

甲状腺 CASTLE の 2 例

長 沼 廣, 渋谷 里 絵, 大江 大*
佐 山 淳 造*, 渡 辺 徹 雄*, 浅 倉 毅*
赤 石 洋*, 高 屋 潔*

はじめに

CASTLE (carcinoma showing thymus-like element) は胸腺上皮性腫瘍に類似した比較的稀な甲状腺癌であり, 扁平上皮癌, 扁平上皮様分化を示す未分化癌や他臓器癌からの転移などとの鑑別が必要である. CASTLE は未分化癌と比べて比較的予後が良いとされているが, 扁平上皮癌や未分化癌と診断される場合がある. 近年は CD5 の免疫染色にて確定診断することが容易になったが, 長期生存をする未分化癌の中に CASTLE が含まれている可能性も少なくない.

今回我々は CASTLE の症例を経験し, 長期生存する扁平上皮癌および未分化癌の見直しで, もう 1 例の CASTLE を確定出来たので, その診断や予後に関する考察を行ったので報告する.

症 例

【症例 1】 48 歳 男性

【主訴】 嚥下時違和感

【現病歴】 水分摂取時に違和感があり, 近医を受診し, 甲状腺腫を指摘された. エコーにて径 3.5 cm 以上の甲状腺腫瘍を認め, 細胞診にて甲状腺低分化癌疑いと診断され, 当院を紹介受診した. 甲状腺癌として手術目的に入院となった.

【手術所見】 甲状腺全摘および左リンパ節郭清術を施行した. 反回神経が巻き込まれており, 一部腫瘍の取り残しがあった.

【肉眼所見】 甲状腺左葉に 3.8×3.5 cm 大の白色で多結節性の腫瘍を認めた (図 1).



図 1. 症例 1 の肉眼像 白色で, 多結節性腫瘍を認める.

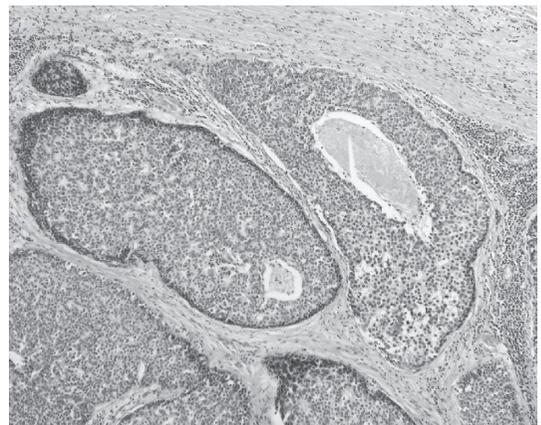


図 2. 症例 1 の組織像 (中等度拡大) 低分化型扁平上皮癌様の腫瘍細胞が充実性に増殖浸潤し, 間質には線維化とリンパ球浸潤を認める.

【組織学的所見】 類円形の中型～大型核と腫大した核小体を有する腫瘍細胞が, 充実性胞巣や篩状構造を形成し増殖していた (図 2, 3). 間質の線維化とリンパ球浸潤も認められた. 転移性甲状腺癌を疑い, 精査中に CD5 の免疫染色を施行し,

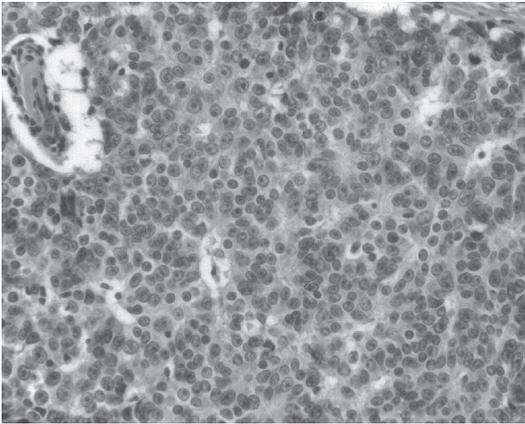


図3. 症例1の組織像（強拡大）核小体が明瞭な円形核を持つ腫瘍細胞の充実性増殖が見られ、明らかな角化や細胞間橋は見られない。

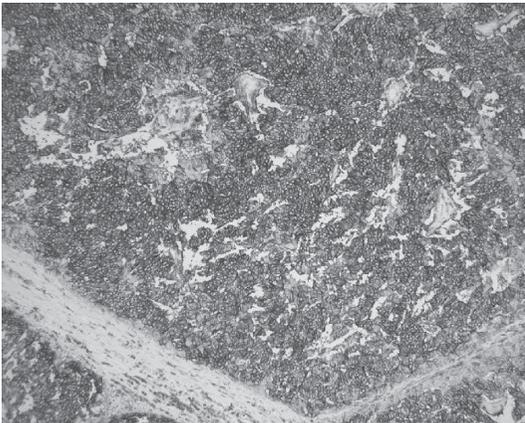


図4. 症例1のCD5免疫染色像；腫瘍細胞の細胞膜に強陽性像を示す。

陽性像が得られた（図4）ので、CASTLEと診断した。

【術後経過】 術後、照射を勧めたが、本人は拒否し、経過観察となったが、術後1年半では再発は認めていない。

【症例2】 42歳 男性（1981年症例）

【主訴】 頸部腫瘍

【現病歴】 頸部左側の腫瘍を自覚して、近医受診し、甲状腺腫瘍を指摘され、当院紹介となった。甲状腺癌の診断にて手術目的で入院となった。

【手術所見】 腫瘍は甲状腺左葉および右葉を占

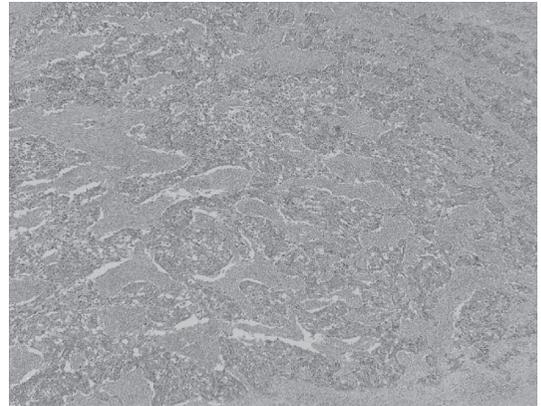


図5. 症例2の組織像（中等度拡大）低分化型扁平上皮癌様の腫瘍細胞が豊富な線維性間質とリンパ球浸潤を伴い増殖浸潤している。

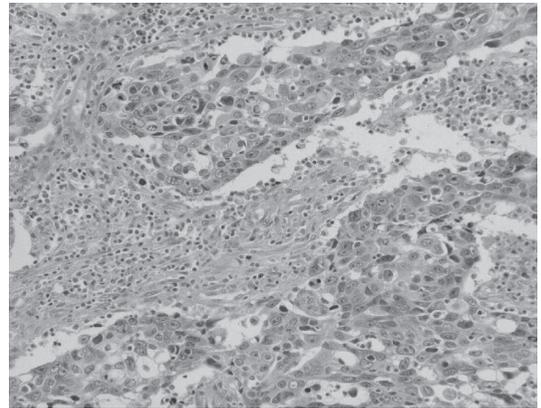


図6. 症例2の組織像（強拡大）腫瘍細胞は細胞間橋様構造、角化を伴い扁平上皮癌様である。

める10×11 cm大で、左葉上極を一部残し甲状腺亜全摘術およびリンパ節郭清が施行された。

【肉眼所見】 甲状腺ほぼ全体を置換する白色充実性腫瘍が認められた。

【組織所見】 大型多角形核と腫大した核小体を有する異型細胞が、充実性ないし地図状に増殖し、間質にはリンパ球浸潤、線維化を認めた（図5, 6）。腫瘍細胞の一部に異角化細胞が見られた。リンパ節転移を認めた。上記所見より扁平上皮癌と診断された。

【術後経過】 扁平上皮癌の診断後、化学療法および照射療法が行われ、約10年後に縦隔転移お

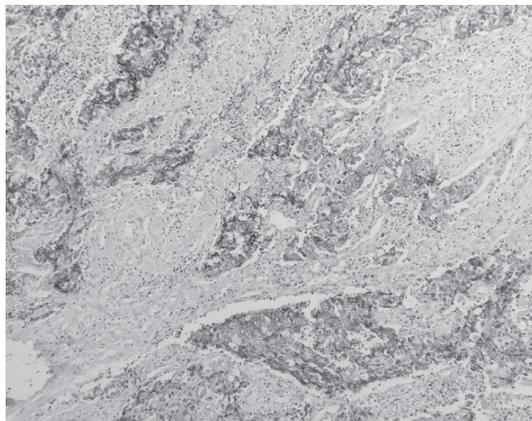


図7. 症例2のCD5免疫染色像；腫瘍細胞の細胞膜にCD5が強陽性である。

よび骨転移を伴って死亡した。

【見直し検査】 CD5の免疫染色を施行した所、腫瘍細胞がCD5強陽性で（図7）、CASTLEと判断された。

考 察

CASTLEは1991年にChanとRosai¹⁾が提唱した名称であるが、疾患概念自体は、宮内ら²⁾が1985年にintrathyroidal epithelial thymoma (ITET)と呼んだのが最初である。宮内らは当初「リンパ球を伴う低分化扁平上皮癌」と診断された良好な予後をとった2例を、真の扁平上皮癌と異なる甲状腺内胸腺腫として報告した。従来甲状腺扁平上皮癌や未分化癌と診断されていた中で、予後良好な一群を甲状腺内胸腺腫と捕らえ、CASTLEの疾患概念を確立した。その後、症例の集積に従い、Chanら¹⁾は鰓嚢に由来すると考えられる一連の腫瘍群を1) ectopic hamartomatous thymoma, 2) ectopic cervical thymoma, 3) SETTLE (spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation), 4) CASTLEの4つに分類した。この中でectopic hamartomatous thymomaおよびectopic cervical thymomaは良性群であるのに対し、SETTLEおよびCASTLEは転移や再発の可能性を有する悪性群である。

CASTLEは胸腺上皮性腫瘍に類似した腫瘍で、多くは甲状腺下極に発生する。腫瘍細胞は島状構

造を示し、間質は緻密な結合織よりなる。腫瘍全体にリンパ球、形質細胞浸潤が見られる³⁾。組織学的鑑別診断として、未分化癌、扁平上皮癌、転移性癌、lymphoepithelioma-like carcinomaの転移、follicular dendritic cell sarcoma等が挙げられる⁴⁾。甲状腺扁平上皮癌とされる症例は扁平上皮癌成分の周囲に未分化癌や乳頭癌の組織像を伴うことが多いが、真の扁平上皮癌とCASTLEとの鑑別は必ずしも容易ではない。また、転移性扁平上皮癌も鑑別として重要であり、当院では食道扁平上皮癌が甲状腺に転移した症例を経験している。症例2は1981年に扁平上皮癌と診断されていたが、症例1を経験してから再検したところ、CASTLEであることが判明した。腫瘍内への浸潤炎症細胞も診断には重要であり、未分化癌や扁平上皮癌では好中球が多いのに対して、CASTLEではリンパ球が多い⁵⁾。

CASTLEの診断にはCD5陽性所見が必須とされている³⁾。CD5は胸腺上皮の形質発現を意味し、甲状腺扁平上皮癌および未分化癌では通常CD5は陰性で^{6,7)}、これらおよび他部位に原発した腫瘍の浸潤や転移との鑑別にも有用である⁸⁾。症例2は1981年初発の症例で、1991年に死亡していた。CASTLEの概念が確立したのは1991年で、確定診断に有用であるCD5がCASTLEの診断に応用された⁹⁾のが1996年頃であるので、症例2は生前にCASTLEと診断するのは難しかった。臨床的には甲状腺原発の扁平上皮癌としては予後が良く、診断に疑問が持たれていた。CASTLEの概念が出てからは本症が疑われていたが、確診されていなかった。CD5が診断に有効とは言っても、CD5は胸腺癌での陽性率が50%程度とも言われており¹⁸⁾、CD5陰性のCASTLEも存在しうると考えられるので注意を要する。当院で経験した未分化癌の中にはCD5が弱陽性を示す例も見られたが、CASTLEの様な強陽性像を示す例はなかった。

CASTLEの組織発生については不明であるが、原基を同一にする胸腺と下上皮小体が第3咽頭嚢から発生する過程で、胸腺の一部が下上皮小体から分離せず、甲状腺下極に遺残し^{10,11)}、それが発生母地になると推測される⁵⁾。また発生学的に鰓

嚢に由来する腫瘍群と甲状腺内の solid cell nest との関連に言及する報告もみられる^{13,14)}.

CASTLE は 50 歳前後に多く認められ、男女比は 1:1.3 と女性が若干多い。症状は、無痛性腫瘍 (88%) または反回神経麻痺による嗅声 (24%) を主とする^{13,14)}。未分化癌や扁平上皮癌などに見られることが多い呼吸困難や急性腫大あるいは白血球増多などの徴候を示すことは少ない。症例 1 では頸部腫瘍により嚥下時むせかえる以外の症状は見られなかった。

CASTLE の手術時腫瘍進展度や予後は様々であり、遠隔転移を伴う死亡例も含まれるが、全般に甲状腺原発扁平上皮癌や未分化癌に比して明らかに良好な長期予後をとる症例が多い^{15,16)}。治療後の予後については、多数例での報告が少なく、10 年生存率が約 7 割と報告されている^{13,14,17)}。我が国での集計^{13,14)}では、治癒切除後の原病生存率は、5 年・10 年でそれぞれ 90%, 82% である。5 年・10 年原病生存率がリンパ節転移陽性例では 92%, 79%, 甲状腺外浸潤例では 76%, 57% である。従ってリンパ節転移と腺外浸潤が重要な予後因子と考えられている。症例 1 はリンパ節転移は無かったが、甲状腺外浸潤があり、今後の経過観察が大切である。症例 2 はリンパ節転移を認め、10 年経過後に死亡している。

CASTLE は稀な疾患であるため、治療法の確立や十分な予後データを把握するのは難しいが、今後の検討に期待したい。

文 献

- Chan JKC et al: Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: A unifying concept. *Hum Pathol* **22**: 349-367, 1991
- Miyauchi A et al: Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* **9**: 128-135, 1985
- 甲状腺外科研究会編: 甲状腺癌取扱い規約 第 6 版. 金原出版, 東京, pp 28-29, 2005
- DeLellis RA et al: Carcinoma showing thymus-like differentiation. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*, IARC Press, France, Lyon, pp 96-97, 2004
- Kakudo K et al: Carcinoma of possible thymic origin presenting as a thyroid mass: A new subgroup of squamous cell carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol* **38**: 187-192, 1988
- Dorfman DM et al: Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) exhibits CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathol* **32**: 104-109, 1998
- Reimann JDR et al: Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE): A comparative study. *Am J Surg Pathol* **30**: 994-1001, 2006
- Dorfman DM et al: Thymic carcinoma, but not thymomas and carcinomas of other sites, show CD5 immunoreactivity. *Am J Surg Pathol* **21**: 936-940, 1997
- Berezowski K et al: CD5 immunoreactivity of epithelial cells in thymic carcinoma and CASTLE using paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol* **106**: 483-486, 1996
- Sadler TW 編: ラングマン人体発生学第 8 版. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, pp 325-326, 2001
- Mizukami Y et al: Ectopic thymic tissue in the thyroid gland. *Endocr Pathol* **4**: 162-164, 1993
- Michal M et al: Branchial-like cysts of the thyroid associated with solid cell nests. *Pathol Int* **56**: 150-153, 2006
- 小原孝男: 甲状腺髄様癌・その他の特殊な甲状腺癌. *日本臨床* **65**: 2087-2091, 2007
- Ito Y et al: Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation. A collaborative study with member institutes of the Japanese Society of Thyroid Surgery. *Am J Clin Pathol* **127**: 230-236, 2007
- Piacentini MG et al: Carcinoma of the neck showing thymic-like elements (CASTLE): Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* **14**: 171-175, 2006
- Reimann JD et al: Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE): a comparative study: evidence of thymic differentiation and solid cell nest origin. *Am J Surg Pathol* **30**: 994-1001, 2006
- 覚道健一: 甲状腺胸腺癌 (ITET/CASTLE). *日本臨床細胞学会雑誌* **47**: 363, 2008
- 伊藤智雄 他: 抗体 index 病理診断で用いられる代表的抗体一覧. *病理と診断* **25**: 333, 2007