

CASE REPORT

導入化学療法後に肉眼的完全切除を得た IVa 期胸腺腫の 1 例

馬場峻一<sup>1</sup>・石橋洋則<sup>1</sup>・今井紗智子<sup>1</sup>・  
小林正嗣<sup>1</sup>・明石 巧<sup>2</sup>・大久保憲一<sup>1</sup>

A Case of Macroscopic Complete Resection of Stage IVa Thymoma After Induction Chemotherapy

Shunichi Baba<sup>1</sup>; Hironori Ishibashi<sup>1</sup>; Sachiko Imai<sup>1</sup>;  
Masashi Kobayashi<sup>1</sup>; Takumi Akashi<sup>2</sup>; Kenichi Okubo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, <sup>2</sup>Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The optimum treatment strategy for invasive thymomas with pleural dissemination remains unclear. **Case.** The patient was a 67-year-old woman. She was diagnosed with an anterior mediastinal tumor with left brachiocephalic vein invasion and pleural dissemination based on computed tomography (CT). We diagnosed the tumor as Masaoka clinical stage IVa thymoma by CT-guided biopsy. She received induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and methylprednisolone (CAMP therapy). After four cycles of CAMP therapy, since CT revealed the remarkable reduction of primary lesion and near disappearance of pleural dissemination, we performed resection of the residual tumor. We completely removed the primary lesion with the left brachiocephalic vein and part of the pericardium, as well as the pleural dissemination via median sternotomy with video-assisted thoracoscopic surgery. At the time of writing, she is alive without recurrence at 17 months after surgery. **Conclusion.** We experienced a case of macroscopic complete excision of stage IVa thymoma after induction chemotherapy.

(JLCC. 2020;60:181-186)

**KEY WORDS** — Mediastinal tumor, Stage IVa thymoma, Pleural dissemination, Induction chemotherapy, Complete resection

Corresponding author: Kenichi Okubo.

Received December 24, 2019; accepted March 9, 2020.

**要旨** — **背景.** 胸膜播種を伴う浸潤型胸腺腫に対する治療法は、いまだ確立されていない。**症例.** 症例は 67 歳女性。CT で左腕頭静脈浸潤・胸膜播種を伴う前縦隔腫瘍を指摘された。CT ガイド下生検で正岡 IVa 期の胸腺腫と診断し、Cisplatin, Doxorubicin, Methylprednisolone (CAMP 療法) による導入化学療法を行った。CAMP 療法 4 コース施行後、原発巣は著明に縮小し、胸膜播種巣もほぼ消失したため、残存腫瘍に対し手術を施行した。

手術は胸腔鏡併用胸骨正中切開で行い、原発巣については左腕頭静脈および心膜を合併切除した。遺残していた胸膜播種巣も摘除し、肉眼的完全切除を得た。術後 17 か月現在、無再発生存中である。**結論.** 導入化学療法後に肉眼的完全切除し得た IVa 期胸腺腫の 1 症例を経験した。

**索引用語** — 縦隔腫瘍, IVa 期胸腺腫, 胸膜播種, 導入化学療法, 完全切除

## 背景

胸腺腫の治療方針は、病期にかかわらず完全切除が望ましいとされている。<sup>1</sup>しかし、他臓器浸潤や胸膜播種等を伴う浸潤型胸腺腫では完全切除困難な場合があり、手術適応を含め治療法が十分に確立されていない。今回我々は、胸膜播種を伴う IVa 期胸腺腫に対し、導入化学療法後に手術を行うことで肉眼的完全切除を得た症例を経験したので報告する。

## 症例

症例：67 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：左乳癌（7 年前に乳房温存術および放射線治療，アロマターゼ阻害薬内服中），高血圧。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：3 か月前の人間ドックで施行された CT により，左胸膜播種を伴う前縦隔腫瘍を指摘された。前医を受診し，前縦隔腫瘍に対して CT ガイド下生検を施行された。胸腺腫と診断され，加療目的で当科紹介受診となった。

初診時身体所見：身長 150.4 cm，体重 49.4 kg，体温 36.5℃，血圧 97/61 mmHg，脈拍 61 bpm，Performance Status (PS) 1。胸部聴診上異常所見なし。眼瞼下垂・複視等，重症筋無力症を示唆する所見なし。

初診時検査所見：CRP 2.87 mg/dl，D-dimer 12.41 μg/ml，抗アセチルコリンレセプター抗体 7.0 nmol/l，可溶性 IL-2 レセプター抗体 992 U/ml とそれぞれ上昇を認めた。その他の血液生化学所見に大きな異常を認めなかった。

胸部単純 X 線写真：縦隔陰影の拡大を認めた (Figure 1)。肺野には明らかな異常陰影を認めなかった。

造影 CT 検査：前縦隔に 78×69×61 mm の分葉状腫瘍を認めた (Figure 2A)。腫瘍は全体によく造影されたが，内部に一部低吸収域を認めた。腫瘍は胸骨裏面，心膜と広範に接し，また上大静脈，大動脈および肺動脈に近接しており，腫瘍頭背側で左腕頭静脈の高度狭窄を認めた (Figure 2C)。左肺 S<sup>10</sup> に接する胸膜に結節を認め，造影効果を伴っていた (Figure 2E)。胸腹水・心嚢水貯留・頸部～両下肢に血栓を認めなかった。

CT ガイド下生検：前縦隔腫瘍に対し生検を施行した。組織学的には，密な線維性結合組織を背景に，周囲に小型リンパ球の浸潤を伴いながら上皮細胞の増殖巣がみられた。核はやや小型で，明らかな癌とする程の強い異型はみられず，胸腺腫 type B3 と診断された。

PET-CT 検査：造影 CT で指摘された前縦隔腫瘍および左胸膜結節に FDG 異常集積を認めた (SUVmax : 6)

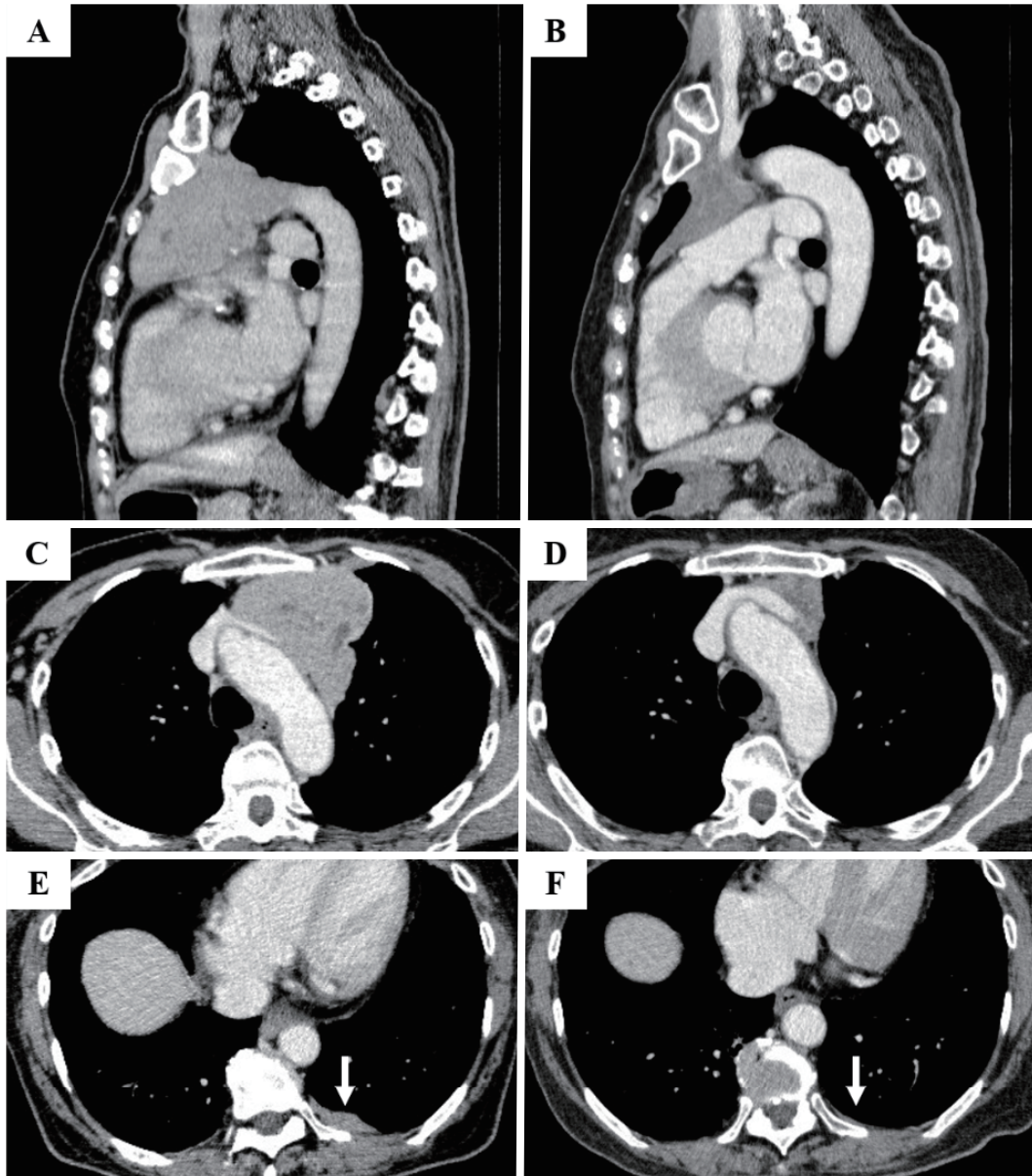
(Figure 3A, 3C)。その他には異常集積を認めなかった。

臨床経過：以上の所見から，正岡分類 IVa 期胸腺腫 type B3 と診断した。D-dimer 高値であったが，造影 CT 所見から深部静脈血栓症の合併はなく，腫瘍の浸潤に伴う二次的な上昇と考えた。集学的治療が必要であり，胸膜播種の切除に関しては，左胸膜肺全摘術を検討した。しかし，他癌の既往があること，PS 1 で年齢も比較的高齢であること，患者本人が侵襲の強い手術を望まなかったことから，胸膜肺全摘を避け，導入化学療法後に肉眼的完全切除を目指す方針とした。導入療法として CAMP 療法 (Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> (day 1~4)，Doxorubicin 40 mg/m<sup>2</sup> (day 1)，Methylprednisolone 1000 mg/body (day 1~4) + 500 mg/body (day 5, 6)) を選択し，4 コース施行した。経過中，主な有害事象として第 4 コース時に grade 4 の好中球数減少を認めたが，G-CSF 製剤を使用し完遂した。CAMP 療法 4 コース施行後，D-dimer および可溶性 IL-2 レセプター抗体は正常化し，抗アセチルコリンレセプター抗体も 0.8 nmol/l に低下した。造影 CT では，原発巣が長径 52 mm に縮小し，左腕頭静脈の狭窄も改善したが，左腕頭静脈と腫瘍が広範に接しており，浸潤は否定できなかった (Figure 2B, 2D)。左胸膜播種巣は著明に縮小し，CT 画像上は軽度の胸膜肥厚を残すのみであった (Figure 2F)。新規病変も認めず，腫瘍縮小効果は partial response (PR) と判定した。PET-CT では，原発巣・播種巣ともに FDG 集積が著明に低下し，SUVmax は原発巣が 2.8，胸膜播種巣は検出限界以下であった (Figure 3B, 3D)。以上の所見から肉眼的完全切除可能と判断し，手術を計画した。

手術所見：仰臥位，胸骨正中切開で開始した。左腕頭



**Figure 1.** A plain chest radiograph on the patient's first visit to our hospital shows an enlarged mediastinal shadow.

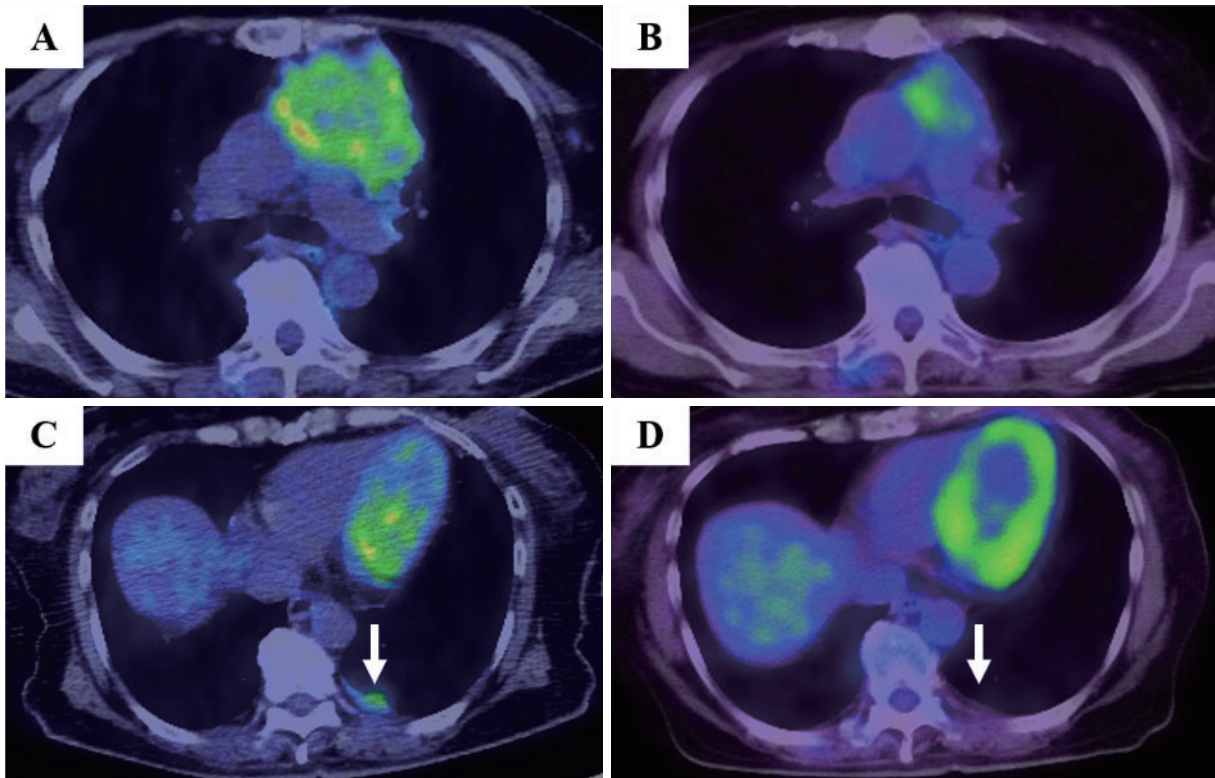


**Figure 2.** Contrast-enhanced chest CT was performed before (A, C, E) and after (B, D, F) 4 cycles of CAMP therapy. (A) CT showed a massive tumor in the anterior mediastinum. (B) The mediastinal tumor was reduced. (C) The left brachiocephalic vein was severely compressed by the tumor. (D) The compression of the left brachiocephalic vein was released. (E) A nodule of pleural dissemination was found in the left thoracic cavity (arrow). (F) The pleural nodule had almost disappeared (arrow).

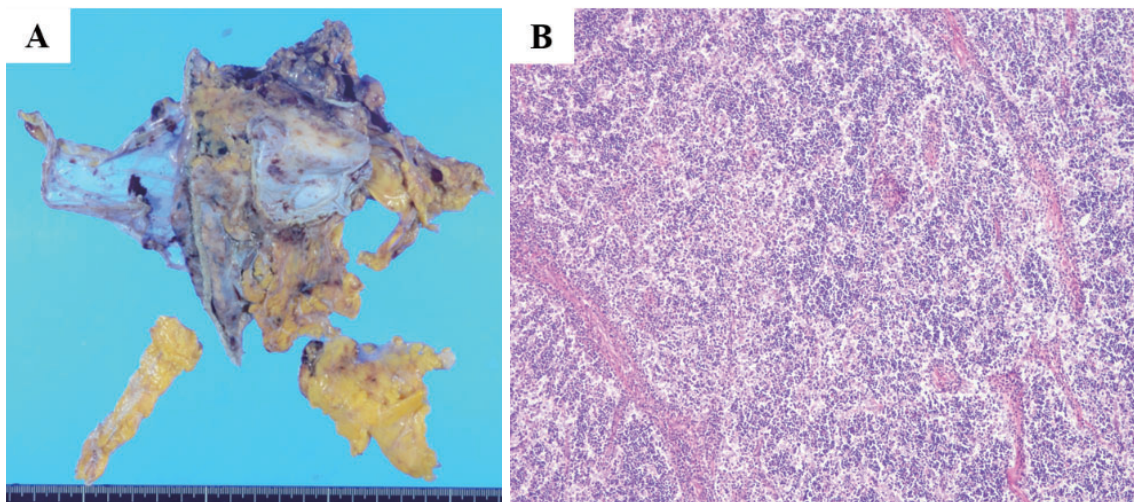
静脈は腫瘍と強固に癒着していたため合併切除した。腫瘍は上大静脈から十分に離れており、大動脈前面からの剥離も容易であった。上行大動脈起始部から左肺門にかけて腫瘍と心膜の癒着を認め、この範囲で心膜を合併切除した。左肺上葉への浸潤も認めたため、腫瘍浸潤範囲を超えるまで壁側・臓側胸膜を切除し、左肺を部分切除して腫瘍を摘出した。さらに、左第6肋間中腋窩線にカメラポートを置き、胸腔鏡補助下で胸膜播種巣を3か所

同定し、それぞれ摘除した。なお、播種巣はいずれも壁側胸膜上にあり、臓側胸膜に播種はみられなかった。最後に心膜を再建し、閉胸した。手術時間は3時間10分、出血量は284 mlで術中輸血は要しなかった。

病理所見：原発巣の大きさは70×60×30 mm。組織学的には、小型リンパ球様細胞を主体に上皮様細胞が混在し、大小の胞巣形成がみられた。核小体は比較的目立たないが、リンパ球の混在が多いことから、WHO分類



**Figure 3.** PET-CT was performed before (A, C) and after (B, D) 4 cycles of CAMP therapy. (A, C) FDG accumulated in the anterior mediastinal tumor and the left pleural nodule (arrow). (B) The FDG accumulation in the anterior mediastinal tumor was remarkably reduced. (D) The FDG accumulation in the pleural nodule disappeared (arrow).



**Figure 4.** (A) Macroscopically, the resected tumor adhered to the left brachiocephalic vein, the pericardium and the left upper lung. (B) Based on the microscopic findings, the tumor was diagnosed as type B2 thymoma according to the WHO histological classification.

type B2 の胸腺腫と診断した (Figure 4). 腫瘍内に壊死巣や線維化がまだら状に認められ, induction therapy の治療効果は Eflb 相当と判定した. また, 合併切除したうち, 左肺および左腕頭静脈に浸潤を認めた. 術中に胸膜

播種と判断して摘除した 3 か所すべてに胸腺腫の播種を認め, 病理病期は正岡 IVa 期と診断した. 原発巣・播種巣のいずれも切除断端は陰性であった.

術後経過: 術後は特記すべき問題なく経過し, 術後 13

日で退院となった。術後補助療法は施行せず、術後17か月現在、無再発で外来通院中である。

## 考 察

胸腺腫の治療では腫瘍の完全切除が最も重要であるが、正岡分類 III 期、IV 期の浸潤型胸腺腫や再発例では、化学療法や放射線療法を含めた集学的治療が推奨されている。<sup>1-5</sup> 化学療法については、胸腺腫自体が比較的稀なため十分なエビデンスは確立されていないが、ADOC (Cisplatin + Doxorubicin + Vincristine + Cyclophosphamide) 療法や Carboplatin + Paclitaxel 療法、CAMP 療法等のレジメンで高い奏効率が報告されている。<sup>6-8</sup> 一方、我々の検索し得た限りでは胸腺腫に対する導入療法と術後補助療法の優劣を直接比較した報告は見当たらないが、本邦で行われた後向き研究では、IVa 期胸腺腫に対する術後補助化学・放射線療法は予後改善への寄与が認められなかったのに対し、肉眼的完全切除による有意な予後改善が認められた。<sup>9</sup> そのため、完全切除率の向上を目的とした導入化学療法は有力な選択肢であり、その有効性が報告されている。<sup>4,6,10</sup> 新谷らは、浸潤型胸腺腫 24 例に導入化学療法を施行し、8 例が PR、16 例が stable disease (SD) となり、うち 18 例で肉眼的完全切除、12 例で病理学的完全切除を得たと報告している。<sup>10</sup> 今回用いた導入 CAMP 療法は、Yokoi らにより高い奏効率 (14 例中 13 例、92.9%) が報告されており、<sup>6</sup> 本症例でも PR 相当の腫瘍縮小効果を示し、肉眼的完全切除を得ることができた。

胸膜播種を伴う IVa 期胸腺腫に対しては、播種巣を含めた完全切除を目的としてしばしば胸膜肺全摘術が行われる。<sup>24</sup> 胸膜肺全摘は、全生存率の改善に寄与しないとする報告もあるが、<sup>9</sup> 胸膜播種巣摘除と比べ再発率を低下させる可能性が報告されている (5 年無再発生存率 83.3% 対 29.6%)。<sup>4</sup> また、11 個以上の胸膜播種巣の存在や肉眼的非完全切除は予後不良因子であると報告されており、<sup>9</sup> 多数の胸膜播種巣を認める場合は胸膜肺全摘が望ましいと考えられる。ただし、胸膜肺全摘は重大な術後合併症のリスクに加え高い術後死亡率が報告されており (30 日以内 17.6%、90 日以内 29.4%)、<sup>11</sup> その適応は慎重に判断する必要がある。Fabre らは、IVa 期胸腺腫に対する胸膜肺全摘の適応として、①1 秒率 > 50%、②60 歳未満、③重症筋無力症の合併がないまたはコントロール良好、④その他重大な合併症がない、という条件を挙げている。<sup>11</sup> これを満たさない場合は、切除範囲を縮小する判断も必要と思われる。実際、IVa 期胸腺腫に対し胸膜播種巣摘除に留めた症例や非完全切除の症例であっても、集学的治療で長期生存を得られたとする報告が散見される。<sup>12-14</sup> 本症例では、乳癌の既往や PS、年齢、本人の希

望等を考慮し、肺の温存が望ましいと考えた。導入療法が奏効しない場合や播種巣が多く肉眼的完全切除が困難な場合には、可能な限り播種巣摘除を行った上で術後補助療法の追加も検討したが、導入療法が奏効し胸膜播種巣が少数に留まったことにより、胸膜肺全摘を避けた上で肉眼的完全切除を得ることができた。

このように、胸膜播種を伴う胸腺腫に対する集学的治療として、導入化学療法と低侵襲な肉眼的完全切除を組み合わせることも一つの選択肢になり得ると思われる。ただし、胸膜肺全摘を避けた場合は再発リスクが上昇する可能性があり、<sup>4</sup> 厳密な経過観察が必要である。今後の知見の蓄積により、最適な治療法を確立していくことが望まれる。

## 結 論

今回我々は、胸膜播種を伴う IVa 期胸腺腫に対し、導入療法として CAMP 療法を施行し肉眼的完全切除を得た 1 例を経験した。IVa 期胸腺腫に対し手術侵襲を抑えつつ完全切除を目指す方法として、導入化学療法の併用が有力な選択肢になり得ると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は、第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会 (2019 年 5 月、大阪) で発表した。

## REFERENCES

1. Venuta F, Rendina EA, Anile M, de Giacomo T, Vitolo D, Coloni GF. Thymoma and thymic carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:1-12.
2. Hamanaka K, Koyama T, Matsuoka S, Takeda T, Miura K, Yamada K, et al. Analysis of surgical treatment of Masaoka stage III-IV thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:731-735.
3. Kimura K, Kanzaki R, Kimura T, Kanou T, Ose N, Funaki S, et al. Long-Term Outcomes After Surgical Resection for Pleural Dissemination of Thymoma. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:2073-2080.
4. Nakamura S, Kawaguchi K, Fukui T, Hakiri S, Ozeki N, Mori S, et al. Multimodality therapy for thymoma patients with pleural dissemination. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67:524-529.
5. 井上匡美, 新谷 康, 中桐伴行, 舟木壮一郎, 須崎剛行, 澤端章好, 他. 胸腺腫術後再発に対する治療成績. *日呼外会誌*. 2013;27:799-804.
6. Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, et al. Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. *J Thorac Oncol*. 2007;2:73-78.
7. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Sartori F, Rea F, Piazza M, et al. Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1419-1423.

8. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, Langer CJ, Tester WJ, Johnson DH, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:2060-2065.
9. Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, et al. Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1743-1748.
10. 新谷 康, 川村知裕, 舟木壮一郎, 南 正人, 井上匡美, 奥村明之進. 胸腺腫・胸腺癌に対する術前導入療法後の手術成績. 肺癌. 2015;55:995-1000.
11. Fabre D, Fadel E, Mussot S, Mercier O, Petkova B, Besse B, et al. Long-term outcome of pleuropneumonec-tomy for Masaoka stage IVa thymoma. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2011;39:e133-e138.
12. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Seshan VE, Banis MS, Dycoco J, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1477-1484.
13. Yano M, Sasaki H, Yukiue H, Kawano O, Okuda K, Hikosaka Y, et al. Thymoma with dissemination: efficacy of macroscopic total resection of disseminated nodules. *World J Surg*. 2009;33:1425-1431.
14. 鈴木雄治, 寺本晃治, 野村幸哉. 拡大手術で切除したIVa期胸腺腫の1例. 日臨外会誌. 2013;74:645-649.