

—— 症例報告 ——

混合性髄様・濾胞細胞癌の診断についての考察

長 沼 廣, 渋谷 里 絵
浅 倉 毅*, 高 屋 潔*

はじめに

混合性髄様・濾胞細胞癌は全甲状腺癌の0.15%とわめて稀な甲状腺癌である¹⁾。C細胞由来の髄様癌と濾胞細胞由来の濾胞細胞性癌の混在を示す腫瘍である。濾胞細胞性癌は乳頭癌でも濾胞癌でも良い。今回、我々は混合性髄様・濾胞細胞癌と考えられる症例を経験したが、その診断に若干の問題があり、診断基準について考察したので報告する。

症 例

【症例】 40歳代 女性

【主訴】 前頸部腫瘍

【家族歴】 兄が脳腫瘍であった以外、家族に内分泌臓器疾患は認めない。

【既往歴】 20歳代から糖尿病

頸椎症、非機能性下垂体腫瘍で他院で経過観察されていた。

【現病歴】 糖尿病性腎症のため腎専門病院で透析導入予定であったが、慢性腎不全の全身スクリーニングにて甲状腺腫瘍を指摘された。某病院で施行された細胞診の結果、髄様癌が疑われたため、手術目的で当院に紹介された。

【現症】 甲状腺右葉に粗大な石灰化を伴う1cm強の腫瘍が見られ、その頭側にも5mm大の腫瘍あり、腺内転移が疑われた。両側上内深頸リンパ節の軽度腫大も認めた。

【紹介時検査成績】 WBC 9,400, RBC 259×10^4 , Hb 8.5 g/dl, Ht 25.5%, Plt 29×10^4 , BUN 116 mg/dl, Cr 7.9 mg/dl, 血糖 125 mg/dl, HbA1c 4.3%, fT3

1.97 pg/ml, fT4 1.05 ng/dl, TSH 1.09 μ IU/ml, Tg 13 ng/ml, TgAb 19.1 U/ml, TPOAb 12.2 U/ml, CEA 21.7 ng/ml, Calcitonin 1,300 pg/ml

以上より甲状腺髄様癌と診断された。非機能性下垂体腺腫があるため、MENを疑い、全身検索が施行された。カルシトニン高値、プロラクチン、iPTH軽度上昇していたが、その他の各種ホルモンは正常範囲で、CT上、下垂体、甲状腺以外の内分泌臓器に腫瘍性病変は認めなかった。

患者の同意を得られず、遺伝子検査は行っていない。

【術前経過】 BUN, Crが高値なため、術前に透析を開始した。しかし、シャントトラブルもあったため、他院で治療し、5ヶ月後に手術施行となった。

【手術】 甲状腺全摘術、右D2b郭清が施行された。左上内深頸および下内深頸リンパ節も腫大していたが、迅速診断にて癌転移陰性を確認し、郭清は施行しなかった。

両反回神経温存、正常副甲状腺の一部を左胸鎖乳突筋内に移植した。

【病理所見】 摘出された甲状腺の右葉に1cm大の腫瘍が見られた(図1)。組織学的には紡錘形～卵円形の腫瘍細胞が充実性あるいは乳頭状に増殖し、間質にはアミロイドの沈着を認めた(図2)。典型的な髄様癌の像であったが、腫瘍内に多数の濾胞構造を認めた(図3)。髄様癌と濾胞性腫瘍の連続性が見られ(図4)、濾胞性腫瘍にも核異型を認めた(図5)。カルシトニン免疫染色では紡錘形～卵円形は陽性で(図6)、腫瘍内濾胞細胞にも陽性像を示した(図7)。CEAも同様であった。サイログロブリン免疫染色では濾胞細胞は陽性を示し(図8)、一部の髄様癌も陽性を示した(図9)。また、気管前リンパ節に濾胞

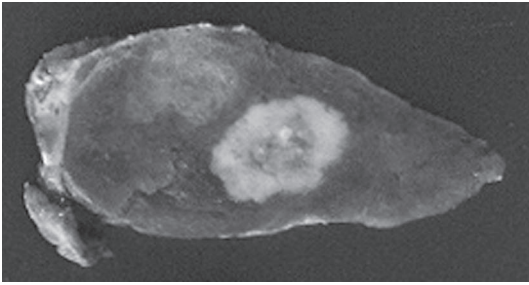


図 1. 甲状腺肉眼像；比較的境界明瞭な腫瘤を認め、中心部に石灰化を見る。

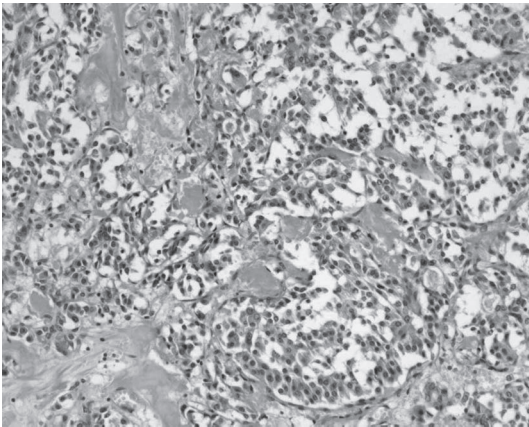


図 2. 甲状腺腫瘍組織像；卵円形～紡錘形の腫瘍細胞の増殖浸潤が見られ、間質にはアミロイドの沈着を見る。髄様癌の像である。

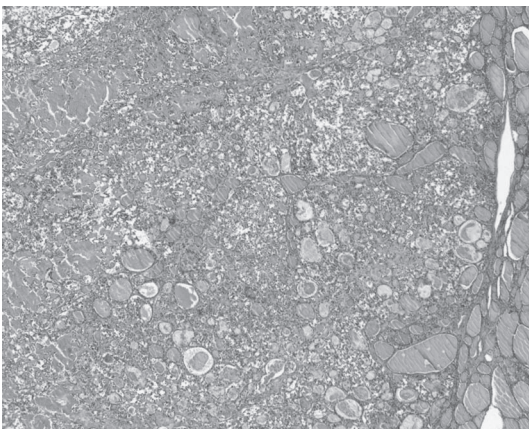


図 3. 甲状腺腫瘍組織像；髄様癌内には多数の濾胞を認める。

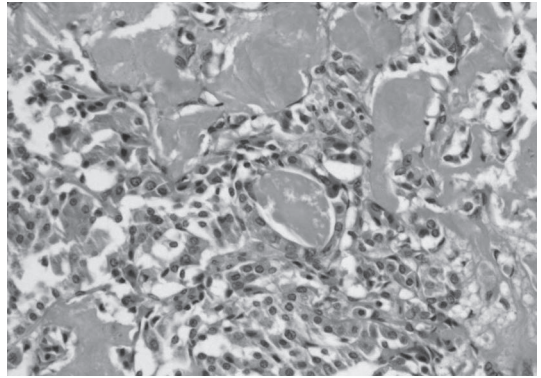


図 4. 腫瘍組織像；髄様癌細胞と濾胞細胞には移行像を認める。

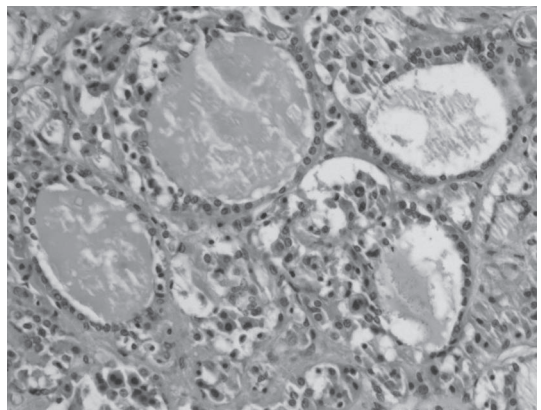


図 5. 腫瘍組織像；髄様癌と濾胞細胞にはほぼ同じ程度の核異型を認める。

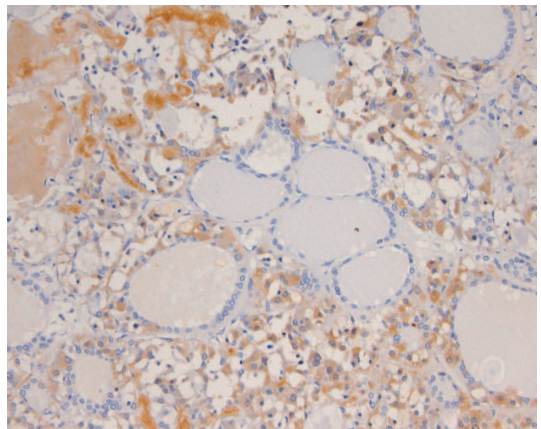


図 6. カルシトニン免疫染色像；髄様癌細胞に陽性を示し、濾胞細胞は陰性である。

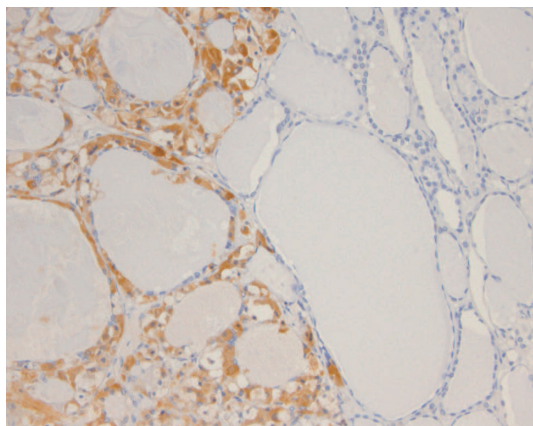


図 7. カルシトニン免疫染色像；腫瘍外の正常濾胞は陰性であるが，腫瘍内濾胞細胞に陽性像を見る。

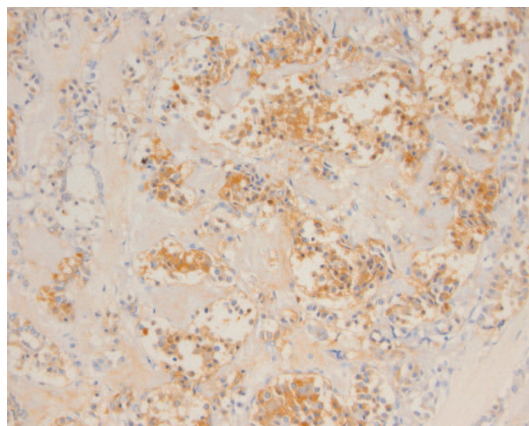


図 9. サイログロブリン免疫染色像；腫瘍内髄様癌細胞にもサイログロブリン陽性を示す。

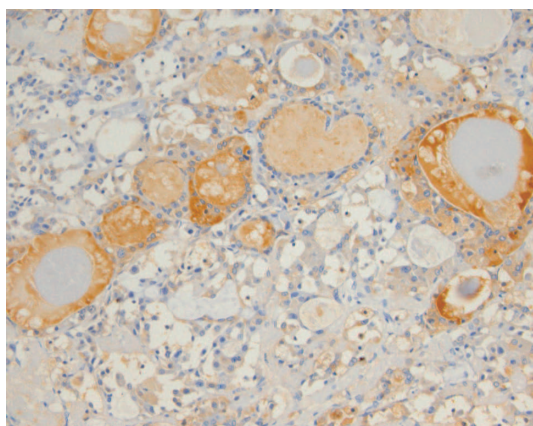


図 8. サイログロブリン免疫染色像；腫瘍内濾胞細胞はサイログロブリン陽性を示す。

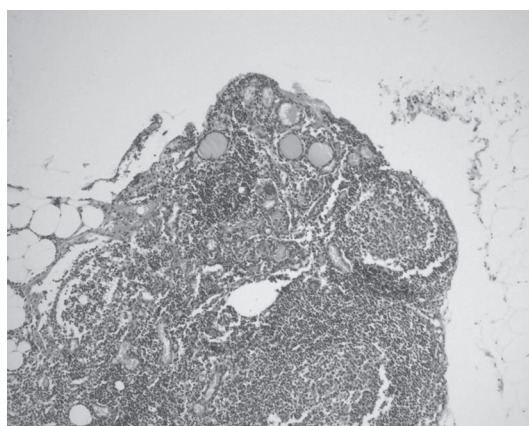


図 10. リンパ節組織像；右 2 番のリンパ節に多数の濾胞細胞を認める。

構造を示す濾胞細胞を認め（図 10），転移と考えた。以上より混合性髄様・濾胞細胞癌と診断した。

考 察

混合性髄様・濾胞細胞癌は WHO では「Mixed medullary and follicular cell carcinomas are tumours showing the morphological features of both, medullary carcinoma with immunoreactive calcitonin and follicular (or papillary) carcinomas with immunoreactive thyroglobulin.」と定義されている²⁾。また、甲状腺癌取り扱い規約では「甲状腺上皮性悪性腫瘍であり，同一腫瘍内に C 細胞への分化（カル

シトニン産生など）と濾胞上皮への分化（サイログロブリン産生など）を示す。濾胞上皮への分化を示す腫瘍の組織型は乳頭癌，濾胞癌いずれの場合もある」と定義されている³⁾。

本症の発生については諸説がある⁴⁻⁸⁾。1) 髄様癌と濾胞細胞性癌の衝突，2) 何らかの腫瘍化シグナルにより，C 細胞及び濾胞細胞が腫瘍化する，3) 幹細胞からの発生，4) 髄様癌が濾胞上皮へ分化する，5) 髄様癌に取り込まれた濾胞細胞が腫瘍化する，などである。本例は免疫染色の結果から幹細胞からの発生を伺わせる所見と考えた。しかし，濾胞成分は髄様癌の中に残存した濾胞の過

形成性変化の場合もある⁹⁾。

本例の組織学的特徴は髄様癌の中に散在性ではあるが、多数の濾胞が見られ、一部は髄様癌と連続しており、周囲の濾胞に比して異型が見られた。免疫染色では濾胞の一部にカルシトニン陽性像、髄様癌の一部にサイログロブリン陽性像が見られ、濾胞およびC細胞への分化も示された。髄様癌の中に多数の濾胞が混在する組織像を呈したMMFC症例の報告が数編見られるが、免疫染色像を根拠に本症と診断している症例¹⁰⁻¹²⁾、転移した髄様癌の中に濾胞構造も見られ、MMFCの診断根拠としている症例がある¹³⁻¹⁵⁾。

これまで文献的に報告されているMMFCは約50例程度だが¹²⁾、診断が容易な症例は髄様癌と乳頭癌の混合型である^{16,17)}。髄様癌は組織像が多彩であるものの、血清カルシトニンの上昇を伴うため、組織学的に特に免疫染色を施行しなくとも診断可能である。乳頭癌は構造、核所見から診断されるため、免疫染色を必要としない。ところが濾胞癌に関しては診断が非常に難しい。濾胞癌の診断基準が被膜浸潤、脈管侵襲、遠隔転移の存在であるため、これらの所見を見つけられなければ、癌と診断出来ない。報告されているMMFCの中で、濾胞癌との合併例については転移を確認している例は問題ないが^{12,13)}、転移が無い例は問題がある¹⁰⁻¹²⁾。WHOではMMFCの定義を前述としているものの、髄様癌内に正常の濾胞が取り込まれることがあり、免疫染色においてサイログロブリンは供染を起こすことがあるので、診断に注意することと示している¹⁾。

本例では2番(気管前)のリンパ節に濾胞細胞を認め、明らかにサイログロブリン陽性像を示していたことから転移を考えたが、気管前のリンパ節には迷入甲状腺を認めることが多い。本例の濾胞が転移かどうかの判断はきわめて難しい。

以上のように定義上は髄様癌と濾胞性腫瘍が混在する症例をMMFCと診断することになるが、実際は濾胞癌と混在するMMFCの診断は意外に難しいことが分かる。そこで、以下のように定義することで、より正確に診断が出来るものと考え。

1) 同一腫瘍内に組織学的に髄様癌と乳頭癌が

混成する場合は髄様癌の成分を免疫染色・電顕で確認し、混合性髄様・乳頭癌と診断する。

- 2) 髄様癌と濾胞性腫瘍が混成し、髄様癌および濾胞癌の転移を確認出来れば、両成分を免疫染色で確認して混合型と診断する。
- 3) 免疫染色等から混合性髄様・濾胞細胞癌を疑うが、転移が明らかでない場合は濾胞成分が腫瘍性増殖を示すことが条件である。すなわち、次のことを念頭に置いて診断する必要があると思える。

- ① 髄様癌内に多数の濾胞を見ても正常濾胞の取り残しを考え、安易に混合性腫瘍とはしない。
- ② サイログロブリンは髄様癌細胞にも取り込まれることがあるので、髄様癌細胞のサイログロブリン陽性像を見たら、免疫染色結果を鵜呑みにしない。確認するためには腫瘍内におけるカルシトニンおよびサイログロブリンのmRNAを検出する。
- ③ 気管前・気管傍リンパ節の濾胞細胞は絶えず迷入濾胞を念頭に置き、モノクローナルを調べて腫瘍性かどうかを判断する。

これらの原則を踏まえて、診断することが大切であると考え。

文 献

- 1) 加藤良平. 甲状腺. 外科病理学(向井 清・真鍋俊明・深山正久), 文光堂, 東京, p 785, 2006
- 2) Papotti M et al: Mixed medullary and follicular cell carcinoma. WHO classification tumors of endocrine organs (Ronald AD, Ricardo VL, Phillip UH, Charis, eds.), IARC Press, Lyon, pp 92-93, 2004
- 3) 甲状腺外科研究会編: 甲状腺癌取り扱い規約. 金原出版, p 26, 2005
- 4) Papotti M et al: Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. Virchows Arch **430**: 397-405, 1997
- 5) Dionigi S et al: Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: two case reports. J Medical Case Reports **1**: 133, 2007
- 6) Rossi S et al: Medullary and papillary carcinoma of

- the thyroid gland occurring as a collision tumour : report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocrine-Related Cancer* **12** : 281-289, 2005
- 7) Pastolero GC et al : Concurrent medullary and papillary carcinomas of thyroid with lymph node metastasis : A collision phenomenon. *Am J Surg Pathol* **20** : 245-250, 1996
 - 8) Maruna P et al : Mixed medullary and follicular cell carcinoma of the thyoroid in a 71-year-old man with history of malignant melanoma. *Med Sci Monit* **14** : CS31-36, 2008
 - 9) Papotti M et al : Thyroid carcinomas with mixed follicular and C-cell differentiation patterns. *Semin Diagn Pathol* **17** : 109-119, 2000
 - 10) Luboshitzky R et al : Mixed follicular-medullary thyroid carcinoma ; a case report. *Diagnostic Cytopathology* **30** : 122-124 2004
 - 11) Kostoglou-Athanassiou I et al : Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Hormone Research* **61** : 300-304, 2004
 - 12) 赤坂治枝 他 : 甲状腺混合性髄様・濾胞細胞癌の1例. *診断病理* **27** : 115-118, 2010
 - 13) Shimizu M et al : Combined "Mixed medullary-follicular" and "papillary" carcinoma of the thyroid with lymph node metastasis. *Endocr Pathol* **11** : 353-358, 2000
 - 14) 相川あかね 他 : Mixed medullary and follicular cell carcinoma の1例. *日本病理学会会誌* **99** : 332, 2010
 - 15) Goyal R et al : Mixed medullary and follicular cell carcinoma of the thyroid with lymph node metastasis in a 7-year-old child. *Pathol International* **56** : 84-88, 2006
 - 16) Nangue C et al : Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid : Report of a case and review of the literature. *Head Neck* **31** : 968-74, 2009
 - 17) Shiroko T et al : Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid with lymph node metastasis : Report of a case. *Surgery Today* **31** : 317-321, 2001