

CASE REPORT

根治切除後早期に急速増大出現した胸腔内再発胸腺腫の1例

亀山 亨¹・岩澤 卓¹・西岡清訓²・
足立史郎³・兒玉 憲⁴・堂野恵三¹

Intrathoracic Recurrent Thymoma Exhibiting Rapid Progression After Resection

Akira Kameyama¹; Takashi Iwazawa¹; Kiyonori Nishioka²;
Shiro Adachi³; Ken Kodama⁴; Keizo Dono¹

¹Department of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital, Japan; ²Department of Surgery, Kinki Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers, Japan; ³Department of Pathology, Toyonaka Municipal Hospital, Japan; ⁴Department of Surgery, Yao Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Thymomas usually grow slowly, and recurrence is often diagnosed several years after resection. We encountered a case of recurrent thymoma that showed rapid progression within four months after the first operation. **Case.** A woman in her 70s underwent resection of a thymoma together with a part of the pericardium and left lung in July 2011. The histological diagnosis was type B3 according to the WHO classification and stage III thymoma according to the Masaoka classification. Four months after the first operation, chest XP showed a mass measuring 60 mm in diameter in the left middle lung field. As the mass did not shrink over the initial six months after the operation, PET-CT and aspiration needle cytology were performed, and the mass was diagnosed as recurrent thymoma. We performed reoperation eight months after the initial surgery. The tumor showed adhesion to the chest wall and a portion of the left lung; therefore, we resected it in addition to the 6-9th ribs of the left back and the inferior lobe of the left lung simultaneously. The pathological findings of the resected specimen of the second operation also showed type B3 thymoma. The thymoma did not directly invade the ribs or lung, although there was solo lung metastasis. The patient did not receive adjuvant therapy, such as chemotherapy or radiation, and survived for two years after the operation, without any signs of tumor recurrence. **Conclusions.** We experienced a rare case of recurrent thymoma displaying rapid progression after resection. This case is considered to be valuable for discussing the mechanisms underlying the recurrence and progression of thymoma.

(JLCC. 2015;55:42-47)

KEY WORDS — Thymoma, Early recurrence, Rapid progression, Masaoka stage III, WHO type B3

Received September 28, 2014; accepted January 26, 2015.

要旨 — **背景.** 胸腺腫は緩徐に発育する腫瘍であり、術後再発の多くは初回手術後数年から十数年経過してから診断される。今回我々は術後4カ月で急速に増大出現した再発症例を経験したので報告する。**症例.** 70歳代女性。2011年に胸腺腫に対し左開胸で腫瘍および心膜、肺合併切除を施行した。病理診断はWHO分類Type B3、正岡分類III期であった。補助治療を行わずに経過観察中、術後4カ月の胸部X線で左中肺野に径6cm大の腫瘤影を認めた。術後6カ月においても縮小を認めず、CT

で左背側に胸腔内腫瘍を疑い経皮針細胞診、PET検査を行った結果、胸腺腫の再発と診断し、術後8カ月目に再手術を行った。腫瘍は胸壁および肺に強固に癒着していたためそれぞれ合併切除した。他に胸腔内に播種性病変は認めなかった。術後病理組織診断は、初回切除腫瘍と類似したType B3胸腺腫で、明らかな胸壁や肺への浸潤は認めなかったが、肺内に転移病変を認めた。術後補助治療は行わず経過観察中であるが、再手術2年後において再発は認めていない。**結論.** 術後早期に急速増大した、

¹市立豊中病院外科；²公立学校共済組合近畿中央病院外科；³市立豊中病院病理診断科；⁴八尾市立病院外科。

受付日：2014年9月28日，採択日：2015年1月26日。

まれな胸腺腫再発例を経験した。再発、増殖機序など胸腺腫の生物学的特性を考察するために貴重な症例と考えられた。

はじめに

胸腺腫は緩徐に発育する腫瘍であり、播種や転移を来すことがあるが一般的に経過は長い。今回我々は WHO 分類 Type B3, 正岡分類 III 期の胸腺腫に対して摘出術を施行後、わずか 4 カ月で急速に増大する再発病変を認めた 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：70 歳代，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2011 年 5 月に検診で LDH 高値を指摘され、精査目的で前医にて胸部 CT を施行されたところ左前縦隔に腫瘤を認め、加療目的で当院に紹介された。胸腺腫を疑い同年 7 月に開胸下胸腺腫摘出、心膜、左肺 S₃、左横隔神経合併切除を施行した。病理組織検査で WHO 分類 Type B3 胸腺腫で、心膜および左肺に浸潤を認め、正岡分類で病期 III 期と診断された。その後外来で定期的に経過観察を行うこととし、同年 11 月に術後最初に施行した胸部 X 線検査で左中肺野に 60 mm 大の腫瘤影を認めた。当初は限局性胸水として経過観察していたが、さらに 2 カ月経過しても腫瘤影は縮小傾向を認めなかったため、針穿刺吸引細胞診を含む精査を行ったところ胸腺腫再発との診断に至り、手術目的で入院となった。

入院時現症：身長 151 cm，体重 40 kg，血圧 131/90 mmHg，脈拍数 67 回/分，呼吸数 16 回/分，酸素飽和度 97%，体温 37.0℃，意識清明，左側胸部の手術創以外に身体所見に異常なし。

入院時検査所見：WBC 4100/μl，CRP 0.05 mg/dl と炎症反応上昇なく，Hb 11.5 g/dl と貧血なし，抗 AchR 抗体は <0.1 nmol/l で正常範囲内であった。腫瘍マーカーは CEA 6.3 ng/ml，IL-2R 862 U/ml と軽度高値を認めた。

初回手術前胸部 X 線写真：左前縦隔に 66×34 mm の腫瘤を認めた。

初回手術前胸部 CT：左前縦隔に長径 80 mm 大の分葉状で内部が比較的均一に造影される充実性腫瘤を認めた (Figure 1a)。

初回手術所見：腫瘍は左肺と心膜への浸潤が認められたため、左開胸でこれらを合併切除した (Figure 1b)。胸腔内播種病変は認めなかった。

索引用語——胸腺腫，早期再発，急速増大，正岡分類 III 期，WHO 分類 Type B3

初回手術病理組織学的所見：腫瘍内には上皮成分がリンパ球成分を伴って増生する所見を認め (Figure 1c)，胸腺腫，WHO 分類 Type B3，正岡分類 III 期と診断された。血管内に腫瘍が浸潤している所見も散見された (Figure 1d)。

術後 4 カ月胸部 X 線写真：左中肺野に 60 mm 大の境界明瞭な腫瘤陰影を認めた (Figure 2a)。

術後 6 カ月胸部 X 線写真：左中肺野の腫瘤影に縮小傾向なく，著変は認めなかった (Figure 2b)。

術後 6 カ月胸部 CT：左胸腔背側に 63×34 mm 大の境界明瞭で類円型の腫瘤影を認めた (Figure 2c)。

術後 8 カ月 FDG-PET：同部位に SUV-max 11.3 の異常集積を認めた (Figure 2d)。

針穿刺吸引細胞診：Class V，多量のリンパ球を背景に高異型度の上皮性腫瘍細胞を認めた。以上より胸腺腫再発と診断し，初回手術から 8 カ月後に手術を行った。

手術所見：腫瘍は左胸腔内背側に位置し，前面は左肺 S₆，S₁₀ と癒着，背面は第 6～9 肋骨の部位で胸壁と強固に癒着していた。また腫瘍とは別に左肺 S₆ に弾性硬の結節を触知した。腫瘍摘出，左第 6～9 肋骨，および左肺下葉合併切除を行った。

病理組織学的所見：胸膜の腫瘍は線維性被膜を有しており，肺実質および肋骨への直接浸潤は認めなかった (Figure 3a)。また，左肺 S₆ に 10 mm の結節を認め，肺転移と診断された (Figure 3b)。腫瘍は前回手術標本同様，リンパ球と上皮細胞が混在する Type B3 胸腺腫と診断された (Figure 3c)。

術後経過：術後化学療法，放射線治療は行わず経過観察を行っているが，再手術後 2 年目に施行した胸部 CT では明らかな再発は認めていない。

考 察

胸腺腫は一般的に緩徐に増殖する腫瘍であり，遠隔期における再発を時に経験する。再発率については，近藤らが行った胸腺上皮性腫瘍全国アンケート調査での 1320 症例の集計報告によると，肉眼的に完全切除を行った胸腺腫の再発率は，I 期胸腺腫は 0.9%，II 期は 3.7% であったのに対し，III 期では 27.3%，IV 期は 33.3% であった。¹ Sonobe らの報告によると WHO 分類による組織型別の術後 15 年無再発生存率は，Type A，Type AB，Type B1 は 100%，Type B2 は 66.7%，Type B3 は 54.5% とい

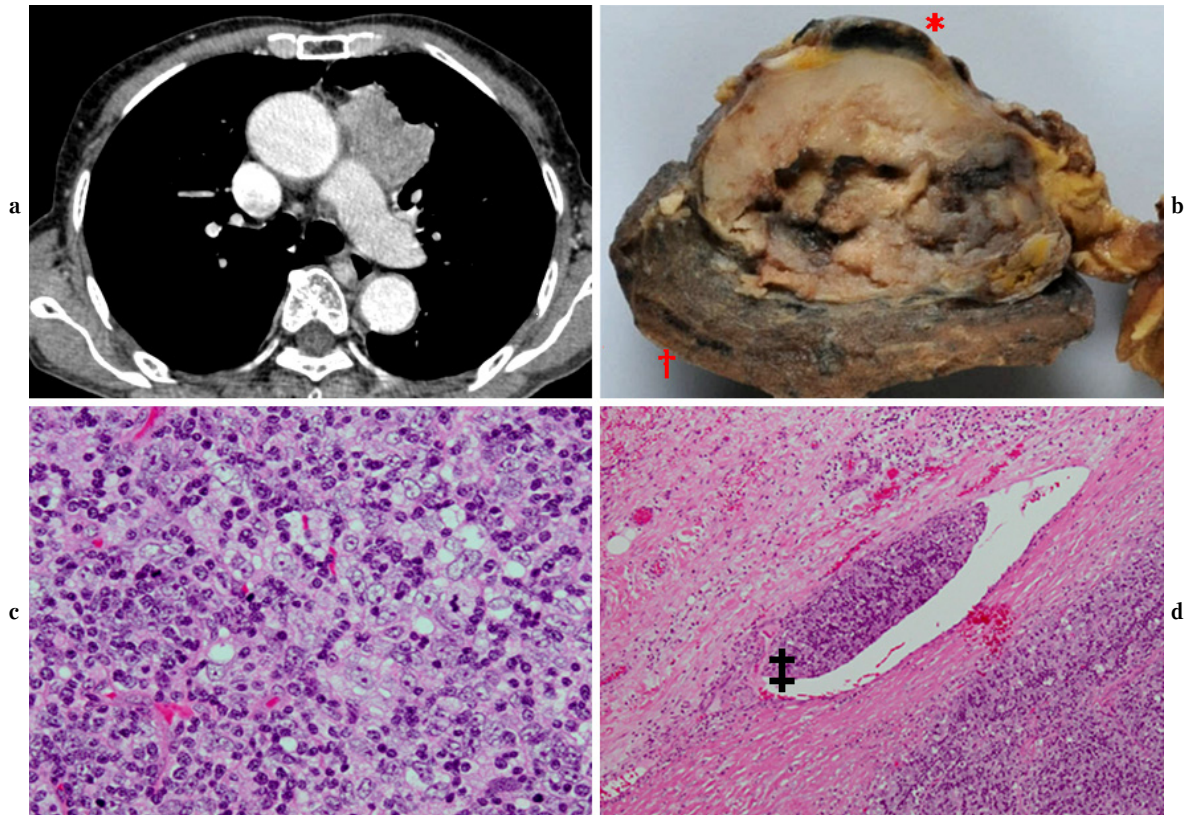


Figure 1. Radiographic and pathological findings of the primary tumor. **a)** Chest CT showing a lobulated mass measuring 80 mm in diameter in the left anterior mediastinum. **b)** Macroscopic view showing the tumor resected together with a part of the pericardium (*) and left S³ pulmonary segment (†). **c, d)** Microscopic views showing the proliferation of epithelial tumor cells and lymphocytes with invasion into the vessels (‡).

う結果を示しており、この報告には個々の再発時期についての明確な記載はないが、図に示された無再発曲線では、最も早く再発した Type B3 の症例で、術後およそ 1 年後であった。² また、Gao らが Type B3 177 例について検討したところ、R0 手術 102 例および放射線治療後 CR 3 例の治療後 5 年、10 年無再発生存率はそれぞれ 91%、73% で、2 年以内の再発は認めていない。また R1、R2 手術の 57 例および放射線治療後 PR または SD 15 例の治療後 5 年再増悪率は 33% であったが、最も早い再増悪例においても 1 年前後であった。³ 本症例も WHO 分類で Type B3、正岡分類 III 期であったが、術後およそ 4 カ月で再発を認めており、これまでの報告と比較すると非常に早い時期に再発を来したと考えられる。胸腺腫の術後再発部位としては、多くは胸腔内播種であり、遠隔転移は比較的少ない。近藤らは、血行性転移は 1.2% であったと報告している。¹

本症例は、早い時期の再発であった点、初回の手術標本の病理所見にて血管侵襲が認められた点、また再手術時に肺内に転移病変を認めた点を考慮すると、血行性の転移再発形式をとった可能性がある。NCCN のガイドラ

インに従うと、R1 切除後には放射線治療を、R2 切除後には放射線治療または化学療法併用が推奨されている。⁴ 本症例は病理所見から R1 切除と考えると術後放射線治療を行うべきであったかもしれないが、高齢であり手術侵襲による活動性の低下が認められたため経過観察とした。

本症例は再発時点ですでに径約 6 cm に達しており、腫瘍が急速に増大した可能性が高い。その原因として腫瘍内出血や腫瘍への急速なリンパ球の流入などが考えられるが、再発を疑う陰影を初めて認めた術後 4 カ月の時点では CT は施行しておらず、腫瘍内に出血が存在したかは確認できない。しかし、出血時に発現することの多いとされる胸痛や発熱、血液検査での貧血や炎症反応は認めておらず、また切除組織の病理像でも線維化や壊死、ヘモジデリン沈着などの出血の形跡は認めていないことから、腫瘍内出血は否定的である。⁵⁻⁷ 腫瘍急速増大の原因として次に挙げられるのは、腫瘍内でのリンパ球の増加による腫瘍体積の変化である。胸腺腫は胸腺上皮由来する腫瘍と非腫瘍性未熟 T リンパ球の混在を特徴とし、WHO 分類において Type B はその腫瘍細胞の形態

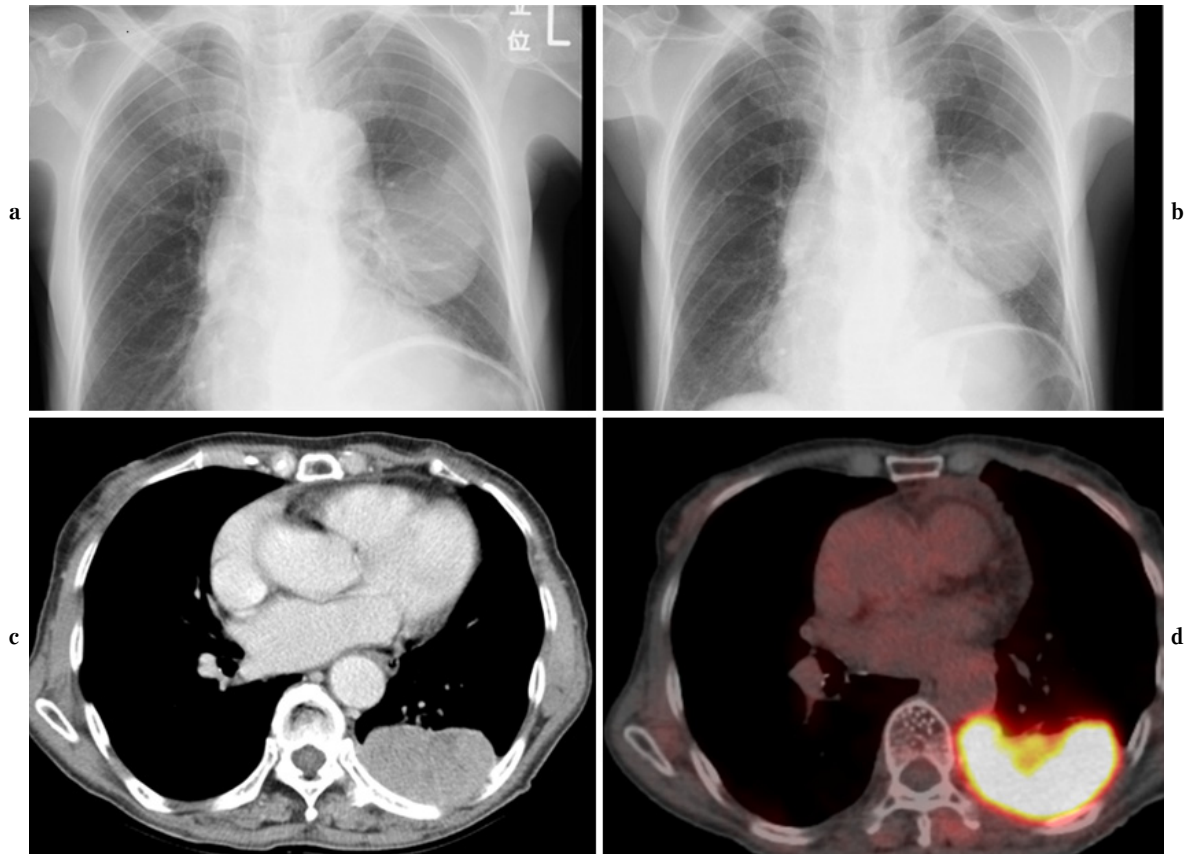


Figure 2. Radiographic findings of the recurrent tumor. **a)** Chest XP performed four months after the primary operation showing a mass measuring 60 mm in diameter in the left middle lung field. **b)** Chest XP performed six months after the primary operation showing the tumor without any changes in size. **c)** Chest CT performed six months after the primary operation showing a well-defined tumor measuring 63 mm in diameter localized in the left thoracic cavity bordering the dorsal chest wall. **d)** FDG positron emission tomography performed eight months after the primary operation showing abnormal accumulation in the tumor.

と随伴する未熟 T リンパ球の多寡により, Type B1, Type B2, Type B3 に細分類される. 胸腺腫内のリンパ球の中には, CD4+CD8+ double positive の細胞表面マーカーを発現する T 細胞が様々な割合で含まれているが, Type B3 は Type B1 や Type B2 に比べるとその割合は有意に少ない.⁸ また, この CD4+CD8+ double positive T リンパ球はステロイドに非常に感受性が高く, 胸腺腫の患者へのステロイド投与は同リンパ球をアポトーシスに誘導するため腫瘍が縮小すると考えられている. 本症例では, 初回手術 4 カ月後にすでに径 6 cm と急速増大を示したにもかかわらず, その後 2 カ月間では腫瘍径に大きな変化は認めなかった. これは宿主に生じた何らかの免疫学的機序により, 当初は腫瘍内で未熟 T リンパ球が多量に誘導されて急速に腫瘍体積が増大したものの, その後腫瘍上皮細胞の増殖および悪性化に伴い, これら未熟 T リンパ球がアポトーシスに陥ったか, または成熟した T リンパ球に分化して腫瘍外に流出したことによ

り減少したため, 結果として腫瘍径には変化がなく, 切除標本ではリンパ球の割合の少ない Type B3 の組織型を示したという仮説が考えられる.

再発時の治療法については, 適応を限れば再発胸腺腫の切除について良好な予後を示すという肯定的な報告が近年多くみられる. Bott らは片側胸腔内再発で完全切除が可能と考えられた 11 例に再切除を行い, 生存中央値が 156 カ月と非切除例の 50 カ月より良好であったと報告している.⁹ Bae らは 41 例の再発胸腺腫のうち 15 例に再切除を行い, 完全切除が行えた 13 例の 5 年生存率は 90.9% と, 非切除または非完全切除の 44.7% より有意に良好であったとしている.¹⁰ Margaritora らは 43 例の再発胸腺腫に対して 22 例に完全切除を行い, その 5 年生存率が 91% と良好であったと報告している.¹¹

本症例は血行性転移が示唆されることから, 腫瘍学的には全身的な化学療法の適応と考えられるが, 高齢であり 2 度の開胸手術後という身体的, 精神的負担を考慮

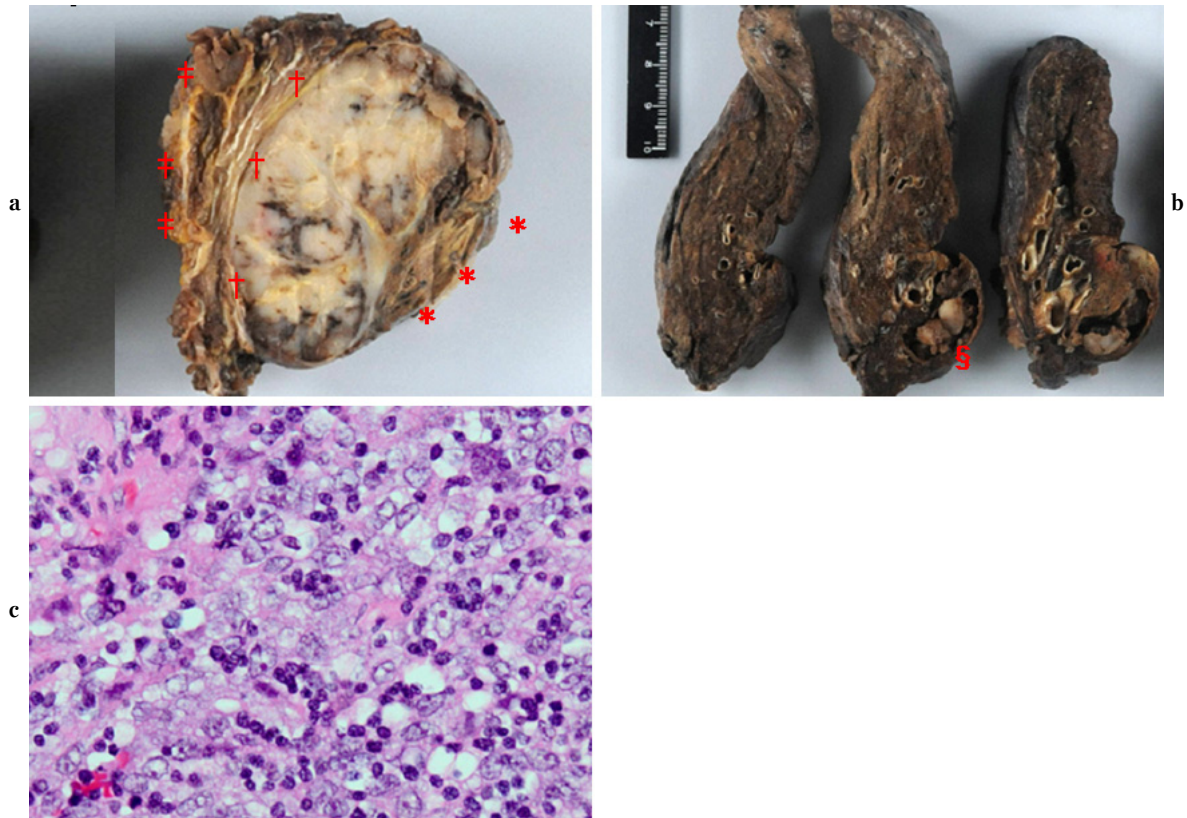


Figure 3. Pathological findings of the tumor on the secondary operation. **a)** Macroscopic view showing the encapsulated tumor bordering the lung (*), parietal pleura (†) and ribs (‡). **b)** A solid nodule measuring 10 mm in diameter in the left S6 pulmonary segment (§). **c)** Microscopic view showing the proliferation of thymic epithelial cells and lymphocytes in the main tumor and pulmonary nodule, in the same fashion as in the primary tumor.

して、化学療法は行わずに経過観察を行っている。化学療法については、シスプラチン、カルボプラチンを中心とした併用レジメンが用いられることが多いが、まだ確立されたレジメンはない。したがって、胸腺腫再発に対しては現在外科的完全再切除が最も有効な治療であると考えられるため、¹² 定期的な画像検査による早期発見に努めるべきである。胸腺全摘後 32 年目に再発したとの報告もあり、胸腺腫に関しては終生にわたっての経過観察の必要性が述べられているが、^{13,14} 本症例のように早期再発を来すものもあるため、特に再発率の高い正岡 III 期、IV 期、WHO Type B2、Type B3 の症例に関しては、術後早期においても入念な経過観察が必要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 近藤和也, 門田康正. 胸腺上皮性腫瘍の全国アンケート報告. 日呼外会誌. 2001;15:633-642.
2. Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H, Nobukawa B, Futagawa T, Yamazaki A, et al. Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11:367-373.
3. Gao L, Wang C, Fang W, Zhang J, Lv C, Fu S. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1329-1334.
4. Gomez D, Komaki R, Yu J, Ikushima H, Bezjak A. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol.* 2011;6(Suppl 3):S1743-S1748.
5. Kuo T. Sclerosing thymoma—a possible phenomenon of regression. *Histopathology.* 1994;25:289-291.
6. 伊藤博道, 山本達生, 小貫琢哉, 酒井光昭, 石川成美, 鬼塚正孝, 他. 急速増大後に自然縮小を示した胸腺腫の 1 例. 日呼外会誌. 2006;20:974-979.
7. 奥崎 健, 磯部 威, 津谷隆史, 大宇根晃雅, 二井谷研二, 村上 功, 他. 急速に増大と自然縮小を示した非浸潤型胸腺腫の 1 例. 日胸. 1994;53:875-880.
8. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pa-*

- thol.* 2001;25:103-110.
9. Bott MJ, Wang H, Travis W, Riely GJ, Bains M, Downey R, et al. Management and outcomes of relapse after treatment for thymoma and thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1984-1992.
 10. Bae MK, Byun CS, Lee CY, Lee JG, Park IK, Kim DJ, et al. Clinical outcomes and prognosis of recurrent thymoma management. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1304-1314.
 11. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Lococo F, Porziella V, Meacci E, et al. Single-centre 40-year results of redo operation for recurrent thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:894-900.
 12. Ruffini E, Van Raemdonck D, Detterbeck F, Rocco G, Thomas P, Venuta F, et al. Management of thymic tumors: a survey of current practice among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol.* 2011;6:614-623.
 13. Awad WI, Symmans PJ, Dussek JE. Recurrence of stage I thymoma 32 years after total excision. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:2106-2108.
 14. 松本理恵, 今井茂郎, 佐々木なおみ. 初回手術後 17 年を経て遠隔転移をきたした胸腺腫の 1 例. *日臨外会誌.* 2011;72:1969-1973.