

—— 症例報告 ——

腺腫様甲状腺腫と鑑別を要し，3年後に頸部リンパ節転移で 診断された甲状腺濾胞癌の1例

長 沼 廣, 渋谷 里 絵, 大江 大*
高 屋 潔**, 関 口 悟**, 佐 山 淳 造**

はじめに

甲状腺濾胞癌は明らかな被膜外浸潤，脈管浸潤，転移を認める甲状腺濾胞性腫瘍である¹⁻⁴⁾。組織学的な細胞形態や異型による良悪性の判断が困難である。診断を確定するためには切り出しが重要で，特に被膜を中心に多数観察出来るようにしなければならない。また，濾胞性腫瘍の転移を確認した場合は甲状腺の精査あるいは甲状腺手術の既往の確認が必須である。既往の甲状腺病変の病理診断が良性であっても，必ず腫瘍の再検鏡が求められる。今回我々は経過観察中に増大傾向を示す腺腫様甲状腺腫が手術摘出され，病理学的にも腺腫様甲状腺腫と診断されたが，3年後にリンパ節転移を来し，濾胞癌と判明した症例を経験したので報告する。

症 例

【症例】 40歳代 男性

【主訴】 甲状腺腫大

【既往歴】 特になし

【現病歴】 5年前に血痰を主訴に近医を受診し，CT検査で右甲状腺腫を指摘された。FNABCを施行したが，腺腫様甲状腺腫として経過観察されていた。1年半後，腫瘍の増大を気にして当院外科紹介受診し，甲状腺右葉切除が施行された。病理診断は腺腫様甲状腺腫であった。3年後近医で右頸部リンパ節腫大を指摘され，乳頭癌の転移疑いとしてリンパ節生検が施行された。組織学的

に甲状腺癌の転移と診断され，残存する甲状腺左葉を切除し，右頸部郭清が行われた。

【肉眼所見】 甲状腺右葉にほぼ単発性の4.5×3 cm大の腫瘍が見られ，断面は淡褐色で，部分的に白色調の結節を認めた。

【組織所見】 比較的境界明瞭な腫瘍で，不明瞭な線維性被膜を有していた(図1)。大小の濾胞の結節性増生が見られ，濾胞細胞の偽乳頭状増生も認めた(図2, 3)。核クロマチンが増加し，細胞密度の上昇を見たが(図4)，腺腫様甲状腺腫と診断された。

3年後に郭清されたリンパ節には大小不同を示

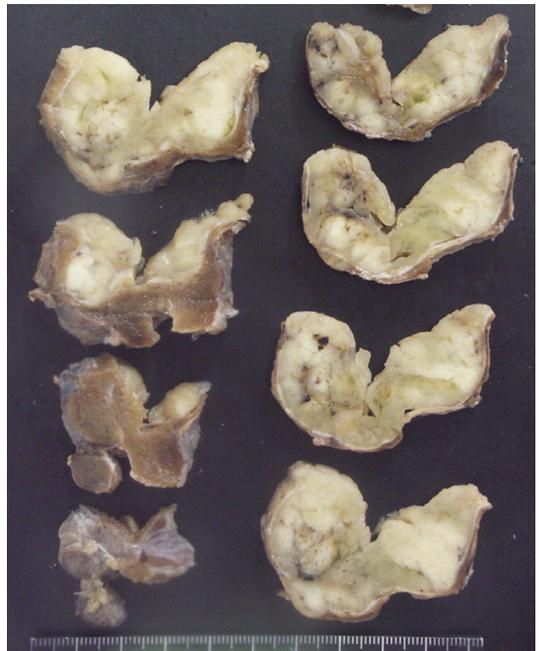


図1. 甲状腺腫瘍の肉眼像

仙台市立病院病理診断科

*医療法人ライヴス

**仙台市立病院外科

し、核異型の少ない濾胞構造を多数認めた(図5, 6)。形態的には腺腫様甲状腺腫様であったが、濾胞癌の転移と診断された。転移が確認されたリンパ節はI番, II・III番, 右IV番, 右Vaで、郭清されたリンパ節45個の内8個であった。遠隔転移は確認されなかった。

改めて原発の甲状腺腫瘍のCK19, HBME-1, Ki67を染色した結果、CK19(図7), HBME-1(図8), Galectin3(図9)がびまん性に陽性を示し、Ki67標識率は濾胞性腫瘍で30%程度(図10)、リンパ節転移巣で20%程度であった。以上より甲状腺腫瘍は濾胞癌と考えられ、リンパ節は濾胞癌の転移と判断された。最終病理診断は濾胞癌 pT3, pEx0, pN1b, stage Iであった。

考 察

甲状腺の単発性結節には濾胞腺腫、硝子化索状腺腫等の良性腫瘍、腺腫様甲状腺腫などの過形成性結節、濾胞癌、乳頭癌、髓様癌などの悪性腫瘍が見られる¹⁾。それぞれが組織学的な特徴を示している。単発性で、線維性被膜を有する腫瘍の中で濾胞腺腫と腺腫様甲状腺腫の鑑別が難しい症例がある。鑑別は表1に示す通りである。本例の腫瘍は線維性被膜が不明瞭な部分があり、濾胞の大きさに大小不同を認め、濾胞上皮の偽乳頭構造があることから腺腫様甲状腺腫と診断された。しかし、後日濾胞癌と判断された後で再検鏡すると核のクロマチンが増加している、細胞密度が高いなど腺腫様甲状腺腫としては異型が目立ってい

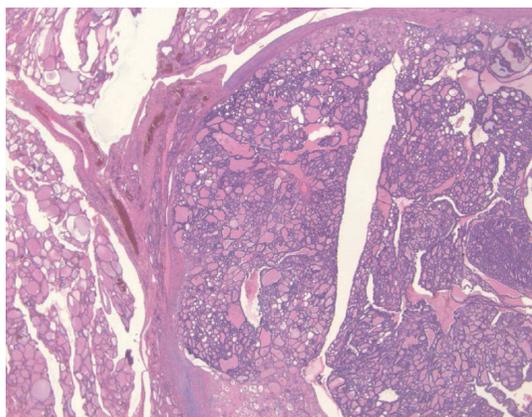


図2. 甲状腺腫瘍の組織像 (HE染色, 弱拡大)

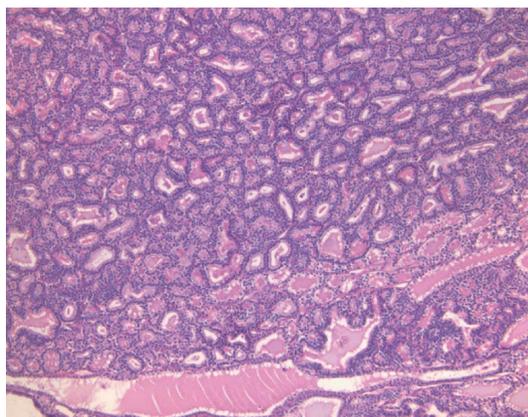


図4. 甲状腺腫瘍の組織像 (HE染色, 強拡大)

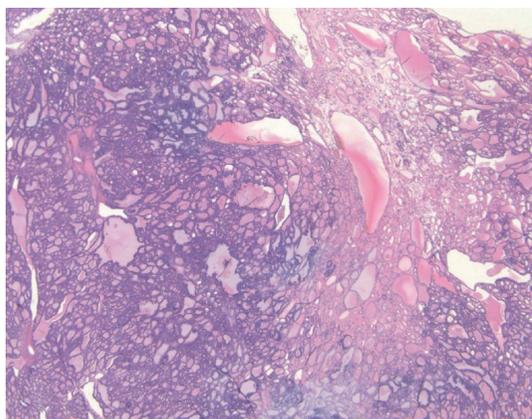


図3. 甲状腺腫瘍の組織像 (HE染色, 中拡大)

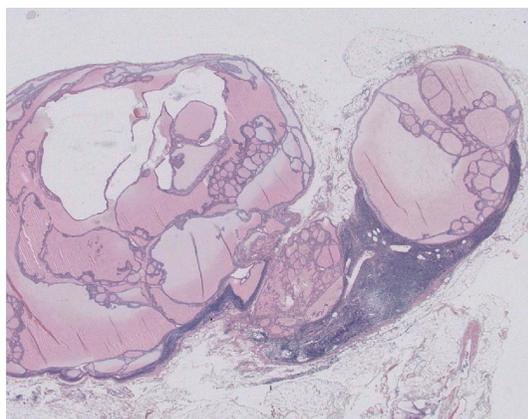


図5. リンパ節病変の組織像 (HE染色, 弱拡大)

た。但し、核は比較的小型で、均一で、明らかな乳頭癌の特徴は認めなかった。この時点で悪性を疑えば、追加切り出し、悪性の指標となり得る免疫染色の施行が必要であった。次に悪性が疑われた場合は濾胞癌との鑑別が問題となる。前述のように濾胞癌の診断基準は被膜外浸潤、脈管浸潤を確認することであるが、作製された標本の中には上記の所見は認めなかった。全割による検索が必要であったが、既に3年が経過し、更なる検索は不可能であった。本例のように転移が証明されれば濾胞癌と診断されるが、以前は転移性甲状腺腫や悪性腺腫と呼ばれ^{5,6)}、被膜浸潤・脈管浸潤の診断基準を満たしていない症例があり、濾胞癌の診断は比較的難しい。甲状腺病理を専門とする病理間でも濾胞癌の診断不一致率は高く⁷⁻¹⁰⁾、初回診

断に際しても濾胞癌の診断が可能であったかどうかは疑問が残る。濾胞癌の転移は通常は血行性で骨、肺の臓器転移が多い¹¹⁾。本例では両側の頸部リンパ節への転移であり、他臓器の遠隔転移巣は確認されていない。経過からリンパ行性によるリンパ節転移が甲状腺切除時点で既に存在していたと考えられる。

本例を甲状腺病理学会に提示したところ、主病変は腺腫様甲状腺腫で、リンパ節の病変は異所性甲状腺組織が腺腫様甲状腺腫に腫大したのではないかとの意見があった。甲状腺は発生上、前頸部に迷入組織をみることが多く、頸部中央区域のリンパ節に迷入している。迷入甲状腺組織は頸部外側区域リンパ節にも見ることがある¹²⁾が、比較的稀である。本例では中央区域および外側区域の

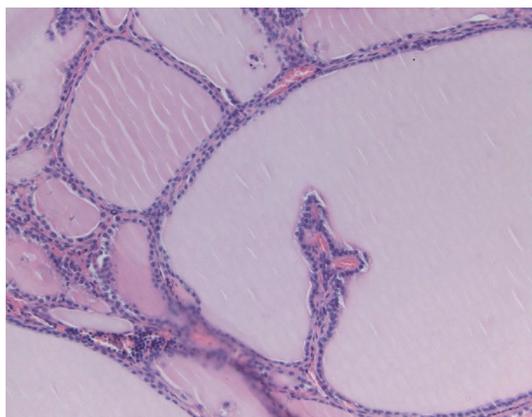


図 6. リンパ節病変の組織像 (HE 染色, 弱拡大)

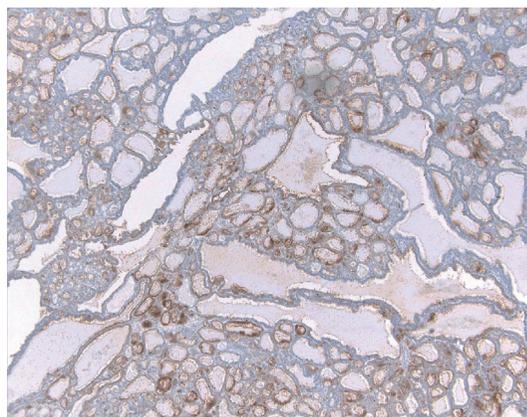


図 8. 甲状腺腫瘍の HBME-1 の免疫染色像

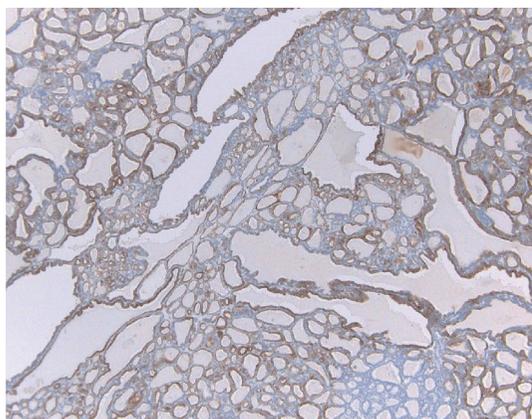


図 7. 甲状腺腫瘍の CK19 の免疫染色像

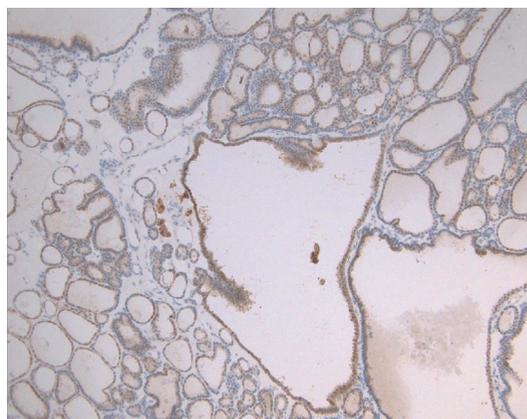


図 9. 甲状腺腫瘍の Galectin3 の免疫染色像

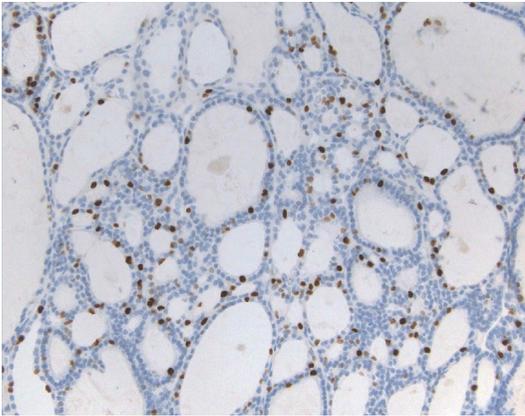


図 10. 甲状腺腫瘍の Ki67 の免疫染色像

表 1. 濾胞腺腫と腺腫様甲状腺腫との鑑別

	濾胞腺腫	腺腫様結節
被膜	厚い・連続的	薄い・非連続的
周囲組織の圧排像	あり	なし
被膜外の血管網	豊富	乏しい
濾胞の大きさ	均一	大小不同
索状配列	時にあり	稀
乳頭状構造	稀	頻
Sanderson polster	なし	時にあり
濾胞上皮細胞	均一	多彩な形態
N/C 比	大きい	小さい
核形不整	なし	あり
コロイド量	少ない	豊富
結節外との類似性	なし	あり
変性所見	稀	頻
リンパ球浸潤	なし	時にあり

リンパ節に多発性に濾胞を認め、リンパ節内の異所性甲状腺としては数が多すぎるとされる。かつこれらの濾胞が CK19, HBME-1 陽性で、Ki67 標識率が 20% と高値であった。甲状腺濾胞性病変の良悪性の鑑別に CK19, HBME-1, Galectin3 が有用で、悪性病変ではこれらが陽性になると報告されている¹³⁾。したがって、本例は悪性と考えられる。ただし、乳頭癌では CK19 および HBME-1 が陽性となる頻度が高いが、濾胞癌は陰性の場合が多い¹⁴⁾ ので、本例の染色結果からは濾胞型乳頭癌との鑑別が必要となる。前述のように本例では乳頭癌の核所見は全く見られないの

で、やはり濾胞癌と判断せざるを得ない。また、リンパ節内の濾胞も同様の染色結果を示したことから異所性甲状腺と判断するよりは濾胞癌の転移と考える方が妥当である。

本例を濾胞癌と判断した場合は転移形式がやや奇異である。濾胞癌は血行性転移が多く、通常は骨・肺などの遠隔臓器転移を来すが、本例は所属リンパ節転移のみで、遠隔転移は現在も認めていない。転移経路が濾胞癌よりは乳頭癌に類似し、かつ免疫染色の結果も乳頭癌に近いと考えられ、血行性転移よりリンパ節転移を来したと推察している。

一般的に微小浸潤型の濾胞癌は予後が良く、明らかな脈管浸潤を認めても、10年以上再発・転移が見られない例が多い。また、Ki67 標識率は数%で、予後の悪い低分化癌や未分化癌において 10% を越える。本例は Ki67 標識率が 20~30% と高値であったが、組織像は決して低分化癌や未分化癌ではなく、分化癌の像である。また、リンパ節転移巣は主腫瘍より更に異型が少ない濾胞であったにも関わらず、Ki67 標識率は高率で、組織像との解離が見られた。一般的に濾胞癌は増殖が遅く、初回手術から 10 年以上経って転移巣が発見されることもしばしばである¹⁵⁾。本例は 3 年の経過で触知できるだけの大きさとなり、増殖が速いことが伺えるが、Ki67 標識率が高値であった事と一致している。

本例の経験から濾胞性腫瘍の診断に際しては以下のことに注意する必要があると考えられた。

1) 腺腫様甲状腺腫様パターンを呈していても、全体的に細胞密度が高いものは全割し、被膜外浸潤・脈管侵襲の確認をする。

2) 癌を否定出来ない場合は CK19, HBME-1, Galectin-3, Ki-67 の免疫染色を施行する。

濾胞癌の診断は難渋することが多いが、転移が見つかってから診断されるのはやはり問題である。本例の経験から悪性の疑いがあった場合は詳細な検討を重ね、それでも診断がつかない場合は経過観察が必要である。前述の様に濾胞癌の予後は比較的良く、転移が 10 年以上経過してから発見される事もあるので、長期の予後観察となる。

しかし、臨床からは何年経過観察すれば良いのかと疑問があり、更に患者にとっても長期間再発の不安を持ち続けることを考えると安易に経過観察と報告することに苦慮するところである。将来的には甲状腺分化癌の遺伝子診断や予後因子の発見に期待したい。

文 献

- 1) DeLellis RA et al : Pathology & Genetics, Tumours of endocrine organs. 3rd ed, WHO Classification of Tumours, Volume 8, IARC Press, Lyon, pp 93-103, 2004
- 2) Fletcher CDM : Diagnostic histopathology of tumors, 3rd edition. Churchill Livingstone, London, pp 1015-1029, 2007
- 3) Nikiforov YE et al : Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 103-159, 2009
- 4) 甲状腺外科研究会編：甲状腺癌取扱い規約 2005年9月（第6版），金原出版，東京，2005
- 5) Matovinovic J et al : “Benign metastasizing goiter” of Cohnheim : an experimental study with the transplantable thyroid tumor of the rat. *Cancer Res* **31** : 288-296, 1971
- 6) Vishwakarma SK et al : Benign metastasizing thyroid struma presenting as nasal polyp. *J Laryngol Otol* **84** : 1261-1265, 1970
- 7) 廣川満良：濾胞癌の診断はどの程度信頼できるのか—病理医の立場から—。日本甲状腺外科学会雑誌 **6** : 43-48, 2015
- 8) Hirokawa M et al : Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* **26** : 1508-1514, 2002
- 9) Elsheikh TM et al : Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol* **130** : 736-744, 2008
- 10) Franc B et al : Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* **34** : 1092-1100, 2003
- 11) 新橋 渉 他：甲状腺濾胞癌。外科治療 **96** : 401-404, 2007
- 12) Rosai ED et al : Detection of ectopic thyroid remnants : A serious diagnostic dilemma. When molecular biology and immunohistochemistry can solve the problem. *Pathology* **209** : 59-61, 2013
- 13) Prasad ML et al : Galectin 3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* **18** : 48-57, 2005
- 14) 廣川満良：濾胞癌 腫瘍病理鑑別診断アトラス「甲状腺癌」（坂本穆彦・廣川満良編），文光堂，東京，pp 30-43, 2011
- 15) 荒川秀樹 他：術後11年目に頭部腫瘍として発症した甲状腺癌の1例。東京慈恵会医科大学雑誌 **112** : 758, 1997