

ORIGINAL ARTICLE

呼吸器外科専門医を対象とした、
胸腺上皮性腫瘍に対する術式等に関する実態調査
—診療ガイドラインとの乖離はあるか—

福本紘一¹・森 正一²・吉岡 洋³・岡阪敏樹⁴・谷口哲郎⁵・
重光希公生⁶・成田久仁夫⁷・福井高幸⁸・中村彰太¹・芳川豊史¹

Investigation of the Current Surgical Practice in Patients
with Thymic Epithelial Tumors Among Board-certified Surgeons
of the Japanese Association for Chest Surgery:
Does a Discrepancy Exist Between Clinical Practice Guidelines
and Clinical Practice?

Koichi Fukumoto¹; Shoichi Mori²; Hiromu Yoshioka³; Toshiki Okasaka⁴; Tetsuo Taniguchi⁵;
Kikuo Shigemitsu⁶; Kunio Narita⁷; Takayuki Fukui⁸; Shota Nakamura¹;
Toyofumi Fengshi Chen-Yoshikawa¹

¹Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Surgery, Toyota Kosei Hospital, Japan; ⁵Department of Thoracic Surgery, Komaki City Hospital, Japan; ⁶Department of Thoracic Surgery, Ogaki Municipal Hospital, Japan; ⁷Department of Thoracic Surgery, Toyohashi Municipal Hospital, Japan; ⁸Division of Chest Surgery, Department of Surgery, Aichi Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Purpose.** According to the current Japanese clinical practice guidelines on thymic tumors, complete tumor resection accompanied by thymectomy is recommended in surgery for early-stage thymic epithelial tumors (TETs). However, in some cases of early-stage TETs, partial thymectomy is performed. In addition to surgical procedures, the extent to which clinical practice guidelines concerning thymic tumors are used as a reference for perioperative care is unclear. **Methods.** A questionnaire survey was conducted regarding clinical practice, such as surgical procedures, adjuvant therapy, and the postoperative follow-up period, in patients with TETs. **Results.** A total of 30 board-certified surgeons of the Japanese Association for Chest Surgery (JACS) in Nagoya University and affiliated hospitals responded to the questionnaire survey. Two-thirds of the board-certified surgeons of the JACS (20/30) selected thymectomy for early-stage TETs without myasthenia gravis. In contrast, the remaining board-certified surgeons of the JACS (10/30) selected partial thymectomy in such cases. Answers regarding adjuvant therapy and the postoperative follow-up period were in accordance with the clinical practice guidelines. **Conclusion.** This questionnaire revealed that one-third of board-certified surgeons of the JACS selected partial thymectomy for early-stage TETs, which is not recommended in the Japanese clinical practice guideline.

(JLCC. 2023;63:280-284)

KEY WORDS — Thymic epithelial tumor, Surgical procedure, Thymectomy, Partial thymectomy, Clinical practice guidelines

Corresponding author: Koichi Fukumoto.

Received February 22, 2023; accepted March 14, 2023.

¹名古屋大学呼吸器外科；²日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院呼吸器外科；³日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院呼吸器外科；⁴愛知厚生連豊田厚生病院呼吸器外科；⁵小牧市民病院呼吸器外科；⁶大垣市民病院呼吸器外科；⁷豊橋市民病院

呼吸器外科；⁸愛知医科大学呼吸器外科。

論文責任者：福本紘一。

受付日：2023年2月22日，採択日：2023年3月14日。

要旨——目的. 本邦の胸腺腫瘍診療ガイドラインによれば、「臨床病期 I-II 期胸腺上皮性腫瘍切除手術においては、腫瘍の完全切除および胸腺摘出術を行うよう推奨する」とされているが、胸腺を全摘しない胸腺部分切除もある程度施行されているのが実情と推察される。また、術式以外の周術期診療に関してもガイドラインがどの程度参考にされているのかは不明である。**方法.** 名古屋大学呼吸器外科教室およびその関連施設に在籍する呼吸器外科専門医を対象に、胸腺上皮性腫瘍の周術期診療（術式・術後補助療法・術後経過観察期間・術前画像評価等）に関するアンケート調査を行った。**結果.** 30名の呼

吸器外科専門医から回答を得た。重症筋無力症非合併の早期胸腺腫に対する術式は、胸腺摘出術が67% (20/30)、胸腺部分切除が33% (10/30) との回答であった。術後補助療法や観察期間についてはおおむねガイドラインの推奨通りの回答であった。**結論.** おおむねガイドラインに沿った診療が施行されているという結果であったが、早期胸腺腫に対する術式はガイドラインで推奨されていない胸腺部分切除が1/3程度選択されていた。

索引用語—— 胸腺上皮性腫瘍, 術式, 胸腺摘出術, 胸腺部分切除, 診療ガイドライン

目的

胸腺上皮性腫瘍は前縦隔腫瘍の中で頻度の高い腫瘍である。しかしながら希少疾患であることもあり周術期を含む診療の方針に関しては判断に迷うことも多い。

胸腺上皮性腫瘍は原発性肺癌と比べてエビデンスレベルの高い研究は限られていたが、近年は欧州胸部外科学会 (European Society of Thoracic Surgeons : ESTS) や日本胸腺研究会 (Japanese Association for Research on the Thymus : JART) からのデータベース事業による研究が数多く発信されるようになってきている。^{1,2}

日本肺癌学会は肺癌診療ガイドラインを作成しており,³ その内容は①肺癌②悪性胸膜中皮腫③胸腺腫瘍の3部門からなっている。筆者は2017年より③の胸腺腫瘍診療ガイドライン委員会に委員として参加し、正岡IV期の外科治療の箇所等を担当している。諸先輩方から脈々と引き継がれアップデートされてきた診療ガイドラインが臨床現場でいかに浸透しているのか、以前より強い関心をもっていた。このたび呼吸器外科専門医を対象にして胸腺上皮性腫瘍の診断・手術治療・術後補助療法・経過観察等に関するアンケート調査を行ったため、その結果を報告する。

方法

2022年2月から3月の期間に、名古屋大学呼吸器外科教室およびその関連施設に在籍する呼吸器外科専門医を対象に、胸腺上皮性腫瘍の周術期診療に関するアンケート調査を郵送にて行った。早期胸腺腫に対する術式・胸腺腫および胸腺癌に対する術後補助療法や術後経過観察期間・術前画像評価 (主に positron emission tomography-CT : PET-CT) 等に関する質問を行い、その結果を集計した。術式に関しては、胸腺を全摘する胸腺

摘出術 (thymectomy) ・腫瘍とその周囲の胸腺を部分切除する胸腺部分切除 (partial thymectomy) ・胸腺と周囲の脂肪組織を切除する拡大胸腺摘出術 (extended thymectomy) の3つから選択する形とした。

なお、2015年に改変された組織分類以降では、胸腺上皮性腫瘍は胸腺腫・胸腺癌・胸腺神経内分泌腫瘍の3群に分類されているが、本検討における胸腺癌は神経内分泌腫瘍を含むものとして調査を行っている。⁴

結果

33名の呼吸器外科専門医のうち30名 (91%) から回答を得た。各質問とそれに対する回答を以下に記述する。

質問1、正岡I期と考えられる5cm以下の胸腺腫に対する術式は？

A、重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) なし・抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 Ach-R 抗体) 正常の場合、胸腺摘出術が67% (20/30)、胸腺部分切除が33% (10/30) との回答であった (Figure 1A)。

B、MGなし・抗 Ach-R 抗体上昇の場合、拡大胸腺摘出術が97% (29/30)、胸腺摘出術が3% (1/30) との回答であった (Figure 1B)。

C、MGあり・抗 Ach-R 抗体上昇の場合、拡大胸腺摘出術が100% (30/30) との回答であった。

BおよびCに関しては、60歳以上等の高齢者では胸腺摘出術にとどめるといった意見も複数あった (Figure 1C)。

質問2、完全切除した胸腺腫に対する術後補助療法について

基本的に全例で施行は0%、症例を選んで施行が20% (6/30)、基本的に施行しないが80% (24/30) との回答であった。施行する補助療法はすべて放射線治療であり、化学療法を追加するという回答はみられなかった。

質問3、完全切除した胸腺癌 (神経内分泌腫瘍を含む) に対する術後補助療法について

Figure 1A

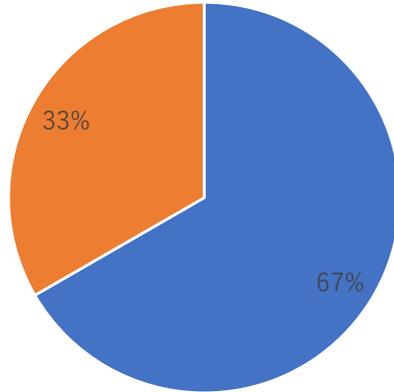


Figure 1B

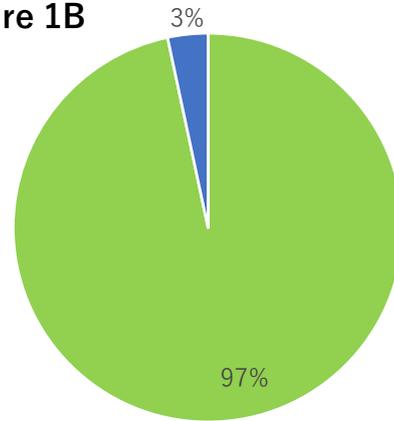
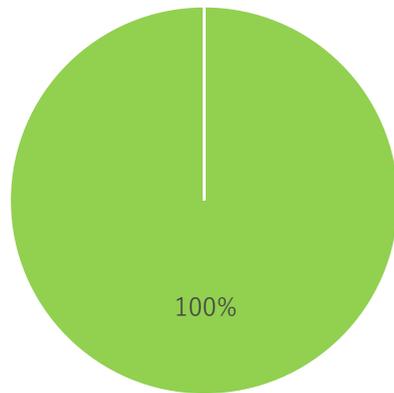


Figure 1C



- thymectomy
- partial thymectomy
- extended thymectomy

Figure 1. Surgical procedure selected by board-certified surgeons of the Japanese Association for Chest Surgery for early-stage thymic epithelial tumors with no myasthenia gravis (MG) symptoms and no elevated serum anti-acetylcholine receptor antibody (Ach-RAb) levels (A), with no MG symptoms but elevated Ach-RAb levels (B), and with MG symptoms and elevated Ach-RAb levels (C).

基本的に全例で施行は 13% (4/30), 症例を選んで施行が 50% (15/30), 基本的に施行しないが 37% (11/30) との回答であった。施行する補助療法はほとんどが放射線治療であったが, 正岡 III 期以上等の進行症例の場合は化学療法あるいは化学放射線療法を追加するという回答が少数みられた。

質問 4, 完全切除した胸腺腫に対する術後経過観察期間について

10 年以上が 83% (25/30), 5 年以上が 10% (3/30), その他が 6% (2/30) との回答であった。

質問 5, 完全切除した胸腺癌 (神経内分泌腫瘍を含む) に対する術後経過観察期間について

5 年以上が 53% (16/30), 10 年以上が 43% (13/30), その他が 3% (1/30) との回答であった。

質問 6, 胸腺上皮性腫瘍を疑う症例の術前評価で PET-CT を行っているか?

基本的に施行しているが 57% (17/30), 症例を選んで

施行しているが 40% (12/30), 基本的に施行していないが 3% (1/30) との回答であった。

考 察

胸腺上皮性腫瘍は希少疾患であるがゆえにランダム化試験等は皆無であり, 原発性肺癌等と比べるとエビデンスレベルの高い研究が少ないのは事実である。しかしながら希少疾患であればこそ retrospective な観察研究のデータは貴重であり診療のうえでは大いに参考にするべきではないかと筆者は考えている。

近年, 胸腔鏡手術やロボット支援下内視鏡手術の普及により呼吸器外科領域の術式やアプローチも大きく変化してきている。胸腺上皮性腫瘍の術式にも大きな変革や影響があると考えておりその実情を調査することを目的にこのアンケート調査を行った。

2022 年版の胸腺腫瘍ガイドラインでは, 「臨床病期 I-II 期胸腺上皮性腫瘍切除手術においては, 腫瘍の完全切除

および胸腺摘出術を行うよう推奨する」との記載になっている。³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでも同様の記載になっているが、今回の我々のアンケート調査において、2/3の呼吸器外科専門医はガイドライン通りの胸腺摘出術を、1/3の呼吸器外科専門医はガイドラインで推奨していない胸腺部分切除を選択していた、という結果であった（質問1A）。MG非合併の胸腺腫に対して胸腺摘出術か胸腺部分切除のいずれを選択するかは議論の余地がある。NakagawaらはJARTデータベースの正岡IまたはII期の胸腺腫切除例において胸腺摘出術を施行した症例と胸腺部分切除を施行した症例のうち propensity-score matchingした276例ずつを比較したデータを報告している。⁵ その解析によれば術後合併症は胸腺摘出術のほうが有意に多く、5年生存率は同等で、局所再発率は胸腺部分切除のほうが多い傾向を示したものの有意ではないことから、早期胸腺腫に対する胸腺部分切除は術後合併症や予後の観点から許容しうる術式と報告している。同様に中国⁶や韓国⁷からの後ろ向き観察研究でも予後に遜色なかったとの報告がある。しかしながらこれらとは反対の報告もある。GuerreraらはESTSデータベースを用いた解析にて早期胸腺腫に対する胸腺部分切除群と胸腺摘出群を比較し、術後合併症・30日以内死亡や在院日数は同等であるが再発は胸腺摘出群のほうが有意に少ないことから胸腺摘出術を行うべきとの結論を報告している。⁸ なおGuerreraらの検討では胸腺部分切除後の再発形式については詳細な記載がなく、残存胸腺における多発胸腺腫の可能性も含んではいると考えられるものの、胸腺腫の完全切除術後経過観察に関しては10年以上の経過観察が推奨されていることを考えると、より長期のデータが報告されるまでは胸腺部分切除の適応は慎重にすべきであるともいえる。しかしながらNakagawaらの報告⁵では本邦1286例中289例(22.5%)の早期胸腺腫切除例において胸腺部分切除が施行されていることは実地臨床の実情として認識していく必要があるかと考える。小児においては免疫獲得という点で胸腺は重要臓器であり、成人においても役割が全くないとは言いがたい側面もあろう。胸腺腫患者は二次癌の合併が多いことや、⁹ 胸腺腫切除後の再発よりも二次癌が予後に影響を与える可能性等も報告されている。¹⁰ その考察として胸腺を摘出することによる免疫学的な機序の可能性も挙げられている観点からは、胸腺を温存する術式も考慮に値するともいえよう。

手術アプローチに関しては今回の調査では個々の施設の事情もあると思われることから詳細には検討していない。腫瘍の局在（左腕頭静脈に近いか、正中に位置しているかどうか等）や術者の技量により様々なアプローチ

を使い分けていることが推察される。質問1Aにおいて胸腺摘出術を選択した外科医の中で胸骨正中切開が標準アプローチとの回答は10% (2/20)であった。胸腺部分切除を選択した10名の外科医はすべて鏡視下（胸腔鏡下あるいはロボット支援下）と回答していた。胸腔鏡手術の普及により胸腺部分切除がふえたが、今後はロボット支援下内視鏡手術が普及することにより再び胸腺摘出術の割合が増加するのではないかと筆者は考えている。

質問2の「完全切除した胸腺腫に対する術後補助療法について」であるが、ガイドラインに最も近い「基本的に施行しない」との回答が80%であった。ガイドラインの記載は「I、II期胸腺腫に対しては術後放射線治療を行わないよう推奨する・III期胸腺腫に対しては術後放射線治療を行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」との記載である。

質問3の「完全切除した胸腺癌（神経内分泌腫瘍を含む）に対する術後補助療法について」であるが、アンケート結果はかなり分かれていた。ガイドラインでは「I期胸腺癌に対しては術後放射線治療を行わないよう提案する・II-III期胸腺癌に対しては術後放射線治療を行うよう提案する」との記載である。

質問4および5の完全切除後の胸腺腫・胸腺癌の観察期間については、おおむねガイドラインの記載に合致したアンケート結果であった。

質問6の「胸腺上皮性腫瘍を疑う症例の術前評価でPET-CTを行っているか？」に関しては大半の呼吸器外科専門医はPET-CT施行を考慮しているという結果であった。「症例を選んで施行している」の中には、局所進行例・遠隔転移や胸膜播種を疑う場合や胸腺癌を疑う場合との意見が複数みられた。放射線被曝やコストが高いという点はあるものの、胸腺腫・胸腺癌の鑑別に有用であり^{11,12} 遠隔転移やリンパ節転移検索の一助となることもあるため施行する外科医が多いのであろうと考えている。保険診療上の問題をクリアするため「悪性縦隔腫瘍または胸腺癌」の病名をつけて施行しているというコメントもみられた。PET-CTの有用性が広く認識され、胸腺腫の病名で問題なく施行できるようになることを筆者は望んでいる。

本検討のlimitationについて述べる。2022年12月の時点で呼吸器外科専門医は1625名存在することから、わずか30名からのアンケート調査は本邦の実情を必ずしも正確に反映したものとはいえない点が大きいと考えている。また、外科医以外の意識調査が行えていないという点もあるかと考えている。

結 論

ガイドラインは必ず遵守しなければならない（法的拘

東力をもつ)ものではないが, 本邦のみならず世界のエビデンスをもとに作成されたものである。原発性肺癌等と比べるとエビデンスレベルは高くないが, 診療のうえで大いに参考にすべき内容を含んでいる。呼吸器外科専門医のみならず, 呼吸器診療に携わる内科医・外科医・放射線治療医・放射線診断医・病理医等すべての医療者に参照頂ければと考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

本アンケート回答者の所属施設および代表者等: 愛知医科大学(福井高幸), 愛知県がんセンター(坂倉範昭), 愛知厚生連豊田厚生病院(岡阪敏樹), 大垣市民病院(重光希公生), 岡崎市民病院(岡川武日見), 岐阜県立多治見病院(杉山燈人), 国立病院機構名古屋医療センター(関幸雄), 小牧市民病院(谷口哲郎), 静岡県立静岡がんセンター(水野鉄也), 市立四日市病院(石田順造), 豊橋市民病院(成田久仁夫), 名古屋大学(芳川豊史), 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院(森正一), 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院(吉岡洋)

本論文の内容の要旨は, 第63回日本肺癌学会学術集会の, ワークショップ4「胸腺上皮性腫瘍に対する治療開発」にて発表した。

REFERENCES

- Ruffini E, Detterbeck F, Raemdonck DV, Rocco G, Thomas P, Weder W, et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:361-368.
- Okumura M, Yoshino I, Yano M, Watanabe SI, Tsuboi M, Yoshida K, et al. Tumour size determines both recurrence-free survival and disease-specific survival after surgical treatment for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56:174-181.
- 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む2022年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/>
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. *WHO Classification of Tumours*. 5th Edition. Lyon: IARC Press; 2021.
- Nakagawa K, Yokoi K, Nakajima J, Tanaka F, Maniwa Y, Suzuki M, et al. Is thymectomy alone appropriate for stage I (T1N0M0) thymoma? Results of a propensity-score analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:520-526.
- Gu Z, Fu J, Shen Y, Wei Y, Tan L, Zhang P, et al. Thymectomy versus tumor resection for early-stage thymic malignancies: a Chinese Alliance for Research in Thymomas retrospective database analysis. *J Thorac Dis*. 2016;8:680-686.
- Narm KS, Lee CY, Do YW, Jung HS, Byun GE, Lee JG, et al. Limited thymectomy as a potential alternative treatment option for early-stage thymoma: a multi-institutional propensity-matched study. *Lung Cancer*. 2016;101:22-27.
- Guerrera F, Falcoz PE, Moser B, Raemdonck DV, Bille' A, Toker A, et al. Thymectomy plus total thymectomy versus simple thymectomy for early-stage thymoma without myasthenia gravis: a European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working Group Study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60:881-887.
- Pan CC, Chen PC, Wang LS, Chi KH, Chiang H. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer*. 2001;92:2406-2411.
- Hamaji M, Sozu T, Machida R, Omasa M, Menju T, Aoyama A, et al. Second malignancy versus recurrence after complete resection of thymoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018;26:290-295.
- Fukumoto K, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Kato K, et al. The utility of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:e152-e156.
- Nakagawa K, Takahashi S, Endo M, Ohde Y, Kurihara H, Terauchi T. Can ¹⁸F-FDG PET predict the grade of malignancy in thymic epithelial tumors? An evaluation of only resected tumors. *Cancer Manag Res*. 2017;9:761-768.