

胸腺腫に魅せられて

大阪大学 外科学講座 呼吸器外科学 教授

奥村 明之進



はじめに

胸腺腫は縦隔腫瘍の中では最も高頻度で代表的存在である。とはいっても、縦隔腫瘍そのものの発症率は比較的低く、どちらかといえば比較的低頻度の疾患といえる。悪性腫瘍の一種ではあるが、肺癌ほどの悪性度を有さず、臨床医の闘争心をあおることも少ないかもしれない。しかしながら私にとっては、大学医局での研究を始めて以来10年余り取り組んできた、主たる研究対象である。理由は、胸腺腫の正岡病期分類という臨床病期分類を生み出したのが私の所属している大阪大学の旧第一外科であったこともあるが、胸腺腫の独特の面白さ、あるいは魅力に取り付かれてしまったからである。

ところで、胸腺腫というのは、いろいろな意味で概念の混乱を伴う腫瘍である。臨床医が扱うヒトの胸腺腫は胸腺上皮性腫瘍であり、随伴する多数のリンパ球は非腫瘍性である。胸腺リンパ球由来の悪性リンパ腫もしばしば経験され、リンパ球優位型胸腺腫との鑑別が難しい症例もあるが、これらは胸腺腫とは明確に区別される。一方、Thymoma を keyword に文献検索すると、EL-4 thymoma cells といった cell line を用いた免疫学の基礎研究論文が検索されることがある。これらの基礎研究で使われている thymoma cell はマウス胸腺由来の悪性リンパ腫であり、胸腺腫という用語における臨床医と基礎医学研究者の間での多少の混乱がある。また、胸腺腫は一般に比較悪性度が低いものが多いので、一部の内科医には良性腫瘍と理解されて経過観察されている場合もあり、外科医との間で認識の違いも認められる。

このような厄介な腫瘍ではあるが、厄介さゆえの面白さが多々存在する。まず、胸腺腫というのはさまざまな病理像を呈する不均一な腫瘍群であり、病理学者にとっては病理分類を確立する楽しみがあ

る。病理像と関連して、ほぼ良性といえるおとなしい腫瘍から、胸腺癌への移行型のような高悪性度の腫瘍まで含まれており、腫瘍学的研究の対象としても面白い。根治的治療法は外科的切除であるが、局所浸潤と胸膜播種転移を来しやすく、外科医にとっては治療に腕を振るうことができ、また病期分類などの研究対象でもある。さらにもっとも大きな特徴は、免疫学的活性を内在し、さまざまな自己免疫疾患を誘発することである。胸腺腫を用いて免疫学的基礎研究を行えば、胸腺におけるT細胞分化や免疫寛容確立の機序の解明に貢献する可能性があり、最終的には自己免疫疾患発症機序の解明につながる可能性がある。

本稿では、これまでの私たちの研究のいくつかを紹介したい。

胸腺腫の病理分類における最近の進歩と臨床への展開

1980年台半ばごろ、腫瘍上皮細胞の発生母地によって胸腺腫を分類する概念が Würzburg 大学の Müller-Hermelink らにより提唱され、胸腺腫を cortical thymoma と medullary thymoma (両者の混在するものを mixed tumor とする) に分類した。1999年の WHO 病理分類は、この Würzburg グループによる病理分類概念を基礎として作成されたものであり、その後2004年に改定が加えられ¹⁾、標準的な分類として国際的に認識されている。この分類では、胸腺腫を腫瘍上皮細胞の形態により type A (紡錘型)、type B (卵円形) に分類し、両者の混在している場合は type AB とする。type B 腫瘍は、腫瘍細胞の異型性の上昇によってさらに type B1、type B2、type B3 の3型に細分類され、リンパ球の混在はこの順に減少する。これらの Type A から Type B3 までの5つの組織型は狭義の胸腺腫に相当

する。従来の胸腺癌は、thymic carcinomaとして胸腺腫から分離されている。

この病理分類の卓越した点は、胸腺腫の病理組織像と腫瘍の悪性度との関連性を初めて明らかにしたことである。当科の集計では、腫瘍の浸潤性はtype A、AB、B1、B2、B3、carcinomaの順に上昇する²⁾。当教室での胸腺腫の治療成績と病理組織像の関係を図1に示す。type A、AB、B1では腫瘍死がほとんど無く、きわめて良性的な経過であるが、type B2、B3の順で予後不良となる。胸腺腫の予後因子の解析では、正岡病期分類とWHO病理分類が独立の予後因子と決定された³⁾。

ところで胸腺癌 (carcinoma) では術後5年以内の腫瘍死が多く、それ以降には腫瘍死が認められないことは、他臓器原発の固形癌との類似性を示している。一方、胸腺腫 (Type AからB3腫瘍) では5年以降でも腫瘍死が認められており、胸腺腫のslow growingの性質を反映しているものと考えられる。

胸腺腫の免疫学的機能

胸腺腫に重症筋無力症 (MG) が高頻度に合併することはよく知られている。自験例における各組織型のMG合併頻度を図2に示す²⁾。type B1、B2の胸腺腫で高頻度に合併し、type A、ABの胸腺腫では低頻度であり、胸腺癌には合併しない。

胸腺腫内に随伴するリンパ球の多数はCD4⁺CD8⁺ double positive型の胸腺皮質型T細胞であり、胸腺腫の転移巣内にも原発巣と同様、CD4⁺CD8⁺ double positive T細胞が多数存在する。この事実は、胸腺腫の腫瘍上皮細胞が正常胸腺皮質上皮細胞と類似の機能を持ち、骨髓由来のT細胞前駆細胞を少なくともCD4⁺CD8⁺ double positive T細胞ま

で分化誘導することを示している。

図3に各WHO組織型における腫瘍内のCD4⁺CD8⁺ double positive T細胞の数を示す³⁾。type AB、B1、B2胸腺腫はどれもCD4⁺CD8⁺ double positive T細胞誘導機能を持っているが、図2のごとくMGの頻度に違いがある。type AB胸腺腫では腫瘍上皮細胞上のHLA-DRの発現が非常に低く、機能的なCD4⁺CD8⁻ single positive T細胞 (ヘルパーT細胞) が分化成熟しないと考えられるが、type B1、B2胸腺腫ではHLA-DRが発現されCD4⁺CD8⁻ single positive T細胞がpositive selectionされると推測される。ただし、Type B1、B2胸腺腫の上皮細胞上のHLA-DRの発現は正常胸腺レベルよりも低く、positive selectionされるT細胞のレパートリーに変化が生じ、自己反応性T細胞の産生と自己免疫疾患の発症につながる可能性がある⁴⁾。さらに、胸腺腫におけるHLA-DR発現の障害は、HLA-DR関連分子の発現のmaster regulatorであるClass II Trans-activator (C II TA) 遺伝子の発現低下によることも明らかになっている⁵⁾。

胸腺腫と正常胸腺とのもう一つの大きな違いは、胸腺腫は髄質構造を持たない可能性があることである。胸腺髄質には、negative selectionを担当すると考えられる抗原提示細胞が存在すると考えられており、その欠如は自己抗原反応性のT細胞の除去の障害につながると思われる。

胸腺腫内のT細胞分化の観点から見た、胸腺腫に伴う自己免疫疾患発症についての仮説を図4に示す⁶⁾。しかしながら、CD4⁺CD8⁻ single positive T細胞のpositive selectionが機能しているType B1、B2胸腺腫でもMGを伴わない胸腺腫があることは、胸腺腫内でのアセチルコリン受容体を抗原として認識する機能的ヘルパーT細胞の誘導にはHLA-DR

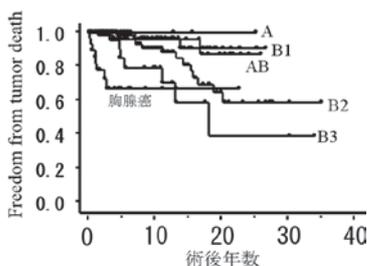


図1

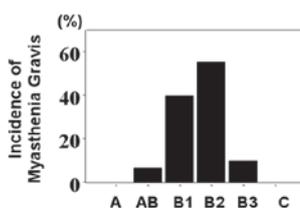


図2

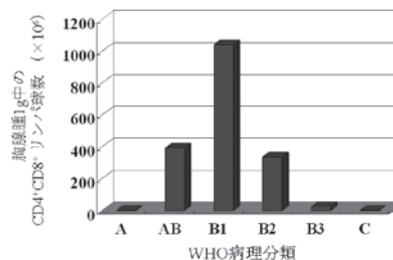


図3

分子の発現と T cell selection 以外の因子が関与することが予想され、今後の解明が待たれる。

MG 以外にも胸腺腫に合併する自己免疫疾患は多数あり、皮膚症状を伴う自己免疫疾患の合併も意外と高頻度である。特に GVHD 様反応は予後不良の病態であり要注意である。自験例の GVHD を合併した再発胸腺腫症例で興味深い経験をしたので提示する。本症例では、MG に対して投与されていたタクロリムスを中止したところ GVHD 様反応が出現し、それに伴い転移病巣が著明に縮小した (図 5)。最終的には呼吸不全死に至り剖検を行ったところ、再発巣は著明に縮小していることが確認された。本例の胸腺腫縮小の考えられる機序としては、胸腺内で分化・成熟した自己抗原反応性 T 細胞が腫瘍上皮細胞も認識するという、GVL 反応を呈したのではないかと推測される⁷⁾。

最後に

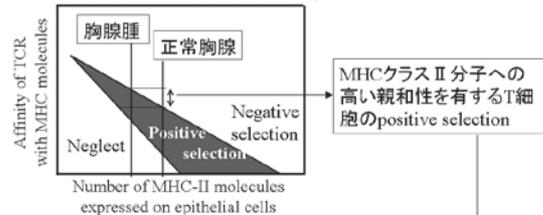
胸腺腫には、腫瘍学的・免疫学的に多様な側面があり、研究の余地の多い、興味深い腫瘍である。特に胸腺腫に内在する免疫学的機能の研究は、胸腺の

機能・T細胞分化・免疫寛容の確立の機序など、基礎免疫学研究における重要な課題の解明に貢献する可能性がある。すなわち、胸腺腫はヒト胸腺の機能の解析のための自然の実験モデルのような病態とも言える。そのような理由で胸腺腫に魅せられ続けている。

文献

- 1) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon Franc, 2004.
- 2) Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, et al.: Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms. A study of 146 consecutive tumors. Am J Surg Pathol, 25:103-110, 2001.
- 3) Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al.: The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma. A clinical study of 273 patients. Cancer, 94: 624-632, 2002.
- 4) Inoue M, Okumura M, Miyoshi S, et al.: Impaired expression of MHC class II molecules in response to Interferon-gamma (IFN- γ) on human thymoma neoplastic epithelial cells. Clin Exp Immunol, 117: 1-7, 1999.
- 5) Kadota, Y., Okumura, M., Miyoshi, S., et al.: Altered T cell development in human thymoma is related to impairment of MHC class II transactivator expression induced by interferon-gamma (IFN- γ). Clin Exp Immunol, 121: 59-68, 2000.
- 6) Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 56: 143-150, 2008.
- 7) Nakagiri T, Okumura M, Inoue M, et al. Thymoma-associated graft-versus-host disease-like erythroderma. J Thorac Oncol 2: 1130-1132, 2007.

1. T細胞選択のaffinity-avidityモデルによる機序



2. 胸腺腫の構造による機序



図 4

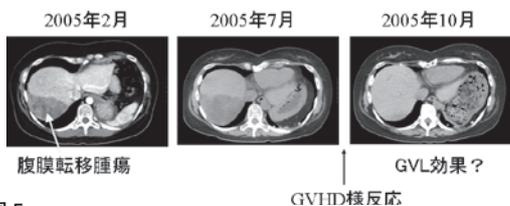


図 5

近況 ●●●

2007年4月1日付で、大阪大学呼吸器外科学の教授に就任しました。肺癌、縦隔腫瘍、重症筋無力症、肺移植などの外科治療を行っています。

大阪大学呼吸器外科では、年間約230例の手術を行っています。縦隔腫瘍、特に胸腺腫、胸腺癌が多いのが特徴ですが、肺癌に対しても年間100例前後の手術を行っており、補助化学療法、分子標的療法なども行い、集学的治療として力を入れています。これまでに脳死肺移植・生体肺部分移植を合わせて20例に行っており、肺再生医療の実験的研究も行っており、呼吸不全の外科治療にも力を注いでいます。