

胸腔内に巨大な腫瘍を形成した atypical thymoma の 1 例

A Case of Giant Atypical Thymoma in the Thoracic Cavity

古賀 守・大森一光・長谷川雅江・根岸七雄

要旨：症例は 47 歳，男性，会社員。既往歴に特記すべきことはない。平成 9 年 11 月の検診では異常なかったが，平成 10 年 11 月の胸部 X 線で異常陰影を指摘された。画像上左胸腔内に小児頭大の腫瘍があり，肺静脈，舌区および胸壁浸潤が疑われた。生検で thymoma と診断され化学療法(ADOC)を 2 コース施行した。効果は縮小率 11% で NC であった。その後胸骨正中切開に後側方開胸を追加して，拡大胸腺摘出術，心膜合併切除，左上葉切除，S⁶ 合併切除を行った。切除標本で腫瘍は心膜および左上葉に浸潤し，正岡 III 期であった。断端の腫瘍細胞は陰性で，完全切除であった。免疫組織学的検討では bcl-2 と Ki67(MIB-1)で高い染色性を示し，高度の細胞増殖能を示した。また O13(MIC2)による染色で腫瘍内浸潤リンパ球は未熟リンパ球と考えられ，胸腺癌ではなく atypical thymoma と診断された。リンパ球表面マーカーの解析は胸腺腫と胸腺癌の鑑別に有用であった。

[肺癌 40(7): 759~763, 2000, JJLC 40: 759~763, 2000]

Key words : Atypical thymoma, Thymic carcinoma, T-lymphocyte, MIC2 antibody

はじめに

胸腺腫は生物学的性状から一般に緩徐な発育を示すと考えられている。ところが中には浸潤性，増殖性に成長するものがあり，しばしば胸腺癌との鑑別が問題となってきた。近年胸腺上皮性腫瘍の診断の補助として免疫染色の有用性が報告されている。今回 1 年の経過で，左胸腔 1/3 を占拠する巨大腫瘍を形成した胸腺腫切除例に，bcl-2, Ki67(MIB-1)，O13(MIC2)の免疫染色を試み，腫瘍の性状判断や診断確定に有用と考えられたので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：47 歳，男性，会社員。

主訴：検診時胸部異常陰影

現病歴：平成 9 年 11 月の胸部 X 線写真に異常はなかった。平成 10 年 11 月の検診にて胸部 X 線上異常陰影を指摘され，精査目的で 12 月 9 日当院を受診した。既往歴，家族歴に特記すべきことはなかった。

喫煙歴：10 本/日×17 年間。

入院時現症：身長 173cm，体重 60kg，体温 37.1℃，血圧 120/70mmHg，脈拍 72 回/分，整，眼瞼下垂なし，胸部理学的所見では左側呼吸音が減弱していた。表在リンパ節は触知せず，ばち状指を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : LDH, ALP, CRP が若干上

Table 1. Laboratory data on admission

WBC	4700 /mm ³	Na	142 mEq/l
RBC	454 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.6 mEq/l
Hb	13.0 g/dl	Cl	107 mEq/l
Ht	39.3 %	Ca	9.2 mg/dl
Plt	35.3 × 10 ⁴ /mm ³	CRP	1.4 mg/dl
GOT	18 U/l	TP	7.1 g/dl
GPT	11 U/l	CEA	0.2 ng/dl
LDH	252 U/l	AFP	6.0 ng/ml
ALP	231 U/l	HCG-β	(-)
BUN	5.6 mg/dl	CYFRA	28 ng/ml
Cr	0.9 mg/dl	抗 AchR 抗体	(-)

昇していた。腫瘍マーカーでは CYFRA が 28ng/ml と高値を示した。

胸部 X 線写真：平成 9 年 11 月の胸部 X 線に異常はなかった (Fig. 1A)。平成 10 年 11 月の胸部 X 線では，左中～下肺野にかけ小児頭大で hilum overlay sign 陽性の巨大な腫瘍陰影が描出された (Fig. 1B)。

胸部造影 CT：左房レベルの縦隔条件にて左胸腔内に 10×8cm の分葉状，内部不均一な腫瘍を認め，左房，肺静脈浸潤が疑われた (Fig. 2A)。

胸部造影 MRI：矢状断にて前胸壁に接して分葉構造をもつ巨大な腫瘍を認めた (Fig. 2B)。

入院後経過：12 月 9 日経皮的針生検施行したが確定診断に至らず，12 月 22 日胸骨傍小切開による生検を行い胸腺腫と診断された。画像上完全切除は困難と判断し，化学療法を先行する方針とした。1 月 8 日より ADOC 療法 (ADR 70mg, CDDP 90mg, VCR 1mg, CPA 1200mg) を開始した。2クール終了時の胸部 CT (Fig. 3A)，MRI (Fig.

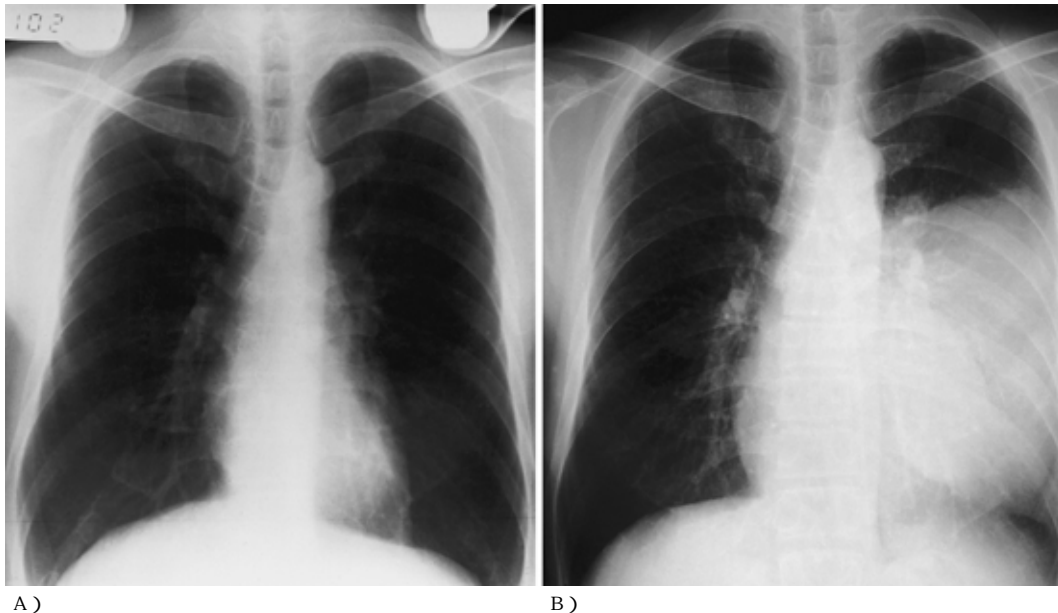
日本大学第 2 外科

別刷請求先：古賀 守 日大練馬光が丘病院心血管呼吸器外科

〒179-0072 練馬区光が丘 2-11-1

TEL: 03-3979-3611

Fig. 1. A) Chest X-ray film in November 1997 reveals no abnormal findings.
B) Chest X-ray film on admission shows a giant mass in the left middle and lower lung field.



3B)を示す。内部に壊死を思わせる低吸収域，低信号域が増え縮小率は11%，効果判定ではNCであった。3月9日胸骨正中切開に後側方第5肋骨床開胸を追加して，拡大胸腺摘出術，心膜合併切除，左上葉切除，S⁶合併切除を行った。ホルマリン固定後の標本写真をFig. 4に示す。心膜および左上葉に広範囲に浸潤がみられ正岡III期であった。切除断端の腫瘍細胞は陰性で完全切除であった。術後経過は良好で15病日の3月24日退院した。補助療法として放射線照射を勧めたが患者の同意が得られず，8月に再入院しADOC療法を1コース施行した。術後16カ月現在再発徴候なく通院中である。

病理組織所見：HE染色20倍の組織像をFig. 5に示す。エオジン好性の明瞭な小型核小体と，大小不同を示す異型核を持つ上皮成分とリンパ球が混在しており，異型度の強い皮質胸腺腫の像であった。Fig. 6にKi67(MIB-1)による免疫染色像(20倍)を示す。陽性細胞の染色指数は32.3%で細胞増殖能は高度と考えられた。同様にbcl-2の染色指数も24.8%と高値であった。O13(MIC2)による免疫染色では陽性細胞が散在し，未熟Tリンパ球の存在が示唆され胸腺癌は否定的であった(Fig. 7)。以上より atypical thymoma, predominantly epithelial, short spindle and polygonal cell type, invasive と診断した。

考 察

胸腺腫の組織学的分類としてはMüller-Hermelinkらの分類³⁾と下里 向井の分類²⁾が知られている。前者の髄質型は後者の spindle cell type に，皮質型は polygonal

cell type に一致し，その中間のものは両者とも混合型(mixed type)に分類している。また atypical thymoma は軽度から中等度の細胞異型像(核の腫大，核小体の増大，mitosisの存在)を認める胸腺腫¹⁾であり，Müller-Hermelink, Kirchnerら³⁾のいう well differentiated thymic carcinoma(WDTC)に相当する。その特徴は髄質型胸腺腫の臨床病期がほとんど正岡I~II期に留まるのに対し，atypical thymomaでは正岡III期57%，IV期26%と大半が進行例であり³⁾，長期予後も髄質型，混合型，皮質型などがいずれも10生率100%であるのに比べ，50%弱と不良である⁴⁾。こうした aggressive な性状より一般的には胸腺腫と胸腺癌の borderline に位置すると考えられている。下里ら⁵⁾は大多数で胸腺腫と胸腺癌の鑑別診断が可能と述べているが，中には胸腺腫と胸腺癌が混在した症例も報告され¹⁾必ずしも容易ではない。また本症例のように通常の胸腺腫の発育とは異なり，短期間に急速に増大する臨床経過をたどった場合，術前に採取した少量の生検検体だけで胸腺腫の診断を下すのは困難である。

近年胸腺上皮性腫瘍の診断の補助として免疫染色の有用性が報告されている⁶⁾⁻⁸⁾。今回は胸腺腫と胸腺癌の鑑別を確実にするため bcl-2, Ki-67(MIB-1), O13(MIC2)の各抗体を用いた免疫染色を行った。

bcl-2は細胞内でのアポトーシスを抑制する蛋白の一種である。胸腺ではリンパ球の positive selection に関与し，正常胸腺の髄質 thymocyte は bcl-2 陽性で，多くの皮質 thymocyte は bcl-2 陰性である⁹⁾。Brocheriouら⁶⁾は，胸腺腫内のリンパ球においても正常胸腺と同様，髄質型

Fig. 2. Chest CT A) and MRI B) films demonstrate a heterogeneously dense mass, 15 × 10cm in diameter, in the left side of the thoracic cavity.

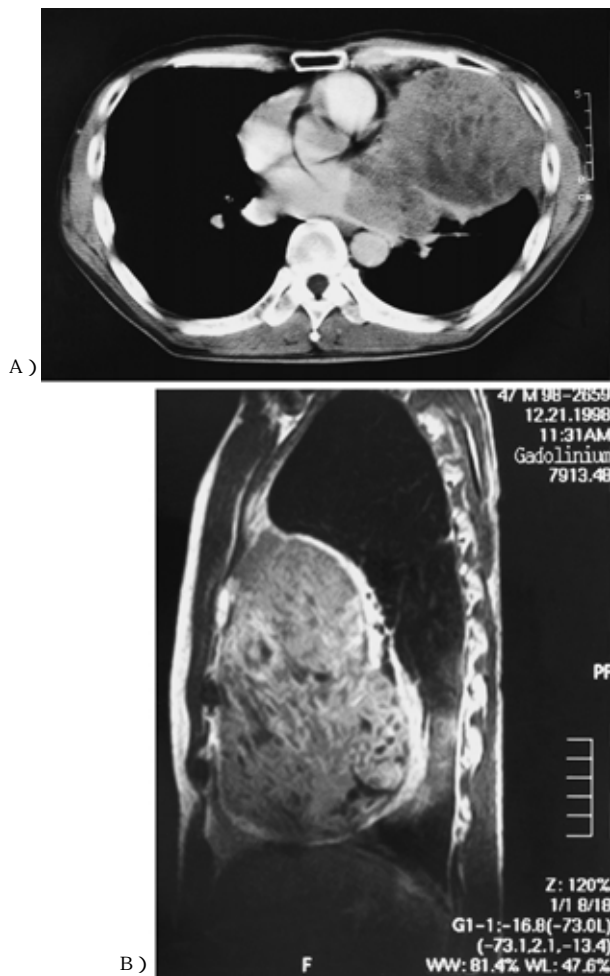


Fig. 3. Chest CT A) and MRI B) films after 2 courses of chemotherapy show a reduction rate of 11%.

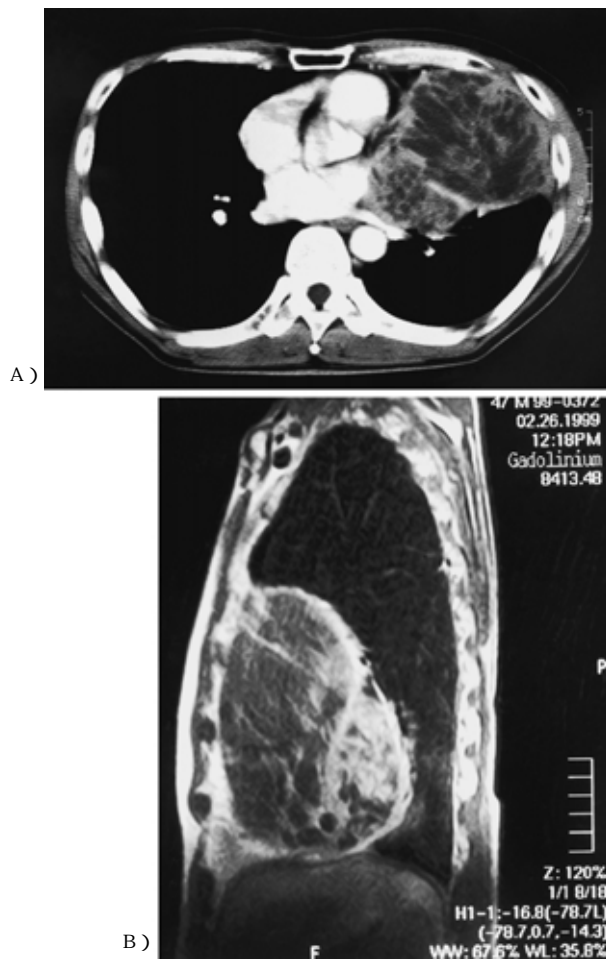


Fig. 4. The resected specimen shows a Masaoka's stage III tumor, invading the pericardium and the left upper lobe of the lungs.



では bcl-2 を強く発現しているが，皮質型では bcl-2 の発現を認めないと述べている．Chen ら⁷⁾によると正常胸腺上皮や非浸潤型胸腺腫では bcl-2 の発現はなく，浸潤型胸腺腫で 39%，胸腺癌で 94% に bcl-2 が発現しており，胸腺上皮性腫瘍において悪性度の指標になりうるとしている．斉藤ら⁸⁾は胸腺癌では bcl-2 が腫瘍上皮に強く発現しているのに対し，胸腺腫では発現がないかあっても淡く，染色性が異なり鑑別に有用であったとしている．現段階では胸腺上皮性腫瘍における bcl-2 の発現の意味は不明であるが，initial oncogene として働く可能性⁶⁾や腫瘍の成長に有利に働くこと⁸⁾などが推測されている．また報告者により染色性が異なり，鑑別診断における意義についてはなお検討の余地がある．われわれの症例では bcl-2 の染色指数が 24.8% と高値であり，浸潤性胸腺腫もしくは胸腺癌の可能性が示唆されるも，鑑別には至らなかった．

Ki67 (MIB-1) は休止期細胞の核には反応を欠くが，増殖期細胞に発現する核蛋白で細胞増殖能を反映するとさ

れる．Yang ら¹⁰⁾，斉藤ら⁸⁾によると，Ki67 抗体による胸腺腫の染色指数はそれぞれ 0.1 ~ 3.1%，1.0 ~ 3.6% であるのに対し，胸腺癌では 11.4%，14% と高値を示し鑑別に

Fig. 5. Histological findings of the tumor show the diffuse growth of polygonal cells, prominent nucleoli, and an increased number of mitotic figures(H. E. $\times 20$)

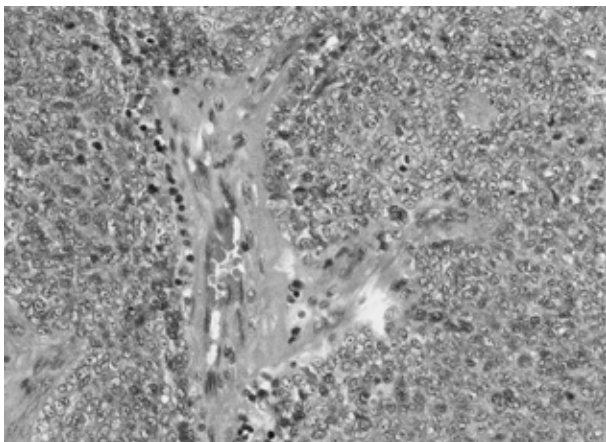
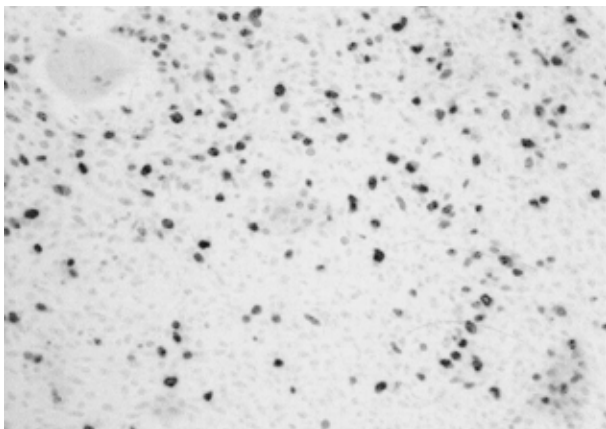


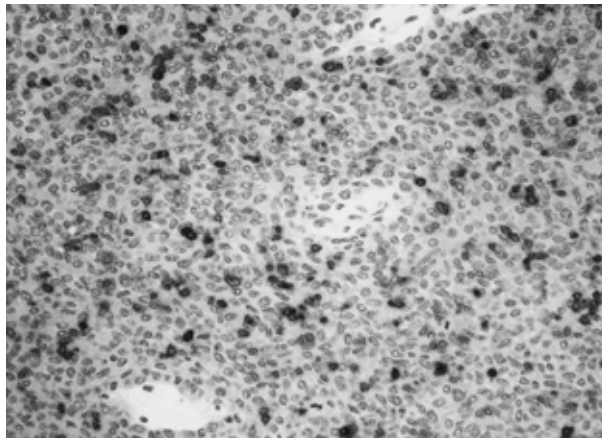
Fig. 6. Positive staining for MIB-1($\times 20$)



有用であったとしている。本症例では 32.3% と極めて高く細胞増殖能は高度であるものの、病理組織学的には腫瘍内に carcinomatous な成分がなく、胸腺癌とは診断されなかった。こうした免疫組織化学的検討によって、腫瘍の増殖能がある程度把握可能であり、予後を判断する指標の 1 つになり得ると考えられた。

一方 O13 (MIC2) は X と Y 染色体両短腕に存在する MIC2 遺伝子の産物である核蛋白に対する抗体である。胸腺皮質細胞やユーイング肉腫、末梢神経外胚葉腫瘍 (PNET) の細胞膜に強く発現する。Chan ら¹¹⁾によれば MIC2 抗体は未熟 T リンパ球のマーカーとして優れ、浸潤性胸腺腫と胸腺癌との鑑別、胸腺腫の分類に有用だったと述べている。具体的には正常胸腺皮質リンパ球はすべて陽性、胸腺腫は medullary thymoma と medullary component of mixed thymoma が 5 ~ 30% と低値だったが、その他 subtype はほぼ陽性、胸腺癌は陰性、境界症例は 1 例陽性、2 例陰性との結果であった。Kuo ら¹²⁾は 5 例

Fig. 7. Positive staining for MIC2($\times 20$)



の胸腺腫合併胸腺癌症例を検討した結果、胸腺腫組織内には O13(抗体は CD99 を使用)陽性リンパ球が認められたが、胸腺癌組織内には発現がなかったとしている。本症例においては O13 が陽性であり、この点からも胸腺癌は否定された。

腫瘍内のリンパ球表面マーカーの解析が胸腺腫と胸腺癌の鑑別診断に有用だったとする報告はこれまで幾つかなされている。Sato ら¹³⁾は 9 例の胸腺腫と 1 例の胸腺癌を免疫組織学的に検討し、胸腺腫では未熟 T リンパ球の浸潤が認められたのに対し、胸腺癌では浸潤 T リンパ球はすべて成熟型であったと述べている。最近では flow cytometry を用いて各種表面マーカー (CD3、CD4、CD8、CD10、CD19) を解析する方法¹⁴⁾も報告されている。縦隔腫瘍の小さな生検検体にこうした手法を適応すれば、鑑別診断の補助となり有用と考えられた。

結 語

1 年間で左胸腔 1/3 を占拠する巨大な腫瘍を形成した胸腺腫の 1 例を経験した。bcl-2 および Ki67 (MIB-1) の免疫染色では高い染色性を示し、高度の細胞増殖能を持つことが明らかとなった。O13 (MIC2) による染色で腫瘍内浸潤リンパ球は未熟 T リンパ球と判定され、胸腺癌ではなく atypical thymoma と診断された。胸腺腫と胸腺癌の鑑別にリンパ球表面マーカーの解析が有用であった。

なお本論文の要旨は第 40 回日本肺癌学会総会 (平成 11 年 10 月札幌市) にて発表した。

謝辞: 本症例の組織診断については日大練馬光が丘病院病理部 逸見明博先生、鈴木高祐先生、稲庭義巳主任技師に御教示頂きました。また貴重な助言を賜りました下里幸雄先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Suster S, Moran CA : Primary thymic epithelial neoplasmas showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 20 : 1469-1480, 1996.
- 2) Shimosato Y, Mukai K : Tumors of the Mediastinum. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 21, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., pp79-88, 1997.
- 3) Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, et al : Well-differentiated thymic carcinoma. An organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 16 : 1153-1169, 1992.
- 4) Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW Jr, Choi N, et al : Thymoma. Histologic sub-classification is an independent prognostic factor. *Cancer* 74 : 606-617, 1994.
- 5) 下里幸雄, 向井 清, 松野吉宏 : 胸腺腫と胸腺癌 . 上皮性胸腺腫瘍の基礎と臨床 癌と化学療法社, 東京, p91-101, 1991.
- 6) Brocheriou I, Carnot F, Briere J : Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in thymoma. *Histopathology* 27 : 251-255, 1995.
- 7) Chen FF, Yan JJ, Jin YT, et al : Detection of bcl-2 and p53 in thymoma : Expression of bcl-2 as a reliable marker of tumor aggressiveness. *Hum Pathol* 27 : 1089-1092, 1996.
- 8) 斎藤雄史, 山川洋右, 桐山昌伸他 : 胸腺腫と鑑別を要した胸腺癌 針生検における免疫組織化学の有用性 . *肺癌* 38 : 863-870, 1998.
- 9) Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al : Bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci* 88 : 6961-6965, 1991.
- 10) Yang WI, Efird JT, Quintanilla-Martinez L, et al : Cell kinetic study of thymic epithelial tumors using PCNA (PC 10) and Ki-67 (MIB-1) antibodies. *Hum Pathol* 27 : 70-76, 1996.
- 11) Chan JKC, Tsang WYW, Seneviratne S, et al : The MIC2 antibody O13 : practical application for the study of thymic epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 19 : 1115-1123, 1995.
- 12) Kuo T, Chan JKC : Thymic carcinoma arising in thymoma is associated with alterations in immunohistochemical profile. *Am J Surg Pathol* 22 : 1474-1481, 1998.
- 13) Sato Y, Watanabe S, Mukai K, et al : An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors. II. Lymphoid component. *Am J Surg Pathol* 10 : 862-870, 1986.
- 14) Nakajima J, Takamoto S, Kohno T, et al : Expression of CD 10 on lymphoid cells associated with thymoma. *JJTCVS* 47 : 68-72, 1999.

(原稿受付 2000年7月14日/採択 2000年8月25日)

A Case of Giant Atypical Thymoma in the Thoracic Cavity

Mamoru Koga, Kazumitsu Ohmori, Masae Hasegawa and Nanao Negishi

Second Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Case : A 47-year-old company employee had no remarkable past history and physical examination performed in November 1997 yielded no abnormal findings, but chest radiography performed in November 1998 revealed an abnormal shadow. The tumor was 15 × 10 cm and in the left thoracic cavity involved the pulmonary vein, lingular segment and the chest wall. Needle biopsy yielded a diagnosis of thymoma. The patient received 2 courses of chemotherapy (ADOC) but the tumor size only reduced 11%, which was changed as no change. Thereafter, extended thymectomy was performed with combined resection of the pericardium, the left upper lobe of the lung, and S⁶, through a median sternotomy and additional postero-lateral thoracotomy. The resected specimen was Masaoka's stage III, invading the pericardium and the left upper lobe of the lung. The margin was negative, indicating a successful radical resection. Immunohistochemical investigation showed dense staining with bcl-2 and Ki67 (MIB-1), suggesting increased proliferative activity. Staining with O13 (MIC2) showed that the lymphocytes infiltrating the tumor were immature. Therefore, the tumor was not thymic carcinoma, but was atypical thymoma.

Conclusion : Analysis of lymphocyte surface markers was useful in making differential diagnosis between invasive thymoma and thymic carcinoma.

[JJLC 40 : 759 ~ 763, 2000]