

非被包化小型胸腺腫の1切除例

和田啓伸^{1,3}・門山周文¹・坂入祐一¹・
安達章子²・兼子 耕²・吉野一郎³

要旨 — **背景**. 直径 10 mm 未満で胸腺腫としての形態学的特徴を持つ Microthymoma という概念があり, 胸腺腫形成の初期段階に位置づけられ, 被膜を伴わないことがある. **症例**. 70 歳代, 女性. 眼瞼下垂, 全身倦怠感を自覚して当院神経内科を受診し, 全身型重症筋無力症 (Myasthenia Gravis Foundation of America : class IIa) と診断され, 胸部 CT で前縦隔腫瘍を指摘された. ステロイド隔日大量療法を施行後, 頸部から両側前縦隔胸膜切除を伴う拡大胸腺摘出術を行った. 病変は 8×5×5 mm 大の結節状で WHO 分類の Type B2 Thymoma と診断した. 胸腺腫固有の被膜は認めなかったが, 一部で胸腺本来の被膜に接していた. **結論**. 術前 CT で指摘し得た Microthymoma の概念に相当する 1 切除例を経験した. 小型胸腺腫が認識される機会が増加しており, このような症例を重ね検討することで, 胸腺腫の発生過程を解明する手がかりを得られる可能性があると思われた. (肺癌. 2008;48:811-815)

索引用語 — Microthymoma, 被膜, Masaoka 分類, Microscopic thymoma

Case of Unencapsulated Microthymoma

Hironobu Wada^{1,3}; Chikabumi Kadoyama¹; Yuichi Sakairi¹;
Akiko Adachi²; Kou Kaneko²; Ichiro Yoshino³

ABSTRACT — **Background**. Microthymoma is defined as a small thymoma less than 1 cm in size and is considered the earliest stage of thymoma and is sometimes unencapsulated. **Case**. A woman in her seventies consulted the department of neurology of our hospital for blepharoptosis and general fatigue. Myasthenia gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America: class IIa) was diagnosed and an anterior mediastinal mass was found out on her chest computed tomography (CT). After steroid treatment, the extended thymectomy with bilateral mediastinal pleurectomy was performed. Examination of the resected specimens revealed type B2 thymoma (WHO), measuring 8×5×5 mm. The thymoma did not have its own capsule, but was in contact with the capsule of the thymus. **Conclusion**. We encountered a case of microthymoma which was detected on preoperative chest CT. We often encounter cases of small thymomas on CT scans and such cases might provide clues convincing the evolution of thymoma. (*JJLC*. 2008;48:811-815)

KEY WORDS — Microthymoma, Capsule, Masaoka stage, Microscopic thymoma

さいたま赤十字病院 ¹呼吸器外科, ²病理部; ³千葉大学大学院医学研究院胸部外科学.

別刷請求先: 和田啓伸, 千葉大学大学院医学研究院胸部外科学, 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (e-mail: hirow12@almond.ocn.ne.jp).

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Saitama Red Cross Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Sur-

gery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

Reprints: Hironobu Wada, Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan (e-mail: hirow12@almond.ocn.ne.jp).

Received June 13, 2008; accepted August 22, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

通常、胸腺腫は被膜を持ち、Masaoka分類 (Table 1) において病期を決定する要素となる。一方、直径 10 mm 未満で胸腺腫としての形態学的特徴を持つ Microthymoma という概念があり、¹ 胸腺腫形成の初期段階に位置づけられ、被膜を伴わないことがある。今回、ステロイド治療後に縮小した、Microthymoma の概念に相当すると思われる被膜を伴わない小型胸腺腫の 1 切除例を経験したので報告する。

症 例

症例：70 歳代、女性。

主訴：眼瞼下垂、全身倦怠感。

既往歴：50 歳代から高血圧で降圧剤内服中、1 年前に左膝人工関節手術。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー歴、喫煙歴：なし。

現病歴：初診時より 4 ヶ月前から、眼瞼下垂、全身倦怠感を自覚して当院神経内科を受診し、全身型重症筋無力症 (MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America: class IIa) と診断され、胸部 CT で前縦隔腫瘍を指摘された。ステロイド隔日大量療法として、プレドニゾロン隔日 5 mg 内服から開始し、40 mg 内服まで漸増した時点で、ほとんど筋無力症状が改善したため、手術目的に当科紹介となった。

当科初診時現症：身長 148 cm、体重 59 kg、意識清明、Performance Status 0、Hugh-Jones 分類 I、体温 36.0°C、

Table 1. Masaoka Clinical Stage Criteria

Stage I	Macroscopically completely encapsulated and microscopically no capsular invasion
Stage II	1. Macroscopic invasion into surrounding fatty tissue or mediastinal pleura, <i>or</i> 2. Microscopic invasion into the capsule
Stage III	Macroscopic invasion into neighboring organ, i.e., pericardium, great vessels, or lung
Stage IVa	Pleural or pericardial dissemination
Stage IVb	Lymphogenous or hematogenous metastasis

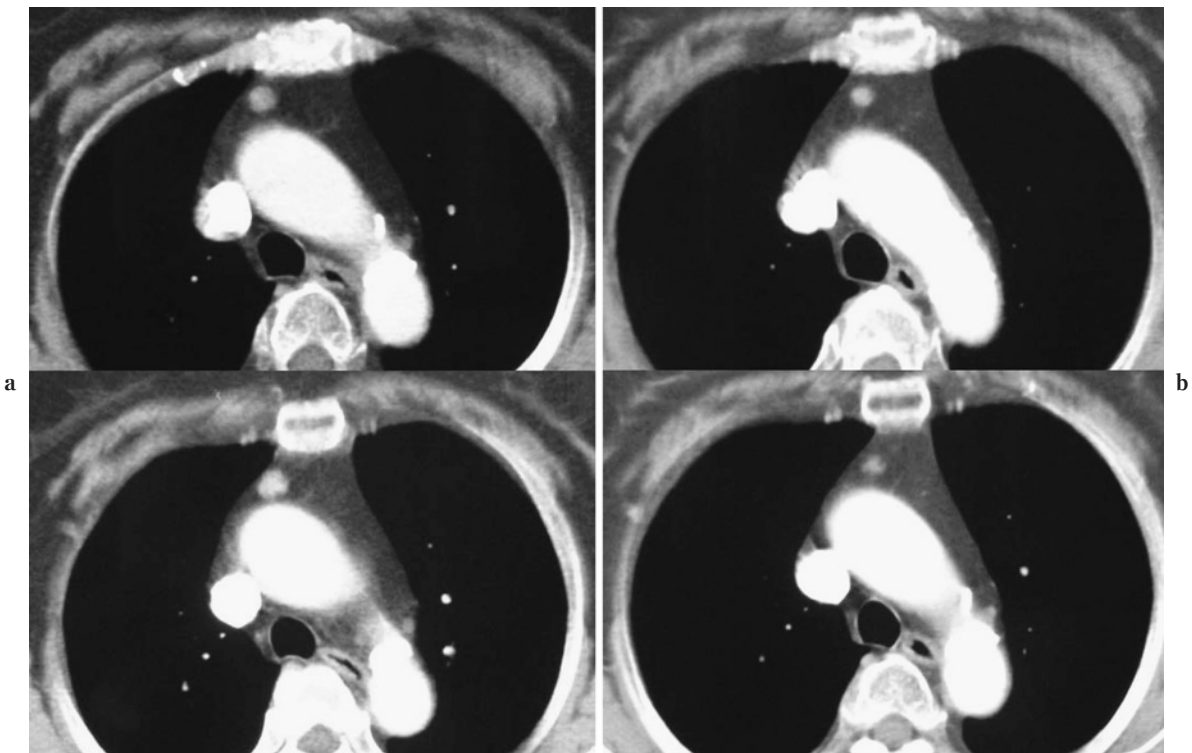


Figure 1. Chest CT film before (a) and after (b) treatment with prednisolone. A 10 mm in diameter lesion in the anterior mediastinum was slightly reduced to 8×7 mm after the treatment with prednisolone.

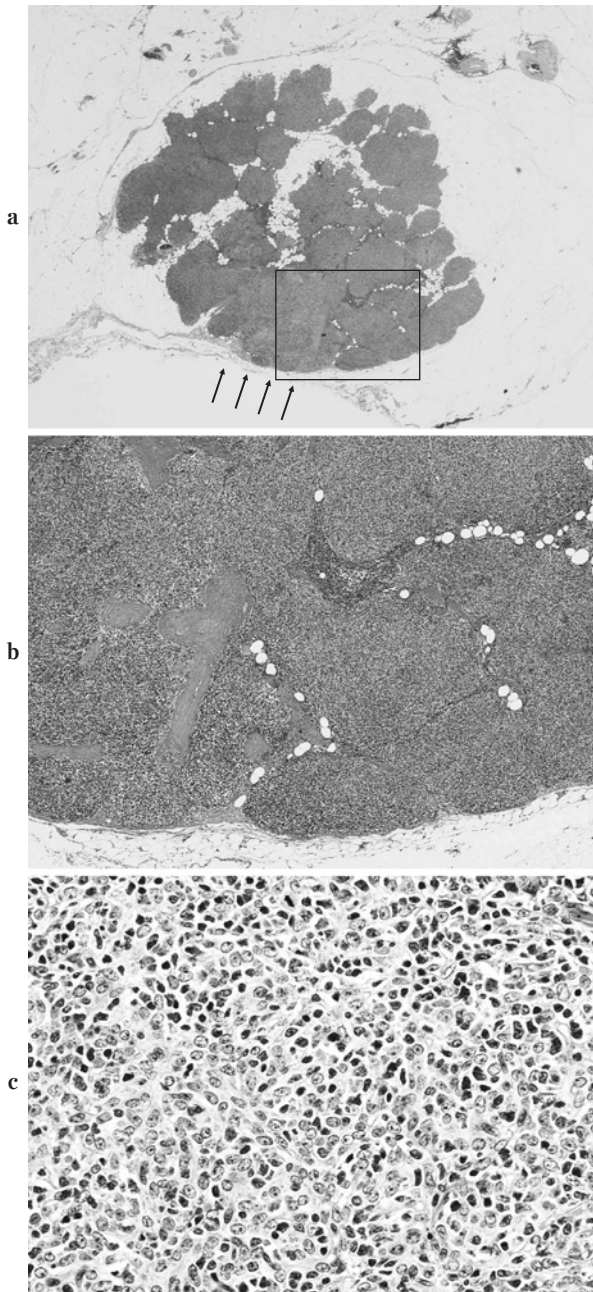


Figure 2. (a) (b) The anterior mediastinal tumor was 8 mm in diameter and was in partial contact with the capsule of the thymus (arrows). (c) HE staining of the anterior mediastinal tumor showed type B2 thymoma consisted of moderate numbers of lymphocytes and the ovoid cells many of which had vesicular nuclei, distinct nucleoli.

血圧 146/91 mmHg, 脈拍 66/分・整, SpO₂ 97%, 貧血・黄疸は認めず, 表在リンパ節は触知しなかった. 心音・呼吸音は異常なく, 眼瞼下垂を含め神経学的異常は改善していた.

当科初診時検査所見: 血液・生化学検査および尿検査に異常は認めず, 心電図および呼吸機能検査は正常範囲内だった. ステロイド治療前の抗 AchR 抗体は 14 nmol/l と高値を示し, 誘発筋電図では正中神経および顔面神経で waning を認めたが, ステロイド治療後には 5.1 nmol/l と低下し, waning も消失した.

画像所見: 胸部 X 線写真では, 心陰影の軽度拡大を認めた他は, 明らかな異常所見は認めなかった. ステロイド治療前の胸部 CT では, 前縦隔に辺縁整, 境界明瞭で径 10×10 mm の結節影を認めたが (Figure 1a), 治療後の当科受診時には径 8×7 mm と縮小していた (Figure 1b).

手術所見: 手術はサスマタ型皮膚切開を行い, 胸骨を縦切開して, 頸部から両側前縦隔胸膜切除を伴う拡大胸腺摘出術を行った. 本術式は重症筋無力症を伴う胸腺腫に対する当院における標準術式である.² 出血量は 140 g, 手術時間は 1 時間 43 分だった.

病理学的所見: 標本は, 重量 100 g の退縮した胸腺および脂肪組織で, 肉眼的には腫瘍の局在はわかりにくかったが, 触診で胸腺左葉に同定し得た. 組織学的には, 病変は退縮した胸腺組織の中に存在し, 8×5×5 mm 大の結節状で, 胸腺腫固有の被膜は認めなかったが, 一部で胸腺本来の被膜に接しており, 結節内部の結合組織へ連続していた (Figure 2a, 2b). 強拡大では, 通常の胸腺上皮細胞に比べやや大型だが異型の乏しい腫瘍性上皮細胞が地図状に増殖し, 中等度のリンパ球が混在していた (Figure 2c). 免疫組織化学所見では腫瘍性上皮細胞は上皮系のマーカーである AE1/AE3 に陽性で, 混在するリンパ球は未熟 T リンパ球のマーカーである CD3, TdT に陽性だった. 以上より WHO 分類の Type B2 Thymoma と診断した.

術後経過: 術後 12 ヶ月間, 無再発で筋無力症状の増悪もなく経過しており, 現在プレドニゾロンを漸減中である.

考 察

胸腺腫とは, 元来, 由来する細胞の種類やその悪性度に関わらず, 胸腺から発生する腫瘍を意味していた. 1950 年代より, 良性もしくは低悪性度の胸腺上皮細胞由来の腫瘍であると認識されるようになり, 1976 年には胸腺上皮細胞由来の新生物と限定され,³ 1999 年に WHO 分類において, 腫瘍細胞の細胞形態と随伴するリンパ球の多寡により, Type A, AB, B1, B2, B3 および C に分類され,⁴ さらに 2004 年の改訂で Type C Thymoma は胸腺癌として胸腺腫から分別された.⁵ これにより組織分類が統一されたが, 胸腺腫の発生機序や, 生物学的特性, 自己免疫疾患との関わり, および胸腺腫から胸腺癌への

Table 2. Cases of Microthymoma

Case	Author/year	Age	Sex	Diameter (mm)	Subtype	Capsule	Associated disease
1	Nomori et al., 1990 ¹⁵	28	F	5	B3*	+	MG
2	Shimosato and Mukai, 1997 ⁶	ND	ND	5	B [†]	-	ND
3	Cheuk et al., 2005 ¹	32	M	7×4	B1/B2	-	PRCA
4	Cheuk et al., 2005 ¹	50	M	5×3	B2	+	MG
5	Mori et al., 2007 ¹⁴	29	F	3	B2	+	MG
6	Mori et al., 2007 ¹⁴	36	F	4	B1	+	MG
7	Mori et al., 2007 ¹⁴	69	M	2×2	B2	+	MG
8	This case	70's	F	8×5×5	B2	-	MG

ND=Not described, MG=Myasthenia gravis, PRCA=Pure red cell aplasia.

*Because the author expressed the tumor as thymoma of the epithelial type, we classified as type B3 thymoma according to WHO classification⁴.

[†]Because the tumor contained many polygonal epithelial cells, we classified it as type B.

進展の可能性など、いまだ不明な点は多い。

胸腺腫のほとんどは様々な厚さの線維性被膜に覆われており、被膜は胸腺腫を各小葉に分ける結合組織に続いている。被膜は腫瘍の増大に対する宿主の生体反応であるとされ、腫瘍の増大速度が遅い程、被膜は厚く腫瘍を取り囲むように形成されるが、他臓器へ浸潤する胸腺腫の場合、増大速度が速すぎて被膜を認めないこともある。⁶ 一方、胸腺腫の進行度、予後の指標として用いられている Masaoka 分類では被膜への浸潤の有無が病期分類の要素となる。⁷ Masaoka らの報告では、被膜に関して、胸腺そのものの被膜なのか、胸腺腫固有の被膜なのかについては言及されていないが、一般的には胸腺腫固有の被膜を指すようである。しかし、臨床においてそれらは厳密に区別できないこともあり、本症例では、胸腺本来のものと思われる被膜に一部接しているだけで、胸腺腫全体としては被膜に覆われておらず、Masaoka 分類において分類困難であった。

限局した胸腺腫に対する標準治療は手術であるが、ステロイド単剤による奏効例が報告されている。⁸ その機序については、胸腺腫を形成する胸腺上皮細胞やリンパ球のアポトーシスの誘導が知られており、Funakoshi らは、胸腺上皮細胞に糖質コルチコイド受容体が発現しており、ステロイドが細胞周期の G1 期停止を引き起こし、アポトーシスを誘導することを *in vitro* で示している。⁹ 本症例では、組織学的に、アポトーシスに陥った細胞は少数で壊死も認めなかったが、臨床的にステロイドにより胸腺腫は縮小したと思われた。また、ステロイドと被膜の関連については不明だが、ステロイドにより被膜が消失したという報告は認めず、本症例は、元々、胸腺腫固有の被膜は伴っていなかったと思われた。

被膜を伴わない胸腺腫の中に、Microscopic thymoma という概念がある。これは、1976 年に Rosai らが、小児

の心臓手術の際に摘出した胸腺に偶然発見した、正常胸腺組織とは明らかに異なる胸腺上皮細胞集塊に対して初めて使用した用語である。³ その後も同様の報告が散見され、^{10,11} 2004 年の WHO 改訂版では、Microscopic thymoma は、直径 1 mm 未満の多中心性の胸腺上皮細胞の増殖で、肉眼的に明らかな腫瘍を伴わない重症筋無力症例の胸腺に多く、胸腺の皮質および髄質から発生し、組織学的には、紡錘形や多角形など様々な細胞形態を持ちリンパ球は伴わない、と記されたが、⁵ いまだ、その役割や発生機序については明らかではなく、退縮した胸腺に残存する胸腺上皮細胞集塊や、先天性細胞免疫不全患者に認める Thymic dysplasia¹² と呼ばれるものとの鑑別が非常に困難である。近年では、分葉形成、リンパ球の混在、Perivascular space および Medullary differentiation など、胸腺腫としての形態学的特徴を有しておらず、さらに胸腺腫の発生過程における関わりが証明されていないことから、その名称は Microscopic thymoma よりも、Nodular hyperplasia of the thymic epitheliumの方が相応しいとする見解もある。^{1,13}

一方、Cheuk らは、画像では発見できず、病理検査で初めて発見された 5 mm 大および 7 mm 大の小型胸腺腫の 2 症例を提示して、直径 10 mm 未満で胸腺腫としての形態学的特徴を有しているものを Microthymoma と表現し、胸腺腫形成の初期段階に相当し、中には被膜を有していないものもあり、胸腺腫形成初期には被膜が存在しない時期があるのではないかと考察している。¹ また、Mori らは、重症筋無力症に対して手術を行った 196 例のうち、3 例 (1.5%) に術前 CT では認識できなかった Microthymoma を認め、重症筋無力症患者には、画像上、腫瘍の存在を指摘できずとも、Microthymoma が存在する可能性があるかと考察している。¹⁴ 本症例は、重症筋無力症を伴い、術前より CT で指摘された被膜を伴わない小

型胸腺腫であり、Microthymoma の概念に相当するものと思われた。また Masaoka 分類においては、胸腺そのものの被膜を越えず、最大径も 8 mm と小型であり、Microthymoma を胸腺腫形成の初期段階と考え、被膜を認めずとも、限局した II 期以下に分類するのが妥当と思われた。

われわれが検索し得た限りでは、Microthymoma に相当する症例は、本症例を含め、8 例であった (Table 2)。腫瘍径は 2~8 mm で本症例が最も大きく、いずれも Type B Thymoma だった。3 例が被膜を伴わず、記載のない 1 例を除いて、いずれも重症筋無力症をはじめとする免疫疾患を合併しており、本症例を除き術前に CT で認識できたものはなかった。被膜の形成機序を考えると、胸腺腫の増大速度に起因するのかもしれないが、腫瘍径 10 mm 未満の小型胸腺腫でも、被膜を持つものと持たないものがある理由は明確ではない。また、胸腺腫形成初期には被膜が存在しない可能性についての答えもまだ出ていない。近年、CT の画像解像度が上がり、これまで指摘できなかった小型胸腺腫が認識される機会が増加している。このような症例を重ね検討することで、胸腺腫の発生過程を解明する手がかりを得られる可能性があると思われた。

本症例は第 149 回日本肺癌学会関東支部会において発表した。

REFERENCES

- Cheuk W, Tsang WY, Chan JK. Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of the thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am J Surg Pathol*. 2005;29:415-419.
- 門山周文, 飯田智彦, 岡山健次, 新海泰久, 山本健詞, 久保博正, 他. 前縦隔胸膜切除を伴う拡大胸腺摘除術を行った重症筋無力症の治療成績. *日本胸部臨床*. 2001;60:406-411.
- Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. In: *Atlas of tumour pathology. 2nd Series. Fascicle 13*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1976:34-161.
- Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumors of the thymus. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
- Marx A, Chen G, Ströbel P, Kuo T, Zhang P. Rare thymomas. In: Travis WD, Müller-Hermelink HK, Harris CC, et al, eds. *World Health Organization Classification of the Tumors: Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC; 2004:171.
- Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. In: *Atlas of tumour pathology. 3rd Series. Fascicle 21*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997:33-248.
- 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.
- 古塩 純, 塚田裕子, 長澤芳哉, 前田恒治, 横山 晶. 副腎皮質ステロイドにより赤芽球癆の改善と腫瘍の縮小を認めた再発胸腺腫の 1 例. *日呼吸会誌*. 2007;45:879-883.
- Funakoshi Y, Shiono H, Inoue M, Kadota Y, Ohta M, Matsuda H, et al. Glucocorticoids induce G1 cell cycle arrest in human neoplastic thymic epithelial cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131:314-322.
- Pescarmona E, Rosati S, Pisacane A, Rendina EA, Venuta F, Baroni CD. Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal cortical and medullary origin. *Histopathology*. 1992;20:263-266.
- Puglisi F, Finato N, Mariuzzi L, Marchini C, Floretti G, Beltrami CA. Microscopic thymoma and myasthenia gravis. *J Clin Pathol*. 1995;48:682-683.
- Nezelof C. Thymic pathology in primary and secondary immunodeficiencies. *Histopathology*. 1992;21:499-511.
- Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004:459-514.
- Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kobayashi H, Iwatani K, Yoshioka M, et al. Microscopic-sized "microthymoma" in patients with myasthenia gravis. *Chest*. 2007;131:847-849.