

当院で経験した肺大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) の臨床病理学的検討

山梨県立中央病院 病理科¹ 呼吸器内科²、外科³柿崎 有美子^{1,2}、小山敏雄¹、高崎 寛司²、山下 高明²、宮下 義啓²、櫻井 裕幸³、羽田 真朗³

肺大細胞神経内分泌癌(以下 LCNEC)は、WHO 分類で肺癌の大細胞癌に分類されるが、小細胞癌と類似した生物学的特徴を有するとされている。当院では 2002 年 1 月から 2006 年 6 月までに、4 例の LCNEC を診断した。それぞれの臨床経過、治療、病理学的特徴について検討した。治療は化学療法と放射線療法が 3 例、肺葉切除術と術後化学療法が 1 例であった。LCNEC は一般に予後不良とされているが、われわれの症例でも、2006 年 11 月現在、診断時からそれぞれ 10 ヶ月、12 ヶ月、7 ヶ月、9 ヶ月で死亡している。LCNEC の病理学的特徴は明らかになってきているが、治療、予後についてはいまだ十分に確立されておらず、今後の研究が待たれる。

キーワード 肺癌——大細胞神経内分泌癌——免疫染色——肺生検——リンパ節生検

はじめに

肺大細胞神経内分泌癌(以下 LCNEC)は、WHO 分類で、肺癌の大細胞癌に分類され、なかでも小細胞癌と類似した生物学的特徴を有するとされている。実際には稀な腫瘍ではなく、その認識とともに、診断される機会も多くなっている。予後不良な症例が多いとされているが、治療法に至っては、術後に病理診断がなされることも多く、また現時点では手術療法が中心であるが、neuroendocrine tumor として、化学療法も試みられてきており、いまだ確立されていない。

当院では 2002 年 1 月より、2006 年 6 月 10 月までに肺生検とリンパ節生検にて計 4 例の肺癌を LCNEC と疑いも含め、診断した。それぞれの臨床経過、治療、病理学的特徴について報告する。

症例

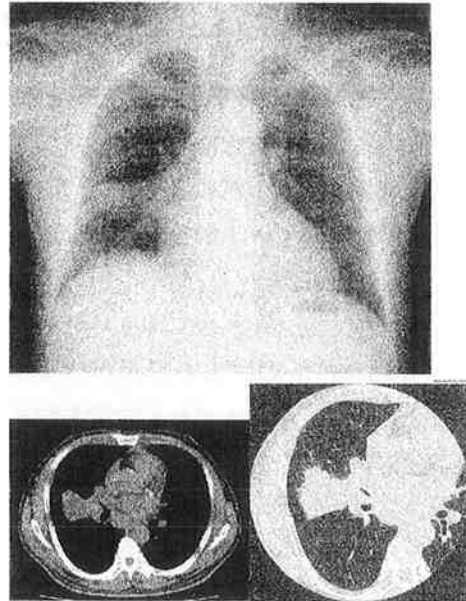
症例 1: 68 歳、男性

主訴: 咳嗽

家族歴、既往歴: 糖尿病、心筋梗塞、狭心症 (PTCA 後)

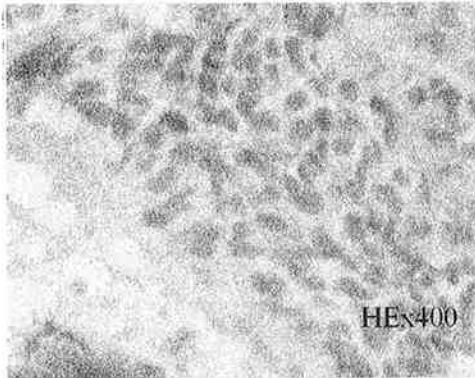
現病歴: 2002 年 1 月より咳嗽出現。2 月

に近医を受診し、右肺異常影を指摘され、精査のため入院となる。

腫瘍マーカー: NSE 11、Pro-GRP 327
胸部レントゲン、胸部 CT:

胸部レントゲンでは、右中肺野に索状の異常影を認める。胸部 CT では、右 S4 領域に辺縁不整の、浸潤影を認め、大きさは約 40mm である。

病理所見



腫瘍細胞は大型で、胞巣を形成していた。間質との辺縁では、腫瘍細胞が柵状に配列している。mitosisも比較的多く認められた。

診断：Large cell neuroendocrine carcinoma

臨床経過：CDDP+VP16を1クール施行するも、腎機能低下をきたし、以後放射線治療を行ったが、継続できず、退院され、自宅で永眠された。

症例2：76歳、男性

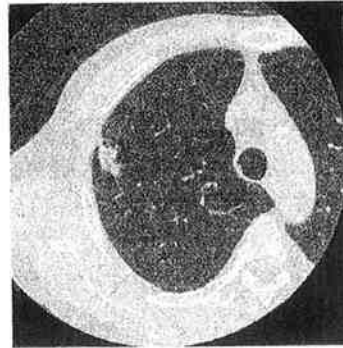
主訴：特になし、検診異常影

既往歴；高血圧にて内服治療

現病歴：2003年12月、人間ドックにて胸部CT上、肺異常影を指摘され他院にて検査を施行。肺癌を疑われ、当院外科へ、手術目的に紹介受診となった。

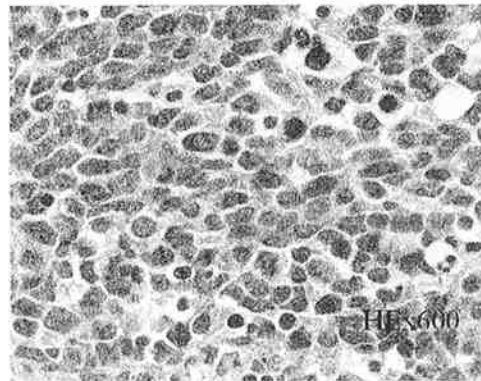
腫瘍マーカー：CEA 7.4 シフラ 1.6

胸部レントゲン、胸部CT：



胸部レントゲン正面像では、右上肺野に胸膜直下に不整形の浸潤影を認める。胸部CTでは右S2領域に約15mmの浸潤影を認め、胸膜を引き込んでみえる。

病理所見



腫瘍は大型でクロマチンの濃染した腫瘍細胞が大小の胞巣を成して、充実性に増殖している。mitosisやapoptosisが多く認められている。リンパ管や静脈浸潤を認めた。

診断：Large cell neuroendocrine carcinoma

臨床経過：2004年1月、右上葉肺切除術を施行。同年7月に、多発性のリンパ節転移、肝転移を認め、CBDCA+PTXにて化学療法を1クールのみ施行。以後継続希望されず、2004年、12月より呼吸困難が増強し、緊急入院され、4日目に永眠された。

症例3：66歳、女性

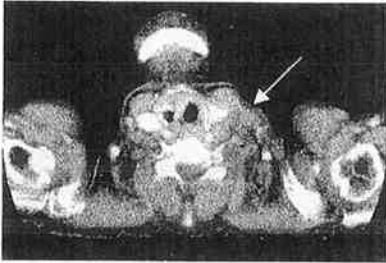
主訴：呼吸困難、側胸部痛
 家族歴、既往歴：慢性 C 型肝炎、子宮筋腫摘出術

喫煙歴：20 本×20 年間

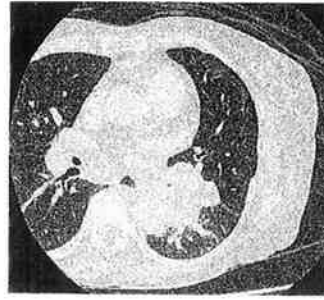
現病歴：2004 年 2 月より、頸部腫瘤を自覚し、近医を受診し、当院血液内科に紹介受診となり、リンパ節生検を施行。大型の未分化な癌を認め、免疫組織化学的に神経内分泌マーカーが陽性であることから、肺の LCNEC を最も疑った。肺精査を施行し、胸部 CT 上原発性肺癌と診断。経気管支鏡で採取した細胞診もクラス V であった。

腫瘍マーカー：NSE 340、Pro-GRP 32.7

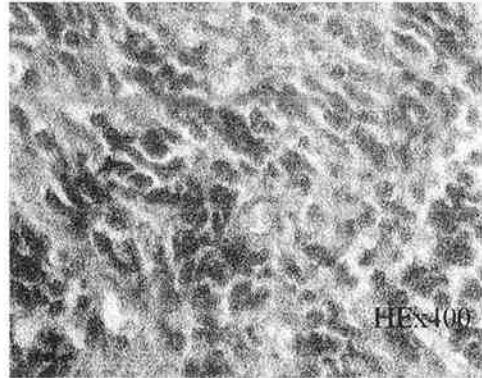
頸部 CT、胸部レントゲン、胸部 CT：



頸部 CT にてリンパ節の腫大を認める。(→) 胸部レントゲンでは左中肺野に異常陰影を認める。気管は右にやや偏位している。CT では左 S2 領域に血管束を引き込むように腫瘤を認める。



病理所見



頸部リンパ節の組織所見では大型の腫瘍細胞が浸潤し、大小の胞巣を成している。柵状配列がみられる。

診断：Large cell neuroendocrine carcinoma

臨床経過：2004 年 6 月、CPT-11 にて化学療法を予定するも 1/3 クールで副作用のため中断。その後顔面、左前腕の浮腫が出現し、気管、SVC に対して放射線治療を施行し、反応は良好であった。以後、PTX を使用するも、効果は得られず、同年 9 月に、永眠された。

症例 4：84 歳、男性

主訴：咳嗽

既往歴：胃癌（1989 年に手術）

家族歴：兄 胃癌

喫煙歴：15 本×35 年間

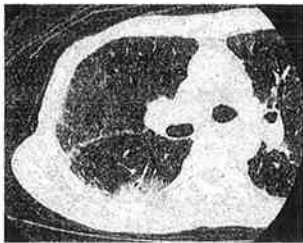
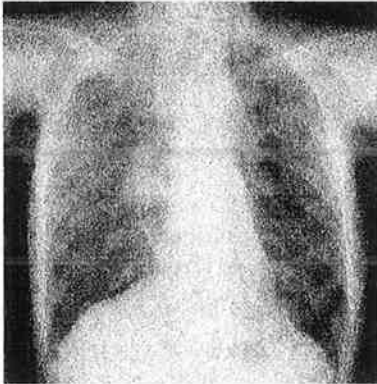
現病歴：2006 年 3 月、咳嗽にて近医を受診し、胸部 CT にて異常影を指摘され、当院を紹介受診された。経気管支鏡生検

を施行、診断に至った。

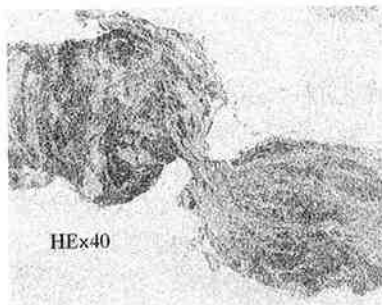
腫瘍マーカー：CEA 3.2、NSE 15、
Pro-GRP 366

胸部レントゲン、胸部CT：

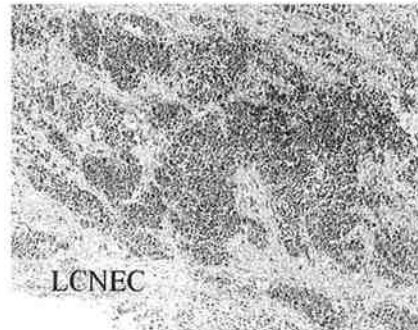
胸部レントゲンでは右上肺野と葉間で、透過性の低下を認める。CTでは右上葉の胸膜直下に網状影を認め、気管支が陰影に入りこんでみえる。



病理所見



TBLB 検体では比較的小型の細胞質に乏しい腫瘍細胞(左)と、胞巣を形成してその辺縁で柵状に配列している大型の腫瘍細胞(右)とがみられる。



診断：Combined small cell carcinoma
and large cell neuroendocrine
carcinoma

臨床経過：2006年5月から、CBDCA+
VP16にて化学療法を施行し、肺癌陰影
の縮小を認めるも、脳転移巣が発見され、
他院にてγナイフを施行。7月より減量
し、2クール目を施行し、原発の腫瘍の
増大は認めなかったが、脳転移によるけ
いれんを認め、対症的に治療したが、9
ヶ月目に永眠された。

考察

LCNECは1991年にTravisらによっ
てはじめて提唱された概念であり、35例
のLCNECを詳細に報告している。また、
日本では亀谷らが776例の手術標本
から22例を抽出し報告している²⁾。

当院では2002年1月から2006年6
月までに、4例のLCNECを診断した。
4症例は、68歳男性、76歳男性、66歳
女性、84歳男性であった。1例は小細胞
癌との混合型であった。それぞれ診断時
のステージ分類は、stage IIIA、IIA、IV、
IVであった。頸部リンパ節生検、切除肺
で診断されたものがそれぞれ1例、他の
2例は気管支鏡下肺生検で診断された。

診断には、N-CAM、synaptophysin、
chromograninAの免疫染色が有用であ
り、われわれの症例でも、そのうち2つ
ないし3つが陽性であった。治療は化学

療法と放射線療法が3例、肺葉切除術と術後化学療法が1例であった。化学療法が一時的有効にみられた症例もあったが、副作用などから継続できなかったものもあった。LCNECは一般に予後不良とされているが、われわれの症例でも、2006年12月現在、診断時からそれぞれ10ヶ月、12ヶ月、7ヶ月、9ヶ月で死亡されている。

4症例のまとめ

症例	診断時stageと 診断材料	治療	転帰
68歳男性	Stage IIIA 肺生検、細胞診	化学療法と 放射線療法	10カ月後 に死亡
76歳男性	Stage IIA 切除肺	肺葉切除と 化学療法	12ヶ月後 に死亡
66歳女性	Stage IIIB 頸部リンパ節、細胞診	化学療法と 放射線療法	7ヶ月後 に死亡
84歳男性	StageIV 肺生検、細胞診	化学療法と γナイフ(脳)	9ヶ月後 に死亡

免疫染色

	N-CAM	synaptophysin	chromograninA	NSE
1	+	+	+	-
2	+	+	-	+
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+

LCNECの診断については現時点では術前診断の困難な例が多く、手術標本において確定される場合がほとんどである。そのため、外科症例での報告が必然的に多い印象である。

肺癌切除例の中では、約2~3%とする報告が多く、男性が約80%と多く、重喫煙者が多い傾向である³⁾。

切除標本の検索では、リンパ節転移の頻度は高い。

腫瘍マーカーは、CEAが上昇する症例が多く、次いでNSE、ProGRPが上昇する症例が多い、とする報告がある⁴⁾。

治療については現在のところ、外科手

術症例に関する報告で、5年生存率が21~57%と不良で、手術療法のみでは十分な可能性を指摘されており、他の非小細胞癌と比較しても予後不良とされる⁴⁾。

術後の補助療法、また手術不能例に対する、化学療法、放射線療法の検討がなされており、化学療法としては、CDDP+VP16が有効であったとする報告が散見される。また、カルチノイド症候群の治療に対して用いられるoctreotideが術後補助療法として有効であったとする報告もあり⁵⁾、今後の研究成果が期待される。

また、LCNECは、stage IA期であっても、他の非小細胞癌よりも予後は悪い⁵⁾。手術症例を含めた予後の検討では、病期によらず、すなわち、stage I~II期と、III~IV期でも、2群間で有意差を認めなかったとする報告もある。小細胞癌との比較では、5年生存率に有意差を認めなかったとする報告をみるが、中でも、印象としてはLCNECのほうが予後不良だとする考察がなされているものもある⁶⁾。また、最近では明らかにLCNECの方が予後が悪いとするデータもある⁷⁾。

結語

今回われわれは、2002年1月から当院で経験した、肺の大細胞神経内分泌癌(LCNEC)の4症例を報告した。その病理学的特徴は、いずれもLCNECの形態を有し、免疫染色も有用であった。LCNECの病理学的特徴は、明らかになってきているが、治療、予後についてはいまだ十分な検討に至っておらず、今後の様々な研究が待たれる。

引用文献

- 1) 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(6):529-53
- 2) Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(5):526-37
- 3) 岸 一馬 ら 進行期大細胞神経内分泌癌の臨床的検討 日呼吸会誌 2006;44(8):556-560
- 4) 伊豫田 明 ら 肺大細胞神経内分泌癌 肺癌 2006;46(4):315-321
- 5) Hidefumi Takei, et al Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A clinicopathologic study of eighty-seven cases *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(2):285-292
- 6) Hisao Asamura, et al Neuroendocrine Neoplasm of the lung: A Prognostic Spectrum *J Clinical Oncology* 2006;24(1):70-76
- 7) Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive neuroendocrine lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(3):206-10