

●症 例

肺腺癌に合併して認められた胸腺カルチノイドの1例

久保田 豊 千原 祐介 伊達 紘二 山田 崇央 原 洋

要旨：症例は71歳男性。2004年7月、胸部単純X線にて右中肺野の結節影を指摘され、定期的な経過観察を受けていた。2007年7月の胸部CTにて結節の増大を指摘され、2007年8月に当科を紹介受診した。胸部CTでは右肺S²に15mm大の結節、右肺S⁶に10mm大の結節、さらに前縦隔に20mm大の腫瘤を認めた。FDG-PETでは右肺S²の結節に有意なFDG集積がみられ、前縦隔の腫瘤にも淡い集積を認めた。肺癌の可能性を考え、2007年10月手術を実施した。術中迅速診断にて右肺S²の結節は腺癌、右肺S⁶の結節は細気管支肺胞上皮癌、前縦隔腫瘤は低悪性度の胸腺腫瘍であり、右上葉切除、右下葉部分切除、拡大胸腺摘出術をおこなった。最終診断にて胸腺は定型的カルチノイドと判明した。胸腺カルチノイドは全カルチノイド腫瘍のうち約6%、全縦隔腫瘍中1.67%とまれであり、肺癌との合併の報告はない。肺癌に前縦隔腫瘤を認めた場合、胸腺カルチノイドを含めた低悪性度腫瘍の合併を考慮し、慎重に治療方針を決定する必要がある。

キーワード：胸腺カルチノイド、定型的カルチノイド、肺癌、FDG-PET

Thymic carcinoid, Typical carcinoid, Lung cancer, FDG-PET

はじめに

胸腺カルチノイドはまれな疾患である。1972年に Rosai と Higa が初めて報告¹⁾してから国内外で報告例が続いているが、全カルチノイド腫瘍のうち胸腺原発は約6%²⁾、全縦隔腫瘍中1.67%³⁾と報告されている。しかし、これまでに同時に肺癌との合併が見られた報告はない。今回、肺癌精査中に偶然発見された胸腺カルチノイドの一例を報告する。

症 例

症例：71歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：2004年より高血圧症、高脂血症にて内服治療中。

喫煙歴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004年7月より高血圧症、高脂血症にて他院に通院していた。初診時の胸部単純X線にて右中肺野末梢の結節影を指摘され、定期的な経過観察を受けていた。2007年7月の胸部CTにて結節の増大が確認さ

れたため、精査のため2007年8月に当科を紹介受診した。

現症：身長171cm、体重70.5kg、血圧132/68mmHg、脈拍68/分 整、酸素飽和度97%（室内気下）、眼球・眼瞼結膜に黄疸・貧血なし、胸部聴打診上異常なし、腹部所見異常なし、表在リンパ節触知せず、神経学的異常所見なし。

検査所見：血算では軽度の白血球増多をみとめ、生化学検査ではクレアチニンが高値であった。腫瘍マーカーは、CEA およびシフラが高値であった（Table 1）。

胸部単純写真：右中肺野末梢に淡い結節影を認めた（Fig. 1）。

胸部CT検査：右肺S²胸膜直下に15mm大の結節影、右肺S⁶末梢に10mm大の結節影、さらに前縦隔に20mm大で内部の比較的均一な腫瘤影を認めた（Fig. 2）。右肺門・縦隔リンパ節の明らかな腫脹はなかった。右肺S²の結節は3年前のCTと比較して明らかな増大がみられ、右肺S⁶の結節は3年前のCTでは認められなかった。当時は認識されていなかったが、retrospectiveに見ると前縦隔の腫瘤は3年前には既に認められており、その後形態やサイズに明らかな変化はなかった。

FDG-PET検査：右肺S²の結節に有意なFDG集積（SUV（Standardized Uptake Value）max=10.8（遅延相11.9））がみられ、前縦隔の腫瘤にも淡い集積（SUVmax=3.2（遅延相3.5））を認めた。右肺S⁶の結節に相当する部位（SUVmax=1.5（遅延相1.4））を含め、他の

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Amy	79 IU/l
WBC	8,900/ μ l	CK	113 IU/l
RBC	488×10^4 / μ l	T-Chol	180 mg/dl
Hb	15.3 g/dl	TG	178 mg/dl
Ht	45.0%	Na	141 mEq/l
Plt	31.2×10^4 / μ l	K	4.2 mEq/l
Biochemistry		Cl	106 mEq/l
T-P	7.0 g/dl	BUN	16 mg/dl
T-Bil	1.1 mg/dl	Cr	1.7 mg/dl
Alb	4.2 g/dl	UA	4.5 mg/dl
AST	24 IU/l	Glu	86 mg/dl
ALT	12 IU/l	Serology	
ALP	140 IU/l	CRP	0.03 mg/dl
LDH	190 IU/l	CEA	8.2 ng/ml
γ -GTP	44 IU/l	CYFRA	4.6 ng/ml
Ch-E	199 IU/l	proGRP	7.8 pg/ml



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows a nodular shadow in the right middle lung field.

部位には有意な異常集積はみられなかった (Fig. 3).

経過：透視にて確認できる右肺S²の結節に対し、気管支鏡下生検を行ったが、確定診断に至らなかった。臨床経過および画像所見より右肺野の結節は肺癌の可能性が高いと考えた。前縦隔の腫瘍については、FDG-PET検査にて軽度の集積をみとめるものの孤立性であり、3年前の画像と比較して変化がみられないことから癌の転移は否定的と考えた。患者と相談の上2007年10月手術に踏み切った。

右肺S²、S⁶の結節および前縦隔腫瘍に対し、術中迅速診断をおこなった。右肺S²結節では、大型異型細胞の偽乳頭状増生と辺縁部で肺胞上皮を置換するような増生が見られ (Fig. 4a)、腺癌と診断した。右肺S⁶末梢の結節では、異型細胞が細気管支上皮、肺胞上皮を置換するように増生して見られ、細気管支肺胞上皮癌と診断した

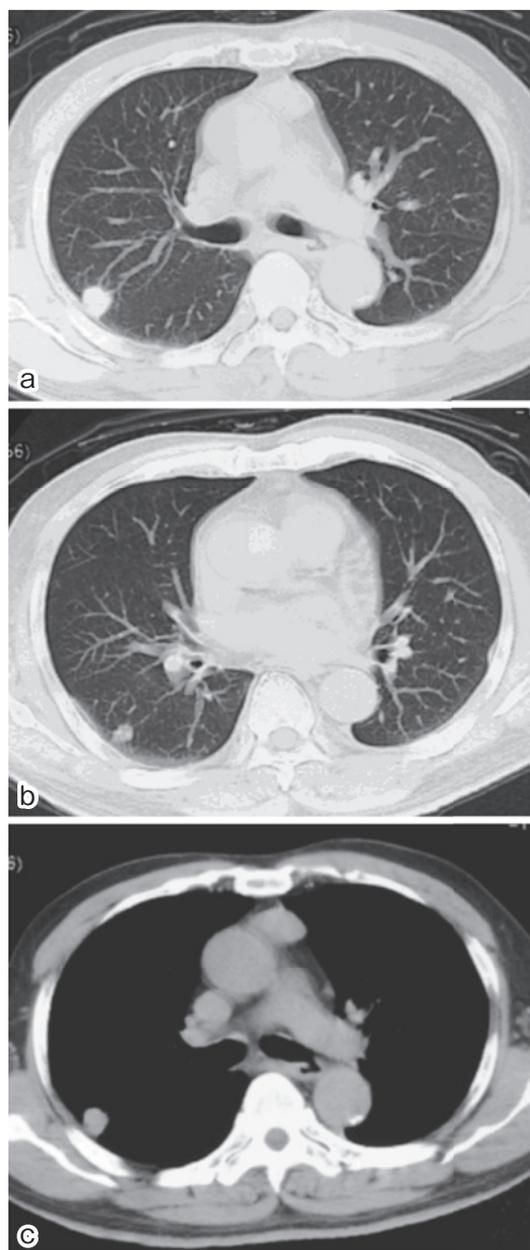


Fig. 2 Chest CT on admission showed nodular shadows in the posterior segment of the right upper lobe (Fig. 2a) and in the superior segment of the right lower lobe (Fig. 2b). A mass in the anterior mediastinum (Fig. 2c) was observed.

(Fig. 4b)。前縦隔腫瘍は、癌の転移ではなく低悪性度の胸腺腫瘍と判明した。右上葉切除術、右下葉部分切除、さらに拡大胸腺摘出術をおこなった。胸膜浸潤は認められず、肺門・縦隔リンパ節に転移をみとめなかった。採取された胸腺組織内には、類円形細胞の胞巣状、索状、リボン状の配列を伴った増生が認められたが、核分裂像は少なく (<2/10HPF)、壊死像は見られなかった (Fig. 4c)。免疫組織化学的には、NSE (+)、Chromogranin A (+)、Synaptophysin (+)、bcl-2 (+)、MIB-1 index :

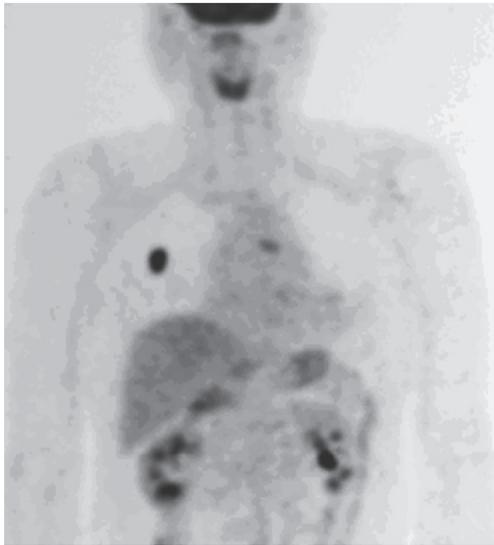


Fig. 3 An FDG-PET scan shows abnormal uptake in the lesion of the right upper lobe (SUVmax = 10.8) and in the mass of the anterior mediastinum (SUVmax = 3.2). No uptake was observed in the lesion of the right lower lobe.

4%, CD5 (-), TdT (-), CD20 (-), CD45 (-), CD7 (-) であり、定型的カルチノイドと診断した。

術後経過：病理所見から右上葉および下葉の肺癌はいずれも原発と考えられ、それぞれ T1N0M0, stage IA と判断した。治癒切除と考え、術後化学療法は実施しなかった。胸腺カルチノイドについても放射線照射などの術後補助療法は行わなかった。術後 29 カ月経過しているが、再発なく経過良好である。

考 察

胸腺カルチノイドは前腸由来とされ、腫瘍組織内に神経内分泌顆粒を含むことから神経内分泌腫瘍の一つとされている⁴⁾。2002年に呉らは、胸腺カルチノイド11例の自験例をまとめた報告において、全縦隔腫瘍切除例662例の1.67%を占めていたと報告している³⁾。本症例は肺腺癌に合併した胸腺カルチノイドの症例であるが、検索した限りこれまでに報告例はなかった。カルチノイド腫瘍は、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るが、本症例では術前に臨床症状としては認められず、ホルモン値の測定などの臨床検査は実施しなかった。

カルチノイド腫瘍は、組織学的分化度により定型的カルチノイド、非定型的カルチノイドに鑑別される。Travisらは、肺カルチノイドにおいて有糸分裂が 2mm^2 (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基準を提案している⁵⁾。肺カルチノイドにおけるこの診断基準を適用すると、肺カ

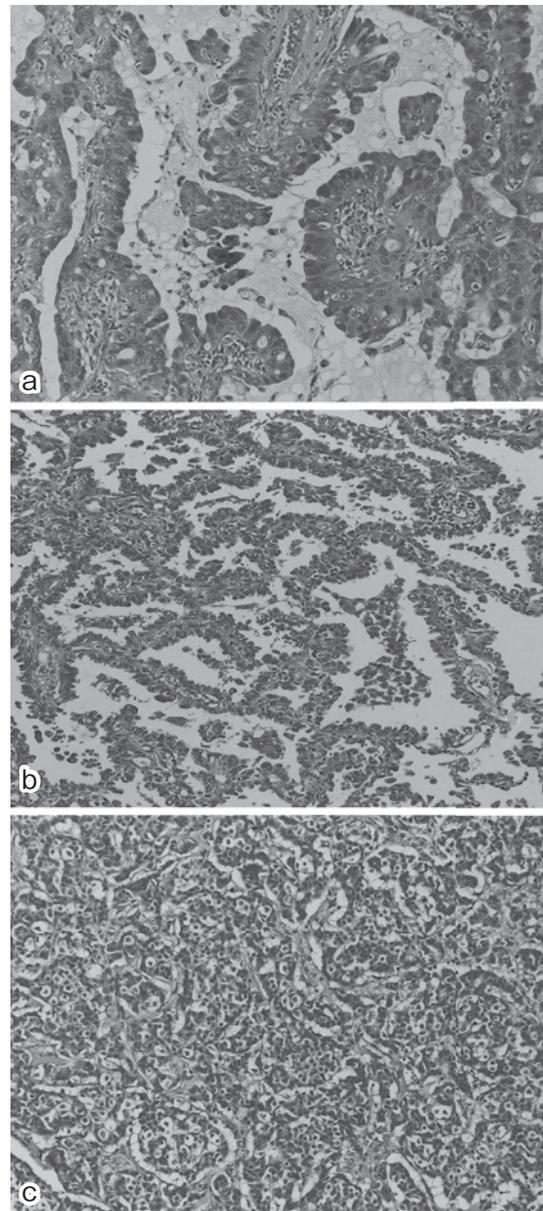


Fig. 4 A microphotograph of the lesion of the right upper lobe shows adenocarcinoma (Fig. 4a). The lesion of the right lower lobe was diagnosed as bronchioloalveolar carcinoma (Fig. 4b). A microphotograph of the mass in the anterior mediastinum showed a typical carcinoid formation (Fig. 4c).

ルチノイドにて定型が85~90%を占めているのに対し⁶⁾⁷⁾、胸腺カルチノイドでは非定型の占める割合が80~82%⁸⁾⁹⁾と高い。胸腺カルチノイドは肺カルチノイドに比べて隣接臓器への浸潤やリンパ節転移など進行例が多く、5年生存率をみると、肺原発の定型カルチノイドで89~95%、非定型で65~75%⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾、胸腺原発定型で50%、非定型で20%⁹⁾と報告されている。本症例は、胸腺カルチノイドとしてはまれな定型カルチノイドであり、比較的予後が良いと考えられたこと、右肺に複数の

腺癌を認め癌の再発の可能性もあることから、術後に前縦隔への放射線照射などの追加治療は行わなかった。

本症例では術前に FDG-PET を実施し、右上葉の肺癌の他に前縦隔に淡い集積をみとめた。右肺門・縦隔リンパ節に集積が無いことや CT での評価にて3年前と比較してサイズに変化がないことから、肺癌の転移は否定的と考え、胸腺腫やリンパ節のサルコイド反応などを想定していた。胸腺カルチノイドにおける FDG-PET の有用性を評価した文献は検索した限り5件^{12)~16)}に過ぎないが、いずれも FDG の取り込みがあることを報告している。しかし、その中で唯一 SUV について記載している土田らの症例¹⁶⁾で $SUV_{MAX} = 3.36$ 、本症例でも 3.2 と一般的な肺癌に比べ低値に留まっており、カルチノイドの増殖速度の遅さや低悪性度を反映しているものと思われた。肺癌に縦隔腫瘍をみとめた場合、低悪性度の腫瘍を転移と読み誤ると手術が選択されずに患者に不利益を及ぼす可能性がある。解剖学的部位や増大速度など臨床経過において転移としては不自然であったり、PET 検査での SUV が低値で低悪性度腫瘍の合併が疑われる場合は、積極的に組織を確認した上で治療を進める必要があると考えられた。

胸腺カルチノイドは、症例数が少ないためにこれまでにとままとった報告がなく、腫瘍としての自然歴などに不明な点が多く残されており、未だ確立した治療指針は存在しない。今後の症例の蓄積が望まれる。

謝辞：本症例をご紹介いただいた独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター内科の細見泰生先生、手術を担当していただいた公立南丹病院外科の加藤大志朗先生に誌上にて深謝します。

文 献

- 1) Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. Clinopathologic 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) 呉 書林, 佐藤雅美, 遠藤千顕, 他. 肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. *日呼外会誌* 2002; 40: 1955—1961.
- 4) Ganim RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* 2000; 9: 173—179.
- 5) 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.
- 6) Oliveria AM, Tazalaar HD, Wentzlaff KA, et al. Family pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 2001; 91: 2104—2109.
- 7) Garcia-Yuste M, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: A spanish multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258—263.
- 8) Sugiura H, Morikawa T, Itoh K, et al. Thymic carcinoid in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 428—432.
- 9) Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 100—110.
- 10) Musi M, Carbone RG, et al. Bronchial carcinoid tumors: a study on clinicopathological features and roles of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer* 1998; 22: 97—102.
- 11) Axelson J, Kobari M, Fukukawa T, et al. Thymic carcinoid in the pancreas metastatic disease or new primary tumors. *Eur J Surg* 1999; 165: 270—273.
- 12) Donald W. PET scanning in thymic neuroendocrine tumors. *Chest* 2004; 125: 2368—2369.
- 13) 山口秀樹, 長池涼子, 他. 術前診断に¹⁸F-FDG-PET が有用であった異所性 ACTH 症候群 (肺カルチノイド) の1例. *ホルモンと臨床* 2004; 52: 169—172.
- 14) Markou A, Manning P, Kaya B, et al. [¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F] FDG) positron emission tomography imaging of thymic carcinoid tumor presenting with recurrent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 521—525.
- 15) 樋口光徳, 鈴木弘行, 塩 豊, 他. 術前 FDG-PET で集積を認めた胸腺カルチノイドの1例. *日呼外会誌* 2006; 20: 819—822.
- 16) 土田龍郎, 出村芳樹, 伊藤春海, 他. 肺, 胸腺カルチノイドの核医学検査所見について. *核医学画像診断* 2003; 18: 36—40.

Abstract**A case of thymic carcinoid accompanied by adenocarcinoma of the lung**

Yutaka Kubota, Yusuke Chihara, Koji Date, Takahiro Yamada and Hiroshi Hara

Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital

A 71-year-old man was found to have growing nodules in his right lung, and an anterior mediastinal tumor. A positron-emission tomography (PET) scan demonstrated accumulation in one of the nodules and in the anterior mediastinal tumor. The rapid intraoperative pathological diagnosis was adenocarcinoma from the lung nodules and low grade malignancy from an anterior mediastinal tumor. Right upper lobectomy and lower partial lobectomy with mediastinal tumor resection was performed. Postoperative pathological examination revealed the coexistence of lung cancer and a typical carcinoid of the thymus. To the best of our knowledge, we report the first case of thymic carcinoid accompanied with adenocarcinoma of the lung.