甲状腺内上皮小体癌例

楯谷 智子¹⁾・北村 溥之²⁾・庄司 和彦¹⁾・高北 晋一¹⁾
岩橋 由佳³⁾・河田 恭孝¹⁾・宮崎 眞和⁴⁾

A Case of Intrathyroidal Parathyroid Carcinoma

Tomoko Tateya, Kazuhiko Shoji, Shin-ichi Takagita and Yasutaka Kawata

(Tenri Hospital)

Hiroyuki Kitamura

(Takai Hospital)

Yuka Iwahashi

(Shimane Prefectural Central Hospital)

Masakazu Miyazaki

(National Cancer Center Hospital East)

Intrathyroidal parathyroid carcinoma is very rare. To our knowledge, only 2 cases of intrathyroidal parathyroid carcinoma had been reported in Japan. Recently, we encountered a case of hyperfunctioning intrathyroidal parathyroid carcinoma.

A 16-year-old female had complained of thirst, polyposia and polyuria for 6 months. An elastic hard nodule 2 cm in diameter was palpated on the right thyroid lobe. The serum calcium level was 16.2 mg/dl and serum intact-PTH level was 1100 pg/ml (normal value in serum: 10~60 pg/ml). Based on ultrasonography and ²⁰¹Tl subtraction ^{99m}Tc scanning, primary hyperparathyroidism due to a hyperfunctioning parathyroid gland in the right thyroid lobe was suspected. A right lobectomy and local dissection was performed. The tumor was histologically diagnosed as an intrathyroidal parathyroid carcinoma. The patient was asymptomatic and normocalcemic 29 months after surgery.

Key words : parathyroid carcinoma, intrathyroidal parathyroid, primary hyperparathyroidism

はじめに

原発性上皮小体機能亢進症 (PHPT) を起こす疾患のなかで上皮小体癌はまれな疾患であり、本邦で PHPT の診断で手術を施行された症例の 2% に過ぎない¹⁾。また、本邦 PHPT 手術症例のうち異所性上皮小体病変による PHPT は 5%、甲状腺内上皮小体病変に限ると 2% であり¹⁾、頻度は少ないが甲状腺腫瘍との鑑別が困難であることがあり、注意を要する²⁾。最近われわれは PHPT を

示す非常にまれな甲状腺内上皮小体癌を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：16 歳，女性。
主訴：口渇，多飲，多尿。
既往歴：12 歳時に紫斑病性腎炎。
家族歴：父親に糖尿病。

1) 天理よろづ相談所病院耳鼻咽喉科

3) 島根県立中央病院耳鼻咽喉科

2) 高井病院耳鼻咽喉科

4) 国立がんセンター東病院頭頸科

図 1 頸部所見

現病歴：約半年間持続する口渇，多飲，多尿があり，また便秘，全身倦怠感もあった。平成 11 年 11 月 15 日に天理よろづ相談所病院内分泌内科を受診した。血清カルシウム 16.2 mg/dl と異常高値を認めたため，精査および高カルシウム血症の治療のため入院となった。

局所所見：甲状腺右葉に径 2 cm の弾性硬，表面平滑，可動性ある腫瘤を触知した（図 1）。頸部リンパ節腫大はなく，声帯麻痺は認めなかった。

検査所見：血液検査で Ca 16.2 mg/dl, free Ca 2.3 mmol, intact-PTH 1100 pg/ml（基準値 10 ～ 60 pg/ml），ALP

図 2 ^{201}Tl - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ サブトラクションシンチグラフィ
甲状腺右葉に集積を認めた（矢印）。

16360IU（ほぼすべて ALP3 の骨型）と異常高値を示していたため，PHPT と診断し，上皮小体病変の局在診断および多発性内分泌腫瘍の有無の精査を行った。

^{201}Tl - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ サブトラクションシンチグラフィで甲状腺右葉に集積を認めた（図 2）。頸部エコーでは，甲状腺右葉内に境界明瞭な低エコー腫瘤を認めた（図 3）。腫大した上皮小体を疑わせる病変は，甲状腺背側の通常的位置には描出されなかった。以上より甲状腺右葉内の異所性上皮小体腫瘍による PHPT を疑った。なお，頸部 CT・MRI は行っていない。

頭部 MRI および腹部エコーで下垂体，睪，副腎に内分泌腫瘍を疑わせる腫瘤性病変を認めず，下垂体ホルモン，

図 3 頸部エコー所見（左：横断像，右：縦断像）

血中および尿中カテコラミン値, CEA, カルシトニンは正常であり, 多発性内分泌腫瘍は否定的であった。

高カルシウム血症の治療: 生理食塩水 3000 ml 前後 / 日, プレドニン 40 mg/日を8日間点滴したが, 血清カルシウム値は14.2 mg/dl以下には下がらず依然として高値であった。

平成11年12月2日当科にて全身麻酔下に甲状腺右葉切除術を施行した。

術中所見: 甲状腺右葉上極に腫瘤があり, 右葉下極背側に上皮小体下腺と思われる腫瘤があった(図4)。甲状腺右葉を上皮小体下腺と思われる腫瘤とともに切除した。周囲組織に癒着は認められなかった。右反回神経は確認保存した。術中迅速病理では, 甲状腺右葉上極の腫瘤は髄様癌の疑いという診断であり, 右葉下極背側の腫瘤は上皮小体組織という診断であった。甲状腺髄様癌と右上皮小体下腺腫瘍によるPHPTの合併と考えた。髄様癌の確定診断がつけばRET遺伝子の検索等を行って甲状腺全摘の適応を考慮することにし, D1 郭清のみ追加して手術を終了した。手術終了時血清カルシウム値は12.7 mg/dlまで下がっていた。気管周囲・甲状腺周囲にリンパ節腫大は認められなかった。

摘出標本: 甲状腺右葉の腫瘍は20 × 20 × 18 mm, 黒褐色の囊胞液を伴い, 断面は黄褐色であった(図5)。また, 甲状腺被膜外の下極よりに10 × 6 × 4 mmの上皮小体を認めた。

図4 術中所見

左が頭側, 上が左側であり, 甲状腺を翻転させ甲状腺背側をみている。甲状腺右葉上極に腫瘤(白い三角), 右葉下極背側に上皮小体と思われる腫瘤(黒い三角)を認めた。

図5 摘出標本

断面を示す。左が頭側。甲状腺右葉上極内に径20 mmの腫瘤があり(白い三角), 甲状腺下極の被膜外に上皮小体を認めた(黒い三角)。

病理組織所見: 右上皮小体下腺は正常の上皮小体組織であった。甲状腺右葉の腫瘍は, カルシトニン, サイログロブリンなどの特殊染色で染まらず, 髄様癌などの甲状腺腫瘍は否定的であった。異型の強い腫瘍細胞が索状およびパリセード状の腫瘍細胞の増殖を示し, 被膜侵襲, 血管侵襲は認められなかったが, 核分裂像が非常に多くみられ強拡大で3個認められる部分もあり, 細胞増殖因子 Ki-67(多いほど悪性を示唆する)で標識される細胞も非常に多かった(図6)。

以上の病理組織学的所見と臨床経過より, 上皮小体癌と診断した。

術後経過: 血清カルシウム値は術翌日には10.4 mg/dl, 術後1週間後には7.1 mg/dlまで低下した。intact-PTHは術翌日に基準値以下にまで低下した。著しい飢餓骨症候群を呈し, 術後7ヵ月間カルシウムとビタミンD補充が必要であった。

intact-PTHは術後3ヵ月目より再び上昇し始め, 160 pg/ml前後の高値を維持した後, 術後16ヵ月で正常化した。その間血清カルシウムはずっと正常値であり, また全身検索の結果再発病巣は認められなかった。術後2年5ヵ月現在, 血清カルシウム値は正常であり再発は認めていない。

考 按

第34回甲状腺外科研究会(2001年, 東京)における

図 6 病理組織所見 (× 80)

左: HE 染色. 矢印は核分裂像を示す.

右: 免疫染色 (Ki-67). 核分裂中の細胞が標識されている.

最近 10 年間の全国 PHPT 手術症例 3152 例の調査結果報告¹⁾によると, 上皮小体病変の頻度は腺腫 2718 例 (86%), 過形成 340 例 (11%) に比し, 癌は 52 例 (2%) とまれであった. また異所性上皮小体病変は 147 例 (5%) と少数であり, その内訳は縦隔内 75 例, 甲状腺内 54 例, 下行不全 11 例, その他 7 例であった.

甲状腺内上皮小体癌は大変まれな疾患であり, 本邦における甲状腺内上皮小体癌の症例報告は渉猟し得た限り 2 例のみであった³⁾⁴⁾.

登⁵⁾は剖検例による甲状腺内上皮小体を 1.8% と報告している. なぜ上皮小体が甲状腺内に埋没するのかはよくわかっていないが, 胎生期に第 4 鰓嚢の上皮成分から甲状腺構成成分が生じる際に, 同じ第 4 鰓嚢から発生分化する上皮小体組織が甲状腺内に埋没するという説⁶⁾と, 甲状腺内上皮小体は第 3 鰓嚢由来の下上皮小体であるという説⁷⁾がある.

上皮小体癌は上皮小体腺腫や過形成などの良性病変に比べ, PHPT の臨床症状が激しいことが知られており, 14mg/dl 以上の血清カルシウム値を示し, 骨病変, 肺炎, 消化性潰瘍, 高カルシウム血症クリーゼなどをきたすことが多いとされる. また, 上皮小体良性病変に比べ腫瘍

が硬くて大きく, 術前に触知されることが多い⁸⁾. また PTH の測定値は, 各施設ごとに正常値が異なり比較が難しいが, 上皮小体癌の多くは異常高値を示すという⁹⁾¹⁰⁾. 岡本ら⁹⁾は上皮小体腫瘍の術前情報を検討し, 癌を予測する所見として頸部腫瘍触知は鋭敏度 (0.995) が高く, 血中 C-PTH 値が正常上限 10 倍以上であることは特異度 (0.787) が最も高いと述べている. 本症例も, 16.2 mg/dl という著しい高カルシウム血症, 正常上限 18 倍の intact-PTH 値, 頸部腫瘍の触知という上皮小体癌の臨床的特徴を備えており, 術前に上皮小体癌の可能性を予測することは可能であった.

上皮小体腫瘍の病理組織診断は難しいことで知られているが, 本症例の病理組織診断において困難な点が 2 つあった. 一つには, 甲状腺内に存在したため, 術中迅速病理で髄様癌と診断されてしまい, 混乱をきたしたことが挙げられる. 上皮小体腫瘍は病理組織学的には甲状腺, 胸腺などの腫瘍との鑑別が困難なことがあり¹⁰⁾, 坂本ら²⁾は術中迅速病理で甲状腺濾胞癌と診断された上皮小体腫瘍症例を報告している. また髄様癌もほかの内分泌腫瘍や肺の小細胞未分化癌に類似し, アミロイドの存在やカルシトニンなどの特殊染色で鑑別されるので¹¹⁾, 迅速凍

結標本のみでは上皮小体癌との鑑別は困難である。本症例では術中迅速診断の際に、甲状腺内の異所性上皮小体病変による PHPT の可能性が高いということを病理医に伝えておらず、病理医が甲状腺腫瘍として診断をつけようとし、また若年例であり PHPT と甲状腺腫瘍の存在から多発性内分泌腫瘍が連想されやすかったために、術中には髄様癌と上皮小体病変の合併という診断になった。術中迅速診断にあたっては臨床所見を十分に病理医に伝える必要があったと反省している。

もう一つの問題点は、上皮小体癌の病理組織学的診断基準はまだ必ずしも確立されていないので、転移や局所浸潤があるものは容易に癌と診断がつくが、そうでないものは病理組織学的に上皮小体癌と確定診断するのが難しいことである⁸⁾。Schantz ら¹²⁾ は、上皮小体癌の病理組織学的特徴として (1) 厚い線維性被膜と結合組織の形成、(2) パリセード状および索状の腫瘍細胞の増殖、(3) 腫瘍細胞の核分裂像、(4) 被膜侵襲あるいは血管侵襲の 4 つの所見を挙げている。特に腫瘍細胞の核分裂像を最も信頼性のある診断根拠として強調している。この Schantz ら¹²⁾ のいう病理診断基準が最も妥当なものとして一般に認められているが、この項目をどこまで満たせば癌の確定診断をつけてよいのか確定しておらず⁸⁾、また実際にはこれらの所見に乏しく病理組織学的に癌と診断することが困難な症例で、再発または転移が発見されて初めて癌の診断が下されることもある¹³⁾¹⁴⁾。本症例は (2) (3) を満たし、特に (3) の腫瘍細胞の核分裂像が著明であることから、臨床所見も踏まえて癌と診断した。

上皮小体癌の治療は外科的摘出が基本であり、再発すると根治的摘出が困難になるため隣接臓器を含め en bloc 摘除を行うことが肝要であるといわれる⁸⁾。リンパ節転移が初回手術時にみられることはまれであり、明らかな転移を認める症例のみ根治的頸部郭清を行うのがよいとされるが¹²⁾、局所浸潤の激しい症例では念のためリンパ節郭清を追加すべきという意見もある¹³⁾¹⁴⁾。本症例は腫瘍を含めた甲状腺右葉切除と局所郭清が施行されており、初回治療としては妥当な術式であったと考える。

本症例では術後経過観察中に、術後 3 ヶ月目より血清カルシウムが正常値のまま intact-PTH 値が上昇し始め、160 pg/ml 前後の高値を維持した後、術後 16 ヶ月で正常化するという特異な経過をたどった。術前に intact-PTH 値が高値であり激しい PHPT 症状を示した症例は、術後血清カルシウムが正常値のまま intact-PTH 値が上昇する

ことがあり、再発ではなくカルシウム代謝にかかわる内分泌学的な機序によるものであることを示唆する報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。そのため、術後の経過観察において再発の指標としては血清カルシウム値が最適であり、血清カルシウムが正常値であれば intact-PTH 値が上昇しても問題はないと考えられる。

石田ら¹⁷⁾の全国集計では上皮小体癌の術後再発率は 34.4% であった。上皮小体癌は増殖傾向の緩徐なものが多くとされ、初回手術から初めの再発までの期間は平均 3 年⁵⁾といわれるが、早いものでは 3 週間、遅いものでは 10 年以上¹⁸⁾と再発までの期間に広い幅がある。本症例は 2 年以上経過したが、長期にわたり注意深く経過観察することが必要と考える。

まとめ

原発性上皮小体機能亢進症 (PHPT) を示す甲状腺内上皮小体癌を経験した。症例は 16 歳女性であり、約半年間持続する口渴、多飲、多尿があった。弾性硬の前頸部腫瘍を触知し、血清カルシウム 16.2 mg/dl、intact-PTH は正常上限 18 倍と異常高値を示した。甲状腺右葉切除術、D1 郭清術を施行し、術後上皮小体癌と診断した。本邦における甲状腺内上皮小体癌の報告はこれまで 2 例であり、非常にまれな症例と考えられた。

本論文の要旨は第 62 回耳鼻咽喉科臨床学会 (2000 年 7 月 8 日、福井市) にて口演した。

参考文献

- 1) 小原孝男：甲状腺髄様癌の現状と予防・早期発見。原発性副甲状腺機能亢進症の現状 (当番世話人報告)。第 34 回甲状腺外科研究会, 2001。
- 2) 坂本 守, 木谷真理, 上地陽子：上皮小体腫瘍の 2 症例—困難であった甲状腺腫瘍との鑑別—。耳鼻臨床 90: 219 ~ 226, 1997。
- 3) 八代 享, 河野通一, 山下共行, 他：初回手術時に見つからず、2 年 6 ヶ月後に摘除に成功した甲状腺内上皮小体癌の 1 例。ホと臨床 34: 256 ~ 259, 1986。
- 4) 江波戸久之, 太田利雄, 石毛則男, 他：甲状腺内に存在した副甲状腺癌の一例。日本臨床細胞学会誌 32: 254, 1993。
- 5) 登 政和：上皮小体の外科解剖。外科診療 29: 147 ~ 155, 1987。
- 6) Wang C: Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid gland; a potential cause of failure in parathyroid surgery. J R Soc Med 74: 49 ~ 52, 1981。

- 7) Bainbridge ET and Barnes AD : Primary hyperparathyroidism due to overactive intrathyroid parathyroid glands; a potential cause of failed exploration. *Br J Surg* **69** : 200 ~ 202, 1982.
 - 8) 小原孝男, 藤本吉秀 : 上皮小体の外科—上皮小体癌—. *内分泌外科* **1** : 179 ~ 187, 1984.
 - 9) 岡本高宏, 小原孝男, 藤本吉秀, 他 : 上皮小体癌の術前診断—術前情報の量的評価—. *内分泌外科* **8** : 401 ~ 405, 1991.
 - 10) Holmes EC, Morton DL and Ketcham AS : Parathyroid carcinoma; a collective review. *Ann Surg* **169** : 631 ~ 640, 1969.
 - 11) 齊藤 脩, 岡田博允, 市川銀一郎 : 7. 4. 頸部の腫瘍性病変. *病理カラーアトラス 耳鼻咽喉科領域の病理*. 270 ~ 293 頁, 杏林書院, 東京, 1992.
 - 12) Schantz A and Castleman B : Parathyroid carcinoma; a study of 70 cases. *Cancer* **31** : 600 ~ 605, 1973.
 - 13) 小原孝男, 藤本吉秀, 伊藤悠基夫, 他 : 原発性上皮小体機能亢進症—上皮小体癌の診断と治療方針—. *外科診療* **29** : 171 ~ 177, 1987.
 - 14) 植松正久, 岡田昌義, 久野克也 : 副甲状腺癌の 8 例. *日臨外* **60** : 1767 ~ 1776, 1999.
 - 15) Mandal AK and Udelsman R : Secondary hyperparathyroidism is an expected consequence of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism; a prospective study. *Surgery* **124** : 1021 ~ 1027, 1998.
 - 16) Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, et al. : Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma; sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* **24** : 1323 ~ 1329, 2000.
 - 17) 石田常博, 横江隆夫, 泉雄 勝 : 上皮小体腫瘍の全国集計 (1980 ~ 1989 年度症例). *内分泌外科* **8** : 37 ~ 45, 1991.
 - 18) 湊 栄治, 寺邊政宏, 小池 宏, 他 : 11 年後に局所再発した上皮小体癌の 1 例. *日臨外* **59** : 2000 ~ 2004, 1998.
-

原稿受付 : 平成14年 5 月 2 日
原稿採扱 : 平成14年 7 月 3 日
別刷請求先 : 楯谷智子
〒524-8524 守山市守山5-4-30
滋賀県立成人病センター耳鼻咽喉科