

●症 例

縦隔原発大細胞性神経内分泌癌の1例

能島 大輔 木浦 勝行 堀田 勝幸
瀧川 奈義夫 田端 雅弘 谷本 光音

要旨：症例は65歳の男性。健康診断の胸部X線で縦隔陰影の拡大を認め、縦隔腫瘍が疑われた。CTガイド下針生検施行後に、嘔吐、下肢の脱力、動揺性歩行が急速に進行し、頭部MRIにて、周囲にリング状の造影効果を伴う腫瘍を脳実質内に3カ所認めた。指鼻試験は不能で、pro-GRPの上昇を認めた。脳幹を圧迫する腫瘍が小脳に認められ、失調症状が急速に進行したため、小脳の腫瘍摘出術を施行。摘出標本から大細胞性神経内分泌癌（LCNEC）と診断された。術後に全身状態の改善がみられたため、残りの脳転移に対し全脳照射を行い、シスプラチンとイリノテカンによる全身化学療法を施行した。肺外原発LCNECでは、様々な臓器原発の報告がなされているが、縦隔原発は稀であり、治療により劇的に臨床症状が改善した症例であり報告した。

キーワード：縦隔腫瘍、大細胞性神経内分泌癌、シスプラチン、イリノテカン

Mediastinal neoplasm, Large cell neuroendocrine carcinoma, Cisplatin, Irinotecan

緒 言

消化管、胆管、子宮頸部など、肺以外の臓器に発生した大細胞性神経内分泌癌（LCNEC）の症例が報告されているが、縦隔原発例は極めて稀である。今回、前縦隔に発生し、脳転移を来したLCNECの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：65歳、男性。

主訴：嘔吐、下肢の脱力、および動揺性歩行。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×40年。

現病歴：2008年10月、健康診断の胸部X線で縦隔陰影の拡大を指摘された。縦隔腫瘍を疑い、CTガイド下針生検にて悪性細胞を認めたが、確定診断には至らなかった。生検施行後から、嘔吐、下肢の脱力、動揺性歩行が出現し、頭部MRIにて周囲にリング状の造影効果を伴う腫瘍を認めたため、入院となった。

入院時現症：身長167.5cm、体重53.8kg、体温36.5℃、脈拍60/分・整、血圧132/76mmHg、呼吸10回/分。

結膜に貧血黄疸を認めず、心、肺ともに異常音を聴取しなかった。腹部は平坦、軟、腸音正常であったが、左鎖骨上窩に示指頭大のリンパ節を触知した。右下肢に麻痺を認め、指鼻試験は稚拙であり、体幹の運動失調は著明であった。

入院時検査所見：入院時、血算、生化学検査、および血液ガスには異常を認めなかった。抗アセチルコリンレセプター抗体は陰性であった。腫瘍マーカーではCEA、NSE、AFP、β-hCGは正常範囲であったが、pro-GRPは95.5ng/mlと上昇していた。胸部X線では、大動脈肺動脈窓の突出を認め（Fig. 1-a）、胸部造影CT検査で前縦隔に造影効果を認める直径70mmの腫瘍影と左鎖骨上窩リンパ節の腫大を認めた（Fig. 1-b, c）。頭部MRIでは頭頂葉、前頭葉、小脳半球にそれぞれ直径35mm、40mm、55mmの、周囲にリング状の造影効果を伴う腫瘍影を認め、脳幹は小脳腫瘍により圧迫されていた（Fig. 1-d, e）。

入院後経過：画像上、脳幹の圧迫を認めたため、責任病巣である小脳の腫瘍摘出術を施行した。病理組織（ヘマトキシリン・エオジン染色）では、腫瘍細胞は比較的大型で分裂像を多数認め、ロゼット様配列を伴い、LCNECと診断した（Fig. 2-a）。免疫染色は、サイトケラチン7、CD56が陽性で（Fig. 2-b, c）、クロモグラニンAは一部陽性（Fig. 2-d）、シナプトフィジン、サイトケラチン20、thyroid transcription factor-1（TTF-1）は陰性であり、LCNECに矛盾しないものであった。術後に小脳失調は消失し、全身状態も著明に改善したため、

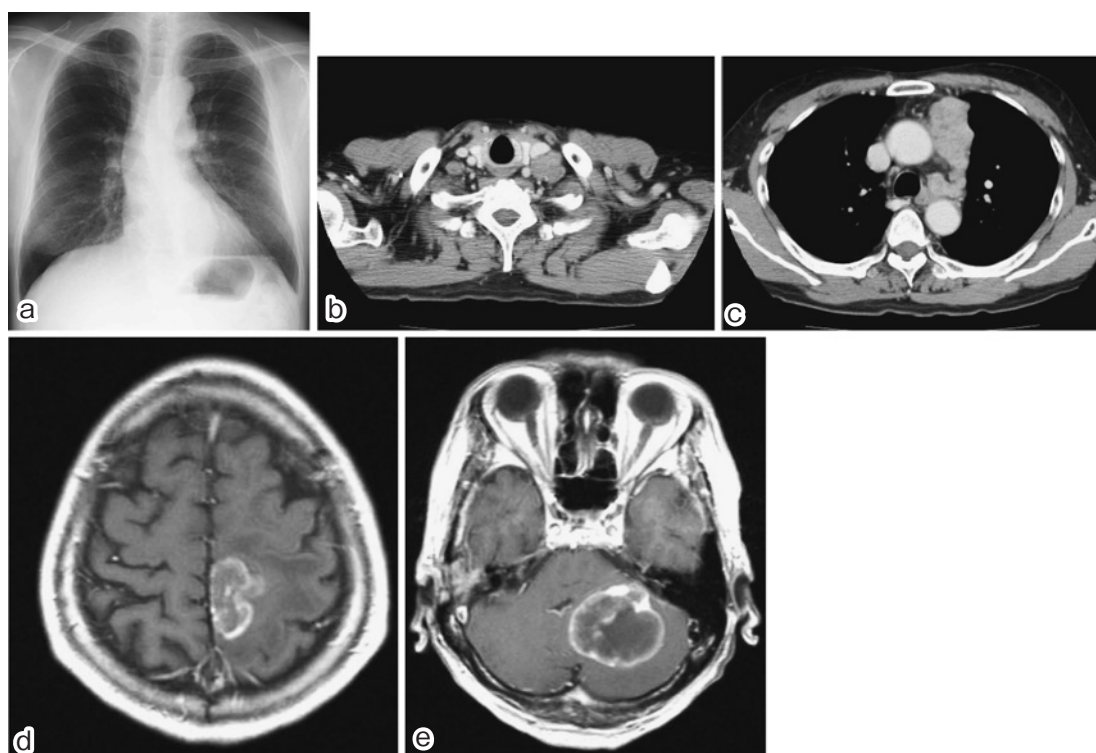


Fig. 1 (a) Chest radiograph on admission shows a tumor on the left side of the superior mediastinum. (b, c) Chest CT on admission revealing a tumor in the anterior mediastinum, and supraclavicular lymph node swelling. (d, e) Brain magnetic resonance imaging (MRI) on admission revealing 3 ring-enhanced tumors in the parietal and frontal lobes of the cerebrum and cerebellum that were compressing the brain stem.

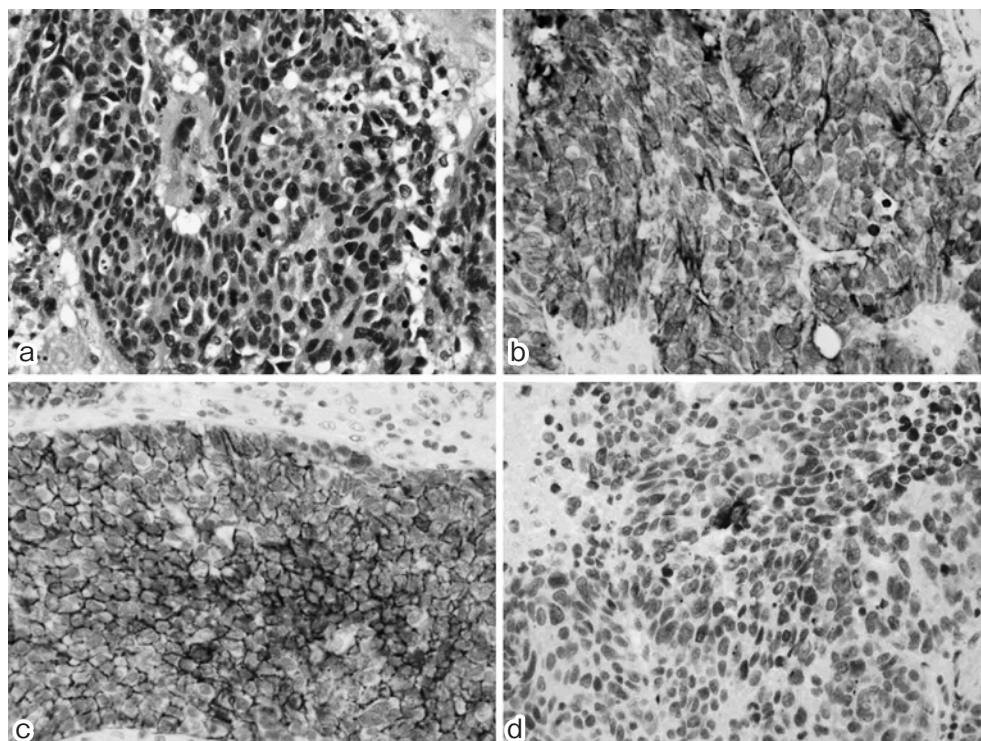


Fig. 2 Histological findings in the resected brain tumor (a) showing the tumor cells with abundant cytoplasm, chromatin clearing with occasionally prominent nuclei, nuclear molding and frequent mitosis and rosette formations by Hematoxylin and Eosin stain ($\times 400$). Immunohistochemically, tumor cells were stained by (b) cytokeratin-7 ($\times 400$), (c) CD56 ($\times 400$) and (d) chromogranin A ($\times 400$).

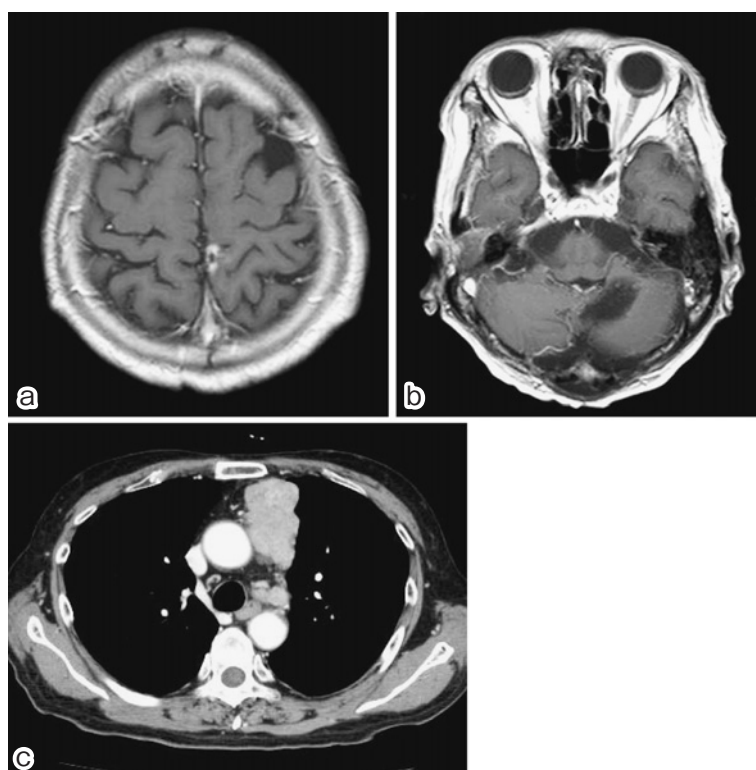


Fig. 3 After the removal of a brain tumor, the remaining brain tumors regressed markedly after whole brain irradiation (a, b). The primary mediastinal tumor did not progress during 4 cycles of systemic chemotherapy (c).

Table 1 Clinical and histological features in 7 cases of LCNEC of the mediastinum

No	Age	Symptom on admission	Primary site (primary organ)	TTF-1 (positive/negative)	Surgical resection (yes/no)	Chemotherapy (yes/no)	Chemotherapeutic regimen	Radiotherapy (yes/no)	Outcome (survival time)
1 ⁵⁾	50	Asymptomatic	Middle mediastinum (primary unknown)	Not reported	No	Yes	CPA, ADM, VCR etc	No	Dead (13 months)
2 ⁶⁾	61	Cervical adenopathy	Anterior mediastinum (thymus)	Not reported	Yes	No	Not done	Yes	Dead (2 months)
3 ⁷⁾	57	Asymptomatic	Anterior mediastinum (thymus)	Not reported	Yes	Yes	CBDCa+VP-16	Yes	Not reported
4 ⁸⁾	67	Asymptomatic	Anterior mediastinum (thymus)	Not reported	Yes	Yes	CDDP+VP-16	Yes	Dead (9 months)
5 ⁹⁾	35	Asymptomatic	Middle mediastinum (primary unknown)	Negative	Yes	Yes	CDDP, BLM, VP-16 etc	No	Dead (10 months)
6 ¹⁰⁾	44	Chest pain	Anterior mediastinum (thymus)	Not reported	Yes	Yes	Ocreotide	Yes	Not reported
Our case	65	Asymptomatic	Anterior mediastinum (primary unknown)	Negative	No	Yes	CDDP+CPT-11	Yes	Alive (11 months)

CPA: cyclophosphamide, ADM: doxorubicin, VCR: vincristine, CBDCa: carboplatin, CDDP: cisplatin, VP-16: etoposide, BLM: bleomycin, CPT-11: irinotecan

計 30Gy の全脳照射を施行後、シスプラチンとイリノテカンによる全身化学療法を計 4 回施行し、病勢の制御が得られた (Fig. 3-a, b, c)。

考 察

LCNEC は Travis らによって報告された高悪性度の神経内分泌系腫瘍である¹⁾。LCNEC は Diffuse/Dispersed Neuroendocrine System (DNS) を発生母地とし、全身から発生する腫瘍と定義されている。下垂体、副甲状腺、副腎髄質、交感神経節、睪頭等の内分泌臓器以外にも、気道、消化管・胆道・尿道の粘膜²³⁾、胸腺、乳腺、子宮頸部⁴⁾など、非内分泌系に存在する DNS から発生する。縦隔原発 LCNEC は現在まで 6 例が報告されているのみであり^{5)~10)}、極めて稀である。既報例と本症例の詳細を Table 1 に示す。年齢は 35~67 歳で、6 例中 4 例が前縦隔発生、2 例が中縦隔発生であった。前縦隔発生の 4 例は全て胸腺由来で、中縦隔発生の 2 例はどちらも原発不明であった。6 例中 5 例が外科的に切除され、3 例は放射線化学療法が併用されていた。生存期間中央値は 10 カ月 (2~13 カ月) であった。無症状で初発することが多く (6 例中 4 例)、本症例も健診発見で無症状であった。

本症例は、縦隔型肺癌との鑑別を要した。画像では、胸部 CT 上、肺との境界は明瞭で、いわゆる extrapleural sign を呈しており、前縦隔原発と考えられた。組織学的にも、肺由来 LCNEC における TTF-1 の発現率は、37.5~75%^{11)~15)}、特異度は 100%¹³⁾であり、肺外由来 LCNEC では TTF-1 は全て陰性¹¹⁾と報告されている。本疾患の原発部位推定における、TTF-1 の有効性に関する結論は出ていないが、本症例は、TTF-1 陰性であることから、肺外由来の可能性が高いと考えられた。また、由来臓器としては、Table 1 に示すように、前縦隔原発の LCNEC は全例胸腺由来であり、本症例も前縦隔原発であることから胸腺由来である可能性が強いが、確定までには至らなかった。

LCNEC の化学療法は、肺小細胞癌に準じて行われ、プラチナ製剤とエトポシド併用療法の有効性が報告されている¹⁶⁾。Fujiwara らはプラチナ製剤とパクリタキセル、あるいはイリノテカン併用療法の生存期間中央値を 10.3 カ月、奏効率を 59.1% と報告している¹⁷⁾。本症例でもシスプラチンとイリノテカンによる全身化学療法を計 4 回施行し、化学療法の効果は stable disease であったが、11 カ月間の病勢コントロールが得られた。また、LCNEC における救済化学療法については、こちらも肺小細胞癌に準じた薬剤選択が妥当と考えられることから、本症例でも増悪時にはカルボプラチンとパクリタキセルあるいはエトポシドの併用療法¹⁷⁾などが候補として

考えられた。

転移性脳腫瘍の手術適応は、病変が一次的に切除できるか、脳外病変のコントロールができていないか、術後の QOLなどを考慮して決定されるが¹⁸⁾、本症例は、腫瘍の大きさ、占拠部位からは一次的に切除は困難であり、脳外病変も治療前の状態であったが、QOL の改善が期待できたため、責任病巣である小脳の腫瘍摘出術を施行し、症状は劇的に改善した。また、LCNEC の脳転移に対する全脳照射の有効性は不明であるが¹⁹⁾、本症例では局所制御は良好であった。

LCNEC は全身に発生する腫瘍であり、その治療・予後などについては、十分解明されているとは言えない。今後、更なる症例の蓄積が重要と考えられる。

尚、本論文の要旨は第 44 回日本呼吸器学会中国・四国地方会 (2009 年 7 月 18 日、松江市) にて発表した。

謝辞：本症例におきまして、岡山大学病院病理部の柳井広之先生に御協力をいただきましたので、誌上にて深謝します。

参考文献

- 1) Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, 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) Ma J, Kimura W, Takeshita A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach with peripancreatic lymph node metastases successfully treated with pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1945—1950.
- 3) Selvakumar E, Rajendran S, Balachandrar TG, et al. Neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic evaluation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 422—425.
- 4) Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Choomchuay N, et al. Paclitaxel and carboplatin for large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 218—224.
- 5) 夏原 厚, 岩崎吉伸, 皆川友子, 他. 中縦隔より発生し急速に全身転移をきたした Neuroendocrine Carcinoma の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌* 2001; 39: 705—709.
- 6) Chalabreysse L, Etienne-Mastroianni B, Adeleine P, et al. Thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistological study of 19 cases. *Histopathology* 2004; 44: 367—374.
- 7) Nagata Y, Ohno K, Utsumi T, et al. Large cell neuroendocrine thymic carcinoma coexisting within large WHO type AB thymoma. *Jpn J Thorac Car-*

- diovasc Surg 2006 ; 54 : 256—259.
- 8) Mega S, Oguri M, Kawasaki R, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma in the thymus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008 ; 56 : 566—569.
 - 9) Takezawa K, Okamoto I, Fukuoka J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with alpha-fetoprotein production. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 187—189.
 - 10) Dutta R, Kumar A, Jindal T, et al. Neuroendocrine carcinoma of the thymus gland with sternal invasion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 ; 8 : 694—696.
 - 11) Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids : TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol* 2004 ; 35 : 825—831.
 - 12) Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 175—182.
 - 13) Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, et al. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001 ; 32 : 918—925.
 - 14) Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology* 2000 ; 36 : 8—16.
 - 15) Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, et al. Thyroid transcription factor-1 : immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999 ; 12 : 5—8.
 - 16) Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, 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.
 - 17) Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, 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.
 - 18) 中川秀光, 早川 徹. 転移性脳腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法 1996 ; 23 : 1235—1247.
 - 19) Acioly MA, Carvalho CH, Pinheiro-Franco JL, et al. Unusual presentation of central nervous system metastases : mechanisms of spread and radiological findings. *Arq Neuropsiquiatr* 2008 ; 66 : 755—757.

Abstract

Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum

Daisuke Nojima, Katsuyuki Kiura, Katsuyuki Hotta, Nagio Takigawa,
Masahiro Tabata and Mitsune Tanimoto

Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine,
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

We describe a rare case of primary mediastinal large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) with brain metastases. A 65-year-old man presented with a mediastinal abnormal shadow on chest radiography. A computed tomography-guided needle biopsy of the mediastinal tumor revealed malignant cells. After biopsy, dyspnea, leg weakness and a waddling gait rapidly developed. Magnetic resonance imaging of the brain revealed three masses with ring enhancements. His pro-GRP value was 95.5pg/ml. Since the cerebellar tumor extended to the brain stem, it was removed surgically. The brain tumor demonstrated LCNEC. He received systemic chemotherapy of cisplatin and irinotecan, because his leg weakness and waddling gait had improved markedly after surgery followed by whole brain irradiation.