

脈絡膜転移を来した気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍 (高分化型神経内分泌細胞癌)の1例

阿部 信一¹⁾, 西勝 久恵¹⁾, 安井 朝輝¹⁾, 望月 衛²⁾

¹⁾いわき市立総合磐城共立病院眼科, ²⁾いわき市立常磐病院病理科

要 約

脈絡膜転移を来した気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍(高分化型神経内分泌細胞癌)の1例を経験した。インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影(以下,IA)所見と転移巣に対する病理組織像とを比較検討した。症例は48歳の男性で,両眼の転移性脈絡膜腫瘍を認め,IAでは腫瘍辺縁部が低蛍光,腫瘍中心部が過蛍光を示した。左眼は緑内障を呈したため,眼球摘出術を施行した。脈絡膜転移巣には原発巣の組織像に類似の腫瘍成分に加えて,より分化度の低い腫瘍成分が混在しており,また,腫瘍の中心部は辺縁部に比して腫瘍血管の密度が高かった。脈絡膜転移を来した肺原発神経内分泌腫瘍に対して,原発巣

と転移巣の双方について病理学的な検討を加えた報告は我々の知る限りでは僅か1例にすぎない。本症例にみられた特異的なIA所見は,①本腫瘍が一般に腫瘍血管に富むこと,②腫瘍組織内の血管密度に差があったこと,の2点の組織学的特徴によるものと考えた。(日眼会誌 102:698-703,1998)

キーワード: 転移性脈絡膜腫瘍, 気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍, インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影, 腫瘍中心部の過蛍光領域, 拡張した血管の集塊

A Case of Choroidal Metastasis from Bronchial Atypical Carcinoid Tumor (Well-differentiated Neuroendocrine Cell Carcinoma)

Shin-ichi Abe¹⁾, Hisae Nishikatsu¹⁾, Tomoki Yasui¹⁾ and Mamoru Mochizuki²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

²⁾Department of Pathology, Iwaki Municipal Johban Hospital

Abstract

We describe a case of choroidal metastasis from bronchial atypical carcinoid tumor (well-differentiated neuroendocrine cell carcinoma). In this report, we compared the images of indocyanine green infrared fluorescence angiography (IA) to the histological appearance of the metastatic tumor. A 48-year-old male patient presented with metastatic choroidal tumors in both eyes. The IA findings revealed high intensity of fluorescence in the center of the tumor, but low intensity at the edge. Afterwards, the patient underwent enucleation of his left eye because of secondary glaucoma. Microscopic examination of the resected eyeball disclosed two histological patterns: one was that of typical carcinoid tumor; the other atypical carcinoid tumor. In addition, the tumor blood vessels had proliferated more densely in the center of the tumor than at the edge. Only two

case reports in the English literature, as far as we know, have previously described the precise histological examination of both choroidal metastasis and primary bronchial carcinoid tumor. This case suggests that the extraordinary IA images are caused by the histologic character of the metastatic tumor: ① rich vascularity, ② variety of distribution of the tumor vessels. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 698-703, 1998)

Key words: Metastatic choroidal tumor, Bronchial atypical carcinoid tumor, Indocyanine green infrared fluorescence angiography, High fluorescence intensity area at the center of the tumor, Aggregate of dilated vasculature

別冊請求先: 980-0811 宮城県仙台市青葉区一番町4-8-29 阿部眼科診療所 阿部 信一
(平成9年11月17日受付, 平成10年5月19日改訂受理)

Reprint requests to: Shin-ichi Abe, M.D. Abe Eye Clinic, 4-8-29 Ichiban-cho, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi-ken 980-0811, Japan

(Received November 17, 1997 and accepted in revised form May 19, 1998)

I 緒 言

肺癌に占める気管支原発神経内分泌腫瘍は稀少であり、その脈絡膜転移症例に関する報告は我々が調べた限りでは過去に30例余と数少ない。今回、我々は両眼の脈絡膜転移を来した気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍(高分化型神経内分泌細胞癌)の1例を経験し、病理組織学およびインドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影検査(以下、IA)による検討を加えたので報告する。

II 症 例

症例は48歳の男性。平成7年1月、風邪症状および数か月前からの体重減少を主訴として近医内科を受診し、X線検査で胸部異常陰影が指摘されたため、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科へ紹介された。気管支鏡下肺生検では類円形核と好酸性で豊かな細胞質を持つ腫瘍細胞が、血管線維性間質で境界された腫瘍胞巣を形成して出現しており、気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍と診断された(図1A:ヘマトキシリン・エオジン染色, B:シナプトフィジン染色)。全身検査では腰椎への多発性骨転移が認められ、手術的治療の適応なしと診断され、化学療法および疼痛緩和を主体とした治療および経過観察が継続されていた。平成7年12月初旬から左眼の視野欠損を自覚するようになり、平成7年12月13日に眼科を紹介受診した。視力は右眼1.5(矯正不能)、左眼0.7(矯正1.2)、眼圧は右眼10 mmHg、左眼9 mmHg。前眼部および中間透光体に異常所見は認められなかった。眼底検査では右眼視神経乳頭上方に2×4乳頭径大で黄白色調を呈する脈絡膜腫瘍がみられ、左眼耳側周辺部には網膜剥離を併発した巨大な脈絡膜腫瘍が認められた(図2A:右眼, B:左眼)。フルオレセイン蛍光眼底造影検査(以下、FA)では脈絡膜腫瘍に一致して過蛍光点と低蛍光点の不規則な混在が観察され、転移性の脈絡膜腫瘍が考えられた(図3A:右眼, B:左眼)。IAでは腫瘍辺縁部は境界明瞭な低蛍光を示したが、腫瘍中心部は過蛍光を呈した(図4A:右眼, B:左眼)。家族の強い希望により本人に対する肺癌の告知がされておらず、転移性脈絡膜腫瘍に関しても告知および一切の治療を拒否されたため、本人には眼底出血と説明した上で定期的な経過観察のみを行う方針とした。平成8年3月1日、右眼眼底には特に著変がみられなかったが、左眼眼底では網膜剥離の増大が認められ、左眼視力は0.4(矯正不能)まで低下していた。平成8年4月12日、右眼眼底には脈絡膜腫瘍の増大傾向と軽度の硝子体出血がみられ、左眼眼底は上方の一部分を残して網膜全剥離の状態となり、右眼視力は0.6(矯正不能)、左眼視力は眼前手動弁(矯正不能)まで低下していた。平成8年6月6日夜間に突然発症した左眼眼痛と頭痛、嘔気・嘔吐を主訴として救急再来したが、左眼眼圧が70 mmHgと急性緑内障を呈しており、左眼視力

は光覚なし、左眼眼底は網膜全剥離によって視神経乳頭も観察できない状態であった。眼圧降下療法および鎮痛療法を行ったが、左眼眼痛の抑制は困難であり、翌6月7日に左眼球摘出術を施行した(図5)。脈絡膜転移巣に対して病理組織学的に検討を加えた結果、脈絡膜転移巣は類円形核と好酸性で豊かな細胞質を有する腫瘍細胞が血管線維性間質で境された腫瘍胞巣を形成して増殖しており、部分的に著しい核異型を示す腫瘍細胞が混在していた。細胞異型の比較的少ない定型的カルチノイド腫瘍の組織像(図6A)に加え、より核異型の強い非定型的カルチノイド腫瘍の組織像(図6B)が混在しているものと考えた。免疫染色を含む特殊染色では、抗シナプトフィジン抗体が細胞質内に陽性(図6C)、グリメリウス、抗クロモグラニンA抗体、抗CEA抗体は陰性であった。さらに、腫瘍の中心部(図7A)と辺縁部(図7B)における腫瘍血管の分布を比較したところ、前者では拡張した血管が後者に比して高密度に存在していた。右眼眼底の脈絡膜腫瘍はその後増大傾向を呈し硝子体出血の併発がみられ、右眼視力は平成8年10月4日再来時には0.2(矯正不能)、平成9年7月9日再来時には眼前手動弁(矯正不能)まで低下していた。腰椎転移の他に多発性肺転移、多発性肝転移、脳転移、腹壁転移が認められており、用便を除いてはほぼ寝たきりの状態となり、眼科的には定期的に訪問診療を続けて経過観察を行った。平成10年2月28日に転倒により左大腿骨頭部圧迫骨折を起こしたが、骨転移による骨破壊が強く、整形外科的に手術的治療の適応はなしと診断された。3月2日朝から急速に意識の低下がみられるようになり、3月3日に死亡した。

III 考 按

悪性腫瘍症例における転移性脈絡膜腫瘍の発症頻度については、Albert¹⁾は213例中5例(2.3%)、小田ら²⁾は1,182例中14例(1.2%)と報告している。これに対してBlochら³⁾は末期癌患者230例の剖検を施行し、そのうち28例(12.2%)に眼球および眼窩部への転移が認められ、16例(7.0%)に転移性脈絡膜腫瘍が認められたと報告している。日常の眼科臨床において転移性脈絡膜腫瘍を経験する機会はそれほど多くはない印象があるが、診断に至っていないものの比較的多くの症例が存在しているものと想像される。Ferryら⁴⁾は悪性腫瘍の眼球および眼窩への転移が認められた227例に関して報告しており、転移部位別には眼球196例、眼窩28例、視神経3例であり、眼球の196例(男性93例、女性103例)の原発巣に関して、男性では肺癌が53.8%、腎癌が7.5%、女性では乳癌が79.6%、肺癌が11.7%であったと述べている。

気管支原発神経内分泌腫瘍(bronchial neuroendocrine tumor)には病理組織学的な良悪性に関して、定型的カルチノイド腫瘍(typical carcinoid tumor)、非定型的カルチノイド腫瘍(atypical carcinoid tumor)、神経内分泌細

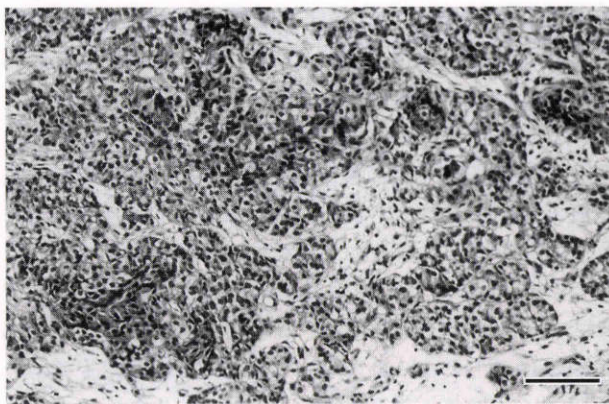


図 1 A

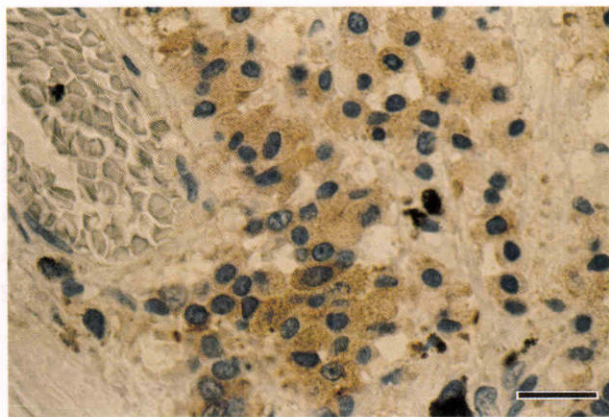


図 1 B



図 2 A

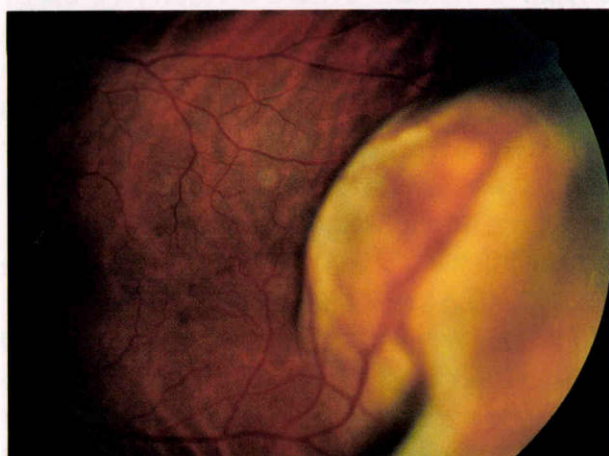


図 2 B

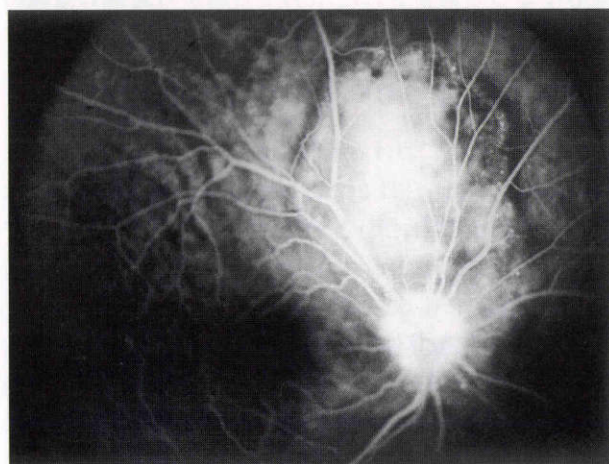


図 3 A

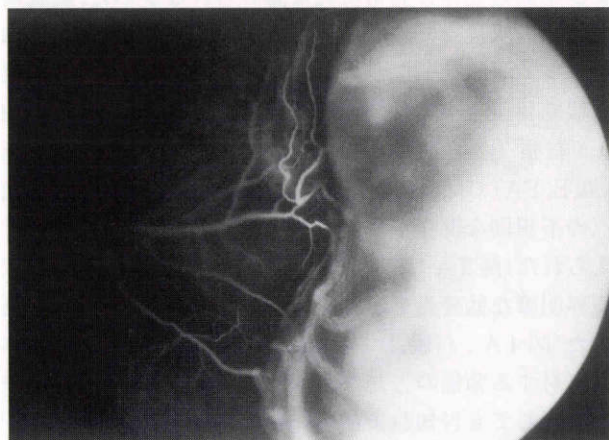


図 3 B

図 1 A 気管支鏡下肺組織生検病理組織写真(ヘマトキシリン・エオジン染色)。

類円形核と好酸性で豊かな細胞質を持つ腫瘍細胞が、血管線維性間質で境界された腫瘍胞巣を形成して出現しており、気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍(高分化型神経内分泌細胞癌)と診断した。バーは 100 μ m

図 1 B 気管支鏡下肺組織生検病理組織写真(シナプトフィジン染色)。

抗シナプトフィジン抗体が細胞質内に陽性を示した。バーは 25 μ m

図 2 初診時眼底写真(A:右眼,B:左眼)。

右眼視神経乳頭上方に 2×4 乳頭径大で黄白色調を呈する脈絡膜腫瘍がみられ、左眼耳側周辺部には網膜剥離を併発した巨大な脈絡膜腫瘍が認められた。

図 3 初診時フルオレセイン蛍光眼底造影写真(A:右眼,B:左眼)。

脈絡膜腫瘍に一致して過蛍光点と低蛍光点の不規則な混在が観察された。

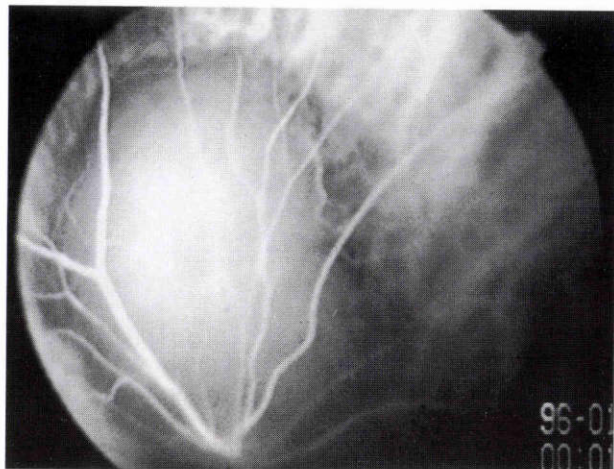


図 4 A

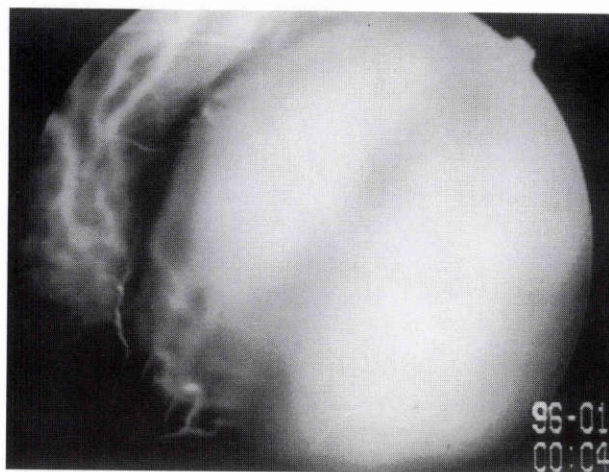


図 4 B

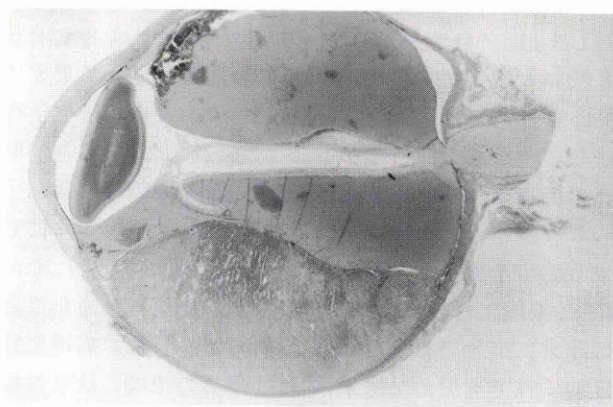


図 5

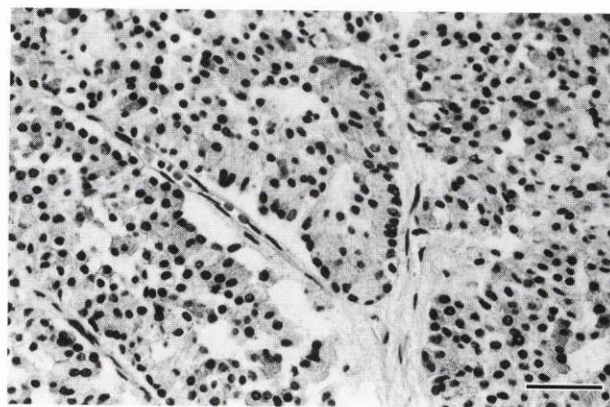


図 6 A

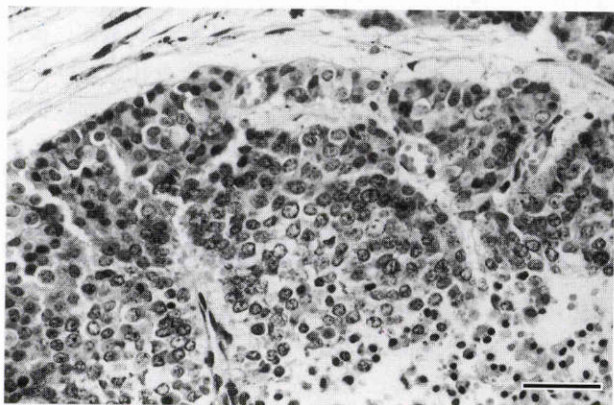


図 6 B

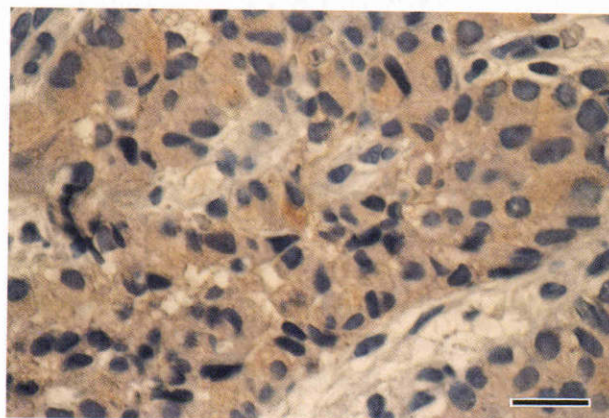


図 6 C

図 4 初診時インドシアニングリーン赤外蛍光眼底造影写真(A:右眼,B:左眼).

腫瘍辺縁部は境界明瞭な低蛍光を示したが、腫瘍中心部は過蛍光を呈した。

図 5 摘出眼球病理組織写真(ヘマトキシリン・エオジン染色)。

網膜全剥離がみられ、巨大な脈絡膜腫瘍が認められる。バーは 5 mm

図 6 脈絡膜転移巣病理組織写真(ヘマトキシリン・エオジン染色)。

細胞異型の比較的小ない定型的カルチノイド腫瘍の組織像を示す部分(A)と、より核異型の強い非定型的カルチノイド腫瘍(高分化型神経内分泌細胞癌)の組織像を呈する部分(B)が認められた。バーは 50 μ m

図 6 C 脈絡膜転移巣病理組織写真(シナプトフィジン染色)。

抗シナプトフィジン抗体が細胞質内に陽性を示した。バーは 25 μ m

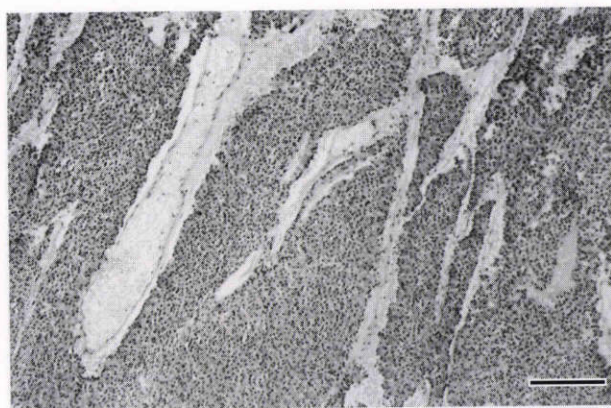


図 7 A

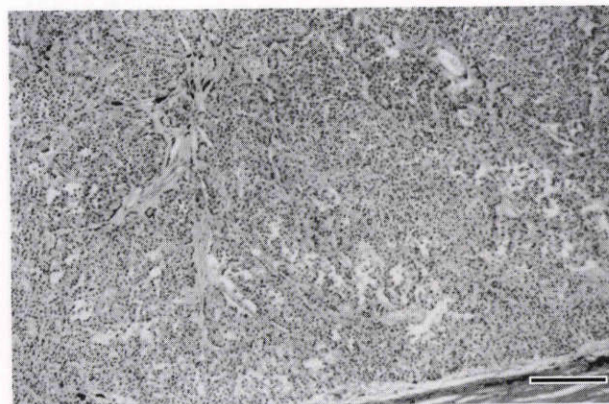


図 7 B

図 7 脈絡膜転移巣病理組織写真(ヘマトキシリン・エオジン染色)。

腫瘍中心部(A)は、腫瘍辺縁部(B)に比べて拡張した腫瘍血管の密な増殖を認めた。バーは200 μm

胞癌(neuroendocrine cell carcinoma),小細胞癌(small cell carcinoma)に至る広い細胞生物学的範囲を有する。しかし,中間的悪性度を有する腫瘍の形態学的特徴は必ずしも明らかではなく,その自然史についても不明な点が多い⁵⁾。肺癌に占める気管支原発神経内分泌腫瘍の頻度は稀であり,しかも,その脈絡膜転移症例に関する報告は我々が調べた限りでは過去に30例余と数少なく,原発巣と転移巣の双方に対する病理組織学的検討を加えたものはBellら⁶⁾の27歳女性の報告を認めるだけと思われる。Southrenら⁷⁾は22歳女性,Fontら⁸⁾は76歳女性,Fuら⁹⁾は15歳男子,Gragoudasら¹⁰⁾は23歳男性の症例を報告しており,Riddleら¹¹⁾は6例報告(56歳男性,19歳女性,29歳女性,76歳女性,14歳男子,23歳男性),Harbourら¹²⁾は7例報告(55歳男性,48歳女性,55歳女性,26歳女性,68歳女性,52歳女性,48歳男性)を行っている。Fanら¹³⁾はカルチノイド腫瘍の眼球および眼窩への転移例7例について報告しており,4例の脈絡膜転移のうち,気管支原発であったものが3例(48歳男性,52歳女性,65歳女性)であり,脈絡膜転移の診断からの生存期間は7~8年であったが,これに対して眼窩転移の3例は0.5~2年で死に至っていた。初発症状としては,脈絡膜転移では視力障害,眼窩転移では眼球突出や眼瞼下垂がみられ,治療として放射線療法や化学療法が試みられたと述べている。

今回,我々は48歳男性の気管支原発神経内分泌細胞腫瘍症例の両眼に転移性脈絡膜腫瘍が認められた1例を経験した。本症例の病理組織像に関しては形態学および免疫組織学的検討から,気管支原発非定型的カルチノイド腫瘍と診断した。その理由としては,①組織構築が血管中心性の配列を示すカルチノイド腫瘍のorganoid patternを示しつつ,核の異型が強いこと,②免疫染色で抗シナプトフィジン抗体が陽性を示したことがあげられる。Loyら¹⁴⁾は特に気管支原発の神経内分泌腫瘍では抗シナプトフィジン抗体の陽性率はほぼ100%であるのに

対して,抗クロモグラニンA抗体の陽性率は40%前後と低いと報告しており,本腫瘍の診断根拠として重要であると考えられる。本症例に対して放射線療法や化学療法などの治療を行わなかったことに関しては,本人が肺癌の告知を受けていなかったこと,脈絡膜転移に対しても家族が本人への告知を拒否したこと,脈絡膜転移に対する治療を家族が拒否したことによるものであり,その結果,左眼に対しては緑内障を呈するに至らしめたことは非常に無念であった。眼球摘出術を施行して病理組織学的に検討を加えた結果,脈絡膜腫瘍の組織には悪性度の低いtypical carcinoid tumorと診断される部位と,比較的悪性度の高いatypical carcinoid tumorと診断される部位とが混在していることが判明した。全身的には腰椎や脳,肺や肝にも多発性の転移が認められ,最期にはほぼ寝たきりの状態にはなったものの,全身状態は呼吸器科の主治医が不思議がるほどに安定しており,本症例における癌の進行は緩徐であったと考えられる。しかし,脈絡膜転移に関しては,平成8年4月頃から非常に急激な腫瘍の成長が観察されて網膜全剥離および緑内障に至っており,悪性度の高い腫瘍と低い腫瘍とが混在した特異な組織像と急激な経過との間に何らかの因果関係があるのではないかと想像される。

転移性脈絡膜腫瘍に対するIA所見に関する報告としては,上田ら¹⁵⁾は69歳女性(左眼,乳癌)を,竹田ら¹⁶⁾は57歳男性(右眼,肺癌),60歳女性(左眼,乳癌),56歳女性(両眼,肺癌)の3例を,原田ら¹⁷⁾は57歳女性(左眼,乳癌)の症例を報告し,これらすべての報告において造影早期から造影後期にかけて腫瘍部は境界明瞭な低蛍光を示すとしており,腫瘍内血管と考えられる太い血管が描出される場合があること,FAでは正常にみえる部位にもIAでは腫瘍の進展を確認できる場合があることなどを述べている。これに対して,本症例では腫瘍辺縁部は境界明瞭な低蛍光を示したが,腫瘍中心部は過蛍光を示すという従来の報告とは相違する特異的なパターンを呈した。脈絡

膜転移巣の病理組織標本を再検討したところ、過螢光を示した腫瘍中心部(図 7 A)においては拡張した血管の集塊が高密度に存在し、低螢光を呈した腫瘍辺縁部(図 7 B)においてはそのような血管が少ないことが判明した。カルチノイド腫瘍が一般に腫瘍血管に富む腫瘍であること、および腫瘍中心部と辺縁部との血管分布の差異が認められたことが異なる IA 所見をもたらした原因ではないかと考えた。

本論文の要旨は第 14 回眼腫瘍研究会(東京)および第 8 回日本 ICG 螢光造影研究会(札幌)で報告した。

文 献

- 1) **Albert DM**: Tumor metastasis to the eye: Incidence in adult patients with generalized malignancy. *Am J Ophthalmol* 63: 723—726, 1967.
- 2) **小田逸夫, 田淵祥子**: 担癌者における関連眼症状(統計的観察). *日癌治療学誌* 15: 841—850, 1980.
- 3) **Bloch RS, Gartner S**: The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol* 85: 673—675, 1971.
- 4) **Ferry AP, Font RL**: Carcinoma metastatic to the eye and orbit: A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 92: 276—286, 1974.
- 5) **Bonato M, Cerati M, Pagani A, Papotti M, Bosi F, Bussolati G, et al**: Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumors: A clinicopathological and immunohistochemical study of 122 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 420: 201—211, 1992.
- 6) **Bell RM, Bullock JD, Albert DM**: Solitary choroidal metastasis from bronchial carcinoid. *Br J Ophthalmol* 59: 155—163, 1975.
- 7) **Southren AL**: Functioning metastatic bronchial carcinoid with elevated levels of serum and cerebrospinal fluid serotonin and pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 20: 298—305, 1960.
- 8) **Font RL, Kaufer G, Winstanley RA**: Metastasis of bronchial carcinoid tumor to the eye. *Am J Ophthalmol* 62: 723—727, 1966.
- 9) **Fu YS, McWilliams NB, Stratford TP, Kay S**: Bronchial carcinoid with choroidal metastasis in an adolescent: Case report and ultrastructural study. *Cancer* 33: 707—715, 1974.
- 10) **Gragoudas ES, Carroll JM**: Multiple choroidal metastasis from bronchial carcinoid treated with photocoagulation and proton beam irradiation. *Am J Ophthalmol* 87: 299—304, 1979.
- 11) **Riddle PJ, Font RL, Zimmerman LE**: Carcinoid tumor of the eye and orbit: A clinicopathologic study of 15 cases, with histochemical and electron microscopic observations. *Hum Pathol* 13: 459—469, 1982.
- 12) **Harbour JW, Potter PD, Shields CL**: Uveal metastasis from carcinoid tumor: Clinical observations in nine cases. *Ophthalmology* 101: 1084—1090, 1994.
- 13) **Fan JT, Buettner H, Bartley GB, Bolling JP**: Clinical features and treatment of seven patients with carcinoid tumor metastatic to the eye and orbit. *Am J Ophthalmol* 119: 211—218, 1995.
- 14) **Loy TS, Darkow GVD, Quesenberry JT**: Immunostaining in the diagnosis of pulmonary neuroendocrine carcinomas. An immunohistochemical study with ultrastructural correlations. *Am J Surg Pathol* 19: 173—182, 1995.
- 15) **上田真由美, 政岡則夫, 北川康介, 上野脩幸**: 脈絡膜腫瘍 2 症例におけるインドシアニングリーン螢光眼底造影所見. *眼臨* 87: 1927—1932, 1993.
- 16) **竹田宗泰, 奥芝詩子, 今泉寛子, 柴田邦子, 佐藤義成, 志賀 満, 他**: 脈絡膜腫瘍の ICG 赤外線螢光造影所見. その 2. 転移性脈絡膜腫瘍. *眼紀* 45: 631—636, 1994.
- 17) **原田敬志, 神原行浩, 野川秀利, 澤 夕香, 馬嶋慶直**: 脈絡膜腫瘍における赤外線螢光眼底造影法. *臨眼* 48: 1899—1903, 1994.