

虚血性心疾患精査中に偶然発見された胸腺悪性黒色腫の1例

¹東京女子医科大学医学部病理学（第一）²東京女子医科大学病理診断科³高岡市民病院⁴榊原記念病院心臓血管外科

ヒロイ	アツコ	タカバタケ	モエ	ヤマモト	トモコ	ササキケンイチ
廣井	敦子 ^{1,2}	高島	萌 ³	山本	智子 ^{1,2}	佐々木健一 ⁴
タカナシシュウイチロウ	ニシカワ	トシオ	サワダ	タツオ	シバタ	ノリユキ
高梨 秀一郎 ⁴	西川	俊郎 ²	澤田	達男 ^{1,2}	柴田	亮行 ^{1,2}

(受理 平成26年1月24日)

Malignant Melanoma of the Thymus, Incidentally Found during Examination of Ischemic Heart Disease

Atsuko HIROI^{1,2}, Moe TAKABATAKE³, Tomoko YAMAMOTO^{1,2}, Kenichi SASAKI¹,
Shuichiro TAKANASHI⁴, Toshio NISHIKAWA², Tatsuo SAWADA^{1,2} and Noriyuki SHIBATA^{1,2}

¹Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University³Takaoka City Hospital⁴Department of Cardiovascular Surgery, Sakakibara Memorial Hospital

We present a case report of a male patient who was in his sixties and had malignant melanoma of the thymus, an extremely rare tumor. Before performing coronary artery bypass graft surgery on the patient, an anterior mediastinal mass was incidentally discovered during chest computed tomography. The resected thymus showed a multinodular tumor with black and whitish regions. The tumor, which had a diameter of 4 cm, was histologically characterized by diffuse proliferation of hyperchromatic cells associated with prominent nucleoli and frequent mitosis. Tumor cells showed abundant cytoplasmic melanin pigments in the black but not the whitish regions. Immunohistochemically, tumor cells were positive for melan A and HMB45, a melanoma-specific marker, but negative for CD5. The patient had no history of melanoma and whole body investigation confirmed the absence of other primary sites. Such a case of amelanotic melanoma of the thymus, may prove to be very difficult to distinguish from type A and B3 thymomas or thymic carcinoma. Immunohistochemistry and silver impregnation have been shown to be effective for differential diagnosis. Previous research has proposed that, in the thymus, primary melanoma may arise in aberrantly migrated melanocytes.

Key Words: differential diagnosis, malignant melanoma, thymic carcinoma, thymoma, thymus

緒 言

悪性黒色腫は神経堤起源であるメラノサイト由来の悪性腫瘍であり、主に皮膚、口腔・鼻腔粘膜、眼などに発生し、これらの原発巣が全体の約80%を占める¹⁾。多数例の悪性黒色腫を用いた検討によれば、約4%は非典型的な臓器に限局する症例であるとの指摘がある²⁾³⁾。典型例の診断は容易であるが、非好発部位に発生した場合や無色素性症例の診断は難しい。

今回、胸腺原発と考えられる悪性黒色腫の1例を報告する。本症例では、前縦隔に発生する頻度の高い胸腺腫や胸腺癌との鑑別が問題となった。本論文では、鑑別診断上の注意点とともに、胸腺に原発した場合の発生母地についても文献的考察を加える。

症 例

患者は60歳代男性。約20年前に心筋梗塞の既往がある。経過観察のため行われた冠動脈造影検査お

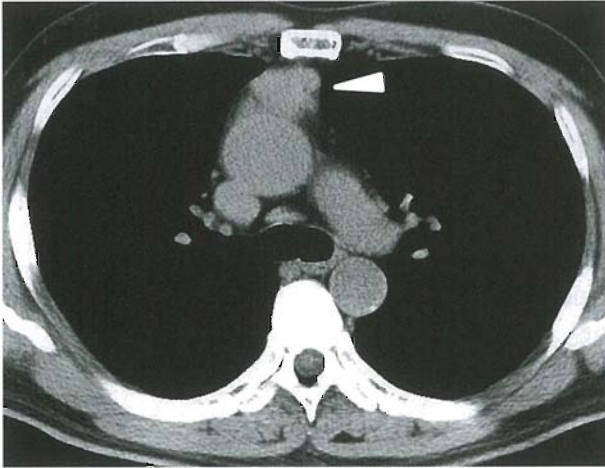


Fig. 1 Chest CT

The thymic tumor located in the anterior mediastinum (arrowhead).

よび心筋シンチグラフィにより、左前下行枝と右冠動脈支配域に虚血性変化が指摘されたため、検査の5ヵ月後、冠動脈バイパス術目的で近医に入院した。術前の胸部CT像で前縦隔に約4cm径の腫瘤を指摘され(Fig. 1)、胸腺腫が疑われたため、冠動脈バイパス術と同時に胸腺腫瘍の摘出術が実施された。これまでに、皮膚色素性病変の増大や新たな出現はなく、悪性黒色腫の既往もなかった。また、術後の全身CTおよびPETでも、他臓器や皮膚に悪性黒色腫の原発巣と目される病変や転移巣は検出されなかった。術後2年間の経過観察において、再発、転移は検出されていない。

病理学的所見

肉眼的にみると、胸腺内には約4cm径で弾性軟の多結節性腫瘤が存在しており、断面では約12mm径の黒色結節性領域(病変1)と約25mm径の白色調結節性領域(病変2)が観察された(Fig. 2)。

低倍で組織学的に観察してみると、病変1の内部は暗褐色調を呈し、辺縁は高度の線維化を示していた。線維化部位には胸腺組織が観察された(Fig. 3A)。背景に、リンパ節としての構造は確認できなかった。病変2の中倍像では、N/C比の高い大型の異型細胞がびまん性に増殖しており、リンパ球浸潤は軽度で、硝子化した間質は観察されなかった(Fig. 3B)。病変1の高倍像では、異型細胞は明瞭な核小体を有し、核異型が高度で、細胞質にはFontana-Masson染色陽性のメラニン色素が大量に含まれていた(Fig. 3C)。病変2でも、同様の異型細胞が増殖しており、しばしば異型核分裂像を呈していたが、

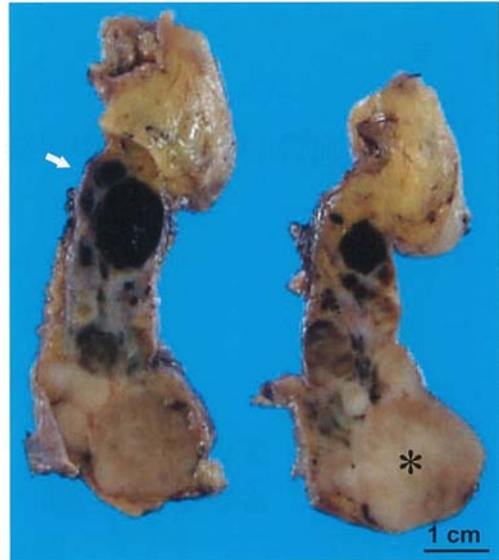


Fig. 2 Cut surface of the thymic tumor

The tumor is multinodular and shows distinct black (region 1, arrow) and whitish (region 2, asterisk) areas.

メラニン色素に乏しかった(Fig. 3D)。異型細胞は抗Melan A抗体(Fig. 3E)と抗悪性黒色腫特異抗原抗体(HMB45)で陽性に染色されたが、汎サイトケラチン(AE1/3)(Fig. 3F)ならびにCD5は陰性であり、病変内にCD1a陽性未熟Tリンパ球の浸潤はみられなかった。以上から、本腫瘍は悪性黒色腫と診断された。

考 察

本症例の腫瘍は多量のメラニン色素を含有する部分が存在していたことから、診断は比較的容易であった。しかし、腫瘍が無色素性の部分のみで構成される場合、診断に難渋することが予想される。一般に、無色素性悪性黒色腫の診断は困難であり、とくに胸腺を含む発生頻度の少ない臓器に発生した場合はさらに難しくなる。胸腺が存在する縦隔には、様々な腫瘍が発生しうるので、まず頻度の高い胸腺腫と鑑別する必要がある。とくに悪性黒色腫の病変内にリンパ球浸潤が軽度である点を考慮すると、WHO分類のA型ないしB3型胸腺腫¹⁾、あるいは胸腺癌との比較が重要である。A型胸腺腫は紡錘形細胞で構成され、B3型胸腺腫は多角形細胞で構成される。悪性黒色腫細胞も同様の細胞形態を示しうが、胸腺腫細胞と比較して、より核小体が目立ち、N/C比が高く、クロマチンに富み、多数の核分裂像を呈する(Fig. 4A-C)。また、胸腺癌に特徴的な硝子化した間質や扁平上皮への分化傾向を示すことはない(Fig. 4D)。免疫組織化学的検索も鑑別に有用であ

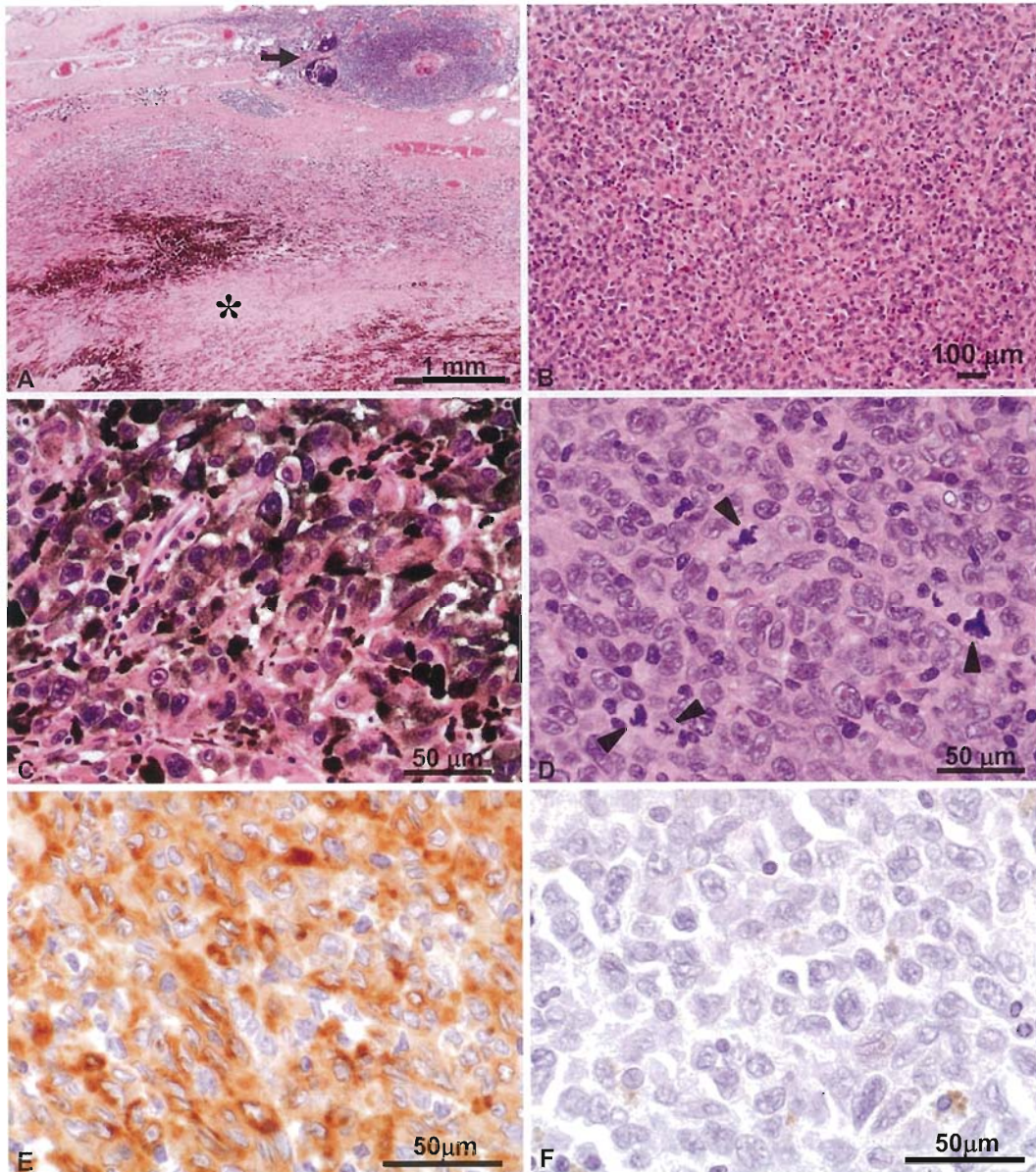


Fig. 3 Histopathologic and immunohistochemical characterization of the thymic tumor. Region 1 of the tumor shows melanin pigments (A, asterisk) with a fibrotic zone at the periphery. Scattered thymic tissues can be identified in the fibrotic zone (arrow). Region 2 of the tumor (B) shows diffuse proliferation of atypical cells with sparse lymphocytes, lacking hyalinized stroma. A higher magnification of region 1 (C) shows abundant melanin pigments in the cytoplasm of the tumor cells. Tumor cells in region 2 (D) show hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli and numerous mitotic figures (arrowheads). Immunohistochemically, tumor cells are positive for melanin A (E) and negative for pancytokeratin (F).

る。悪性黒色腫の病変内に浸潤するリンパ球は、胸腺腫と異なり未熟T細胞のマーカであるCD1aが陰性である。悪性黒色腫細胞は上皮細胞マーカである汎サイトケラチン(AE1/3)が陰性、胸腺癌細胞に陽性となるCD5が陰性、メラノサイトのマーカであるMelan Aが陽性、メラノーマ特異抗原(HMB45)が陽性である。また、鍍銀染色により細網線維構造の観察も有益な情報を提供する。悪性黒色

腫およびA型胸腺腫では腫瘍胞巣内に細網線維が細かく入り込んでいるのに対し、B3型胸腺腫および胸腺癌では腫瘍胞巣内に細網線維の介在は乏しい(Fig. 4E-H)。鑑別の対象となる各腫瘍の特徴をTable 1にまとめる。

胸腺原発とされる悪性黒色腫は非常にまれであり、調べ得た限りこれまでに6例が報告されているにすぎない^{5)~10)}。これらと本例の比較をTable 2に示

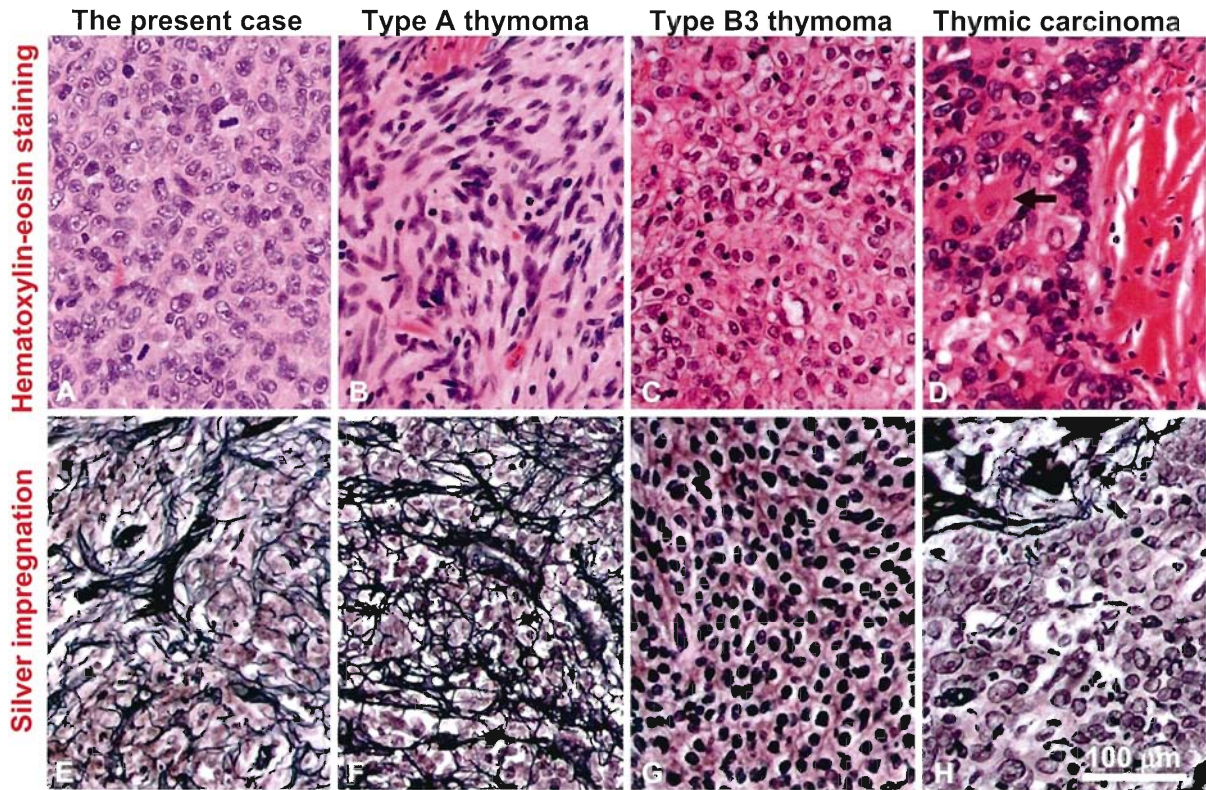


Fig. 4 Histopathological comparison of melanoma, type A and type B3 thymomas, and thymic carcinoma

Melanoma cells show hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli (A). Tumor cells are spindle-shaped in type A thymoma (B) and polygonal-shaped in type B3 thymoma (C). Thymic carcinoma (D) shows hyalinized stroma and squamous differentiation (arrow). Melanoma (E) and type A thymoma (F) are rich in reticulin fibers, whereas type B3 thymoma (G) and thymic carcinoma are not (H). A-D: Hematoxylin-eosin staining, E-H: Silver impregnation

Table 1 Characteristics of tumors

	Malignant melanoma	Type A thymoma	Type B3 thymoma	Thymic carcinoma
Morphological features	Nuclear pleomorphism Prominent nucleoli Melanin pigment	Spindle and/or oval-shaped cells	Polygonal cells Perivascular space	Hyalinized stroma Squamous differentiation
Reticulin fibers	rich	rich	poor	poor
CD1a	-	+	+	-
CD5	-	-	-	+
Melan A	+	-	-	-
HMB45	+	-	-	-

す。発症年齢は、若年から中高年と幅広い。本例を含めた4例が健診や胸部疾患の精査中に偶然発見され、3例が腫瘍増大による咳や胸痛を契機として発見されている。2例に巨大色素性母斑が存在し、これら2例の胸腺内には母斑細胞が観察されている。母斑細胞はメラノサイトと同様に神経堤起源の細胞で、メラニン色素を産生する。いずれの症例においても、胸腺以外の臓器に悪性黒色腫病変は検出され

ていない。通常、胸腺はメラノサイトを含まないので、本症例の胸腺にみられた悪性黒色腫が胸腺原発なのか転移なのかが問題となる。皮膚悪性黒色腫には自然脱落現象が報告されている¹¹⁾¹²⁾が、本例では経過中、皮膚色素性病変の増大、消退、あるいは新たな出現はなかった。また、皮膚悪性黒色腫症例の大多数は所属リンパ節を経由して遠隔転移をきたすことや¹³⁾、縦隔におけるリンパ液の流れを考えると、本

Table 2 Clinical features of melanoma of the thymus

Patient	Age/Sex	Symptoms	Size (cm)	Melanoma of other organs	Other pigmented lesions
Present case	61/M	N	7×7	NED	N
Case 1 ⁵⁾	43/F	N	12.5×8×11	NED	Giant pigmented nevus Nevus cells in the thymus
Case 2 ⁶⁾	69/M	Chest pain	7×4.5×5	NED	N
Case 3 ⁷⁾	72/F	N	5.5×5.0×3.5	NED	N
Case 4 ⁸⁾	11/M	Chronic cough	4×3×2.8	NED	N
Case 5 ⁹⁾	26/F	Chest pain	8×7×4	NED	Giant pigmented nevus Nevus cells in the thymus
Case 6 ¹⁰⁾	50/F	N	4	NED	N

N: None, NED: No evidence of disease.

例の腫瘍が悪性黒色腫の転移である可能性は低い。また、術後の全身検索で、原発となりうる病変は検出されなかった。以上を踏まえ、病理学的所見を整理すると、病変1の辺縁に線維化が著しいものの硝子化を伴わず、線維化領域内に胸腺組織が散在し、背景にリンパ節の構造が確認できなかったことを根拠に、原発巣である可能性が高いと判断された。

本症例の悪性黒色腫が胸腺原発であるとすると、その発生母地が問題となる。文献的に提唱されている説を以下に示す。①神経堤からメラノサイトに至る分化・遊走の過程で、胸腺に迷入したメラノサイトが悪性化する⁶⁾¹⁰⁾。②奇形腫にメラノサイトが存在し、それが悪性化する⁶⁾。③胸腺や縦隔内に混在するメラノサイト以外の神経堤由来の細胞から、悪性黒色腫が発生する⁶⁾。

興味深いことに、頭頸部や腋窩、単径部などのリンパ節には母斑細胞がまれならず存在し、乳癌や悪性黒色腫患者で郭清されたリンパ節の0.33~7.3%に母斑細胞が観察されるとの報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。これらリンパ節内の母斑細胞は、リンパ節のみに発見された悪性黒色腫の発生母地になりうると推測されている¹⁴⁾¹⁵⁾。同様に、悪性黒色腫が発生していない胸腺内に母斑細胞が存在したという報告¹⁶⁾もあることから、文献的には説①が有力である。本例においては、説②は否定される。説③の神経堤由来の細胞としては、胸腺筋様細胞、交感神経節神経細胞、シュワン細胞などが挙げられる⁶⁾。①、③の両説を証明することは困難であるが、過去の2症例で胸腺内に母斑細胞が確認されていることを考慮すると、本例腫瘍の発生母地として、説①の可能性が最も高いと我々は考えている。

結 論

胸腺原発と考えられる悪性黒色腫を呈した、非常

にまれな症例を経験した。胸腺由来の腫瘍としては非典型的な像をみた場合、悪性黒色腫を念頭におくことが重要である。胸腺に発生した悪性黒色腫が無色素性である場合、A、B3型胸腺腫や胸腺癌との鑑別が問題となり、診断の確定には免疫組織化学や鍍銀染色が有用である。胸腺原発悪性黒色腫の発生母地を特定することは困難であるが、発生過程で胸腺に迷入したメラノサイトに由来するとの説が有力である。

この論文の要旨は、第101回日本病理学会(2012年4月28日)で発表した。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 高橋正昭, 清寺 眞: 悪性黒色腫。「現代皮膚科学大系」(山村雄一編), pp66-68, 中山書店, 東京(1982)
- 2) Baab GH, McBride CM: Malignant melanoma: the patient with an unknown site of primary origin. *Arch Surg* 110: 896-900, 1975
- 3) Chang P, Knapper WH: Metastatic melanoma of unknown primary. *Cancer* 49: 1106-1111, 1982
- 4) Thymomas. In WHO Classification Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (Travis WD et al eds), pp152-166, IARC Press, Lyon (2004)
- 5) 佐藤 明, 畑日出夫, 東原 進ほか: 胸腺原発と考えられた悪性黒色腫の1剖検例. *病理と臨* 5: 1243-1248, 1987
- 6) Alli PM, Crain BJ, Heitmiller R et al: Malignant melanoma presenting as an intrathymic tumor: a primary thymic melanoma? *Arch Pathol Lab Med* 124: 130-134, 2000
- 7) Shimizu J, Kawaura Y, Tatsuzawa Y et al: Malignant melanoma originating in the thymus. *Aust N Z J Surg* 70: 753-755, 2000
- 8) Vlodaysky E, Ben-Izhak O, Best LA et al: Primary Malignant melanoma of the anterior mediastinum in a child. *Am J Surg Pathol* 24: 747-749, 2000
- 9) Fushimi H, Kotoh K, Watanabe D et al: Malignant

- melanoma in the thymus. *Am J Surg Pathol* **24**: 1305-1308, 2000
- 10) 高持一矢, 稲葉浩久, 西村俊彦ほか: 胸腺原発悪性黒色腫の1例. *日呼外会誌* **13**: 566-570, 1999
 - 11) **Avril MF, Charpentier P, Margulis A et al**: Regression of primary melanoma with metastases. *Cancer* **69**: 1377-1381, 1992
 - 12) **High WA, Stewart D, Wilbers CRH et al**: Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: a report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* **53**: 89-100, 2005
 - 13) 転移性黒色腫. 「腫瘍鑑別診断アトラス 色素性腫瘍」(中島 孝・石原和之編), pp208-214, 文光堂, 東京 (1993)
 - 14) **Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H**: Nevus cell aggregates associated with lymph nodes: estimated frequency and clinical significance. *Cancer* **39**: 164-171, 1977
 - 15) **Bautista NC, Cohen S, Anders KH**: Benign melanocytic nevus cells in axillary lymph nodes: a prospective incidence and immunohistochemical study with literature review. *Am J Clin Pathol* **102**: 102-108, 1994
 - 16) **Parker JR, Ro JY, Ordóñez NG**: Benign nevus cell aggregates in the Thymus: a case report. *Mod Pthol* **12**: 329-332, 1999