

CASE REPORT

診断に難渋した慢性 C 型肝炎合併肺原発 非定型カルチノイド・肝転移の 1 例

笹原陽介¹・島袋活子¹・吉井千春¹・
鳥井 亮¹・野口真吾¹・矢寺和博²

A Difficult-to-diagnose Case of Atypical Pulmonary Carcinoid and Liver Metastases with Chronic Hepatitis C

Yosuke Sasahara¹; Ikuko Shimabukuro¹; Chiharu Yoshii¹;
Ryo Torii¹; Shingo Noguchi¹; Kazuhiro Yatera²

¹Department of Respiratory Medicine, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary carcinoid tends to be vascular and demonstrates enhancement. Liver metastases of carcinoid tumor complicated by chronic hepatitis can be particularly difficult to diagnose. **Case.** A 65-year-old man was diagnosed with hepatitis C in 1990. Tumors were discovered in the right lung and liver during a medical checkup in 2011. Although bronchoscopy was performed for the right lung tumor at hospital A, it did not lead to a diagnosis. The liver tumor was regarded as hepatocellular carcinoma in hospital B because of the underlying disease. Therefore, the liver tumor was treated using transcatheter arterial chemoembolization (TACE). After he had been observed in clinic C, he was referred to our hospital because of a rapid increase in the right lung tumor size in 2013. Although the right lung tumor could not be diagnosed by a lung biopsy, a neuroendocrine tumor was diagnosed by a liver biopsy. Liver metastases of pulmonary carcinoid were diagnosed conclusively based on imaging findings. While carboplatin and etoposide therapy was administered initially, the chemotherapy was discontinued because of liver dysfunction. The patient underwent right middle lobe resection and lymph node dissection because of recurring obstructive pneumonia and TACE for the liver metastases. His general condition gradually worsened, and he died three years after the first visit to our hospital. **Conclusion.** We experienced a case of pulmonary carcinoid with liver metastases complicated by chronic hepatitis C. We believe that an aggressive liver biopsy without regard to the patient background is important for the definitive diagnosis in such difficult cases.

(JLCC. 2017;57:205-210)

KEY WORDS — Carcinoid tumor, Metastatic liver tumor

Corresponding author: Yosuke Sasahara.

Received December 26, 2016; accepted March 24, 2017.

要旨 — **背景.** 肺原発カルチノイドは多血性腫瘍であり、慢性肝炎に合併したカルチノイドの肝転移診断は困難である。**症例.** 65歳男性。1990年に慢性C型肝炎と診断された。2011年の健診で右肺腫瘍、肝腫瘍を指摘され、A病院で気管支鏡検査を施行されたが診断に至らなかった。基礎疾患よりB病院で肝細胞癌が疑われ、肝動脈塞栓術を施行された。C医院で経過観察され、2013年に右肺腫瘍の増大で当院紹介となったが、気管支鏡で

は診断がつかなかった。肝腫瘍に対して肝生検を施行後、神経内分泌腫瘍の診断となり、肝細胞癌が否定され、画像所見から肺原発カルチノイドの肝転移と診断された。治療としてカルボプラチン、エトポシドの併用化学療法を行ったが肝障害のため継続不能であった。閉塞性肺炎を繰り返したことから右肺腫瘍に対して右中葉切除＋リンパ節郭清を施行し、肝転移に対して肝動脈化学塞栓術を2回行った。しかし、徐々に全身状態が悪化し、初診

¹産業医科大学若松病院呼吸器内科；²産業医科大学医学部呼吸器内科学。

論文責任者：笹原陽介。

受付日：2016年12月26日，採択日：2017年3月24日。

から3年後に永眠した。結論。慢性C型肝炎を合併し肝転移を有する肺原発カルチノイドの症例を経験した。肝腫瘍に対し、患者背景にとらわれずに積極的に肝生検を

行うことが確定診断のために重要と考えられる。

索引用語——カルチノイド，転移性肝腫瘍

はじめに

肺原発カルチノイド腫瘍は、全肺腫瘍のうち0.8～2.1%と非常に稀な腫瘍である。^{1,2} 肺原発カルチノイドは多血性腫瘍であり、³ 転移性肝腫瘍は基本的に原発巣に準じる所見となることから、肝細胞癌と画像上の鑑別が困難である。今回、慢性C型肝炎を合併した肺原発カルチノイドの肝転移に対し、肝細胞癌として加療されていたが生検を行うことで診断に至った1例を経験したので、報告する。

症例

症例：65歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：60歳 心筋梗塞（ステント留置後）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 20本/日（20～60歳），飲酒歴 ビール 350 ml/日。

現病歴：1990年に慢性C型肝炎と診断された。2011年の健診で右肺腫瘍，肝腫瘍を指摘され，A病院で右肺腫瘍に対して気管支鏡検査を施行されたが診断に至らなかった。その後，基礎疾患よりB病院で肝細胞癌が疑われたため，肝動脈塞栓術を施行された。右肺腫瘍に対してはC医院で経過観察されていた。2013年4月に右肺腫瘍の増大を指摘され，気管支鏡検査目的で当院に入院となった。

身体所見：身長 165 cm，体重 58 kg，体温 36.2℃，血圧 130/89 mmHg，脈拍 89/分・整，経皮的酸素飽和度 95%（室内気）。心音・呼吸音に異常なし，表在リンパ節を触知せず，その他身体所見に特記すべき事項なし。

検査所見：血清学的検査ではCRPが0.24 mg/dl，赤沈が24 mm/hrと軽度上昇を認めた。また生化学検査ではAST 51 U/lと上昇し，Child-Pugh Aであった。腫瘍マーカーはNSEが14 ng/mlと上昇していた（Table 1）。

画像所見：胸部X線写真では右下肺野に腫瘤影を認めた（Figure 1）。胸腹部造影CTでは，右肺門部にまだらな造影効果を伴う7 cm大の腫瘤影と（Figure 2A），3 cm大の縦隔リンパ節（#7）の腫脹（Figure 2B）を認めた。肝辺縁は整であり，腹水を認めず，肝には造影効果のある多発結節影を認めた（Figure 2C，2D，2E）。

経過：入院後，気管支鏡検査を施行したが，生検で壊死組織が採取されたのみで診断に至らなかった。多発肝腫瘍が同一病変であると考え，肝転移が体表の近くにあることから容易に生検ができると判断し，確定診断目的でB病院に肝生検を依頼した。肝組織病理ではHE染色で腫瘍細胞の増生を認め，一部に索状配列が認められた（Figure 3A，3B）。鍍銀染色では腫瘍細胞の周囲に好銀線維網は認められなかった（Figure 3C）。免疫染色ではsynaptophysin陽性（Figure 3D），TTF-1陰性，cytokeratin7陰性であり，神経内分泌腫瘍と診断され，肝細胞癌の可能性は低いと考えられた。画像所見と併せて，肺原発カルチノイドとその肝転移と診断した。多発肝転移であ

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Peripheral blood		Biochemistry		Hemostasis	
WBC	5,200/ μ l	TP	7.9 g/dl	PT	11.1 sec
Neut	53%	ALB	3.8 g/dl	PT%	>100.0%
Eos	4%	T-Bil	0.3 mg/dl	APTT	28.0 sec
Lymph	34%	AST	51 U/l		
Mono	9%	ALT	40 U/l	Tumor markers	
RBC	445 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	186 IU/l	CEA	1.1 ng/ml
Hb	14.1 g/dl	BUN	13 mg/dl	CYFRA	1.9 ng/ml
HCT	41.4%	Cre	0.80 mg/dl	proGRP	28 pg/ml
PLT	17.2 \times 10 ⁴ / μ l	Na	142 mEq/l	NSE	14 ng/ml
		K	4.3 mEq/l	PIVKA-II	22 mAU/ml
		Cl	106 mEq/l	AFP	3.9 ng/ml
		CRP	0.24 mg/dl		
		ESR	24 mm/hr		



Figure 1. Chest radiograph image on admission shows a mass shadow in the right lower lung field.

ることから外科的切除は困難と判断し、2013年7月からカルボプラチン、エトポシドの併用化学療法を4コース行ったが肝障害のため続行不能となり、新たに骨転移も出現した。化学療法後は対症療法を行っていた。2014年5月に右中葉の閉塞性肺炎を発症し、その後も閉塞性肺炎を繰り返したことから同年6月に右肺中葉切除術とリンパ節郭清を施行した。切除肺組織病理では、異型細胞が胞巣状・索状及びロゼット形成を呈して増殖する領域も見られ、核分裂像は強拡大10視野あたり5~10個認められた (Figure 4A, 4B)。免疫染色では synaptophysin 陽性 (Figure 4C)・chromogranin A 陽性 (Figure 4D) であり、肺原発の非定型カルチノイド腫瘍と診断した。術後、外来で対症療法を行っていたが肝腫瘍が増大したため、2015年4月と7月に肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization : TACE) を施行した。同年10月に下痢が持続し、尿中5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) が32.4 mg/l と上昇していたことから、カルチノイド症候群と診断し、d-マレイ

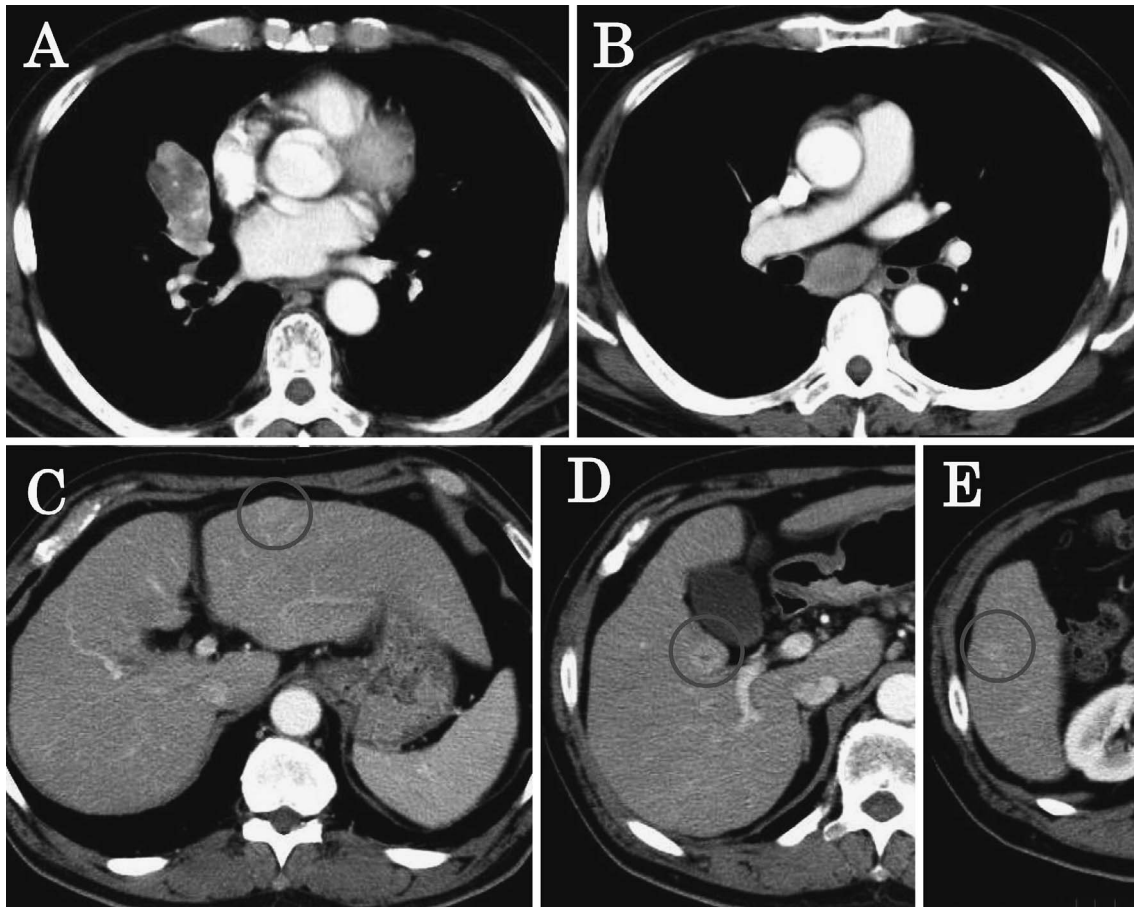


Figure 2. Chest computed tomography on admission shows a tumor mass in the right middle lobe and sub-carinal lymph node enlargement (A, B). Abdominal enhanced computed tomography shows multiple liver metastases (C, D, E).

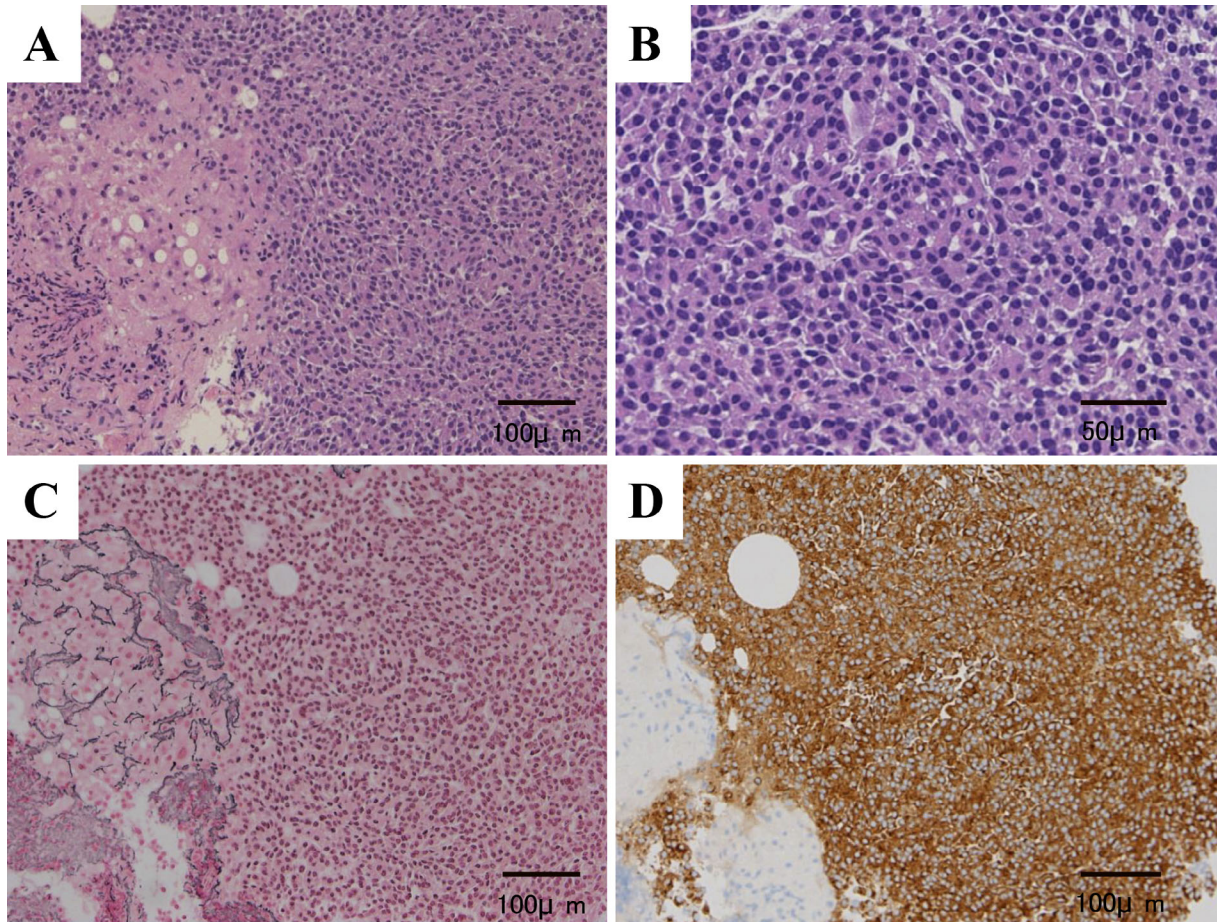


Figure 3. Histopathological findings of liver tumor obtained by a core needle biopsy. The tumor cells are diffusely proliferated (A: HE×10, B: HE×40). No reticulin fiber structure can be seen on Gitter staining (C). The tumor cells are positive for synaptophysin (D).

ン酸クロルフェニラミンの投与を行った。しかしその後、徐々に全身状態が悪化し、2016年2月に永眠した。

考 察

肺のカルチノイド腫瘍は全肺腫瘍のうち0.8~2.1%と非常に稀な腫瘍である。^{1,2} 肺原発カルチノイドの5年生存率は定型カルチノイドで90~96%、非定型カルチノイドで60~78%とされている。^{4,5} 気管支鏡検査によって検体が適切に採取できれば、70~80%でカルチノイドの診断が可能である。⁶ 本症例では気管支鏡検査では壊死組織の多い検体しか採取できず、診断することができなかった。肝生検の結果、神経内分泌腫瘍が疑われ、肝細胞癌を否定することができた。神経内分泌腫瘍（うちカルチノイド腫瘍は57%）の肝転移に対する肝生検の正診率は70%とされており、⁷ 腺癌や肝細胞癌と誤診される場合もある。⁸ カルチノイドの肝転移を診断する場合、肝生検が必須である。一方で、肝細胞癌を診断する場合、慢性C型肝炎を合併している症例では造影CT検査で

早期造影効果と後期 wash out があれば肝細胞癌と診断され、肝生検は必須とされていない。⁹ 肺原発カルチノイドは多血性腫瘍であり、³ 肝転移も原発巣に準じて多血性腫瘍となる。本症例でも多血性腫瘍である肺原発カルチノイドであったことから右肺腫瘍の造影効果があり、転移性肝腫瘍も早期造影効果と後期 wash out を認めた。カルチノイド腫瘍のうち肺原発カルチノイドは10~25%で、肝原発カルチノイドは1%未満であること、¹⁰ 肝原発カルチノイドに特徴的な囊胞性病変が認められなかったこと¹¹に加え、気管支鏡検査で内部が壊死していたことから、肺原発カルチノイド・肝転移の可能性が高いと考えた。経過中に症状緩和目的の右肺中葉切除検体にて最終的に診断した。

本症例では慢性C型肝炎を合併していたことから肝細胞癌と鑑別が困難であった。また、右肺腫瘍に対し、前医で気管支鏡検査を行われたが診断がつかず2年間増大がなかったこと、さらにB病院で治療されている肝細胞癌が予後を規定する因子と考えていたため、診断まで

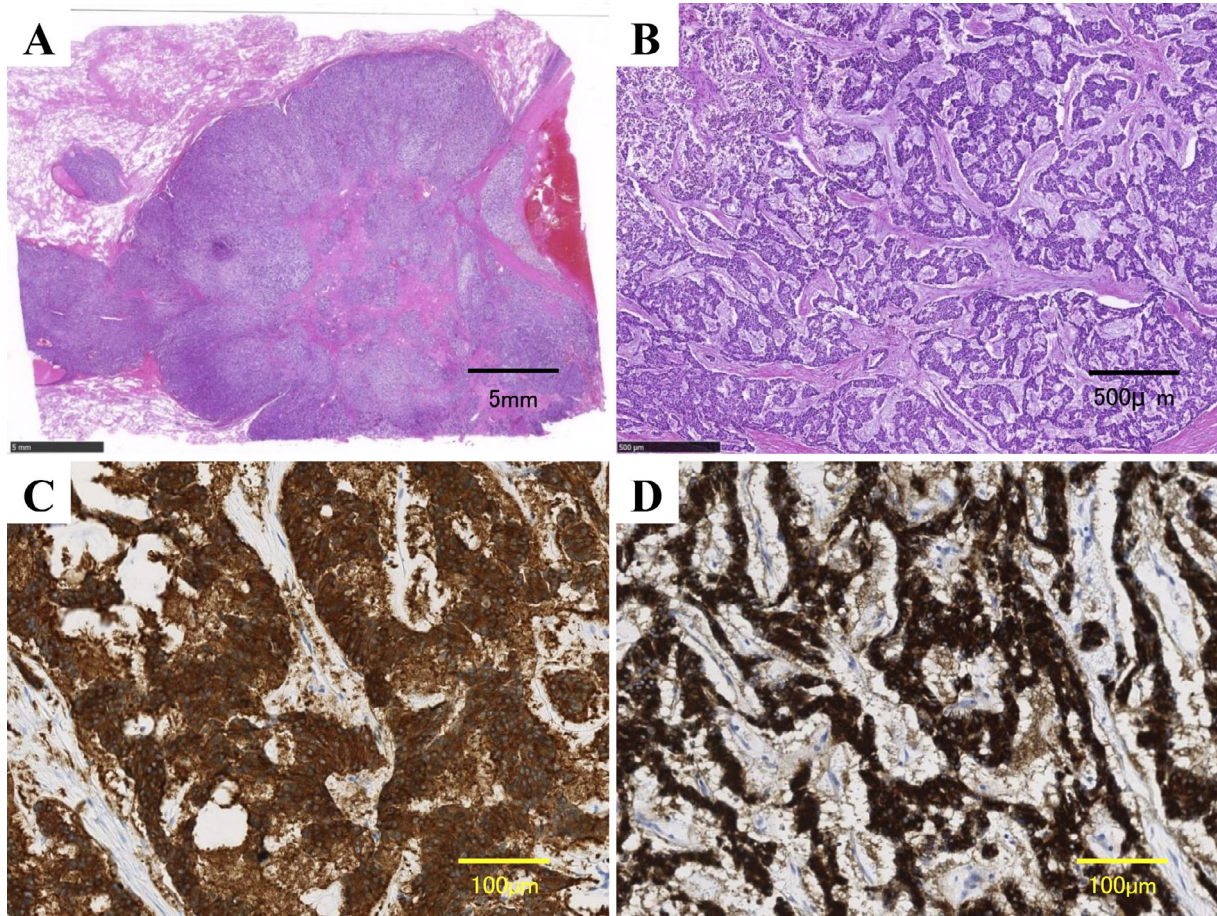


Figure 4. Histological and immunohistochemical findings of the lung tumor. A surgically resected tumor of the right middle lobe shows a solid and well-demarcated pattern, 3 cm in size (A: HE×4). The tumor cells are arranged in a fused trabecular or ribbon-like fashion (B: HE×40). Immunohistochemical staining indicates strong positivity for synaptophysin (C) and chromogranin A (D).

に時間を要した。B病院との情報交換を頻繁に行い、AFP・PIVKA-IIの上昇がなかったことも考慮すれば、肝細胞癌の診断見直しや右肺腫瘍への積極的なアプローチにより、もっと早期に確定診断に至ったと思われる。

肺原発カルチノイドに対する積極的な外科的切除は、パフォーマンスステータスの改善、生存率の向上が期待できる唯一の治療である。¹² また、切除不能な肝転移に対してTACEを行うことで、遠隔転移が肝臓以外にもある場合には72%、肝臓のみの場合には92%の症状コントロールができたとの報告もある。¹³ 化学療法としてシスプラチン（またはカルボプラチン）とエトポシドの併用療法があるが、奏効率は20%であり、十分な治療効果は期待できない。¹⁴ 本症例でもカルボプラチンとエトポシドの併用療法を行ったが、肝障害のため続行不能で新たな転移も出現したことから治療効果は不十分であった。新たな抗癌剤治療としてエベロリムスとオクトレオチドの併用療法が報告されており、併用群での無増悪生存率

は13.63か月とオクトレオチド単独療法群の5.59か月と比較して良好であった。¹⁵ 現在ではエベロリムスとオクトレオチドは神経内分泌腫瘍に対して適応が拡大されており、今後の報告が期待される。

結語

慢性C型肝炎を合併していたことから診断に難渋した、肺原発カルチノイド・肝転移の1例を報告した。肝腫瘍に対し、患者背景にとらわれずに積極的に肝生検を行うことが確定診断のために重要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理所見でご指導をいただいた産業医科大学第2病理学島尻正平先生、小倉記念病院村田建一郎先生に感謝いたします。

本論文の主旨は第56回日本肺癌学会九州支部学術集会(2016年2月北九州)で発表した。

REFERENCES

1. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:285-292.
2. 呉 書林, 佐藤雅美, 遠藤千顕, 桜田 晃, 董 博鳴, 松村輔二, 他. 肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. 日呼外会誌. 2002;16:542-547.
3. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006;26:41-58.
4. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001;119:1647-1651.
5. 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.
6. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:998-1005.
7. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. Fine needle aspiration diagnosis of neuroendocrine tumors in the liver. *Pathology.* 2000;32:16-20.
8. Prosser JM, Dusenbery D. Histocytologic diagnosis of neuroendocrine tumors in the liver: a retrospective study of 23 cases. *Diagn Cytopathol.* 1997;16:383-391.
9. 日本肝臓学会, 編集. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013年版. 東京: 金原出版; 2013:13.
10. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Statham J, Thakker RV, Weaver A, Talbot D, et al. Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *Radiographics.* 2007;27:455-477.
11. Iwao M, Nakamuta M, Enjoji M, Kubo H, Fukutomi T, Tanabe Y, et al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit.* 2001;7:746-750.
12. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer.* 2009;115:4434-4441.
13. Arrese D, McNally ME, Chokshi R, Feria-Arias E, Schmidt C, Klemanski D, et al. Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1114-1120.
14. Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer.* 2004;44:213-220.
15. Fazio N, Granberg D, Grossman A, Saletan S, Klimovsky J, Panneerselvam A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest.* 2013;143:955-962.