

CASE REPORT

B3 thymoma with anaplasia の 1 例

豊田行英¹・藤原大樹¹・石橋史博¹・
飯田智彦¹・廣島健三²・柴 光年¹

Report of a Rare Case of B3 Thymoma with Anaplasia

Takahide Toyoda¹; Taiki Fujiwara¹; Fumihiro Ishibashi¹;
Tomohiko Iida¹; Kenzo Hiroshima²; Mitsutoshi Shiba¹

¹Department of Thoracic Surgery, Kimitsu General Hospital, Japan; ²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Anaplasia can occur in patients with type B3 thymomas, a small group of tumors that exhibit a high degree of atypia with preservation of organotypic features characteristic of thymomas. **Case.** A 68-year-old male with myasthenia gravis and a thymoma underwent extended thymothymectomy following the administration of prednisolone. The pathological diagnosis was B3 thymoma consisting of epithelial cells with large nuclei and lymphocyte-like cells. Some epithelial cells had bizarre nuclei and exhibited squamous differentiation. Because immunohistochemistry showed negative staining for CD5 and Glut-1 in the epithelial cells, with a low Ki-67 labeling index, we considered that the a portion of the B3 thymoma may have partially changed into squamous epithelia with a high degree of atypia. The final diagnosis was B3 thymoma with anaplasia. **Conclusions.** We herein reported a case of B3 thymoma that exhibited a high degree of atypia with squamous differentiation. The World Health Organization classification proposes B3 thymoma with anaplasia as the diagnostic terminology for these tumors. We consider the present case to have belonged to this group.

(JLCC. 2014;54:17-21)

KEY WORDS — B3 thymoma with anaplasia, Myasthenia gravis

Reprints: Takahide Toyoda, Department of Thoracic Surgery, Kimitsu General Hospital, 1010 Sakurai, Kisarazu, Chiba 292-8535, Japan (e-mail: five_fouls_6@yahoo.co.jp).

Received August 23, 2013; accepted January 14, 2014.

要旨 — **背景.** B3 胸腺腫には稀に退形成 (anaplasia) を認めることがあり, 胸腺腫の特徴を保持しながら腫瘍の一部が異型性の強い上皮へ変化することが報告されている. **症例.** 68 歳男性. 重症筋無力症合併胸腺腫に対し, ステロイド導入後に拡大胸腺摘除術を施行した. 組織学的に腫瘍は大型の核を有する上皮細胞とリンパ球様細胞からなり, B3 胸腺腫の所見であった. 同時に胞巣の一部で, 上皮細胞の核が大型になり扁平上皮への分化がみられた. 免疫染色では CD5 と Glut-1 が陰性で, Ki-67 標識率は低値であり, 胸腺腫の一部が異型性の強い扁

平上皮に退形成したものと考えた. 以上より B3 thymoma with anaplasia と診断した. **結論.** B3 胸腺腫の一部に異型性の強い扁平上皮への分化を示す症例を報告した. World Health Organization 分類 2004 年版ではこのような症例を B3 thymoma with anaplasia と診断することを提起しており, 本症例も同一のグループに属するものと考えられた.

索引用語 — B3 thymoma with anaplasia, 重症筋無力症

¹国保直営総合病院君津中央病院呼吸器外科; ²東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科.
別刷請求先: 豊田行英, 国保直営総合病院君津中央病院呼吸器

外科, 〒292-8535 木更津市桜井 1010 (e-mail: five_fouls_6@yahoo.co.jp).
受付日: 2013 年 8 月 23 日, 採択日: 2014 年 1 月 14 日.

はじめに

B3 胸腺腫は、軽度の異型性を示す中等度の大きさの類円形ないし多角形細胞が充実性に胞巣を形成し、B1 胸腺腫、B2 胸腺腫に比べて出現するリンパ球の数が少ない。B3 胸腺腫では、稀に退形成を認めることがあり、胸腺腫の特徴を保持しながら腫瘍細胞の一部が異型性の強い上皮へ変化することが報告されている。¹ World Health Organization 分類 2004 年版 (WHO 分類) はこのような症例を B3 thymoma with anaplasia と診断することを提起しており、今回我々は同一のグループに属すると考える症例を経験したので報告する。

症 例

症例：68 歳男性。

主訴：左眼瞼下垂，複視，嚥下困難，構音障害。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2006 年 (62 歳) より左眼瞼下垂が出現したが、症状の変動や増悪はみられなかった。2012 年 (67 歳) より複視，嚥下困難，構音障害を認め、当院神経内科を受診した。

入院時現症：左眼瞼下垂，右方視で複視出現，構音障害を認めた。

血液検査所見：抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 AchR 抗体) が 220 nmol/l と高値であったが、他に血算，生化学，腫瘍マーカー，自己抗体に特記すべき異常値を認めなかった。

テンシロンテスト：左眼瞼下垂消失，複視消失。

筋電図検査：右短母指外転筋で waning を認めた。

胸部造影 CT 検査：前縦隔に腕頭静脈前方と上行大動

脈前面に接して、造影効果を伴う扁平な 25×10×5 mm の軟部濃度結節影を認めた (Figure 1)。

臨床経過：Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) IIb の重症筋無力症および前縦隔腫瘍と診断した。前縦隔腫瘍は、重症筋無力症の合併と画像所見から胸腺腫を強く疑った。術前に抗コリンエステラーゼ阻害薬のピリドスチグミンの連日投与およびプレドニゾロンの隔日投与を開始し、約 1 ヶ月をかけてプレドニゾロンを 20 mg/隔日から 80 mg/隔日まで増量した。その結果、重症筋無力症の症状は改善した。ピリドスチグミンは漸減・中止し、抗 AchR 抗体は、治療開始 2 ヶ月後に 57 nmol/l まで低下した。ステロイド導入開始から 3 ヶ月後に手術を施行した。

手術：胸骨正中切開拡大胸腺摘除術を施行した。術中に明らかな胸腺内腫瘍の局在は同定できなかった。周囲臓器への浸潤はなかったが、肥大した胸腺の炎症によると考えられる上行大動脈への癒着があり、同部位の癒着剥離がやや困難であった。

病理所見：摘出した胸腺は左上極から左下極まで 13 cm あり、胸腺重量は 45 g であった。胸腺内に 20×10×5 mm 大の結節が正中のやや右側にみられた (Figure 2)。腫瘍は膠原線維からなる厚い被膜に被われ、膠原線維により分葉状に分画されていた (Figure 3a)。腫瘍は被膜の外には出ておらず、周囲への浸潤はなかった。腫瘍細胞はやや大型の類円形核を有する類円形ないし多角細胞からなり、リンパ球様細胞を伴い、胞巣を形成していた (Figure 3b)。胞巣の一部に、核が大型で、核縁が不整な bizarre な核を有する細胞を認めた。一部では好酸性の細胞質を有する大型の腫瘍細胞がシート状に配列し、細胞間橋を形成し、扁平上皮への分化を示していた (Figure

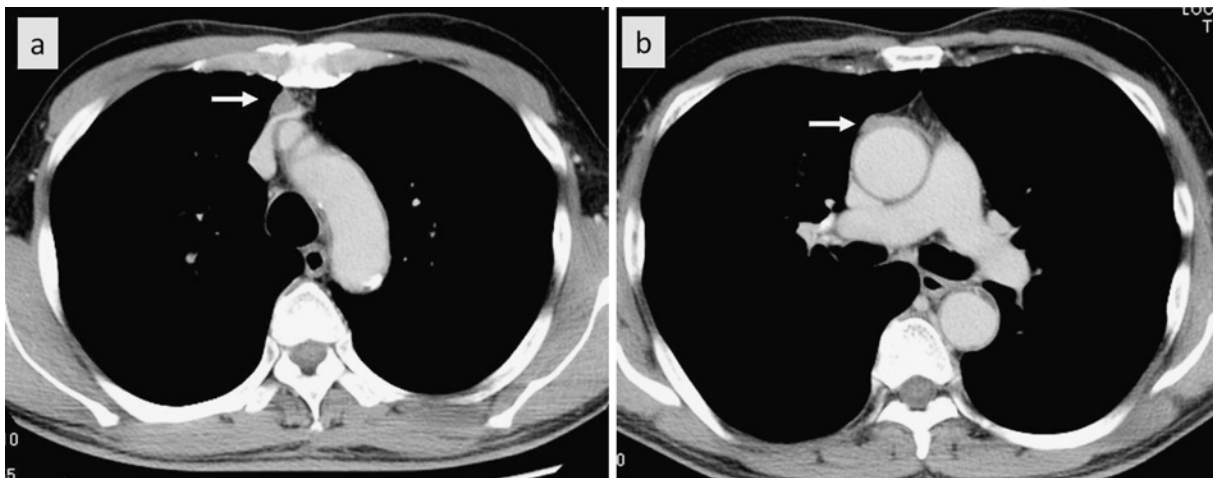


Figure 1. Chest computed tomography (CT) showing an anterior mediastinal tumor adjacent to the left cephalic vein and ascending aorta.

4a). これらの大型の核を有する細胞からなる胞巣にも、リンパ球様細胞を認めた。形質細胞や好酸球はみられず、核分裂像は目立たなかった。免疫染色では、p40は大型の核縁が不整な核を有する腫瘍細胞や類円形核を有する腫瘍細胞の核が陽性で、腫瘍周囲に存在する胸腺組織の上皮細胞も一部の細胞の核が陽性であった。CD5, CD99, CD1aはリンパ球様細胞に陽性であった (Figure 4b, 4c, 4d)。Ki-67 標識率は、核縁が不整な核も類円形核も低率で3%であった。また、上皮細胞はCD5, Glut-1が陰性であった。

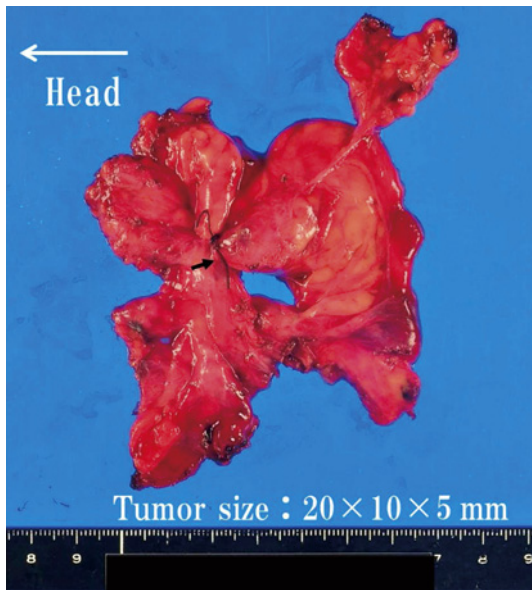


Figure 2. A photomicrograph showing a 20-mm tumor in the thymus.

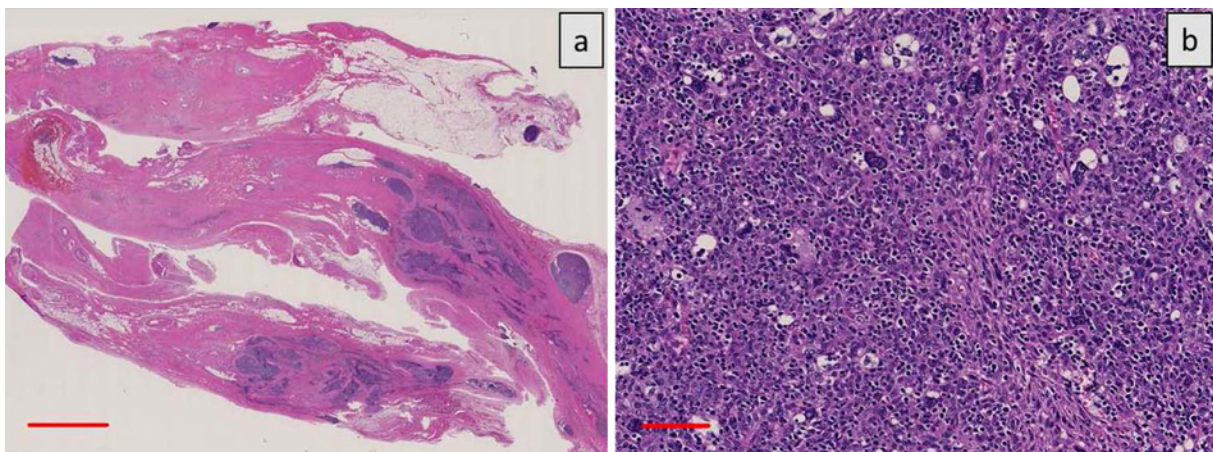


Figure 3. Hematoxylin-eosin staining. (a) The tumor is encapsulated with a thick fibrous septum. The tumor cells form lobules that are separated by thick fibrous septa. Bar = 5 mm. (b) The tumor is composed of round and polygonal cells mixed with lymphocyte-like cells. Anaplastic giant epithelial cells can be observed in the nest. Bar = 0.1 mm.

免疫染色の結果から大型の核を有する上皮細胞は癌の構成要素ではなく、B3胸腺腫と診断した。B3胸腺腫は扁平上皮への分化を示し、squamoid thymomaとも呼ばれるが、通常のB3胸腺腫は細胞間橋を認めない。¹ 本症例は、胸腺腫の一部が異型性の強い扁平上皮に変化したものと考え、B3 thymoma with anaplasia (正岡I期)と診断した。

考察

本症例は、B3胸腺腫の一部に細胞間橋を伴った異型性の強い扁平上皮細胞を認めた。胸腺扁平上皮癌の組織像と類似していたが、CD99陽性のリンパ球様細胞を認めた。WHO分類では、胸腺癌にはCD99陽性細胞を認めないと記載されている。¹ また胸腺扁平上皮癌では上皮細胞が、CD5は33~100%、Glut-1は72%の症例が陽性となると報告されているが、²³ 本症例はいずれも陰性であった。また、悪性度の指標となるKi-67標識率は3%と低値であった。浸潤したリンパ球様細胞がCD99, CD1a陽性であることは胸腺由来であることを示している。¹

Anaplasia (退形成)とは、脱分化もしくは正常細胞の分化した機能や構造を失うことを意味する。⁴ 退形成を示す核は大きさ、形状とも不揃いであり、核縁が不整なものもみられ、また核分裂数が多く、明らかな異型を伴っている。⁴ 本症例の大型の核を有する上皮細胞は胸腺腫の一部が扁平上皮に分化したが、分化度は低く、退形成を伴うと考えた。

WHO分類には、B3胸腺腫には退形成を認めることがあり、胸腺腫の特徴を保ちつつ、異型性の強い部分を認める場合に、B3 thymoma with anaplasiaとすることが提起されているが、¹ 我々の調べた範囲内では、実際に

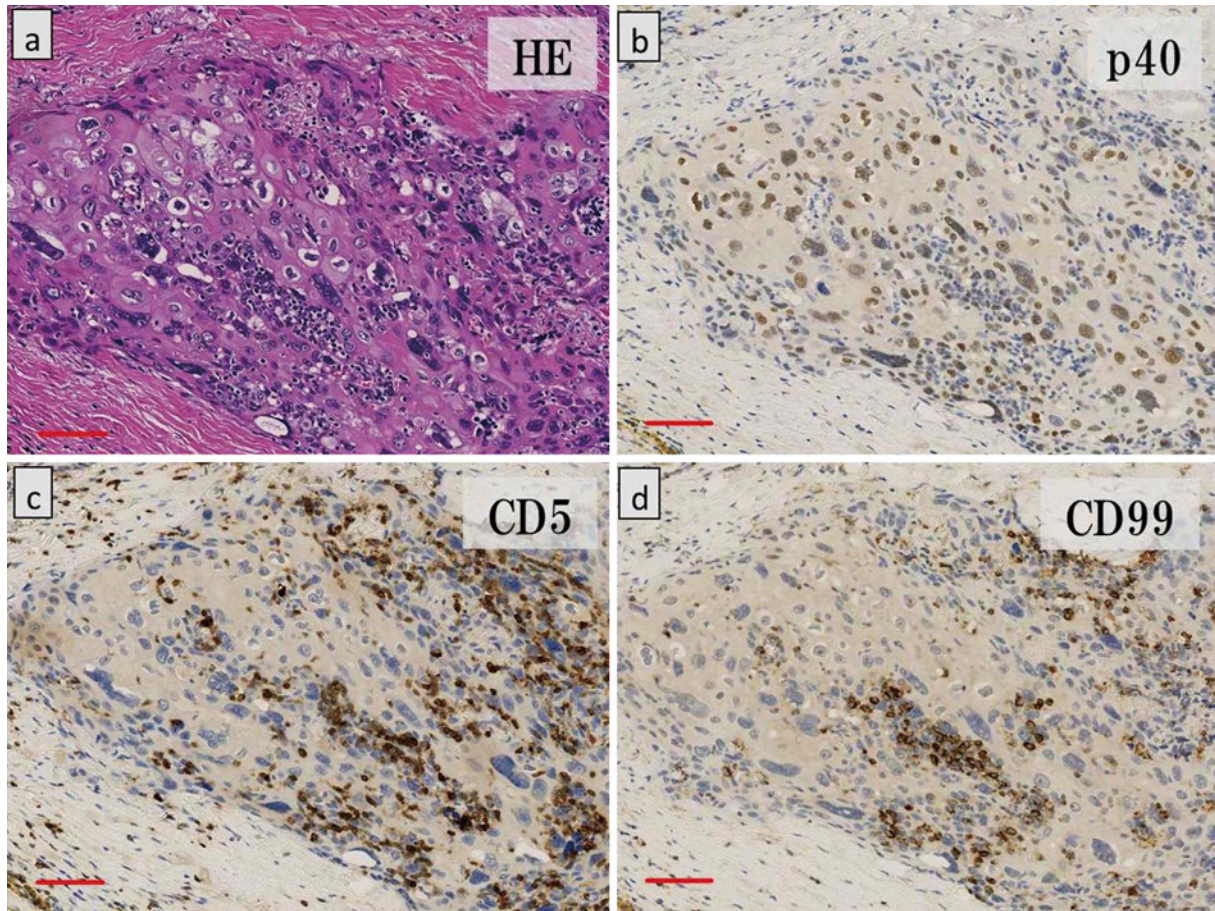


Figure 4. (a) Hematoxylin-eosin staining. Anaplastic giant epithelial cells with intercellular bridges can be observed in a portion of the tumor. Bar=0.1 mm. (b) Immunohistochemical staining showing positive staining for p40 in the squamous cells (c, d) and CD5 and CD99 in the lymphocyte-like cells. Bar=0.1 mm.

B3 thymoma with anaplasia として報告された症例は英文、邦文ともに検索できなかつた。

AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) atlas に、B2 胸腺腫の一部に扁平上皮癌があり、その移行が認められた症例と、B2/B3 胸腺腫の辺縁に低分化扁平上皮癌を認めた症例が記載されている。⁵ 2 例とも HE 染色所見は本症例と類似して、胸腺組織から連続するように一部で角化傾向を伴う核異型が高度な上皮細胞や好酸性の細胞質を認め、リンパ球様細胞の浸潤を認めた。Shimosato らは、HE 染色の所見から胸腺腫から移行した扁平上皮癌と診断していたが、本症例と同一のグループに属する可能性があり、免疫染色の検討が必要である。また、Suster らは胸腺腫から発生した胸腺癌 22 例を報告した。⁶ そのうち胸腺癌の組織型が低分化扁平上皮癌だったものが 12 例みられた。核異型の高度な扁平上皮への移行を示すこれらの症例の中に、本症例と同様に、胸腺腫の上皮細胞が退形成した症例が存在する可能性があるものと考えられる。

本症例では術前にステロイド導入をし、重症筋無力症の症状の安定を図った。胸腺摘除術に先行してステロイドを導入することにより、手術を安全に施行でき、周術期の安定が図れることを我々は報告してきたが、今回もそのプロトコールに準じて治療を行った。⁷

また、腫瘍は比較的厚い膠原線維に覆われ、被膜を有して周囲臓器への浸潤を認めなかったことから、正岡 I 期の胸腺腫に準じて追加治療は行わず、現在外来で経過観察中である。術後 5 ヶ月経過したが、明らかな再発は認めていない。

結 論

重症筋無力症合併胸腺腫の 1 症例を経験した。本症例では、胸腺腫瘍の一部に異型性の強い上皮細胞を認め、これらは B3 胸腺腫が扁平上皮への分化を示す細胞に退形成したものと考えた。B3 thymoma with anaplasia は稀な腫瘍と考えられ、症例を蓄積して臨床所見、病理所見のさらなる検討が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：重症筋無力症の診断加療をしていただいた当院神経内科藤沼好克先生，胸腺腫瘍の病理診断をしていただいた当院病理診断科西原弘治先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004:164-166.
2. Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota SJ, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol*. 2009;22:1341-1350.
3. Dorfman DM, Shahsafaei A, Chan JK. Thymic carcinomas, but not thymomas and carcinomas of other sites, show CD5 immunoreactivity. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:936-940.
4. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins basic pathology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002:169-170.
5. Shimosato Y, Mukai K, Matsuno Y. *AFIP atlas of tumor pathology. Fourth series. Tumors of the mediastinum*. Silver Spring: ARP Press; 2010:122-127.
6. Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1469-1480.
7. 新井 洋, 伊藤直樹, 平山恵造. 全身型重症筋無力症に対するステロイド・胸腺摘除併用療法の長期効果. *神経治療*. 1995;12:437-443.