

CASE REPORT

急性肝不全を併発した胸腺癌多発肝転移に対し Carboplatin と Paclitaxel の併用療法が奏効した 1 例

岩崎一彦¹・原 丈介¹・渡辺知志¹・丹保裕一¹・大倉徳幸¹・
曾根 崇¹・木村英晴¹・斎藤大輔²・笠原寿郎¹・矢野聖二¹

A Case of Advanced Thymic Carcinoma with Diffuse Liver Metastases and Acute Liver Failure Treated with a Combination of Carboplatin and Paclitaxel

Kazuhiko Iwasaki¹; Johsuke Hara¹; Satoshi Watanabe¹; Yuichi Tambo¹; Noriyuki Ohkura¹;
Takashi Sonel¹; Hideharu Kimura¹; Daisuke Saito²; Kazuo Kasahara¹; Seiji Yano¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Kanazawa University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Thymic carcinoma is a rare cancer that occurs in 0.02 per 100,000 persons per year. At the diagnosis, 30% of patients are at the advanced stage of the disease. Furthermore, there are some cases in which aggressive treatment cannot be performed due to the poor general condition of the patients at the time of the diagnosis. **Case.** A 44-year-old woman visited our medical institution due to upper abdominal distension. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) showed an abnormal fluorodeoxyglucose accumulation in the thymus, liver, and bone. A CT-guided biopsy was performed on the thymus, and the patient was diagnosed with thymic carcinoma. Rapid deterioration of the liver function, jaundice, and hyperammonemia also appeared and worsened. She was treated with a combination of carboplatin (area under the curve=6) and paclitaxel (100 mg/m²). At the end of the first course, her liver function improved, and the primary tumor, as well as the diffuse liver tumors, was markedly reduced. **Conclusion.** Thymic carcinoma is a rare disease with a poor prognosis. There is a lack of published studies on advanced stages, and there are few reports on chemotherapy for patients with severe liver dysfunction. Our case showed that the combination of carboplatin and paclitaxel resulted in a favorable response to advanced thymic carcinoma with liver failure.

(JJLC. 2022;62:335-340)

KEY WORDS — Carboplatin, Paclitaxel, Chemotherapy, Thymic carcinoma, Liver failure

Corresponding author: Kazuhiko Iwasaki.

Received March 9, 2022; accepted May 6, 2022.

要旨 — **背景.** 胸腺癌は年間 10 万人あたり 0.02 人に発症する希少癌であり、診断時点で 30% の患者が進行期である。診断時の状態から治療導入に難渋するケースが存在する。 **症例.** 44 歳、女性。20XX 年 12 月末より上腹部膨満感を自覚し前医を受診した。胸部単純 CT 検査でびまん性肝腫瘍と高度の肝腫大、及び胸腺腫瘍を指摘され当院紹介となった。PET-CT では胸腺、肝及び骨に FDG の異常集積を認めた。肝生検は困難であり胸腺より CT ガイド下生検が施行され、胸腺癌が検出された。cT1bN2M1b, stage IVb 期(OSS, HEP)と診断された。

急速な肝機能の増悪、黄疸や高アンモニア血症の出現及び増悪も認めた。当科転科第 4 病日より carboplatin (AUC=6) と paclitaxel (100 mg/m²) による併用療法を開始した。1 サイクル終了時には肝機能は改善し、原発巣及びびまん性肝腫瘍の急速な縮小を認めた。 **結論.** 胸腺癌は予後不良な希少疾患である。進行例に対するエビデンスは乏しく、高度な肝機能障害を伴う症例に対する化学療法の報告も少ない。貴重な症例と考え報告した。

索引用語 — カルボプラチン、パクリタキセル、化学療法、胸腺癌、肝不全

緒言

胸腺癌は10万人年あたり0.02人に発症する希少癌である。診断時点で30%の患者が進行期であり、年齢の中央値は60歳である。^{1,4} 悪性度が高く予後不良な疾患であり、診断時に周囲組織へ浸潤していることが多く完全切除することは難しい。進行例では全身化学療法がしばしば施行される。治療のキードラッグとしてプラチナ製剤が用いられ、カルボプラチン (carboplatin) とパクリタキセル (paclitaxel), carboplatin とアムルピシン (amrubicin),^{5,6} carboplatin とナブパクリタキセル (nab-paclitaxel)⁷ の有効性等が報告されているが、臓器障害を有する症例についての効果や安全性についての検討は不十分である。胸腺癌の転移臓器として肝転移は15%程度と報告されている⁴が、高度な肝障害をきたした報告はほとんどみられない。今回我々は多発肝転移巣を有する原発性胸腺癌が、急激に肝不全をきたしたが、carboplatin と paclitaxel の併用療法後に転移巣縮小並びに肝機能正常化が得られた症例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

症例

症例：44歳、女性。

主訴：上腹部膨満感、黄疸。

既往歴：特記事項なし。肝疾患なし。

内服薬：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙なし、飲酒なし。

現病歴：生来健康で健診等で肝疾患を含めた異常を指摘されたことなし。20XX年12月下旬より上腹部膨満感を自覚し前医を受診した。胸部単純CT検査で、びまん性肝腫瘍、高度の肝腫大、及び胸腺腫瘍を指摘され当院紹介となった。FDG-PET検査が施行され胸腺、肝及び骨へのFDGの異常集積を認めた。胸腺腫瘍に対してCTガイド下生検目的に20XX+1年1月Y日に呼吸器外科入院となった。入院後短期間で肝機能の急激な増悪を認め、全身管理並びに加療目的に同年1月Y+7日呼吸器内科に転科となった。

初診時現症：身長158.8cm、体重50.1kg、パフォーマンスステータス1、体温36.6℃、血圧107/70mmHg、脈拍93回/分・整、呼吸数12回/分、SpO₂98%(室内気)、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜黄染あり。心音及び肺音に特記すべき所見なし。腹部は平坦で軟、圧痛なし。腸蠕動音やや減弱あり。心窩部にて肝を5横指触れる。同部位圧痛なし。皮膚は黄染あり、皮疹なし、表在リンパ節触知せず。下腿に浮腫なし。

検査所見 (Table 1) は総ビリルビン4.3mg/dl、直接ビリルビン2.5mg/dl、AST248IU/l、ALT174IU/l、 γ -GTP

746IU/l、ALP1652IU/lと高度の肝障害を認め、アルブミン3.3g/dl、PT活性42%と低下を認めた。白血球の上昇のほか、CRP2.39mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。各種ウイルス検査は陰性で、腫瘍マーカーはCEA451ng/ml、CYFRA348ng/ml、NSE298ng/ml、CA19-98850U/ml、CA1253636U/ml、HCG- β 1.31ng/mlとそれぞれ高値であった。また、抗核抗体陰性のほか、アセチルコリン受容体抗体も陰性であった。

胸腹部造影CT検査では、肺野に異常を認めず、前縦隔には65mm大の充実部濃染、一部壊死を認める腫瘍影を認めた。肝は腫大し肝表面には凹凸不整像を認め、動脈相～静脈相いずれのphaseでも低吸収を呈する多発びまん性結節が認められた (Figure 1)。FDG-PET検査では前縦隔の不整形腫瘍、肝臓、右第4・7肋骨、第4胸椎椎弓右、左坐骨にFDGの異常集積を認め、特に肝はびまん性に高度のFDG集積 (SUVmax 早期12.9、後期15.7) が認められた (Figure 2)。前縦隔腫瘍の組織学的診断のためCTガイド下生検を実施した。核の大小不同を有する明らかな腫瘍細胞の分布を認めた。扁平上皮癌型で、肝胆道系の癌は形態から否定的であった。免疫染色ではCD5(+, focal)、Ki-67(index 18.5%)、c-kit(+), GLUT-1(+, focal)、p40(+, focal)、TTF-1(-)、chromogranin(-)、synaptophysin(+, weak, focal)、CD56(+, a few)、INSM1(+, focal)、NUT(-)であった (Figure 3)。CD5陽性であることから縦隔に浸潤する癌として胸腺癌がもっとも考えられた。⁸ また、12月時点で凝固異常を認めなかったものの、その8週以内にPT低下、PT-INR延長が出現し、肝障害と引き続き肝不全の急激な進行が認められた。肝生検は出血のリスクを懸念し断念した。各種自己免疫疾患やウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、薬剤性肝炎は否定的であり、臨床的に胸腺癌を原発とし、びまん性肝浸潤に伴う転移性肝癌による急性肝不全の合併と考えられ、正岡分類⁹に従ってIVB期 (cT1bN2M1b) 胸腺癌、多発肝・骨転移と診断された。重症筋無力症を含む腫瘍随伴症の合併を認めなかった。

臨床経過 (Figure 4)：原発性胸腺癌に対して1次治療はプラチナ併用療法が推奨されるも、急性肝不全を伴うため薬剤の減量が必要であると考えられた。加えて、抗癌剤治療による肝不全の悪化や腫瘍崩壊症候群のリスクも高かった。十分なインフォームドコンセントのもと、carboplatin (AUC=6) と paclitaxel (100 mg/m²) の併用化学療法を開始した。Gradeの高い血液毒性が出現する可能性が考慮され、ベグフィルグラスチムを併用した。治療開始後凝固能の著しい悪化がみられ day 3より新鮮凍結血漿輸血2単位/日を、day 5よりナファモスタット200 mg/日の治療を開始した。抗凝固療法は肝転移巣の

Table 1. Laboratory Data

WBC	24710 / μ l	Na	137 mEq/l	BNP	7.5 pg/ml
Neut	96.1%	K	4.7 mEq/l	β -DG	<6.0 pg/ml
Eo	0%	Cl	101 mEq/l	NH ₃	90 μ g/dl
Baso	0.1%	Ca	9 mg/dl	CEA	451 ng/ml
Lymph	2%	P	3.6 mg/dl	CYFRA	348 ng/ml
Mono	1.8%	T-Bil	4.3 mg/dl	ProGRP	36 pg/ml
RBC	479 \times 10 ⁴ / μ l	D-Bil	2.5 mg/dl	NSE	298 ng/ml
Hb	15 g/dl	AST	248 IU/l	AFP	5 ng/ml
Plt	16.9 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	174 IU/l	PIVKA II	37 mAU/ml
Fbg	148 mg/dl	ALP	1652 IU/l	CA19-9	8850 U/ml
PT	18.7 sec	γ -GTP	746 IU/l	CA125	3636 U/ml
PT-INR	1.63	LDH	5085 IU/l	HCG- β	1.31 ng/ml
PT%	42%	AMY	69 IU/l	AChR Ab	0.2 pmol/ml
APTT	37.5 sec	ChE	168 IU/l	ANA	<20
FDP	42.3 μ g/dl	BUN	18 mg/dl	IgG	1970 mg/dl
D-dimer	14.1 μ g/dl	Cre	0.59 mg/dl	IgA	283 mg/dl
CRP	2.39 mg/dl	UA	7.7 mg/dl	IgM	148 mg/dl
Glu	77 mg/dl	TP	7.3 g/dl	HBs-Ag/Ab	(-)
		Alb	3.3 g/dl	HCV Ab	(-)

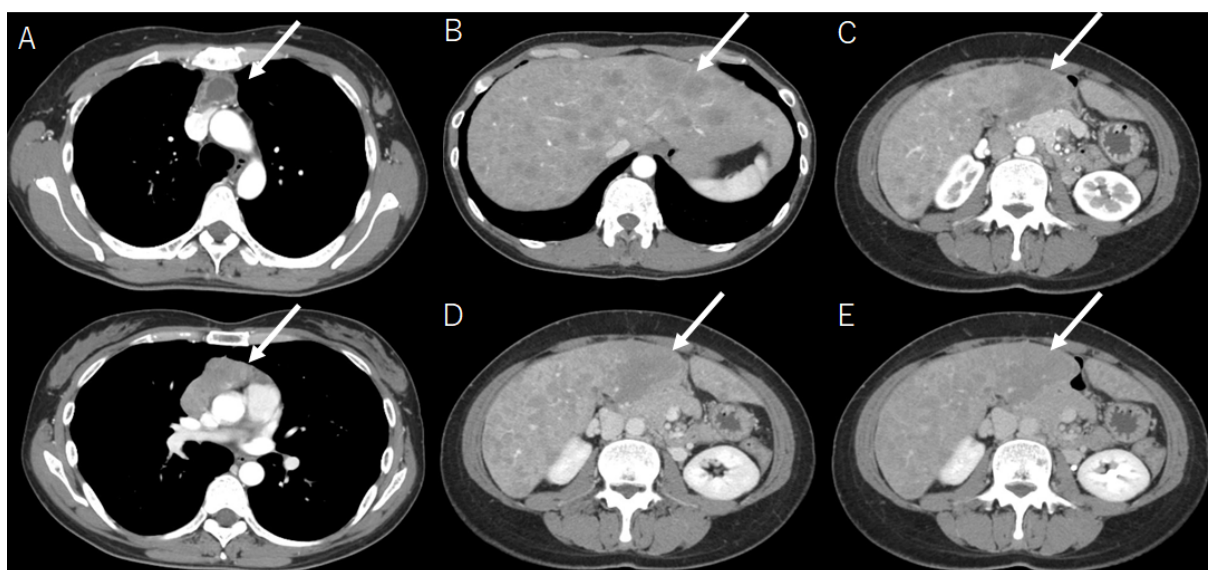


Figure 1. Chest and abdominal contrast CT. In January 20XX+1. **(A)** Mediastinum. A 65-mm mass is observed in the anterior mediastinum (arrows). The enhanced area is strongly stained from the early contrast phase, with some necrosis. Although infiltration with the right upper lobe cannot be ruled out, there are no abnormal shadows in the lung field. **(B)** **(C)** Arterial phase in abdominal. **(D)** **(E)** Portal venous phase to equilibrium phase in abdominal. Diffuse multiple nodules are observed in the liver, and hypoabsorption is observed in both phases (arrows).

出血リスクから使用しなかった。また day 7 より grade 4 の好中球減少と血小板減少が出現し、フィルグラスチム及び血小板輸血 10 単位/日を開始した。Day 9 には血液毒性は grade 2 まで改善し day 10 に上記薬剤を終了した。以後、経過とともに腫瘍マーカーは急速に低下し、day 18 では肝胆道系酵素及び肝予備能の明らかな改善

を認めた。治療後の造影 CT で原発巣やびまん性肝転移の縮小を認めた。2 サイクル目では carboplatin を 1 段階減量し AUC=5 で投与し、paclitaxel は同量を継続した。2 サイクル後の CT 検査では、更に肝転移巣の縮小傾向を認め部分奏効の状態と判断した。3 サイクル目も特に問題を認めなかったため、外来化学療法に移行する方針

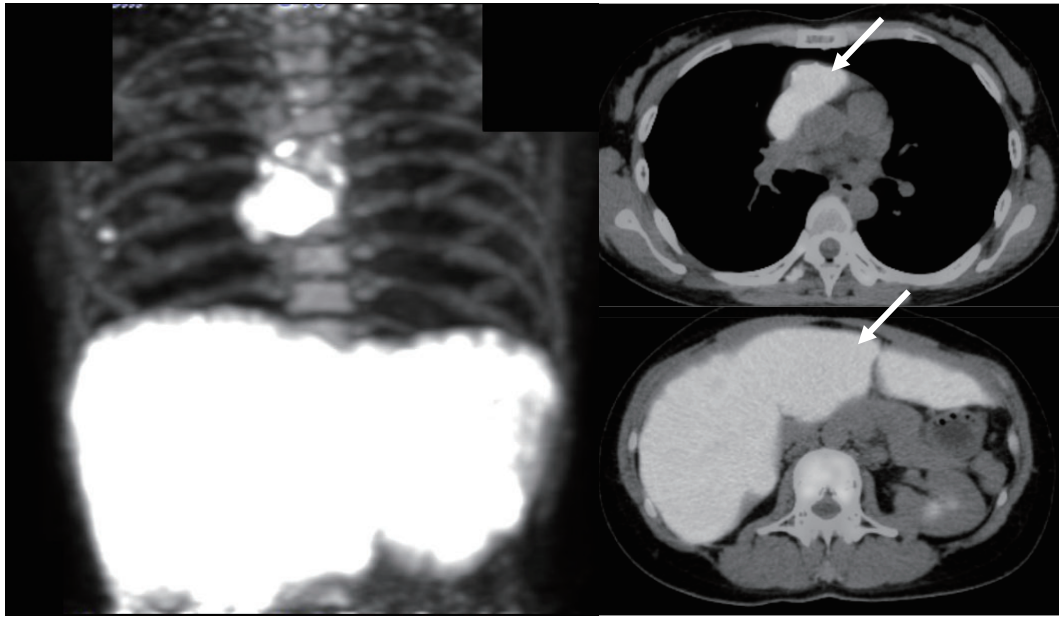


Figure 2. FDG-PET findings. In January 20XX+1. A very strong abnormal FDG accumulation (SUVmax early 13.2, late 16.5) is observed in the anterior mediastinum mass. In addition, FDG accumulation in the liver (SUVmax early 12.9, late 15.7) is observed.

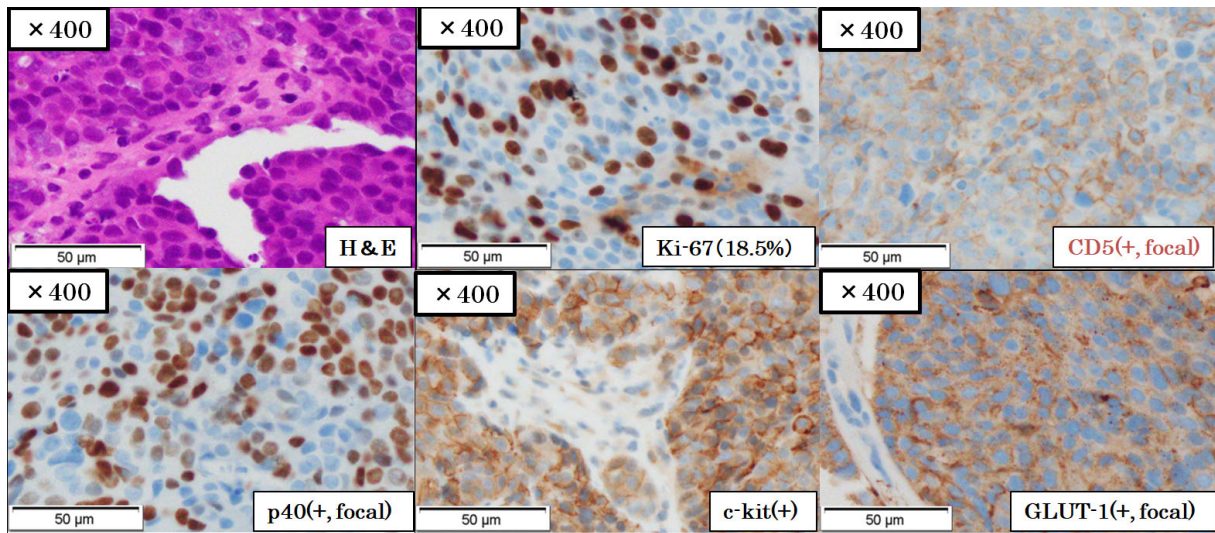


Figure 3. Anterior mediastinal tumor histopathological findings. There is a clear distribution of tumor cells with nuclei of unequal size. Hepatobiliary carcinoma was ruled out based on the morphology. Immunostaining was positive for CD5, suggesting primary thymic carcinoma.

とした。

考察

本症例は carboplatin と paclitaxel の化学療法を開始し、血液毒性が強く出現したが支持療法で管理でき、肝機能及び腫瘍マーカーは著しい改善を認めた。これは胸腺癌のびまん性肝浸潤に伴う肝不全例でも、治療を遂行

しうることを示唆し、劇的な効果も期待できることを示した最初の報告である。

進行胸腺癌の組織は扁平上皮癌が 66.7% と多く、未分化癌 (10.4%)、低分化神経内分泌癌 (10%) と続く。⁴ うち、扁平上皮癌は予後良好因子であることが報告されている。¹⁰ 転移臓器は漿膜 (53.0%)、肺 (26.5%)、リンパ節 (21.9%)、骨転移 (19.7%) 及び肝転移 (15.8%) の順

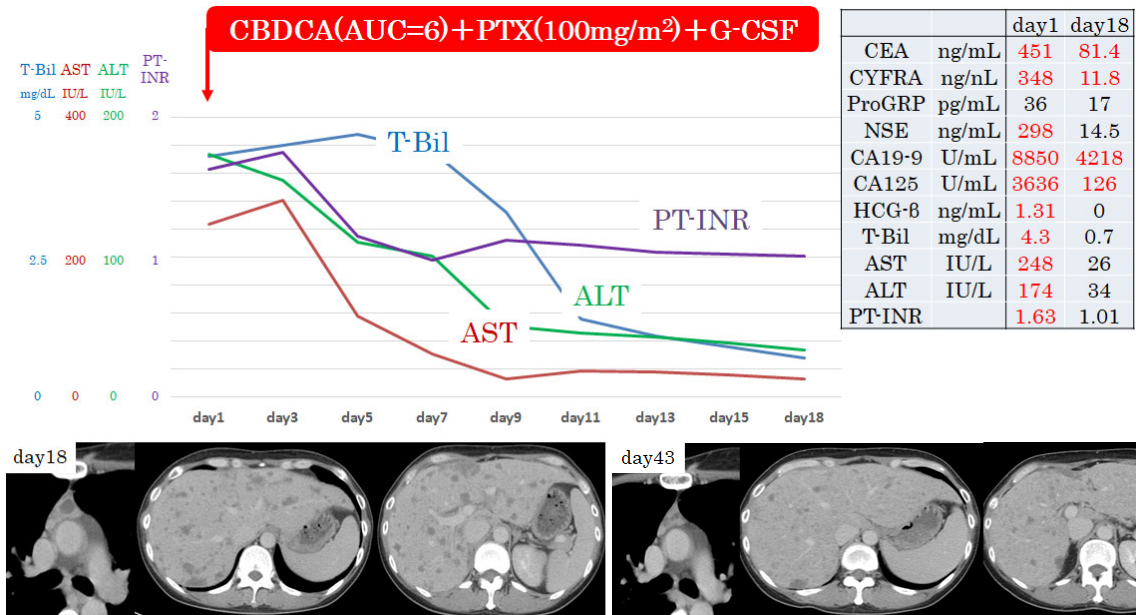


Figure 4. Clinical course. The liver function was improved with chemotherapy. Contrast-enhanced CT shows improvement of the anterior mediastinal primary lesions and diffuse liver metastases.

とされる。⁴ 進行胸腺癌予後因子に関しては、骨転移症例が全生存期間 (OS) 中央値 15 か月で最も悪く ($p=0.0005$), 次いで肝転移症例 (17.2 か月: $p=0.047$) とされ、薬物療法による肝転移のコントロールが予後改善に役立つ可能性が示唆される。⁴ また、腫瘍マーカーにおける検討では、1 次治療開始前の NSE 値: >10 ng/ml となる場合 OS が有意に短縮することが報告されている (中央値 20.3 か月 vs 36.8 か月, logrank $p=0.029$).¹¹

病理学的には胸腺癌の鑑別にリンパ球表面マーカーである CD5 と c-KIT 発現が有用だったことが報告されており、胸腺癌の診断根拠の一つとされる。^{8,12}

胸腺癌に対する標準的な化学療法レジメンはその希少性から確立されていないが、1 次治療で carboplatin と paclitaxel が使用された報告が多く、全奏効率 21.7~36%, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値 5~7.5 か月であった。^{5,6} Paclitaxel は肝障害時は骨髄抑制を増強させることが報告されており減量を要する。¹³ 高度肝障害を呈した初回投与量は本邦の添付文書には明確に記載されておらず、かつ急性肝不全合併の進行胸腺癌に対する化学療法の報告も検索しえた限りでは見つからなかった。従って本症例では、Food and Drug Administration (FDA) における paclitaxel の添付文書 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020262s049lbl.pdf) を参考とした。施設基準値上限値と比較し、T-Bil が 3.6 倍、AST が 7.5 倍、ALT が 6.4 倍であり、AST/ALT が基準値上限のいずれも 10 倍以下かつ T-Bil が基準値上限の 2.01~5 倍の範囲であった。推奨用量は添付

文書より 2 段階減量の 90 mg/m² (51.4% dose) と考えられた。従って約 50% 減量の 100 mg/m² を今回の投与量とし、3 週毎の投与方針とした。初回は重篤な血液毒性を認めたものの、carboplatin を 1 段階減量し 2 サイクル目以後は有害事象を認めず治療を遂行できた。

また肝細胞癌の報告であるが肝臓腫瘍病変では、腫瘍部の vascular endothelial growth factor (VEGF) 発現が浸潤や転移と相関し、VEGF により刺激された造血幹細胞が肝転移形成に寄与するとされ、血管新生阻害薬が有効である可能性が示唆されている。^{14,15}

胸腺癌に対してレンパチニブ (lenvatinib) が、第 2 相試験で有効性を示し、³ プラチナ併用療法後の 2 次治療として保険適応となった。血管新生阻害薬を含むマルチキナーゼ阻害薬であり、本症例を含めた肝転移症例への有望な薬剤と考えられた。ただし中等度 (Child-Pugh スコア 9) 以上の肝障害を認める患者は臨床試験に組み込まれていないため、本症例のような肝不全が認められた症例における lenvatinib 導入に関しては報告が待たれる。

結 語

胸腺癌多発肝転移により、急性肝不全を生じた 1 例を経験した。本症例は胸腺癌のびまん性肝浸潤に伴う肝不全例であっても、治療が遂行でき、劇的な効果が得られることを示した最初の報告である。胸腺癌は予後不良な希少疾患であり、進行例かつ肝機能障害を伴う症例に対するエビデンスは乏しく、更なる症例の蓄積が必要であ

る.

REFERENCES

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47:2493-2511.
2. Hishida T, Nomura S, Yano M, Asamura A, Yamashita M, Ohde Y, et al. Long-term outcome and prognostic factors of surgically treated thymic carcinoma: results of 306 cases from a Japanese Nationwide Database Study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:835-841.
3. Sato J, Satouchi M, Itoh S, Okuma Y, Niho S, Mizugaki H, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:843-850.
4. Okuma Y, Ko R, Shukuya T, Tateishi K, Imai H, Iwasawa S, et al. Prognostic factors for patients with metastatic or recurrent thymic carcinoma receiving palliative-intent chemotherapy. *Lung Cancer*. 2020;148:122-128.
5. 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.
6. Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, Daga H, Ono A, Tanaka K, et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol*. 2015;26:363-368.
7. Araya T, Kita T, Matsuoka H, Sakai T, Kimura H, Kasahara K. Successful treatment of advanced thymic carcinoma with carboplatin plus nab-paclitaxel and maintenance monotherapy with nab-paclitaxel: two case reports. *Case Rep Oncol*. 2020;13:1506-1512.
8. Dorfman DM, Shahsafaei A, Chan JK. Thymic carcinomas, but not thymomas and carcinomas of other sites, show CD5 immunoreactivity. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:936-940.
9. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010;5(10 Suppl 4):S304-S312.
10. 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.
11. Mimori T, Shukuya T, Ko R, Okuma Y, Koizumi T, Imai H, et al. Clinical significance of tumor markers for advanced thymic carcinoma: a retrospective analysis from the NEJ023 study. *Cancers*. 2022;14:331.
12. Moran CA, Suster S. Thymic neuroendocrine carcinomas with combined features ranging from well-differentiated (carcinoid) to small cell carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:345-350.
13. Field KM, Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol*. 2008;9:1181-1190.
14. Li XM, Tang ZY, Zhou G, Lui YK, Ye SL. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998;17:13-17.
15. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 2005;438:820-827.