

悪性度の高い胸腺腫および胸腺癌に関する臨床病理学的検討

鈴木 隆¹・北見明彦¹・鈴木秀一¹・
榎田幹郎¹・増永敦子²・光谷俊幸²

要旨 **目的** . WHO 分類の悪性度の高い胸腺腫 (type B3) および胸腺癌 (type C) の共通点・相違点を臨床の面から明らかにすることを目的とした . **方法・対象** . 過去 14 年間に入院した両疾患の手術例および非手術例を対象に遡及的手法で検討した . 全症例は 23 例で type B3 が 11 例 , type C が 12 例であった . type B3 は男女それぞれ 8 例 , 3 例 , type C は同じく 11 例 , 1 例であった . 発見時の年齢の平均はそれぞれ 51 歳 , 54 歳で統計学的に有意の差がなかった . type B3 の 10 例と type C の 8 例に手術を行った . 少ない症例であったが可能な限り統計学的推定を行った . **結果** . type B3 , type C 両群症例を臨床病期からみると各病期をカテゴリー化した解析では両群間に有意の差はなかった . 全症例の予後は平均生存日数では type B3 , type C で 1916 日 , 987 日であり , 中央値はそれぞれ 1673 日 , 466 日であって , 両群の生存曲線に有意の差を認めた . 両群間で腫瘍の切除率に差はなかった . 切除症例の予後は type B3 , type C の平均生存日数がそれぞれ 2088 日 , 1410 日であり , 中央値は 1673 日 , 1425 日であったが , 生存曲線で差がなかった . 重症筋無力症の合併は type C にはなく , type B3 に有意に多かった . **結論** . 両群は性差 , 臨床病期 , 切除率で共通の性格をもつ反面 , 予後 , 合併疾患の頻度の面で相違がみられた . (肺癌 . 2003;43:13-16)

索引用語 胸腺癌 , 胸腺腫 , WHO 分類 , 正岡の臨床病期分類 , 重症筋無力症

Clinicopathological Study on Type B3 Thymoma and Thymic Carcinoma (Type C) of the WHO Classification

Takashi Suzuki¹; Akihiko Kitami¹; Shuichi Suzuki¹;
Mikio Masuda¹; Atsuko Masunaga²; Toshiyuki Mitsuya²

ABSTRACT **Object.** The aim of the study was to investigate similarities and differences between the features of type B3 and type C of the WHO classification of thymic tumors. **Methods.** We retrospectively studied 23 patients treated in our hospital in the past 14 years. There were 11 cases of type B3 (8 males and 3 females) and 12 cases of type C (11 males and one female) . The mean age of each group was 51 and 54 years old at tumor detection. There was no statistically significant difference in age between the two groups. We performed surgery on 10 patients of type B3 and 8 of type C. Although the number of the cases was not large, we evaluated the results by statistical analysis. **Results.** No significant difference was found between type B3 and type C in terms of the distribution of Masaoka's clinicopathological classification. The mean survival of all cases of types B3 and C were 1916 and 987 days, respectively (median: 1673 and 466 days) . The log rank test indicated a statistically significant difference between the two types. There was no difference in the resection ratio between type B3 and type C. The mean survival days of resected cases of types B3 and C were 2088 and 1410 days, respectively (median: 1673 and 1425 days) . There was no significant difference between the two types. Myasthenia gravis did not accompany type C, but was exclusively associated with type B3. **Conclusion.**

昭和大学藤が丘病院 ¹胸部心臓血管外科 , ²病理 .
別刷請求先 : 鈴木 隆 , 昭和大学藤が丘病院胸部心臓血管外科 ,
〒227 8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30(e-mail: Suzuki.t@showa-
university-fujigaoka.gr.jp) .

Department of ¹Thoracic and Cardiovascular Surgery , ²Pathol-
ogy, Showa University Fujigaoka Hospital, Japan.

Reprints: Takashi Suzuki, Department of Thoracic and Cardio-
vascular Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital, 1-30 Fuji-
gaoka, Aoba-ku, Yokohama, 227-8501 Japan (e-mail: Suzuki.t@
showa-university-fujigaoka.gr.jp)

Received September 2, 2002; accepted December 11, 2002.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

Type B3 and type C were similar with regard to gender, distribution on Masaoka's clinicopathological classification, and resection ratio, however, there was a difference in the ratio of accompanying myasthenia gravis and in overall survival between the two types. (*JJLC*. 2003;43:13-16)

KEY WORDS Thymic carcinoma, Thymoma, WHO classification, Masaoka's clinicopathological classification, Myasthenia gravis

緒言

胸腺上皮性腫瘍の病理学的分類は必ずしも予後を反映しないとされ、手術時の腫瘍の浸潤を重視した正岡の分類¹が予後の推測に最も有用とされていた^{2,3}。これに対し Müller-Hermelink らは以前から胸腺の皮質・髄質への分化の形態をもとに胸腺上皮性腫瘍の分類を行っていたが、⁴ 1999 年 WHO 分類がこの分類の概念を大幅に取り入れた形で定められた⁵。これらの Mario and Müller-Hermelink の分類、WHO 分類が臨床経過、予後との関連ですぐれていることが Quintanilla-Martinez ら⁶、Okumura ら⁷ によって報告されている。しかし、これらの論文には type C すなわち胸腺癌の症例が極端に少ないかあるいは含まれていない。一方、予後が不良とされる WHO 分類の type B3 すなわち Mario and Müller-Hermelink 分類の well differentiated thymic carcinoma (WDTC) の病理学的な位置付けについては病理医の中に議論がある⁸。われわれは臨床面から type B3 と type C 両群の類似点、相違点について検討を加えた。

目的

悪性度の高い胸腺腫 (WHO 分類の type B3) と胸腺癌 (type C) に共通する特徴および両者の違いを明らかにするために、それぞれの群に臨床経過、予後、合併疾患の面から検討を加えた。

対象・方法

1987 年から 2001 年 6 月の間に当施設および関連施設へ入院した胸腺上皮性腫瘍のうち WHO 分類に基づいて診断した type B3 の 11 例および type C の 12 例の計 23 例を対象とした。これはこの期間に治療を行った胸腺上皮性腫瘍 51 例のそれぞれ 21.6%、23.5% を占めた。男女比は type B3 が 8 例と 3 例、type C が 11 例と 1 例、診断時の年齢は type B3 が 30~71 歳で平均 51 歳、type C が 32~72 歳で平均 54 歳であった。治療は両群とも原則的に腫瘍をすべて切除し、放射線治療 and/or 化学療法を加えることにしたが⁹、針生検による診断のみあるいは試験開胸に終わった症例が type B3、C それぞれに 1 例、4 例あった。この 5 例を非切除群とした。重症筋無力症の

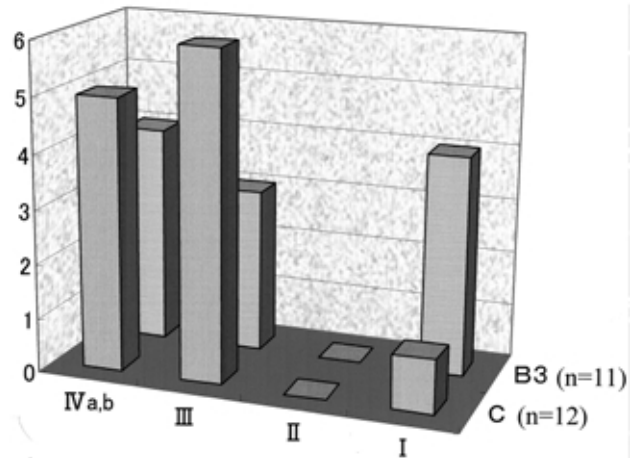


Figure 1. Masaoka's clinicopathological classification and Type B3, C. Distributions of type B3 and type C were independent from Masaoka's clinicopathological classification ($p = 0.237756$)

合併が 7 例あったが、これはすべて type B3 であった。汎用統計ソフト STATISTICA を用いてクロス集計を行った 2 群間の有意差の検定にはカイ二乗検定を使用し、SPSS を用いた生存分析には Kaplan-Meier 法を用いてその有意さの検定には log rank test を使用した。

成績

23 例を性別にみると type B3 で男性 8 例、女性 3 例であり、type C が同じく 11 例と 1 例で、いずれの群でも男性の発生が多かった。診断時の年齢は type B3 が 30~71 歳で平均 51 歳、type C が 32~72 歳で平均 54 歳であった。少ない症例の検討ではあったが、type B3 と type C の間で年齢に有意の差は認めなかった ($p = 0.501232$)。

初診時の正岡の臨床病期分類は I, III, IVa, IVb 期が type B3, C でそれぞれ 4, 3, 4, 0 例, 1, 6, 2, 3 例であった (Figure 1)。I, III, IV 期を仮に統計学上のカテゴリー 1, 3, 4 として定量化し type B3, C との独立性を検定すると $p = 0.237756$ であった。このことから type B3 と type C は臨床病期分類上の分布に差がないことが示唆された。

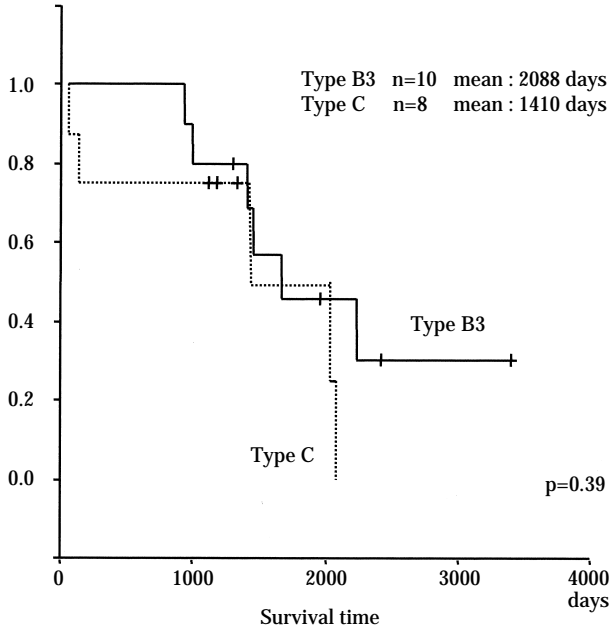


Figure 2. Survival in the resected cases of type B3 and type C (Kaplan-Meier). There was no significant difference between the resected type B3 and the resected type C (log rank test: $p = 0.39$)

重症筋無力症の合併は type B3 で 7/11, type C で 0/12 であることから $p = 0.000923$ であって, type B3 と type C の間で合併頻度に有意の差を認めた.

両群の非切除例は type B3 で 1/11, type C で 4/12 で, type B3 と type C の間で切除率に有意の差を認めなかった ($p = 0.159$).

予後をみると 1 年以上観察している現在, type B3 では 7 例が死亡しておりその 6 例が腫瘍死, 1 例が自殺であった. type C では 9 例が死亡したがその 8 例が腫瘍死, 1 例が放射線肺臓炎による合併症死であった. ちなみにほかの組織亜型である type A, type AB, type B1, type B2 の 28 例には上記観察期間中に腫瘍死はない. Type B3, C 両群の切除症例を Kaplan-Meier 法でみると平均生存日数はそれぞれ 2088 日, 1410 日, 中央値はそれぞれ 1673 日, 1425 日であった. 両群の生存曲線を log rank test で比較すると type B3, C 両群の切除症例の間に有意の差はみられなかった ($p = 0.39$) (Figure 2). これに対し type B3, C の全症例の予後は平均生存日数ではそれぞれ 1916 日, 987 日であり, 中央値はそれぞれ 1673 日, 466 日であった. 両群の生存曲線を log rank test で検定すると $p = 0.0472$ であって有意の差を認めた (Figure 3). 自殺, 合併症死を除外しても log rank test で $p = 0.0365$ であって type B3 群, C 群の生存曲線に有意の差を認めた.

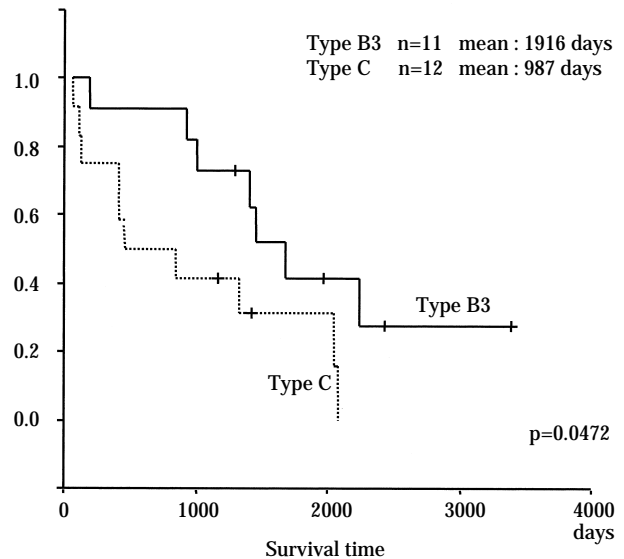


Figure 3. Survival in all cases of type B3 and type C (Kaplan-Meier). There was a statistically significant difference between all type B3 and all type C (log rank test: $p = 0.0472$)

討 論

WHO 分類の type B3 すなわち Mario and Müller-Hermelink 分類の well differentiated thymic carcinoma (WDTC) は type B2 (Mario and Müller-Hermelink 分類: cortical thymoma), type C (同: high grade carcinoma) との関係からみた位置付けについて病理医の間で議論がある.⁸ 臨床の立場からはこの type B3 と thymic carcinoma すなわち type C の両群の臨床的類似点, 相違点は診断のアプローチ, 治療方針の決定の上で関心がある. Quintanilla-Martinez ら⁶ は 1994 年に 116 例の胸腺上皮性腫瘍を 3 施設から集計し Mario and Müller-Hermelink 分類の有用性について述べているが, その中で type C に相当する high grade carcinoma はわずか 2 例であって, type B3 との比較は行っていない. 同様に WHO 分類の有用性について述べた Okumura ら⁷ の論文は type A, AB, B 群について検討しているが type C は含まれていない. また胸腺癌そのものについての論文はいくつかあるが type B3 との比較検討を行ったものは検索しえなかった.

23 例という少数例に対する統計学的処理ではあったが, type B3, type C 両群の臨床病期における分布や切除率には有意の差がみられなかった. すなわち, type B3 に病期の早い症例が多い, あるいは逆に type C に有意に IVa, IVb 期が多いという結果は得られなかった. また, いずれの群でも発症は男性が多かったが, これらの結果

は両群が近似した病態であることを推測させた。

ただ全症例の治療後の予後を比較すると生存曲線で有意の差を認めた。われわれは両群に対して可能な限り切除を行い、切除不能な症例に対しても可能な限り化学療法や放射線治療を加えているが、この結果は type C の予後の改善が困難であることを示した。しかし、切除しえた症例の比較では両群の生存曲線に有意の差がみられなかったことは、症例を選択して手術を行えば type C であっても切除による治療効果を type B3 程度には改善できることを示唆する結果であった。ただ、type C には非切除例が 4 例含まれているため、上記の結果はより進行した病態を反映していることも考えられる。

一方、type B3 と C の両群の間で重症筋無力症の合併頻度に明らかな差があった。胸腺癌には重症筋無力症が合併しないことは以前から指摘されているが、今回の検討でも両疾患の合併症例はなかった。これは type B3 が type C と違っていわゆる functioning tumor であることを示す結果であった。

結 語

今回の検討は少ない症例数を対象としたものであるが、以上の結果から、病理学的に分類された type B3 と C の両群は臨床上共通点もあるが、予後や重症筋無力症合併の頻度など明らかに異なった病態を呈する面もあった。

REFERENCES

1. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48:2485-2492.
2. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer*. 1987;60:2727-2743
3. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:908-914.
4. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Top Pathol*. 1986;75:207-268.
5. Rosai J, Sobin LH. *Histological Typing of Tumours of the Thymus. WHO International Histological Classification of Tumours*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
6. Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW Jr, Choi N, et al. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer*. 1994;74:606-617.
7. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer*. 2002;94:624-632.
8. Shimosato Y. Controversies surrounding the subclassification of thymoma. *Cancer*. 1994;74:542-544.
9. Kitami A, Suzuki T, Kamio Y, et al. Chemotherapy of thymic carcinoma: Analysis of seven cases and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31:601-604.