

Cushing 症候群を呈した ACTH 産生胸腺カルチノイドの 1 例

A Case of ACTH-producing Thymic Carcinoid Tumor with Cushing's Syndrome

櫻庭 幹・前 昌宏・大貫恭正・小山邦広・小峰啓史・新田澄郎

要旨：42 歳，男性，高血糖，高血圧を主訴に入院．血中 ACTH，cortisol が高値を示し，クッシング症候群を呈していた．副腎，下垂体に腫瘍は認められず，異所性 ACTH 産生腫瘍を疑った．胸部 CT にて前縦隔に濃染する 12mm 大の腫瘍が認められた．カルチノイドの診断にて，胸骨縦切開にて腫瘍及び胸腺全摘術を施行した．術後病理学的にはシナプトリジン，NSE，クロモグラニン A，ACTH 染色陽性であった．術後高血糖は改善し，ACTH は速やかに低下した．

〔肺癌 40(2)：117～120，2000，JJLC 40：117～120，2000〕

Key words：Thymic carcinoid, ACTH-producing tumor, Cushing's syndrome

はじめに

カルチノイドは原腸に由来する臓器組織に分布する神経内分泌細胞から発生する機能性腫瘍として分類され¹⁾，消化管，気管支に多く認められる²⁾．胸腺発生のカルチノイドは希で，1972 年に Rosai，Higa³⁾によって同定された．今回われわれは，クッシング症候群を呈した胸腺カルチノイドを経験したので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：42 歳，男性．

主訴：全身倦怠感

既往歴：胃十二指腸潰瘍，腰椎圧迫骨折

現病歴：1993 年の検診にて尿糖，高血圧を指摘され，他院受診し糖尿病，高血圧，骨粗鬆症を指摘された．また，ACTH，cortisol の高値を認めたため Cushing 病が疑われ，頭部 MRI，静脈中の ACTH サンプルングを施行するも下垂体腫瘍は認められなかった．さらに全身検索を行うも ACTH 産生部位が同定できず薬物療法にて外来通院となった．しかし，1998 年経過観察中の胸部 CT にて縦隔に腫瘍影が認められたため，1998 年 11 月 6 日に当科入院となった．

入院時現症：身長 165.3cm，体重 64.8kg．血圧 158/78 mmHg，脈拍 84/分，整．顔面から前胸部にかけて色素沈着を認める．呼吸音，心音に異常は認めない．表在リンパ節は触知しない．肝脾腫大はなく，皮膚線条も認められない．

入院時検査：WBC11870/ μ l と高値を示したが，CRP 0.2mg/dl．中間型インスリン 10 単位/日使用して FBS 142mg/dl．血中 ACTH 81.1pg/ml，cortisol 21.9 μ g/dl であった．Dexamethasone 抑制試験にて抑制されなかった

(Table 1)．

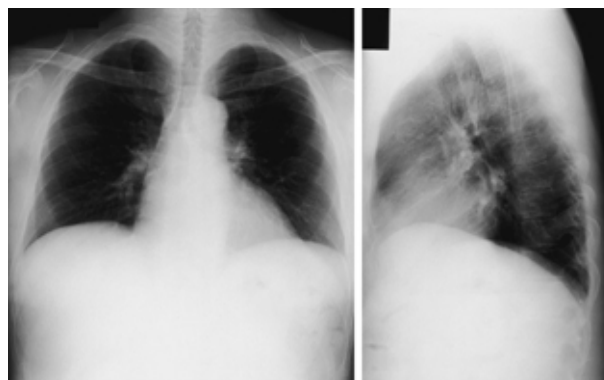
胸部レントゲン所見：CTR 55% と軽度の心拡大が認められる (Fig. 1) が，明らかな異常影は認められなかった．

胸部 CT 所見：右心耳に接する位置に径 12mm 大の造

Table 1 Laboratory findings

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	11870 / μ l	TP	7.1 g/dl
Hb	14.2 g/dl	alb	4.1 g/dl
Ht	44.0 %	AST	16 IU/l
Plt	30.6 $\times 10^4$ / μ l	ALT	19 IU/l
Hormone data		LD	486 IU/l
ACTH	83.5 pg/ml	BUN	15.5 mg/dl
cortisol	121.9 μ g/dl	Cr	1.10 mg/dl
u-cortisol	453.6 μ g/day	Na	142 mEq/l
aldsterone	3.2 ng/dl	K	3.9 mEq/l
u-aldsterone	0.9 μ g/day	Ca	9.2 mg/dl
		CRP	0.2 mg/dl
		FBS	142 mg/dl
		HbA1c	7.1 %

Fig. 1. Chest x-ray film on admission reveals no tumor.



影剤にて均一に造影される結節影が認められる (Fig. 2) .

胸部 MRI 所見 : DynamicMRI で右心耳腹側の腫瘍は Ga にて造影される (Fig. 3) .

以上から ACTH 産生カルチノイドの診断にて 1998 年 11 月 24 日に手術を施行した .

手術所見 : 胸骨正中切開にて前縦隔に達した . 腫瘍は右心耳腹側に位置し , 周囲への浸潤は認められなかった

Fig. 2. Chest CT. The enhanced tumor was located in the anterior mediastinum.

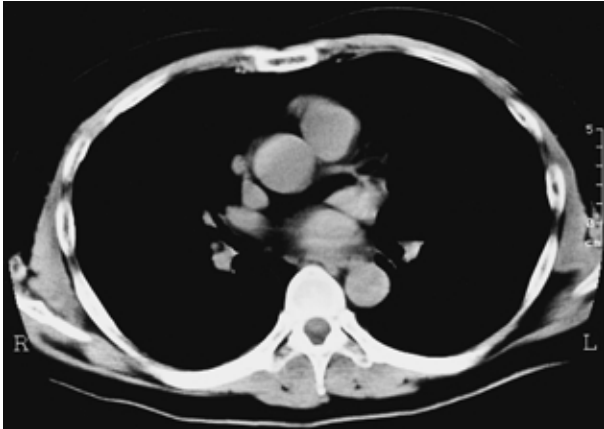
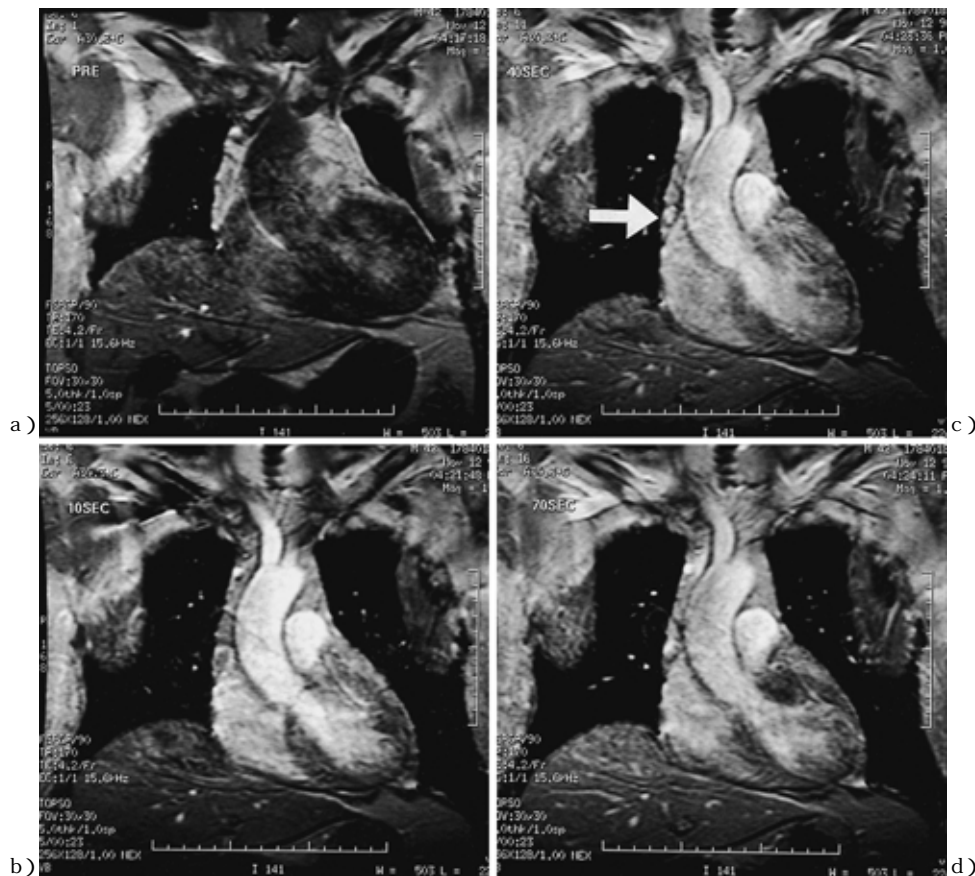


Fig. 3. Chest dynamic MRI shows staining of the tumor.



(Fig. 4) 無名静脈に流入する胸腺静脈から ACTH をサンプリングすると 4639.3pg/dl と非常に高値を示していた . 腫瘍を含め拡大胸腺全摘術を施行した .

病理組織学的所見 : HE 染色では , 腫瘍細胞はやや小型で円形の核を有し細胞質は好酸性で , 胞巣状に増殖している . また , 被膜浸潤を認めなかった (Fig. 5) . 特殊染色では , シナプトリジン , クロモグラニン A , NSE , ACTH 染色陽性 (Fig. 6) であったことから , ACTH 産生胸腺カルチノイド (T1N0M0-stage I) と診断した .

術後経過 : 高血糖は改善し , 1 病日目には ACTH も 5.3 pg/ml と低下 (Fig. 7) . 術後ステロイド漸減中 , 一時副腎不全症状が認められたため , ステロイド増量を余儀なくされたが , それ以後は順調に経過し 12 月 8 日に転科となった .

考 察

異所性 ACTH 症候群は , Liddle らにより , 下垂体以外の腫瘍細胞から分泌される ACTH によって惹起される副腎皮質機能亢進症と定義した . この原因となる腫瘍は肺小細胞癌が多く , 他はカルチノイド , 胸腺腫に認められる⁴⁾ . カルチノイドの中で縦隔 , 胸腺発生頻度は 6.1 % と報告されており⁵⁾ , ACTH 産生の胸腺原発カルチノ

Fig. 4. The 12-mm tumor was located in the lower right lobe of the thymus.

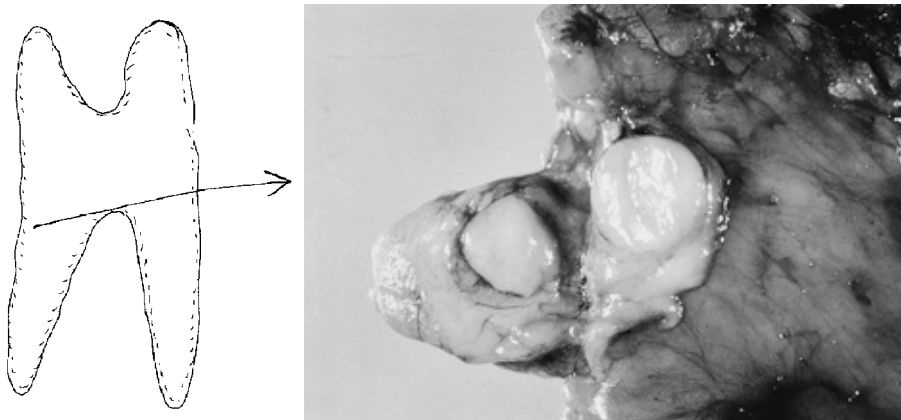


Fig. 5. Histological findings showing tumor cells were arranged in ribbons. H.E. stain (× 100)

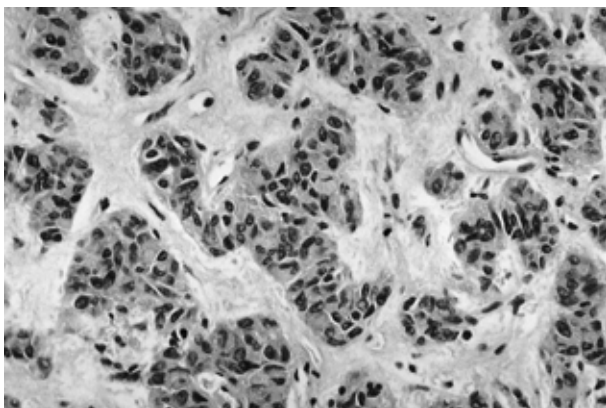
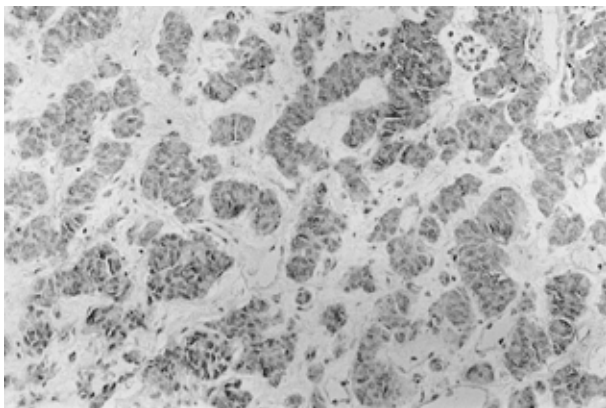


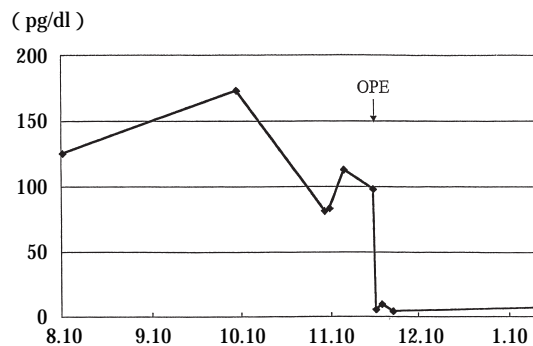
Fig. 6. Carcinoid cells were stained by ACTH (× 40)



イドは調べ得た限りにおいて本邦で報告されているのは本症例を含め 22 例である⁶⁾⁷⁾。

胸腺カルチノイドの概念は Rosai により確立され、腫瘍細胞は神経内分泌顆粒を持つがホルモン産生は比較的少ない。産生されるホルモンは、神経ペプチド(ACTH , カルシトニン , ガストリン , ノイロテンシン等) , アミノ

Fig. 7. Clinical course. Serous ACTH quickly decreased after operation.



酸 , キニン , NSE , クロモグラニン A 等であり , セロトニンを産生してカルチノイド症候群を起こすことは少ないといわれている⁸⁾⁻¹⁰⁾。本症例は、血中 ACTH , cortisol 高値を示し、Cushing 症候群を示した ACTH 産生の胸腺カルチノイドであった。しかし、術前その原発巣の特定は困難であった。

拡大胸腺全摘術後速やかに ACTH は減少を示した。本症例は術中術後のステロイドカバーは、術中ソルコテフ 100mg , 術後 100mg の点滴投与し、1 病日目 100mg , 2, 3 病日目 50mg の点滴投与を行った。ACTH も 9.4pg/ml と回復傾向にあったことから、4 病日目以降 30mg としたが、副腎不全症状を示し 100mg に一時増量し 6 病日目に 50mg , 11 病日目に 30mg , 13 病日目には全身状態も良好であったためコートリル 30mg 分 3 にて内服を開始し、内分泌内科転科後漸減していった。術後早期においては ACTH が回復傾向にあっても副腎が長期間抑制されていることから正常の状態に戻るには時間を要すると思われる、ステロイドに関しては ACTH を測定しながらゆっくりと漸減するのが好ましいと考えられる。

カルチノイドは一般に細胞分化が高く、分裂がほとんど認めらず、悪性度は低いといわれているが、胸腺発生

のものは、浸潤、転移、再発が多く、悪性腫瘍像を呈することが多い¹¹⁾。5 年生存率は約 13%、中間生存期間は約 2~3 年であり、中川他¹²⁾は、完全切除例で中間生存期間は 42.4 ± 39.6 カ月と報告している。本症例は拡大胸腺全摘術を施行し術後病理では、腫瘍は被膜を越えておらず、胸腺周囲のリンパ節転移は認められなかった。しかし、Cushing 症候群を合併する症例は、高コルチゾール血

症の影響で合併しない例と比較し予後不良との報告¹³⁾も有るため、厳重な経過観察が必要であると思われる。

まとめ

希な Cushing 症候群を呈する ACTH 産生胸腺カルチノイドの 1 例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 曾我 淳 : Carcinoid 症候群 . 日臨 41 : 1337 1348, 1983.
- 2) 曾我 淳 : 本邦 Carcinoid 腫瘍 1342 症例の統計学的分析 . 外科 48 : 1397 1409, 1986.
- 3) Rosai J, Higa E : Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin, related to carcinoid tumor clinicopathologic study of 8 cases. Cancer 29 : 1061 1074, 1972.
- 4) 井村祐夫, 松倉 茂, 山本弘之助, 他 : 腫瘍によるホルモン産生 ACTH . 最新医学 29 : 1745 1750, 1974.
- 5) 細田 峻 : 第 6 回肺癌ワークショップ(1991)上皮性胸腺腫瘍の基礎と臨床 . 癌と化学療法社 編集, 正岡 昭, 松山睦司, 向井 清, 東京, 103 116 頁, 1992.
- 6) 小野寺功, 倉内宣明, 伊藤美夫, 他 : ACTH 産生胸腺カルチノイドの 1 例 . 日臨外医会誌 58 : 1008 1013, 1997.
- 7) 石川哲子, 井上千恵子, 佐々木晴邦, 他 : 異所性 ACTH 症候群を呈した胸腺カルチノイドの 1 例 . 日胸疾会誌 34 : 471 476, 1996.
- 8) Harbst WM, Kummer W, Hofmann W, et al : Carcinoid tumors of the thymus. An immunohistochemical study. Cancer 29 : 1061 1074, 1972.
- 9) Salyer WR, Salyer DC, Eggleston JC : Carcinoid tumors of the thymus. Cancer 37 : 958 973, 1976.
- 10) Sidhu GS : The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. Histopathologic evidence and a review of the literature. Am J Pathol 96 : 5 20, 1976.
- 11) Wick MR, Bernatz PE, Arney JA, et al : Primary mediastinal carcinoid tumors. Am J Surg Pathol 6 : 195 205, 1982.
- 12) 中川勝裕, 安光 勉, 古武彌宏, 他 : 胸腺カルチノイドの 3 手術例と本邦報告例の検討 . 日胸外会誌 40 : 1955 1961, 1992.
- 13) Wick MR, Scott RE, Li CY, et al : Carcinoid tumor of the thymus : a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature. Mayo Clin Proc 55 : 246 254, 1980.

(原稿受付 1999 年 11 月 10 日/採択 2000 年 1 月 21 日)

A Case of ACTH-producing Thymic Carcinoid Tumor with Cushing's Syndrome

*Motoki Sakuraba, Masahiro Mae, Takamasa Onuki
Kunihiro Oyama, Hiroshi Komine, and Sumio Nitta*

Department of Surgery I, Tokyo Women's Medical University

Case : A rare case of ACTH-producing thymic carcinoid is reported. A 42-year-old man was admitted because of hyperglycemia and hypertension. Endocrinological examination revealed high plasma ACTH and serum cortisol levels. Cushing's syndrome, i. e. osteoporosis, pigmentation, hypertension, hyperglycemia, and moonface, was recognized. No tumor was seen in the pituitary gland and adrenal gland. We suspected an ectopic ACTH-producing tumor. An anterior mediastinal tumor was detected on chest CT. The tumor was totally resected through median sternotomy. Histopathologically the tumor was stained with synaptophysin, NSE, chromogranin-A and ACTH. After the operation, hyperglycemia was recovered and plasma ACTH levels decreased.

[JJLC 40 : 117 ~ 120, 2000]