

CASE REPORT

自然退縮が認められ、腫瘍随伴症候群として末梢血と胸水中の好酸球増多を伴った肺定型カルチノイド腫瘍の1例

丸田竜介¹・西山直樹¹・北野正剛¹・蝶名林賢¹・松本崇平¹・増尾昌宏¹・江花弘基²・小林亜紀²・尾辻瑞人²・小林正芳¹

A Case of Lung Typical Carcinoid in a Patient with Spontaneous Regression Who Showed Peripheral Eosinophilia and Eosinophilic Pleural Effusion

Ryusuke Maruta¹; Naoki Nishiyama¹; Masatake Kitano¹; Satoshi Chonabayashi¹; Shuhei Matsumoto¹; Masahiro Masuo¹; Hiroki Ebana²; Aki Kobayashi²; Mizuto Otsuji²; Masayoshi Kobayashi¹¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung typical carcinoids with spontaneous regression or paraneoplastic syndromes other than carcinoid syndromes are relatively rare. **Case.** A 69-year-old man was found to have a chest abnormality during a medical checkup. Chest computed tomography (CT) showed nodules in the right S⁵ and 8/9th intercostal space and a mass in the right parietal pleura, near the 9-10th thoracic spine. The paravertebral mass regressed on chest CT, but right pleural effusion appeared three months later. He was transferred to our hospital and found to have peripheral eosinophilia and eosinophilic pleural effusion. A CT-guided biopsy was performed, as chest CT showed an increase in the size of the nodule at the right chest wall. However, the diagnosis was difficult due to an insufficient sample volume, and thoracoscopic partial lung resection with pleural tumor resection was performed. The histopathological samples showed tumor cells that were positive for neuroendocrine markers. The cell division was extremely low, and the patient was diagnosed with lung typical carcinoid (pT1cN0M1a pStage IVA). After resection, the peripheral eosinophilia improved spontaneously, and the right pleural effusion did not relapse. Despite the advanced stage, the target lesion was resected, and careful follow-up is being conducted. **Conclusion.** We experienced a very rare case of a patient with lung typical carcinoid with spontaneous regression and paraneoplastic syndromes.

(JLCC. 2022;62:1026-1032)

KEY WORDS — Lung typical carcinoid, Spontaneous regression, Eosinophilic pleural effusion, Peripheral eosinophilia, Paraneoplastic syndrome

Corresponding author: Masayoshi Kobayashi.

Received April 5, 2022; accepted August 9, 2022.

要旨 — **背景.** 肺定型カルチノイドの自然退縮やカルチノイド症候群以外の腫瘍随伴症候群の報告は少なく極めて稀である。**症例.** 69歳男性。胸部異常陰影の精査で、右肺S⁵に結節影、右第8/9肋間とTh9~10近傍の壁側胸膜にそれぞれ結節影と腫瘍影を指摘された。3か月後のCTで傍脊柱の腫瘍影が自然退縮し、新たに右胸水が認められた。当院に紹介され、末梢血好酸球増多と好酸球性胸水が認められた。増大傾向を認めた右側胸壁の結節病変に対しCTガイド下針生検を行ったが検体量不足

で確定診断が困難だった。その後、胸腔鏡下に肺部分切除と胸膜腫瘍切除を行い、神経内分泌マーカーが陽性となる細胞分裂像が乏しい腫瘍細胞を認め肺定型カルチノイド(pT1cN0M1a pstage IVA)と診断した。腫瘍切除後に末梢血好酸球増多は自然軽快し、右胸水の再貯留も見られなかった。進行期ではあったが、標的病変が消失したため嚴重な経過観察を行っている。**結論.** 自然退縮と腫瘍随伴症候群を伴った肺定型カルチノイド腫瘍の稀な1例を経験した。

東京都立墨東病院¹呼吸器内科、²呼吸器外科。
論文責任者：小林正芳。

受付日：2022年4月5日、採択日：2022年8月9日。

索引用語——肺定型カルチノイド，自然退縮，好酸球性胸水，末梢血好酸球増多，腫瘍随伴症候群

緒言

悪性腫瘍が無治療で部分的あるいは完全に消失することを自然退縮という。¹ 肺癌に限らず悪性腫瘍の自然退縮は稀であり，特に肺定型カルチノイドに関する報告は極めて稀である。またカルチノイド腫瘍の腫瘍随伴症候群はカルチノイド症候群が良く知られているが，末梢血好酸球増多と好酸球性胸水を伴った症例の報告はされていない。

我々は，経過中に肺定型カルチノイド腫瘍の自然退縮を認め，腫瘍随伴症候群として末梢血と胸水中の好酸球増多を伴った症例を経験したので報告する。

症例

症例：69歳，男性。

主訴：なし。

現病歴：X-1年8月に健診で胸部異常陰影を指摘された。近医を受診し，胸部CT検査が行われた。右肺S⁵に約8mm弱の結節影，右第8/9肋間とTh9~10近傍の壁側胸膜にそれぞれ25mm大の結節影と35mm大の腫瘤影を指摘された。同年11月に胸部CT検査を再検査され，傍脊柱にある腫瘤影の自然退縮が認められたが，新規に右胸水が出現していたため，X年1月に当院へ精査目的に紹介された。

既往歴：高尿酸血症，脂質異常症。

喫煙歴：15本/日，47年間（Brinkman Index 705）。

常用薬：ベザフィブラート200mg 1錠 分1，アロプリノール100mg 1錠 分1。

現症：身長161cm，体重53kg，BMI 20.4，意識清明，体温36.1℃，血圧135/97mmHg，脈拍92回/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気）。頭頸部に異常なし。右下肺野で呼吸音低下あり，心音異常なし。腹部は平坦・軟，圧痛・自発痛なし。四肢浮腫なし。

初診時検査所見（Table 1）：白血球数が上昇（14000/ μ l）し，特に好酸球の増加（4074/ μ l）を認めた。腫瘍マーカーは，CEA，SCC，CYFRA，NSEは正常で，ProGRPのみ上昇（181.4 pg/ml）を認めた。好酸球増加に関連する検査項目として，ビタミンB12，各種寄生虫抗体，アスペルギルス抗体，FIP1L1-PDGFR α を検索したがいずれも陰性であった。

胸水検査（Table 1，Figure 1）：多核球優位の細胞数増加を伴う滲出性胸水が認められた。細胞診では好酸球が多数認められた（1視野で最大55%の好酸球が認められた）。

初診時胸部X線写真（Figure 2）：右中下肺野に線状影と透過性低下あり，右横隔膜のシルエットが不明瞭であった。

胸部CT（Figure 3，4）：X-1年8月には右肺S⁵に8mm弱の結節影，右第8/9肋間とTh9~10近傍の壁側胸膜にそれぞれ25mm大の結節影と35mm大の腫瘤影が

Table 1. Laboratory Data

<Peripheral blood>		<Biochemistry>		<Serology>		<Pleural fluid test>	
WBC	14000/ μ l	TP	7.5 g/dl	CRP	0.47 mg/dl	Total cell count	6133/ μ l
Seg	43.1%	Alb	4.3 g/dl	VB12	428 pg/ml	Polynuclear	52.7%
Eo	29.1%	AST	18 IU/l	ANA	<40	Mononuclear	47.2%
Lym	21.1%	ALT	17 IU/l	MPO-ANCA	<5 IU/ml	pH	7.558
Baso	1.1%	LDH	217 IU/l	PR3-ANCA	<5 IU/ml	TP	5.1 g/dl
Mono	5.6%	γ -GTP	21 IU/l	IgG	1301 mg/dl	ALB	3 g/dl
RBC	501 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	281 IU/l	IgG4	94 mg/dl	LDH	444 U/l
Hb	14.4 g/dl	BUN	15 mg/dl	IgE	78 IU/ml	Glu	143 mg/dl
Ht	43.4%	Cre	0.6 mg/dl	FIP1L1-PDGFR α	—	ADA	16.3 U/l
PLT	32.7/ μ l	Na	141 mEq/l	Parasite antibody	—	Hyaluronic acid	10 μ g/ml
		K	4.3 mEq/l				
		Cl	106 mEq/l	<Tumor markers>			
		CPK	120 mg/dl	CEA	3.5 ng/ml		
				SCC	0.7 ng/ml		
				CYFRA	1.2 ng/ml		
				NSE	15.2 ng/ml		
				ProGRP	181.4 pg/ml		

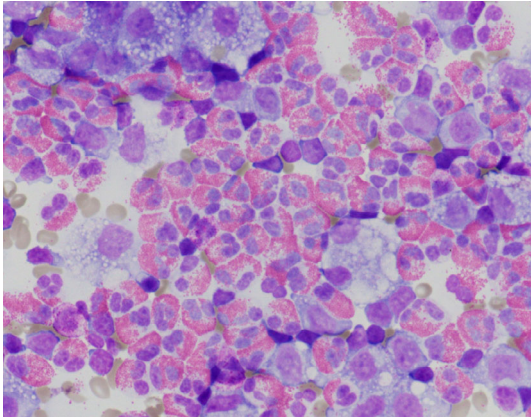


Figure 1. A cytologic examination of the pleural effusion revealed many eosinophils (HE, magnification $\times 40$). HE, hematoxylin-eosin.

認められた。6か月後のX年2月には傍脊柱病変はほぼ消失したが、右肺S⁵の結節影は9.5 mm、右側胸壁の結節影は30 mm弱に増大していた。また右胸水が出現していた。

CTガイド下生検と術後経過：X年2月のCTで右側胸壁の結節影が増大傾向であったためX年3月に同部位に対しCTガイド下針生検を行った。採取した検体(Figure 5)ではEpCAM, TTF-1, CEAが陽性となる腫瘍細胞を認め、肺癌とカルチノイド腫瘍が鑑別となったが、検体量不足のため確定診断が困難だった。その後のPET-CT検査では右S⁵の結節に軽度のFDG集積(SUVmax 1.4)を認めたが、胸膜病変にはFDG集積は認められなかった。X年4月に確定診断のため胸腔鏡下肺部分切除と胸膜腫瘍切除(右側胸壁と傍脊柱病変)を行った。胸腔鏡所見では右S⁵に胸膜陥入が見られ、右側胸壁と傍脊柱には隆起性病変が見られ、いずれも白色の腫瘍性病変であった(Figure 6)。病理組織検査(Figure 7)では好酸性な細胞質を持つ小型細胞が小胞巣を形成しつつ増殖し、部分的にリボン状や索状に増殖が見られた。右S⁵結節病変では胸膜直下まで腫瘍細胞が浸潤し、肺胞の虚脱と線維化を伴っていたが、明らかに胸膜を超えている所見は見られなかった。また、脈管侵襲も認められなかった。右側胸壁の組織ではCTガイド下針生検時と異なり腫瘍細胞に変性と壊死が見られ、瘢痕所見が多く認められた(Figure 6E)。いずれの病変においても腫瘍内にリンパ球や好酸球などの炎症細胞浸潤は認められず、周辺組織でわずかに好酸球が認められる程度であり、炎症細胞浸潤は明らかでなかった。CT画像で自然退縮が認められていた傍脊柱病変においても同様であり、線維化も認められなかった。3か所全ての組織で神経内分泌マーカー(chromogranin A, synaptophysin, NSE)が陽



Figure 2. Chest radiograph at the first consultation showed a linear shadow and blunt right costophrenic angle.

性を示した。細胞分裂像はほとんど認めず(2個/2 mm²未満)、右側胸壁の壊死像は生検による二次的な影響と考え、その他の病変では壊死像が見られなかった。全ての病変で断端は陰性であった。病理組織結果より肺定型カルチノイドと診断し、全身検索では胸郭外への転移は認められなかった。病理学的に胸膜病変の転移様式を検討し、胸膜播種か血行性転移が考えられ、病期診断はpT1cN0M1a, pStage IVAと診断した。末梢血好酸球増多は腫瘍切除後に自然軽快し、術後の経過観察で右胸水の再貯留が確認されなかったことから、末梢血好酸球増多と好酸球性胸水は腫瘍随伴症候群と考えた。ProGRPは腫瘍切除後に107 pg/mlまで低下したが、7か月後には184 pg/mlまで再上昇が見られている。インジウム111標識ペンテトレオチド(オクトレオスキャン®)やCT検査を併用し残存病変や再発病変を精査しているが見つからない。進行期の肺定型カルチノイドであるが、標的病変が確認されないため抗腫瘍化学療法は行っておらず、腫瘍マーカーや画像検査を併用しながら厳重に経過観察を行っている。

考 察

悪性腫瘍の自然退縮とは、原発性あるいは転移性腫瘍が無治療もしくは有効な治療を受けていないにも関わらず、部分的あるいは完全に消失することと定義されている。¹ 自然退縮のメカニズムとして様々な考察がなされているが、その中でも免疫学的機序が重要な要因として

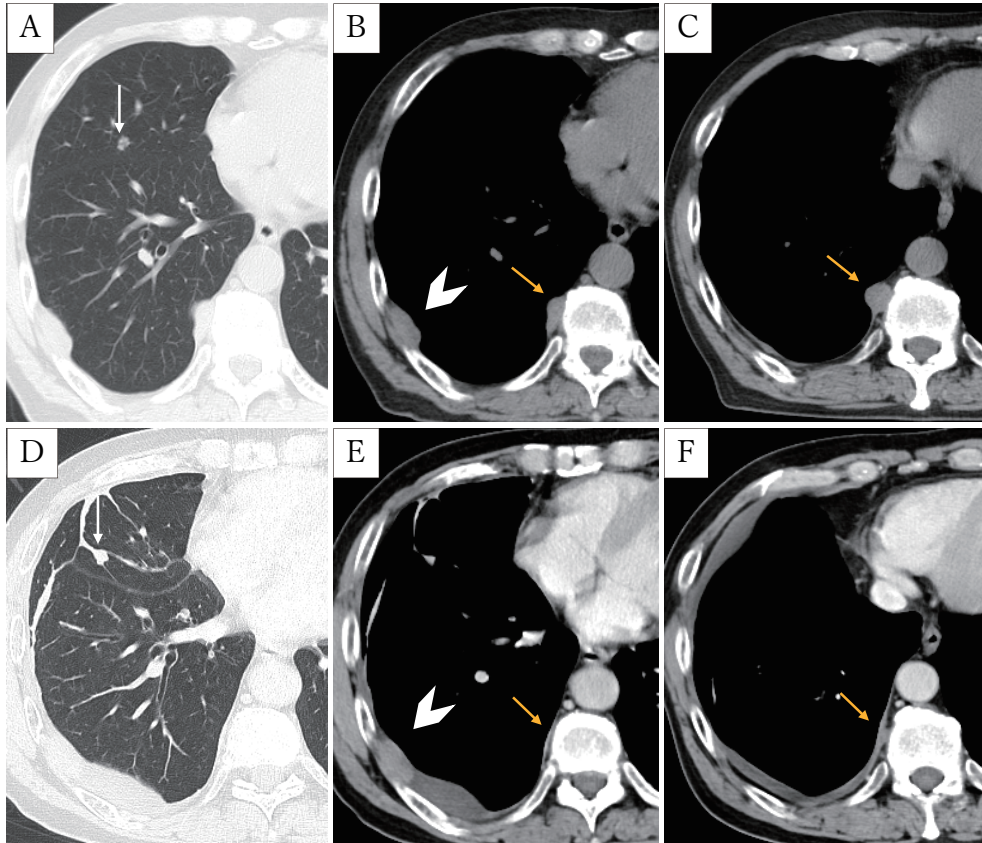


Figure 3. Time course of chest CT in Aug X-1 (A, B, C) and Feb X (D, E, F). A, D: The nodule in right S⁵ enlarged from 8 to 9.5 mm (white arrow), and right pleural effusion appeared. B, C, E, F: The mass in the right chest wall enlarged from 25 to 35 mm (white arrowhead). The paravertebral mass became smaller and almost disappeared (yellow arrow).

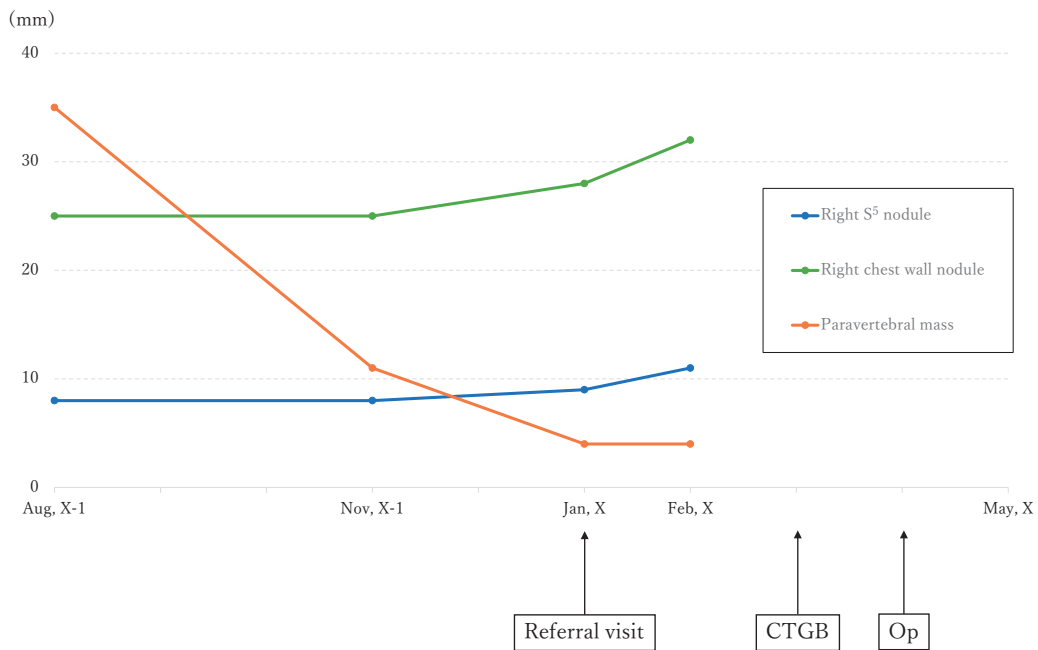


Figure 4. Time course of the size of the lesions. The right chest wall nodule and right S⁵ nodule gradually enlarged, but the paravertebral mass became smaller. CTGB: CT-guided biopsy.

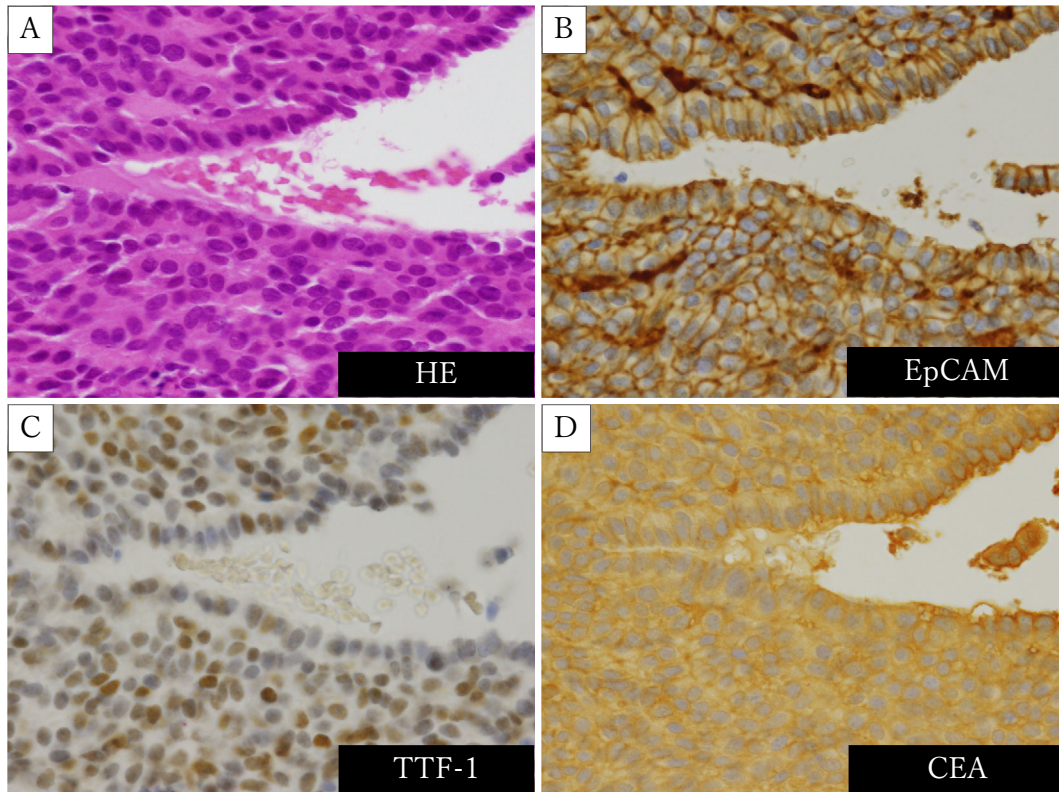


Figure 5. Tumor cells were stained with HE (A, magnification $\times 400$) and tested positive for EpCAM (B, magnification $\times 400$), TTF-1 (C, magnification $\times 400$) and CEA (D, magnification $\times 400$). EpCAM, epithelial cell adhesion molecule; CEA, carcinoembryonic antigen; TTF-1, thyroid transcription factor-1.

考えられている。² 過去の症例報告を参考にすると、腫瘍随伴症候群や感染の併発²⁴や生検による腫瘍壊死/アポトーシス⁵などによる自然退縮例が報告されており、二次的な結果として免疫学的機序が活性化され自然退縮を認めたとされる症例と考えられる。肺定型カルチノイドの自然退縮に関してPubMedと医中誌Webで検索した限りでの報告はわずか4例(論文3例、抄録あり1例)のみであった。4例中3例では無治療無侵襲であり、1例は気管支鏡生検後に自然退縮が確認されていた。^{4,6-8} 本症例でも生検を行った右側胸壁の病変で腫瘍の変性が認められており、既報の考察の様に侵襲的検査が免疫系を賦活化し腫瘍細胞の障害に働いた可能性が考えられた。^{4,5} また、CT画像で自然退縮が認められた傍脊柱病変は自然退縮後も腫瘍性病変が残存しており、既報では自然退縮後の再増大も報告⁷されているため、縮小傾向の結節影や腫瘍影が確認されても良性と判定するには上記点を考慮した上で注意を要すると考えられた。そして、病理所見からは自然退縮に関わるような明らかな炎症細胞浸潤が認められず、検査結果から自然退縮の原因や機序を推察するのは困難であった。これまでの既報²⁵の様に自

然退縮には免疫学的な機序が関与していると考えてはいるが、本症例で自然退縮に関連する病理所見が得られなかった要因としてCTで確認された自然退縮と外科的切除まで約5か月の間隔があることが影響しているかもしれないと考えている。

末梢血好酸球増多症は末梢血の好酸球数が $1500/\mu\text{l}$ 以上であること、好酸球性胸水は、①胸水中好酸球が10%以上、⁹ ②滲出性胸水であり、腫瘍随伴症候群は上記に加えて③胸水細胞診または胸膜生検で悪性所見を認める、を満たす場合に診断される。¹⁰ 末梢血好酸球性増多症は寄生虫疾患、アレルギー疾患、骨髓増殖性疾患など様々な疾患が原因となり鑑別が多岐にわたるため、腫瘍随伴症候群の診断はそれらの疾患の除外でなされる。固形腫瘍に関連した腫瘍随伴性末梢血好酸球増多症候群の頻度は0.5~7%と報告されている。¹⁰ 胸水中の好酸球増多の原因として胸膜腔内への空気や血液の混入が良く知られている。そして空気や血液の関与が除かれた好酸球性胸水の報告¹¹では、特発性(39.8%)の次に悪性腫瘍(17%)が占めており、誘因不明の好酸球性胸水を認めた場合は悪性腫瘍の検索が重要となる。病態生理として考えられ

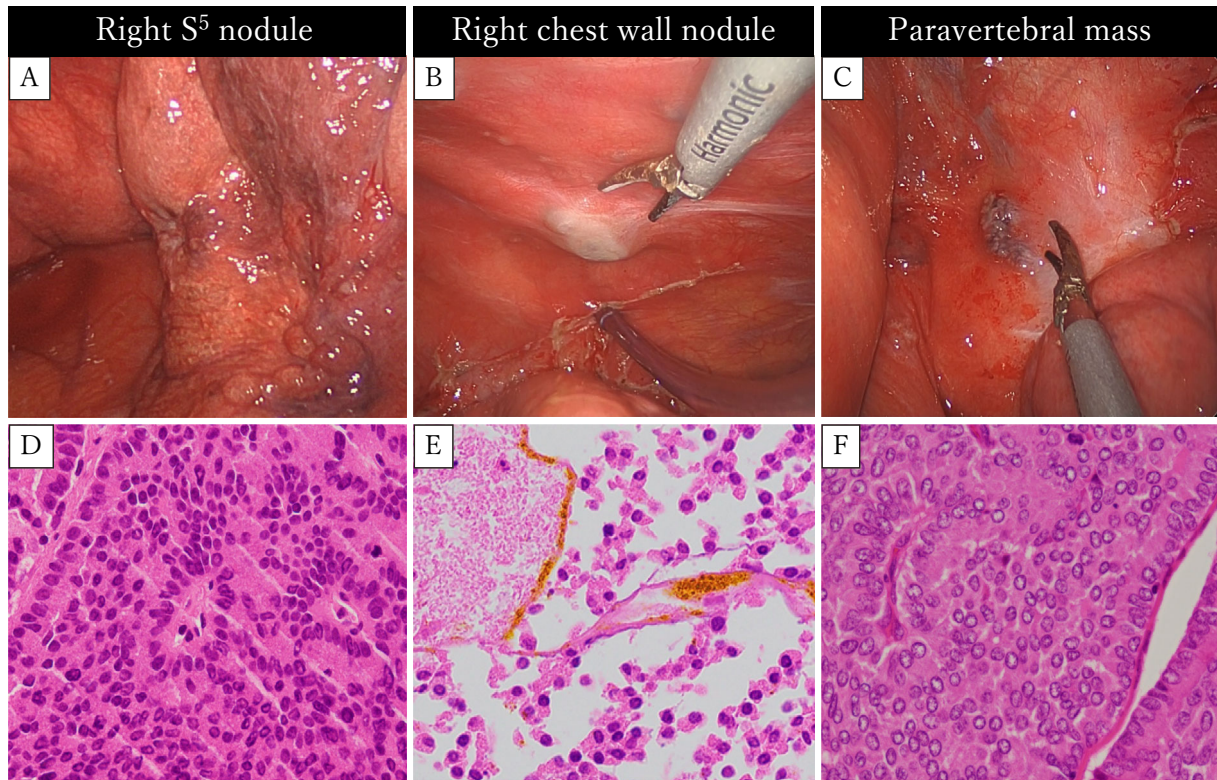


Figure 6. Thoracoscopic findings revealed pleural invagination at right S⁵ (A) and protruded lesions at the right chest wall (B) and thoracic paravertebral area (C). Pathological findings obtained on resection of each lesion showed similar tumors (D, F, magnification $\times 400$) and the presence of necrosis and degenerated cells (E, magnification $\times 400$), which were stained with HE.

ているのは、腫瘍の液性因子による骨髄での好酸球産生増加や、局所への遊走を促進することである。¹² また、好酸球がT細胞を微小腫瘍細胞へ引き寄せたり、樹状細胞の成熟を高めて抗原提示細胞として働いたりすることで抗腫瘍効果を示すことが基礎実験レベルで報告されているが、好酸球増多と自然退縮の関連を示唆する報告はなかった。^{13,14}

オクトレオスキャン[®]によるソマトスタチン受容体シンチグラフィー (somatostatin receptor scintigraphy: SRS) は神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) の病期診断や治療後の再発病巣検索、ソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor: SSTR) 発現検索などに用いられている。本邦では2015年に保険収載となり、臨床応用されている。定型カルチノイドの細胞膜にはSSTR2A受容体サブタイプの発現が最も多く、SRSの感度、特異度はそれぞれ96%、92.6%と報告され、SRSは肺カルチノイド患者の転移巣の検出効率を高めると報告されている。¹⁵ 本症例では腫瘍マーカーの上昇傾向は認められているが、オクトレオスキャン[®]において集積が認められなかった。SSTRが発現していない場合にはSRSで集

積しないためCTやMRIを併用しての経過観察が重要となる。また進行期肺カルチノイド腫瘍に対して使用可能な化学療法はエベロリムスのみとなっている。2021年からはSRS陽性の神経内分泌腫瘍に対して放射性核種標識ペプチド療法 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) が適応となっているため、SSTR発現の検索は治療選択肢を増やす有用な検査にもなりえる。

結 論

自然退縮と腫瘍随伴症候群を伴う肺定型カルチノイド腫瘍という稀な1例を経験した。誘因不明の好酸球性胸水を認める場合は腫瘍の積極的な検索が重要であり、結節/腫瘤影の自然退縮が認められても腫瘍性疾患の否定には注意を要すると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

謝辞: 本論文作成にあたりご助言と画像提供を賜りました東京都立墨東病院病理診断科の谷澤徹先生をはじめ、検査科の皆様がこの場を借りてお礼申し上げます。

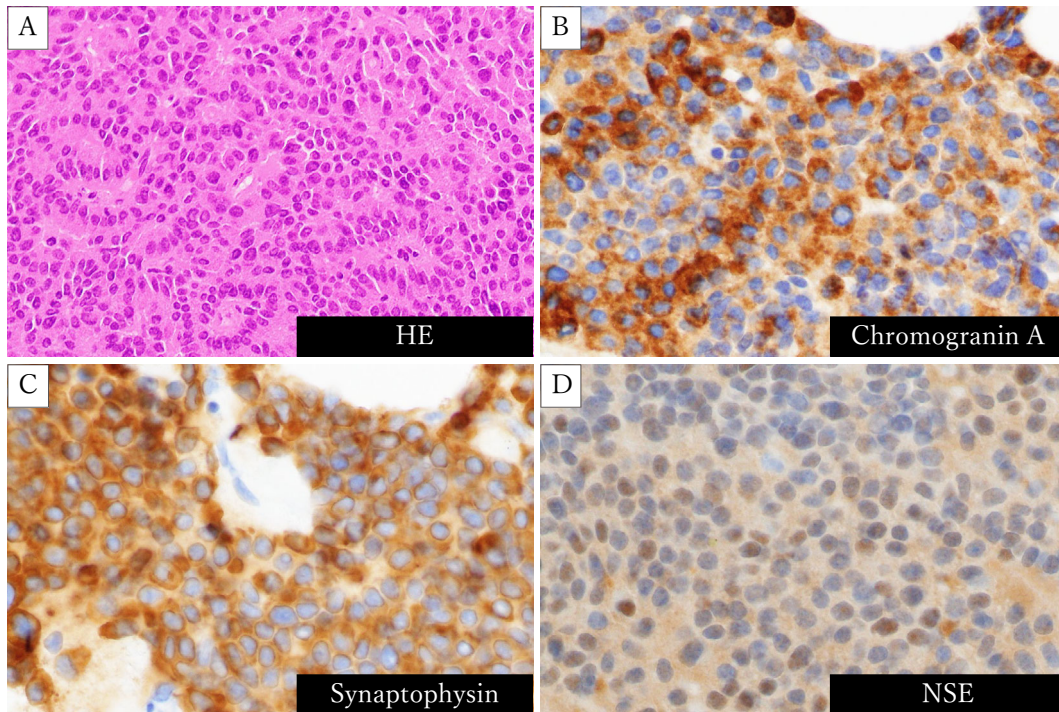


Figure 7. The histopathological findings showed that the tumor cells with eosinophilic cytoplasm formed nests and rosettes, and some of them proliferated with ribbon-like or cord-like patterns (A, HE, magnification $\times 400$). Tumor cells tested positive for chromogranin A (B, magnification $\times 400$), synaptophysin (C, $\times 400$), NSE (D, $\times 400$).

本論文の要旨は第62回日本肺癌学会学術集会にて報告した。

REFERENCES

1. Everson TC. Spontaneous regression of cancer. *Prog Clin Cancer.* 1967;3:79-95.
2. Radha G, Lopus M. The spontaneous remission of cancer: Current insights and therapeutic significance. *Transl Oncol.* 2021;14:101166.
3. 久米田浩孝, 江口 隆, 吾妻寛之, 砥石政幸, 椎名隆之, 吉田和夫. 肝臓癌の併発と同時期に縮小した肺扁平上皮癌の1例. *日呼外会誌.* 2015;29:662-666.
4. 設楽将之, 棚橋雅幸, 雪上晴弘, 鈴木恵理子, 吉井直子, 丹羽 宏. 気管支鏡下生検後に自然退縮した肺カルチノイドの1例. *日呼外会誌.* 2016;31:482-487.
5. Gladwish A, Clarke K, Bezjak A. Spontaneous regression in advanced non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr0720103147.
6. 田中陽子, 藤並 舞, 田子謙太郎, 竹嶋 好, 岩崎輝夫, 中井千晶, 他. 無治療で縮小を認めた肺カルチノイドの1例. *癌と化学療法.* 2019;46:1771-1774.
7. Uchida T, Matsubara H, Sugimura A, Matsuoka H, Ichihara T, Nakajima H. Spontaneous regression of a carcinoid tumor that required resection owing to its re-appearance and subsequent enlargement after 2 years: a case report. *Int Cancer Conf J.* 2019;8:58-60.
8. 梶村 彩, 松原寛知, 内田 巖, 松岡弘泰, 市原智史, 宮内善広, 他. 一時的に自然消褪を認めた肺原発カルチノイドの一例. *肺癌.* 2015;55:685.
9. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NCP, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017;176:553-572.
10. Li WJ, Lin ZD, Wang JL. A narrative review of malignant eosinophilic pleural effusion: incidence, etiology and prognostic significance. *Ann Palliat Med.* 2021;10:2314-2322.
11. Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9:254-260.
12. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8+ T cells. *Nat Immunol.* 2015;16:609-617.
13. Lotfi R, Lotze MT. Eosinophils induce DC maturation, regulating immunity. *J Leukoc Biol.* 2008;83:456-460.
14. Legrand F, Driss V, Delbeke M, Loiseau S, Hermann E, Dombrowicz D, et al. Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J Immunol.* 2010;185:7443-7451.
15. Kuyumcu S, Adalet I, Sanli Y, Turkmen C, Ozkan ZG, Yilmazbayhan D. Somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In -octreotide in pulmonary carcinoid tumours correlated with pathological and ^{18}F FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med.* 2012;26:689-697.