

●症 例

胸腺悪性腫瘍の心タンポナーデに対するカルボプラチンを用いた心膜癒着療法

小貫 琢哉 川端俊太郎 河村 知幸
山岡 賢俊 稲垣 雅春

要旨：胸腺悪性腫瘍の進行により心タンポナーデを発症した4例（胸腺癌2例と胸腺腫2例）に対し、心嚢ドレナージとカルボプラチン（carboplatin：CBDCA）を用いた心膜癒着療法を行った。全例の心嚢周囲に腫瘍性病変を認めたが、心嚢液中に腫瘍細胞を検出できなかった。心嚢ドレナージ後、全例の心タンポナーデは軽快した。CBDCA心膜癒着療法による重症な有害事象は認めず、全例で腫瘍に対する積極的治療を継続し得た。本治療後の生存期間は比較的長期であり、胸腺癌症例が98日と414日、胸腺腫症例が626日と1,632日であった。

キーワード：胸腺腫、胸腺癌、心タンポナーデ、カルボプラチン

Thymoma, Thymic carcinoma, Cardiac tamponade, Carboplatin (CBDCA)

緒 言

悪性腫瘍に伴う心タンポナーデには、速やかな心嚢ドレナージが必要となる。しかし、原発性肺癌でさえも、心嚢ドレナージ後の心膜癒着療法について、エビデンスは乏しい¹⁾。当科では心嚢ドレナージに加え、カルボプラチン（carboplatin：CBDCA）を用いた心膜癒着療法（CBDCA心膜癒着療法）を追加している。今回、胸腺悪性腫瘍の進行により心タンポナーデを発症し、心嚢ドレナージとCBDCA心膜癒着療法が奏効した4症例を報告する。

研究対象、方法

2004年1月から2018年8月までに、当科にて診療した胸腺悪性腫瘍を対象とした。対象から下記の条件にて症例を抽出した。(1) 心嚢に隣接する腫瘍性病変（原発巣や播種巣など）が存在すること、(2) 心嚢液貯留による心タンポナーデを発症したこと、(3) その治療として、心嚢ドレナージとCBDCA心膜癒着療法を受けたこと。抽出された症例を胸腺悪性腫瘍群とし、腫瘍の分類（正岡病期²⁾とWHO組織型²⁾）、治療内容、心嚢液の細胞診（パパニコロウclass分類）、心嚢液中のCYFRA、CBDCA

心膜癒着療法後の有害事象、同療法後の経過と生存期間などを検討した。有害事象の記載は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）v 4.0³⁾に準拠した。また、同時期に診療した胸腺悪性腫瘍以外の癌性心膜炎で、CBDCA心膜癒着療法を行った症例も抽出し（その他群）、胸腺悪性腫瘍群との比較を行った。

当科における心嚢ドレナージとCBDCA心膜癒着療法の概要は以下のとおりである。悪性腫瘍の進行に伴って心嚢液貯留を認め、心タンポナーデを発症した症例を適応とする。体表超音波ガイド下にカテーテル（Argyle™ トロッカーアスピレーションキット、8Fr）を心腔内に留置し、数日間にわたって心嚢液を十分に排液する。本人（家族）の同意を得て、CBDCAを心腔内に投与する。その投与直後、カテーテルを抜去し体位変換を行う。多くの場合、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5にてCBDCAの心腔内投与量を算出している。なお、一般的な化学療法と同様に、CBDCAの投与直前に制吐剤とステロイドの静脈投与を行う。

成 績

胸腺悪性腫瘍群として、胸腺癌2例と胸腺腫2例の計4例が抽出された（症例1～4）。その背景と心タンポナーデまでの治療内容を表1に示す。治療開始時の臨床病期（正岡病期）は、症例4がⅢ期、それ以外の3例はⅣb期であった。ただし、症例4も手術標本の病理診断ではリンパ節転移を認め、病理病期はⅣb期となった。表1に挙げた治療後、全例の病勢が進行し心タンポナーデを発症

連絡先：小貫 琢哉

〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野4-1-1

土浦協同病院呼吸器外科

(E-mail: onukitakuya@hotmail.com)

(Received 18 Jul 2018/Accepted 12 Oct 2018)

表1 症例の背景と心タンポナーデまでの治療内容

症例	性別	初診時の年齢(歳)	胸腺腫/胸腺癌 (WHO組織分類)	治療開始時の正岡病期	心タンポナーデまでの治療内容
1	女	70	胸腺癌 (Sq)	IVb	放射線治療 →化学療法 (CBDCA+PTX 2コース)
2	男	71	胸腺癌 (記載なし)	IVb	化学療法 (CBDCA+NabPTX 6コース) →放射線治療 化学療法 (CBDCA+PTX 6コース)
3	女	59	胸腺腫 (B3)	IVb	→化学療法 (AMR 8コース) →プレドニゾン内服 術前放射線治療
4	女	71	胸腺腫 (B2)	III	→胸腺全摘術 (左肺上葉と心嚢を合併切除) →術後放射線治療

Sq: 扁平上皮癌, CBDCA: カルボプラチン, PTX: パクリタキセル, NabPTX: ナブパクリタキセル, AMR: アムルピシン.



図1 症例3, 心嚢ドレナージ前の胸部造影CT. 心嚢の右側に原発巣が存在し, 心嚢内への浸潤を認める (矢頭). また, 心嚢液貯留と右胸水貯留も認める.

した. 代表的な画像所見として, 症例3の胸部造影CTを提示する (図1). 表2に, 胸腺悪性腫瘍群の心嚢ドレナージに関する諸因子を示す. 初診から心嚢ドレナージまでの期間は, 症例間で多様であったが, 胸腺癌 (症例1と2) は胸腺腫 (症例3と4) よりも短い傾向であった. 心嚢ドレナージ後, 全例で心タンポナーデは軽快した. この群の心嚢液細胞診にて, 腫瘍細胞を検出した症例はなかった. 心嚢液中のCYFRAは, 症例3に著明な高値 (200ng/mL) を認めた. 表3に, 胸腺悪性腫瘍群におけるCBDCA心膜癒着療法後の経過を示す. この治療後, Grade 3以上の有害事象は認めなかった. 症例2にのみ心嚢液の再貯留を認めたが, 化学療法 [S-1 (テガフル・ギメラシル・オテラシル tegafur-gimeracil-oteracil) 単剤療法] にて軽快した. CBDCA心膜癒着療法後, この群の全例で腫瘍に対する積極的治療を継続した. その後, 全例で原発巣は再増大をきたし, 腫瘍死に至った. CBDCA心膜癒着療法から死亡までの生存期間は, 症例1から4の順で, 98日, 414日, 626日, 1,632日であった. 胸腺腫の症例3と4は, 胸腺癌の症例1と2よりも生存期間が長い傾向であった.

表4に“その他群”の4例 (症例5~8) を示す. 悪性胸膜中皮腫 (上皮型) 1例と肺腺癌3例であった. この4例も心嚢ドレナージにより, 心タンポナーデは軽快した. “その他群”の心嚢液細胞診はclass IVもしくはVであった. また, Grade 3以上の有害事象を認めなかった.

考 察

胸腺悪性腫瘍に伴う心タンポナーデの症例は少なく, その特徴には不明な点が多い. 本検討の胸腺悪性腫瘍群は進行病期にあり, 心嚢に隣接する腫瘍性病変を有した. 心嚢液細胞診では腫瘍細胞を検出しなかったが, 臨床的に腫瘍性の心タンポナーデと診断した. 一方, 同様の所見で心嚢ドレナージを行った“その他群”の心嚢液細胞診は全例が陽性 (class IVかV) であった. この2群の比較から, 胸腺悪性腫瘍の心嚢液からは, 腫瘍細胞を検出しにくいと推察した. 長谷川らの報告⁴⁾でも, 胸腺腫の心嚢液細胞診では, 8例中1例がclass IVを示すのみであった. 胸腺悪性腫瘍に伴う心タンポナーデでは, 心嚢液細胞診が陰性であっても, 病勢や画像所見を加味し, 癌性心膜炎に準じた治療が必要であろう. 近年, 胸腺悪性腫瘍と血清CYFRAとの関連が報告され⁵⁾⁶⁾, 本検討でも症例1~3が高値を示した. また, 心嚢液CYFRAが50ng/mL以上であれば癌性心膜炎と診断可能との報告もあり⁷⁾, 症例3がそれに該当した. 胸腺悪性腫瘍では心嚢液中に腫瘍細胞を検出しにくい, 心嚢液CYFRAが腫瘍性心嚢液の補助診断として有用な可能性がある.

肺癌に伴う心タンポナーデに対する心膜癒着療法は, 肺癌診療ガイドラインでは「推奨グレードB」となっている¹⁾. 使用する薬剤として, プレオマイシン (bleomycin), マイトマイシンC (mitomycin C), CBDCA, OK-432などが報告されている^{8)~12)}. 抗悪性腫瘍薬を用いた報告が多いが, 心腔内での作用機序は不明である. 標準的な心

表2 心嚢ドレナージに関する諸因子

症例	初診から心嚢ドレナージまでの期間 (日)	心嚢液			血清CYFRA* (ng/mL)
		穿刺初日の排液量 (mL)	細胞診 (class)	CYFRA (ng/mL)	
1	270	500	II	9.1	8.3
2	147	900	III	未測定	21
3	493	450	I	200	25
4	1,122	350	II	12	1.5

*血清CYFRAは、経過中の最高値を記載。

表3 CBDCA心膜癒着療法後の経過

症例	CBDCAの心腔内投与量 (mg)	有害事象 (CTCAE)	心嚢液の再貯留	CBDCA心膜癒着療法後の治療内容 (症状→治療)	生存期間* (日)
1	150	悪心 G1 食欲不振 G1	なし	鎖骨上リンパ節転移→放射線治療 両側の癌性胸膜炎→胸水排液, 胸腔内CBDCA投与	98
2	640	胸部の疼痛 G2	あり	右の癌性胸膜炎→胸水排液, 胸腔内タルク投与 化学療法 (AMR 2コース, S-1単剤12コース)	414
3	520	なし	なし	脊椎浸潤→放射線治療	626
4	640	なし	なし	左胸膜播種→放射線治療 化学療法 (CBDCA + PTX 4コース)	1,632

CBDCA: カルボプラチン, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, G: Grade, AMR: アムルビシン, S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシル, PTX: パクリタキセル。

*生存期間: CBDCA心膜癒着療法から死亡までの期間。

表4 その他群 (胸腺悪性腫瘍以外)

症例	原疾患	心嚢液の細胞診 (class)	CBDCA心膜癒着療法		
			CBDCAの心腔内投与量 (mg)	有害事象 (CTCAE)	生存期間* (日)
5	悪性胸膜中皮腫 (上皮型)	IV	100	悪心 G2 食欲不振 G2	45
6	肺腺癌	V	440	悪心 G2 食欲不振 G2	290
7	肺腺癌	V	600	頭痛 G1	54
8	肺腺癌	V	(1) 310, (2) 350**	なし	68

CBDCA: カルボプラチン, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, G: Grade.

*生存期間: CBDCA心膜癒着療法から死亡までの期間。

**症例8では、2回のCBDCA心膜癒着療法を施行した。

膜癒着療法が定まっていないので、既報や経験に準じ、上記の薬剤を用いた心膜癒着療法は許容されたと考えられる。しかし、適応外使用であることには変わりはなく、患者 (家族) への説明を慎重に行うべきである。

CBDCA心膜癒着療法後、胸腺悪性腫瘍群の全例で腫瘍に対する積極的治療を継続できた。特に胸腺腫の2例 (症例3と4) は非常に長い生存期間を示した。胸腺腫の発育は緩徐であり、血行性転移は1.2%と低い^{13) 14)}。よって、他の悪性腫瘍よりも局所制御が重要となる。CBDCA心膜癒着療法による心嚢液コントロールが、胸腺腫の局所制御として機能し、長期の生存期間に寄与したのであ

ろう。

本検討のCBDCA心膜癒着療法には、いくつかの問題点が存在する。胸腺悪性腫瘍群に対し、心嚢ドレナージ単独では不十分であったのかは不明である。肺癌に対するブレオマイシン心膜癒着療法では、心嚢ドレナージ単独よりも良好な心嚢液コントロールを得られたという⁸⁾。我々は、胸腺悪性腫瘍にも同様の効果を期待している。当科では通常の化学療法に準じ、CBDCAの心腔内投与量をAUC5で算出している。Moriyaらの肺癌症例を用いた報告では、一律300mgの投与であった。当科の投与量よりも少ないが、この量でも、十分なCBDCAの心腔内

濃度を得られるという¹¹⁾。一方、6回にわたってCBDCA総量1,100mgを心腔内投与した報告もある¹⁵⁾。本検討の症例1～8では、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。心膜癒着療法の薬剤としてCBDCAは扱いやすいと考えられるが、投与方法や投与量について検討が必要である。

今回、胸腺悪性腫瘍の心タンポナーデに対し、CBDCA心膜癒着療法を行った4例を報告した。胸腺悪性腫瘍の心タンポナーデはまれな病態である。それに対する心膜癒着療法について、多症例を用いた検討が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 日本肺癌学会編. IV. 転移など各病態に対する治療. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2016年版：悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2016；199-219.
- 2) 日本胸腺研究会. 臨床・病理 縦隔腫瘍取扱い規約. 2009；27-43, 67-100.
- 3) 日本臨床腫瘍研究グループ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0, 有害事象共通用語規準v4.0 日本語訳JCOG版. 2017；8-67.
- 4) 長谷川慎一, 他. 心タンポナーデで発症した胸腺癌の1切除例. 癌と化療 2006；33：79-82.
- 5) Yoshiike F, et al. Thymic squamous cell carcinoma producing parathyroid hormone-related protein and CYFRA 21-1. Intern Med 2004; 43: 493-5.
- 6) 氷室直哉, 他. 広範な凝固壊死とCYFRA高値を伴った胸腺腫の1例. 胸部外科 2014；67：1205-7.
- 7) Pawlak-Cieřlik A, et al. Diagnosis of malignant pericarditis: a single centre experience. Kardiol Pol 2012; 70: 1147-53.
- 8) Kunitoh H, et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). Br J Cancer 2009; 100: 464-9.
- 9) Maruyama R, et al. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. J Thorac Oncol 2007; 2: 65-8.
- 10) Kaira K, et al. Management of malignant pericardial effusion with instillation of mitomycin C in non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2005; 35: 57-60.
- 11) Moriya T, et al. Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2000; 83: 858-62.
- 12) Imamura T, et al. Intrapericardial OK-432 instillation for the management of malignant pericardial effusion. Cancer 1991; 68: 259-63.
- 13) Onuki T, et al. Limited thymectomy for stage I or II thymomas. Lung Cancer 2010; 68: 460-5.
- 14) 近藤和也, 他. 胸腺上皮性腫瘍の全国アンケート報告. 日呼外会誌 2001；15：633-42.
- 15) 後藤武近, 他. 癌性心膜炎に対するCarboplatin心嚢内投与が奏効した肺扁平上皮癌の1例. 癌と化療 1991；18：2337-40.

Abstract**Intrapericardial carboplatin administration for cardiac tamponade in patients with advanced thymic malignancies**

Takuya Onuki, Shuntaro Kawabata, Tomoyuki Kawamura,
Masatoshi Yamaoka and Masaharu Inagaki

Department of General Thoracic Surgery, Tsuchiura Kyodo General Hospital

In this report, we describe the cases of four patients with advanced thymic malignancy who developed tumor-related cardiac tamponade. Two patients had thymic carcinoma; the other two had thymoma. All patients underwent pericardiocentesis and drainage of pericardial effusion, combined with the administration of intrapericardial carboplatin (CBDCA). Although primary or disseminated tumors were located near the pericardium, tumor cells were not detected in the pericardial effusion. Additionally, symptoms of cardiac tamponade disappeared after drainage was performed, and no major complications were observed with respect to intrapericardial administration of CBDCA. All patients received further therapy for their malignancies. Post-therapy survival for all four patients was good: 98 and 414 days for the two patients with thymic carcinoma and 626 and 1,632 days for the two patients with thymoma.