

術後長期生存中の心膜及び右肺上葉に浸潤した 胸腺未分化癌の 1 手術例

安達勝利^{1,2}・高尾仁二³・矢田 公³・保坂直樹⁴

要旨 **背景**．我々は心膜及び右肺上葉に浸潤した胸腺未分化癌の 1 例を経験したので報告する．**症例**．症例は 61 歳女性．背部痛と胸部圧迫感を主訴として来院した．胸部単純撮影，胸部 CT 撮影で前縦隔に境界明瞭な腫瘍を認め，縦隔腫瘍摘出術を施行した．腫瘍は心膜及び右肺上葉に浸潤を来しており，心膜に播種を認め，心膜及び右肺上葉合併，胸腺を含め腫瘍を切除した．病理診断は胸腺未分化癌で，免疫組織学的染色で bcl-2 は陽性で p53 及び ki-67 の陽性率は 82%，38% であった．術後シスプラチン 120 mg × 1 (day 1)，塩酸ドキシソルピシン 40 mg × 1 (day 2)，エトポシド 120 mg × 3 (day 3～5) を 2 コール施行した．**結論**．術後 3 年 10 ヶ月の現在再発を認めていない．(肺癌．2003;43:149-152)
索引用語 胸腺癌，未分化癌，p53, bcl-2, ki-67

A Case of Undifferentiated Thymic Carcinoma

Katsutoshi Adachi^{1,2}; Motoshi Takao³; Isao Yada³; Naoki Hosaka⁴

ABSTRACT **Background.** We report a case of undifferentiated thymic carcinoma that invaded the pericardium and the upper lobe of the right lung. **Case.** A 61-year-old woman was admitted to our hospital presenting with constriction of the chest and back pain. A CT scan showed an anterior mediastinal tumor and the patient was operated on under a diagnosis of non-invasive thymoma. The tumor was located in the right lobe of the thymus. Since the tumor invaded the pericardium and the upper lobe of the right lung, resection of adjacent structures was necessary. Postoperative pathological examination indicated undifferentiated thymic carcinoma. Protein immunostaining using bcl-2 was positive while p53 protein and ki-67 protein immunostaining were 82% and 38% positive, respectively. The patient was treated postoperatively by adjuvant chemotherapy, mainly with CDDP. **Conclusions.** Three years and ten months after surgery the patient is well and is free from any signs of recurrence. (JJLC. 2003;43:149-152)

KEY WORDS Thymic carcinoma, Undifferentiated carcinoma, p53, bcl-2, ki-67

はじめに

胸腺腫瘍は前縦隔腫瘍では最も頻度の高い疾患であるが，胸腺癌は稀な疾患である．その中でも胸腺未分化癌

は報告例が少なく，予後も不良で手術不能例に対する有効な治療法も確立されたものはない．今回我々は，心膜及び右肺上葉を合併切除した IVa 期胸腺未分化癌の術後長期生存例の 1 例を経験したので報告する．

公立豊岡病院 ¹ 心臓血管呼吸器外科，⁴ 臨床病理科；² 新宮市立医療センター心臓血管呼吸器外科；³ 三重大学胸部外科．

別刷請求先：安達勝利，新宮市立医療センター心臓血管呼吸器外科，〒647-0072 和歌山県新宮市蜂伏 18-7 (e-mail: katsu107@hos.shingu.wakayama.jp)．

Department of ¹Thoracic and Cardiovascular Surgery, ⁴Pathology, Toyooka Hospital, Japan; ²Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shingu Medical Center, Japan; ³Department of

Thoracic and Cardiovascular Surgery, Mie University, Japan.

Reprints: Katsutoshi Adachi, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shingu Medical Center, 18-7 Hachibuse Shingu-shi Wakayama 647-0072 Japan (e-mail: katsu107@hos.shingu.wakayama.jp)

Received October 2, 2002; accepted January 22, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

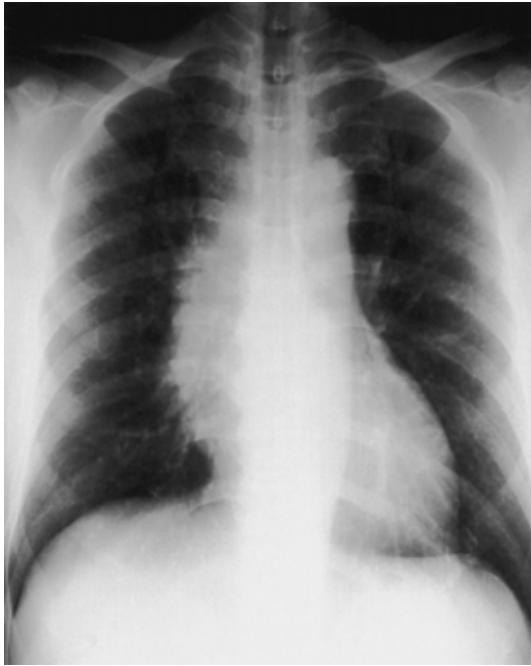


Figure 1. Chest X-ray film on admission showing a large mass shadow in the right hilum.

症 例

症例：61 歳，女性．

主訴：背部痛，胸部圧迫感．

既往歴：急性虫垂炎（31 歳）．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：1998 年 3 月頃より背部痛と胸部圧迫感が出現し，胸部単純撮影で縦隔に異常陰影を認めたため，精査目的で当科を受診した．

入院時理学的所見：身長 150 cm，体重 53 kg，血圧 110/68 mmHg，脈拍 78/分・整．頸部，鎖骨上リンパ節を触知せず．心肺に異常所見を認めず，重症筋無力症，赤芽球病などの合併症は認められなかった．

入院時検査成績：末梢血液学的検査，生化学的検査に異常を認めず，腫瘍マーカーは CEA 1.8 ng/ml，シフラ 2.4 ng/ml と正常範囲であった．

胸部単純撮影：右肺門部縦隔側から右肺野に突出する腫瘤陰影を認めた（Figure 1）．

胸部造影 CT：前縦隔に周囲との境界明瞭，内部不均一な長径約 7 cm 大の腫瘤影を認めた．腫瘍の心膜，肺への浸潤ははっきりせず，胸水は認めなかった（Figure 2）．

以上より非浸潤性胸腺腫の診断で手術を施行した．

手術所見：1998 年 12 月 8 日，胸骨正中切開にて手術を施行した．腫瘍は胸腺右葉に存在し，心膜と右肺上葉に浸潤しており，心膜には播種を認めた．胸腺組織と

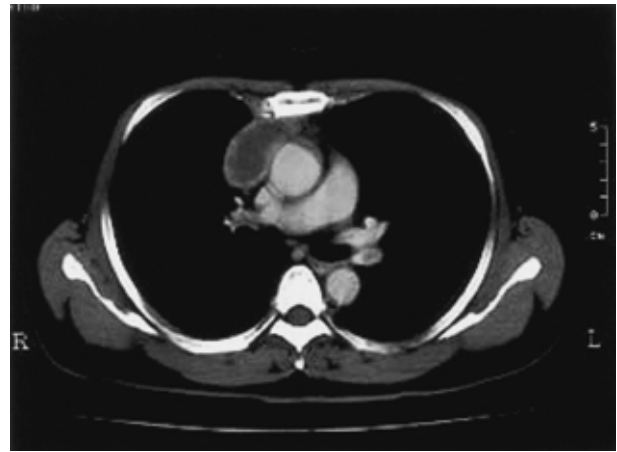


Figure 2. Chest CT scans obtained on admission showing a mass 7 cm in diameter in the anterior mediastinum and no evidence of pericardial effusion.

もに腫瘍を切除し，心膜及び右肺上葉部分切除を施行した．心膜内側には腫瘍を認めず，合併切除した心膜は 2 × 2 cm で直接縫合した．上縦隔に腫大したリンパ節は認めず，リンパ節郭清は施行しなかった．病理学的に完全切除であった．手術時間 2 時間 10 分，無輸血であった．

摘出標本：腫瘍は 70 × 40 × 30 mm，重量 150 g で，剖面は黄白調で弾性硬であった．腫瘍は被膜に被われていたが，心膜と右肺上葉へは一部被膜を越えて直接浸潤を認めており，正岡分類 IVa 期であった．

病理診断・免疫組織学的所見：組織学的には，被膜に覆われた充実性の腫瘍を認めた．Lobulation も認めるが，特定の癌の分化傾向や増殖形態に乏しく，腫瘍壊死も目立っていた（Figure 3A，× 40 HE）．個々の腫瘍細胞は類円形で，非常に大小不同が強く，胞体の明るい細胞や巨大核の腫瘍細胞も多数見られた．核小体も明瞭で，mitosis は 6 ~ 7 個/HPF（highpower field）であった（Figure 3B，× 400 HE）．necrosis は多数認め，切除断端に腫瘍の遺残を認めなかった．

以上の所見より，sarcomatoid carcinoma は肉腫様の紡錘形腫瘍細胞があまり見られないので否定的であり，epidermoid carcinoma に見られるシート構造があまり明確でない．また個々の腫瘍細胞は類円形であるが，非常に大小不同が強く，また胞体の明るい細胞や巨大核の腫瘍細胞も多数見られ，核小体も明瞭である．また，角化細胞は認められなかった．本所見は epidermoid non-keratinizing carcinoma の非常に低分化の型とも考えられるが，はっきりとした特定の組織型への分化傾向に乏しく，undifferentiated carcinoma の診断がより適切と考えた．

免疫学的組織染色の評価は，bcl-2 124; DAKO Japan，

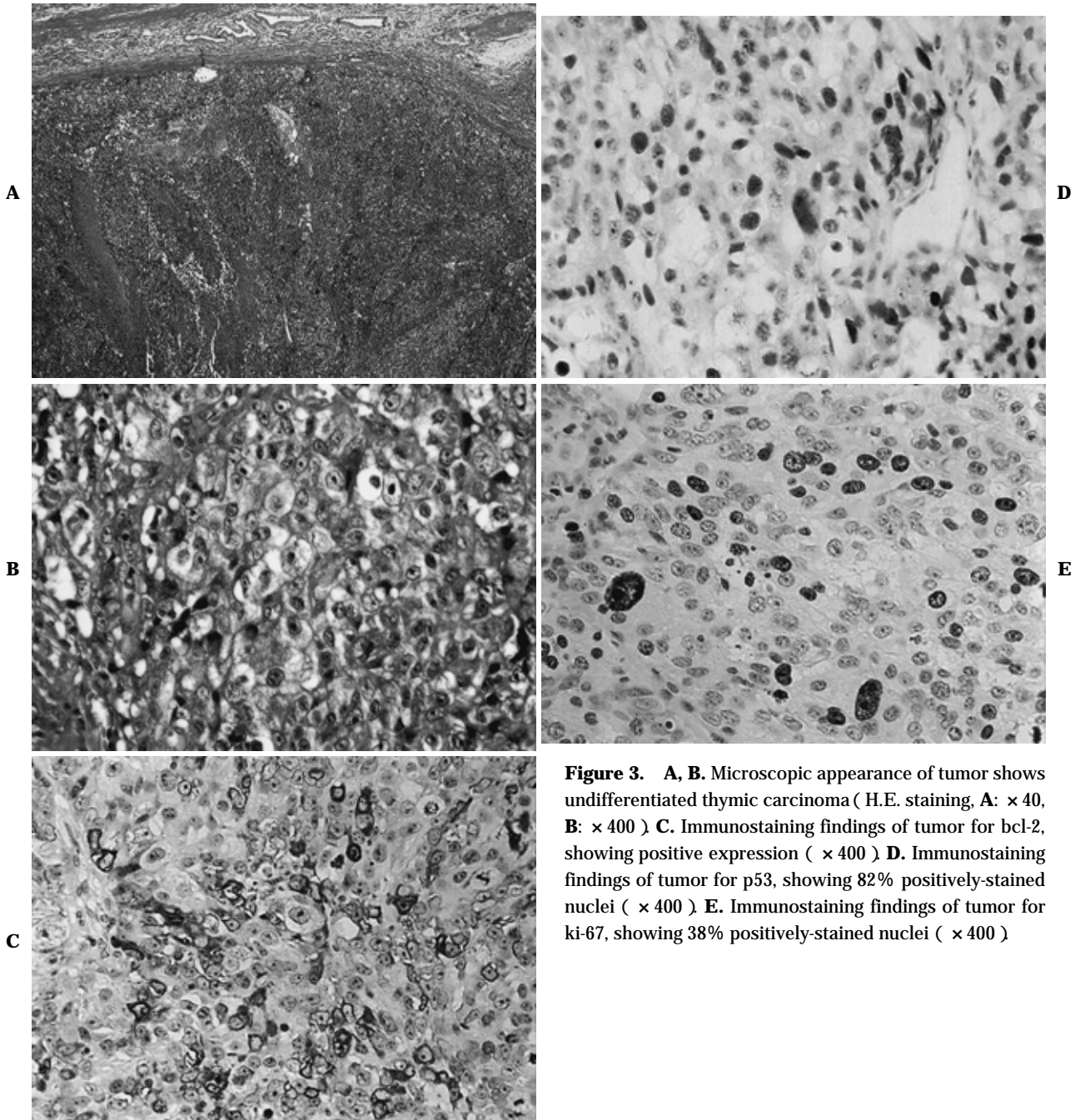


Figure 3. A, B. Microscopic appearance of tumor shows undifferentiated thymic carcinoma (H.E. staining, A: $\times 40$, B: $\times 400$) C. Immunostaining findings of tumor for bcl-2, showing positive expression ($\times 400$) D. Immunostaining findings of tumor for p53, showing 82% positively-stained nuclei ($\times 400$) E. Immunostaining findings of tumor for ki-67, showing 38% positively-stained nuclei ($\times 400$)

Kyoto, Japan) に関しては細胞質が染まっているものを陽性とし、p53 (DO-7; DAKO Japan, Kyoto, Japan) と ki-67 (MIB-1; DAKO Japan, Kyoto, Japan) は強拡大の 10 視野においての、全腫瘍細胞数における陽性細胞の割合の平均を陽性率とした。その結果 bcl-2 は陽性で、p53 と ki-67 の陽性率は各々 82%、38% であった (Figure 3 C~E)。

術後経過：術後化学療法 (シスプラチン 120 mg \times 1 (day 1), 塩酸ドキソルビシン 40 mg \times 1 (day 2), エトポ

シド 120 mg \times 3 (day 3~5) を 2 クール) 施行した。外来では、退院後 1 年は 3 ヶ月ごとに CT 及び腫瘍マーカー (CEA, シフラ) を測定し、以後は 6 ヶ月ごとに行い再発の確認を行った。術後 3 年 10 ヶ月現在再発を認めていない。

考 察

胸腺腫瘍は前縦隔腫瘍では最も頻度の高い疾患であるが、胸腺癌は胸腺腫に比べて稀な疾患であり、その発生

頻度に関して, Marino ら¹ は胸腺上皮腫瘍のうちの3%と報告しており, その中でも胸腺未分化癌は胸腺癌の約12%とされる。²

Suster ら² は胸腺癌を分化度により分類し, 検討を行っている。悪性度の低い Low-grade histology の5年生存率は90%, 悪性度の高い High-grade histology の5年生存率は15%で, 癌死は Low-grade histology の0%に対し High-grade histology で84.6%としている。胸腺未分化癌は High-grade histology に属し, 予後不良とされる。この理由として胸腺未分化癌は生物学的悪性度が高いことから, 臨床的に初診時すでに周囲臓器への浸潤や, 胸膜播種, 遠隔転移を有することが多いことに加えて, 治療面においても放射線感受性が胸腺腫や胸腺扁平上皮癌に比べて低いとされることや, 胸腺癌に有効な化学療法がまだ確立されていないことが考えられる。³ しかし, 胸腺未分化癌であっても, 治癒切除可能であった症例は予後が期待でき, 多臓器に浸潤の可能性がある場合は, 一般に術前補助療法を先行させるべきとされる。⁴ 本症例は術前周囲臓器への浸潤や胸膜播種はないものとして手術を施行したが, 術中周囲臓器への浸潤が判明したため, 腫瘍の切除と心膜及び右肺上葉部分切除を施行した。心膜への播種を認めたため, 化学療法を施行した。

更に今回我々は, 各種悪性腫瘍で発生及び進展に関係あると考えられている p53, bcl-2, ki-67 の3つのマーカーについてその発現を調べた。p53 は第17染色体短腕に存在する p53 癌抑制遺伝子が産生するリン酸化核内蛋白質であり, p53 の陽性所見は半減期の長い変異型蛋白を主として捉えていると考えられている。胸腺腫の場合, p53 の発現は正岡病期 I 期に比べ, II 期以上では陽性例が多いとされるが, 胸腺癌についての報告例は少数である。⁵ bcl-2 は細胞でのアポトーシスを抑制する蛋白で, 肺癌や乳癌, 卵巣癌での bcl-2 の発現は予後の良好な因子として関連していることが報告されている。⁶ Ohsaki ら⁷ は非小細胞癌手術症例で, bcl-2 陽性例は陰性例よりも有意に5年生存率が高かったが, p53 に関しては予後に有意差を認めなかったとしている。また, Chen ら⁸ は正常胸腺上皮や非浸潤性胸腺腫では bcl-2 の発現はなく, 浸潤性胸腺腫で39%, 胸腺癌で94%に bcl-2 が発現し, 更に胸腺癌では染色強度や染色比率がその他のものより有意に高く, 胸腺上皮性腫瘍では悪性度の指標になり得るとしている。Ki-67 は休止期(G0)細胞の核には反応を欠くが, 増殖期(G1, S, G2, M)細胞に発現する核蛋白である。斉藤ら⁹ は術前針生検により胸腺腫瘍組織を採取した上で免疫組織染色を行っている。これ

によれば, 胸腺腫の ki-67 染色指数 1.0~3.6% に対し, 胸腺癌では14%の高い染色指数を示している。また, 今回施行しなかったが, 胸腺癌に高率に発現する CD5, CD70 も胸腺腫と胸腺癌の鑑別に有用であると考えられる。

本例は術前生検を行っておらず, 摘出標本で免疫組織染色を施行し, bcl-2 は陽性で, p53 の陽性率は82%と高値を示し, ki-67 の陽性率は38%であった。

本例は組織学的に, ① lobulation を認め, ② mitosis は6~7個/HPF (highpower field) で, ③ necrosis は多数認め, 切除断端に腫瘍の遺残を認めなかった。以上の①, ③の所見は悪性度の高い腫瘍が示唆される結果で, p53, ki-67 の高値も本結果を支持している。しかし, これに反して本例は術後3年10ヶ月再発を認めていない。摘出した腫瘍は, 組織学的にも被膜にかぶった部分が多く, 辺縁の境界は明瞭であり, また明らかな血管やリンパ管侵襲も見られなかった。また肺の非小細胞癌の報告であるが, bcl-2 が陽性の腫瘍は生存期間が長いとの報告もある。²

以上より, 病理学的に手術で完全切除されたこと, 細胞生物学的にも, 腫瘍の悪性度は強くなかった可能性があることが, 本例の予後の良い理由として考えられた。

REFERENCES

1. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;407:119-149.
2. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer*. 1991;67:1025-1032.
3. 森 公介, 小島研介, 安藤陽夫, 他. 術前化学療法, 放射線療法が著効した胸腺未分化癌の1例. 肺癌. 1995;35:357-362.
4. 塩野知志, 保坂 淳, 島貴隆夫. 長期生存の得られた非完全切除胸腺癌の1例. 日本呼外会誌. 2002;16:78-80.
5. 原 祐郁, 杉山茂樹, 三崎拓郎, 他. 胸腺関連腫瘍に対する免疫組織化学的検討. 肺癌. 1998;38:681-689.
6. Ishida H, Irie K, Itoh T, et al. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with ki-67 growth fraction. *Cancer*. 1997;80:1034-1045.
7. Ohsaki Y, Toyoshima E, Fujiuchi S, et al. bcl-2 and p53 protein expression in non-small cell lung cancers: correlation with survival time. *Clin Cancer Res*. 1996;2:915-920.
8. 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*. 1996;27:1089-1092.
9. 斉藤雄史, 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. 1998;38:863-870.