

WHO 分類に基づく胸腺腫切除例の臨床的検討

川野亮二¹・田川公平¹・横田俊也¹・池田晋悟¹・
羽田圓城¹・藤井晶子²・森 正也²

要旨—— **目的.** 胸腺腫の治療における WHO 分類の有用性について検討した. **対象と結果.** 1990～2005 年までに胸腺腫で切除を受けた 51 例 (男性 30 例, 女性 21 例) で, WHO 分類別では, Type A-1 例 (2.0%), AB-18 例 (35.3%), B1-16 例 (31.4%), B2-11 例 (21.6%), B3-5 例 (9.8%) であった. なお, Type C は本検討から除外した. 正岡病期分類と WHO 分類との関係は, 病期 I/II 期では Type A/AB/B1 群が 81.1% を占めたのに対し, 病期 III/IV 期では Type B2/B3 群が 64.3% を占めた. 全症例の 5 年および 10 年生存率は, それぞれ 90.8%, 81.4% で, 組織分類別には Type A-100%, 100%, AB-100%, 90%, B1-88.9%, 88.9%, B2-83.3%, 41.7% であり, Type B3 は 4 年生存率で 66.7% であった. Type A/AB/B1 群と Type B2/B3 群の 5 年生存率は順に 95.7%, 77.4%, 10 年生存率は 89.7%, 38.7% となり, 有意差はなかったが, Type B2/B3 群が予後不良な傾向を認めた. 完全切除 47 例中 6 例 (12.8%) に再発を認めた. 再発した 6 例は Type A/AB/B1 群 34 例中の 1 例 (2.9%) に対し, Type B2/B3 群では 13 例中 5 例 (38.5%) と高かった. また, 病期 I/II 期に限ると, Type A/AB/B1 群と Type B2/B3 群間に予後に差はなかったが, 病期 III/IV 期では, Type B2/B3 群の予後が Type A/AB/B1 群よりも有意に不良であった ($p=0.03$). **結論.** WHO 分類を Type A/AB/B1 と Type B2/B3 の 2 群に分ける方法は, 胸腺腫切除例の再発および予後をみる上で有用であり, 正岡分類の病期 III/IV 期において WHO 分類を行う意義が大きいと考えられた. (肺癌, 2007;47:717-721)

索引用語—— 胸腺腫, 縦隔腫瘍, WHO 分類, 正岡分類

Clinical Investigation of Resected Patients with Thymoma Based on the WHO Classification

Ryoji Kawano¹; Kohei Tagawa¹; Toshiya Yokota¹; Shingo Ikeda¹;
Enjo Hata¹; Akiko Fujii²; Masaya Mori²

ABSTRACT—— **Objective.** The therapeutic usefulness of the WHO classification of thymoma was evaluated. **Methods.** Fifty-one patients with thymomas (male: 30, female: 21) underwent a resection between 1990 to 2005 at this institution. These patients were categorized according to both the WHO classification and the Masaoka staging system. The patients with Type C thymomas were excluded from this study. **Results.** According to the WHO classification the 51 patients were categorized as Type A-1 patient (2.0%), AB-18 (35.3), B1-16 (31.4), B2-11 (21.6), B3-5 (9.8), while according to the Masaoka staging the classification was stage I-30 (58.8), II-7 (13.7), III-10 (19.6), IVa-3 (5.9), IVb-1 (2.0). The total number of patients with Type A, AB, and B1 accounted for 81.1% of patients with Masaoka stage I and II, Type B2 and B3 patients accounted for 64.3% of patients with Masaoka stage III and IV. The 5- and 10- year survival rates of the patients based on the WHO classification were as follows; Type A-100%, 100%, AB-100%, 90.0%, B1-88.9%, 88.9%, B2-83.3%, 41.7%, respectively, while in Type B3 the 4-year survival rate was 66.7%. The 5- and 10- year survival rates of the patients with groups of Type A/AB/B1 and Type B2/B3 were 95.7%, 89.7% and 77.4%,

三井記念病院 ¹呼吸器センター外科, ²病理部.
別刷請求先: 川野亮二, 三井記念病院呼吸器センター外科,
〒101-8643 東京都千代田区神田和泉町 1 番地 (e-mail: r-kawa@mitsuihosp.or.jp).

¹Surgical Department of Respiratory Center, ²Department of Pathology, Mitsui Memorial Hospital, Japan.

Reprints: Ryoji Kawano, Surgical Department of Respiratory Center, Mitsui Memorial Hospital, 1 Kandaizumicho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8643, Japan (e-mail: r-kawa@mitsuihosp.or.jp).

Received June 8, 2007; accepted August 24, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

38.7%, respectively. Although no significant difference in the survival rate was observed between the 2 groups, Type B2/B3 group tended to have a poor prognosis in comparison to the Type A/AB/B1 group. Tumor recurrence was identified in 6 (12.8%) out of 47 patients with a complete resection. Whereas 1 (2.9%) of 34 patients of Type A/AB/B1 showed a recurrence and the number of recurrent Type B2/B3 lesions was 5 (38.5%) of 13 patients. There was no prognostic difference between the groups of Type A/AB/B1 and Type B2/B3 according to Masaoka stages I and II. However, in Masaoka stage III and IV thymomas, the survival rate of the patients with Type B2/B3 was significantly poorer than that of Type A/AB/B1 ($p=0.03$). **Conclusions.** A distinction between the groups with Type A/AB/B1 and Type B2/B3 thymomas based on the WHO classification may be useful for predicting both recurrence as well as the prognosis in a resected thymoma. In addition, this grouping is considered to play a more important prognostic role in the patients with Masaoka stage III and IV thymomas than in those with stage I and II thymomas. (*JJLC*. 2007;47:717-721)

KEY WORDS — Thymoma, Mediastinal tumor, WHO classification, Masaoka staging system

はじめに

胸腺腫は、多彩な病理組織学的所見を示し、その生物学的態度も良性から悪性の経過を示すものまで heterogeneity に富む腫瘍である。これまで本腫瘍に対して、いくつかの病理組織学的分類が提唱されてきたが、必ずしも臨床的所見を反映しているとはいえず、その臨床的有用性は低いとされてきた。こうした状況の中、1999年、Rosai らによって既存の分類法を改善した World Health Organization (WHO) 組織分類¹ が制定され、臨床面からの評価が行われ始めた。^{2,7}

そこで、当施設で経験した胸腺腫切除例について、この WHO 分類に基づいて再分類を行い、諸種の因子との関連性を調べることでその有用性を検討した。

対象と方法

対象は、当院にて1990～2005年までの16年間に胸腺腫にて切除を受けた51例である。51例の内訳は、年齢が21～75(平均54)歳、性別が男性30例、女性21例であった。

本症例は、胸腺上皮性腫瘍の WHO 分類に基づいて Type A, AB, B1, B2, B3 の5群に分類し、Type C とされる胸腺癌症例については本検討から除外した。累積生存率は Kaplan-Meier 法を用いて全死因にて算出し、統計解析は、log-rank 法を用いて $p<0.05$ を有意水準とした。

結果

51例の手術術式は、拡大胸腺全摘術を行った症例が49例、胸腔鏡下胸腺右葉切除が1例、拡大胸腺全摘術と胸膜肺全摘術が1例である。拡大胸腺全摘術を行った49例中、何らかの合併切除を行った症例(肺-14例、心膜-

13例、上大静脈あるいは左腕頭静脈-6例、縦隔胸膜-3例)は、23例(46.9%)あった。合併疾患は11例(21.6%)に認め、このうち、重症筋無力症が6例(11.8%)と最も多く、組織分類別では Type B1 が3例、AB が2例、B3 が1例であった。赤芽球瘍は Type AB と B2 の計2例(3.9%)に合併した。その他、多発性筋炎、進行性全身性硬化症、低 γ グロブリン血症がそれぞれ1例ずつ認められ、組織分類別には順に Type B1, B2, AB であった。

1. WHO 分類

WHO 分類の内訳は、51例中 Type A が1例(2.0%)、AB が18例(35.3%)、B1 が16例(31.4%)、B2 が11例(21.6%)、B3 が5例(9.8%)であった。

2. 正岡分類⁸

正岡の病期分類では、51例中、病期 I 期が30例(58.8%)、II 期が7例(13.7%)、III 期が10例(19.6%)、IVa 期が3例(5.9%)、IVb 期が1例(2.0%)となった。

3. WHO 分類と正岡分類による病期との関係 (Table 1)

正岡分類の I 期および II 期を WHO 分類別に見ると Type A/AB/B1 群が37例中30例(81.1%)を占めた。一方、III 期以上では、Type A-0例(0%)、AB-4例(22.2%)、B1-1例(6.3%)、B2-5例(45.5%)、B3-4例

Table 1. Correlation Between WHO Classification and Masaoka Staging System of Thymoma

WHO (no. of patients)	Masaoka stage				
	I	II	III	IVa	IVb
A (1)	1	0	0	0	0
AB (18)	10	4	4	0	0
B1 (16)	14	1	0	1	0
B2 (11)	5	1	2	2	1
B3 (5)	0	1	4	0	0

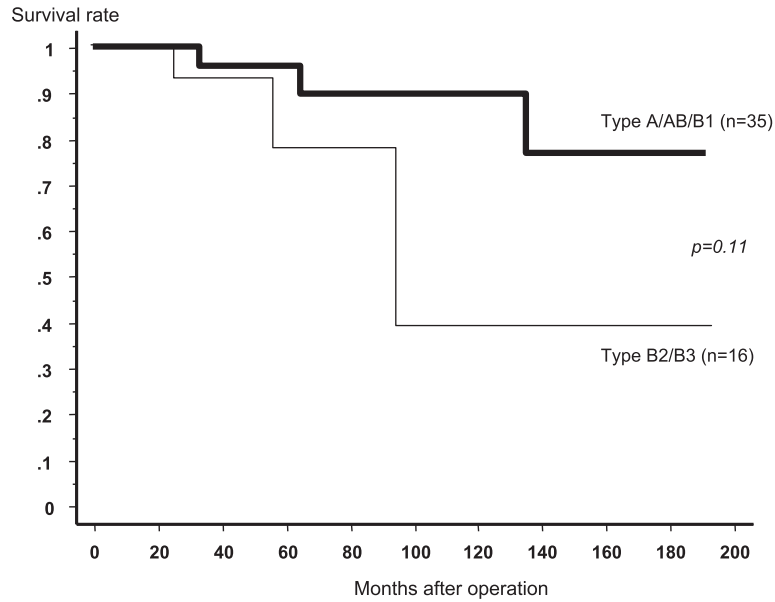


Figure 1. Survival curves of resected patients with thymoma according to the groups of Type A/AB/B1 and Type B2/B3.

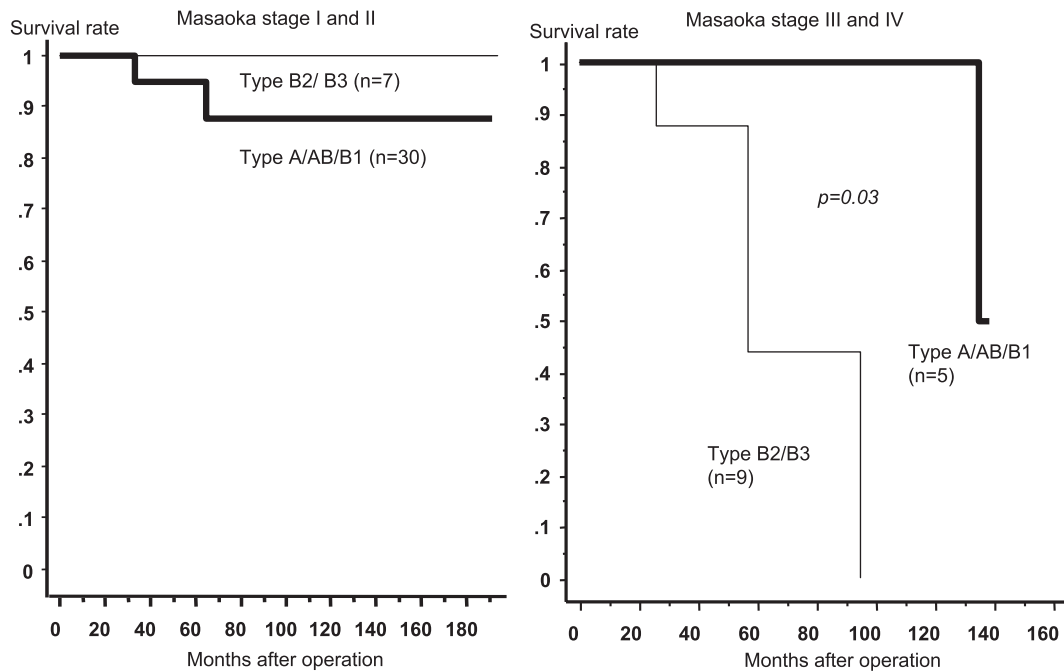


Figure 2. Survival curves of resected patients with thymoma based on the WHO classification and Masaoka staging system.

(80.0%)となり、その 64.3% を Type B2/B3 群が占めた。

4. 予後

胸腺腫切除後 51 例全例の 5 年、10 年、15 年生存率はそれぞれ 90.8%、81.4%、71.2% であった。

1) WHO 分類別の生存曲線

WHO 分類別にみた 5 年および 10 年生存率は順に Type A-100%、100%、AB-100%、90%、B1-88.9%、88.9%、B2-83.3%、41.7% であり、B3 は 4 年生存率で 66.7% であった。以上の 5 群を Type A/AB/B1 群と B2/

B3群に分けて5年生存率をみると、それぞれ順に95.7%、77.4%、10年生存率が89.7%、38.7%となった。Type B2/B3群の予後はType A/AB/B1群のそれと比較して統計学的有意差はなかったが($p=0.11$)、予後不良な傾向を認めた (Figure 1)。

2) 正岡分類別の予後

正岡分類の病期別5年および10年生存率はそれぞれ、I期-95.0%、95.0%、II期-80.0%、不明、III期-90.0%、90.0%、IV期-66.7%、33.3%であった。

3) 正岡分類とWHO分類の関連からみた予後の比較 (Figure 2)

正岡分類I期およびII期で、Type A/AB/B1群とType B2/B3群別の予後に差を認めなかった。なお、Type A/AB/B1群で死亡した2例は他病死例であった。一方、病期III期およびIV期では、Type B2/B3群がType A/AB/B1群の予後よりも有意に不良であり、死亡した症例はいずれも胸腺腫による関連死であった ($p=0.03$)。

4) 重症筋無力症の有無ならびに腫瘍径別にみた予後の比較

重症筋無力症非合併例45例と合併例6例の予後に差はなく ($p=0.3$)、また腫瘍最大径8cm以上と8cm未満とで予後の比較を行ったが有意差は認めなかった ($p=0.45$)。⁷

考 察

今回改訂されたWHO分類は、胸腺の上皮細胞の形態ならびにリンパ球の多寡によって分類されており、複雑化した従来のものと比較して臨床的に理解し易くなった。⁹⁻¹¹ 自験例における各群別の予後の検討では、Type A/AB/B1群とType B2/B3群の2群に大別する方法が臨床経過とよく相関し有用であった。すなわち、Type B2/B3群の予後は、Type A/AB/B1群のそれと比較して、統計学的有意差はないものの、予後不良な傾向を示した。これらのグループ化で予後が分かれる要因としては、正岡分類の病期II期までは、その80%以上をType A/AB/B1群が占めたのに対し、病期III、IV期の進行例では、Type B2/B3群がその64.3%を占めたことが挙げられる。すなわち、病期の進行と既に指摘されている組織分類上の悪性度との間に関連性があると考えられる。また、完全切除後の再発率でみると、Type A/AB/B1群が34例中1例(2.9%)であったのに対し、Type B2/B3群では13例中5例(38.5%)と高率であった。以上の結果から、Type A/AB/B1群は非浸潤性性格をもつ良性腫瘍に近い一群であるのに対し、Type B2/B3群は浸潤転移傾向の強い悪性腫瘍としての特性をもつことが示唆され、奥村らもこの2群に大別した結果、同様の傾向を

認めたことを報告している。¹²

胸腺腫に対する治療方針は、正岡分類に基づく病期別の検討が多いが、今回、この病期分類とWHO組織分類とを組み合わせた治療指針ならびに組織分類の意義について検討を試みた。胸腺腫における正岡分類の病期I期およびII期については、胸腺切除範囲の縮小化を考慮する場合を除き、拡大胸腺全摘術が標準的治療と考えられる。自験例のI期、II期の症例をWHO分類別にみると、Type A/AB/B1群が30例、Type B2/B3群が7例あり、全症例ともに外科治療のみが施行されていた。再発はType A/AB/B1群の1例に肺への遠隔転移を、Type B2/B3群の1例に局所再発を認め、両群の予後はほぼ同等であった。以上から、病期I期およびII期の場合には、WHO分類がどちらのタイプであっても、予後に大きな差はなく、外科治療単独で治癒が望める可能性が高いことが示唆された。したがって、本病期の場合には、組織診断によって治療方針の変更や術後補助療法などの追加治療を考慮する必要はないことから、WHO分類を行う臨床的意義は少ないと考えられた。

次に病期III期では、周辺臓器や組織への浸潤の程度によって治療方針が大きく異なると考えられる。^{13,14} 一般に肺や心嚢など小範囲の合併切除で完全切除が期待できる場合には、一期的に手術を行うが、合併切除範囲の縮小化によって手術侵襲が軽減され、同時に完全切除率が向上すると判断される場合には、術前化学療法や放射線療法を行う方針が大勢を占める。また、本病期の場合、術後補助療法の意義は未だ明らかになっていないが、局所に放射線照射を行う場合もある。自験例では、完全切除されたIII期が9例あり、組織分類別にはType A/AB/B1群が4例、Type B2/B3群が5例で、いずれの症例も術前治療は受けていなかった。これら両群の予後を比較すると、Type A/AB/B1群の4例は再発なく生存中であるのに対し、Type B2/B3群の5例中3例(60.0%)は播種および遠隔転移を認め、高い再発率を示した。Type A/AB/B1群では、術前治療と同様に術後補助療法は行っていないが、Type B2/B3群では、再発した3症例のうち1例に術後化学療法を、また無再発である2例では、術後放射線療法を施行していた。以上のIII期の臨床経過をみると、Type A/AB/B1群の場合には、完全切除と判断されていれば、手術単独治療も可能な結果であった。一方、Type B2/B3群では、本検討例の再発率や予後を考慮すると、外科治療単独では予後の改善は期待できず、集学的治療の必要性が示唆される結果であった。すなわち、本病期の検討からは、その生物学的悪性度を考慮して、可能であれば局所の術後放射線療法とともに術後全身化学療法を行うことが望ましいと考えられた。したがって、III期の症例ではWHO分類における組織型を知

ることが、術後の治療指針を決定する上で重要な因子であると考えられた。

IVa 期に対する外科的治療は、完全切除が可能と判断された場合に施行されることがあり、拡大胸腺全摘術に加えて胸膜肺全摘術を行う方法や、肉眼的播種巣の可及的切除を行う場合がある。¹⁵ 一方、ステロイド投与や放射線化学療法を先行させ、その奏効の程度によって上記術式を選択するものから、継続して保存的治療を行うものまで方針は様々である。¹⁶ 当施設では、IVa 期に対し、単独に外科治療を 3 例 (Type B1-1 例, Type B2-2 例) に行った。このうち Type B2 であった 2 例中 1 例は胸膜肺全摘術によって完全切除と判断されたが、術後 39 ヶ月目に遠隔転移で死亡した。Type B2 のもう 1 例は、限局化した小領域に播種巣を認め、拡大胸腺全摘術と同時に播種巣の可及的切除を行い、肉眼的には完全切除に近い状態と判断されたが、術後早期に多発性に播種の再発を認めた。一方、Type B1 の 1 例に対しては、拡大胸腺全摘術と可及的播種巣切除を行った。本例は腫瘍の切除断端遺残や広範な播種により不完全切除となったが、再発巣に対する再手術ならびに全身化学療法が施行された結果、約 12 年の長期生存を得ることが可能であった。以上から、Type B1 例が IVa 期の不完全切除例でありながら長期生存が得られたこと、Type B2 例では完全切除あるいはそれに近い状態であっても遠隔転移や播種の早期再発を来した事実は、組織分類からみた生物学的特性が臨床経過に反映されていると考えられた。

以上の自験例の検討から、WHO 分類と正岡病期分類とを組み合わせることによって、術後の臨床経過の予測がある程度可能となり、術後治療を考慮する上で WHO 分類はその意義を認め有用と考えられた。しかしながら、本検討が、個々の少数例の経験に基づいた結果であることから、今後はさらなる経験を積んで WHO 分類のもつ臨床的意義を検証していく必要がある。

まとめ

胸腺腫の生物学的特性は、WHO 分類の Type A/AB/B1 群と Type B2/B3 群に分ける方法が有用であった。

正岡分類と上記の 2 群に大別する WHO 分類を組み合わせた場合、病期 I 期および II 期では、再発および予後に関して Type A/AB/B1 群と Type B2/B3 群との間に差はなく、組織分類を行う意義は少ない。一方、病期 III 期および IV 期の場合には、これら 2 群間で臨床経過が異なり、Type B2/B3 群では、外科的治療を受けても再発する頻度が高く予後不良な傾向にあった。したがって、病期 III 期および IV 期の場合には、組織分類を行う意義は大きく、Type B2/B3 群の場合には集学的治療の必要性が示唆された。

REFERENCES

- Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumours of the thymus. *World Health Organization, International Histological Classification of Tumours*. 2nd ed. New York: Springer; 1999:9-14.
- Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsu-mura A, Maeda 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.
- Zisis C, Rontogianni D, Tzavara C, Stefanaki K, Chatzimichalis A, Loutsidis A, et al. Prognostic factors in thymic epithelial tumors undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1056-1062.
- Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:2328-2334.
- Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, Kimura S, Sumitomo M, Morita J, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1183-1188.
- 堀之内宏久, 朝倉啓介, 木村吉成, 竹内 健, 川村雅文, 渡辺真純, 他. 胸腺上皮性腫瘍の外科治療成績. 日外会誌. 2006;107:262-267.
- Wright CD, Wain JC, Wong DR, Donahue DM, Gaissert HA, Grillo HC, et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: importance of invasion, World Health Organization histology, and size. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1413-1421.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48:2485-2492.
- Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G, Schumacher U, Kirchner T. Immunohistological evidences of cortical and medullary differentiation in thymoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;408:143-161.
- Harris NL, Müller-Hermelink HK. Thymoma classification. A siren's song of simplicity. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:299-303.
- Lardinois D, Rechsteiner R, Läng RH, Gugger M, Betticher D, von Briel C, et al. Prognostic relevance of Masaoka and Müller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1550-1555.
- 奥村明之進, 塩野裕之, 井上匡美, 澤 芳樹. 胸腺上皮性腫瘍の WHO 病理分類. 日外会誌. 2006;107:257-261.
- 奥村明之進, 三好新一郎, 森 隆, 井内敬二, 松村晃秀, 前田 元, 他. III 期胸腺腫の亜分類と治療戦略に関する検討. 日胸. 2001;60:28-35.
- 山川洋右, 齋藤雄史, 桐山昌伸, 深井一郎, 梶 政洋, 藤井義敬. III, IV 期胸腺腫の治療成績. 日胸. 2001;60:1-10.
- 吉野一郎, 一瀬幸人. IVa 期胸腺腫の進展形式からみた治療戦略. 日胸. 2001;60:18-27.
- Tateyama H, Takahashi E, Saito Y, Fukai I, Fujii Y, Niwa H, et al. Histopathologic changes of thymoma preoperatively treated with corticosteroids. *Virchows Arch*. 2001;438:238-247.