

●症 例

胸腺に発生した大細胞神経内分泌癌の1切除例

黒田 耕志^{a,b} 菅谷 将一^a 下川 秀彦^a
 松下 明弘^c 松尾 正樹^d 田中 文啓^b

要旨：症例は75歳，女性．高血圧で某医通院中に胸部異常陰影を指摘され，診断・治療目的で当科紹介となった．胸部造影CTで前縦隔右側に36mmの不均一な造影効果を示す腫瘍を認めた．FDG-PETで腫瘍に一致してFDGの集積を認め（SUVmax：17.16），腫瘍マーカーでは血清CEA，Pro-GRPは高値であった．悪性の前縦隔腫瘍を疑い胸骨正中切開にて腫瘍摘出術を施行した．病理組織学的に胸腺原発の大細胞神経内分泌癌（LCNEC）と診断された．術後57ヶ月現在，無再発生存中である．

キーワード：胸腺，大細胞神経内分泌癌，外科治療，長期予後

Thymus, Large cell neuroendocrine carcinoma, Surgical treatment, Long-term prognosis

緒 言

胸腺原発の大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma：LCNEC）は非常にまれで，他の縦隔腫瘍に比べ悪性度が高く予後不良の疾患である．今回，我々は胸腺発生のLCNECに対して完全切除を行い，術後57ヶ月現在，無再発生存中の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：75歳，女性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：高血圧，喘息，糖尿病．

喫煙歴：なし．

現病歴：高血圧で某医通院中．2年前の胸部単純X線写真では異常陰影は指摘されなかったが，今回，胸部異常陰影を指摘された．胸部造影CTにて前縦隔に腫瘍を認め，診断・治療目的で当科紹介となった．

入院時現症：身長151.7cm，体重61.8kg，意識清明，

連絡先：菅谷 将一

〒455-8530 愛知県名古屋港区港明1-10-6

^a独立行政法人労働者健康福祉機構中部ろうさい病院呼吸器外科

^b産業医科大学第2外科

^c名古屋大学呼吸器内科

^d独立行政法人労働者健康福祉機構中部ろうさい病院呼吸器内科

(E-mail: sugaya.sug@chubuh.rofuku.go.jp)

(Received 6 Aug 2015/Accepted 20 Nov 2015)

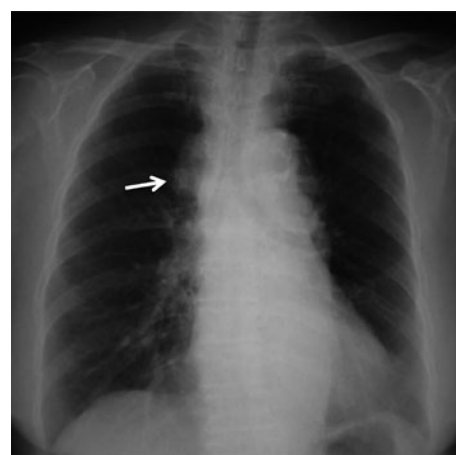


図1 入院時胸部X線写真．右第1弓に上大静脈とシルエットサイン陽性の腫瘍影を認めた．

体温36.4℃，血圧138/76mmHg，脈拍70/min・整．表在リンパ節は触知しなかった．心音，呼吸音に異常はなかった．

初診時検査所見：血液・生化学的検査でCRP 2.14mg/dlと軽度上昇を認めた．腫瘍マーカーは，CA19-9 21.4U/ml（<37.0），SLX 15.0U/ml（<38.0），NSE 5.0ng/ml（<12.0）と正常であったが，CEA 11.6ng/ml（<5.0），Pro-GRP 550.5pg/ml（<46.0）と上昇を認めた．

心電図：心拍数72/min，洞調律．

心エコー：駆出率71%，大動脈弁閉鎖不全I度のみで壁運動には異常を認めなかった．

胸部単純X線写真所見：右第1弓に上大静脈とシルエットサイン陽性の腫瘍影を認めた（図1）．

胸部造影CT所見：前縦隔右側に 36 mm の不均一な造影効果を示す腫瘤を認め、左腕頭静脈および上大静脈を圧排していた (図 2)。

^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)：腫瘤に一致して standardized uptake value (SUV) max : 17.16, SUVmean : 10.48 と FDG の集積を認めた (図 3)。

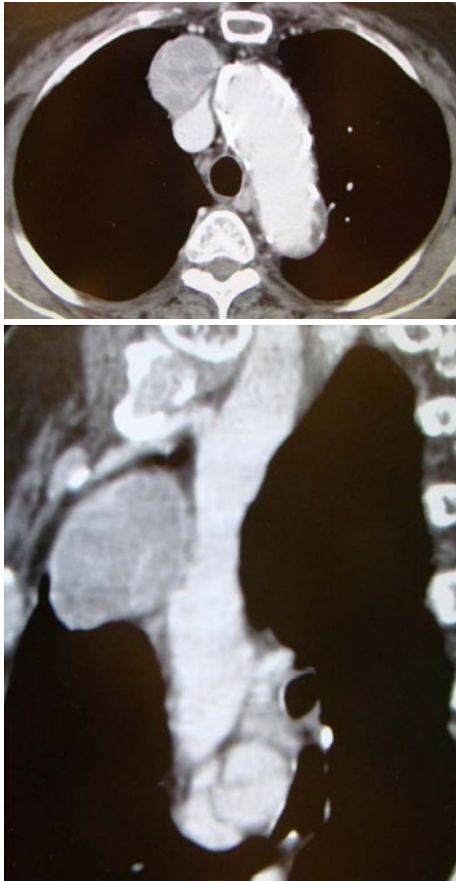


図 2 胸部造影 CT. 前縦隔右側に 36 mm の内部不均一な造影効果を示す腫瘤を認め、左腕頭静脈および上大静脈を圧排していた。

以上より、胸腺腫あるいは胸腺癌 (正岡 I 期) を疑い手術の方針とした。

手術所見：胸骨正中切開にてアプローチし、腫瘍を含めた胸腺摘出術を施行した。腫瘍は前縦隔の右側、左腕頭静脈から上大静脈合流部の腹側に存在し同部を圧排していたが浸潤は認めなかった。右縦隔胸膜にも浸潤は認めなかったが、マージンを確保するため周囲の胸腺組織とともに縦隔胸膜も一部合併切除した。

病理組織所見：腫瘍は完全に被膜に被包されており、胸腺組織への浸潤は認めなかった。腫瘍細胞は大形で N/C 比は低く、粗大な核クロマチンを有し、柵状、充実性巣状に配列し、一部にロゼット形成を認めた。核分裂像を 10 高倍視野に平均 18 個認め、広範な壊死を伴っていた (図 4A)。免疫組織学的染色で神経内分泌マーカーである synaptophysin (図 4B)、neural cell adhesion molecule (NCAM) (図 4C) が陽性を示した。以上より、臨床像とあわせて胸腺原発の大細胞性神経内分泌癌 (正

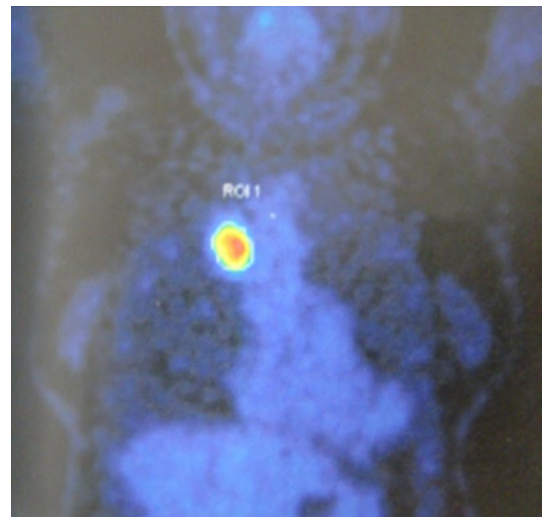


図 3 FDG-PET. 腫瘤に一致して SUVmax 17.16, SUVmean 10.48 と FDG の集積を認めた。

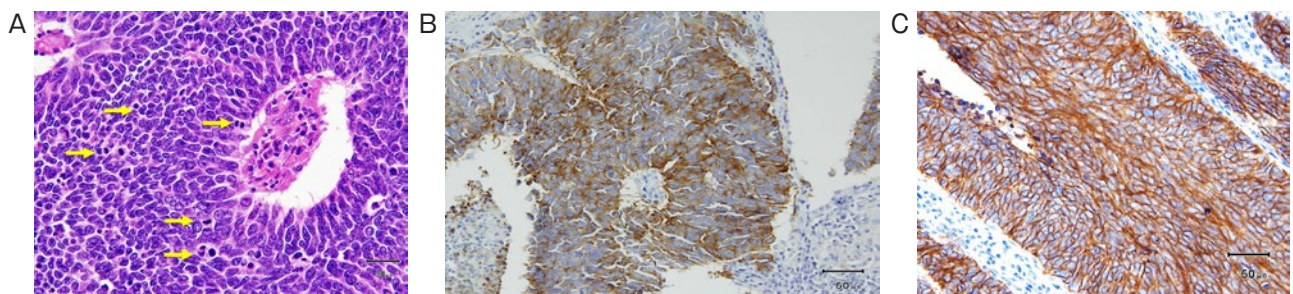


図 4 病理組織所見. (A) Hematoxylin-eosin 染色. クロマチンの濃い異型細胞が柵状に配列しており、mitosis を 10 高倍視野に平均 18 個認めた. (B, C) Synaptophysin 染色および NCAM 染色. 免疫組織学的染色で神経内分泌マーカーである synaptophysin (B), NCAM (C) が陽性を示した. 矢印：核分裂像.

表1 我が国における胸腺原発大細胞神経内分泌癌の切除例の臨床的特徴

Case	Age/gender	Report (year)	Masaoka stage	Treatment	Recurrence	Recurrence site	Prognosis
1 ⁴⁾	57/F	Nagata/2006	II	Op+Rx	7 M	D	7 M alive
2 ⁵⁾	67/F	Mega/2008	IVb	Op+Cx+Rx	6 M	D	9 M dead
3 ⁶⁾	35/M	Takezawa/2008	III \leq	Op+Cx	NS	NS	12 M dead
4 ⁷⁾	55/M	Ogawa/2010	II	Op+Cx	—		16 M alive
5 ⁸⁾	59/F	Ogawa/2011	III	Op+Rx	—		6 M alive
6 ⁹⁾	38/M	Saito/2011	III	Op+Cx+Rx	7 M	D/L	7 M alive
7 ¹⁰⁾	60/F	Machino/2012	I	Op	—		24 M alive
8 ¹¹⁾	53/M	Maeda/2013	III	Op+Cx+Rx	6.5 M	D/L	9 M dead
9 ¹²⁾	44/M	Ose/2013	III	Op+Cx+Rx	—		36 M alive
10 ¹³⁾	55/M	Yasumoto/2014	IVb	Op+Cx	—		10 M alive
11 ¹⁴⁾	71/F	Takemoto/2015	III	Op+Cx	12 M	D	19 M alive
12	75/F	Our case	I	Op	—		54 M alive

F : female, M : male, OP : operation, Rx : radiation, Cx : chemotherapy, D : distant site, L : local site, NS : not stated.

岡I期)と診断した。

術後経過：術後経過は良好で、術後9日目に独歩退院となった。

術後補助療法は、患者の希望で行わなかったが、術後57ヶ月現在、無再発生存中である。

考 察

胸腺原発の神経内分泌癌は、1999年に胸腺上皮性腫瘍のWHO分類で胸腺癌の1亜型とされた。肺原発例と同様に、4つの組織型に分類され、定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドは高分化型神経内分泌癌に、LCNECと小細胞癌は低分化型神経内分泌癌に分類された¹⁾。胸腺原発神経内分泌癌は比較的まれな疾患で前縦隔腫瘍のうち2~4%とされており²⁾、そのほとんどが高分化型神経内分泌癌に属する定型的または非定型的カルチノイドであるため、胸腺原発のLCNECは非常にまれな疾患である。

LCNECの病理組織像は大型細胞からなる神経内分泌癌で、核分裂像が2mm²(または高倍率10視野)あたり10個を超え、明確な壊死巣を伴う。カルチノイドに比べると、ロゼットや柵状配列など類器官構造はしばしば不明瞭である。免疫組織染色によりクロモグラニン、synaptophysin、NCAM(CD56)などの神経内分泌形質の発現を確認する必要がある。肺の同名腫瘍とは組織学的に識別不可能であり、両者の鑑別診断には臨床像の十分な検討を要する。

胸腺原発LCNECは肺原発LCNECと同様に、胸腺腫や他の胸腺原発神経内分泌癌と比較して早期より遠隔転移・リンパ節転移をきたし予後不良であり、Cardilloらは胸腺原発神経内分泌癌切除例35例の検討で10年生存率は定型的カルチノイド77.9%、非定型的カルチノイド54.5%、LCNECが0%であると報告している³⁾。

我が国において論文報告されている胸腺原発LCNEC切除例は11例で、自験例が12例目であった(表1)^{4)~14)}。補助療法を行った症例は10例で化学療法4例、放射線療法2例、化学放射線療法4例であった。自験例を含めた正岡I期の2例はともに追加治療を希望しなかったため補助療法は行われなかった。再発例は6例で、その再発形式は記載のある5例すべてに遠隔転移を認めており、補助療法として全身化学療法は必要であると思われる。無再発生存例は6例で、特に前述した正岡I期の2症例は補助療法を施行されていないが、それぞれ24ヶ月、57ヶ月無再発で経過している。Cardilloらはまた、完全切除の有無や正岡病期などが予後に影響し、特に腫瘍のKi67発現<10%および腫瘍径<7cmが良好な予後因子であったと報告している³⁾。自験例を含めた2症例は正岡I期で、Ki67の発現は確認されていないが、腫瘍径はともに7cm以下であり、このような早期の症例に対して完全切除が施行できれば長期予後が得られる可能性が示唆された。しかしながら正岡I期の報告例はまだ2例目であり、今後、長期的な経過観察と症例の蓄積が必要であると思われる。

胸腺原発LCNECに対する補助療法に関して現時点でエビデンスのある治療法は確立していないが、化学療法に関しては肺原発LCNECに準じて肺小細胞癌のレジメンであるシスプラチン(cisplatin:CDDP)/カルボプラチン(carboplatin: CBDCA)+エトポシド(etoposide: VP-16)が選択されることが多く⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾、Nagataらは術後7ヶ月目の肺転移に対してCBDCA+VP-16を4コース行い、完全寛解を得たと報告している⁴⁾。またNihoらは肺原発LCNECに対するCDDP+イリノテカン(irinotecan:CPT-11)併用療法のprospective studyで、肺原発LCNECに対しても肺小細胞癌のレジメンが有効であったと報告している¹⁵⁾。放射線療法に関しては、Tiffetらが

正岡 III 期の LCNEC に対して外科的切除と補助療法として術後放射線療法を行い 67ヶ月無再発生存したとの報告をしており¹⁶⁾、外科的完全切除と術後縦隔への放射線照射の有効性が示されている。しかし、表 1 に示すように我が国における報告例では放射線療法を併用した 5 例中 4 例で再発を認めており、いまだ不明な点が多く、今後の検討が必要と思われる。

胸腺原発の LCNEC は他の縦隔腫瘍に比べ悪性度が高く予後不良の疾患であるため、本例も術後補助療法を行う方針であったが、患者が治療を希望せず行わなかった。現在、術後 57ヶ月無再発生存中であるが、今後も厳重に経過観察を行っていく予定である。

本論文の要旨は第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年 11 月, 岡山) において発表した。

謝辞: 本症例の病理組織診断にご協力いただきました当院病理部の加藤一夫先生に深謝いたします。

著者の COI (conflict 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) Travis WD, et al. Thymic neuroendocrine tumors. In: Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (World Health Organization Classification of Tumors). Lyon: IARC Press. 2004; 188-95.
- 2) Wick MR, et al. Neuroendocrine neoplasms of mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 35-51.
- 3) Cardillo G, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: A multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 241-6.
- 4) Nagata Y, et al. Large cell neuroendocrine thymic carcinoma coexisting within large WHO type AB thymoma. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 256-9.
- 5) Mega S, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma in the thymus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 566-9.
- 6) Takezawa K, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of mediastinum with alpha-fetoprotein production. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 187-9.
- 7) Ogawa F, et al. Thymic large cell neuroendocrine carcinoma: report of a resected case—a case report. *J Cardiovasc Surg* 2010; 5: 115-9.
- 8) 小川裕行, 他. 胸腺発生大細胞内分泌癌 (LCNEC) の一切除例. *日呼外会誌* 2011; 25: 198-202.
- 9) Saito T, et al. Ectopic ACTH syndrome associated with large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Intern Med* 2011; 50: 1471-5.
- 10) 町野隆介, 他. 大細胞神経内分泌癌成分を含む混合型胸腺上皮性腫瘍の 1 例. *日呼外会誌* 2012; 26: 762-7.
- 11) Maeda A, et al. Unknown large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) in the mediastinum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 542-5.
- 12) Ose N, et al. Multimodality therapy for large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: e85-7.
- 13) 安本 匠, 他. 胸腺発生大細胞神経内分泌癌の 1 例. *胸部外科* 2014; 67: 251-4.
- 14) 武本智樹, 他. 胸腺原発大細胞神経内分泌癌の 1 切除例. *日呼外会誌* 2015; 29: 62-6.
- 15) Niho S, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 980-4.
- 16) Tiffet, et al. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest* 2003; 124: 141-6.

Abstract**A resected case of large cell neuroendocrine carcinoma in the thymus**

Koji Kuroda^{a,b}, Masakazu Sugaya^a, Hidehiko Shimokawa^a,
Akihiro Matsushita^c, Masaki Matsuo^d and Fumihiro Tanaka^b

^aDepartment of Thoracic Surgery, Chubu Rosai Hospital

^bThe Second Department of Surgery, University of Occupational and Environmental Health, Japan

^cDepartment of Respiriology, Nagoya University

^dDepartment of Respiriology, Chubu Rosai Hospital

A 75-year-old woman was referred to our hospital with an abnormal shadow on a chest X-ray film. A contrast-enhanced chest computed tomography (CT) scan revealed a heterogenous mass of 36 mm in diameter in anterior mediastinum. A diagnosis of malignant disease could not be excluded because of an increase in the CEA and Pro-GRP tumor markers and high FDG accumulation on PET-CT. We conducted resection, and histopathologically, the resected tumor was diagnosed as a large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. The patient had achieved 57 months of relapse-free survival.