

症 例

胸水細胞診で確定診断した胸腺原発カルチノイド多発転移の1例

高木 重人 西川 正憲 鈴木 基好 宮下 明
金子 猛 池田 大忠 鈴木 俊介 中谷 行雄*

要旨：症例は57歳，男性．心嚢水貯留による呼吸困難で発症，胸部XP・CTにて前縦隔腫瘍を認め，前医で心嚢水細胞診の結果より胸腺癌，癌性心嚢炎と診断された．当院転院後に胸水貯留が出現し，その細胞診で細顆粒状のクロマチンが増加した類円形核と，やや顆粒状の細胞質を有する単調な小型卵円形の異型細胞の集塊を認め，免疫染色でクロモグラニンA陽性となり，カルチノイドと診断した．画像所見とあわせて，胸腺原発カルチノイド多発転移と診断した．緩和療法に努めたが，8カ月後に死亡し，剖検にて定型的カルチノイドの組織診断を得た．細胞診により胸腺原発カルチノイドと診断し得た報告はきわめて稀である．また，通常良好な予後の期待できる定型的カルチノイドでありながら，診断時にすでに広範な転移をきたしており，胸腺カルチノイドの診断や性状についての示唆に富む症例と考えられた．

キーワード：胸腺カルチノイド，定型的カルチノイド，胸水，細胞診，多発転移

Thymic carcinoid, Typical carcinoid, Pleural effusion, Cytology, Multiple metastasis

緒 言

症 例

胸腺カルチノイドは稀な疾患である．1972年にRosaiとHigaが胸腺腫と異なる独立した疾患として初めて報告した¹⁾．以来本邦や欧米で計240例余りが報告されている²⁾が，その詳細な病態については依然として明確ではない．

カルチノイド腫瘍は，組織学的には分化度により定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドに分けられる．非定型的カルチノイドは全カルチノイドの約10%にみられ，リンパ節転移や遠隔転移がしばしばみられ，予後不良とされている³⁾．胸腺カルチノイドにおいては，非定型的カルチノイドの比率が高いとする報告が多い⁴⁾⁻⁶⁾．

確定診断には通常組織診が必要で，体腔液や経皮針吸引細胞診により確定診断した報告は，わずかにNicholsら⁷⁾や深津ら⁸⁾のものがみられるのみである．

今回我々は，胸水細胞診により胸腺原発カルチノイドと診断し得た症例を経験した．確定診断時にすでに全身へ転移を来しており，8カ月後に死亡したが，剖検にて組織学的には定型的カルチノイドと判明した．胸腺カルチノイドの診断および性状についての示唆に富む症例と考えられ，文献的考察を加えて報告する．

患者：57歳，男性．

主訴：胸痛，呼吸困難．

既往歴：特記すべきことなし．

家族歴：父高血圧，脳梗塞．

職業歴：会社役員．

喫煙歴：25本/日×40年．

飲酒歴：日本酒1合/日×30年．

現病歴：1996年4月，健康診断で胸部X線写真異常を指摘されたが放置していた．9月より労作時呼吸困難および全身倦怠感が出現した．近医を受診し，胸部X線写真異常陰影および心嚢水貯留を指摘された．11月，某病院を紹介受診し，同院で入院精査の結果，心嚢水細胞診にてclass V (adenocarcinoma)となり，胸腺癌，多発転移（心膜，肝臓，肺，骨）と診断された．入院および外来にて心嚢水穿刺，右膝関節骨転移疼痛部への放射線治療や，経口モルヒネ薬投与などの緩和療法を施行され，小康を得ていた．1997年5月，本人の希望により当院へ転院した．外来にて緩和療法を継続していたが，同年6月になり胸痛および呼吸困難が増悪した．胸部X線写真にて左胸水貯留を認めため，精査加療目的で6月9日入院となった．

入院時現症：身長171cm，体重59kg，意識清明，チアノーゼなし，血圧112/72，脈拍80/分整，体温36.5，結膜貧血黄疸なし，左頸部径1cmのリンパ節を2ヶ触知，左下肺野呼吸音減弱，心膜摩擦音聴取，右季肋下肝

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Chemistry		Tumor markers	
WBC	6,300 / μ l	TP	6.1 g/dl	CEA	2.7 ng/ml (< 5.0)
Neut	65.7 %	Alb	3.7 g/dl	AFP	2 ng/ml (< 7)
L	22.8 %	BUN	17 mg/dl	SCC	0.8 ng/ml (< 1.5)
Mon	7.6 %	Cr	0.76 mg/dl	CYFRA	1.8 ng/ml (< 3.5)
E	3.5 %	UA	4.2 mg/dl	NSE	19.0 ng/ml (< 10)
B	0.4 %	Na	139 mEq/l	Endocrinology	
RBC	420 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.7 mEq/l	Plasma	
Hb	12.9 mg/dl	Cl	101 mEq/l	ACTH	44 pg/ml (9 52)
Ht	38.6 %	Ca	9.7 mg/dl	ADH	1.4 pg/ml (0.3 3.5)
Plt	32.5 \times 10 ⁴ / μ l	P	1.4 mg/dl	Serum	
Blood gas analysis		Glu	83 mg/dl	TSH	2.3 μ U/ml (0.34 3.5)
(room air)		ALP	508 IU/l	Cortisol	14.1 μ g/dl (4.0 18.3)
pH	7.41	- 1	2 %	Histamine	0.20 mg/ml (0.11 0.50)
pCO ₂	35.5 Torr	- 2	79 %	Serotonin	0.06 μ g/ml (0.04 0.35)
pO ₂	70.3 Torr	- 3	19 %	Somatostatin	30 pg/ml (1.0 12)
HCO ₃ ⁻	22.4 mEq/l	GTP	28 IU/l	Gastrin	230 pg/ml (< 200)
BE	- 1.1 mEq/l	GOT	27 IU/l	Urine	
AaDO ₂	35.3 Torr	GPT	32 IU/l	cortisol	41.2 μ g/day (30 100)
		CHE	329 IU/l	5-HIAA	7.4 mg/day (1.0 6.0)
		LDH	388 IU/l		
		T. bil	0.3 mg/dl		
		CRP	0.0 mg/dl		



Fig. 1 Chest X-ray film on admission showing multiple small nodular shadows in both lungs and pleural effusion in the left hemithorax.

臓 4 横指触知，心窩部圧痛あり，右膝関節熱感・疼痛あり，右大腿四頭筋軽度萎縮，四肢浮腫なし，多毛・満月様顔貌や皮膚紅潮などクッシング症候群やカルチノイド症候群を示唆する所見はみられなかった。

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血検査は異常なし。生化学検査は ALP 508 IU/l と高値であった以外は異常なし。腫瘍マーカーは NSE が高値であったが，CEA，AFP，SCC，CYFRA は正常であった。ホルモン検査では，血中 ACTH，コルチゾール，セロトニン は正常範囲であったが，血中ソマトスタチン，ガストリン，尿中

5-HIAA がそれぞれ軽度高値を示した。

画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1) では両肺野に多数の小結節陰影を認めた。また左下胸膜肥厚および胸水貯留を認めた。胸部 CT (Fig. 2) では縦隔条件で前縦隔に不整形の腫瘤陰影および左側胸水貯留を認めた。また肺野条件で両肺野に多数の結節陰影を認めた。腹部 CT で肝臓には多発，左腎臓には数個の低吸収域を認めた。頭部 MRI では両側大脳・小脳および下垂体柄などに T₁ 強調画像で高信号を呈する径 3 mm 以下の点状病変が多数存在した。全身骨シンチでは上下顎関節，左右肋骨，右股関節，右膝関節に異常集積を認めた。

入院後経過：前医での診断は胸腺癌であったが，NSE 高値や各種ホルモン検査の異常値より，小細胞癌などによる腫瘍随伴症候群の可能性を考えた。左胸腔穿刺を施行し，淡黄色胸水 600 ml をドレナージした。胸水細胞診 (Fig. 3) において，クロマチンが増加した類円形核と，やや顆粒状の細胞質を有する単調な小型卵円形の異型細胞の集塊を多数認め，免疫染色でクロモグラニン A 陽性となり，カルチノイドと診断した。画像所見とあわせて胸腺原発カルチノイド多発転移と診断した。全身化学療法の適応は無いと考え，胸水および疼痛コントロールを中心とした緩和療法を行なった。経過良好のため，7 月 31 日一時退院した。

しかし，胸水の再貯留による呼吸困難の増悪により 10 月 8 日再入院した。入院後，心嚢水増加もみられたため，胸水および心嚢水ドレナージ・抗癌剤局所注入などを施



Fig. 2 Chest CT findings on admission showing anterior mediastinal tumor and multiple nodular shadows in both lungs.

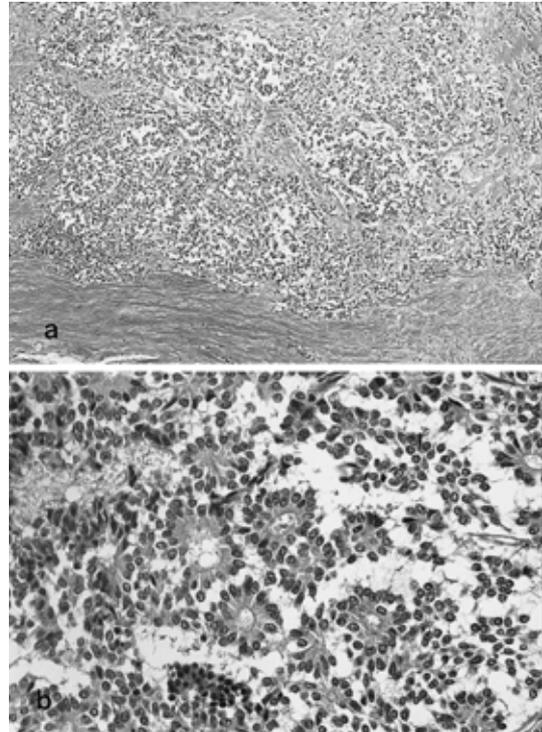


Fig. 4 HE staining of the thymic tumor removed at autopsy demonstrated (a) typical carcinoid pattern (25 ×) and (b) rosette formation (100 ×)

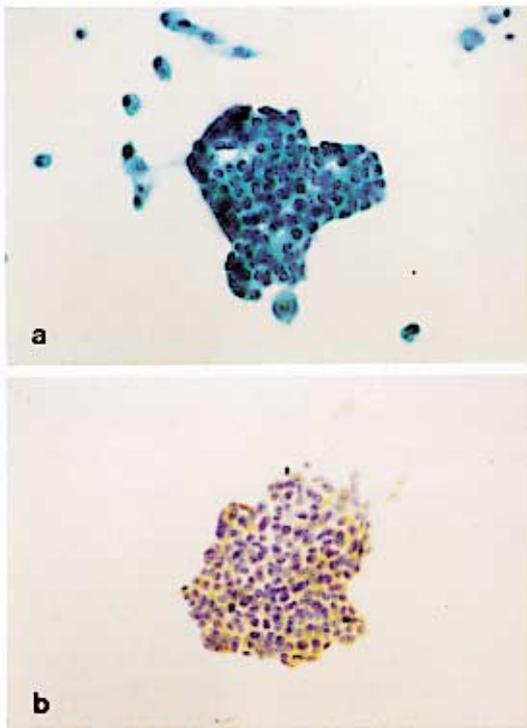


Fig. 3 Smears of pleural effusion specimen showing (a) loose grouping of small, uniform, round to oval cells with scanty cytoplasm and fine granula chromatin pattern characteristic of carcinoid tumor (Papanicolaou stain, 80 ×); and (b) positivity for chromogranin A stain (80 ×)

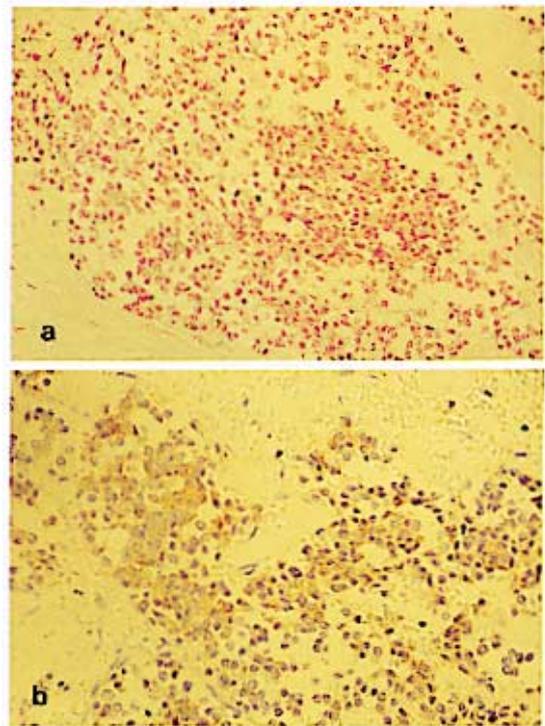


Fig. 5 Histochemical and immunohistochemical studies of the thymic tumor at autopsy showed evidence of neuro-endocrine differentiation : (a) Grimelius stain (80 ×) and (b) chromogranin A stain (100 ×)

行し、一時的に自覚症状の軽快が得られたが、肺内転移巣の増大による呼吸不全が徐々に進行し、1998年2月22日死亡した。

剖検所見：上前縦隔に境界不明の腫瘍（径約4cm）が結合組織内に浸潤、内部に厚い線維性隔壁を認めた。転移および浸潤が、大胸筋・傍虫垂壁側腹膜・右第6肋骨・心嚢・心外膜・心臓・両肺・胸膜・肝臓・両腎・脾・左顎下腺・甲状腺・脊椎骨すべて・胸骨・両副腎の各臓器と、下縦隔・左鎖骨上・左頸部・臍周囲・肝門・両肺門の各リンパ節に認められた。原発巣の組織所見（Fig. 4）では、卵円形の比較的小型核と微細顆粒状で好酸性な胞体を有する腫瘍細胞が、充実結節状、索状に増殖し、一部にロゼット形成もみられた。腫瘍細胞の大きさは均等で核の大小不同は少なく、分裂像や壊死は認められず、定型的カルチノイドの所見であった。免疫染色（Fig. 5）では、多数の細胞がクロモグラニン A および Grimelius 染色いずれも陽性であった。転移巣の組織所見も同様であった。

考 察

カルチノイド腫瘍は、現在では全身臓器に散在する内分泌細胞群（DNS: diffuse neuroendocrine system）から発生する腫瘍と定義されている⁹⁾。直腸、肺・気管支、胃などに好発するが、胸腺原発は比較的まれで、全体の約6%と報告されている²⁾。

クッシング症候群やカルチノイド症候群など内分泌症状を呈することがあり、本症例においては、臨床検査上ホルモン値に若干の異常がみられたが、臨床症状としては認められなかった。

確定診断には通常組織診が必要で、経皮的針生検や開胸生検が行なわれるが、検体量が少ない場合には診断に至らないことがある。胸腺カルチノイド報告例のなかには、胸腺腫の疑いで切除を行なっているものも見受けられる^{10)~12)}。

カルチノイド腫瘍の細胞診所見についての報告は少ないが、Lozowskiらは、組織診が得られていた胸腺以外原発を含めたカルチノイド18例の細胞診検体の検討で、腫瘍細胞の組織診と細胞診上の形態が類似していること、また、原発巣に関係なく腫瘍細胞の形態がきわめて酷似していることを報告している¹³⁾。Wangらは、胸腺カルチノイド4例の経皮針吸引細胞診において、腫瘍細胞の特徴として、大きさが一様で小型円形、細胞質は顆粒が中等量みられ好銀染色で陽性などを挙げ、胸腺腫や胸腺癌、リンパ腫、小細胞癌との鑑別が可能であったと報告している¹⁴⁾。

本症例の細胞診検体においても、特徴的な細胞形態よりカルチノイドを疑い、免疫染色により確定診断を得た。

また、剖検標本により、原発巣の組織所見が、腫瘍細胞の大きさは均等で核の大小不同は少なく、分裂像や壊死は認められず、定型的カルチノイドと診断された。

カルチノイド腫瘍の定型・非定型の鑑別については、これまで1972年Arrigoniらが肺非定型カルチノイドの診断基準として、有糸分裂像の増加、明瞭な核小体・クロマチンの増加、核の多形性などの核異型、高細胞性の領域および壊死部の存在を報告し¹⁵⁾、これが主に用いられてきた。最近Travisらが、やはり肺カルチノイドにおいて、有糸分裂が2mm²（10高倍率視野）あたり2~10個、あるいは壊死の存在のいずれかを満たせば非定型とする新しい基準を提案した¹⁶⁾。本基準による5年生存率は定型的カルチノイドで87%、非定型的カルチノイドで56%であったという。肺原発カルチノイドにおけるこのような診断基準が、他臓器においても適用し得るか否かは今後の検討課題であるが、本症例の組織所見は、いずれの基準にても定型的カルチノイドであった。

胸腺カルチノイドは、肺カルチノイドに比べ進行例が多く、非定型的カルチノイドの割合が多いので予後不良とされている。Valliらは胸腺カルチノイド8症例全例が非定型的カルチノイドで、経過観察のできた4例すべてが再発・遠隔転移のため3年以内に死亡したと報告している⁴⁾。またMontprevilleらも、14例全例が非定型的カルチノイドであり、5年生存率は31%、109カ月で全例死亡したと述べている⁵⁾。

胸腺定型的カルチノイドで早期より転移を来した報告として、鳥居らの胸腺内転移を認めた手術例がある¹⁷⁾。しかし、本症例のように発症当初より全身転移を来していた報告はなく、胸腺カルチノイド腫瘍の性状の多彩さを示唆するものと考えられた。

胸腺カルチノイドの治療としては現在のところ、定型・非定型にかかわらず、手術による切除以外に有効な手段はなく、本症例のような多発転移例に対する化学療法や放射線療法の有効性は確立されていない³⁾。

今後、さらなる症例の集積により、胸腺カルチノイド腫瘍の病態の解明とともに、再発・進行例に対する有効な治療法の開発が望まれる。

文 献

- 1) Rosai J, Higa E: Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer* 1972; 29: 1061-1074.
- 2) 細田 峻: 胸腺カルチノイド. 正岡 明, 松山睦司, 向井 清編. 上皮性胸腺腫瘍の基礎と臨床. 癌と化学療法社, 東京, 1992; 103-116.
- 3) 吉岡 洋, 土屋了介: 胸部カルチノイドの診断と治

- 療 . 内分泌外科 1994 ; 11 : 235 240.
- 4) Valli M, Fabris GA, Chikte S, et al : Atypical carcinoma of the thymus : a study of eight cases. *Histopathology* 1994 ; 24 : 371 375.
- 5) de Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E : Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) : A clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 134 141.
- 6) 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 1993 ; 46 : 590 594.
- 7) GL Nichols Jr, MB Hopkins III, KR Geisinger : Thymic Carcinoid-Report of a Case with Diagnosis by Fine Needle Aspiration Biopsy. *Acta Cytol* 1997 ; 41 : 1839 1844.
- 8) 深津俊明, 中島伸夫, 白井孝夫, 他 : 針生検細胞診にて診断した胸腺カルチノイドの1例 . 日臨細胞会誌 1987 ; 26 : 1076 1082.
- 9) 小田高司, 長村義之 : カルチノイドの組織発生と病理 . 内分泌外科 1994 ; 11 : 213 219.
- 10) 三谷惟章, 馬場国昭, 馬場政道, 他 : リンパ節転移を認めた胸腺カルチノイドの1手術例 . 日胸外会誌 1988 ; 36 : 546 550.
- 11) 藤野道夫, 卜部憲和, 川野 裕, 他 : 胸腺原発非定型カルチノイドの1手術例 . 胸部外科 1988 ; 41 : 916 920.
- 12) 神楽岡治彦, 西山祥行, 児玉哲郎, 他 : 胸腺カルチノイドの2手術例 . 胸部外科 1989 ; 42 : 404 408.
- 13) Lozowski W, Hajdu SI, Melamed MR : Cytomorphology of carcinoid tumors. *Acta Cytol* 1979 ; 23 : 360 365.
- 14) Wang DY, Kuo SH, Chang DB, et al : Fine needle aspiration cytology of thymic carcinoid tumor. *Acta Cytol* 1995 ; 39 : 423 427.
- 15) Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE : Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972 ; 64 : 413 421.
- 16) Travis WD, Rush W, Flieder DB, 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 : 934 944.
- 17) 鳥居 敬, 橋本隆彦, 紫田和男, 他 : 胸腺内転移を認めた胸腺カルチノイドの1例 . 日呼外会誌 1996 ; 10 : 674 678.

Abstract

Typical Thymic Carcinoid Tumor with Multiple Metastases Diagnosed by Pleural Effusion Cytology

Shigeto Takagi, Masanori Nishikawa, Motoyoshi Suzuki, Akira Miyashita,
Takeshi Kaneko, Hirotada Ikeda, Shunsuke Suzuki
and Yukio Nakatani*

First Department of Internal Medicine and *Division of Anatomic and Surgical Pathology,
Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

A 57-year-old man was referred and admitted to our hospital because of anterior mediastinal tumors and pericardial effusion. Although his condition had been diagnosed as thymic cancer by another hospital, a cytologic examination of pleural effusion specimens obtained a positive stain for chromogranin A, and yielded a diagnosis of thymic carcinoid tumor with multiple metastases. Despite irradiation and relief therapy, the patient died 8 months later. A histopathologic examination of the thymic tumor at autopsy revealed typical carcinoid patterns. The cytologic examination proved capable of accurately diagnosing the carcinoid tumor. Although such tumors are usually considered to have a good prognosis, unfavorable outcomes are also a possibility, as was demonstrated in this case.