

## 前縦隔に発生した巨大カルチノイドの1例

### A Young Adult of Mediastinal Carcinoid Tumor

福田 実・岡三喜男・寺師健二・井上啓爾\*・早田 宏・河野 茂

**要旨：**症例は29歳，男性，嗄声で発症し，検診の胸部X線で縦隔腫瘍を指摘され，左鎖骨上窩リンパ節生検によりカルチノイドと診断した。腫瘍は大血管を巻き込んで手術不能であり，生検組織を用いた抗癌剤感受性試験でも各種抗癌剤に対し耐性を示した。しかし3コースの化学療法と合計55Gyの胸部放射線同時照射を施行し，若干の効果が認められ，治療開始より18ヵ月経過した現在も腫瘍増大，症状増悪なく外来通院中である。進行型カルチノイドに対する治療法開発の必要性を感じた。

〔肺癌 38(1)：81～86，1998〕

**Key words：**Thymic carcinoid, Carcinoid, Mediastinal tumor, Chemotherapy, Radiotherapy

#### はじめに

胸腺カルチノイドは稀な腫瘍であり，進行は緩慢であるが，基本的には悪性腫瘍である。我々は前縦隔に発生した巨大なカルチノイド腫瘍を経験した。初診時すでに大血管を巻き込み，心嚢との境界は不鮮明で，鎖骨上窩リンパ節への転移も認められていた。胸腺カルチノイドは外科切除が治療の基本であるが，本例は切除不能であったため，抗癌剤感受性試験施行後に放射線化学療法を試みたので報告する。

治療目的にて当科に入院した。外来で左鎖骨上窩リンパ節の腫脹を指摘され，同部位の生検にてカルチノイドと診断された。

入院時現症：入院時現症では左の鎖骨上リンパ節に生検痕を認めたが，右は触知しなかった。その他特記事項なし。

入院時検査所見 (Table 1)：LDH, Caが若干

#### 症 例

症 例：29歳，男性。

主 訴：前胸部違和感。

家族歴：父親に肝細胞癌。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成7年11月より嗄声が出現し放置していたが，平成8年4月検診で初めて異常陰影を指摘された。5月13日前縦隔腫瘍を疑われ

長崎大学第2内科

\* 同 第2外科

**Table 1.** Laboratory data on admission.

ESR		3 mm/hr		Serology & Hormones	
Hematology				CRP	0.1 mg/dl
WBC	6400	/ $\mu$ l	histamine	20	ng/ml
Hb	16.1	g/dl	PTH-C	<0.1	ng/ml
Plt	24 $\times$ 10 <sup>4</sup>	/ $\mu$ l	HS-PTH	442	pg/ml
Biochemistry				VIP	<5
LDH	490	IU/L	gastrin	30	pg/ml
Ca	10.2	mg/dl	urine5-HIAA	2.5	mg/ml
Tumor marker				serotonin	95
NSE	26.7	ng/ml	T3	105	ng/dl
SCC	<0.5	ng/ml	T4	8.1	ng/dl
CA 19-9	3.6	ng/ml	free T3	2.7	ng/dl
CEA	0.7	ng/ml	free T4	1.1	ng/dl
AFP	3.6	ng/ml	thyroglobulin	2.8	$\mu$ U/ml

Fig. 1. Chest X-ray on admission (A) and after treatment (B).

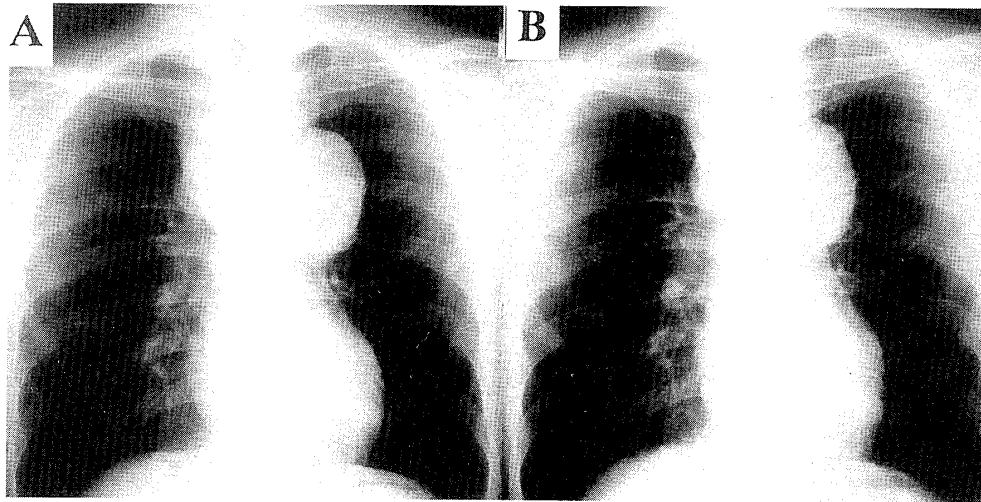
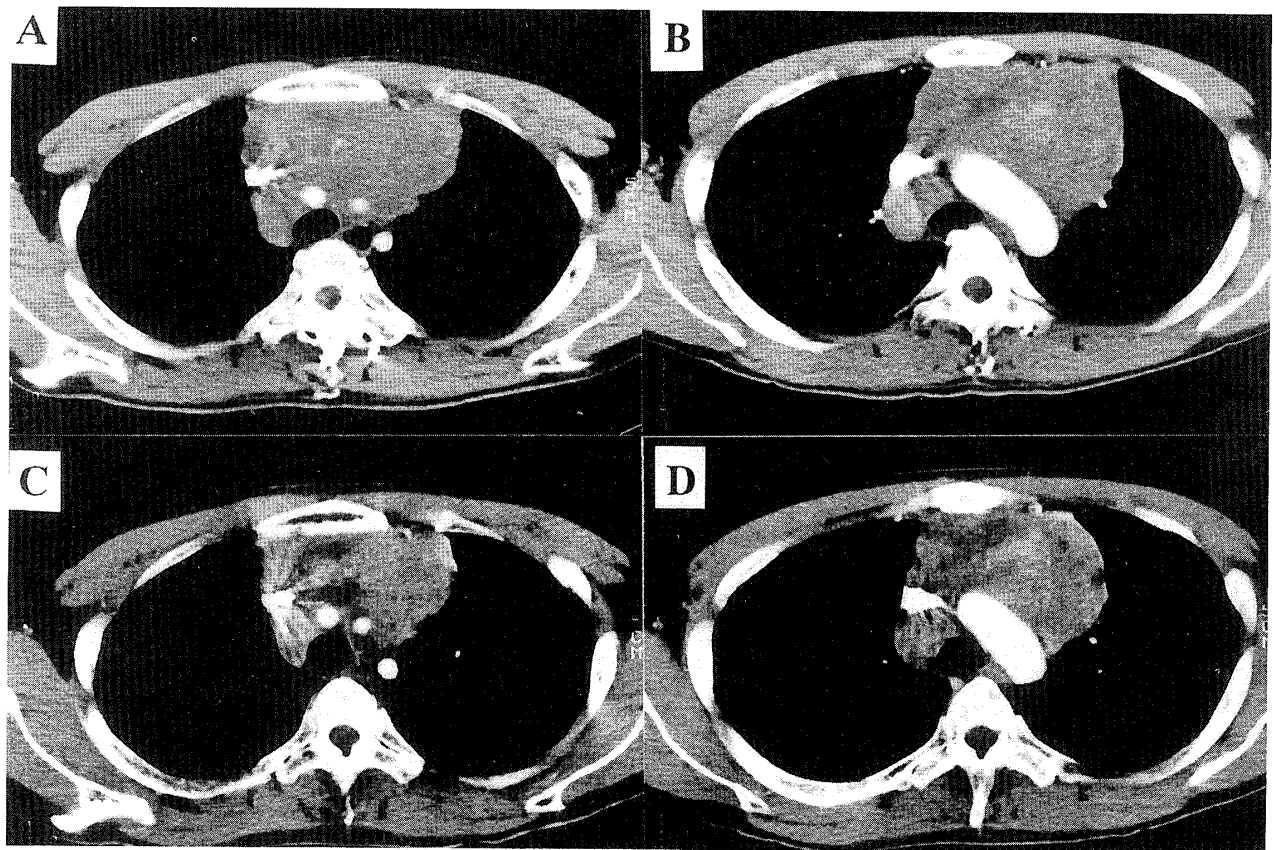


Fig. 2. Chest CT on admission (A, B) and after treatment (C, D).



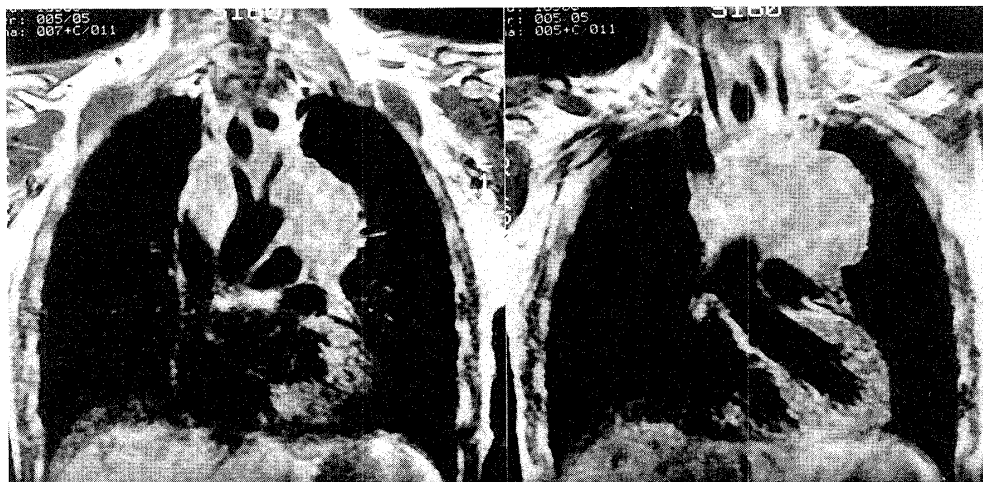
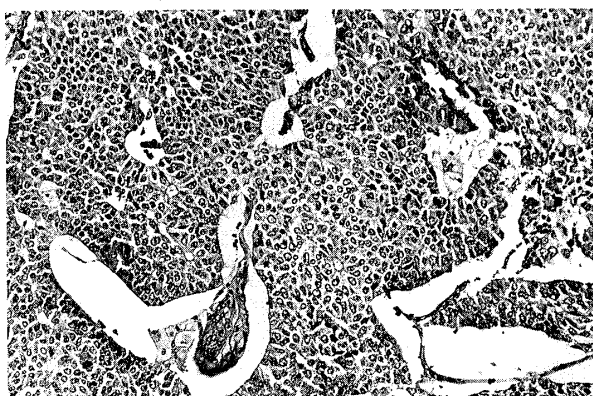
の上昇, 腫瘍マーカーでNSE 26.7ng/mlと上昇を認めた。

胸部単純X線(Fig. 1A) : 上縦隔に12.9×7.7cm大の腫瘤影を認めた。

胸部CT(Fig. 2A, 2B)とMRI(Fig. 3) : 腫瘍は大血管を広範に巻き込んでおり, 手術の適応が

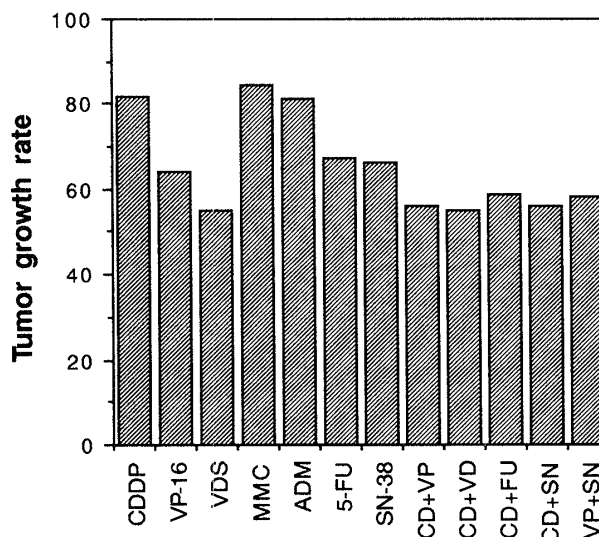
なく, 放射線化学療法の適応と判断した。正岡らの胸腺上皮性腫瘍TNM分類案<sup>1)</sup>を用いれば, 本例はT3N3M0, 臨床病期IVbと診断された。

病 理 : 入院後, 5月15日に左鎖骨上窩リンパ節に対し生検を行った。HE染色標本では, 腫瘍細胞は小型で胞体成分が少なく, 核分裂像に

**Fig. 3.** Chest MRI on admission.**Fig. 4.** A biopsy specimen from the left supraclavicular lymph node histologically showing the characteristic neuroendocrine architecture of a carcinoid tumor with rosette patterns. Tumor cells are regular and their nuclei are oval to round with finely granular chromatin.

乏しく，部分的にリボン状配列，および一部にロゼット形成を認めた(Fig. 4). またGrimelius染色は陽性で，細胞中に好銀顆粒を有しており，カルチノイドと診断した．腫瘍の発生部位から臨床的に胸腺カルチノイドと診断した．

感受性試験(Fig. 5)：Carmichaelらの方法<sup>2)</sup>に従い，腫瘍細胞の抗癌剤に対する感受性試験を行った．鎖骨上リンパ節生検標本から得られた細胞に通常投与時の最高血中濃度の約10倍の抗癌剤を48時間接触させて培養し，腫瘍増殖抑制効果のみた．単剤で最も効果のあったビンデシンやその他の2剤併用においても腫瘍発育抑制

**Fig. 5.** Drug sensitivity of carcinoid tumor cells against anticancer agents. Tumor growth rate (%) was calculated as the ratio of the viable cell number in the presence or absence of a given agent. CDDP or CD, 10 $\mu$ g/ml cisplatin; VP-16 or VP, 100 $\mu$ g/ml etoposide; VDS or VD, 150ng/ml vindesine; MMC, 20 $\mu$ g/ml mitomycin; ADM, 10 nmoles/ml adriamycin; SN-38 or SN, an active metabolite of irinotecan (1 $\mu$ g/ml); FU, 150 $\mu$ g/ml 5-fluorouracil.

50%に及ばず，化学療法に抵抗性であることが推測された．

臨床経過：5月30日よりシスプラチン(80mg/m<sup>2</sup>, day 1)とエトポシド(100mg/m<sup>2</sup>, day 1, 2, 3) (PVP療法)による化学療法と同時に放射

線療法45Gy(1.5Gy×2/day×5/week)を開始し、1コース終了時点での縮小率は14%であった。2コース目も同様にPVP療法を行い、2コース終了時点の縮小率は22%であったが、7月10日頃より再び両側鎖骨上リンパ節の腫大を認めたことより、PVP療法をこれで終了とした。7月23日よりシスプラチンとイリノテカンの併用療法に変更して3コース目を行い、同時に放射線照射を10Gy追加した。しかし腫瘍の縮小は認められず、両側鎖骨上リンパ節も増大し、また他に効果的な治療法も考えられないため一旦治療終了とし、8月23日退院となった。腫瘍マーカーはNSEが入院時26.7ng/mlと高値であったが、退院時には12.7ng/mlまで減少した。

治療後の胸部単純X線(Fig. 1B)では、横径が11%縮小し、胸部CT(Fig. 2C, 2D)では29%の縮小であった。現在、治療開始日より18ヵ月経過したが、患者は腫瘍径の増大、自覚症状の変化(上大静脈症候群・前胸部違和感の出現、嘔声の増悪)もなく、外来通院中である。

## 考 案

カルチノイドは原腸系臓器組織に散在性に存在する内分泌系および類縁の活性物質分泌細胞(Kultschitzky細胞)から発生した悪性度の低い癌で、好発臓器は虫垂、直腸、胃・十二指腸、気管支・肺などである。胸腺はカルチノイドの発生臓器としては稀で、緩慢な発育は他の臓器由来のものと同通するが、胸腺カルチノイドの多くが浸潤性で再発と転移を起こす点で他の臓器由来のカルチノイドとやや異なっている。胸腔外転移の頻度は20~30%、肺、肝臓、皮膚、骨(骨破壊性)、リンパ節、副腎への転移が報告されている<sup>3)~7)</sup>。胸腺カルチノイドは随伴症候群としてのカルチノイド症候群を伴うことは稀で、Cushing症候群、多発性内分泌腺腫症I・II型、SIADH<sup>3),6),7)</sup>などの合併が比較的高く報告されている。その他には、多発筋炎、ばち指、多発性関節炎、心膜炎である<sup>4),5)</sup>。90%以上が男性に発生している。但し、本邦報告例では随伴症候群は少ない傾向にあり、自験例でも認められていない。

1972年にRosaiとHigaが胸腺カルチノイドを胸腺腫とは別のカテゴリーとして記述<sup>8)</sup>して以来、胸腺カルチノイドは症例報告の対象として記載されてきた。しかしRosaiらの胸腺癌の分類には胸腺カルチノイドは含まれていないように<sup>9)</sup>、胸腺癌に含めるか、独立した分類にするかについてのコンセンサスは得られていない。

胸腺カルチノイドは胸部X線で陰影として捉えるにはある程度の大きさにならなければ難しいため、症状のない例では比較的大きな腫瘍として発見され、病期も進行している場合がしばしばである<sup>3)~6)</sup>。前縦隔の腫瘤影として見つかることが一般的であるが、後縦隔の胸腺カルチノイドも報告されている<sup>6)</sup>。症状を有する場合でも画像上の異常を検出できず、剖検時に初めて診断のつく場合もある<sup>7)</sup>。自験例においても、症状として嘔声があったが、放置され発見時には巨大腫瘍に発育し、鎖骨上リンパ節への転移も認められた。

治療については、効果を評価するような臨床試験は全く報告されておらず、症例報告による経験が報告されているに過ぎない。外科的切除が治療の中心であることは一致した見解であり<sup>3),10),11)</sup>、長期生存のためには原発巣に対する最初の切除のみでなく、その後の再発転移巣に対しても積極的に外科的切除を行うべきという意見がある<sup>3)</sup>。切除によって消失しない症状が放射線治療によって消失したという報告はあるが<sup>12)</sup>、放射線療法や化学療法の意義については不明であり、いずれも化学療法抵抗性である<sup>12),13)</sup>。自験例では、腫瘍は大血管を巻き込んでおり腫瘍の外科的切除は不可能であったが、患者は29歳と若く、他の臓器への遠隔転移も認められなかったため、我々は切除以外の最も有効な局所治療を模索していた。化学療法に使用する薬剤については報告でも様々で、その評価をした臨床研究もなかった。胸腺カルチノイドでは、しばしば小細胞癌への移行型を思わせる組織像を認めることから、小細胞癌に有効な薬剤を選択すべきという意見がある<sup>14)</sup>。我々も同じ意見であり、使用報告のある抗癌剤に肺小細胞癌に対して用いられる薬剤を加えて抗癌剤感受性試

験を施行したが，残念ながらいずれにも抵抗性であった。結局，限局型肺小細胞癌で広く標準的治療として受け入れられているPVP療法と放射線の合併療法を施行し，その後シスプラチンとイリノテカンの併用療法も施行したが，腫瘍縮小効果は僅かであった。

胸腺原発カルチノイドは，発育が緩慢な悪性腫瘍である。カルチノイドとしても非典型的であり，胸腺原発腫瘍としても胸腺癌に近く，胸腺腫とは性格の異なる稀な腫瘍である。我々は切除不能の前縦隔腫瘍として発見された胸腺カルチノイドを経験したので報告した。抗癌剤感受性試験後，肺小細胞癌に準じた放射線化学療

法を施行したが治療抵抗性であり，今後切除不能な胸腺カルチノイドに対する有効な治療法の開発が望まれる。感受性の高い小細胞癌よりも，むしろ抗癌剤抵抗性である他の固形癌に対する強力な局所療法が開発できれば，この疾患にとっても有用な治療法となるかもしれない。それにはやはり放射線照射を中心とした治療法が最も有力であり，それに増感剤としてどの抗癌剤をどのように組み合わせるかということが課題になると思われる。

御指導して頂いた長崎大学第二外科山本正幸先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 正岡 昭, 山川洋右: 胸腺上皮性腫瘍のTNM分類試案作成の過程. 日胸臨 49: 894-900, 1990.
- 2) Carmichael J, DeGraff WG, Gazdar AF, et al: Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay; Assessment of chemosensitivity testing. Cancer Res 47: 943-946, 1987.
- 3) Economopoulos GC, Lewis JW, Lee MW, et al: Carcinoid tumors of the thymus. Ann Thorac Surg 50: 58-61, 1990.
- 4) Lowenthal RM, Gumpel JM, Kreel L, et al: Carcinoid tumor of the thymus with systemic manifestations: a radiological and pathological study. Thorax 29: 553-558, 1974.
- 5) Gelfand ET, Basualdo CA, Callagan JC: Carcinoid tumor of the thymus associated with recurrent pericarditis. Chest 79: 350-351, 1981.
- 6) Ringertz N, Lidholm SO: Mediastinal tumors and cysts. J Thorac Surg 31: 458-487, 1956.
- 7) Wollensak G, Herbst EW, Beck A, et al: Primary thymic carcinoid with Cushing's syndrome. Virchows Archiv A Pathol Anat 420: 191-195, 1992.
- 8) Rosai T and Higa E: Mediastinal endocrine neoplasm of probably thymic origin, related to carcinoid tumor: clinicopathologic study of 8 cases. Cancer 29: 1061-1074, 1972.
- 9) Rosai J, Levine GD: Tumors of the thymus. In atlas of tumor pathology, Fascicle 13, Series 2. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC: 34-166, 1976.
- 10) Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E: Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases. J Thorac Cardiovasc Surg 111: 134-141, 1996.
- 11) 相馬孝博, 春谷重孝, 入沢敬夫, 他: 再発・転移を来しながら長期経過をたどる胸腺カルチノイドの1手術例と本邦例の検討. 日胸外会誌 40: 1938-1940, 1992.
- 12) Jialin H, Juechu Z, Zhaolin Lu: Radiotherapy of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. Chinese Medical Journal 108: 338-341, 1995.
- 13) 中川勝裕, 安光 勉, 古武彌宏: 胸腺原発カルチノイドの3手術例と本邦報告例の検討. 日胸外会誌 40: 1955-1961, 1992.
- 14) 永井完治, 魏 柏栄, 木口俊郎, 他: 胸腺のカルチノイド. 胸部外科 46: 590-594, 1993.

(原稿受付 1997年10月15日/採択 1997年12月22日)

## A Young Adult of Mediastinal Carcinoid Tumor

*Minoru Fukuda, Mikio Oka, Kenji Terashi  
Keiji Inoue\*, Hiroshi Soda  
and Shigeru Kohno*

Second Department of Internal Medicine,  
and \*Second Department of Surgery,  
Nagasaki University School of Medicine

A 29-year-old man was admitted complaining of hoarseness. Mediastinal widening was seen on his chest radiograph. Carcinoid was histologically diagnosed by biopsy of the left supraclavicular lymph node, and the tumor involved the aorta and its branches. Drug sensitivity of the tumor cells against several anticancer drugs was examined, but they were resistant to all drugs. Three cycles of chemoradiotherapy (total 55 Gy) were performed, and the reduction rate of total tumor volume was only 29%. Chemoradiotherapy for advanced mediastinal carcinoid tumor needs further investigation.