

多発結節型肺転移で発見された胸腺腫の一例

A Case of Metastasising Thymoma Presenting as Multiple Pulmonary Nodules

柴田和彦¹・野田八嗣¹・広瀬仁一郎²・太田五六³・藤村政樹⁴・松田 保⁴

要旨：多発結節型肺転移で発見された胸腺腫のまれな1例を報告した。症例は51歳，男性。前胸部痛を主訴に受診，胸部X線上転移性肺腫瘍を疑う両側肺野の多発性結節影をみ，原発巣検索中，胸部CTで前縦隔の腫瘍陰影を認めた。経皮的針生検，TBLBでも確診に至らず，開胸生検を施行，胸腺腫の診断を得た。骨スキャンで頸椎，胸骨，右腸骨，腰椎に異常集積を認め，多発性骨転移と考えられた。化学療法，放射線療法をを繰り返し施行した。

〔肺癌 31(7)：1083～1088, 1991〕

Key words：Thymoma, Lung metastasis, Bone metastasis, Multiple pulmonary nodules, Chemotherapy

はじめに

胸腺腫は，前上縦隔腫瘍の中では最も頻度の高いものの一つであるが，局所浸潤性に発育することが多く，経過中に血行性転移をきたすことは時に認められるが，初診時点での血行性転移は稀である¹⁾。今回我々は，両肺野の多発結節型肺転移で発見された胸腺腫のまれな1例を経験したので，若干の文献的考察を加え，報告する。

症 例

患 者：51歳，男性，樹脂工場管理職。

主 訴：前胸部痛。

家族歴：母が甲状腺癌で死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：数年前より年2回健診として胸部X

線写真を撮っており，異常を指摘されたことはなく，昭和63年9月にも異常なしとされていた。平成元年2月15日，特に誘因なく前胸部に打撲した時のような痛みを認め，持続するため翌日近医を受診した。胸部X線上異常陰影を認め，同日精査のため当院に入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重70kg。意識清明。脈拍74/分，整，緊張良。血圧106/70 mmHg。貧血，黄疸なく，表在リンパ節の腫脹もなかった。心音正常，心雑音は聴取しなかった。呼吸音正常，副雑音は聴取しなかった。肝を肋弓下2横指触知したが，脾腎は触知しなかった。下腿に浮腫なく，神経学的に異常を認めなかった。

入院時検査所見(Table 1)：白血球数，分画はともに正常，貧血はなく，軽度の炎症反応を認めた。LDH，ALP， γ GTPが軽度から中等度の高値を示し，他の生化学検査には異常を認めなかった。腫瘍マーカーはHCG，酸フォスファターゼ(ACP)を含め正常範囲内であった。動脈血

1. 富山労災病院内科

2. 同 放射線科

3. 同 病理

4. 金沢大学第3内科

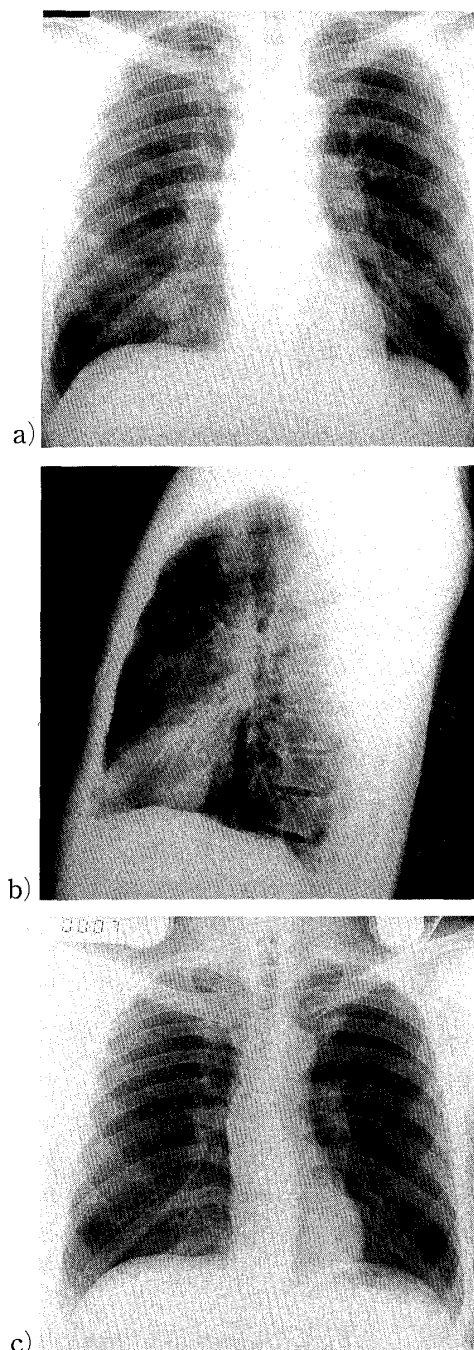
Table 1. Laboratory data on admission.

WBC	4800 /mm ³	T.Prot	7.7 g/dl
Stab.	11 %	alb	58.0 %
Seg.	67 %	α_1	3.0 %
Eos.	0 %	α_2	10.9 %
Baso.	0 %	β	11.7 %
Mono.	1 %	γ	16.0 %
Lym.	21 %	TTT	1.9 U
RBC	496×10 ⁴ /mm ³	ZTT	6.8 U
Hb	14.3 g/dl	T.Bil	0.80 mg/dl
Ht	45.9 %	GOT	31 IU/l
Plt	27.7×10 ⁴ /mm ³	GPT	28 IU/l
		LDH	479 IU/l
ESR	28 mm/hr	ALP	404 IU/l
CRP	1.3 mg/dl	γ GTP	71 IU/l
		ChE	1.17 Δ pH
Arterial Blood Gas		T.Chol.	161 mg/dl
pH	7.402	TG	82 mg/dl
PCO ₂	42.7 mmHg	HDL-Ch	39 IU/dl
PO ₂	69.9 mmHg	CPK	110 IU/l
HCO ₃ ⁻	26.5 mmol/l	Amylase	60 S.U.
SaO ₂	94.0 %	Na	143 mEq/l
		K	4.2 mEq/l
Tumor Markers		Cl	102 mEq/l
AFP	<5.0 ng/ml	Ca	4.6 mEq/l
CEA	2.7 ng/ml	P	3.0 mg/dl
SCC	<1.0 ng/ml	BUN	17 mg/dl
NSE	5.4 ng/ml	Cr	1.2 mg/dl
CA19-9	<5.0 U/ml	UA	6.8 mg/dl
HCG	<2.0 mIU/ml	Fe	48 mg/dl

ガス分析では軽度の低酸素血症を認めた。

入院時の胸部X線 (Fig. 1a, b) では、正面像で、全肺野に最大直径 3 cm の結節陰影を多数認めた。縦隔の異常は単純X線像では正面像、側面像いずれでも指摘し得なかった。また、昭和63年9月検診時の間接撮影フィルムを再確認したところ、明らかな異常陰影は認めなかった (Fig. 1c)。転移性肺腫瘍を疑い、胸部CTを施行したところ、肺野条件 (Fig. 2a) では、単純X線と同様、全肺野に多発性の結節陰影を認め、血管、気管支の走行異常や胸膜の変化は認めなかった。縦隔条件 (Fig. 2b) では、前縦隔に soft tissue density の腫瘤を認め、#3 a を中心に縦隔リンパ節の腫脹も認めた。腹部は、超音波検査、CTのいずれでも明らかな異常を認めなかつ

Fig. 1. Chest X-ray film on admission (Feb. 16, 1989) showing multiple nodules in the whole lung field on both posteroanterior (a) and lateral (b) view. Chest roentgenogram taken in September 1988, five months prior to admission, revealed no abnormal shadow (c).



た。

⁶⁷Gaシンチグラム (Fig. 3a) では、胸部正中から右下方と右頸部に異常集積を認め、骨スキャン (Fig. 3b) では下部頸椎右側、胸骨、腰椎L2左側、右腸骨に異常集積を認めた。下部頸椎は

Fig. 2. Chest CT showing a soft-tissue density mass in the anterior mediastinum (a), and disseminated nodules in the lung field (b).

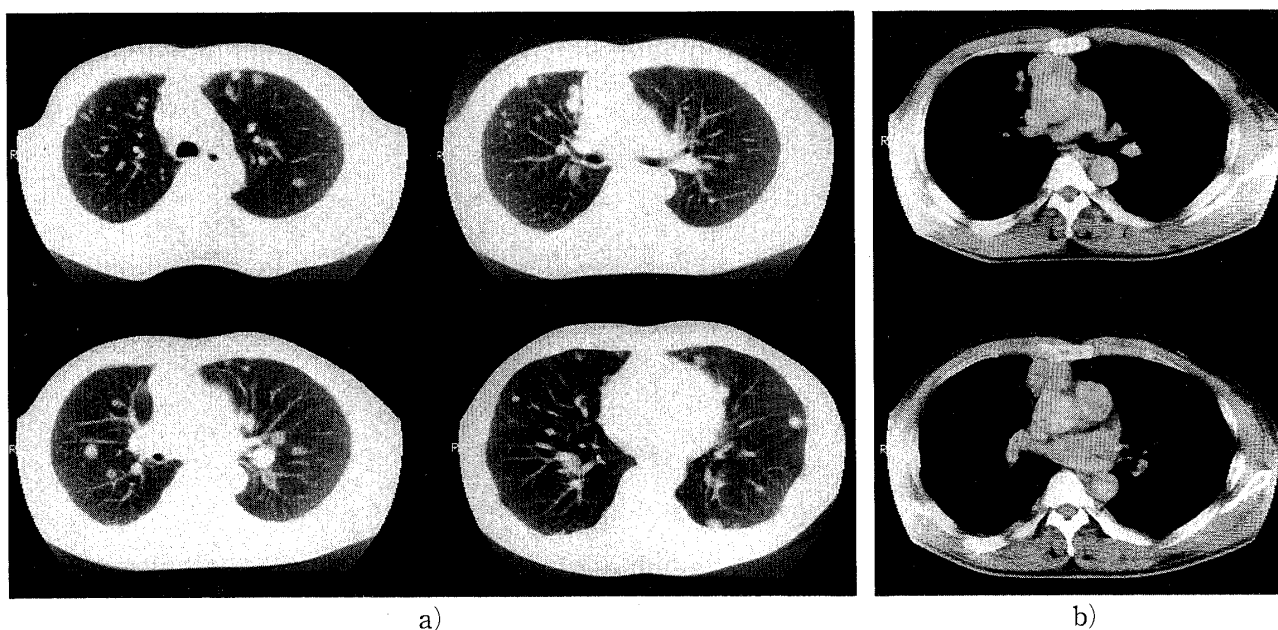
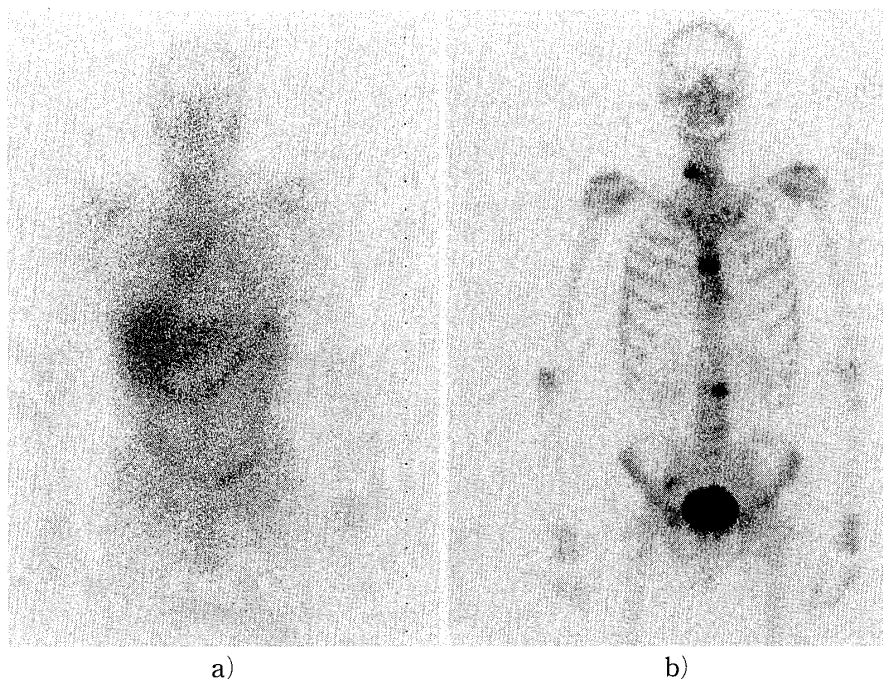


Fig. 3.

Whole body gallium-citrate scintigram showing abnormal accumulations in the median portion of the thorax and the right side of the cervix. b) Whole-body bone scintigram showing multiple abnormal accumulations of Tc-MDP, suggesting multiple bone metastases.



CTでも右の横突起の骨溶解像と腫瘤形成を認め、転移性骨腫瘍と考えられた。

入院後経過 (Fig. 4)：肺転移および骨転移を伴った縦隔腫瘍と考え、3月7日エコーガイド下に経皮的針生検を施行したが、採取された小細胞集団からは、胸腺腫と中間細胞型肺小細胞癌の鑑別が困難であった。多発性の血行性転移

の存在から肺小細胞癌の可能性が高いとの判断のもとに、シスプラチンとエトポシドの併用による化学療法を2クール施行したが、腫瘍サイズは不変で、頸椎転移によると考えられる右手のしびれ感が出現したため、頸部に20Gyの放射線照射を行った。転移巣を狙い3回にわたり経気管支肺生検を施行したが、いずれも悪性所見

Fig. 4. Clinical course.

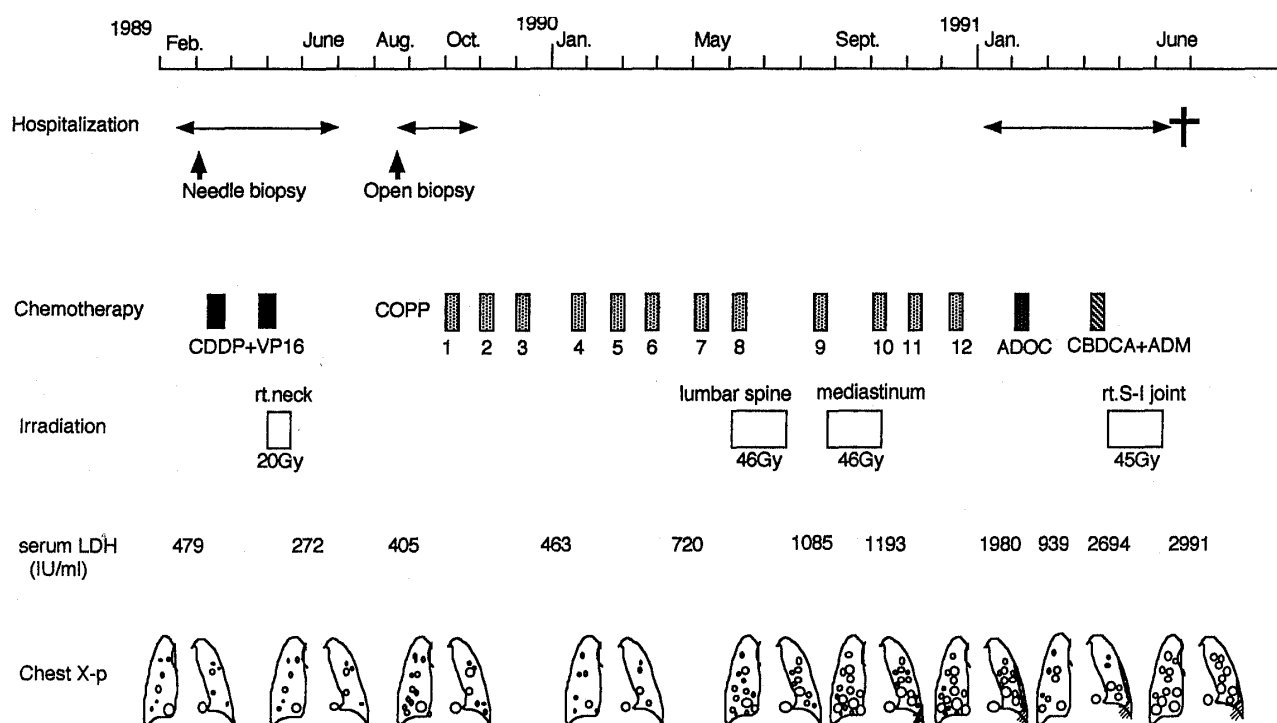
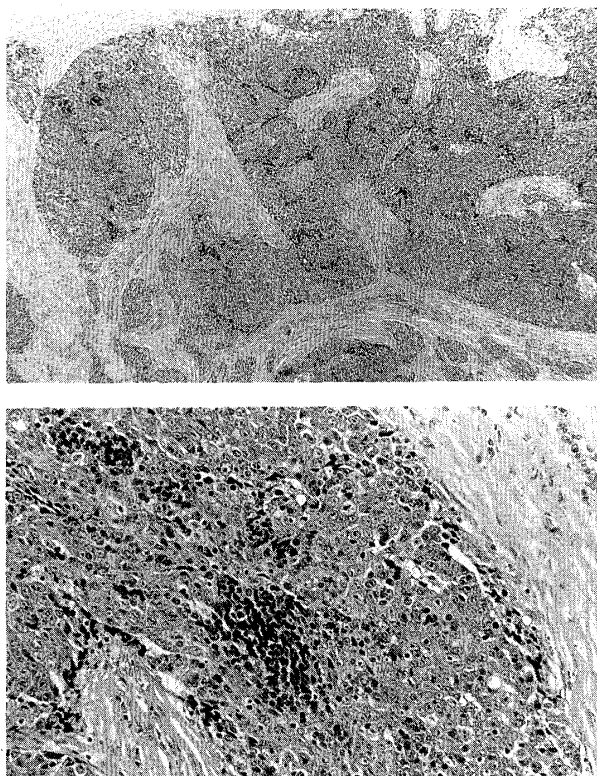


Fig. 5. Histological findings of the resected mediastinal mass showing lobulated tumor consisting mainly of polygonal and spindle-like cells admixed with many mature lymphocytes. The tumor was diagnosed as thymoma. (H.E×40, ×200)



は得られず、8月30日、診断確定のため、開胸生検を施行、前上縦隔に存在する腫瘍の一部と右肺上葉の一部を切除した。縦隔腫瘍の組織像 (Fig. 5) では、弱拡大で実質部は明瞭な分葉化を示し、間質に膠原繊維からなる隔壁様構造を認めた。中拡大では、短紡錘型から多角形あるいは類円形細胞のsolidな増殖からなる浸潤傾向が明らかな腫瘍で、多数のリンパ球の混在が認められた。腫瘍細胞には特別な機能分化を示す構造は見あらず、細胞分裂像は散見されるのみで、核異型も軽度であった。PAS染色、Grimelius染色、Masson-Fontana染色を施行したが、いずれも陰性であった。以上より、病理学的には胸腺腫と考えられた。右肺上葉に見られた腫瘍も、縦隔腫瘍と同一の組織像を呈していた。肺転移および骨転移を伴う胸腺腫、臨床病期IVb期²⁾の診断の下にサイクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロンの併用による化学療法 (COPP療法)³⁾を計12コース繰り返したが、最初3コース目までは若干の腫瘍縮小傾向が認められたものの、それ以後は転移巣の数、大きさともに増悪傾向となった。また骨転移によると思われる腰痛が

平成元年10月頃より出現し，対症的に平成2年6月11日より腰部に46Gyの放射線療法を施行した。さらに，8月21日からは，残存前縦隔腫瘍と胸骨浸潤に対し，46Gyの照射を追加した。この間，血清LDH値は，一時的な増減はあるものの，漸増傾向を認めた。平成2年秋頃より，腫瘍増大傾向が明らかとなり，左側悪性胸水の出現も認められたため，化学療法のレジメンを変更し，ADOC療法⁴⁾(アドリアマイシン，シスプラチン，ビンクリスチン，サイクロホスファミドの併用療法)を施行した。これにより，腫瘍の縮小が得られ，1980IU/mlまで上昇した血清LDH値も939IU/mlまで低下した。しかし，副作用の消化器症状が強く，患者が2コース目以降の治療を拒否したため，その後はカルボプラチンとアドリアマイシンの併用を1コース行った以外は対症療法に終始した。肺転移，骨転移(特に右仙腸関節部)の増大と画像診断上明らかな肝転移の出現等をきたし，平成3年6月16日，腫瘍死した。初診からの生存期間は2年4カ月であった。

考 察

胸腺腫については，良性，悪性の悪性度を異にする2群に大別する考え方が従来行われてきたが，組織学的な悪性度が手術時肉眼所見の浸潤性と必ずしも一致せず，現在では，本質的にすべての胸腺腫はmalignant potentialを持ち，浸潤性の違いは病期の違いに他ならないとする考え方²⁾が広く受け入れられるに至っている。胸腺腫の臨床病期分類としては Bergh⁵⁾，Wilkins⁶⁾，正岡^{2),7)}の分類がしばしば用いられるが，前2者では，胸郭外への転移の記載はなく，胸郭内の転移は隣接臓器への浸潤と同じⅢ期に分類されている。一方，正岡らの分類では，予後および治療法選択の見地から，リンパ行性血行性の転移をⅣb期として記載し，その中で，本症例と同様，まず多結節性の肺転移が発見され，7カ月後に原発巣が発見された1例を報告している。

胸腺腫の血行性転移の頻度は，少なくとも診断時点においては稀であり，Lewisら¹⁾の283例中7例(2.5%)，正岡⁸⁾の207例中6例(2.9%)等の報告がある。また，経過中に出現したのものも含めた血行性転移については，篁谷ら⁹⁾が108例中9例(8.2%)に認め，その危険因子として，本例でもそうであったように，重症筋無力症(MG)非合併例，被膜浸潤例，組織学的に上皮細胞優位型をあげている。同一症例の組織像を経時的に見ると，徐々に上皮細胞優位になることが示されており¹⁰⁾，またMG合併例は比較的早期に発見され，診断までの罹病期間が短いことから，これら3つの危険因子はいずれも，診断時に臨床病期がすでに進んでいることを示していると考えられる。

本症例はその臨床像から当初，胸腺または前縦隔由来の他の腫瘍，胸腺癌やカルチノイド，胚細胞性腫瘍，リンパ腫，縦隔型肺癌，未分化癌などとの鑑別が問題となった。上皮細胞の腫瘍性増殖が主体で，異型性がないリンパ球が多数混在していること，カルチノイド，特殊染色で特異的なパターンを示さないこと，腫瘍細胞の異型性や細胞分裂像に乏しいことなどから，胸腺腫と診断した。

稀ながら本例のように原発巣が比較的小さく発見の困難な時期にすでに血行性転移をきたし臨床的悪性度が高いと思われる症例や，切除後血行性転移で再発する症例の存在などから，胸腺腫の治療に関し，従来からの切除を中心とする局所療法に加え，特に臨床病期の進行した症例では，補助的化学療法が長期生存の向上に寄与する可能性があり，今後この方面での臨床試験成績の集積が望まれる。

結 語

多発結節型肺転移で発見され胸郭外を含む骨転移も伴った胸腺腫の一例を経験し，局所浸潤傾向の強い胸腺腫としては稀な症例と考えられたので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Lewis, J.E., Wick, M.R., Scheithauer, B.W., et al.: Thymoma, a Clinicopathologic Review. *Cancer*, 60 : 2727-2743, 1987.
- 2) 正岡 昭: 胸腺腫の病期分類についての新しい考え方. *日胸*, 39 : 433-438, 1980.
- 3) Evans, W.K., Thompson, D.M., Simpson, W. J., et al.: Combination Chemotherapy in Invasive Thymoma, Role of COPP. *Cancer*, 46 : 1523-1527, 1980.
- 4) Fornasiero, A., Daniele, O., Ghiotto, C., et al.: Chemotherapy of Invasive Thymoma. *J. Clin. Oncol.*, 8 : 1419-1423, 1990.
- 5) Bergh, N.P., Gatzinsky, P., Larsson, S., et al.: Tumors of the Thymus and Thymic Region: I. Clinicopathological Studies on Thymomas. *Ann. Thorac. Surg.*, 25 : 91-98, 1978.
- 6) Wilkins, E.W. and Castleman, B.: Thymoma: A Continuing Survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann. Thorac. Surg.*, 28 : 252-256, 1979.
- 7) Masaoka, A.M., Monden, Y., Nakahara, K.: Follow-up Study of Thymomas with Special Reference to Their Clinical Stages. *Cancer*, 48 : 2485-2492, 1981.
- 8) 正岡昭, 山川洋右: 胸腺上皮性腫瘍のTNM分類試案作成の課程. *日胸* 49 : 894-900, 1990.
- 9) 籠谷勝巳, 門田康正, 中原数也 他: 他臓器転移胸腺腫17例の検討. *日胸外会誌*, 32 : 1812-1817, 1984.
- 10) 正岡昭: 胸腺の病態と外科. *日外会誌*, 90 : 1679-1684, 1989.

(原稿受付 1991年6月20日/採択 1991年7月31日)

A Case of Metastasising Thymoma Presenting as Multiple Pulmonary Nodule

*Kazuhiko Shibata, Yatsugi Noda, Jin-ichiro Hirose,
Goroku Ohta, Masaki Fujimura* and Tamotsu Matsuda**

Toyama Rosai Hospital

* The Third Department of Internal Medicine,
Kanazawa University School of Medicine

A 51-year-old man was admitted to our hospital complaining of anterior chest pain. Plain chest X-ray showed multiple nodules in bilateral lung fields, and thoracic CT showed an anterior mediastinal mass. Whole body bone scintigram revealed abnormal accumulation in the cervical and lumbar vertebra, sternum and right iliac bone, suggesting multiple bone metastases. Exploratory thoracotomy yielded a histological diagnosis of thymoma with pulmonary metastases. He was treated with repeated combination chemotherapy and radiotherapy. Because thymomas with distant metastases at the time of diagnosis are rare, we reported the case and reviewed the literature.