

## 集学的治療を行った胸腺肉腫様癌の1例

津村 眞<sup>1</sup>・木村圭吾<sup>1</sup>・武田洋正<sup>2</sup>・  
永田拓也<sup>2</sup>・荒木雅史<sup>2</sup>・溝渕光一<sup>3</sup>

**要旨**—— **背景**. 胸腺肉腫様癌は極めて稀な悪性腫瘍であり, 未だ治療方法も確立されておらず, 予後不良な疾患である. 集学的治療を行った胸腺肉腫様癌の1例を経験したので報告する. **症例**. 54歳男性. 2002年10月胸部X線検査にて左胸部巨大腫瘤影を発見され入院となる. 超音波下経皮針生検にて悪性奇形腫が疑われた. 腫瘍が巨大なため, まず, 化学療法を施行し, 奏効度は partial response (縮小率61%)であった. 2003年2月肺・心膜部分切除を合併した腫瘍摘出術を施行し, 完全に摘出し得た. 組織学検査にて胸腺肉腫様癌と診断された. 術後縦隔に放射線療法(60 Gy)を追加したが, 2003年9月胸腔内播種性再発を認めたため, 胸腔鏡下摘出術を行った. その後, 後頭部(髄膜)に転移が出現したため, 全脳照射(40 Gy)を施行した. 続いて, 再度左胸腔内再発が出現したため, 化学療法を施行したが, 効果なく, 2004年12月(術後22カ月)永眠した. **結論**. 胸腺肉腫様癌は極めて予後不良で稀な腫瘍である. 全身検索と腫瘍生検による確定診断を行った後, 放射線化学療法を第一選択とし, 引き続き手術療法を付加すべきである. 今後, 有効な化学療法の確立が望まれる. (肺癌. 2007;47:105-111)

**索引用語**—— 縦隔腫瘍, 胸腺癌, 胸腺肉腫様癌, 胸腺摘出術

## A Patient with Sarcomatoid Carcinoma of the Thymus Who Underwent Combined Modality Therapy

Makoto Tsumura<sup>1</sup>; Keigo Kimura<sup>1</sup>; Hiromasa Takeda<sup>2</sup>;  
Takuya Nagata<sup>2</sup>; Masashi Araki<sup>2</sup>; Kouichi Mizobuchi<sup>3</sup>

**ABSTRACT**—— **Background**. Sarcomatoid carcinoma of the thymus is a very rare malignant tumor. No methods for the treatment of this carcinoma have been established, and the prognosis is poor. We encountered a patient with sarcomatoid carcinoma of the thymus, and performed combined modality therapy. **Case**. The patient, a 54-year-old male, was admitted to our hospital because a large tumor shadow was observed in the left thoracic region by radiography in October 2002. The lesion was suspected to be a malignant teratoma by percutaneous biopsy under ultrasonography. Since the tumor was very large, we performed chemotherapy, and a 61 percent tumor reduction (partial response) was obtained. After chemotherapy, the entire tumor was removed by excision of the left upper lobe and the pericardium in February 2003. Histologically, the patient was diagnosed as sarcomatoid carcinoma of the thymus. Postoperative radiotherapy (60 Gy) was performed in the mediastinal space. In September 2003, disseminated recurrence was observed in the thoracic cavity, and re-excision was performed under thoracoscopy. Since metastasis was detected in the posterior head (meninx), whole-brain irradiation (40 Gy) was performed. Then disseminated recurrence was detected in the thoracic cavity, and second chemotherapy was performed, but it was not effective. The patient died in December 2004 (22 months after surgery). **Conclusion**. We encountered a patient with sarcomatoid carcinoma of the thymus, of which the prognosis is very poor, and the incidence is very low. After examination of whole body and de-

独立行政法人労働者健康福祉機構香川労災病院 <sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>呼吸器内科, <sup>3</sup>病理部.

別刷請求先: 津村 眞, 独立行政法人労働者健康福祉機構香川労災病院呼吸器外科, 〒763-8502 香川県丸亀市城東町3丁目3番1号 (e-mail: tsumu@kagawah.rofuku.go.jp).

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Respiratory Medicine, <sup>3</sup>Divi-

sion of Pathology, Kagawa Rosai Hospital, Japan.

Reprints: Makoto Tsumura, Department of Thoracic Surgery, Kagawa Rosai Hospital, 3-3-1 Johto-cho, Marugame-shi, Kagawa 763-8502, Japan (e-mail: tsumu@kagawah.rofuku.go.jp).

Received September 14, 2006; accepted January 12, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

finitive diagnosis by tumor biopsy are performed, it is recommended that radio-chemotherapy followed by surgery should be done. Therefore, we hope the development of an effective chemotherapy. (*JJLC*. 2007;47:105-111)

**KEY WORDS** — Mediastinal tumor, Thymic cancer, Thymic sarcomatoid carcinoma, Thymectomy

## はじめに

胸腺上皮性腫瘍は胸腺腫と胸腺癌および胸腺カルチノイドに大別される。そのうち胸腺癌は比較的頻度が低く、稀な悪性腫瘍であるが、最近その報告が増加している。しかし、まだ症例数が少ないことより、診断基準および標準的治療法は確立されていない。今回胸腺癌の中でも特に頻度が低く、予後不良な肉腫様癌の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：54歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難，微熱。

既往歴：20歳，胃潰瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：90本/日，24年間。

現病歴：2002年10月初めより，咳嗽，労作時呼吸困難，微熱を訴え近医を受診し，胸部X線検査にて左胸部巨大腫瘤影を発見され，精査治療目的にて紹介となった。

入院時現症：身長170cm，体重70kg，血圧130/94mmHg，脈拍122/分，整。結膜に貧血，黄疸なし。浮腫，チアノーゼなし。呼吸音正常，心音正常であった。

入院時検査所見：LDH，ZTTの軽度上昇，CRPの増加を認めた。また腫瘍マーカーはCEAが軽度上昇して

いた (Table 1)。

経過：2002年10月下旬内科入院となる。胸腹部CT検査を施行した後，超音波下経皮針生検を施行した。生検標本中に体毛が観察されたため，悪性奇形腫が疑われた。腫瘍が巨大であったため，まず最初に化学療法(ICE療法)を3クール施行した。なお，ICE療法は脳悪性胚細胞腫瘍あるいは難治性小児胚細胞腫瘍に対して用いられている化学療法である。<sup>1</sup> IFM (ifosfamide), ETP (etoposide), CDDP (cisplatin) を使用し，奏効度はpartial response (縮小率61%)であった。2003年2月中旬腫瘍摘出術を施行した後，縦隔に対して60Gyの放射線療法を追加した。2003年9月に左胸腔内に播種性再発を認めたため，11月上旬胸腔鏡下摘出術を施行した。その後12月には，後頭部(脳髄膜)に再発が出現したため，40Gyの全脳照射を施行した。2004年3月には再度左胸腔内に再発を認めたため，全身化学療法(再度ICE療法)を施行したが，効果なく，2004年12月中旬(術後22カ月)永眠した。

入院時胸部X線写真：正面像では，縦隔から左中肺野にかけて巨大腫瘤影を認めた (Figure 1)。

入院時胸部CT写真：前縦隔から左胸腔内に分葉傾向を有する17×17×9cmの腫瘤を認めた。辺縁は明瞭で内部は比較的均一，一部に小石灰化が認められた (Figure 2A)。造影にて，腫瘍の大部分は造影効果が認められ

**Table 1.** Laboratory Findings on Admission (October, 2002)

Blood and serum analysis	AST	16 IU/l	Tumor marker	
RBC 450×10 <sup>4</sup> /μl	ALT	16 IU/l	CEA	7.6 ng/ml ↑
WBC 68×10 <sup>4</sup> /μl	LDH	262 IU/l ↑	AFP	3.5 ng/ml
Hb 13.6 g/dl	CHE	318 IU/l	Cyfra	1.8 ng/ml
Ht 39.1%	ALP	289 IU/l	ProGRP	23.5 pg/ml
PLT 23.9×10 <sup>4</sup> /μl	ZTT	12.9 U ↑	Soluble interleukin-2	under0.1
T.P 7.1 g/dl	T.Bil	0.3 mg/dl	Serum β HCG subunit	under0.1 ng/ml
Alb 4.0 g/dl	γ-GTP	23 IU/l		
BUN 13 mg/dl	Urine			
Cr 0.75 mg/dl	Protein	(-)		
CRP 6.7 mg/dl ↑	Sugar	(-)		
Na 141 mEq/l				
K 3.6 mEq/l				
Cl 101 mEq/l				
Ca 8.5 mg/dl				
P 3.0 mg/dl				
Mg 2.1 mg/dl				

たが、一部造影不良の部分もみられた (Figure 2B).

化学療法後胸部 X 線写真：著明な腫瘍縮小効果 (縮小



**Figure 1.** Chest X-ray film on admission shows a huge mass shadow in the left middle perihilar region in October, 2002.

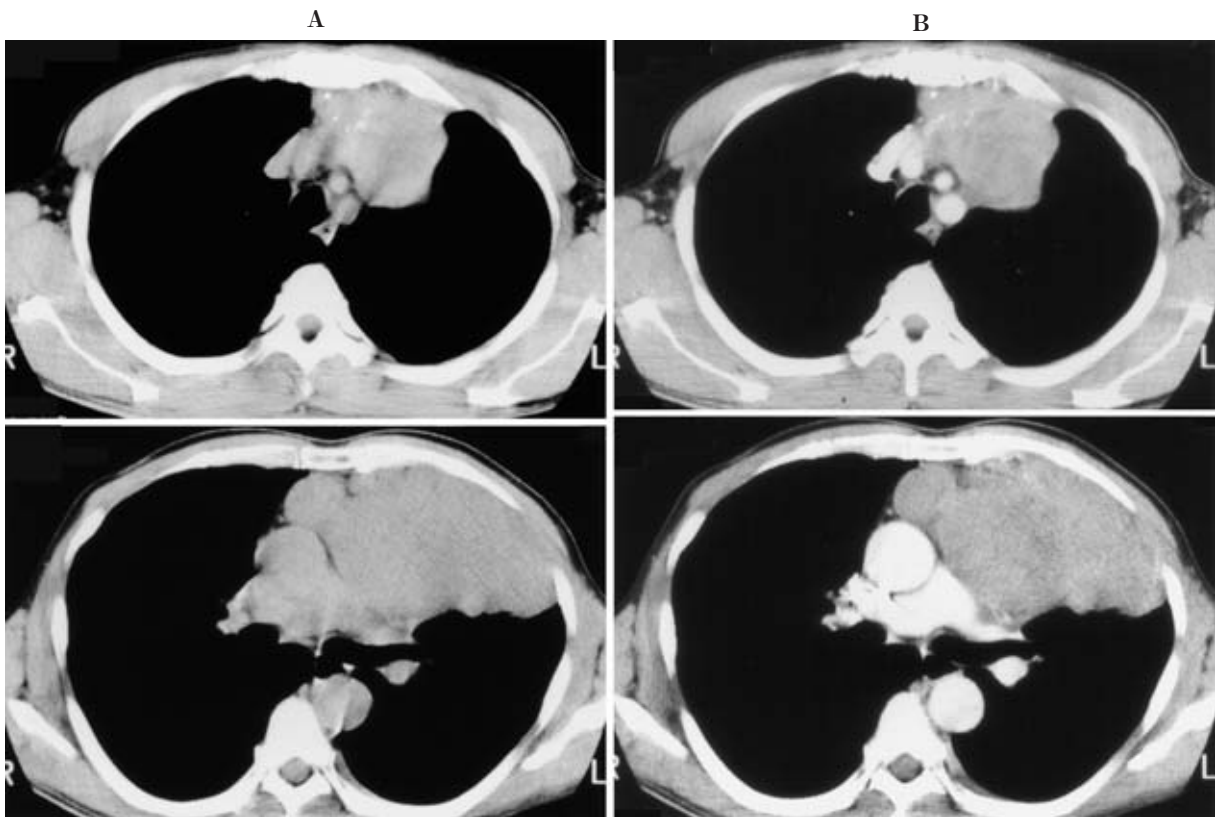
率 61%) が認められた.

化学療法後胸部 CT 写真：腫瘍は著明に縮小しており、大血管との境界も明瞭になっていたが、肺との境界は不明瞭であった (Figure 3).

初回手術所見：胸骨正中切開および左第 3 肋間開胸にて腫瘍摘出術を施行した。胸腔内播種はなく、腫瘍は左上縦隔から左胸腔内に、心基部にまたがるように存在しており、左上葉の一部と心膜に浸潤していた。被膜を損傷しないよう配慮し、左上葉部分切除および心膜合併切除を行い腫瘍を完全に摘出した。この時点では、胸膜播種は観察されなかったため予防的胸腔内抗癌剤投与あるいは hypotonic chemotherapy は施行しなかった。

摘出標本：摘出した腫瘍は、18.0×13.5×11.0 cm, 440 g であった。被膜を有し、断面は黄白色で一部出血壊死巣が観察された。また、石灰化も部分的にみられた (Figure 4).

病理組織所見：大部分は上皮形態を示す胞巣と、その間で束状となって増生する紡錘形細胞からなる二相性の腫瘍であった。核の異型と細胞分裂も認められた (Figure 5A)。また、ごく一部であるが好酸性の細胞質の豊かな



**Figure 2.** A. Chest CT on admission shows a huge lobulated mass in the anterior mediastinum. The margin is defined and the inside is homogeneous. B. Enhanced CT shows enhancement effect in the most part.

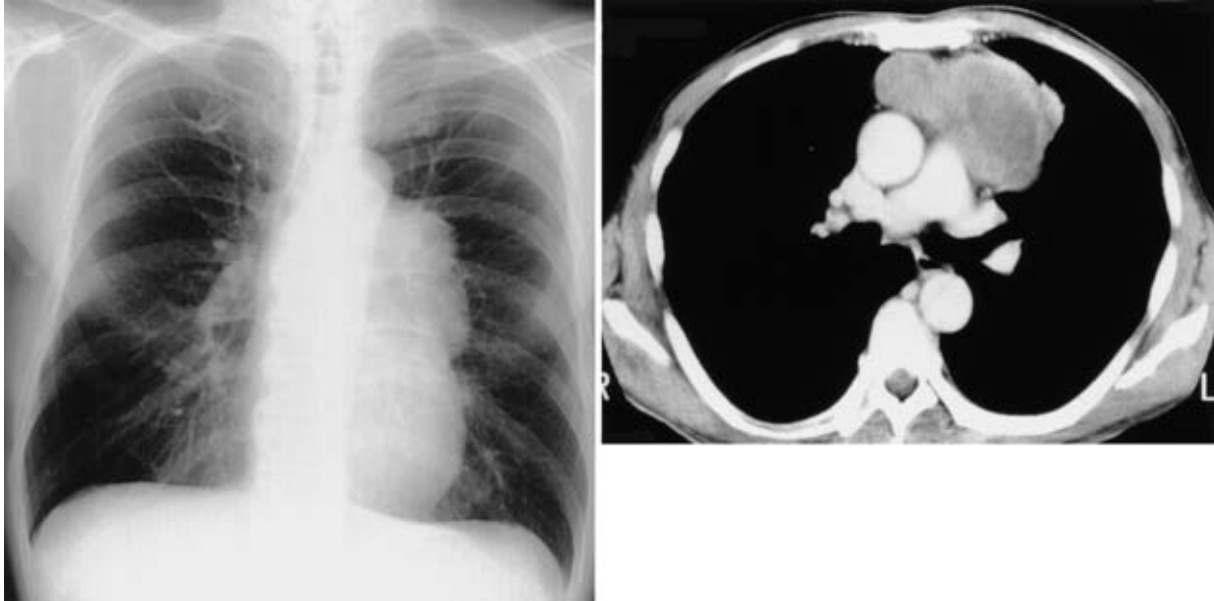


Figure 3. Chest X-ray film and CT after chemotherapy (rate of decrease 61%, degree of effect; partial response).

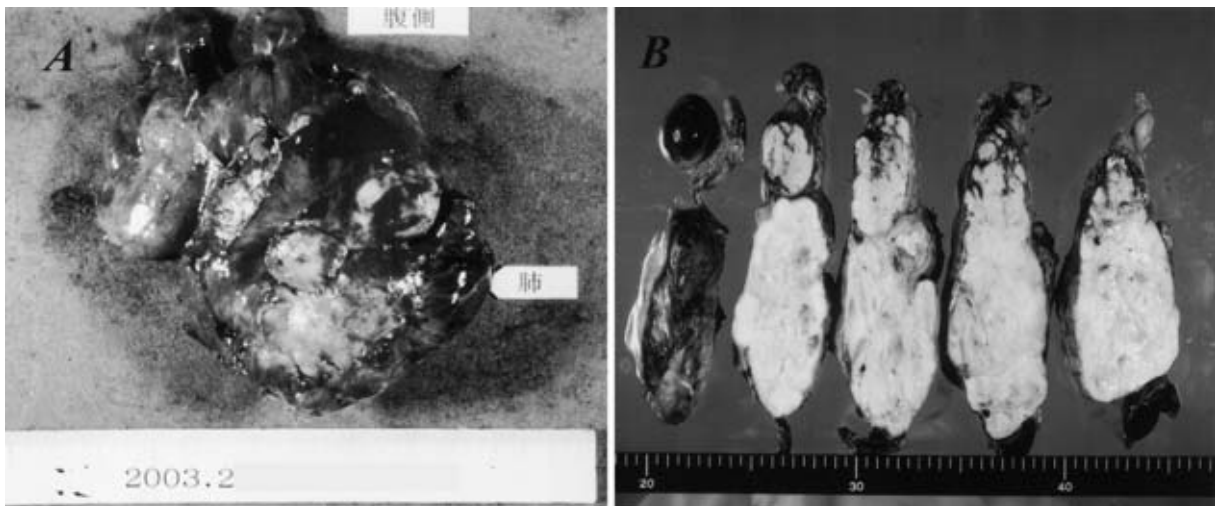


Figure 4. A. The resected tumor is encapsulated with infiltration to the lung. The consistency is elastic hard. B. The cut surface shows gray white colored and observed calcification partially.

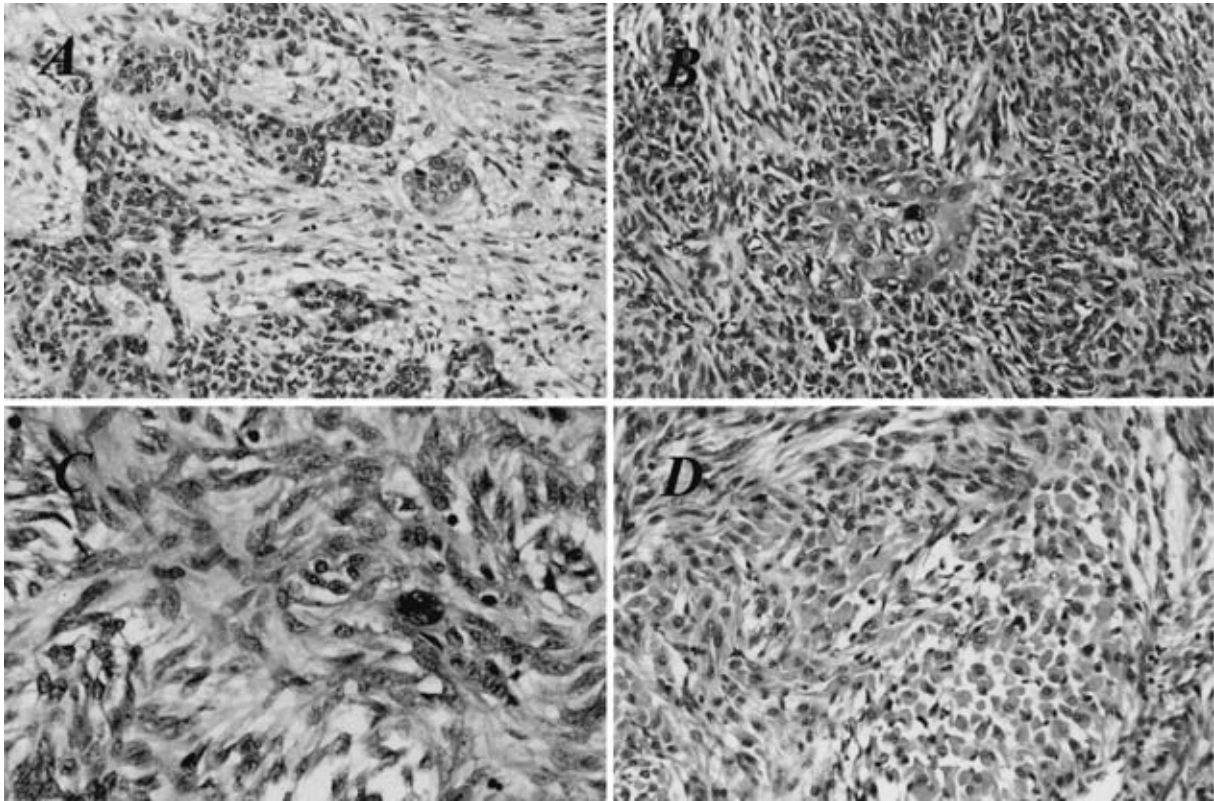
な扁平上皮癌が認められた (Figure 5B). 紡錘形細胞の中には細胞質の好酸性を増し、類円形となり、横紋筋への分化もみられた (Figure 5C). 紡錘形細胞の部分の強拡大像では、核の異型、分裂像を認めた (Figure 5D).

免疫染色では、上皮形態を示す部分はサイトケラチン (Figure 6A), CD5 が陽性、紡錘形細胞の部分はビメンチン、S100 蛋白が陽性、大類円形細胞ではミオグロビン (Figure 6B), デスミンが陽性であった。また、Bcl-2 は陽性、p53 蛋白質は陰性であった。以上より、胸腺肉腫様癌 (thymic sarcomatoid carcinoma) と診断された。

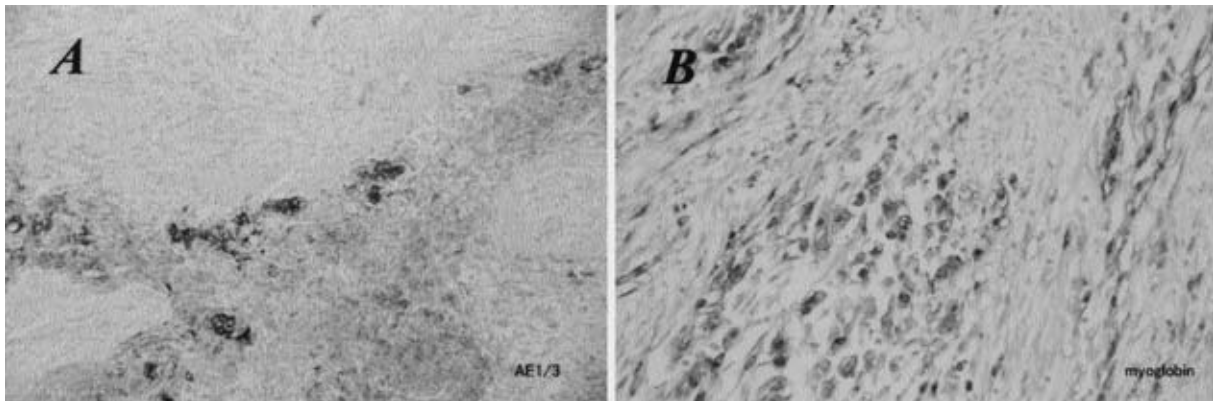
再発時胸腔鏡手術所見：胸腔鏡下腫瘍摘出術を行った。腫瘍は左下葉肺底区臓側胸膜に1カ所 (8.5×5.0×3.0 cm)、横隔膜壁側胸膜に2カ所 (0.5 cm, 0.2 cm) 存在していた。摘出後胸腔内を十分に洗浄し、CDDP 50 mg 散布し、手術を終了した。病理結果はいずれも胸腺肉腫様癌の転移であった。

#### 考 察

胸腺腫瘍は近年増加傾向にあり、縦隔腫瘍の中で最も多数を占めている。しかし、胸腺癌の報告は少なく、発



**Figure 5.** Histological findings of resected tumor. **A.** Tumor shows biphasic components. Most part is carcinomatous and other is sarcomatous component. **B.** Carcinomatous component (squamous differentiation). **C.** Sarcomatous component. **D.** Rounded Rhabdomyoblastic cells among the spindle sarcomatoid cells.



**Figure 6.** Immunohistochemical analysis. **A.** Carcinomatous component shows positive staining for cytokeratin. **B.** Sarcomatous component shows positive staining for myoglobin.

生頻度は Marino ら<sup>2</sup>によれば胸腺上皮性腫瘍の 22.4%と報告されている。そのため、分類、診断基準、治療法など確立されたものはなく、不明な点が多く残されている。

1999年に Rosai<sup>3</sup>は、Histological typing of tumours of the thymusを表し(WHO分類)、胸腺腫と胸腺癌および胸腺カルチノイドの境界がより明らかになった。それに

よると、胸腺癌は type C thymoma に分類される。最も頻度が高いのが類表皮癌であるが、sarcomatoid carcinomaは腫瘍の一部あるいは全体が肉腫様の形態像をとる極めて稀な腫瘍である。臨床的特徴として頻度は Suster ら<sup>4</sup>によると胸腺癌の約 7%、好発年齢は中高年である。前縦隔に発生し、しばしば周囲臓器に浸潤傾向を有している。

**Table 2.** Reported Cases of Thymic Sarcomatoid Carcinoma

Report (year)	Age/sex	Designation	Histology		Clinical course
			Epithelial	Sarcomatoid	
Friedman (1967)	51/F	Myosarcoma	None	Pleomorphic LRCs	Recurrence 9 M
Henry (1972)	68/F	Thymic blastoma	None	SPCs, whorls, LRCs	Well 16 M
Snover et al. (1982)	64/M	SC	SCC-like	SPCs, striated cells	Dead 13 M
Wick et al. (1982)	53/M	SC	Thymoma	Spindled anaplastic cells	Dead 28 M
Murakami et al. (1984)	53/F	Thymic tumor with myoid proliferation	Spindle epithelial cells	LRCs	Dead 17 M
Suster & Rosai (1991)	4 cases ND	SC	Atypical cell nests	SPCs	Poor ND
Morita et al. (1992)	53/M	Thymic carcinoma sarcomatoid type	Thymoma-like	Pleomorphic SPCs	unknown
Suarez Vilela et al. (1992)	71/F	Plump cells scattered, SPC lobules	Plump cells scattered, SPC lobules	Pleomorphic SPCs, striated cells	Dead 1 M
Nishimura et al. (1997)	57/F	SC	SCC	Pleomorphic SPCs	Dead 12 M
Eimoto et al. (2002)	51/M	SC with skeletal muscle differentiation	None	SPCs, LRCs	Metastasis 11 M Well 56 M
	40/F	SC with skeletal muscle differentiation	None	SPCs, LRCs, OSA foci	Dead 23 M
Present case	54/M	Carcinosarcoma	Thymoma-like	SPCs, LRCs, striated cells	Dead 22 M

ND, not detailed; SC, sarcomatoid carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; LRC, large round cell; SPC, spindle cell; OSA, osteosarcoma; M, months.

有症状率が高く、症状としては咳、呼吸困難、嚥下障害、胸痛、SVC 症候群などがみられる。<sup>5-7</sup> X線写真、CT、MRIにて前縦隔の巨大腫瘍として発見される。治療は摘出術が主となるが、放射線療法、化学療法を加えた集学治療が適応である。しかし、報告症例数も少なく今のところ確立されたものはない。極めて予後不良で治療を行ってもほとんどが3年以内に死亡する。<sup>8</sup>

報告例は本症例を含めてわずか15例である。平均年齢は56歳であり、男女比はほぼ1:1であった。ほとんどの症例が咳、呼吸困難、発熱など症状を有していた。腫瘍の大きさは10 cmを超えるものが約60%を占めていた。治療としては、手術療法単独はわずか3例であり、大多数は放射線療法あるいは化学療法との組み合わせによる集学的治療がなされていた。多くは予後不良であり、長期生存はEimotoら<sup>9</sup>の56カ月の1例のみである (Table 2)。

一般的に、胸腺癌の診断は困難であり、術前に確定診断が得られる頻度は低いと言われている。<sup>10</sup> しかし、治療にあたっては、組織学的特性に応じた治療を選択する必要がある。そのためには、生検を行って病理組織学的診断を得ることが重要である。生検方法としては、経皮的針生検があるが、この場合組織が小さく、診断に難渋

することがある。Shimosatoら<sup>11</sup>は免疫組織化学染色が有用であると述べている。また、症例によっては、全身麻酔下の縦隔生検、胸腔鏡下生検も考慮にいれるべきである。安全容易に生検できる一方、腫瘍の胸腔内への散布による播種の危険性もあるので注意を要する。<sup>12</sup> 我々の症例では、経皮針生検にて体毛が混入したため、悪性奇形腫が疑われたが、より確実な確定診断を得るためには胸腔鏡下生検など、より大きな生検標本を採取できる方法を選択すべきであったと反省している。

胸腺癌の治療については、前田ら<sup>13</sup>は正岡のI、II期に対しては手術を先行し術後放射線療法を追加する。III期以上では、放射線療法と化学療法によるinduction therapy後に手術を施行することにより治療成績が向上する可能性を示唆している。化学療法については確立されたレジメンがないのが現況であるが、CDDPを中心とした多剤併用療法を行い、良好な成績が得られたと報告されている。<sup>14</sup> 我々は、悪性奇形腫を疑い、脳胚細胞腫瘍の化学療法であるICE療法を施行した。CDDPを含む化学療法であったため、縮小率61%と有効であった。外科的切除に関して、特に、胸膜播種に対する術中配慮が大切である。切除に際しては、被膜を損傷しないように注意が必要である。我々の症例では初回手術時には、胸膜

播種は観察されなかったが、術後短期間にて胸膜播種性再発を来した。再発手術時にはCDDPを胸腔内に投与したが、初回手術時には胸膜播種に対する予防的治療を行わなかった。胸腺癌の手術に際しては、初回より胸膜播種防止策としてhypotonic chemotherapy<sup>15</sup>などを行うべきであったと示唆された。また、胸腺癌の中でも、特に悪性度の高い、high-grade histologyに分類される肉腫様癌に対しては、切除しても大多数が早期に腫瘍再発すること<sup>4</sup>より、手術よりも放射線化学療法が優先されるべきであると考えられた。

## 結 語

極めて稀な胸腺 sarcomatoid carcinoma の 1 例を経験した。化学療法、手術、放射線療法による集学的治療を施行したが、術後早期より再発が認められた。前縦隔の巨大腫瘍を認めた場合には、全身検索とともに、まず、腫瘍生検を行い、組織学的診断（亜型も含めた）を確定することが重要である。そして、胸腺肉腫様癌と診断された場合には、放射線化学療法を第一選択とし、引き続き摘出術を付加すべきである。今後、より有効な化学療法の確立が望まれる。

謝辞：本症例の組織学的診断についてコンサルト頂きました東京医科大学第1病理学教室向井清教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第44回日本肺癌学会総会（2003年11月東京）において報告した。

## REFERENCES

1. 澤村 豊, 池田 潤, 石井伸明, 他. 脳腫瘍の化学療法, 胚細胞腫瘍の化学療法. 小川一誠, 監修, 犬山征夫, 三國主税, 井上勝一, 編集. 実践がん化学療法. 東京: 篠原出版新社; 2001:79-89.
2. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1985;407:119-149.
3. Rosai J. Histological Typing of Tumours of the Thymus. *WHO International Histological Classification of Tumors.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
4. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer.* 1991;67:1025-1032.
5. Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, et al. Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:613-630.
6. Suarez Vilela D, Salas Valien JS, Gonzalez Moran MA, et al. Thymic carcinosarcoma associated with a spindle cell thymoma: an immunohistochemical study. *Histopathology.* 1992;21:263-268.
7. Nishimura M, Kodama T, Nishiyama H, et al. A case of sarcomatoid carcinoma of the thymus. *Pathol Int.* 1997;47:260-263.
8. Chan AC, Chan JK, Eimoto T, et al. Sarcomatoid carcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al, eds. *WHO classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2004:179-181.
9. Eimoto T, Kitaoka M, Ogawa H, et al. Thymic sarcomatoid carcinoma with skeletal muscle differentiation: report of two cases, one with cytogenetic analysis. *Histopathology.* 2002;40:46-57.
10. 宮沢正久, 矢満田健, 金子和彦, 他. 胸腺癌手術例の検討. 胸部外科. 2001;54:89-96.
11. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. In: Rosai J, Sobin LH, eds. *Atlas of Tumor Pathology 3rd series.* Washington: AFIP; 1997.
12. Wille GA, Gregory R, Guernsey JM. Tumor implantation at port site of video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary metastasis. *West J Med.* 1997;166:65-66.
13. 前田 元, 桑原 修, 森 隆, 他. 胸腺癌に対する治療内容の分析. 肺癌. 1998;38:309-316.
14. Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ Sr, et al. Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer.* 1993;71:1219-1223.
15. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Hypotonic cisplatin treatment for carcinomatous pleuritis found at thoracotomy in patients with lung cancer. In vitro experiments and preliminary clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:1041-1046.