

—— 症例報告 ——

甲状腺腫瘍内に粘液産生性腺癌を合併した2例

長 沼 廣, 渋谷 里 絵, 浅 倉 毅*
 大 江 大*, 佐 山 淳 造*, 高 屋 潔*

はじめに

甲状腺の原発性悪性上皮性腫瘍は乳頭癌, 濾胞癌, 低分化癌, 未分化癌, 髄様癌に分類され, その他の悪性腫瘍として円柱細胞癌, 粘液癌, 粘表皮癌, 好酸球増多を伴う粘表皮癌, 胸腺様分化を示す癌 (CASLE), 扁平上皮癌が挙げられる。これらの悪性腫瘍の中で粘液を産生する癌は粘液癌, 粘表皮癌であるが, 粘液産生を示す腺癌を形成する腺癌とは異なる。基本的には甲状腺濾胞は粘液産生性細胞ではないので, 粘液を産生する癌の発生は稀である¹⁾。

我々は濾胞性腫瘍内に粘液産生性腺癌を合併した症例および濾胞型乳頭癌に粘液産生を示す腺扁平上皮癌を合併した症例を経験した。共にきわめて稀な症例であるので, 組織型診断の問題点とその発生について考察したので, ここで報告する。

症 例

【症例1】 80歳 男性

【主訴】 頸部腫瘍

【現病歴】 26年前から頸部腫瘍に気がついてしたが, 放置していた。某病院で悪性を疑われ, 当院外科を紹介された。高齢であることから甲状腺右葉切除のみが行われ, 頸部郭清は施行されなかった。

【手術所見】 摘出された腫瘍は6×5×4 cm大で, 柔らかく, 全体は褐色調であるが, 断面では白色の結節を多数認めた (図1)。

【組織学的所見】 腫瘍は小型の濾胞の増殖から

成り, 部分的には異型細胞の充実胞巣も見られた (図2)。大部分は小型の円形核を持つ濾胞, 索状構造を示していた。異型部分では核の異型が目立った。線維性隔壁で隔てられた腺腫と異型濾胞腫瘍を比較してみると, 異型濾胞腫瘍では粘液産生が見られ, 腺腫はサイログロブリン陽性であるが, 異型濾胞細胞もサイログロブリン陽性, かつCEAが陽性であった。異型濾胞腫瘍の一部には明らかな腺管形成が見られ (図3), 明らかな粘液産生 (図4), CEA陽性像を示していた。濾胞腺腫の一部にはコロイドを入れない腔が見られ, 腺腫はサイログロブリン陽性だが, その部分では粘液産生も認めた。正常甲状腺内には扁平上皮様細胞胞巣を散見したが, 明らかな扁平上皮癌は認めなかった。

【術後精査】 甲状腺内に粘液産生性腺癌を認めため, 転移性癌を考え, 原発巣の精査を行ったが, 肺, 消化管など他臓器に原発巣は認められなかった。

【最終病理診断】 粘液産生性腺癌を合併した濾胞性腫瘍と判断した。

【症例2】 44歳 女性

【主訴】 前頸部腫瘍

【既往歴】 22年前に甲状腺右葉結節にて結節核出術施行され, 腺腫様甲状腺腫と診断された。

【家族歴】 特記すべきことなし

【現病歴】 本年2月ころ前頸部腫瘍に気づき, 近医受診した。甲状腺腫瘍を指摘され, 当院外科を紹介された。

【現症】 甲状腺左葉に3×1.5 cm程度の結節が触知され, 吸引細胞診にて悪性の疑いがもたれたため, 左葉切除術が施行された。サイログロブリン

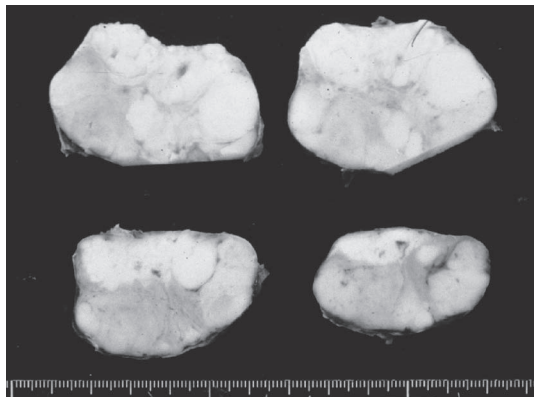


図 1. 症例 1 肉眼像；腫瘍は6×5×4 cm 大で、柔らかく、全体は褐色調であるが、断面では白色の結節を多数認めた。

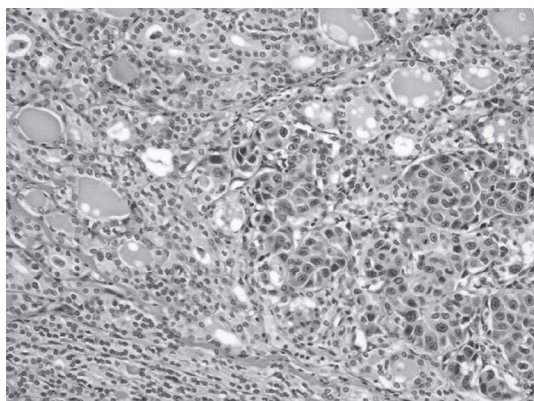


図 2. 甲状腺腫瘍組織像；腫瘍は小型の濾胞の増殖から成り、部分的には異型細胞の充実胞巣も見られた。

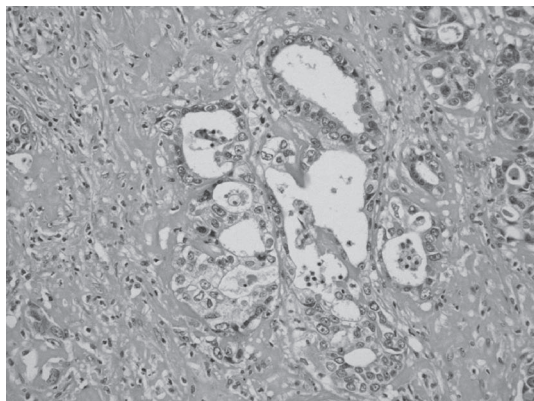


図 3. 腫瘍内腺癌組織像；異型濾胞腫瘍の一部には明らかな腺管形成が見られた。

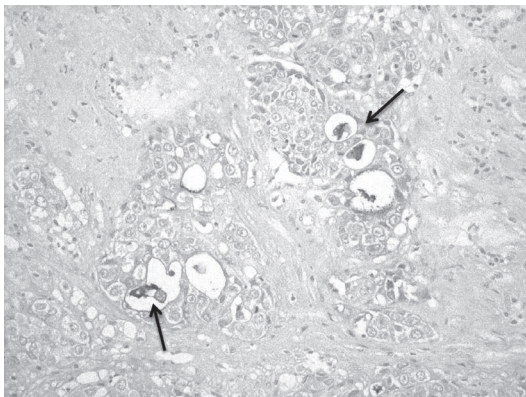


図 4. 腫瘍内腺管の粘液染色像；アルシヤンプルー染色にて明らかな粘液産生を認めた(↑)。

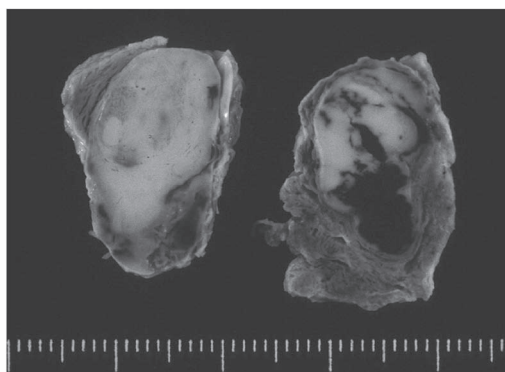


図 5. 症例 2 肉眼像；境界明瞭な腫瘍で、一部に出血を見たが、肉眼的には腺腫が疑われた。

ンが 120 ng/ml (0-40) と高値を示した以外、検査成績は正常であった。

【手術所見】 摘出された甲状腺には境界明瞭な腫瘍が見られ、一部に出血を見たが、肉眼的には腺腫が疑われた(図 5)。

【組織学的所見】 腫瘍は小型の濾胞の増殖からなり、わずかに乳頭構造も見られた。濃染する核クロマチンを持ち、内腔に Mφ 様細胞を入れた腺腫様濾胞、核縁不整、清明核、核重積を見る濾胞の増殖を認めた(図 6)。腫瘍の一部では大腸腺腫の様な異型腺管が見られ(図 7, 8)、これらは粘液陽性(図 9)、サイログロブリン陰性であった。腫瘍内に一部に明瞭な角化を伴う扁平上皮癌を認め、小型の扁平上皮胞巣では明らかな核異型を示

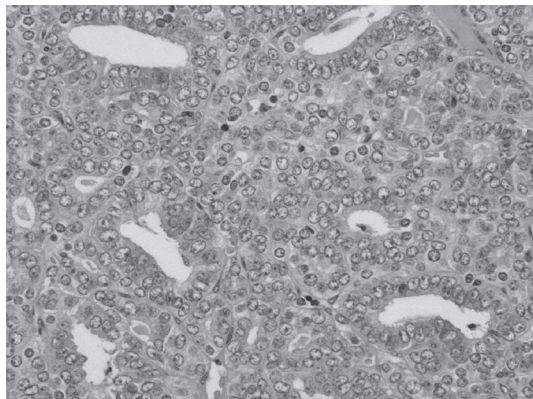


図 6. 甲状腺腫瘍組織像；腺腫様濾胞，核縁不整，清明核，核重積を見る濾胞の増殖を認めた。

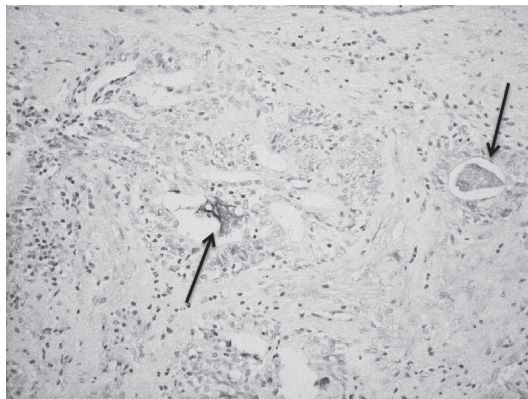


図 9. 腫瘍内腺管の粘液染色像；アルシヤンブルー染色にて明らかな粘液産生を認めた（↑）。

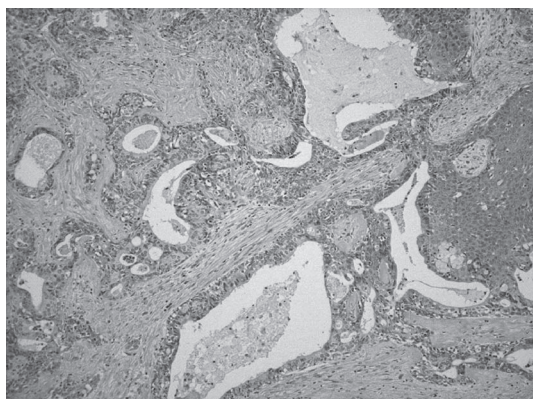


図 7. 腫瘍内腺管組織像；腫瘍の一部では大腸腺腫の様な異型腺管が見られた。

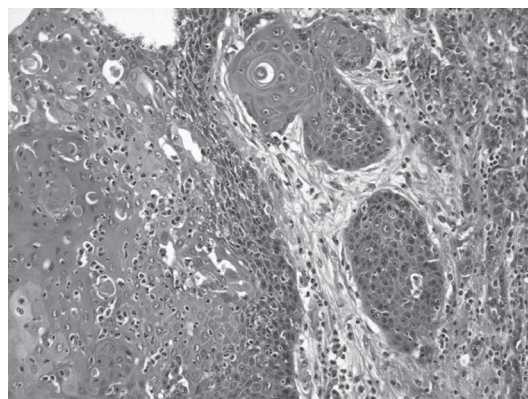


図 10. 腫瘍内扁平上皮癌組織像；腫瘍内の一部に明瞭な角化を伴う扁平上皮癌を認めた。

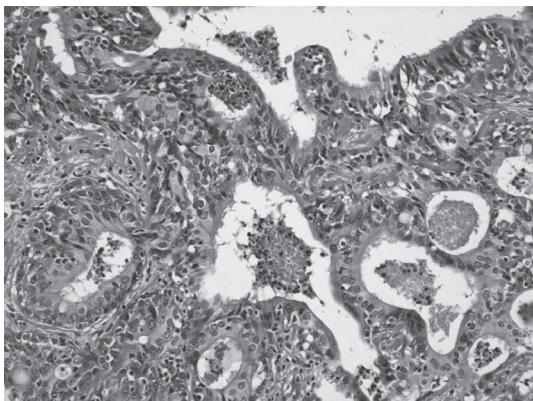


図 8. 図 7 の強拡大像

していた（図 10）。また，一部には不規則な異型腺管の増殖像を認め，核の重積，核異型を見た。腫瘍辺縁の至る所で，扁平上皮成分，腺成分を認め，間質反応，炎症反応を示す部分が見られた。腫瘍内の濾胞構造の一部には粘液陽性の濾胞が散見された。扁平上皮内の管腔には粘液が見られ，粘表皮様パターンを示し，異型腺管群には明らかな粘液産生を認めた。濾胞性腫瘍は明らかにサイログロブリン陽性を示したが，異型腺管はサイログロブリン陰性であった。また，濾胞性腫瘍はCK3陰性であったが，異型腺管はCK3陽性であった。腫瘍被膜部分に大型腺腔を認め，明らかな絨毛を持ち，粘液分泌を示す化生性腺管を認めた，

一部には扁平上皮化生を示す集塊を認めた。

以上の結果より、濾胞性腫瘍は明らかな核の溝、封入体を認めないものの、核の重積、核縁不整、清明核を認め、濾胞型乳頭癌と判断した。この腫瘍内に見られた扁平上皮成分は部分的には化生としても良いが、浸潤性増殖像も見ることから扁平上皮癌と考え、更に異型腺管成分も核異型、浸潤性増殖から腺癌と判断した。

【術後精査】 転移性癌を否定出来ないため、原発巣の精査を行ったが、他臓器に明らかな原発巣は認められなかった。

【最終病理診断】 腺扁平上皮癌を合併した濾胞型乳頭癌と判断した。

考 察

甲状腺内に発生する原発性粘液産生性腺癌は非常に稀である^{1,2)}。甲状腺内に発見される粘液産生腫瘍は原発性として粘液癌と粘表皮癌であるが、多くは転移性腺癌である³⁾。稀な組織像を見た場合は診断に苦慮し、かつ組織発生の問題を考えなければならない。

2症例ともに甲状腺内にはほとんど見られない粘液産生性腺癌が発見された。如何にして転移性癌を否定出来るかが問題となる。悪性腫瘍剖検例の検討では約8%に甲状腺に転移を認めると報告されている^{4,5)}。一方、悪性甲状腺腫瘍の手術例において転移性癌は0.2%程度と稀である⁶⁾。原発として多いのが乳癌、腎癌、消化器癌、肺癌で⁷⁾、異時性の場合でも組織像から転移癌と診断されている。2症例いずれも甲状腺腫瘍発見後の精査では原発巣は見つからなかった。更に、2症例共に甲状腺濾胞性腫瘍内に腺癌が発見され、腫瘍周囲の甲状腺内には明らかな腺癌は認めなかった。すなわち、転移癌であるならば、腫瘍内転移となる。腫瘍内転移は非常に稀で、診断には1) 原発巣が明らかである、2) 原発と転移巣の組織的性格が同じであることを示す必要がある⁸⁻¹⁰⁾。本例はいずれも証明出来なかった。以上のように臨床的な面から2症例とも転移性癌である可能性は低いと考えられ、甲状腺原発の粘液産生性腺癌と判断した。

2症例とも原発性粘液産生性腫瘍とした場合は組織型分類および組織発生が問題となる。前述のように鑑別としては粘液癌、粘表皮癌である。原発性の粘液癌は細胞外に粘液を貯留する癌³⁾で、通常に見られる粘液性腺癌とは異なる。症例1では粘液産生を伴う中分化型管状腺癌の形態を示し、他の臓器で通常に見られる腺癌の像を示していた。アルシヤンプルー染色やPAS染色では明らかな粘液分泌を認め、MUC1は陽性であったが、MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10は陰性であった。消化管型形質は示していないので、消化管原発の腺癌からの転移は否定的である。症例2では粘液産生性腺癌と共に扁平上皮癌を認めた。本例では腺扁平上皮癌と考えるか粘表皮癌と考えるかが問題となる。粘表皮癌は粘液産生細胞、類表皮細胞(扁平上皮細胞)、未分化な小型の中間細胞の3種類により構成されている。嚢胞形成、腺腔形成を見るが、本例で認めたような腺癌と扁平上皮癌の混合型とは異なる。これまで腺扁平上皮癌と報告された症例には乳頭癌、濾胞癌を腺癌(乳頭腺癌、濾胞腺癌)として扱い、これらの濾胞性腫瘍と扁平上皮癌の共存例として報告されている¹¹⁻¹³⁾。粘表皮癌も稀な症例であるが¹⁴⁾、粘液産生性腺癌と扁平上皮癌が併存する腺扁平上皮癌の報告は更に稀である¹⁵⁻¹⁷⁾。

甲状腺に発生する原発性扁平上皮癌は非常に稀であるが、その発生は表1に示す種々の母地が考えられている¹⁸⁾。腫瘍が併存する場合は良性、悪性にかかわらず腫瘍細胞の扁平上皮化生から起こりうると考えられる。症例2では腫瘍内に多数の扁平上皮化生が見られ、扁平上皮癌の発生母地は推測された。乳頭癌ではしばしば扁平上皮化生

表1. 甲状腺内の扁平上皮細胞

Ultimobranchial body
Thymic remnants
Solid cell nests
Parafollicular cells
Teratoma
Thyroglossal duct remnants
Metaplasia of normal, inflamed, or neoplastic follicular cells

が起こり、扁平上皮癌が合併することはよく知られている。これに対して粘液産生を示す腺癌の合併は非常に稀である¹⁴⁾。甲状腺濾胞細胞が稀に粘液を産生することもあり、腫瘍の絨毛上皮化生、粘液産生上皮化生も稀に見られるので、粘液産生性腺癌が発生しても問題はない筈であるが、粘液産生性腺癌の形態を作ることは稀である。濾胞性腫瘍の腺系化生が起こるかどうかが疑問であるが、2症例共に甲状腺濾胞上皮がMuc1陽性であることから、稀には濾胞上皮に粘液上皮化生が起る可能性も示唆された。また、症例2では腫瘍組織内に化生性腺管の併存が認められ、腫瘍周囲に絨毛上皮を持つ腺管が見られ、かつ腺癌には絨毛及び粘液分泌を認め、腺癌発生の原因の推測も出来た。腺癌発生の母地は化生性腺管であり、扁平上皮癌は腫瘍の扁平上皮化生に由来すると推察された。しかし、原発性粘液産生性腺癌の報告はほとんどなく、いずれにしてもきわめて稀な症例である。今後、甲状腺内に発生する腺癌の由来を検討する必要がある。

文 献

- 1) Diaz-Perez R et al : Primary mucinous adenocarcinoma of the thyroid. *Cancer* **38** : 1323-1325, 1976
- 2) Mizukami Y et al : Mucin-producing poorly differentiated adenocarcinoma of the thyroid. A case report. *Pathol Res Pract* **186** : 608-612, 1993
- 3) 甲状腺外科研究会 : 甲状腺癌取扱規約. 金原出版, 2005
- 4) Shimaoka K et al : Metastatic neoplasms in the thyroid gland. *Cancer* **15** : 557-565, 1962
- 5) 高嶋成光 他 : 剖検甲状腺にみられた転移性腫瘍の検討. *癌の臨* **30** : 880-884, 1984
- 6) 清水一夫 他 : 甲状腺転移をきたした Grawitz 腫瘍の2症例. *日臨外医学会誌* **39** : 373-377, 1978
- 7) 大塚健司 他 : 転移性甲状腺癌の一例と本邦報告例について. *日気食会報* **45** : 468-477, 1994
- 8) 土井原博義 他 : 肝細胞癌への腫瘍内転移をみた食道癌の1剖検例. *癌の臨床* **35** : 516-522, 1989
- 9) 神尾多喜浩 他 : 腫瘍内転移の1例. *癌の臨床* **42** : 769-774, 1996
- 10) Baloch ZW et al : Tumor-to-tumor metastasis to follicular variant of papillary carcinoma of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* **123** : 703-706, 1996
- 11) Kasantikul V et al : Adenosquamous carcinoma of the thyroid : a case report and review of the literature. *J Med Assoc Thai* **78** : 197-203, 1995
- 12) 上野正勝 他 : リンパ節に腺癌・扁平上皮癌の両者の転移を認めた甲状腺腺扁平上皮癌の1症例. *日気食会報* **54** : 439-444, 2003
- 13) Misonou J et al : Adenosquamous carcinoma originating from the thyroid gland—report of a case and review of the literature. *Gan No Rinsho* **32** : 1985-1993, 1986
- 14) Minagawa A et al : A case of primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid : molecular evidence of its origin. *Clin Endocrinol* **57** : 551-556, 2002
- 15) Bakri K et al : Adenosquamous carcinoma of the thyroid after radiotherapy for Hodgkin's disease. A case report and review. *Cancer* **52** : 465-470, 1983
- 16) Mizukami Y et al : Primary mucin-producing adenosquamous carcinoma of the thyroid gland. *Acta Pathol Jpn* **37** : 1157-1164, 1987
- 17) Nicolaidis AR et al : Adenosquamous carcinoma of the thyroid gland. *J Laryngol Otol* **103** : 978-979, 1989
- 18) LiVolsi VA et al : Squamous cells in the human thyroid gland. *Am J Surg Pathol* **2** : 133-140, 1978