

●症 例

Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) 高値を呈した 孤立性肺定型カルチノイドの3例

高橋 源^{a,c} 富澤 由雄^a 土屋 卓磨^a
三浦 陽介^a 川島 修^b 斎藤 龍生^a

要旨：血清 proGRP 高値の孤立性肺結節影を呈した定型カルチノイドを3例経験した。いずれも胸部 X 線写真で異常影を指摘され、proGRP は 100 pg/ml 以上の高値を呈していた。CT では良性を思わせる所見であったが、ダイナミック造影 MRI では血流豊富な悪性を疑う所見であった。3例とも外科的に切除され、病理診断は定型カルチノイドであった。術後 proGRP はいずれも正常化していた。ProGRP 高値の孤立性肺結節の鑑別にカルチノイドを考える必要があり、その術前診断に造影 MRI が有用である可能性が示唆された。

キーワード：ProGRP, 定型カルチノイド, 孤立性肺結節影, 画像診断

ProGRP, Typical carcinoid, Solitary pulmonary nodule, Diagnostic imaging

緒 言

Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) は、肺小細胞癌など神経内分泌腫瘍のマーカーとして利用されているが、転移のない定型カルチノイドで血清 proGRP が上昇する報告は少ない。今回我々は孤立性肺結節で proGRP の上昇を呈した定型カルチノイドを3例経験したので報告する。

症 例

【症例 1】

78 歳，女性。

病歴：高血圧，糖尿病で近医通院中，同院で胸部 X 線を施行したところ，異常陰影を指摘され，紹介受診となった。

入院時現症：身長 150 cm，体重 46 kg，体温 36.6℃，SpO₂ 98%（室内気）。身体所見は異常なし。

入院時検査所見：proGRP 177 pg/ml（CLEIA 法，ルミパルス Presto® II 正常値 81 pg/dl 未満），CYFRA 1.2 ng/ml，CEA 2.0 ng/ml，NSE 12.8 ng/ml，HbA1c（NGSP）

6.27%，Cr 0.65 mg/dl，その他の検査値に異常を認めなかった。

胸部 X 線，CT（図 1）：右 S5 に辺縁整，境界明瞭な 2.6 cm 大の結節影を認めた。

胸部 MRI（図 1）：中葉内側に表面平滑で境界明瞭な結節を認め T2WI では均一でやや低信号を示した。拡散強調画像（DWI）では軽度高信号を示していた。ダイナミック造影 MRI では，造影剤投与開始後と早期（30 秒）にピークを示しその後 washout するパターンであり，30 秒後の信号増加率は 130% と比較的高く，血流に富む腫瘍と考えられた。

骨シンチグラフィ，脳 MRI，腹部 CT：転移を示唆する所見は認めなかった。

経過：気管支鏡検査で確定診断はつかなかったが，悪性腫瘍を否定できないため，中葉切除リンパ節郭清（ND2a-1）を行った。

病理診断所見（図 1）：肉眼的には右肺 S5 に大きさ 20 mm × 17 mm 大の境界明瞭な白色充実性の結節を認めた。組織学的には結節は薄い線維皮膜に包まれており，索状，リボン状に増殖する腫瘍細胞を認め，organoid な充実細胞巣もみられた。腫瘍細胞の核は小型で類円形から紡錘形であった。核分裂像はみられず，壊死もみられなかった。免疫染色でも CD56，synaptophysin，chromogranin A すべて陽性で，神経内分泌系への分化を示していた。以上より定型的カルチノイドと診断した。

術後は proGRP も 51.8 pg/ml（術前 177 pg/ml）と改善し，現在も再発なく通院中である。

連絡先：高橋 源

〒377-8511 群馬県渋川市金井 2854

^a 独立行政法人国立病院機構西群馬病院呼吸器科

^b 同 呼吸器外科

^c 群馬大学医学部附属病院病態制御内科

(E-mail: m01050gt@jichi.ac.jp)

(Received 1 Nov 2013/Accepted 7 Feb 2014)

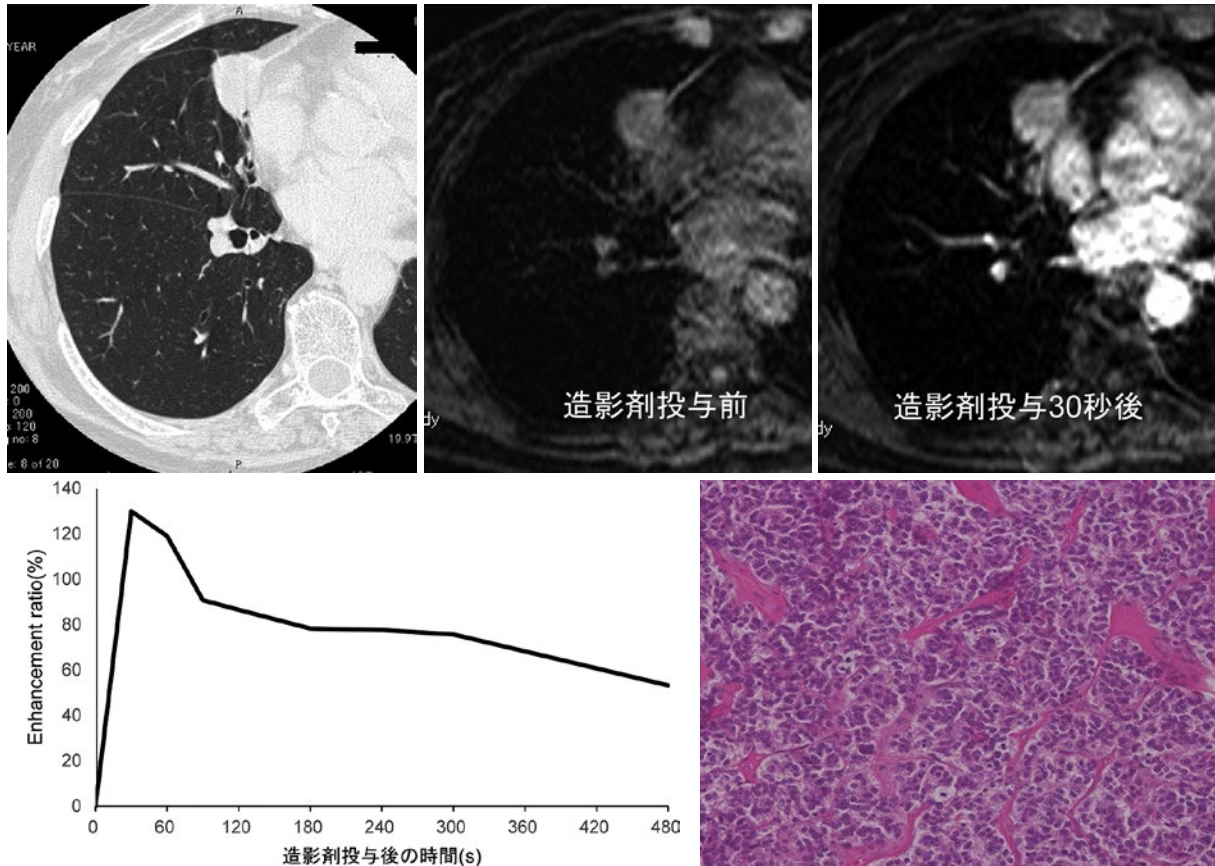


図1 CTでは境界明瞭内部比較的均一な結節を右肺野に認めた。ダイナミック造影MRIと腫瘍中心部にROIを置いて信号強度を測定した関係グラフを示す。造影剤投与開始30秒後に130%と高い信号増加率を認め、その後washoutする、腫瘍血流に富むパターンを呈していた。組織所見では索状、リボン状に増殖する腫瘍細胞を認め、organoidな充実胞巣もみられた。腫瘍細胞の核は小型で類円形から紡錘形であった。核分裂像、壊死はみられなかった〔病理：hematoxylin-eosin stain (HE), ×20〕。

【症例2】

62歳、女性。

病歴：検診の胸部単純X線写真で胸部異常影を指摘されたため、前医を受診。胸部CTにて右中葉に充実性の腫瘍あり、proGRP 176と高値であったため、西群馬病院紹介となった。

入院時現症：身長149 cm、体重52 kg、SpO₂ 97%（室内気）、身体所見に異常なし。

血液検査所見：BG 202 mg/dl、Cr 0.43 mg/dl、proGRP 176 pg/ml、CEA 1.8 ng/ml、CYFRA 1.5 ng/ml、その他の検査値に大きな異常を認めなかった。

胸部X線、CT（図2）：右肺中葉に2 cm程度の充実性結節影を認めた。

胸部MRI（図2）：T2WIでは内部はほぼ均一な軽度高信号で、DWIでの信号は低かった。ダイナミック造影MRIでは造影剤投与3分後にピークを示し、最大造影効果は91%、slopeは30と比較的腫瘍血流に富む所見であった。

PET-CT：右肺中葉の腫瘍に取り込みは認めず、転移を示唆するような取り込みを認めなかった。

骨シンチグラフィ、脳MRI、腹部CT：転移を示唆する所見は認めなかった。

経過：気管支鏡検査で確定診断はつかなかったが、悪性腫瘍が否定できないため、中葉切除リンパ節郭清（ND2a-2）を行った。

病理診断所見（図2）：肉眼的には18×17 mm大の境界明瞭な乳白色結節であり、組織学的にはorganoidパターンを呈して増殖する細胞、ロゼット様の配列パターンも認めた。免疫染色でもCD56, synaptophysin, chromogranin Aすべて陽性で、神経内分泌系への分化を示しており、核分裂像、壊死像はみられず、定型カルチノイドと診断した。摘出したリンパ節への転移はなく、断端も陰性であった。

手術後proGRP 24.9 pg/ml（術前176 pg/ml）と改善し、現在も再発なく通院中である。

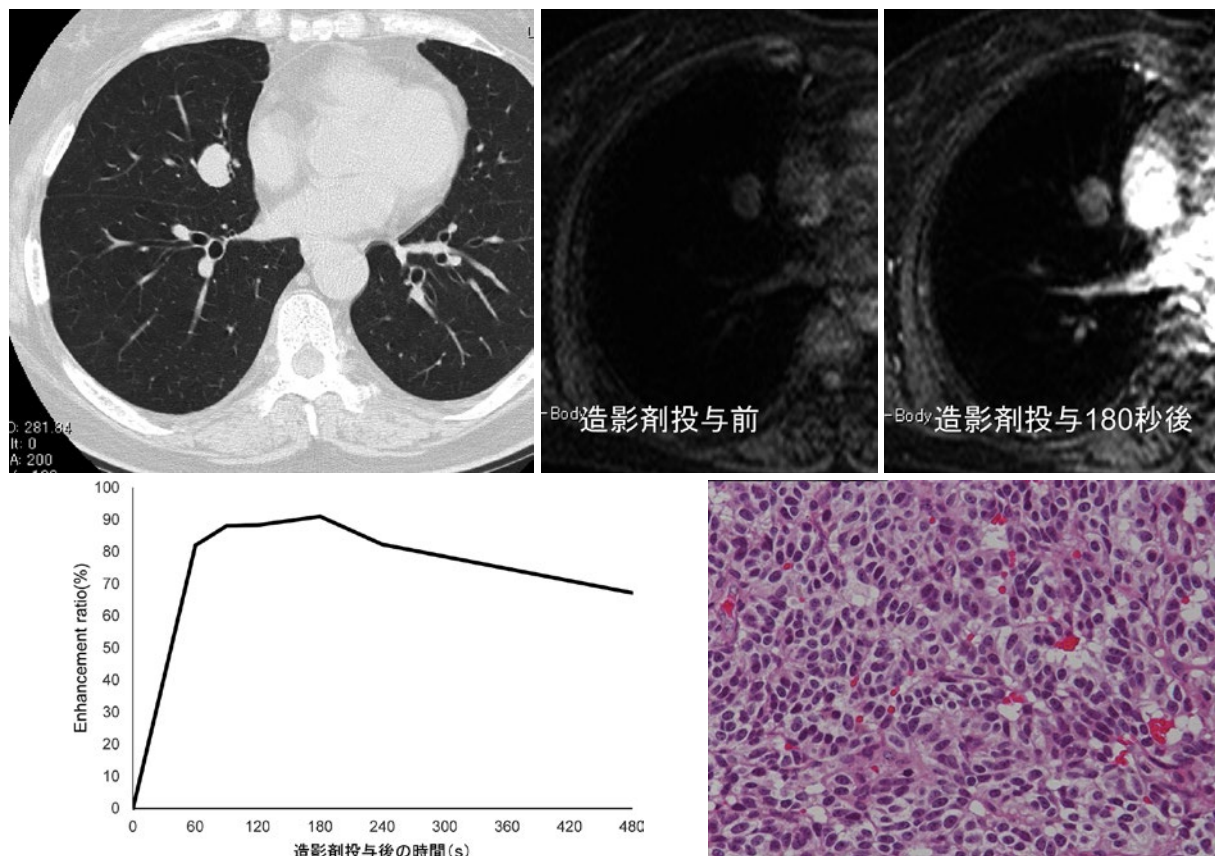


図2 右肺中葉に2 cm程度の充実性結節影を認めた。ダイナミック造影MRIと腫瘍中心部にROIを置いて信号強度を測定した関係グラフを示す。造影剤投与3分後にピークを示し、最大造影効果は91%、信号強度低下率は30%と比較的腫瘍血流に富むパターンを呈していた。組織学的にはorganoidパターンを呈して増殖する細胞と、細胞のロゼット様の配列パターンを認めた。核分裂像はみられなかった(病理: HE, $\times 20$)。

【症例3】

62歳、男性。

病歴：人間ドックにて胸部異常陰影を指摘され西群馬病院紹介受診となった。

入院時現症：身長171 cm、体重61 kg、体温36.5°C、SpO₂ 97% (室内気)、身体所見に異常なし。

血液検査所見：Cr 0.99 mg/dl、proGRP 572 pg/ml、CEA 2.0 ng/ml、CYFRA 1.8 ng/ml、NSE 12.4 ng/ml、その他の検査値に異常を認めなかった。

胸部X線、CT (図3)：左肺S7に境界明瞭で表面平滑な19 mm大の充実性結節を認めた。

胸部MRI (図3)：結節内部はT1WIで低信号、T2WIで軽度高信号を呈し、DWIでは比較的低信号であった。ダイナミック造影MRIではほぼ均一に造影され、造影剤投与開始後60秒でピークを示し、最大信号増加比は176%と著明であった。その後造影剤のwashoutを認め、信号強度の低下率は20%であり、血流に富む腫瘍と考えられた。

骨シンチグラフィ、脳MRI、腹部CT：転移を示唆

する所見は認めなかった。

経過：気管支鏡検査で確定診断はつかなかったが、悪性腫瘍が否定できないため、胸腔鏡補助下右肺下葉切除リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。

病理所見 (図3)：肉眼的には右肺下葉S7領域に大きさ20×12 mmの辺縁整で境界明瞭な黄色調充実性結節を認めた。組織学的には類円形、紡錘形細胞が充実性あるいは吻合索状増殖を示していた。腫瘍細胞の核にはsalt and pepper様の所見が得られ、免疫染色でもCD56, synaptophysin, chromogranin Aすべて陽性で、神経内分泌系への分化を示していた。核分裂像、壊死像はみられず、定型カルチノイドと診断した。リンパ節転移はみられなかった。

術後のproGRPは38.0 pg/ml (術前572 pg/ml)まで低下し、その後も再発なく通院中である。

考 察

神経内分泌腫瘍は、定型カルチノイド、非定型カルチノイド、大細胞性神経内分泌癌、小細胞癌に分類される。

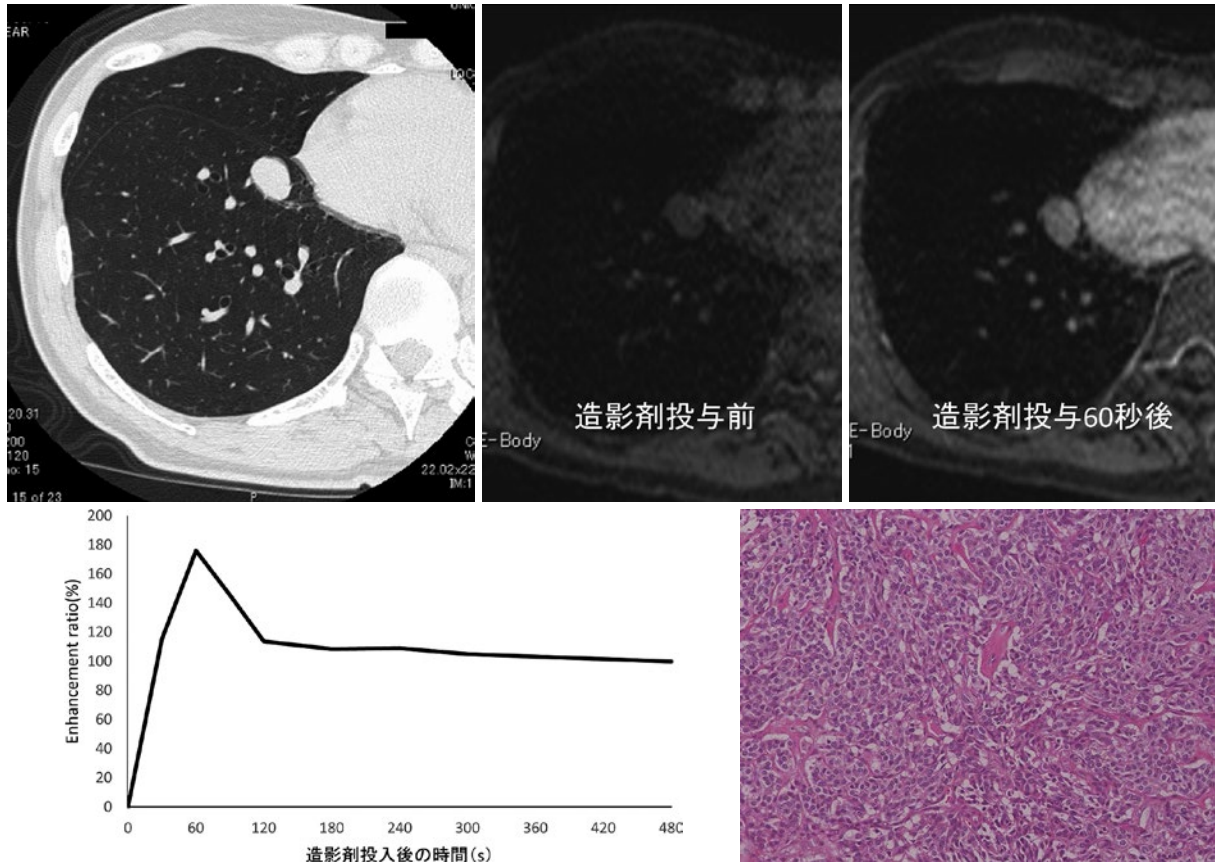


図3 左肺 S7 に境界明瞭で表面平滑な 19 mm 大の充実性結節を認めた。ダイナミック造影 MRI と腫瘍中心部に ROI を置いて信号強度を測定した関係グラフを示す。造影剤投与開始後 60 秒で信号強度比 176% とピークを示し、その後 wash-out を認め、血流に富む腫瘍のパターンであった。組織所見では類円形、紡錘形細胞が充実性あるいは吻合索状増殖を示していた。腫瘍細胞の核には salt and pepper 様の所見が得られ、壊死はなく、核分裂像もみられなかった (病理：HE, $\times 20$)。

前二者は低悪性度神経内分泌腫瘍、後二者は高悪性度神経内分泌腫瘍とされ、完全切除術可能な症例である前二者の 5 年生存率は定型カルチノイドで 96.2%、非定型カルチノイドで 77.8% なのに対し、後二者の 5 年生存率は大細胞性神経内分泌癌で 40.3%、小細胞癌で 35.7% と臨床的経過は大きく異なる¹⁾。定型カルチノイドであった本症例も術後 follow up が 1.5~2.5 年と短い期間であるが、3 症例ともに再発はなく生存している。

定型カルチノイドの病理学的特徴は、ほぼ均一な腫瘍細胞で、好酸性の細胞質、微細顆粒状 (salt and pepper) の核クロマチンを有する、類器官構造や索状構造を示すパターンが多い²⁾。こうした特徴に加え、WHO 分類では組織学的に 2mm^2 あたりの核分裂像が 11 個以上であれば高悪性度神経内分泌腫瘍と診断され、広範囲に壊死巣などを伴うことが特徴とされる。逆に、低悪性度神経内分泌腫瘍では、核分裂像が 10 個未満とされ、特に定型カルチノイドでは核分裂像が 1 個以下で、壊死巣を伴わない。他腫瘍との鑑別には神経内分泌マーカー

が用いられ、synaptophysin, chromogranin A, CD56 が多く用いられる。そのほか NSE, serotonin, ACTH などの産生能もあり、鑑別に使われることもある³⁾。本症例は 3 例とも synaptophysin, chromogranin A, CD56 が陽性であり、核分裂像、壊死像を伴わず、定型カルチノイドの診断に至った。

ProGRP は GRP 前駆体であり、小細胞癌の自己増殖因子として腫瘍細胞内で生物活性を有する GRP と活性のない C 端側フラグメントである proGRP に分解され細胞外へ放出される。GRP に比べ proGRP は血清中で安定であり、小細胞癌に特異的な腫瘍マーカーとして知られている。ProGRP の小細胞癌での感度は 46 pg/ml (EIA 法) をカットオフ値として 60~70%、特異度は 90% とされ、非小細胞肺癌での陽性率は 5% 以下とされている。クレアチニン値と proGRP は正の相関関係を示すため、クレアチニン値 2.0 mg/dl を超える腎疾患では偽陽性が多いが、その他の疾患では間質性肺炎などが多く偽陽性率は 3~10% とされている⁴⁾。膵臓癌、精巣癌、カルチノイド

でも陽性を呈することがあるが、100 pg/ml を超える例はまれである⁵⁾⁶⁾。今回の3症例は腎障害や間質性肺炎を伴わないにもかかわらず proGRP 高値を呈した症例であった。縦隔リンパ節転移を伴い proGRP が上昇した報告はあるが⁷⁾⁸⁾、今回の3症例から、I期定型カルチノイドであっても proGRP が上昇する症例があることが示唆された。西群馬病院で過去のカルチノイドに対して手術を施行した例でも、今回の3例を含めた7例で術前の proGRP が測定されており、うち4例(57%)が陽性となっていた(カットオフ 80 ng/ml)。文献上報告例は少ないが、proGRP 高値はカルチノイドを診断する一助となる可能性が考えられた。

カルチノイドにおける胸部 CT 画像は比較的境界明瞭で内部均一な結節影であることは報告されているが⁹⁾、良性結節との鑑別は難しい。カルチノイドそのものに対するダイナミック造影MRIの血流に関する報告はないが、ダイナミック造影 MRI を利用して腫瘍の信号強度の変化をみることで良性結節との鑑別に有用であったという報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では3例とも、造影 CT では検知できなかった血流の増加がダイナミック造影 MRI により検知できた。また、症例2では FDG-PET を施行しており FDG の集積の所見は認めなかった。カルチノイドでは FDG-PET が陽性になりにくいことが知られており¹²⁾¹³⁾、本症例も過去の報告と同様であった。カルチノイドは造影胸部 CT と PDG-PET の画像診断では良性結節を疑わせる所見であるが、本症例のようにダイナミック造影 MRI を加えることによって、他の良性結節とは異なる血流に富んだ腫瘍性病変である所見が得られるため、カルチノイドをより正確に診断できる可能性がある。

定型カルチノイドは術後検体の免疫染色により proGRP 陽性率が16%であったという報告はあるが¹⁴⁾、生体での肺カルチノイドでの proGRP 上昇頻度に関する報告はなかった。今回のように孤立性肺結節を呈したカルチノイドで血清 proGRP が高値となり、術後速やかに改善した症例は検索しえた範囲で4例のみであった^{15)~18)}。過去の文献では術前の経気管支鏡肺生検により診断がついたあとに手術が施行されていたが、本3症例は術前の生検診断ができず、ダイナミック造影 MRI を追加することで術前に悪性腫瘍を想定して手術に至ることのできた貴重な症例であると思われた。

ProGRP 上昇を伴う孤立性肺結節をみた際には小細胞癌を念頭に検索を進めるが、生検診断がつかずに FDG-PET も陰性である場合には、良悪性の判断が難しい。しかし西群馬病院の症例より、過去の報告でみられる以上にカルチノイドでも血清 proGRP 上昇は多い可能性があること、文献上特にカルチノイドでは PET 陰性が多いこと¹³⁾から、ダイナミック MRI を追加して血流増加

パターンをみることによりカルチノイドが考慮されることが、今回の経験から示唆された。

謝辞：本論文の作成にあたり、病理学的所見のご指導をいただきました国立病院機構西群馬病院病理部 岩科雅範先生に深謝いたします。

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) Asamura H, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: A prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-6.
- 2) 大場岳彦, 他. 肺神経内分泌腫瘍の分類と組織診断. *病理と臨* 2010; 28: 151-5.
- 3) Gustafsson BI, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5-21.
- 4) 児玉哲朗, 他. ELISA 法による血清 ProGRP 測定 of 臨床的意義. *医学と薬学* 1994; 32: 87-97.
- 5) 駒形浩史, 他. 臨床検査, 診断に用いる腫瘍マーカー 肺癌. *癌と化療* 2004; 31: 1609-13.
- 6) 六車博昭, 他. 肺癌の腫瘍マーカーの読み方. *臨と研* 2005; 82: 224-8.
- 7) 神尾義人, 他. 異常な骨化を伴い ProGRP 高値を示した Stage IIIB 肺カルチノイドの1切除例. *日呼吸会誌* 2009; 23: 132-6.
- 8) 真鍋周太郎, 他. 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: 240-4.
- 9) Meisinger QC, et al. CT features of peripheral pulmonary carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1073-80.
- 10) Joergen F, et al. Solitary pulmonary nodules: Dynamic contrast-enhanced MR imaging Perfusion Differences in malignant and benign lesions. *Radiology* 2004; 232: 544-53.
- 11) Kono R, et al. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: Comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 26-36.
- 12) False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1129-32.
- 13) Jeremy J, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1369-73.
- 14) Polak JM, et al. Localization of bombesin-like peptides in tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 547: 322-

35. 伊藤哲思, 他. ProGRP 異常高値を呈した非定型カルチノイドの1例. 胸部外科 2010; 63: 505-7.
- 16) 遠藤哲哉, 他. 血清 ProGRP が異常高値を示した非定型のカルチノイドの1例. 胸部外科 2008; 61: 993-5.
- 17) 内田尚孝, 他. 術前 ProGRP 値が高値を示した定型的肺カルチノイドの1切除例. 日呼外会誌 2008; 22: 839-42.
- 18) 上野克仁, 他. 血清 ProGRP 値の異常高値を伴う肺非定型のカルチノイドの1切除例. 交通医学 2006; 60: 44-7.

Abstract

Typical pulmonary carcinoid tumor with abnormal elevation of serum pro-gastrin-releasing peptide: A report of three cases

Gen Takahashi^{a,c}, Yoshio Tomizawa^a, Takuma Tsuchiya^a,
Yosuke Miura^a, Osamu Kawashima^b and Ryusei Saitoh^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nishigunma National Hospital

^bDepartment of Respiratory Surgery, National Hospital Organization Nishigunma National Hospital

^cDepartment of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine

We report three rare cases of typical carcinoid of the lung accompanied by elevation of serum pro-gastrin-releasing peptide (proGRP). The patients had no symptoms, but they had abnormal shadows on chest X-ray. Their serum proGRP concentrations were 177, 176, and 572 pg/ml. Chest CT revealed solitary pulmonary nodules, which were homogeneous, well demarcated, and round. One patient underwent FDG PET-CT, and the FDG uptake was lower than expected for malignant tumors. Dynamic enhanced MRI showed high vascularity in all tumors, which suggested malignancy. After surgical resection, the proGRP levels decreased to the normal range. We encountered three rare cases of Stage I typical carcinoid accompanied by elevated serum proGRP levels. It is important to consider a possibility of carcinoid in solitary pulmonary nodules with elevation of the proGRP level. These cases suggest that the combined use of dynamic enhanced MRI, FDG PET-CT, and serum proGRP can be a useful tool for diagnosing carcinoid before surgery.