

## EL3-1

### 胸部外科この 10 年の進歩—縦隔腫瘍・縦隔疾患—

京都府立医科大学呼吸器外科学

井上匡美

#### 縦隔には解剖区分がある

縦隔は胸郭内で左右縦隔胸膜, 脊椎, 胸骨で境界される部位であり, 心大血管・食道・気管といった管腔臓器や唯一の実質臓器である胸腺が位置する. 一般的には心臓・食道疾患は縦隔疾患には含めない. 従来から胸部レントゲン側面像で上縦隔・前縦隔・中縦隔・後縦隔と区分されてきたが, The International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG)により, 2014 年に CT 画像水平断と矢状断に基づき前縦隔 Prevascular, 中縦隔 Visceral, 抗縦隔 Paravertebral という縦隔区分が再定義され[1], 今後はこの CT 画像による区分が標準となるであろう.

#### 縦隔腫瘍の診断はどうのようにするのか?

縦隔腫瘍に対する診断アルゴリズムとして, 胸部造影 CT 検査, PET-CT 検査, 胸部造影 MRI 検査, 血液検査などによりまず胸腺腫瘍か非胸腺腫瘍に分けて考えるよう NCCN ガイドライン 2017 年版に記載されている. CT 検査における読影に際しては, 腫瘍径・輪郭・内部濃度・石灰化・周囲脂肪への浸潤などの記載が ITMIG Terminology Workshop により標準化された[2]. PET-CT 検査は FDG 集積の程度により胸腺腫と胸腺癌の鑑別に有用な可能性があることが報告されている[3].

胸腺腫瘍の病期に関しては, 1981 年以降, 長きにわたり正岡病期分類が国際的に汎用されてきたが, TNM 分類第 8 版に初めて胸腺上皮性腫瘍の病期分類が採用された(表 1). 策定された TNM 分類は, 正岡 I-II 期が stage I に, 浸潤部位により予後が異なるといわれていた正岡 III 期が stage II, IIIa, IIIb に分けられたことは画期的である. N, M 因子を細分化した TNM 分類は, 胸腺癌の病期分類として有用と思われる[4].

前縦隔腫瘍に対する病理学的確定診断目的の生検については, 肺癌診療ガイドライン 2016 年版と NCCN ガイドライン 2017 年版に, 切除可能な胸腺腫が疑われる場合

には、生検を回避して切除することが推奨され、切除不能や術前治療のために経皮生検を施行するときには胸膜を貫通する経路を避けるべきであるとされている。再発形式として圧倒的に胸膜播種が多い胸腺腫の病態を考えれば、治療方針の変わらない生検はすべきではなく妥当な記述であると考える。

胸腺上皮性腫瘍の WHO 病理分類は 2015 年に改訂され、Type A 胸腺腫には悪性の高い Atypical Type A Thymoma があること、Type B3 胸腺腫の中には CD5、CD117 陽性、TdT 陽性 T 細胞を含まない胸腺癌に近い生物学的特徴を持つものもあることが追記されている[5]。

縦隔腫瘍の血清診断には様々な腫瘍マーカーや自己抗体などがバイオマーカーとして用いられる(表 2)。抗アセチルコリン受容体抗体は重症筋無力症(MG)の確定診断に用いられる自己抗体であるが、MG 症状がなくても陽性を呈する胸腺腫症例は珍しくなく、潜在的 MG から胸腺腫の確定診断に用いることが可能な有用な指標である。前縦隔腫瘍があり抗アセチルコリン受容体抗体陽性であれば、いずれも比較的珍しい病状であり、確率的にはほぼ胸腺腫と診断しうる。若年男性の巨大縦隔腫瘍では  $\beta$ HCG または AFP 高値(いずれも 500ng/ml 以上)で悪性胚細胞性腫瘍の確定診断が可能であり生検をせずに化学療法を導入することが可能である。また、縦隔腫瘍ではないが、甲状腺機能亢進症に伴って胸腺過形成を認めることがあり、画像的に過形成を疑う場合には甲状腺ホルモンの測定により不要な生検や手術を回避できることもある。この場合、甲状腺機能が正常化すれば胸腺過形成も消退することが多い。

### 縦隔腫瘍・重症筋無力症の治療方法は？

近年、縦隔疾患に対しても胸腔鏡手術が行われるようになってきている。前縦隔腫瘍に対する鏡視下手術としては、両側または片側腋窩アプローチ、胸骨剣状突起下アプローチ、あるいはこれらの組み合わせなどがあり、それぞれに長所短所がある[6-8]。また、いずれのアプローチでも前縦隔は Working Space が小さいため、炭酸ガス送気人工気胸法や胸骨吊上げ法などの工夫がなされていることが多い。体位については、仰臥位は腫瘍の重みと対側陽圧換気で患側胸腺が引き出され、術中出血等による胸骨正中切開への移行が容易である反面、Working Space が小さく手術器械の操作は難しい。側臥位は Working Space が大きく手術器械の操作が容易である反面、片側アプローチで血管損傷時の対応が難しい。

胸腺腫に対する胸腔鏡手術に関しては胸骨正中切開と比して、出血量が少なく、在

院日数が短く、局所再発に有意な差はないとされているが[9]、嚢胞成分があるものや腫瘍径の大きな胸腺腫では術中被膜損傷のリスクを考慮して胸腔鏡手術の適応は慎重に検討されるべきである[10].

胸膜播種や転移を伴った胸腺腫の外科治療は、肺癌診療ガイドライン内で肉眼的完全切除が可能なら推奨され、不可能な場合も減量手術を考慮してもよいとされている。胸腺腫瘍国内登録データでは播種を伴う胸腺腫の術後5年生存率は83.5%で、メタ解析によれば生検に比し容量減少手術は長期生存に寄与する可能性が報告されている[11,12]。一方胸腺癌に対する容量減少手術の意義は明らかではないが、遡及解析では結果的に生検例に比し生存率は高いことが欧州と国内のデータベース解析で報告されている[13,14].

近年では、補助循環や心大血管手術手技が安全になされるようになり、局所進行悪性縦隔腫瘍に対してこれらを応用した拡大手術も行えるようになってきた[15, 16]。縦隔腫瘍や重症筋無力症に対するロボット支援手術は国内でも始められているが、欧州からは重症筋無力症に対する胸腺摘出術を中心に400例以上のまとまった報告で安全性が述べられている[17].

胸腺腫・胸腺癌に対する薬物療法は、殺細胞性抗癌薬のレジメンを中心にNCCNやESMOのガイドラインに多数掲載されている。国内からは胸腺細胞を豊富に含む胸腺腫はステロイドに良く反応することを応用したレジメンが報告され実臨床でも用いられている[18].

胸腺腫術後放射線治療については、国内外で考え方が大きく異なっている現状である。NCCNガイドライン2017年版では完全切除された正岡II-IV期胸腺腫には術後照射が推奨されているが、肺癌学会ガイドライン2016年版では不完全切除となった胸腺腫に対してのみ術後照射が推奨されている。文献的には、近年の症例数の多いデータベース解析では術後照射群が予後良好とする報告が多く、国内登録データの解析結果と異なった結論となっている[19]。今後の前向き臨床試験が必要であろう。

最後に、重症筋無力症に対する胸腺摘出術の手術件数は、縦隔腫瘍手術数の増加に比して横ばいないし微減傾向である(図1)。原因としては、カルシニューリン阻害薬等の免疫抑制剤や大量ガンマグロブリン療法や、血漿交換、ステロイド、抗コリンエステラーゼ阻害薬など内科治療の選択肢が増えたことが影響している可能性が否定できない。しかし、ステロイド治療とステロイド治療+胸腺摘出術の無作為比較臨床試

験の結果、初めて胸腺摘出術の有効性が示されたことから、今後、胸腺摘出術の手術件数は増加に転じる可能性がある[20].

#### 【参考文献】

- 1, Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, et al. A modern definition of mediastinal compartments. *J Thorac Oncol.* 2014; 9:S97-101.
- 2, Marom EM, Rosado-de-Christenson ML, Bruzzi JF, et al. Standard report terms for chest computed tomography reports of anterior mediastinal masses suspicious for thymoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S1717-23.
- 3, Benveniste MF, Moran CA, Mawlawi O, et al. FDG PET-CT aids in the preoperative assessment of patients with newly diagnosed thymic epithelial malignancies. *J Thorac Oncol.* 2013;8:502-10.
- 4, Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2):S65-72.
- 5, Marx A, Stroebel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol.* 2014;9:596-611.
- 6, Shiono H, Kadota Y, Hayashi A, et al. Comparison of outcomes after extended thymectomy for myasthenia gravis: bilateral thoracoscopic approach versus sternotomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19:424-7.
- 7, Yano M, Moriyama S, Haneda H, et al. Subxiphoid Approach Leads to Less Invasive Thoracoscopic Thymectomy Than the Lateral Approach. *World J Surg.* 2017;41:763-70.
- 8, Suda T, Hachimaru A, Tochii D, et al. Video-assisted thoracoscopic thymectomy versus subxiphoid single-port thymectomy: initial results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49 Suppl 1:i54-8.
- 9, Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J*

- Thorac Oncol. 2016;11:30-8.
- 10, Kimura T, Inoue M, Kadota Y, et al. The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:e214-8.
  - 11, Okuda K, Yano M, Yoshino I, et al. Thymoma patients with pleural dissemination: Nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1743-9.
  - 12, Hamaji M, Kojima F, Omasa M, et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:602-7.
  - 13, Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database. *J Thorac Oncol*. 2014;9:541-8.
  - 14, Hishida T, Nomura S, Yano M, 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;49:835-41.
  - 15, Momozane T, Inoue M, Shintani Y, et al. Trimodality therapy for an advanced thymic carcinoma with both aorta and vena cava invasion. *Ann Thorac Surg* 2016;102:e139-41.
  - 16, Osa N, Inoue M, Morii E, et al. Multimodality therapy for large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2013;96:e85-7.
  - 17, Ruckert J, Swiezy M, Badakhshi H, et al. Robotic-assisted thymectomy: Surgical procedure and results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:194-200.
  - 18, Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, et al. Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with Cisplatin, Doxorubicin, and Methylprednisolone. *J Thorac Oncol* 2007;2:73-8.
  - 19, Omasa M, Date H, Sozu T, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus database study. *Cancer* 2015;121:1008-16.
  - 20, Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in

myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375:511-22.