

CASE REPORT

血清 pro-GRP 高値と縦隔リンパ節転移を示した肺定型的カルチノイドの1切除例

眞鍋周太郎^{1,2,3}・新明卓夫¹・安藤幸二¹・
望月 篤¹・高木正之³・中村治彦¹

A Case of a Resected Typical Pulmonary Carcinoid with Mediastinal Lymph Node Metastasis Exhibiting an Elevated Serum Progastrin-Releasing Peptide (pro-GRP) Level

Shutaro Manabe^{1,2,3}; Takuo Shimmyo¹; Koji Ando¹;
Atsushi Mochizuki¹; Masayuki Takagi³; Haruhiko Nakamura¹

¹Department of Chest Surgery, ²Department of Pediatric Surgery, ³Department of Pathology, St. Marianna University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Typical pulmonary carcinoids rarely metastasize to the lymph nodes. We herein report a case of a resected typical pulmonary carcinoid with metastases to the mediastinal lymph nodes that released serum progastrin-releasing peptide (pro-GRP). **Case.** A 41-year-old female complaining of dizziness was diagnosed with Cushing syndrome based on the findings of endocrinologic examinations. A pulmonary nodular shadow was found on a chest X-ray. The maximum diameter of the shadow was 11 mm in the middle lobe. The patient was referred to our department under suspicion of an ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-producing tumor. The intraoperative pathological diagnosis of the resected tumor was a carcinoid. Right middle lobectomy with dissection of the lymph nodes was performed. The final diagnosis was a typical carcinoid with positive mediastinal lymph node (#4R) metastasis of pT1aN2M0, p-stage IIIA. The elevated ACTH and pro-GRP levels decreased to the normal range postoperatively. Adjuvant chemotherapy was administered, and the patient is currently disease-free at 20 months after undergoing surgery. **Conclusions.** Clinicians should therefore be aware of the possibility of lymph node metastases, even in cases of typical pulmonary carcinoids.

(JJLC. 2013;53:240-244)

KEY WORDS — Lung cancer, Carcinoid, Cushing syndrome, Adrenocorticotrophic hormone, Progastrin-releasing peptide

Reprints: Haruhiko Nakamura, Department of Chest Surgery, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 216-8511, Japan (e-mail: h-nakamura@marianna-u.ac.jp).

Received September 24, 2012; accepted May 24, 2013.

要旨 — **背景.** 肺の定型的カルチノイドでリンパ節転移を示す例は少ない。血清 adrenocorticotrophic hormone (ACTH), progastrin-releasing peptide (pro-GRP) 高値で、縦隔リンパ節転移陽性の1例を経験したので報告する。**症例.** 41歳、女性。ふらつきを主訴に当院内科を受診し、内分泌学的検索から Cushing 症候群と診断された。中葉に最大径 11 mm の腫瘤を認め、異所性 ACTH 産生腫瘍が疑われ、確定診断目的で当科へ紹介された。

術中迅速病理診断はカルチノイドで、リンパ節郭清 (ND2a-1) を伴う中葉切除を施行した。最終病理診断は定型的カルチノイドで、右下部気管傍リンパ節 (#4R) 転移陽性、pT1aN2M0, p-stage IIIA であった。上昇していた ACTH, pro-GRP は、術後に正常域となった。化学療法を追加し、術後 20 か月を経た現在、再発を認めていない。**結論.** 肺定型的カルチノイドであってもリンパ節転移陽性例があることを念頭に置く必要がある。

聖マリアンナ医科大学¹呼吸器外科,²小児外科,³病理学。

別刷請求先: 中村治彦, 聖マリアンナ医科大学呼吸器外科,
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 (e-mail: h-nakamura

@marianna-u.ac.jp)。

受付日: 2012年9月24日, 採択日: 2013年5月24日。

索引用語 — 肺癌, カルチノイド, Cushing 症候群, 副

腎皮質刺激ホルモン, ガストリン放出ペプチド前駆体

はじめに

肺原発のカルチノイドは全肺腫瘍の0.5~2%程度を占める腫瘍である。^{1,2} 血清 progastrin-releasing peptide (pro-GRP) が高値を示し, 縦隔リンパ節転移を伴う定型的カルチノイドの1切除例を経験したので報告する。

症 例

症例: 41歳, 女性。

主訴: ふらつき感。

既往歴: 気管支喘息。30歳時, 無症候性高プロラクチン血症にて経過観察。

家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: なし。

現病歴: Cushing 症候群の診断で当院内科に通院中, 中葉の結節影を指摘された。異所性 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 産生腫瘍が疑われ, 確定診断目的で当科へ紹介となった。

身体所見: 身長 159.3 cm, 体重 58.5 kg, 体温 37.2°C, 血圧 130/90 mmHg, 心拍数 60 回/分・整。満月様顔貌, 顔面痤瘡, パツファローハンプを認めた。

血液検査所見: 入院時, 血清カリウムが 2.5 mEq/l と低カリウム血症を認めた。血清中の ACTH 146 pg/ml (正常値 7.2~63.3 pg/ml), コルチゾール 40.7 µg/dl (正常値 4.0~23.3 µg/dl) と, ともに高値を示した。肺癌関連の腫瘍マーカーは pro-GRP が 156 pg/ml (0~80 pg/ml) と高値を示したが, squamous cell carcinoma (SCC), sialyl-Lewis x (SLX), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA) は正常域であった。

頭部 MRI: トルコ鞍内に大きさ 9×5 mm の下垂体腺腫を認めた。

胸部単純 CT 検査: 中葉 S⁵ に 11×9×8 mm 大の結節影を認めた。肺門・縦隔リンパ節の腫大はなかった (Figure 1, 2)。

FDG-PET/CT 検査: 中葉の結節影, リンパ節及び他臓器に F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) の集積は認めなかった。

経気管支肺生検: 中葉結節からの採取組織は軽度の炎症細胞浸潤を伴う末梢気管支壁と肺組織で, 確定診断に至らなかった。

入院後経過: 下垂体腺腫に起因する Cushing 症候群の可能性を検討するために, 海綿静脈洞サンプリング試験を行ったが, 各部位で血中 ACTH 値の中枢・末梢比

(C/P 比) 2.0 以下であり, 異所性 ACTH 症候群を示唆する所見であった。

肺の異所性 ACTH 産生腫瘍の確定診断・治療目的で手術を施行した。はじめに胸腔鏡下に腫瘍を含めた中葉の楔状切除を行い, 術中迅速病理診断でカルチノイドの結果を得たため, 中葉切除とリンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。

病理組織学的検査所見: 摘出腫瘍は大きさ 1.2×0.8×0.7 cm で黄白色を呈し, 周囲組織との境界は比較的明瞭で, 気管支との交通はなかった。Hematoxylin and eosin (HE) 染色で, 比較的均一な腫瘍細胞が島状の増殖パターンを示し, 一部にロゼット形成を伴っていた。背景の気管支上皮に neuroendocrine cell hyperplasia の所見はみられなかった。核分裂像は 10 高倍視野 (2 mm²) 中, 2 個未満で明らかな壊死像も認めず, 定型的カルチノイドと診断された。免疫組織化学による抗原解析では, neuron-specific enolase (NSE), chromogranin A (CGA), synaptophysin 及び ACTH が陽性で, 細胞増殖能を示す Ki-67 (MIB-1) labeling index は 2.1% であった (Figure 3)。郭清した右下部気管傍リンパ節 (#4R) に転移を認め, pT1aN2M0, IIIA 期と診断された (Figure 4)。

術後経過: 術後経過良好で, 術後第 15 病日に退院した。術前に高値を示した血清 pro-GRP と ACTH は, 術後にはそれぞれ 35.5 pg/ml, 5.6 pg/ml と正常化し, これらが肺腫瘍由来であったことが裏付けられた。術後に carboplatin + etoposide の併用化学療法を 3 コース施行し,

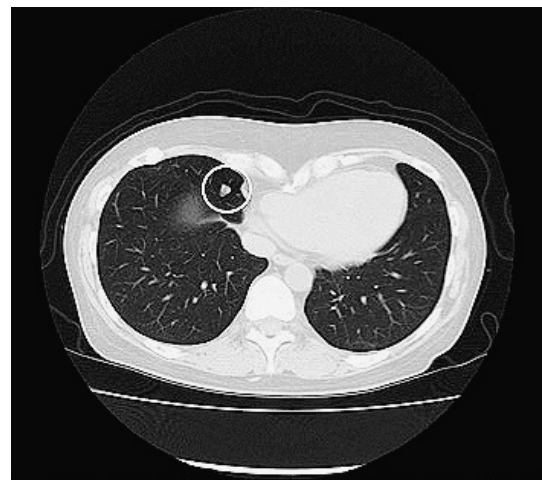


Figure 1. A small nodule (11×9×8 mm) was found in the middle lobe on a chest CT scan.

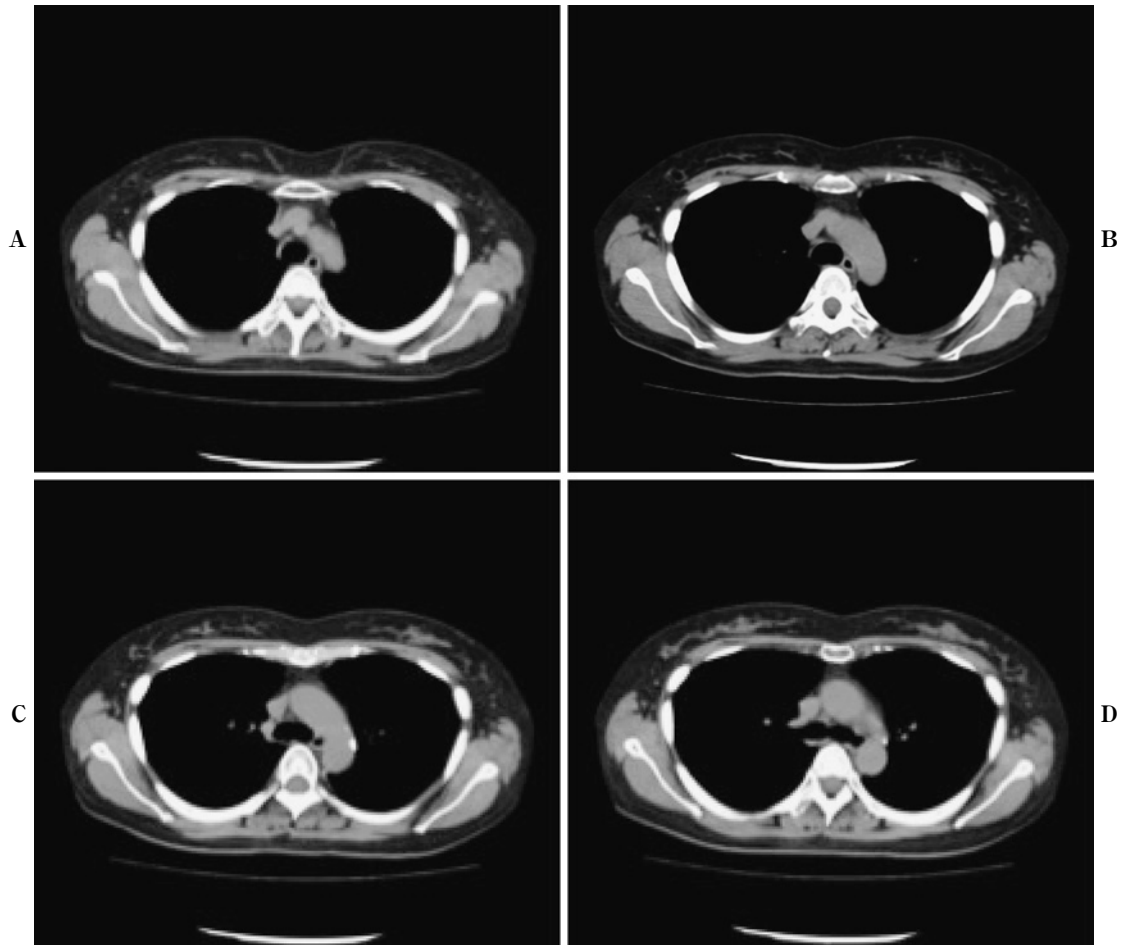


Figure 2. (A)-(D): A chest CT scan shows the mediastinal area of the No. 4 lymph node. There is no obvious swelling of the mediastinal lymph nodes.

術後 20 か月を経過した現在、再発を認めていない。

考 察

肺の神経内分泌性腫瘍のうち、カルチノイドは低悪性度と考えられている。WHO 分類によると定型カルチノイドは 10 高倍視野 (2 mm²) 中、核分裂像が 2 個未満のものとして定義され、³ カルチノイドの 65~90% と報告されている。^{4,9} 一方、非定型的カルチノイドは 10 高倍視野 (2 mm²) 中、核分裂像が 2~10 個あるいは壊死像のあるものと定義されている。³ 定型的カルチノイドの所属リンパ節転移頻度は 3.6~11.57% で、非定型的カルチノイドの 28.2~64.29% より低い^{4,6-9} (Table 1)。本例は腫瘍径が 11 mm と小さい定型的カルチノイドで、術前 FDG-PET 検査で病巣部に異常集積を認めなかったにもかかわらず、すでに縦隔リンパ節転移をきたしていた点の特徴である。

また、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) と気管支カル

チノイド合併があるとする報告もある。¹⁰ 臨床診断基準では副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍、膵消化管腫瘍のうち 2 つが存在することが求められるが、本例で確認されているのは下垂体腺腫のみであり、ACTH 非産生であった。本例では、副甲状腺機能亢進症による血中副甲状腺ホルモンや血清カルシウム濃度の上昇、膵消化管内分泌腫瘍によるガストリン、インスリン、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 濃度の上昇は検出されていないことから、MEN1 との関係はないと考えられた。

異所性 ACTH 産生によって Cushing 症候群を呈した肺カルチノイドは悪性度が高く、徹底した縦隔リンパ節郭清を推奨する報告がある。¹¹ 本例のように定型的カルチノイドであっても縦隔リンパ節陽性例があることから、Cushing 症候群を呈した肺カルチノイドに対しては、定型、非定型にかかわらず、標準縦隔リンパ節郭清 (ND2a) を施行する必要があると考える。

肺カルチノイドに対する標準化学療法は定まっていな

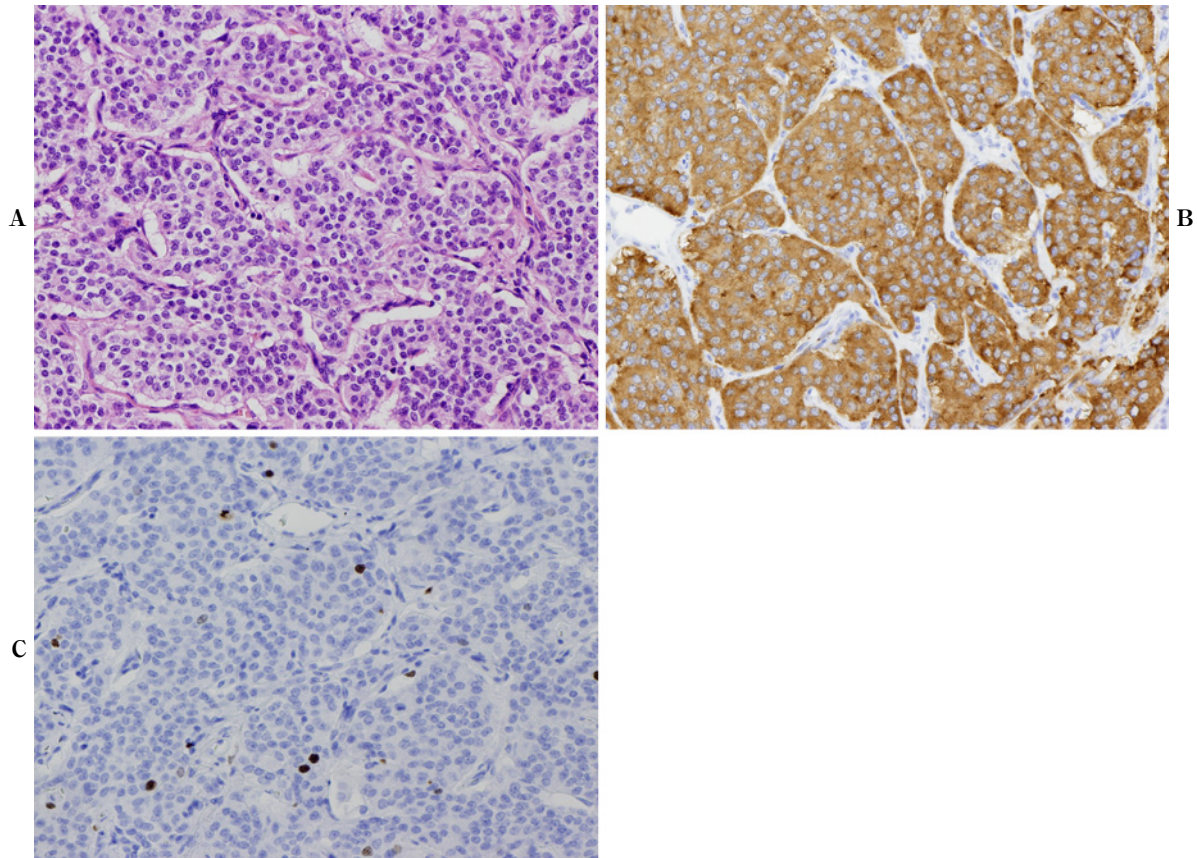


Figure 3. (A) Hematoxylin and eosin staining of the resected specimen. The tumor is composed of nests and trabeculae of tumor cells with a fibrovascular stroma. The tumor cells are uniform and cuboidal with regular round nuclei, suggesting a pathologic diagnosis of a typical carcinoid. (B) Immunohistochemical staining using anti-synaptophysin antibodies (clone: 02A3, DAKO, Denmark). The cytoplasm of the tumor cells was positive for synaptophysin. (C) The MIB-1 labeling index of the tumor was 2.1%, thus suggesting a low tumor proliferation activity.

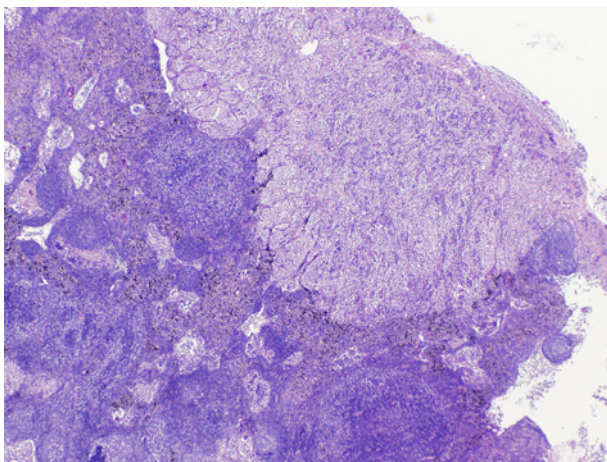


Figure 4. Hematoxylin and eosin staining of the dissected mediastinal lymph node (#4R) revealed metastatic carcinoid cells.

Table 1. Rate of Positive Lymph Nodes in Cases of Pulmonary Carcinoids

Author	Year	Positive lymph node	
		Typical carcinoid	Atypical carcinoid
Filosso et al ⁷	2002	6/75 (8%)	14/38 (36.8%)
Cardillo et al ⁹	2004	14/121 (11.6%)	27/42 (64.3%)
Asamura et al ⁴	2006	2/55 (3.6%)	4/9 (44.4%)
García-Yuste et al ⁶	2007	52/569 (9.1%)	33/92 (35.9%)
Rea et al ⁸	2007	7/174 (4.0%)	22/78 (28.2%)

い。本例では、リンパ節転移陽性であったことから小細胞癌に準じたレジメンで術後補助化学療法を追加した。

pro-GRP はガストリン放出ペプチドの前駆物質で、肺小細胞癌患者血清において 70% 以上の高い陽性率を示し、疾患特異性も高い。¹² 肺カルチノイドで pro-GRP 高

値を示す頻度は13.3% (2/15)であったとの報告がある。⁴ 肺小細胞癌においては、pro-GRP発現の有無で生存率に差はないとする報告もあるが、¹³ カルチノイドにおけるpro-GRP発現の臨床的意義は報告数が少ないこともあって明らかでない。一般に、カルチノイドの予後規定因子としては、組織型、腫瘍の大きさ、所属リンパ節転移の有無などが重要とされている。^{3,4,6-9,14} 本例では、高悪性度を示唆する組織学的所見がなかったにもかかわらず、リンパ節転移を伴っていた。本例にみられた血清pro-GRP高値が、リンパ節転移や予後と相関するか否かは今後の検討課題と考えられた。

結語

血清ACTHやpro-GRPが高値を示し、縦隔リンパ節転移を伴う肺の定型的カルチノイド症例を経験した。異所性ホルモン産生とカルチノイドの生物学的悪性度の関係を明らかにすることが、今後の検討課題と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79:813-829.
2. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 1999;340:858-868.
3. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumors of the lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:59-62.
4. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24:70-76.
5. Bagheri R, Mashhadi MT, Haghi SZ, Sadrizadh A, Rezaeetalab F. Tracheobronchopulmonary carcinoid tumors: analysis of 40 patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:7-12.
6. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:192-197.
7. Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:303-309.
8. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:186-191.
9. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1781-1785.
10. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer*. 2005;103:509-515.
11. Atoui R, Almarzooqi S, Saleh W, Marcovitz S, Mulder D. Bronchopulmonary carcinoid tumor associated with Cushing syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1688-1690.
12. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res*. 1994;54:2136-2140.
13. Sunday ME, Choi N, Spindel ER, Chin WW, Mark EJ. Gastrin-releasing peptide gene expression in small cell and large cell undifferentiated lung carcinomas. *Hum Pathol*. 1991;22:1030-1039.
14. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol*. 2000;31:1255-1265.