Carcinoid 症候群を呈した気管支 carcinoid の1例

国立岩国病院内科

武 曉◇ 石河 勝 藤本 俊夫

国立岩国病院病理

荒木 文雄

A CASE OF BRONCHIAL CARCINOID WITH CARCINOID SYNDROME

Satoru TAKE, M.D., Masaru ISHIKO, M.D. and Toshio FUJIMOTO, M.D.

Department of Internal Medicine, Iwakuni National Hospital, Iwakuni, Yamaguchi

Fumio ARAKI, M.D.

Department of Pathology, Iwakuni National Hospital, Iwakuni, Yamaguchi

概要 咳嗽発作と上腹部腫瘍を主訴として入院した58才の女性の胸部X線像、肝シンチ所見等より肺癌の肝転移と考えられていたが、入院後顔面から前胸部を主とした著明な潮紅、発汗、喘息等が発作的に出現し尿中5-HIAAの測定等より気管支カルチノイドによるカルチノイド症候群と診断し、その症状、薬物効果、活性物質等について検討を行なった。弁膜症等の心変化は見られなかったがその他消化器、呼吸器、心血管系等の多彩な症状を呈した。副腎皮質ステロイドホルモンがこれらの症状のうちのいくつかには有効であったが種々の抗ヒスタミン薬、抗セロトニン薬等は無効であった。腫瘍に対してはサイクロフォスファミドの投与を行なったが無効と判定した。尿中5-HIAAは増加していたが血中セロトニンは正常であり尿中に5-hydroxytryptophanはみられなかった。末期には1日20行に及ぶ下痢を来とし、黄疸、腹水を伴い肝不全にて入院後300余日で死亡し、剖検では左肺上葉原発のくるみ大の気管支カルチノイドの肝、両側腎への転移であった。

I. はじめに

Biörckらが特有な症状を有する空腸カルチノイド腫瘍を1952年に報告し¹⁾、翌年Lembeckがセロトニンがこれらの症状に関与する物質であるとして以来²⁾、潮紅、下痢、浮腫、喘息発作、心弁膜疾患等の呼吸器、胃腸管、心血管系を中心とした多彩な症状を示す症候群はカルチノイド症候群と呼ばれ、多くの症例が報告され多方面からの研究がなされて来ている。その発生臓器については、空回腸、盲腸、左側結腸等の胎生期中腸由来のも

〔昭和48年9月29、30日 第29回中国四国地方会推薦〕

の他に、前腸由来の胃、脾、気管支、十二指腸等、後腸由来の下行結腸、直腸等が知られている。セロトニンを中心として研究されたカルチノイド腫瘍の産生する活性物質についても、胃カルチノイドより5-hydroxytryptophan (5-HTP)、ヒスタミンが証明されて以来次々と新しい物質がその症状との関連において提起、検出されて来ている。現在前記物質の他に、カリクレイン、キニンペプチド、ACTH、MSH様物質、プロスタグランディン、インスリン様物質、過血糖を起こす因子、カテコールアミン等があげられており、そ

の発生母地により活性物質の種類, 量, 症状に差があるとされている⁸⁾. 一方ではカルチノイド腫瘍でありながら定型的症状を示さず, 種々化学的データも正常範囲にとどまる症例も多い反面, 肺嚙麦細胞癌の如く, カルチノイド症候群を呈す非カルチノイド腫瘍もあり⁴⁾ 広く腫瘍の分化, 代謝制御の面からも興味ある問題を提起し得るものであると考えられる⁵⁾.

今回われわれは心弁膜症以外のほとんど全ての症状を有した気管支カルチノイドの1例を経験したので報告する.

II. 症 例

患者: 58才の女性, 職業 炊事婦.

主訴: 咳, 痰.

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴と生活歴: 生来健康で5男の母であったが, 38才の時離婚し, 以後1人暮らしで飯場の炊事婦をしていた. 48才の時頭部外傷で4カ月入院. 55才閉経.

現病歴: 入院3年前, 閉経頃より咳, 痰, 発熱があり, 近医で肺炎として治療を受けたが以後上記症状に加え, 全身倦怠感, 血痰, 発汗, 腹鳴, 腹痛等が出没するようになり, 肺炎, 感冒等の診断で断続的に同医の治療を受けていた. この頃より本人は気付かなかつたが, 周囲の人より酒も飲まないのに赤い顔をしていると指摘されたことが何回かあつた. 入院半月前にも同様症状あり受診したところ, 上腹部腫瘤を発見され紹介さ

表1. Laboratory findings.

Urine		T P	6.7g/dl
specific gravity	1.015	A/G	1.35
protein	(-)	Alb	57.4%
glucose	(-)	α -gl	10.7%
urobilinogen	(+)	β -gl	11.9%
sediment	normal	γ -gl	20.0%
Stool		T. cholesterol	166mg/dl
occult blood	(±)	BUN	19.8mg/dl
ova	(-)	Uric acid	6.1mg/dl
Sputum		S-Na	145.0mEq/l
tbc bacillus	(-)	K	4.2mEq/l
Pap. stain	class I	Ca	4.3mEq/l
ESR	10mm/1h, 30mm/2h	Cl	102mEq/l
RBC	419×10^4	PSP	42.5%/15min, 90.5%/120min
Hb	12.9g/dl	100g GTT (oral)	
Ht	38.5%	fasting	96mg/dl (OT method)
WBC	3800	60min	176mg/dl
band.	17%	120min	127mg/dl
segment.	32%	180min	74mg/dl
eosin.	4%	RA	(-)
mono.	0%	CRP	(+)
baso.	1%	cold agglutinin	$\times 2$
lympho.	46%	Wa. R	(-)
bleeding time	7.5min	Coomb's R.	(-)
prothrombin time	12.8sec (snp 12.6)	α -fetoglobulin	(-)
icterus index	5	blood typing	A
CCF	(-)	Mantoux test	10×12 mm
ZnTT	5.9	gastric juice	normal acidity
cholinesterase	$10.8 \mu\text{m}/50 \lambda/\text{h}$	urinary electrolytes	
alk-P-ase	12.1 K. A u	Na	150mEq/d
LAP	38.3 (20-40)	K	50mEq/d
GOT	14	Cl	144mEq/d
GPT	7	P	29mEq/d
LDH	430 (50-400)	s-cortisol	22.3 γ /dl (at 8:00 A.M.)
1	25.8%	urinary steroids (5 successive determinations)	
2	41.8%	17-KS	1.8-3.9mg/d
3	24.2%	17-KGS	7.3-12.1mg/d
4	5.7%	17-OHCS	3.0-8.9mg/d
5	2.5%	EKG	within normal limits
s-amylase	98 S-R u	EPG	normal
s-Fe	106 γ /dl	pulmonary function test	
s-Cu	142 γ /dl	TVC	1600ml
		%VC	63.5%
		FVC	2180ml
		FFV 1.0	1550ml
		FFV1.0/FVC	71.1%
		MEFR	1091/min

図1-1. 気管支造影

図1-2. 単純写真

れて入院となつた。

入院時現症：身長154cm，体重65kg，意識清，

図2-1. 肺シンチグラム

図2-2. 肝シンチグラム

栄養良，体温 37.1°C ，脈拍78/分整，血圧150/80，虫歯多数，結膜に黄疸貧血なし，頸部リンパ節触知せず，甲状腺腫なし。心音は清，整，胸部聴診で全肺野に乾性ラ音を聴取し呼吸延長あり。肺肝境界は第5肋間。腹部では右鎖骨中線上で肝を3横指触知，辺縁鈍，表面平滑，圧痛（+），剣状突起下で肝の一部と考えられるくるみ大の腫瘤触知，弾性硬，圧痛（+）。脾は触知せず。腹水なし。腸雑音正常。腹壁静脈怒張なし。下肢浮腫なし。腱反射正常。

入院時検査所見：表1の如く，一般尿血液検査では，便潜血（±），100g経口耐糖試験で境界域の血糖曲線，肝機能検査でアルカリ性フォスファターゼ，LDHの軽度上昇，CRP（+）の他には著変を認めなかつた。

胸部X線像では図1の如く左肺門部から上葉にかけて腫瘍によると考えられる異常陰影を認め、気管支造影を行なうと左B₉, B₄, B₅の閉塞とその末梢部の無気肺がみられた。肺活量は軽度低下していた。¹³¹IMAAによる肺シンチグラムでは左肺全体へのR・Iの摂取不良が著明で腫瘍による血流障害が考えられ、金コロイドによる肝シンチグラムでは肝内および辺縁部に摂取不良部が散在し多数の肝転移の存在が考えられた(図2)。胃X線撮影、胃カメラ共に胃穹窿部に母指頭大の胃外腫瘍、おそらく肝腫瘍、による圧迫と思われる所見を認めた。婦人科的診察では異常を認めなかった。注腸検査は施行しなかった。

入院後経過(図3)：入院後も喘息発作が時々あり、腹痛、発汗等もこれと同時にまたは別々に起こっていたが入院3週目頃著明な顔面から頸部、前胸部にわたる潮紅、熱感、痒痒感、発汗および心悸亢進が約3時間持続し、カルチノイド症候群を疑い尿中5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)の定量⁶⁾を行なつたところ、51.6, 71.7, 75.7, 71.0, 47.6mg/日と著明な増加がみられた(正常2~9mg/日)。しかし血中セロトニン⁷⁾は15.9γ/dl(正常10~30γ/dl)と正常範囲であつた。前腸由来のカルチノイド腫瘍にはセロトニンの他に5-HTPの産生が報告されているので尿中インドールの濾紙泳動⁸⁾を行なつたが、5-HIAAの著明な増加は認めるが5-HTPは検出し得なかつた(図4)。

図3. 臨床経過

図4. 尿中インドールのペーパークロマトグラフ

以上の所見から気管支カルチノイドの肝転移と診断し手術適応は無いと考えて化学療法を行なうこととし、有効との報告のあるサイクロフォスファミドを5週間にわたり計5,000mg点滴静注で投与し、その前後で胸部X線写真、肝触診所見、尿中5-HIAA排泄量、喘息潮紅等の症状を比較したが著明な変化は認められなかつた。白血球減少のため抗癌薬の投与は以後中止し対症療法のみを行なつた。図3に示す如く各種症状が発作的に、同時にまた別々に出現し、次第に増強持続する傾向にあつた。またこれらの発作は咳、食事摂取、排便、腹部腫瘍の触診等により誘発される傾向にあつた。喘息、潮紅、発汗、痒痒感、流涙等に対しては、各種の抗生物質、抗ヒスタミン薬、抗セロトニン薬、α-メチルドーパ、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイドを使用した⁹⁾がステロイドとアミノフィリンが喘息発作に対してある程度有効であつた他は無効であつた。腹痛、下痢に対してはクロールプロマジン、抗コリン薬、磷酸コデイン等を使用しコデインはある程度下痢に有効であり、腹痛には各種コリン薬、鎮痛剤が有効であつた。以上のような症状が発作的に出現しながら経過し、漸次、胸腹部所見、全身状態共に悪化し、血性胸水出現し、肝腫増大、腹水を来たし入院9カ月頃より1日20行に及ぶ水様下痢を来たすようになりこの頃より全身状態急速に悪化し、傾眠状態

図 5-1. 剖検時所見. 肝

図 5-2. 剖検時所見. 肺

となり黄疸、低カリウム血症、はばたき振顫を来し血中アンモニアも増加し肝不全にて入院 325病

日に死亡した。末期には尿中5-HIAAは 770mg/日と著増していた。

剖検所見： 左肺の主幹と上幹との境界部にくるみ大の腫瘤があり主として管内性の発育をしており周囲組織への浸潤はほとんどみられず、 B_8 、 B_4 、 B_5 を閉塞しその末梢は無気肺を呈していた(図5)。肝には多数の転移が見られ、両側腎にも小さな転移が少数みられた。副腎に著変なく、胃、小腸、大腸には病変は認められなかつた。心にも弁膜、心筋変化は認められない。組織像では充実性の腫瘍であり、腫瘍細胞は柵状配列を示し、ロゼット形成が少数みられた(図6)。核分裂像はほとんどみられず浸潤性発育も認められず気管支原発のカルチノイド腫瘍とそれの肝、腎への転移と診断された。

III. 考 案

4年以上の経過を取つたと考えられる気管支カルチノイドの1例を報告した。本邦では1970年までに154例のカルチノイド腫瘍の経験例があり、気管支カルチノイドは42例が報告されており、臓器別では最も多く虫垂の39例がこれについている¹⁰⁾。カルチノイド腫瘍から産生される活性物質は多種類が報告されており、将来さらに追加される可能性は大きいと思われるが、症状の詳細な記載分析はこのために重要であると考えられる。本邦の気管支カルチノイド42例中で潮紅と下痢を伴つたものは2例のみ¹⁰⁾で、その他のものも典型的な症状を示したものは少ない。本症例で観察されたカルチノイドよりの活性物質によると考えられる症状を列挙してみると、潮紅(顔面、頸部、前胸部を主とし時にほとんど全身に及ぶ)、頻脈、心悸亢進、起立性低血圧、胸内苦悶感、痒痒感、流涙、眼脂、発熱、発汗、喘息様発作、頭痛、顔面浮腫、食欲不振、悪心嘔吐、腹鳴、腹痛、下痢、手指の褐色色素沈着、尿失禁等である。これらの症状には潮紅、喘息発作、流涙のように全経過を通じてみられたものもあるが、下痢のように末期にのみ現われたもの、尿失禁のように激しい潮紅、喘息発作時にのみみられたものもあつた。ほとんど

図6. 組織像 左肺, 右肝

の症状は既に成書に記載されているものであつたが、掻痒感を伴うという報告はみられなかつたので興味あることと考える。これら症状の出現の差が同一活性物質の量の差によるものか、他の活性物質を考えるべきか、また個体の感受性の変化のためであるのか種々考えられるところである。末期の意識障害は傾眠状態から昏蒙状態に至るものが観察されたが、低栄養状態、肝不全、電解質のアンバランスのためであろうと考えられた。気管支カルチノイドでは左心疾患が多いとされているがこの症例では心雑音は聴取されず、心音図、心電図でも異常なく剖検でも弁膜疾患、心筋の線維化等を認めなかつた。胃や腸のカルチノイド腫瘍から分泌されるセロトニンは肝のモノアミンオキシダーゼにより分解されるため、肝への広範な転移が起こるまでセロトニンによる特有な症状を現わ

さないのに比し、気管支カルチノイドよりの活性物質は肝を経由することなく大循環に入るため孤立性の腫瘍の場合にも症状を現わし易いとされているが、本症例でも少なくとも入院3年前より潮紅、喘息発作を来していたと考えられるが、肝腫は入院直前になつて初めて触知されている。気管支カルチノイドの産生する活性物質としてはセロトニンに比して5-HTPをより大量に出すことが多いとされているが、この症例では、5-HTPは尿中に認められなかつた。尿中5-HIAAが著増しているにもかかわらず血中セロトニンが正常値を示したことの理由は、分泌と分解、排泄の速度の問題であるのか他の理由があるのか不明である。気管支カルチノイドにACTHを分泌し、Cushing症候群を伴うものがあると報告されているが、この症例の血中コルチゾール、尿中ステロイド代謝

物はほぼ正常範囲であつた。ヒスタミン、キニンペプチド等も活性物質として報告されているが、今回は測定し得なかつた。潮紅時に掻痒感を伴うという報告は見出し得なかつたので、この症例でこれらの物質の測定が出来なかつたことは、剖検時腫瘍組織よりのセロトニンその他の測定が出来なかつたことと併せて残念である。

カルチノイド腫瘍の治療については、その発育転移が比較的緩徐であるので、たとえ転移があり、手術不可能の場合でも対症療法を上手に行なえば患者は比較的快的な生活を送ることが期待出来るとされており、この症例でも種々の抗セロトニン薬、抗ヒスタミン薬、 α -メチルドーパ、クロルプロマジン、気管支拡張薬、抗コリン薬、コデイン、副腎皮質ステロイド等にて発作の軽減を策したが、ステロイドが潮紅、喘息に対してかなり有効、アミノフィリンが喘息に少し有効、コデインが下痢に少し有効、抗コリン薬が腹痛に対して有効であつた。腫瘍自体に対してはコバルト照射、サイクロフォスファミドが有効との報告があり、後者を 5,000mg まで使用したが自他覚所見の改善を認めなかつた。

IV. 結 語

58才の女性の左肺に原発した気管支カルチノイド腫瘍は潮紅、喘息、下痢等の多彩な症状を呈し、尿中5-HIAAの増加があつたが血中セロトニ

ン、尿中5-ハイドロキシトリプトファンの増加はみられなかつた。剖検時、肝には多数の転移があり腎にも少数の転移がみられた。特有の症状に対しては副腎皮質ステロイド等がある程度有効であつたが、腫瘍に対してはサイクロフォスファミドは無効であつた。

文 献

- 1) Björck, G. et al.: Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiocardiology. *Amer. Heart J.* 44: 143, 1952. —2) Lembeck, F.: 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. *Nature* 172: 910, 1953. —3) 細田 峻: カルチノイド腫瘍が産生する活性物質. *日本臨床*, 29: 2242, 1971. —3) 小西健吉: Noncarcinoid tumorによる Carcinoid syndrome. *医学のあゆみ* 56: 529, 1966. —5) 服部正次, 松田実: 肺腫瘍に伴う Carcinoid 症候群. *日本臨床*, 27: 1720, 1969. —6) Udenfriend, S. et al.: The identification of 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay. *J. biol. Chem.* 216: 499, 1955. —7) Udenfriend, S. et al.: The estimation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in biological tissues. *J. biol. Chem.* 215: 337, 1955. —8) Jepson, J.: Paper chromatography of urinary indoles. *Lancet* ii: 1009, 1955. —9) Vroom, F. et al.: Studies on several possible antiserotonin compounds in a patient with the functioning carcinoid syndromes. *Ann. intern. Med.* 56: 941, 1962. —10) 阿部圭志: カルチノイドの臨床, 日本合同癌会議シンポジウム記録. *日本臨床社*, pp. 161~205, 1970.