

CASE REPORT

気管支浸潤を認め骨化がみられた定型的肺カルチノイドの1切除例

氷室直哉¹・野中 誠¹・富田由里¹・
片岡大輔¹・齋藤光次²・門倉光隆¹

A Surgically-treated Bronchopulmonary Typical Carcinoid Tumor with Ossification That Invaded the Bronchial Wall

Naoya Himuro¹; Makoto Nonaka¹; Yuri Tomita¹;
Daisuke Kataoka¹; Koji Saito²; Mitsutaka Kadokura¹

¹Department of Chest Surgery, ²Department of Pathology, Showa University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Typical carcinoids are sometimes ossified, but rarely invade the bronchial wall. **Case.** A 29-year-old female showed an abnormal shadow on a chest X-ray, and CT revealed a nodule in the right lower lobe (S⁸, 25 × 23 mm). The tumor was well-defined, with irregular calcification. No metastatic lesions were observed. The serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level was elevated. We performed a right lower lobectomy and mediastinal lymph nodes dissection. The tumor was pathologically revealed to be a typical carcinoid without lymph node metastasis. The tumor invaded to the bronchial wall and was ossified. The patient has had no evidence of recurrence for 14 months postoperatively. The elevated serum ACTH was normalized after the surgery. **Conclusion.** We herein reported a case of a typical bronchopulmonary carcinoid tumor with ossification which invaded the bronchial wall. Carcinoids are sometimes recurrent and metastatic. Therefore, long-time postoperative follow-up is warranted.

(JJLC. 2014;54:47-51)

KEY WORDS — Typical carcinoid, Bronchial invasion, Lobectomy, Neuroendocrine tumor (NET), Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

Reprints: Naoya Himuro, Department of Chest Surgery, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan.

Received October 5, 2013; accepted January 31, 2014.

要旨 — **背景.** 定型的肺カルチノイドが気管支に浸潤し腫瘍内に骨化を認めることは比較的稀である。 **症例.** 症例は29歳の女性。検診の胸部X線写真にて右下肺野に胸部異常陰影を指摘されたために受診した。胸部CTにて右肺S⁸に辺縁明瞭で内部に石灰化を伴う25×23mm大の結節を認めた。全身検索ではリンパ節腫大や遠隔転移を示唆する所見はみられなかった。血中腫瘍マーカーの上昇は認めなかったがACTHが上昇していた。手術は、腫瘍に隣接する気管支との剥離が不可能であったため右下葉切除術ならびにリンパ節郭清を施行した。病

理的に腫瘍は骨化を認め、また、気管支へ浸潤するとともに気道内へ露出しており、最終病理組織診断で定型的肺カルチノイドと診断した。リンパ節転移はみられなかった。術後1年2か月を経過してACTHは正常化しており、無再発生存中である。 **結語.** 気管支浸潤を認め骨化がみられた定型的肺カルチノイドの1切除例を経験した。切除後遠隔期の再発転移例の報告もあり、術後長期経過観察が必要と考えている。

索引用語 — 定型的カルチノイド、気管支浸潤、肺葉切除、神経内分泌腫瘍、副腎皮質ホルモン (ACTH)

昭和大学¹呼吸器外科, ²病理.
別刷請求先: 氷室直哉, 昭和大学呼吸器外科, 〒142-8666 東京

都品川区旗の台1-5-8.
受付日: 2013年10月5日, 採択日: 2014年1月31日.

はじめに

肺カルチノイドは、かつては気管支分泌腺を構成する3種の上皮細胞から発生する carcinoid・cylindroma・mucoepidermoid tumor の1つとして気管支腺原発腫瘍に分類されていたが、現在では肺神経内分泌腫瘍、すなわち定型的カルチノイド・非定型的カルチノイド・小細胞肺癌・大細胞神経内分泌癌などと同じカテゴリーに含まれている。¹⁴ 一方、胸部のカルチノイドは胸腺原発と肺気管支原発とに分類されるが、⁵ 肺カルチノイドは原発性肺腫瘍の1~2%と稀な疾患である。^{3,6-9} 今回、肺カルチノイドの1切除例を経験したので報告する。

症 例

症例：29歳の女性。

発見契機：胸部異常陰影。

現病歴：検診の胸部X線写真にて右下肺野に結節性陰影を指摘されたため受診した。

入院時現症：身長167 cm、体重56.0 kg。特記すべき異常所見はみられなかった。

血液所見：血液生化学や腫瘍マーカー(CEA, シフラ, Pro-GRP)に異常を認めなかった。内分泌検査では副腎皮質ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH) 919.2 pg/ml(正常値: 7.7~63.1 pg/ml)と異常高値を示していた。

画像所見：胸部X線写真では、右下肺野縦隔側に約25 mm大の結節陰影を認めた(Figure 1)。過去5年前・3年前の胸部X線写真では明らかな結節陰影はみられな



Figure 1. A chest X-ray showing a nodule in the right lower lung field.

かった。胸部CTでは右下葉肺S⁸に25×23 mmの境界明瞭な結節陰影がみられた。同結節は気管支B⁸を圧排しており、内部には不整で樹枝状の石灰化を認めた(Figure 2)。その他の肺内病巣やリンパ節腫大、胸水や胸膜播種を疑わせるような陰影はみられず、全身検索では他の部位に異常所見は認めなかった。

手術所見：手術は全身麻酔、左右分離肺換気下に左側臥位で施行した。胸水や胸膜播種は認めなかった。腫瘍は右S⁸に存在し、葉間胸膜への浸潤はみられなかった。画像上はカルチノイドを疑っていたが他の良性疾患も否定しえず、過大侵襲を可及的に避けるべく術中迅速病理診断目的に、まず腫瘍核出術を試みたが気管支との剥離が困難であったため、右下葉切除を選択した。術中迅速病理診断ではカルチノイドの疑いであった。よってリンパ節郭清を追加し、さらに術中迅速病理診断にて郭清したリンパ節に明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

病理組織学的所見：腫瘍は境界明瞭で白色、弾性硬で充実性であった(Figure 3)。病理学的に腫瘍は隣接するB⁸に浸潤し、気道内腔へ露出していた。腫瘍胞巣に壊死はみられず、索状構造を呈しながら増殖していた(Figure 4)。間質には線維化と骨化が認められ、骨芽細胞を伴う成熟骨形成をきたしていた(Figure 5)。腫瘍は好酸性胞体と顆粒状クロマチンパターンを示す類円形核を有する細胞からなり、明らかな核分裂像はみられなかった。

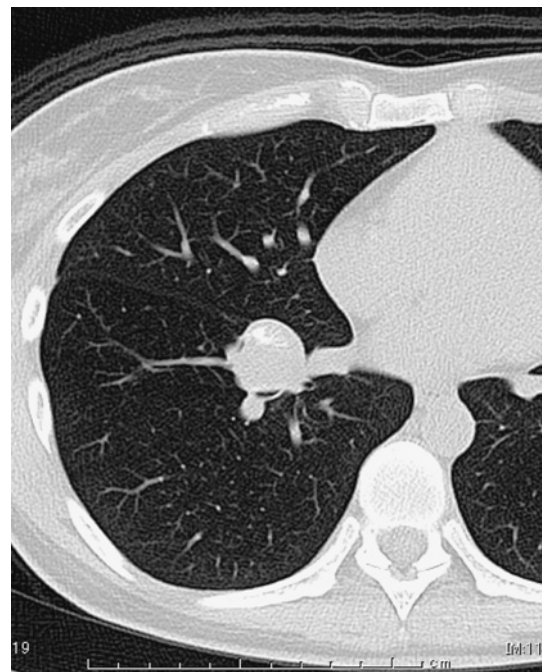


Figure 2. Chest CT revealed a well-defined tumor with irregular calcification in the right lower lobe (S⁸). The tumor deformed the right lower lobe bronchus (B⁸).

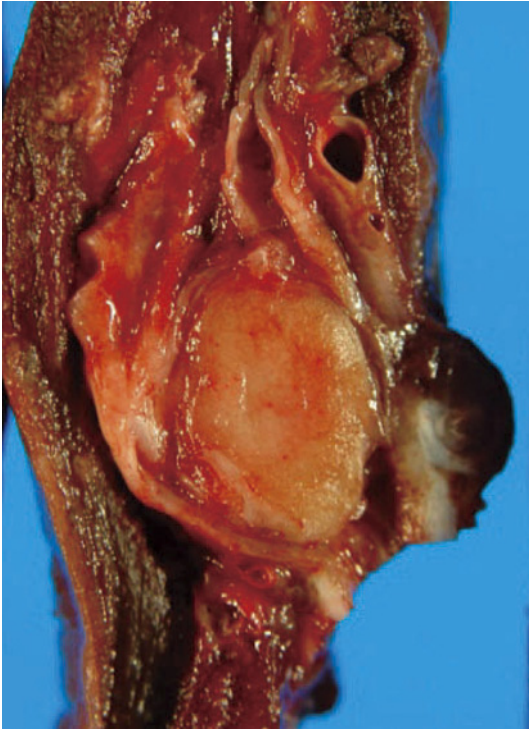


Figure 3. The macroscopic findings of the resected tumor. A white and solid mass could be seen on the cut surface of the specimen. The tumor had a smooth surface.

静脈侵襲やリンパ管侵襲は認めず、肺内転移やリンパ節（#2R, #4R, #7, #8, #9）への転移もみられなかった。免疫染色では腫瘍は synaptophysin や CD56, chromogranin A や NSE がいずれも陽性であり、定型的カルチノイドと診断した。

術後経過：術後の経過は良好で ACTH は 17.9 pg/ml と正常化しており、術後 1 年 2 か月を経過して明らかな再発転移を認めていない。

考 察

肺カルチノイドは肺神経内分泌腫瘍の中で低悪性度腫瘍に分類されており、肺カルチノイドは原発性肺腫瘍の 1~2%、胸腺カルチノイドは縦隔原発腫瘍切除例の 1.7% と稀である。^{3,5-9} また、肺カルチノイド発症の平均年齢は 50~60 歳代であり、本症例のように 20 歳代に発見された例は少ない。^{3,6-9}

主な症状としては咳嗽、咯血、呼吸困難などが認められるが、無症状であることも多い。本症例も無症状であったが、腫瘍による閉塞性肺炎をきたす以前に検診にて若年のうちに発見されたことに起因するものと考えられた。またその他の症状として、Cushing 症候群などの内分泌症状を呈する例も散見される。^{6,7} 肺カルチノイドのう

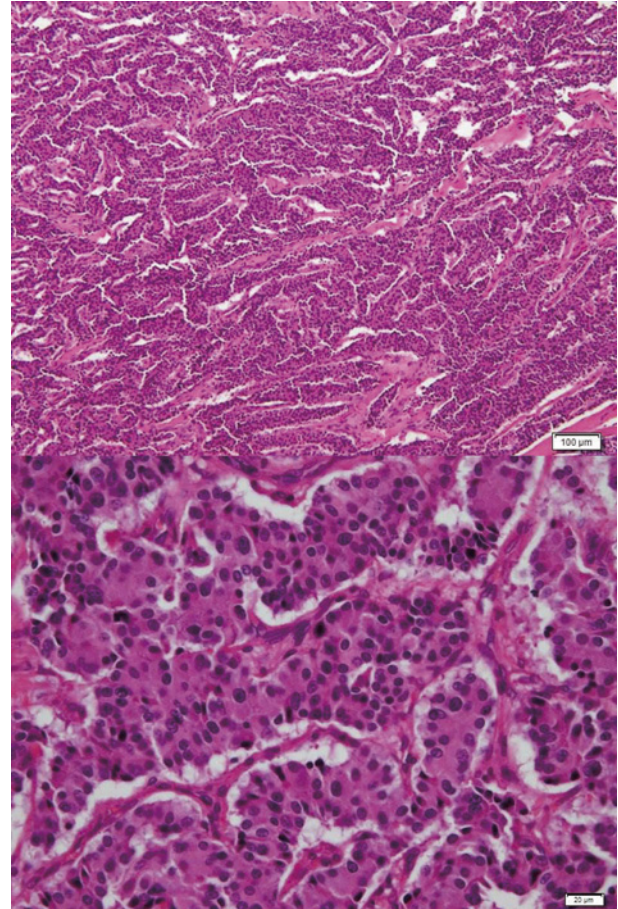


Figure 4. The microscopic findings of the tumor. The tumor had no necrotic areas, but there were fibrotic changes and ossification in the interstitial area. The tumor had a trabecular growth pattern. The tumor cells had round nuclei with chromatin and an eosinophilic cytoplasm.

ち 2% は ACTH 産生腫瘍であり、異所性 ACTH 産生腫瘍の 37~57% は胸部発生であるという報告もみられる。^{6,7} その他にも少数例ながら、SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) や MEN (multiple endocrine neoplasia)-I 型の原因の 1 つとしてカルチノイドが存在し、内分泌症状を随伴することもある。^{1,4,6-9} 本症例では術前に血中 ACTH が高値を示していた。Cushing 症候群などの症状はみられず、術前全身検索でも明らかな下垂体腫瘍や副腎腫瘍はみられなかった。肺カルチノイドを完全切除した後は血中 ACTH が正常化したことから、今回経験した症例は ACTH 産生性の定型的肺カルチノイドと思われた。

本症例では画像所見で、特に腫瘍内石灰化の形状からカルチノイドを疑った。¹⁰ 一般に肺結節陰影を認めた場合、診断目的に気管支鏡による内腔観察ならびに病理診断を試みる。しかし本症例の場合、気管支分岐部から離

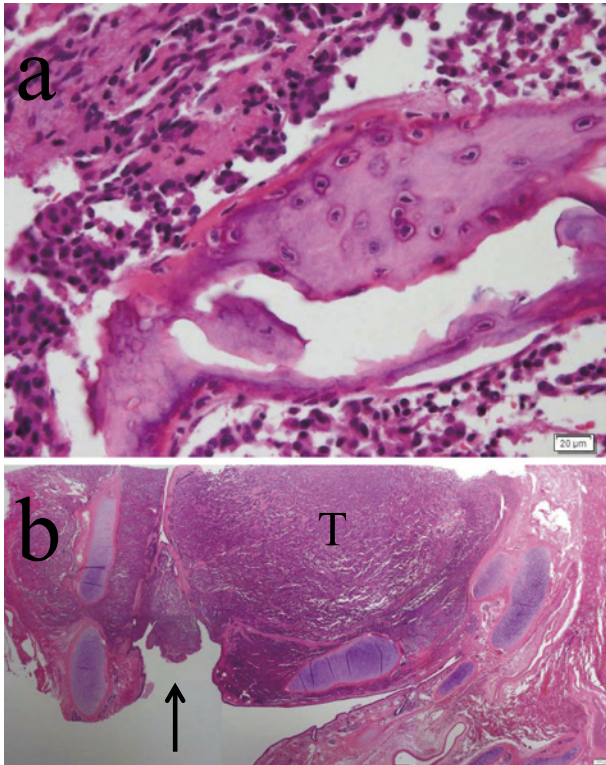


Figure 5. Ossification and osteoblasts were observed in this tumor (a). The tumor (T) invaded the bronchial lumina (arrow) (b).

れた気管支側壁に腫瘍が存在しており生検鉗子による組織生検は極めて困難と思われたこと、また、virtual bronchoscopyにて気管支内腔への腫瘍の露出は明らかでなくキュレット鉗子による細胞診断も疑問視された。カルチノイドの場合、気管支鏡下生検による組織診断率は低いことも考え合わせ、⁶ 診断治療目的に、まず腫瘍核出術を試みた。しかし気管支と腫瘍との剥離が不可能で肺葉切除を選択し、術中迅速病理診断にてカルチノイドが疑われたためリンパ節郭清を追加した。肺カルチノイドは肺内病巣やリンパ節転移をきたしうることから、^{8,9} 結果的に肺葉切除ならびに肺門縦隔リンパ節郭清を選択したことは妥当と考えられた。

病理組織学的に本症例では腫瘍内部に骨化を認めた。骨芽細胞を伴う成熟骨形成であり、樹枝状形態を呈していた。これは術前に胸部CTでみられた腫瘍内石灰化病変の形状を反映しているものと思われたが、カルチノイドが骨化をきたす機序は未だ不明である。腫瘍内に線維化が起こり同部に骨細胞が増殖して骨化をきたすことは十分に想像しうる。今回カルシトニンの関与の有無を検討する目的で腫瘍のカルシトニン染色を施行したが陰性であり、本症例においてもカルチノイドの骨化機序は明らかとはしえなかった。

一般に完全切除を施行すれば非定型的カルチノイドと比較して定型的カルチノイドでは予後は良好であり、5年生存率および10年生存率は87~98%、再発率は3~5%である。^{3,6,9} しかし定型的カルチノイドであってもリンパ節転移や遠隔転移に関していくつかの報告があり、リンパ節転移は8~15%と報告されている。^{3,6,9} さらに35歳以下ではリンパ節転移が多くみられる特徴がある。⁹ また、定型的肺カルチノイドの3.9%に肺や肝などへの転移を認めており、進行性に悪性の臨床経過をとるものがある。^{6,9,11,12} これらより定型的カルチノイドにおいてもリンパ節に関しては慎重に対応すべきとする意見が多く、リンパ節郭清を推奨する報告も少なくない。^{8,9} 本症例でも明らかなリンパ節腫大はみられなかったが肺門縦隔リンパ節郭清を行い、病理学的に転移のないことを確認した。

定型的肺カルチノイドの中には10年以上経過してからの局所再発例や遠隔転移例が散見されるため、長期間の術後経過観察が必要であると考えられている。^{11,12} 本症例においては術後半年~1年ごとの外来での胸部画像検査、術後5年以上は年1回の検診受診を予定している。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第53回日本肺癌学会総会（2012年11月、岡山）にて報告した。

REFERENCES

1. 大場岳彦, 石川雄一. 肺神経内分泌腫瘍の分類と組織診断. *病と臨*. 2010;28:151-155.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Neuroendocrine Tumors (ver 1. 2013). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
3. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer*. 2009;115:4434-4441.
4. 松野吉宏, 浅村尚生, 永井完治. 肺神経内分泌腫瘍の臨床病理. *肺癌*. 2006;46:101-109.
5. 松山睦司. 胸腺の神経内分泌腫瘍. *病と臨*. 1993;11:35-39.
6. 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.
7. Chen F, Sato T, Fujinaga T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, et al. Surgical management of bronchopulmonary typical carcinoid tumors: an institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11:737-739.
8. Ferolla P, Daddi N, Urbani M, Semeraro A, Ribacchi R, Giovenali P, et al. Tumorlets, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behavior in bronchial carcinoids. *J Thorac Oncol*. 2009;4:383-387.
9. Wurtz A, Benhamed L, Conti M, Bouchindhomme B,

- Porte H. Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Oncol*. 2009;4:388-394.
10. Rosado de Christenson ML, Abbott GF, Kirejczyk WM, Galvin JR, Travis WD. Thoracic carcinoids: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19:707-736.
11. 錦織博貴, 田中裕士, 山田裕一, 藤井 偉, 千葉弘文, 山田 玄, 他. 根治切除術後 15 年の経過中に局所再発と多発肝転移をきたした定型的気管支カルチノイドの 1 例. *気管支学*. 2012;34:164-168.
12. Iwasaki T, Nakagawa K, Sasada S, Katsura H, Kawahara K, Matsui K. Asymptomatic endobronchial metastases of typical carcinoid 15 years after curative resection. *J Thorac Oncol*. 2006;1:857-858.