

神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumor

WHO 分類第 2 版では、神経内分泌腫瘍には小細胞癌とカルチノイド腫瘍が含まれていた。小細胞癌は腫瘍細胞の形から燕麦細胞癌と中間細胞型に分類された。しかし、小細胞癌の 2 つの亜型により予後に差がないこと、その診断が病理医間で一致しないことから、WHO 分類第 3 版(2004 年版)では、小細胞癌に燕麦細胞癌と中間細胞型の亜型はもうけなかった。WHO 分類第 3 版(2004 年版)では、神経内分泌腫瘍のひとつに大細胞神経内分泌癌を加えたが、大細胞癌の亜型とした。カルチノイド腫瘍は、定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドに分類し、それぞれの組織学的な定義を明確にした。

カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumour

カルチノイド腫瘍は類器官構造、索状、島状、柵状、リボン状、ロゼット構造などの神経内分泌分化を示唆する組織学的特徴を有する腫瘍である。腫瘍細胞は均一で、細胞質は好酸性で、核のクロマチンは微細顆粒状である。定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドにわけ、前者は、核分裂像が 10 高倍視野で 0 か 1 個で、壊死を認めないもの、後者は、核分裂像が 10 高倍視野で 2-10 個あるか、あるいは壊死巣を認めるものと定義している。壊死巣はふつう小さく、大きな壊死はみられない。大細胞神経内分泌癌および小細胞癌と非定型的カルチノイドの鑑別は、前 2 者はいずれも核分裂像の数が多いことである。

大細胞神経内分泌癌 Large cell neuroendocrine carcinoma

WHO 分類第 2 版では、大細胞癌は扁平上皮癌や腺癌、小細胞癌への分化を示さない上皮性悪性腫瘍と定義され、他の組織型に含まれない分化の悪い癌を意味した。すなわち、大細胞癌は他に分類することができない腫瘍の寄せ集め(waste basket)であり、その臨床像に特徴的なものはなかった。また、大細胞癌という診断を好む病理医と、どこかに腺癌や扁平上皮癌の特徴を見つけて低分化の腺癌や扁平上皮癌に入れ、大細胞癌と診断することが少ない病理医がいるため、大細胞癌の肺癌に占める割合は施設により大きく異なった。

WHO 分類第 3 版(2004 年版)は、特定の分化を示さない大細胞癌以外に、特徴的な組織像を呈する亜型として、大細胞神経内分泌癌、類基底細胞癌、リンパ上皮腫様癌、淡明細胞癌、ラブドイド形質を伴う大細胞癌を加えた。大細胞神経内分泌癌は、神経内分泌分化を示す大細胞癌で、1991 年に Travis らにより提唱された。大細胞神経内分泌癌は肺癌の 2-3%程度を占め、喫煙者に多い。

大細胞神経内分泌癌は組織学的に、類器官構造、索状、ロゼット構造、柵状配列を示す。細胞質は中等量から豊富で、核小体が目立つ。核分裂像は 10 高倍視野に 11 個以上で、平均 75 個である。広い範囲の壊死巣を認める。大細胞神経内分泌癌と診断するためには、免疫染色や電子顕微鏡により神経内分泌分化を確認する必要がある。大細胞神経内分泌癌は

通常の大細胞癌に比べて、有意に核分裂像が多く、Ki-67 の標識率は 2 倍以上で、細胞学的にも悪性度が高い腫瘍である。

大細胞神経内分泌癌の鑑別診断として、非定型的カルチノイドと類基底細胞癌があげられる。非定型的カルチノイドとの違いは、大細胞神経内分泌癌には核分裂像が多いこと（10 高倍視野で 11 個以上）と広範な壊死巣を認めることである。類基底細胞癌も胞巣の辺縁部で柵状配列を示し、ロゼット構造を示すことがあるが、神経内分泌マーカーに染色されることはまれで、cytokeratin 34 E12 が陽性であるのに対して、大細胞神経内分泌癌は神経内分泌マーカーが陽性で、cytokeratin 34 E12 が陰性である。

I 期の大細胞神経内分泌癌は I 期のその他の非小細胞癌に比べて、予後が悪いことが報告されている。しかし、II 期、III 期の大細胞神経内分泌癌は予後が悪い（5 年生存率 28%）が、I 期の大細胞神経内分泌癌は予後がよい（5 年生存率 88%）との報告もある。私たちが以前に原発性肺癌と診断した手術例を見直した結果、大細胞神経内分泌癌の頻度は 2.4%であった。大細胞神経内分泌癌と診断した症例の元の病理診断は、小細胞癌の中間細胞型、大細胞癌、低分化の腺癌、低分化の扁平上皮癌であった。5 年生存率は 27.4%であり、通常の大細胞癌（5 年生存率 43.3%）よりも有意に予後が悪く、小細胞癌と同様の予後であった。

かつて、大細胞神経内分泌癌の術後に化学療法や放射線療法を加えても予後が改善しないと報告されていた。私たちが肺癌の手術例を見直して、大細胞神経内分泌癌と診断した症例には、術後に化学療法を加えた症例と加えなかった症例があるため、その予後の違いを検討した。I 期の大細胞神経内分泌癌の 5 年生存率は 61.9%であり、II 期、III 期の 5 年生存率はそれぞれ 17.9%、16.7%であった。I 期の症例では、化学療法を加えた症例は加えなかった症例に比べて予後が良好であった。しかし、II 期以上の症例では、化学療法の有無により予後に差がなかった。Veronesi らの retrospective study によると、大細胞神経内分泌癌の I 期の手術症例で、化学療法を追加した症例はしない症例に比べて予後が良好であった。Rossi らの retrospective study によると、大細胞神経内分泌癌症例の術後に cisplatin + VP-16 による化学療法を加えた症例は cisplatin + gemcitabine, carboplatin + paclitaxel, cisplatin + vinorelbine を加えた症例よりも予後がよく、特に I 期で cisplatin + VP-16 による化学療法を加えた症例はもっとも予後がよかった。私たちは、2000 年から 2005 年の間に 15 例の大細胞神経内分泌癌症例（I 期 11 例、II 期 1 例、III 期 2 例、IV 期 1 例）の術後に cisplatin + VP-16 による化学療法を加えた。その結果、2 年生存率、5 年生存率はいずれも 88.9%で、対照群の 2 年生存率（65.2%）、5 年生存率（47.4%）より良好であった。

大細胞神経内分泌癌以外の非小細胞癌が神経内分泌分化を持った場合、予後に影響するかどうかに関しては、腫瘍細胞が神経内分泌分化を示すものは示さないものに比べて予後が不良であるとする報告と、大細胞神経内分泌癌を除いた非小細胞癌では、神経内分泌分化により予後に差はないとする報告がある。

大細胞神経内分泌癌の遺伝子異常に関しては、小細胞癌と類似した異常があると報告されている。3p, 5q21, 9p21, Rb のヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity (LOH)), p53 遺伝子の突然変異は大細胞神経内分泌癌、小細胞癌に高頻度におきている。Comparative genome hybridization による解析で、大細胞神経内分泌癌も小細胞癌も 3p, 4q, 5q, 13q が減弱し、5p が増強しているが、3q の増強と 10q, 16q, 17p の減弱は小細胞癌にはみられ、大細胞神経内分泌癌には少ないと報告されている。c-myc の増幅は小細胞癌(20%) と大細胞神経内分泌癌 (23%) に同じ程度の頻度で見られると報告されている。私たちは、13 箇所のマイクロサテライトマーカー (D3S1234(3p14.2), D3S1481(3p14.2), D3S1295(3p21.1), D3S1581(3p21.3), D5S407(5q11), D5S410(5q31.3), D5S422(5q33), D9S171(9p21), IFNA(9p21), D10S249(10p15.3), D10S1686(10q22.3), D13S153(13q14), ALE3/P53ivs1b(TP53)) を用いて、大細胞神経内分泌癌、小細胞癌、通常の大細胞癌の LOH を検討した。大細胞神経内分泌癌と小細胞癌は通常の大細胞癌に比べて LOH の頻度が高く、統計学的に有意差を認めた。しかし、大細胞神経内分泌癌と小細胞癌との間には有意差を認めなかった。しかし、p16 遺伝子のメチル化を methylation specific PCR 法で検討すると、小細胞癌にはメチル化をおこなっている症例はないのに対して、大細胞神経内分泌癌、通常の大細胞癌には約 4 割の症例にメチル化を認めた。Takeuchi らによると、小細胞癌も大細胞神経内分泌癌も 3p の欠失を高頻度に認めるが、この両者は 3p14.2 と 22q13.3 における LOH のパターンが異なる。

小細胞癌 Small cell carcinoma

小細胞癌は、小型の細胞からなる悪性上皮性腫瘍で、腫瘍細胞の大きさは、リンパ球の 3 倍未満である。腫瘍細胞は円形、卵円形、または紡錐形で、細胞質が乏しく、細胞境界は不明瞭である。核のクロマチンは微細顆粒状で、核小体は目立たない。核の相互圧排像を認め、核分裂像が多い。核分裂像の数は普通 10 高倍視野で 60 個以上である。小細胞癌は大細胞神経内分泌癌とは異なり、免疫染色や電子顕微鏡により神経内分泌分化を証明する必要はなく、HE 所見で診断できる。

大細胞神経内分泌癌の細胞所見

一般的に、大細胞神経内分泌癌は手術により摘出された標本で診断される。しかし、進行した症例では手術により摘出することが困難で、喀痰や気管支鏡による生検や細胞診で癌の組織型を決定する必要がある。

日本肺癌学会細胞診判定基準改訂委員会では、細胞診により大細胞神経内分泌癌と診断することが可能かどうかを調べるため、手術により大細胞神経内分泌癌と診断された症例の細胞像を検討した。大細胞神経内分泌癌では、壊死性背景に腫瘍細胞を認め、pyknotic な核を有する細胞や核線がみられた。シート状配列、ロゼット構造を認めるが、孤立性に出現する細胞もみられた。細胞の大きさは中等度から大型で、細胞の形は円形、類円形また

は多角形で、多形性を認めた。裸核状の細胞が出現するが、細胞質が豊富な細胞もみられた。核は円形ないし類円形で、均一な核膜を有した。核のクロマチンは粗顆粒状または細顆粒状で、核小体が 1-2 個認められるが、不明瞭なものもみられた。

大細胞神経内分泌癌の細胞像は、壊死性背景に核線がみられ、裸核状の細胞が出現する点、口ゼット構造を認める点などから、小細胞癌との鑑別が問題になる。そこで、小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の細胞の核の大きさを、画像解析装置 (CAS 200 cellular imaging system) を用いて 1 例につき核 100 個を測定した。細胞診標本の検討では、腫瘍細胞の核径は大細胞神経内分泌癌と小細胞癌でオーバーラップがあるが、核径の平均値はそれぞれ、 $11.1\mu\text{m}$ 、 $9.2\mu\text{m}$ で、大細胞神経内分泌癌の方が大きかった。また、組織標本で大細胞神経内分泌癌、小細胞癌の核径を正常のリンパ球と比較したが、平均値は大細胞神経内分泌癌がリンパ球の 3.22 倍、小細胞癌が 2.75 倍で、大細胞神経内分泌癌の方が大きかった。大細胞神経内分泌癌と小細胞癌の鑑別には、核径の違いだけではなく、大細胞神経内分泌癌は豊富な細胞質を有する細胞が出現し、多形性に富むことが重要である。

まとめ

大細胞神経内分泌癌は手術で摘出された標本で診断することができるが、生検で診断することはかなり難しい。大細胞神経内分泌癌には手術適応のない症例が多く含まれるが、これらの症例は正確な診断がつかないまま、化学療法や放射線療法が行われている。腫瘍を摘出しなくても大細胞神経内分泌癌と診断できる方法が開発されれば、この腫瘍の病態が更によくわかり、また組織型にあった治療を行うことができる。

大細胞神経内分泌癌と小細胞癌に関して、病理医間の診断一致率が低いことが報告されている。神経内分泌腫瘍の同じ標本を 5 人の肺専門の病理医で検討すると、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌は全例で 3 人以上の診断が一致したが、5 人とも一致したのは、小細胞癌の 7 割、大細胞神経内分泌癌の 4 割であった。小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の病理診断の不一致は、(1) 挫滅が加わった小さな標本や固定が悪い標本、切片がうまく作成されていない標本は診断が一致しない、(2) 小細胞癌から大細胞神経内分泌癌には腫瘍細胞の大きさのスペクトラムがある、(3) 小細胞癌の中に大きな細胞が出現すると、病理医により小細胞癌と診断されることと、combined small cell and large cell carcinoma と診断されることがある、(4) 小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の間には borderline case が存在する、などの理由が考えられる。

大細胞神経内分泌癌と腺癌や扁平上皮癌がひとつの症例で混在することがあり、小細胞癌と腺癌や扁平上皮癌と混在することもある。大細胞神経内分泌癌が小細胞癌と混在することもある。このような混合型の神経内分泌腫瘍の生物学的特徴については解明されていない。予後や化学療法に対する感受性などについて、今後の検討が必要である。