, p40, CK5/6 (Figure 2D)，chromogranin は陰性であり，扁平上皮系，腺系への分化は確認されず，部分的に神経内分泌への分化を認め，小細胞癌と診断した。一方，表面を覆う扁平上皮内でも腫瘍の進展は見られた。扁平上皮には異形成を認めるものの，浸潤癌の成分は認められなかった (Figure 2E)。66歳時に切除した末梢型扁平上皮癌の標本では synaptophysin, CD56 ともに陰性であり，神経内分泌への分化は認められなかった。

経過：¹⁸F-FDG-PETでは気管の病変部に一致して SUVmax：3.0のFDG集積を認めたが (Figure 3)，気管以外に原発巣や転移を疑う所見はなかった。そのため，気管原発小細胞癌と診断し，限局型小細胞肺癌 limited disease small cell lung cancer (LD-SCLC) に準じた治療を検討した。肺気腫に加え左上葉切除術後変化により100 m歩行でSpO₂ 80%台まで低下しており，修正MRC Grade 3の呼吸困難があり，performance status (PS) 2であった。そのため放射線肺炎による呼吸状態悪化に備え，総線量の少ない段階で中断できるように，加速過分割照射ではなく，通常照射 (1回2 Gyを1日1回で計30回，総量60 Gy) を選択した。化学療法開始後 day 2より声門から大動脈弓上縁レベルの気管へ，照射を開始した。また化学療法は，血小板数が治療開始時より12万/μlと低めであったことから，エトポシドを標準より20%減量し，カルボプラチン (CBDCA) AUC 5 (350 mg) を day 1，エトポシド (VP-16) 80 mg/m² (120 mg) を day

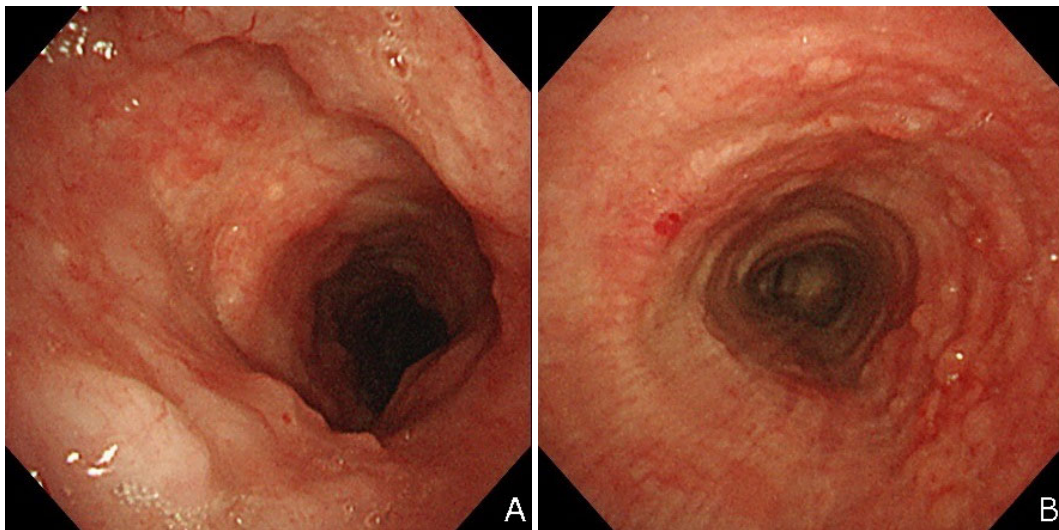


Figure 1. Bronchoscopy shows (A) submucosal multiple nodes to be present circumferentially in the subglottic area and (B) spread 9 cm distally along the right tracheal wall.

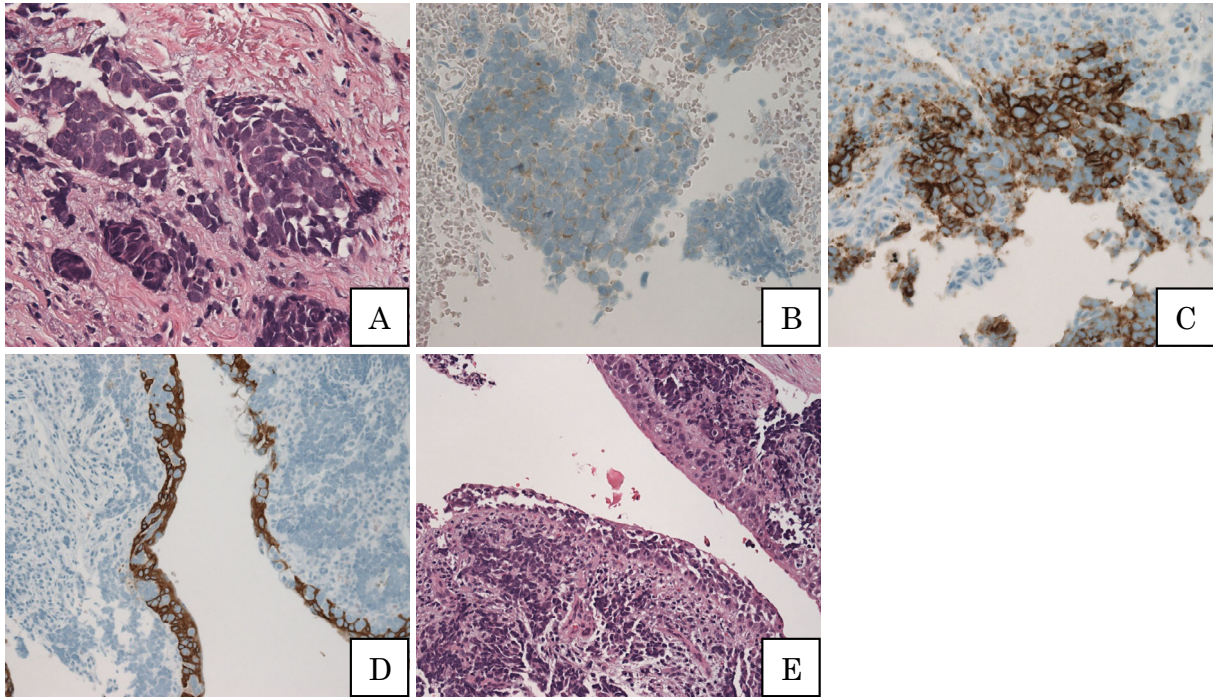


Figure 2. A biopsy specimen shows (A) small cell carcinoma with hyperchromatic pleomorphic nuclei and minimal cytoplasm submucosally, (B) which was partially positive for synaptophysin and (C) mostly positive for CD56, but (D) negative for CK5/6. (E) The cells infiltrated the intraepithelial layer from the submucosal layer. Although some squamous cells had dysplasia, no malignant cells were found.

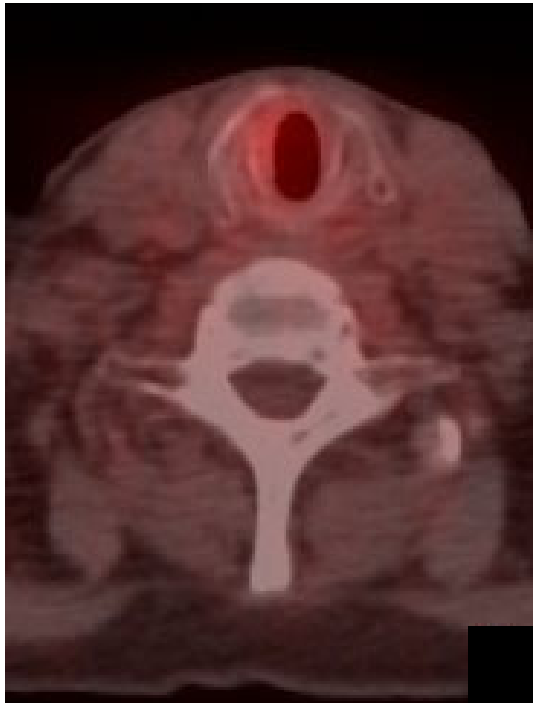


Figure 3. PET shows an increased uptake in the right tracheal wall (SUVmax: 3.0) and no other abnormal uptake.

1～3に施行した。化学療法は1コース終了後、Grade 2の血小板減少が1か月以上遷延した。放射線治療を優先するため、化学療法の2コース目は延期していた。放射線照射は中断することなく終了まで継続したが、血小板7.5万/μl以下の状態が3か月以上遷延したため、化学療法は再開しなかった。

化学療法開始4か月後の気管支鏡では腫瘍は消失しており、洗浄細胞診でも悪性所見は認められず、CRと判定した。治療開始より16か月目に左肺に結節影が出現した。フォローアップのため施行した気管支鏡検査では術後変化のため狭窄した左主気管支粘膜に浮腫を認め、同部の洗浄細胞診から小細胞癌が検出され、再発と診断した。血小板数が低下していることや放射線肺障害によりさらに呼吸機能が悪化していたこと、またPS 3になっていたことなどから、積極的な治療は行わず best supportive care (BSC) を行った。腫瘍による左主気管支狭窄が進行し、治療開始後25か月目に死亡した。

考 察

我々は、気管に局限した小細胞癌を経験した。気管原発の悪性腫瘍は、肺癌と比較すると、0.2%以下との報告が多い。¹² Grilloらの報告によると気管原発悪性腫瘍の大多数が扁平上皮癌(36%)と腺様嚢胞癌(40%)であり、³

Table 1. List of Case Reports of Primary Small Cell Carcinoma in the Trachea

Case	Age	Sex	Chief complaint	Smoking status	Treatment	LD/ED	Observation period	Response alive/dead
1 ⁶	58	M	Cervical lymph node enlargement	ND	DXR + VCR + VP-16 + CPA	LD	4.5 months	NE alive
2 ⁷	77	F	Cough Dyspnea Wheezing	ND	Radiation	LD	12 months	NE alive
3 ¹	59	M	ND	ND	Incomplete resection + Radiation + Chemotherapy	LD	32 months	NE alive
4 ¹	79	M	ND	ND	Radiation + Chemotherapy	LD	22 months	NE alive
5 ⁸	78	F	Cough	ND	Radiation (56 Gy)	LD	ND	CR alive
6 ⁹	61	M	Cough	ND	Resection + Chemotherapy	LD	ND	NE alive
7 ¹⁰	75	M	Cough	ND	Radiation + Chemotherapy	LD	ND	CR alive
8 ¹¹	28	M	Cough Hoarseness	16 pack/ years	Radiation + CDDP + VP-16	LD	21 months	CR alive
9 ¹²	30	M	Dyspnea	ND	Radiation + CDDP + VP-16	LD	62 months	CR alive
10 ¹³	38	M	Hoarseness	ND	1. Radiation + CDDP + VP-16 2. CDDP + CPT-11	LD	42 months	1. PR 2. SD dead

ND: not determined; DXR: doxorubicin; VCR: vincristine; VP-16: etoposide; CPA: cyclophosphamide; CDDP: cisplatin; CPT-11: irinotecan; LD: limited disease; ED: extensive disease; PR: partial response; NE: not evaluable; CR: complete response; SD: stable disease.

小細胞癌は非常に稀である。Qiu らによると原発性気管癌のうち、小細胞癌は 4.3% (90/2090) であった。⁴ しかし、Honings らは気管の隣接臓器やリンパ節への転移のため気管に認められた小細胞癌も含んでいる可能性を指摘しており、実際の気管原発小細胞癌はさらに少ないものと推定される。⁵

本邦における気管原発小細胞癌を我々が検索した限りでは、論文による報告が 3 例と学会での報告が 7 例であり、計 10 例のみであった (Table 1)。^{1,6-13}

本例では、内視鏡的には腫瘍部分の粘膜表面に全体にわたって光沢があり、病理では粘膜下を主体として腫瘍細胞を認めていたことから、気管転移の可能性も検討された。松井らは扁平上皮癌が混合型小細胞癌に転化した症例を報告しており、¹⁴ 山村らは血行性に気管のみに転移したと考えられた小細胞癌の 1 例を報告している。¹⁵ さらに山村らは、気管内血行性転移は原発巣治療後平均 6 年間 (1~12 年間) の長期間を経て発生している例が多いことを報告している。本例でも 7 年前の扁平上皮癌の切除後に小細胞癌が発生したため、組織の比較を行った。7 年前の腫瘍は角化を示す扁平上皮癌であり、小細胞癌の成分は全く認められず、さらに免疫染色でも全く異なる所見であった。また 7 年前の扁平上皮癌のサイズは 18 mm と小さく、ly0, v0 と脈管浸潤が認められなかったことなどからも、転移の可能性は低いと思われた。次に 16

か月後に再発した左肺結節影が原発であった可能性も検討したが、診断時の CT や PET では明らかな結節は認められなかったことから、否定的であると判断した。以上より本例は気管原発小細胞癌と診断した。

気管原発小細胞癌の治療は、小細胞肺癌に準じて行われることが多い。Table 1 では、Case 10 を除いて再発は報告されておらず、予後が良好であることが推測される。気管原発腫瘍では、発症早期に咳が出やすく、進行する前に診断される可能性も考えられる。肺内や他臓器に病変を認めた場合、気管原発と診断できないため、気管に限局している例しか報告されていないものと推測される。そのため、全例 LD-SCLC に準じて加療可能であったことも関与していると思われる。本例では、呼吸状態の問題や血小板が少なかったことで放射線照射や化学療法が十分に行えなかったことが、再発に影響した因子と思われる。Table 1 では 2 年以上生存している症例もある。LD-SCLC では、標準治療を行った場合の中央生存率が 16~24 か月であり、LD-SCLC と比較しても気管原発小細胞癌の方が予後良好である可能性があるが、長期的に観察された報告は少ない。学会での報告例は喫煙や基礎疾患などの背景因子が検討できないものが多く、気管原発小細胞癌の特徴を知るためには、さらなる症例の集積と解析が必要であろう。

結語

気管に限局して小細胞癌が発生した1例を報告した。LD-SCLCに準じて治療を行うことで比較的良好な経過を辿ることが多いが、本例では16か月後に再発し、25か月後に死亡した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 前田淳子, 工藤秀雄, 難波煌治, 柳内 登. 原発性気管腫瘍の検討—国立療養所における臨床的検討—. 肺癌. 1995;35:849-855.
2. Howard DJ, Haribhakti VV. Primary tumours of the trachea: analysis of clinical features and treatment results. *J Laryngol Otol*. 1994;108:230-232.
3. Grillo HC, Mathisen DJ. Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:69-77.
4. Qiu J, Lin W, Zhou ML, Zhou SH, Wang QY, Bao YY. Primary small cell cancer of cervical trachea: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:7488-7493.
5. Honings J, Gaissert HA, Verhagen AF, van Dijck JA, van der Heijden HF, van Die L, et al. Undertreatment of tracheal carcinoma: multidisciplinary audit of epidemiologic data. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:246-253.
6. 須貝孝治, 小林 理, 鈴木栄一, 来生 哲, 荒川正昭. 気管原発小細胞癌の1例. 気管支学. 1986;8:148.
7. 本間光信, 古田 守. 気管原発小細胞癌(中間細胞型)の1例. 肺癌. 1989;29:823.
8. 中村祥子, 塚田裕子, 三間 聡, 横山 晶, 栗田雄三, 本間慶一, 他. 気管原発小細胞癌の1例. 気管支学. 1997;19:173.
9. 高橋里美, 横矢佳明, 神田暁郎, 半田政志, 佐藤雅美, 佐川元保, 他. 気管原発小細胞癌に対し, 気管切除及び気管形成術を施行した一例. 日本呼吸器外科学会雑誌. 1997;11:202.
10. 柏原宏美, 米井敏郎, 三宅淳子, 佐藤利雄, 山鳥一郎, 江口 香, 他. 気管原発小細胞癌の1例. 気管支学. 2005;27:339.
11. 高野真吾, 楠本昌彦, 立石宇貴秀, 松野吉宏, 大江裕一郎, 浅村尚生. 若年者気管原発小細胞癌の1例. 肺癌. 2005;45:133-137.
12. 丁 奎光, 高濱 誠, 山本良二, 中嶋 隆, 月岡卓馬, 岡田論志, 他. 若年者気管原発小細胞癌に対し硬性気管支鏡下腫瘍削除術(core out)後に同時化学放射線療法行い長期生存を得た1例. 気管支学. 2013;35:106.
13. 安藤性實, 小河原光正, 木村 剛, 宮本 智, 大宮英泰, 高見康一, 他. 長期生存が得られた気管癌の小細胞癌の1例. 気管支学. 2013;35:575-576.
14. 松井知治, 北 俊之, 廣瀬達城, 織部芳隆, 谷まゆ子, 川島篤弘, 他. 再発時に混合型小細胞癌へ転化した肺扁平上皮癌の1例. 肺癌. 2010;50:391.
15. 山村淳平, 和久宗明, 小山 明. 気管転移をきたした肺小細胞癌の1例. 気管支学. 1987;9:72-77.