

CASE REPORT

リンパ性間質を伴う小結節性胸腺癌の1例

門松由佳¹・中島 潔¹・上野陽史¹・
岡阪敏樹¹・森 正一¹

A Case of Micronodular Thymic Carcinoma with Lymphoid Stroma

Yuka Kadomatsu¹; Kiyoshi Nakashima¹; Harushi Ueno¹;
Toshiki Okasaka¹; Shoichi Mori¹

¹Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We herein report a case of micronodular thymic carcinoma with lymphoid stroma. **Case.** The patient was a 45-year-old woman who was being followed up for an anterior mediastinal nodule, which had increased in size from 14 mm to 18 mm over four years. The tumor showed no accumulation on a positron emission tomography scan. With a suspected diagnosis of thymoma, video-assisted partial thymectomy was performed. The tumor was yellowish-white and histologically composed of epithelial tumor cells arranged in a micronodular growth pattern. The tumor also displayed florid lymphoid hyperplasia with lymph follicles in the stroma. The histological findings revealed a superficial resemblance to micronodular thymoma with lymphoid stroma. The tumor cells, however, displayed large hyperchromatic nuclei, prominent nucleoli and anisokaryosis and were positive for CD5, bcl-2, c-kit, CK5/6 and p40. The lymphoid stroma was mainly composed of CD20-positive B-lymphocytes, and the germinal center was negative for the bcl-2 expression. The lymphocytes inside the tumor were negative for TdT. We therefore considered the lymphoid stroma to be reactive follicular hyperplasia. Overall, we recognized the tumor to be micronodular thymic carcinoma. **Conclusions.** To our knowledge, cases of micronodular thymic carcinoma with lymphoid stroma have not been previously reported in our country and this lesion has not been addressed by the General Rules for the Study of Mediastinal Tumors. This case report raises awareness regarding the possibility of micronodular thymic carcinoma with lymphoid stroma.

(JLCC. 2015;55:59-64)

KEY WORDS — Thymic carcinoma, Micronodular thymoma with lymphoid stroma, Micronodular thymic carcinoma with lymphoid stroma, Anterior mediastinal mass

Received October 23, 2014; accepted February 8, 2015.

要旨 — **背景.** リンパ性間質を伴う小結節性胸腺癌の1例を経験した。**症例.** 45歳女性。胸部CTで指摘された前縦隔結節は4年間で直径14mmから18mmへ増大を認めた。PETで有意な集積を認めず、胸腺腫を疑い、胸腔鏡下胸腺部分切除術を施行した。腫瘍は黄白色で充実性の胞巣を形成し、周囲には胚中心をもつリンパ濾胞を認めた。H-E染色からは結節性胸腺腫(micronodular thymoma with lymphoid stroma: MNT)を鑑別に挙げたが、腫瘍細胞の核/細胞質比が高く、核の大小不同、核分裂像などを認めた。CD5, bcl-2, c-kitおよびCK5/6, p40

はいずれも陽性であった。リンパ濾胞の多くはCD20陽性B細胞から構成され、胚中心はbcl-2陰性であり、反応性リンパ濾胞と考えた。腫瘍内のリンパ球はTdT陰性であった。以上よりリンパ性間質を伴う小結節性胸腺癌と診断した。**結論.** リンパ性間質を伴う胸腺癌は本邦での報告例がなく、縦隔腫瘍取扱い規約でも収載されていないため、本疾患の概念を広く認識し、MNTと区別する必要があると考えられた。

索引用語 — 胸腺癌, 小結節性胸腺腫, 小結節性胸腺癌, 前縦隔腫瘍

¹名古屋第一赤十字病院呼吸器外科。

受付日: 2014年10月23日, 採択日: 2015年2月8日。

はじめに

胸腺腫瘍は幅広い病理学的特徴をもつ腫瘍であり、しばしば診断に苦慮する。今回、我々は特徴的な病理所見をもつ胸腺癌の1例を経験した。病理学的には腫瘍細胞が明瞭な胞巣を形成し、間質部には胚中心をもつリンパ濾胞を認めた。胸腺腫の一型であるリンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫 (micronodular thymoma with lymphoid stroma: MNT) に類似しているが、通常の胸腺腫と異なり腫瘍細胞の核/細胞質比が高く、核の大小不同、核分裂像などを認めた。組織学的所見および免疫染色の結果よりリンパ性間質を伴う小結節性胸腺癌と診断した。本邦で初めての報告である。

症 例

症例：45歳、女性。

主訴：前縦隔腫瘍。

既往歴：十二指腸潰瘍。

嗜好歴：非喫煙。

現病歴：検診胸部CTで前縦隔結節を指摘された。経過観察中、結節の増大を認めたため診断と治療目的で当科紹介受診となった。自覚症状は認めなかった。

入院時検査所見：血液、生化学、凝固系に異常所見は認められなかった。血中抗アセチルコリンレセプター抗体は陰性であった。

腫瘍マーカー：CEA 1.0 ng/ml, CYFRA 0.9 ng/ml, SCC 1.0 ng/ml (すべて正常値)。

胸部単純CT検査所見：周囲との境界は比較的明瞭で

あった。内部は均一で石灰化や嚢胞は認められなかった。2008年 (Figure 1a) には $15 \times 12 \times 7$ mm であった結節は、2012年 (Figure 1b) に $20 \times 18 \times 14$ mm まで増大が認められた。胸腔内に胸水貯留はなく、腫脹したリンパ節も認められなかった。

造影MRI検査所見：筋肉と比較してT1強調像で等信号、T2強調像でやや高信号に描出された。周囲組織への明らかな浸潤所見は認めなかった。

PET-CT所見：主腫瘍および他部位に集積は認めなかった。

以上より胸腺腫を疑い、胸腔鏡下胸腺部分切除術を施行した。

術中所見：腫瘍は縦隔胸膜に覆われており、腫瘍の胸腔内への露出は認めなかった。縦隔膜を切開し、腫瘍から可能なかぎりの距離を確保して胸腺部分切除術を施行した。術中迅速診断には提出しなかった。

肉眼所見：脂肪織の中に比較的境界明瞭で断面が黄白色の病変が見られた。腫瘍は弾性硬で、長径は18 mm であった。腫瘍の被膜形成は明らかではなく、出血や壊死像、および周囲への肉眼的浸潤は認められなかった (Figure 2)。

病理所見：腫瘍は周囲との境界明瞭で、一部にのみ線維性被膜の形成を認めた。腫瘍内では、上皮細胞が不整な充実性胞巣を形成し、シート状に増生する像を認めた。胞巣は大型で不規則に融合していた。壊死や出血像は認められなかった。胞巣と間質との境界は明瞭であり、間質には多数の小型リンパ球が浸潤し、胚中心をもつリンパ濾胞の形成を散在性に認めた (Figure 3a)。胚中心に硝

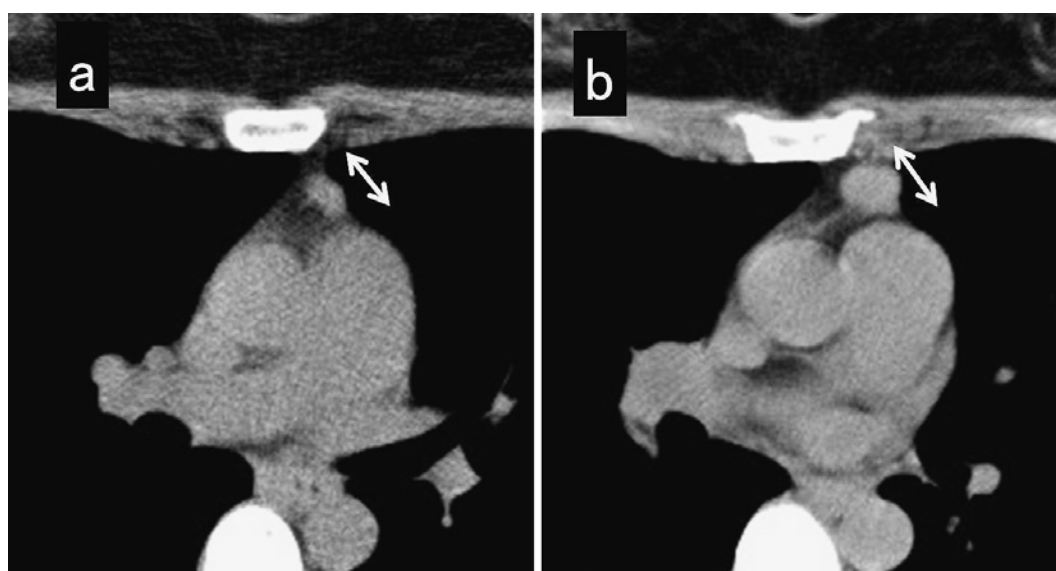


Figure 1. Chest computed tomography shows a well-circumscribed nodule in the anterior mediastinum. The nodule gradually grew from a size of $15 \times 12 \times 7$ mm (a) to $20 \times 18 \times 14$ mm (b).

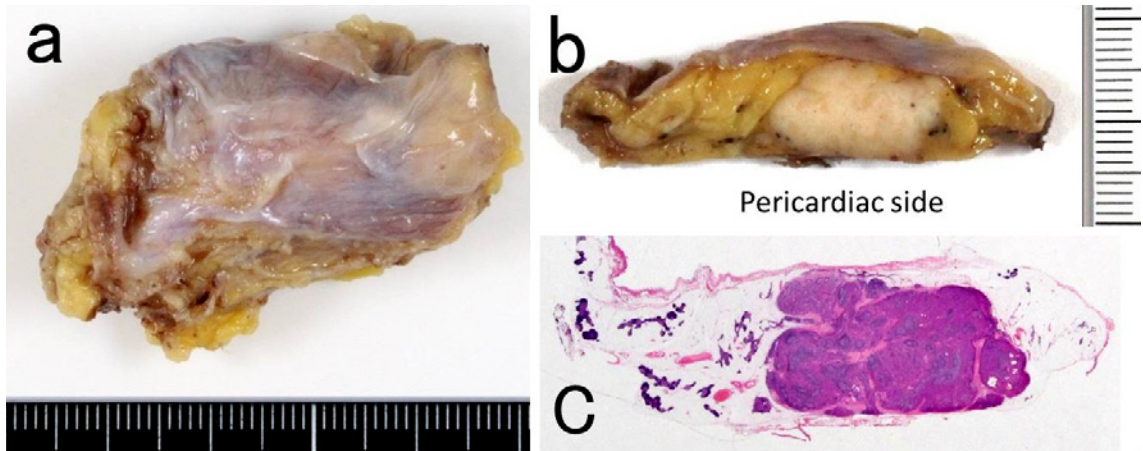


Figure 2. (a) Resected specimen of the tumor. (b) The largest tumor diameter is 18 mm. The tumor is yellowish-white at the cut surface. (c) The loupe image shows atrophied thymic tissue around the nodule.

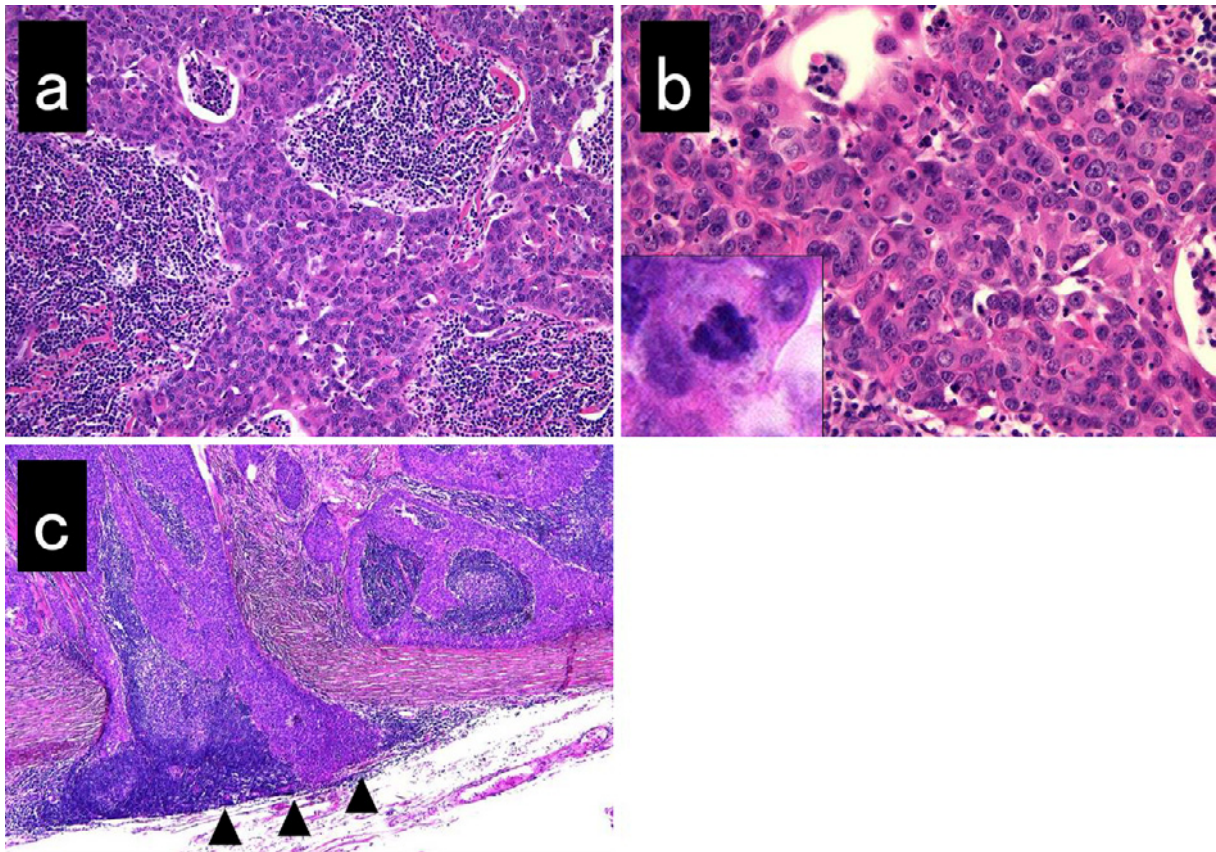


Figure 3. (a) The low-power view shows small tumor nodules separated by lymphoid stroma. (b) The high-power view shows tumor nodules with large hyperchromatic nuclei, prominent nucleoli and anisokaryosis. The nucleus-to-cytoplasm ratio is high, and a mitotic figure is observed. Inset: the mitotic figure is shown. (c) The tumor infiltrates into the surrounding fat tissue (arrows).

子様肥厚を示す血管は認められなかった。個々の腫瘍細胞は大型で、淡好酸性の胞体と類円形核をもち、核/細胞質比は高く、核には大小不同が認められた。核小体は明

瞭で、1~2個/10 HPFの分裂像が認められた (Figure 3b)。明瞭な角化や細胞間橋は確認できなかったが、細胞質の好酸性を増した細胞角化の所見を認めた。明らかな

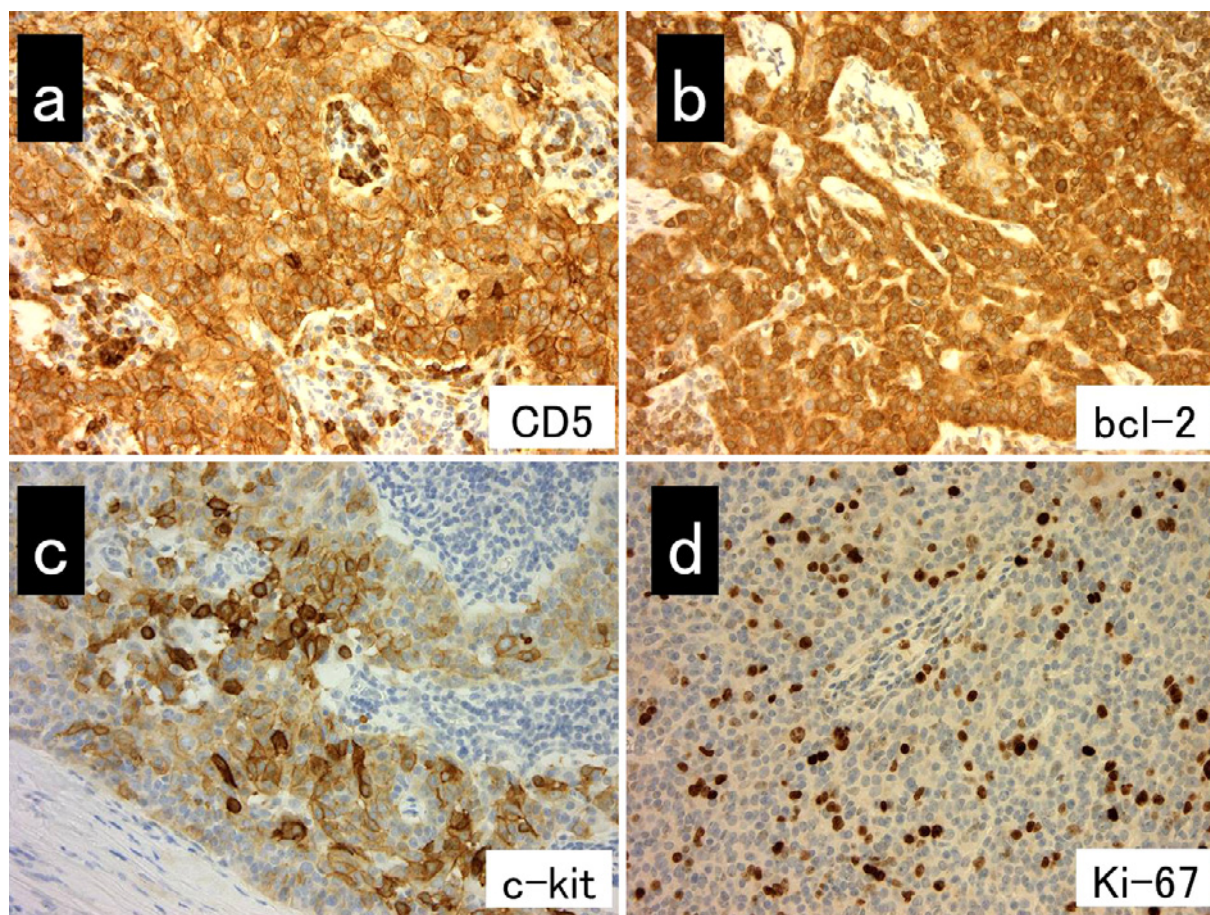


Figure 4. The epithelial tumor cells are positive for CD5, bcl-2, c-kit and Ki-67. The Ki-67-positive rate for the epithelial tumor cells ranges from 10% to 15%.

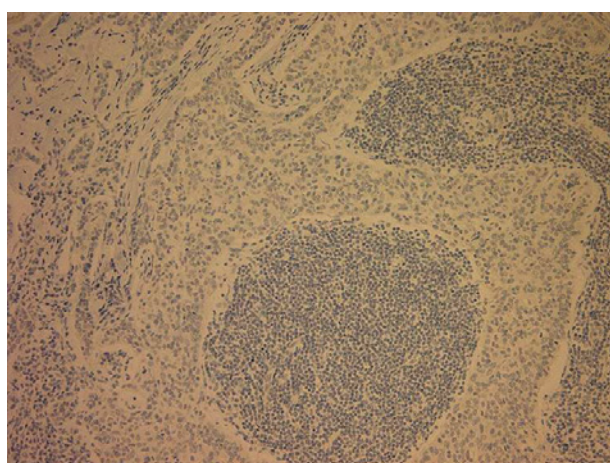


Figure 5. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) staining does not show any immature T lymphocytes inside the tumor.

腺管構造は認められなかった。腫瘍は一部で周囲脂肪組織へわずかに浸潤していた (Figure 3c)。腫瘍周囲の脂肪

織内には、萎縮した胸腺組織が散在していた。

リンパ濾胞の形成を伴うリンパ間質と明瞭な上皮胞巣という組織像は、MNT に類似していたが、上皮に異型を認めることより、免疫染色を追加して検討した。

免疫染色所見：腫瘍細胞は扁平上皮系マーカーである CK5/6, p40 で陽性であった。また胸腺癌で高頻度に発現する CD5, bcl-2, c-kit はいずれも陽性であった (Figure 4a~4c)。腫瘍細胞の Ki-67 陽性率は 10~15% であった (Figure 4d)。腫瘍内や間質に浸潤するリンパ球は、CD3 陽性 T 細胞と CD20 陽性 B 細胞が混在していたが、TdT が陽性となる未熟な T 細胞は認められなかった (Figure 5)。リンパ濾胞は CD20 陽性の B 細胞から構成されており、胚中心は bcl-2 陰性で、反応性リンパ濾胞の所見であった (Figure 6)。

病理診断：形態学的所見と免疫染色結果を総合的に判断し、リンパ性間質を伴う小結節性胸腺癌と診断した。周囲組織への浸潤を認めたため、病理学的 TNM は pT2N0M0, 病理病期 II 期とした。切除断端は陰性であった。

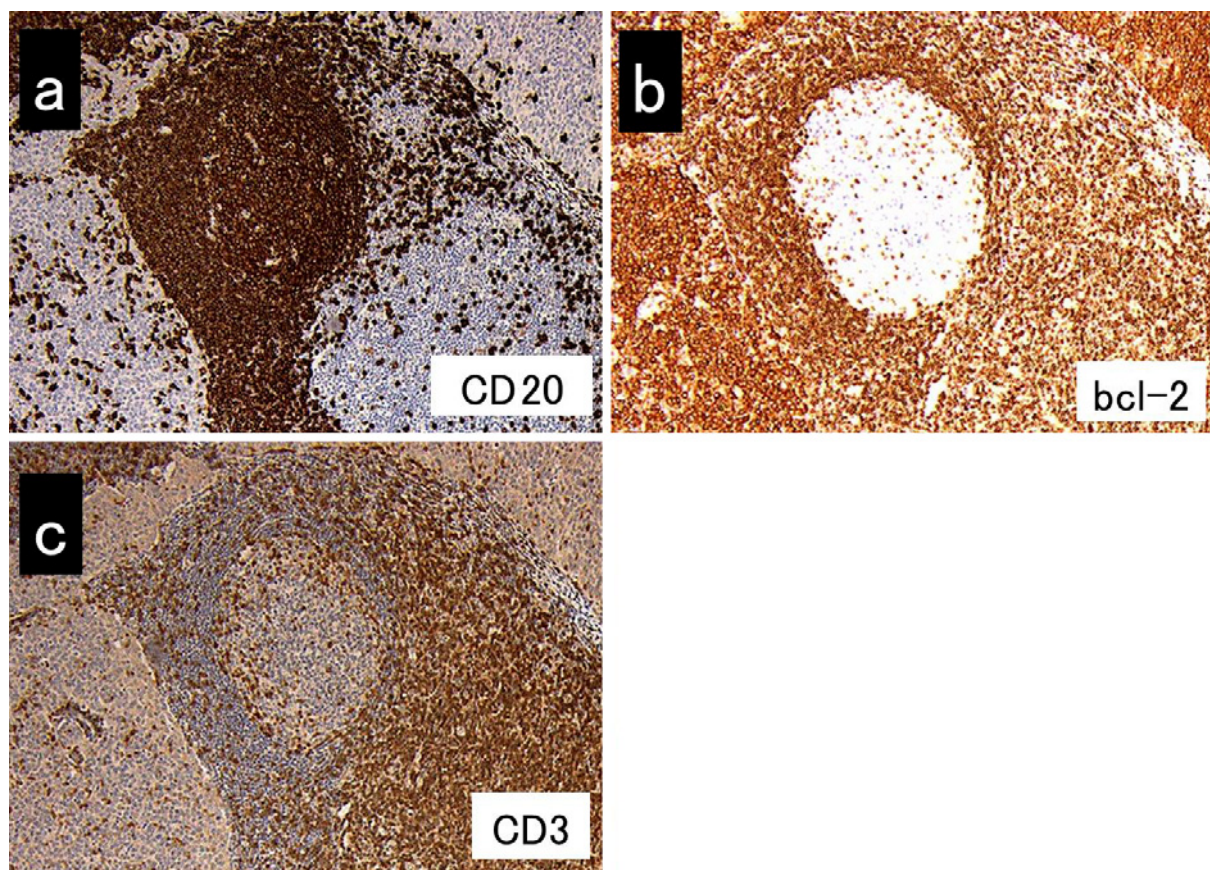


Figure 6. (a) The lymphoid stroma is composed mainly of CD20-positive B-lymphocytes. The lymphocytes of the germinal center are negative for bcl-2 (b). CD3-positive T lymphocytes are also detected (c).

術後経過：患者本人の希望により追加治療は行わず，経過観察の方針となった。術後2年経過し，現在無再発生存中である。

考 察

胸腺には胸腺腫を代表として様々な腫瘍が発生する。胸腺腫の一部には周囲への浸潤傾向や細胞異型を否定できない群が存在し，胸腺癌との鑑別が問題になることがある。今回，我々はMNTに類似した組織学的特徴をもつ胸腺癌の1例を経験した。MNTは1999年にSusterとMoranにより報告された疾患¹であり，胸腺腫全体の約3%²を占める稀な疾患である。MNTは40歳代から60歳代の，やや男性に多いとされている。³これまでの報告例では重症筋無力症などの自己免疫疾患との合併例は認めていない。本症例ではMNTの特徴である種々の大きさの充実性の胞巣を形成する腫瘍細胞と，その周囲には胚中心を伴うリンパ濾胞の形成が認められた。しかし，通常のMNTと異なり腫瘍細胞は核/細胞質比が高く，核の大小不同，核分裂像などが認められた。

MNTの特徴をもつ胸腺癌はWHO分類および本邦で

の縦隔腫瘍取扱い規約には記載されていないが，2012年にWeissferdtら³がMNTと類似するmicronodular thymic carcinomaとして報告している。腫瘍細胞に悪性像を認める他は臨床症状および病理学的特徴が非常に類似しており，MNTと小結節性胸腺癌の違いとして，MNTでは細胞分裂像が認められないこと，核の明瞭化・大小不同などの異型性が認められないこと，周囲への浸潤傾向がないことを鑑別点として挙げている。また，2001年にTateyamaら⁴は11例のMNT症例を報告しており，その中で大型で濃染する核と明瞭な核小体をもつ低分化な細胞を含み，細胞分裂像を伴う症例を報告している。Susterら¹の報告でも同様の特徴をもつ症例が報告されており，胸腺癌としても矛盾しない症例がこれまでMNTとして報告されている可能性がある。

比島⁵の報告によると，胸腺扁平上皮癌では腫瘍細胞で高頻度にCD5，c-kit，bcl-2が陽性となるが胸腺腫では通常陰性となる。本症例での腫瘍部の免疫染色ではCD5，c-kit，bcl-2のいずれも陽性を示し，さらに扁平上皮のマーカーであるp40とCK5/6がいずれも陽性となり，免疫染色の結果においても胸腺扁平上皮癌と矛盾し

ない結果となった。また、周囲のリンパ濾胞は大部分がCD20陽性のB細胞により構成されており、胚中心周囲にはCD3陽性のT細胞がまばらに認められた。リンパ濾胞の胚中心はbcl-2陰性で、反応性リンパ濾胞と同様の染色パターンを示した。Elら⁶は2例のMNTを報告しており、間質および腫瘍部にはTdT陽性の幼弱なTリンパ球を認めたと報告している。本症例ではTdT陽性の幼弱なリンパ球は間質部、腫瘍部ともに認められなかった。また田原ら⁷の報告では、Ki-67陽性率は3%以下であり、本症例でのKi-67陽性率の高さも胸腺癌を支持する結果と考える。MNTでのリンパ濾胞の形成機序についてははっきりとはわかっていないが、Ströbelら²の腫瘍細胞表面の異常なケモカイン発現が関与しているという報告や、Ishikawaら⁸のT細胞への抗原提示細胞である樹状細胞が濾胞形成に重要な役割を果たしているという報告がある。通常のリンパ節での濾胞形成は、T細胞から抗原刺激を受けたB細胞がT細胞と樹状細胞のnetwork内で増殖し胚中心を形成するとされており、⁹MNTにおいても小結節性胸腺癌においても腫瘍細胞もしくは腫瘍細胞に関連する抗原への自己免疫反応の結果、リンパ濾胞が形成されている可能性が示唆される。

MNTに類似した特徴をもつ胸腺癌の1例を経験した。疾患の存在を認識することにより正しい診断に貢献できると考えられる。小結節性胸腺癌に対する予後や治療法に関してはさらなる症例の蓄積が必要である。

なお患者個人を特定可能なデータを匿名化し、プライバシー保護に十分留意した上で症例報告を行うことを患者に告げて、同意を得た。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断を担当いただきました当院細胞診分子病理診断部の藤野雅彦先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Suster S, Moran CA. Micronodular thymoma with lymphoid B-cell hyperplasia: clinicopathologic and immunohistochemical study of eighteen cases of a distinctive morphologic variant of thymic epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:955-962.
2. Ströbel P, Marino M, Feuchtenberger M, Rouzière AS, Tony HP, Wulbrand U, et al. Micronodular thymoma: an epithelial tumour with abnormal chemokine expression setting the stage for lymphoma development. *J Pathol*. 2005;207:72-82.
3. Weissferdt A, Moran CA. Micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasia: a clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Mod Pathol*. 2012;25:993-999.
4. Tateyama H, Saito Y, Fujii Y, Okumura M, Nakamura K, Tada H, et al. The spectrum of micronodular thymic epithelial tumours with lymphoid B-cell hyperplasia. *Histopathology*. 2001;38:519-527.
5. 比島恒和. 腫瘍の鑑別に用いられる抗体. *病理と臨床*. 2014;32(Suppl):148-153.
6. El F, Braham E, Ayadi A, Ismail O, Kilani T. Micronodular thymoma with lymphoid stroma: report of two cases and particular association with thymic lymphoid hyperplasia in one case. *Pathology*. 2006;38:586-588.
7. 田原紳一郎, 高見康二, 大宮英泰, 栗山啓子, 児玉良典, 辻仲利政. リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫. *胸部外科*. 2012;65:1045-1048.
8. Ishikawa Y, Tateyama H, Yoshida M, Takami K, Matsuguma H, Taniguchi T, et al. Micronodular thymoma with lymphoid stroma: an immunohistochemical study of the distribution of Langerhans cells and mature dendritic cells in six patients. *Histopathology*. 2015;66:300-307.
9. 中村直哉. Follicular pattern を呈する疾患：反応性リンパ濾胞過形成. *病理と臨床*. 2007;25:142-146.