

胸腺腫との鑑別が困難であった T 細胞型リンパ芽球性 リンパ腫の 1 例

大内政嗣¹・井上修平¹・花岡 淳¹・
五十嵐知之¹・藤野昇三²

要旨 — **背景.** 前縦隔には胸腺原性、上皮性、胚細胞性腫瘍やリンパ増殖性疾患など様々な腫瘍が発生する。なかでもリンパ球優位型胸腺腫とリンパ腫との鑑別には難渋することがある。**症例.** 65 歳の男性。胸部単純 X 線検査で前縦隔の腫瘤を指摘され当科に入院となった。胸部 CT 写真上、前縦隔から左胸腔側に突出する腫瘤がみられ、胸腺腫の疑いで胸腺全摘術を受けた。術後の病理組織学的検査で正岡分類 I 期、リンパ球優位型胸腺腫 (WHO type B1) と診断された。手術から約 1 ヶ月後に胸腹水、全身リンパ節の腫大および脾腫が出現し、再入院した。左鼠径部のリンパ節生検で T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫と診断され、全身化学療法を受けたが、多臓器不全のため死亡した。**結論.** 前縦隔腫瘍において、リンパ球優位型胸腺腫が考えられる場合には、早急に強力な化学療法を要するリンパ腫も考慮し、腫瘍の組織学的診断に加えて、迅速かつ正確な確定診断に努めるべきである。(肺癌. 2007;47:277-283)

索引用語 — 縦隔腫瘍, 胸腺腫, リンパ芽球性リンパ腫, 胸腺全摘術, フローサイトメトリー

A Case of T-Cell Acute Lymphoblastic Lymphoma Mimicking Thymoma

Masatsugu Ohuchi¹; Shuhei Inoue¹; Jun Hanaoka¹;
Tomoyuki Igarashi¹; Shozo Fujino²

ABSTRACT — **Background.** In the anterior mediastinum, tumors originated from various tissue may occur such as thymic, epithelial, germinal or lymphoproliferative disorders. It is sometimes difficult to differentiate lymphoblastic lymphoma from lymphocyte-rich thymoma. **Case.** An anterior mediastinal tumor was noted in a 65-year-old man by chest roentgenogram and he was admitted to our hospital. Chest CT revealed a mass protruding into the left pleural cavity from the anterior mediastinum. We suspected thymoma and performed total thymectomy. The tumor was found to be the lymphocyte-rich thymoma (WHO type B1), Masaoka's stage I by pathological examination. He was admitted to our hospital again 1 month later after surgery, because of pleural effusion, ascites, systemic lymphadenopathy and splenomegaly. The diagnosis of T-cell lymphoblastic lymphoma was made by left inguinal lymph node biopsy. Systemic chemotherapy was performed, but he died due to multiple organ failure. **Conclusion.** It is considered that lymphoma requiring immediate intensive chemotherapy is included in mediastinal tumors, so if lymphocyte-rich thymoma is suspected, further examination to differentiate lymphoma, as well as histologic diagnosis of the tumor, are necessary to confirm correct diagnosis promptly. (JLCC. 2007;47:277-283)

KEY WORDS — Mediastinal tumor, Thymoma, Lymphoblastic lymphoma, Total thymectomy, Flowcytometry

¹独立行政法人国立病院機構滋賀病院呼吸器外科；²国立大学法人滋賀医科大学呼吸器外科。

別刷請求先：大内政嗣，独立行政法人国立病院機構滋賀病院呼吸器外科，〒527-8505 滋賀県東近江市五智町 255 番地 (e-mail: iky10@shiga-hp.jp)。

¹Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shiga Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Na-

tional University Corporation, Shiga University of Medical Science, Japan.

Reprints: Masatsugu Ohuchi, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shiga Hospital, 255 Gochi-cho, Higashi-ohmi-shi, Shiga 527-8505, Japan (e-mail: iky10@shiga-hp.jp).

Received February 5, 2007; accepted May 1, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

縦隔には上皮性、胚細胞性、神経原性などの様々な腫瘍やリンパ増殖性疾患などが発生する。前縦隔では胸腺腫、胚細胞性腫瘍、リンパ腫の発生頻度が高く、そのなかでも、特にリンパ球優位型胸腺腫とリンパ腫との鑑別に難渋することがある。¹⁻⁸ 今回、我々は、前縦隔腫瘍として胸腺全摘術を施行し、病理組織学的検査では正岡分類 I 期のリンパ球優位型胸腺腫と診断されたが、術後早期に全身リンパ節の腫大および肝脾腫が出現し、リンパ節生検などの結果から、最終的に T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫と診断された 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：65 歳，男性。

主訴：咳嗽，喀痰。

現病歴：2002 年頃から心房細動，高血圧症のため近医で治療を受けていた。2004 年 5 月頃から咳嗽，喀痰が出現していたが，放置していた。8 月下旬にゴルフに行った後，両下肢の浮腫を自覚し，同日夕方に近医を受診した。その際に胸部 X 線検査で，左肺門部の異常陰影を指摘され，8 月末に当科を紹介され受診した。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：63 歳時より心房細動，高血圧症に対して内服治療中。

喫煙歴：15 本/日，47 年間，Brinkmann Index = 705。

現症：身長 180 cm，体重 67 kg，血圧 126/87 mmHg，脈拍 118/分，不整。体温 36.6℃。表在リンパ節は触れせず，その他理学所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：LDH 207 IU/l，CRP 0.59 mg/dl と軽度の上昇を認めたが，その他の異常所見は認めなかった。また，全血球数算定および分画にも異常を認めなかった。測定した腫瘍マーカー，抗アセチルコリン受容体抗体値およびヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)-β 値は正常範囲内であった。

入院時画像所見：胸部 X 線検査 (Figure 1A, 1B) および胸部 CT 検査 (Figure 1C~1F) では，前縦隔より左胸腔に突出する径 10×8×6 cm の腫瘍陰影を認めた。腫瘍と周囲組織との境界は明瞭であり，大血管や胸壁への明らかな浸潤は指摘されなかった。また，腫瘍の内部は不均一に造影されていた。

以上より，前縦隔腫瘍と診断し，なかでも胸腺腫を疑い胸腺全摘術を施行することとした。

手術所見：仰臥位，胸骨正中切開でアプローチした。腫瘍は胸腺左葉から発生し，完全に被膜に覆われていた。肺動脈，左肺および心膜などの周囲組織への浸潤は認めず，胸腺および胸腺腫瘍を全摘出した。

摘出標本：胸腺左葉から発生する腫瘍は被膜に覆われており，径 11.8×7.8×5.3 cm，重量 258 グラムであった (Figure 2A)。腫瘍内部は出血を伴い，一部に壊死組織を認めた。また，腫瘍内に明らかな分葉構造は認めなかつ

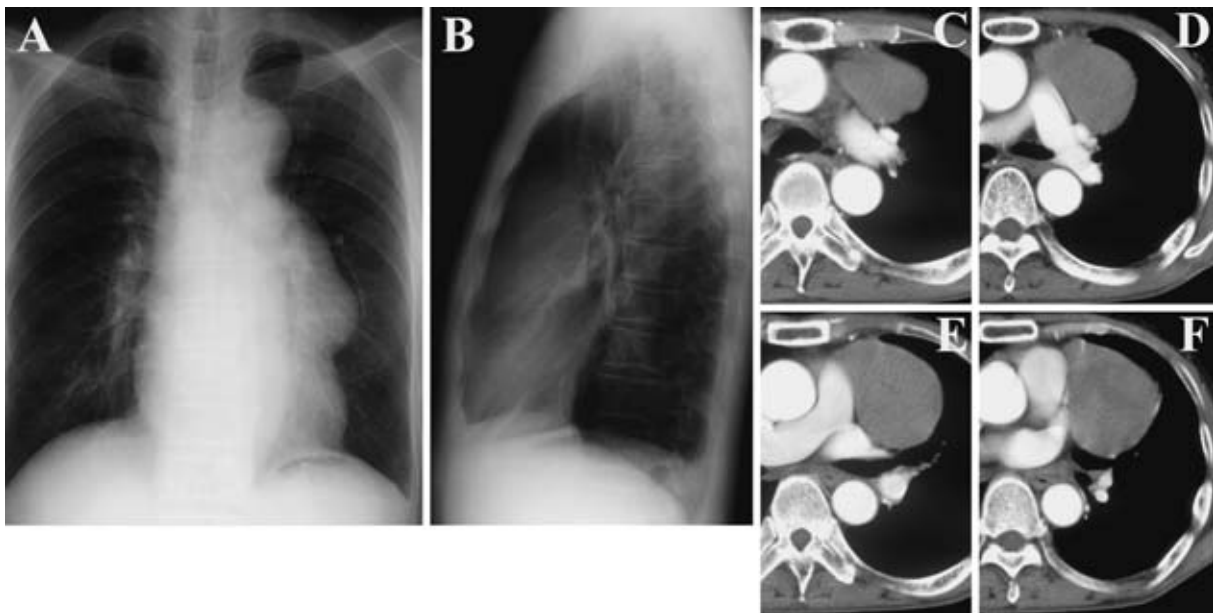


Figure 1. Chest roentgenogram showed a mass shadow in anterior mediastinum (A, B). Chest CT revealed a large mass shadow in anterior mediastinum (C, D, E, F).

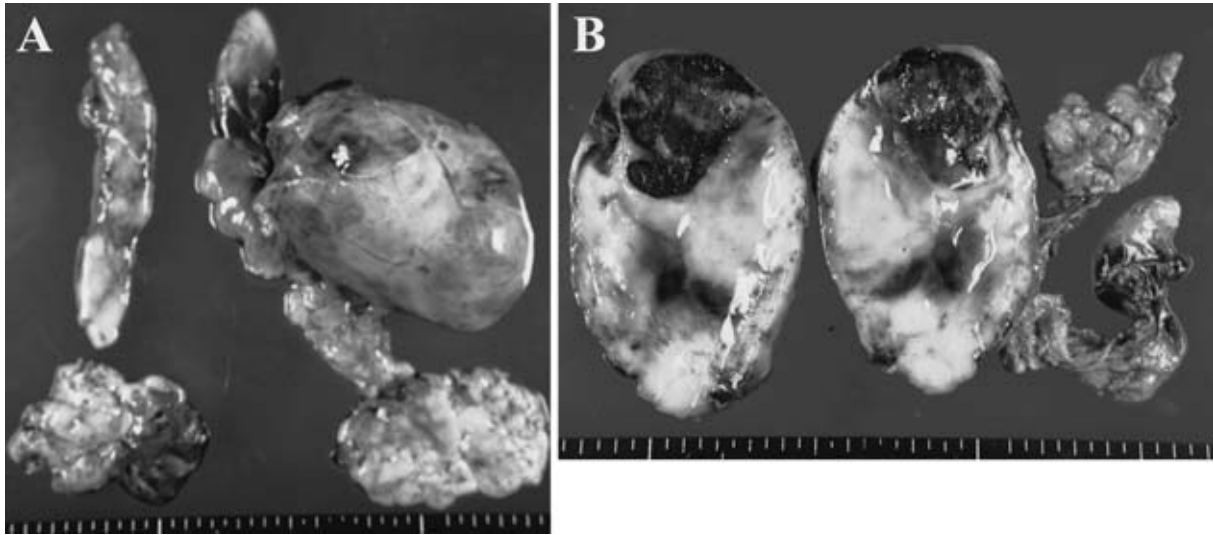


Figure 2. Macroscopic appearance of the resected specimen showed a encapsulated tumor originated from the left thymus (A). The appearance of the cut surface was solid and whitish with necrosis, hemorrhage, and a well-defined capsule (B). No lobulation could be seen.

た (Figure 2B).

術後経過：術後は左胸腔ドレーンからの排液が約 400 ml/日と多く、ドレーンの抜去までに時間を要したが、術後第 12 日目にドレーンを抜去した。術後の病理組織学的診断は、正岡分類 I 期のリンパ球優位型胸腺腫 (WHO type B1) であり、第 16 日目に退院した。しかし、術後第 23 日目より全身倦怠感と食欲不振が出現し、術後第 30 日目からは 37°C 台の発熱を認めた。頸部のリンパ節腫大も出現し、症状が増悪するため、術後第 33 日目に当科を受診した。胸腹部 CT 検査および腹部エコー検査で胸腹水と脾腫を指摘され、再入院となった。

再入院時現症：血圧 122/60 mmHg, 脈拍 65/分, 不整。体温 36.6°C。右頸下から両側頸部, 両鼠径部に 1~2 cm 大に腫大したリンパ節を多数触知した。肺音は右側で減弱しており、腹部も軽度膨満していた。

再入院時検査所見：白血球数は 3090/μl と軽度減少していたが、異型リンパ球は認めなかった。血小板数も 82000/μl と低下し、凝固系も延長していたことから DIC が疑われた。また総蛋白 5.3 g/dl と低蛋白血症を認め、肝胆道系酵素も上昇していた。可溶性 IL-2 受容体抗体は 11900 U/ml と著明に上昇していた。抗ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV)-1 抗体は陰性であった。

再入院時画像所見：胸部単純 X 線検査 (Figure 3A) および胸部 CT 検査 (Figure 3B) では、右胸腔内に多量の胸水を認め、肺門・縦隔リンパ節は著明に腫大していた (Figure 3C)。さらに腹部 CT 検査 (Figure 3D) では、腹水、脾腫に加えて傍大動脈リンパ節、腸間膜リンパ節、両側鼠径リンパ節の腫大も認めた。

臨床経過：入院後、右胸腔ドレナージを施行した。胸水中の細胞数は 1420 個/μl, 細胞診は class III で多数の小型リンパ球を認めた。リンパ腫やウイルス感染などを疑い、左鼠径部のリンパ節生検を行った結果、悪性リンパ腫の診断を得たため、エトポシド、プレドニンを使用した全身化学療法を行った。急速に肝腎機能障害が進行したため、持続的血液濾過透析を開始し、CHOP 療法 (シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニン) を施行した。しかし、DIC および多臓器不全は進行し、術後第 49 日目に永眠された。

胸腺腫の術後としては極めて不良であり、切除した前縦隔腫瘍に対して病理学的に再検討を行い、また、御家族の同意が得られたので、死亡後に肝生検を施行した。

病理組織学的所見：胸腺腫瘍内には、小型リンパ球が非常に多く存在し、島状に多角上皮細胞を認め、正常胸腺髓質に似た分化を示していた (Figure 4A, 4B)。また、腫瘍は完全に被膜に被包され、正岡 I 期胸腺腫と診断していた。再検討の結果、腫瘍内に多数存在するリンパ球の核に異型性が存在し、一部に切れ込みを有する核があり、またこのリンパ球に分裂像を多数認めた。このリンパ球に対して免疫組織化学染色を行った結果、その膜表面マーカーは CD3(+), CD5(+), CD4(-), CD8(+), CD10(-), CD20(-), Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)(-) であった (Figure 4C)。また、低分子上皮性マーカーの AE1/AE3 はまばらに存在する胸腺上皮細胞のみ陽性であったため (Figure 4D)、T 細胞性の悪性リンパ腫と診断を変更した。鼠径リンパ節も胸腺で認められたものと同様の異型リンパ球が増殖

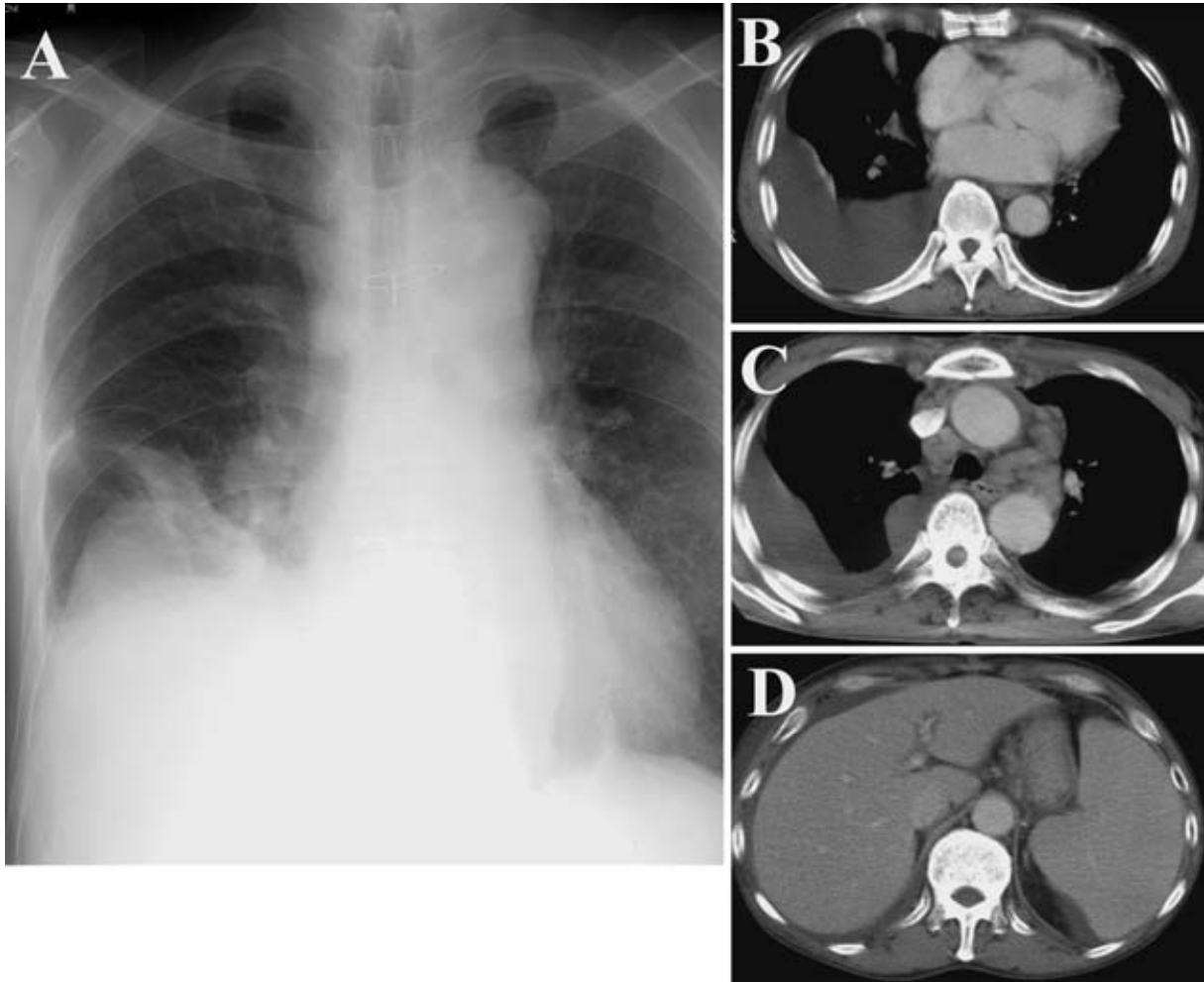


Figure 3. Chest roentgenogram on re-admission showed massive right pleural effusion (A). Chest and abdominal CT revealed pleural effusion, ascites, splenomegaly, and systemic lymphadenopathy (B, C, D).

し、正常のリンパ節の構築は失われていた (Figure 5A)。鼠径リンパ節に認められた異型リンパ球は免疫組織化学染色およびフローサイトメトリーの結果、CD1(-)、CD2(+), CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD7(+), CD8(+), CD10(-), CD20(-), CD56(-)であった。

臨床経過とこれらの病理組織学的所見の再検討の結果、最終的に胸腺に発生した T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫と診断した。また、肝臓では門脈域を中心に同様の細胞の増殖を認め (Figure 5B)、悪性リンパ腫の肝臓への浸潤と診断し、急激に多臓器への浸潤をきたしたリンパ腫と考えられた。

考 察

胸腺腫は胸腺上皮細胞の腫瘍性病変であり、腫瘍内に存在するリンパ球の多寡により分類される。一方、リンパ腫はリンパ球の腫瘍性病変であり、縦隔腫瘍のうち 18~20% を占め、呼吸器科領域でも鑑別すべき疾患の 1

つである。リンパ腫はさらにリンパ球の起源、性質により分類される。縦隔に発生するリンパ腫はその大半が Hodgkin 病、リンパ芽球性リンパ腫、B 細胞性大細胞型リンパ腫である。⁹ 縦隔腫瘍の治療は腫瘍の組織型によって、さらにリンパ腫の場合は、その組織分類によって異なるため、確実な組織診断が必要であるが、十分な検体採取が困難な場合が多い。

なかでも T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫 (T-cell lymphoblastic lymphoma : T-LBL) は小児や若年成人の縦隔に好発し、リンパ節、胸水、中枢神経、生殖器を高頻度におかす高悪性度のリンパ腫であり、早期に白血化、骨髄浸潤を起こす病変である。そのため、早急に急性白血病に準じた強力な化学療法や縦隔病変に対する放射線治療の必要があり、迅速な確定診断が求められる。自験例では、術前の確定診断目的の生検は施行しておらず、臨床所見および画像所見から胸腺腫を最も疑い、手術療法を行った。また、術中所見においても、腫瘍は被膜に覆

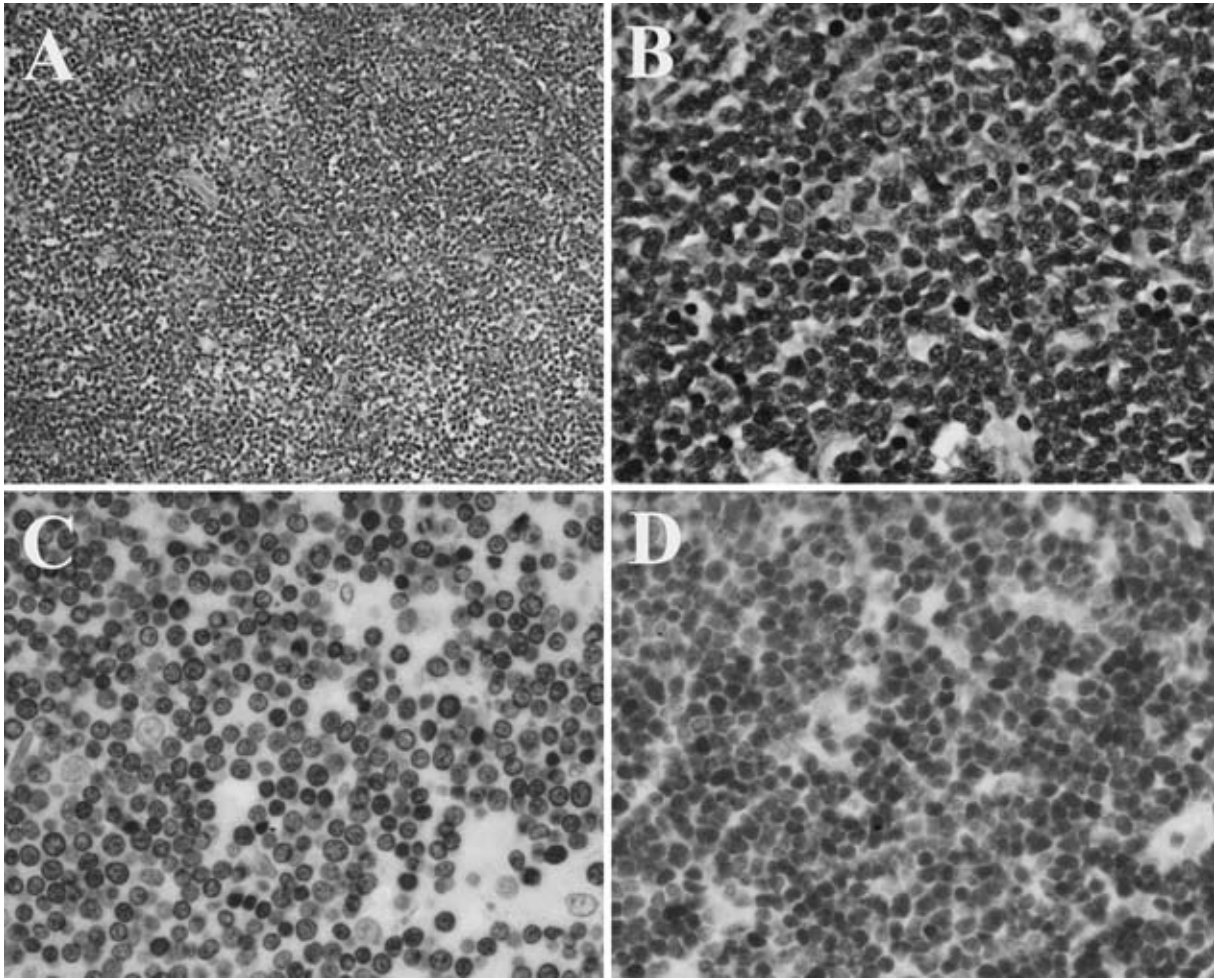


Figure 4. Microscopic findings. The tumor was composed of a diffuse proliferation of small lymphoid cells (**A**: HE stain $\times 100$, **B**: HE stain $\times 400$). Immunohistochemical findings demonstrated that small lymphoid cells were positive for CD3 (**C**: CD3 $\times 400$). Normal epithelial cells of the thymus were only positive for AE1/AE3 (**D**: AE1/AE3 $\times 400$).

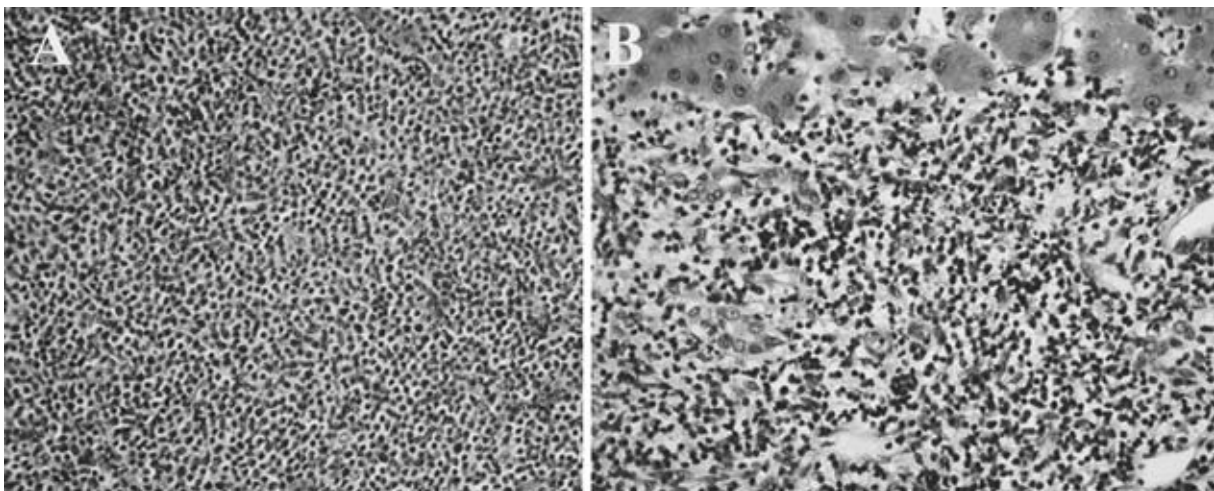


Figure 5. Histological examination of the inguinal lymph node revealed aggregation of the lymphoid cells similar in appearance to Figure 4A (**A**). These cells also seen in the liver (**B**).

われており、周囲組織への浸潤も認めなかったことから正岡分類Ⅰ期の胸腺腫と診断した。摘出標本でも腫瘍の被膜外への浸潤は認めなかった。しかし、出血や壊死を認め、分葉構造を認めなかった点は胸腺腫に矛盾する所見であった。組織学的にリンパ球が多く存在し、そのなかに円形から多角形の胸腺上皮細胞が認められ、当初リンパ球優位型胸腺腫と診断した。しかし、術後早期に全身リンパ節腫大、胸腹水および肝脾腫が出現し、鼠径リンパ節生検と胸腺腫瘍の病理学的再検討の結果、T-LBLの診断を得た。

今回の診断のプロセスには臨床的にいくつかの問題点が挙げられる。まず第1に胸部CT、MRI検査の画像所見である。胸部CT検査所見上、胸腺腫では均一なX線吸収像を示す一方、悪性リンパ腫では不均一な内部構造を示す。また、線維性隔壁により分けられた胸腺腫の肉眼病理学的な分葉状構造を反映した結果、胸部MRI検査所見では、半数で線維性の隔壁がT2強調画像で低信号を示す。¹⁰ 本症例では、胸部CT検査所見上、腫瘍の内部構造は不均一であり、また、大血管や心膜などへの浸潤を評価するためのシネモードによるMRI検査は行ったが、T1、T2強調画像による腫瘍内部構造の評価は行っていない。さらに、Mendelsonは胸部CT検査でリンパ節腫大を伴う胸腺腫瘍は、悪性リンパ腫を鑑別する必要があると述べている。¹¹ 本症例では、大動脈下リンパ節も軽度腫大しており、この点も術前に評価しておく必要があったと反省している。

次に術前の生検の問題である。リンパ腫の病型決定まで行うには限界があるが、¹² 経皮的針生検の正診率は86%と報告されている。¹³ しかし、本症例では画像所見のみで胸腺腫を疑い、術前の組織診断は行っていなかった。

第3にリンパ球の表面マーカー検索の問題である。胸腺腫とT-LBLの鑑別にフローサイトメトリーや免疫組織化学染色によるリンパ球のimmunophenotypeの分析が行われている。フローサイトメトリーを用いた表面マーカー検索は迅速であり補助診断として有用であると考えられる。しかし、両疾患の鑑別においてはいくつかの問題が存在する。両疾患で認められるリンパ球は、いずれもCD4/CD8 double positive、CD3、TdT陽性といった特徴をもつ未熟なTリンパ球であることが多い。^{1,2,7,8,14} 両者の鑑別において、リンパ球のimmunophenotypeの分析は不十分との指摘もあるが、4-color cytometryのパターンを分析し鑑別が可能であったとする報告もある。³ また、さらにT細胞抗原レセプター(TCR)遺伝子の解析を行い、胸腺腫ではTCR遺伝子の再構成を認めず、ポリクローナリティを示すこと、T-LBLではクローンの再構成を認めることが鑑別点となりう

る。⁴ 本症例では術後ドレーンからの排液量が多量であり、再入院時に著明な胸水の増量を認めたためドレーナージを行った。術後のドレーン排液や胸水中に認められたリンパ球をフローサイトメトリーにより解析することでT-LBLの確定診断が得られた症例も報告¹⁴ されており、本症例でも施行しておれば、迅速かつ簡便な診断方法の1つとなった可能性がある。

以上のような免疫組織化学染色法を含む病理組織検査、表面マーカー検査や染色体検査を行えば、胸腺腫とリンパ腫の鑑別は可能である。経皮針生検の標本はリンパ腫の型分類には不十分であるが、リンパ腫の診断が得られれば、前胸部アプローチからの生検、胸腔鏡あるいは縦隔鏡下生検も可能である。さらに、本症例のように術前に胸腺腫が強く疑われた場合の手術時にも、術中迅速病理診断をはじめ、ホルマリン固定の前に表面マーカーや染色体検査に検体を提出し、迅速・正確な診断を行うべきであったと考えられた。

結語

縦隔腫瘍のなかには、本症例のような、早急に強力な化学療法を要する高悪性度のリンパ腫も含まれることを念頭におき、確実な術前診断が必要と考えられる。また、リンパ球優位型胸腺腫と考えられる場合は腫瘍の組織学的診断に加えて、免疫組織化学染色、表面マーカー検査や染色体検査なども積極的に施行し、迅速かつ正確な確定診断に努めるべきであると考えられた。

本論文の要旨は第46回日本肺癌学会総会(2005年11月、幕張市)で発表した。

REFERENCES

1. Gorczyca W. Differential diagnosis of T-cell lymphoproliferative disorders by flow cytometry multicolor immunophenotyping. Correlation with morphology. *Methods Cell Biol.* 2004;75:595-621.
2. Wakely PE. Cytopathology-histopathology of the mediastinum: epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasms. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6:30-43.
3. Li S, Juco J, Mann KP, et al. Flow cytometry in the differential diagnosis of lymphocyte-rich thymoma from precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:268-274.
4. Friedman HD, Hutchison RE, Kohman LJ, et al. Thymoma mimicking lymphoblastic lymphoma: a pitfall in fine-needle aspiration biopsy interpretation. *Diagn Cytopathol.* 1996;14:165-171.
5. Chang ST, Chuang SS. Ectopic cervical thymoma: a mimic of T-lymphoblastic lymphoma. *Pathol Res Pract.* 2003;199:633-635.
6. Yu GH, Salhany KE, Gokaslan ST, et al. Thymic epithel-

- lial cells as a diagnostic pitfall in the fine-needle aspiration diagnosis of primary mediastinal lymphoma. *Diagn Cytopathol*. 1997;16:460-465.
7. Gatzimos KR, Moriarty AT, Pingleton JM, et al. Diagnosis of metastatic thymoma using flow cytometry. *Pathobiology*. 1992;60:168-172.
 8. Salter DM, Krajewski AS. Metastatic thymoma: a case report and immunohistological analysis. *J Clin Pathol*. 1986;39:275-278.
 9. 中川温子, 中村栄男, 須知泰山. 胸腺のリンパ腫. 病理と臨床. 1994;12:196-200.
 10. Sakai F, Sone S, Kiyono K, et al. MR imaging of thymoma: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 1992;158:751-756.
 11. Mendelson DS. Imaging of the thymus. *Chest Surg Clin N Am*. 2001;11:269-293, x.
 12. Shabb NS, Fahl M, Shabb B, et al. Fine-needle aspiration of the mediastinum: a clinical, radiologic, cytologic, and histologic study of 42 cases. *Diagn Cytopathol*. 1998;19:428-436.
 13. Bocking A, Klose KC, Kyll HJ, et al. Cytologic versus histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum and mediastinum. Sensitivity, specificity and typing accuracy. *Acta Cytol*. 1995;39:463-471.
 14. 里内美弥子, 浦田佳子, 植田史朗, 他. 縦隔造血器腫瘍(悪性リンパ腫, 顆粒球肉腫)の臨床的検討. 日呼吸会誌. 2003;41:507-513.