

長期の生存をみた甲状腺原発の扁平上皮癌

— 胸腺腫類似の組織像を呈した 1 剖検例 —

金城 幸健*, 宮田 幸比古***, 酒井 信光***
 実方 一典***, 佐藤 馨***, 大貫 幸二***
 佐藤 真一*, 村山 晴喜*,
 的場 直矢***, 京極 方久**

1. 緒 言

甲状腺原発の悪性腫瘍の中で、扁平上皮癌は約 1% ときわめて希であり、その予後は未分化癌と同様に不良である。治療に当たっては腫瘍は放射線感受性が低く、また化学療法にも強い抵抗性を示すため、早期に根治手術が必要とされている。

我々は、左胸腔をほぼ埋め尽すほど著明な発育を示しながら、全経過 7 年 9 ヶ月と極めて長期の生存を見た扁平上皮癌の 1 例を報告したいと思う。この腫瘍は未分化癌と混在し、individual keratinization を示す低分化型のものであった。部分的に『胸腺腫類似』の組織像を伴っていた。最終的には肺炎を合併し、死亡後直ちに剖検となった。

2. 症例および臨床経過

症例：50 歳男性

主訴：前頸部腫瘍

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和 55 年 7 月前頸部の腫瘍に気づく。左頸部にも腫瘍出現し、次第に増大した。同年 12 月当院外科外来を受診した。受診時、甲状腺左葉に 6×5 cm の腫瘍、左側頸部に数個の腫瘍に触知した。他に症状はなかった。腫瘍は甲状腺左葉に巨大な腫瘍を形成するのみならず、その周囲のリンパ節に明瞭な転移巣を認めた。胸腺には著変は認められなかった。

翌年 1 月 Endoxan と ADM を投与したところ腫瘍は若干縮小した。2 月、第 1 回目の手術試行 (Fig-1)。腫瘍は甲状腺左葉の中央を占る鶏卵大のもので周囲との癒着強く両側の気管前リンパ節、気管傍リンパ節、内深頸リンパ節、外深頸リンパ節に明瞭な転移を認めた。甲状腺左葉、右葉下部に共に周囲のリンパ節を上縦隔まで郭清した。術後 MMC, ACM, 5-Fu 投与す。3 月より丸山ワクチン投与(昭和 62 年 10 月まで)。以後外来治療。同年 11 月、右前頸部に腫瘍を触知。第 2 回目の手術となる (右側頸部リンパ節郭清術)。

昭和 57 年 1 月、リニヤック 24Gy 照射。

昭和 60 年 10 月、胸部 X-P にて肺の異常陰影を認め入院となる。また、左鎖骨下静脈から腕頭静脈の完全な閉塞が認められた。同年 12 月、第 3 回目の手術となる (胸骨正中切開、縦隔郭清、胸骨

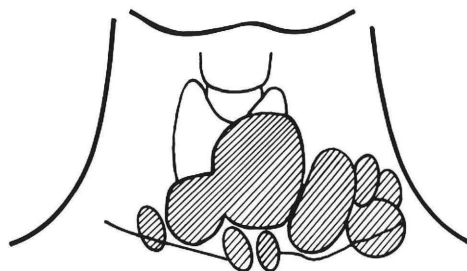


Fig-1. 第 1 回目の手術：Endoxan と ADM を投与し腫瘍を縮小し第 1 回目の手術施行。腫瘍は甲状腺左葉の中央を占る鶏卵大のもので周囲との癒着強く両側の気管前リンパ節、気管傍リンパ節、内深頸リンパ節、外深頸リンパ節に明瞭な転移を認めた。甲状腺左葉、右葉下部と共に周囲のリンパ節を上縦隔まで郭清した。

* 仙台市立病院病理科

** 東北大学医学部第一病理

*** 仙台市立病院外科

肋骨合併切除)。リニャック 60Gy 照射。

昭和 62 年 4 月、右鎖骨上部に腫瘤出現。同年 12 月、骨シンチにて多発性骨転移を認める。

昭和 63 年 1 月、Cisplatin 100 mg + Vinblastin 6.6 mg × 2 + Bleomycin 15 mg × 4 を 3 クール。疼痛の軽快を見るも、4 月には発熱、呼吸困難となり ICU 入院となる。徐々に意識レベル低下し永眠する。

3. 材料と方法

手術および剖検にて採取された組織は、10% バッファーホルマリン固定後、パラフィン包埋が行われ、HE と必要に応じてエラスチカ=マッソン、鍍銀染色切片が作成された。免疫組織化学用の切片は、上記のパラフィン切片を脱パラ後、サイトケラチン (Bio Genex 社製モノクロナル抗体)、ビメンチン (Boehringer Mannheim 社製モノクロナル抗体)、サイログロブリン (Daco 社製ポリクロナル抗体) につき検索した。

4. 病理所見

1) 肉眼所見

残遺の甲状腺に再発はなかった。腫瘤と縦隔と左胸腔に充満しており、特に左胸腔で一部の肺実質を除き、殆ど腫瘍と置換されていた (Fig-2a)。腫瘍は弾性硬で線維化強く周囲との境界は明瞭であった。これに対し対側では、胸膜の一部に極僅かの腫瘤を認めるのみであった (Fig-2b)。左右に

明瞭な差があるものの両側性に癌性胸膜炎が起こっていることが判る。右肺は 1,240 g と著明に重くなっており、かつ、硬度が上昇していた。気管支に於ける炎症所見に乏しいものの融合性の気管支肺炎の像である。直接の死因はこれによるものと思われる。縦隔に於いては気管、心外膜に浸潤し、それほど重篤ではないが癌性心外膜炎の状態であった。前方へは胸骨および第 8, 9 肋骨および肋間筋に浸潤していた。転移は肝左葉と全身のリンパ節に認められた。肝臓では最大直径 3 cm 程の境界明瞭でかつ黄褐色の腫瘤が数個認められた。その他主な臓器に転移は認められなかった。

2) 光学顕微鏡的所見

第 1 回目の手術時の摘出標本に於いて、腫瘍細胞はおもに索状、或は巣状の配列をとり浸潤性の増殖を示している像が観察された (Fig-3a)。小葉様の構造や皮膜ははっきりしなかった。広範に渡り未分化癌が占め、一部散在性に数石上に配列する低分化の扁平上皮を認める。未分化癌は小型の hyperchromatic な核を有しており、胞体に乏しく、上皮様の配列に乏しい。これに対し、扁平上皮細胞はやや大型の疎なクロマチンを有しており、胞体も豊かである。数個から数十の細胞が集簇し、明瞭な上皮性の配列を示している。individual keratinization を認めるが、明瞭な cancer pearl の形成は認められない。細胞間橋は極く一部に認められる (Fig-3b)。部分的ではあるが、上皮成分に混在するように密に接し、多数のリンパ

Fig-2 a). 腫瘍は縦隔と左胸腔に充満しており、特に左胸腔では一部の肺実質を除き、ほとんど腫瘍と置換されていた。腫瘍は弾性硬で線維化強く周囲との境界は明瞭であった。

Fig-2 b). 右側では、胸膜の一部に極僅かの腫瘤を認めるのみであった。左右に明瞭な差があるものの両側性に癌性胸膜炎が起こっていることが判る。右肺は 1240 g と著明に重くなっており、かつ、硬度が上昇していた。融合性の気管支肺炎の像である。

Fig-3 a). 第 1 回目の手術時の摘出標本 (HE 染色)：腫瘍細胞はおもに索状、或は巣状の配列をとり浸潤性の増殖を示している像が観察された。小葉様の構造や皮膜ははっきりしなかった。広範に渡り未分化癌が占め、一部散在性に数石上に配列する低分化の扁平上皮癌を認める。

Fig-3 b). 未分化癌は小型の hyperchromatic な核を有しており、胞体に乏しく、上皮様の配列は認められない。これに対し、扁平上皮細胞はやや大型の疎なクロマチンを有しており、胞体も豊かである。

Fig-3 c). 部分的ではあるが、上皮成分に混在するように密に接し、多数のリンパ球が集簇している像が認められた。リンパ球は小型成熟型であり、上皮周囲には多数認められるが、間質には殆ど認められなかった。

Fig-4 a). サイトケラチンについては腫瘍の大部分を占める未分化癌の部分では全くの陰性であり、扁平上皮癌の部分でのみ陽性であった。この様な扁平上皮癌の陽性細胞が腫瘍に散在していた。

Fig-4 b). ビメンチンは未分化癌の部分と扁平上皮癌の何れも全くの陰性であった。血管平滑筋は陽性であるので手技上の問題は無いものと判断した。

Fig-5. 甲状腺原発扁平上皮癌の発生頻度



Fig-2 a).

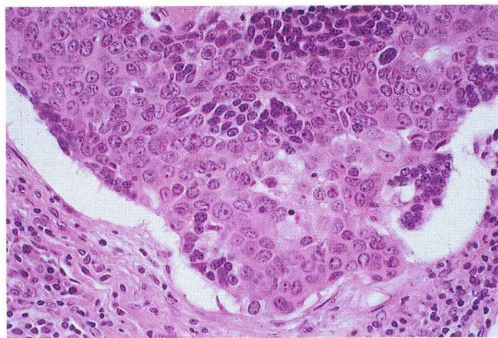


Fig-3 c).



Fig-2 b).

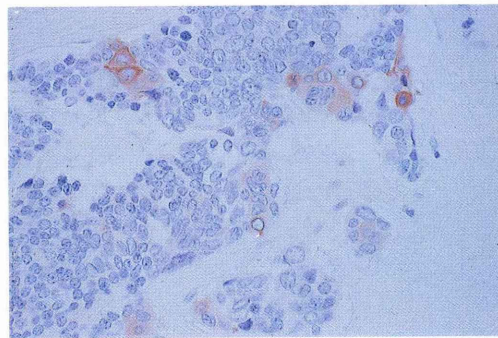


Fig-4 a).

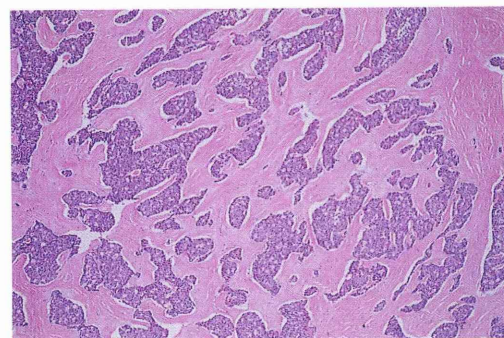


Fig-3 a).

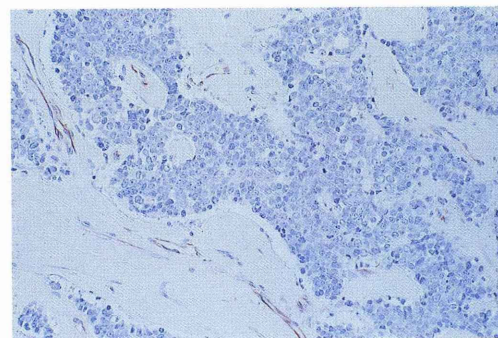


Fig-4 b).

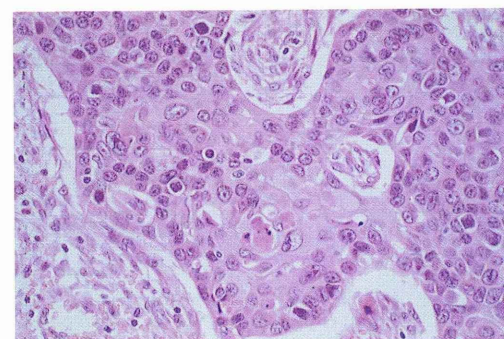


Fig-3 b).

1. 欧米
1964年 Goldman 22/1929=1.1%
2. 本邦
1935年の報告以来現在まで30数例の報告があるに過ぎない。
1973年 宮川 5/532=0.9%
1976年 北村 10/1033=1.0%
1979年 佐々木 3/250=1.2%

Fig. 5

球が集簇している像が認められた。リンパ球は小型成熟型であり、上皮周囲には多数認められるが、間質には殆ど認められなかった(**Fig-3c**)。悪性胸腺腫に非常に類似した組織像であった。

以上より、未分化癌と低分化型の扁平上皮癌が混在している腫瘍であると判断した。間質の線維化が極めて強く、壊死に乏しい像を示す。脈管侵襲は認められない。

3) 免疫組織学的所見

サイトケラチン、ビメンチン、サイログロブリンにつき検索した。

サイトケラチンについては腫瘍の大部分を占める未分化癌の部分では全くの陰性であり、扁平上皮癌の部分でのみ陽性であった(**Fig-4a**)。特に、細胞が敷石状に並ぶ部分では強陽性であった。このような部分が腫瘍に散在していた。

ビメンチン(**Fig-4b**)、サイログロブリンは未分化癌の部分と扁平上皮癌の何れも全くの陰性であった。なお、陽性コントロールでは上記の何れの抗原も検出可能であった。

4. 考 案

甲状腺原発の悪性腫瘍のうち扁平上皮癌の占める割合は極めて少ない。その発生頻度については、かなりのばらつきがあるものの、**Fig-5**のごとく欧米、本邦とも1%前後の値をかかげる研究者が多い¹⁾⁻⁵⁾。但し、生検と剖検では検出感度にかなりの差があり、剖検例では明らかに高いという報告もある⁶⁾。本邦の実際の報告例は谷ら(1985年)によると、30例を数えるに過ぎないという⁷⁾。

組織型については、扁平上皮癌のみの症例は比較的頻度は低く、大部分は他の構成成分を含んでいる。谷らによると、扁平上皮癌のみの症例は原発巣で $16/30=53.3\%$ とされているが⁷⁾原田らの剖検例のみを検索した報告では原発巣で $3/15=20\%$ であったが、転移巣を含め扁平上皮のみであった例は $0/15=0\%$ と報告している⁶⁾。乳頭腺癌との合併が最も多いが、本症例のように扁平上皮癌と未分化癌のみの混在例ははるかに少なく、谷らは $2/30=6.7\%$ 原田らの同様の報告では $0/15=0\%$ であったとされている。

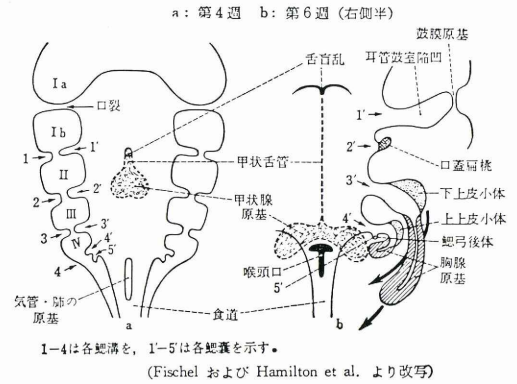


Fig-6. 鰓腸の分化 (模式図)

元来、甲状腺組織に扁平上皮は存在しないのにどうして扁平上皮癌が発症するかという問題は多くの説が掲げられてきたが大きく分けて以下の2つの説に分類出来るであろう。すなわち、迷芽説⁸⁾と扁平上皮化生説⁹⁾である。前者は胎生期に迷入した扁平上皮を基盤に発生するという説であり、後者は正常甲状腺濾胞上皮が扁平上皮化生を起し、それが癌化するとする説である。さらに最近では、すでに癌化した腺癌を基盤として、直接扁平上皮癌に移行するとする説が唱えられている¹²⁾⁻¹⁴⁾。

本症例において、扁平上皮癌が未分化癌に散在性に混在し、かつ小型成熟型のリンパ球が上皮と非常に密に接する像が認められた。これらの所見は悪性胸腺腫に極めて類似した組織像であり、本腫瘍の由来を考える上で極めて示唆に富む所見と考えられる。すなわち、本腫瘍は胸腺原器との関連性を暗示する組織像を呈している。

甲状腺の発生が第三鰓弓の復側からであり、胸腺は第三鰓嚢から発生して来ることから、この両者の発生部位は相接している(**Fig. 6**)。故に甲状腺の中あるいはすぐ横に接して胸腺原器の遺残が見られるのは決して不思議なことではない。ただし、正常の胸腺組織は腫瘍中には発見できなかった。

甲状腺原発の扁平上皮癌は、未分化癌と同様に放射線および化学療法に反応しがたく、他の臓器由来の場合に比して著しく予後が不良であるとい

われている。本邦に於ける集計では1年以上の生存率は僅か3/30=10%であり、しかも何れも腺棘皮癌であったという^{5),7),10),11)}。まして、本症のように未分化癌と扁平上皮癌が合併した例で7年9ヶ月の長期生存を見た例は極めて希であると思われる。その理由としては、まず第一に、これが最初は比較的良性の胸腺腫そのものであったからであろうし、第二に腫瘍の進展が圧倒的に片側の胸腔のみであり、末期まで気道が保たれたことが上げられるだろう。また、3回にわたる手術により気道閉塞および血管侵襲を未然に防ぐことができた点、昇圧化学療法が奏功した点が重要であろう。さらに、患者自身が治療に極めて協力的であった点も見逃せないように思う。

ま と め

甲状腺原発と思われる扁平上皮癌の1剖検例を報告した。従来、甲状腺原発の扁平上皮癌は予後が著しく不良とされてきたが本症例では7年9ヶ月という長期の生存を見た。その理由としては本腫瘍が甲状腺と発生母地の近い胸腺由来の胸腺腫様の構造を示していることと無関係ではないであろう。

それと共に、甲状腺原発の扁平上皮癌の由来について貴重な示唆を与えてくれる症例と考えられた。

文 献

1) Goldman, R.L.: Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: Report of a case and review of the literature. *Amer. Surgeon* **30**, 247-252, 1964.

2) 堺 哲朗: 甲状腺「カンクroid」, *北越医誌* **50**, 1271-1281, 1935.
 3) 宮川 信, 他: 甲状腺原発の扁平上皮癌, 癌の臨床 **19**, 193-200, 1973.
 4) 北村博之, 他: 甲状腺原発扁平上皮癌, *耳鼻臨床* **69**, 1697-1703, 1976.
 5) 佐々木純, 他: 甲状腺原発の類表皮癌と adenoacanthoma, 癌の臨床 **25**, 223-230, 1979.
 6) 原田種一, 他: 甲状腺の扁平上皮癌 — その発生についての臨床病理的考察一, *外科* **45(5)**, 492-496, 1983.
 7) 谷 光毅, 他: 甲状腺原発扁平上皮癌について — 自験例と本邦報告例の検討一, *日気食会報* **36(4)**, 1985, pp. 396-405.
 8) Smith, L.W., Pool, E.H. & Olcott, C.T.: Malignant disease of thyroid gland: clinicopathological analysis of 54 cases of thyroid malignancy. *Cancer* **20**, 1-32, 1934.
 9) Saxen, E.: Squamous metaplasia in the thyroid gland and histogenesis of epidermoid carcinoma of the thyroid. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* **28**, 55-60, 1951.
 10) 渡辺元治: 甲状腺扁平上皮癌の二例, *信州医誌* **8**, 798-801, 1959.
 11) 黒田建彰, 他: 甲状腺原発扁平上皮癌の1症例, *耳鼻臨床* **71**, 269-274, 1978.
 12) Ross, R.C.: Mixed squamous cell carcinoma and papillary adenocarcinoma (adenoacanthoma) of the thyroid gland. *Arch. Pathol.* **44**, 192-197, 1974.
 13) Halpert, B. & Thuss, W.G. Jr.: Columnar cell and squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg.* **28**, 1043-1046, 1950.
 14) Karl, S. & Jack, S.: Pure squamous cell carcinoma and mixed adenosquamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Head and Neck Surgery* **6**, 1035-1042, 1984.