

CASE REPORT

## 胸腺神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった 中縦隔神経内分泌癌の1例

海寶大輔<sup>1</sup>・飯田智彦<sup>1</sup>・豊田行英<sup>1</sup>・  
藤原大樹<sup>1</sup>・廣島健三<sup>2</sup>・柴 光年<sup>1</sup>

### A Case of Neuroendocrine Carcinoma of the Middle Mediastinum Differentially Diagnosed from a Thymic Neuroendocrine Tumor

Taisuke Kaiho<sup>1</sup>; Tomohiko Iida<sup>1</sup>; Takahide Toyoda<sup>1</sup>;  
Taiki Fujiwara<sup>1</sup>; Kenzo Hiroshima<sup>2</sup>; Mitsutoshi Shiba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kimitsu General Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Neuroendocrine carcinomas of the middle mediastinum are rare. **Case.** A 51-year-old woman with numbness of the extremities sought evaluation by a physician who referred her to our hospital for investigation of an abnormal shadow on a chest X-ray. Chest CT showed a mass of 72 × 52 mm in size, in the anterior and middle mediastinum. The mass was diagnosed as an undifferentiated carcinoma based on the results of an endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy. The primary tumor could not be found in a whole-body evaluation. After preoperative chemoradiotherapy, a middle mediastinal tumor resection was performed. An immunohistochemical investigation revealed that the tumor was positive for synaptophysin, CAM5.2 and EMA and that it was negative for TTF-1. Thymic tissue could not be found around the tumor. The tumor was histopathologically diagnosed as large cell neuroendocrine carcinoma (pTxN2M0). No tumor recurrence has been observed in the 15 months since surgery. **Conclusion.** We reported a case of neuroendocrine carcinoma of the middle mediastinum that was differentially diagnosed from a thymic neuroendocrine tumor. It is difficult to preoperatively diagnose neuroendocrine carcinomas in the middle mediastinum. EBUS-TBNA may assist in the diagnosis of masses that occur in the middle mediastinum.

(JLCC. 2015;55:1086-1091)

**KEY WORDS** — Middle mediastinal tumor, Neuroendocrine tumor, Metastatic mediastinal lymph node carcinoma of unknown origin

Reprints: Taisuke Kaiho, Department of Thoracic Surgery, Kimitsu General Hospital, 1010 Sakurai, Kisarazu, Chiba 292-8535, Japan (e-mail: kihutisk826@yahoo.co.jp).

Received April 20, 2015; accepted October 16, 2015.

**要旨** — **背景.** 中縦隔に発生する神経内分泌癌は極めて稀である。**症例.** 51歳女性。主訴は四肢感覚異常。前医で施行した胸部X線で胸部異常陰影を認め、当科紹介となった。胸部CTでは上～中縦隔にかけて、上大静脈を圧排する72×52mmの腫瘍を認めた。超音波気管支鏡下針生検(EBUS-TBNA)を施行し、未分化癌の診断となった。全身検索で原発巣を疑う所見を認めず、縦隔悪性腫瘍または原発不明癌縦隔リンパ節転移が疑われた。術前

化学放射線治療後に、縦隔腫瘍摘出術を施行した。免疫染色では、synaptophysin, CAM5.2, EMAは陽性、TTF-1は陰性であったが、腫瘍周囲に胸腺組織を認めず、large cell neuroendocrine carcinoma (pTxN2M0)と診断した。術後放射線照射を追加し、術後15ヶ月現在無再発生存中である。**結論.** 胸腺神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった中縦隔神経内分泌癌の1例を経験した。術前に良悪性ばかりではなく組織型を診断することは困難で

<sup>1</sup>国保直営総合病院君津中央病院呼吸器外科；<sup>2</sup>東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科。

別刷請求先：海寶大輔，国保直営総合病院君津中央病院呼吸器

外科，〒292-8535 木更津市桜井1010(e-mail: kihutisk826@yahoo.co.jp)。

受付日：2015年4月20日，採択日：2015年10月16日。

はあるが、EBUS-TBNA は中縦隔腫瘍の診断に有用であった。

**索引用語**——中縦隔腫瘍，神経内分泌腫瘍，原発不明癌  
縦隔リンパ節転移

## はじめに

中縦隔に発生する神経内分泌癌は非常に稀であり，過去の報告例はほとんどない．中縦隔に発生する腫瘍としては，原発不明癌縦隔リンパ節転移，悪性リンパ腫，異所性胸腺上皮性腫瘍（胸腺腫，胸腺癌，胸腺神経内分泌腫瘍）などが鑑別となる．

胸腺神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった中縦隔発生神経内分泌癌の1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

症例：51歳女性．

主訴：四肢感覚異常．

既往歴：特記事項なし．

喫煙歴：40本/日×26年(25～51歳)．喫煙指数1040．

飲酒歴：機会飲酒．

職業歴：飲食店勤務．アスベスト曝露歴なし．

現病歴：上記主訴で前医を受診した．頸椎症が疑われ加療されていたが，経過中に施行された胸部X線で異常陰影を指摘されたため，精査加療目的に当科紹介となった．

入院時現症：身長166cm，体重68kg，SpO<sub>2</sub>98%（室内気）．表在リンパ節触知せず．心音，呼吸音に異常認めず．四肢浮腫なし．

血液検査所見：血算，生化学，凝固系に異常を認めなかった．腫瘍マーカーはCEA 14.9 ng/ml（基準値5.0 ng/ml以下）と高値を認めたが，CA19-9，CYFRA，NSE，ProGRP，AFP，HCGβ，抗アセチルコリン受容体抗体，可溶性IL-2受容体は全て基準値以下であった．

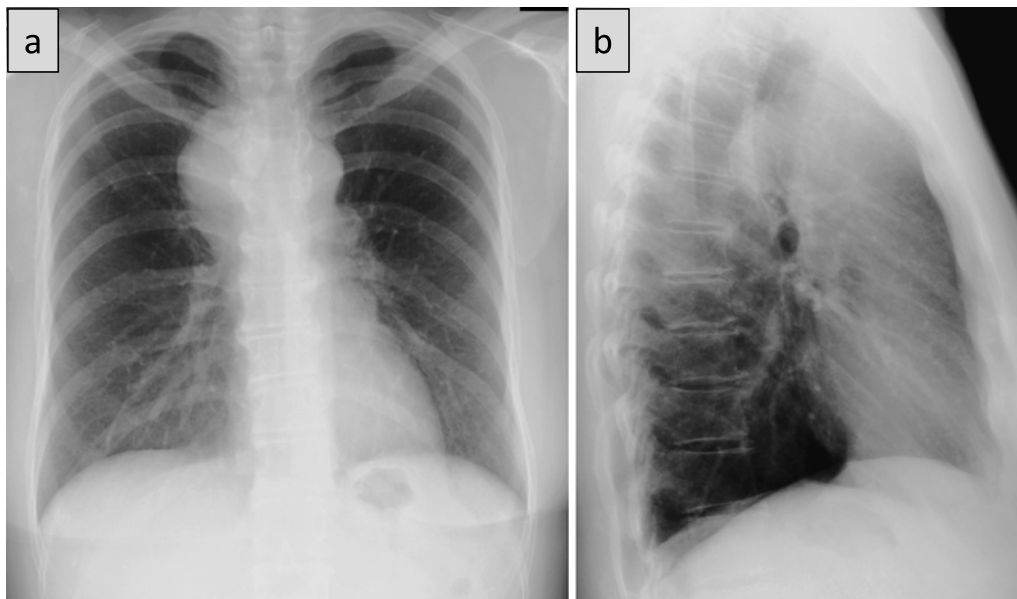
呼吸機能検査：肺活量3.18 l，%肺活量116.8%，1秒率86.07%であり，異常を認めなかった．

胸部X線（Figure 1）：上大静脈影に重なって右胸腔に突出する腫瘍影を認めた．

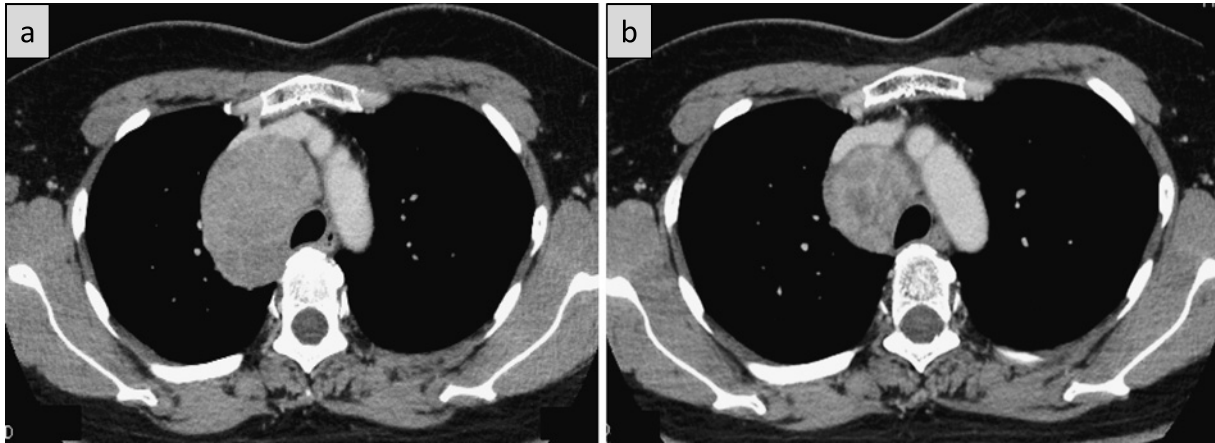
胸部CT（Figure 2a）：上～中縦隔にかけて，辺縁整，内部不均一で，上大静脈を圧排する72×52 mmの大型の腫瘍を認めた．

FDG-PET検査：同腫瘍にstandardized uptake value max 20.7（後期相）の集積を認めた．その他，両側肺野，肺門縦隔リンパ節に有意の集積は認めず，他の原発巣を示唆する集積も認めなかった．

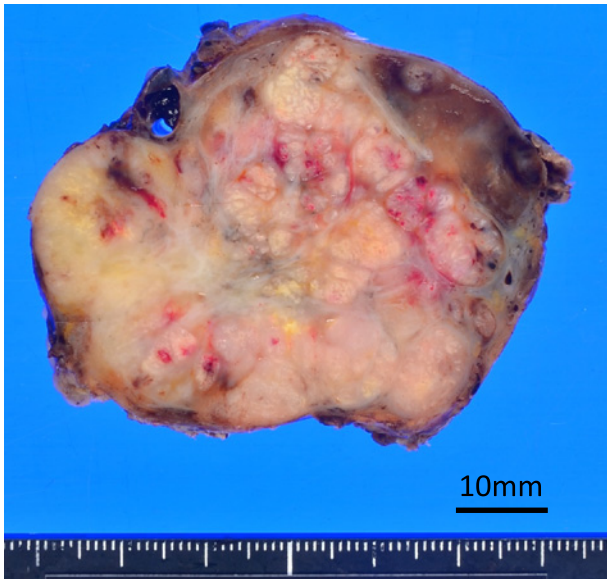
気管支鏡検査：気管から右主気管支にかけて，軟骨部で壁外からの圧排を認めた．気管より腫瘍に対し，超音波気管支鏡下針生検（EBUS-TBNA）を施行し，上皮性低



**Figure 1.** Chest X-ray films (a, posterior-anterior view, b, lateral view) on admission showing the shadow of a mass adjacent to the superior vena cava.



**Figure 2.** Chest computed tomography (CT) prior to preoperative chemoradiotherapy (a) showing the shadow of a 72×52 mm mass in the anterior and middle mediastinum, with compression of the superior vena cava. CT after preoperative chemoradiotherapy (b) showing a reduction in the size of the mediastinal mass (52×46 mm).



**Figure 3.** The gross findings of the resected specimen. The mediastinal tumor was 7.0×5.5×4.5 cm in size.

分化異型細胞が検出され、未分化癌と診断された。

以上より、縦隔悪性腫瘍または原発不明癌縦隔リンパ節転移と診断し、術前化学放射線療法 cisplatin + vinorelbine 3 コース、放射線療法 (40 Gy/20 Fr) を施行した。術前化学放射線療法後の胸部 CT では、腫瘍は 52×46 mm に縮小した (-28%, Figure 2b)。

手術所見：縦隔腫瘍摘出術 (胸骨正中切開 + 頸部襟状切開 + 右第 2 肋間横切) を施行した。腫瘍は上大静脈中枢側での癒着が高度であり、剥離が困難であったため、心膜切開し、上大静脈基部を確保した。大動脈、肺動脈 A1+3 も高度に癒着していたが剥離可能で、血管の損傷

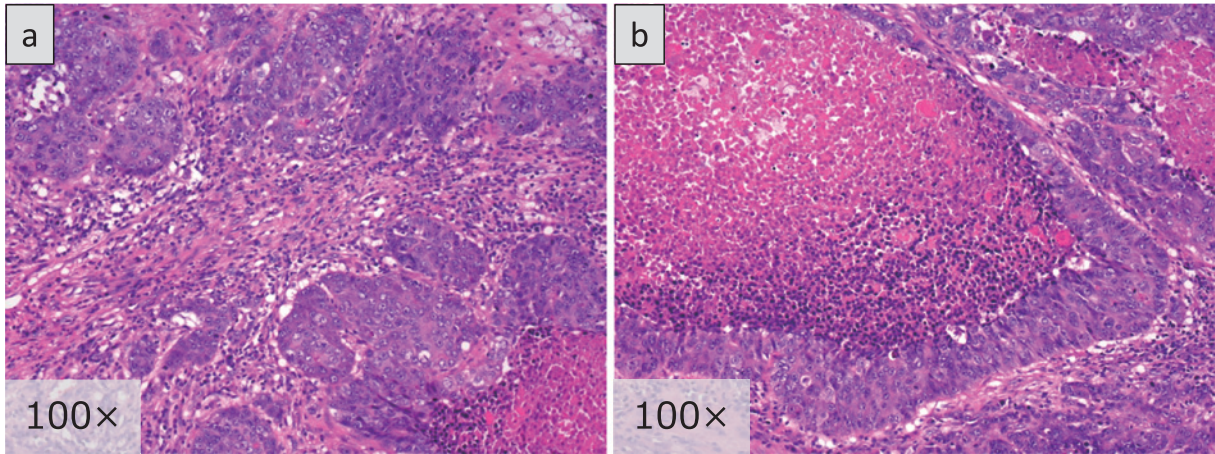
や再建なく一塊に摘出することができた。

病理所見：7.0×5.5×4.5 cm の黄白色の分葉状充実性の腫瘍で (Figure 3)、組織学的には核小体が明瞭で大型の核を持つ腫瘍細胞が胞巣形成し (Figure 4a)、中心部に広範な壊死を伴っていた (Figure 4b)。#7 リンパ節に転移は認めず、腫瘍切除断端への露出はなく陰性であった。病理学的効果判定は Ef.1b であった。免疫染色では CD5 (Figure 5a)、synaptophysin (Figure 5b)、CAM5.2 (Figure 5c)、EMA (Figure 5d)、c-kit、CK5/6、p40 (少数のみ) は陽性で、TTF-1、chromogranin A は陰性であった。免疫染色からは large cell neuroendocrine carcinoma に矛盾しない所見であったが、腫瘍周囲に胸腺組織を認めず、胸腺が原発であると断定はできなかった。他に原発巣を疑う所見は認めないことから、胸腺原発は否定できないものの、中縦隔神経内分泌癌、large cell neuroendocrine carcinoma (pTxN2M0) の診断となった。

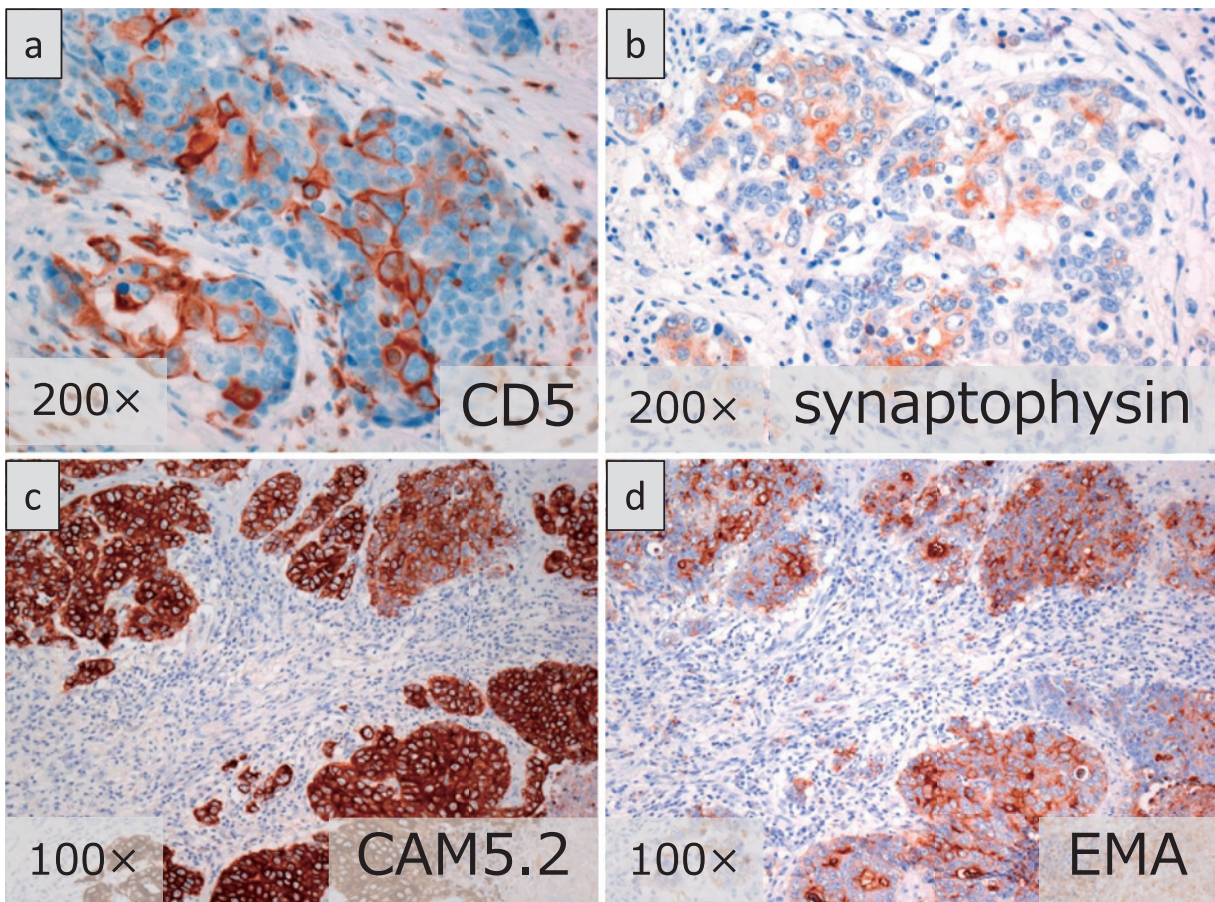
術後経過：切除断端と腫瘍が近かったため、術後補助療法として化学放射線療法を考慮したが、本人が化学療法を希望しなかったため、腫瘍床中心に術後放射線照射 (30 Gy/15 Fr) のみ追加した。術後 15 ヶ月無再発で外来通院中である。四肢感覚異常は術後下肢優位に持続していたが、画像上脳、脊髄に明らかな異常は認めず、脊髄障害は否定的であった。傍腫瘍症候群による末梢神経感覚障害と診断し、症状の経過を観察しているが、術後は症状の若干の改善を認めている。

## 考 察

中縦隔腫瘍の鑑別として、原発不明癌縦隔リンパ節転移、悪性リンパ腫、異所性胸腺上皮性腫瘍 (胸腺腫、胸腺癌、胸腺神経内分泌腫瘍) が挙げられる。



**Figure 4.** Hematoxylin-eosin staining. (a) The tumor is composed of large atypical cells with a clear nucleolus (100×). (b) The center of the nest is consistent with massive necrosis (100×).



**Figure 5.** The immunohistochemical staining of tumor cells showed that they were positive for CD5 (a. 100×), synaptophysin (b. 100×), CAM5.2 (c. 100×), and EMA (d. 100×).

原発不明癌縦隔リンパ節転移は、はっきりした原発巣を認めないにも関わらず、縦隔リンパ節にのみ癌を認める。三好らの本邦70例の検討<sup>1</sup>では、男性(81%)、腺癌

が多く(41%)、いずれの組織型でも低分化型が多いとされている。また転移リンパ節の分布は縦隔のみが43%、肺門のみが31%、縦隔肺門両方にわたるものが26%とさ

れており、単一リンパ節の症例が57%と多数を占めている。本症例は低分化な組織型であり、中縦隔に局限した癌である点は、原発不明癌縦隔リンパ節転移に矛盾しなかった。原発不明癌縦隔リンパ節転移の予後は1年生存率89.4%、2年生存率80.0%と報告されている。

さらに、中縦隔に発生した原発不明癌のうち神経内分泌腫瘍と診断され手術が施行された症例に関しては、本邦では2例の症例報告しか存在せず、生存期間は9～12ヶ月であった。<sup>23</sup>

胸腺神経内分泌腫瘍は胸腺腫、胸腺癌と並び胸腺上皮性腫瘍のうちの一つである。<sup>4</sup> その多くは前縦隔に発生するが、稀に異所性胸腺腫瘍として前縦隔以外の頸部、中縦隔、後縦隔、肺、胸膜腔、肺門部に発生することが報告されている。<sup>5</sup> 胸腺の原基は胎生期に第3、4鰓弓から発生し、前縦隔上部へと下降し胸腺を形成する。この発生段階の異常により、異所性胸腺が存在すると考えられる。<sup>6</sup> Rosaiらの報告<sup>7</sup>では、胸腺組織の分布は、前縦隔75%、中縦隔15%、縦隔上部6%、頸部や後縦隔4%とされる。中縦隔に存在した異所性胸腺組織から胸腺神経内分泌腫瘍が発生した可能性は否定できない。

中縦隔に発生した胸腺上皮性腫瘍の症例報告は、PubMed、医学中央雑誌で2014年以前までで検索しうる限り、胸腺腫は11例、胸腺癌（小細胞癌）は1例の報告があった。しかし、中縦隔に発生した胸腺神経内分泌腫瘍に関しては過去の症例報告はなく、胸腺原発とすると本症例が最初の報告であると考えられる。

胸腺神経内分泌腫瘍は、臓器特異的なマーカーに乏しく、治療介入しても5年以内に70%以上が局所あるいは遠隔転移を起こす。<sup>8</sup> 治療は外科切除が第一選択で、完全切除が重要な予後因子である。<sup>9</sup> 予後は胸腺神経内分泌腫瘍全体では5年生存率30～70%である。<sup>10</sup> 特に高異型度神経内分泌腫瘍（大細胞神経内分泌腫瘍、小細胞癌）では5年生存率0%と極めて予後不良と言われていたが、<sup>11</sup> 最近の報告では、全生存期間中央値が7.5年との報告もある。<sup>12</sup>

術前に組織型を確定することは難しいとの報告が多く、本症例も術前の生検結果から神経内分泌癌と診断することができなかった。今後はEBUS検体による免疫染色の導入も検討する予定である。

本症例の病理組織では大型の核を有する腫瘍細胞が胞巣を形成しており、胞巣の辺縁には柵状配列があり、中心部に壊死を伴っていた。免疫組織学的には、synaptophysin, CAM5.2, EMAが陽性であり、組織所見と合わせてlarge cell neuroendocrine carcinomaと診断した。肺原発のlarge cell neuroendocrine carcinomaが鑑別に挙がるが、腫瘍が肺とは連続しておらず、また画像上、肺内には腫瘍を認めない点は、胸腺原発であることを示

唆する所見である。しかし腫瘍の周囲に胸腺組織は確認できておらず、組織学的に胸腺原発であると断定できないため、中縦隔神経内分泌癌と最終診断され、原発不明癌縦隔リンパ節転移の可能性が高いと考えられた。臨床的には、現在も他に原発巣を疑う腫瘍の発生を認めず、免疫染色の所見も考えると、胸腺神経内分泌腫瘍である可能性は否定できない。

本症例に認められた四肢感覚異常は、画像上脳、脊髄に明らかな異常は認めないことから、頸椎症によるものではなく傍腫瘍症候群による末梢神経感覚障害と考えられた。抗神経抗体は証明されていないが、四肢および体幹の深部感覚障害、および腫瘍切除後に症状が改善傾向にある点は、傍腫瘍症候群のうちparaneoplastic subacute sensory neuropathy (SSN)に合致する。<sup>13</sup> 感覚障害だけでなく、運動神経、自律神経にも障害が及ぶことがあるため、今後も注意深く経過観察する必要がある。

## 結 論

胸腺神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった中縦隔神経内分泌癌の1例を経験した。術前に良悪性ばかりではなく診断を確定することは困難ではあるが、EBUS-TBNAは中縦隔腫瘍の診断に有用であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：縦隔腫瘍の病理診断をしていただいた当院病理診断科井上泰先生に深謝いたします。

## REFERENCES

1. 三好健太郎, 奥村典仁, 古角祐司郎, 松岡智章, 亀山耕太郎, 中川達雄. 原発不明肺門縦隔リンパ節癌の検討. 肺癌. 2007;47:245-250.
2. Maeda A, Nakata M, Yasuda K, Yukawa T, Saisho S, Okita R, et al. Unknown primary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) in the mediastinum. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61:542-545.
3. Takezawa K, Okamoto I, Fukuoka J, Tanaka K, Kaneda H, Uejima H, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum with alpha-fetoprotein production. *J Thorac Oncol*. 2008;3:187-189.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2015.
5. Kojima K, Yokoi K, Matsuguma H, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, et al. Middle mediastinal thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:639-640.
6. Shimosato Y, Mukai K, Matsuno Y. Tumors of the mediastinum. In: Rosai J, ed. *Atlas of tumor pathology. Fascicle 11, 4th series*. Armed Forces Institute of Pathology; 2010: 2-3, 24-25.

7. Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. In: Fuminger HI, ed. *Atlas of tumor pathology. Fascicle 13, 2nd series*. Armed Forces Institute of Pathology; 1975:151-153.
8. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg*. 2010;251:1117-1121.
9. Kondo K. Therapy for thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:468-474.
10. Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E, 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 databases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:103-109.e2.
11. 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.
12. Asirvatham JR, Esposito MJ, Bhuiya TA. Role of PAX-8, CD5, and CD117 in distinguishing thymic carcinoma from poorly differentiated lung carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22:372-376.
13. 河内 泉. 診断のアプローチ. 特集 傍腫瘍性神経症候群: 診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌. 2008;97:1823-1829.