

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	重症筋無力症患者の切除胸腺における胸腺実質・濾胞・リンパ球サブセットの分布と胸腺摘出術の効果との関係
Author(s)	森, 毅
Citation	
Issue date	2007-03-14
Type	Thesis or Dissertation
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/8344">http://hdl.handle.net/2298/8344</a>
Right	

# 学位論文

## Doctor's Thesis

論文名： 重症筋無力症患者の切除胸腺における

胸腺実質・濾胞・リンパ球サブセットの分布と

胸腺摘出術の効果との関係

(The distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets in thymus of patients with myasthenia gravis with special reference to the remission after thymectomy)

森 毅

Takeshi Mori

熊本大学大学院医学教育部博士課程 臨床医科学専攻呼吸器外科学

指導 教授 野守 裕明

2006年 12月

# 学位論文

## Doctor's Thesis

論文名： 重症筋無力症患者の切除胸腺における

胸腺実質・濾胞・リンパ球サブセットの分布と

胸腺摘出術の効果との関係

(The distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets in thymus of patients with myasthenia gravis with special reference to the remission after thymectomy)

森 毅 Takeshi Mori

熊本大学大学院医学教育部博士課程

臨床医科学専攻呼吸器外科学

指導 教授 野守 裕明

審査委員名	神経内科学担当教授	内野 誠
	乳腺・内分泌外科学担当教授	岩瀬 弘敬
	機能病理学担当教授	伊藤 隆明
	呼吸器病態学担当教授	興梠 博次

2006年 12月

## 目次

要旨	4-6
Summary	7-9
発表論文リスト	10
謝辞	11
略語	12

### 第1章 研究の背景と目的

1) 重症筋無力症と胸腺摘出術	13-14
2) 胸腺の発生と分布	14
3) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果と予後因子	15
4) 重症筋無力症、濾胞過形成および胸腺摘出術	15-16
5) 胸腺、リンパ球サブセットおよび胸腺摘出術	16-17
6) 本研究の目的	17-18

### 第2章 対象と実験方法

1) 重症筋無力症症例	19
2) 胸腺の分割	19
3) 胸腺における胸腺実質の割合の算出	19-20
4) 胸腺組織の濾胞過形成のグレード	20
5) 胸腺組織の免疫染色によるリンパ球サブセットの検索	20-21
6) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果判定	21

7) 統計学的解析	22
-----------	----

### 第3章 結果

1) 切除胸腺組織中の胸腺実質の割合	23
2) 切除胸腺各部位の濾胞過形成のグレード	23
3) 切除胸腺各部位の CD3,CD4,CD8 陽性細胞の分布	23-24
4) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果	24
5) 胸腺摘出術の効果と胸腺実質の関係	24
6) 胸腺摘出術の効果と濾胞過形成の関係	24-25
7) 胸腺摘出術の効果と CD3,CD4,CD8 の染色性の関係	25-26

### 第4章 考察

1) 本研究で何が明らかになったか	27
2) 胸腺の各部位での検索因子の分布	27-28
3) 濾胞性過形成と胸腺摘出術の効果	28
4) リンパ球サブセットと胸腺摘出術の効果	28-30
5) 胸腺摘出術の術式選択	30-31
6) 今後の展望	31

第5章 結語	32
--------	----

参考文献	33-41
------	-------

図表	42-59
----	-------

## 要旨

【目的】重症筋無力症患者の胸腺において、胸腺実質、濾胞およびリンパ球サブセットの分布について今まで報告されたことがない。今回、上記の分布を検討し、胸腺摘出術の効果との関係について検討した。

【方法】 当科で胸腺摘出術を行った重症筋無力症患者 60 例を対象とし、retrospective に解析した。胸腺の上極を「上」、下極を「下」、その間を「中」と定義した。1) 胸腺実質の面積は、プレパラートの画像をコンピューターに取り込み、胸腺における胸腺実質の面積割合を算出した。2) 濾胞過形成は 1977 年の厚生省研究班の報告に基づき、退縮胸腺から 1 小葉に 1 個以上の濾胞を認めるものまで、5 つのグレードに分けた。3) 抗 CD3,4,8 抗体で胸腺組織を免疫染色し、その染色性を、全く染色されないものからほとんど全てが染色される、5 つのグレードに分けた。これらを皮質・髓質および上中下で比較した。更に、以上のデータを胸腺摘出術の効果あり群と効果なし群で比較検討した。

【結果】重症筋無力症患者の切除胸腺実質の胸腺に占める面積の割合はそれぞれ、「上」 $9.2\pm 13.1\%$ 、「中」 $11.8\pm 15.7\%$ 、「下」 $7.5\pm 12.0\%$ であった。上中下で比

較すると、「中」が「上」「下」より有意に高かった( $p<0.001$ )。濾胞過形成のグレードは「上」 $1.6\pm 1.5$ 、「中」 $2.7\pm 1.7$ 、「下」 $1.4\pm 1.6$ であり、「中」のグレードが有意に「上」「下」のグレードより高かった( $p<0.001$ )。胸腺皮質において、抗 CD3, CD4, CD8 抗体の染色性のグレードは「中」が有意に高かった ( $p<0.001-0.05$ )。

重症筋無力症患者に対する胸腺摘出術の効果あり群 (50 例) と効果なし群 (10 例) で、上記項目の比較を行なった。1) 胸腺組織中の胸腺実質の占める割合は、両群で差を認めなかった。2) 濾胞過形成のグレードでは、胸腺の「中」と「下」の部分において、効果あり群が効果なし群に比べて有意に高かった ( $p<0.05$ )。3) 胸腺の「中」の皮質において、抗 CD3,4,8 抗体による染色性のグレードが効果あり群が効果なし群に比べて有意に高かった ( $p<0.01 - 0.05$ )。

【考察】胸腺における胸腺実質・濾胞・リンパ球サブセットの分布は一様でなく、胸腺の「中」の部位が最も高かった。本研究は上記項目の胸腺内分布を観察した初めての報告である。胸腔鏡下胸腺摘出術において、上極は切除困難な部位である。この「上」の部位での各因子の分布が低いことは、胸腔鏡下胸腺摘出術が合理的な術式と判断される根拠のひとつになると考えられる。また、胸腺の「中」が重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果と最も関連している部位であることを初めて示すことが出来た。

【結論】重症筋無力症患者の胸腺において、胸腺実質、濾胞およびリンパ球サブセットの分布は一様ではなく、胸腺の「中」の部位が他の部位と比較して、有意に高かった。胸腺の「中」の部位における濾胞過形成およびリンパ球サブセットの測定は胸腺摘出術の効果予測に有用と考えられた。



## Summary

**Objective:** There has been no report about distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets in the thymus. We examined these factors in the thymus of patients with myasthenia gravis and identified determinants of remission after thymectomy.

**Methods:** Sixty patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy were retrospectively examined. The thymus was divided into upper, middle, and lower parts. The upper part was defined as the superior horn, the lower part as the inferior horn, and the middle part as tissue located between the two. The percentage of parenchyma was measured using digital color camera—computer system. The degree of follicular hyperplasia was classified into 5 grades according to the definition of the MG study group of the Ministry of Health and Welfare of Japan in 1977. The densities of CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocytes were classified into 5 grades. The remission of myasthenia gravis after thymectomy was examined with those variables in each part of the thymus.

**Results:** The average percentage of parenchyma was  $9.2\pm 13.1$ ,  $11.8\pm 15.7$ , and  $7.5\pm 12.0$  % in the upper, middle, and lower parts of the thymus, respectively. The middle part showed the highest percentage ( $p<0.001$ ). The average grade of follicular

hyperplasia was  $1.6\pm 1.5$ ,  $2.7\pm 1.7$ , and  $1.4\pm 1.6$  in the upper, middle, and lower parts of the thymus, respectively. The middle part showed the highest grade ( $p < 0.001$ ). Also the density of CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes were highest in the middle part. The middle part had the highest percentage of parenchyma, the highest grade of follicular hyperplasia, and the highest density of CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocytes among the 3 parts ( $p < 0.001 - 0.05$ ). The grades of follicular hyperplasia in the middle and lower parts were significantly higher in patients with improvement of myasthenia gravis than in those without ( $p < 0.05$ ). The densities of CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes in the cortex of the middle part were significantly higher in patients with improvement than in those without ( $p < 0.01 - 0.05$ ).

**Discussions:** The distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets in the thymus has not been previously reported. The present study examined the differences of the percentage of parenchyma, grade of follicular hyperplasia, and densities of CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes in the upper, middle, and lower parts of the thymus, and revealed that the middle part had significantly higher values of these variables than the other parts.

The present study showed that the upper part of the thymus had significantly less percentage of parenchyma, less grade of follicular hyperplasia, and less density of

CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocytes than the middle part, and also showed that the grade of follicular hyperplasia in the upper part had no significant correlation with the improvement of MG. While we do not deny the necessity of radical resection of thymus for patients with MG, the similar outcome between the Video assisted thoroscopic surgery (VATS) and radical surgery could be dependent upon the less parenchyma, less grade of follicular hyperplasia, and less density of lymphocyte subsets in the upper part of thymus than in the middle part, where the VATS could not approach sufficiently.

**Conclusions:** The thymus has a heterogeneous distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets. The middle part had the largest parenchyma, the highest grade of follicular hyperplasia, and the highest densities of CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocytes among 3 parts of the thymus. The grade of follicular hyperplasia and the density of these lymphocyte subsets are predictive of improvement in myasthenia gravis after thymectomy.

## 発表論文リスト

主論文 1編 1冊

## 著者名

Takeshi Mori, Hiroaki Nomori, Koei Ikeda, Hironori Kobayashi, Kazunori Iwatani,

and Toshiaki Kobayashi

## 論文題

The distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets in thymus of patients with myasthenia gravis with special reference to the remission after thymectomy

(重症筋無力症患者の切除胸腺における胸腺実質・濾胞・リンパ球サブセットの分布と胸腺摘出術の効果との関係)

## 雑誌名

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery

巻、号、年

in press

## 謝辞

本研究は熊本大学大学院 医学教育部 博士課程 臨床医科学専攻 外科再建医学 呼吸器外科学分野 野守裕明教授の御指導の下において行いました。多面に渡り御指導を頂き、深く感謝いたします。

大学院医学研究科大学院生および第一外科医員として研究を続ける間、御指導いただきました熊本大学大学院医学研究科・外科学第一講座 宮内好正元教授、北村信夫元教授、川筋道雄教授(現 心臓血管外科学分野)、および熊本大学大学院医学研究科・分子病理学講座 山本哲郎教授に深く感謝いたします。

本研究の生物統計の御教授をいただきました弓削病院・精神科 庄野昌博博士に深く感謝いたします。

## 略語

3CCD	3 charge-coupled device
CT	Computed tomography
DAB	3, 3'-diaminobenzidine
FACS	fluorescence-activated cell sorter
HE	Hematoxylin-Eosin
MG	Myasthenia Gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
PBS	Phosphate-buffered saline
VATET	Videoscope Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy

## 第1章 研究の背景と目的

### 1) 重症筋無力症と胸腺摘出術

重症筋無力症と胸腺の関連性については、1899年に Oppenheim がはじめて報告している。彼は重症筋無力症患者の剖検時に胸腺から発生した腫瘤を認めたことを報告し、重症筋無力症と胸腺の関連性について指摘した (Oppenheim 1899, 1901)。このことが契機となり、胸腺が重症筋無力症研究の対象臓器のひとつとなった。更に、Lièvre は重症筋無力症剖検例 67 例を解析し、24 例は胸腺腫瘍、32 例は胸腺肥大を伴っていたと報告し、重症筋無力症と胸腺腫瘍および胸腺肥大の関連性を示した (Lièvre 1936)。

重症筋無力症患者に対する胸腺摘出術は 1911 年に Suerbruch によって初めて行なわれた (Schmacher 1912)。患者はレントゲン上、胸腺拡大を示していた。彼らの報告では患者は術後 18 ヶ月後も改善状態を維持していた。その後、Blalock (Blalock 1939) や Keynes ら (Keynes 1946) の重症筋無力症に対する胸腺摘出術の臨床経験を経て、1960 年以降は胸腺摘出術は重症筋無力症に対する治療法として広く受け入れられるようになった。当科でも、重症筋無力症に対する胸腺摘出術が昭和 38 年に初めて行なわれ、現在も重症筋無力症治療の重要な部分を占めている。内野らは、当院で 1982 年より 1997 年までに胸腺摘出術を受けた重症筋無力症 114 例を解析し、寛解率 (重症筋無力症症状を

認めず、投薬を要しない状態となった割合) 17.5%、有効率 (重症筋無力症症状の改善もしくは寛解を得た割合) 86%であったと報告している (内野 2000)。

## 2) 胸腺の発生と分布

ヒト胸腺の発生は胎生 6 週の頃に第 3 咽頭嚢(pharyngeal pouch)が咽頭壁から分離することより始まる。更に、この第 3 咽頭嚢より分離した、左右一対の胸腺咽頭管(thymopharygeal duct)は胎生 7,8 週の間、尾側方向および前内方向に延びる。これが胸腺原基となる。胎生 8 週末に胸腺原基の下行端は発達し、左右は大動脈弓の高さで癒合する。この癒合は結合織のみで、実質は癒合しない。胸腺原基が癒合を果たした後、頭側にある胸腺咽頭管は消失する(Gray 1990)。つまり、胸腺は左右別々に発生し、胸腺発生時に必要であった duct が咽頭の間で (頭側で) 消失し、胸腺が形成される。

また、胸腺の分布についてであるが、外科医の興味は拡大手術による手術成績の向上にあり、その拡大手術の根拠となる、通常の胸腺に含まれない胸腺周囲脂肪織内の異所性胸腺の分布に関心が払われてきた(Masaoka 1975, Fukai 1991, Jaretzki 1997)。このため、胸腺内での分布、特に、胸腺実質、濾胞およびリンパ球サブセットの分布について研究されたことはなかった(Mori in press)。



### 3) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果とその予後因子

重症筋無力症に対する胸腺摘出術はすべての患者に効果を有する治療法ではなく、その寛解率は胸腺摘出術を受けた患者の 23-80%と報告されている (Monden 1984, Papatestas 1987, Jaretzki 1988a, 2003)。重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果に影響を与える因子(表 1)としては、以下のものが報告されている。病型 (Osserman 分類 (表 2, Osserman 1971)) (Papatestas 1987, Maggi 1989), 手術時年齢 (Masaoka 1996), 発症年齢 (Batocchi 1990, Mantegazza 2003a)、性別 (Levasseur 1972, Mulder 1983)、病悩期間 (Masaoka 1996)、手術術式 (Masaoka 1981, Jaretzki 1997)、胸腺腫の有無 (Levasseur 1972, Mulder 1983, Papatestas 1987)、濾胞過形成の有無 (Alpert 1971, Buckingham 1976, Rubin 1981, Nicolaou 1996, Klein 1999, Mantegazza 2003b)、抗アセチルコリンレセプター抗体価 (Rubin 1981, Kagotani 1984)。すべての報告が同様でなく、各報告で予後因子に対する評価は一定していない。

### 4) 重症筋無力症、濾胞過形成および胸腺摘出術

重症筋無力症胸腺の 60-90%に濾胞過形成 (図 1) が伴うとされる (Slon 1943, Castleman 1949, Masaoka 1975, Wechsler 1980, Kirchner 1986)。胸腺の濾胞過形成

は潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、肝硬変およびその他の肝疾患、ある種の内分泌疾患（アジソン病、甲状腺中毒症、末端肥大症、性腺機能低下症、糖尿病）、慢性の全身感染症（トキソプラズマ症）にも観察されることがある

（Hofmann 1990）。濾胞過形成は胸腺腫の中や胸腺腫を合併した胸腺の中にも観察される。現在まで濾胞過形成の成因は不明である。

また、先に述べたように、濾胞過形成は重症筋無力症に対する胸腺摘出術の予後予測因子として重要である(Alpert 1971, Buckingham 1976, Rubin 1981, Nicolaou 1996, Klein 1999, Mantegazza 2003b)。しかし、濾胞過形成が胸腺摘出術の効果と関連しないとする論文も存在する(Osserman 1971, Clark 1980, Mulder 1983, Otto 1987, Jaretzki 1988a, Blossom 1993, DeFilippi 1994)。胸腺内の濾胞の分布が一様でないために、濾胞過形成の有無に関して正しく評価されていない可能性がある。濾胞過形成が予後因子か否かを正當に評価するには胸腺内での濾胞過形成の分布を明らかにする必要がある(Mori in press)。

##### 5) 胸腺、リンパ球サブセットおよび胸腺摘出術

胸腺は T 細胞分化に重要な役割を果たしている。正常胸腺において、T 細胞は以下のように分化していく。CD4-CD8-(double negative)細胞が CD4+CD8+ (double positive) に分化、更に、CD4+CD8- or CD4-CD8+ (single positive)へと成

熟する。この過程には胸腺内での皮質から髓質への移動を伴う(Weissman 1973)。加えて、胸腺と密接な関係を有する重症筋無力症患者において以下の事象が報告されている。

(1) 重症筋無力症患者の末梢血中に CD4-CD8-細胞が増加し、胸腺摘出術の効果の発現に伴って、末梢血中の CD4-CD8-細胞数が正常化する(Reinhardt 2000)。

(2) 胸腺中では CD4+CD8+細胞が減少している(Fujii 1990)。

(3) 胸腺摘出後に効果がなかった重症筋無力症患者の胸腺では CD3+細胞が増加し、CD4+細胞が減少していた。同様の重症筋無力症患者の末梢血中では CD4+CD8+細胞が増加していた(Fujii 1991)。

(4) 胸腺摘出術後に末梢血中の CD4/CD8 比が上昇する(Berrich-Aknin 1987)

このように、重症筋無力症および重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果とリンパ球サブセットは関連性が示唆されている。

## 6) 本研究の目的

切除胸腺の濾胞過形成は、重症筋無力症に対する胸腺摘出術の重要な効果予測因子である(Alpert 1971, Buckingham 1976, Rubin 1981, Nicolaou 1996,

Klein 1999, Mantegazza 2003b)。しかしながら、濾胞を含め、胸腺実質およびリンパ球サブセットの分布が胸腺内で一様であるか否かは未だはっきりしていない。もし上記項目の胸腺内分布が一様でなければ、胸腺のどの部分が胸腺摘出術後の効果判定に最も適しているかを明らかにする必要がある。この問題を解決するために、切除胸腺を上中下に分け、それぞれの部分において、以下の項目を検討した。

(1) 胸腺実質の切除胸腺に対する割合

(2) 濾胞過形成のグレード

(3) リンパ球サブセット

さらに、これらの項目と重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果との関係を検討した。

## 第2章 対象と実験方法

### 1) 重症筋無力症症例

1997年から2004年の間に熊本大学医学部附属病院神経内科で重症筋無力症と診断され、同院呼吸器外科および第一外科にて拡大胸腺摘出術を受けた患者は106名であった。このうち、切除胸腺の上中下各部位の病理学的検索が可能であった60例を対象とし、この60例をretrospectiveに検討した。症例の臨床的背景を表3に示す。この60例はすべて、胸骨縦切開経路による拡大胸腺摘出術もしくは拡大胸腺胸腺腫摘出術を受けた。

### 2) 胸腺の分割

切除胸腺を図2に示すように上中下に3分割した。(1)「上」は胸腺両側の上極、(2)「下」は胸腺両側の下極、(3)「中」は「上」と「下」の間の胸腺と定義した。切除胸腺はホルマリン固定後、上中下の3つ部分に分け、更に、10mm間隔で分割した。これで、1症例あたり5から55切片の検索が可能で、平均すると1症例16切片の検索を行なった。

### 3) 胸腺における胸腺実質の割合の算出

胸腺各部位における胸腺実質の割合は以下の方法で算出した(図3)。

(1) Hematoxylin-Eosin(HE)染色をおこなった切除胸腺切片をマクロレンズ下

に観察した後、その切片全体の画像を 3CCD (charge-coupled device) カラーデジタルカメラ+コンピューター (FX380, オリンパス)に取り込む。

(2)コンピューターに取り込んだ画像を表示し、胸腺実質と脂肪組織を含んだ胸腺全体の輪郭をマウスで囲み、全体の面積を算出する。

(3)更に、胸腺実質のみの輪郭を囲み、胸腺実質の面積を算出する。

(4)胸腺実質の割合を以下の式で算出する。

胸腺実質の割合 = 胸腺実質の面積 / 胸腺全体の面積 x 100 (%)

#### 4)胸腺組織の濾胞過形成のグレード

切除胸腺の濾胞過形成の程度を 1977 年、厚生省特定疾患重症筋無力症研究報告 (西川 1977) を基に、表 4 に示すように、ほとんど脂肪織で置換された退縮胸腺 (グレード 0) から 1 小葉に 1 個以上の濾胞を認める (グレード IV) までの 5 グレードに分類した。

#### 5)胸腺組織の免疫染色によるリンパ球サブセットの検索

##### a) 一次抗体

T 細胞の表面マーカーに対する抗体である抗 CD3, CD4, および CD4 抗体(ニチレイ)を用いた。

## b) 免疫染色

切除胸腺は10%ホルマリン(PH7.0)にて固定し、パラフィン包埋。5 $\mu$ mの薄切切片を作成した。脱パラフィン後、抗体供給社(ニチレイ)の指示に従い、15分間の熱処理(オートクレーブ:108kPa、クエン酸バッファー(CD3: pH 9.0, CD4: pH 7.0, CD8: 6.0))を行い抗原の賦活化を行った。一次抗体を4 $^{\circ}$ Cで一晩反応させた。PBS(phosphate-buffered saline)にて洗浄後、horseradish peroxidase 結合二次抗体(DAKO EnVision+ System, ダコ)で処理した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>加 0.05% 3,3'-diaminobenzidine (DAB)にて発色後、ヘマトキシリンにて核染色、封入し標本作製した。

## c)免疫染色によるリンパ球サブセットのグレード

抗CD3、CD4、CD8抗体による染色性は表5に示すように5グレードに分類した。この基準を用いて、胸腺の上中下各部位の染色性を皮質および髄質に分けて判定した。

## 6) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果判定

2005年に熊本大学大学院医学薬学研究部等倫理委員会の許可を得た後、重症筋無力症患者に対する胸腺摘出術の効果判定をカルテ調査もしくは電話での聞き取りを行なった。その効果判定はMasaokaら(Masaoka 1996)の報告に準

して、表 6 に示す判定基準を用いて行なった。

## 7) 統計学的解析

胸腺「上」「中」「下」各部位の比較であるが、(1) 胸腺実質の割合には paired Student's t-test を、(2) 濾胞過形成のグレードおよびリンパ球の染色性のグレードには Wilcoxon signed rank test を用いた。この 3 群間の比較には Bonferroni の方法を用いて補正を行なった。重症筋無力症に対する胸腺摘出術で効果あり群となし群の比較であるが、(1) 胸腺実質の割合には t-test を、(2) 濾胞過形成のグレードおよびリンパ球の染色性のグレードには Mann-Whitney U test を用いた。p<0.05 を有意差ありと判定した。すべてのデータは平均値±標準偏差で表した。



### 第3章 結果

#### 1) 切除胸腺組織中の胸腺実質の割合

結果を表7および図4に示す。観察した各部位における胸腺全体の面積の平均値は4.2~7.6cm<sup>2</sup>で、胸腺実質の面積の平均値は0.3~0.8cm<sup>2</sup>であった。観察切片における胸腺全体に占める胸腺実質の割合は「上」9.2±13.1%、「中」11.8±15.7%、「下」7.5±12.0%であった。「中」の胸腺実質の割合は有意に「上」および「下」と比べて高かった(p<0.001)。「上」と「下」の間には差を認めなかった。

#### 2) 切除胸腺各部位の濾胞過形成のグレード

結果を図5に示す。切除胸腺各部位の濾胞過形成の平均グレードはそれぞれ、「上」1.6±1.5、「中」2.7±4.3、「下」1.4±1.6であった。「中」の濾胞過形成のグレードは有意に「上」および「下」と比べて高かった(p<0.001)。「上」と「下」の間には差を認めなかった。

#### 3) 切除胸腺各部位のCD3,CD4,CD8陽性細胞の分布

結果を表8に示す。CD3に関しては上中下すべての部位で、髄質での染色性のグレードが皮質より高かった(P<0.0001)。CD4, CD8に関しては上中下すべての部位で、皮質での染色性のグレードが髄質より高かった(P<0.0001)。皮質において、

CD3,CD4,CD8 の染色性のグレードは「中」が「上」および「下」より有意に高かった ( $p<0.001-0.05$ ) (ただし、CD3 において「上」「中」間には差を認めなかった)。髄質において、CD4 の染色性のグレードは「中」が「下」より有意に高かった ( $p<0.05$ )。

#### 4) 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果

結果は表 3 に示した。胸腺摘出後の平均観察期間は  $49\pm 28$  ヶ月であった。胸腺摘出術の効果は A が 10 人、B が 40 人、C が 9 人、D が 1 人であった。A と B を合わせた胸腺摘出術が有効であった症例は 60 例中 50 例 (83.3%) であった。E の 1 例は 79 歳の女性で、胸腺摘出術の 49 ヶ月後に重症筋無力症クリーゼで死亡した。

#### 5) 胸腺摘出術の効果と胸腺実質の関係

結果を図 6 に示す。胸腺摘出で重症筋無力症症状の改善がみられた 50 例 (A、B) と改善のみられなかった 10 例 (C、D および E) 間の胸腺実質の割合を各部位で比較したが、差は認めなかった (上:  $p=0.16$ , 中:  $p=0.09$ , 下:  $p=0.12$ )。

#### 6) 胸腺摘出術の効果と濾胞過形成の関係

結果を図 7 に示す。胸腺摘出で重症筋無力症症状の改善がみられた 50 例 (A、

B)と改善のみられなかった10例(C、DおよびE)間の濾胞過形成のグレードを各部位で比較した。「中」と「下」において、効果あり群(A、B)が効果なし群(C、DおよびE)に比べて有意に濾胞過形成のグレードが高かった(「中」: $p=0.026$ , 「下」: $p=0.044$ )。「上」において、差は認めなかった( $p=0.16$ )。

#### 7) 胸腺摘出術の効果と CD3,CD4,CD8 染色性の関係

結果を表9に示す。

##### (1) 皮質

a) CD3 に関して、胸腺摘出で重症筋無力症症状の改善がみられた50例(A、B)と改善のみられなかった10例(C、DおよびE)間の染色性のグレードを各部位で比較した。「上」と「中」において、効果あり群(A、B)が効果なし群(C、DおよびE)に比べて有意に染色性のグレードが高かった(「上」: $p=0.012$ , 「中」: $p=0.003$ )が、「下」では差を認めなかった( $p=0.8$ )。

b) CD4 に関して、CD3と同様に比較した。「上」と「中」において、効果あり群(A、B)が効果なし群(C、DおよびE)に比べて有意に染色性のグレードが高かった(「上」: $p=0.006$ , 「中」: $p=0.015$ )が、「下」では差を認めなかった( $p=0.8$ )。

c) CD8 に関して、CD3と同様に比較した。「中」において、効果あり群(A、B)が効果なし群(C、DおよびE)に比べて有意に染色性のグレードが高かった( $p=0.014$ )

が、「上」と「下」では差を認めなかった(「上」:p=0.1、「下」:p=0.4)。

## (2) 髄質

a) CD3 に関して、胸腺摘出で重症筋無力症症状の改善がみられた 50 例 (A、B)

と改善のみられなかった 10 例 (C、D および E) 間の染色性のグレードを各部位で

比較した。「上」において、効果あり群(A、B)が効果なし群(C,D および E)に比べ

て有意に染色性のグレードが高かった(p=0,012)が、「中」と「下」では差を認めな

かった(「中」:p=0.054、「下」:p=0.3)。

b) CD4 に関して、CD3 と同様に比較した。「中」において、効果あり群(A、B)が効

果なし群(C,D および E)に比べて有意に染色性のグレードが高かった(p=0,007)

が、「上」と「下」では差を認めなかった(「上」:p=0.07、「下」:0.13)。

c) CD8 に関して、CD3 と同様に比較した。各部位において、効果あり群(A、B)が

効果なし群(C,D および E)間に差を認めなかった(「上」:p=0.2、「中」:p=0.2、

「下」:p=0.7)。

CD3、CD4 および CD8 を通してみると、切除胸腺の「中」の皮質の検索が最も胸腺摘出術の効果を反映すると考えられた(図8)。また、胸腺腫の存在は上記の結果に影響を与えなかった。

## 第4章 考察

### 1) 本研究で何が明らかになったか

本研究で明らかにした主要なポイントは以下の3つである。(1) 胸腺の「上」「中」「下」の部位の中で「中」が、最も高い胸腺実質の割合、最も高い濾胞過形成のグレードおよび最も高いCD3、CD4 および CD8 の染色性のグレードを示すこと。(2) 胸腺の「中」と「下」における濾胞過形成のグレードは胸腺摘出後の重症筋無力症の予後に強く関与していること。(3) 胸腺の「中」部位の皮質における、CD3、CD4 および CD8 の染色性のグレードが胸腺摘出後の重症筋無力症の予後に関与していることである。

### 2) 胸腺の各部位での検索因子の分布

胸腺における胸腺実質、濾胞、リンパ球サブセットの分布は今まで報告されたことがなかった。本研究で「中」が「上」「下」に比べて、各因子が有意に高値を示す部位であることがわかった。Grody らは、重症筋無力症と Lambert-Eaton 症候群の 11 例の切除胸腺に対して、病理学的検索を行い、同一症例でも濾胞の偏在があることを示している(Grody 1983)。本研究は Grody らが示した濾胞の偏在性に留まらず、胸腺「中」の部位が胸腺実質、濾胞、リンパ球サブセットの分布の検索に最も適した場所であることを示すことがで

きた。

### 3) 濾胞性過形成と胸腺摘出術の効果

胸腺の濾胞性過形成を有する重症筋無力症患者に対する胸腺摘出術の効果が高いとする報告(Alpert 1971, Buckingham 1976, Rubin 1981, Nicolaou 1996, Klein 1999, Mantegazza 2003b)がある一方、濾胞過形成は胸腺摘出術の効果と関連しないとする論文も存在する(Osserman 1971, Clark 1980, Mulder 1983, Otto 1987, Jaretzki 1988a, Blossom 1993, DeFilippi 1994)。この濾胞過形成に対する評価の不一致は、Grody らが指摘したように、胸腺組織の検索量が少ないために本来は濾胞過形成を有する症例が退縮胸腺と判断されたために生じた可能性がある(Grody 1983)。また、濾胞過形成を有する胸腺の大きさは正常範囲内であり(Castleman 1949, Rosai 1976, Levine 1978)、胸腺の大きさからは濾胞過形成を予測することが出来ない。例えば、術前の CT で胸腺の大きさを測ることで胸腺の濾胞過形成の有無を予測することが出来ないということである。胸腺摘出後の予後予測には、本研究で報告したように、胸腺の「中」および「下」の部位で濾胞の検索を行なうべきと考える。

### 4) リンパ球サブセットと胸腺摘出術の効果

胸腺は T 細胞分化に重要な役割を果たしており、この過程には胸腺内での皮質から髄質への移動を伴うことが報告されている(Weissman 1973)。また、リンパ球サブセットと重症筋無力症との関連、特に、胸腺摘出術の効果との関連が報告されている (Berrih-Aknin 1987, Fujii 1990, 1991, Reinhardt 2000)。このため、本研究では、CD3,CD4 および CD8 に関する免疫組織化学検査をパラフィン包埋切片を用いて行い、これを皮質と髄質に分けて評価した。その結果、胸腺「中」の部位の皮質における CD3, CD4 および CD8 の染色性のグレードは重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果予測に役立つ可能性を示すことが出来た。しかし、Fujii らは胸腺摘出後に効果がなかった重症筋無力症患者の胸腺では CD3+細胞が増加し、CD4+細胞が減少していたと報告している(Fujii 1991)。CD3 に関して、本研究と相反する結果である。本研究と Fujii らの研究の違いは (1) リンパ球サブセットの測定方法として、本研究が免疫染色を用いたのに対し、Fujii らは FACS(fluorescence-activated cell sorter)を用いている。(2) 本研究が皮質と髄質を分けた研究であるのに対し、Fujii らの研究は胸腺全体に対する研究であったことである。この違いが相反する結果となったのかもしれない。更に、CD3 陽性細胞はほとんど髄質中に存在しており、皮質に存在する CD3 陽性細胞は胸腺全体に存在する CD3 陽性細胞のごく一部である。このことから胸腺全体の CD3 陽性細胞の増減と皮質に存在す

る CD3 陽性細胞の増減が一致しない可能性があると言える。

## 5) 胸腺摘出術の術式選択

胸腺摘出術の術式は種々報告されている。(1)経頸部単純胸腺摘出術、(2)経胸骨単純胸腺摘出術、(3)胸腔鏡下胸腺摘出術、(4)経胸骨拡大胸腺摘出術、(5)経頸部+経胸骨“maximal”胸腺摘出術等である(Blossom 1993, Jaretzki A III 1988b, Cooper 1988, Calhoun 1999, Yim 1995, Mack 2000, Lin 2005, Masaoka 1996, Bulkley 1997, Zielinski 2004, Manlulu 2005)。Jaretzkiらは図10に示すように胸腺摘出術の分類を提案している(Jaretzki 2000)。胸腺摘出術として“extended thymectomy”もしくは“maximal thymectomy”といった、胸腺周囲の脂肪織まで広く切除する方法が優れているとする報告(Jaretzki 1988a, Masaoka 1996, Bulkley 1997, Zielinski 2004)がある一方、胸腔鏡下胸腺摘出術でも同等の成績が得られたとする報告が存在する(Lin 2005, Manlulu 2005)。胸腔鏡下胸腺摘出術は他の術式と比べて、胸腺の上極(本報告で「上」とする部位)の切除が難しい問題点を抱えている。つまり、胸腺上極の十分な切除が出来なくても、extended thymectomy や maximal thymectomy と成績が変わらない可能性があるということである。本研究で示した胸腺の「上」の部位は「中」の部位と比べて、(1)胸腺実質の割合、(2)濾胞過形成のグレード、(3)CD3, CD4 および CD8 の染色性のグレードが低く、胸腺の



「上」の部位の濾胞過形成のグレードが胸腺摘出術の効果と有意な関連性を有しなかったことがこの事象の原因かもしれない。ただこれだけで胸腔鏡下胸腺摘出術が extended thymectomy や maximal thymectomy と同等であると示されたわけではなく、今後とも調査研究される必要がある。

## 6) 今後の展望

胸腺摘出術は重症筋無力症治療の重要な部分を占めており、本学の成績も有効率が 86%と報告されている(内野 2000)。しかしながら、胸腺摘出術はすべての患者に効果があるわけではなく、胸腺摘出術の効果予測因子は今後も詳細に検討される必要があると考える。この中でも切除胸腺の検索は重要であり、本研究では胸腺の「中」の部位が最もその検索に適していることを示すことが出来た。今後この部位を中心に更なる検索を続けていきたいと考える。

Jaretzki らは MGFA という組織をつくり、重症筋無力症評価における詳細な基準を提案した(Jaretzki 2000)。しかしながら、この基準はあまりにも詳細で、神経内科医と呼吸器外科医の密接な協力なしには運用は困難である。今後この点に留意し、新しい基準による重症筋無力症および胸腺摘出術を評価していきたいと考える。

## 第5章 結語

重症筋無力症患者の胸腺において、胸腺実質、濾胞およびリンパ球分画の分布は一樣ではなく、胸腺の「中」の部分が「上」「下」と比して、有意に高かった。胸腺の「中」の部分における濾胞過形成およびリンパ球サブセットの測定は胸腺摘出術の効果判定に有用と考えられた。

## 参考文献

- Alpert LI, Papatestas AE, Kark A. (1971) A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis. A correlative study of thymic pathology and response to thymectomy. *Arch Pathol* 91:55-61.
- Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, LoMonaco M, Bartoccioni M, Tonali P. (1990) Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 150:66-68.
- Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP, Levasseur P, Bach JF. (1987) The role of the thymus in myasthenia gravis: Immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N.Y. Acad Sci* 505:50-70.
- Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. (1939) Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 110:544-561.
- Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, Bendick PJ, Glover JL. (1993) Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 128:855-862.
- Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, Payne WS, Harrison EG Jr, O'Brien PC, Weiland LH. (1976) The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-associated matched study. *Ann Surg* 184:453-458.

- Bulkley GB, Bass KN, Stenphenson GR, Diener-West M, George S, Reilly PA, Baker RR, Drachman DB. (1997) Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 226:324-35.
- Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, Pestronk A, Meyers BF, Patterson GA, Pohl MS, Cooper JD. (1999) Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 230:555-61.
- Castleman B, Norris EH (1949) The pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Medicine (Baltimore)* 28:27-58.
- Clark RE, Marbarger JP, West PN, Spratt JA, Florence JM, Roper CL, Ferguson TB, Weldon CS. (1980) Thymectomy for myasthenia gravis in the young adult. Long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80:696-701.
- Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. (1988) An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 45:242-7.
- DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. (1994) Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann thorac Surg* 57:194-197.
- Fujii N, Itoyama Y, Goto I. (1990) Increase in differentiated type of T lineage cells in the myasthenia thymus: two-color fluorocytometric analysis. *Ann Neurol*

27:642-6

- Fujii N, Itoyama Y, Machi M, Goto I. (1991) Analysis of prognostic factors in thymectomized patients with myasthenia gravis: correlation between thymic lymphoid cell subsets and postoperative clinical course. *J Neurol Sci* 105:143-9.
- Fukai I, Funato Y, Mizuno T, Hashimoto T, Masaoka A. (1991) Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:1099-1102.
- Gray SW, Skandalakis JE. (1990) Embryology and congenital anomalies. in *Surgery of the thymus*. Givel JC ed. Springer-Verlag, Berlin, pp13-17.
- Grody WW, Jobst S, Keeseey J, Herrmann C Jr, Naeim F. (1983) pathologic evaluation of thymic hyperplasia in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 110:843-846.
- Hofmann WJ, Möller P, Otto HF. (1990) Hyperplasia. in *Surgery of the thymus*. Givel JC ed. Springer-Verlag, Berlin, pp59-70.
- Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, Rowland LP. (1988a) "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:747-57.

- Jaretzki A III, Wolff M. (1988b) "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis.  
Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:711-6.
- Jaretzki A III. (1997) Thymectomy for myasthenia gravis. analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 48:S52-S63.
- Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB, Task Force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. (2000) Myasthenia Gravis. Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 55:16-23.
- Jaretzki A III. (2003) Thymectomy for myasthenia gravis. analysis of controversies patients management. *Neurologist* 9:77-92.
- Kagotani K, Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, Seike Y, Kitamura S, Masaoka A, Kawashima Y. (1985) Anti-acetylcholine receptor antibody titer with extended thymectomy in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:7-12.
- Keynes G. (1946) The surgery of the thymus gland. *Br J Surg.* 33:201-214.
- Kirchner T, Schalke B, Melms A, von Kügelen T, Müller-Hermelink HK. (1986) Immunological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Arch B (Cell Pathol)* 52:237-257.
- Klein M, Granetzny A, Dauben HP, Schulte HD, Gams E. (1999) Early and late results

after thymectomy in myasthenia gravis. A retrospective analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 47:170-3.

Levasseur P, Noviant Y, Rojas-Miranda A, Merlier M, Le brigand H. (1972)

Thymectomy for myasthenia gravis: long-term results in 74 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64:1-5.

Levine GD, Rosai J. (1978) Thymic hyperplasia and neoplasia: review of current concepts. *Hum Pathol* 9:495-515.

Lièvre JA. (1936) Peut-on tenter un traitement chirurgical de la myasthenia? *Presse Med* 44:991-992.

Lin TS, Tzao C, Lee SC, Wu CY, Shy CJ, Lee CY, Chu MC. (2005) Comparison between video-assisted thoracoscopic thymectomy and transsternal thymectomy for myasthenia gravis (analysis of 82 cases). *Int Surg* 90:36-41.

Mack MJ, Scruggs GR. (2000) Video-assisted thymectomy. In Shields TW, LoCinero J, Ponn R, eds. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins, pp 2243-50.

Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. (1989) Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothoracic Surg* 3:504-511.

Manlulu A, Lee TW, Wan I, Law CY, Chang C, Garzon JC, Yim A. (2005)

Video-assisted thoracic surgery thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Chest* 128:3454-60.

Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, Spinelli

L, Ferrò MT, Beghi E, Cornelio F. (2003a) Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 year follow-up. *J Neuro Sci* 212:31-36.

Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, Andreetta

F, Simoncini O, Campanella A, Beghi E, Cornelio F. (2003b) Myasthenia gravis (MG): Epidemiological data and prognostic factors. *Ann N.Y. Acad Sci*; 998:413-423.

Masaoka A, Ngaoka Y, Kotake Y. (1975) Distribution of thymic tissue at anterior

mediastinum. current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:747-754.

Masaoka A, Monden Y. (1981) Comparison of the results of transsternal simple,

transcervical simple and extended thymectomy. *Ann NY Acad Sci* 377: 755-765.



Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, Fujii Y, Monden Y.

(1996) Extended thymectomy for myasthenia gravis patients. A 20-year review.

Ann Thorac Surg 62:853-859.

Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Nanjo S, Masaoka A, Kawashima Y.

(1984) Effects of preoperative duration of symptoms on patients with

myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 38:287-291.

Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kobayashi H, Iwatani K, Kobayashi, T. (2006) The

distribution of parenchyma, follicles, and lymphocyte subsets in thymus of

patients with myasthenia gravis with special reference to the remission after

thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg, in press.

Mulder DG, Herrmann C, Keesey J, Edwards H. (1983) Thymectomy for myasthenia

gravis. Am J Surg 146:61-66.

Nicolaou S, Muller N, Li DKB, Oger JFF. (1996) Thymus in myasthenia gravis:

comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after

thymectomy. Radiology 201:471-474.

Oppenheim H. (1899) Weiterte Beitrag zur Lehre von der acuten, nicht-eitrigen

Encephalitis und der Polienccephalomyelitis. Dtsch Z nerenh (J Neurol)

15:1-27.

- Oppenheim H. (1901) Die myasthenische Paralyse (Bulbär-paralyse ohne anatomischen Befund). Karger, Berlin, pp119-123.
- Osserman K, Genkins G. (1971) Studies in myasthenia gravis. Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mount Sinai J Med, 38:497-537.
- Otto TJ, Strugalska H. (1987) Surgical treatment for myasthenia gravis. Thorax 42:199-204.
- Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, Aufses AH. (1987) Effects of thymectomy in Myasthenia gravis. Ann Surg 206:79-88.
- Reinhardt C, Melms A (2000) Normalization of elevated CD4-/CD8- (double negative) T cells after thymectomy parallels clinical remission in myasthenia gravis associated with thymic hyperplasia but not thymoma, Ann Neurol 48:603-608.
- Rosai J, Levine GD. (1976) Tumors of the thymus. In: Atlas of tumor pathology, sec ser, fasc 13. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, pp26-33, 133-137.
- Rubin JW, Ellison RG, Moore HV, Pai GP. (1981) Factors affecting response to thymectomy for myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 82:720-728.
- Schumacher ED, Roth J. (1912) Thymektomie bei einem Fall vom Morbus Basedowi mit Myasthenie. Mitt Grenzgeb Med Chir (Jena) 25:746-765.

Sloan HE Jr. (1943) The thymus in myasthenia gravis. *Surgery* 13:154-174.

Weissman, IL. (1973) Thymus cell maturation. Studies on the origin of  
cortisone-resistant thymic lymphocytes. *J Exp Med* 137:504-10.

Wechsler AS, Olanow CW. (1980) Myasthenia gravis. *Surg Clin North Am* 60:931-945.

Yim APC, Kay RLC, Ho JKS. (1995) Video-assisted thoracoscopic thymectomy for  
myasthenia gravis. *Chest* 108:1440-3.

Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. (2004)

Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic “maximal”

thymectomy—operative technique and early results. *Ann Thorac Surg*

78:404-10.

内野誠、原暁生、笹本奈緒、渡邊聖樹、山下太郎、箕田修治. (2000) 当科で経  
験した重症筋無力症 114 例の臨床検討. 老齡発症重症筋無力症の増加の  
実態と拡大胸腺摘出術の有効性を中心に. *神経治療* 17:355-359.

西川光男、正岡 昭. (1977) 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班：重症筋無  
力症の予後についての検討、1. 胸腺摘出の効果、2. 死亡についての  
検討. 昭和 52 年研究報告書, pp161-163.

表 1. 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果に  
影響を与えることが報告された因子

因子	予後良好
手術時年齢	若年
発症年齢	若年
性別	女性
病悩期間 (発症より胸腺摘出術までの期間)	短期間
手術術式	経胸骨>経頸部 経頸部+経胸骨胸腺摘出術(T-4)*
胸腺腫	なし
濾胞過形成の有無	あり
抗アセチルコリン受容体抗体価	術後低下

\*(MGFA Thymectomy Classification, Jaretzki A III 2000)

MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America

表 2. Osseman 分類

グレード	病型
I	眼筋型
IIA	軽症全身型
IIB	全身型
III	急性激症型
IV	晩期増悪型

Osseman 1971

表 3：重症筋無力症 60 例の

臨床病理学的背景	
男性／女性	16／44
年齢(平均)	51±18 (13—80)
Osserman 分類	
I	6
II	32
III	20
IV	2
胸腺腫合併	19
胸腺摘出術の効果	
A	10
B	40
C	9
D	0
E	1

A: MG 症状なし、MG に対する投薬なし

B: MG 症状の改善もしくは MG に対する投薬減量

C: MG 症状変化なし

D: MG 症状増悪

E: MG による死亡

MG: myasthenia gravis

表 4. 胸腺組織の濾胞過形成のグレード

グレード	病理所見
0	胸腺退縮
I	胸腺髓質の拡大
II	1 切片に 1 個のリンパ濾胞を認める
III	1 切片に 2~4 個のリンパ濾胞を認める
IV	1 切片に 5 個以上のリンパ濾胞を認める
	もしくは 1 小葉に 1 個以上

1997 年厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班の報告に準じて、

上記のようにグレードを定めた。

表 5. 免疫染色のグレード

グレード	免疫染色所見
0	陽性細胞を認めない
I	散在性に陽性細胞を認める
II	半分以下の細胞が陽性である。
III	半分以上の細胞が陽性である
IV	細胞のほとんどが陽性である。



表 6. 重症筋無力症に対する胸腺摘出術の効果判定基準

効果	胸腺摘出後の状態
A	重症筋無力症症状を認めず、 重症筋無力症に対する投薬がない。
B	重症筋無力症症状の改善を認める。 もしくは重症筋無力症に対する投薬が減量できた。
C	重症筋無力症症状の変化なし。
D	重症筋無力症症状の増悪。
E	重症筋無力症を原因とする死亡。

表 7. 切除胸腺組織中の胸腺実質の割合

胸腺の部位	胸腺全体の面積 T(cm <sup>2</sup> )	胸腺実質の面積 P(cm <sup>2</sup> )	胸腺実質の割合 P/T x 100(%)
上	4.2±3.3	0.3±0.5	9.2±13.1
中	7.6±4.3	0.8±1.2	11.8±15.7
下	5.8±4.3	0.4±3.3	7.5±12.0

表 8. 切除胸腺各部位における CD3,CD4,CD8 染色性のグレード

	リンパ球サブセット		
	CD3+	CD4+	CD8+
<b>皮質</b>			
上	1.5±0.8	1.6±0.9	2.0±0.8
中	1.5±0.7	2.1±1.0	2.4±0.8
下	1.2±0.8	1.6±1.1	2.0±1.1
		***	***
	*	***	*
<b>髄質</b>			
上	1.9±0.6	1.2±0.8	0.8±0.5
中	2.0±0.7	1.3±0.7	0.9±0.5
下	1.8±0.9	1.1±0.8	0.8±0.5
		*	

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001

表 9. 胸腺摘出術の効果と CD3,CD4,CD8 染色性のグレード

		重症筋無力症症状の改善 (+/-)		
		染色性のグレード		
		CD3+	CD4+	CD8+
皮質				
	上	1.6/0.9 *	1.8/0.9 **	2.1/1.7
	中	1.6/0.9**	2.2/1.4*	2.5/1.7 *
	下	1.8/1.1	1.7/1.0	2.1/1.8
髄質				
	上	2.0/1.5 *	1.3/0.8	0.8/0.6
	中	2.1/1.6	1.4/0.7 **	0.9/0.7
	下	1.8/1.5	1.1/0.7	0.8/0.7

(効果あり群の染色性のグレード) / (効果なし群の染色性のグレード)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

表 10. Thymectomy Classification

---

T-1	Transcervical Thymectomy (a)-Basic (b)-Extended
T-2	Videoscopic Thymectomy (a)-“Classic” (b)-“VATET”
T-3	Transsternal Thymectomy (a)-Standard (b)-Extended
T-4	Transcervical & Transsternal Thymectomy

---

(Jaretzki 2000)

VATET: Videoscope Assisted Thoracoscopic extended thymectomy

筆者注 Basic, Classic および Standard は胸腺のみを切除する手術を示し、Extended および ET は周囲の脂肪織まで切除する手術を表す。T-4 は Maximal thymectomy とも呼ばれる。

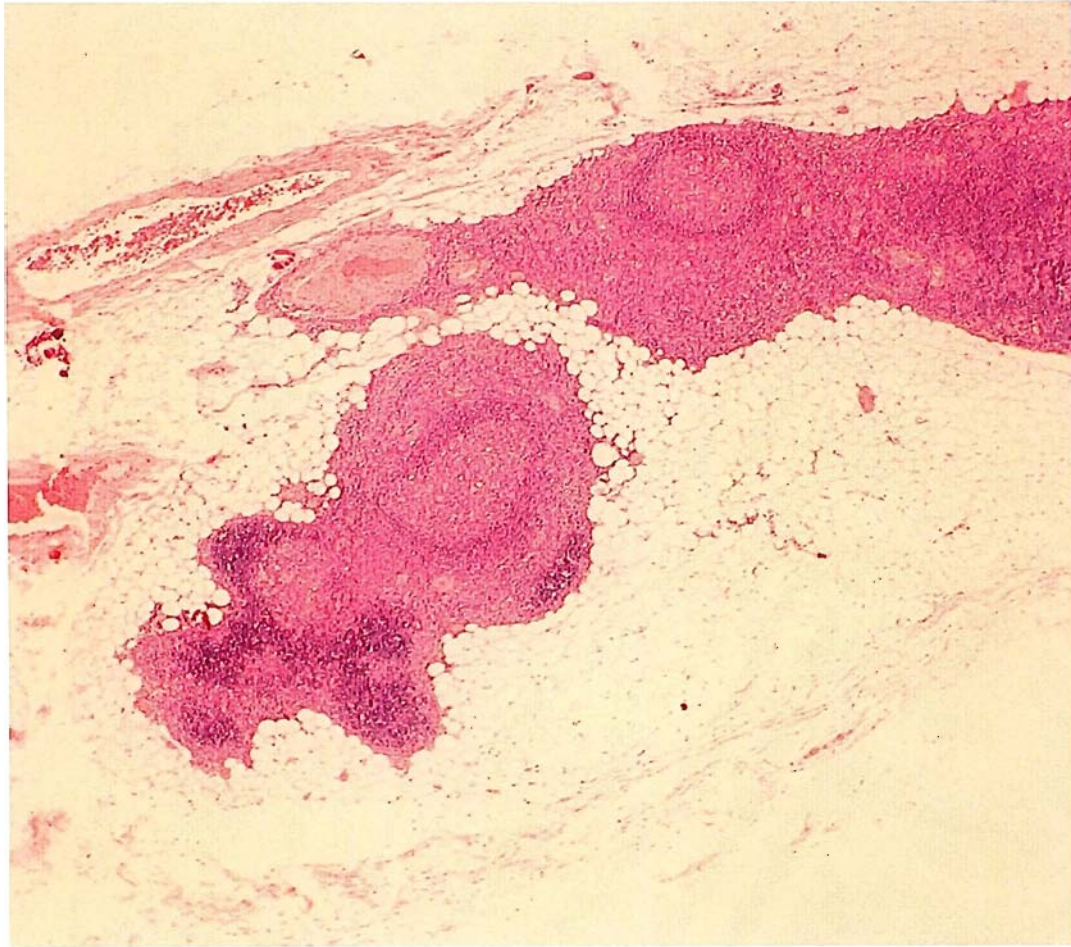


図1. 濾胞過形成を伴った重症筋無力症患者の胸腺  
1小葉に1個以上の濾胞を認め、濾胞過形成グレードはIVと判断した。

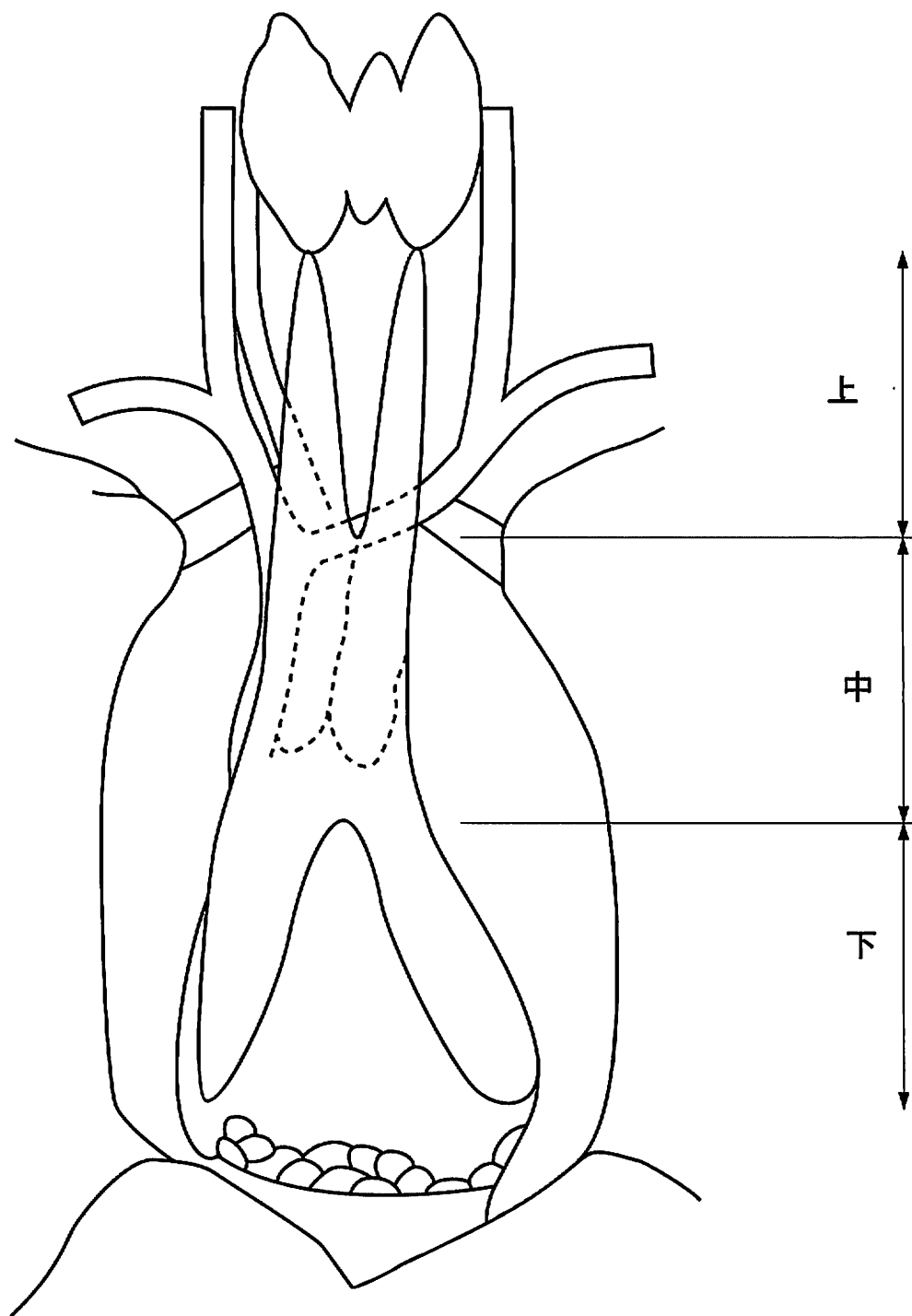


図2. 本研究における切除胸腺の上中下の定義  
胸腺の上極を「上」、下極を「下」とし、その中間を「中」と定義した。



図3. 胸腺全体および胸腺実質の面積の測定

実線：胸腺全体、破線：胸腺実質

- 1) 選択されたプレパラートの画像をコンピューター (FX380, オリンパス) に取り込む。
- 2) 胸腺全体をコンピューターの画面上でマウスを使って囲む。(ここでは実線で表している)
- 3) 胸腺実質を同様に囲む。(ここでは破線で示している)
- 4) 上記で算出された面積から胸腺実質の割合を求める。
- 5) 胸腺実質 (破線で囲まれた面積の合計)

$$\frac{\text{胸腺実質 (破線で囲まれた面積の合計)}}{\text{胸腺全体 (実線で囲まれた面積)}} \times 100 = 61.2\%$$



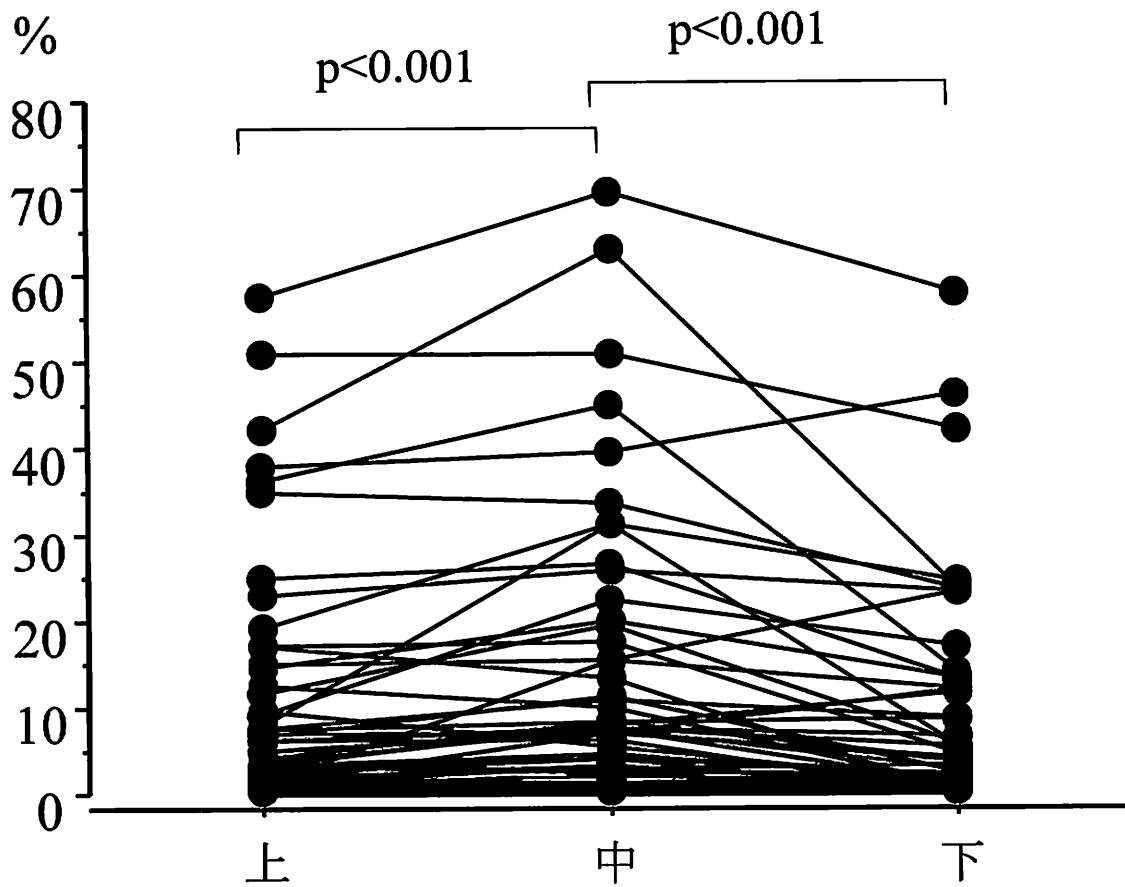


図4. 各症例における胸腺実質の割合  
 各症例における、胸腺「上」「中」「下」での  
 胸腺実質の割合を実線で結んだ。  
 胸腺「中」における胸腺実質の割合は  
 「上」および「下」より有意に高かった。  
 「上」と「下」の間には差を認めなかった。

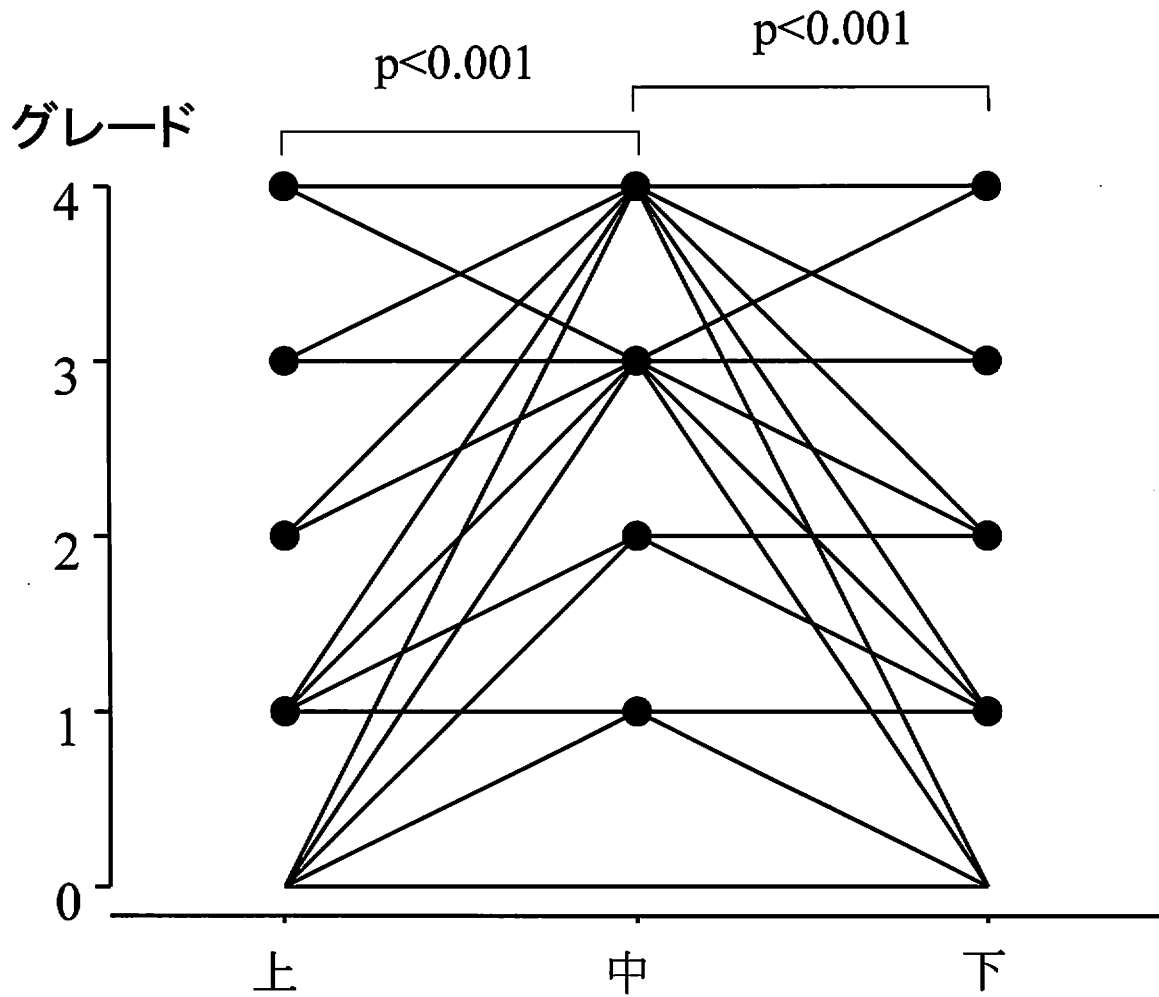
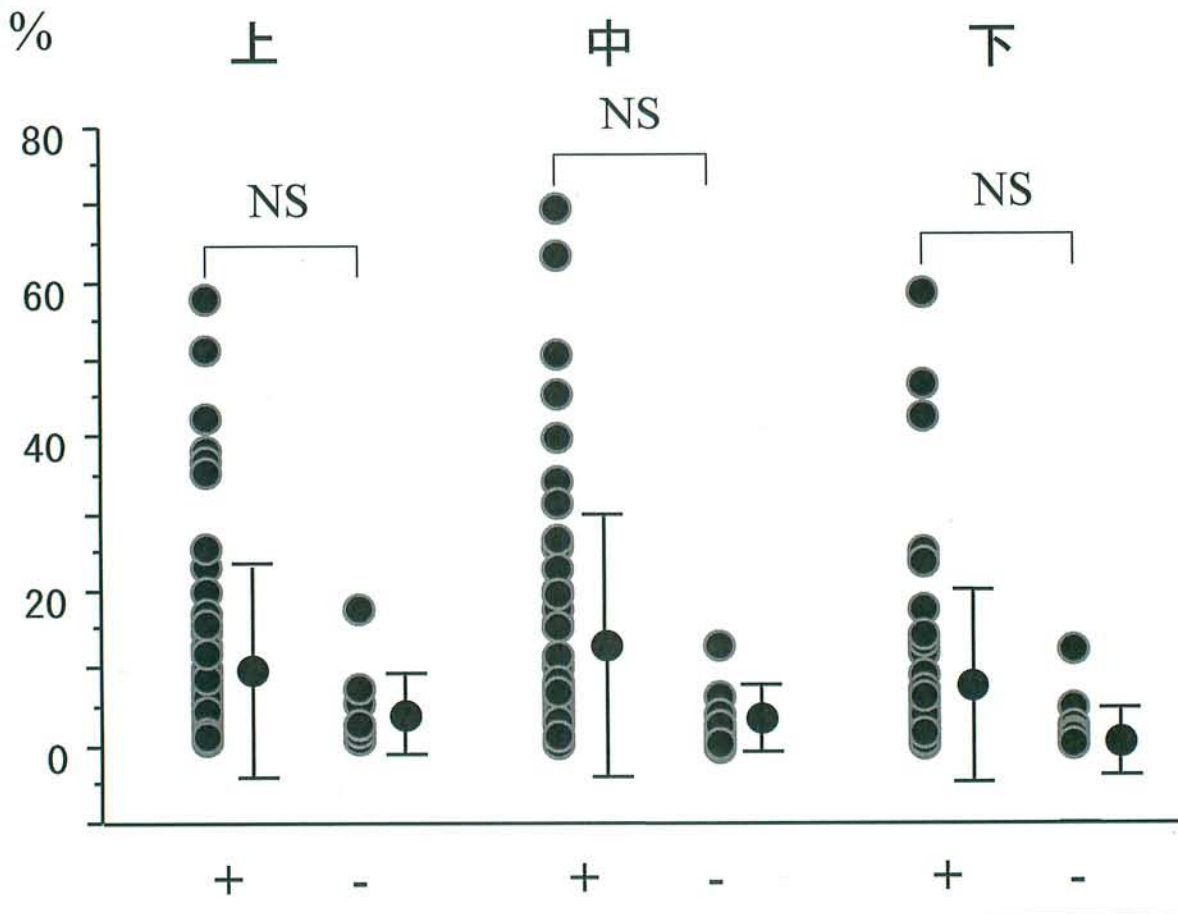
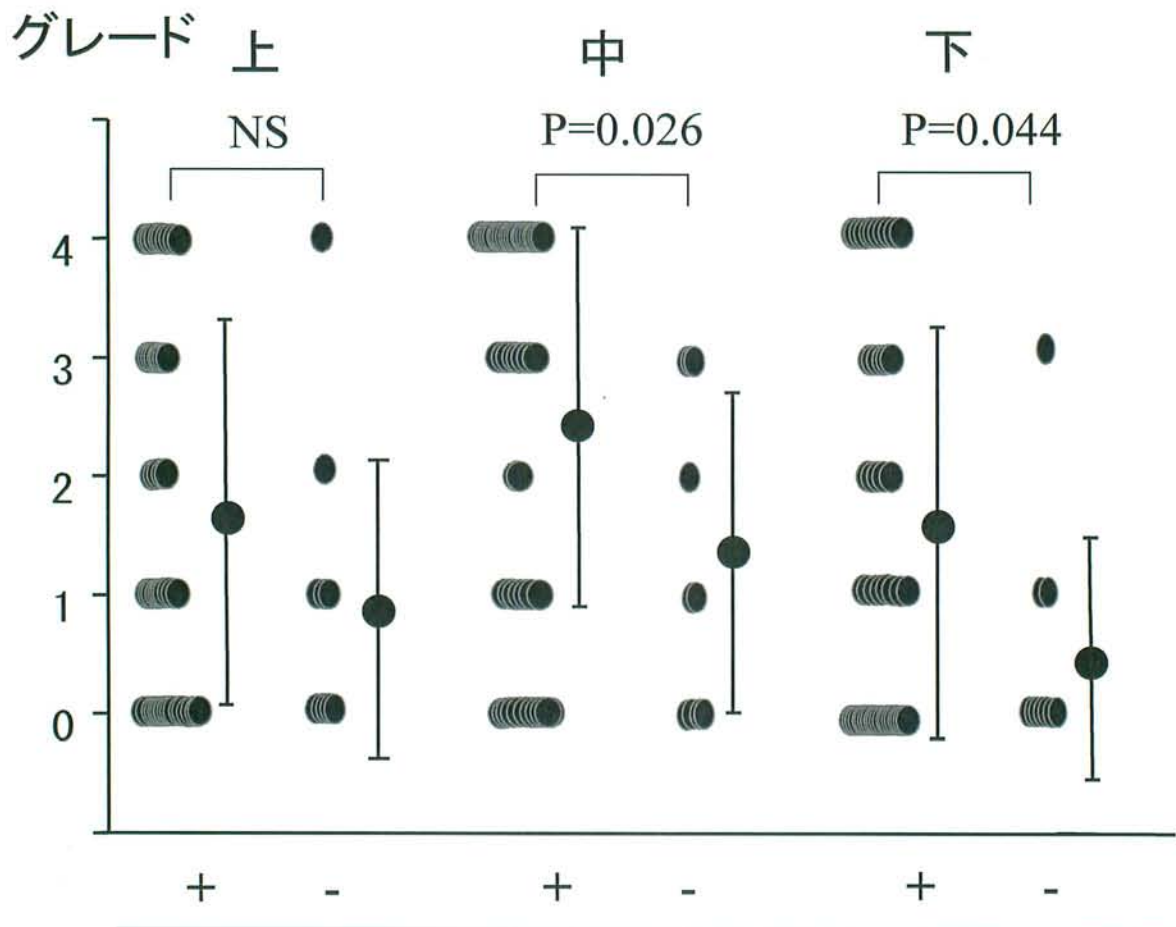


図5. 各症例における濾胞過形成のグレード  
 各症例における、胸腺「上」「中」「下」での  
 濾胞過形成のグレードを実線で結んだ。  
 胸腺「中」における胸腺実質の割合は  
 「上」および「下」より有意に高かった。  
 「上」と「下」の間には差を認めなかった。



重症筋無力症の改善 (+:n=50, -:n=10)

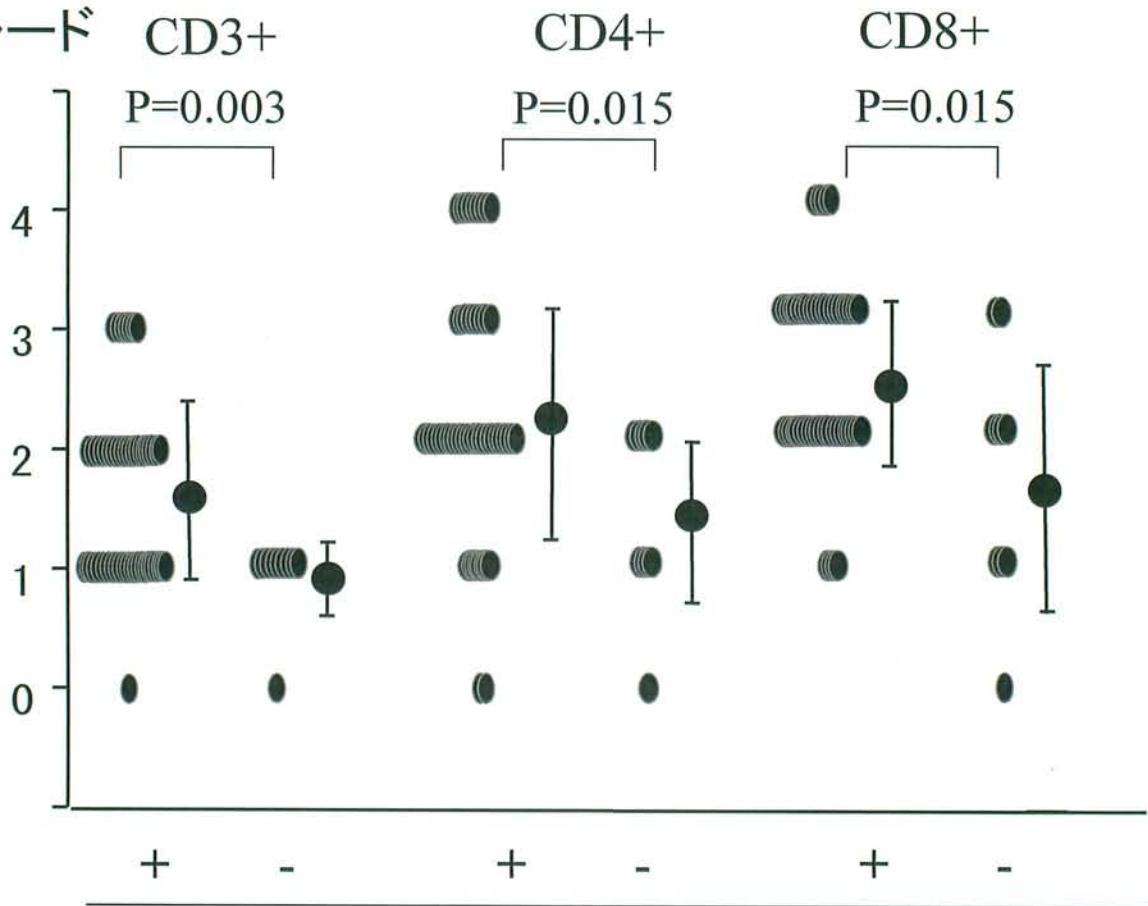
図6. 重症筋無力症症状の改善の有無と胸腺実質の割合  
 胸腺摘出術の効果あり群となし群の  
 胸腺「上」「中」「下」での胸腺実質の占める割合を  
 比較したが、両群で差を認めなかった。



重症筋無力症の改善 (+:n=50, -:n=10)

図7. 重症筋無力症症状の改善の有無と濾胞過形成のグレード  
 胸腺摘出術の効果あり群となし群の胸腺「上」「中」「下」での  
 濾胞過形成のグレードを比較した。  
 胸腺「中」「下」において両群の有意な差を認めしたが、  
 「上」では差を認めなかった。

染色性の  
グレード



重症筋無力症の改善 (+:n=50, -:n=10)

図8. 胸腺「中」部位の皮質における重症筋無力症症状の改善の有無とCD3, CD4, CD8染色性のグレード  
胸腺摘出術の効果あり群となし群の  
胸腺「中」の皮質において  
CD3, CD4, CD8のすべてに両群の有意な差を認めた。