
 症 例 報 告

集学的治療が奏効した胸腺癌の一例

佐野 博繁・渡部 聡・田中 純太・松山 弘紀
 平田 明・広瀬 貴之・田中 洋史・各務 博
 吉澤 弘久・下条 文武

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 呼吸器内科学分野（第二内科）

渡辺 マヤ・小池 輝元・橋本 毅久
 土田 正則・林 純一
 同 呼吸循環外科学分野（第二外科）

笹本 龍太・笹井 啓資
 同 腫瘍放射線医学分野

A Case of Thymic Carcinoma Successfully Treated by Combination of Neoadjuvant Chemotherapy, Surgery and Postoperative Radiotherapy

Hiroshige SANO, Satoshi WATANABE, Junta TANAKA,
 Koki MATSUYAMA, Akira HIRATA, Takayuki HIROSE,
 Hiroshi TANAKA, Hiroshi KAGAMU,
 Hirohisa YOSHIZAWA and Fumitake GEJYO

*Division of Respiratory Medicine,
 Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Maya WATANABE, Terumoto KOIKE, Takehisa HASHIMOTO,
 Masanori TSUCHIDA and Jun-ichi HAYASHI

*Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
 Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Reprint requests to: Satoshi WATANABE
 Division of Respiratory Medicine
 Niigata University Graduate School of
 Medical and Dental Sciences
 1-757 Asahimachi-dori,
 Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先： 〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野
 （第二内科） 渡部 聡

Ryuta SASAMOTO and Keishi SASAI

*Division of Radiation Oncology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences***Abstract**

A 44-year-old man was admitted with thymic carcinoma. Chest CT scans revealed an anterior mediastinal tumor invading upon brachiocephalic artery. The patient was treated 4 cycles of chemotherapy of cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide. At achievement of partial response, the tumor was safely resected without angioplasty, and postoperative radiotherapy was added. A combination of neoadjuvant chemotherapy, surgery and postoperative radiotherapy was seemed to be useful for advanced thymic carcinoma.

Key words: thymic carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy

緒 言

胸腺癌は胸腺上皮由来の悪性腫瘍であり、胸腺腫に比し一般に予後は不良である。治療の第一選択は外科的切除であり、完全切除は最も重要な予後規定因子であるが、診断時すでに周囲の組織への浸潤または遠隔転移を示す症例が多く、しばしば完全切除が困難である。一方、化学療法に対して良好な感受性を示すといわれており、術前の化学療法を行うことで遠隔転移を抑制し、また腫瘍の縮小により切除率の改善をはかる集学的治療が試みられている。

今回我々は、周囲組織への浸潤が高度で診断時手術困難であったが、多剤併用による術前化学療法を行うことで、外科的切除と術後放射線療法を行えた胸腺癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：44歳、男性。

主 訴：嗄声、胸骨上方の腫瘍。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴10本/日×26年

現病歴：毎年健康診断を受けていたが、異常を指摘されたことはなかった。2002年11月に声のかすれが出現し、2003年3月下旬には前胸部の腫瘍を自覚したため、近医耳鼻科を受診した。同院で施行された胸部CTで上縦隔に腫瘍を指摘さ

れ、4月7日に当科を紹介され受診した。4月15日に当院第二外科で前胸部腫瘍の生検を施行され、胸腺癌(扁平上皮癌)と診断された。4月24日に加療目的に当科に入院した。

入院時現症：身長183cm、体重81kg、体温36.4℃、血圧120/72mmHg、脈拍68/min。結膜に貧血・黄疸なし、眼瞼下垂なし、筋力低下なし、胸部前壁胸骨上縁に径3cm大の皮下腫瘍(可動性なし、弾性硬、圧痛なし)を触知、嗄声あり、腹部異常所見なし、浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査上、 γ グロブリン分画の低下、IgGの低下を認めた。腫瘍マーカーでは、CYFRA 5.1ng/mlと上昇を認めた(表1)。免疫学的検査では異常を認めなかった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では右上縦隔の拡大と気管の左方偏位を認めた(図1)。胸部CTでは、上縦隔に径6.5cm大の辺縁整、比較的内部均一で境界明瞭な充実性腫瘍を認めた(図2)。画像上、腕頭動脈への腫瘍の直接浸潤が疑われ、正岡分類Ⅲ期と診断された。

病理組織学的所見：hematoxylin and eosin 染色では、腫瘍は脂肪組織に接して分葉状に認められ、明らかな被膜を有さず、線維性結合組織内に浸潤性に増殖していた。また、上皮成分とリンパ球が混在した二相性を示していた。上皮細胞の異型が強く、一部では胞体が好酸性を増しており、角化が疑われた(図3)。免疫染色では上皮細胞はCD5陽性であり、扁平上皮への分化を示す胸腺癌

表 1 入院時検査所見

【血液検査】			【生化学・血清学的検査】		
WBC	7100	/mm ³	TP	6.5	g/dl
Neu	61.5	%	Alb	67.9	%
Lym	23.5	%	α_1 -G	2.9	%
Eo	7.0	%	α_2 -G	9.3	%
Ba	0.0	%	β -G	10.0	%
Mo	8.0	%	γ -G	9.9	%
RBC	463 × 10 ⁴	/mm ³	BUN	18	mg/dl
Hb	15.7	g/dl	Cr	0.9	mg/dl
Ht	45.7	%	Na	141	mEq/L
Plt	26.9 × 10 ⁴	/mm ³	K	4.3	mEq/L
【尿検査】			Cl	106	mEq/L
U-protein	(-)		Ca	9.3	mg/dl
U-sugar	(-)		P	3.2	mg/dl
U-occult blood	(-)		AST	23	IU/L
【腫瘍マーカー】			ALT	21	IU/L
CEA	1.0	ng/ml	γ -GTP	23	IU/L
AFP	2	ng/ml	LDH	164	IU/L
HCG- β	<0.1	ng/ml	ALP	247	IU/L
SCC	0.9	ng/ml	T-Bil	0.4	mg/dl
CYFRA	5.1	ng/ml	CRP	0.3	mg/dl
NSE	4.4	ng/ml	TC	209	mm/h
			TG	183	mg/dl
			CK	72	IU/L
			ESR	8	mm/h
			IgG	651	mg/dl
			IgA	164	mg/dl
			IgM	148	mg/dl
			【免疫学的検査】		
			抗AchR-Ab	<0.1	
			CD4/8比	2.1	
			CD4	44.2	%
			CD8	21.4	%
			T細胞	79	%
			B細胞	6	%

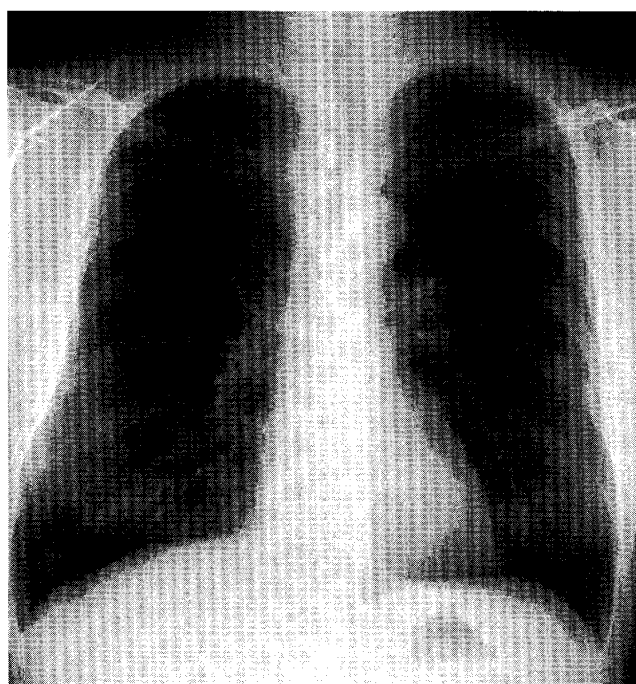


図 1 入院時胸部単純 X 線写真
右上縦隔の拡大と気管の左方への偏位を認めた。

と診断された (図 4)。

入院後経過：cisplatin (80mg/m², day 1), doxorubicin (45mg/m², day 1), cyclophosphamide (800mg/m², day 1), etoposide (80mg/m², day 1-3) による PACE 療法を 3 週間毎に計 4 コース施行した。副作用としては, grade 4 の好中球減少, grade 2 の便秘が各コース中に出現したが, 補助療法にていずれも短期間で改善した。4 コース終了後 CYFRA は 3.0ng/ml と低下しており, 胸部 CT (図 5) では RECIST 基準で 30.6 % の縮小率を認め, overall response で PR と判定した。

8 月 8 日に当院第二外科にて腫瘍摘出術, 胸腺摘出術を施行した。腫瘍は白色で線維性に硬く, 周囲臓器との境界が不明瞭で, 化学療法後の変化と考えられた。腫瘍は無名静脈の頭側から腕頭動脈を取り囲むように存在していたが, 動脈からは腫瘍の残存なく鋭的に剥離することが可能であった。副交感神経, 交感神経幹を合併切除, 気管軟骨と気管の一部壁に入り込む形で腫瘍を切除し

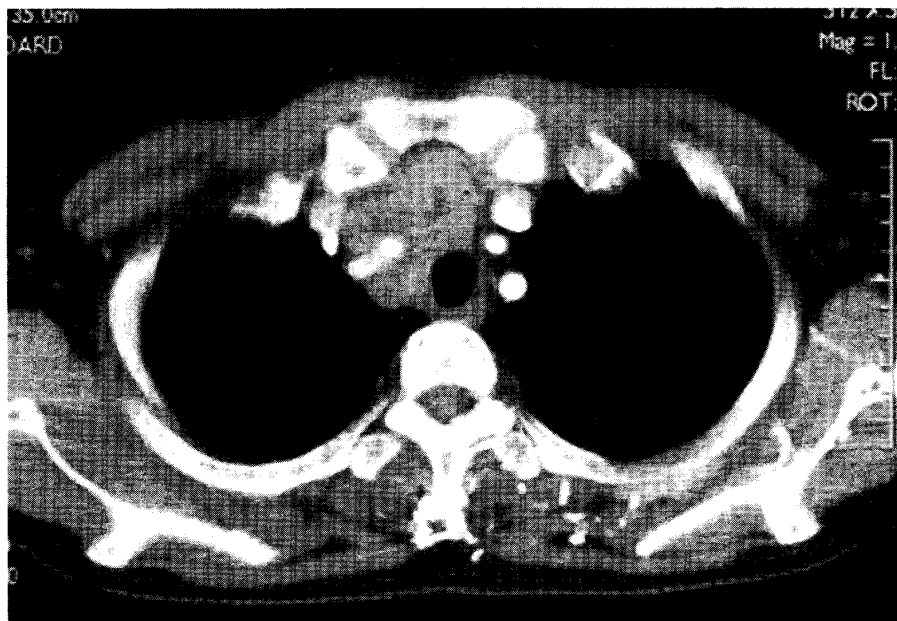


図2 入院時胸部造影CT

上縦隔に径6.5cm大の辺縁整、比較的内部均一で境界明瞭な充実性腫瘍を認めた。

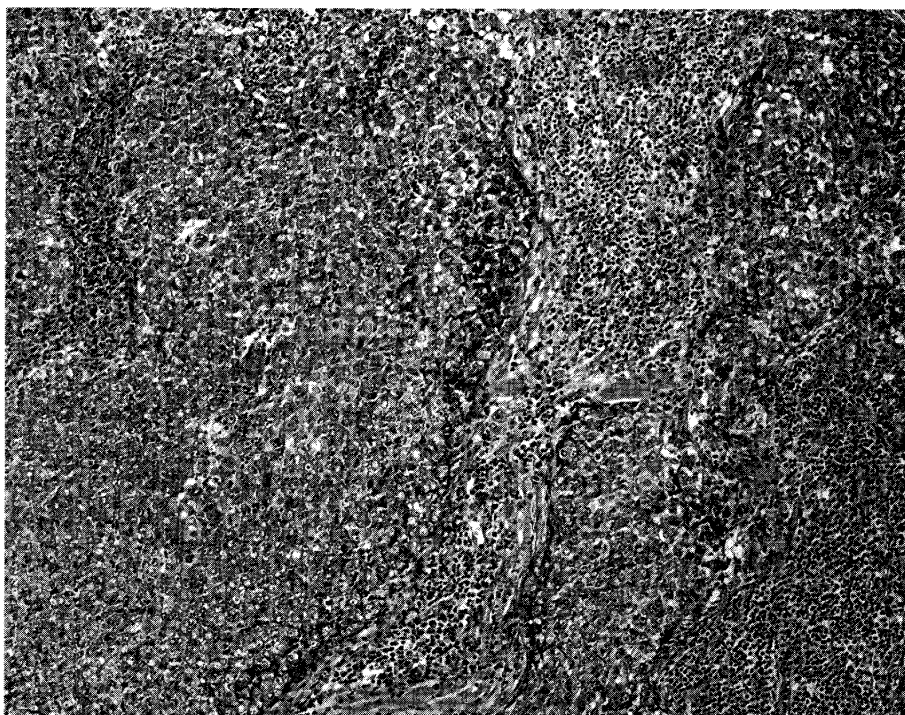


図3 前胸部腫瘍生検組織所見 (hematoxylin & eosin stain $\times 100$)

当院第二外科で施行された前胸部腫瘍の生検組織所見にて、胸腺癌(扁平上皮癌)と診断された。



図4 前胸部腫瘍生検組織所見（免疫染色：CD5）
上皮細胞はCD5陽性であり，胸腺癌の診断を支持する結果であった。

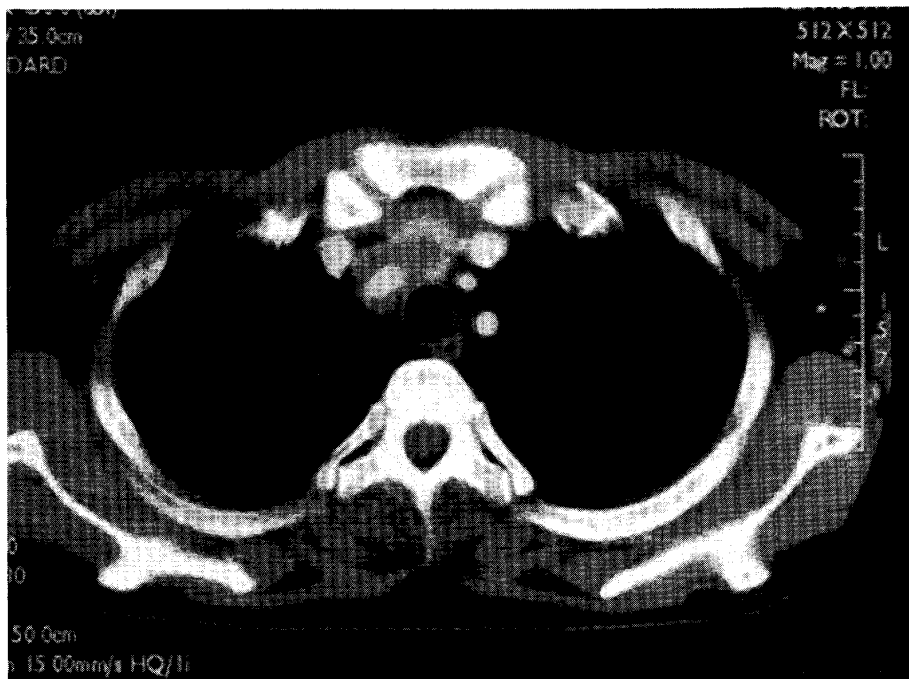


図5 術前化学療法終了時胸部造影CT
治療前に比し，RECIST基準で30.6%の縮小率を認めた。

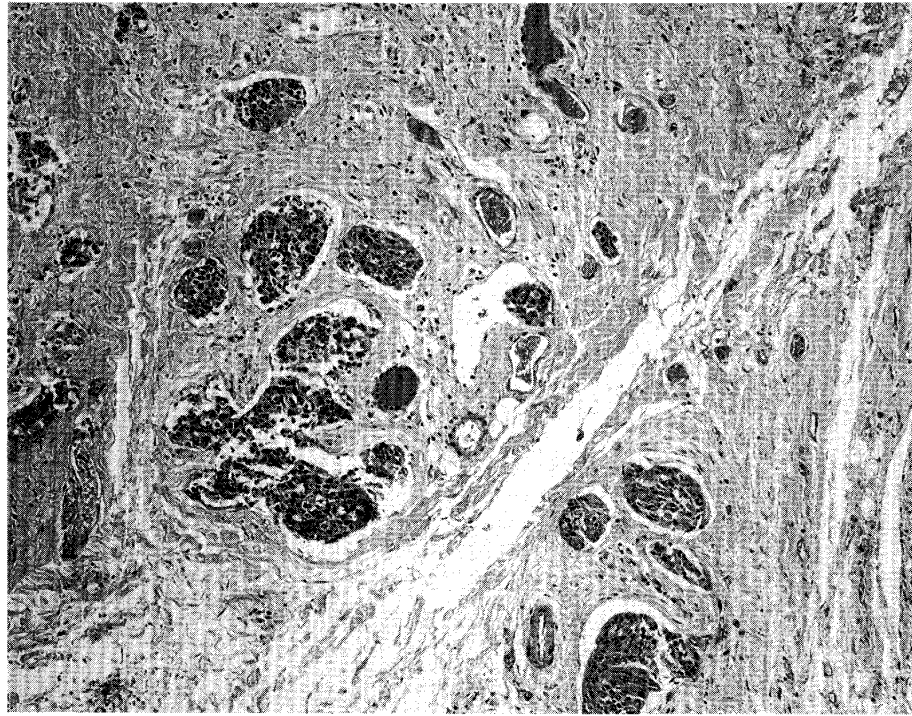


図6 術後病理組織学的所見1 (hematoxylin & eosin stain $\times 100$)

腫瘍はリンパ球浸潤を伴った中分化型扁平上皮癌であり、高頻度にリンパ管浸潤を認めた。

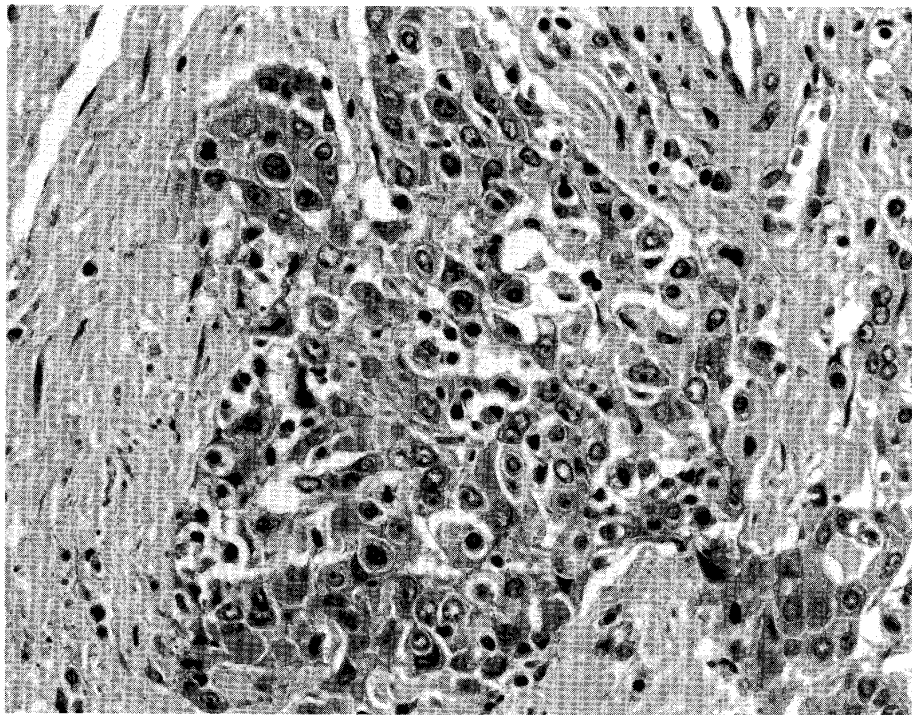


図7 術後病理組織学的所見2 (hematoxylin & eosin stain $\times 400$)

た。腫瘍の背側は気管と接しており一部浸潤が疑われ、完全切除には気管合併切除の必要があったが、線維性変化で腫瘍の境界が不明瞭であったこと、左反回神経損傷による完全声帯麻痺の可能性があったため、気管合併切除は行わなかった。

術後の病理組織診では、腫瘍はリンパ球浸潤を伴った中分化型扁平上皮癌であった。腫瘍は硝子化した間質、筋組織、血管周囲にびまん性に浸潤し、高頻度にリンパ管浸潤を認めた（図 6, 7）。また術後は合併症なく順調に経過し、8月25日に退院した。

9月1日より2Gy/日×30回、計60Gyの術後放射線療法を外来にて施行し、10月16日に終了した。以後、各科外来で経過観察中であり、これまでのところ再発を認めていない。

考 察

胸腺の腫瘍は、浸潤性や細胞異型により、良性胸腺腫、悪性胸腺腫、胸腺癌に分類される。胸腺上皮由来の胸腺悪性腫瘍の中で、胸腺癌は著明な異型性を示し核分裂像が多く、局所に壊死組織を持つものと定義されている。稀な腫瘍であり、正岡は縦隔腫瘍413例中9例に胸腺原発の癌腫を認めたと報告している¹⁾。治療の第一選択は外科的切除であるが、化学療法にも良好な感受性を示すと言われており、切除不能な胸腺癌に対しては、白金製剤、アルキル化剤、アントラサイクリン系薬剤をkey drugとして多剤併用化学療法が用いられている^{2) - 5)}。

胸腺癌は胸腺腫に比し一般に予後は不良であり、予後規定因子に関しての報告が散見される。Susterら⁶⁾は、lobular growth pattern, cytologic atypia, focal necrosis, mitotic activityにより胸腺癌の組織型を低悪性度と高悪性度の2群に分類しており、低悪性度群は21例全例が長期生存したのに対し、高悪性度群は39例中33例が胸腺癌により死亡したと報告している。Ogawaらの胸腺癌40症例の検討⁷⁾によると、完全切除を行い得た胸腺癌患者16症例中12例が長期生存している（観察期間44～193ヶ月）のに対し、不完全切除

または生検のみで他の治療法を選択した24症例では、長期生存を得られたのは1例のみであった（観察期間57ヶ月）。その他、performance statusが良好である群、組織学的低悪性度群、正岡分類Ⅰ・Ⅱ期も有意差をもって予後が良好であった。Ogawaら⁷⁾、Shimosatoら⁸⁾、Tsuchiyaら⁹⁾は予後に最も寄与するのは完全切除を行い得たかどうかであったと結論している。しかし、胸腺癌は診断時すでに周囲組織への浸潤または遠隔転移を示す症例が多く（正岡分類Ⅲ・Ⅳ期）しばしば完全切除が困難である。また、Hsuら¹⁰⁾は、術後の放射線療法は局所の再発は抑制するが遠隔転移による再発を抑制しないと報告しており、術前化学療法を行うことで遠隔転移を抑制し、また腫瘍の縮小により切除率の改善をはかる集学的治療が試みられている。Lucchiら¹¹⁾の報告によると、正岡分類Ⅲ期の胸腺癌7例に対しcisplatin + epirubicin + etoposideの3剤による術前化学療法を行い、全例が50%以上の縮小を示し、4例は完全切除が可能であった。全例に術後放射線療法を追加し、不完全切除であった3例においても長期生存が得られたとしている。本邦においては、Ogawaら⁷⁾が診断時は切除不能と考えられた正岡分類Ⅲ期の胸腺癌4例に対して術前化学療法を行い、外科的切除、術後放射線療法により全例長期生存したと報告している。

本症例はperformance statusは良好に保たれ、組織型は扁平上皮癌であり組織学的低悪性度群であった。腕頭動脈への直接浸潤が疑われ、正岡分類Ⅲ期と診断された。診断時は外科的切除が困難と考えられ、PACE療法による化学療法を計4コース施行し縮小効果が認められた。外科的切除、放射線療法を施行後、画像上腫瘍は消失し、現在は各科外来にて経過観察中である。

結 語

周囲組織への浸潤が高度で、診断時手術困難であった胸腺癌の1例を経験した。多剤併用による術前化学療法を行うことで外科的切除が可能となった。術前化学療法を含めた集学的治療は正岡分

類Ⅲ期の胸腺癌症例においても長期生存を期待できることが報告されており、考慮すべき治療のひとつと考えられた。

文 献

- 1) 正岡 昭：縦隔腫瘍ならびに外科治療の対象となる胸腺疾患. 外科治療 44: 662-670 1985.
- 2) Oshita F, Kasai T, Kurata T, Fukuda M, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T, Eguchi K, Shinkai T and Saijo N: Intensive Chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide and granulocyte colony-stimulating factor for advanced thymoma or thymic cancer: preliminary results. Jpn J Clin Oncol 25: 208-212, 1995.
- 3) Kitami A, Suzuki T, Kamio Y and Suzuki S: Chemotherapy of thymic carcinoma: Analysis of seven cases and review of the literature. Jpn J Clin Oncol 31: 601-604, 2001.
- 4) Loehrer PJ, Jiroutek M, Aisner S, Aisner J, Green M, Thomas CR, Livingston R and Johnson DH: Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma. Cancer 91: 2010-2015, 2001.
- 5) Lucchi M, Mussi A, Ambrogi A, Gunfiotti A, Fontanini G, Basalo F and Angeletti CA: Thymic carcinoma: a report of 13 cases. Eur J Surg Oncol 27: 636-640, 2001.
- 6) Suster S and Rosai J: Thymic carcinoma. Cancer 67: 1025-1032, 1991.
- 7) Ogawa K, Toita T, Uno T, Fuwa N, Kakinohara Y, Kamata M, Koja K, Kinjo T, Adachi G and Murayama S: Treatment and prognosis of thymic carcinoma. Cancer 12: 3115-3119, 2002.
- 8) Shimosato Y, Kameya T, Nagai K and Suemasu K: Squamous cell carcinoma of thymus. An analysis of eight cases. Am J Surg Pathol 1: 109-121, 1977.
- 9) Tsuchiya R, Koga K, Masyuno Y, Mukai K and Shimosato Y: Thymic carcinoma: proposal for pathological TNM and staging. Pathol Int 44: 505-512, 1994.
- 10) Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, Sun LM and Chen HC: Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: Treatment results and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 801-805, 2002.
- 11) Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fontanini G and Angeletti CA: The multi-modality treatment of thymic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 19: 566-569, 2001.

(平成16年1月5日受付)