

Cushing 症候群を呈した ACTH 産生胸腺 spindle cell carcinoid の 1 例

武井秀史¹・西井鉄平¹・前原孝光¹・角田幸雄²

要旨 **背景**．小細胞肺癌や肺カルチノイドが異所性 ACTH 産生により Cushing 症候群を引き起こすことはよく知られている．しかしながら Cushing 症候群を呈した胸腺カルチノイドは報告が少なくまれである．**症例**．58 歳女性 満月様顔貌，下腿浮腫，低 K 血症の精査のため入院．血中 ACTH，cortisol の高値を認め Cushing 症候群と診断された．画像上前縦隔に 2 cm 大の腫瘍を認めた．異所性 ACTH 産生縦隔腫瘍の疑いで胸腔鏡下腫瘍切除術を行った．病理検索で胸腺 spindle cell carcinoid と診断した．免疫染色で ACTH 陽性であった．術後速やかに血中 ACTH 値は低下し臨床症状も改善した．**結論**．非常にまれな Cushing 症候群に関連した胸腺 spindle cell carcinoid を報告した．(肺癌．2004; 44:183-187)

索引用語 クッシング症候群，Spindle cell carcinoid，胸腺カルチノイド，胸腺神経内分泌腫瘍，異所性 ACTH 産生腫瘍

A Case of Spindle Cell Carcinoid Tumor of the Thymus Associated With Cushing's Syndrome

Hidefumi Takei¹; Teppei Nishi¹; Takamitsu Maehara¹; Yukio Kakuta²

ABSTRACT **Background.** Ectopic production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) associated with Cushing's syndrome has been identified with a variety of malignant tumors, including small cell lung cancer and bronchial carcinoid. However, carcinoid tumors of the thymus associated with Cushing's syndrome are extremely rare. **Case.** A 58-year-old woman was admitted to our hospital with moon face, worsening edema of legs, and hypokalemia. Laboratory values disclosed a high serum ACTH level and a high level of serum cortisol. A chest CT scan revealed a 2-cm anterior mediastinal tumor. Thoracoscopic tumor resection was performed under the diagnosis of an ectopic ACTH secreting thymic tumor. Histologic examination revealed a spindle cell carcinoid of the thymus with immunoreactivity for ACTH. The serum ACTH level decreased and her clinical symptoms resolved after tumor resection. **Conclusion.** We described a rare case of spindle cell carcinoid of the thymus associated with Cushing's syndrome. (JJLC. 2004;44:183-187)

KEY WORDS Cushing's syndrome, Spindle cell carcinoid, Thymic carcinoid, Thymic neuroendocrine tumor, Ectopic ACTH secreting tumor

はじめに

胸腺に発生したカルチノイド腫瘍は頻度が少なく，しかも Cushing 症候群に関連した胸腺カルチノイドは非常にまれである．今回胸腺カルチノイドの一亜型である

spindle cell carcinoid による異所性 ACTH 産生 Cushing 症候群の 1 例を経験したので報告する．

症例

患者：58 歳，女性．

横浜労災病院 ¹呼吸器外科，²病理部．

別刷請求先：武井秀史，杏林大学医学部外科，〒181-8611 東京都三鷹市新川 6 丁目 20-2 (e-mail: htakei@kyorin-u.ac.jp)．

¹General Thoracic Surgery Division, ²Pathology Division, Yokohama Rosai Hospital, Japan.

Reprints: Hidefumi Takei, Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine, 20-2, Shinkawa 6-chome, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan (e-mail: htakei@kyorin-u.ac.jp)

Received March 22, 2004; accepted May 13, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		ALP	304 IU/l	Hormone data	
WBC	12200/mm ³	LDH	447 IU/l	ACTH	182 pg/ml (normal, 9-52)
RBC	339 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.2 mg/dl	Cortisol	23.5 μg/dl (normal, 6-22)
Hb	11.1 g/dl	BUN	11.5 mg/dl	Aldosteron	4.1 mg/dl (normal, 2-13)
Hct	33.3%	Cre	0.3 mg/dl	DHEA-S	154 μg/dl (normal, 30-150)
Plt	24.9 × 10 ⁴ /mm ³	Na	148 mEq/l	U-cortisol	246 μg/day (normal, 30-150)
		K	3.0 mEq/l	17KS	28.7 mg/day (normal, 2.4-11)
		Cl	106 mEq/l	17OHCS	19.4 mg/day (normal, 2.2-7.3)
Biochemistry		FBS	157 mg/dl		
TP	4.7 g/dl	HbA1c	7.6%		
Alb	2.8 g/dl				
A/G	1.47				
IgG	364 mg/dl	Serology			
IgA	84 mg/dl	CRP	2.1 mg/dl		
IgM	77 mg/dl				
GOT	17 IU/l	Urinalysis			
GPT	45 IU/l	U-glucose	17.7 g/day		
		U-protein	0.16 g/day		

主訴：全身倦怠感，下腿浮腫，満月様顔貌。

既往歴：35歳，子宮筋腫．54歳時より高血圧症のため内服治療を受けている．

家族歴：母，高血圧症．

現病歴：2002年5月頃より全身倦怠感，下腿浮腫，満月様顔貌を自覚．前医を受診し7月に入院精査を受けた．前医で，低K血症（1.7 mEq/l），血中ACTH，cortisolの高値及び糖尿病を認めCushing症候群と診断された．全身精査の結果，前縦隔腫瘍及び左副腎腫大を指摘され2002年8月13日当院内科に転院入院となった．

入院時現症：身長159.0 cm，体重52.0 kg，血圧148/82 mmHg，脈拍88/分・整．満月様顔貌，下腿浮腫を認めた．近位筋優位の四肢筋力低下を認め起立保持が困難であった．また，見当識は保たれていたが，せん妄，短期記憶障害，感情失禁などの精神障害を伴っていた．中心性肥満，buffalo humpは認めなかった．

入院時検査所見（Table 1）：前医より副腎皮質ホルモン合成阻害剤（ミトタン，メチラポン），K製剤，経口血糖降下薬の投与を受けていたが，当院転院時の血液検査でもACTH，cortisolの高値を認めた．ステロイド代謝物であるDHEA-S，17OHCS，17KSの高値を認めた．ACTH，cortisol値の日内変動は共に消失していた．デキサメサゾン抑制試験に対しACTH，cortisol共に無反応であった．全身静脈血採血では，無名静脈からの採血でACTH値は他部位（海綿静脈洞，副腎静脈等）からの採血と比較して異常高値（step up）を認めた．その他，低K血症，低γグロブリン血症，IgG低値，高血糖を認めた．

胸部X線写真：明らかな異常影は認めなかった．

胸部CT所見（Figure 1）：前縦隔，胸腺に一致する部位

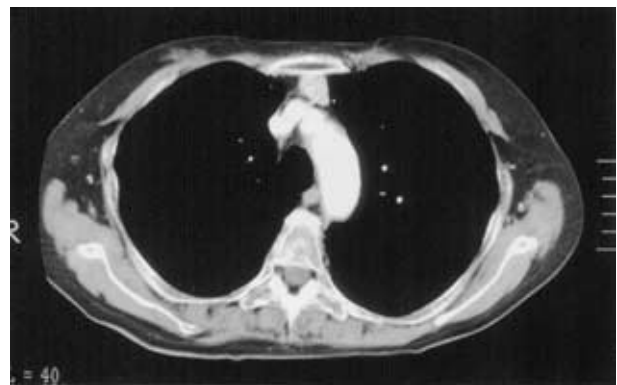


Figure 1. An enhanced computed tomographic scan of the chest reveals a 2-cm left anterior mediastinal tumor.

に20×15 mm大の比較的均一に造影される境界明瞭な腫瘤影を認めた．

腹部CT所見：左副腎に径2 cm大の腫瘤影を認めた．右副腎には明らかな異常は見られなかった．

頭部MRI所見：下垂体には明らかな異常は認めなかった．

以上の所見から異所性ACTH産生前縦隔腫瘍，反応性左副腎腫大が最も疑われた．しかしながら左副腎腫瘍によるCushing症候群の可能性が完全には否定できなかった．全身状態の悪化が急速で，縦隔腫瘍切除後に症状の改善を認めなかった際に二次的な副腎腫瘍の切除は困難と考えられた．そのため一期的に縦隔腫瘍及び左副腎を切除する方針とし，2002年9月3日胸腔鏡下縦隔腫瘍切除，腹腔鏡下左副腎切除術を行った．

手術所見：右側臥位で左側より胸腔鏡下にアプローチ

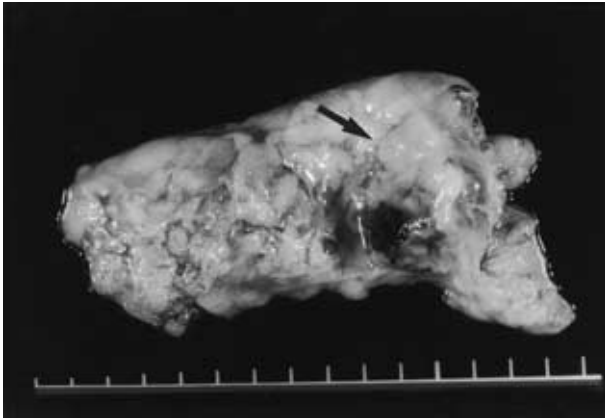


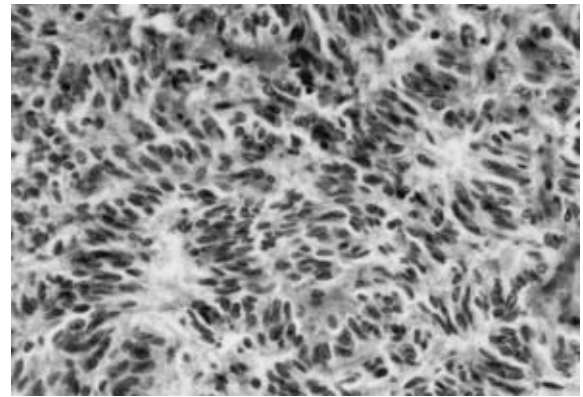
Figure 2. The tumor about 2 cm in diameter is present within the thymus (arrow) It has faintly lobulated yellowish cut surface with no recognizable areas of necrosis.

した．上行大動脈前方で縦隔胸膜を切開すると脂肪組織内に腫瘍を容易に確認できた．周囲臓器への浸潤はなく胸腺を部分切除し腫瘍摘出を行った．次いで腹腔鏡下左副腎切除術を行った．

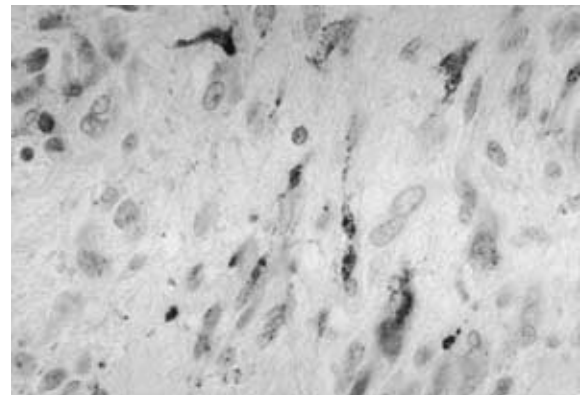
病理所見 (Figure 2, 3): 部分切除した胸腺は大きさ $6 \times 3 \times 3$ cm, 重さ 45 g であった．胸腺腫瘍の大きさは 2×1.5 cm で断面は淡黄色調で境界明瞭であった．組織学的に胸腺腫瘍は好酸性の細胞質を有する紡錘形細胞が主体であった．核クロマチンは微細顆粒状で所々, 核小体を伴ったものも見られた．一部には比較的円形な細胞質を持った腫瘍細胞も見られロゼット形成も認められた．核分裂像, 壊死は見られなかった．グリメリウス染色でほとんどの腫瘍細胞が陽性を示した．免疫染色では synaptophysin, chromogranin A, N-CAM (CD56), NSE, Leu-7, ACTH が陽性であった．以上から ACTH 産生胸腺 spindle cell carcinoid と診断した．同時に切除した左副腎 (全重量 8 g) には皮質過形成を認めたが腫瘍性変化は見られなかった．

手術後経過: ステロイドの補充として術当日ハイドロコルチゾン 200 mg 点滴投与, 第 2 病日 150 mg 点滴投与した．その後経口内服で 120 mg より漸減投与した．術後第 2 病日に一過性にせん妄の悪化を認めたが徐々に改善した．その他の経過は順調で第 6 病日に呼吸器外科から内科に転科, 下肢筋力リハビリテーションを行った後 10 月 3 日 (第 30 病日) に退院した．第 9 病日に行った血液検査で血中 ACTH 値は 5 pg/dl (午前 8 時採血), $< 5 \text{ pg/dl}$ (午後 8 時採血) と低下していた．退院時, 糖尿病, 低 K 血症は消失し, 満月様顔貌, 下腿浮腫の改善を認めた．以後外来でハイドロコルチゾン 30 mg/日の内服投与を継続した．

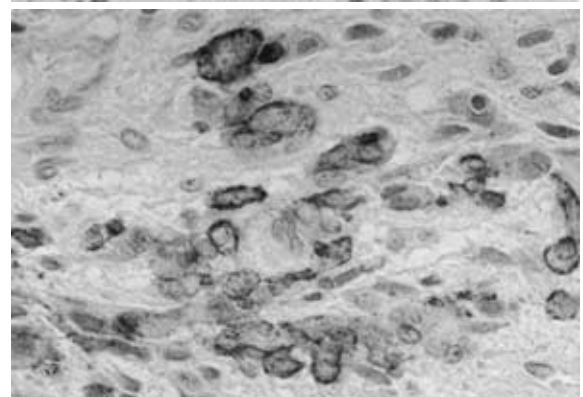
経過順調であったが 2002 年 11 月下旬より頭痛, 全身



A



B



C

Figure 3. The tumor shows diffuse growth and contains ill-defined nests of short spindle cell with oval finely granular nuclei, inconspicuous nucleoli, and finely granular cytoplasm (A). Tumor cells are immunopositive for chromogranin A (B) and ACTH (C).

倦怠感を自覚し, 12 月 2 日当院内科を再受診した．頂部硬直を認めたため髄液検査を施行, クリプトコッカス髄膜炎と診断した．直ちに治療を開始したが抵抗性で多臓器不全のため 2003 年 5 月 20 日死亡した．剖検でカルチノイドの再発, 転移は認めなかった．また右副腎皮質に軽度過形成を認めたが, 下垂体には異常所見を認めなかった．

考 察

胸腺原発のカルチノイド腫瘍は1972年にRosai, Higaによって初めて系統的に定義された¹。その頻度は前縦隔腫瘍の2~4%と少なくともまれな疾患である^{2,3}。肺癌,特に小細胞肺癌の中にACTHを産生しCushing症候群を呈するものがあることはよく知られている⁴。しかし, Cushing症候群を伴った胸腺カルチノイドは現在までに英文23例⁵、邦文16例⁶の報告があるのみで非常にまれな疾患である。臨床上的特徴として20~40歳代に多い傾向がある⁵。また,胸腺カルチノイドは男性優位であるがCushing症候群を伴ったものには性差は見られていない⁵。Cushing症候群を合併したカルチノイドは周囲臓器浸潤,リンパ節転移,遠隔転移をしばしば認め,Cushing症候群非合併例に比べ予後不良なことが多い^{3,7}。

本症例では高血圧,浮腫,満月様顔貌,精神障害,近位筋優位の筋力低下,低K血症,糖尿病,血中IgGの低下などCushing症候群に特徴的な症状を伴っていた。手術後血中ACTHが速やかに低下し症状が改善したこと,及び,免疫染色で腫瘍細胞がACTH陽性であったことから胸腺カルチノイドによるACTH産生Cushing症候群と診断した。

胸腺カルチノイドは悪性度が高く,手術は胸骨正中切開による胸腺全摘が推奨されている⁵。本症例ではCushing症候群の進行により全身状態が不良であったため胸腔鏡下胸腺部分切除を選択した。剖検所見から一定の効果は得られていたと考えられる。症例によっては低侵襲性に重点をおいた術式も治療選択の一つと思われる。

手術後のステロイド補充は腫瘍による下垂体機能抑制のため一般的には必要である^{8,9}。麻酔導入時にハイドロコルチゾン100mgを投与し6時間毎3回の追加投与を行い24時間後からは経口で投与を開始し2日ごとに50%ずつ減量し,プレドニゾロン5mg/日の投与まで減量する方法が推奨されている^{8,9}。しかしながら,その後のステロイド剤の投与期間については一定の見解はない。本症例でもこの方法に準じて補充療法を行ったが,ステロイド減量中にcompromised hostの状態でクリプトコッカス髄膜炎を起こし死亡した。周術期に限らず術後遠隔期においても注意が必要である。

胸腺のspindle cell carcinoidは1976年Levineらによって初めて定義された腫瘍である¹⁰。1999年に改訂されたWHO分類の中では胸腺カルチノイド腫瘍の一亜型として定義分類されている¹¹。typical carcinoidやatypical carcinoidに比較して頻度は非常に少ない。spindle cell carcinoidは核分裂像や壊死を伴っていることが多い¹²。本症例には見られなかった。また,部分的にtypi-

cal carcinoidの像を呈する部位が混在していることが多く¹²。本症例でも一部に同様の所見を認めた。胸腺spindle cell carcinoidは他の胸腺カルチノイドと比較して予後に際だった違いはなくほぼ同等と考えられている¹²。胸腺に発生するspindle cell腫瘍として特にtype A胸腺腫(spindle cell thymoma)との鑑別が重要である。形態学的には両者は類似点が多いが,免疫染色で神経内分泌分化の有無を検討することで鑑別は可能である¹³。特にchromogranin A, synaptophysinは特異性が高く有用なマーカーである¹²。

Cushing症候群を呈した胸腺spindle cell carcinoidの報告は1例のみで非常に稀な疾患であると考えられる¹⁴。

謝辞: 本例に対し貴重な御助言をいただいた横浜労災病院内科齋藤淳先生に深謝致します。

REFERENCES

1. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. Clinico-pathologic study of 8 cases. *Cancer*. 1972;29:1061-1074.
2. Chaer R, Massad MG, Evans A, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1733-1740.
3. 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*. 1980;55:246-254.
4. Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer*. 1994;73:1361-1367.
5. de Perrot M, Spiliopoulos A, Fischer S, et al. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:675-681.
6. 服部良信, 入山 正, 渡邊浩次, 他. ACTH産生胸腺カルチノイドの2手術例 本邦報告例の検討. *日呼外会誌*. 2001;15:60-66.
7. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:367-375.
8. Kehlet H. A rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. A short review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1975;19:260-264.
9. Byyny RL. Preventing adrenal insufficiency during surgery. *Postgrad Med*. 1980;67:219-225, 228.
10. Levine GD, Rosai J. A spindle cell variant of thymic carcinoid tumor. A clinical, histologic, and fine structural study with emphasis on its distinction from spindle cell thymoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1976;100:293-300.
11. Rosai J. *Histological Typing of Tumours of the Thymus*. World Health Organization. *International Histological*

Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 1999.

- 12 . Moran CA, Suster S. Spindle-cell neuroendocrine carcinomas of the thymus (spindle-cell thymic carcinoid): a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven cases. *Mod Pathol*. 1999;12:587-591.
- 13 . Shimosato Y, Mukai K. Carcinoid and related tumors. In: Rosai J, Sobin LH, eds. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Mediastinum*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997:158-182.
- 14 . Kuo TT. Pigmented spindle cell carcinoid tumour of the thymus with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: report of a rare variant and differential diagnosis of mediastinal spindle cell neoplasms. *Histopathology*. 2002;40:159-165.