

脳転移を来した WHO 新分類で Type AB 胸腺腫の 1 例

関みな子¹・神 靖人²・杜 雯林³

要旨 **背景** . 1999 年 World Health Organization (WHO) により胸腺腫の新分類が提唱された . このなかで type A および AB とされるものは予後が良好で , 従来胸腺腫の進行度分類に用いられてきた正岡分類では殆どの症例が II 期までに相当する . また , 正岡 IVb 期のもので胸腔外への転移はまれである . 今回 , WHO 新分類で type AB と考えられた脳転移を伴う胸腺腫の 1 症例を経験した . **症例** . 71 歳 , 男性 . 胸部単純写真で偶然発見された前縦隔腫瘍を 9 年にわたり放置していた . 後に左片麻痺によって発見された脳腫瘍を切除され , 胸腺腫の転移巣と診断された . この時点で前縦隔腫瘍は増大し , 両側肺にも多数の転移巣を伴っていた . 原発巣の切除により , 前縦隔腫瘍は正岡 IVb 期に相当する WHO 新分類で type AB の胸腺腫と診断された . **結論** . 本症例は長期間にわたり原発巣を放置していたことにより , 遠隔転移を生じた type AB の胸腺腫の極めてまれな 1 例であると考えられた . (肺癌 . 2004;44:795-799)

索引用語 胸腺腫 , WHO 新分類 type AB , 正岡 IVb 期 , 脳転移

A Case of Type AB Thymoma (World Health Organization Classification) With Brain Metastasis

Minako Seki¹; Yasuto Jinn²; Wenlin Du³

ABSTRACT **Background.** In 1999, World Health Organization (WHO) published a new classification of thymic tumors. According to this classification, type A and AB thymomas are considered as benign tumors, because such cases show excellent prognosis. Most cases of type A or AB thymoma are in stage I or II according to Masaoka's staging system, and extrathoracic metastasis is very rare in any histological types of thymoma. We reported a case of thymoma classified as type AB according to the WHO histological classification and in stage IVb by Masaoka's clinical staging.

Case. A 71 years-old Japanese man admitted to our hospital for resection of a thymic tumor. He had been found to have an abnormal shadow in the mediastinum nine years before, but refused any medical treatment at that time. In the year 2000, he underwent craniotomy for brain tumor, which was diagnosed as metastatic thymoma. Then, he underwent total thymectomy with partial resection of the lung and removal of a metastatic lung tumor, the final diagnosis being type AB thymoma(WHO)with brain and multiple lung metastases(Stage IVb). **Conclusion.** This report deals with an extremely rare case of type AB thymoma with brain metastasis. It should be noticed that most of type AB thymoma behave as benign tumor, but distant metastasis may occur after a long lapse of time, though the growth is slow.(*JJLC*. 2004;44:795-799)

KEY WORDS Thymoma, WHO classification type AB, Masaoka's clinical stage IVb, Brain metastasis

¹平塚市民病院外科 ; ²平塚共済病院呼吸器科 ; ³慶應義塾大学医学部病理学教室 .

別刷請求先 : 関みな子 , 平塚市民病院外科 , 〒254-0065 神奈川県平塚市南原 1 丁目 19-1 .

¹Department of Surgery, Hiratsuka City Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital, Japan; ³Department of Pathology, Keio University School of Medicine, Ja-

pan.

Reprints: Minako Seki, Department of Surgery, Hiratsuka City Hospital, 1-19-1 Minamihara, Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0065, Japan.

Received August 3, 2004; accepted October 19, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

胸腺原発の上皮性腫瘍に関しては、その病期については正岡分類が一般的に用いられ、予後の予測には有用であるとされてきた。病理学的な分類については統一されていなかったが、1999年WHOから新分類が提唱され、最近では正岡分類とWHO新分類を相関させて治療成績や予後を検討する報告が多数なされている。多くの報告で、WHO分類でtype Aおよびtype ABに関しては予後がよく、殆どの症例が正岡分類でもI期またはII期に相当することが判明してきている。今回我々は、長期間放置された結果遠隔転移を来したWHO分類AB型胸腺腫の1例を経験したので報告する。

症例

症例：71歳・男性。

主訴：胸部異常陰影。

現病歴：1991年胃癌の手術を受ける際撮影された胸部単純写真で異常を認め、CT・MRI上胸腺腫を疑われたが放置していた。2000年6月左片麻痺を生じ、頭部CTで脳腫瘍を認めたため、近医で腫瘍切除術を施行され、胸腺腫の脳転移と診断された。また胸部CT上胸腺腫瘍および多発肺腫瘍を認め、遠隔転移を伴う胸腺悪性腫瘍との診断で、原発巣切除を目的に当院紹介となった。

既往歴：1991年9月、胃癌手術。1992年3月、総胆管結石手術。

家族歴：兄が食道癌で死亡。

入院時現症

身体所見：身長164.0cm、体重46.8kg。筋無力症状を認めず。

血液検査：WBC 5500/mm³、RBC 380 × 10⁴/mm³、Hb 10.5 g/dl、PLT 35.1 × 10⁴/mm³、TP 6.2 g/dl、Alb 4.0 g/dl、GOT 16 IU/l、GPT 11 IU/l、BUN 32 mg/dl、Cr 0.8 mg/dl、Na 140 mEq/l、K 4.7 mEq/l、Cl 112 mEq/l、CRP 0.1 mg/dl、CEA 9.1 ng/ml (n < 5)、SCC 3.8 ng/ml (n < 1.5)、CY-FRA 3.7 ng/ml (n < 3.5)、Pro-GRP 18.5 pg/l (n < 46.0)、NSE 6.1 ng/ml (n < 10)、抗アセチルコリン受容体抗体 4.1 nmol/l (n < 1.5)。

術前画像診断

1991年時の画像診断：胸部単純写真では、縦隔から右胸腔に軽度突出する異常陰影を呈し (Figure 1)、胸部CTおよびMRIでは、縦隔を軽度に圧排し右胸腔に突出する前縦隔腫瘍を認めた。

2000年時の画像診断：胸部単純写真では右胸腔に突出する長径8cm大の異常陰影を認め、1991年の所見に比べ明らかに増大している (Figure 2)。頭部CTでは、右頭頂葉に周辺に浮腫を伴う辺縁明瞭な腫瘍が存在し、著



Figure 1. Chest X-ray film in 1991 showing a round-shaped mass in the mediastinum.



Figure 2. Chest X-ray film in 2000 shows the mediastinal mass to have increased markedly in size during the past 9 years.

明な造影効果が認められる (Figure 3)。胸部CTでは長径6cm大の辺縁明瞭な前縦隔腫瘍を認め、肺野条件では両側肺に散在する円形の小腫瘍影を多数認めた (Figure 4A, 4B)。

手術所見：以上の画像所見より、脳および肺に転移を伴う、正岡IVb期の胸腺悪性腫瘍と診断し、2000年8月1日原発巣切除を目的に手術を施行した。仰臥位・胸骨縦切開でアプローチしたところ、腫瘍は胸腺右葉下極

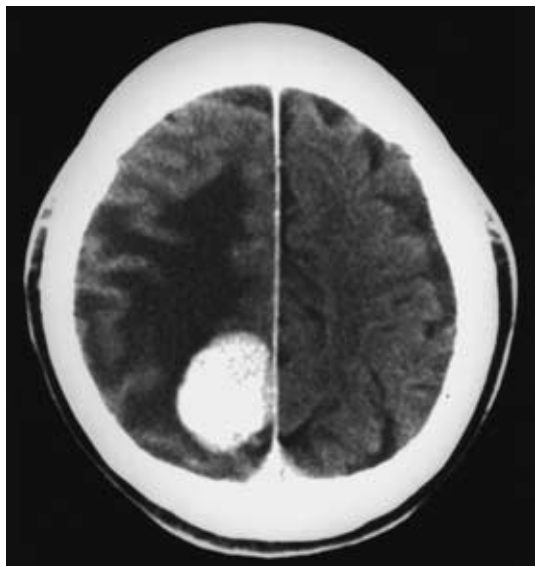


Figure 3. Brain CT scan shows a well-enhanced tumor in the right parietal lobe.

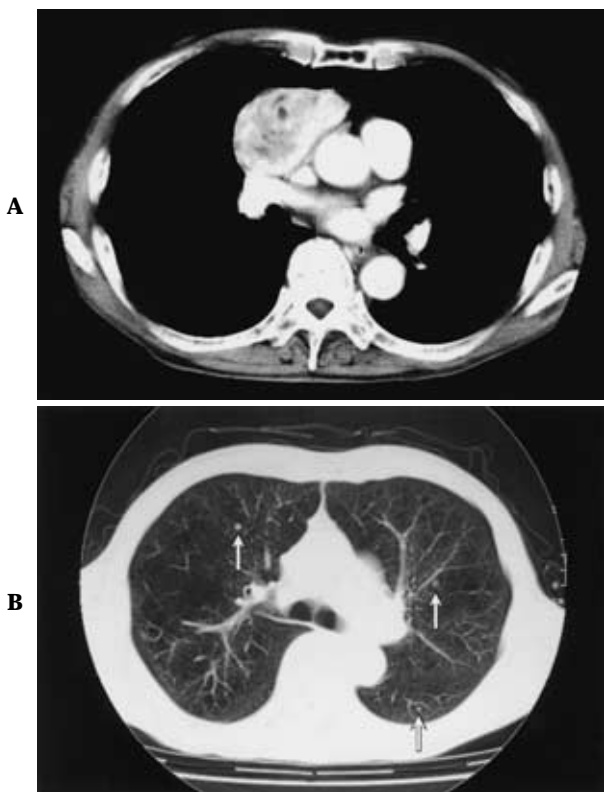


Figure 4. **A.** Chest CT scan shows an anterior mediastinal tumor. There is no evidence of direct invasion into surrounding organs or tissues. **B.** CT scan also shows many tiny nodules in bilateral lung fields, suspicious of multiple lung metastases.

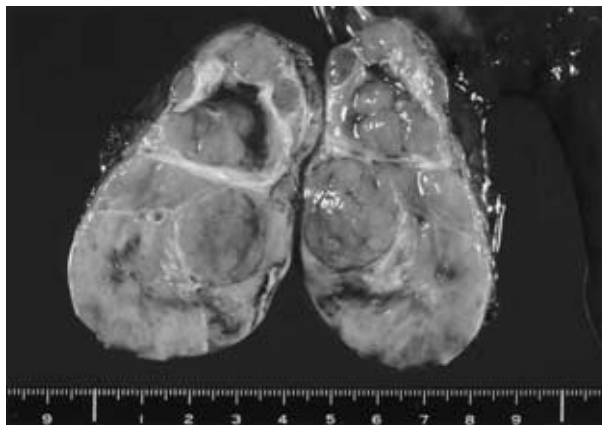


Figure 5. Macroscopic findings of the primary tumor. A largely encapsulated solid tumor is located in the right lobe of the thymus.

を中心に存在し、8×5 cm 大で、心膜・右胸膜・右肺中下葉に癒着していた。胸膜播種は認めなかった。心膜との癒着剝離は比較的容易であったが、右胸膜および右肺中下葉は浸潤が疑われたため一部合併切除した。また、右肺中葉の腫瘤を生検のため切除した。

病理学的所見

肉眼所見：胸腺右葉下極を中心に 8.5×6.0 cm 大の充実性腫瘍を認める (Figure 5)。

組織学的所見：腫瘍は異型性の乏しい短紡錘形ないしは卵円形の上皮細胞が優位を占めリンパ球の少ない部分 (Figure 6A)と、同種の上皮細胞とリンパ球の混在する部分 (Figure 6B)があり、被膜を浸潤し、周囲の中等大の静脈へ浸潤していた。卵円形上皮細胞はしばしば小胞巣を形成しロゼット形成傾向を示していた。腫瘍は血管周囲腔を伴っており (Figure 6B)、所によりこれが拡張し、嚢胞状胸腺腫の所見を呈している。Mitosis は殆ど認められず、WHO 新分類では type AB と判断される。また、CD99 (MIC2) 染色では腫瘍中に存在する未熟な T リンパ球が陽性を示し、胸腺腫に特徴的であった (Figure 6C)。肺実質への直接浸潤は認められなかった。脳転移巣の組織学的所見では、原発巣と類似の所見を示すが、紡錘形の細胞成分は認められず、卵円形の細胞が主成分を占めていた (Figure 7)。なお、中葉の結節も胸腺腫の転移巣と確認されたが、組織学的にリンパ球成分を殆ど欠き、type A と判断された。

臨床経過

術後経過は良好で、術後 10 日目に退院、その後は化学療法を追加するため紹介元の病院に転医した。2000 年 10 月より ADOC 療法 (Day 1 cisplatin 60 mg, doxorubicin hydrochloride 50 mg, Day 2 vincristine sulfate 1 mg, Day 4 cyclophosphamide 800 mg) を 2 コール施行されたが、肺

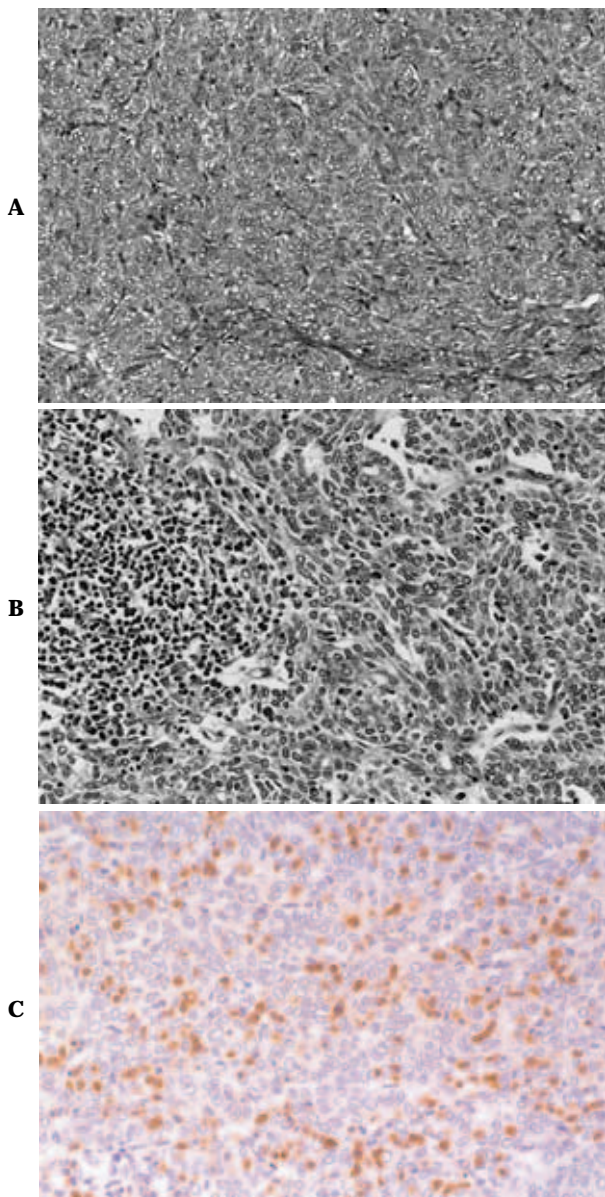


Figure 6. Microscopic findings of the primary tumor. **A.** Oval epithelial cells predominate, which display no nuclear atypia. **B.** In this area, a focus with a mixture of lymphocytes and oval epithelial cells is present, as well as perivascular spaces. **C.** Some lymphocytes are positively stained for CD99 (MIC2), indicating the presence of immature (cortical) T cell. This finding is diagnostic for thymoma (but not thymic cancer)

転移巣の数や大きさに変化は認めなかった。その後肺転移巣は非常にゆっくりと増大傾向を示したが臨床症状を呈するには至らず、経過観察されていたところ、2001年6月のCTにて右S²にscar様の病変が認められ、原発性肺癌の合併が疑われた。本人の希望により積極的な検査はせずに経過したが、肺病変は胸腺腫の転移巣より速

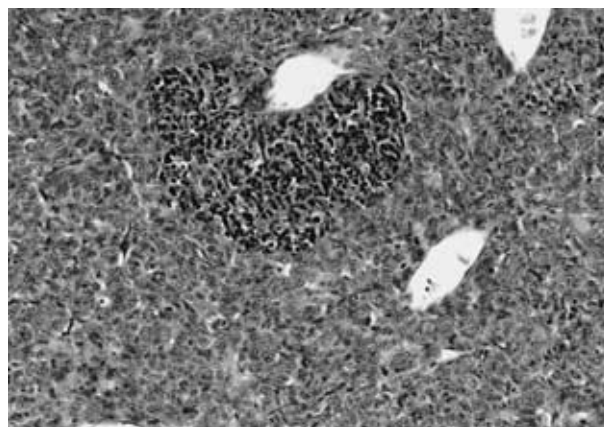


Figure 7. Microscopic findings of the metastatic brain tumor. Epithelial cells are of oval cell type with no nuclear atypia. The histology was consistent with metastatic thymoma.

い増大傾向を認め、腫瘤を形成するようになった。後に多発脳転移・骨転移を来し、2003年4月不全片麻痺のため切除した頭頂葉の脳転移巣より、肺腺癌の転移と診断した。胸腺腫原発巣切除から3年11ヶ月後の2004年7月、肺癌のため死亡したが、この時点で胸腺原発の病変に関しては画像上特に変化を認めていない。

考 察

胸腺腫のWHO新分類では、腫瘍上皮細胞の形態によりtype AおよびBと分類され、さらにAとB-likeの混在するAB、またリンパ球の多寡によりB1、B2およびB3との亜分類がなされ、胸腺癌に関してはtype Cとされた！この分類はある程度臨床病期や予後とも相関することは多く報告されている²⁻⁴。多くの施設の報告では、概ねtype AおよびABは正岡II期までに相当することが多く、また正岡分類が予後とある程度相関することから、これら2群は悪性が極めて低いとされている。

胸腺腫の胸腔外転移自体まれな病態であるが、胸腔外転移のなかでは中枢神経系への転移は比較的多く、本邦の報告例が多い⁵⁻¹¹。中枢神経系の転移は脊髄に転移した2例を除きすべて脳転移であり、検索し得た限り自験例を除き脳転移の報告は29例で、年齢は3.5~74歳(平均46.2歳)、男女比は16:13であり、14例が肺やリンパ節等に重複転移を有し、胸腔外転移としては肝が5例、腎が4例、脾が2例等であった(重複例を含む)。組織型が記載されていた26例のうち15例がepithelial、8例がmixed、3例がlymphocytic typeとされており、これはBernatzら¹²やLattesら¹³による、主としてリンパ球と上皮細胞の優位による分類に基づくと思われる。詳細の不明な症例もあるが、この分類では、現在WHO新分類

type A に相当するものは紡錘/卵円細胞型と考えられ、この型のものが脳転移を来したとする報告は今のところ自験例のみである。

本症例は組織学的に WHO 新分類の type AB であるにもかかわらず、脳転移を来した極めてまれな症例である。この症例では原発巣の切除標本の一部に静脈侵襲がみられ、血行性転移を来した臨床像と合致する所見が得られた。さらに、脳転移巣では紡錘細胞成分を欠き、卵円細胞型と判断された。以上より、本症例は原発巣の主体が紡錘細胞型ではなく卵円細胞型であり、その部の腫瘍成分が血行性転移を来した可能性がある。また、本邦でも本症例の原発巣と同様の組織所見を示した WHO 新分類で type AB に該当する胸腺腫 2 例において、肺への血行性転移が認められ、いずれも担癌で長期生存している(下里との personal communication による)^{14,15}。このことから、WHO 新分類では type AB に位置付けられるものの、卵円細胞型のもは純粋に紡錘細胞型のものとは異なり、潜在的に悪性であるが、生命予後は比較的良好であると考えられる。

また、臨床経過として本症例に特徴的なのは、原発巣発見から切除に至るまでの期間が約 9 年間で非常に長いことである。一般に胸腺腫は、特に完全切除されたものは良好な予後が期待され、術後 10 年生存もまれではない。しかし、本症例は治療前にすでに 9 年の歳月を経過したことが判明しており、type AB であっても未治療のまま長期間放置した場合、悪性腫瘍としての性格を帯びることは銘記すべきである。ただし、発育は比較的緩徐であり、術後約 4 年を経た死亡時においても胸腺腫そのものは生命予後に直接影響していないことを考慮すると、type AB の症例では遠隔転移を来してもなお比較的予後の期待できる群であるとは言えよう。

結 語

脳および肺に遠隔転移を来した WHO 新分類の type AB の胸腺腫の 1 例を経験した。一般にこの型のもは予後良好と考えられるが、未治療で長期間放置すると遠隔転移を来す場合もあることは念頭に置くべきである。しかしながら、分類上悪性度が極めて低いとされるものでは遠隔転移を来した後も進行が比較的緩徐であることを考慮すると、進行した悪性胸腺腫であっても、切除可能な病変については積極的な外科治療の対象になると考えられた。

謝辞：本症例の病理組織診断に関しご指導いただいた慶應義塾大学医学部客員教授、下里幸雄先生に深謝致します。

REFERENCES

1. Rosai J, Sobin LH. *Histological typing of tumors of the thymus. World Health Organization, International Histological Classification of Tumors*. 2nd Ed. Berlin: Springer; 1999, 1-65.
2. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma. *Cancer*. 2002; 94:624-632.
3. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1183-1188.
4. Chalabreysse L, Roy P, Condier JF, et al. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26:1605-1611.
5. 中川 晃, 榊 三郎, 岡 芳久, 他. 悪性胸腺腫の頭蓋内転移例. *脳神経外科*. 1988;16:589-595.
6. 門前芳夫, 永吉健介, 木村昭二郎, 他. 放射線治療が有用であった転移性海綿静脈洞内腫瘍の 2 例. *癌の臨床*. 1999;45:493-496.
7. 内田安司, 井上昭一, 横井豊治. 脳転移を来した浸潤性胸腺腫の 1 例. *肺癌*. 1997;37:83-86.
8. 水島秀勝, 松本 清, 劉 弘文, 他. 稀な malignant thymoma の頭蓋内転移. *脳神経*. 1988;40:1157-1162.
9. Adhikari MR, Pereira P, Ramesh M, et al. Malignant thymoma with cerebral metastasis in association with pure red cell aplasia. *J Assoc Physicians India*. 1994;42:245-246.
10. Ichino Y, Obuchi M, Suko K, et al. Malignant thymoma with distant metastases: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 1983;13:733-740.
11. Yoshida A, Shigematsu T, Mori H, et al. Non-Invasive thymoma with widespread blood-borne metastasis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1981;390:121-126.
12. Bernatz PE, Harrison EG, Glagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961;42: 424-444.
13. Lattes R. Thymoma and other tumours of the thymus: an analysis of 107 cases. *Cancer*. 1962;15:1224-1260.
14. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int*. 1994;44:359-367.
15. Shimamoto Y, Mukai K. *Tumor of the Mediastinum*. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 21. Washington, D. C: Armed Forces Institute of Pathology; 1995.