

CASE REPORT

CODE 療法による化学療法後に切除し得た縦隔原発腫瘍の 1 症例

河野朋哉¹・国吉真行²・河崎英範²・川畑 勉²・大田守雄²・石川清司²

A Case of Mediastinal Tumor Resected After Chemotherapy with the CODE Regimen

Tomoya Kono¹; Masayuki Kuniyoshi²; Hidenori Kawasaki²; Tsutomu Kawabata²; Morio Ohta²; Kiyoshi Ishikawa²

¹Department of Chest Surgery, Nagahama City Hospital, Japan; ²Department of General Thoracic Surgery, National Okinawa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Case.** A 30-year-old man was pointed out in a mediastinal tumor. Needle biopsy was performed, but the diagnosis was not definitive. We judged there to be no operative indications, and chemotherapy with the CODE regimen (cisplatin, vincristine, doxorubicin, etoposide) was given. Four courses after chemotherapy had been completed, the tumor size had decreased 85% in maximum dimension on chest computed tomography (CT). Therefore, salvage surgery was performed via a median sternotomy. The resected specimen did not show any viable cells. Radiotherapy, of 2 Gy × 25 Fr was administered postoperatively. The patient is alive and well 5 years after the operation. **Conclusion.** It is sometimes difficult to make histologic diagnosis in mediastinal tumors, and CODE therapy may be effective in such cases.

(JJLC. 2010;50:347-352)

KEY WORDS — Mediastinal tumor, Chemotherapy, CODE therapy, Surgery

Received August 7, 2009; accepted June 7, 2010.

要旨 — **症例.** 30 歳の男性。縦隔原発腫瘍にて針生検を行ったが診断がつかず、やむなく診断未確定のまま、手術適応なしと判定し、CODE 療法 (cisplatin, vincristine, doxorubicin, etoposide) による化学療法を施行した。4 コース終了時点での CT 検査では腫瘍は 85% の縮小を認めたため、salvage 手術として胸骨正中切開にて腫瘍切除術を施行した。腫瘍は広範囲に線維化しており、

病理標本にて腫瘍細胞の遺残を認めなかった。術後 2 Gy × 25 Fr (total 50 Gy) の放射線療法を行った。術後 5 年を経過した時点で再発の徴候を認めない。**結論.** 縦隔腫瘍の組織学的診断は困難なことがあり、CODE 療法はこのような症例において有益な結果をもたらす可能性がある。

索引用語 — 縦隔腫瘍, 化学療法, CODE 療法, 手術

はじめに

縦隔原発腫瘍は胸部 X 線では発見しがたく、症状が出現するほど巨大になってから発見されることも珍しくない。今回呼吸困難を主訴として発見された縦隔原発腫瘍で、早期に治療が必要であるが確定診断に至らず、やむなく化学療法として CODE 療法 (cisplatin, vincristine, doxorubicin, etoposide) を行い、外科手術にて切除し得

た縦隔原発腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：30 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002 年 3 月頃より咳嗽あり。2002 年 5 月始め

¹市立長浜病院呼吸器外科；²国立病院機構沖縄病院外科。

受付日：2009 年 8 月 7 日，採択日：2010 年 6 月 7 日。

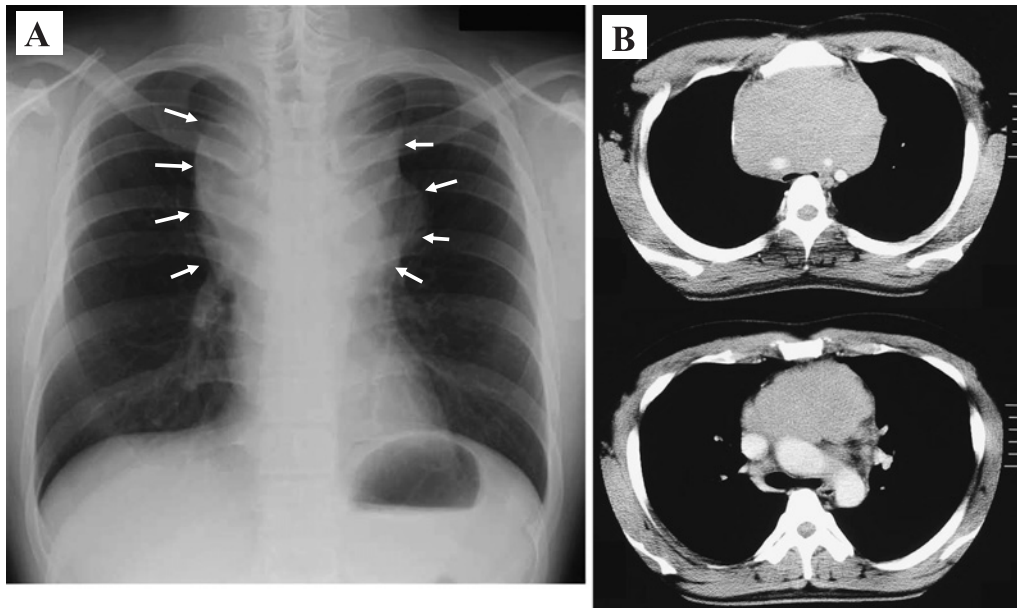


Figure 1. Chest radiograph (A) and computed tomography (CT) scan (B) on admission. (A) The chest radiograph shows an enlarged upper mediastinal shadow (arrows). (B) An anterior mediastinal tumor can be seen on chest CT.

より呼吸困難、のどのつかえ感が出現した。近医にて胸部 X 線写真を撮ったところ縦隔影の拡大を認め、当院を受診、入院した。

入院時現症：身長 177.9 cm, 体重 83.0 kg, 血圧 130/90 mmHg, 脈拍 90 回/分, 整。動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は 98% であった。胸部から上肢, 顔面は浮腫を来しており, 頸部静脈の著明な拡張を認めた。吸気時に気道の狭窄音を聴取した。仰臥位になるのは困難であり, 側臥位または上半身を起こした状態で就寝していた。表在リンパ節は触知せず。

入院時血液所見：LDH が 743 IU/l と高値を示していた他は特記すべき所見なし。腫瘍マーカーは血中 HCG-β 3.2 ng/ml (正常値 0.1 以下), NSE 22 ng/ml (同 10 以下) が高値を示していたが, SCC 抗原, pro-GRP は正常範囲内であった。

入院時胸部 X 線写真：著明な縦隔影の拡大が認められる (Figure 1A)。

入院時造影 CT：前縦隔に濃度均一な腫瘍が認められる。腫瘍は頸動脈周囲まで浸潤している。気管は圧迫され扁平になっている。上大静脈は腫瘍に圧排されながら扁平に造影されている (Figure 1B)。

入院後経過：確定診断を得るために, X 線透視下に縦隔腫瘍針生検を施行した。生検には 14 G の Tru-Cut[®] biopsy needle (CareFusion 社製) を用い, 前胸壁の第 2 肋間の胸骨右縁から 2 cm 外側, 胸骨左縁から 2 cm 外側, 第 3 肋間胸骨左縁から 2 cm 外側をそれぞれ 1 回ず

つ穿刺して標本を採取した。腫瘍は大型不整形核を有する tumor cell が充実性に増殖していた。Tumor cell の核には封入体が見られた。胞体は狭くやや淡明であった (Figure 2)。精上皮腫を疑わせたが, HE 染色が非典型的であり, また同時に行った免疫染色も条件が悪かったため, 胸腺未分化癌, 未熟奇形腫なども鑑別にあげられた。画像上腫瘍が巨大であり, また腕頭動脈を取り囲んでおり手術による切除は難しいと考えられた。SpO₂ は 97~98% と変化を認めなかったが, 患者の呼吸困難が次第に悪化してきたため, 救命救急的に化学療法を施行することとした。化学療法プロトコールとしては CODE 療法 (Figure 3) を行うこととし, 2002 年 5 月中旬より開始した。2 コースが終了したところで白血球, 好中球の減少を認めたため, 化学療法を一旦休止し, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤を 5 回使用した。1 週後白血球の回復を確認後, 化学療法を再開したが, 薬剤量を 80% へ減量し予防的に G-CSF 製剤を使用しつつ 3 コース目, 4 コース目の化学療法を行った (Figure 4)。2 コース終了時に HCG-β と NSE はともに正常化した。また画像上前縦隔の腫瘍影は急速に縮小し (Figure 5), 上大静脈症候群も消失, 患者の呼吸困難も改善した。85% の腫瘍縮少にて partial response (PR) の効果判定が得られたため, 化学療法開始から 63 日目に salvage 手術として腫瘍切除術を施行した。

手術所見：胸骨正中切開にてアプローチした。腫瘍は高度に線維化していた。左腕頭静脈は腫瘍に巻き込まれ

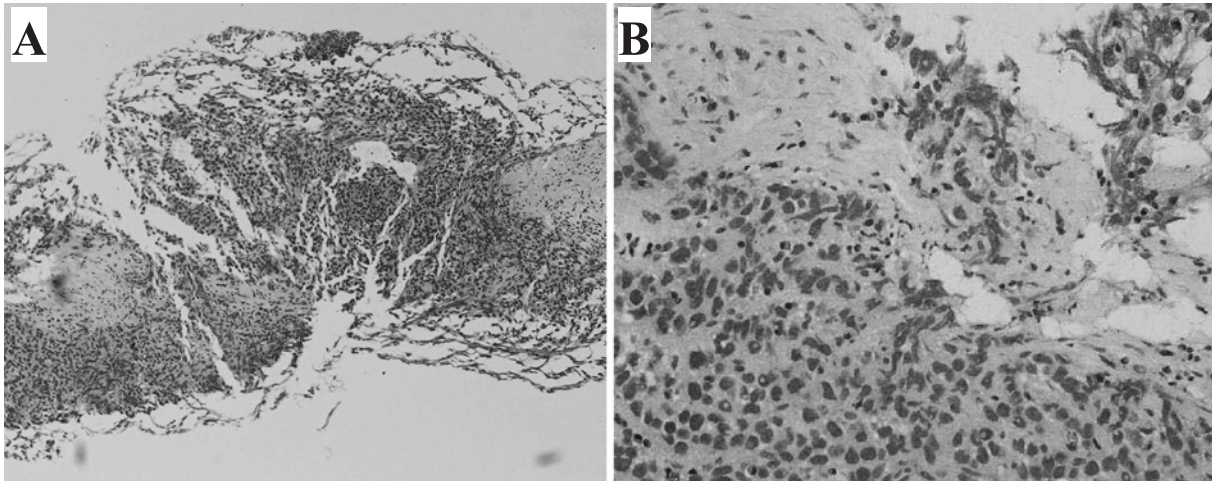


Figure 2. Needle biopsy specimen of the tumor (HE stain). Tumor cells with large and irregular nuclei proliferated solidly. The pathologic diagnosis might have been a malignant (round cell) tumor, but a final diagnosis could not be obtained because the specimen had collapsed. (A) $\times 50$, (B) $\times 200$.

Cisplatin	25 mg/m ²	day 1
Vincristine	1 mg/m ²	day 1
Doxorubicin	40 mg/m ²	day 1
Etoposide	80 mg/m ² /day	day 1-3

	Week 1	2	3	4
Cisplatin	○	○	○	○
Vincristine	○	○		○
Doxorubicin	○		○	
Etoposide	○		○	

Figure 3. CODE therapy regimen.

て剥離できなかったため、合併切除した。両総頸動脈、左鎖骨下動脈とも線維化した腫瘍が強く癒着しており剥離に難渋したが、最終的に外膜上で剥離することが可能であった。

切除標本病理所見：HE染色にて多量の結合織の増生を認めた。腫瘍細胞は認めなかった。肺癌取扱い規約/治療効果の組織学的判定基準によると、E1.3であった(Figure 6)。

術後経過：術後治療として術後22日目より、2 Gy \times 25 Fr (total 50 Gy) の放射線照射を施行した。術後79日目に軽快退院した。

術後5年を経過した時点で、再発の徴候は認めない。

考 察

縦隔原発腫瘍は胸部 X 線写真では発見しがたく、症状が出現するほど巨大になってから発見されることも珍しくない。

縦隔腫瘍は診断によって治療が大きく異なるため、まず腫瘍組織の採取による病理診断が必須である。腫瘍によっては内部に壊死・多種組織の混在が見られるため、ある程度の大きさの組織を採取する必要がある。高度の気管圧迫などで全身麻酔が困難な場合、^{1,2} 局所麻酔下に行える手技として傍胸骨縦隔切開 (parasternal mediastinotomy/Chamberlain procedure)^{3,4} もしくは経皮針生検があげられる。しかし傍胸骨縦隔切開は仰臥位が困難な症例には施行しづらく、経皮針生検は確定診断に至る確率が低下する。^{5,6}

前縦隔に発生する腫瘍として、胸腺腫、胸腺癌、胚細胞性腫瘍などがあげられる。それぞれ診断がついた場合に使用される化学療法は、胚細胞腫であれば BEP 療法 (bleomycin, etoposide, cisplatin) または EP 療法 (etoposide, cisplatin) が多く用いられており、⁷⁻⁹ 胸腺腫および胸腺癌であれば ADOC 療法 (doxorubicin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide) または PAC 療法 (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide) を行っている報告が多い。¹⁰⁻¹² どれも cisplatin ベースであるものの組み合わせる薬剤はほぼ異なっている。前縦隔腫瘍に使用される化学療法は多剤併用が基本になっていることを考えると、診断未確定の時点でどれか一つを選ぶことは困難である。そこで今回は救命的化学療法として、いずれの療法にも薬剤に重複の多い CODE 療法を行お

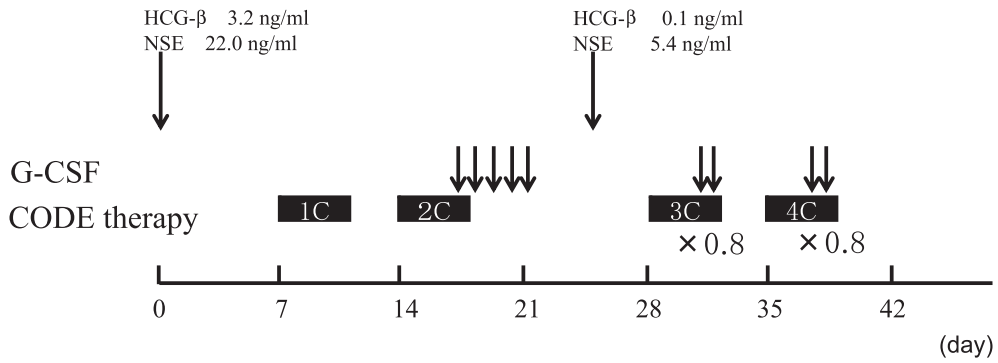


Figure 4. CODE therapy course. After completing 2 courses, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was administered because his neutrophil count had decreased. For courses 3 and 4, the dosage was decreased to 80%.

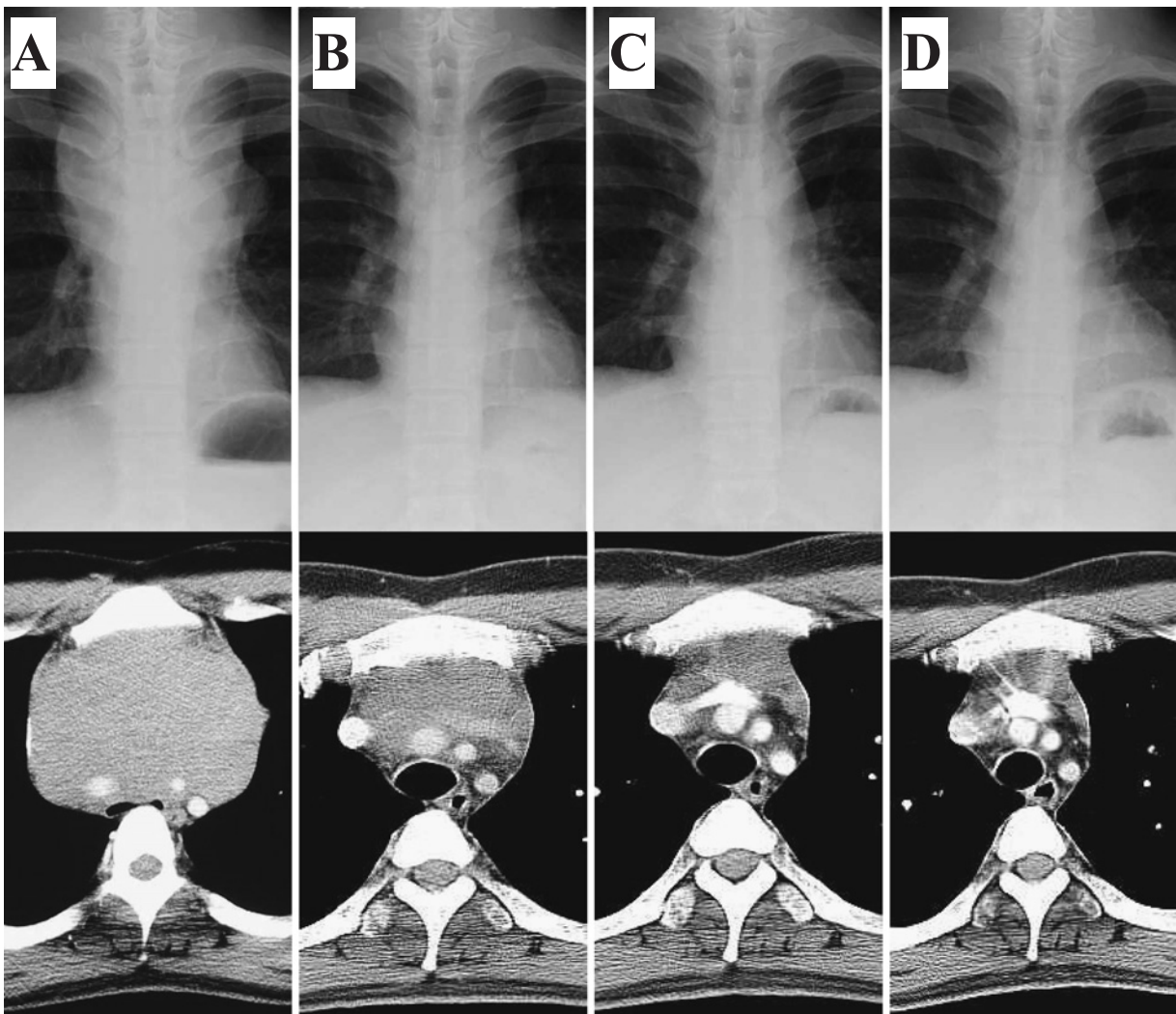


Figure 5. Progression of tumor changes during CODE therapy. The anterior mediastinal shadow decreased gradually. (A) Before chemotherapy. (B) After 2 courses of chemotherapy had been completed. (C) After 4 courses of chemotherapy had been completed. (D) 4 weeks after chemotherapy had been completed.

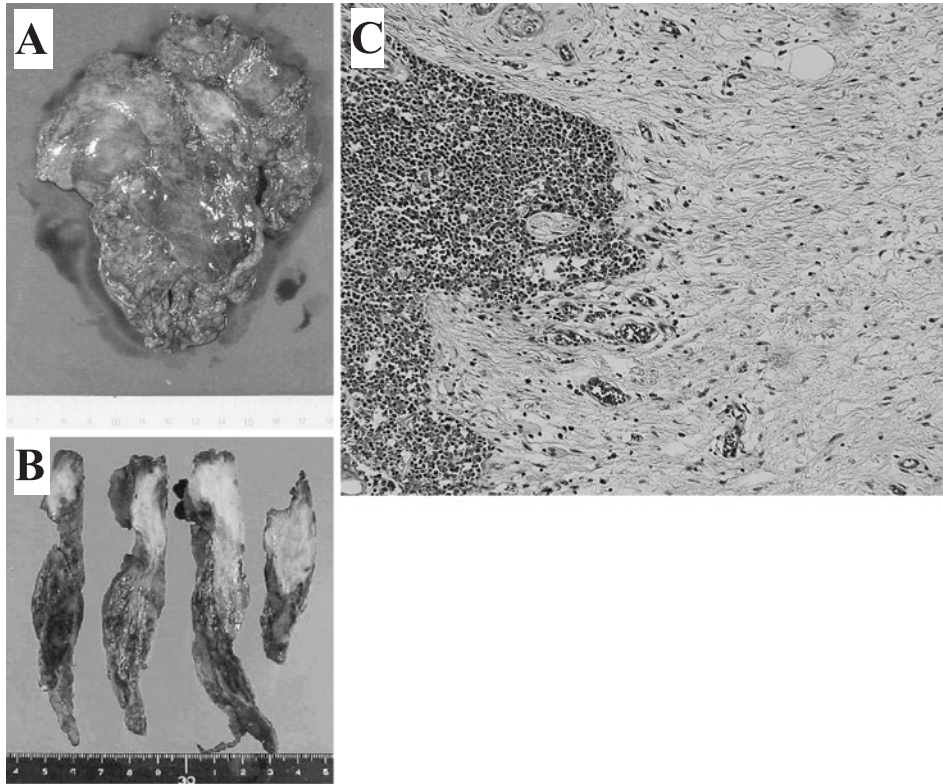


Figure 6. (A) Resected tumor. The left brachiocephalic vein was resected at the same time. (B) Resected tumor after fixation. (C) Microscopic findings (HE stain). Abundant connective tissue was seen. No viable cells were found (Chemotherapy effect: Ef.3).

Table 1. Comparison of Agents in BEP, EP, ADOC, PAC and CODE Therapy

	Bleomycin	Etoposide	Cisplatin	Doxorubicin	Vincristine	Cyclophosphamide
BEP	○	○	○			
EP		○	○			
ADOC			○	○	○	○
PAC			○	○		○
CODE		○	○	○	○	

BEP: Bleomycin, Etoposide, Cisplatin. EP: Etoposide, Cisplatin. ADOC: Doxorubicin, Cisplatin, Vincristine, Cyclophosphamide. PAC: Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide. CODE: Cisplatin, Vincristine, Doxorubicin, Etoposide.

うと考えた (Table 1).

CODE療法 (cisplatin, vincristine, doxorubicin, etoposide) は1991年にMurrayらによって報告された。¹³ Murrayらは薬剤投与の間隔を短くすることによりdose intensityを高めることを提唱しており、CODE療法はその考えに従ってデザインされた。48例の進展型小細胞肺癌において45例(94%)に効果を認め、うち19例(40%)にcomplete response (CR)を認めると報告している。浸潤型胸腺腫や胸腺癌に使用する報告も見ら

れ、^{14,15} EP療法では効果が薄かったがCODE療法が著効した症例も報告されている。¹⁴

今回の症例ではCT上前縦隔に巨大な腫瘍が認められ、縦隔内の大血管を取り巻くように腫瘍が発育していたため、手術による切除は不可能と考えられた。腫瘍による気管の圧排が高度であり、仰臥位を取ることが不可能であったため、Fowler体位にてX線透視下に経皮針生検を行った。採取された組織は挫滅が強く、HE染色が非典型的であり、免疫染色も条件が悪かったため、胸腺

未分化癌、未熟奇形腫なども鑑別診断としてあげられた。本来であれば胸腔鏡などを用いて大きな組織を採るべきであるが、患者の呼吸困難が次第に悪化してきたため、やむを得ず早期に救命救急的に化学療法を開始しようと考えた。HCG-βの上昇を認めたため胚細胞腫を疑ったが、病理学的には上皮性腫瘍も否定できず、やむなく regimen として CODE 療法を選択した。胸部 X 線および CT 上著明な改善が認められ、4 コース終了時には大血管周囲の浸潤も改善した。この時点で腫瘍の切除が可能と考えられたこと、また病理学的に確定診断がついていなかったことから、salvage 手術として胸骨正中切開による腫瘍切除術を施行し、確定診断を得ようと考えた。しかし残存腫瘍に viable な腫瘍細胞を認めず、確定診断はつかなかった。薬剤感受性や臨床経過からは診断は胚細胞腫（精上皮腫）と考え、その後放射線療法を追加した。化学療法剤に良好に反応したため治療を 4 コース施行したが、1~2 コース施行後に気管圧迫がある程度解除された時点で全身麻酔下の生検などを行って確定診断をつけ、化学療法の regimen についての再考を行うべきであった。

胚細胞性腫瘍に対しての化学療法は通常 BEP 療法が行われているが、1 経験例ではあるものの、CODE 療法の著効が認められた。本症例のように上皮性、非上皮性腫瘍の診断が難しい症例では CODE 療法も選択枝の一つに成り得ると考え、報告した。

結 語

縦隔腫瘍の組織学的診断は困難なことがあり、CODE 療法はこのような症例において有益な結果をもたらす可能性がある。

謝辞：病理学的検索につきましては、琉球大学病態解析医科学講座・細胞病理学分野/加藤誠也教授のご指導をいただきました。ここに深謝いたします。

REFERENCES

1. Azizkhan RG, Dudgeon DL, Buck JR, Colombani PM, Yaster M, Nichols D, et al. Life-threatening airway obstruction as a complication in the management of mediastinal masses in children. *J Pediatr Surg*. 1985;20:816-822.
2. Takeda S, Miyoshi S, Omori K, Okumura M, Matsuda H. Surgical rescue for life-threatening hypoxemia caused

- by a mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:2324-2326.
3. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. 1966;2:532-539.
4. Olak J. Parasternal mediastinotomy (Chamberlain procedure). *Chest Surg Clin N Am*. 1996;6:31-40.
5. Watanabe M, Takagi K, Aoki T, Ozeki Y, Tanaka S, Kobayashi H, et al. A comparison of biopsy through a parasternal anterior mediastinotomy under local anesthesia and percutaneous needle biopsy for malignant anterior mediastinal tumors. *Surg Today*. 1998;28:1022-1026.
6. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, Ferrero B, Garofalo G, Errico L, et al. CT-guided percutaneous transthoracic biopsy in the diagnosis of mediastinal masses: evaluation of 73 procedures. *Radiol Med*. 2008;113:3-15.
7. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C. Advanced seminoma--treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cancer*. 2003;98:745-752.
8. Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer*. 2003;97:367-376.
9. Sakurai H, Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, Tsuchiya R. Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:386-392.
10. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabró F, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer*. 1991;68:30-33.
11. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Seshan VE, Bains MS, Dycoco J, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1477-1484.
12. Ogawa K, Toita T, Uno T, Fuwa N, Kakinohana Y, Kamata M, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer*. 2002;94:3115-3119.
13. Murray N, Shah A, Osoba D, Page R, Karsai H, Grafton C, et al. Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9:1632-1638.
14. 細川 剛, 牧 裕美, 斎藤孝久, 原田真雄, 磯部 宏. Cisplatin, Vincristine, Doxorubicin, Etoposide 併用化学療法 (CODE 療法) が奏効し手術を施行し得た巨大浸潤性胸腺腫の 1 例. *癌と化学療法*. 1999;26:697-701.
15. Yoh K, Goto K, Ishii G, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, et al. Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma. *Cancer*. 2003;98:926-931.