

症例報告

胸腺非定型的カルチノイドの1切除例

松本大資, 石倉久嗣, 木村秀, 松尾祐太, 枝川広志,
谷亮太郎, 森理, 増田有理, 藏本俊輔, 高嶋美佳

徳島赤十字病院外科

(平成28年1月29日受付) (平成28年3月23日受理)

背景. 胸腺カルチノイドは前縦隔腫瘍の2-4%を占める比較的まれな疾患であり, その臨床病理学的特徴は十分に解明されておらず, 治療についても定まった見解はない。症例. 67歳, 男性。陳旧性心筋梗塞の経過観察中に胸部CTで前縦隔腫瘍を指摘された。針生検で胸腺腫の疑いと診断されたため, CAMP療法で術前化学療法を行ったが, 縮小効果は認めなかった。胸腔鏡下胸腺腫瘍摘出術を施行し, 病理検査で胸腺非定型的カルチノイドと診断された。術後1年6ヵ月が経過したが無再発生存中である。結論. 前縦隔の腫瘍で胸腺腫を疑った場合でも, 画像所見・治療経過が通常の胸腺腫のそれとは異なる場合, 胸腺カルチノイドを鑑別に挙げて治療に当たる必要があると考える。

胸腺カルチノイドは前縦隔腫瘍の2-4%を占める比較的まれな疾患であり¹⁻⁸⁾, その臨床病理学的特徴は十分に解明されておらず, 治療についても定まった見解はない。今回, 胸腺腫の術前診断で化学療法を行い切除した, 胸腺非定型的カルチノイドの1例を経験したため報告する。

症 例

症例: 60歳代, 男性。

主訴: 画像検査異常 (自覚症状なし)。

既往歴: 陳旧性心筋梗塞, 高血圧症。

生活歴: 喫煙歴あり, 56歳から禁煙継続。習慣的飲酒なし。

家族歴: 特記事項なし。

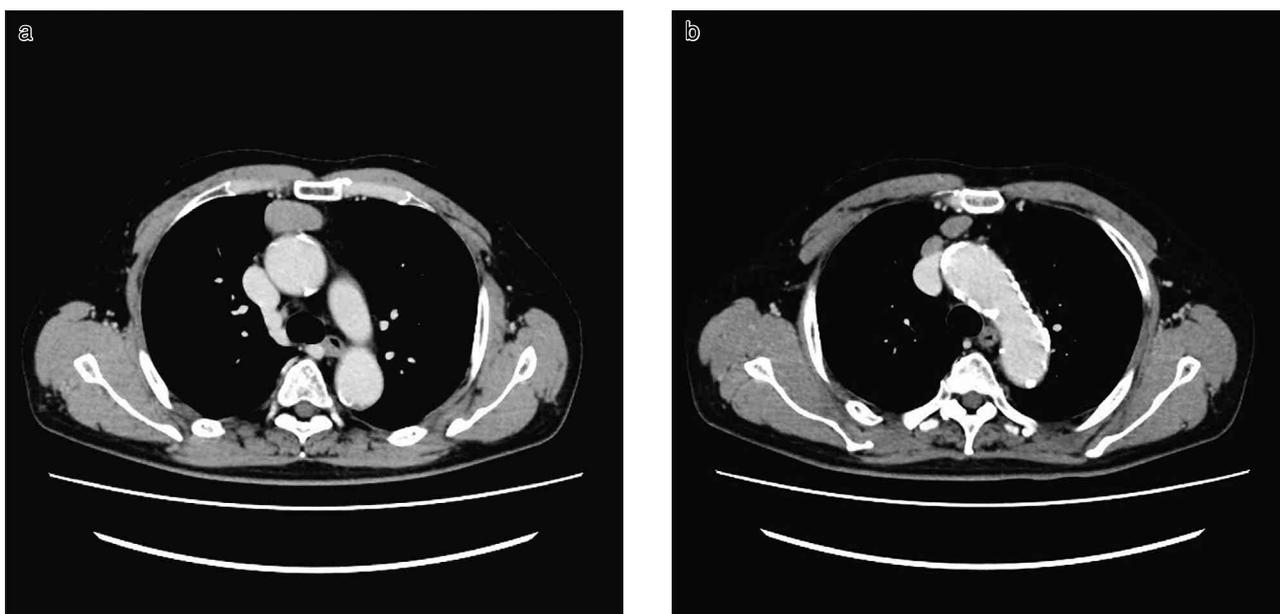
現病歴: 陳旧性心筋梗塞のために循環器内科外来を定期通院中であった。冠動脈造影CTを撮影された際に前縦隔腫瘍を指摘され, 精査加療目的に当科に紹介された。現症: 身長162.1cm, 体重65.0kg。理学所見に特記すべきことなし。

血液検査所見: 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, SCC, AFP, HCG) は上昇なし その他特記すべきことなし。胸部X線写真: 特記すべき所見なし。

胸部CT: 前縦隔 (奇静脈弓レベル) に40×25mmの扁平で辺縁整, 境界明瞭, 内部構造は均一で造影効果の比較的良好な腫瘤影を認める (Fig 1 a)。また, その頭側の前縦隔 (大動脈弓下縁レベル) に22×16mm, 18×16mm大で上記腫瘤影と同様の性状を示す結節影を2個認める (Fig 1 b)。

術前生検: 胸腺腫疑い。リンパ球様細胞と上皮様細胞を認め, 明らかな癌細胞は認めない。微小な検体のためタイプの分類は不可能 (Fig 2 a)。

治療経過: 腫瘍は Multicentric lesion と判断し, 胸腺腫 (cT2N0M0 Stage II, 正岡分類II期) と診断した。当科の経験では, 正岡分類II期以上の胸腺腫については術前術後にCAMP療法 (cisplatin, doxorubicin, Methylprednisolone 併用療法) を行うことにより, 完全切除率が向上し再発率が低下する傾向にあるため, 術前生検を



【 Fig 1 】 Chest CT revealed three anterior mediastinum tumors.
 a : Axial section of primary tumor.
 b : Axial section of metastatic lymph node.

行い診断を付けて化学療法を行っている。本症例でもその方針に則り、生検で胸腺腫と診断し、術前治療としてCAMP療法 (cisplatin : 20mg/m², day 1, 2, 3, 4 (24時間で投与), doxorubicin : 40mg/m², day 1 (30分で投与), Methylprednisolone : 1000mg/body, day 1, 2, 3, 4, 500mg/body, day 5, 6 (28日毎に投与)) を2コース施行した。化学療法では縮小効果を認めず、根治切除目的に手術を行う方針となった。2014年2月に胸腔鏡下胸腺右葉摘出術 (右葉を中心として、左葉も可及的に切除) を行った。

手術所見：全身麻酔下に分離肺換気とし、左半側臥位にて4 portで施術した。腫瘍は前縦隔に3個存在し周囲への浸潤は認めず、胸水貯留や播種病変も認めなかった。右側胸腺と胸腺腫瘍を摘出し、胸腺左葉も牽引して可能な範囲を切除し、大きな問題なく終了した。

病理検査所見：Thymic neuroendocrine tumor, Atypical carcinoid.

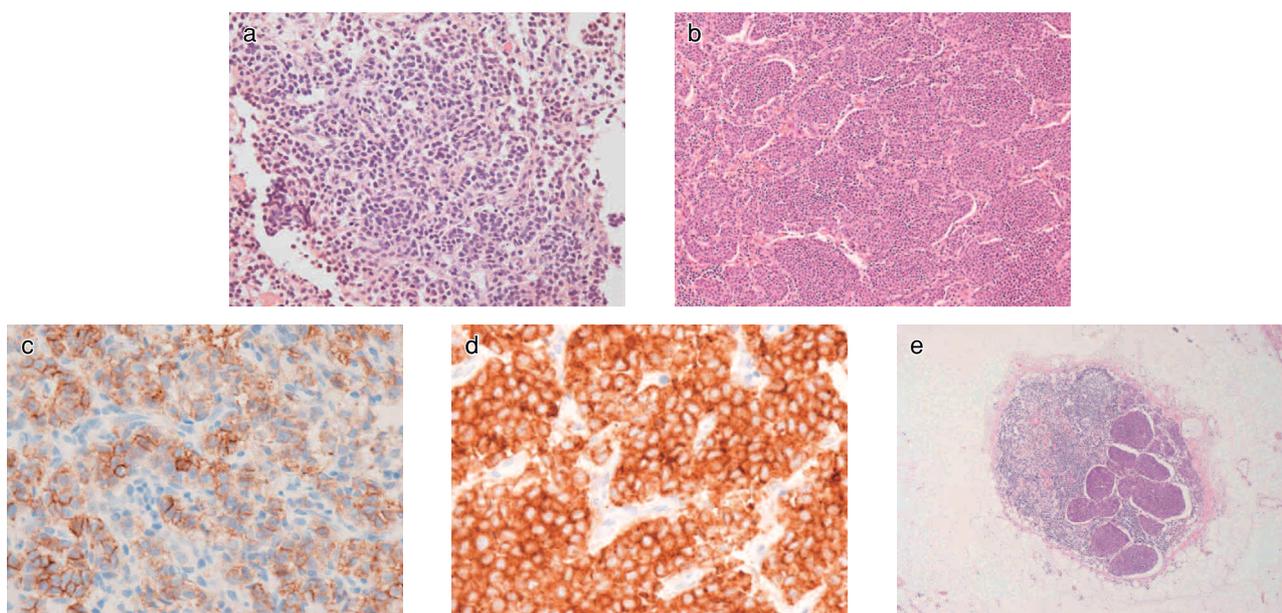
主な腫瘍は3ヶ所 (65×53×20mm, 25×23×15mm, 24×18×10mm) で、最大のものが原発である可能性が高い (小さな2ヶ所には濾胞構造残り、リンパ節転移の

疑い)。最大の腫瘍は被膜外浸潤あり、周囲に2 mm程度のリンパ節転移巣あり (Fig 2 e)。細胞の配列は領域性にリボン状、胞巣状など多様 (Fig 2 b)。核分裂像8/10HPF, 壊死なし。CD56 (NCAM) (+) (Fig 2 c), Synaptophysin (++) (Fig 2 d), hCG (+), TTF-1 (-), ChromograninA (-), Ki-67陽性率 (17.9%)。pT2N1M0 Stage III, 正岡分類IVB期。

術後経過：病理組織検査により非定型カルチノイドと診断したことから、残存胸腺の追加切除とリンパ節郭清を提案したが、本人の希望により経過観察し、再発時に手術を検討する方針となった。手術より2年が経過した現在、無再発生存中である。

考 察

胸腺カルチノイドは前縦隔腫瘍の2-4%を占めるまれな疾患であり¹⁻⁸⁾、その臨床病理学的特徴は十分に解明されていない。組織分類はWHO分類が用いられることが多く、縦隔腫瘍取扱い規約もこれに準じている^{1,9)}。同分類では胸腺神経内分泌腫瘍は胸腺癌に包括され、肺



【 Fig 2 】 pathological findings

- a : The biopsy specimen seemed like a thymoma. (×200)
- b : Primary tumor forms alveolar structure. (×100)
- c : Primary tumor (CD56 (NCAM) (+)). (×400)
- d : Primary tumor (Synaptophysin (++)). (×400)
- e : Lymph node metastasis. (×40)

の神経内分泌腫瘍と同様に高分化型神経内分泌癌と低分化型神経内分泌癌に分類される。さらに高分化型神経内分泌癌が定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドに分類され、低分化型神経内分泌癌が大細胞内分泌癌と小細胞癌に分類される。胸腺に発生したカルチノイドは多臓器発生例に比べ予後が悪く、5年生存率は28～39%程度とする報告が多い²⁻⁵⁾。これは胸腺発生例では非定型的カルチノイドの頻度が高いことにより、発見時の隣接臓器浸潤やリンパ節転移が多く、また、術後の局所再発が高率であることによると考えられている²⁻⁵⁾。しかしながら完全切除率の高い報告では5年生存率が68%や85%とされ^{6,7)}、局所制御が予後に非常に強い影響を与えられられる。

胸腺カルチノイドの25%程度にリンパ節転移を認めるとされるが^{1,6)}、15症例の検討では60%に認めたとの報告もあり³⁾、その頻度は高率である。本症例でも前縦隔内に4ヶ所のリンパ節転移を認めた。遠隔転移の頻度については一定した見解はない。本症例は術前診断が胸腺

腫であったため施行しなかったが、リンパ節転移や遠隔転移の検索にPET-CTの有用性が報告されており^{10,11)}、術前病期の評価や再発の評価に有用である可能性がある。術前診断を行うにはCTガイド下、エコーガイド下針生検などの組織採取が必須であるが、小さな生検材料の場合にはA型胸腺腫や小細胞癌、大細胞神経内分泌癌などの鑑別が困難である^{8,12)}。本症例でも生検材料が少量であったことから胸腺腫との鑑別が困難であったが、生検検体で神経内分泌マーカーの発現が確認できれば術前診断が可能であったかもしれない。

前述の如く、胸腺カルチノイドの治療は手術による切除が唯一の根治手段であり、手術での完全切除率が予後に関連するとされる⁷⁾。手術方法は胸骨縦切開によるアプローチにより拡大胸腺摘出術を行うことが一般的であると考えられるが、胸腔鏡下手術も増加傾向にあり、胸腺カルチノイドの切除報告でも胸腔鏡下手術症例が散見される^{13,14)}。「NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン 胸腺腫および胸腺癌 2014年第1版」¹⁵⁾では「長期データが得

られていないことから、低侵襲手術のルーチンな施行は推奨されない。しかしながら、標準的な術式と同様にがん治療として果たすべき目標をすべて達成でき、なおかつ用いる術式の経験を豊富に積んだ外科医が専門の施設で執刀するのであれば、症例を選択した上で低侵襲手術を考慮してもよい。とされており、当科では術前診断が正岡分類Ⅰ～Ⅱ期の胸腺腫に対しては胸腔鏡下手術を行い、浸潤傾向があれば胸骨縦切開による拡大胸腺摘出術に変更する方針としている。本症例でもⅡ期胸腺腫の術前診断であったため胸腔鏡下手術を選択し、術中所見で浸潤傾向を認めなかったことから胸腔鏡下に手術を完遂した。胸腺非定型的カルチノイドはリンパ節転移の頻度が高く確実な胸腺組織の切除が重要であるため、そのアプローチ方法には十分な検討が必要である。また、術後診断がカルチノイドであった場合の治療方針については一定の見解はないが、胸骨縦切開による残存胸腺摘出術や放射線治療の追加を行っている報告が多い^{3,6,7,14)}。本症例でも追加切除を提案したが、患者の強い希望により再発時に切除を行う方針となった。現在のところ無再発で経過しているが、注意深い経過観察が必要である。

また、本症例では術前生検で胸腺腫と診断されたためCAMP療法を行ったが、腫瘍に対する縮小効果は認めなかった。胸腺非定型的カルチノイドに対する化学療法については一定した見解はなく、予後延長効果はないとする報告もある⁷⁾。しかしながら良好な効果を得た症例報告も散見され、そのレジメンはCisplatin+Etoposide, Octreotide (±Sunitinib), Imatinib などである。他臓器発生のカルチノイドではOctreotideや分子標的治療薬が使用されるようになっておりその有効性が確認され、胸腺カルチノイドへの応用が期待される場所である。

手術を中心として化学療法や放射線療法を補助的に用い、集学的に治療することが予後の改善に寄与するのではないかと考える。

文 献

- 1) Marx, A., Shimosato, Y., Kuo, T. T., Chan, J. K. C., *et al.*: Thymic neuroendocrine tumours. *In*: Travis, W. D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H. K., Harris, C. C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and heart. Lyon:IRAC Press: 188-95, 2004
- 2) Soga, J., Yakuwa, Y., Osaka, M.: Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids collected from literature: a comparative study between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 5: 285-92, 1999
- 3) Fukai, I., Masaoka, A., Fujii, Y., Yamakawa, Y., *et al.*: Thymic Neuroendocrine Tumor (Thymic Carcinoid): A Clinicopathologic Study in 15 Patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 67: 208-11, 1999
- 4) Moran, C. A., Suster, S.: Neuroendocrine Carcinomas (Carcinoid Tumor) of the Thymus. A Clinicopathological Analysis of 80 Cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 114: 100-10, 2000
- 5) 呉書林, 佐藤雅美, 遠藤千顯, 桜田晃 他: 肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. *日呼外会誌*, 16: 542-547, 2002
- 6) 近藤和也, 門田康正: 胸腺上皮性腫瘍の全国アンケート報告. *日呼外会誌*, 5: 633-42, 2001
- 7) Filosso, P. L., Yao, X., Ahmad, U., Zhan, Y., *et al.*: Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 149: 103-9, 2015
- 8) 比島恒和: 胸腺神経内分泌腫瘍. *In*: 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏. 腫瘍病理鑑別診断アトラス, 縦隔腫瘍・胸膜腫瘍, 文光堂, 東京, 2014, pp. 65-71
- 9) 日本胸腺研究会/編: 臨床・病理 縦隔腫瘍取扱い規約. 第1版, 金原出版, 東京, 2009
- 10) Whitaker, D., Dussek, J.: PET scanning in thymic neuroendocrine tumors. *Chest*, 125: 2368-9, 2004
- 11) 中村好宏, 佐藤伸之, 貝森光大, 今井督: リンパ節転移を伴う胸腺カルチノイドの1例. *胸部外科*,

60 : 1204-7, 2007

- 12) 深津俊明, 中島伸夫, 白井孝夫, 吉田賢一 他: 針生検細胞診にて診断し得た胸腺カルチノイドの1例. 日本臨床細胞学会雑誌, 26 : 1076-82, 1987
- 13) 塩野裕之, 奥村明之進, 安元公正: 内視鏡下胸腺摘出術に関する全国調査ー日本胸腺研究会アンケート調査報告ー. 日呼外会誌, 21 : 17-22, 2007
- 14) 上野克仁, 室田欣宏, 漆山博和, 山田嘉仁 他: 胸

腺非定型カルチノイドの切除を契機に合併が確認された多発性内分泌腺腫症 (MEN) 1型の1症例. 日呼外会誌, 24 : 181-6, 2010

- 15) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thymomas and Thymic Carcinomas Version1. 2014 [cited 2016 Jan 28]. Available from : <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/thymic.pdf>

A resected case of atypical thymic carcinoid

Daisuke Matsumoto, Hisashi Ishikura, Suguru Kimura, Yuta Matsuo, Hiroshi Edagawa, Ryotaro Tani, Osamu Mori, Yuri Masuda, Shunsuke Kuramoto, and Mika Takashima

Department of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Background. Thymic carcinoids are rare disease to account for 2 - 4 % of anterior mediastinal tumors. So, the clinicopathologic characters are not known enough. Case. A 67 years old man was followed up old myocardial infarction, and he was taken chest CT scan for evaluate coronary artery. It revealed three anterior mediastinal tumors and we diagnosed thymoma by needle biopsy. We treated by neoadjuvant chemotherapy (CAMP therapy), but it was ineffective. We performed thoracoscopic thymothymectomy, and the pathological diagnosis was thymic atypical carcinoid. He is free of clinically event recurrence one year and a half after treatment. Conclusions. When we found an anterior mediastinal tumor, and if the clinical course is usually different, we should consider the possibility of a thymic carcinoid.

Key words : thymic neuroendocrine tumor, carcinoid