

●症 例

リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫の1例

大森 隆広^a 中村 生^a 飯田 真岐^b

要旨：症例は80歳女性。労作時呼吸困難で当院を紹介されて受診した。狭心症の診断で冠動脈バイパス術が予定されたが、術前の胸部単純CTで前縦隔に4.2×3.2×5.0cmの腫瘤を認めた。胸部MRIで腫瘤はT1およびT2強調像のいずれも等信号であった。胸腺腫の疑いで冠動脈バイパス術と同時手術とした。胸骨正中切開下胸腺腫摘除、胸腺全摘術を施行。病理組織像で、紡錘形から卵円形の上皮性腫瘍細胞の結節が豊富なリンパ性間質で区画されており、リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫と診断した。

キーワード：リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫、縦隔腫瘍、胸腺

Micronodular thymoma with lymphoid stroma (MNTLS), Mediastinal tumor, Thymus

緒 言

リンパ性間質を伴う小結節性胸腺腫 (micronodular thymoma with lymphoid stroma: MNTLS) は、胸腺腫の1~5%を占める稀な組織型である。病理組織学的に、多数の上皮性腫瘍細胞の結節が、豊富なリンパ性間質で区画されていることが特徴である。通常の胸腺腫と比較し早期症例が多く、予後は良好と報告されている¹⁾。今回、MNTLSの1例を経験したため、文献の考察を加え報告する。

症 例

患者：80歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：高血圧症，潰瘍性大腸炎。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：10本/日×60年間。

現病歴：労作時呼吸困難を主訴に当院を紹介されて受診した。狭心症の診断で冠動脈バイパス術が予定されたが、術前の胸部CTで前縦隔に腫瘤を認め当科へ紹介となった。

現症：身長149.0cm，体重57.4kg，血圧151/101mmHg，脈拍96回/分・整，SpO₂98%（room air）であった。呼

吸音は清，心雑音は認めず。重症筋無力症を疑う症状は認めなかった。

検査所見：生化学検査でクレアチニンが1.17mg/dLと軽度の腎機能障害を認めた。抗アセチルコリンレセプター抗体は0.3nmol/L以下であった。

画像所見：胸部単純CTで前縦隔に径4.2×3.2×5.0cmの境界明瞭な腫瘤を認める（Fig. 1）。胸部MRIはT1強調像（Fig. 2A），T2強調像（Fig. 2B）のいずれも骨格筋と比較して等信号であった。

臨床経過：画像所見より胸腺腫が疑われ手術の方針とした。手術は冠動脈バイパス術と同時に施行することとした。全身麻酔，仰臥位で胸骨正中切開下胸腺腫摘除，胸腺全摘術を施行した。

病理組織学的所見：上皮性腫瘍細胞の結節が，豊富なリンパ性間質で区画されていた（Fig. 3A）。腫瘍細胞は紡錘形から卵円形で，核は卵円形で均質なクロマチンを有し核分裂像は認めなかった。リンパ性間質に上皮性腫

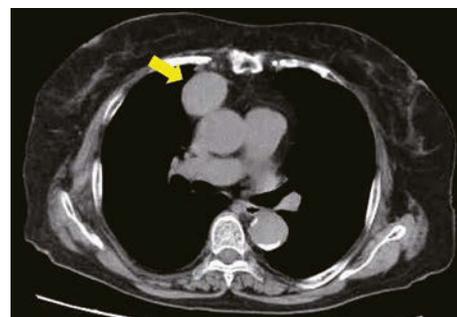


Fig. 1 Unenhanced chest computed tomography (CT) showed a well-marginated 4.2×3.2×5.0 cm-sized tumor in the anterior mediastinum (arrow).

連絡先：大森 隆広

〒238-8567 神奈川県横須賀市上町2-36

^a横須賀市立うわまち病院呼吸器外科

^b同 病理診断科

(E-mail: taka-ohmori@cocoa.plala.or.jp)

(Received 24 Dec 2021/Accepted 22 Feb 2022)

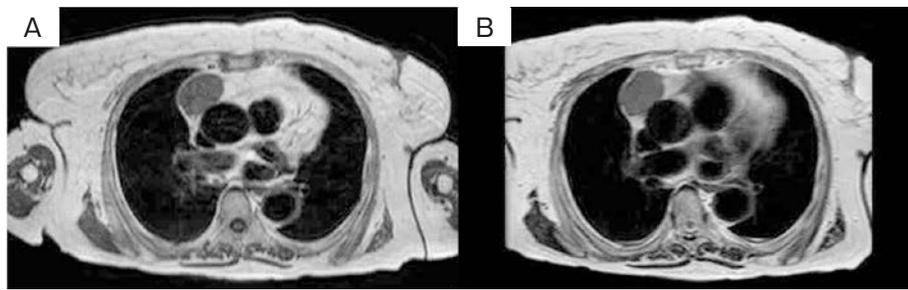


Fig. 2 Chest magnetic resonance imaging (MRI) showed equal signal intensity than that of skeletal muscle on T1- (TR: 681 ms./ TE: 20 ms.) (A) and T2- (TR: 2,045 ms./ TE: 100 ms.) (B) weighted images. TR: repetition time, TE: echo time.

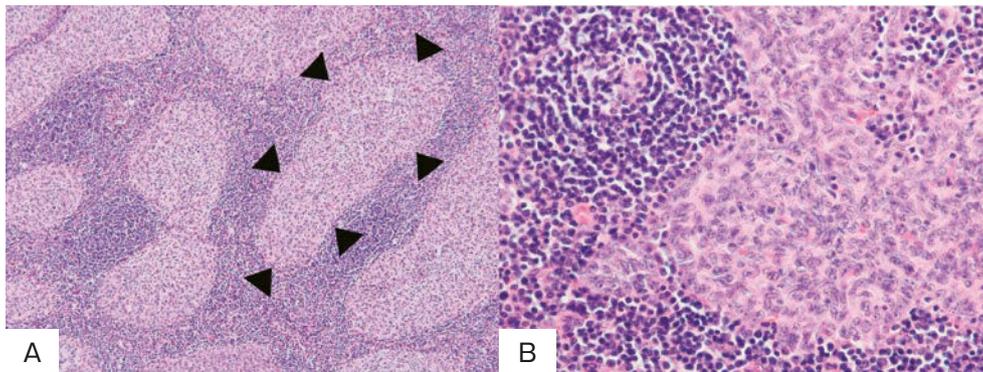


Fig. 3 Histopathological examination showed epithelial tumor nodules (arrowheads) separated by abundant lymphoid stroma [A: hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 100$]. The epithelial tumor nodules were composed of spindle and oval cells and oval uniform nuclei containing dispersed chromatin without mitoses. The lymphoid stroma was free of epithelial cells and contained lymphoid follicles with germinal centers (B: HE stain, $\times 400$).

瘍細胞は認めず、胚中心を伴うリンパ濾胞の形成を認めた (Fig. 3B).

免疫組織学的所見：上皮性腫瘍細胞は、AE1/AE3染色陽性であった (Fig. 4A)。リンパ性間質は、ほとんどがCD20陽性のBリンパ球で (Fig. 4B)、CD3陽性の成熟Tリンパ球が混在していた (Fig. 4C)。腫瘍結節の周囲をCD99陽性の未熟Tリンパ球が帯状に取り囲む所見を認めた (Fig. 4D)。

以上より、MNTLSと診断した。被膜や周囲組織への浸潤は認めず、正岡分類I期、TMN分類I期 (pT1aN0M0)と診断した。術後明らかな再発は認めなかったが、術後8ヶ月で他病死した。

考 察

MNTLSは、1999年にSusterら²⁾によって初めて報告された概念である。2021年のWHO分類によると、MNTLSは胸腺腫全体の約1～5%を占め、年齢は41～83歳 (平均値63.8歳) で男性にやや多く、重症筋無力症は通常合併しないとされる。病理組織学的に、多数の上皮性腫瘍細

胞の結節が、豊富なリンパ性間質で区画されていることが特徴である。リンパ性間質には上皮性腫瘍細胞を認めず、胚中心を伴うリンパ濾胞の形成がしばしばみられる。腫瘍細胞は紡錘形から卵円形で均質な核クロマチンを有し核小体は不明瞭である。免疫組織学的特徴は、上皮性腫瘍細胞はAE1/AE3が陽性となるが、CD20は陽性とならない。間質のリンパ球の多くはCD20陽性の成熟Bリンパ球で、少数のCD3陽性の成熟Tリンパ球が混在する。腫瘍結節周囲には未熟Tリンパ球が帯状にみられ、CD99が陽性となる¹⁾。

MNTLSと鑑別を要する疾患として、AB型胸腺腫とthymic follicular hyperplasiaが挙げられる。MNTLSとAB型胸腺腫はいずれもA型胸腺腫に類似した紡錘形から卵円形の腫瘍細胞とリンパ球豊富な領域が混在しているが、MNTLSはリンパ球豊富な領域に腫瘍細胞は認めないのに対し、AB型胸腺腫ではリンパ球豊富な領域に上皮性腫瘍細胞が存在することで区別できる。また、リンパ球領域はAB型胸腺腫ではTリンパ球であるのに対し、MNTLSでは胚中心を伴うリンパ濾胞をしばしば認め、

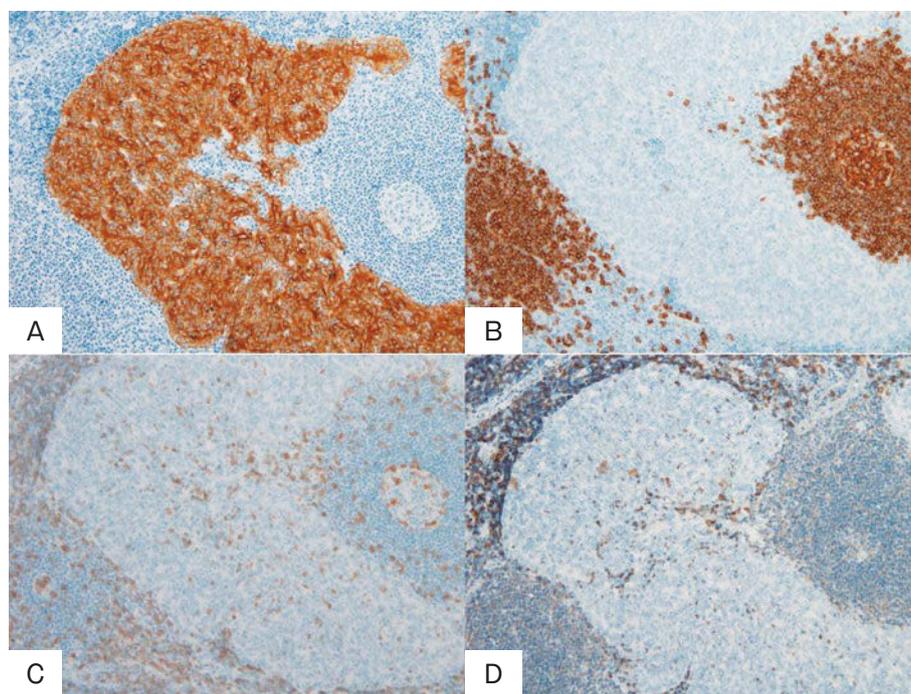


Fig. 4 Immunohistochemical staining showed that epithelial tumor cells were positive for AE1/AE3 (A: AE1/AE3, $\times 200$). The lymphoid stroma was composed mainly of CD20-positive B-lymphocytes (B: CD20, $\times 200$) and mixed with some CD3-positive mature T-lymphocytes (C: CD3, $\times 200$). Immunohistochemical staining showed a narrow band of CD99-positive immature T-lymphocytes surrounding the tumor nodules (D: CD99, $\times 200$).

Bリンパ球が主体である²⁾。Thymic follicular hyperplasiaは、重症筋無力症で認められることが多い。リンパ濾胞に隣接する胸腺上皮細胞が増生することがありMNTLSと鑑別を要することがあるが、正常な胸腺の分葉状構造は保たれ、上皮の著明な結節状の増生は認めないことがMNTLSと異なる¹⁾³⁾。本症例は重症筋無力症の合併は認めず、背景の胸腺は萎縮しリンパ濾胞の過形成は認めなかった。また上皮の著明な結節状の増生を認めることよりthymic follicular hyperplasiaは否定的であった。

Tateyamaら⁴⁾は、MNTLSを腫瘍細胞の異型度から、(1)紡錘形上皮細胞を有するもの、(2)紡錘形と多角形の上皮細胞が混在するもの、(3)軽度から中等度の細胞異型を示す多角形上皮細胞を有するもの、(4)リンパ上皮腫様癌の性質を示すものの4つに分類しており、本症例は最も異型度の低い(1)に相当するものと思われた。

MNTLSのリンパ濾胞の形成機序に関しては未だ不明な点が多いが、Ströbelら⁵⁾は腫瘍細胞が発現しているケモカインによって樹状細胞やTリンパ球およびBリンパ球が引き寄せられた結果ではないかと報告している。またIshikawaら⁶⁾は腫瘍内のLangerhans細胞が腫瘍細胞などにより活性化され、周囲の間質に移動しそこでリンパ濾胞の形成を生じているのではないかと報告している。

Wangら⁷⁾のMNTLS 77症例の文献報告の集計による

と、詳細が判明している症例のうち、正岡分類はI期が62%、II期が37%と早期症例が多く、再発、遠隔転移および腫瘍関連死は認めず予後良好であったと報告している。MNTLSの予後良好な要因としてQuら⁸⁾は、豊富なリンパ性間質は腫瘍に対する強い宿主免疫応答を意味し、それによりMNTLSの全生存率が改善するのではないかと報告している。

MNTLSの画像所見は、類円形から多角形の辺縁は整、境界明瞭な病変で、他のタイプの胸腺腫と類似している⁹⁾¹⁰⁾。嚢胞の形成をみることが多いとの報告もある²⁾¹¹⁾が、嚢胞形成は他のタイプの胸腺腫でも認める¹²⁾ため、画像によるMNTLSの診断は困難であると思われる。治療は、MNTLSの多くが周囲に浸潤傾向のない限局性の病変のため、手術による完全切除が基本であるとされる⁴⁾⁵⁾。しかしmicronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasiaのような高悪性度の症例の報告⁷⁾¹³⁾もあり、MNTLSの一部に予後不良な症例がある可能性がある。Micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasiaの画像所見は周囲組織に浸潤所見を認める症例があること¹³⁾以外、特徴的な画像所見の報告は認めない。悪性度を含めたMNTLSに特異的な画像所見があれば、切除範囲を含めた術式および予後の推定が可能になると思われ、今後の症例集積による検討が期待される。

今回我々は、稀な胸腺腫の組織型であるMNTLSの1例を経験した。予後良好な報告が多いが高悪性度症例の報告もあり、この腫瘍に関して未だ不明な点も多く、今後さらなる検討が必要と思われた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Tateyama H, et al. Micronodular thymoma with lymphoid stroma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press. 2021; 345-6.
- 2) Suster S, et al. 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: 955-62.
- 3) Shimosato Y, et al. Lymphoid hyperplasia. In: Tumors of the Mediastinum. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 4th Series, Fascicle 11. Silver Spring: ARP Press. 2010; 276-80.
- 4) Tateyama H, et al. The spectrum of micronodular thymic epithelial tumours with lymphoid B-cell hyperplasia. *Histopathology* 2001; 38: 519-27.
- 5) Ströbel P, et al. Micronodular thymoma: an epithelial tumour with abnormal chemokine expression setting the stage for lymphoma development. *J Pathol* 2005; 207: 72-82.
- 6) Ishikawa Y, 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: 300-7.
- 7) Wang B, et al. Micronodular thymic tumor with lymphoid stroma: a case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019; 7: 4063-74.
- 8) Qu L, et al. Micronodular thymoma with lymphoid stroma: two cases, one in a multilocular thymic cyst, and literature review. *Thorac Cancer* 2017; 8: 734-40.
- 9) Cha YJ, et al. A rare case of mixed type A thymoma and micronodular thymoma with lymphoid stroma. *J Pathol Transl Med* 2015; 49: 75-7.
- 10) 道免寛充, 他. 極めて稀な画像所見を示したmicronodular thymoma with lymphoid stromaの一例. *日呼外会誌* 2019 ; 33 : 504-10.
- 11) Rieker RJ, et al. Cystic thymoma. *Pathol Oncol Res* 2005; 11: 57-60.
- 12) Suster S, et al. Cystic thymomas: a clinicopathologic study of ten cases. *Cancer* 1992; 69: 92-7.
- 13) Weissferdt A, et al. Micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasia: a clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Mod Pathol* 2012; 25: 993-9.

Abstract

A case of micronodular thymoma with lymphoid stroma

Takahiro Omori^a, Sho Nakamura^a and Maki Iida^b

^aDepartment of Thoracic Surgery, Yokosuka General Hospital Uwamachi

^bDepartment of Pathology, Yokosuka General Hospital Uwamachi

An 80-year-old woman was referred to our hospital with dyspnea on exertion. A close examination revealed angina pectoris, and coronary artery bypass grafting was planned. Preoperative unenhanced chest computed tomography showed a 4.2×3.2×5.0 cm-sized tumor in the anterior mediastinum. On magnetic resonance imaging, the lesion showed equal signal intensity on T1- and T2-weighted images. These radiological findings suggested thymoma. The operation was planned to be performed at the same time as coronary artery bypass grafting. Thymothymectomy was performed by median sternotomy. Histopathological examination showed spindle and oval epithelial tumor nodules separated by abundant lymphoid stroma. This appearance was consistent with micronodular thymoma with lymphoid stroma.