

— 症例報告 —

長期生存している甲状腺未分化癌の1例

— 当院で経験した甲状腺未分化癌との比較検討 —

長 沼 廣, 森 洋子*, 高屋 潔*
酒井 信光*, 平 幸雄*, 的場 直夫**
佐藤 真一, 村山 晴喜, 湯田 浩司

はじめに

一般に甲状腺癌は比較的予後良好な癌で、40歳代後半にピークを示す幅広い年齢分布を示して発生する。その中で甲状腺未分化癌は60歳以上の高齢者に好発し、非常に予後不良である。これまでの報告では発見されてからの平均生存期間は1年以内で、3年以上の生存例は非常に少ない¹⁾。未分化癌の予後は発症年齢、腫瘍の大きさ、化学療法・放射線療法の有無が関係し¹⁻³⁾、最近では癌抑制遺伝子である p53 遺伝子との関係も注目されている⁴⁻⁶⁾。当院では8年という長期生存例を経験しているので、症例を呈示し、長期生存例の未分化癌の予後にどのような因子が関与しているのかを検討する。

症 例

症例：58歳，女性

主訴：左頸部腫瘍

臨床経過：1987年9月乳癌検診にて左頸部腫瘍を指摘され、近医を受診した。その後当院外科を紹介され、針生検細胞診にて癌細胞陽性の結果がでたため手術が施行された。同年12月に甲状腺右葉を一部含む左葉切除術と左頸部リンパ節郭清が施行された。摘出標本の病理診断にて未分化癌と判明したので、術後放射線56 Gy/5週、adriamycin 10 mg/週が4回施行され、翌年2月に退院した。外来にて内分泌療法と抗癌剤の服用

を受け、術後約8年経過しているが、再発の兆候はなく現在も健在である。

臨床所見：左頸部に約3 cm大の表面凹凸不平、堅いが、可動性良好な腫瘍を触知した。

手術所見：腫瘍は甲状腺左葉中上を占め、筋との癒着はないが、気管の反回神経入口部に癒着していた。

摘出腫瘍肉眼所見：摘出された甲状腺左葉には3.5 cm×3.0 cmの比較的境界鮮明な卵円形の腫瘍を認め、中心部は壊死に陥っていたが、白色充実性の断面を呈していた。

摘出腫瘍組織所見：硝子化、線維化を伴う濾胞性腺腫が見られ、線維化巢内から異型、大型核を持つ、大細胞型の未分化癌細胞の浸潤性増殖が認められ、周囲の甲状腺組織内にも浸潤性増殖を示していた(図1, 2, 3)。癌は一部で被膜外への浸潤も見られたが、リンパ筋への転移は認めなかった。TNM分類ではT4N0M0であった。



図1. 甲状腺腫瘍組織像
硝子化、線維化を見る濾胞腺腫に接して未分化癌の浸潤性増殖を認める (H.E. 弱拡大)

仙台市立病院病理科

* 同 外科

** 宏人会中央病院外科

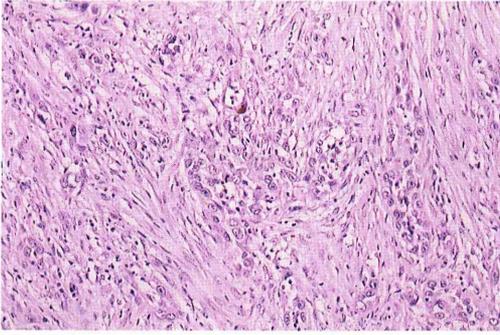


図2. 甲状腺未分化癌組織像
異型、大型核を持つ腫瘍細胞が慢性に浸潤増殖している (H.E. 中拡大)

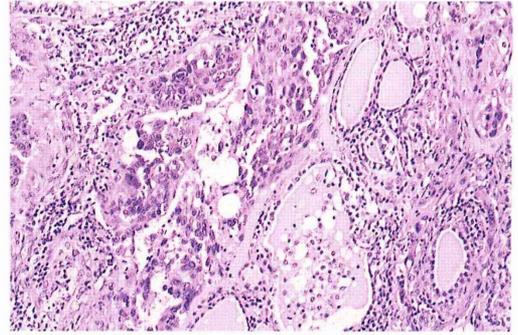


図3. 甲状腺未分化癌浸潤像
未分化癌が周囲の甲状腺組織内に浸潤している (H.E. 中拡大)

表1. 検討症例一覧

症例	年齢	性別	TMN 分類	化学療法	放射線療法	転移・再発の有無	生死	生存期間
本症例	51	女	T4N0M0	有	有	無	生存	8年
Y.I.	51	女	T3N0M0	有	有	有(骨)	生存	2年
S.O.	57	女	T4N2M0	有	有	有(リ, 肺, 骨)	死亡	7カ月
H.O.	76	女	T4N0M0	有	有	有(局所, 肺)	死亡	3カ月
S.A.	47	男	T4N2M0	有	無	有(リ, 肺)	死亡	8カ月
Y.K.	64	男	T4N0M0	有	有	有(リ)	死亡	11カ月
T.A.	79	女	T4N0M0	有	無	有(局所)	死亡	4カ月
K.Y.	58	女	T3N0M0	有	有	有(肺, 骨)	死亡	7カ月
T.E.	76	女	T4N2M0	無	有	有(リ, 肺)	死亡	3カ月
S.T.	78	女	T4N1M0	無	有	有(リ)	死亡	13カ月
T.S.	64	女	T3N0M0	有	有	有(肺)	死亡	3年
Y.S.	74	女	T3N3M0	無	無	有(リ)	死亡	7カ月
T.I.	64	男	T3N0M0	有	有	有(脳, 肺)	死亡	11カ月
A.S.	64	女	T4N2M0	有	有	有(肺)	死亡	6カ月
K.M.	67	女	T4N2M0	有	有	有(局所, 縦隔)	死亡	9カ月
M.O.	80	女	T4N1M0	無	無	有(リ)	死亡	4カ月

リ：リンパ節，局所：局所再発

本症例が当院で経験した他の未分化癌とどのような違いがあるのかを調べるために、パラフィン切片を用いた以下の検索を行い、比較検討した。

材料および方法

対象は1980年から1994年までに当院で経験した甲状腺未分化癌16例を対象とした(表1)。

材料：手術摘出標本の10%ホルマリン固定後のパラフィン切片を用いた。

方法：ヘマトキシリン・エオジン染色切片にて組織分類、核形態、核分裂数、炎症や間質反応を比較した。

更にパラフィン切片を用いてサイログロブリン(DAKO)、CEA(ニチレイ)、サイトケラチン(DAKO)、扁平上皮ケラチン(ニチレイ)、ヴィメンチン(Boehringer)、HLADR(ヒストクロン)、PCNA(Novocastra)、p53蛋白(biomed)の免疫染色を施した。免疫染色はABC法にて行

い、発色はAEC(アミノエチルカルバゾール)を用い、核染はヘマトキシリンで行った。ただし、PCNA, p53 蛋白は発色にDAB, 核染にメチルグリーンを用いた。

免疫染色の判定は陰性(-), 弱陽性(+), 陽性(2+), 強陽性(3+)とした。

結 果

未分化癌症例の平均年齢は66歳, 男女比は1:4.3であった。16例の内, 14例は3~36ヶ月で死亡し, 平均生存期間は約7.5ヶ月であった。本例を含め, 2例が現在生存中である。本例を除いて, 15例で局所再発やリンパ節を含めた他臓器への転移を認めた(表1)。

表2で示すように腫瘍径5cm以下であるものが2例, 5cm以上であるものが14例であった。11例ではすでに癌の被膜外への浸潤を認めた。組織学的検索では8例が大細胞型(図4), 5例が肉腫型(図5), 3例が大細胞, 肉腫混合型で, 本症例は大細胞型(図2), 他の生存例(症例Y.I.)は肉腫型(図6)であった。比較的長期生存した症例T.

S.は細胞異型の少ない肉腫型で(図7), 破骨細胞型の巨細胞が多数出現していた(図8)。16例中12例において核小体ははっきりし, 核分裂数も平均で4~5個/10高倍視野であったが, 生存例の症例Y.I.では核分裂数が20個以上見られた。間質反応, 炎症反応はまちまちで, 死亡例の多くも炎症反応が比較的目立った。

免疫染色の結果を表3に示す。全例サイログロ

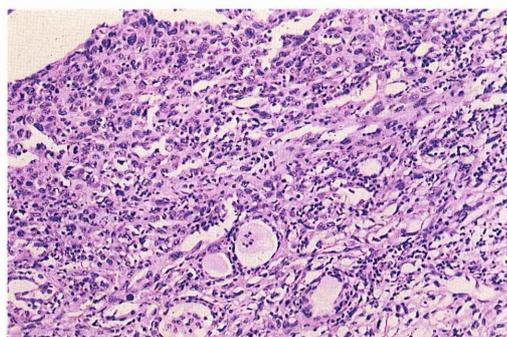


図4. 大細胞型未分化癌組織像(症例S.O.)
比較的胞体が豊かで大型, 異型核を持つ腫瘍細胞からなる(H.E. 中拡大)

表2. 検討症例の腫瘍の組織学的特徴

症例	大きさ (cm)	組織型	核小体	核分裂 (個/10 高倍視野)	間質反応	炎症反応
本症例	3×2.5	大細胞型	+	6-7	+	+
Y.I.	3×4	肉腫型	+	20<	-	-
S.O.	6×5	肉腫型	-	0-1	-	-
H.O.	5×4	肉腫型	-	5-6	-	-
S.A.	10×9	大細胞+肉腫型	+	5-6	-	-
Y.K.	7×5	大細胞型	-	7-8	-	-
T.A.	7×6	大細胞型	+	4-5	-	+
K.Y.	6×5	大細胞型	+	5-6	+	+
T.E.	5×4	大細胞型	+	1-2	-	+
S.T.	7×5	大細胞型	+	0-1	-	+
T.S.	5×4	肉腫型	+	0-1	+	+
Y.S.	5×4	大細胞型	+	7-8	-	+
T.I.	6×6	肉腫型	+	2-3	-	-
A.S.	7×6	大細胞型	-	2-3	-	+
K.M.	18×9	大細胞+肉腫型	+	1-2	+	+
M.O.	7×6	大細胞+肉腫型	+	3-4	+	+

核小体: (-) はっきりしない, (+) 明瞭

間質反応および炎症反応: (-) なし, (+) あり

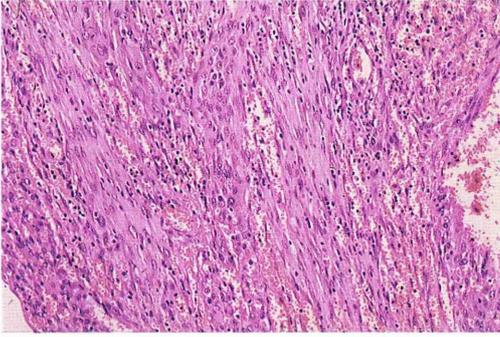


図 5. 肉腫型未分化癌組織像 (症例 K.M.)
紡錐形の腫瘍細胞が束状に増殖し、肉腫様である (H.E. 中拡大)

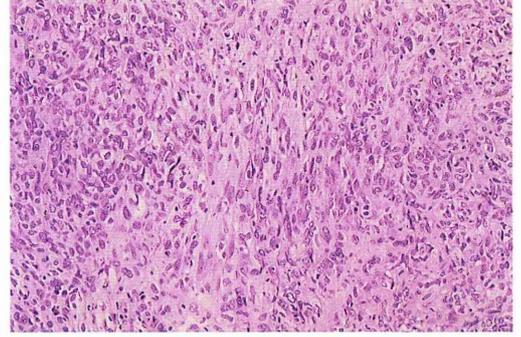


図 6. 生存例の未分化癌組織像 (症例 Y.I.)
やや紡錐形の腫瘍細胞が束状に増殖し、肉腫型の像である (H.E. 中拡大)

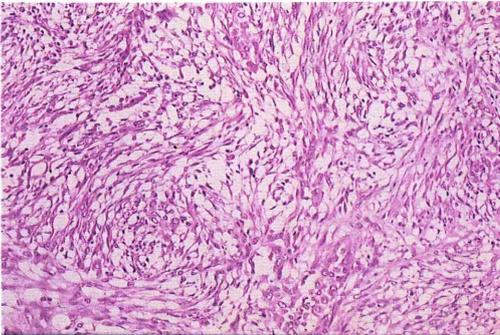


図 7. 比較的長期生存した症例の未分化癌像 (症例 T.S.)
紡錐形の腫瘍細胞が束状に増殖するが、細胞密度は低く、核異型も強くない肉腫型の像を呈している (H.E. 中拡大)

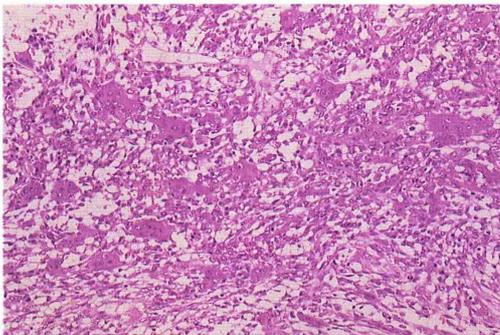


図 8. 比較的長期生存した症例の未分化癌像 (症例 T.S.)
紡錐形の腫瘍細胞に混じって破骨細胞型巨細胞を多数認める (H.E. 中拡大)

表 3. 腫瘍の免疫染色の結果の一覧

症例	Tg	CEA	CK	s-CK	VM	HLADR	PCNA	p53
本症例	-	+	-	-	+	-	3+	3+
Y.I.	-	-	-	-	2+	-	3+	-
S.O.	-	-	-	-	+	-	3+	2+
H.O.	-	-	-	-	2+	-	2+	3+
S.A.	-	-	+	-	2+	-	3+	+
Y.K.	-	-	-	-	-	-	2+	2+
T.A.	-	-	+	-	2+	-	3+	2+
K.Y.	-	-	+	-	+	-	3+	3+
T.E.	-	+	+	-	2+	-	3+	2+
S.T.	-	-	-	-	2+	-	3+	+
T.S.	-	-	-	-	-	-	2+	-
Y.S.	-	-	-	-	+	+	3+	+
T.I.	-	-	-	-	2+	-	3+	3+
A.S.	-	-	-	-	-	-	3+	+
K.M.	-	-	2+	-	-	-	3+	3+
M.O.	-	-	-	-	2+	-	3+	2+

Tg; thyroglobulin, CEA; carcinoembryonic antigen, CK; cytokeratin, s-CK; squamous keratin, VM; vimentin, HLADR; MHC-class-II, PCNA; proliferating cell nuclear antigen

プリンおよび扁平上皮ケラチンは陰性、2例が CEA 弱陽性、3例でサイトケラチン陽性、8例で ヴィメンチン陽性 (3例はサイトケラチンも陽性)、全例 PCNA は陽性~強陽性 (図 9)、p53 蛋白は 10 例陽性 (図 10)、4 例弱陽性、症例 T.S. と症例 Y.I. の 2 例が陰性であった。すなわち、16 例中 13 例は細胞の性格に特徴を見ない未分化癌で

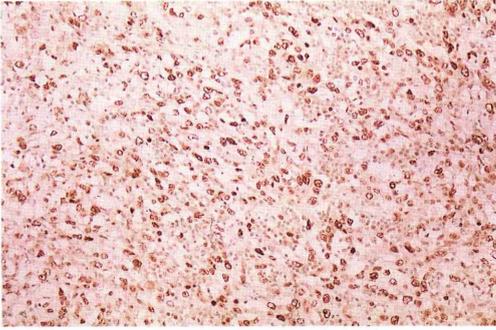


図9. 未分化癌のPCNA染色像
症例S.O.ではPCNAが強陽性を示した

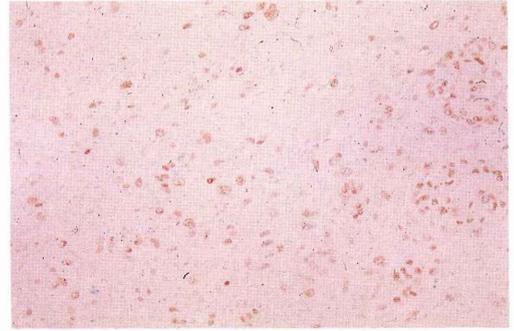


図10. 未分化癌のp53蛋白染色像
症例T.I.では癌細胞が陽性に染色された

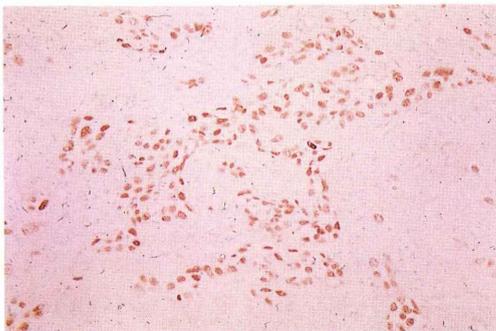


図11. 本症例のp53蛋白染色像
未分化癌細胞が強陽性像を示した

あったが、3例はいわゆる上皮性性格を持つ未分化癌であった。

生存例2例はいずれもPCNA強陽性であったが、症例Y.I.はp53蛋白が陰性で、転移・再発を全く認めない本例ではp53蛋白が強陽性であった(図11)。

考 察

甲状腺未分化癌は分化型癌と比べると、予後が極めて悪く、平均余命が1年以内である^{1-3,7-10)}。玉井らの報告によれば、伊藤病院の53例の未分化癌の症例は全例死亡しており、平均生存期間は7ヵ月であった¹¹⁾。3年以上生存した例は稀であり^{1,3)}、本症例が組織学的に甲状腺の未分化癌か否かが問題になる。

甲状腺未分化癌は、WHOの甲状腺組織学的分類上は「一部あるいは全体が未分化な細胞からな

る極めて悪性度の高い甲状腺腫瘍」とされており、肉腫成分があっても上皮性悪性成分が確認されれば、未分化癌として扱っている¹²⁾。日本では「高度な構造異型、細胞異型を示す甲状腺濾胞由来の悪性腫瘍」と規定され、「濾胞上皮由来」を必ずしも説明できなくてもよいことになっている¹³⁾。本症例では異型の強い大型の腫瘍細胞の浸潤性増殖が見られ、濾胞性腫瘍と併存しており、規定上の未分化癌とされる。また、第27回甲状腺外科検討会の「スライドカンファランス」においても未分化癌と診断された¹⁴⁾。

本症例が長期生存している因子を探るため、当院で経験した未分化癌と比較検討してみた。

当院における死亡例に関しては罹患年齢の平均が66歳、平均生存期間は7.5ヵ月で、男女比も約1:4であった。これらのデータはこれまでの報告とほとんど変わらないが⁷⁻¹¹⁾、当院の症例では男性患者が少なかった。死亡例において生存期間と関連する因子は、年齢、放射線及び化学療法、p53蛋白の発現であった。現在生存中の2症例は発症が51歳と平均年齢の66歳を大幅に下回っている。且つ、これらの2症例ともに腫瘍径が4cm以下であり、比較的早期に発見され、治療されたことになる。

組織型を見ると、本症例は大細胞型、他の生存例は肉腫型であり、大部分の未分化癌とほぼ同様に、特に悪性度が低い像ではなかった。これらに対して、3年と比較的長期に生存した症例(症例Y.L.)は破骨細胞型の巨細胞を交えた肉腫型で、細

胞異型や細胞密度は生存例より軽度であったが、最終的には肺転移を来して死亡している。すなわち、組織像による予後の判定は困難であることが判明した。

免疫染色上は、従来から報告されているように、未分化癌は甲状腺由来と判断できるような細胞学的特徴を持たないが^{3,15)}、間葉系のマーカーである vimentin が陽性になる症例が多い³⁾。当院の症例でも vimentin 陽性例が 16 例中 12 例で、中には上皮性の性格を示すものも見られた。未分化癌に比べて甲状腺の扁平上皮癌は予後が良いので¹¹⁾、上皮性性格を有するものが比較的予後が良いのではないかと推察したが、今回の検討では上皮性性格を持った症例に長期生存例は認められなかった。本症例も CEA 及び vimentin がわずかに染色され、他の生存例も vimentin のみ陽性で、死亡例と異なる特徴は見られなかった。

増殖能を表す PCNA に関してはいずれの例も陽性～強陽性で、生存期間とはあまり関係がなかった。p53 蛋白に関しては多くの研究者が報告しているように乳頭癌や濾胞癌などに比べると未分化癌の陽性率が高く^{4~6,16,17)}、当院の症例でも陽性率は 88% であった。今回の検討では死亡例において全例で陽性を示し、生存期間の長い例 3 例の内 2 例で p53 蛋白が陰性であった。種々の因子の中では、p53 蛋白が予後と最も関係していると考えられた。しかし、転移・再発もなく、8 年以上の長期生存している本例に於いては PCNA, p53 蛋白が共に強陽性であったため、p53 蛋白陽性例が必ずしも予後不良とはいえない。

以上のように、未分化癌における予後判定因子を特定することは難しい。本例は他の例に比べて発見されたときの年齢が若く、腫瘍径が最も小さく、比較的早期に発見されたため予後が良かったことになる。分化型甲状腺癌の予後は年齢が重要な因子であると報告されているし¹⁸⁾、未分化癌では腫瘍径が小さいほど予後が良いと言われるので^{2,19)}、未分化癌は早期発見、早期治療が重要であると言える。今後は他の因子、遺伝子も含めて更に検索する必要があると思われる。

おわりに

非常に予後不良な甲状腺未分化癌のなかで、長期生存している症例を報告した。今回の検討においては、予後を規定している因子は腫瘍径及び年齢であったが、細胞学的因子を見つける為には更に症例を積み重ねる必要がある。

文 献

- 1) Aldinger, K.A. et al.: Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* **41**, 2267-2275, 1978.
- 2) 鈴木正人 他: 甲状腺未分化癌の予後に関する検討. *日本臨床外科医学会雑誌* **51**, 2591-2597, 1990.
- 3) Swamy Venkatesh, Y.S. et al.: Anaplastic thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* **66**, 321-330, 1990.
- 4) Ito, T. et al.: Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res.* **52**, 1369-1371, 1992.
- 5) 土屋 洋 他: 甲状腺癌における p53 遺伝子変異の免疫組織化学的検討. *日病理会誌* **81**, 187, 1992.
- 6) 玉井誠一 他: p53 免疫組織学的染色の甲状腺癌(特に未分化癌)病理組織学的診断における有用性について. *日病理会誌* **82**, 275, 1993.
- 7) Carcangiu, M.L. et al.: Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* **83**, 135-158, 1985.
- 8) Tamai, S. et al.: Anaplastic thyroid carcinoma. An immunohistological study of 48 cases. In: *The thyroid 1988* (edi Nagataki, S. Torizuka, K.) p. 579-582, Excerpta Medica, Amsterdam, 1988.
- 9) 片山正一: 甲状腺未分化癌および悪性リンパ腫の病理. *内分泌外科* **6**, 167-179, 1986.
- 10) 林 雄三: 未分化癌. 「取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 甲状腺」(坂本彦彦 編). p. 89-98, 文光堂, 東京, 1992.
- 11) 玉井誠一: 甲状腺未分化癌. *臨床内分泌病理診断学* (笹野伸昭編集), p. 147-153, 医歯薬出版, 東京, 1994.
- 12) Hedinger, Chr. E.: *Histological Typing of*

- Thyroid Tumours. International Histological Classification of Tumours, No 11. Springer-Verlag, Berlin 1988.
- 13) 甲状腺外科検討会編：外科・病理 甲状腺癌取り扱い規約 第4版，金原出版，1991.
 - 14) 長沼 廣：長期生存を示した甲状腺未分化癌の一例. 第27回甲状腺外科検討会抄録. p. 147, 1994.
 - 15) Hurlimann, J. et al.: Immunohistology of anaplastic thyroid carcinoma. A study of 43 cases. *Histopathology* **11**, 567-580, 1987.
 - 16) Wright, P.A. et al.: Mutation of the p53 gene in a differentiated human thyroid carcinoma cell line, but not in primary thyroid tumours. *Oncogene* **6**, 1693-1697, 1991.
 - 17) 陳 瑞新 他：甲状腺癌における p53 蛋白の過剰発現. 東北大学医療技術短期大学部紀要 **3**, 107-112, 1994.
 - 18) 土屋敦雄 他：Cox の重回帰型モデルによる甲状腺分化癌の予後因子の解析. *癌の臨床* **36**, 13-18, 1990.
 - 19) Tan, R.K. et al.: Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head. Neck.* **17**, 41-48, 1995.