

カルボプラチン・ドセタキセルによる化学療法で Complete Response を得た胸腺癌と考えられた 1 症例

菊地信也¹・西 裕一¹・福土雅彦¹・
清水禎彦²・坂本芳雄¹

要旨 **背景**．胸腺癌は胸腺腫と比較するとその発生頻度は少ない．進行性胸腺癌に対して，プラチナ製剤をベースとした多剤併用化学療法が報告されているが，いまだ標準化学療法に関するコンセンサスは得られていない．**症例**．64 歳男性．主訴は呼吸苦．胸部エックス線写真上，左前縦隔の腫瘤影と胸水を認め当院を紹介された．胸部 CT では前縦隔腫瘍と左胸膜に沿って連続する結節状壁肥厚性病変が認められた．MRI では病変は横隔膜を越えて後腹膜に浸潤していた．経皮的 CT ガイド下肺生検で得られた検体の病理学的検索により多形性に富む異型細胞と壊死を伴う上皮性悪性腫瘍と診断．腫瘍の主病変存在部位などから総合して胸腺癌，IVa 期と考えられた．病状の急速な悪化もあり，非小細胞性肺癌に準じてカルボプラチン + ドセタキセルによる化学療法を施行したところ 1 コース終了後には著明な腫瘍縮小を認め，合計 4 コース終了後 complete response が得られた．血清中可溶性 IL-2 レセプター値は 8330 から 730 へと減少した．**結論**．カルボプラチンとドセタキセルの併用療法は胸腺癌の治療においてひとつの有望なレジメンであるかも知れない．(肺癌．2002;42:215-219)

索引用語 カルボプラチン，ドセタキセル，胸腺癌，可溶性 IL-2 レセプター

Chemotherapy of A Case of Thymic Carcinoma Responding Completely to Carboplatin and Docetaxel

Shinya Kikuchi¹; Yuichi Nishi¹; Masahiko Fukushi¹;
Yoshihiko Shimizu²; Yoshio Sakamoto¹

ABSTRACT **Background.** The incidence of thymic carcinoma is relatively rare compared with thymoma. Several regimens of platinum-based chemotherapy have been tried for the treatment of advanced thymic carcinoma, however, there still has been no consensus on the standard regimen. **Case.** A 64 year-old man visited our institution complaining of dyspnea. Chest X-ray and CT films demonstrated a mass in the left anterior mediastinum and diffuse nodular thickening of the pleura accompanied by effusion. MR imaging revealed that the lesion extended over the diaphragm to the retroperitoneal tissues. Microscopic examinations of specimens obtained by CT-guided needle biopsy revealed proliferating atypical cells with pleomorphism and necrosis. Overall findings were compatible with thymic carcinoma, stage IVa. Chemotherapy using carboplatin (AUC 5 mg/ml · min, day 1) and docetaxel (60 mg/m², day 1) was started. The response was prominent even after one course of treatment, and complete response was finally obtained after four courses. The serum level of soluble IL-2 receptors decreased from 8,330 to 730 after the treatment. **Conclusion.** Chemotherapy using carboplatin (or cisplatin) and docetaxel may be a promising regimen for the treatment of thymic carcinoma. (JJLC. 2002;42:215-219)

KEY WORDS Carboplatin, Docetaxel, Thymic carcinoma, Soluble IL-2 receptor

埼玉医科大学¹ 第二内科呼吸器科，² 第二病理．

別刷請求先：菊地信也，埼玉医科大学第二内科呼吸器科，〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 番地．

¹ Pulmonary Division, Second Department of Internal Medicine and ² Department of Pathology, Saitama Medical School, Japan.

Reprints: Shinya Kikuchi, Pulmonary Division, Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, 38 Morohongou, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan.

Received August 27, 2001; accepted March 20, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

最近になり、胸腺上皮細胞由来の悪性腫瘍のうち、組織構築上著明な異型性を示して、核分裂像も多く、局所に壊死組織をもつものを胸腺癌とし胸腺腫とは別に分類するようになってきた！胸腺癌に対する治療は、手術療法、放射線療法、化学療法がその組織型や病期によって選択²されているが、症例数も少なく、化学療法の効果についてはいまだ明確な見解は得られていない。今回我々は、カルボプラチン+ドセタキセルによる化学療法が著効した、胸腺癌と考えられた1症例を経験したのでここに報告する。

症例：64歳男性

主訴：呼吸苦

家族歴：兄に大腸癌

既往歴：20年前より高血圧。

喫煙歴：20～64歳まで20～30本/日

現病歴：平成12年7月10日頃より、呼吸苦出現。近医受診し胸部単純写真で左側に胸水と上肺野の腫瘍陰影を指摘され、平成12年7月29日当科へ精査加療目的にて転院した。

入院時現症：身長183cm、体重68kg、血圧142/76mmHg、脈拍90/分、体温36.8。表在リンパ節は触知せず。胸部聴診で、左側の呼吸音の減弱を認めた。ばち状指は認めなかった。

入院時検査所見：末梢血血液像では、好中球主体の白血球増加(14,150/ μ l)があり、血小板数も90.8万/ μ lと増加していた。凝固系では、明らかな異常所見を認めず、生化学所見で、軽度肝障害を認め、また、腫瘍マーカーでは、CEA、CYFRA、ProGRP、SCC、ヒアルロン酸の増加を認めなかった。免疫血清検査ではCRP 15.98 mg/dl、チミジンキナーゼ活性は89 U/(基準5以下)、可溶性IL-2レセプターは8,330 U/ml(基準220～530)といずれも増加していた。また、血液ガス分析では、PaO₂ 62.7 Torrであった(Table 1)。

初診時胸部単純エックス線写真(Figure 1)では左上方の前縦隔の腫瘍影と胸水貯留を認めた。胸部造影エックス線CTでは、内部が不均一に造影される腫瘍と左胸膜に沿って連続する結節上の壁肥厚が認められ、リンパ節腫脹も多数認められた(Figure 2)。MRIでは腫瘍病変は胸膜より連続進展して横隔膜を越えて後腹膜まで浸潤していた(Figure 3)。腹部エコー検査、骨・ガリウムシンチグラム、頭部MRIでは、異常所見を認めなかった。

入院後経過：診断名として悪性胸膜中皮腫と広汎な胸膜浸潤を伴う胸腺腫瘍をまず考えた。また原発性縦隔型肺癌、悪性リンパ腫や胚細胞性腫瘍などの縦隔悪性腫瘍も鑑別疾患に含めた。

穿刺採取した胸水の所見では、CEA、ヒアルロン酸の

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood cell counts		Tumor markers	
WBC	14,150 / μ l	CEA	2.5 ng/ml
RBC	329 × 10 ⁴ / μ l	CYFRA	1.9 ng/ml
Hb	11.7 g/dl	Pro GRP	13.0 pg/ml
Ht	34.8%	SCC	1.4 ng/ml
Plt	90.8 × 10 ⁴ / μ l	Hyaluronic acid	20.0 ng/ml
Blood chemistry		Thymidine kinase activity	
GOT	45 IU/L		89 U/L
GPT	43 IU/L	Soluble IL 2R	8,330 U/ml
LDH	691 IU/L	Arterial blood gas	
ALP	509 IU/L	PH	7.468
Cr	0.73 mg/dl	PaCO ₂	33.9 Torr
UA	5.4 mg/dl	PaO ₂	62.7 Torr
TP	6.5 g/dl	HCO ₃ ⁻	22.6 mEq/L
Ca	9.2 mg/dl	Tuberculin skin test	
IP	3.2 mg/dl		5 × 5 mm
CRP	15.98 mg/dl		

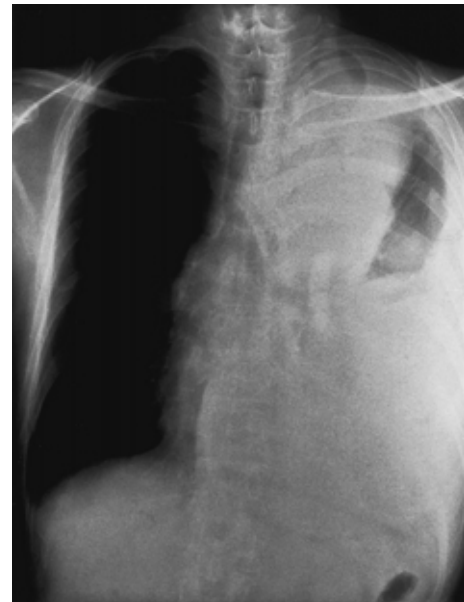


Figure 1. A chest X-ray film on admission showed a mass in the left anterior mediastium with pleural effusion.

異常高値はなく、細胞診では、小リンパ球や単球に混じって少数ながら巨大な核小体を有する異型細胞が認められた(Figure 4)。

気管支鏡検査ではブラシの先端が腫瘍部まで到達せず有意な病理所見も得られなかった。この結果、肺外病変が示唆されたため、前縦隔部腫瘍部でCTガイド下経皮生検を施行した。得られた検体の病理組織像では大型の核小体を有する大小不同の異型細胞が壊死を伴ってシート状に増殖していた(Figure 5)。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞の多くは、サイトケラチン(AE1/AE3, CAM

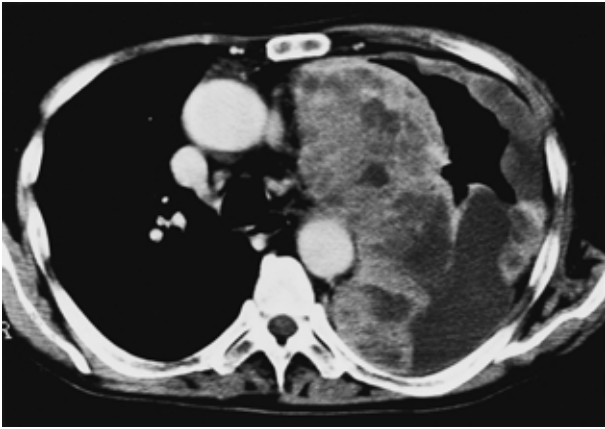


Figure 2. Chest CT films revealed a giant mass in the left anterior mediastinum and diffuse nodular thickening of the left pleura with effusion.

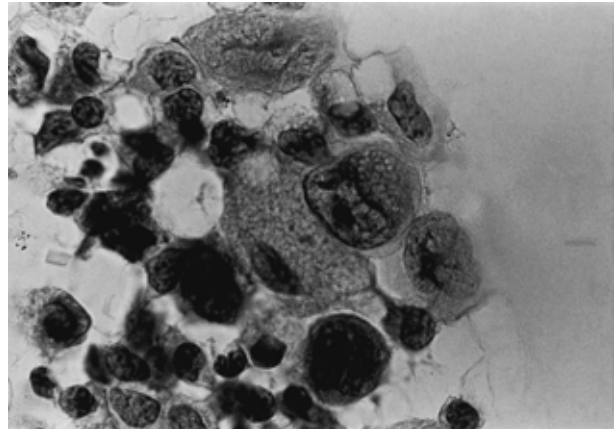


Figure 4. Microscopic findings of the pleural effusion. A few atypical cells with a high N/C ratio were observed.



Figure 3. Chest MRI films showed a giant mass invading the retroperitoneum across the left diaphragm.

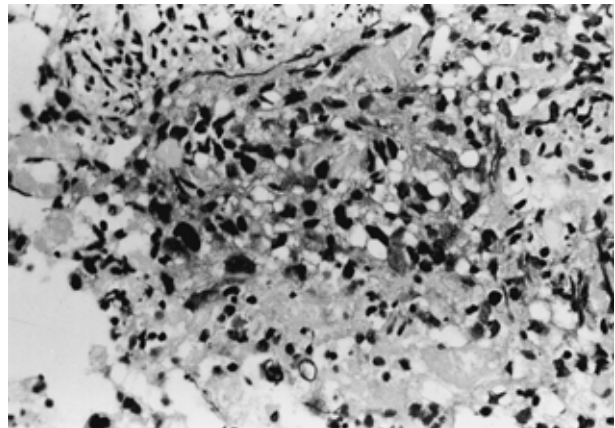


Figure 5. Microscopic examinations of the specimen obtained by CT-guided needle biopsy revealed the proliferation of atypical cells with pleomorphism and necrosis. (H.E. stain $\times 100$)

5.2), EMA, BerEP4 に陽性を示し, CEA, S100 蛋白, カルレチニン, LCA, AFP, HCG, CD15 は陰性であった。以上より上皮系の悪性腫瘍と診断された (Figure 6)。病理組織像および特殊染色でヒアルロニダーゼ消化試験が陰性, 免疫組織染色でカルレチニン陰性, HCG と AFP が陰性であることから, 悪性胸膜中皮腫と胚細胞性腫瘍は否定的であった。更には血中可溶性 IL-2 レセプターとチミジンキナーゼ活性は高値を示したが, 病理像と免疫染色で LCA が陰性であったことより悪性リンパ腫も否定的であった。前述の組織像だけでは縦隔型肺癌のう

ち低分化型腺癌と大細胞癌は除外できなかったが, CT での主病変の存在部位や気管支鏡下のブラシ挿入で気管支との関連も認められなかったこと及び上記の病理結果を考え合わせて胸腺癌が最も矛盾しないと考えられた。しかしながら胸腺癌の組織型分類については低分化腺癌あるいは大細胞癌の成分, 更にごくわずかに存在する細胞間橋から扁平上皮癌の成分も見られたが, 明確な組織型を確定することはできなかった。

MRI で横隔膜を越えて腫瘍が後腹膜まで浸潤していることより, 病期は正岡らの分類で IVa 期であり外科的に根治手術の適応はなかった。検索を進めている間に次第に, 腫瘍増大と胸水増加による圧迫症状が強くなり, 呼吸不全の悪化を認めたため, ドセタキセル (60 mg/m², day 1) とカルボプラチン (AUC 5 mg/ml · min, day 1) の併用化学療法を平成 12 年 8 月 31 日から施行した。

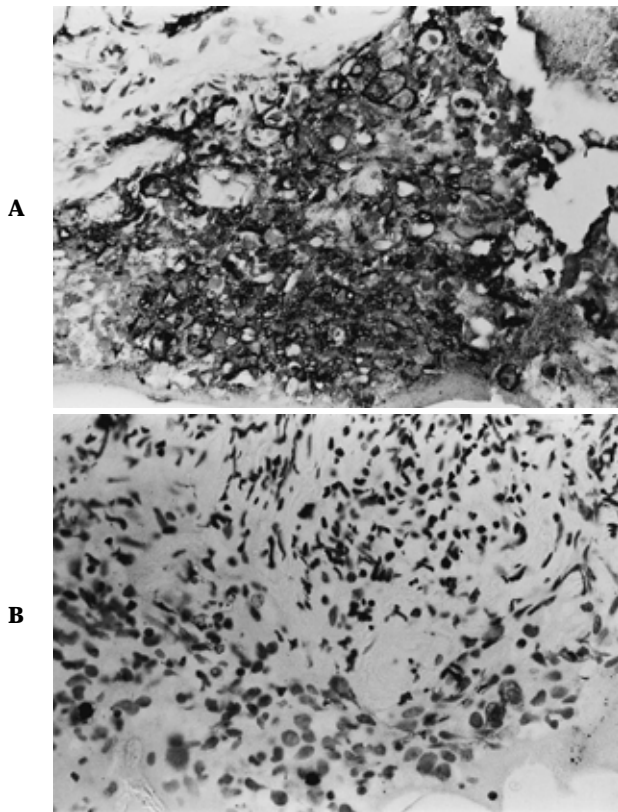


Figure 6. A. Immunohistochemical staining for EMA. Most cells were stained positively ($\times 100$) B. Immunohistochemical staining for CEA. There were no positively stained cells in the specimen ($\times 100$)

化学療法に対する反応は1コース目より顕著であり縮小率は98%であった。引き続き同療法で合計4コース施行した結果、画像上明らかな腫瘍病変の残存を認めず complete response (CR) と腫瘍効果判定基準にもとづき判定した (Figure 7)。また治療に伴い血中可溶性 IL-2 レセプターレベルも最終的に 730 U/ml まで低下し、これをマーカーに外来で観察しているが、現在までのところマーカー、胸部単純エックス線写真上再発兆候を認めず disease-free の状況で経過している。

考 察

胸腺癌と確定診断をするためには、他に原発巣と思われる病巣が無いことと癌巣の周囲に遺残胸腺が存在することのふたつが必要であるとされている³。本症例で他臓器に原発巣と考えられる所見はなかったが、外科的生検は施行していないので遺残胸腺の有無については確認できていない。

胸腺癌の治療には外科的切除、化学療法、放射線照射を用いた集学的治療が行われるが、発見時すでに III 期、IV 期の進行癌であることが多い⁴。胸腺癌は胸腺腫と比較すると稀であるため、化学療法に関しては十分な検討

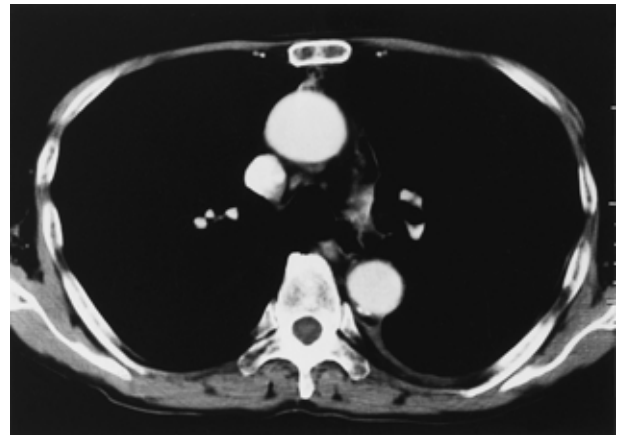


Figure 7. Chest CT films before and after chemotherapy. Tumor was completely eradicated, by four courses of chemotherapy.

が行われていない。そのため報告も1例ないし少数例のことが多いが、いずれもプラチナ製剤をベースにした多剤併用療法が用いられている。少数例を対象としたものでは、Carlson³がシスプラチン、ビンブラスチン、プレオマイシンの3剤併用療法でCRを得た1例を報告している。Weide⁵はシスプラチン、エトポシド、プレオマイシンでCRとpartial response (PR)をそれぞれ1例報告をしている。長井⁶は、浸潤型胸腺腫と同様のシスプラチン、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、シクロホスファミド (ADOC) 療法を術前化学療法として2例に試み、PRを得ている。また森⁷もシスプラチン、イホスファミド、ビンデシンの併用療法でPRを得た1例を報告している。比較的多数例の報告では Nakamura⁸が10例を対象として PACE (シスプラチン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、エトポシド) 療法などプラチナ製剤をベースにした化学療法を行い4例のPRを報告している。別府⁹は、シスプラチン、ビンデシ、マイトマイシンCによる化学療法に放射線療法の組み合わせ、秋山¹⁰はシスプラチン、ビンデシによる化学療法と放射線療法でそれぞれPR症例を報告している。Umsawasdi¹¹は、シクロホスファミド、アドリアマイシン、シスプラチン、プレドニンでCRを報告している。

胸腺癌に対する新規抗癌薬効果に関しての知見は極めて少ないが、高見沢¹²はADOC療法でPRを得た後、再び腫瘍増大後に化学療法と放射線療法に対して抵抗性を示した症例に対してイリノテカンを単剤投与したところPRを得たと報告している。しかし、われわれの検索した限りではドセタキセルやあるいはパクリタキセルに関する報告はない。ドセタキセルは乳癌・非小細胞癌に対する有用性が確認され、1996年に承認された新規抗癌薬である。単剤では乳癌で50.4%、非小細胞性肺癌で22.4%

の奏効率が報告されている。本症例ではカルボプラチンとドセタキセルの併用療法を行ったが、これは検索を進めている間に急速に腫瘍の増大が進行したため、胸腺癌であると確診が得られなかった段階での治療の開始を余儀なくされたという側面がある。しかし、本併用療法により広汎な胸膜浸潤を伴った進行性胸腺癌の症例でCRを得ることができたことは胸腺癌に対しこのような新規抗癌薬の使用がひとつの選択肢になりうる可能性があると考えられた。

最後に、本症例では血清中に高値の可溶性 IL-2 レセプターを検出したが、1 コース終了後に 848 U/ml まで顕著に低下し、4 コース終了後の値は 730 U/ml であった。細胞膜 IL-2 レセプターが酵素切断されて流血中に出た可溶性 IL-2 レセプターは悪性リンパ腫のマーカーとして用いられるが、それ以外にもサルコイドーシスや自己免疫疾患のような炎症性・免疫性疾患でも高値になることが知られている¹³ われわれが検索した範囲では胸腺癌あるいは胸腺腫で高値を示すという報告を見つけることはできなかったが、当科では最近、肝転移を伴う胸腺癌で可溶性 IL-2 レセプターが 5,570 U/ml とやはり高値の症例を経験している。残念ながらこの症例に対してはカルボプラチンとドセタキセルの併用療法と ADOC 療法のいずれも腫瘍縮小効果は NC であったが、CT では壊死性変化の増大が認められた。血中可溶性 IL-2 レセプターレベルはそれぞれの化学療法後に 3,960, 2,370 U/ml と減少していた。この可溶性 IL-2 レセプターが腫瘍細胞上に発現しているもの由来か、宿主の腫瘍免疫応答に伴うものかわからない。わずか 2 例だけなので明確には言及できないが、血中可溶性 IL-2 レセプターが胸腺癌のマーカーになる可能性を示唆していると思われる。

REFERENCES

1. 下里幸雄. 外科病理の立場からみた胸腺癌. 胸部外科. 1989;42:94-95.
2. Suster DC, Rosai J. Thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:451-470.
3. Carlson RW, Dorfman RF, Sikic BI. Successful treatment of metastatic thymic carcinoma with cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide chemotherapy. *Cancer.* 1990;66:2092-2094.
4. 斎藤 亮, 近藤 丘, 松村輔二, 他. 手術を行った胸腺癌 18 例の臨床病理学的検討. 胸部外科. 1996;49:797-801.
5. Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ, et al. Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer.* 1993;71:1219-1223.
6. 長井一信, 永廣 格, 青江 基, 他. 術前化学療法が有効であった胸腺癌の 2 例. 胸部外科. 2000;53:421-423.
7. 森 公介, 小島研介, 安藤陽夫, 他. 術前化学療法, 放射線療法が著効した胸腺未分化癌の 1 例. 肺癌. 1995;35:357-362.
8. Nakamura Y, Kunitoh H, Kubota K, et al. Platinum-based chemotherapy with or without thoracic radiation therapy in patients with unresectable thymic carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30:385-388.
9. 別府穂積, 野寺博志, 新 謙一, 他. 化学療法と放射線療法が奏効した胸腺癌の 1 例. 日胸疾会誌. 1995;33:635-639.
10. 秋山靖人, 斉藤勢也, 木村 秀, 他. 術前の化学療法の併用が有効であった胸腺癌の一例. 日胸疾会誌. 1996;34:1030-1034.
11. Umsawasdi T, Chong C, Weedn VW, et al. Squamous cell carcinoma of the thymus: a case report of rapid response to cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, and prednisone. *Med Pediatr Oncol.* 1986;14:338-341.
12. 高見沢明美, 小泉知展, 久保恵嗣, 他. Irinotecan hydrochloride が奏効した治療抵抗性胸腺癌の 1 例. 癌と化学療法. 1998;25:2115-2118.
13. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: Biology, function, and clinical application. *An Int Med.* 1990;113:619-627.