

特異な組織像を示した甲状腺癌の一例

長 沼 廣, 森 洋子*, 酒 井 信 光*
平 幸 雄*, 的 場 直 矢**, 三 浦 俊 治***
佐 藤 真 一, 村 山 晴 信, 湯 田 浩 司

はじめに

甲状腺悪性腫瘍には乳頭癌、濾胞癌をはじめとする種々の組織型があるが、大部分は乳頭癌であり、特殊な組織型を示すものは少ない。免疫染色上、甲状腺原発癌の大部分はサイログロブリン陽性であり、他の腫瘍マーカーは陰性のものが多い。このことが甲状腺の原発性癌と転移性癌との鑑別に役立つ。甲状腺癌の様々な組織型の中で髄様癌は消化管の癌や他臓器の癌のマーカーであるCEAが陽性像を示す腫瘍であり、殆どの症例でカルシトニンも陽性である。今回、我々は甲状腺腺腫と併存し、通常の組織型とは異なり、甲状腺原発癌か転移性癌かの鑑別を要し、かつ、免疫染色上サイログロブリン、CEAや他の腫瘍マーカーが陽性を示した甲状腺癌を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：80歳，男性

主訴：頸部腫瘍

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：50歳 痛風，73歳 脳梗塞，74歳 骨粗鬆症，77歳 胃潰瘍

現病歴：26年前から右頸部の腫瘍に気づいていたが放置していた。最近、腫瘍がやや増大し、某病院にて超音波検査、CT検査にて悪性を疑われたため、当院外科に紹介された。穿刺吸引細胞診にて乳頭癌疑いとなったため、1992年5月甲状腺

摘出術を施行された。

現症：右甲状腺下極に6×6cmの弾性硬、表面平滑、境界鮮明、可動性良好な腫瘍を触知した。嘔声、呼吸困難は認めなかった。

手術所見：頸部襟状切開を行い甲状腺右葉を露出すると6.5×5.7×3.6cmの腫瘍が右葉中下極を占め、下極は前縦隔に潜る形となって認められた。癒着は一部前頸筋にのみ見られた。峡部の2個の結節を含め、右葉を全摘した。悪性を疑われたが、高齢者であり、リンパ節腫脹も認められなかったので特にリンパ節廓清は行わなかった。

肉眼所見：摘出された甲状腺には6×7×4cmの腫瘍を認め、多結節性で比較的良好に被膜化されていた。一部は茶褐色、一部は灰白色、一部は白色であった(図1)。

組織所見：腫瘍全体はやや異型核を持つものの濾胞腺腫の像を呈していたが(図2)、その一部に核異型が強く、腺管状～充実性増殖を示す癌巣を認め(図3)、一部では腺腫との移行も認められた(図4)。しかし、壊死も強く、組織像が甲状腺原発



図1. 摘出甲状腺腫瘍肉眼像：腫瘍は多結節性で比較的良好に被膜化されていた。一部は茶褐色、一部は灰白色、一部は白色であり、白色部に癌巣を認めた。

仙台市立病院病理科

* 同 外科

** 宏人会中央クリニック

*** 社会保険病院外科

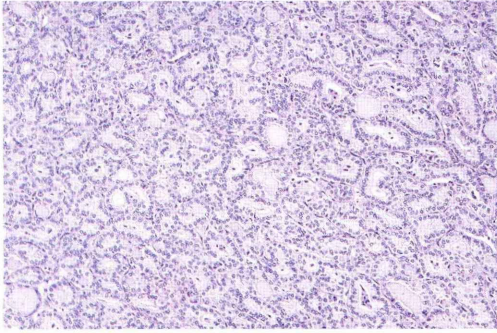


図2. 甲状腺腫瘍組織像：腺腫部分の中等度拡大像。小型の濾胞の密な増殖から成っている。(HE ×10)

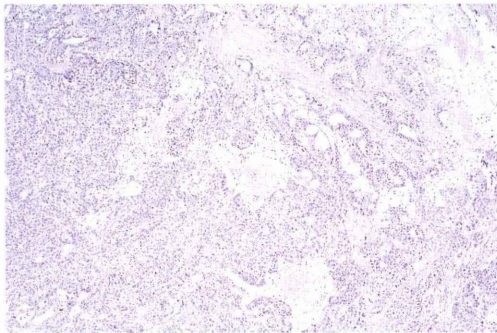


図3. 甲状腺癌部：管状～充実性構造を示す腫瘍が増殖し、核異型が目立ち、ところにより壊死も認められる。(HE ×4)

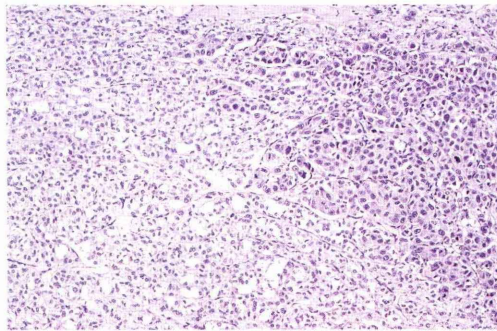


図4. 腺腫部と癌部の移行像：明らかに腺腫と考えられる部分からの異型強い癌腫への移行が見られる。(HE ×10)

の癌とはやや異なり、転移性癌を疑わせる像であった。原発か転移性かの鑑別のため、サイログロブリン、CEA、CA19-9、CA15-3、CA72-4、カル

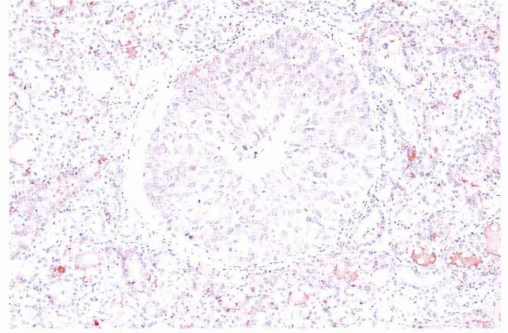


図5. 抗サイログロブリン抗体による免疫染色像：癌腫の一部に強い陽性像を認める。(×40)

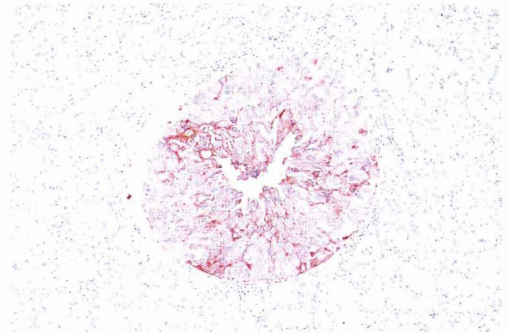


図6. 抗CEA抗体による免疫染色像：癌腫部分に陽性像を認めるが、腺腫部分では陰性である。(×40)



図7. PCNA染色像：腺腫部は殆ど陰性であるが、癌部では強陽性像を示す。(×10)

シトニンなど種々の免疫染色を施し、増殖因子のPCNA染色、癌遺伝子関連のp53蛋白の免疫染色も行い、検索した。

免疫染色：サイログロブリン (図 5)、CEA (図 6)、CA19-9、CA15-3、CA72-3 が陽性であった。カルシトニンは陰性で、アミロイドも見られなかった。PCNA は周囲の腺腫部では弱陽性～陰性であるのに対し、腫瘍部では強陽性であった (図 7)。p53 蛋白は殆どの部で陰性であった。

電顕像：管腔に面して細胞自由縁に多数の microvilli を持ち、ミトコンドリアや遊離リボソームは目立たない。胞体内には lysosome と考えられる dense body を多数認めたが、分泌顆粒と思われる構造物は認められなかった。明らかな microvilli を有する腺管構造を形成していることから、比較的分化した腺癌の像と考えられた (図 8)。

術後経過：転移性甲状腺癌も疑われたため、原発巣検索が行われた。しかし、上部、下部消化管に腫瘍は認められず、胸部レ線では異常陰影は認められなかった。その他の臓器に関しては患者の状態により十分な検索はなされなかった。その後、1993 年 10 月に胸部に単発性の異常陰影が出現し、1994 年 4 月にはやや増大傾向を認めたが、局所の再発は認めず、現在尚存命中である。

最終診断：サイログロブリン陽性のため、甲状腺原発の癌で「その他の悪性腫瘍」に分類した。

考 察

甲状腺悪性腫瘍は表 1¹⁾ に示されるように大部

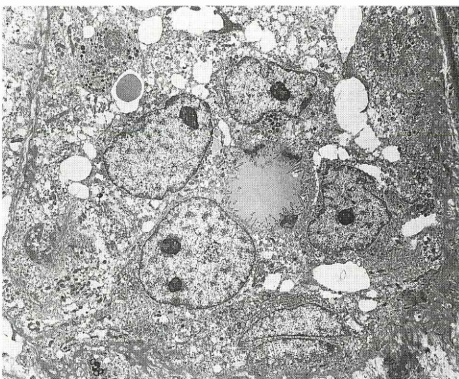


図 8. 腫瘍細胞の電子顕微鏡像：管腔に面した自由細胞縁には microvilli を有し、胞体内には多数の dense body を認めたが、分泌顆粒と考えられる物は認められなかった。(×2,000)

分は乳頭癌、濾胞癌などの上皮性分化癌で、他には多彩な組織像を示す未分化癌などがある。分化型の癌は比較的予後がいいが、未分化癌は極端に予後が悪く、平均余命はおよそ 1 年以内である²⁻³⁾。未分化癌と診断されれば、術後の放射線治療や化学療法が必要になる。従って、分化型と未分化型を正確に診断しなければならない。本症例は 20 年以上甲状腺腫瘍が存在し、最近急速に大きくなったことから臨床的には良性の腫瘍の未分化転化が疑われた。しかし、摘出組織は通常認められる甲状腺癌の組織型とは異なる症例であった。

分化型の甲状腺癌は一般に乳頭状や濾胞状構造を示し、転移性癌と容易に鑑別できる。しかし、中には転移性の癌が甲状腺原発癌に類似することがあり、免疫染色による鑑別が必要になることもある。分化型甲状腺はサイログロブリン陽性であり、CEA は陰性である⁶⁾。従って、サイログロブリンが陰性で、CEA など他の癌のマーカーが陽性の時は転移性癌を考え、原発巣の検索が行われる。この点に関して、甲状腺未分化癌はサイログロブリンや多くの腫瘍マーカーが陰性であり、転移性癌と鑑別が困難な場合がある。本症例は中等度分化型の腺癌の形態を示し、組織型が通常分化型甲

表 1. 甲状腺悪性腫瘍の組織学的分類

1. 乳頭癌	1) 高分化型乳頭癌
	2) 低分化型乳頭癌
特殊型	
	1) 被包型乳頭癌
	2) 濾胞型乳頭癌
	3) 瀰慢性硬化性乳頭癌
	4) 好酸性細胞型乳頭癌
2. 濾胞癌	1) 高分化型濾胞癌
	2) 低分化型濾胞癌
特殊型	
	1) 好酸性細胞型濾胞癌
	2) 明細胞型濾胞癌
3. 未分化癌	
4. 髓様癌	
5. 悪性リンパ腫	
6. その他の悪性腫瘍 (扁平上皮癌, 粘液癌, 肉腫など)	
7. 続発性腫瘍	

状腺癌とは異なり、一見、他臓器の癌の転移を思わせた。しかし、免疫染色上、サイログロブリンが陽性であることから甲状腺由来の癌が最も考えられた。ちなみに、肋骨の転移性腫瘍でサイログロブリン陽性のため原発巣が確定した例も報告されている⁸⁾。

これまでの研究では乳頭癌の70%、濾胞癌の20%サイログロブリン陽性を示すと報告されているが⁷⁾、当院における検索に於いてはその陽性率はもっと高いと考えられる。更に、本症例では通常の甲状腺の分化型では陰性であるCEAが陽性であり、髄様癌の性格を見たが、カルシトニンは陰性で、電顕的にも分泌顆粒は見いだされなかった。当院において、以前に未分化癌と診断されていた症例で、後に免疫染色によりカルシトニン、CEAを証明し、髄様癌と訂正診断された症例を経験している。また、文献的にも同様の例が報告されており⁸⁾、髄様癌は免疫染色による診断が有用である。故に、免疫染色や電顕的検索によってもカルシトニンが証明されない本例を髄様癌の一種と考えることは出来ない。

これまで述べたように原発性か転移性かの鑑別に免疫染色が威力を発揮するが、免疫染色には理論上のいくつかの問題点もある。サイログロブリンはコロイドからの浸潤による非特異的染色が見られ、当院の症例でも明らかに非特異的染色と判断された症例がある。従って、たとえサイログロブリンが陽性といえども他臓器癌の転移を否定できない場合もある。また、CEAにはNCA (nonspecific cross-reacting antigen) に代表される交叉抗原が存在し、十分に非特異的な反応を考慮しなければならない⁶⁾。

更に、本症例の癌は、CA19-9、CA15-3、CA72-4などの腫瘍マーカーも陽性であり、サイログロブリンが陽性であることを除けば、消化管の癌、乳癌などの特徴を有していた。ちなみに甲状腺へ転移しやすい癌としては舌癌、咽頭癌、悪性黒色腫、乳癌、食道癌、肺癌などがある²⁾。本例は高齢者であるため詳細な全身検査がなされていないが、術前、術後の検査では主な臓器の原発性の癌は発見

されなかった。しかし、一年以上の術後経過において原発巣の再発はないが、肺に癌巣と考えられる病巣が出現した。このため肺癌からの転移の可能性は否定できないが、これまでの報告では肺癌の中にサイログロブリン陽性の症例があるとは言われていない。故に、本例を甲状腺原発の癌と考え、肺の病巣は甲状腺癌の転移巣と推測した。

以上のように本例は免疫染色上甲状腺原発癌と考えられたが、1) 通常の甲状腺分化癌としてはあまり見られない組織型である、2) 未分化癌として見た場合、はっきりした腺癌の性格を持つ、3) サイログロブリンは明らかに陽性だが、その他の種々の腫瘍マーカーも陽性であるなどの問題点がある。故に、分化型や未分化型甲状腺癌に分類するのが難しい。これらのことから著者は本腫瘍を甲状腺原発の「その他の悪性腫瘍」に分類した。

文 献

- 1) 坂本穆彦：取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 甲状腺. p.1, 文光堂, 東京, 1992.
- 2) 林 雄二：取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 甲状腺. p.89, 文光堂, 東京, 1992.
- 3) Jereb, B. et al.: Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid. A study of treatment and prognosis. *Cancer* **35**, 1293-1295, 1975.
- 4) 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.
- 5) 片山正一：甲状腺未分化癌と悪性リンパ腫の病理 内分泌外科 **6**, 167-179, 1989.
- 6) 菅間 博：取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 甲状腺. p.132, 文光堂, 東京, 1992.
- 7) Boecker, W. et al.: Immunohistochemical analysis of thyroglobulin synthesis in thyroid carcinomas. *Virch Arch Pathol Anat.* **385**, 187-200, 1980.
- 8) Cramer, S.F. et al.: Impact of diagnostic immuno-histochemistry on the recognition and management of two cases of thyroid cancer with protracted courses. *Arch Pathol Lab Med.* **113**, 1236-1238, 1989.