重症筋無力症における胸腺病理について

Histopathological Study on the Non-neoplastic Thymus and
the Thymoma in Myasthenia Gravis

及 川 皓 伸*

SHIRONOBU OIKAWA, M.D.

65例の重症筋無力症(MG)における非腫瘍性胸腺と胸腺腫, 更に12例のMGない胸腺腫の病理組織学的検索を行なった. その結果, MG非腫瘍性胸腺とMG胸腺腫の付着胸腺部分の全例においてリンパ濾胞形成を認めた. これら胸腺組織の容積比率とリンパ濾胞形成の程度と臨床像の関係では濾胞形成が病態に与える影響の大きいことが示唆された.

組織学的にも完全連続切片鍍銀法などによりリンパ濾胞と周囲組織の血管系及び Hassall 小体・嗜銀線維の再構築の結果, 濾胞をとり巻く血管系はリンパ節リンパ濾胞内外のそれと酷似していた. 更に胸腺被膜や小葉間結合組織は嗜銀線維の構築上連続性を示すこと, さらに Hassall 小体を含む胸腺の実質及び網工状の嗜銀線維と血管に富む間質との間に存在する網目状の境界膜とも連続していることが証明された.

MG胸腺に出現するリンパ濾胞はこの間質内に位置し, かつ増大により境界膜が部分的に断裂・疎開することが示唆された. この様な間質の増殖については広義の炎症性反応に基く正常構造の部分的改築を考えたい.

一方, MG合併胸腺腫はMG非合併例と比較して腫瘍そのものに著明な差異はみられず, むしろ付着胸腺組織にMG非腫瘍性胸腺と同様の組織学的変化がみられた.

従ってMG胸腺においては胸腺組織の改築が AchR抗体産生及び遊離を可能とする一つの因子であることが推定できる.

重症筋無力症(以下MGと略)と胸腺異常の関連はふるくから指摘されている. 近年, A.G. Engel らによりMGの基本的異常は末梢の神経筋接合部の nicotinic acetylcholine receptor (以下 nAchRと略)の活性低下による筋の易疲労性と脱力にあるとされた. また, MG胸腺組織内に myoid cell が存在すること¹⁾, MG胸腺の細胞培養からこの細胞に nAchR の保有能が証明され²⁾, 更にMG胸腺中に高率に抗 nAchR-IgG が検出されて³⁾, MGと胸腺異常の関連のメカニズムが1部明らかにされた.

しかし, myoid cell をも含めてMG胸腺の病理組織学的特徴についての十分な説明は未だなされていない. MG胸腺異常をリンパ濾胞増生による自立抗体産生⁴⁾⁵⁾⁶⁾や, 神経筋接合部の nAchR の変性を起こす抗 nAchR 抗体の存在³⁾など, 免疫学的プロセスで説明する報告は多い. しかし, その機序を裏付ける病理組織学的背景, 特に濾胞の形成過程や出現部位などの記述に明確性を欠き, 胸腺のリンパ濾胞出現とMG臨床像との関わり等については明らかでない. 今回, 著者はMGにみられる非腫瘍性胸腺及び胸腺腫について病理組織学的検索を行い若干の知見を得た.

* 順天堂大学医学部(病理学講座)
Department of Pathology, Juntendo University
School of Medicine.
(Apr., 12, 1980 受付)

		症 例 数	性 別 (症例数)	手術時 年齢(才)	病 期 悩 間	Osserman 病 型 分 数	胸腺(腫)摘出 後の効果判定	
非 腫 瘍 性 胸 腺		46	♂(8)	13	4 カ月	I	0	5
			♀(38)	63	20 年	II _A II _B V	I II III IV	14 5 1 4
胸 腺 腫 瘍	MG (+)	19	♂(9)	19	6 カ月	I	0	1
			♀(10)	75	7 年 3 カ月	II _A II _B V	I II III IV	5 3 1 4
	MG (+)	12	♂(8)	16	1 カ月			
			♀(4)	66	2 年 8 カ月			

表1 検索症例内訳

MGにおける非腫瘍性胸腺の病理組織学的検討

対象及び方法

1. 検索症例

1973年から1978年の6年間に都立府中病院、及び順天堂病院を受診し、抗 cholinesterase 剤にて著明に改善する筋易疲労性と、EMG 検査からMGと診断された症例において、手術摘出された非腫瘍性胸腺46症例を検索対象にした。

症例内訳は表1の如くで、年齢分布は13～63才、男女別は男8女38、発症から摘出までの病悩期間は4カ月～20年で、Osserman 病型分類ではI型1・II_A型8・II_B型29・V型7で、III・IV型は含まれていない。また、表1中の胸腺摘出効果判定は、術後1年目に大島ら⁷⁾の判定基準に従って一部の症例についてのみ行った。

2. 病理組織学的検索

組織学的検索は摘出胸腺の重量・大きさを計測し、胸腺長軸に沿って0.5cm 間隔の連続断面を観察した後、その全ての組織片よりパラフィン切片を作製した。染色はH. E. Azan-Mallory 及び鍍銀法を主とし、薄切は通常2μmで行った。

(i) 組織計測的方法

これら全ての組織標本について、胸腺被膜内にみられたリンパ濾胞をも含めた遺残胸腺組織の容

積の量的変化を、計量組織学的方法(Point-Count法)で算出を試みた。

すなわち、Delesse, E. Weibel⁸⁾ らによれば、多数のサンプルについては $V_{Vi} = \frac{P_i}{P_T} = P_{Pi}$ なる関係式が成り立つという。但し、 V_{Vi} は空間内にランダムに散布する i という構成成分が空間全体に対して占める容積比率、 P_i はこの空間を一定の平行平面で截り取ってその断面に現われる i の截り口が一定の間隔で並ぶ点に当る点数、 P_T は空間が平面により截りとられた場合の平面内に含まれる点の総数、 P_{Pi} は i という構成成分が空間全体に対して占める容積比率を表わす。

具体的には写真1の如く1視野25点の Zeiss 社の Integrations platte I を10×接眼レンズ照点面に装着し、4×対物レンズ視野内で各標本の胸腺被膜内をほぼ均一に移動させて、40視野合計1000点中に含まれる胸腺組織をカウントした。この時、出血巣は除外し、この計測は上記の組織標本の全てについて行い、その平均をもって1症例の遺残胸腺組織容積比率とした。

(ii) リンパ濾胞形成程度の判定

次に非腫瘍性胸腺中にみられるリンパ濾胞の形成程度を、図1の如き厚生省MG研究班の診断基準⁹⁾に従って分類した。

これら胸腺組織容積比率とリンパ濾胞形成程度を臨床像と比較検討した。

写真1 Point-count 法 (H・E, ×40)

(iii) リンパ濾胞の立体構築的観察

リンパ濾胞増生を示す胸腺組織の形態学的特徴を得るために、完全連続組織標本を作製し立体的に観察した。

方法は既に検索した非腫瘍性胸腺の中から、Prednisolon 製剤（以後 Steroid 剤と略）未使用例で濾胞形成程度4の3症例を選び、5 μ mの厚さのパラフィン連続切片に鍍銀染色を行った。再構築するリンパ濾胞と周囲組織の位置的条件を一定にするため使用した3症例とも、小葉被膜直下における胚中心明瞭な濾胞を選んだ。顕微鏡下で濾胞を中心に周囲組織を含めて連続的に追求しながら、ネガの上で33倍になる様な顕微鏡写真を撮り、その各々について最終的に組織標本の222倍に相当する引伸し印画を作製した。この引伸し印画をもとにリンパ濾胞とその周囲に介在する血管基底膜などの嗜銀線維や、Hassall小体を1枚づつトレーシングペーパーに描記し、5枚1組（25 μ mの厚さに相当）の合成模写を作り、これをガラス板に描写して3次元で均等に拡大して立体観察を行った。

結 果

A] 正常胸腺の組織構造について

胸腺は左右の2葉からなり、胎生後期から思春期に至るまで実質部分はきわめてよく発達する。この実質部分は表面の被膜から連続する多数の結合織性中隔により分画され、不完全な小葉構造を

-
- 0：髄質に異常所見のないもの
 - 1：髄質の拡大および髄質にリンパ球の集積を見るが明らかな胚中心形成の認められないもの
 - 2：1切片中にまれに胚中心形成を認めるもの
 - 3：2と4の中間に位するもの
 - 4：胚中心形成の著明に認められるもの
(1小葉当り1コ以上)
-

図1 リンパ濾胞（胚中心）形成の程度
(昭和49年、厚生省MG班研究、胸腺小委員会編より抜粋)

示す(写真2)。これら被膜・小葉間結合織は、鍍銀染色で明瞭になる。この小葉内実質は、上皮性細網細胞とリンパ性細胞などからなり、切片標本では皮質は後者が多いため、小葉辺縁が暗調に染まり、髄質はリンパ性細胞が少ないため、小葉中心部に淡染性にみえるが両者間の明瞭な境界はみられない。この髄質内には扁平な細網細胞が同心円状に集合した Hassall 小体がみられる。また爬虫類や、鳥類の髄質には骨格筋様細胞 myoid cell がみられ、哺乳類でも稀にみられると言われるが今回この点の検索は行わなかった。

思春期以後、加齢退縮 age involution をおこし皮質のリンパ球減少、髄質の Hassall 小体は退縮し、実質部分は脂肪組織により漸次置換される。鍍銀染色でみると、小葉組織は Hassall 小体を含む実質部分と、血管に富んだ間質部分とは明瞭に嗜銀線維性膜で区別される。この間質部分は退縮胸腺に特に目立ってみられる(写真3)。この境界する銀線維性膜構造は大きく途絶することなく認められる。

B] MG 胸腺について

(1) 胸腺組織の容積比率：

(i) 年齢との関係：図2

胸腺組織の容積比を年齢別にみると、10才代は37.3%と最も多くみられ、以後40才代まで漸減する傾向を示すが50才代で少し増え、胸腺組織の増生するが如き結果を得た。

(ii) 病悩期間との関係：図3

病悩期間5年未満では平均31.9%、5年以上では20.6%となり、10年未満と以上でも同じ傾向が

図2 年齢別にみた胸腺組織容積比率

図3 胸腺組織容積比率と病期期間

みられた。

(iii) 病型との関係

胸腺組織容積の大小と病型との間には一定の傾向はみられなかった。

(2) リンパ濾胞形成の程度：

非腫瘍性胸腺 46例中全例に種々の程度のリンパ濾胞形成を認めた。

(i) 年齢との関係：

年齢別にみると、30才代が平均 3.0 とピークを示すが、10才代 2.3, 20才代 2.8, 40才代 2.5, 50才代 2.0, 60才代 2.0 となり、各年代によって形成の程度に差はみられなかった。

(ii) 病期期間との関係：図 4

便宜上、5年以上と未満では平均 2.3 と 2.7 で同様に差がみられなかった。

(iii) 病型との関係：

各症例を病型ごとに合計して平均してみると V 型 2.8, II_B 型 2.5, II_A 型 2, I 型 3 (1例のみで検討出来ないが) となり V 型が多く、II_B・II_A と続き、特に V 型では 6 例中全例で胚中心形成がみられた。

(iv) 手術予後との関係：図 5

濾胞形成程度 2 以下の低形成のものでは、寛解ないし著明な改善を示す 0～I 段階のものが 13 例中 10 例で 77%, 3 以上の濾胞高度形成のものでは、16 例中 9 例で 56% と減少した。また、逆に手術効果の明らかでない II 段階以上の 10 例中濾胞形成 2 までのものは 3 例にすぎず、リンパ濾胞高度形成のものでは手術効果が悪いと言えよう。

以上の結果の有意性につき検討したが、症例数などに問題があり、これらについてはその平均値をもって大体の傾向を言うに止める。

次に Steroid 剤が胸腺組織やリンパ濾胞に与える影響も、玉置ら¹⁰⁾によって疑問視されており、その可能性について検討してみた。

(3) Steroid 剤の影響：

(i) 胸腺組織容積比との関係：

Steroid 剤を術前に使用した群と、全く使用しない群に分けると使用群は 20 例、非使用群は 26 例である。この二つの群で使用群の胸腺組織容積比は平均 26.0%, 非使用群では 27.3% であった。この平均値について t 検定を行うと、危険率 5% で有意差は認められなかった。

(ii) リンパ濾胞形成程度との関係：

図4 リンパ濾胞形成の程度と病恹期間

Steroid 剤使用群20例と非使用群26例について、便宜上明らかな胚中心形成を示さない程度 1 以下のもの（8例）と、胚中心形成を示す程度 2 以上のもの（38例）に分けて χ^2 検定を行うと（症例数の問題で Fisher の補正を行う）危険率 5 % で、Steroid 剤が胚中心形成に与える影響は有意ではないといえる。

即ち、著者の症例においては MG に対する Steroid 剤投与は組織学的に有意性を認め得ない。

(4) 胸腺の病理組織学的所見：

著者は前述の如く、MG 非腫瘍性胸腺と臨床像の比較検討からリンパ濾胞形成の重要性を認識しつつ、この点についての病理組織学的検索を上記の方法に従って施行した。

その結果、MG 胸腺の重要な組織学的所見は、リンパ濾胞の新生、特に胚中心形成であり、多くの症例で濾胞周辺部に postcapillary venule（以下 PCV と略）が認められた。この PCV はリンパ濾胞形成のない非 MG 胸腺には、検索した範囲で認められなかった。PCV は Söderström¹¹⁾ のいう如く、血管内腔に向って突出する大型胞状核をもつ丈の高い内皮細胞をもって特徴づけられ、1～2 μ m の Semithin section によって容易に確

手術予後 リンパ濾胞 (胚中心)	0	I	II	III	IV
0					
1	3	3			1
2		4	1		1
3	1	5	2	1	1
4	1	2	2		1

図5 リンパ濾胞形成の程度と手術予後

認出来る。また、屢々この PCV の内皮細胞間、あるいは内皮細胞と基底膜の間に遊出しつつあるリンパ球を認めた（写真 4）。Hassall 小体は通常の加齢的退縮胸腺に比較すると、胸腺組織の退縮に拘わらずに比較的多く残存していた。

鍍銀標本では PCV（写真 5）は一層の明瞭な血管基底膜を有し、血管鞘構造を有する胸腺固有の血管（TPV: thymic type of precapillary vessels¹¹⁾（写真 6）と容易に区別される。この TPV の sheath 状二層性基底膜の外側のものは、間質の連続であるが、即ち通常の血管を鞘状に結合組織がつつんでいるものであるが、PCV 基底膜は血管固有のものであって間質成分とは見えない。

Hassall 小体を含む胸腺実質は嗜銀線維に乏しく、血管の多い間質とは嗜銀線維によって構築される濃密な網目状膜面様の境界膜で分画されている。この間質部分は輸出入の動・静脈系の他、リンパ濾胞周囲では若干の PCV を含み網状篩状の銀線維網工を示している。

これら実質と間質との境界膜は胸腺小葉間結合組織、更に小葉被膜に連続する。

リンパ濾胞の出現部位には諸説があるが⁵⁾¹²⁾、完全連続切片鍍銀法で観察すると大部分は上記の境界膜に囲まれて間質内に位置している。そして間質内から張り出る如き濾胞の増大とともに、濾胞に接する境界膜は屢々部分的に断裂・疎開して不明瞭となり（写真 7）、濾胞構成細胞が間質側か

図6 リンパ濾胞とその周囲の血管再構築像
(シエーマ)

A: 動脈系, V: 静脈系,
PCV: postcapillary venule
GC: 胚中心, LF: リンパ濾胞
H: Hassall 小体, LM: 境界膜

ら実質側に向ってあたかも流出するが如くに見られるところがある(写真8). この境界膜様構造の破壊断裂が著しい場合には, 濾胞と実質との境界が不鮮明になる.

(5) 胸腺血管系の立体復構所見:

MGに発現するリンパ濾胞の血管系を連続切片鍍銀法により再構築し, 胸腺既存構造との関係を明らかにし, 通常の末梢リンパ節のリンパ濾胞との異同を検索した.

血管系は被膜部から小葉間結合組織の連続である血管鞘としての間質中を出入りする.

即ち, 濾胞に向かう動脈系は1本の細動脈が分枝を出しながら濾胞に接近し, 貫入直前に2分岐してその両者ともそのまま濾胞内に入る. これら2分枝は濾胞内で細分し, 濾胞の中心部と末梢部に均等に分布する.

一方, 静脈系は濾胞内胚中心辺縁部からおこり, その一部は特に濾胞の外の周辺部においてPCVとして認められ, 次第にその管径を増し合流統合されて, 太い静脈に還流するものと判断された. この構築(図6)は, 小野による¹⁸⁾末梢リンパ節のリンパ濾胞に酷似した血管構築である.

図7 血管走行(動脈系)と嗜銀性境界膜
(シエーマ)

星印部位にて構造の断裂・疎開がある.
A: 動脈系, P: 実質, S: 間質,
GC: 胚中心含むリンパ濾胞,
H: Hassall 小体

濾胞に出入りする動・静脈系は, いずれも前述の境界膜によって限界された血管に富んだ間質内にあり, 従ってリンパ濾胞はこの血管性間質内に出現すると判断された.

小 括

以上の如く, MG非腫瘍性胸腺の興味ある病理組織学的所見としては, 胚中心(反応中心)を含むリンパ濾胞の新生と, PCVの出現や濾胞に出入りする血管構築像から, 胸腺が末梢リンパ節皮質にみられる種々の構造と, 形態的に類似性を帯びるということである(胸腺のリンパ節化). 更にこれらの変化は全て間質に現われる. この間質部分と Hassall 小体を含む実質部分とは, 本来嗜銀線維性境界膜で境界されるが, 間質内にリンパ濾胞の出現・成長とともに, この境界膜に断裂・疎開を生ずる. これをシエーマで示すと図7の如くなる.

MGにおける胸腺腫瘍の病理組織学的検討

以上の所見を踏まえてMG胸腺異常のもう1つ

の双壁，胸腺腫について検索を進めた．

対象及び方法

検索症例は非腫瘍性胸腺の場合と同様に，臨床的にMG合併と認められた胸腺腫19例，MG非合併胸腺腫12例，合計31例でMG合併例は全て手術材料，非合併例では剖検材料も含まれている．

内訳はMG合併例では年齢分布が19～75才，男女比は男9女10，病悩期間は6カ月～7年3カ月で，Osserman 病型分類では，Ⅰ型2，Ⅱ_A型3，Ⅱ_B型9，Ⅴ型2となっている．一方，MG非合併例では年齢分布が16～66才，男女比は男8・女4，病悩期間は1カ月～2年8カ月となっている．MG合併例中10例については，大島らの判定基準に従って術後1年目の効果判定を行った．

組織学的検索としては，摘出材料の大きさ・重量と，胸腺腫部分の占拠範囲と大きさを計測の後，非腫瘍性胸腺同様，胸腺長軸に沿って0.5cm間隔の連続断面を作り，全てパラフィン包埋し5μmの厚さで薄切した．染色はH・E鍍銀法を主として，鍍銀法は3μm標本について行った．

厚生省MG研究班の診断基準により，腫瘍本体の組織型と腫瘍に付着する胸腺部分を検索した．特に付着胸腺部分については，非腫瘍性胸腺同様にSteroid 剤未使用例で，濾胞形成程度4の症例で胚中心明瞭な濾胞を選び，鍍銀法で完全連続復構法を行い，濾胞と周囲組織の関係を立体的に観察した．

更に非腫瘍性胸腺と胸腺腫の付着胸腺部分について，走査型電子顕微鏡による観察も行った．

方法は，手術摘出された胸腺の一部を切除し，表面の血球成分などを洗い落とすため，生理食塩水で十分に洗浄．その後2.5%グルタルアルデヒドpH7.4磷酸緩衝液にて4℃－2時間固定．固定の時に使用したpH7.4磷酸緩衝液のみでグルタルアルデヒドを洗い，4℃にて約1晩．次に1%オスミウム酸pH7.4リン酸緩衝液にて4℃－2時間後固定．上昇アルコール系列を通して酢酸イソアミルで置換．HCP-2（日立製）により臨界点乾燥後，IB-3（エイコー製）で約200Å程度に金蒸着し，日立-S430走査型電子顕微鏡にて観察・撮影を行った．

結 果

(1) 胸腺腫の組織型について

表2の如くMG合併例では，混合型が19例中16例と圧倒的に多く，このうち15例と上皮細胞型2例は多角形上皮細胞性である．また，胸膜や心嚢膜など，周囲組織への直接浸潤をみるbiological malignancyを認めたものは5例であった．しかし，組織学的悪性所見や脈管内侵襲の著明なものはみられなかった．

一方，MG非合併例では上皮細胞型が12例中8例と多く，混合型は3例のみである．しかし，腫瘍のbiological malignancyや組織学的悪性所見は12例中6例にみられた．

	組 織 診 断 (数)	悪性所見(+)	PVS		付 着 胸 腺 内 リンパ濾胞
			有	無	
MG 合 併 (19 例)	混 合 型 (16)	$\frac{5}{19}$	+	(12)	$\frac{18}{18}$
	*上皮細胞型 (2)		[63.2%]		
	リンパ球型 (1)		—	(7)	
MG 非 合 併 (12 例)	混 合 型 (3)	$\frac{6}{12}$	+	(3)	$\frac{0}{6}$
	**上皮細胞型 (8)		[25.0%]		
	リンパ球型 (1)		—	(9)	

* 2例とも polygonal ** 5例はpolygonal, 3例は spindle

表2 胸腺腫腫瘍検索結果

図8 付着胸腺内リンパ濾胞と病恡期間

その他、胸腺腫一般の特徴的所見として、小血管周囲腔の拡張像、泡沫細胞の集簇、microcystic degeneration などの像と胚中心をもつリンパ濾胞、Hassall 小体の出現がみられた (写真9~17)。

特に小血管周囲腔 (perivascular space, PVS) の拡張はMG合併例19例中12例にみられた (表2) が、腫瘍内のリンパ濾胞形成や、Hassall 小体の出現はMG非合併例ではみられない。

この他に両者で目立つ差異はみられなかった。

(2) 胸腺腫付着既存胸腺について

MG合併例では19例中、付着胸腺を認めた18例の全例にリンパ濾胞の形成がみられた。その程度は程度1: 4例, 2: 6例, 3: 6例, 4: 2例となっており、このうち術前にSteroid剤使用した例は3例で、これらはいずれも胚中心形成を示す成熟した濾胞形成がみられ、ここでもSteroid

剤の影響は疑わしい結果を示した。また、胸腺組織の容積比率の計測は被膜の同定が困難であり、材料不適切のため行わなかった。

一方、MG非合併例では12例中6例で、付着既存胸腺を検索したが、いずれにもリンパ濾胞形成はみられなかった。これらの非合併例では勿論Steroid剤の術前使用はされていない。

(3) リンパ濾胞形成の程度 (付着既存胸腺部分について) :

MG合併胸腺腫例については症例数も少なく、ここでは一部の臨床像との関係をみるにとどめた。

(i) 病恡期間との関係: 図8

18例中2年以上は10例、未満は8例でそれぞれの濾胞形成程度は平均2.1と2.6であり、4年以上と未満でも平均2.4と2.3であって大きな差はみられなかった。

(ii) 手術予後との関係:

11例について判定した。このうち手術効果の明らかでないII段階以上のものは5例 (45%) で、非腫瘍性胸腺例 (29例中10例の34%) と比べると、胸腺腫では若干手術効果が劣っている。II段階以上の手術予後をもつ4例中3例のリンパ濾胞形成程度は2以上を示した。

しかし、非腫瘍性胸腺例の場合と比較すると矛盾する点もみられ、MG胸腺腫では腫瘍本体の機能的役割も重要と思われる。

(4) 付着既存胸腺部分の病理組織学的所見:

鍍銀法組織標本の検索にて前記の胸腺実質と間質の区別は容易である。完全連続切片による観察では、間質部分には嗜銀線維が網状篩状の網工を示し、多くの部分で嗜銀線維の乏しいHassall小体を含む実質を圧排するかの如くにみられた。この間質は多くは血管を含み、その基底膜は間質内嗜銀線維と連続し、更に小葉間結合織・被膜にまで連続する。実質と間質の境界は、これらの嗜銀線維によって構成される濃密な網目状膜面様の境界膜により分画される等、前述の所見と同様である。

リンパ濾胞は、この境界膜に囲まれた間質内に

位置して出現する。濾胞の増大に伴って濾胞に接する境界膜は、屢々部分的に断裂・疎開を生じ、この破壊が著しい場合には、濾胞と実質との境界が不鮮明となる。

更に、濾胞周囲には二層の血管鞘構造を有する胸腺固有の血管（TPV）の他、PCVの出現も多く、胚中心形成のある成熟したリンパ濾胞周囲に特に目立っていた。

以上の所見は、非腫瘍性MG胸腺と全く同様の構造といえる。

(5) 走査型電子顕微鏡による観察

結果は鍍銀染色の連続復構法による立体的観察結果とほぼ同様である。

即ち、胸腺被膜から延びた小葉間結合織によって胸腺組織は多くの小葉に分画され、前述の連続復構法でみられた境界膜は小葉間結合織の連続である（写真18）。その膜面は（写真19）ち密な細網線維で構成される隔壁であり、微細な孔を有しているが細胞成分が容易に通過出来るものではない。

この境界膜はリンパ濾胞増大部で、その膜面構造が粗雑となり疎開して、ついには断裂する所見も得られた（写真20, 21）。

小 括

以上の如くMG合併胸腺腫では、腫瘍本体の重要性もさることながら、形態的にみられる範囲では腫瘍に付着する既存胸腺部分に、非腫瘍性MG胸腺と同様の変化がみられたことは意義深い所見と考える。

考 察

MGに合併した非腫瘍性胸腺・胸腺腫と、MGのない胸腺腫の計77例について、病理組織学的検索を主として行った。

MGに合併する胸腺異常としては、古来今日までリンパ濾胞増生に代表される非腫瘍性病変と、腫瘍性増殖を示す胸腺腫の2つの形態的異常が20世紀初頭より言われている。

先ず、MG胸腺の濾胞性増生は、1943年Sloan¹⁴⁾

が350例の対照胸腺と比べ、非腫瘍性MG胸腺に高率にリンパ濾胞の形成がみられるという報告に初まり、1949年 Castleman と Norris¹⁵⁾により、胸腺髄質内にリンパ濾胞の形成を示す“lymphoid hyperplasia”であるとまとめられた。

この時以来、この様な形態上の変化をリンパ節や他臓器での慢性炎症の組織所見と同じと意味づけも¹⁵⁾¹⁶⁾されたが、濾胞増生を免疫学的プロセスでMG病態を説明する報告¹⁷⁾などに比べ、十分な病理形態学的報告は少ない。

胸腺のリンパ濾胞形成は、種々の疾病、特に自己免疫疾患などでみられるが、正常人胸腺ではOkabeら¹⁸⁾の1356例の剖検で、MG以外の基礎疾患時では18例にしか認められなかったという如く、非常に出現率は低いというのが通説である。

今回検索したMG非腫瘍性胸腺46例の結果をみると、胸腺組織容積比率は病恹期間や年齢に伴って減少する傾向がみられた。これらは加齢的と推定される様な退縮傾向であるが、一方、リンパ濾胞形成の程度には加齢的变化と考えられる差異はみられない。

もし胸腺の組織全体がMG病態に関係するとすれば、病恹期間の長い症例においては、リンパ濾胞をも含めた胸腺組織容積比は増加していると予想される。しかし、結果は逆で年齢別の退縮度を勘案すると、MG胸腺の容積の減少は多分に生理的退縮が加わっている可能性がある。言い換えれば、MG病態を胸腺組織全体（脂肪組織は除く）の大小に関連させて考えるには無理があると思われる。

しかし、胸腺組織内にみられるリンパ濾胞の形成の程度は、病恹期間の長短により明瞭な差がみられず、更に成熟した濾胞形成の高度な症例ほど手術効果が劣るという結果は、MG発症の第1義的原因が胸腺にあるとすれば、濾胞形成が病態発現に関連する事を示唆していると言えよう。

また、リンパ濾胞を含めた胸腺組織は、Steroid剤の影響により縮小するとする説もあるが、この関連性は有意なものではないという結果を得た。しかし実際には1コの小葉内にも種々の形態の濾

胞がみられ、また胸腺組織を構成する細胞成分や、その他の成分も症例によりバラエティに富んでおり、濾胞形成程度としてあるいは胸腺組織容積として単純に一括出来ない要素が多い。従って、厳密にはこれらの点や投与量・使用期間などとの関係を調べる必要があると思われる。

次に玉置ら¹⁹⁾によれば、これらリンパ濾胞は、その形態や組織化学反応などから末梢のリンパ節や、他のリンパ装置のそれと本質的に同じであるという。この点に関して、今回の連続切片鍍銀法による検索では、血管構築上は小野¹³⁾の言う、末梢リンパ節のリンパ濾胞内外の還流形態にはほぼ一致する結果が得られた。

即ち、血管に富んだ間質中の細動脈が2分岐して濾胞に注ぎ細分枝し、静脈系は胚中心辺縁に発して、濾胞周辺部にPCVを形成してのちこの間質中に還流する。

これは胸腺のリンパ節化を裏付ける興味ある所見の1つで、胸腺の免疫機能の変化を示唆するものと思われる。通常認められる実質間質間の境界膜が、濾胞の増大に伴って、その周辺部に屢々疎開或いは限局的断裂を示していることは重要な形態学的事実である。

逐次述べた胸腺間質部分とは、被膜結合織に連続し血管系を伴う二次結合織性中隔であり、胎児期胸腺にも明らかに認められ、正常人でも年令とともに明瞭な構造となることは前述した。しかし、MG胸腺では増生し、一方Hassall小体を含む実質はむしろ圧排されるかに見える。

Hassall小体は、正常退縮胸腺に比較するとむしろ数的に目立ち、石灰化像などの変性像は逆に少ない。

また、リンパ濾胞出現部位は従来より胸腺髄質内に位置するとされ¹⁵⁾、玉置らは⁵⁾¹²⁾上皮細胞から成る本来の髄質と、小葉間結合織の接点に存在し、正常では両者の間を境している嗜銀線維が消失しているという。著者の今回の連続切片復構成法による結果では、胸腺の皮髄境界は認められず、実質と間質の境界は嗜銀性の厚い境界膜によって明瞭に分別され、濾胞はこの境界膜に囲まれて間

質結合織中に生じ、位置することが確認出来た。Siegler²⁰⁾は溶血性貧血のモデルNZBマウスの検索で、胸腺リンパ濾胞の形成部位は間葉系の小葉間結合織内であり、PCVからリンパ球が漏出して形成される。老化やストレスで皮質が減少すると、濾胞は髄質内にあるが如くにみえると述べている。濾胞形成の過程は不明としても広義の小葉間結合織内、即ち間質内に出現発育とする著者の結果は、Sieglerの論述と共に極めて重要な所見と考える。

以上の如き、MG胸腺のリンパ節化を伴う構造変化の所見は、岡林²¹⁾のいう敗血症における血管間葉性組織、即ち血管結合織における炎症の展開の型に類似性を求め得る。

MG胸腺の組織学的所見の核心は、増生した間質部分に胚中心をもつリンパ濾胞の形成、PCVを含む血管系のきわだった増生である。

これからMGの胸腺病変は、血管結合織に富んだ間質を舞台とする広義炎症性過程として把握することが出来よう。即ち、リンパ濾胞の新生に代表される細胞増生像と、境界膜の限局性断裂で代表される組織破壊の混合像と理解出来る。

以上、MG非腫瘍性胸腺の組織学的変化は、間質における広義の炎症性反応を契機として、間質部分に血管構築の変化がおこり、これに伴ってリンパ濾胞形成がこの部分に位置して出現し、濾胞増大とともに実質・間質の境界膜に、限局性断裂・疎開を招来するものと理解出来る。このような胸腺正常構造の破壊・改築が、MG発症に意義ある形態的所見と考えられる。

即ち、胸腺をtargetにした何らかの外來刺激により、抗体産生の中としてのPCV・胚中心を伴うリンパ濾胞が形成され、更に境界膜の断裂・疎開は、胸腺組織内にあるとされるnAChRが抗原性を獲得し、抗nAChR抗体の産生などbiological mechanismの発現が可能になると推測される。

次にMGに合併する胸腺腫の場合は、研究の歴史は非腫瘍性胸腺よりやや古い。MGと胸腺腫の関わりは、1901年Weigertら²²⁾がMG剖検例の前縦隔に腫瘤を発見し、1910年Grandommeが胸

腺原発の上皮性悪性腫瘍に対して、胸腺腫 (Thymoma) と命名したことに始まる。この後種々の MG 合併胸腺腫例が報告されたが、1939 年 Blalock²³⁾ の MG 合併胸腺腫の手術摘出により、術後 3 年間症状の改善をみたという 1 症例の報告を機に、胸腺腫摘出は今日迄行われてきた。

臨床的に胸腺腫 Thymoma として包括的に慣用される名称も、病理学的にみると組織発生の異なるものも含まれており、これらについて組織型の分類は未だ定説はない。そこで今回の検索に際して、組織型分類は MG 研究班の分類基準⁹⁾に従った。

その結果、MG 合併例では圧倒的に混合型胸腺腫が多く、その上皮性細胞成分は多角形のそれが大半であり、諸家の報告²⁴⁾と一致した。MG 非合併例では Sampling の問題もあるが、混合型は少なく、多角形上皮細胞型を示したものがやや多かった。

また、胸腺腫の一般的特徴²⁵⁾とされる小血管周囲腔の拡張像は、MG 合併例で多くみられたが、統計的には有意性はみられなかった。従って胸腺腫で、機能的に活性化した細胞の増加を満たすために、胸腺内リンパ流路と考えられる²⁶⁾小血管周囲腔の拡張が、結果的に起こるのにすぎないとも考えられる。またその他の所見でも、MG 合併・非合併例に著明な差異はみられない。

以上の如く、腫瘍本体に MG 発症を示唆する形態的差異を求めるのは、今回の検索範囲では無理がある。しかし著者の例も含めて諸家の指摘では、MG 合併胸腺腫には混合型が多いとするのは一般的であり、胸腺腫を機能性腫瘍とすれば、リンパ球成分の増生は上皮性細胞増殖による 2 次的反応と単純に結論するのも早計で、両者とも相互に複雑に関連しながら MG 症状に影響する可能性は否定出来ない。

この点に関して、Knight²⁷⁾・Armstrong²⁸⁾・白井²⁹⁾らの報告で、腫瘍内リンパ球様細胞はある種の抗原に特異的に感作された免疫活性の高い T リンパ球で、このリンパ球が筋細胞を障害するという免疫生物学的研究には興味を持たれる。更に

Van de Velde¹⁾により、MG 胸腺腫内に myoid cell が認められたことも nAchR の存在が想像され、やはり腫瘍本態の影響は無視出来ないと考えられる。

一方、腫瘍付着既存胸腺については、MG 合併・非合併で著明な差異を認めた。即ち、MG 合併 19 例で、付着既存胸腺を認めた 18 例の全例にリンパ濾胞形成をみたが、MG 非合併 6 例では全くみられなかったという結果には興味を持たれる。

この点は既に Castleman¹⁵⁾以来多くの研究者に言われ、最近では Alpert³⁰⁾や市川¹⁷⁾によっても強調されている。

今回この付着胸腺について、同時に行った鍍銀染色完全連続復構法による検索でも、非腫瘍性 MG 胸腺と同様の結果を得た。即ち、付着胸腺組織内には胚中心を含むリンパ濾胞の形成が明らかで、しかもこの濾胞周辺には PCV 新生が認められた。濾胞と PCV の有無は一見相関している様だが、小野¹³⁾の言う、成熟型・反応型の形態をとる濾胞では PCV 形成も明瞭であるが、障害型あるいは虚脱期の堅実型のものにはほとんど目立たない。しかし、胚中心のないリンパ濾胞で暗環層だけのものでも、PCV が著明にみられる場合もあり、必ずしもその相関を言うのは難しいと考えた。これは非腫瘍性胸腺でも同様である。

又、立体構築から濾胞と周囲の胸腺組織を観察すると、血管と網工状の嗜銀線維に富む間質部分が非常に目立ち、Hassall 小体を含む実質部分を圧排しているが如くにみられ、この間に境界膜構造がみられた。

リンパ濾胞はこの間質内に位置しており、その周囲にみられる PCV も間質内血管の一構成成分となっている。濾胞の増大でその辺縁は境界膜に接し、更にその断裂・疎開を惹おこし、著しいものは境界不鮮明にさえなっていた。

これらの所見は非腫瘍性 MG 胸腺と全く同じで、やはり広義の慢性間質炎の結果と考えられる。MG 合併胸腺腫において腫瘍本体の機能的役割と同時に、腫瘍付着胸腺部分も MG 病態との関連を示唆する所見の 1 つと推測される。

結 語

1. MG非腫瘍性胸腺46例中全例でリンパ濾胞形成をみた。

2. 胸腺組織容積より、むしろリンパ濾胞形成の程度の方がMG病態に与える影響は大きい。

3. 組織学的には、PCVを伴うリンパ節リンパ濾胞に類似したリンパ濾胞の出現が、連続切片鍍銀法による血管系の再構築により示された。

4. これらリンパ濾胞は血管結合織に富む間質内に位置して出現し、濾胞の増大とともに実質との境界膜の部分的消失が惹起こる。

5. MG胸腺腫では付着既存胸腺部分の検索により、上記MG非腫瘍性胸腺と同様の構造が認められた。

以上より胸腺正常構造の部分的改築ないしは破壊がMG発生に重要な意義をもつと考えられる。

稿を終るに当り、ご指導ご校閲を賜った橋本敬祐教授、また終始直接指導を賜った斉藤脩助教授に深甚なる謝意を表します。併せて本研究にご協力いただいた当教室、中検病理各位に感謝の意を表します。

最後に脳神経内科学教室榎林博太郎教授のご校閲に感謝します。

文 献

- 1) Van de Velde, R.L. & Friedman, N.B.: Thymic myoid cells and myasthenia gravis: *Am. J. Pathol.*, **59**, 347~366, 1970.
- 2) Kao, I. & Drachman, D.B.: Thymic muscle cells bear acetylcholin receptors. Possible relation to myasthenia gravis: *Science*, **195**, 74~75, 1977.
- 3) Mittag, T., Kornfeld, P., Tormay, A., et al. Detection of anti-acetylcholine receptor factors in serum and thymus from patients with myasthenia gravis: *N. Engl. J. Med.*, **294**, 691~694, 1976.
- 4) Castlman, B.: The Pathology of the thymus gland in myasthenia gravis: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **135**, 496~503, 1966.
- 5) 玉置憲一：胸腺の病理：日本臨床，**31**，271~277, 1973.
- 6) 松野健二郎ほか：胸腺における実験的リンパ濾胞の形成とその意義（会）：日本免疫学会総会記録，**7**，213~214, 1977.
- 7) 大島扶美ほか：重症筋無力症に対する Thymectomy後の臨床経過：厚生省特定疾患，重症筋無力症調査研究班，昭和47年度研究報告書，44~47, 1973.
- 8) Weibel, E., et al.: Introduction to stereologic principles: Quantitative methods in morphology., 89~98, 1967.
- 9) 胸腺および胸腺腫の診断指針。厚生省特定疾患，重症筋無力症調査研究班，胸腺小委員会編集（レポート No. 1），1~10, 1974.
- 10) 玉置憲一：生検材料からみた胸腺の病理組織像：最新医学，**28**(7)，1275~1281, 1973.
- 11) Söderström, N., et al.: Postcapillary venules of the lymph nodes type in the thymus in myasthenia: *Labor. Invest.*, **23**, 451~458, 1970.
- 12) 玉置憲一：胸腺におけるリンパ濾胞の形成：（小林忠義ら編：胸腺，153~163），医学書院，1968.
- 13) 小野興作：淋巴腺に於ける淋巴の流れ筋と淋巴行政病変の発現様相：血液学討議会報告，**6**，228~239, 1954.
- 14) Sloan, H.E. The thymus in myasthenia gravis with observations on the normal anatomy and histology of the thymus: *Surg.*, **13**, 154~174, 1943.
- 15) Castleman, B. & Norris, E.H.: The pathology of thymus in myasthenia gravis. A study of 35 cases: *Medicine*, **28**, 27~58, 1949.
- 16) Goldstein, G., Strauss, A.J.L. et al: Antigens in thymus and muscle effective in inducing experimental autoimmune thymitis and the release of thymin: *Clin. exp. Immunol.*, **4**, 3~16, 1969.
- 17) 市川幸延ほか：重症筋無力症——胸腺と臨床像：アレルギー，**24**(10)，703~708, 1975.
- 18) Okabe, H.: Thymic lymph follicles A histopathological study of 1,356 autopsy cases: *Acta. Path. Jap.* **16**(1), 109~130, 1966.
- 19) Tamaoki, N., et al.: Thymic lymphoid follicles in autoimmune disease. II. histological, histochemical and electron microscopic studies: *Keio*,

- J. Med., 20, 57~68, 1971.
- 20) Siegler, R.: Pathogenesis of thymic changes in NZB mice with hemolytic anemia: J. Exper. Med., 122, 929~942, 1965.
- 21) 岡林 篤: 第Ⅱ部第1章敗血症(感染免疫現象への理解): 免疫とアレルギー, 18~63, 永井書店, 1968.
- 22) Weigert, G.R.: Ein pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erbschen Krankheit (Myasthenia gravis): Arch. Psychiat. Nervenkr. 34, 1063~1081, 1901.
- 23) Bladock, A. et al.: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Ann. of Surg., 10 (4), 544~561, 1931.
- 24) Rosai, J. & Levine, G.D.: Tumors: of the thymus. Second series fascicle 13, Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of pathology, 1976.
- 25) Iverson, L.: Thymoma; A review and reclassification: Am. J. Path. 32, 695~719, 1956.
- 26) 伊藤順通ら: 胸腺髄質の構築に関する研究: 東邦医会誌, 20(3・4), 405~418, 1973.
- 27) Knight, S. et al.: The in vitro transformation of thymocytes and lymphocytes from humans, rabbits and guinea-pigs and from thymomas: Clin exp. Immunol., 3, 323~341, 1968.
- 28) Armstrong, R.M. et al.: In vitro assessment of thymus cells and thymoma cells in myasthenia gravis. In proc. Sixth Leucocyte Culture Conference. ed: Schwarz, M.R., Academic Press, New York London, 657~673, 1972.
- 29) 白井俊一ら: 胸腺と重症筋無力症: 臨床科学. 11(1), 12~27, 1975.
- 30) Alpert, L.I. Papatestas, A., et al.: A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis Arch. Path. 91, 55~61, 1971.

写真2 胎児胸腺組織像(9カ月・正常)
中央部の血管性結合織からなる幅のせまい
間質に注意。(鍍銀, ×40)

写真3 正常退縮胸腺組織像(28才・ヘモクロ
マトーシス)
嗜銀線維の豊富な間質とのお胞化した
Hassall 小体を含む実質との境界膜の
連続性に注意。(鍍銀, ×100)

写真4 Postcapillary Venule (H・E ×1000)
矢印は遊出しつつあるリンパ球.

写真7 境界膜の断裂・疎開
G.C: 胚中心形成するリンパ濾胞
H: Hassall 小体
(鍍銀, ×100)

写真5 Postcapillary Venule の集簇
濾胞周囲に一層の嗜銀性基底膜を認める.
(鍍銀, ×250)

写真8 境界膜の断裂と細胞成分の流出
間質側から実質側への濾胞構成細胞の流出.
S: 間質側
P: 実質側
(鍍銀, ×400)

写真6 Thymic type of precapillary vessels
二層の嗜銀性血管鞘を有する.
胸腺皮質に多い. (鍍銀, ×100)

写真9 thymoma
上皮性細胞とリンパ球性細胞の均等な増殖
形態, mixed type.
(H・E ×250)

写真10 紡錘形上皮性細胞の増殖する部分
(H・E ×250)

写真13 小血管周囲腔の拡張と嗜銀線維の
“橋わたし像”. (鍍銀, ×250)

写真11 小血管周囲腔の拡張
(H・E ×100)

写真14 小血管周囲腔の硝子化
(鍍銀, ×250)

写真12 同11の拡大 (H・E ×250)

写真15 小血管周囲腔のリンパ球充満
(鍍銀, ×250)

写真16 泡沫細胞の集簇
小血管周囲腔や腫瘍実質内に出現
(H・E ×250)

写真19 膜面構造 (写真18) の拡大像
繊細・濃密な網目状. 上方の球状体は脂肪球.
(×15,000)

写真17 Microcystic degeneration
(H・E ×400)

写真20 境界膜の断裂・疎開
左上方のリンパ濾胞と右下方の実質との間の境界膜 (中央部). □印の部位で消失する.
(×400)

写真18 境界膜のSEM像
中央部の境界膜の割面と下方につづく膜面がみえる.
(×3000)

写真21 写真20の□印の拡大像
繊細な網目状の膜面構造はみられず粗鬆な構造となる.
(×2000)

Summary

A Histopathological Study on the Non-neoplastic Thymus and the Thymoma in Myasthenia Gravis

Histological characteristics of the thymic tissues in the patients with myasthenia gravis (MG) have been believed to be in the follicular hyperplasia of the thymic tissues or in the thymoma tissues. In this study, both histological and histometrical analyses on non-neoplastic thymi and thymomas of 65 MG patients and of 12 non-MG patients were performed.

All of the investigated thymi of MG patients showed lymph follicular formations in the thymic tissue. The volume ratio of the residual thymic tissue, which was measured by a point-count method, was decreased along with aging. On the other hand, the lymph follicles did not show any remarkable aging involution. The entire thymic tissue related to the pathogenesis of MG, may not have the age involution. On the contrary, the fact that hyperplasia of the lymph follicle has no relationship with aging, may suggest the role of lymph follicle in pathogenesis of MG.

In cases having germinal centers, follicular vasculature showed similar type to those in the lymph follicles of lymph nodes. That was, the arteriolar system merged in the lymph follicle immediately after its divergence, then passed over to multiple postcapillary venules around the follicles and returned to small veins of vascular stroma of the thymus. It became clear in the histological findings that these follicles were located and grown up in these vascular stroma of the thymus. There were distinct limiting membrane were locally interrupted or dispersed in all MG cases.

In the cases studied the thymoma tissues in MG and in non-MG showed no histological differences. However, the peripheral residual thymic tissues in the thymoma in cases of MG revealed similar histopathological changes as in the non-neoplastic thymus of MG.

From all the data described, it may be suggested that lymph follicular formation in the thymic tissue of neoplastic and non-neoplastic MG gives rise to a kind of reconstruction of the kind of reconstruction of the vascular structures in the thymus, and some focal interruption or dispersion of the limiting membrane. It is concluded that a kind of reconstruction of thymic vascular structures may be one of the most characteristic findings in the non-neoplastic and thymomatous thymic tissues in the myasthenia gravis patients.

SHIRONOBU OIKAWA, MD.

*Department of Pathology
Juntendo University School of Medicine*