

症例報告

神経内分泌的形態をもつ大細胞癌と 腺扁平上皮癌からなる異時性多発肺癌の1例

溝口高弘, 村上順一, 佐野史歩, 林雅太郎, 上田和弘, 濱野公一

山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学分野(外科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 多発肺癌, 腺扁平上皮癌, 大細胞癌

和文抄録

背景 : 原発性肺癌の組織型でadenosquamous carcinoma (Adsq) とlarge cell carcinoma with neuroendocrine morphology (LCCNM) はともに頻度が少なく, それらを異時性に合併した症例の報告は認められない。

症例 : 80歳の男性。65歳時に喉頭癌で, 喉頭全摘術が行われた。喉頭癌の術前CTで右肺中葉と下葉に結節を認められていたため, 肺部分切除が行われたが, 結果は良性結節であった。その7年後, 右肺上葉と中葉と下葉のそれぞれに計3個の肺結節が認められ, 喉頭癌の転移が疑われ, 肺部分切除が行われたが, すべてがLCCNMであり, LCCNMの他肺葉転移の可能性が高いと診断された。さらに3年後, 右肺上葉に再び結節が認められたため, 肺部分切除が行われたが, 今度はAdsqであった。その5年後に右肺下葉に結節影が認められ, 4度目の手術が行われた。病理結果はAdsqであった。

結論 : LCCNMとAdsqからなる稀な異時性多発肺癌を複数回の胸腔鏡下手術 (VATS) を含む集学的治療により長期生存が得られた。

緒言

原発性肺癌の組織型でadenosquamous carcinoma (以降: Adsq) とlarge cell carcinoma

with neuroendocrine morphology (以降: LCCNM) はともに頻度が少なく, かつ悪性度が高く, それらを異時性に合併した症例の報告は認められない。今回我々はLCCNMとAdsqからなる異時性多発肺癌を経験し, 集学的治療で良好な予後を得られたので報告する。

症例 : 80歳, 男性。

主訴 : CTでの異常陰影。

現病歴 : 65歳時に喉頭癌で喉頭全摘術を受けた。喉頭癌術前のCTで右肺上中葉間と右下葉外側胸膜直下に5 mm大の結節影が認められたため, 喉頭癌の術前に肺転移が疑われ, 肺部分切除が行われたが, 結果は良性結節 (右S4: リンパ節, 右S9: pneumoconiosis) であった。その7年後, 右肺上葉と中葉と下葉それぞれに1個ずつ計3個の肺結節が認められ, 喉頭癌の転移が疑われ, 肺部分切除が行われた。その結果それらすべてがLCCNMであり, LCCNMの同側他肺葉内転移 (T4) の可能性が高いと考えられた。さらに3年後, 右肺上葉に結節が認められ, 肺部分切除が行われたが, 今回はAdsqであった。以後術後の定期検診が行われていたが, 5年後のCTで右肺下葉に結節が認められたため, 4度目の肺切除が行われた。

既往歴 :

○1回目のVATS (65歳)

右肺中下葉部分切除。

ともに良性結節 (右中葉: リンパ節, 右下葉: pneumoconiosis)。

○喉頭癌手術 (65歳)

喉頭全摘術. 永久気管孔造設.

(Squamous cell carcinoma, pT2N2bM0 stage IVA).
術後放射線療法 (45Gy) + 化学療法 (5-fluorouracil + carboplatin)

○ 2型糖尿病でインスリン治療 (66歳)

○ 2回目のVATS・第一癌 (73歳)

右肺上中下葉部分切除 (図1) (LCCNM, pT4NxM0).

術後縦隔リンパ節再発が疑われ, carboplatin + paclitaxelを4コース.

○ 3回目のVATS・第二癌 (75歳)

右肺上葉部分切除術 (図2) (Adsq, pT1aNxM0).

家族歴: 特記事項なし.

喫煙歴: 24本/日を46年間. 66歳より禁煙.

入院時現症: 身長161cm, 体重69kg, 血圧112/62mmHg, 脈拍81回/分, 体温36.2度, 呼吸数12回/分, SpO2 95% (room air). 両側下肺でfine crackleを聴取された.

入院時血液検査所見: 空腹時血糖 101mg/dL, HbA1c 7.4%と糖尿病のコントロールはやや不良. SCC 1.8ng/ml, CEA 5.6ng/ml, KL-6 1221U/ml, SP-D 97.9ng/mlとSCCとKL-6が高値であった.

呼吸機能検査: VC 1.92L, %VC 63.0%, FVC 1.35L, FEV1.0 1.35L, FEV1.0% 100%, %FEV1.0 68.2%と拘束性換気障害が認められた (永久気管孔のため, 呼吸機能測定用マスクを頸部に密着させて測定された).

胸部X線検査: 両側下肺野にすりガラス陰影が認められた. 右下肺野に辺縁不整, 境界不明瞭な約2cm大の結節影が認められた.

胸部CT (図3): 右肺下葉S9に17mm大の空洞を伴う辺縁不整な結節が認められた. 明らかな腫大リンパ節は認められなかった.

PET-CT: 右肺下葉の結節影にSUV max 8.45のFDG集積が認められた.

呼吸機能検査では拘束性換気障害が認められたが, 6分間歩行と階段歩行では呼吸苦や酸素飽和度の低下はなかった. 術前検査より間質性肺炎の合併が疑われたが, 耐術可能と判断され, 右肺下葉切除術が行われた.

手術所見: 完全胸腔鏡下3ポートで手術が行われた. 術中針生検で扁平上皮癌と診断された. 予定通り右肺下葉切除術 (ND1b + #8) が施行された. 術後経過は良好で, 間質性肺炎の急性増悪を示唆する

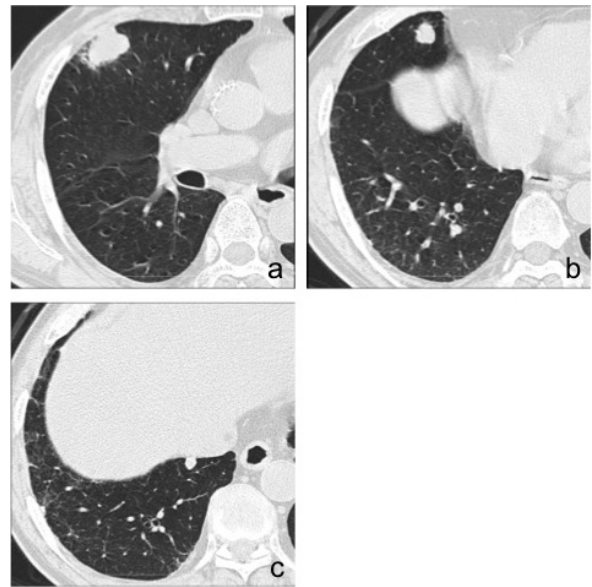


図1

Chest CT on second operation showed three well-defined tumor shadows in the upper lobe (a), middle lobe (b), and lower lobe (c) of the right lung.

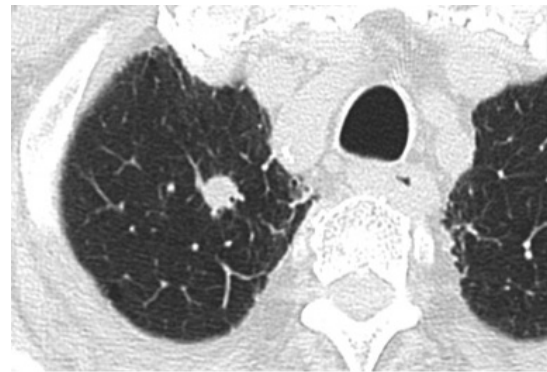


図2

Chest CT on third operation showed a well-defined tumor shadow in the upper lobe of the right lung.



図3

Chest CT on fourth operation showed an ill-defined tumor shadow with cavity in the lower lobe of the right lung.

所見は認められなかった。現在、明らかな再発なく、術後9ヵ月が経過している。

病理所見：2回目のVATSで右肺上・中・下葉を部分切除した標本（第一癌）は、ロゼット様の管腔形成がみられ（図4a）、核分裂像が多数みられた（図4b）。細胞単位では大型の核を有し、胞体は乏しかった。粘液産生や角化はみられなかった。神経内分泌マーカーのCD56、chromogranin A、synaptophysinは陰性で、neuroendocrine differentiationを欠くため、Large cell neuroendocrine carcinoma（以降：LCNEC）とは診断はされず、LCCNMと診断された。TTF-1とSP-Aはともに陰性であったが、肺以外に異常は認められず、喉頭癌から7年が経過していたことと組織像が明らかに異なっており、免疫染色でもCK7が陽性のため、扁平上皮癌は否定的で肺原発の大細胞癌の可能性が高いと判断された。

3回目のVATSで右肺上葉を部分切除された標本（第二癌）では、腺管構造（図5a）や細胞間橋の形成（図5b）が認められ、扁平上皮癌成分と腺癌成分が混在していた。TTF-1は腺癌領域で一部陽性であった。

4回目のVATSで右肺下葉を切除した標本（第三癌）では、上皮粘液産生や腺腔形成を伴う腺癌成分（図6a）と細胞間橋や角化を伴う扁平上皮癌成分（図6b）が存在していた。気管支周囲に異型細胞が浸潤増生しており（図6c）、TTF-1は腺癌の一部で陽性であった。第三癌では、第二癌よりも腺癌成分が多く、気管支周囲に癌への移行像が目立つため、本症例における腫瘍は、病理学的にもそれぞれ原発は異なる可能性が高いと考えられ、異時性多発肺癌と判断された。

考 察

1991年にTravisらは非小細胞癌の特徴を有する高悪性度神経内分泌腫瘍を大細胞神経内分泌癌（Large cell neuroendocrine carcinoma：LCNEC）とし、その診断基準を提唱した¹⁾。これを受けて1999年の改訂WHO分類では、定型カルチノイド、非定型カルチノイド、LCNEC、小細胞癌の4種の組織型が神経内分泌腫瘍として定義された²⁾。LCNECは全肺癌中の約3%と比較的稀な組織型で

あり、高齢者、男性、重喫煙者が多い^{3, 4)}。特徴としては、リンパ節転移の頻度が多く、小細胞癌に匹敵するほど予後が不良である。LCNECと同様の組

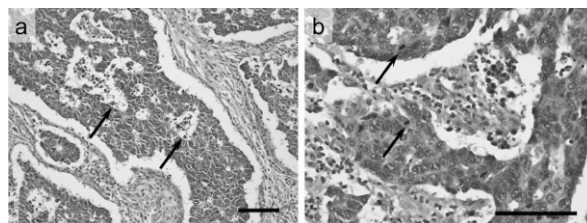


図4

Microscopic findings of the resected specimen from the second operation included rosette-like ductal formation (arrows) (a) and large nuclear (arrows) (b). Because the tumor cells were negative for CD56, chromogranin A, and synaptophysin, this tumor was diagnosed to be large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. Bar = 50 μ m

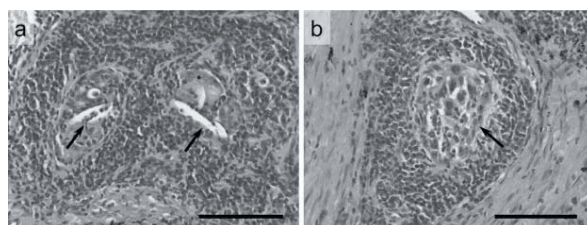


図5

Microscopic findings of the resected specimen from the third operation included adenocarcinoma (adenoductal formation; arrows) (a) and squamous cell carcinoma (plasmodesma; arrow) (b), suggestive of adenosquamous carcinoma. Bar = 50 μ m

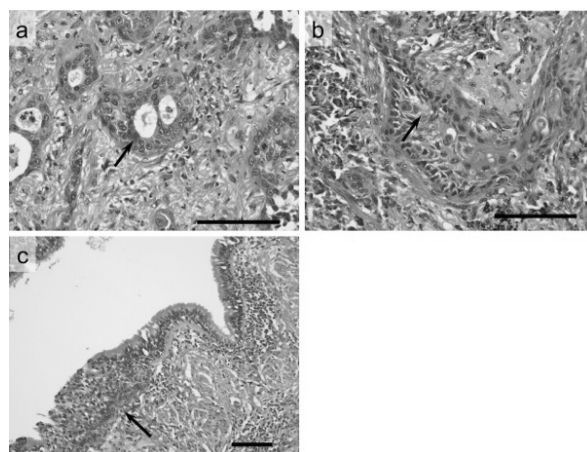


図6

Microscopic findings of the resected specimen from the fourth operation also included adenocarcinoma (adenoductal formation; arrow) and squamous cell carcinoma (plasmodesma; arrow), suggestive of adenosquamous carcinoma. The specimen contained dysplasia of bronchus (arrow) and this finding was different from that of the third operation. Bar = 50 μ m

織像でも、神経内分泌マーカーが陰性の場合、神経内分泌的形態をもつ大細胞癌 (Large cell carcinoma with neuroendocrine morphology : LCCNM) と診断される¹⁾。LCCNMは外科的切除された原発性肺癌の0.6%と稀な組織型であり、喫煙歴のある高齢男性に多いなど臨床的特徴はLCNECに類似している⁵⁾。しかし、LCCNMはLCNECより細胞増殖能が高く、リンパ節転移がより高率との報告がある⁶⁾。切除症例の5年生存率はLCNEC 35%に対してLCCNM 27%と、LCCNMはLCNECよりもさらに予後が悪いと報告されている⁵⁾。そのため、LCNECと区別することは重要であると考えられる。悪性度が高いことから、術後化学療法を施行されることが多く、cisplatinやcyclophosphamideなどを用いた治療レジメンは生存期間の延長に有効であるとの報告がある⁷⁾。福原らの非小細胞肺癌1544切除例のうち同側肺内転移症例89例について検討が行われ、そのうちlarge cell carcinoma (以降: LC) は5例 (5.6%) であり、他の組織型より有意に同側肺内転移が多いということはないと考えられる⁸⁾。

一方、Adsqは日本肺癌学会による肺癌取扱い規約 (第7版) ではadenocarcinoma (Ad) とsquamous cell carcinoma (Sq) の両方の成分から構成され、そのいずれかの成分が少なくとも10%以上を占めている場合と定義されている。その発生頻度は全肺癌の4.0%であり、こちらも比較的稀な組織型である⁹⁾。こちらもLCCNM同様に、男性の重喫煙者に多い¹⁰⁾。5年生存率が35.0%と報告されており、AdやSqに比較して予後不良である^{10, 11)}。再発

形式としては、他の組織型に比べ遠隔転移を主とするものが多い。転移部位に関して、春藤らは再発19例中肺内転移が3例と、脳転移の6例に次いで多かったと報告されている⁹⁾。

Martiniらにより、異時性多発肺癌は以下のよう
に定義されている¹²⁾。(A) 組織型が異なる。または、(B) 組織型が同じで、以下のいずれかの条件を満たす。1. 少なくとも2年以上の間隔をおいて発生している。2. 上皮内癌から発生している。3. 第二肺癌が異なる肺葉または異なる肺から発生しており、両者に共通なリンパ経路に癌がなく、診断時点では肺以外に転移がない。

本例は、2回目の手術はLCCNMで、3回目、4回目の手術とは組織型が異なり、3回目、4回目の手術ではともにAdsqであったが、2年以上の間隔があり、異時性多発肺癌と診断された。72例のLCNEC切除例のうち、再発がなかった36例中11例で異時性多発癌が認められたとする報告があり、本例も異時性多発癌である可能性が高いと考えられた¹³⁾。本例では濃厚な喫煙歴を有しており、重複肺癌発症の一因と考えられるが、LCCNMとAdsqが重複した報告がなくその原因は不明である。また、なぜ全て右肺なのか、その原因を考察することはできなかった。

医学中央雑誌で1983~2014年の期間で「異時性多発肺癌」というキーワードで24文献が検索された (会議録を除く)。このうち地方誌を除き、組織型に関する記載のある16件から集計した異時性多発肺癌の210例を表1に示す。異時性多発肺癌が同一の施

表1 Reported cases of metachronous multiple lung cancer in Japan

Author	Year	number	Ad-Ad	Ad-Sq	Sq-Sq	Small cell carcinoma (Sm)	Adsq	LC	other
Nitta*1	1992	47		14	21	11 (Sm-Sq)			1
Okunaka	1992	10			9	1 (Sm-Sq)			
Hatta	1994	1			1 (Sq-Sq-Sq)				
Hara	2001	1	1						
Togashi	2002	13	9	1	2	1 (Ad-Sm)			
Fujiwara	2004	1		1 (Sq-Ad-Ad)					
Yano	2005	10	4	1	2	2 (Sq-Sm)	1 (Ad-Adsq)		
Maruyama	2006	1				1 (Sm-Ad)			
Kodama*2	2007	7	6		1				
Kataoka	2008	1		1 (Sq-Sq-Ad)					
Takeichi	2008	1						1 (LC-Ad)	
Momomi	2009	1				1 (Sm-Ad+Sq)			
Adachi	2010	6	4	1				1 (Sq-LC)	
Kawashima*2	2010	62	42		18	1		1	
Ichinose	2010	47	35	1	4		1 (Ad-Adsq)	1	5 (other-Ad:2, other-Sq:3)
Suzuki	2012	1			1				
total		210	101	20	59	18	2	4	6

*1 The report contains synchronous lung cancers.

*2 The report only describes first pathological type.

設で治療されなかった場合は、異時性多発肺癌として認識されない可能性があること、組織型が同じ場合に転移との判断が難しいこと、そもそも2つの多発肺癌自体がそれほど稀ではないため、症例報告されない可能性が高いことなどを考慮すると、多発肺癌の発生頻度を正確に把握することは困難である。我々が調べた限りでは、組織型はAdの関連したものが61%と最も多く、LCやAdsqの関与した症例は210例中6例(2.9%)と少数であった。また、LCCNMの関与する報告は認められなかった。3つの多発肺癌の発生頻度は0.2%(9611例中20例)であり、組織型は同一であることが多い(97%)^{14, 15)}。

結 語

LCCNMとAdsqからなる稀な異時性多発肺癌の1例を経験した。LCCNMとAdsqはともに予後が不良であるにも関わらず、LCCNM発症後から約8年の生存が得られており、貴重な症例を報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導頂いた山口大学医学部先端分子応用医科学分子病理学講座の近藤智子先生に深謝します。

引用文献

- 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 tumors*. 3rd edition WHO international histological classification of tumors. Springer, Berlin, 1999 ; 7-12.
- 3) Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung : A clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 124 : 285-292.
- 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) 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.
- 6) Peng WX, Sano T, Oyama T, Kawashima O, Nakajima T. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. A comparison with large cell carcinoma with neuroendocrine morphology and small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 225-233.
- 7) 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.
- 8) 福原謙二郎, 中川勝裕, 塩野裕之, 門田嘉久, 出口 寛, 安光 勉. 同側肺内転移を伴った原発性非小細胞癌手術例の予後因子と再発形式に関する検討. *日呼外会誌* 2004 ; 18 : 88-92.
- 9) 春藤恭昌, 高橋 毅, 板谷 徹, 関谷 洋, 杉村久雄, 北 雄介, 他. 肺腺扁平上皮癌切除例の臨床的検討. *胸部外科* 2011 ; 64 : 871-879.
- 10) 柴 光年, 卜部憲和, 山口 豊, 馬場雅行, 山川久美, 飯笹俊彦, 他. 肺腺扁平上皮癌の臨床病理学的検討. *肺癌* 1990 ; 30 : 987-992.
- 11) 向田尊洋, 青江 基, 山下素弘, 伊達洋至, 原享子, 安藤陽夫, 他. 肺腺扁平上皮癌の臨床病理学的検討. *胸部外科* 1996 ; 49 : 975-979.
- 12) Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975 ; 70 : 606-612.
- 13) Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Iwadate Y, Takiguchi Y, Uno T, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 138 : 446-453.

- 14) Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Multiple primary lung cancers. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 ; **99** : 769-778.
- 15) Chang YL, Wu CT, Lee YC. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers : experience of 92 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 ; **134** : 630-637.

A Case of Metachronous Multiple Lung Cancers with Large Cell Carcinoma with Neuroendocrine Morphology and Adenosquamous Carcinoma

Takahiro MIZOGUCHI, Junichi MURAKAMI,
Fumiho SANO, Masataro HAYASHI,
Kazuhiro UEDA and Kimikazu HAMANO

Surgery and Clinical Science (Surgery I),
Yamaguchi University Graduate School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505,
Japan

SUMMARY

Background : Adenosquamous carcinoma (Adsq) and large cell carcinoma with neuroendocrine

morphology (LCCNM) are rare histologic types of primary lung cancer. The metachronous occurrence of these types has not been reported previously in Japan.

Case : A man in 80s had undergone whole larynx enucleation for laryngeal cancer when he was in 60s. Partial lung resection was performed because a nodular shadow was detected in the middle and lower lobes of the right lung on chest computed tomography (CT) before the laryngeal surgery, but the nodules were found to be benign. Seven years later, CT showed a nodular shadow in all lobes of the right lung. On suspicion of metastatic laryngeal cancer, partial lung resection was performed. However, all the nodules were histopathologically diagnosed with LCCNM. Three years thereafter, partial lung resection was performed again because of a nodular shadow in the upper lobe of the right lung on CT. The nodule was histopathologically classified as Adsq. Five years later, a fourth lung operation was performed because of a nodular shadow in the lower lobe of the right lung on CT, which was diagnosed as Adsq.

Conclusion : We report a rare case who got long-term survival by lung operation of metachronous multiple lung cancers with LCCNM and Adsq.