

ACTH 産生胸腺カルチノイドによる高コルチゾール血症に対し腹腔鏡下両側副腎摘除術を施行した 1 例

小島 由太, 神村 典孝, 山本 勇人, 村澤 洋美
岡本亜希子, 今井 篤, 畠山 真吾, 米山 高弘
橋本 安弘, 古家 琢也, 大山 力
弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座

SUCCESSFUL CONTROL OF HYPER-CORTISOLEMIA DUE TO ACTH-PRODUCING THYROID CARCINOID BY LAPAROSCOPIC BILATERAL ADRENALECTOMY : A CASE REPORT

Yuta KOJIMA, Noritaka KAMIMURA, Hayato YAMAMOTO, Hiromi MURASAWA, Akiko OKAMOTO, Atsushi IMAI, Shingo HATAKEYAMA, Takahiro YONEYAMA, Yasuhiro HASHIMOTO, Takuya KOIE and Chikara OHYAMA
The Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

A 22-year-old man was referred to our hospital because of facial edema and increasing body weight. Under the diagnosis of Cushing syndrome due to an adrenocorticotrophic (ACTH)-producing thyroid tumor, thyroidectomy with regional lymph node dissection was performed. Histopathological diagnosis was thyroid carcinoid. In spite of the operation, serum ACTH and cortisol concentrations increased again due to mediastinal lymph node metastasis. His hyper-cortisolemia was resistant to drug therapy. Then, laparoscopic bilateral adrenalectomy was performed. After the operation, hyper-cortisolemia and clinical symptoms markedly improved. An additional chemotherapy is implemented because of new metastasis in the mediastinum lymph nodes.

(Hinyokika Kiyo 59 : 419-422, 2013)

Key words : ACTH-producing thyroid carcinoid, Laparoscopic bilateral adrenalectomy

緒 言

ACTH 産生胸腺カルチノイドは比較的稀な疾患である。腫瘍自体の悪性度に加えて高度の高コルチゾール血症は致命的でその予後は不良と報告されてい

る¹⁻⁴⁾。今回われわれは薬物療法不応性の高コルチゾール血症に対し腹腔鏡下両側副腎摘除術を施行した 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

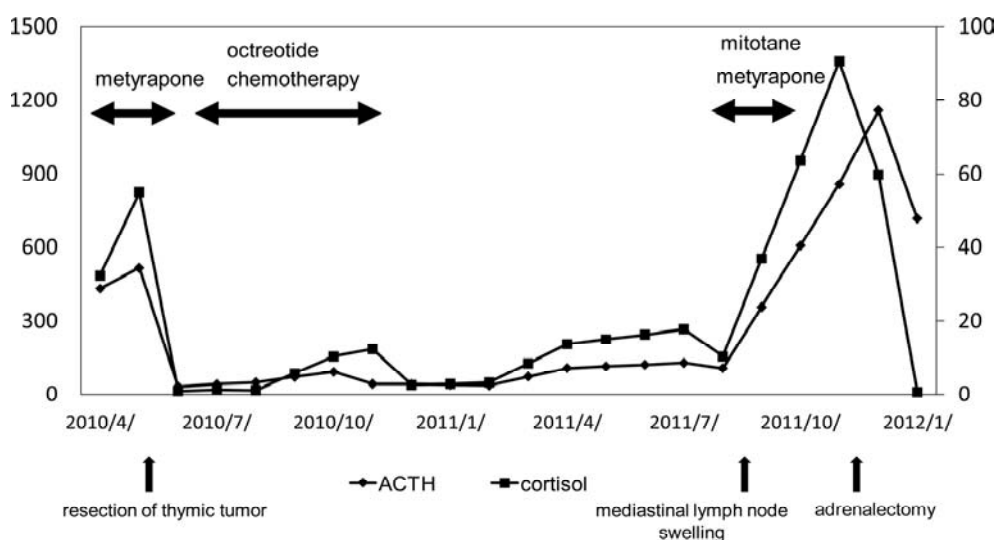


Fig. 1. Clinical course of the present case.

症 例

患者：22歳，男性

主訴：顔面浮腫，体重増加

家族歴：既往歴：特記事項なし

現病歴：2009年1月に顔面浮腫，体重増加を自覚し近医を受診した。低K，高ACTH，高コルチゾール血症を認めACTH依存性Cushing症候群疑いとし当院内分泌内科紹介となった。CTでは縦隔リンパ節転移を伴う胸腺腫瘍を認め左右内胸静脈のサンプリングでは末梢血の5～10倍高濃度のACTHが測定された。Fig. 1に本症例の治療経過の概略を示した。

胸腺原発の異所性ACTH産生腫瘍の診断となり，2010年5月当院呼吸器外科で胸腺摘除術および縦隔リンパ節郭清が施行された。病理組織診断は胸腺カルチノイドであったが心膜に腫瘍の浸潤を認め，心嚢液細胞診でclass Vであったため手術の根治性は低いと判断された。術後，octreotide 20 mg/wの投与および，化学療法を施行した（epirubicin (EP) 80 mg/3 w, dacarbazine (DTIC) 600 mg/3 w, Tegafur/gimestat/

potassium otastat (TS-1) 120 mg/w)。

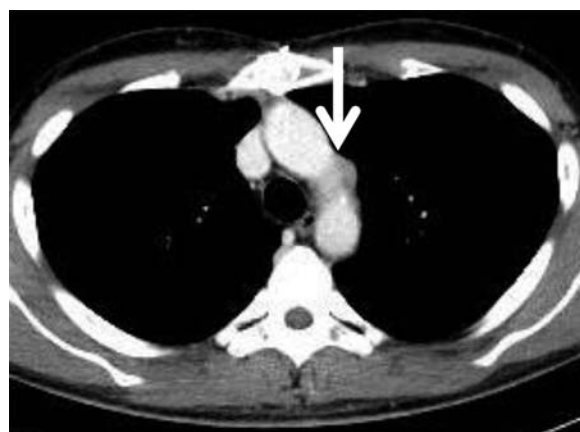
高ACTH血症および高コルチゾール血症の改善は一時的なもので，コルチゾールは $81.4 \mu\text{g/dl}$ まで上昇した。metyraponeを6,000 mgまで増量し，mitotane 500 mgも併用したがコントロール困難であり，転移巣摘除に対して呼吸器外科に再びコンサルトとなった。

転移巣摘除予定となったが，完全摘除は困難と判断された。内科的に制御困難な高コルチゾール血症を認め，呼吸器外科手術術後の重篤な感染も予想され，両側副腎摘除目的に当科紹介となった。

当科入院時所見：身長170 cm，体重70 kg，血圧148/90 mmHg，脈拍65/分，整。顔面浮腫，多毛，皮膚の色素沈着を認めた。

検査所見：WBC $13470/\mu\text{l}$ ，Neut 87.9%，K 2.4 mEq/l，末梢血ACTH 351 pg/ml （基準値 $7.2 \sim 63.3 \text{ pg/ml}$ ），コルチゾール $75 \mu\text{g/dl}$ （基準値 $4.0 \sim 23.3 \mu\text{g/dl}$ ）。

画像所見：胸部CTにて縦隔リンパ節腫大を認め，胸腺カルチノイドのリンパ節転移と考えられた（Fig. 2a）。腹部CTでは，両側副腎腫大を認め，長径は右



a



b

Fig. 2. CT imaging at bilateral laparoscopic adrenalectomy. a: Mediastinal lymph node swelling (arrow) was detected. b: Bilateral adrenal glands were markedly enlarged.



a



b

Fig. 3. Macroscopic appearance of resected adrenal gland enlarged adrenal glands were noted. There were no abnormal nodular lesions. a; Right adrenal tumor. b; Left adrenal tumor.

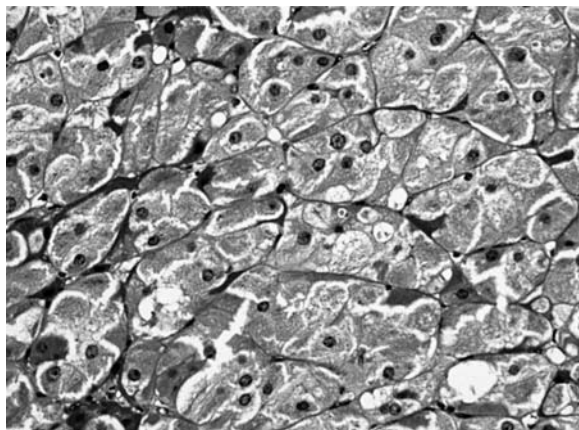


Fig. 4. Histopathologic findings of the removed adrenal glands (Hematoxylin and Eosin staining, $\times 200$). There were some slightly enlarged nuclei. Histopathologic diagnosis was adrenal hyperplasia.

50 mm, 左 45 mm であった (Fig. 2b).

当科での治療経過: 2011年12月, 腹腔鏡下両側副腎摘除術を施行した. 手術時間は4時間33分, 出血は50 ml であった. 摘除副腎の断面は肉眼的には左右とも黄色と褐色の部位が混在しており (Fig. 3), 病理組織所見では, 部分的に核の腫大を認めるが, 異型は軽度であり副腎皮質過形成と考えられた (Fig. 4).

術後コルチゾールは $0.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ と改善し, hydrocortisone 20 mg/day にてステロイド補充療法を行った.

2012年1月, 両側鎖骨上リンパ節切除術, 左腋下线リンパ節切除術が施行され, さらに2012年3月には左縦隔リンパ節切除術が施行された. 左縦隔リンパ節はすべて切除することができず術後化学療法が行われ2013年1月現在生存中である.

考 察

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る. その臓器別頻度は直腸, 肺, 胃十二指腸に次ぎ胸腺は6.1%を占めており¹⁾, その中で ACTH 産生の割合は29%と報告されている²⁾. カルチノイドの5年生存率は肺原発85%, 小腸64.9%, 虫垂94.0%, 大腸70.7%と報告されており³⁾, 胸腺カルチノイドの5年生存率は28~31%で他臓器と比較して予後不良である⁴⁾.

Ilias I らは1983年から2004年までの20年で90例の異所性 ACTH 産生腫瘍による Cushing 症候群について検討している. 90例のうち内科的治療に抵抗性の高コルチゾール血症を呈した33例に両側副腎摘除術が施行されている. また90例のうち胸腺カルチノイドはわずかに5例であった⁵⁾.

Aniszewski らは異所性 ACTH 産生腫瘍による Cushing 症候群106例について検討し, そのうち65例

で高コルチゾール血症に対して両側副腎摘除術が施行されている. 106例の内訳は Bronchial carcinoid 25%, islet cell cancer 16%, small-cell lung carcinoma 11%, medullary thyroid cancer 8%, disseminated neuroendocrine tumor of unknown primary source 7% で thymic carcinoid はわずか5%であった⁶⁾.

以上のように海外文献でも ACTH 産生胸腺カルチノイドは非常に稀であり, また異所性 ACTH 産生腫瘍による内科的治療抵抗性の高コルチゾール血症に対しては積極的に両側副腎摘除術が行われその有用性が示されている.

本邦の ACTH 産生胸腺カルチノイドは自験例を含めて29例と比較的稀である⁷⁻¹³⁾. ACTH 産生胸腺カルチノイドは発見時, 隣接臓器に浸潤を来している場合やリンパ節転移を認めることが多く, 手術後の局所再発, 遠隔転移の報告も多い^{4, 14, 15)}.

治療は外科的摘除が唯一有効な治療であり, 放射線療法や化学療法は一般に無効とされる. 進行例が多く集学的治療が必要な症例も多い. 予後の記載のあった症例の最長生存は9年で, 数カ月から3年で死亡または再発, 転移を認めていた¹⁶⁾.

高コルチゾール血症による臨床症状に対しては, 副腎皮質酵素阻害薬が最も有効とされるが, 本症例では metyrapone を増量し, mitotane を併用しても高コルチゾール血症のコントロールは困難で, また呼吸器外科の追加手術も控えていた. そのため緊急避難的な両側副腎摘除の必要に迫られ, 腹腔鏡下両側副腎摘除術を施行した.

本邦でも1例のみ胸腺カルチノイドによる (ACTH)-dependent Cushing's syndrome (CS) に対して両側副腎腫瘍摘除術が施行されている報告がある. Sato らは56歳, 日本女性で胸腺カルチノイドによる (ACTH)-dependent Cushing's syndrome (CS) について報告している. 胸腺腫瘍と縦隔リンパ節の切除を行ったが術後再発し術後放射線療法, メチラポン投与を行ったが高コルチゾール血症が改善されず両側副腎摘除術を行った. その後転移巣の拡大が認められ最初の入院から3年6カ月後に死亡されている⁷⁾.

現在本症例は腫瘍の再発はあるものの感染や副腎不全の兆候なく外来通院中である. この患者の予後や副腎不全のリスクを考えると議論の余地もあると思われるが, ACTH 産生胸腺カルチノイドにより薬物療法でコントロール不良の高コルチゾール血症を来した症例に対して腹腔鏡下両側副腎摘除術を施行することは高コルチゾール血症による重篤な病態を回避するという意味では非常に有用であると考えられた.

結 語

ACTH 産生胸腺カルチノイドにより, 薬物療法で

コントロール不良の高コルチゾール血症を来した症例に対して腹腔鏡下両側副腎摘除術を施行した。手術は安全に施行でき、高コルチゾール血症による重篤な病態を回避できた。本病態においては、腹腔鏡下両側副腎摘除術は有用な治療法であると思われた。

文 献

- 1) De Montpreville VT, Macchiarini P and Dulmet E: Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* **111**: 134-141, 1996
- 2) Wick MR, Scott RE, Li CY, et al.: Carcinoid tumor of the thymus. a clinicopathological report of seven cases with a review of the literature. *Mayo Clin Proc* **55**: 246-254, 1980
- 3) Musi M, Carbone RG, Bertocchi C, et al.: Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer* **22**: 97-102, 1998
- 4) Moran CA and Suster S: Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* **114**: 100-110, 2000
- 5) Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al.: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 4955-4962, 2005
- 6) Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, et al.: Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* **25**: 934-940, 2001
- 7) Sato H, Kajiya H, Kanai G, et al.: Atypical thymic carcinoid associated with Cushing's syndrome. *Tokai J Exp Clin Med* **35**: 78-84, 2010
- 8) 二反田博之, 森田理一郎, 坂口浩三, ほか: ACTH 産生胸腺カルチノイドの1手術例. *日呼外会誌* **19**: 605-609, 2005
- 9) 鈴木美穂, 波多野雅子, 皆川晃伸, ほか: 重症感染症, 重篤な精神症状を合併した異所性 ACTH 症候群の2例. *ACTH RELATED PEPTIDES* **15**: 213-221, 2004
- 10) Takagi J, Otake K, Morishita M, et al.: Multiple endocrine neoplasia type I and Cushing's syndrome due to an aggressive ACTH producing thymic carcinoid. *Intern Med* **45**: 81-86, 2006
- 11) 田淵優希子, 吉岡康多, 齊藤宜之, ほか: 異所性 ACTH 症候群を呈した胸腺カルチノイドの1例. *日内会誌* **83**: 248-250, 2007
- 12) 山内早苗, 山田芳嗣, 対馬敬夫, ほか: Cushing 症候群を呈した胸腺カルチノイド. *胸部外科* **61**: 143-146, 2008
- 13) 小西美絵乃, 佐藤篤志, 濱野邦久, ほか: Big ACTH 測定と PET/CT が診断に有効だった異所性 ACTH 産生腫瘍の1例. *日内会誌* **85**: 173-176, 2009
- 14) Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, et al.: Thymic neuroendocrine tumor (Thymic Carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg* **67**: 208-211, 1999
- 15) Axelson J, Kobari M, Fukusawa T, et al.: Thymic carcinoid in the pancreas: metastatic disease or new primary tumours. *Eur J Surg* **165**: 270-273, 1999
- 16) 服部良信, 入山 正, 渡邊浩次, ほか: 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* **15**: 60-66, 2001

(Received on January 11, 2013)

(Accepted on March 5, 2013)