

Title	浸潤性胸腺腫における全縦隔・患側全胸腔放射線治療
Author(s)	吉田, 弘; 安田, 茂雄; 有賀, 隆 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(14), p. 968-971
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20157
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

浸潤性胸腺腫における全縦隔・患側全胸腔放射線治療

吉田 弘¹⁾ 安田 茂雄²⁾ 有賀 隆²⁾ 磯部 公一²⁾
有賀 守代³⁾ 伊丹 純³⁾ 幡野 和男⁴⁾ 油野 民雄¹⁾

1) 旭川医科大学放射線医学講座 2) 千葉大学医学部放射線医学教室
3) 国立国際医療センター放射線治療部 4) 千葉県がんセンター放射線治療部

Whole Mediastinal Irradiation with or without Entire Hemithoracic Irradiation for Invasive Thymoma

Hiroshi Yoshida¹⁾, Shigeo Yasuda²⁾, Takashi Aruga²⁾,
Kouichi Isobe²⁾, Moriyu Aruga³⁾, Jun Itami³⁾,
Kazuo Hatano⁴⁾ and Tamio Aburano¹⁾

We retrospectively reviewed the case histories of 45 patients with invasive thymoma who underwent postoperative or definitive radiotherapy. Patients in stage II or stage III were classified according to the treatment volume as follows: a) those who received irradiation confined to the primary tumor site with a generous margin (involved field group, n = 17) and b) those who received prophylactic whole mediastinal irradiation with or without entire hemithoracic irradiation (prophylactic group, n = 21). Seven recurrences were observed among the involved field group, while all patients in the prophylactic group were relapse-free and alive after a median follow-up interval of 50 months. Major side effects were observed in two patients who received entire hemithoracic irradiation. One developed severe pneumonitis resulting in lung fibrosis that required hospitalization, while the other developed nephrotic syndrome of unknown cause. We conclude that whole mediastinal irradiation with or without entire hemithoracic irradiation can be used as a treatment of choice for postoperative invasive thymoma.

Research Code No. : 604.6

Key words : Invasive thymoma, Postoperative radiotherapy, Whole mediastinal irradiation, Entire hemithoracic irradiation

Received Jul. 26, 1994 ; revision accepted Nov. 2, 1994

- 1) Department of Radiology, Asahikawa Medical College
- 2) Department of Radiology, Chiba University, School of Medicine
- 3) Department of Radiation Therapy and Oncology, International Medical Center
- 4) Department of Radiation Therapy, Chiba Cancer Center

はじめに

胸腺腫は日常診察において比較的稀に認められる腫瘍で、一般的に被膜もしくは被膜外浸潤の有無により、非浸潤性および浸潤性に分類される。被膜によって完全に被包化された非浸潤性胸腺腫の治療方針として手術単独でよいのか、もしくは数パーセントの再発を考慮して術後放射線治療を加えるべきかについては、各施設間で意見が異なっている¹⁾。一方被膜外浸潤を示す浸潤性胸腺腫症例に対しては、術後放射線治療が予後の改善に寄与することが多くの施設より報告されている^{2), 3)}。この場合の照射野として腫瘍床にある程度の余裕を持たせたinvolved fieldが用いられることが多いものの、各臨床病期別での照射範囲の設定や投与線量等に関しては未だ意見の一致を見ていないのが現状である。千葉大学医学部附属病院放射線科では浸潤性胸腺腫の術後照射を1976年よりinvolved fieldにて行ってきたが、1983年3月からは術後もしくは単独で全縦隔および症例によっては患側の全胸腔照射を行ってきた。今回、上記のような照射野の相違が治療結果に与える影響を検討したので報告する。

対象と方法

RosaiとLevineら⁴⁾は胸腺腫の定義を「胸腺上皮由来の腫瘍」としているが、それらの中でも悪性度が極めて高く、組織学的に癌と診断される胸腺癌は臨床経過が他とは異なると考えられるため、検討症例から除いた。すなわち、「組織学的に異型性を認めないかあってもわずかである上皮性細胞にリンパ球を混ざる腫瘍」⁵⁾を胸腺腫の定義とした。今回検討の対象としたのは1976年1月より1993年3月までの間に千葉大学医学部附属病院放射線科において術前もしくは単独で放射線治療を行った浸潤性胸腺腫症例48例のうち、再発例を除いた45例である。正岡ら⁶⁾の臨床病期分類に従った各症例の内訳はそれぞれ、II期27例、III期11例、IV a期6例、IV b期1例であった。このうち1985年9月までの19症例に関しては照射野としてinvolved fieldを用いたが、1983年3月からの26症例については全縦隔および症例により患

側全胸腔照射を行った。この際術中所見(術後照射例)もしくは画像所見(非術後照射例)で心膜への腫瘍浸潤が認められなかった場合には、全縦隔照射として腫瘍床を含みかつ上縁を甲状軟骨下縁、下縁を胸骨剣状突起、右縁を心陰影、左縁を大動脈弓左縁とするような矩形の照射野を設定した。一方、心膜への浸潤が認められた場合には心陰影を含む縦隔影に沿った、不整形の照射野を設定した。さらに、原則として術中所見で壁側胸膜への明らかな腫瘍浸潤が疑われた場合には同側における全胸腔照射を追加したが、その際には壁側胸膜をすべて含むように留意した。照射装置は1例に⁶⁰Coγ線源を用いたほかは全例が10MVライナックX線であり、肺の吸収補正は行わなかった。また照射は原則として前後対向2門法で行い、症例によっては腫瘍床への斜入照射を追加した。治療は全例週5回法で行った。IV期症例7例の治療方針は一定していないが、4例で患側全胸腔照射が行われ、うち1例では胸膜播種病変に絞り30Gyの照射を追加した。残りの3例は原発巣のみに照射を行っている。化学療法はIII、IV期の5例に施行されたが、この中には手術時抗癌剤の胸腔内投与のみの症例は含まれていない。化学療法の内容は症例により異なるがCDDPを中心とした全身化学療法が主体となっている。手術は45例中43例に対して行われ、非手術例2例はともにIV期症例であった。手術内容に関しては腫瘍摘出のみが6例で、これらはいずれも1981年までに手術を行った症例であり、以降は全例腫瘍および健常胸腺の全摘術と必要に応じて腫大リンパ節のサンプリングが施行されている。また、初診時に原発性肺癌(腺癌, pT1N0M0, stage I)の合併を1例に認め、同症例に対しては肺葉切除が行われた。病理組織学的検討では紡錘細胞型を上皮細胞優位型の一型とみなし、腫瘍の80%以上を占める細胞の種類によってリンパ球優位型、上皮細胞優位型、混合型に分類した⁷⁾。経過追跡は原則として外来診察とし、また患者の都合により来院が不可能な場合には電話で経過および障害の有無等を問診した。生存率の算出に関しては原疾患による死亡例のみを死亡とみなし、他病死症例をその時点での消息不明例と考えるcause-specific survivalをKaplan-Meier法にて算出した。また、生存率の差の検定にはgeneralized Wilcoxon testを用い、5%未満の危険率をもって有意差ありと判定した。

結 果

症例の内訳をTable 1に示す。年齢は20歳から76歳(平均48.3歳)、男女比は19:26(1:1.37)であり、女性が多かった。初診時に重症筋無力症が13例に認められたが、その他には自己免疫性疾患の合併はなかった。治療患者数はinvolved field群が19例、全縦隔照射群が16例、全縦隔照射および患側全胸腔照射群が10例であった。両群の比較では組織学的分類に関して差があるものの、統計学的に有意ではなかった。治療線量に関し、腫瘍床、全縦隔、および患側全胸腔への1回線量はそれぞれ1.0-2.5Gy, 1.0-2.0Gy, 0.8-

1.0Gyと症例間に差が見られた。また総線量もばらつきが多く、involved field群では38.7Gy(40Gy)、全縦隔・患側全胸腔照射群は総線量としておのおの原発部位に平均40.2Gy(40Gy)、全縦隔に34.2Gy(39Gy)、患側全胸腔に14.4Gy(15Gy)(括弧内はいずれも中央値)が照射されていた。なお、脊髄線量が42Gyを超えた症例はなかった。

全症例を対象として臨床病期で層別化し生存率を比較すると(Fig.1)、5年生存率はおのおのII期100%、III期68%、IV期48%であり、臨床病期II期とIII期(p=0.01)、およびII期とIV期(p=0.001)の間に有意差を認めた。

次に対象症例を術後放射線治療で根治可能とされるII期またはIII期に限定し、設定した照射野で層別化した際の生存率をFig.2に示す。両群の間には有意差を認めなかったものの全縦隔・患側全胸腔照射例中に再発・死亡例はなかった。一方involved field群では5例に腫瘍死が認められた。なお、臨床病期II期またはIII期のうち非全摘症例は3例(全例III期)であるが、いずれも全縦隔・患側全胸腔照射群に属し術後43カ月、50カ月、60カ月の時点でいずれも再発もしくは治療による障害を認めていない。全縦隔・患側全胸腔照射の有用性をさらに検討するため、臨床病期II期またはIII期のinvolved field群における再発例の検討結果をTable 2に示す。照射野内再発はなく、辺縁部再発3例、胸腔内播種3例、鎖骨上窩転移2例、遠隔転移1例であった。5例は腫瘍死であったが、1例は再手術および術後放射線治療にて救済され、他の1例は再発後重症筋無力症の悪化によって死亡した。遠隔転移以外は全縦隔・患側全胸腔照射により再発を予防できた可能性がある。

治療に伴う障害としては全縦隔照射40Gy/20回、患側全胸腔照射15Gy/15回(ともに総線量)を行ったII期症例1例において照射側全肺に及ぶ放射線肺炎から重症肺線維症の発生があり、継続的な入院加療が必要となった。この症例は68歳の女性で、化学療法は併用していなかった。術前の呼吸機能検査においても異常は認められず、明らかなrisk factorを治療前に指摘することはできなかった。またこの症例以外にも、照射野とは無関係に数例で一過性の放射性肺炎が認められたが、無治療もしくは少量のステロイド投与で軽快した。その他、手術適応外となったIVa期症例1例(総線量で腫瘍床51Gy/29回、心膜腔38Gy/22回、患側全胸腔10Gy/12回を照射)で原因不明のネフローゼ症候群が発症したが、ステロイド投与にて軽快し現在も外来通院中である。この症例では胸腺腫に関して再発を認めていない。なお、今回の検討症例45例中他病死例は重症筋無力症の合併例1例のみであり、放射線障害に関連した死亡例は経験していない。

考 察

一般に胸腺腫に対しては手術が優先され、手術結果は胸腺腫の予後決定因子として臨床病期とともに最も重要とされている。胸腺腫は、被膜によって完全に覆われ胸腔内播

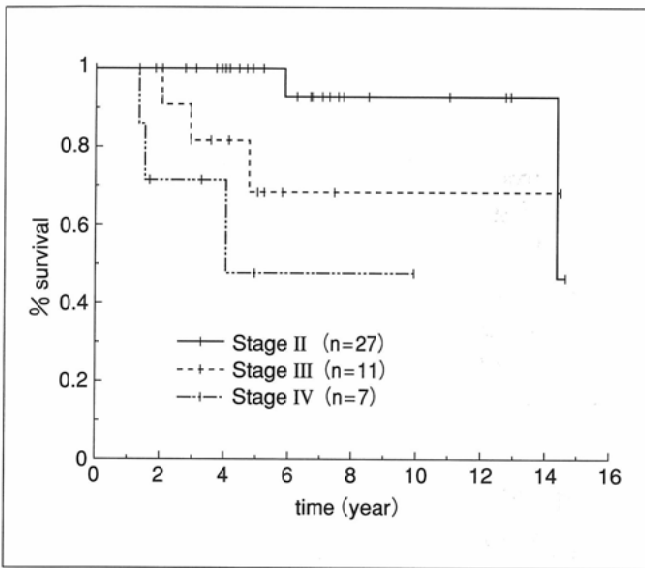


Fig. 1 Cause-specific survival according to clinical stage

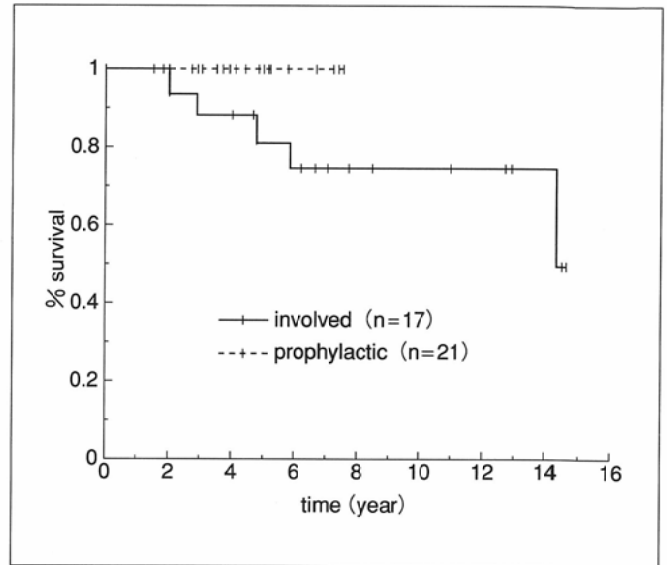


Fig. 2 Cause-specific survival according to treatment area

種や遠隔転移を認めない非浸潤性胸腺腫(正岡分類I期)と、被膜もしくは被膜外に浸潤を認める浸潤性胸腺腫(正岡分類II-IV期)に大別される。浸潤性胸腺腫症例の中で腫瘍全摘が可能であった症例は亜全摘例に比べて予後がよいため、現在では症例によって人工血管や心膜パッチ、もしくは肺の部分合併切除等を行うなど、より積極的な手術法を試みる施設も多い⁸⁾。われわれの施設においてもIII期11症例のうち8例は術中肉眼所見または術後病理所見にて全摘となっている。一方、浸潤性胸腺腫においては腫瘍全摘例の間でも局所再発が少なからず認められ、その頻度は術後放射線治療によって減少する⁹⁾。すなわち、浸潤性胸腺腫の予後改善のためには、手術法の改善とともに術後放射線治療法の適正化が必要である。しかし、症例数が少ないことや胸腔内再発の早期発見が比較的困難であることなどから、術後放射線治療の方法や再発様式に関して詳細に検討した報告はごくわずかである。

一般に根治線量に関しては諸家で意見が異なり、Nakaharaら⁸⁾は肉眼的に全摘とされた症例においては40Gy、亜全摘もしくは部分切除例等の肉眼的腫瘍残存例においては50Gy程度、またKershら¹⁰⁾は組織学的に悪性度の高い胸腺腫の肉眼的病変に対しては50Gy以上が適当としている。しかし、いずれにおいても線量と治療効果の関係は明らかにされていない。Jacksonら¹¹⁾は40Gyおよび45Gyで患者を層別化し、その局所制御率を比較しているが、明らかな線量-効果関係を認めていない。一方、より低線量での照射野内再発について詳細に検討した報告は著者の知る

Table 1 Characteristics of thymoma patients who received radiotherapy

		Involved	Prophylactic*
Sex	male	8	11
	female	11	15
Mean Age		53.2	44.8
Clinical Stage	II	13	14
	III	4	7
	IV	2	5
Myasthenia Gravis	present	5	8
	absent	14	18
Operation	total resection	17	18
	others	1	7
Histopathology	lymphocytic	5	5
	mixed	7	14
	epithelial	6	5
	unknown	1	2

*prophylactic ; whole mediastinal irradiation with or without entire hemithoracic irradiation

Table 2 Recurrent cases stage II or III thymoma who received involved field irradiation

	sex	age	pathology	stage	MG*	relapse site**	prognosis***
O.A.	male	36	lymphocytic	II	present	TD	DoD
T.T.	male	41	epithelial	III	absent	SNM, DM	DoD
T.M.	female	55	epithelial	III	absent	TD	DoD
M.K.	male	31	mixed	II	present	SNM, MR	ID
I.T.	female	56	epithelial	II	absent	TD	DoD
S.K.	female	64	mixed	III	absent	MR	DoD
M.S.	female	53	lymphocytic	II	present	MR	FoD

*myasthenia gravis **TD ; thoracic dissemination SNM ; supraclavicular node metastasis DM ; distant metastasis MR ; marginal recurrence ***DoD ; died of disease FoD ; free of disease ID ; intercurrent death

限り見当たらない。今回の検討症例における腫瘍床への平均照射線量は腫瘍全摘群で38.6Gy、肉眼的腫瘍残存群で40.6Gyであり上記の報告より明らかに低いものの、II・III期症例中に照射野内再発はなく、腫瘍床への治療線量は40-45Gyが適当と考えられる。

一方、胸腺腫が遠隔転移を生じることは稀であり^{11), 12)},

予後の改善のためには胸腔内再発の制御が重要となる。われわれの検討でも、involved field群におけるII期またはIII期の初回再発部位は鎖骨上窩を含めると8部位中7部位が胸腔内であった。浸潤性胸腺腫に対して全縦隔照射もしくは患側全胸腔を行った報告は今までに散見されるのみである。Uematsu¹³⁾は全縦隔照射に加え、両側鎖骨上窩に対する予防的照射を行っている。全縦隔照射の目的は縦隔側胸膜および縦隔内の播種病変の制御であり、われわれはその治療線量を原則として40Gyとしているが、横断性脊髄炎の発生を考えるとこれ以上の線量を全縦隔に照射することは危険であろう。患側全胸腔照射については否定的な意見も多い。すなわち、患側全肺野にわたる放射線性肺炎の危険性、顕微鏡的な播種性病変に対して10-15Gyの線量がどの程度寄与するのか不明である点、および照射すべき優位側を決めるのが困難な症例も存在する点¹¹⁾、等であり、今後症例を重ねていく必要がある。われわれの成績が全縦隔・患側全胸腔照射群のII・III期症例で良好であった原因の一つは、全摘例の割合が21中18例と多いことが挙げられる。しかし同群では非全摘例でも再発を認めていないことや、逆にinvolved field群では全摘例に胸腔内再発が見られることから、全縦隔・患側全胸腔照射の胸腔内制御における有用性は明らかである。実際われわれと同じ正岡分類を用いたNakaharaら⁸⁾の報告(5年生存率II期91.5%, III期87.8%)や、増永らの術後照射成績¹⁴⁾(局所制御率II期8/9, III期11/15)と比較しても全縦隔・患側全胸腔照射群の成績は良好で

る。ただ、患側全胸腔照射は胸膜浸潤のないような症例に対してはover treatmentと考えられ、胸膜浸潤例に適応を絞るべきであろう。

次に障害例の検討であるが、全縦隔・患側全胸腔照射を行った10例中1例で重症放射線肺炎を生じたものの、今回その発症を予想することは不可能であり、今後注意すべきと考えられた。また、原因不明のネフローゼ症候群が1例で認められたが、胸腺腫治療後における同様の報告はLedererら¹⁵⁾、Chahinianら¹⁶⁾も行っており、興味あるところである。他には特記すべき重篤な合併症はなく、全縦隔・患側全胸腔照射の障害は許容範囲内と思われる。

上記のような放射線治療法の検討とは別に、進行胸腺腫症例に対してCDDPやステロイド等の有用性を示した報告¹⁷⁾もあり、放射線と化学療法併用等については今後の研究が望まれる。ただし前述の放射線肺炎の例からも、高齢者の場合や放射性肺炎のリスクを増強するような薬剤を併用する際には、患側全胸腔照射のような広範囲の照射は避けるべきであろう。

最後に今回の再発症例中2例は治療開始後5年を過ぎてから原病死している。このことは長期にわたり胸腺腫患者の経過観察を行うべき必要性を示している。また、胸腺腫の胸腔内再発病変に対して放射線治療もしくは化学療法を積極的に試みて良好な成績を得ている報告¹⁸⁾もあり、若年者や一般状態の良好な患者では再発例といえども積極的な治療を選択すべきである。

文 献

- Rosenberg JC: Neoplasms of the mediastinum. (In) DeVita VT Jr, Hellman S and Rosenberg SA, eds: Cancer, Principles and practice of oncology. 3rd ed: 706-724, 1989, Lippincott, Philadelphia
- Monden Y, Nakahara K, Nanjo S, et al: Invasive thymoma with myasthenia gravis. Cancer 54: 2513-2518, 1984
- Krueger JB and Sagerman RH: Stage III thymoma; Results of postoperative radiation therapy. Radiology 168: 855-858, 1988
- Rosai J and Levine GD: Tumors of the thymus. (In): Atlas of tumor pathology, 2nd series. 1976, Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology
- 伊藤元彦, 藤村重文: 胸腺腫(概論). 縦隔腫瘍アトラス: 16-18, 1987, 真興交易医書出版部
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48: 2485-2492, 1981
- Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, et al: Tumors of the thymus and thymic region. I. Clinicopathological studies on thymomas. Ann Thorac Surg 25: 91-98, 1978
- Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al: Thymoma; results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 95: 1041-1047, 1988
- 門田康正, 宇山 正, 北川陽一郎, 他: 胸腺腫の診断と治療. 癌と化学療法 12: 1392-1399, 1985
- Kersh CR, Eisert DR, Hazra TA: Malignant thymoma; role of radiation therapy in management. Radiology 156: 207-209, 1985
- Jackson MA and Ball DL: Post-operative radiotherapy in invasive thymoma. Radiother and Oncol 21: 77-82, 1991
- Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al: Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. Radiother and Oncol 19: 273-280, 1990
- Uematsu M and Kondo M: A proposal for treatment of invasive thymoma. Cancer 58: 1979-1984, 1986
- 増永慎一郎, 小野公二, 平岡真寛, 他: 胸腺腫に対する放射線治療成績の臨床的検討. 癌治療学会誌 27: 887-892, 1992
- Lederer B: Begleitnephritis als seltene Komplikation von Thymomen. Wien Med Wochenschr 127: 396-398, 1977
- Chahinian AP, Bhardwaj S, Meyer RJ, et al: Treatment of invasive or metastatic thymoma. Report of eleven cases. Cancer 47: 1752-1761, 1981
- Hu E and Levine J: Chemotherapy of malignant thymoma. Case report and review of the literature. Cancer 57: 1101-1104, 1986
- Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al: Aggressive treatment of intrathoracic recurrence of thymoma. Radiother and Oncol 24: 221-225, 1992