

CASE REPORT

## Cushing 症候群を伴った ACTH 産生肺定型カルチノイドの 1 切除例

園川卓海<sup>1</sup>・竹ヶ原京志郎<sup>1</sup>・井上達哉<sup>1</sup>・  
榎本 豊<sup>1</sup>・寺崎泰弘<sup>2</sup>・臼田実男<sup>1</sup>

### A Case of ACTH-producing Pulmonary Typical Carcinoid with Cushing's Syndrome

Takumi Sonokawa<sup>1</sup>; Kyoshiro Takegahara<sup>1</sup>; Tatsuya Inoue<sup>1</sup>;  
Yutaka Enomoto<sup>1</sup>; Yasuhiro Terasaki<sup>2</sup>; Jitsuo Usuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Nippon Medical School Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary carcinoid accounts for 1-2% of primary lung cancers. The tumor rarely produces adrenocorticotrophic hormone (ACTH). **Case.** We herein report a 42-year-old woman with a 1-year history of weight gain and moon face. The patient was referred to our hospital with a chief complaint of back pain that had lasted 2 months. In addition to the characteristic physical findings, blood tests showed high ACTH and cortisol levels. Based on these findings and other endocrinological findings, she was diagnosed with Cushing's syndrome. Chest computed tomography (CT) showed a nodule in the left upper lobe. Because an ectopic ACTH-producing tumor was suspected, left upper lobectomy and lymph node dissection were performed. The pathological diagnosis was typical carcinoid with metastases to the subaortic lymph nodes. Immunohistochemical staining for ACTH was positive, and she was diagnosed with ACTH-producing pulmonary typical carcinoid, pT1bN2M0, stage IIIA. After surgery, the ACTH and cortisol levels decreased but increased again rapidly and remained high. A postoperative examination did not identify the cause. After the administration of trilostane, the levels of both hormones improved to their normal ranges 7 months after resection. Recent examinations 3 years after surgery have shown no evidence of recurrence or exacerbation of symptoms. **Conclusion.** A case of ACTH-producing pulmonary carcinoid with specific postoperative changes in hormone levels was presented.

(JLCC. 2020;60:358-363)

**KEY WORDS** — Pulmonary typical carcinoid, Ectopic adrenocorticotrophic hormone-producing tumor, Lymph node metastases, Cushing's syndrome

Corresponding author: Jitsuo Usuda.

Received December 13, 2019; accepted May 16, 2020.

**要旨** — **背景.** 肺カルチノイドは原発性肺悪性腫瘍の 1~2% を占め、稀に adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 産生を伴う。**症例.** 42 歳、女性。1 年前より体重増加、満月様顔貌を自覚しており、2 ヶ月前からの腰背部痛を主訴に当院を受診。特徴的な身体所見や、ACTH 及びコルチゾールの上昇を認め、他の内分泌学的精査と合わせて Cushing 症候群と診断された。胸部 CT で左肺上葉に腫瘍を認め、異所性 ACTH 産生腫瘍が疑われたため、左上葉切除術、リンパ節郭清術を施行した。病理診断は定型カルチノイドで、大動脈下リンパ節に転移を認めた。また、免疫染色で ACTH が陽性であり、ACTH

産生肺定型カルチノイド、pT1bN2M0, stage IIIA と診断された。術後、ACTH 及びコルチゾールは一過性に低下したが、速やかに再上昇し、高値が遷延した。術後精査でその原因を説明する所見はなく、トリロスタン投与後、切除 7 ヶ月後にいずれも正常範囲まで低下した。現在、術後 3 年であるが、再発や症状増悪は認めていない。**結論.** 特異的な術後ホルモン濃度の推移を辿った ACTH 産生肺定型カルチノイドの 1 例を経験した。

**索引用語** — 肺定型カルチノイド、異所性 ACTH 産生腫瘍、リンパ節転移、Cushing 症候群

<sup>1</sup>日本医科大学付属病院呼吸器外科；<sup>2</sup>日本医科大学解析人体病理学。

論文責任者：臼田実男。

受付日：2019 年 12 月 13 日，採択日：2020 年 5 月 16 日。

## 緒言

肺カルチノイドは原発性肺悪性腫瘍の1~2%を占める比較的稀な腫瘍であり、adrenocorticotrophic hormone (ACTH)産生を伴い、Cushing 徴候を呈することがある。今回我々は、特異的な術後ホルモンの濃度の推移を辿ったACTH産生肺定型カルチノイドの1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：42歳，女性。

主訴：腰背部痛。

既往歴：高血圧。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：1年前より体重増加，満月様顔貌，易疲労感を自覚していた。2ヶ月前より腰背部痛があり，近医で鎮痛薬を処方されていたが改善しなかったため，精査目的に当院を紹介受診した。

入院時現症：身長147 cm，体重75 kg，BMI 34.7。血圧174/137 mmHg，脈拍数100回/分，整。満月様顔貌，頭髮脱毛を認めた。Buffalo humpなし。両側乳房，両側下腹部に赤色の皮膚線状を認めた。

血液検査所見：白血球7600/ $\mu$ l，好中球81.8%，リンパ球13.2%。Na 141 mEq/l，K 3.0 mEq/l。随時血糖108 mg/dl，HbA1c 6.3%。腫瘍マーカー（CEA，SCC，NSE，proGRP）は正常範囲内であった。

内分泌学的精査：ACTHが117.5 pg/ml（正常値7.2~63.3），コルチゾール33.5  $\mu$ g/dl（正常値6.0~21.0）といずれも高値を示した。コルチゾールの日内変動は消失して

おり，少量デキサメサゾン抑制試験（0.5 mg）でコルチゾール，ACTHの抑制を認めなかった。

頭部MRI：下垂体病変を認めなかった。

胸腰椎MRI：第9，10，12胸椎に圧迫骨折を認めた。

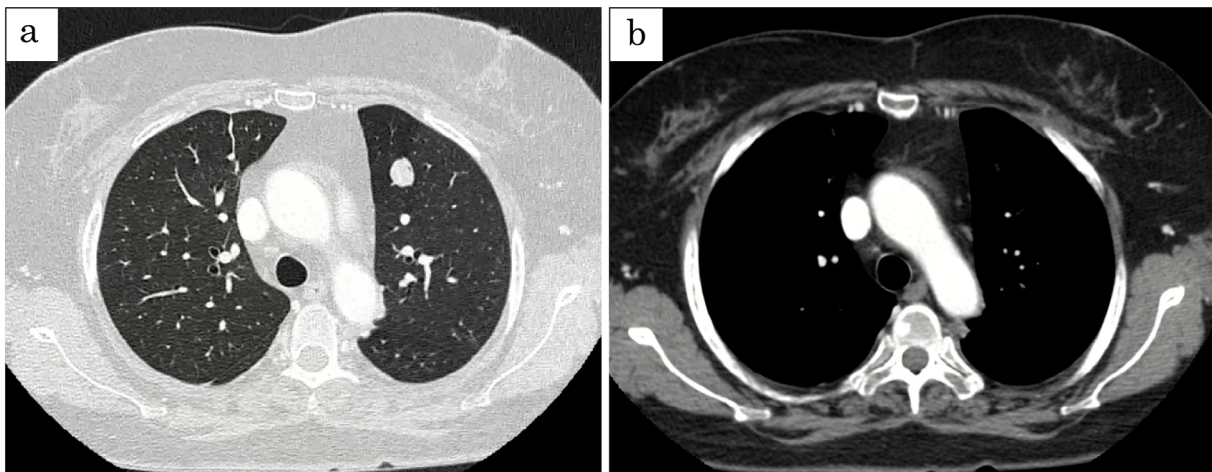
以上より，ACTH依存性Cushing症候群とそれに伴う胸椎圧迫骨折と診断された。下垂体病変を認めなかったことから異所性ACTH産生腫瘍が疑われた。

胸部単純X線写真：腫瘍影は認めなかった（Figure 1）。

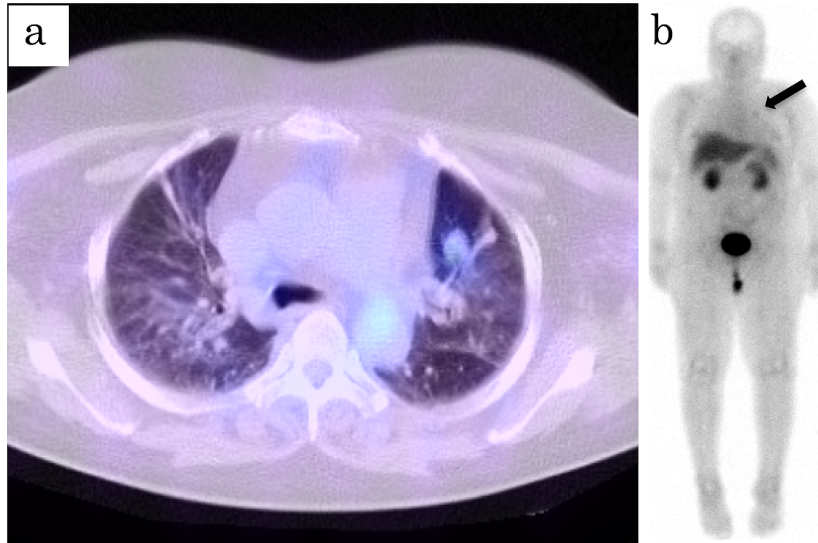
胸部CT：左上葉に14×11 mm大で辺縁平滑な充実性腫瘍を認めた（Figure 2a）。肺門，縦隔のリンパ節腫大なし（Figure 2b）。CTガイド下針生検でカルチノイドが



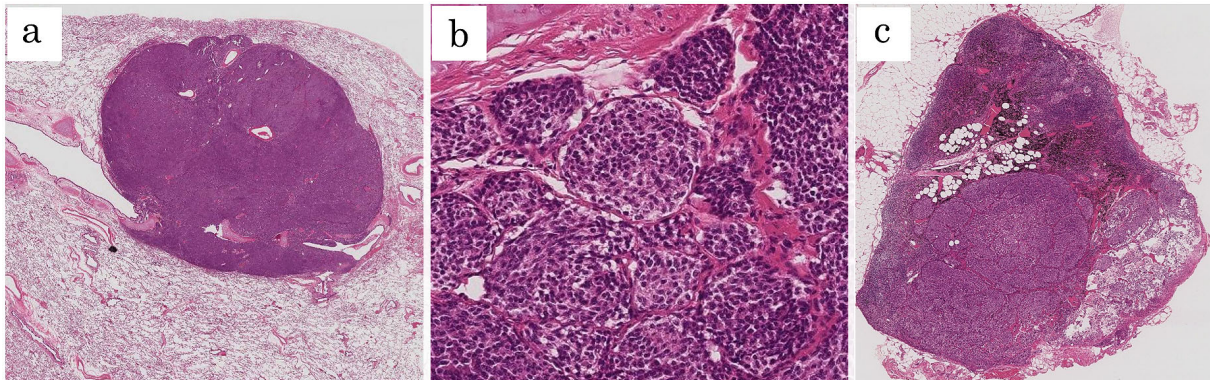
**Figure 1.** Chest X-ray shows no abnormal shadow.



**Figure 2.** Chest computed tomography shows a well-circumscribed nodule in the left upper lobe (a). There is no obvious swelling of the lymph nodes (b).



**Figure 3.** Indium-111 octreotide single-photon emission computed tomography (SPECT) shows a slightly increased uptake in the tumor of the left lung (a). There are no uptake lesions other than the physiological uptake sites (b).



**Figure 4.** Pathological findings of the resected tumor. Tumor cells with fine granular chromatin are growing in clusters (a, b). The tumor has no mitotic findings or necrotic areas (b). The subaortic lymph node (#5) shows metastatic carcinoid cells (c). a, c: Hematoxylin-eosin stain (low-power field), b: Hematoxylin-eosin stain (high-power field).

疑われた。

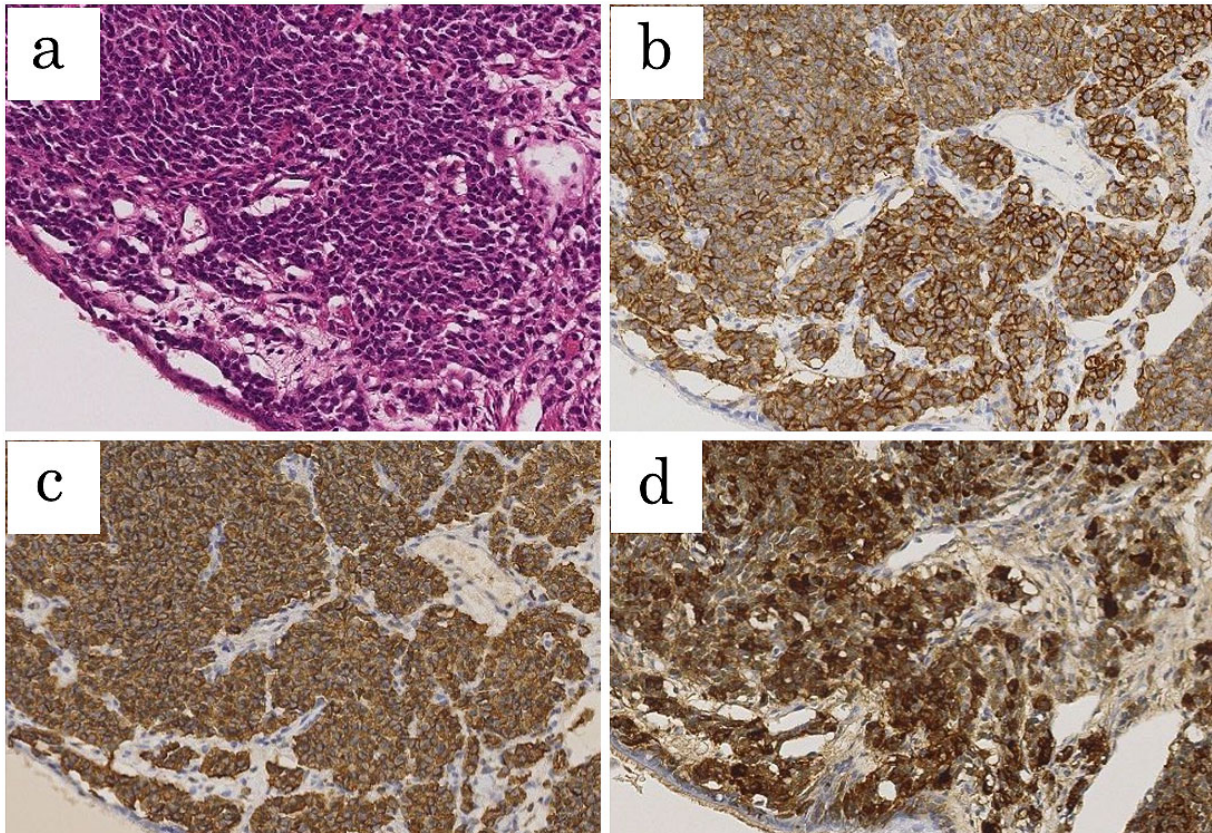
<sup>111</sup>In-オクトレオチド single-photon emission computed tomography (SPECT)：カルチノイドなどの神経内分泌腫瘍が疑われたため、診断率の高い本検査を施行した。左肺上葉腫瘍に軽度集積を認めた(Figure 3a)。生理的集積部位を除いて、他に集積する部位はなかった(Figure 3b)。

以上の臨床経過、検査所見より Cushing 症候群の原因として、左肺上葉腫瘍をカルチノイド(異所性 ACTH 産生腫瘍)、cT1bN0M0 stage IA2 と疑い、外科的切除の方針とした。

手術所見：胸腔鏡補助下に後側方開胸で、左肺上葉切除術、リンパ節郭清術(ND2a-1)を施行した。播種やリ

ンパ節転移を疑う術中所見なし。周術期の耐糖能異常や術後のステロイド投与を考慮し、開胸肋間より肋間筋弁を作製し、気管支断端及び肺動脈断端間に筋弁を介在させた。

病理組織学的所見：左肺上葉に 15×13×12 mm の境界明瞭な充実性腫瘍を認めた(Figure 4a)。類円形で微細顆粒状のクロマチンを有する細胞が小胞巣状、島状に増殖していた(Figure 4b)。核分裂像は 2 個未満/10 HPF で壊死もみられず、定型カルチノイドと診断された。大動脈下リンパ節に転移を認めた(Figure 4c)。また、免疫染色において、CD56, chromogranin A, ACTH が陽性であり(Figure 5)、ACTH 産生肺定型カルチノイド、pT1bN2M0, stage IIIA と診断された。



**Figure 5.** Immunohistochemical findings. Positive findings of immunohistochemical staining for CD56 (b), chromogranin A (c), and ACTH (d).

術後経過：術当日から術後2日目までヒドロコルチゾン静脈内投与によるステロイドカバーを行い、その後は経口内服へ移行し内服量を徐々に減量した。術後経過は良好で7日目に内分泌内科へ転科、14日目に退院した。

ACTH及びコルチゾールの推移をFigure 6に示した。両者とも術後一過性に低下したが、その後速やかに再上昇し、高値が遷延した。内分泌学的な再評価では、コルチゾールの日内変動の消失があり、少量デキサメサゾン抑制試験(0.5 mg)でコルチゾールの抑制を認めなかったため、術前同様にACTH依存性の病態が考えられた。腫瘍の残存や再発、他の異所性ACTH産生腫瘍の存在などが疑われ、CTやPET-CTを施行したが、明らかな原因は認めなかった。Cushing症候群の症状も改善せず、高コルチゾール血症是正のため、術後第152日目よりトリロスタン240 mg/日を投与した。投与開始から約2ヶ月後にACTH、コルチゾールはいずれも正常域まで改善し、身体所見も改善した。第264日目よりトリロスタン120 mg/日へ減量したが、ホルモン濃度、身体所見ともに増悪は認めず、第302日目に投与を終了した。

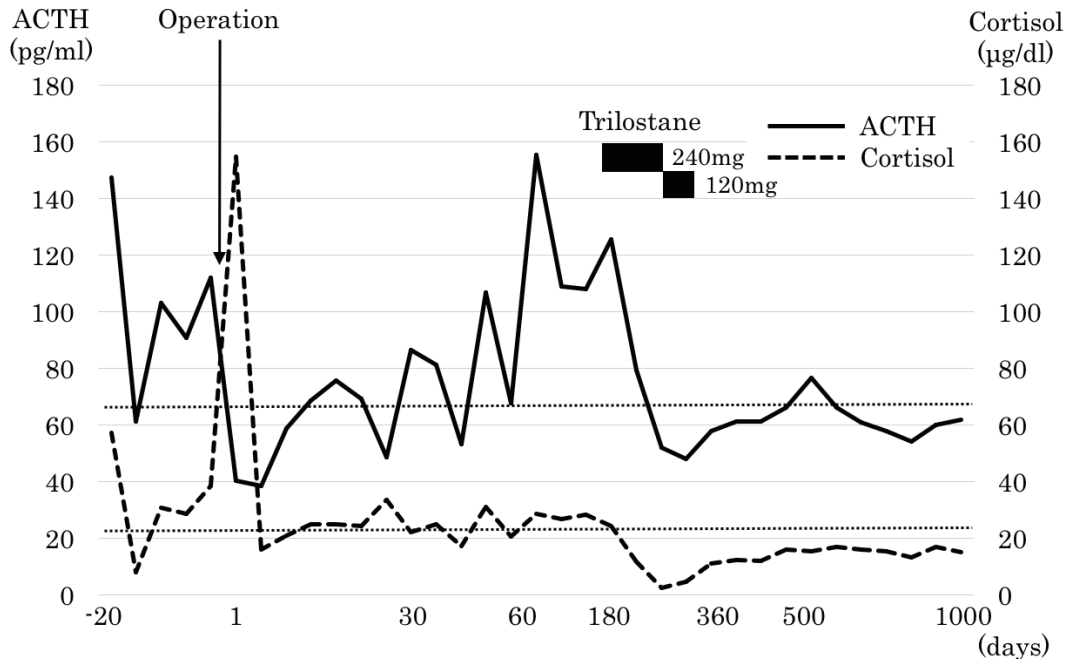
現在、術後3年であるが、再発転移や症状の増悪なく経過している。

## 考 察

Cushing症候群は、コルチゾールの過剰産生をきたす疾患の総称であり、ACTH依存性(下垂体性と異所性)とACTH非依存性(副腎性)に大別される。過去に行われた本邦における調査<sup>1</sup>によると、副腎腺腫が47.1%、Cushing病(下垂体性)が35.8%と大半を占め、異所性ACTH産生腫瘍が3.6%とそれらに続く。

異所性ACTH産生腫瘍は、下垂体以外の組織よりACTHが分泌される病態であり、その過剰分泌されたACTHにより副腎皮質機能亢進をきたしてCushing徴候、代謝異常などの特徴的な症状を呈する。Ejazら<sup>2</sup>の報告によると、異所性ACTH産生腫瘍の頻度は気管支肺カルチノイドが22.7%と最多で、小細胞癌(21.7%)、消化管及び睪内分泌腫瘍(13.3%)、原発巣不明(13.1%)、胸腺カルチノイド(6.8%)と続く。肺における異所性ACTH産生腫瘍は1969年にLiddleら<sup>3</sup>により初めて報告されている。

肺カルチノイドは肺の神経内分泌腫瘍のうち低悪性度に分類され、原発性肺悪性腫瘍の1~2%を占める比較的稀な腫瘍である。<sup>4</sup> 定型カルチノイド、異型カルチノイド



**Figure 6.** The pre- and postoperative changes in the ACTH and cortisol levels. The upper limits of normal (dotted line) for ACTH and cortisol are 63.3 pg/ml and 21.1 µg/dl, respectively.

に分類され、定型カルチノイドの割合が65～90%と報告されている。<sup>5</sup> その分類は病理学的になされ、定型カルチノイドは10高倍視野(2 mm<sup>2</sup>)中、核分裂像が2個未満のもの、異型カルチノイドは10高倍視野(2 mm<sup>2</sup>)中、核分裂像が2～10個もしくは壊死巣を有するものと定義されている。<sup>6</sup> 眞鍋ら<sup>5</sup>の過去報告のまとめによると、定型カルチノイドの所属リンパ節転移は8.1%、異型カルチノイドでは38.6%と明らかに差を認めている。しかしながら、Cushing症候群を呈した肺カルチノイドは、定型であってもリンパ節転移の割合が高いと報告されている。Boddaertら<sup>7</sup>は、59例のCushing症候群を呈した肺カルチノイドを検討し、定型カルチノイド49例、異型カルチノイド8例という割合であったにもかかわらず、リンパ節転移に関してはN1が16%、N2が31%であり、肺カルチノイド全体と比較して有意に高かったと報告している。また、再発率も20%と高く、リンパ節転移の割合が寄与しているものと考えられる。

カルチノイドは、術前の気管支鏡検査やCTガイド下針生検で得られる少量の検体で定型、異型を鑑別するのは困難である。<sup>6</sup> そのため、臨床経過や術前評価でカルチノイドが疑われる場合は、肺葉切除及び標準的なリンパ節郭清が重要と考える。ACTH産生腫瘍が疑われる症例では、より一層リンパ節転移を念頭に置いて外科治療に臨む必要がある。病理学的にリンパ節転移を認めたカルチノイドに対して、小細胞癌に準じて術後補助化学療法

を追加した報告もある<sup>5</sup>が、確立したコンセンサスは得られておらず、本症例では追加治療は行っていない。

本症例の術経過における特異的な点は、術後一過性に低下したACTH、コルチゾールが速やかに再上昇した点、トリロスタン投与でコルチゾールとともにACTHまで改善した点である。ACTH、コルチゾールの半減期はそれぞれ15分、70分であるため、<sup>8</sup> 一般的に術後早期に正常域まで改善することが期待される。Passら<sup>9</sup>は、71%の症例で切除24～36時間以内にACTHの改善がみられたと報告している。さらに、手術によって腫瘍が完全摘出されると、術直後の視床下部や下垂体の機能は抑制されており、その回復には数ヶ月かかるため、<sup>10</sup> 術後速やかに下垂体よりACTHが過剰に分泌されるとは考えにくい。しかしながら、本症例においては、術後数日から半年以上ACTH、コルチゾールともに高値が遷延していた。ACTH依存性の病態であったため、腫瘍の残存や他のACTH産生腫瘍なども考慮され画像検査などが追加されたが、腫瘍残存や再発などホルモンの再上昇を説明する所見は認めなかった。また、本症例では高コルチゾール血症是正のため、トリロスタンを投与し、コルチゾール及びACTHの改善が得られている。トリロスタンは副腎皮質ホルモン合成阻害薬であるため、ACTHを低下させる要因にはならない。そのため、本薬剤の使用とホルモン改善の経過の関連は不明だが、特異的な術後経過を修飾した可能性はある。

本症例の経過を明確に説明することはできないが、術後長期にわたる内分泌学的な経過観察が必要な症例であった。

## 結 語

特異的な術後ホルモン濃度の推移を辿った ACTH 産生肺定型カルチノイドの 1 例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 (名和田新 班長). 平成 10 年度研究報告書. 1998:535-538.
2. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011;117:4381-4389.
3. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, Lowder SC. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 1969;25:283-314.
4. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer*. 2009;115:4434-4441.
5. 眞鍋周太郎, 新明卓夫, 安藤幸二, 望月 篤, 高木正之, 中村治彦. 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. *肺癌*. 2013;53:240-244.
6. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 第 8 版. 東京: 金原出版; 2017:101.
7. Boddaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bertagna X, Riquet M. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1823-1829.
8. 月岡卓馬, 井上清俊, 岩田 隆, 水口真二郎, 森田隆平, 末広茂文. ACTH 産生肺腺癌の一切除例. *日呼外会誌*. 2006;20:756-759.
9. Pass HI, Doppman JL, Nieman L, Stovroff M, Vetto J, Norton JA, et al. Management of the ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg*. 1990;50:52-57.
10. 蔭山和則, 二川原健, 大門 眞. 2. Cushing 症候群. *日内会誌*. 2014;103:832-840.