

●症 例

気胸を契機に診断された肺大細胞神経内分泌癌の1例

芳賀 高浩^{a,b} 片岡 秀之^b 栗原 正利^b

要旨：症例は49歳，男性．呼吸困難を主訴に近医を受診し，右自然気胸の診断で日産厚生会玉川病院に紹介された．入院時の胸部CTでは肺尖部に空洞を伴う結節影がみられた．悪性腫瘍合併気胸を疑ったため，胸腔鏡下に肺部分切除を行い，気胸治療と腫瘍の生検診断を行った．組織学的に肺大細胞神経内分泌癌と診断し，気胸の原因は空洞壁の破綻であると考えられた．右上葉切除術，縦隔リンパ節郭清を追加し，切除標本に癌の遺残は認めなかった．気胸肺の胸膜下に結節影を認める際には，大細胞神経内分泌癌を含めた肺癌の合併を考慮して診断，治療を行う必要がある．

キーワード：大細胞神経内分泌癌，自然気胸，肺癌

Large cell neuroendocrine carcinoma, Spontaneous pneumothorax, Lung cancer

緒 言

肺癌が気胸を契機に診断されることはまれであり，塚本らは939例の肺癌症例のうち8例(0.9%)であったと報告している¹⁾．また，自然気胸患者に肺癌を合併することもまれであり，Steinhauslinらは338例の自然気胸患者のうち6例(0.5%)であったと報告している²⁾．

大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) は，肺悪性腫瘍の約3.1%を占めるとされている比較的まれな組織型である³⁾．今回我々は，気胸を契機に診断されたLCNECの1例を経験した．まれな病態であり，気胸を発症した機序，および気胸を契機に診断された肺癌における治療上の問題点と対策について検討した．

症 例

患者：49歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：特記すべきことなし．

家族歴：特記すべきことなし．

嗜好歴：喫煙歴20歳から45歳まで，20本/日．飲酒歴なし．

現病歴：201X年4月下旬，呼吸困難を自覚した．同日近医を受診し，III度の右自然気胸と診断された．日産厚生会玉川病院を紹介受診し，携帯型ドレナージキットを挿入，9日後に抜去した．その後気胸の原因検索を行う予定であったが，受診予定日前のドレナージキット抜去6日後より再び呼吸困難を自覚した．日産厚生会玉川病院を受診し，III度の右自然気胸と診断，精査加療目的にて入院となった．

入院時現症：身長177cm，体重65kg，体温36.6℃，血圧126/62mmHg，脈拍71/min，SpO₂98%（室内気）．眼球結膜黄染なく，眼瞼結膜貧血なし．胸部聴診上，異常心音は聴取されず，右呼吸音が減弱していた．腹部に異常所見なく，神経学的に異常所見はみられなかった．

入院時検査所見（表1）：特記すべき異常はみられなかった．腫瘍マーカーは基準値以内であった．

入院時胸部単純X線写真（図1）：右III度気胸がみられる．肺尖部に結節影がみられる．

入院時胸部CT（図2）：右肺尖に19mm大の結節影がみられる．結節の中心部は空洞化しており，空洞壁は胸膜と接している．結節には気管支が流入している．

入院後経過：入院後，胸腔ドレナージを行ったがエアリークが遷延し，第5病日に悪性腫瘍の合併も考慮して，気胸治療と生検診断目的で胸腔鏡下肺切除術を施行した．胸腔内に癒着はみられなかった．右肺尖部に嚢胞および周囲の気腫変化がみられた（図3）．

病理診断：肉眼的に，壁の破綻した空洞がみられた（図4A）．顕微鏡的に，空洞壁は腫瘍細胞からなり（図4B），腫瘍細胞は柵状配列を示して増殖していた（図4C）．N/C比の高い大型の異型細胞からなるもので，核

連絡先：芳賀 高浩

〒158-0095 東京都世田谷区瀬田 4-8-1

^a 日産厚生会玉川病院呼吸器内科

^b 同 気胸研究センター

(E-mail: tknhosp@yahoo.co.jp)

(Received 20 Nov 2013/Accepted 6 Jan 2014)

表1 入院時検査所見

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	5,700/ μ l	TP	6.4 g/dl	CEA	2.0 ng/ml
Neut	79.8%	Alb	3.6 g/dl	CYFRA	1.5 ng/ml
Lymp	15.3%	LDH	260 IU/L	ProGRP	48.1 pg/ml
Eo	0.0%	AST	19 IU/L	Blood gas analysis (room air)	
Baso	0.1%	ALT	12 IU/L	pH	7.432
Mono	4.8%	T.Bil	0.6 mg/dl	PaO ₂	83.0 Torr
RBC	4.88×10^4 / μ l	ALP	11.4 IU/L	PaCO ₂	42.1 Torr
Hb	14.6 g/dl	BUN	11.9 mg/dl		
Ht	43.0%	Cr	0.64 mg/dl		
Plt	210×10^3 / μ l	Na	135 mEq/L		
		K	3.4 mEq/L		
		Cl	99 mEq/L		
		CRP	0.46 mg/dl		

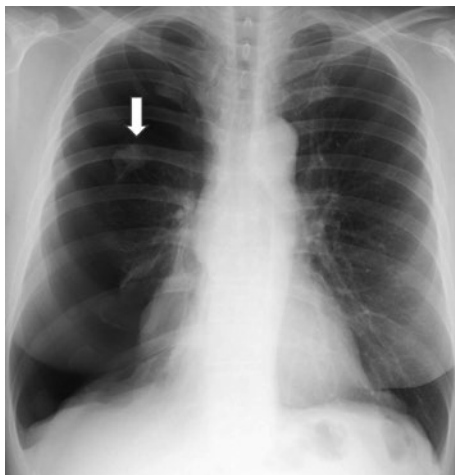


図1 入院時胸部単純X線写真. 右III度気胸がみられる. 肺尖部に結節影(矢印)がみられる.

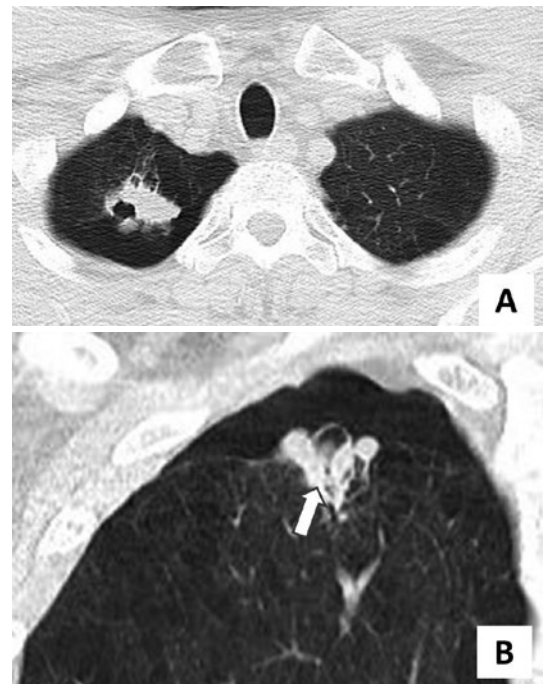


図2 入院時胸部CT, 右肺尖に19 mm 大の空洞を伴う結節影がみられる. 誘導気管支(矢印)を伴っている.

分裂像が高倍率10視野あたり47個みられた. 免疫染色ではシナプトフィジン, クロモグラニン陽性であった. 以上の所見から肺LCNECと診断した.

全身検索にて転移巣を認めず, 初回手術から1ヶ月後に根治術として右上葉切除, リンパ節郭清術を行った. 摘出標本にて腫瘍の遺残およびリンパ節転移を認めず, 病理病期 pT2aN0M0 Stage IBと診断した. 胸腔洗浄液の細胞診で癌細胞がみられなかったこと, 当初から悪性腫瘍の合併を考慮して慎重に手術を行ったことから癌細胞の胸腔内播種の可能性は低いと判断した. 他院で術後補助化学療法として, テガフル・ウラシル (tegafur-uracil) 配合剤 400 mg/日の内服を開始した. 今後2年間内服予定である. 現在初回手術から17ヶ月を経過して, 再発なく生存中である.

考 察

肺癌患者が気胸を発症する機序は以下の4説が推定されている¹⁾. ①胸膜直下発生の癌が中心部壊死を起し穿孔する. ②癌により閉塞した中枢側の気管支の check valve 機構に伴う末梢肺の過膨張, プラ破裂. ③癌により発生した無気肺による他肺葉の過膨張, プラ破裂. ④肺癌と気胸の偶発. 本症例では胸膜直下発生の癌が空洞を形成し, 空洞壁の破綻により気胸を発症したと考えられた.

気胸を契機に診断された肺癌症例は, 我が国では本症

表2 癌の浸潤による気胸を契機に診断された肺癌の報告例

著者	年齢	性別	癌の組織型	腫瘍径 (mm)	肺癌のステージ	胸部 CT 所見	気胸の重症度	予後	報告年
塚本 ¹⁾	65	男	扁平上皮癌	13	T2aN0M0 Stage IB	結節影	III 度	手術後 15ヶ月死亡	1995
河端 ⁴⁾	31	男	大細胞癌	15	T2aN0M0 Stage IB	浸潤影	III 度	手術後 12ヶ月生存	1999
三賀森 ⁵⁾	70	女	扁平上皮癌	12	T2aN0M0 Stage IB	壁の肥厚を伴うブラ	III 度	手術後 11ヶ月死亡	2012
芳賀	49	男	LCNEC	19	T2aN0M0 Stage IB	空洞を伴う結節影	III 度	手術後 17ヶ月生存	2014

LCNEC：大細胞神経内分泌癌。



図3 胸腔鏡所見，肺尖部に嚢胞がみられ，エアリーク部位（矢印）が確認された。

例も含めて 30 例報告されている。気胸の原因は癌の浸潤が 7 例，check valve 機構が 2 例，無気肺が 3 例，偶発が 18 例であった。癌の浸潤が原因で気胸を発症した 7 例のうち臨床所見を詳細に検討しえた報告は 4 例であった（表 2）¹⁾⁴⁾⁵⁾。扁平上皮癌 2 例，大細胞癌 2 例であり，腫瘍径は 12~19 mm と比較的小さい段階で発見されていた。胸部 CT 所見は多彩であり，結節影，浸潤影，肥厚した壁を有するブラを呈していた。気胸の虚脱度はすべて III 度であった。癌の進行度はすべて Stage IB であるが，2 例（50%）は 15ヶ月以内に死亡しており，進行度に基づいた成績と矛盾する。その原因は肺癌が穿孔して気胸になった場合，すでに胸腔内播種を起こしており Stage IV であった可能性，悪性腫瘍を疑わずに手術操作を行った可能性がある。

手術時に胸腔洗浄液の細胞診を行う正確な進行度分類，悪性腫瘍を念頭に置いた手術操作が望まれる。そして胸腔内播種を起こしている可能性を考慮して，術後化学療法法の適応を考えるべきである。

本症例は既存のブラの壁に癌が発生した可能性と，癌の内部が空洞化した可能性がある。病理学的に空洞の基

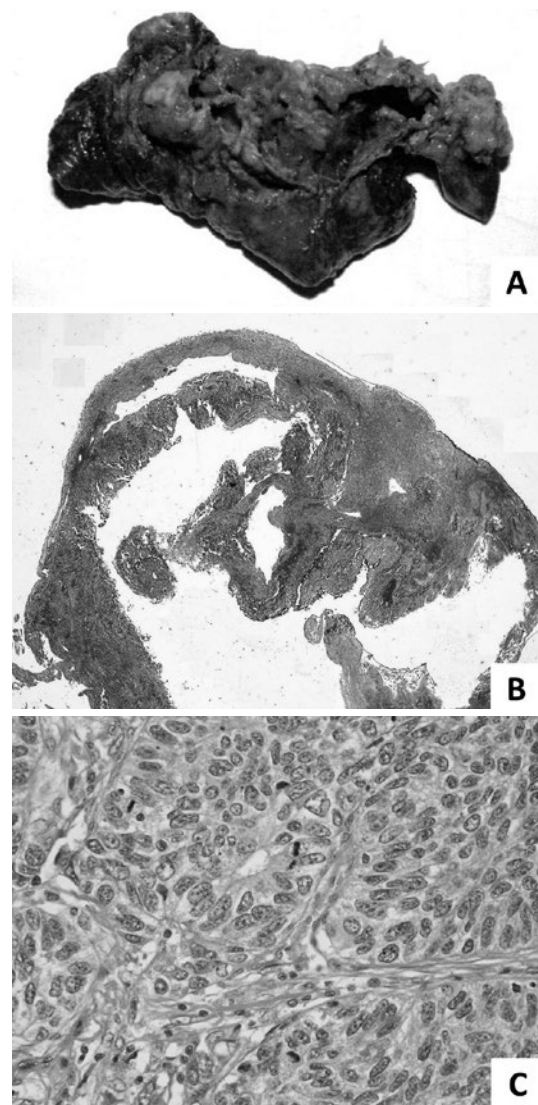


図4 切除肺。(A)肉眼像。壁の破綻した空洞がみられる。肺尖部の切除肺を頭側から観察。(B)病理組織像。空洞がみられ，空洞壁は腫瘍細胞で構成されている。(C)病理組織像。N/C比の高い大型異型細胞が柵状配列を示している。核分裂像もみられる。

部、空洞壁ともにすべて癌で構成されており、癌の内部が空洞化したと考えられた。原発性肺癌のうち空洞形成がみられるのは10%程度とされ⁶⁾、組織型は扁平上皮癌が多い⁷⁾。空洞形成の機序は以下の3説が推定されている。①癌組織が中心部壊死をきたし、融解吸収されるか、誘導気管支から排出される⁸⁾。②腫瘍や炎症により誘導気管支にcheck valve機構が生じ、tension cavityができ嚢胞化する⁹⁾。③既存のプラの一部に癌が発生する¹⁰⁾。肺LCNECでは一般的に広範囲な壊死がみられる。本症例でも腫瘍内に広範囲な壊死がみられ、空洞壁が腫瘍細胞からなること、胸部CTで誘導気管支がみられることから、癌組織が乏血性壊死をきたし、誘導気管支から排出されたことにより空洞化したと推測された。

LCNECは比較的新しい肺の神経内分泌腫瘍の1区分として、1991年にTravisらによって提唱された³⁾。LCNECは、神経内分泌腫瘍としての形態学的特徴をもつ低分化なhigh grade carcinomaである。Stage Iであっても5年生存率は58%とする報告もあり¹¹⁾、他の非小細胞肺癌と比較して予後不良である。小細胞肺癌に準じてStage IA症例においても術後補助化学療法が必要とする報告もある¹²⁾。本症例でも術後補助化学療法を行った。

気胸患者においても肺腫瘍を認めた場合、悪性を考慮した診断、治療をしなければならない。多量の気漏があり肺の十分な膨張が得られない場合、気管支鏡による生検診断は困難であると考えられる。したがって、胸腔鏡下に気胸治療と腫瘍に対する生検診断を同時に行わなければならない。その際の注意点として、①腫瘍を含めた十分な範囲の肺部分切除を行うこと、②収納バッグによる切除肺の回収を行うことが必要になる。通常の気胸手術では切除肺の回収に際して、収納バッグを使うことはない。この操作により、癌の胸腔内播種やポート孔への移植が起こりうるため注意が必要である。

気胸を契機に診断された肺LCNECの1例を経験した。肺LCNECは他の組織型と比較して予後不良であり、また広範囲な壊死を伴うことが多く、気胸を合併する可能性がある。気胸患者ではまれではあるが、LCNECを含めた肺癌の合併を考慮する必要があると考えられた。

謝辞：本例の診断につき、病理所見をご指導いただきました

た日産厚生会玉川病院病理科 三浦妙太先生に深謝いたします。

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) 塚本東明, 他. 自然気胸を初発症状とした原発性肺癌症例の検討. 日胸疾患会誌 1995; 33: 936-9.
- 2) Steinhauslin CA, et al. Spontaneous pneumothorax. A complication of lung cancer? Chest 1985; 88: 709-13.
- 3) Travis WD, 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: 529-33.
- 4) 河端秀明, 他. 気胸を契機に発見された若年者肺癌の1例. 日呼吸会誌 1999; 37: 51-4.
- 5) 三賀森学, 他. 乳癌手術中に発症した気胸を契機に発見された肺癌の1例. 日臨外会誌 2012; 73: 2791-5.
- 6) 鈴木信夫, 他. 空洞性肺癌の臨床的検討. 肺癌 1994; 34: 355-61.
- 7) 岡崎哲朗, 他. 空洞性肺癌の臨床的ならびに外科病理学的検討. 日胸臨 1980; 39: 274-80.
- 8) Anderson HJ, et al. Carcinoma of the bronchus presenting as thin-walled cysts. Thorax 1954; 9: 100-5.
- 9) 柴山磨樹, 他. 透過形成を伴える原発性肺癌のX線像. 臨放 1975; 20: 479-86.
- 10) Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinoma. Thorax 1973; 28: 354-66.
- 11) Asamura H, et al. Neuroendocrine neoplasm of the lung: a prognostic spectrum. J Clin Oncol 2006; 24: 70-6.
- 12) Iyoda A, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Ann Thorac Surg 2006; 82: 1802-7.

Abstract**A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung detected in a patient treated for pneumothorax**Takahiro Haga^{a,b}, Hideyuki Kataoka^b and Masatoshi Kurihara^b^aDepartment of Respiratory Medicine, Nissan Tamagawa Hospital^bPneumothorax Research Center, Nissan Tamagawa Hospital

The patient was a 49-year-old man who developed a right-sided spontaneous pneumothorax with dyspnea and thus was referred to our hospital. A chest CT scan on admission showed a cavitory nodule in the right lung apex. The pneumothorax was accompanied by a malignant tumor, and a partial resection was performed by thoracoscopy to both treat the pneumothorax and to make a diagnosis of the tumor. A histological examination revealed the presence of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. The cause of pneumothorax was thought to have been a rupture of the wall of the cavitory nodule. A right upper lobectomy with mediastinum lymph node dissection was thereafter performed. No remnant cancer tissue nor lymph node metastasis was observed. The possibility that lung cancer may sometimes include large cell neuroendocrine carcinoma should therefore be considered in patients demonstrating pneumothorax with a tumor.