症 例

術後9年目に再発し集学的治療により7年間担癌生存中の胸腺癌の1例

済生会横浜市南部病院呼吸器外科¹⁾, 関東労災病院呼吸器外科²⁾,
横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器外科³⁾, 横浜市立大学外科治療学⁴⁾
五 来 厚 生¹⁾²⁾ 禹 哲 漢³⁾ 益 田 宗 孝⁴⁾

症例は83歳, 男性. 2003年3月に前縦隔腫瘍に対して当院で手術を施行し, 胸腺原発の扁平上皮癌と診断された. 術後5年間無再発で経過し, 終診となった. 2012年10月に他院で施行されたCTで左側の胸膜肥厚を指摘され, 当院紹介. CTガイド下生検で胸腺癌の胸膜播種と診断され, 放射線治療を施行した. 2013年12月の精査で左腋窩リンパ節, 上腹部正中リンパ節, 左肺上葉, 小脳に転移を指摘. 小脳病変に対して放射線治療を施行した後, 化学療法を施行し, CRの効果をえた. しかし, 2017年3月に左胸膜播種, 左下葉肺転移, 小脳転移を認めた. 小脳病変, 胸膜播種に対して放射線治療を施行し, 肺転移に対して左肺下葉部分切除を施行した. 2018年9月に左腋窩リンパ節再発に対して摘出術を施行. 2019年7月に左側に複数の胸膜播種を認め, 現在化学療法を施行中である. 今回, 集学的治療により長期生存を得られている胸腺癌の1例を報告する.

索引用語: 胸腺癌, 長期生存, 化学療法

緒 言

切除可能な胸腺癌の治療の第一選択は外科的切除である. 一方, 切除不能症例や術後再発症例に対しては集学的治療が検討される. 今回, 胸腺癌術後に同時性, 異時性に複数部位に再発を起こした症例に対して, 集学的治療を行い, 初回手術より17年にわたり長期生存を得ている症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 83歳, 男性.

主訴: 胸部異常影.

既往歴: 高血圧, 陳旧性脳梗塞.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2003年1月に検診で施行された胸部X線写真で異常影を指摘され, 当院紹介となった.

現症: 身長152cm, 体重57kg. 身体所見に特記事項なし.

血液検査所見: 一般検査に異常所見は認めず. 腫瘍マーカーはCYFRAが9.6ng/mlと上昇していた.

胸部X線検査: 縦隔陰影の拡大を認める. 側面像では前胸壁に接し, 前縦隔に巨大な腫瘍を認める (Fig. 1).

胸部CT: 前縦隔に肺動脈主幹, 大動脈弓に接し, 最大径6cmの腫瘍を認めた. 腫瘍はほぼ均一に造影された.

術前経過: CTガイド下生検で胸腺腫疑いとの結果を得た. 根治手術可能と判断し, 2003年3月に手術を施行した.

手術所見: 胸骨正中切開にて手術を施行した. 腫瘍は手拳大で弾性硬, 胸壁と心膜への明らかな浸潤は認めなかったが, 左側では縦隔胸膜と左肺上葉に直接浸潤が疑われた. 腫瘍の浸潤が疑われる左肺上葉を自動縫合器で部分切除を施行し, 左縦隔胸膜も併せて合併切除した.

術式: 胸骨正中切開胸腺全摘術+左肺上葉部分切除+縦隔胸膜合併切除.

切除標本: 腫瘍は80×65×60mm大. 断面は淡褐色～灰白色の充実性腫瘍で, 合併切除された左肺上葉部分切除検体は腫瘍に強固に固着していた (Fig. 2).

病理組織学的検査: 紡錘形細胞を主体とする腫瘍細胞の分葉状の増殖がみられ, 間質には硝子化を伴う膠原繊維の増生が認められた. 上皮性マーカーおよびCD5が陽性. 合併切除された左肺上葉部分切除検体

2020年3月30日受付 2020年6月4日採用

〈所属施設住所〉

〒234-8503 横浜市港南区港南台3-2-10

Fig. 1 胸部X線写真（正面，側面）

- a：正面像では縦隔陰影の拡大を認める。
b：側面像では前胸壁に接し，前縦隔に腫瘤を認める。

Fig. 2 摘出標本：合併切除された左肺上葉部分切除
検体は強固に固着（矢印）。

Fig. 3 病理組織所見：紡錘形から類円形の腫瘍細胞の
増生を認める。腫瘍細胞の縦隔胸膜，左肺への浸潤を
認める（H.E.染色×40）。

と縦隔胸膜に腫瘍の浸潤を認めた。胸腺原発の扁平上皮癌（正岡分類Ⅲ期）と診断された。切除断端は陰性であった（Fig. 3）。

経過：術後経過は良好で，縦隔に対する放射線照射（50Gy/25Fr）を追加で行った。その後5年間無再発で経過したため，2008年4月に当科外来は終診となった。その後，左背部痛を主訴に2012年10月に他院を受診しCTで左第9肋間背側の胸膜肥厚を指摘。胸腺癌との関連を疑われ当院紹介となった。

本人の希望で当初経過観察したが，2013年4月のCTで胸膜肥厚部は腫瘤様に増大を認めた（Fig. 4）。

2013年5月にCTガイド下生検を施行し，胸腺癌胸膜播種と診断された（Fig. 5）。その他に明らかな再発は認めなかったため，2013年7月より同病変に対して放射線治療（強度変調放射線治療（64Gy/32Fr））を施行した。放射線治療後に腫瘍は著明に縮小し，左背部痛は改善した。しかし，2013年12月のPET-CTで左腋窩リンパ節，上腹部正中リンパ節，左肺下葉に異常集積を認めるとともに，頭部MRIで小脳に25mm大の腫瘤を認めた（Fig. 6）。いずれも転移と判断し，小脳病変に対して2013年12月に定位放射線治療（30Gy/5Fr）を施行した。その他の病変に対して，

Fig. 4 胸部単純CT (2013年4月)：左第9肋間背側に胸膜播種を認める。播種巣は胸壁に浸潤を認める。

Fig. 5 病理組織所見 (2013年5月CTガイド下生検)：腫瘍細胞が充実性に増殖している。初回手術時と同様の充実性胞巣を形成している (H.E.染色×100)。

2014年1月から化学療法 (TS-1 100mg/body 4投2休) を開始した。2クール目にGrade2の貧血とGrade1の食欲不振認めため、3クール目より投与量と投与スケジュールを変更し (80mg/body 2投1休)、計4クルールの化学療法を施行した。2014年7月のPET-CTでは有意なFDGの集積を認めなかったため、CRと評価した。

その後外来で経過観察していたが、2017年3月のCTで左第7肋間側胸部に胸膜播種と左肺下葉結節を認めた (Fig. 7)。また、小脳の放射線照射部に腫瘍再発を認めた。小脳病変に再度定位放射線治療 (21Gy/3Fr) を施行した後、胸膜播種に対して、定位放射線治療 (30Gy/10Fr) を施行した。その後7月に胸腔鏡下左肺下葉部分切除を施行した。術後病理診断は胸腺癌肺転移であった (Fig. 8)。

2018年9月のCTで左腋窩リンパ節の増大を認めたため (Fig. 9)、摘出術を施行した。術後病理診断は胸腺癌リンパ節転移であった。

その後新規病変の出現なく経過していたが、2019年7月のCTで左肺上下葉間の結節と胸膜肥厚を複数箇所認め、PET-CTでも同部位に異常集積を認めた (Fig. 10)。多発する胸膜播種と診断し、2019年8月より化学療法 (TS-1 80mg/body 4投2休) を開始した。2クール終了後の評価では、胸膜播種巣は縮小し (PR)、現在化学療法継続中である。

考 察

胸腺癌は胸腺上皮性腫瘍の14.1%を占める¹⁾。正岡分類Ⅰ-Ⅱ期と切除可能なⅢ期に対しては手術による完全切除が治療の第一選択とされ、Ⅱ-Ⅲ期症例に対

しては術後に追加で放射線治療を施行することが推奨されている²⁾³⁾。一方、Ⅳ期症例や再発症例に対しては、集学的治療が検討される³⁾。

本症例は、初回手術時に腫瘍は左縦隔胸膜と左肺上葉に直接浸潤をきたしていたが、それぞれの合併切除で完全切除が行われた。術後5年間無再発で経過し、外来通院も終了となっていたが、左背部痛を主訴に施行された術後115カ月目のCTで再発が明らかになった。胸腺上皮性腫瘍の根治手術後の再発時期の中央値は、胸腺腫が61カ月 (2~242カ月)、胸腺癌は10カ月 (2~54カ月)、胸腺カルチノイドが54カ月 (5~97カ月) との報告がある⁴⁾。このため、胸腺腫に比較して胸腺癌は再発までの期間が比較的短いと考えられている。一方、本症例は術後5年間の経過観察終了後の再発であり、正確な再発時期の同定は困難であるが、前述の胸腺癌の再発時期の中央値と比較すると明らかに再発までの期間は長く、胸腺癌の中にこのような症例が存在することには注意が必要である。

当初明らかな再発部位が1箇所であり、自覚症状も伴うため、まず放射線治療を選択した。結果的に腫瘍は著明に縮小し、背部痛も改善した。しかし、放射線治療後5カ月目の精査にて腹部と腋窩のリンパ節、肺、小脳への転移が明らかになった。最も症状出現が予想される小脳病変に対する定位放射線治療を先行して行い、放射線治療終了後に全身治療として化学療法を施行した。

胸腺癌に対する化学療法のレジメンとしてはカルボプラチンとパクリタキセルの併用、またはアムルビシ

Fig. 6 PET-CT, 頭部MRI (2013年12月)

a : 左腋窩リンパ節転移. b : 上腹部正中リンパ節転移. c : 左肺下葉転移. d : 小脳転移.

Fig. 7 胸腹部造影CT (2017年3月)

a : 左第7肋間側胸部に胸膜播種を認めた.
b : 左肺下葉転移を認める.

Fig. 8 病理組織所見（2017年7月左肺部分切除検体）：腫瘍細胞が充実性胞巣を形成し増殖している。2013年CTガイド下生検検体と類似の像を呈する（H.E.染色×40）。

Fig. 9 胸腹部造影CT（2018年9月）：左腋窩リンパ節の増大認める。

ンの併用が第一に選択肢として挙げられるが³⁾、本症例では患者は当時77歳で、PS1と若干のADL低下を認めており、また高齢の妻との二人暮らしで、患者自身が妻の介護者であるという社会的事情や、患者自身の希望も考慮し、当初から内服薬であるS-1製剤による化学療法を選択した。S-1製剤は扁平上皮癌に感受性が高く⁵⁾、胸腺癌に対しての使用報告例も散見されるが^{6)~12)}、その多くが他の抗癌剤での治療歴がある二次治療以降の化学療法での使用報告である。結果的に本症例ではS-1製剤が著効し、一時的ではあるがCRを得ることが出来た。胸腺癌に対してS-1製剤を使用した10例を集計した報告によると、無増悪生存期間(PFS)は6.8-48カ月と報告されているが⁶⁾、本症例での初回のS-1製剤使用後のPFSは32カ月であった。化学療法施行中はGrade2の貧血を認め、途中で投与量と投与スケジュールの変更を行ったが、患者の希望通

Fig. 10 PET-CT（2019年8月）：複数の胸膜結節に集積認めた。

り外来での治療が可能であった。これらの結果は、何らかの要因でプラチナ製剤の使用が困難な胸腺癌の症例に対する化学療法の一次治療として、S-1製剤が選択肢の一つとなり得る可能性を示唆しているが、大規模試験などに基づいたレジメンではないことに注意が必要である。

本症例では前述の通り初回化学療法によりPFS 32カ月を得られたが、その後は同時性、異時性に複数部位に再発を繰り返した。症状の出現が予想され、かつ局所治療が比較的容易な再発に対しては放射線や手術などの局所治療を積極的に行った。局所治療が困難な病変に対して、現在S-1製剤により2度目の化学療法を施行している。

2012年に再発が明らかになった以降、S-1製剤内服期間には食欲低下や貧血などの副作用を認めてはいるが、それ以外の期間では特に自覚症状もなく、また、手術の際の短期の入院を除き患者は外来通院にて治療されている。本症例では、全身治療である抗癌剤治療と局所治療を組み合わせることによってQOLを大きく損なうことなく長期生存を得られている。

今後症例がさらに蓄積されることによって、胸腺癌の非根治手術症例や再発症例の治療成績がさらに向上することが期待される。

結 語

今回われわれは術後9年目に再発をきたし、その後集学的治療により長期生存を得られている胸腺癌の1例を経験した。本症例は胸腺癌の再発症例に対して集学的治療が有効であることを示唆していると考えられた。

謝 辞

本症例において、切除標本の病理組織学的所見についてご指導を賜りました、済生会横浜市南部病院病理診断科の中山崇先生に深謝いたします。

利益相反：なし

文 献

- 1) 近藤和也, 門田康正：胸腺上皮性腫瘍の全国アンケート報告。日呼外会誌 2001；15：642-663
- 2) Ogawa K, Toita T, Uno T, et al：Treatment and prognosis of thymic carcinoma. Cancer 2002；94：3115-3119
- 3) 日本肺癌学会／編：胸腺腫瘍診療ガイドライン 2018年版。金原出版, 東京, 2018, p342-367
- 4) Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, et al：The role of surgical management in recurrent thymic tumors. Ann Thorac Surg 2012；94：247-254

- 5) 奥村隼也, 滝 俊一, 三田 亮他：1次治療としてのS-1単独療法が著効を示したPS不良進行肺扁平上皮癌の1例。肺癌 2013；53：264-269
- 6) Tanaka H, Morimoto T, Taima K, et al：The long-term survival of a thymic carcinoma patient treated with S-1 a case report and literature review. Onco Targets Ther 2014；7：87-90
- 7) 木村愛彦, 戸田 洋：S-1が長期間奏効している胸腺癌の1例。日呼外会誌 2015；29：226-230
- 8) Koizumi T, Agatsuma T, Komatsu Y, et al：Successful S-1 monotherapy for chemorefractory thymic carcinoma. Anticancer 2011；31：299-301
- 9) Ono A, Naito T, Yamamoto N：S-1 treatment for chemorefractory thymic carcinoma. J Thorac Oncol 2008；3：1076
- 10) Okuma Y, Shimokawa T, Takagi Y, et al：S-1 is an active anticancer agent for advanced thymic carcinoma. Lung Cancer 2010；70：357-363
- 11) 清水陽介, 常塚宣男, 田中伸佳：S-1が著効し良好なQOLが得られた高齢者切除不能進行胸腺癌の1例。癌と化療 2008；35：1977-1979
- 12) Kaira K, Serizawa M, Koh Y, et al：Expression of thymidylate synthase, orotate phosphoribosyltransferase and dihydropyrimidine dehydrogenase in thymic epithelial tumors. Lung Cancer 2011；74：419-425

A CASE OF THYMIC CANCER RECURRENT 9 YEARS AFTER SURGERY AND SURVIVING FOR 7 CANCER-CARRYING YEARS WITH MULTIDISCIPLINARY TREATMENT

Atsuo GORAI¹⁾²⁾, Tetsukan WOO³⁾ and Munetaka MASUDA⁴⁾

Department of Thoracic Surgery, Saiseikai Yokohama-shi Nanbu Hospital¹⁾

Department of Thoracic Surgery, Kanto Rosai Hospital²⁾

Department of Thoracic Surgery, Yokohama City University Medical Center³⁾

Department of Surgery, Yokohama City University⁴⁾

The patient was an 83-year-old man who underwent surgery for an anterior mediastinal tumor in our hospital in March 2003 and was diagnosed with squamous cell carcinoma of the thymus. His treatment was terminated when five years had elapsed after the operation without recurrence. A CT scan conducted elsewhere in October 2012 detected a thickened left pleura and he was referred to our hospital. A CT-guided biopsy revealed the diagnosis of pleural dissemination of the thymic cancer and radiation therapy was performed. Close exploration conducted in December 2013 identified metastases to the left axillary lymph node, upper abdominal median lymph node, left upper lobe of the lung, and the cerebellum. We performed radiation therapy for the cerebellar lesion, followed by chemotherapy, leading to a CR. However, in March 2017, he developed left pleural dissemination, left pulmonary lower lobe metastasis, and cerebellar metastasis. We performed radiation therapy for the cerebellar lesion and pleural dissemination and added left partial lower lobectomy of the lung for the lung metastasis. In September 2018, the left axillary lymph node metastasis was extirpated. In July 2019, several pleural disseminations were detected in the left lateral pleura for that he is going on with chemotherapy.

We report a case of thymic cancer in which multidisciplinary therapy results in a long-term survival.

Key words： thymic cancer, long-term survival, chemotherapy