

CASE REPORT

気管支内腔に進展した術後再発浸潤性胸腺腫の2例

米田太郎¹・卯尾真由加¹・木場隼人¹・
酒井珠美¹・上田善道²・笠原寿郎¹

Two Cases of Invasive Thymoma with Postoperative Recurrence and Expansion into the Bronchial Lumen

Taro Yoneda¹; Mayuka Uo¹; Hayato Kobal¹;
Tamami Sakai¹; Yoshimichi Ueda²; Kazuo Kasahara¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, Japan; ²Department of Pathophysiological and Experimental Pathology, Kanazawa Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The invasion of thymoma into the bronchial lumen is rare. **Case 1.** An 85-year-old female was diagnosed with postoperative recurrence of thymoma in 2013. Extended thymectomy and right upper lobectomy were performed in 2002. By 2013, she had developed cough and wheezing, and an abnormal shadow was recognized in the right lung on a chest radiograph. Chest computed tomography (CT) showed a mass obstructing the airway of the right main bronchus, and postoperative recurrence of thymoma was confirmed on bronchoscopy. The patient received chemotherapy, after which follow-up CT showed the thymoma in the right main bronchus to have nearly disappeared. **Case 2.** A 69-year-old male was diagnosed with postoperative recurrence of thymoma in 2013. Extended thymectomy was performed in 1995. However, a mass was subsequently detected at the left cardiophrenic angle and left aspect of T2 in 2003. Although the patient underwent tumor resection, he experienced postoperative recurrence of thymoma with the dissemination of pleural metastasis in 2013. On admission, his chief complaint was dyspnea on exertion. Chest CT showed a pleural tumor as well as a tumor obstructing the bronchus on the left side. Postoperative recurrence of thymoma was confirmed on bronchoscopy, and the patient subsequently received chemotherapy. Follow-up chest CT demonstrated shrinkage of the tumor in the left main bronchus. **Conclusions.** We experienced two cases of invasive thymoma with postoperative recurrence and expansion into the bronchial lumen. Necrotic tissue was a characteristic finding on the surface of the tumor expanding into the bronchial lumen in both cases. In such cases, it is essential to perform a biopsy in order to establish the differential diagnosis.

(JJLC. 2014;54:191-198)

KEY WORDS — Thymoma, Invasive thymoma, Bronchial lumen, Pulmonary aspergillosis

Reprints: Taro Yoneda, Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan (e-mail: taroyoneda@yahoo.co.jp).

Received April 5, 2014; accepted June 10, 2014.

要旨 — **背景.** 胸腺腫の気管支内腔への進展は稀とされる。**症例 1.** 85歳女性。2002年に浸潤性胸腺腫にて拡大胸腺摘出，右上葉切除を施行された。2013年咳，喘鳴が出現し，胸部X線にて右肺野異常陰影を認め，胸部CTでは右主気管支を閉塞する腫瘍を認めた。気管支鏡検査での生検にて再発浸潤性胸腺腫と診断した。化学療法を行い，胸部CTでは気管支内の腫瘍は縮小した。**症例 2.**

69歳，男性。1995年に浸潤性胸腺腫に対し，拡大胸腺摘出，左上葉部分切除を施行された。2003年左横隔膜角と第2胸椎椎体左側に腫瘤形成を認め，胸膜播種を伴う再発にて再度腫瘍切除術を施行した。2013年に労作時呼吸困難を契機に入院加療となり，その際胸部CTにて浸潤性胸腺腫の増悪ならびに左主気管支の閉塞を認めた。気管支鏡検査での生検にて再発浸潤性胸腺腫と診断した。

¹金沢大学附属病院呼吸器内科；²金沢医科大学病理病態学。
別刷請求先：米田太郎，金沢大学附属病院呼吸器内科，〒920-

8641 石川県金沢市宝町 13-1 (e-mail: taroyoneda@yahoo.co.jp).
受付日：2014年4月5日，採択日：2014年6月10日。

化学療法を行い、胸部 CT では気管支内の腫瘍は縮小した。結論、気管支内腔に進展した浸潤性胸腺腫の 2 例を経験した。胸腺腫の気管支内腔への進展は壊死組織を伴うことなどが特徴的であり、他疾患の鑑別上、生検が必

須と考えられた。

索引用語——胸腺腫，浸潤性胸腺腫，気管支内腔，肺アスペルギルス症

背景

浸潤性胸腺腫は胸腺腫の 30% を占め¹、胸膜、心膜、肺などの隣接臓器への直接浸潤が多いとされる。気管支内に進展する胸腺腫は稀である。今回我々は気管支内腔に進展した術後再発浸潤性胸腺腫を 2 例経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例 1：85 歳，女性。

主訴：咳，喘鳴。

既往歴：浸潤性胸腺腫術後，重症筋無力症，胸部大動脈瘤。

現病歴：2002 年に浸潤性胸腺腫に対し，呼吸器外科にて拡大胸腺摘出，右上葉切除術を施行された。その後，連合弁膜症，胸部大動脈瘤のため心臓血管外科に入院中であった。2007 年重症筋無力症にて神経内科で加療を開始した。その際，胸腺腫の再発は認めなかった。2012 年 1 月心臓血管外科定期受診時に咳を訴え，胸部聴診で喘鳴を聴取し，胸部単純 X 線を実施したところ右主気管支内に結節，両肺野多発結節影を認め，精査加療目的に呼吸器内科に紹介となった。

現症：身長 138.5 cm，体重 32.1 kg，体温 36.6℃，血圧 152/64 mmHg，呼吸数 15 回/分，脈拍 92/分整，SpO₂ 95% (室内気)。意識清明。結膜に貧血黄疸なし。右呼吸音は減弱していた。喘鳴を聴取した。心音は収縮期ならびに拡張期雑音を認めた。腹部所見，神経学的所見に異常は認めなかった。初診時検査所見 (Table 1) では CEA の軽度上昇を認めた。胸部単純 X 線写真では左肺野に結節を認め，胸部単純 CT 検査では右肺尖部胸膜に接して腫瘤，右肺門部に腫瘤ならびに右主気管支内に結節，右下葉に結節，左下葉に結節を認めた (Figure 1)。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査でも同部位に FDG の集積を認めた。

右主気管支内結節は，右肺門の腫瘤から右上葉切除後断端に浸潤し主気管支に伸展した可能性が推測された。気管支鏡検査では右主気管支内を閉塞するポリープ状の，表面整で白色壊死組織を伴った腫瘤を確認し，同部位にて生検を行った (Figure 2)。

病理診断は浸潤性胸腺腫，WHO 分類 type B2 であっ

た (Figure 3)。右気管支内に進展した再発浸潤性胸腺腫として，化学療法を施行する方針となった。シスプラチン・ドキシソルピシン・シクロホスファミド・ビンクリスチン併用療法を 3 コース施行して右気管支内結節の縮小を認め，治療効果は部分寛解と判断した (Figure 4)。本人の希望にてその後外来で経過観察となっている。

症例 2：69 歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：WPW 症候群 (ペースメーカー埋め込み後)，気管支喘息。

現病歴：1995 年に浸潤性胸腺腫に対し，呼吸器外科にて拡大胸腺摘出ならびに左上葉部分切除を施行された。2003 年左横隔膜角と第 2 胸椎椎体左側に腫瘤形成を認め，胸膜播種を伴う再発にて再度腫瘍切除術を施行した。病理結果は浸潤性胸腺腫，WHO type B3 であった。2011 年受診時に左胸膜播種を指摘されていたが，その後は本人の判断で非定期受診であった。2013 年に下腿浮腫と労作時呼吸困難を認め，うっ血性心不全との診断にて循環器科に入院加療となった。その際，胸部 CT にて浸潤性胸腺腫の増悪ならびに左気管支分岐部の閉塞を認めた。胸腺腫再発が疑われ，呼吸器内科に紹介となった。

現症：身長 166.8 cm，体重 55.4 kg，体温 36.2℃，血圧 120/73 mmHg，呼吸数 17 回/分，脈拍 69/分整，SpO₂

Table 1. Laboratory Data on Admission in Case 1

| | | | |
|-------|--------------------------|-----------------------|-------------|
| WBC | 7300/μl | CEA | 7.3 ng/ml |
| RBC | 399×10 ⁴ /μl | CYFRA | 2.3 ng/ml |
| Hb | 12.8 g/dl | proGRP | 60.2 pg/ml |
| Plt | 22.0×10 ⁴ /μl | sIL2 Receptor | 239.0 U/ml |
| | | AFP | 5.0 ng/ml |
| TP | 8.0 g/dl | | |
| T-Bil | 0.74 mg/dl | Ach Receptor Antibody | |
| AST | 30 U/l | | 17.1 nmol/l |
| ALT | 11 U/l | | |
| LDH | 268 U/l | | |
| BUN | 22 U/l | | |
| Cr | 0.70 mg/dl | | |
| Na | 145 mEq/l | | |
| K | 4.6 mEq/l | | |
| Cl | 111 mEq/l | | |
| CRP | 0.0 mg/dl | | |

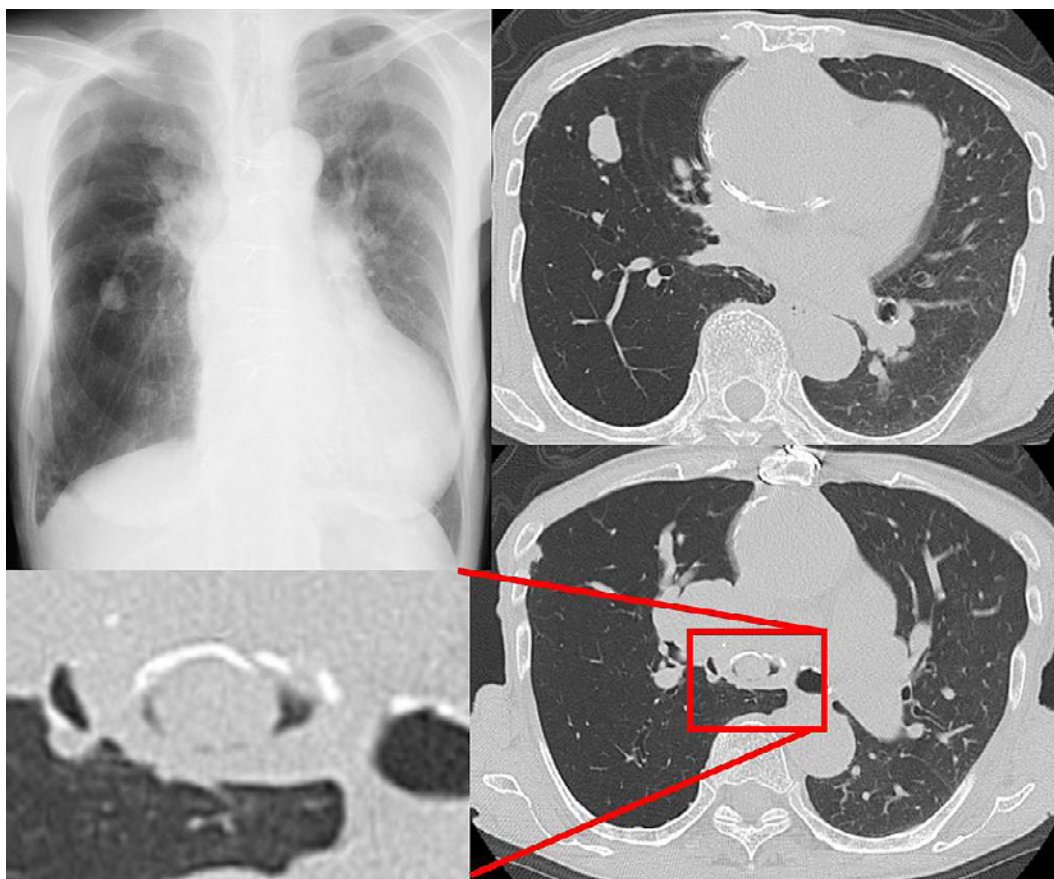


Figure 1. Chest radiography performed on admission showing a nodule in the right lung. A chest CT scan obtained on admission showing a nodule in the periphery of the right lung as well as a tumor obstructing the right main bronchial airway.

96% (室内気). 意識清明. 結膜に貧血, 黄疸なし. 左呼吸音減弱あり. 喘鳴は認めなかった. 心音異常なし. 腹部所見および神経学的所見に異常を認めなかった. 初診時検査所見 (Table 2) では CYFRA の軽度上昇を認めた. 胸部単純 CT 検査では左主気管支遠位で腫瘍が気管支内腔に突出し, 狭窄していた. 左胸膜播種病変も増大を認めた. FDG-PET 検査でも同部位に FDG の集積を認めた (Figure 5). 胸膜播種病変が左下葉に浸潤, 下葉支内を中枢に進展し, 下葉から突出した腫瘍が上葉入口部を塞いでいると推測された. 気管支鏡検査では左主気管支入口部より約 3 cm 遠位に腫瘍を認め, 左主気管支分岐部近位をほぼ閉塞していた. 性状は表面平滑な白色成分を含む腫瘍であった (Figure 6A). 同部位より生検を行った. 病理診断は浸潤性胸腺腫, WHO 分類 type B3 であった (Figure 6B). また同部位の生検組織からアスペルギルスを伴った壊死組織も確認され (Figure 6C), 肺アスペルギルス症を合併した. 左気管支内腔に進展した再発浸潤性胸腺腫と診断し, 化学療法の方針とした. 肺アスペルギルス症に関しては第 1 選択薬としてポリコナゾールが推

奨されており, 内服治療を開始した. 再発浸潤性胸腺腫化学療法に関しては, 患者が心不全のリスクがあることからアントラサイクリン系薬剤を避け, さらにポリコナゾールの薬物相互作用を考慮し, シスプラチン・エトポシド療法を選択して 4 コース施行した. 経過で左主気管支の気管支内腫瘍は縮小を認め, stable disease にて経過している (Figure 7).

考 察

浸潤性胸腺腫は胸腺腫の 30% を占め, 胸膜, 心膜, 肺などの隣接臓器への直接浸潤が多いとされる.¹ 一方でリンパ・血行性転移の頻度は 10% 程度である.² 術後再発に関しては, 完全切除 126 人中 24 人が再発し, 再発までの期間は平均 68 カ月 (4~175 カ月), 再発部位は胸膜 (22 例), 局所 (6 例), 遠隔転移 (5 例) との報告があり, 転移臓器としては肺, 肝, 骨が多い.³ 気管支内に再発する胸腺腫は稀とされる. 文献を検索した限りでは 1950 年以降本症例 2 例を含めて 21 例の論文報告にすぎない.⁴ 症状として咳, 血痰が多く呼吸困難などもある. 全体では

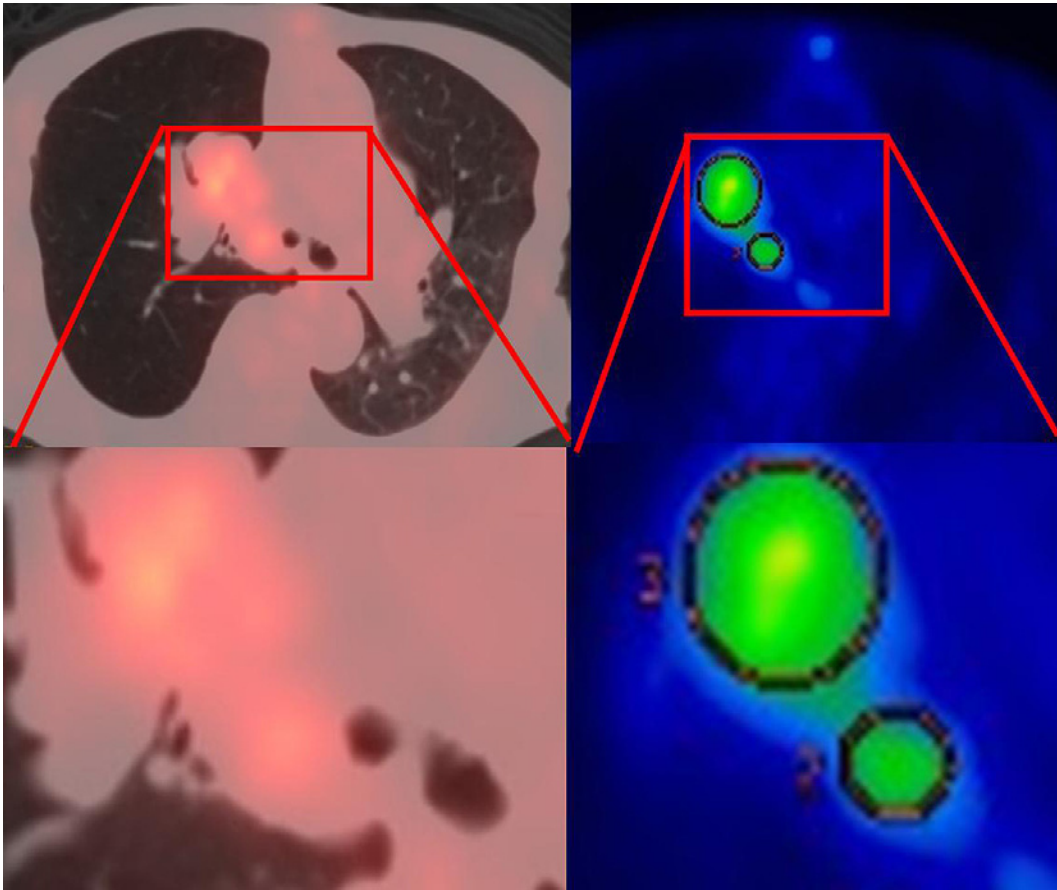


Figure 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) showing a high level of accumulation in the mass in the right hilar area and the tumor obstructing the right main bronchial airway.

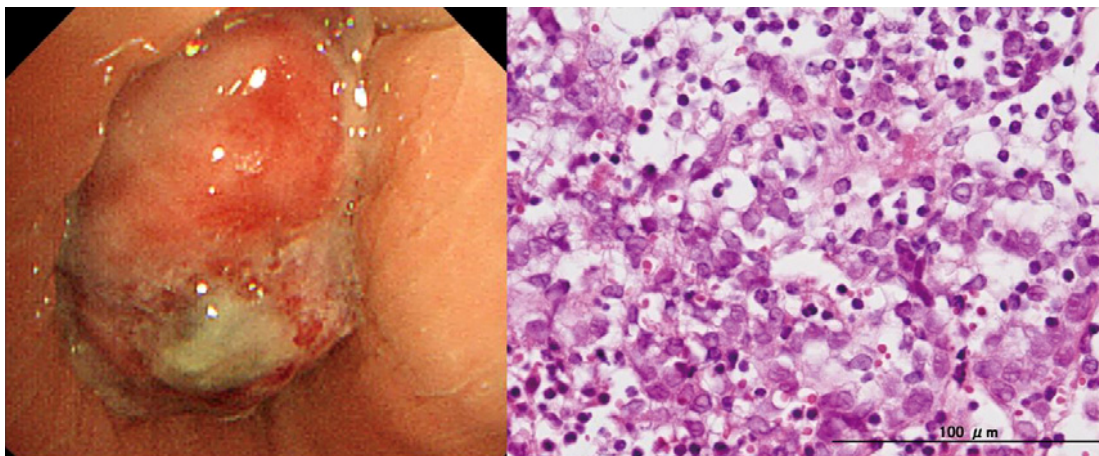


Figure 3. Bronchoscopy findings showing white necrotic tissue on the surface of the tumor obstructing the right main bronchial airway. Histological findings of the tumor. Hematoxylin-eosin staining showed a thymoma composed of both epithelial and lymphocytic elements, with a predominant epithelial pattern.

左上葉気管支での発生が多い。解剖学的に胸腺が正中よりやや左に位置していることと関連があるかも知れない。

い。さらに男性で左上葉気管支での発生が多く、逆に女性で右上葉気管支での発生が多く見られる傾向があり、

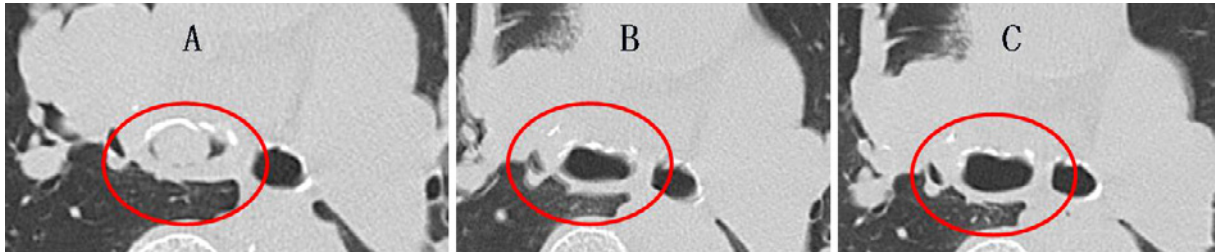


Figure 4. Chest CT scan showing the mass obstructing the right main bronchial airway prior to chemotherapy (A). After one course of chemotherapy (B) and after two courses of chemotherapy (C). The mass obstructing the right main bronchial airway had nearly disappeared.

Table 2. Laboratory Data on Admission in Case 2

| | | | |
|-------|------------------------------|----------------------------|------------|
| WBC | 6700/ μ l | IgG | 1680 mg/dl |
| Neut | 44.5% | IgA | 459 mg/dl |
| Eos | 2.7% | IgM | 136 mg/dl |
| Lym | 42.2% | IgE | 1676 mg/dl |
| Mono | 8.7% | | |
| RBC | 500×10^4 / μ l | CEA | 2.3 ng/ml |
| Hb | 16 g/dl | CYFRA | 8.7 ng/ml |
| Plt | 20.4×10^4 / μ l | proGRP | 45.8 pg/ml |
| | | sIL2 Receptor | 239 U/ml |
| TP | 7.2 g/dl | | |
| T-Bil | 2.3 mg/dl | Ach Receptor Antibody | (-) |
| AST | 36 U/l | | |
| ALT | 21 U/l | | |
| LDH | 136 U/l | β -D-glucan | <6.0 pg/ml |
| BUN | 15 U/l | <i>Aspergillus</i> antigen | |
| Cr | 1.04 mg/dl | INDEX | 0.77 (+) |
| Na | 144 mEq/l | | |
| K | 4.0 mEq/l | | |
| Cl | 106 mEq/l | | |
| CRP | 0.3 mg/dl | | |

興味深い(Table 3). 気管支内腔へ進展するメカニズムに関しては Honda らの報告⁵によると胸腺腫が縦隔胸膜を破り、臓側胸膜から肺実質に進展し、まず壁の脆弱な末梢気管支内腔に侵入し、徐々に中枢気管支内腔へポリープ状に進展することで生じると推測されている。本症例でも化学療法後は気管支粘膜は破壊されず、温存されており、気管支内腫瘍の消失を認めた。本症例1の FDG-PET 画像 (Figure 2) でも粘膜部分は FDG 集積が少なく、粘膜下組織や、気管支内結節がより多く集積を認めていることが確認でき、上記の周辺胸膜からの長軸進展した直接浸潤のメカニズムを裏付けている。以上から症例1の気管支内結節の進展形式は気管支に隣接した病変からの長軸進展を呈した状態と考えられた。一方、症例2では当初左主気管支内病変が存在するも左主気管支に隣接する胸膜や胸腔には病変を認めず、左下葉周辺の胸

膜播種が増大していた。その後、化学療法に反応して、気管支内の病変は中枢側から遠位側に消失した。この経過から、病変の成立過程はまず左胸膜播種病変から左下葉へ長軸進展し、その後気管支内腔へポリープ状に、中枢側へと進展したと考えられた。

浸潤性胸腺腫が気管支内腔へ進展する場合、表面平滑、白色壊死組織を伴う報告が多く、肺扁平上皮癌や一部の転移性肺腫瘍に類似すると言われる。⁶ 白色壊死組織は、腫瘍により内腔側へ圧迫された脆弱な気管支粘膜が壊死しながら気管支内腔に進展することで生じるとの推測がされている。⁴ 気管支粘膜のみの壊死であれば、気管支内腔面に近い部分がより壊死組織が著明であることが予測されるが、本症例での気管支内腫瘍の白色壊死組織の内視鏡所見は、2例とも腫瘍表面全体を覆っていた。

肺癌の気管支内病変の場合、表面に白苔を認め、気管支粘膜表面に浸潤した肺癌細胞が壊死したものと推測した報告⁷があり、本症例も白色壊死部分は気管支粘膜の壊死のみではなく、胸腺腫の気管支内垂直浸潤部先端の乏血性壊死が関与している可能性が考えられた。

さらに既報2例⁴と本症例2では壊死組織内にアスペルギルス菌体を認めた。気管支内腔にアスペルギルスが確認される場合は、一般に免疫力低下の患者が多いとされる。既報2例のうち1例は低ガンマグロブリン血症であったが、もう1例は免疫低下がなかった。本症例2はIgGの低下などは認めなかった。喘息合併症例でかつ血清IgE高値であることからアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の合併の可能性も考えられたが、粘液栓ではなく末梢血好酸球増多も認めなかったため否定的であった。気管支鏡下生検にて肺癌の壊死組織に真菌の腐生を確認したとの報告⁸や、局所的に免疫機構が破綻した壊死組織を母地としてアスペルギルスが着床発育するとの報告⁹もある。よって本症例2では脆弱な気管支粘膜の壊死部分にアスペルギルス感染を合併したと推測した。

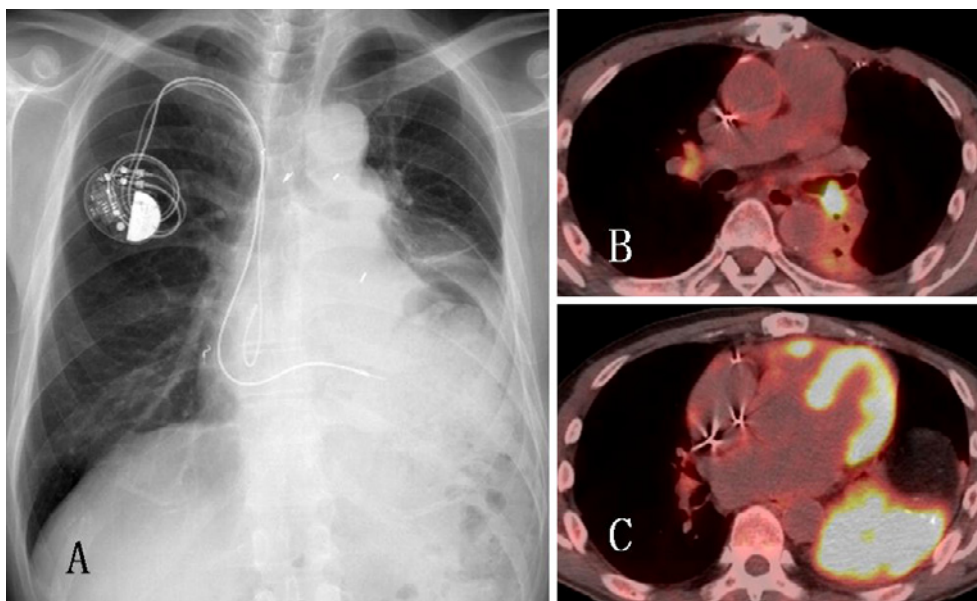


Figure 5. Chest radiography performed on admission showing a left pleural tumor. FDG-PET demonstrated an increased uptake in the pleural tumor and the tumor obstructing the left bronchial airway.

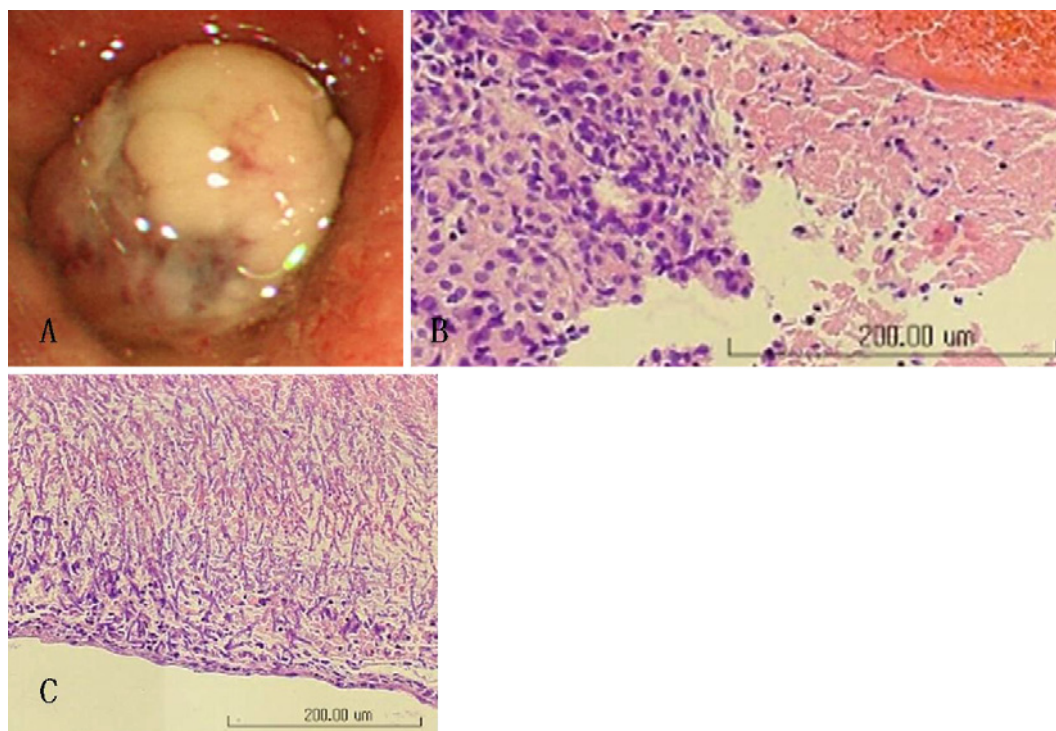


Figure 6. Bronchoscopy findings showing white necrotic tissue on the surface of the tumor obstructing the left upper bronchial airway (A). Histological findings of the tumor. Hematoxylin-eosin staining showed a thymoma composed of both epithelial and lymphocytic elements, with a mixed lymphoepithelial pattern. A biopsy specimen of the necrotic tissue demonstrated the proliferation of a fungus similar to *Aspergillus* (C).

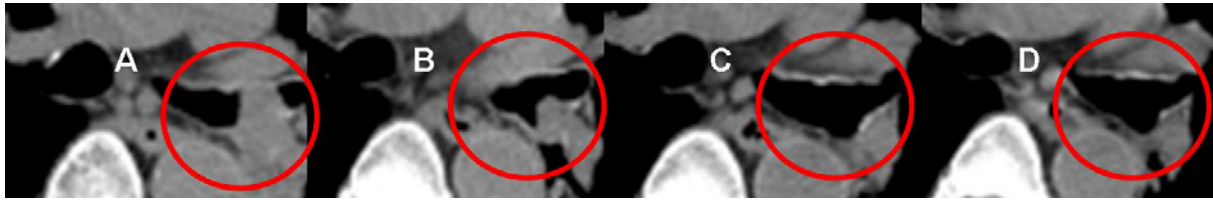


Figure 7. Chest CT showing the tumor obstructing the left bronchial airway prior to chemotherapy (A) and after one course (B), two courses (C) and three courses of chemotherapy (D). The CT scans show progressive tumor shrinkage.

Table 3. Cases of Invasive Thymoma Displaying Endobronchial Growth

| Case | Author | Year | Sex | Age | Symptom | Occupied bronchus | WHO histological classification |
|------|-------------|------|-----|-----|-------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 1 | Derow | 1950 | F | 33 | Sputum | Main br. | B2 |
| 2 | Spahr | 1981 | M | 57 | Cough | Lt. upper lobe br. | B2 |
| 3 | Garfield | 1983 | F | 26 | Cough | Lt. upper lobe br. | B2 |
| 4 | Fournel | 1985 | M | 51 | Chest pain | Lt. main br. | B2 |
| 5 | Fournel | 1985 | F | 52 | Chest pain | Rt. upper lobe br. | B2 |
| 6 | Fournel | 1985 | M | 56 | Dyspnea | Lt. main br. | B2 |
| 7 | Hikita | 1986 | M | 66 | Cough, Hemoptysis | Lt. upper lobe br. | B3 |
| 8 | Asamura | 1988 | F | 56 | Cough, Hemoptysis | Rt. upper lobe br. | B3 |
| 9 | Asamura | 1988 | F | 58 | Hemoptysis | Lt. B ³ br. | B2 |
| 10 | Honma | 1988 | M | 58 | Hemoptysis | Lt. B ³ br. | B2 |
| 11 | Yokoi | 1989 | F | 58 | Hemoptysis | Lt. B ³ br. | B2 |
| 12 | Ichimanda | 1991 | F | 63 | Cough | Rt. B ³ br. | B2 |
| 13 | Honda | 1995 | M | 63 | Cough, Hemoptysis | Lt. upper segment br. | B2 |
| 14 | Kondo | 1997 | F | 68 | Cough, Sputum | Lt. B ³ b br. | B2 |
| 15 | Abiko | 1999 | F | 71 | Hemoptysis | Lt. B ³ br. | B3 |
| 16 | Sakuraba | 2004 | F | 69 | Not listed | Rt. B ³ br. | B3 |
| 17 | Benton | 2010 | M | 70 | Dyspnea | Rt. lower lobe br. | B2 |
| 18 | Hwang | 2012 | F | 26 | Dyspnea | Trachea | B3 |
| 19 | Kawaguchi | 2013 | M | 77 | Hemoptysis | Lt. upper lobe br. | Not listed |
| 20 | This case 1 | 2014 | F | 85 | Cough | Rt. main br. | B2 |
| 21 | This case 2 | 2014 | M | 69 | Dyspnea | Lt. main br. | B3 |

結 論

浸潤性胸腺腫の浸潤様式としては稀な、気管支内腔に進展した浸潤性胸腺腫の2例を経験したので報告した。気管支内腔に進展する浸潤性胸腺腫の表面は粘膜壊死を伴う特徴があり、鑑別では肺癌などの悪性腫瘍の他、肺炎アスペルギルス症なども挙がり、生検が必須である。気管支鏡所見は類似しており、注意が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：笠原寿郎 [講演料など] 中外製薬(株)、日本イーライリリー(株)、大鵬薬品工業(株)[委受託研究(治験等)] 中外製薬(株)、ファイザー(株)、第一三共(株)

謝辞：本症例2の病理組織所見に際し、ご指導いただいた金

沢大学附属病院病理部池田博子先生に深謝いたします。

REFERENCES

- Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer*. 1987;60:2727-2743.
- 籠谷勝己, 門田康正, 中原数也, 南城 悟, 藤井義敬, 北川陽一郎, 他. 多臓器転移胸腺腫17例の検討. *日胸外会誌*. 1984;32:1812-1817.
- Haniuda M, Kondo R, Numanami H, Makiuchi A, Machida E, Amamo J. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, re-operation, and outcome. *J Surg Oncol*. 2001;78:183-188.
- 安孫子正美, 佐藤 徹, 塩野知志, 高橋伸政, 金内直樹, 塚本東明, 他. 気管支内腔へポリープ状に発育進展した浸潤性胸腺腫の1例. *気管支学*. 1999;21:289-293.
- Honda T, Hayasaka M, Hachiya T, Hirose Y, Kubo K, Katsuyama T. Invasive thymoma with hypogamma-

- globulinemia spreading within the bronchial lumen. *Respiration*. 1995;62:294-296.
6. 横井香平, 宮沢直人, 森 清志, 斎藤芳国, 富永慶晤, 鈴木恵子. Endobronchial polypoid growth を呈した浸潤性胸腺腫の1例. *日胸疾会誌*. 1990;28:529-534.
 7. 塩崎晃平, 出村芳樹, 石崎武志, 佐々木文彦, 齊藤雄二, 赤井雅也, 他. 気管支アスペルギルス症を合併した肺門部腺癌の1例. *気管支学*. 1998;20:52-55.
 8. 馬庭 厚, 田口善夫, 種田和清, 田中榮作, 井上哲郎, 加藤晃史, 他. 気管支鏡下生検で腫瘍壊死部分に真菌腐生を認めた4例. *日呼吸会誌*. 2003;41:39-43.
 9. 吉富 淳, 寺田総一郎, 藤田浩之, 三浦聡之, 妹川史朗, 千田金吾. 非空洞性肺癌に合併したアスペルギルス症の2例. *感染症学雑誌*. 2000;74:536-540.