

●症 例

肺神経内分泌癌に対する化学療法中に再生検にて平滑筋肉腫の診断を得た1例

河島 暁^a 白石 祐介^b 丸毛 聡^b
西村 貴文^c 弓場 吉哲^d 福井 基成^b

要旨：症例は67歳男性。咳嗽，呼吸困難と左胸部違和感を主訴に当院を受診した。胸部造影CTで左胸腔内多発腫瘍影と左胸水を認め，胸水セルブロック法による病理標本から肺神経内分泌癌と診断した。化学療法を開始したが効果不十分で，画像的にも胸腔内多発腫瘍影が主体であったため，左胸腔内腫瘍に対しCTガイド下針生検を実施したところ平滑筋肉腫の診断を得たため，平滑筋肉腫に対する化学療法を実施した。非典型的な臨床所見を有する肺癌患者には，他の組織型の腫瘍が混在する可能性も考え，再生検を考慮すべきであると考えられた。

キーワード：神経内分泌癌，平滑筋肉腫，再生検

Neuroendocrine carcinoma, Leiomyosarcoma, Re-biopsy

緒 言

肺癌における再生検は，近年では特にEGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌においてその重要性を増しつつある。しかし，肺神経内分泌癌においては再生検の臨床的意義は確立されておらず，施行されることは少ない。今回，我々は治療抵抗性の肺神経内分泌癌患者に再生検を実施し，平滑筋肉腫の診断を得て治療方針変更に役立った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳，男性。

主訴：咳嗽，呼吸困難，左胸部違和感。

既往歴：55歳時に大腸ポリープに対して内視鏡下切除術施行。

喫煙歴：40本/日×41年間。59歳で禁煙。

職歴：会社役員。

現病歴：20XX年4月から咳嗽，呼吸困難と左胸部違和

感を自覚して近医を受診し，胸部単純CTで左胸腔内腫瘍を指摘された。5月1日当科に紹介となり，胸腹部造影CTで左胸腔内に多発する腫瘍と左胸水を認めた(図1, 左)。胸腔外に明らかな腫瘍性病変は認めず，positron emission tomography (PET) 検査でも胸腔外に異常集積を認めなかった。胸腔穿刺を行い，胸水細胞診では小型で核/細胞質比の大きな異型細胞の集塊がみられ，核にクロマチンの増量や鋳型様配列がみられたが，胞体がやや広く核小体も比較的明瞭であった(図2)。胸水のセルブロック法による病理標本では，核/細胞質比の大きな小型から中型の異型細胞の集塊がみられ，免疫染色ではcytokeratin (AE1/AE3) 陽性，CD56が一部陽性，TTF-1陰性であり(図3, 左)，小細胞癌を含む神経内分泌癌と考えられた。画像上胸腔内腫瘍が主体で原発性肺癌に典型的とはいいがたかったが，腫瘍のうち最大のもの(図1, 左下)はextra pleural signが陰性であることから肺内に存在すると考えられ，これを原発巣と判断した。以上から，小細胞肺癌 [cT2aN2M1a, stage IV (「肺癌取り扱い規約」改訂第7版)] として治療を行う方針とした。

化学療法としてシスプラチン (cisplatin : CDDP) [60mg/m², day 1] + イリノテカン (irinotecan : CPT-11) [60mg/m², day 1, 8, 15] 4週ごと投与を4コース行い，部分奏効 (partial response : PR) を得た(図1, 中)。その後，CDDP長期使用による有害事象を懸念しCDDPをカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) [AUC 5, day 1] に変更したが，2コース投与後に腫瘍が増大した。そこでアムルビシン (amrubicin : AMR) [40mg/m², day 1, 2, 3] 3週ごと投与を2コース，CBDCA [AUC 5, day

連絡先：河島 暁

〒520-2142 滋賀県大津市月輪町

^a 滋賀医科大学医学部附属病院呼吸器内科

^b 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院呼吸器センター

^c 同 腫瘍内科

^d 同 病理診断科

(E-mail: satoruk0908@gmail.com)

(Received 6 Nov 2017/Accepted 6 Mar 2018)

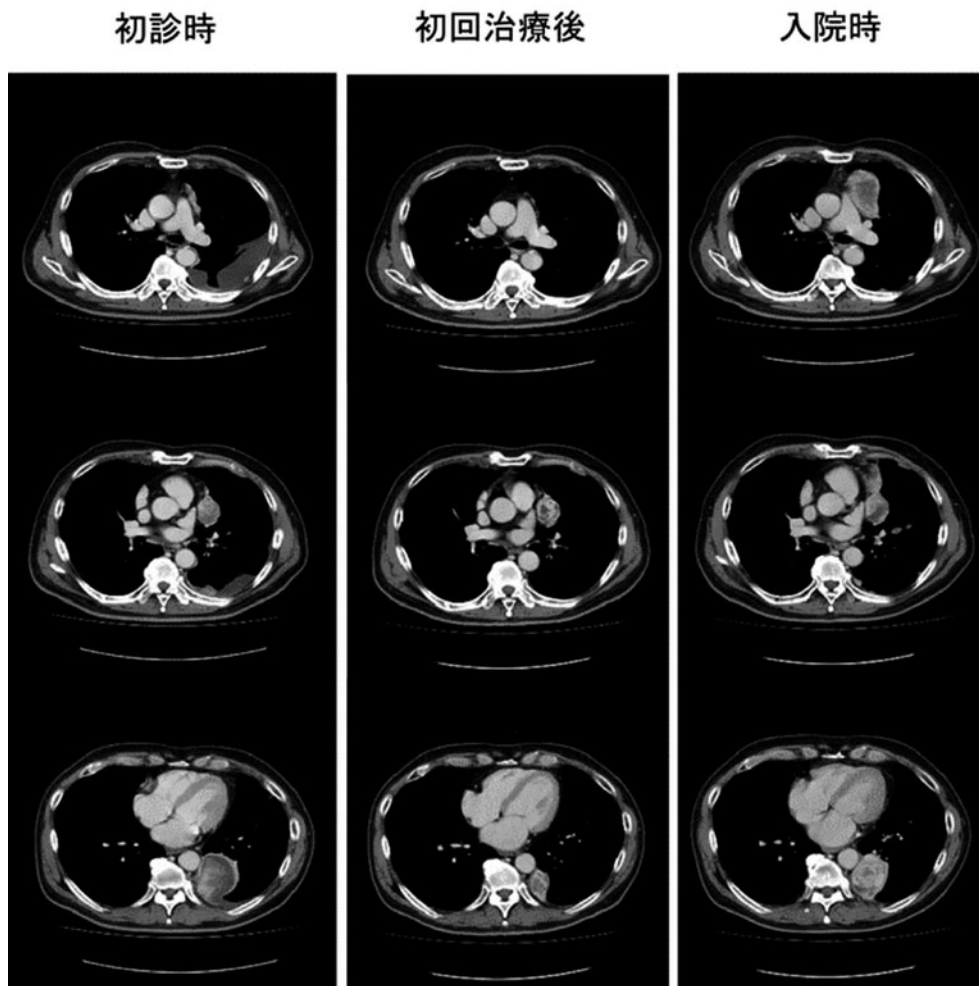


図1 初診時，初回治療後，CTガイド下生検入院時の胸部造影CT。左胸腔内に多発する腫瘍と左胸水を認め，CDDP+CPT-11 4コース投与後に腫瘍は縮小し，胸水は消失した。しかし，今回の入院時には左胸腔内腫瘍が再び増大していた。

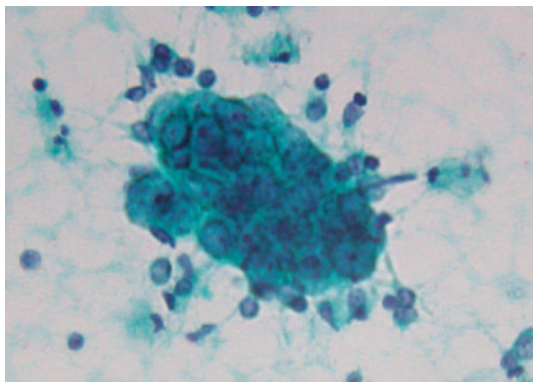


図2 初診時の胸水細胞診 (papanicolaou染色)。倍率は400倍。小型で核/細胞質比の大きな異型細胞の集塊がみられ，核にクロマチンの増量や鑄型様配列がみられたが，胞体がやや広く核小体も比較的明瞭であった。

1]+エトポシド (etoposide : VP-16) [80mg/m², day 1, 2, 3] 3週ごと投与を2コース行ったが，いずれも無効であった。

治療抵抗性であり，画像も左胸腔内に多発する腫瘍が主体であることから，診断の再検討が必要と考えて，CTガイド下針生検実施のため20XX+1年3月入院となった。

入院時現症：身長161.8cm，体重67.1kg，体温36.4℃，脈拍数72回/分，呼吸数15回/分，血圧113/66mmHg。表在リンパ節触知せず。呼吸音清，ラ音なし。心音整，雑音なし。下腿浮腫なし。ECOG performance status (PS) 0であった。

入院時検査所見：血液検査ではHb 11.0g/dLと軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーはNSE 6.6ng/mL (初診時8.0ng/mL)，ProGRP 35.0pg/mL (初診時34.6pg/mL)と正常であった。胸腹部造影CTでは，左胸腔内の腫瘍は初診時より増大していた (図1, 右)。

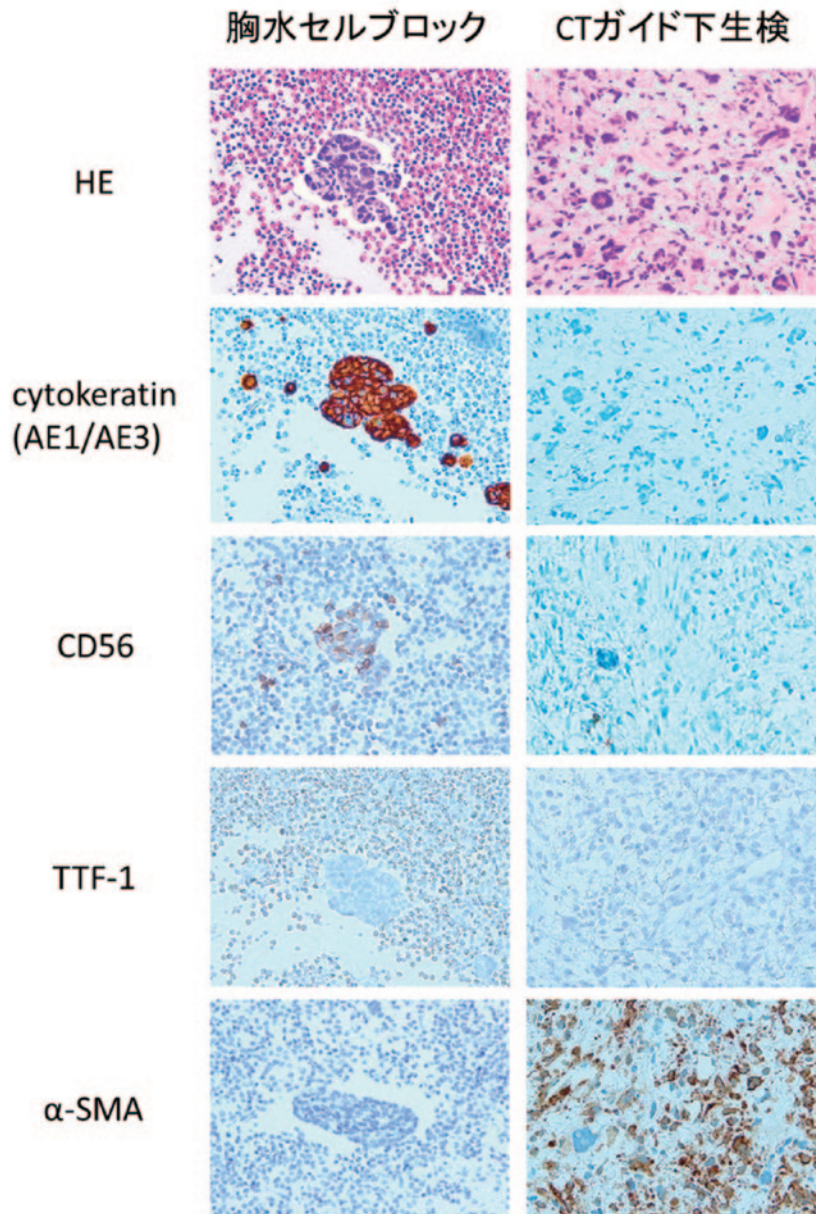


図3 生検組織標本・免疫組織化学染色所見. 上段から順に, hematoxylin-eosin (HE) 染色, cytokeratin (AE1/AE3) 免疫染色, CD56免疫染色, TTF-1免疫染色, α-SMA免疫染色. 倍率は200倍.

左: 初診時に得られた胸水から作成したセルブロック. 白血球や赤血球が多くみられるが, そのなかに核/細胞質比の大きな小型から中型の異型細胞の集塊がみられ, cytokeratin (AE1/AE3) 陽性で, CD56が一部陽性. TTF-1とα-SMAは陰性であった.

右: CTガイド下針生検病理組織. 図で示した範囲はすべて短紡錘形から類円形の異型細胞で占められており, cytokeratin (AE1/AE3) 陰性, CD56はごくわずかに陽性, TTF-1陰性, α-SMAが部分的に陽性であった.

入院後の経過: 入院後, 初診時に原発巣と考えていた腫瘍 (図1, 右下) からCTガイド下針生検を行った. 生検組織標本では, 短紡錘形から類円形の異型細胞がみられ, 免疫染色でcytokeratin (AE1/AE3) 陰性, vimentin陽性, alpha-smooth muscle actin (α-SMA) は部分的に

陽性, CD56ごくわずかに陽性, desmin, caldesmon, S-100蛋白, CD34, calretinin陰性であった (図3, 右). 平滑筋肉腫または筋線維芽細胞肉腫の可能性が考えられたが, 胸腔内に筋線維芽細胞肉腫が発生した報告はなく, 臨床的に平滑筋肉腫と診断した.

初診時の胸水セルブロックとの比較検討を行ったが、異型細胞の形態は両者で明らかに異なり、また、初診時のセルブロックの免疫染色ではcytokeratin (AE1/AE3)陽性、 α -SMA陰性であったことから、両者は別の腫瘍と考えられた。

平滑筋肉腫と診断するまで、CBDCA [AUC 6, day 1] + パクリタキセル (paclitaxel : PTX) [100mg/m², day 1, 8, 15] 4週ごと投与を2コース行ったが無効であり、平滑筋肉腫への化学療法としてドキシソルビシン (doxorubicin : DXR) [60mg/m², day 1] 3週ごと投与を開始し、4コースまで安定 (stable disease : SD) であった。6コース投与後に腫瘍が増大したため、パゾパニブ (pazopanib) 400mg/日内服に変更した。投与開始後3ヶ月時点で病勢制御が得られている。

考 察

本症例は、初診時に胸水細胞診とセルブロック法による病理組織で肺神経内分泌癌と診断し、小細胞肺癌として化学療法を開始したが、2次治療以降は治療抵抗性となり、再生検を行ったところ平滑筋肉腫の診断を得た症例である。その後平滑筋肉腫に対する化学療法で、病勢制御が得られている。

肺神経内分泌癌には小細胞肺癌、大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC)、カルチノイドが含まれる¹⁾。初診時の胸水細胞診とセルブロック法による病理組織では小型で核/細胞質比が大きな異型細胞がみられ、クロマチンの増量と鋳型様配列を伴っており、小細胞肺癌に矛盾しない所見であった。典型的な小細胞肺癌より胞体がやや広く、核小体を伴う点からはLCNECの可能性も否定できなかったが、まずは小細胞肺癌として治療を開始した。

治療開始後、1次治療ではPRを得られたが、2次治療以降は治療抵抗性となり、小細胞肺癌としては今後有効性が期待できるレジメンが少なく、化学療法の終了も考慮に入る状況であった。また画像上、胸腔内腫瘍が主体であることは原発性肺癌に典型的とはいいがたく、胸膜や縦隔に腫瘍を形成する悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫、軟部肉腫や神経原性腫瘍など他の腫瘍が存在する可能性も考えられた。以上の理由から、再生検を行い、平滑筋肉腫の診断を得た。

平滑筋肉腫を含む進行期悪性軟部肉腫の初回化学療法として、有効性・安全性ともにDXR単剤治療を上回るレジメンはなく²⁾、長らく2次治療以降で有効なレジメンに乏しかったが、2012年にパゾパニブ (pazopanib)³⁾、2015年にトラベクテジン (trabectedin)⁴⁾、2016年にエリブリン (eribulin)⁵⁾が化学療法歴のある悪性軟部肉腫患者で既存治療を上回る有効性を示し、選択肢が広がりつつある。

再生検で平滑筋肉腫の診断を得たことで、新たなレジメンを導入し病勢制御が得られた。今後も肉腫に対するレジメンが複数使用できる見込みであり、再生検は有用であったと考えられる。

再生検によって、本症例では初診時と異なる腫瘍が検出された。その理由として、以下の3つの病態が考えられる。第1は重複癌、第2は神経内分泌癌と平滑筋肉腫の混在、第3は神経内分泌癌から平滑筋肉腫への形質転換である。

胸腔内に重複癌が発生することは呼吸器内科の臨床ではしばしば経験されるが、胸腔において神経内分泌腫瘍と肉腫が重複癌として発生した報告はなく、きわめて稀な現象と考えられる。胸腔内で神経内分泌癌と肉腫が混在する腫瘍を検出した報告には、癌肉腫と小細胞肺癌が混在した症例⁶⁾や、神経内分泌への分化を示した肺多形癌の症例⁷⁾があるが、このような症例を集積した報告はなく頻度は不明である。肺神経内分泌癌から肉腫への形質転換は、上皮細胞が間葉系細胞に形態変化する上皮間葉移行⁸⁾で説明できるが、実臨床で神経内分泌癌から肉腫への形質転換を観察できた報告はない。したがって、本症例の腫瘍がいずれの病態によって生じたものか、疫学的情報や臨床経過から判断するのは困難と考えられる。

本症例における診断手法の問題点として、一つは初診時の病理診断を胸水のセルブロック法のみで行ったことである。セルブロック標本で α -SMAは陰性であり、少なくとも初診時の胸水中には平滑筋への分化を示す細胞はなかったかきわめて少なかったことが示唆されるが、胸水や胸膜播種があるにもかかわらず胸水細胞診陰性で診断に生検を要した平滑筋肉腫の報告も複数存在し⁹⁾¹⁰⁾、本症例でも初診時から肉腫が存在していた可能性は否定できない。生検を追加していれば、肺神経内分泌癌の鑑別に有用な細胞分裂像やKi-67 index¹⁾を確認したり、肉腫の存在を確認できた可能性がある。しかしながら、生検のみで病態が把握できるとは限らず、重複癌や多形癌であった場合には生検部位によって診断が異なった可能性もある。

もう一つの診断上の問題は、再生検の際、針生検でしか組織を採取しなかったことである。外科的生検等で肉眼的に確認しつつより大きな組織を得ていれば、2つの腫瘍の混在の有無など本症例の病態を知るのに役立つ可能性があるが、初診時にすでに多発胸腔内腫瘍と胸水貯留があり、進行肺癌を疑う状況であったので、外科的生検は侵襲が大きすぎると考えられた。

今回、我々は肺神経内分泌癌に対する化学療法中に再生検にて平滑筋肉腫の診断を得た症例を経験した。診断の見直しにより新たな治療選択肢が生じることもあるため、典型的でない臨床所見を有する肺神経内分泌癌患者

をみた際には、他の組織型の腫瘍が混在している可能性も疑い、再生検を考慮すべきであると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brambilla E, et al. Small cell carcinoma. In: Travis WD, et al, ed. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2015; 63-8.
- 2) Bramwell VH, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD003293.
- 3) van der Graaf WT, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.
- 4) Kawai A, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: A randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 406-16.
- 5) Schöffski P, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1629-37.
- 6) Noma D, et al. A resected case of combined small cell lung carcinoma with carcinosarcoma. *Pathol Int* 2015; 65: 332-4.
- 7) 伊禮 功, 他. 神経内分泌への分化を示した肺多形癌の1例. *診断病理* 2008 ; 25 : 276-9.
- 8) Thiery JP, et al. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 131-42.
- 9) 小坂 充, 他. 急速に増大し、肺原発と考えられた平滑筋肉腫の1例. *日呼吸会誌* 2010 ; 48 : 729-33.
- 10) 水之江俊治, 他. 胸膜原発平滑筋肉腫の1例. *日呼吸会誌* 2001 ; 39 : 770-4.

Abstract

Leiomyosarcoma revealed by re-biopsy in a patient with neuroendocrine carcinoma of the lung receiving chemotherapy: a case report

Satoru Kawashima^a, Yusuke Shiraishi^b, Satoshi Marumo^b, Takafumi Nishimura^c, Yoshiaki Yuba^d and Motonari Fukui^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science Hospital

^bDepartment of Respiratory Disease Center, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

^cDepartment of Medical Oncology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

^dDepartment of Diagnostic Pathology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

A 67-year-old man visited our hospital complaining of cough, dyspnea, and left chest discomfort. Chest contrast-enhanced computed tomography (CT) scans showed multiple tumors in the pleura and pleural effusions in the left thorax. He was diagnosed with neuroendocrine carcinoma based on cell block analysis of the pleural effusion. He received several chemotherapeutic regimens for small cell lung carcinoma. As some atypical findings for neuroendocrine carcinoma were detected, such as tumor localization in the left pleura, a CT-guided fine needle biopsy was performed on one of the tumors in his left thorax, resulting in a diagnosis of leiomyosarcoma. Thereafter, he received chemotherapy for leiomyosarcoma. Re-biopsy should be considered when patients with lung cancer exhibit atypical clinical findings.