

胸腺摘出標本の組織学的検討

—— とくに重症筋無力症との相関を中心に ——

小 峯 多 雅^{1*} 河 野 優²

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院病院病理部

²東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

(受付 平成 16 年 9 月 29 日)

HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION OF THYMIC GLAND

—— WITH SPECIAL REFERENCE TO MYASTHENIA GRAVIS ——

Kazumasa KOMINE¹ and Yu KOHNO²

¹Department of Pathology, Clinical Service, Kashiwa Hospital, The Jikei University School of Medicine

²Division of Neurology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

For a correlative study of myasthenia gravis (MG) and the thymus, we made histological observations of surgical specimens of the thymus obtained from 1980 through 2002 at The Jikei University Hospital. The specimens were categorized in cases of MG as thymitis, 33 cases, and thymoma, 29 cases, and in non-MG cases as thymitis, 2 cases, and thymoma, 29 cases. Our findings were as follows: 1) the incidence of thymitis was higher in younger patients; 2) in cases of thymoma, the B2 histologic type was present in nearly all cases of MG and thymitis; and 3) in 50% of thymoma cases, thymitis was present regardless of the presence of MG. These findings suggest the importance of thymitis in the pathogenesis of MG.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2005 ; 120 : 81-90)

Key words: myasthenia gravis, thymitis, thymoma, thymic gland

I. 緒 言

胸腺摘出術は胸腺腫をはじめとする腫瘍性疾患でも行われるが、重症筋無力症 (MG) など一部の疾患では腫瘍が存在しなくても行われており、またその有効性は Blalock らの報告¹⁾ 以来広く受け入れられている。

しかし胸腺と MG の因果関係については、今日までに、胸腺 myoid cell の関与、virus 感染、胸腺腫内での T cell の negative selection 機構の異常など様々な解釈が提示されているが、いまだ不明である。また、摘出された胸腺の組織病理所見についても、胸腺腫、過形成が一般に知られてい

るものの、その頻度や年齢分布、組織像の相関は明らかにされていない。

本研究は外科的に摘出された胸腺標本の再検討を行い、その組織像、ならびに MG との相関を検証するものである。

II. 材料と方法

1. 検索対象

1980 年から 2002 年に慈恵医大附属病院にて摘出された胸腺検体 144 例 (MG 症例 85 例, 非 MG 症例 59 例) を対象とした。

2. 組織観察

上記症例について、Hematoxylin-eosin (H-E) 染色組織標本を再検鏡した。そして、その各症例について代表的な切片を選択し、その構成細胞に

*東京慈恵会医科大学病理学講座より出向中

ついて免疫組織化学 (wide keratin, vimentin, L26, CD3) にてさらに検索を行った。

その後それら症例について性別, 年齢, MG の有無, 腫瘍の有無を含めた組織像, 実質のリンパ小節形成等のパラメーターにてデータベースを作成した。MG 症例については抗 AchR 抗体・抗 MuSK 抗体の有無, 術前の steroid 投与の有無を, 腫瘍症例については腫瘍発見の動機, 組織型 (WHO 分類 2)), 最大径, 発見時の stage (正岡分類), 腫瘍内リンパ球の多寡をそれぞれパラメーター項目に加えた。

組織型については 1) 胸腺腫, 2) 胸腺癌, 3) 他の腫瘍 (リンパ腫含む), 4) 嚢胞, 5) 胸腺炎, 6) 過形成, 7) 萎縮, 8) その他に分類した。重複するものについてはより前の番号で分類した。

「胸腺炎」の定義は「胸腺実質内の B 細胞の巣状増生 (リンパ小節の形成: 胚中心形成の有無を問わず) を認める状態」とする。実際にはリンパ小節は皮髄境界に発生しやすい。WHO 分類での「lymphoid hyperplasia」²⁾ に相当するものである。胸腺ではリンパ節や扁桃などと異なり, 生理的には B 細胞の巣状増殖はみられず, 正常の組織構造を保ち増殖する「過形成 (hyperplasia)」には当てはまらない病態であると考え, その両者を区別するためにあえてこの語を用いた。

3. 免疫組織化学染色法および判定方法

1) wide keratin

ウサギ抗 wide keratin 抗体 (DACO 社) を用い Envision 法にて染色した。前処置として 10% 過酸化水素水にて 10 分, 0.05% protease にて 37°C, 5 分間孵卵器に置いた。胞体に陽性を示す細胞を胸腺上皮とした。

2) vimentin

マウス抗 vimentin 抗体 (DACO 社) を用い Envision 法にて染色した。前処置として 10% 過酸化水素水にて 10 分置いた。胞体に陽性を示す細胞を間葉系細胞とした。

3) L26 (CD20)

マウス抗 L26 抗体 (DACO 社) を用い Envision 法にて染色した。前処置として 10% 過酸化水素水にて 10 分置いた。胞体に陽性を示す細胞を B 細胞とした。

4) CD3

マウス抗 CD3 抗体 (ニチレイ社) を用い SAB 法にて染色した。前処置として 10% 過酸化水素水にて 10 分, 0.01 M クエン酸緩衝液中でオートクレーブにて 121°C, 10 分間処理した。胞体に陽性を示す細胞を T 細胞とした。

また, 比較対象のため, 心奇形を伴わない小児剖検例の胸腺 10 例と胸腺疾患とは無関係の手術時に摘出された胸腺検体 2 例 (ASD 手術時, 静脈内ガイドワイヤー除去術) および頸部リンパ節として摘出された異所性胸腺組織も同様に観察した。

III. 結 果

1. 全症例の男女比は男 70 例, 女 74 例とほぼ 1:1 の割合であった。MG 症例に限局すると男 42 例, 女 43 例でやはりほぼ 1:1 の割合であった (Fig. 1)。

疾患別に分類すると胸腺腫が最多で, 次に胸腺炎, 萎縮と続く (Fig. 2)。

MG 症例では胸腺腫, 嚢胞, 胸腺炎, 萎縮の 4 疾患に限局された。ここではむしろ胸腺炎が胸腺腫より多く, 萎縮, 嚢胞の順であった。男性では胸腺腫が最多なのに対し, 女性では胸腺炎の比率が高かった (Fig. 2)。

ちなみに非 MG 症例は, その約 9 割が腫瘍性疾患であった (Fig. 3)。胸腺腫・胸腺癌以外の腫瘍としては, 胚細胞性腫瘍 (奇形腫, セミノーマ, 卵黄嚢腫瘍), 悪性リンパ腫 (T 細胞性リンパ腫, ホジキン), 横紋筋肉腫, 肺癌転移が認められた。

2. MG 症例の年齢分布は, 男性ではほとんどの症例が 30~60 歳代に集約していたのに対し, 女性では 60 代と 20 代に大小のピークをもって幅広く認められた (Fig. 4)。

疾患別にみると, 胸腺腫は 30~60 歳代に限局していた。嚢胞では 40 代~60 代に 1 例ずつ, 計 3 症例みられ, いずれも男性であった。胸腺炎, 萎縮は 10 代の若年者から 70 代, 80 代の高齢者まで認められたが, 胸腺炎が 30 代にピークを有するのに対し, 萎縮はむしろ 60 代に最多となり, 高齢ほどその比率が上昇していた。この傾向は男女いずれにも認められた (Fig. 4)。

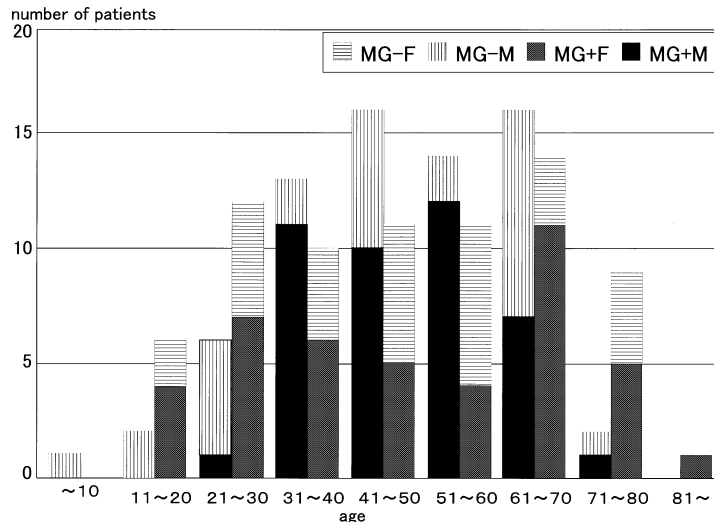


Fig. 1. Age-distribution of MG and non-MG cases (MG+M: male MG case, MG-M: male non-MG case, MG+F: female MG case, MG-F: female non-MG case)

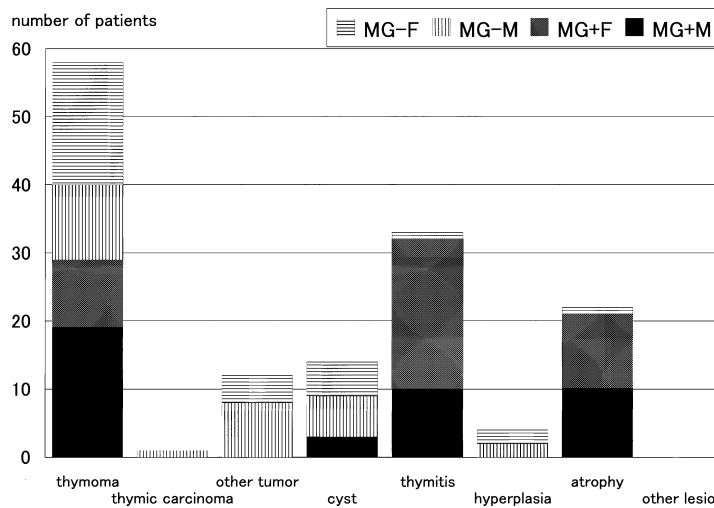


Fig. 2. Disease-distribution of MG and non-MG cases (MG+M: male MG case, MG-M: male non-MG case, MG+F: female MG case, MG-F: female non-MG case)

3. 抗 AchR 抗体・抗 MuSK 抗体

抗 AchR 抗体陰性例は 1 例みられた。組織型は萎縮であった。抗 MuSK 抗体に関しては今回検索された範囲では陽性例を認めなかった。

4. B 細胞浸潤

各疾患ごとの胸腺実質への B 細胞浸潤をみると、胸腺炎ではその定義により全例にリンパ小節形成がみられた。また、胸腺腫においては、MG 合併の有無にかかわらず半数以上にリンパ小節（一

次、二次とも）形成が認められた。胸腺腫でのリンパ小節形成も、上述の胸腺炎と同様により若年齢の層でより合併率が高くなる傾向を示していた (Fig. 5-8)。MG 症例では、約 59% に胸腺実質内の炎症が認められた (Fig. 8)。

胸腺腫での実質の炎症を MG の有無により比較すると、MG 症例では一次小節の割合が高くなっているが、リンパ小節形成の比率はほぼ同等であった (Fig. 9)。

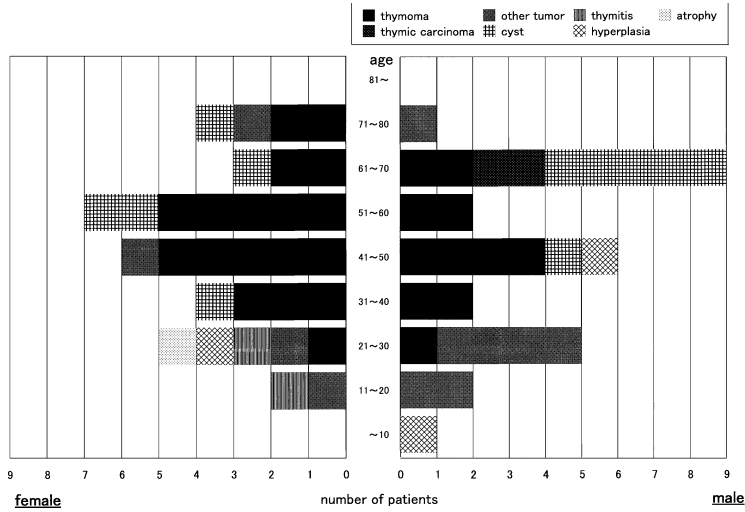


Fig. 3. Age-distribution of non-MG cases into disease groups

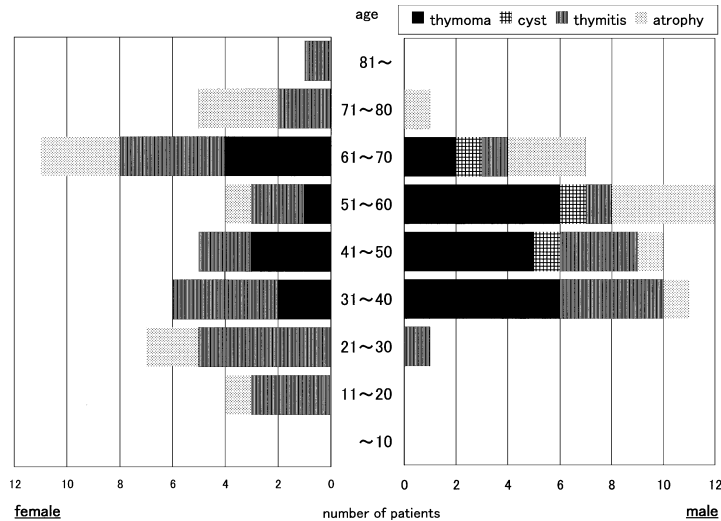


Fig. 4. Age-distribution of MG cases into disease groups

また、MG 症例においては、少なからず術前に steroid 投与（とくに steroid pulse）が施行されている。今回その有無については MG 症例 85 例中 50 例で判明したが、あとの 30 例では不明であった。

術前の steroid 投与と B 細胞浸潤との相関を見ると、steroid 投与、pulse 施行群では、未投与群ではみられない一次小節形成がみられた。一次小節形成率は pulse 施行群でより高率であった。しかし、リンパ小節形成率全体は必ずしも低下していなかった (Fig. 10)。

5. 胸腺腫の最大径：MG 群では平均 45.96 ± 18.17 mm (15~85 mm)、非 MG 群では平均 66.08 ± 21.13 mm (20~130 mm) で、MG 群はより小型であった (Fig. 11)。胸腺腫の組織型は、MG 群では非 MG 群に比し B 型 (B1, B2, B3) の比率が高くなっていた。B2 型では 9 割近くが MG を合併していた。また、B2 型では胸腺炎合併の頻度も約 9 割と高率であった (Fig. 12, Table 1)。

腫瘍の進行度に関しては両者はほぼ同様の分布を示していた (Fig. 13)。

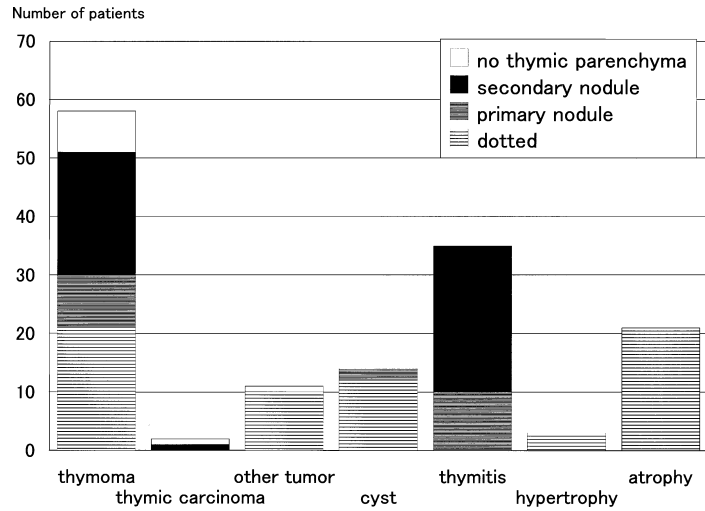


Fig. 5. Degree of B-cell infiltration in thymic parenchyma (Disease-distribution of all cases)

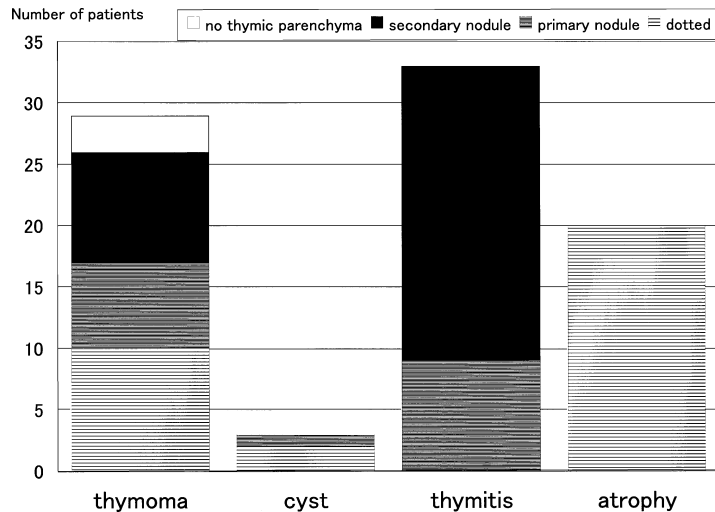


Fig. 6. Degree of B-cell infiltration in thymic parenchyma (Disease-distribution of MG cases)

IV. 考 察

1. 性別、年齢については、MG 症例は性別によりほぼ同数であったが、その年齢分布および胸腺疾患の分布は大きく違っていた。男性では胸腺腫の比率が高いこと、女性では2峰性の分布を示すことが特徴的であった。MG 症例では性差により注目すべきと思われる。

2. 疾患別にみると、MG における胸腺病変は前述のごとく胸腺腫、胸腺炎、萎縮、嚢胞の4疾患であった。これらの疾患とMGとの相関を中心

に考察を進めていく。

1) 胸腺炎

胸腺炎はとくに若年者に多く認められた。これは何を意味しているのであろうか。通常、胸腺内でB細胞は髄質に孤立散在性に認められても、生理的には小節形成はみられない。胸腺炎が自己免疫性のものであるなら、実質のより多く残存する若年者においてより強い反応が起こりうると想像される。リンパ小節形成が非髄質境界域に限局していることも、この領域に抗原が存在する可能性を示唆すると考えられる。また、胸腺から分離さ

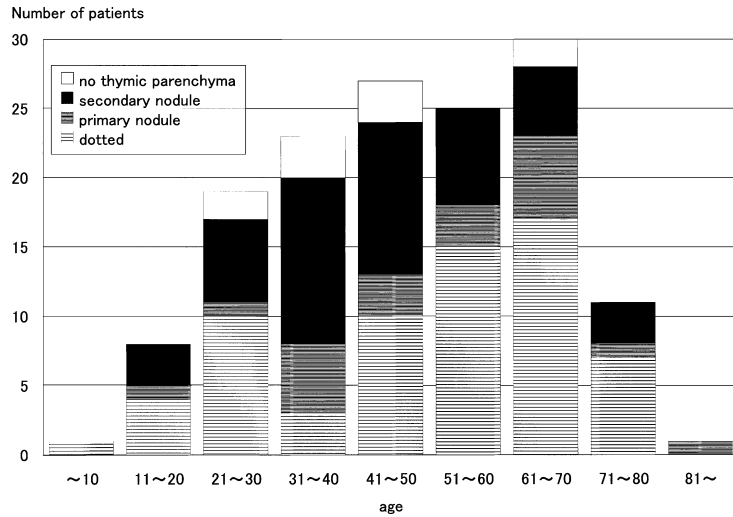


Fig. 7. Degree of B-cell infiltration in thymic parenchyma (Age-distribution of all cases)

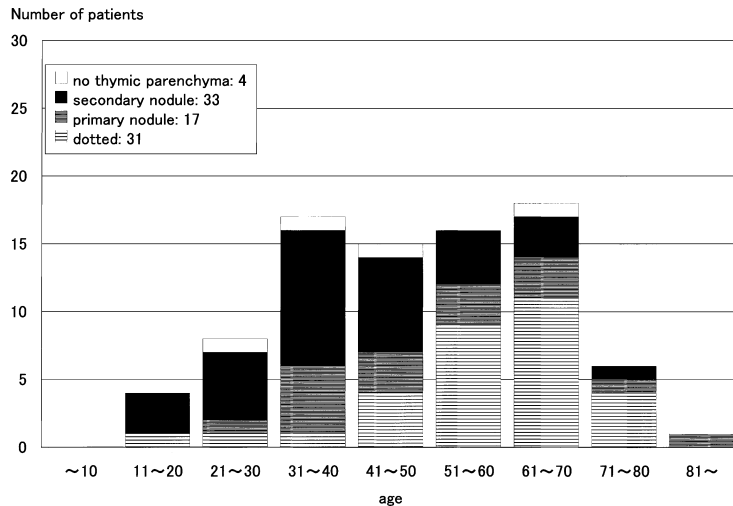


Fig. 8. Degree of B-cell infiltration in thymic parenchyma (Age-distribution of MG cases)

れたB細胞に抗AchR抗体産生が認められるとの報告があり³⁾, 胸腺炎と抗AchR抗体の関係が注目される。

また, ステロイドパルス施行により二次小節形成は抑制されるが, リンパ小節形成率全体は減少しなかった。このことから, 一次小節が残存するため炎症の存在は組織的に検索可能であると考えられる。つまり「萎縮」と診断された症例において, リンパ小節がステロイドにより消失し胸腺炎の診断に至らないというcaseはかなり少数であると思われる。

2) 胸腺腫

腫瘍の最大径に関しては, MG群ではより小さかった。MG群の多くはMG発症時に腫瘍を発見されており, 非MG症例に比し, より早期に発見されていると考えられる。

組織型に関しては, MG群では非MG群に比しB型(B1, B2, B3)の比率が高くなっていった。B2型では9割近くがMGを合併していた。塚田らの報告では偏りが無かったが, 中村ら⁴⁾, Okumuraら⁵⁾の報告ではB1, B2が多かった。B型, とくにB2型では胸腺炎合併の頻度も約9割にのぼり, こ

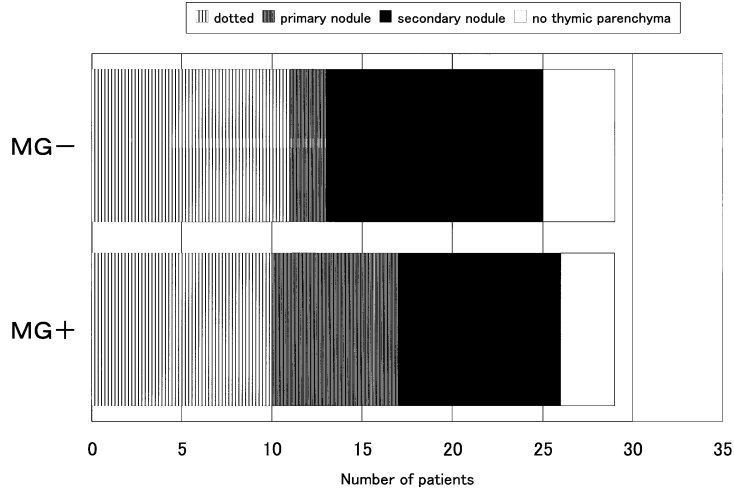


Fig. 9. Degree of B-cell infiltration in thymic parenchyma (thymoma group)

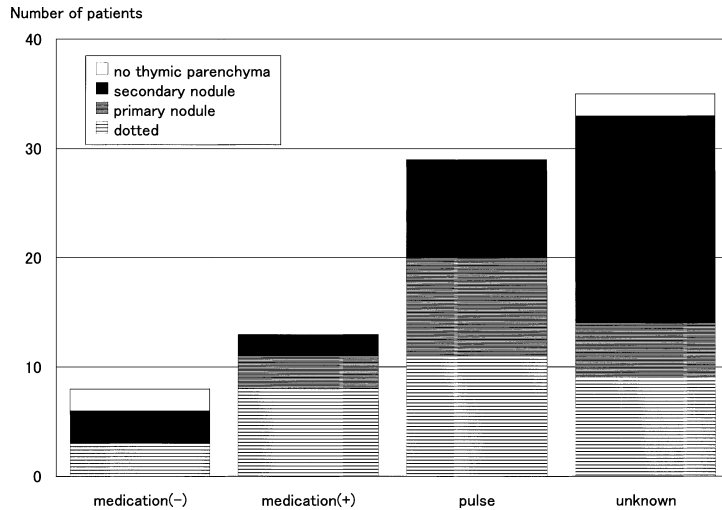


Fig. 10. A correlation between steroid-medication and B-cell infiltration

の組織型と MG，胸腺炎との相関が注目される。

腫瘍の進行度に関しては両者はほぼ同様の分布を示していた。これは MG 症例がより早期に発見されるものの、より予後不良な組織型である B 型の比率が高いために結果として進行度が同様になったものと思われる。胸腺腫が（その組織型によっては）早期から周囲に浸潤することを示唆している可能性もある。

3) 萎縮

萎縮は、高齢者においてより多く認められた。その組織像は、多くはほぼ全域が脂肪に置換され、胸腺はわずかに細索状にみられ、その周囲に B，T

細胞がごくわずかに認められるのみである。これらは高齢剖検例の胸腺にみられる萎縮とまったく同様の組織所見で、非特異的变化である。このような萎縮症例でも胸腺摘出後に MG 症状の改善がみられる。その理由としては ① 微少な病変(局所的な炎症、微少な胸腺腫など)が存在し、それが組織的に証明されていない ② 細索状に萎縮した胸腺でも抗 AchR 抗体産生に関与する、などが考えられるが、いずれも証明には至らない。

これらの萎縮が長期に炎症の持続した結果の終末像で（慢性肝炎より肝硬変にいたり炎症が目立たなくなるように）、炎症が消失した状態を示して

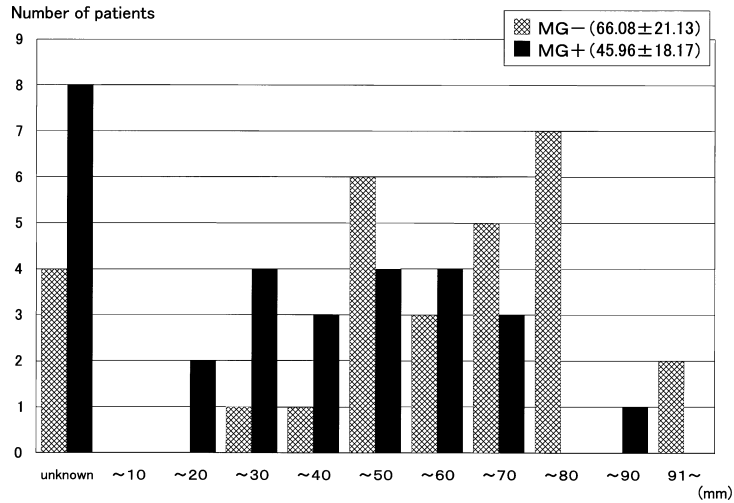


Fig. 11. Greatest diameter of thymoma

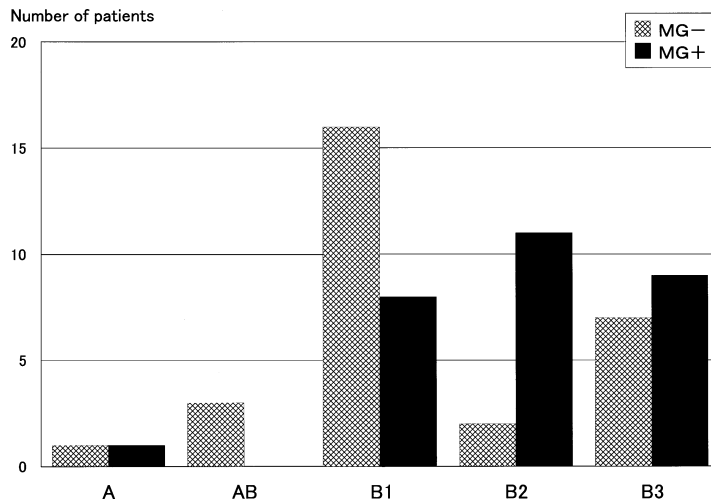


Fig. 12. Histological typing of thymoma (WHO classification)

いる可能性もあるが、これも想像の域を出ない。

4) 嚢胞

嚢胞とMGの合併は、全体16例中わずか3例にみるのみであった。組織的にはいずれも単層の上皮に内覆され、実質は萎縮性であった。MG合併症例のうち1例で嚢胞周囲に帯状にB細胞浸潤が認められ、この症例に関しては胸腺炎と同様ここでの抗AChR抗体産生の可能性が窺われた。しかし他の症例にはMG合併の有無による組織像の差異はみられず、その直接的な相関は証明できなかった。

5) 他の疾患

今回検索した範囲では胸腺癌や他の腫瘍、過形成ではMG合併はみられず、また胸腺炎もみられなかった。しかし、抗AChR抗体陽性で、摘出術後に抗体価が上昇した成熟奇形腫の症例報告があり⁷⁾、やはり術前の抗体価測定、胸腺実質の組織学的検索が必要と思われる。

3. 胸腺腫と胸腺炎の合併

MG合併の有無にかかわらず、胸腺腫では約半数に炎症の合併がみられた。ここからは以下の2点が考えられる。

① MG症例では、MGの発症に腫瘍のみならず

Table 1. Correlation between histological typing of thymoma and B-cell infiltration in thymic parenchyma

non-MG					
histological typing inflammation	histological typing				
	A	AB	B1	B2	B3
① inflammation (-)	1	0	5	0	5
② inflammation (+)	0	3	9	1	1
unknown	0	0	2	1	1
②/①+② (%)	0	100	64.28	100	16.66
MG					
histological typing inflammation	histological typing				
	A	AB	B1	B2	B3
① inflammation (-)	1	0	4	1	4
② inflammation (+)	0	0	3	8	5
unknown	0	0	1	2	0
②/①+② (%)	0	0	42.86	88.89	55.56

この胸腺炎が関わっている可能性がある。② これらは慢性甲状腺炎から甲状腺癌が発生するように胸腺炎が胸腺腫の base となることを意味している。

今回の対象症例中に MG 発症後 14 年経過して胸腺腫が発見された症例が存在することもそれを示唆している。

また、MG 症状を呈さずとも抗 AChR 抗体陽性を示す胸腺腫症例が存在し⁶⁾、胸腺腫における術前の抗 AChR 抗体測定とそれを含めた組織所見の再検討（腫瘍の組織型および胸腺実質の炎症の有無について）が今後の課題としてあげられる。

V. 結 論

MG における胸腺疾患は、男性では胸腺腫が、女性では胸腺炎が最も多くみられた。年齢分布にも男女間で相違が見られた。

MG における各疾患の分布をみると、胸腺炎は若年層に、胸腺腫は中年層に、萎縮は高年層において多くみられた。

MG の有無にかかわらず、実質内に胸腺炎がみられるものが約半数に、とくに若年でより高率にみられた。MG・胸腺腫・胸腺炎合併症例では、胸腺炎が MG 発症の主導的要因となっている可能性がある。また、胸腺炎の存在は胸腺腫発生の基盤である可能性がある。

胸腺腫の組織型では、とくに B2 型では 9 割近くが MG を合併し、また胸腺炎もそのほとんどに認められた。

術前ステロイド投与により胸腺実質内の二次リンパ小節形成率は減少するが、リンパ小節全体の形成率は低下しなかった。

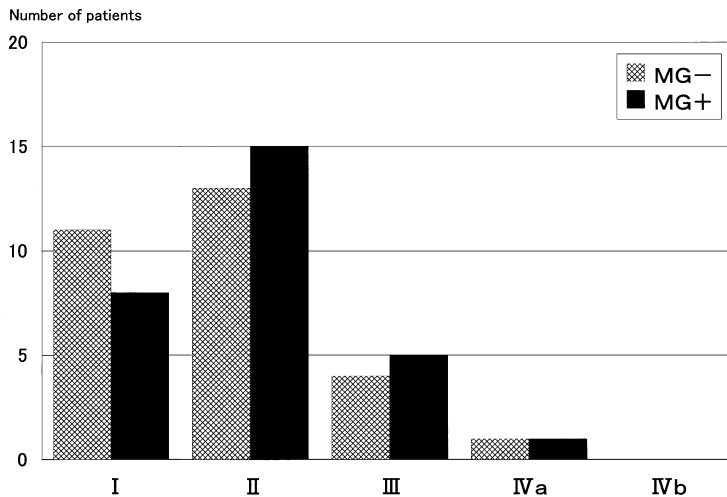


Fig. 13. Clinical stage of thymoma (Masaoka system)

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学病理学講座 羽野寛教授に深謝いたします。また、直接御指導頂きました東京慈恵会医科大学附属病院 病院病理部 河上牧夫教授、同柏病院 病院病理部 山口裕教授、光学顕微鏡切片を製作して頂いた東京慈恵会医科大学附属病院 病院病理部の皆様に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110: 544-61.
- 2) Rosai J. Histological typing of tumors of the thymus. in *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1999: p. 21.
- 3) Ong B, Willcox N, Wordsworth P, Beeson D, Vincent A, Altmann D, et al. Critical role for the Val/Gly86HLA-DR β dimorphism in autoantigen presentation to human T cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7343-7.
- 4) 中村廣重, 谷口雄司, 應儀成二. WHO分類からみた胸腺上皮性腫瘍の臨床病理学的特徴と治療成績. *胸部外科* 2002; 55: 931-5.
- 5) Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma. *Cancer* 2002; 94: 624-32.
- 6) 渡邊幹夫, 大阪喜彦. 抗 AchR 抗体陽性のほか臨床症状を伴わなかった胸腺関連腫瘍の5例. *日呼外会誌* 2000; 14: 16-9.
- 7) 加藤達史, 横尾直樹, 吉田隆浩, 東久弥, 山口哲也, 岡本清尚. 腺組織に富む縦隔成熟奇形種の1例. *日臨外会誌* 1999; 60: 940-4.