

症 例

末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が著効した 浸潤型胸腺腫(stage IVa)の 1 例

岩崎 吉伸¹⁾ 久保田 豊¹⁾ 横村 一郎¹⁾ 上田 幹雄¹⁾
橋本 進一¹⁾ 有本太一郎¹⁾ 稲葉 亨¹⁾ 島崎 千尋¹⁾
中川 雅夫¹⁾ 戸田 省吾²⁾

要旨：症例は42歳，男性．胸痛を主訴に受診．胸部CTにて前縦隔に巨大腫瘤を認め，手術を施行したが，周囲臓器，血管への広汎な浸潤，播種のため試験開胸に終わった．生検組織よりIVa期の浸潤型胸腺腫と診断し，以後，adriamycin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamideによるADOC療法を2コース施行し，high-dose etoposide, G-CSFにより幹細胞を採取した．さらにADOC療法を2コース施行後，末梢血幹細胞移植(PBSCT)下にifosfamide, carboplatin, etoposideによる大量化学療法(high-dose ICE)を施行し，胸部CTにて腫瘍は著明に縮小した．その後の再手術では残存病巣は肉眼的に癒痕化し，組織学的にも腫瘍細胞の残存のないことが確認された．術後50 Gyを照射し，治療を終了した．ADOC療法，放射線治療，外科治療にPBSCT下のhigh-dose ICEを組み合わせた集学的治療はIII期，IV期胸腺腫の有用な治療法と考えられる．

キーワード：浸潤型胸腺腫，大量化学療法，末梢血幹細胞移植

Invasive thymoma, High-dose chemotherapy, Peripheral blood stem cell transplantation

はじめに

非浸潤型胸腺腫は転移頻度が低く，一般に外科治療が第一選択である．しかし，胸膜，心外膜に播種，あるいは遠隔転移を有するIV期浸潤型胸腺腫では根治手術は困難であり¹⁾，予後不良の疾患である．一方，末梢血幹細胞移植(PBSCT)は大量化学療法を可能にし²⁾，固形癌においても新たな治療法として注目されている^{3,4)}．

今回，私達は胸膜，心外膜に広汎な播種を認め，一度は試験開胸に終わったIVa期の浸潤型胸腺腫にPBSCT併用大量化学療法を施行し，良好な治療効果を得たので報告する．

症 例

患者：42歳男性．

主訴：胸痛．

既往歴：14歳時虫垂切除術．

家族歴：特記すべき事なし．

喫煙歴：10本/日×20年．

現病歴：平成8年5月6日，運動中に胸部を打撲，当

〒602 0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

¹⁾京都府立医科大学第2内科

²⁾同 第2外科

(受付日平成9年7月24日)

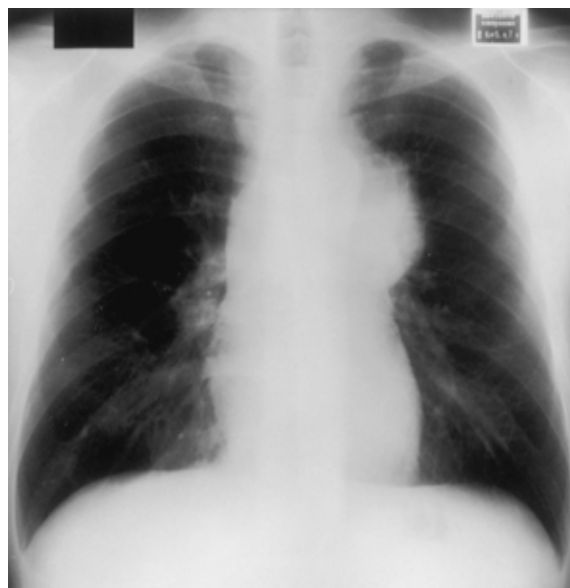


Fig. 1 Chest X-ray on admission shows a large tumor in the mediastinum.

院整形外科受診．胸部X線写真にて異常影を指摘され，当科へ紹介，精査治療目的に5月14日入院した．

入院時身体所見：身長170 cm，体重71 kg，体温36.4度，脈拍72/分・整，血圧120/58 mmHg．眼結膜に貧血，黄疸なし．表在リンパ節触知せず．胸骨左縁に軽度

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral Blood		Na	139 mEq/l
RBC	523 × 10 ⁶ /μl	K	4.3 mEq/l
Hb	15.6 g/dl	Cl	100 mEq/l
Ht	46.5 %	ESR	8 mm/h
WBC	6,600 /μl	Serology	
Neut.	63.4 %	CRP	0.8 mg/dl
Eo.	7.0 %	SLX	36.4 IU/l
Baso.	0.3 %	CEA	1.7 ng/dl
Lymph.	18.8 %	NSE	10.6 ng/ml
Mono.	10.5 %	CYFRA	0.5 ng/ml
Plt	24.4 × 10 ³ /μl	hCG	< 1.0 mIU/ml
Blood Chemistry		anti-AchR antibody	< 0.1 nmol/l
T. Bill.	0.62 mg/dl	Pulmonary Function Test	
D. Bill.	0.2 mg/dl	VC	3.801
TP	7.4 g/dl	%VC	96.9 %
A/G	1.5	FEV1	2.821
GOT	19 IU/l	FEV1%	74.6 %
GPT	13 IU/l	ABGA (room air)	
LDH	608 IU/l	pH	7.4
BUN	16 mg/dl	PaO ₂	71.5 torr
Cr	0.8 mg/dl	PaCO ₂	42.3 torr
UA	5.1 mg/dl		

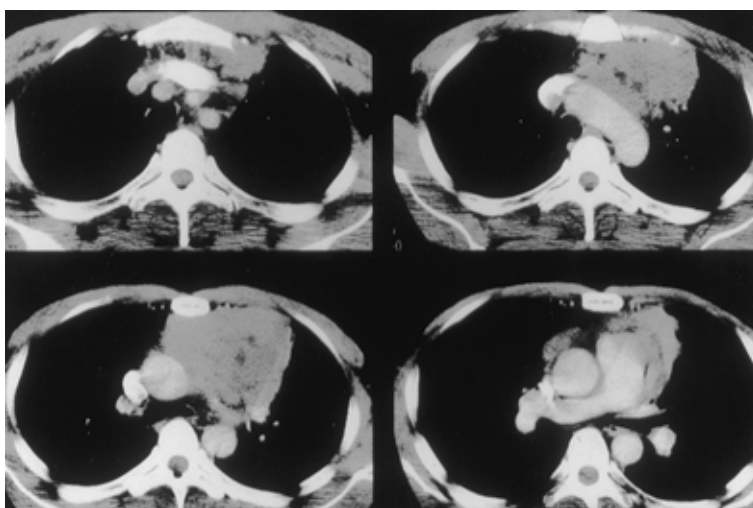


Fig. 2 Chest CT on admission shows a solid tumor invading the lung in the anterior mediastinum.

の圧痛あり。心音，呼吸音は異常なし。腹部は平坦で圧痛なし。下肢に浮腫なし。

入院時検査成績（Table 1）：末梢血，生化学検査に異常なく，また抗アセチルコリンレセプター抗体も正常範囲であった。動脈血ガス分析では酸素分圧の軽度の低下を認めた。

入院時胸部X線像（Fig. 1）：左縦隔に巨大腫瘍を認めた。

胸部CT像（Fig. 2）：前縦隔に左腕頭静脈から左右肺動脈分岐部に至る巨大腫瘍を認め，腫瘍は大動脈弓に

広範囲に接し，一部肺への浸潤が疑われた。また内部に low density area を認めた。

入院後経過（Fig. 3）：浸潤型胸腺腫を疑い，6月6日胸骨正中切開により開胸術を施行したが，腫瘍は左肺動脈，大動脈弓部，左肺に浸潤し，また心外膜に広汎な播種を認めたため試験開胸に終わった。開胸時の生検組織（Fig. 4）より浸潤型胸腺腫，正岡の臨床病期 IVa期と診断した。7月1日（Fig. 5）より cisplatin（CDDP）50 mg/m²，adriamycin（ADM）40 mg/m²，vincristine（VCR）0.6 mg/m²，cyclophosphamide（CPA）700 mg

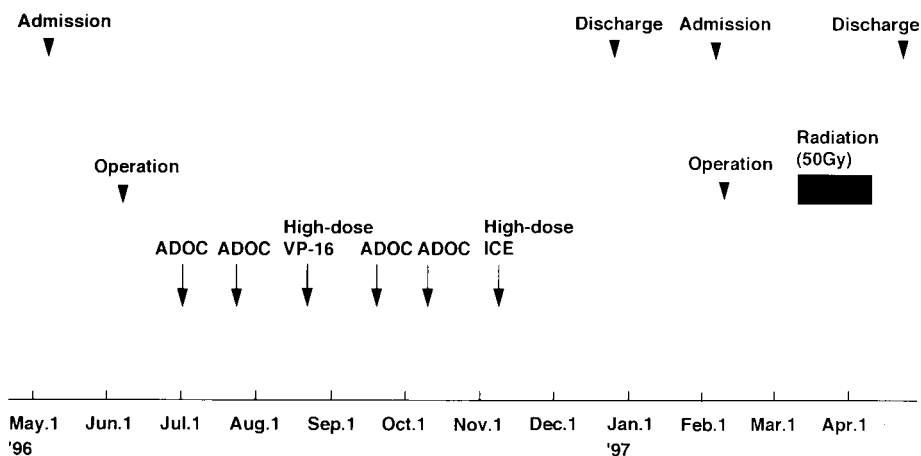


Fig. 3 Clinical course (1).

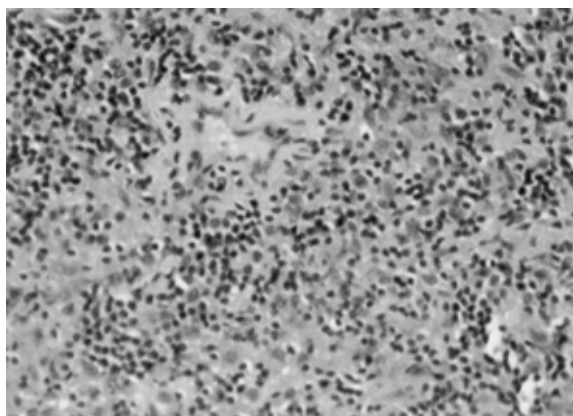


Fig. 4 Thymoma of the predominantly lymphoid type.

/m² による ADOC 療法を 3 週間毎に 2 コース施行した。4 週間後、幹細胞動員のため etoposide (VP-16) 300 mg/m² を連日 5 日間 total 1,500 mg/m² 投与し、2 日後から連日 G-CSF 50 μg/m² を皮下投与した。白血球が 5000/μl 以上に回復した日から 2 日間連日 CS 3000 血液成分分離装置を用いて apheresis を行い、8.54 × 10⁵/kg の CFU-GM を採取した。4 週間後、血球の回復を待って、さらに ADOC 療法を 3 週間毎に 2 コース施行した。さらに 4 週間後の 11 月 6 日より ifosfamide (IFO) 1.5 g/m² を連日 4 日間で計 6.0 g/m²、11 月 8 日より carboplatin (CBDCA) 400 mg/m² を連日 3 日間で計 1200 mg/m²、11 月 6 日より VP-16 200 mg/m² を連日 5 日間で計 1000

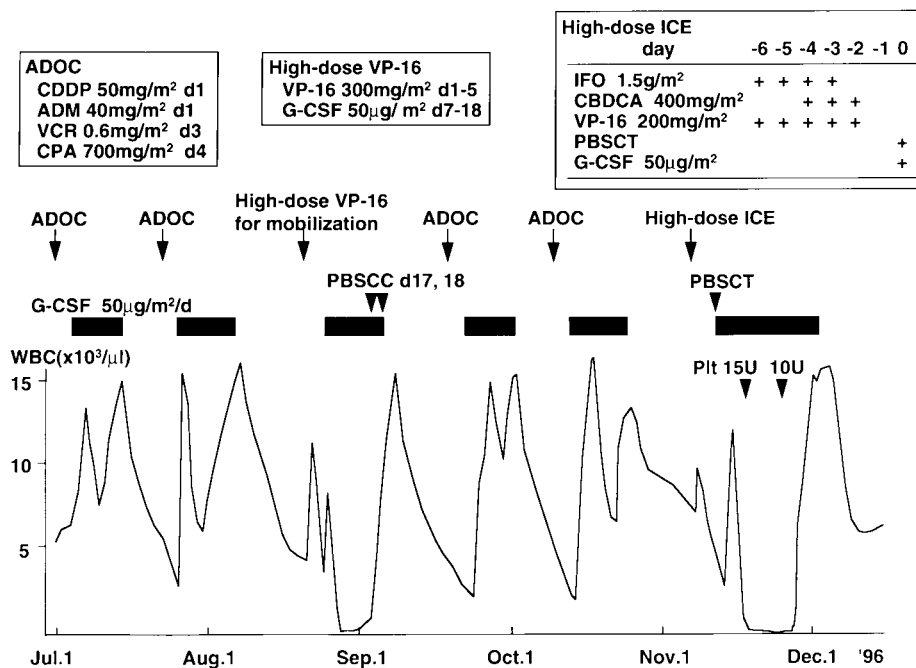


Fig. 5 Clinical course (2).

mg/m²の大量化学療法 (high-dose ICE) を施行した。11月12日にPBSCTを行い、G-CSF 50 μg/m²を白血球が回復するまで連日皮下投与した。移植CFU-GM数は2.45 × 10⁵/kgで好中球が500/μl以上に回復したのは移植後10日、血小板が5万/μl以上に回復したのは移植後15日で造血能は比較的速やかに回復した。大量化学療法後の胸部X線写真像 (Fig. 6) では腫瘤影はほぼ消失し、胸部CT (Fig. 7) では前縦隔の腫瘤は著明に縮小し、わずかに瘢痕様の陰影を残すのみになった。全身状態の回復を待って、平成9年2月6日に残存病巣の摘除を目的に胸骨正中切開により再度開胸手術を施行した。残存病巣は肉眼的には瘢痕化し、左肺動脈、大動脈から容易に剥離でき、さらに心外膜に認められた播種巣

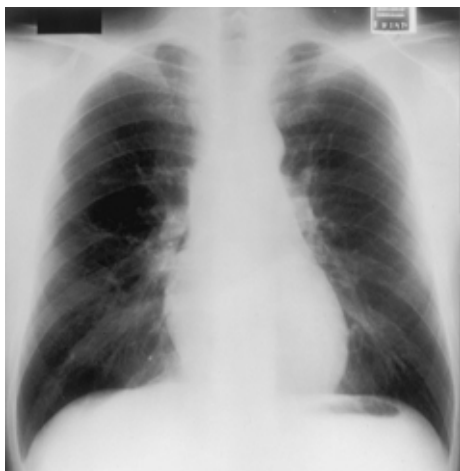


Fig. 6 Chest X-ray after 4 courses of ADOC and high-dose ICE was normal.

の瘢痕部も摘除した。摘出材料の組織学的検討では胸腺腫細胞は認められず、瘢痕・変性壊死組織のみであった (Fig. 8)。術後50 Gyの照射を行い、治療を終了した。治療開始後1年以上経過した現在も再発を認めず、全身状態も良好である。

考 察

非浸潤型胸腺腫では、通常、遠隔転移をきたすことはなく、また切除後の再発率が0~3.8%^{5,6)}と低率のため外科治療が第一選択と考えられている。一方、浸潤型胸腺腫では切除が困難なことも多く、IVa期の浸潤型胸腺腫では根治切除が不可能と考えられている¹⁾。また、従来、胸腺腫は遠隔転移が比較的稀な腫瘍とされてきたが、近年、浸潤型胸腺腫では26~37%⁷⁾⁻⁹⁾と高頻度に遠隔転移をきたすことが報告されており、Arriagadaら⁸⁾も浸潤型胸腺腫の死亡原因の64%が遠隔転移によるものであったと報告している。このことから浸潤型胸腺腫においては遠隔転移も考慮に入れた治療法の選択が重要と考えられる。

近年、浸潤型胸腺腫に対し、種々の多剤併用化学療法が試みられているが、CDDPを加えた治療ではCDDPを加えていない治療に比し、奏効率が優位であることが報告され、CDDPは浸潤型胸腺腫の化学療法の中心的薬剤と考えられている¹⁰⁾。CDDPを含む多剤化学療法としては、CDDP, ADMの併用¹¹⁾、CDDP, VP-16の併用¹²⁾、CDDP, ADM, CPAの併用¹³⁾等があるが、その中でFornasieroら¹⁴⁾はIII期、IV期の浸潤型胸腺腫に対し、CDDP, ADM, VCR, CPAによるADOC療法を施行し、奏効率91.8%、CR率43%と良好な成績を報

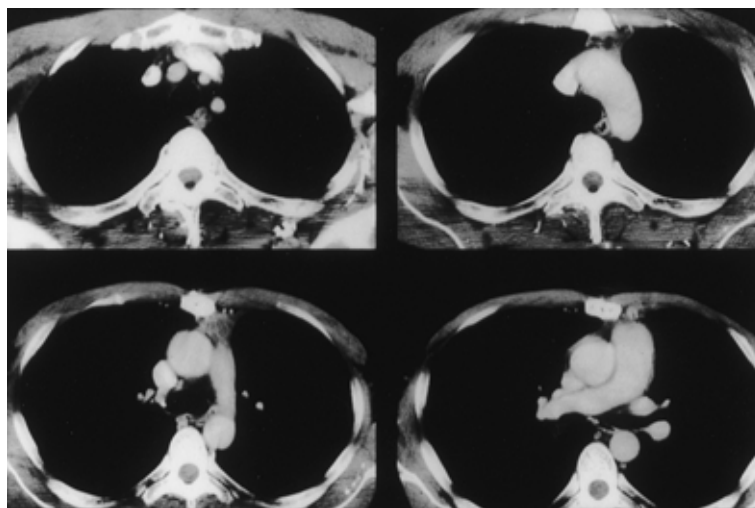


Fig. 7 Chest CT after 4 courses of ADOC and high-dose ICE shows that the tumor decreased remarkably in size.

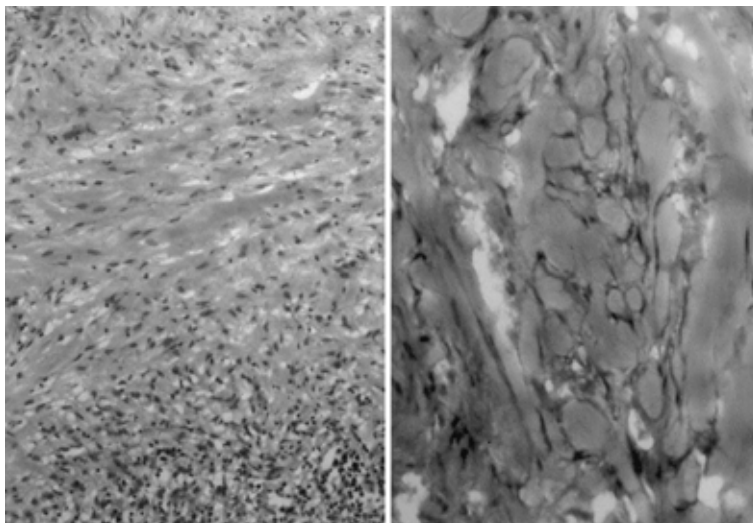


Fig. 8 Fibrosis and necrosis.

告している。本症例では ADOC 療法を 4 コース施行し、大量投与が可能である CBDCA, IFO, VP-16 による high-dose ICE を PBSCT と併用して行い、良好な治療効果を得た。その後の摘出材料の病理学的検討では癒痕・変性壊死組織のみで腫瘍細胞は認めず、ADOC 療法と PBSCT 併用 high-dose ICE により組織学的にも CR の得られたことが確認できた。現在まで浸潤型胸腺腫に対し、PBSCT 併用大量化学療法を行った報告はないが、今回の症例で PBSCT 下の high-dose ICE により組織学的にも CR を獲得したことより本治療法は浸潤型胸腺腫における治癒率を向上しうる治療法と思われる。

一方、浸潤型胸腺腫に対する放射線治療は周辺臓器、血管への浸潤あるいは播種のため切除が不可能な症例に対する術前照射、あるいは完全切除後の再発予防に用いられてきた。照射線量が 50 Gy 未満の低容量では局所のコントロールは不良と報告され¹⁵⁾、少なくとも 50 Gy の照射が必要と考えられる。今回の症例でも局所再発の予防のため術後 50 Gy の照射を行い治療を終了した。

従来の化学療法、放射線治療、外科治療に加え PBSCT を併用した high-dose ICE を組み合わせた集学的治療は III 期、IV 期の浸潤型胸腺腫においても治癒を目指した治療法と考えられる。

文 献

- 1) Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J: Thymoma: Results with complete resection and adjuvant post-operative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1988; 95: 1041.
- 2) Shimazaki C, Inaba T, Uchiyama H, et al: Serum thrombopoietin levels in patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 771-775.

- 3) Elias AD, Ayash L, Frei E, et al: Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 559-566.
- 4) Shea TC, Mason JR, Breslin M, et al: Reinfusion and serial measurements of carboplatin-mobilized peripheral-blood progenitor cells in patients receiving multiple cycles of high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1012-1020.
- 5) Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al: Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1722-1727.
- 6) Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al: Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986; 58: 765-776.
- 7) Batata M, Martini N, Huvos A, et al: Thymomas: Clinicopathologic features, therapy, and prognosis. *Cancer* 1974; 34: 389-396.
- 8) Arriagada R, Bretel JJ, Caillaud JM, et al: Invasive carcinoma of the thymus. A multicenter retrospective review of 56 cases. *Eur J Cancer* 1984; 20: 69-74.
- 9) Cohen DJ, Major MC, Ronnigen LD, et al: Management of patients with malignant thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 301-307.
- 10) Hu E, and Levine J: Chemotherapy of malignant thymoma: Case report and review of the literature. *Cancer* 1986; 57: 1101-1104.
- 11) Klippstein TH, Mitrou PS, Kochendofer KJ, et al: High-dose adriamycin (ADM) and cis-platinum (DDP) in advanced soft tissue sarcomas and inva-

- sive thymomas. A pilot study. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1984 ; 13 : 78 - 81.
- 12) Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al : Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma : A phase II study of the European organization for research and treatment of cancer lung cancer cooperative group. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 814 - 820.
- 13) Loehrer PJ, Kim K, Aisner SC, et al : Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma : Final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1164 - 1168.
- 14) Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al : Chemotherapy for invasive thymoma, A 13-year experience. *Cancer* 1991 ; 68 : 30 - 33.
- 15) Mornex F, Resbeut M, Richaud P, et al : Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas : A multicentric retrospective review of 90 cases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995 ; 32 : 651 - 659.

Abstract

Invasive Thymoma Successfully Treated with High-Dose Chemotherapy Followed by Peripheral Blood Stem Cell Transplantation(PBSCT)

Yoshinobu Iwasaki¹⁾, Yutaka Kubota¹⁾, Ichiro Yokomura¹⁾, Mikio Ueda¹⁾,
Shinichi Hashimoto¹⁾, Taichiro Arimoto¹⁾, Toru Inaba¹⁾, Chihiro Shimazaki¹⁾,
Masao Nakagawa¹⁾ and Shogo Toda²⁾

¹⁾Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

²⁾Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

A 42-year-old man was admitted with chest pain. A large mass in the anterior mediastinum was seen on a chest X-ray film and confirmed by CT. Surgery was performed, but the tumor was nonresectable because it had invaded the aorta and pulmonary artery, and had disseminated to the pericardium. Invasive thymoma (stage IVa) was diagnosed. He initially received two courses of ADOC (50 mg/m² of cisplatin, 40 mg/m² of doxorubicin, 0.6 mg/m² of vincristine, and 700 mg/m² of cyclophosphamide) at 3-week intervals. Four weeks after the 2 courses of ADOC, he was given 300 mg/m² of etoposide for five days followed by G-CSF subcutaneously for peripheral blood stem cell collection. After the two courses of ADOC, he received high-dose ICE (1.5 g/m² of ifosfamide for four days, 400 mg/m² of carboplatin for three days, and 200 mg/m² of etoposide for five days) followed by peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). He was given G-CSF after PBSCT, with subsequent rapid neutrophil and platelet recovery. The tumor diminished remarkably in size and complete remission was confirmed pathologically at subsequent thoracotomy. Postoperatively, 50 Gy of irradiation was given.

These observations suggest that high-dose ICE followed by PBSCT in combination with an ADOC regimen, surgery, and radiotherapy is highly effective and well tolerated in patients with advanced nonresectable thymoma.