

## 研究

## 神経内分泌腫瘍マーカー高値を示した

## 肺原発腺扁平上皮癌の1剖検例

野口沙希, 土肥香緒里, 佐久間宣博, 木村勝隆, 堀 眞佐男

水戸赤十字病院 病理診断科部

An autopsy case of adenosquamous carcinoma with high value of neuroendocrine markers

## 要旨

ガストリン放出ペプチド前駆体 (ProGRP) と Neuron-specific enolase (NSE) の上昇が認められた肺腺扁平上皮癌の剖検例を経験した。症例は68歳の女性で、腫瘍マーカーは腺癌・扁平上皮癌・神経内分泌腫瘍全てのマーカーが高値であった。胸水細胞診は悪性(腺癌)の診断であったが、剖検の結果は左肺原発腺扁平上皮癌であり、他臓器・リンパ節転移の組織型は腺癌成分のみであった。神経内分泌腫瘍を示唆する組織構造は乏しく免疫組織化学染色では Synaptophysin・Chromogranin・CD56 はいずれも陰性であった。神経内分泌腫瘍マーカー高値を示す非小細胞肺癌が少なからず存在することが、剖検で明らかとなった1例である。

Saki Noguchi, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 49 : 42-45, 2016(2015.12.2 受理)

## KEYWORDS

非小細胞肺癌, 神経内分泌腫瘍マーカー

## はじめに

原発性肺癌における腫瘍マーカーは、過去より3種類に大別されている。すなわち小細胞癌であればガストリン放出ペプチド前駆体 (pro gastrin releasing peptide ; ProGRP)・Neuron-specific enolase (NSE) が、扁平上皮癌であれば関連抗原 (SCC 抗原)・CYFRA が、腺癌であれば CEA・シアリル SSEA-1 (SLX) が有用なマーカーとみなされている<sup>1)</sup>。しかし、いずれのマーカーも絶対的なものではなく、あくまでも腫瘍の補助診断として用いられるべきである。今回 SCC 抗原・CYFRA・CEA のみならず ProGRP と NSE も高値を示した肺原発腺扁平上皮癌の症例を経験した。生前の細胞診断と病理解剖により、その上昇原因がほぼ解明されたのでここに報告する。

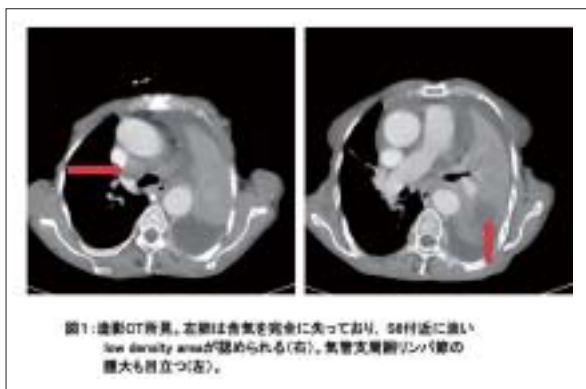
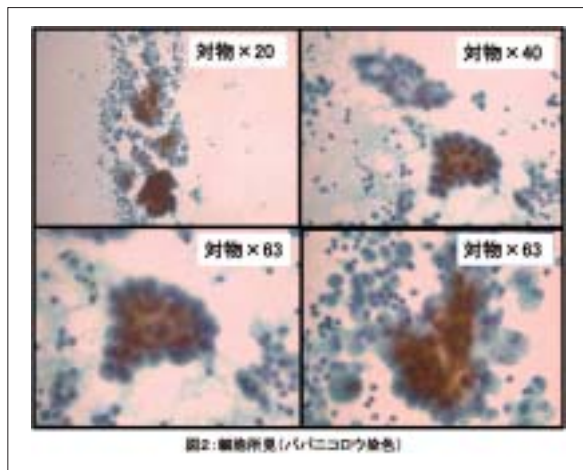
## 【症例】

1. 患者：68歳 女性
2. 主訴：頸部痛，胸部圧迫感
3. 既往歴：高血圧
4. 現病歴：咳嗽および発熱で当院救急外来を受診した。画像所見より，左肺膿瘍の疑いで入院となったが抗生物質投与により症状が改善したため2週間後退院となった。その後近医で経過観察中，胸水貯留が認められ穿刺吸引細胞診で疑陽性と判定され当院に精査目的で再入院となった。
5. 臨床経過：再入院時の胸部造影 CT では左 S6 に淡い low density area が認められ (図1 右側↑)，さらに右気管支周囲リンパ節の腫大 (図1 左側→，径 22mm) も認められた。また血液検査 (表1) では炎症

反応の亢進と共に各種肺癌腫瘍マーカー値の異常が認められた。胸水穿刺検査（表2）では異型細胞の出現が確認されたため、肺膿瘍よりも肺癌の可能性が高いと考えられ第3病日に左胸水細胞診が施行された。結果は腺癌（後述）であったので、気管支鏡による精査も検討されたが、翌日患者は多発性脳梗塞による右片麻痺を発症し、その後呼吸状態が急激に悪化して第8病日に死亡された。臨床診断は肺癌疑いとなったが、多種の腫瘍マーカーが高値で早い転帰をたどったことから、その組織型は単なる腺癌でよいのかどうか問題となった。特に小細胞癌の成分が混在していないかという組織型解明を主目的として翌日病理解剖が施行された。

【胸水細胞診】

主に乳頭状形態を示す腺癌細胞集塊が多数認められた（図2）。その他の組織型を示唆する細胞所見は認められなかった。



【剖検所見】

- 1. 一部NSE産生を伴う左肺原発腺扁平上皮癌肉眼所見（図3）  
組織所見（図4）

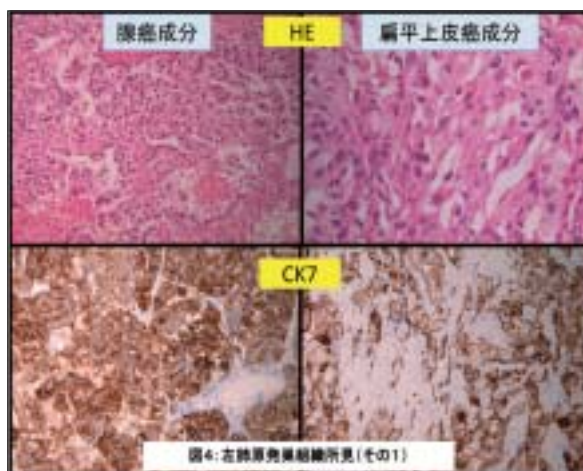


表1:血液検査結果(再入院時)

項目	値	参考範囲	項目	値	参考範囲
WBC	10800 / $\mu$ L	4800	TP	7.1 g/dL	6.0-8.0
neu	82%	50-70	Ka	2.8 g/dL	3.5-5.0
neutro	1%	40-60	CRP	2.40 mg/dL	<0.5
Lympho	2%	20-40	Grp	298.7 = 32 / $\mu$ L	<100
mono	5%	2-10	NT-pro-BNP	1790 pg/mL	<100
RBC	414 $\times 10^3$ / $\mu$ L	4.5-5.5	CEA	8.5 ng/mL	<5.0
Hb	12.4 g/dL	12-16	NSE	77.9 ng/mL	<16.3
Hct	37.5%	37-47	ProGRP	186 pg/mL	<50
MCV	81.8 fL	80-100	SCC	1.7 ng/mL	<1.5
Pt	18.7 $\times 10^3$ / $\mu$ L	15-40	CYFRA	28.0 ng/mL	<3.8
	LDH	853 U/L			

表2:胸水穿刺検査結果

胸水穿刺			
pH	7.4	リバルタ反応	1+
蛋白定量	3900 mg/dL	細胞数	1070 / $\mu$ L
糖定量	107 mg/dL	好中球	50%
LDH	829 IU/L	リンパ球	40%
混濁	1+	組織球	2%
比重	1.029	異型細胞	8%



混合型（腺房型+乳頭型）腺癌：70%  
低～中分化型扁平上皮癌：30%

Ly1, V1, pm3, pT4N3M1b

EGFR 変異(+): exon21

ALK 融合遺伝子(-)

小細胞癌をはじめとする神経内分泌腫瘍成分は認められなかった。

免疫組織化学染色所見（表 3, 図 4）

NSEは腺癌成分の約50%に陽性であった。  
Synaptophysin・Chromogranin・CD56陽性部位は腫瘍内には認められなかった。

2. 腫瘍の拡がり（転移巣組織は主として腺癌成分）
  - a) 対側(右)肺：全葉に散見する微視的転移巣
  - b) 心臓：心筋・心外膜
  - c) 両側胸膜
  - d) リンパ節：肺門・気管分岐部・食道周囲
3. 閉塞性肺炎+肺うっ血水腫
4. 脳底動脈硬化+多発性脳軟化

【考察】

NSEは肺小細胞癌を含む神経内分泌腫瘍、神経芽細胞腫の代表的な腫瘍マーカーである。しかし食道癌・胃癌・非小細胞肺癌等でも時に高値を示すことがある<sup>2)</sup>。柴山らの報告によれば、非小細胞肺癌の血清NSE陽性率(cutoff値10ng/ml)は23%であり、一部の症例では免疫組織化学染色により腫瘍内のNSE陽性所見が確認されたとしている<sup>3)</sup>。本症例も免疫組織化学染色の結果から、NSE高値の原因は腫瘍産生の可能性が高いと考えられる。

ProGRPも肺小細胞癌の代表的な腫瘍マーカーであるが、非小細胞肺癌での偽陽性率はNSEより低いとされている<sup>4)</sup>。よってNSEと組み合わせた感度の検討によれば、特異度95%では62%との成績が報告されている<sup>5)</sup>。本症例は血清ProGRPも高値であったが、剖検の結果では小細胞癌・大細胞神経内分泌癌等の神経内分泌腫瘍成分は原発巣・転移巣いずれの組織にも認められなかった。また免疫組織化学的検討においてもSynaptophysin・Chromogranin・CD56陽性部位は腫瘍内には全く認められなかった。それゆえ腫瘍マーカーのみで肺癌の組織型を断定することは困難であることがあらためて認識された症例であった。

CEA高値の原因は腫瘍組織の免疫組織化学染色の結果、腺癌成分によるものであることが明らかとなった。一方SCC抗原・CYFRA高値の原因は、原発巣内に認められた扁平上皮癌成分由来であった可能性が示唆された。但しSCC抗原の値はcut off値に近く異常高値ではなかった。またCYFRAは腺癌の場合にも高値を示すことが知られており<sup>6)</sup>、さらに両者は肺炎でも高値を示すことがある。本症例は腺癌組織も存在しており閉塞性肺炎

表3 肺原発巣腫瘍組織の免疫組織化学染色所見

	CK5/6	CK7	TTF-1	CK20	NSE	CD56	CK20+	99+
腺癌成分	(-)	(+)	(+)	(+)	(+) (+)	(-)	(+)	(-)
扁平上皮癌成分	(+)	(+)(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

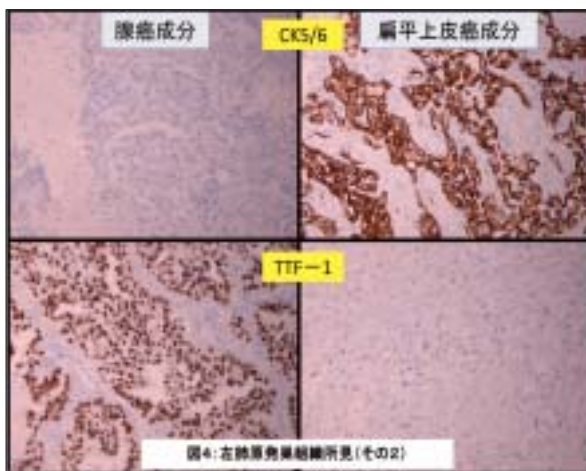


図4: 左肺原発巣腫瘍所見(その2)

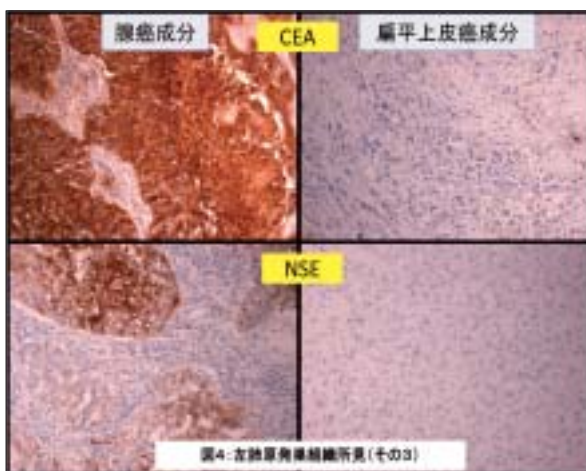


図4: 左肺原発巣腫瘍所見(その3)



を併発していたことから、これらの腫瘍マーカー高値の原因をひとつに絞り込むのは困難であった。

肺癌の治療方針が小細胞型と非小細胞型では大きく異なることは周知の事実である。NSE, ProGRP 両者がいずれも高値であるからといって、組織型を確認せず小細胞癌の

治療を始めるべきではない。また今回の症例は剖検材料を用いた腫瘍解析で EGFR の変異が認められたことから、生前分子標的治療対象症例と成り得た可能性があった。脳梗塞の発症により検査が進まず最終的には残念な結果となったが、病理解剖により今後の教訓となる貴重なデータが得られた 1 例と言える。

#### 【文献】

- 1) 中西洋一：肺癌の分類と発生部位. 日本臨床 71 (増刊号 6) : 9-14, 2013
  - 2) 小田桐恵美：神経特異エノラーゼ (NSE). 日本臨床 68 (増刊号 7) : 759-761, 2010
  - 3) 柴山卓夫, 大熨泰亮, 上岡博 他：肺非小細胞癌における血清 NSE 値の検討. 日胸疾会誌 30 : 1097-1102, 1992
  - 4) Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al : Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. Jpn J Cancer Res 86 : 698-705, 1995
  - 5) Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, et al : Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) - - a useful marker in small cell lung carcinomas. Anticancer Res 19 : 2673-2678, 1999
  - 6) 菅間康夫, 北村諭, 河合忠 他：新しい肺癌マーカーシフラの EIA 法による多施設臨床試験 特に肺癌における臨床的有用性について. 臨床検査機器・試薬 16 : 1239-1246, 1993
-