甲状腺混合髄様濾胞癌と乳頭癌合併例

岩城 詠子・山本 健人・齋藤 等・今村 好章*

A Case of Mixed Medullary and Follicular Carcinoma of the Thyroid Accompanied by Papillary Carcinoma

Eiko Iwaki, Takehito Yamamoto, Hitoshi Saito and Yoshiaki Imamura

(Fukui Medical School)

We report here a case of an unusual thyroid carcinoma. A 72-year-old woman was admitted for a thyroid tumor resection. The serum calcitonin level was elevated markedly at 967 pg/ml (normal range : <40 pg/ml), and the serum thyroglobulin and CEA levels were also elevated. A total thyroidectomy with left neck dissection was then performed. Two tumors were removed : a 10×20 mm tumor from the right lobe and a 30×40 mm tumor from the left lobe, and some lymph nodes were also resected from the left neck. The pathological examination revealed that the right sided tumor was a papillary carcinoma, and that the left sided tumor was composed of medullary carcinoma cells interspersed with follicles containing colloid. The resected lymph nodes included some of the same cells that were present in the left sided tumor. Further examination using immunoperoxidase staining demonstrated that the cells were immunopositive for both calcitonin and thyroglobulin. Therefore, we diagnosed the left sided tumor as a mixed medullary and follicular carcinoma. Three years have passed since the operation, but no recurrence has been recognized.

Key words : mixed medullary and follicular carcinoma, papillary carcinoma, calcitonin, thyroglobulin, immunoperoxidase staining

はじめに

甲状腺髄様癌は甲状腺癌の中では比較的稀な腫瘍であるが、近年髄様癌に濾胞癌の混在した、mixed medullary and follicular carcinoma (MFC) が少数ながら報告されるようになった。MFCは髄様癌の一亜型として位置づけられており、髄様癌の形態と、濾胞癌の形態を合わせ持つ腫瘍で、その両者がそれぞれカルシトニン、サイログロブリンの免疫活性を持つものとされているが、その組織発生、生物学的特性については不明な点が多い。

今回我々はMFCに、乳頭癌を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：72歳、女性。

主訴：前頸部腫瘍。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992年10月頃より呼吸困難感が生じ、近医受診した際、前頸部腫瘍を指摘され、精査目的に当科紹介受診した。外来にて行った諸検査の結果、甲状腺腫瘍の診断にて、同年11月30日手術目的に当科入院となった。

入院時現症：耳鼻咽喉には特記所見はなかった。頸部は甲状腺右葉に当たる部位に径約1 cm、左葉に当たる部位に径約2 cmの弾性硬の腫瘍を触知した。頸部リンパ節は触知しなかった。全身状態は良好で、発熱、下痢、

動悸など髄様癌にしばしば見られる特徴的な症状は認めなかった。

血液学的検査：血清 Ca 値を含めた一般血液検査および, TSH, Free T₄, Free T₃ は正常範囲であった。サイログロブリンは 81.1 ng/ml (正常値 <40 ng/ml), カルシトニン は 967 pg/ml (同 <100 pg/ml), CEA は 121 ng/ml (同 <2.5 ng/ml) とそれぞれ上昇を認めた。

画像検査：CT (図 1) 上, 甲状腺右葉に径 1 cm の低吸収の腫瘍像を, また左葉には径 2.5 cm で石灰化を伴った内部の不均一な腫瘍を認めた。頸部エコー上, 右葉には境界不明瞭な充実性の腫瘍を, 左葉には境界不明瞭で内部エコー不均一な腫瘍を認めた。タリウムシンチグラフィでは両葉とも集積を見たが, delayed scan では陰性であった。

以上の検査結果より甲状腺髄様癌が強く疑われたため, 上皮小体, 副腎の検索も行ったが腫瘍や, 機能障害は認められなかった。尿中カテコラミン値も正常範囲であった。散発性髄様癌の診断にて1992年12月3日手術を行った。

手術所見：全身麻酔下, 前頸部切開にて甲状腺を露出したところ両葉に腫瘍が存在し, 甲状腺全摘を行った。右頸部にはリンパ節は存在しなかったが, 左頸部には大小のリンパ節が存在したため, 左頸部郭清術も行い, 13 個のリンパ節を摘出した。両側反回神経は温存したが, 上皮小体は確認できなかった。

摘出標本：甲状腺右葉に 10×20 mm の充実性腫瘍が,

図 1 術前の CT 像

右葉に径 1 cm, 左葉に径 2.5 cm の腫瘍像を認める。

左葉には被膜を持たない 30×40 mm の, 石灰化を伴った多房性の腫瘍が存在した。

病理組織所見：H-E 染色では右葉の腫瘍(図 2)は特徴的な乳頭状構造を持ち, 核はすりガラス状で, 所々に核溝も見られ典型的な乳頭癌の像を示していた。左葉の腫瘍(図 3)は大小不同の核と広く顆粒状の細胞質を持った腫瘍細胞が充実性に増殖し, 髄様癌を思わせるが一部にはコロイドを含んだ濾胞を形成していた。左頸部より摘出した転移リンパ節も, 左葉摘出標本と同様の細胞からなり, ところどころ濾胞構造を示していた(図 4)。コンゴローレッド染色では間質にアミロイドの沈着が見られ

図 2 H-E 染色標本(右葉の腫瘍) (×400)

乳頭状構造を示す細胞の核はすりガラス状で, 所々に核溝も見られ, 典型的な乳頭癌の像を示している。

図 3 H-E 染色標本(左葉の腫瘍) (×400)

大小不同の核と広く顆粒状の細胞質を持った腫瘍細胞が充実性に増殖し, 一部にはコロイドを含んだ濾胞を形成している。

た。左葉および転移リンパ節は髄様癌と濾胞癌が混在しいわゆる混合癌と考えられた。このことを確認するために特殊染色を行った。左葉の標本に酵素抗体法にてカルシトニン染色を行うと、ほとんどすべての細胞質が褐色に染まりカルシトニン分泌が盛んなことが示唆された(図5)。さらに濾胞上皮マーカー物質であるサイログロブリンによる染色を行っても褐色に染まる部分が見られ、サイログロブリンを産生している腫瘍細胞もあることがわかった(図6)。CEA 染色でも強陽性であった。

電顕(図7)像では、左葉の腫瘍細胞は細胞質によく発達した細胞内小器官と、多数の神経内分泌顆粒が認められた。

これらの結果から、左葉の腫瘍は髄様癌の形態と、濾胞癌の形態が混在した、mixed medullary and follicular carcinoma であり、これに右葉の乳頭癌を合併したものと診断された。

術後経過：手術後、カルシトニン値は 96 pg/ml、サイログロブリン値は 13.5 ng/ml、CEA 値は 2.3 ng/ml といずれも正常範囲まで下降した。これらの値の測定と、

図4 H-E 染色標本(左頸部転移リンパ節)(×400)
左葉摘出標本と同様の組織像を示す。右方に一部正常リンパ節組織が見られる。

図5 カルシトニン染色標本(左葉の腫瘍)(×400)
ほとんどすべての細胞の細胞質が褐色に染まっている。

図6 サイログロブリン染色標本(左葉の腫瘍)(×100)
褐色に染まる部分が見られ、サイログロブリンを産生している腫瘍細胞も存在することがわかる。

図7 電顕所見(左葉の腫瘍細胞)(×7000)
細胞質に多数の神経内分泌顆粒が認められる。

CT 検査を定期的に行い外来にて経過観察中であるが、術後 3 年 1 カ月経過した現在再発は認めていない。

考 察

以前より、甲状腺髄様癌にコロイドを含んだ濾胞構造を示す亜型が存在することが報告されてきた^{1)~3)}が、1982年に Hales ら⁴⁾が甲状腺癌で mixed medullary and follicular pattern を示す腫瘍を報告して以来、同様の報告が散見されるようになり(表 1)^{4)~11)}、1988年に WHO の甲状腺組織分類が改訂された際には、MFC も取り上げられている¹²⁾。

この中で、MFC は甲状腺髄様癌の一亜型として位置づけられており、髄様癌の形態と、濾胞癌の形態を合わせ持つ腫瘍で、両者がそれぞれカルシトニン、サイログロブリンの免疫活性を示すものとして定義されている。そのため MFC の診断のためには、抗カルシトニン抗体

および抗サイログロブリン抗体を用いた免疫組織染色を行い、腫瘍細胞からのカルシトニンおよびサイログロブリンの産生を証明することが必須であるが、標本作製の際に正常濾胞が取り込まれてしまう場合や髄様癌で濾胞状構造をとるものと厳密に区別できないことから、その転移巣にて両成分の発現を確認するなど慎重な検索が必要であるとされている。また MFC 細胞がサイログロブリンの免疫活性を示しても濾胞構造を示さなければ、MFC としての診断には不十分であると考えられている。

本症例では MFC の部分は髄様癌に特徴的な腫瘍細胞より構成され、酵素抗体法によるカルシトニン染色でも陽性であったが、コロイドを含んだ濾胞を形成している部分が観察され、しかもそれは標本の端などに偶然取り込まれた正常濾胞とは異なり明らかに腫瘍内部に混在していた。また濾胞形成部分の腫瘍細胞は酵素抗体法によるサイログロブリン染色陽性であった。また転移巣を検

表 1 MFC 報告例

	報告者・年	年齢 性別	CT (pg/ml)	TG (ng/ml)	CEA (ng/ml)	頸部 転移	治 療	家族歴	腫瘍サイズ (mm)	備 考
1	Hales ら ⁴⁾ 1982	44, 男	7800 (0~90)	145 (10~50)	*	有り	甲状腺全摘+b-ND 甲状腺ホルモン療法	なし	40×35×30	
2	Pfaltz ら ⁵⁾ 1983	35, 男	*	*	*	有り	甲状腺全摘+b-ND	*	50×30×30(右葉) 20×20×10(錐体葉)	
3	Ljungberg ら ⁶⁾ 1983	45, 女	*	>4000 (<40)	*	有り	甲状腺全摘+r-ND 甲状腺ホルモン療法	なし	40×45×60	4年後、肺、脳転移にて死亡
4	Parker ら ⁷⁾ 1985	51, 男	35000 (<425)	*	188 (<2.5)	有り	甲状腺全摘+r-ND	なし	正常の2倍	乳頭癌、濾胞癌、髄様癌、未分化癌の混在
5	Burt ら ⁸⁾ 1987	39, 女	*	*	*	*	甲状腺半切除	*	径25	
6	Ogawa ら ⁹⁾ 1989	42, 女	407 (0~90)	*	29.8 (0~5)	無し	甲状腺全摘+LN-ext	*	17×12×12	
7	Kashima ら ¹⁰⁾ 1993	37, 女	*	*	*	有り	甲状腺半切除+LN-ext	*	30×20	
8	Kashima ら ¹⁰⁾ 1993	55, 女	*	*	*	有り	甲状腺半切除+LN-ext	*	20×15	
9	Mizukami ら ¹¹⁾ 1993	27, 男	39000 (<170)	<10 (<10)	248 (<2.5)	有り	甲状腺全摘+b-ND	あり	*	父と姉が髄様癌
10	自験例 1996	72, 女	967 (<100)	81.1 (<40)	121 (<2.5)	有り	甲状腺全摘+I-ND	なし	30×40	右葉に乳頭癌を合併

CT : カルシトニン

TG : サイログロブリン

b-ND : 両頸部郭清術

r-ND : 右頸部郭清術

I-ND : 左頸部郭清術

LN-ext : リンパ節摘出

* : 記載無し

索したところ、同様に MFC の構造が確認されたため WHO の組織分類に照らし合わせ MFC と診断された。右葉の腫瘍は H-E 染色標本により典型的な乳頭癌組織が確認された。

MFC の組織発生に関しては未だに不明とされているがそれを考える際には、正常甲状腺の発生から考える必要がある。甲状腺の発生については、従来より、濾胞細胞は内胚葉由来の甲状舌管より生じるとされ、C 細胞は、Pearse が APUD (amine precursor uptake decarboxylase) 系細胞という概念で説明しているように、神経後由来の細胞よりなるとされてきた。この説に従えば MFC の発生に関しては以下の 2 点が考えられる。

第 1 に、正常の C 細胞と濾胞細胞が同時に腫瘍化してその発育段階で混在した可能性である。しかし、原発巣にも転移巣にも同様の組織が観察されることより同時発生的に腫瘍化したというこの仮説は不自然と思われる。

第 2 に、正常に発生した C 細胞と濾胞細胞のいずれかが単独に腫瘍化し後に混在型の腫瘍に分化していった可能性であるが、これも転移巣に見られるという点より疑問が残る。

これまでに MFC が家族性に生じたとする報告¹¹⁾があり、このことから考えても偶発的な腫瘍化よりも、系統的な腫瘍化が起こったものと考えるべきであろう。

諸家^{7,8,11)}の報告をみても C 細胞と濾胞細胞の発生に関して共通の幹細胞が存在する可能性を考えているものが多いようである。その幹細胞と目されているのが ultimobranchial body (鰓後体) である。鰓後体は胎生期に第 4 鰓嚢から発芽し、咽頭嚢から下降してくる甲状腺と接合しその後甲状腺実質内に入り込み C 細胞に成長すると考えられている。Kameda ら¹³⁾によるイヌにおける観察では、C 細胞複合体と呼ばれる C 細胞の細胞集団中に種々の発達段階の濾胞細胞が存在し、そして C 細胞のみならず濾胞細胞も鰓後体から生じることが確認されている。

ヒトにおいてもこの幹細胞である鰓後体が腫瘍化し MFC に成長したと考えれば自然かもしれない。ただし、MFC の報告例が未だ少ないことから考えても、すべての濾胞細胞が鰓後体から発生するか否かは疑問である。しかし甲状腺の発生を考える上でも大変興味深いと思われる。

MFC は報告例そのものが少ないため、その生物学的特性は未だ明らかではない。我々は髄様癌に準じて経過

を観察しているが、今後の症例の蓄積と長期予後についての観察が必要であると思われる。

ま と め

1) mixed medullary and follicular carcinoma (MFC) に乳頭癌の合併した甲状腺腫瘍の 1 例を報告した。

2) 臨床的には血中カルシトニン、サイログロブリン、CEA の高値を認めた。

3) MFC の診断のためには免疫組織染色、および転移巣での病理組織診断が重要である。

本論文の要旨は、第 57 回耳鼻咽喉科臨床学会において口演した。

参考文献

- 1) Bussolati G and Monga G : Medullary carcinoma of the thyroid with atypical patterns. *Cancer* **44** : 1769~1777, 1979.
- 2) Mendelsohn G, Baylin S, Bigner S, et al : Anaplastic variants of medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* **4** : 333~341, 1980.
- 3) Martinelli G, Bazzocchi F, Govoni E, et al : Anaplastic type of medullary thyroid carcinoma. *Virchows Arch Pathol* **400** : 61~67, 1983.
- 4) Hales M, Rosenau W, Okerlund MD, et al : Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern. *Cancer* **50** : 1352~1359, 1982.
- 5) Pfaltz M, Hedinger CE and Muhlethaler JP : Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid. *Virchows Arch [A]* **400** : 53~59, 1983.
- 6) Ljungberg O, Ericsson U, Bonderson L, et al : A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid ; a new tumor entity? *Cancer* **52** : 1053~1061, 1983.
- 7) Parker LN, Kollin J, Wu SY, et al : Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary, papillary, follicular and undifferentiated pattern. *Arch Intern Med* **145** : 1507~1509, 1985.
- 8) Burt AD, MacGuire J, Lindop GB, et al : Mixed follicular-parafollicular carcinoma of the thyroid. *Scott Med J* **32** : 50~51, 1987.
- 9) Ogawa H, Kino I and Arai T : Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. *Acta Pathol Jpn* **39** : 67~72, 1989.
- 10) Kashima K, Yokohama S, Inoue S, et al : Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid ; report of two cases with an immunohistochemical study. *Acta Pathol*

Jpn **43** : 428~433, 1993.

- 11) Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al : Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid occurring in familial form. Histopathology **22** : 284~287, 1993.
- 12) Hedinger C, Williams ED and Sobin LH : The WHO histological classification of thyroid tumors ; a commentary on the second edition. Cancer **63** : 908~911, 1989.
- 13) Kameda Y, Shigemoto H and Ikeda A : Development and

cytodifferentiation of C cell complexes in dog fetal thyroids. Cell Tissue Res **206** : 403~409, 1980.

(原稿受付：平成 8 年 1 月 19 日)
(原稿採択：平成 8 年 2 月 7 日)
別刷請求先：岩城詠子
〒910 福井市下六条15-20
福井厚生病院耳鼻咽喉科)