

●症 例

肺結核を合併した気管支カルチノイドの1例

河野 正和^a 酒井 俊彦^a 廣田 浩介^b 横江 絢子^a
高村 智恵^a 穴見 洋一^c 塩野さおり^d 戸島 洋一^a

要旨：症例は63歳，男性．胸部X線にて右上肺野の腫瘤影を指摘され，喀痰から *Mycobacterium tuberculosis* がPCRおよび培養検査で検出された．抗結核薬投与にて排菌は停止し，画像上も陰影は縮小した．治療終了9ヶ月後に結節影が増大し，気管支鏡検査にて気道内腫瘤を認め生検にてカルチノイドの診断を得た．右上葉切除術を施行し非定型的カルチノイドと診断された．カルチノイドと肺結核の合併，特に同一部位での合併の報告はきわめてまれであり貴重な症例と考えられた．

キーワード：カルチノイド，結核，同時，同一部位

Carcinoid, Tuberculosis, Concomitant, Same region

緒 言

気管支カルチノイドは原発性肺腫瘍全体では数パーセント程度にとどまる，比較的まれな疾患である．今回我々は，肺結核の診断治療後に，同一部位にカルチノイドを診断した1例を経験した．肺結核と肺癌の合併は多数報告されているが，肺結核とカルチノイドの合併はきわめてまれである．また結核以外の感染症とカルチノイドの合併もまれながら散見され，カルチノイドの発生機序を考えるうえで興味深く文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：65歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：63歳 虚血性心疾患．

嗜好歴：ex-smoker/40 pack-years，機会飲酒．

現病歴：X-2年，虚血性心疾患にて入院し，胸部X線にて右上肺野の腫瘤影を指摘され東京労災病院呼吸器内科紹介となった（図1a）．喀痰の抗酸菌塗抹検査は陰性だが結核菌PCR検査が陽性となり，肺結核または肺

結核腫として治療が開始された．培養検査で *Mycobacterium tuberculosis* が同定され，全薬剤に感性であった．X-1年，右上肺野の腫瘤影は縮小し，抗結核薬は2HREZ [H（イソニアジド：isoniazid）+R（リファンピシン：rifampicin）+E（エタンブトール：ethambutol）+Z（ピラジナミド：pyrazinamide）]+4HR [H+R] で終了となった（図1b）．しかし腫瘤影は残存し治療終了後9ヶ月後となるX年，右上肺野腫瘤影の増大を認め精査目的にて入院となった．

入院時現症：身長167cm，体重70.8kg，体温35.9℃，血圧129/80mmHg，脈拍88/min・整，SpO₂96%（室内気）．意識清明．心音・呼吸音は異常なし．咳嗽や喀痰等の気道症状，消化器症状，顔面紅潮等は認めない．

血液・生化学検査：異常なし．

入院時（X年）画像所見：胸部X線では右上肺野の腫瘤影を認め，3ヶ月前と比較し陰影濃度のわずかな増強が疑われた．胸部CTでは右B²分岐部に長径30mmの辺縁整な腫瘤影を認め，抗結核薬治療終了時に比較し増大を認めた（図1c）．

喀痰検査：抗酸菌塗抹・培養検査共に陰性．細胞診class II．

経過：画像所見から右B²内腔の病変が疑われ，気管支内視鏡検査を施行した．

気管支内視鏡所見：右B²入口部に暗赤色のポリープ様腫瘤を認め（図2），同部にて鉗子生検を施行した．

生検病理組織診：卵円形核の類円形細胞が索状に配列し，CD56，シナプトフィジン，クロモグラニンが陽性でありcarcinoid tumorと診断された．

全身検索の後，気管支カルチノイドcT1bN0M0 stage

連絡先：河野 正和

〒143-0013 東京都大田区大森南4-13-21

^a東京労災病院呼吸器内科

^b千葉大学医学部呼吸器内科

^c東京労災病院呼吸器外科

^d同 病理部

(E-mail: kohno@tokyoh.rofuku.go.jp)

(Received 28 Oct 2013/Accepted 14 Jan 2014)

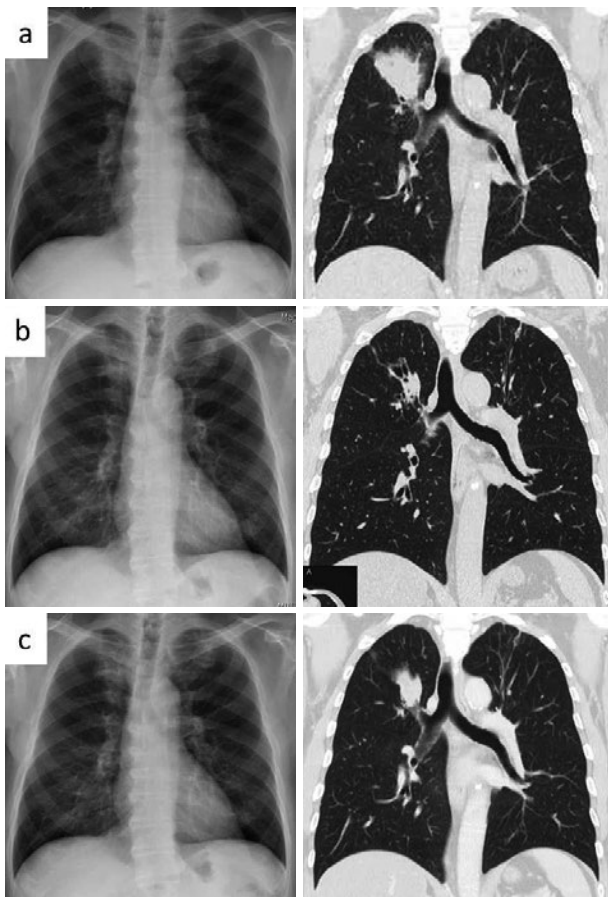


図1 胸部X線およびCT所見。(a) X-2年：初診時。X線およびCTにて右上葉に辺縁整な腫瘤影を認める。(b) X-1年：抗結核薬終了時。腫瘤影は縮小している。(c) X年：入院時。X線にてわずかな濃度上昇，CTにて腫瘤径の増大を認める。

IAとして胸腔鏡下右上葉切除術を施行した。

切除肺：病理組織は、右B²内腔に一部突出する長径30mmの腫瘤を認めた。腫瘤内部は分葉状となっており(図3a)、周囲には同様の腫瘍細胞が集簇する小胞巣を認めた(図3b)。いわゆる salt and pepper pattern 状の顆粒様の核クロマチンを有する類円形腫瘍細胞が巣状または索状に配列し定型的カルチノイド (typical carcinoid: TC) と診断される部分のほか(図4, 左半部)、腫瘍細胞に多形性および核腫大がより強くみられ、2個/2mm²程度の細胞分裂像を認める非定型的カルチノイド (atypical carcinoid: AC) の部分を認めた(図4, 右半部)。肺組織への浸潤および脈管浸潤を認めたが、リンパ節転移は認められなかった。乾酪壊死や肉芽腫様病変はみられず、Ziehl-Neelsen 染色も陰性であった。

以上より気管支カルチノイド(AC) pT1bN0M0, stage IAと診断した。ACであり脈管侵襲等を認めたため術後化学療法を検討したが、確立された治療方針はなく経

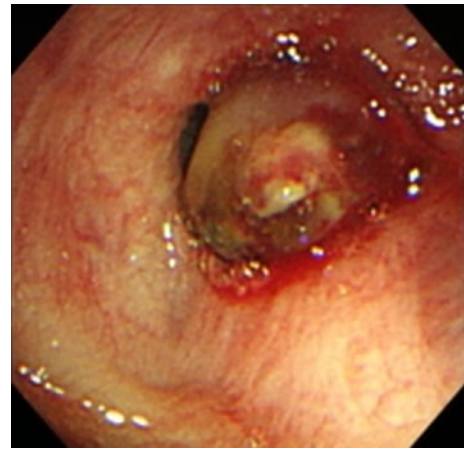


図2 気管支内視鏡所見。右B²入口部に暗赤色のポリプ様腫瘤を認めた。

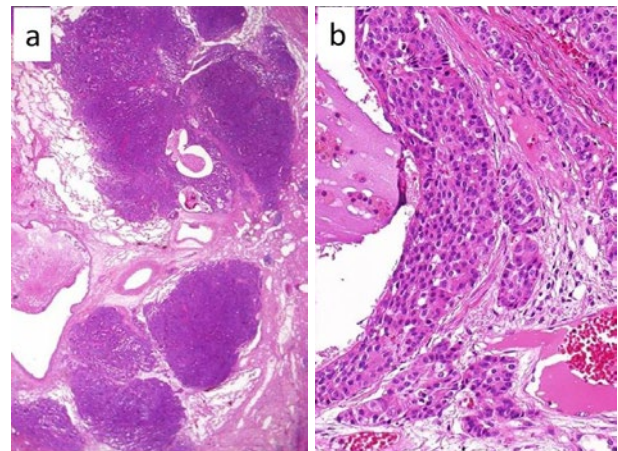


図3 切除肺組織像。カルチノイドおよびその周辺部[hematoxylin-eosin (HE) 染色，弱拡大]。(a) 腫瘤内には分葉状構造がみられる。(b) 腫瘤周辺に腫瘍細胞のより小さい集簇である小胞巣を認める。

過観察とした。術後約2年経過し、再発は認めていない。

考 察

気管支カルチノイドは、肺腫瘍全体の中で数%程度にとどまる比較的まれな疾患である¹⁾。病理学的には2004年のWHO分類において neuroendocrine tumors として large cell neuroendocrine carcinoma, small cell carcinoma などと包括されて分類されている²⁾。カルチノイドは細胞異型、核分裂像の数、壊死の有無によって TC または AC に分類される。その他の神経内分泌細胞の増殖病変として基底膜を越えず気管支上皮内にとどまる neuroendocrine cell hyperplasia, 基底膜を越えた tumorlet がある。前者には後述するびまん性特発性肺神経内分泌過形成 (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell

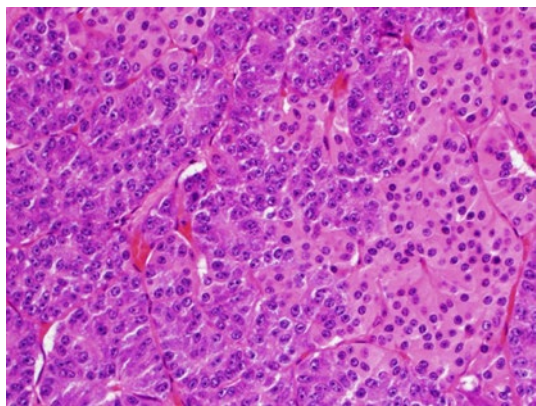


図4 切除肺組織像。カルチノイド (HE染色 強拡大)。左半部：TC。核クロマチンは salt and pepper pattern を呈し、卵円形の腫瘍細胞が巢状または索状に配列している。右半部：AC。腫瘍細胞はより多形性を呈し、かつ大きい。より細胞核クロマチンに富んでおり、核分裂像の頻度は2個/2mm²である。

hyperplasia : DIPNECH) が含まれる。なお病理学的には tumorlet と TC の鑑別はしばしば困難であり、腫瘍径が5 mm 以下であり炎症性変化を背景に認めるものが前者と診断されているのが現状である。カルチノイドにおいては患者の20~40%は非喫煙者であり、多発性内分泌腺腫症I型との合併例がみられること、p53などの腫瘍関連遺伝子マーカー発現を欠くなどの点で、小細胞癌・神経内分泌大細胞癌との臨床像および分子生物学的な差異があることが報告されている¹³⁾。神経内分泌細胞の増殖病変の一連のスペクトルについては、今後の研究が待たれるところである。

気管支カルチノイドの臨床像としては、胸部異常陰影が契機となって診断されることが多い。症状としては咳嗽や血痰などが多いが、有名なカルチノイド症候群を呈する例はまれである⁴⁾。発生部位により肺門型と肺野型に分類すると後者はより強い細胞異型がみられることが多く、ACである頻度も多いとされている⁵⁾。

カルチノイドは進行が遅く低悪性度の腫瘍とされるが、局所浸潤、リンパ行性または血行性転移もみられ、5年生存率はTCで90%以上である一方ACで70%程度とされる。予後悪化因子として組織型がACであること、ACにおいてはリンパ節転移の存在および3.5 cmを超える腫瘍径があげられているが²⁾、脈管侵襲の存在については議論がある⁶⁾。

ACの術後治療について、米国 National Comprehensive Cancer Network のガイドラインでは化学療法を考慮するとしているが、確立した治療方針はない。当症例は腫瘍径が3.5 cm 未満で、リンパ節転移がないことから経過観察とした。

肺癌と結核の合併例はしばしばみられるが、カルチノイドと結核の合併はまれである^{7,8)}。我々の検索では両者が同一肺葉にあるとするものは論文1例⁹⁾、同一部位にみられたとするものは学会報告1例¹⁰⁾にとどまった。2例ともに気管支内腔にTCを認め、隣接して結核病巣を認めたとしている。カルチノイドとその他の感染症が同一部位に見られた報告も少ないものの、*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium* complex などの非結核性抗酸菌症¹¹⁾、*Aspergillus*¹²⁾での報告がみられる。

従来、肺および気管支の tumorlet, DIPNECH については、しばしば気管支拡張部などの感染および炎症性変化部や線維化巣に認められることが知られている¹⁾。特に DIPNECH は肺野型カルチノイドと併存することが多くカルチノイドの前腫瘍性病変とされ、その発生機序と感染および炎症性病変の関連性が指摘されており¹³⁾、切除肺内に tumorlet, TC と混在して認められたとの報告もある¹⁴⁾。当症例ではカルチノイドは比較的中枢発生であること、また病理学的検索で DIPNECH, tumorlet などを認めないことがこれらの報告例とは異なるものの、主たる腫瘍が分節様の構造をとりかつ周囲に腫瘍細胞の小胞巣を伴うなど、感染および炎症性反応由来であることを想起させる腫瘍細胞の多中心性配置を認めていた。胃においては同様に肉眼的または組織学的に多発するカルチノイドの一群が知られており、その発生機序として慢性萎縮性胃炎の炎症性病態由来のガストリン産生亢進による胃底腺神経内分泌細胞の過形成から、さらに内分泌細胞小胞巣 (enterochromaffin-like micronest) に至り、最終的に腫瘍化してカルチノイド発生に至る機序 (hyperplastic-neoplastic sequence) が想定されているが¹⁵⁾、肺および気管支においては感染および炎症性病変とカルチノイド発症の関連性について確立した知見はない。当症例では先行発症したカルチノイドに結核が合併した可能性は否定しえないものの、臨床経過上カルチノイドの増大は結核の発症および治療後であり、さらにカルチノイドが病理学的に多中心性配置を示していることは、感染および炎症性変化を背景としたカルチノイドの発症機序を想起させるものである。胃カルチノイドと同様に、結核等の感染または炎症性変化と肺または気管支カルチノイドの関連性を示唆している可能性もあり、今後の症例集積が望まれる。

なおカルチノイドと肺結核の合併例ではカルチノイドの診断が遅延することが指摘されており⁷⁾、当症例もより早期に気道内の腫瘍性病変を考慮すべきと反省された。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Fraser RS, et al. Neuroendocrine neoplasms. In: Fraser RS, et al. Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999; 1229-50.
- 2) Beasley MB, et al. Carcinoid tumour. In: Travis WD, et al, ed. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC. 2004; 59-62.
- 3) Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, et al, ed. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC. 2004; 19-20.
- 4) Travis WD, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-53.
- 5) 長谷川直人, 他. 気管支カルチノイド13例の臨床的検討. *日呼外会誌* 1991; 5: 98-102.
- 6) Travis WD, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 2934-44.
- 7) Agaev FF. The diagnosis and treatment of bronchial carcinoids. *Grud Serdechnosudistaia Khir* 1991; 11: 38-41.
- 8) Ramakant D, et al. A case of pulmonary carcinoid tumor with concomitant tuberculosis. *Lung India* 2009; 26: 133-5.
- 9) Yilmaz A, et al. Coexisting bronchial carcinoid tumor and pulmonary tuberculosis in the same lobe: A case report. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 369-72.
- 10) 佐藤和恵, 他. 定型的カルチノイド腫瘍と結核性乾酪壊死組織が合併した1例. *日臨細胞会誌* 1998; 37 (Suppl 2): 478.
- 11) Nakamura Y, et al. Endobronchial carcinoid tumor combined with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection: report of two cases. *Lung Cancer* 2003; 39: 227-9.
- 12) Nilsson JR, et al. Two cases of endobronchial carcinoid masked by superimposed aspergillosis: a review of the literature of primary lung cancers associated with *Aspergillus*. *Ann Diagn Pathol* 201; 17: 131-6.
- 13) Gosney JR, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. In: Travis WD, et al, ed. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC. 2004; 76-77.
- 14) 正津晶子, 他. 末梢型カルチノイド・tumorletを伴ったびまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成の1例. *肺癌* 2008; 48: 215-220.
- 15) Black WC, et al. Diffuse hyperplasia of gastric argyrophil cells and multiple carcinoid tumors. A historical and ultrastructural study. *Cancer* 1989; 63: 881-90.

Abstract**A case of pulmonary carcinoid tumor with tuberculosis**

Masakazu Kono^a, Toshihiko Sakai^a, Kousuke Hirota^b, Ayako Yokoe^a,
Chie Koumura^a, Yoichi Anami^c, Saori Shiono^d and Hirokazu Tojima^a

^aDepartment of Internal Pulmonary Medicine, Tokyo Rosai Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

^cDepartment of Thoracic Surgery, Tokyo Rosai Hospital

^dDepartment of Pathology, Tokyo Rosai Hospital

A 63-year-old man was referred because of a history of cough and ill-defined consolidation on the chest X-ray. His sputum status for acid-fast bacilli, DNA PCR, and culture examination for *Mycobacterium tuberculosis* was positive. He received daily antituberculous therapy, and the consolidation on the X-ray improved steadily. Nine months after the end of treatment, an enlargement of the remained lesion on the chest X-ray was observed. Bronchoscopy revealed intrabronchial polypoid tumor. Pulmonary lobectomy was performed and atypical carcinoid was proved. Pulmonary carcinoid tumor combines with pulmonary tuberculosis very rarely. To our knowledge, a case that both carcinoid and tuberculosis exist in the same region of the lung has never been described previously in literature.