

CASE REPORT

## 肺葉切除後にニューモシスチス肺炎を併発した 異所性 ACTH 産生肺定型カルチノイドの 1 切除例

大庭大治<sup>1</sup>・岡本祐介<sup>1</sup>・宮本詩子<sup>1</sup>・  
武田雄二<sup>1</sup>・寺崎泰宏<sup>2</sup>・平塚昌文<sup>3</sup>

### Ectopic ACTH-producing Pulmonary Typical Carcinoid with Pneumocystis Pneumonia After Lobectomy: a Case Report

Daiji Ohba<sup>1</sup>; Yusuke Okamoto<sup>1</sup>; Utako Miyamoto<sup>1</sup>;  
Yuji Takeda<sup>1</sup>; Yasuhiro Terazaki<sup>2</sup>; Masafumi Hiratsuka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Saga-ken Medical Centre Koseikan, Japan; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Kurume Medical School Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, Saga Medical School Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Ectopic ACTH-producing tumors are common in patients with malignant lung tumors, especially those with neuroendocrine tumors, and are prone to cause Cushing's syndrome. **Case.** We report an 82-year-old woman with a 1 month history of general malaise, low-grade fever, and bilateral lower-extremity edema who was suspected of having ACTH-dependent Cushing's syndrome. Computed tomography revealed a nodule in the left lower lobe. Left lower lobectomy and lymph node dissection were performed. The pathological diagnosis was typical carcinoid, with positive immunohistochemical staining of ACTH. She was diagnosed with an ACTH-producing pulmonary typical carcinoid (pT1bN0M0, stage IA2). Postoperatively, while steroid therapy was being tapered, she developed Pneumocystis pneumonia and required ventilator management. Her oxygenation improved with the administration of trimethoprim-sulfamethoxazole and a steroid, and she remains alive without recurrence at or 7 years and 4 months after surgery. **Conclusion.** We reported the case of a patient with ectopic ACTH-producing pulmonary typical carcinoid with preoperative Cushing's syndrome, who was successfully treated with lobectomy and who survived but developed Pneumocystis pneumonia after surgery. We suggest that prophylaxis against PCP should be considered before starting therapy.

(JLCC. 2023;63:182-187)

**KEY WORDS** — Pulmonary typical carcinoid, Ectopic ACTH-producing tumors, Cushing's syndrome, Pneumocystis pneumonia

Corresponding author: Masafumi Hiratsuka.

Received October 20, 2022; accepted January 31, 2023.

**要旨** — **背景.** 異所性 ACTH 産生腫瘍は肺悪性腫瘍、とりわけ神経内分泌腫瘍に多く、クッシング症候群を呈しやすくとされている。**症例.** 82 歳。女性。1 ヶ月前より全身倦怠感、37°C 台の発熱、下肢浮腫を認めていた。精査の結果 ACTH 依存性クッシング症候群が疑われた。胸部 CT で左下葉 S<sup>10</sup> に結節を認め異所性 ACTH 産生腫瘍が疑われ左下葉切除+リンパ節郭清を施行した。病理診断は定型カルチノイドで、免疫染色で ACTH が陽性であり ACTH 産生肺定型カルチノイド pT1bN0M0 stage IA2 と診断された。術後、ステロイドカ

バーを漸減中にニューモシスチス肺炎 (PCP: Pneumocystis pneumonia) を発症し人工呼吸器管理を必要としたが ST 合剤とステロイド投与により酸素化は改善し、術後 7 年 4 ヶ月経過しているが無再発生存中である。**結論.** 術前にクッシング症候群を呈した異所性 ACTH 産生肺定型カルチノイドに対して肺葉切除を行い、術後に PCP を発症するも救命しえた 1 例を経験した。クッシング症候群を呈した異所性 ACTH 産生肺定型カルチノイドに対して治療の際に ST 合剤の予防内服を併せて行うべきである。

<sup>1</sup>佐賀県医療センター好生館呼吸器外科；<sup>2</sup>久留米大学医学部外科学講座；<sup>3</sup>佐賀大学医学部胸部・心臓血管外科。

論文責任者：平塚昌文。

受付日：2022 年 10 月 20 日，採択日：2023 年 1 月 31 日。

索引用語 — 肺定型カルチノイド，異所性 ACTH 産生 腫瘍，クッシング症候群，ニューモシスチス肺炎

## 緒言

異所性 ACTH 産生腫瘍の発生部位は様々であるが約半数は肺病変でその大半は肺小細胞癌と肺カルチノイドに二分される。また、過剰な ACTH 産生による高コルチゾール血症のため、患者は易感染状態となりニューモシスチス肺炎 (PCP: Pneumocystis pneumonia) など重篤な感染症に罹患する可能性がある。今回、異所性 ACTH 産生肺定型カルチノイドに対して肺葉切除後に PCP を発症した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

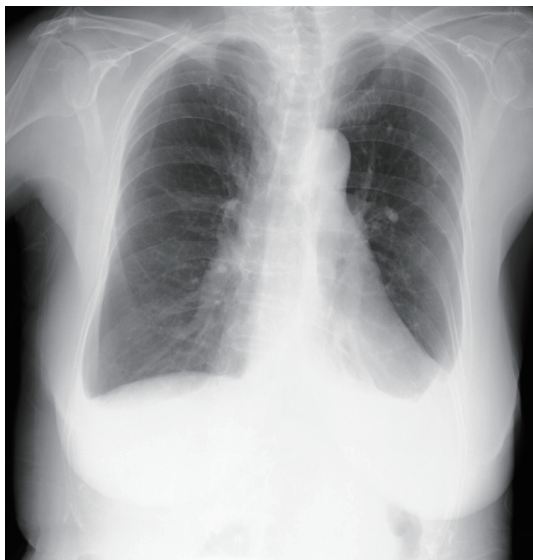
症例：82 歳，女性。

主訴：全身倦怠感，浮腫。

既往歴：虫垂切除，子宮全摘術，膀胱脱手術，胆嚢摘出術。

喫煙歴：なし。

現病歴：高血圧症，脂質異常症，骨粗鬆症で前医通院中であった。1ヶ月前より全身倦怠感，37℃ 台の発熱，下肢浮腫を認めていた。精査の結果 ACTH 依存性クッシング症候群が疑われた。胸部 CT で左肺下葉に結節影を認め，異所性 ACTH 産生腫瘍の疑いで手術目的に呼吸器外科紹介となった。



**Figure 1.** Chest X-ray showed bilateral pleural effusion and no nodules.

入院時現症：身長 150 cm，体重 54.3 kg，血圧 105/55 mmHg，心拍数 74/分整。顔面多毛，下肢浮腫を認めた。体温 37.0℃，心音・呼吸音異常なし，表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見：血中 ACTH 1150 pg/ml (7.2~63.3)，血清コルチゾール 159 µg/dl (6.2~19.4) と高値を呈していた。また，低カリウム血症 (2.1 mmol/l)，低アルブミン血症 (2.6 g/dl)，耐糖能異常 (HbA1c 6.3) を認めた。腫瘍マーカーは CYFRA 4.60 ng/ml と上昇を認めた。

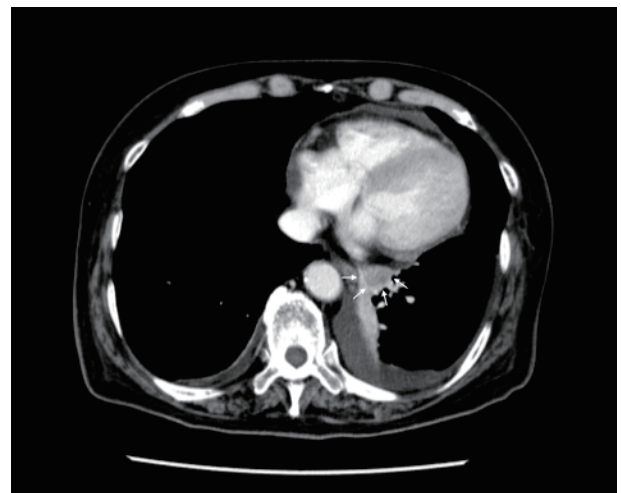
胸部 X 線：両側胸水は認めしたが，結節影は認めなかった (Figure 1)。

胸部 CT：左下葉 S<sup>10</sup> に φ18 mm × 15 mm 大の結節を認めた。肺門・縦隔リンパ節腫大は認めなかった (Figure 2)。

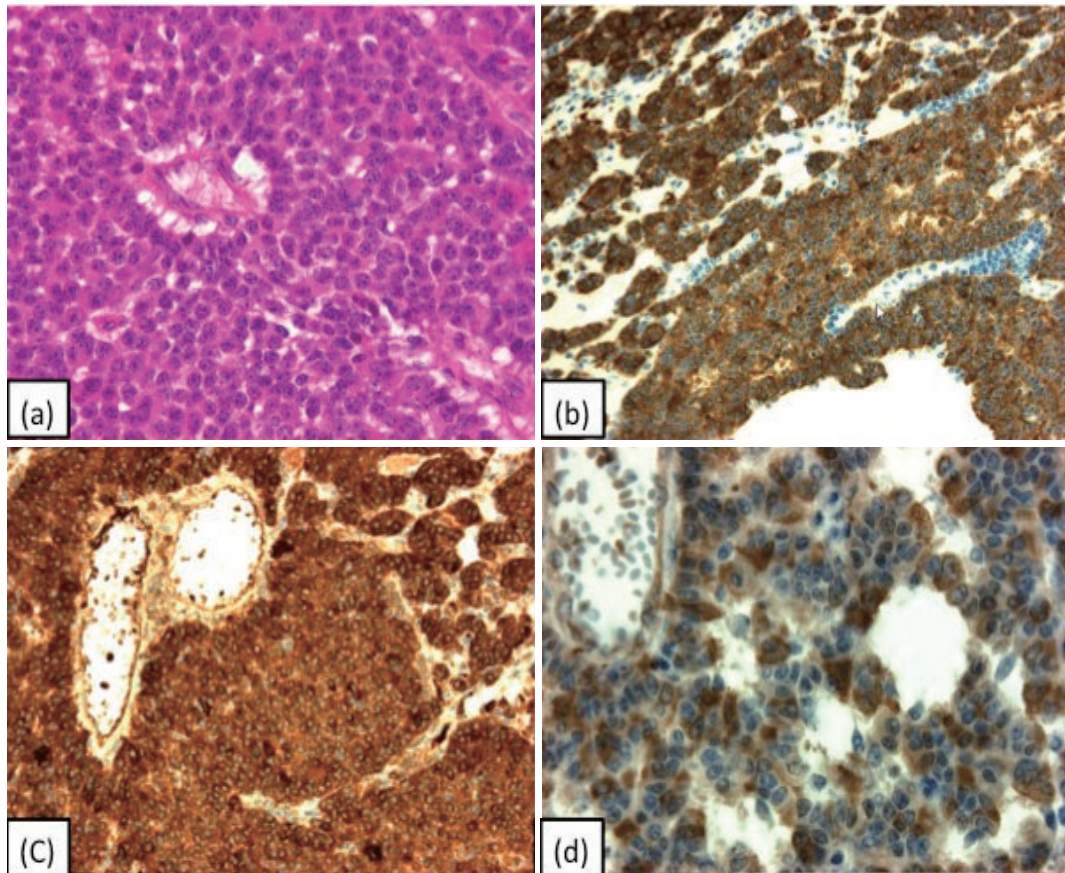
頭部 MRI：下垂体腫瘍は認めなかった。以上より異所性 ACTH 産生腫瘍を疑い，診断的加療目的に手術を計画した。

手術所見：前方腋下切開，第 5 肋間開胸で左下葉切除 + リンパ節郭清 (ND1b) を施行した。手術時間 153 分，出血 136 ml であった。

病理所見：摘出標本は 1.7 cm × 1.7 cm で境界明瞭な黄白色調腫瘍であった。H-E 染色では円形腫瘍細胞が平面状，嚢胞状に出現し腫瘍細胞の核は粗いクロマチンを有していた。核分裂像は殆ど見られず，壊死も認めなかった。免疫染色では Synaptophysin，Chromogranin A，ACTH が陽性であった (Figure 3)。



**Figure 2.** Chest X-ray showed a nodule in S<sup>10</sup> of the left lower lobe.



**Figure 3.** A pathological examination of the resected tumor. Round tumor cells appeared in a flat or cystic pattern, and the nuclei of the tumor cells had coarse chromatin. Fission images were hardly seen, and necrosis was not observed (a). (a): H-E (×200) stain. (b)-(d): Immunohistochemical staining. (b): Synaptophysin (×100). (c): Chromogranin A (×100). (d): ACTH (×200).

以上より ACTH 産生肺定型カルチノイド pT1bN0M0 stage IA2 と診断された。

術後経過：ステロイドカバーとしてヒドロコルチゾンを開始した。術当日，翌日は経静脈投与，術後2日目以降は内服投与とした。投与量を漸減するも概ね問題なく経過していたが，術後12日目に酸素化の悪化を認めた (Figure 4)。胸部 CT を撮像したところ両側びまん性のすりガラス陰影 (crazy paving appearance) (Figure 5)，血液検査で炎症所見および  $\beta$ -D グルカンの上昇を認めたことから PCP を疑い ST 合剤 (トリメトプリム/スルファメトキサゾール 800 mg/day) + プレドニゾロン (PSL: prednisolone) 40 mg を開始した。後に喀痰 PCR 結果から PCP の診断に至った。術後13日目に人工呼吸器管理となるも徐々に酸素化は改善し術後16日目には人工呼吸器を離脱した。以降全身状態は順調に改善し，PSL を漸減した (Figure 6)。ST 合剤に関しては術後33日目に予防投与量へ変更した。術後36日目に近医へ転院となった (Figure 7)。術後7年4ヶ月経過しているが無

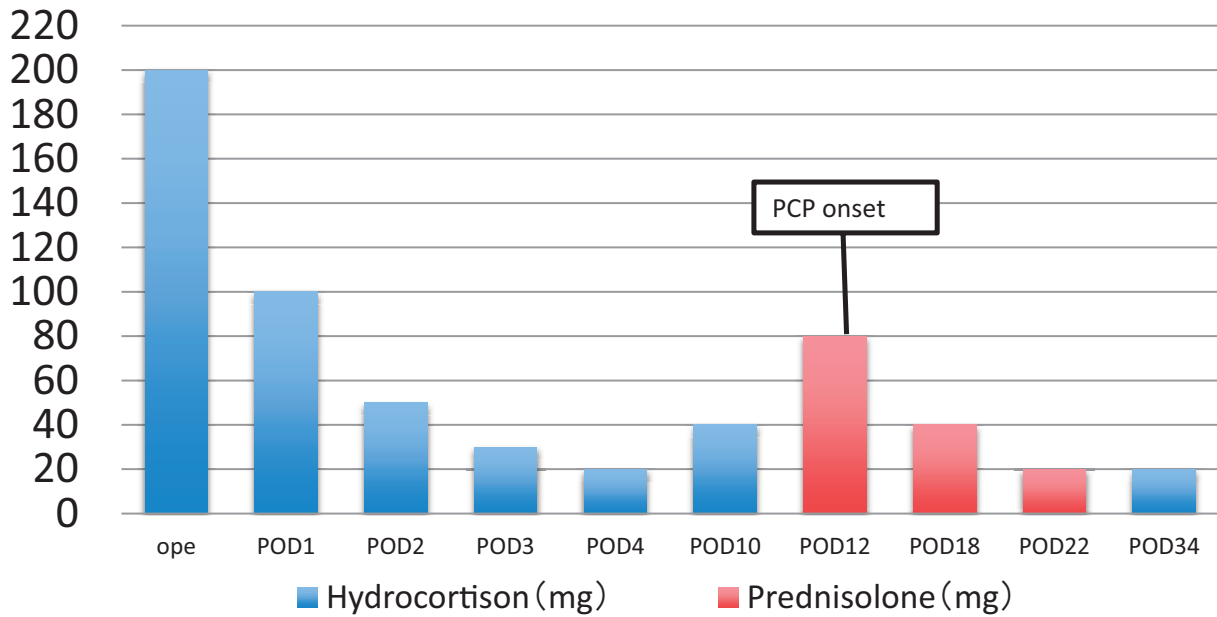
再発生存中である。

## 考 察

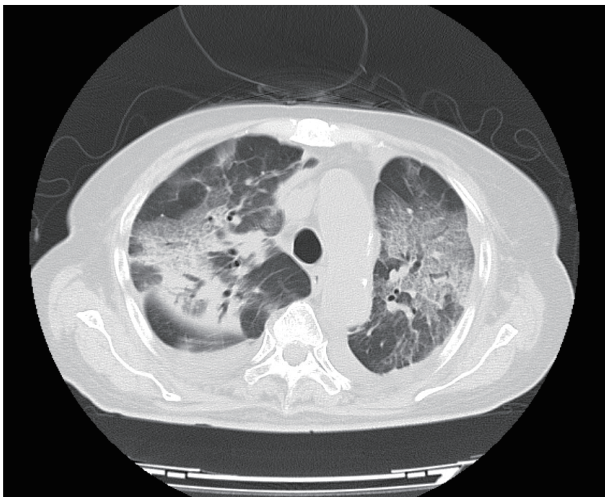
異所性 ACTH 産生腫瘍の発生部位は様々で肺，胸腺，甲状腺，消化器・膵臓などがあげられる。各臓器の発生頻度に関しては報告によって様々ではあるが，最も多い発生部位としては胸部 (肺，胸腺) でいずれの報告でも約半数を占めている。その胸部病変のうち肺病変がほとんどであるが，組織型としては小細胞癌やカルチノイドといった神経内分泌腫瘍と関連している。<sup>1-3</sup> 稀ではあるが肺腺癌に合併した症例も報告されている。<sup>4</sup>

気管支カルチノイドとクッシング症候群の関連は1957年に初めて報告されており，1960年に異所性 ACTH 産生気管支カルチノイドに対して初めて外科切除が行われている。<sup>5</sup> クッシング症候群を伴う肺カルチノイドは通常のカルチノイドと比較するとリンパ節転移症例が多く悪性度が高いため，解剖学的肺切除と系統的リンパ節郭清を行うことを推奨する報告がある。<sup>6,7</sup> しか

### Type and dose of steroid



**Figure 4.** Types and doses of steroids administered after surgery. Blue indicates hydrocortisone. Red indicates prednisolone.



**Figure 5.** Chest CT showed a bilateral diffuse ground-glass pattern (crazy paving appearance).

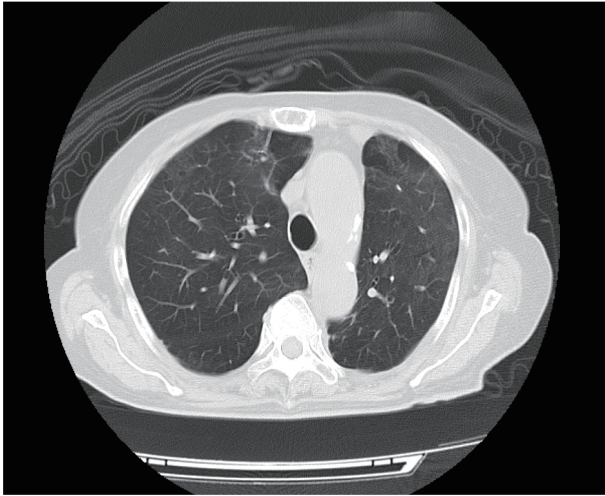


**Figure 6.** Chest Xp showed a bilateral diffuse ground-glass pattern.

し、本症例では患者が高齢であることから、手術操作による腫瘍からのホルモンの過剰流出を避けるべく部分切除による診断は省略し、直接肺葉切除を行った。その際、肺の展開は極力行わずに肺静脈を先行処理した。リンパ節郭清に関しても手術時間を考慮して、肺門部リンパ節郭清にとどめた。

異所性 ACTH 産生腫瘍の治療において最も注意すべきは日和見感染症であるが、特に治療前の血清コルチ

ゾール値が高いほど感染のリスクが上がり、また死亡率が高くなるとの報告がある。<sup>8</sup> これは単純に血清コルチゾール濃度が上昇することにより細胞性免疫が低下し易感染性が高まることだけでなく、内因性コルチゾールには抗炎症作用があるため何らかの感染が起っていたとしても炎症反応が抑制されていることで各種検査におい



**Figure 7.** Chest CT showed the disappearance of the crazy paving appearance after the treatment of PCP.

て感知されにくく、結果として治療開始のタイミングが遅れることが原因としてあげられている。<sup>9,10</sup>

異所性 ACTH 産生腫瘍に対して治療を行ったのちに日和見感染症が顕性化する報告があるが、<sup>11</sup> 原因としては内因性コルチゾールによる抗炎症作用が消失することのほか免疫再構築症候群が関連していると考えられている。免疫再構築症候群は AIDS 治療に関連して報告されている。AIDS 治療前に日和見感染症に感染している場合、免疫抑制状態であるため免疫反応が起きずに不顕性で経過することが多い。しかし、現在 AIDS 治療の主流である HAART 療法により免疫が回復することで抗原に対する免疫反応が活発化し感染症に応じた種々の臨床症状が出現する現象である。<sup>12</sup> クッシング症候群においても同様の機序が考えられている。本症例に置き換えると肺病変を切除後にステロイドカバーを行い漸減していく過程で免疫再構築が起こり、PCP が顕性化した可能性が考えられた。

クッシング症候群では高コルチゾール血症により細菌、ウイルス、*Pneumocystis jirovecii* を含む真菌に感染するリスクは高くなる。すべての臓器において感染するリスクはあるが、最も頻度が高い臓器は肺である。PCP は *Pneumocystis jirovecii* が病原菌であり、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難が 3 主徴とされている。非 HIV 患者の場合、これらの症状が急激に増悪し人工呼吸器管理が必要となる症例は少なくない。致死率は 30~60% とされており非常に重篤な状態となりうる感染症である。治療の第一選択薬は Trimethoprim/sulfamethoxazole (15~20 mg/kg/日) が推奨されている。<sup>13</sup>

本症例では術前血清コルチゾール濃度は 159 µg/dl と著明に上昇しており易感染状態であった。詳細な感染時

期は不明であるが術前に *Pneumocystis jirovecii* に不顕性感染しており、術後ステロイドカバーを行い、漸減していく過程で免疫再構築症候群により PCP が顕性化した可能性が考えられる。

一般的にステロイド常用患者は ST 合剤の予防内服が推奨されているが、クッシング症候群による高コルチゾール血症患者においても ST 合剤の予防内服を推奨している報告を複数認める。<sup>8,11-14</sup> 特に、Bakker らは未治療のクッシング症候群患者の血清コルチゾール値が 90 µg/dl 以上であった場合は PCP 予防のための ST 合剤内服を推奨しており、<sup>8</sup> 本症例においても術前より ST 合剤の予防投与を行うべきであったと考えられた。

## 結 語

術前にクッシング症候群を呈した異所性 ACTH 産生肺定型カルチノイドに対して肺葉切除を行い、術後に PCP を発症するも救命しえた 1 例を経験した。クッシング症候群を呈した異所性 ACTH 産生肺定型カルチノイドに対して治療の際に ST 合剤の予防内服を併せて行うべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理学のご指導をいただきました佐賀県医療センター好生館病理診断科森大輔先生に深謝申し上げます。

## REFERENCES

- Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur Endocrinol.* 2020;182:R29-R58.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:371-377.
- 園川卓海, 竹ヶ原京志郎, 井上達哉, 榎本 豊, 寺崎泰弘, 白田実男. 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. *肺癌.* 2020;60:358-363.
- 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 1 切除例. *日呼外会誌.* 2006;20:756-759.
- 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.
- 藤永一弥, 伊藤久人, 澤田康裕, 庄村 遊, 水元 亨. 異所性 ACTH 産生肺カルチノイドの 1 例. *日呼外会誌.* 2015;29:146-149.
- Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices

- predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:42-47.
8. Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:329-333.
  9. Oda N, Miyahara N, Tabata M, Minami D, Ninomiya K, Kanehiro A, et al. Pneumocystis pneumonia concomitant with ectopic ACTH syndrome caused by a large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Intern Med.* 2017;56:551-555.
  10. Oosterhuis JK, van den Berg G, Monteban-Kooistra WE, Ligtenberg JJM, Tulleken JE, Meertens JHJM, et al. Life-threatening *Pneumocystis jiroveci* pneumonia following treatment of severe Cushing's syndrome. *Neth J Med.* 2007;65:215-217.
  11. Miller RF, Huang L, Walzer PD. Pneumocystis pneumonia associated with human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med.* 2013;34:229-241.
  12. 藤井 毅. Pneumocystis jirovecii (ニューモシスチス・イロベチイ). *日本臨床微生物学雑誌.* 2016;26:195-201.
  13. Lemoine S, Baudel JL, Galbois A, Offenstadt G, Maury E. Sudden Respiratory Failure in a Patient with Cushing's Syndrome. *The Open Endocrinology Journal.* 2010;4:1-2.
  14. Keenan N, Dhillon WS, Williams GR, Todd JF. Unexpected shortness of breath in a patient with Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:446.