

妊娠反応偽陽性にて発見された 若年者 hCG 産生肺大細胞癌の 1 例

False Positive Pregnancy Test and Ectopic Human Chorionic Gonadotropin
with Large Cell Lung Cancer in a Young Woman

原 聡・廣畑 健・大塚浩史・南 憲司
津田 宏・安富正幸

要旨 : 妊娠反応偽陽性にて発見された hCG 産生肺大細胞癌を経験したので報告する .

症例は 27 歳 , 女性 . 高 hCG 血症 , 胸部異常陰影を主訴に婦人科に入院し , 腹腔鏡下に妊娠ならびに原発巣は確認されなかったが , 肺転移をともなう絨毛癌の診断で MAC 療法による化学療法を 4 コース施行された . hCG 値は低下し腫瘍は縮小したが , hCG 産生原発性肺癌の疑いで当科にて肺葉切除および縦隔リンパ節郭清を施行した . 病理組織診断は肺大細胞癌 , p-T₂N₀M₀ , stageIB であった . 抗 hCG 抗体による免疫組織染色では細胞質が染色され hCG 産生肺大細胞癌と診断された . 術後 54 ヶ月経過した現在も再発なく生存中である .
〔肺癌 40(1) : 63 ~ 67, 2000, JJLC 40 : 63 ~ 67, 2000〕

Key words : Large cell lung cancer, Human chorionic gonadotropin (hCG), False pregnancy, Immunohistochemical stain

はじめに

悪性腫瘍のなかには内分泌学的・神経学的に異常を示す paraneoplastic syndrome を来すものがあり , 肺癌では小細胞癌がよく知られている . 今回 , 若年女性で術前に human chorionic gonadotropin (hCG) 高値で妊娠反応偽陽性を示し , 絨毛癌と診断された原発性肺大細胞癌を経験したので報告する .

症 例

症 例 : 27 歳 , 女性 .

主 訴 : 高 hCG 血症 , 胸部異常陰影

既往歴 : 20 歳時 , 子宮外妊娠にて左卵巣楔状切除術を受けた . 妊娠歴 3 回 , 子供なし .

現病歴 : 1994 年 10 月妊娠反応陽性のため婦人科を受診し , human chorionic gonadotropin (hCG) 高値と胸部異常陰影を指摘された . 腹腔鏡下に検索したが妊娠は確認されなかった . 肺腫瘍影に対する気管支鏡下生検にて悪性細胞を認めたため , 絨毛癌の診断にて婦人科に入院となった .

入院時現症 : 身長 153cm , 体重 50kg , 血圧 98/60 mmHg , 脈拍 72/分整 . 表在リンパ節を触知せず . 胸部理学的所見上特記すべき異常は認めなかった .

入院時検査成績 : 血中 hCG 2400mIU/ml , 尿中 hCG 2000mIU/ml , 血中 β -hCG 22ng/ml と高値を示した . CEA 1.2ng/ml と正常範囲内であり , その他の血液生化学検査 , 動脈血ガス , 呼吸機能にも異常を認めなかった .

Fig. 1. Chest X-ray film on admission shows a clearly demarcated 6.2 × 5.1 cm tumor shadow in S⁸ of the left lung.



胸部 X 線所見 (Fig. 1) : 左 S⁸ に 6.2 × 5.1cm の比較的境界明瞭な腫瘍影を認めた .

胸部 CT 所見 (Fig. 2) : 同陰影は左 S⁸ 臓側胸膜直下において 6.2 × 5.8cm , 境界明瞭で , 内部均一な腫瘍影で , 胸膜陥入像 , 胸壁浸潤および縦隔リンパ節腫大は認められなかった .

入院後経過 : 原発巣は不明であったが絨毛癌の肺転移の診断にて , 婦人科において MAC 療法 (Methotrexate+

Fig. 2. Chest CT scan shows the tumor shadow is in the left S⁸, adjacent to the visceral pleura. Neither pleural indentation nor chest wall involvement is recognized.

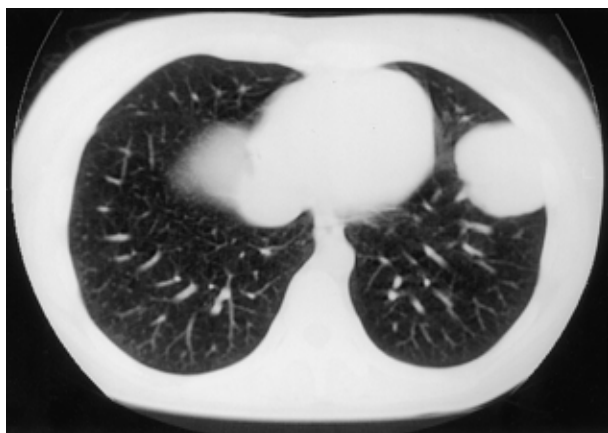


Fig. 3. Chest X-ray after 4 courses of chemotherapy shows regression of the tumor to 3.8 × 3.0 cm in size.



Adriamycin+Cyclophosphamide) による化学療法が4クール施行された。胸部X線上腫瘍影は3.8×3.0cm(縮小率63%)に縮小した(Fig. 3)。また、血中hCG、β-hCGは各々40mIU/ml、0.3ng/mlに低下した。

再度婦人科領域の悪性腫瘍の検索を行ったが見つからなかったため、hCG産生原発性肺癌の疑いで切除を目的として当科へ転科となった。

手術所見：muscle sparing thoracotomyにて左第5肋間で開胸。S⁸に径3cm大の腫瘍、またS³に径5mmの小結節を2個触知した。S³の小結節には楔状切除を施行し、さらに下葉切除+リンパ節郭清(R2a)を施行した。D₀E₀P₂PM₂、s-T₂N₀M₁(PUL)、stage IVであった。

摘出標本(Fig. 4)：3.5×3.3×3.0cmの境界明瞭な類円

Fig. 4. Cross-section of the resected 3.5 × 3.3 × 3.0 cm yellow-whitish tumor.

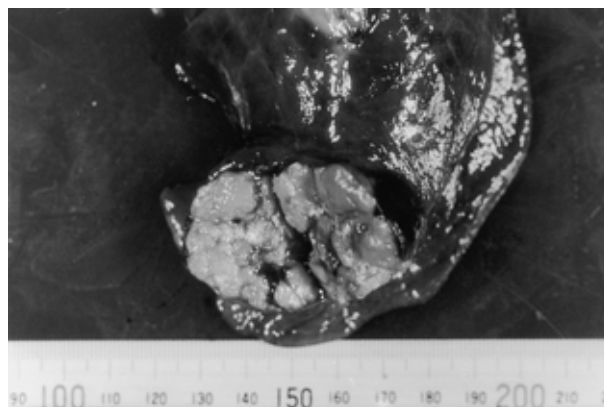
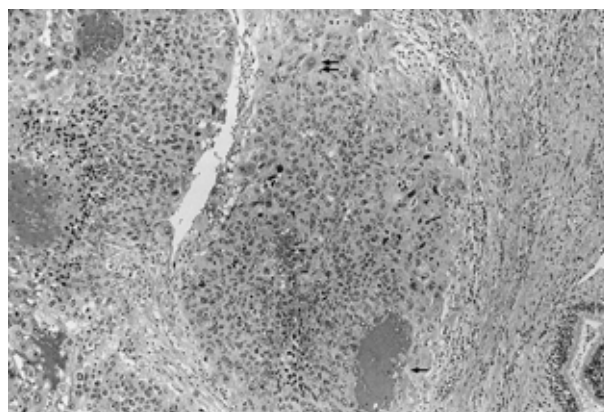


Fig. 5. Histological findings of the tumor show a necrotic appearance (→) and a few undifferentiated cancer cells with large nuclei and mucin (⇨)(H. E. × 25)



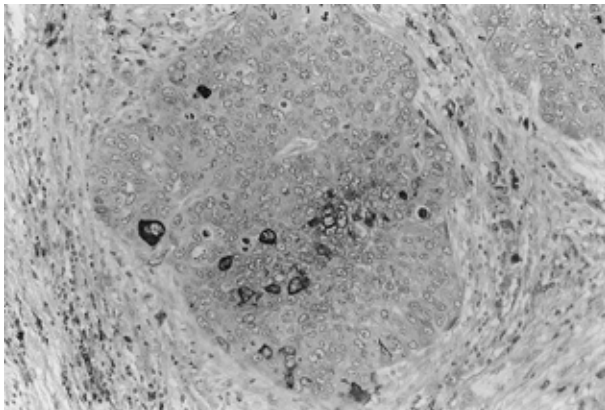
形の腫瘍で、断面は黄白色の充実性腫瘍であった。S³の小結節は弾性硬で境界明瞭な黄白色の充実性腫瘍であった。

病理組織学的所見：腫瘍の大部分は壊死に陥っていた。一部に大小不同の大型の核を有し、胞体に粘液産生をともなう極めて未分化な異型細胞が胞巣状に増殖していたが、syncytial trophoblast 類似の多核巨細胞はみられなかった。またシート状配列を呈する箇所もみられたが角化、細胞間橋は認めなかった(Fig. 5)。抗hCGウサギ抗体を用いた免疫組織染色(Abidin-biotin complex法)では腫瘍細胞の細胞質が褐色に染色され、hCG陽性と診断された(Fig. 6)。S³の小結節は壊死をともなう肉芽様組織で、viableな異型細胞はなく、免疫組織染色も陰性であった。

以上より、最終診断は粘液産生型肺大細胞癌で、病理病期はp-T₂N₀M₀、stage IBであった。

術後の血中hCG、β-hCGは各々0.2mIU/ml、0.1ng/mlと正常値を示した。術後54ヶ月経過した現在も血中hCG、β-hCGは正常域にあり、再発なく健存である。

Fig. 6. Immunohistochemistry for hCG, show the positive staining mostly in the cytoplasm of the tumor cells. (using rabbit anti-hCG antibody, ABC method, $\times 100$)



考 察

hCG は絨毛組織から分泌され、妊娠時に高値となる。また、胞状奇胎や絨毛癌などの絨毛性腫瘍および非絨毛性腫瘍からの異所性産生の場合にも高値を示す¹⁾。hCG を産生する非絨毛性腫瘍には睾丸腫瘍、卵巣癌、脾臓癌、胃癌、肝臓癌および肺癌などが知られており、なかでも肺癌については 1966 年以降に gonadotropin 産生肺癌の報告がみられている²⁾⁻⁷⁾。

今回検索しえた hCG 産生原発性肺癌の報告は 73 例であった (Table 1)。年齢は 19~82 歳、平均 57.2 歳、性別は男性 58 例、女性 15 例であった。発見動機としては、男性のうち 46 例 (63%) に女性化乳房がみられ、女性では妊娠反応偽陽性がみられた。病理組織型別では大細胞癌が 34 例と最も多く、次いで腺癌 14 例、絨毛癌 10 例、扁平上皮癌 9 例、小細胞癌 5 例、胚細胞癌 1 例であった。ただし絨毛癌 10 例の報告があるが、肺原発の絨毛癌はきわめてまれであり、おそらくこれらのなかには大細胞癌と診断しうるものも含まれていると考えられる。Wilson ら⁸⁾による hCG の免疫組織染色では非小細胞肺癌のうち 81% が陽性であり、小細胞肺癌は全て陰性であった。また、Boucher ら⁹⁾による免疫組織染色では原発性肺癌 44 例のうち 54% が hCG 陽性であり、組織型では大細胞癌の 93%、腺癌の 60% が陽性を示した。

腫瘍径はほぼ全例が最大径 3cm 以上であり、また臨床病期は I 期 10 例、II 期 4 例、III 期 12 例、IV 期 41 例と III、IV 期の局所進行例あるいは遠隔転移例が 79% を占めた。平均生存期間は 17.8 ヶ月、5 年生存率は 13.6% であり、hCG 産生腫瘍が予後不良であることが推測される。

血中 hCG 値は 5 例以外はいずれも 50mIU/ml 以上であり、女性化乳房をともなう症例においては特に高値を示している。Forst¹⁰⁾は、hCG の異常高値をともなう女性化乳房を認めた場合は、悪性腫瘍の存在を疑うべきであ

Table 1. hCG producing lung cancers

Gender	M/F	58/15
Age (years)		19 82
Gynecomastia	+	46
	-	27
Histology	large cell ca.	34
	adenocarcinoma	14
	squamous cell ca.	9
	small cell ca.	5
	choriocarcinoma	10
	germ cell carcinoma	1
Stage	I	10
	II	4
	III	14
	IV	41
	unknown	4
Mean tumor diameter (cm)		5.8
hCG (mIU/ml)		11 68,920
Survival (months)	median	17.8
	range	1 72
5 years survival (%)		13.6

るとしている。また、検索した症例のなかには hCG の subunit である β -hCG 値も高値を示した。今までの報告では肺癌の 6%¹¹⁾に血中 hCG 値の上昇がみられている。Slodkowska¹²⁾によると血中 β -hCG 値は 5.3% に高値を認め、組織染色では非小細胞肺癌の 33%、小細胞肺癌の 18% が陽性を示した。Szturmowicz¹³⁾は小細胞癌の 14% に血中 β -hCG 値の上昇がみられたと報告し、さらに化学療法の奏効率は β -hCG 高値例で 48% (正常値例 78%) と低く、また 2 年生存率も 5% と悪く、 β -hCG 値は予後判定の指標になると報告している。

治療法については手術適応となったものは少なく、手術単独は 7 例 (9.5%) のみで、術後補助療法を併用したものが 4 例、化学療法後に手術を施行したものが 3 例であった。ほとんどの症例が局所進行例や遠隔転移例のため化学療法や放射線療法が施行された。化学療法の regimen は時代による変遷はあるが、原発性肺癌に対するいくつかの標準的な regimen が施行されていたが効果がえられなかったものが多い。一方、絨毛癌に対する regimen、例えばわれわれと同様 MAC 療法が有効であった症例や、CDDP+VP-16 療法が無効であった大細胞癌再発例に Tamoxifen を併用することにより partial response がえられた報告もあり¹⁴⁾、ホルモン産生腫瘍に対する治療として興味深い成績がみられた。

今回の症例は当初絨毛癌による高 hCG 血症と診断されたため、肺癌の診断がやや遅れたように思われる。よって若年女性に高 hCG 血症がみられた場合には、常に hCG 産生肺癌の存在も念頭に入れるべきである。なお、この症例は術後 54 ヶ月を経過した現在も非担癌生存中であ

るが, hCG 産生肺癌は予後不良であるため今後も注意深い観察が必要である。

謝辞

稿を終えるにあたり, 免疫組織染色についてご協力頂きました近畿大学医学部附属病院病院病理部 上杉忠雄氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Seppala M, Rutanen EM, Jalanko H, et al : Detection of trophoblastic tumor activity by pregnancy-specific β -1-glycoprotein. *Int J Cancer* 21 : 265 - 267, 1978.
- 2) Fusco FD, Rosen SW : Gonadotropin-producing anaplastic large-cell carcinomas of the lung. *N Engl J Med* 275 : 507 - 515, 1966.
- 3) Falman C, Colwell JA, Ryan RJ, et al : Gonadotropin secretion from a bronchogenic carcinoma : Demonstration radioimmunoassay. *N Engl J Med* 277 : 1395 - 1399, 1967.
- 4) Becker KL, Cottrell JC, Moore CF, et al : Endocrine studies in a patient with a gonadotropin-secreting bronchogenic carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 18 : 809 - 818, 1968.
- 5) Rosen SW, Becker CE, Shlaff S, et al : Ectopic gonadotropin production before clinical recognition of bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 279 : 640 - 641, 1968.
- 6) Vaitukaitis JL, Ross GT, Braunstein GD, et al : Gonadotropins and their subunits ; Basic and clinical studies. *Rec Prog Horm Res* 32 : 289 - 321, 1976.
- 7) Burt RW, Rattcliffe JG, Stack BHR : Serum biochemical markers in lung cancer. *Br J cancer* 37 : 714 - 717, 1978.
- 8) Wilson TS, McDowell EM, McIntire R, et al : Elaboration of human chorionic gonadotropin by lung tumors. An immunocytochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 105 : 169 - 173, 1981.
- 9) Boucher LD, Yoneda K : The expression of trophoblastic cell markers by lung carcinomas. *Hum Pathol* 26 : 1201 - 1206, 1995.
- 10) Forst T, Beyer J, Cordes U, et al : Gynecomastia in a patient with a hCG producing giant cell carcinoma of the lung. *Exp Clin Endocrinol* 103 : 28 - 32, 1995.
- 11) Hattori M, Fukase M, Yoshimi H, et al : Ectopic production of human chorionic gonadotropin in malignant tumors. *Cancer* 42 : 2328 - 2333, 1978.
- 12) Slodkowska J, Szturmowicz M, Rudzinski P, et al : Expression of CEA and trophoblastic cell markers by lung carcinoma in association with histological characteristics and serum marker levels. *Eur J cancer Prev* 7 : 51 - 60, 1998.
- 13) Szturmowicz M, Wiatr E, Sakowicz A, et al : The role of human chorionic gonadotropin β subunit elevation in small-cell lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 121 : 309 - 312, 1995.
- 14) Yeh KH, Cheng AL : High-dose tamoxifen reverses drug resistance to cisplatin and etoposide in a patient with advanced large cell carcinoma of lung. *Anticancer Res* 17 : 1341 - 1344, 1997.

(原稿受付 1998年9月9日/採択 1999年6月8日)

False Positive Pregnancy Test and Ectopic Human Chorionic Gonadotropin with Large Cell Lung Cancer in a Young Woman

*Satoshi Hara, Takeshi Hirohata, Hiroshi Otsuka
Kenji Minami, Hiroshi Tsuda, Masayuki Yasutomi*

First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

Background : Signs and symptoms of pregnancy, which are accompanied by an elevated human chorionic gonadotropin (hCG) may be associated with a metabolically active peptide produced by various malignancies including trophoblastic cell tumor, melanoma, and tumors of the gastrointestinal tract and the lung. Among the various subtypes of the lung cancer, large cell cancer commonly produces ectopic hCG.

Case : A 27-year-old woman with an elevation of serum hCG and an abnormal shadow on chest X-ray was diagnosed as having an ectopic pregnancy. Although neither pregnancy nor gynecological malignancy was identified by laparoscopy, four courses of combined chemotherapy(MTX+ADM+CPM)were employed for the treatment of chorionic carcinoma with lung metastasis. The serum concentration of hCG fell, and regression of the mass was also observed. Left lower lobectomy and mediastinal lymph node dissection were performed on a diagnosis of primary lung cancer suspected to produce hCG. The tumor was histologically diagnosed as large cell carcinoma(p-T2N0M0), and hCG was recognized immunohistochemically in tumor cells using an anti-hCG antibody. There was no evidence of recurrence or elevation of serum hCG levels during the 54-month postoperative follow-up period.

Conclusions : We encountered a 27-year-old female patient with large cell lung cancer, which was revealed to have produced hCG on a false-positive pregnancy test. Inspection of occult neoplasms should be undertaken in nonpregnant patients with elevated hCG levels. Recognition of this syndrome may become more common and facilitate the earlier diagnosis of lung cancer in young women.

[JJLC 40 : 63 ~ 67, 2000]
