甲状腺びまん性硬化型乳頭癌の2例

平田 智也 福家 智仁 金児 真美佳
小林 大介 山田 弘之

要 旨

甲状腺乳頭癌の亜型にびまん性硬化型乳頭癌がある。豊富な砂粒体がリンパ管内や甲状腺内にびまん性に浸潤する病理学的特徴に加えて、若年女性に多いことも特徴である。触診や超音波像で慢性甲状腺炎と類似した臨床像をとるため、その病態を把握していないと診断および治療が遅れる可能性がある。治療には高リスク乳頭癌に準じた甲状腺全摘が基本であるが、外側区域にリンパ節転移を伴う症例が少なくないことから、頸部郭清を要する症例も多い。今回、我々は2例の若年女性例において、甲状腺全摘と頸部郭清を行い、術後に放射性ヨウ素治療を追加した。観察期間は短いものの、2例とも再発・転移を認めていない。

キーワード : びまん性硬化型乳頭癌, 慢性甲状腺, 超音波検査, 放射性ヨウ素治療

Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma:

Tomoya Hirata, Tomohito Fuke, Mamika Kaneko, Daisuke Kobayashi and Hiroyuki Yamada

Department of Head and Neck, Otorhinolaryngology, Ise Red Cross Hospital

Summary

Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma is a rare variant. This variant is characterized by diffuse fibrosis, calcification, abundant lymphocytic infiltration and psammoma bodies. This variant is usually seen in female patients in the second decade and has an associated chronic thyroiditis. The sonographic findings of diffuse involvement without an obvious mass in the thyroid make it often misdiagnosed as chronic thyroiditis. The treatment is total thyroidectomy, which is similar to high-risk papillary cancer, but since there are many cases with lymph node metastasis in the lateral neck, modified neck dissection is often performed. Here, we performed total thyroidectomy and modified neck dissection in two young women and added radioiodine isotope therapy postoperatively. Although the observation period was short, no recurrence was observed in either case.

Key words : Diffuse sclerosing papillary carcinoma, Chronic thyroiditis, Sonogram, Radioiodine isotope

[Received Sep. 13, 2021, Accepted Oct. 7, 2021]

はじめに

びまん性硬化型乳頭癌は甲状腺乳頭癌の亜型であり、若年女性に好発し、初診時には既に頸部リンパ節転移を伴うことが多い。びまん性の甲状腺腫大や明瞭な結節像を呈さない超音波像など、慢性甲状腺炎と類似した臨床像をとるため、その病態を把握していないと診断および治療が遅れる可能性がある。当科ではこれまで2例の若年女性のびまん性硬化型乳頭癌を経験している。いずれも本疾患に特有な超音波像を呈し、頸部リンパ節腫大も伴っていた。2例の詳細を紹介するとともに、本疾患の特徴、治療と予後に

関する文献的考察、さらに術後の放射性ヨウ素治療の意義についても考察を行った。

症 例

症例1 : 30歳, 女性。

主訴 : 咽喉頭異常感。

既往歴・家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2010年に咽喉頭違和感を自覚して受診した前医において甲状腺腫瘍を指摘された。穿刺吸引細胞診で甲状腺乳頭癌が疑われ、精査・加療を目的に当院へ紹介となった。

現症：頸部下方にびまん性に硬く腫大する甲状腺を触知した。喉頭内視鏡検査では咽喉頭に腫瘍性病変は認めず、声帯の可動性も良好であった。

血液検査：甲状腺機能は、FT3 2.82pg/ml, FT4 1.28ng/dl, TSH 1.904 μ IU/mlといずれも正常域にあったが、血清サイログロブリンが1,770ng/mlと上昇していた。甲状腺自己抗体は、抗TPO抗体は5.0IU/ml未満であったが、抗Tg抗体が29.9IU/mlと上昇しており慢性甲状腺炎の存在を示唆していた。ほかの一般検血・生化学検査に特記すべき異常所見は認めなかった。

超音波検査：びまん性の甲状腺腫大を認め、内部は低エコーで粗造、右葉峡部の一部に微細石灰化を認めた。気管傍および両側の外側区域にもリンパ節の腫大を認めた（図1）。

図1 超音波検査（症例1）
甲状腺のびまん性腫大と一部に微細石灰化像を認めた。

CT検査：甲状腺はびまん性に腫大し、内部は全体的に低吸収で置き換わっていた。甲状腺腫大による気管の圧排を認めるが、気管内浸潤を疑わす所見は認めなかった。両側深頸部を中心に最大径12mmの腫大リンパ節を複数認めた。両側肺転移を疑う所見は認めなかった（図2）。

穿刺吸引細胞診：エコーで指摘された峡部の微細石灰化領域の穿刺で、重積性に見られる乳頭状集塊が観察され、甲状腺乳頭癌に特徴的な核腫大とすりガラス様核、核溝と核内細胞質封入体を認めた。

手術所見および経過：甲状腺びまん性硬化型乳頭癌 cT3N1bM0 Stage I（甲状腺癌取り扱い規約第6版）の診断のもと、甲状腺全摘および両側D2b郭清を施行した。甲状腺はびまん性に硬く腫大し、胸骨甲状筋を含め、反回神経や気管・食道への周围臓器浸潤は認めなかった。両側の外側頸部に多発性リンパ節腫大を認めたが、内頸静脈・胸鎖乳突筋への浸潤は認めなかった。副甲状腺は両側上腺を温存したが、下腺は両側とも郭清範囲に含めて摘出した。術後の反回神経麻痺は認めず、低カルシウム血症も認めなかった。多発頸部リンパ節転移を念頭に、術後に放射性ヨウ素内用療法（100mCi）を追加した。2021年までの約11年間、定期的に血清サイログロブリン値、抗サイログロブリン抗体値に変動なく、各種画像検査でも再発・転移を認めていない。

術後病理組織検査：甲状腺組織には乳頭癌の増殖がみられ、腺内の静脈・リンパ管侵襲を認めた。両側頸部リンパ節にも乳頭癌の増殖を認め、pT3N1bM0 EX0 Stage I（甲状腺癌取り扱い規約第6版）と診断された。頸部リンパ節転移は、右Ⅲ（4/10）、右Ⅳ（1/3）、右Va（1/11）、右Vb（2/3）、右Ⅵ（0/7）、左Ⅲ（4/8）、左Ⅳ（1/14）、左Va（1/6）、左Vb（2/3）、左Ⅵ（0/3）であった。

図2 造影CT検査（症例1）
A：軸位断。びまん性甲状腺腫大を認め、葉全体が1つの結節のように変化していた（矢頭）。頸部に腫大リンパ節（矢印）を認めた。
B：軸位断。両側頸部に腫大リンパ節（矢印）を複数認めた。

図 3 超音波検査 (症例 2)

A : 右葉, B : 左葉。

甲状腺のびまん性腫大と葉全体に微細石灰化像を認めたが、明らかな結節は認めなかった。

症例 2 : 20 歳, 女性。

主訴 : 甲状腺腫大。

既往歴・家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2020 年に健康診断で甲状腺腫大を指摘されて前医を受診した。びまん性甲状腺腫大を指摘されて、精査加療目的に当院へ紹介となった。

現症 : 頸部下方にびまん性に腫大した甲状腺を触知した。喉頭内視鏡検査では咽喉頭に異常を認めず、声帯の可動性も良好であった。

血液検査 : 甲状腺機能は, FT3 3.74pg/ml, FT4 1.41ng/dl, TSH 1.890 μ IU/ml といずれも正常域であったが、血清サイログロブリン値が 280ng/ml と軽度上昇していた。甲状腺自己抗体は, 抗 TPO 抗体が 9.0IU/ml, 抗 Tg 抗体も 14.1IU/ml と慢性甲状腺炎の存在は否定的であった。

超音波検査 : 甲状腺はびまん性に腫大しており、全葉において低エコーで微細石灰化を認めた。甲状腺周囲のリンパ節腫大を認め、甲状腺との境界が不明瞭であった。また両側の外側区域に多発性リンパ節腫大を認めた (図 3)。

CT 検査 : 甲状腺両葉がびまん性・腫瘤状に腫大していたが、明らかな結節は認めなかった。甲状腺尾側に多数のリンパ節腫大を認め、更に両側深頸部、鎖骨上にもリンパ節の腫大を認めた。肺転移を疑う所見は認めなかった (図 4)。

穿刺吸引細胞診 : 甲状腺両葉の微細石灰化を認める部位での穿刺で、N/C 比の高い濾胞細胞集塊を認め、甲状腺乳頭癌に特徴的な核溝、核内細胞質封入体を認めた。

手術及び術後経過 : 甲状腺びまん性硬化型乳頭癌 cT2N1bM0 Stage I (甲状腺癌取り扱い規約第 8 版) の診断のもと、甲状腺全摘と両側 D3 郭清を施行した。甲状腺は硬く腫大し表面に凹凸を認めたが、胸骨甲状筋を含め、反回神経や気管・食道など周囲臓器浸潤は認めなかった。中央区域に多発性の腫大リンパ節を認めたが、反回神経の温存は可能であった。更に両側の外側区域にも多発リンパ節腫大を認めたが、内頸静脈・胸鎖乳突筋への浸潤は認めなかった。副甲状腺は両側上腺を温存し、下腺は両側とも郭清範囲に含めて摘出した。術後の反回神経麻痺は認めず、血清カルシウム値も正常域に維持されていた。多発リンパ節転移を念頭に、術後の外来アブレーション (30mCi) を追加した。2021 年までの約 8 ヶ月間、血清サイログロブリン値は感度以下で維持され、頸部エコーでリンパ節再発を認めていない。

術後病理組織検査 : 多結節性に乳頭癌の増殖を認め、一部で被膜外進展を認めた。背景の甲状腺にはリンパ組織の増生を認めた (図 5)。外側区域のリンパ節にも乳頭癌の増殖を認め pT2N1bM0 EX1 Stage I (甲状腺癌取り扱い

図 4 造影 CT 検査 (症例 2)

- A：軸位断。びまん性甲状腺腫大を認めるが、明らかな結節は認めなかった。頸部に多発リンパ節腫大（矢頭）を認めた。
 B：軸位断。気管周囲に腫大したリンパ節の集簇（矢印）を認めた。
 C：冠状断。甲状腺に明らかな結節は認めなかった。頸部にリンパ節腫大（矢頭）を認め、気管前に多数の腫大リンパ節（矢印）を認めた。

図 5 術後病理組織 (症例 2)

- A：HE 染色，40 倍。乳頭癌の増生を認め、背景の甲状腺に線維化を認めた。
 B：HE 染色，200 倍。多数の砂粒体形成を伴っていた。
 C：HE 染色，100 倍。砂粒体形成を伴うリンパ管浸潤を認めた。

規約第8版)と診断された。頸部リンパ節転移は、右Ⅲ(5/5)、右Ⅳ(5/5)、右Va(2/6)、右Vb(3/8)、右Ⅵ(0/2)、左Ⅲ(5/5)、左Ⅳ(4/5)、左Va(8/10)、左Vb(1/2)、左Ⅵ(5/10)であった。

考 察

甲状腺乳頭癌は、特徴的な核所見によって病理学的診断が可能で、同じく特徴的なエコー所見から診断は比較的容易になっている。一方で、甲状腺乳頭癌には多くの亜型も報告され、甲状腺癌取り扱い規約第6版で、濾胞型、大細胞型などの亜型の中に今回報告するびまん性硬化型乳頭癌がある。びまん性硬化型乳頭癌の概念は比較的古くから存在し、1953年にCrileやFisherらが、初めてびまん性硬化型を呈する特異な甲状腺乳頭癌の報告¹⁾を行っている。1985年にはVickeryらが乳頭癌の亜型として、濾胞型、被包型に加えてdiffuse sclerosingがあることを提唱した²⁾。本邦では1970年にFujimotoら³⁾が乳頭癌の亜型として、豊富な砂粒体がリンパ管内や甲状腺内にびまん性に浸潤するタイプの乳頭癌を報告し、若年女性に多い特徴まで記している。更に1988年に、HedingerらがHistological Typing of Thyroid Tumours 2nd editionに記載⁴⁾することで、広く知られるようになった。

本邦の報告では、甲状腺乳頭癌全体に占めるびまん性硬化型乳頭癌の割合は0.4%⁵⁾、0.7%⁶⁾、1.6%⁷⁾と稀であるが、小児・若年者甲状腺癌のまとめ⁸⁾では、15歳以下で10%、20歳以下で9.7%と、成人に比較して高率でFujimotoら³⁾が記したように、ほとんどが若年女性に発生する乳頭癌サブタイプと言える。当院で経験した2例も、20歳と30歳の若年女性であった。

触診や超音波検査で明瞭な結節が存在しないことも多く、慢性甲状腺炎と類似した臨床像を呈することが多い。抗サイログロブリン抗体や抗TPO抗体の甲状腺自己抗体が陽性となる例も多く、慢性甲状腺炎と診断されて正確な診断が遅れてしまう症例が少なからず存在する。Fujimotoら⁷⁾は、びまん性硬化型乳頭癌14例中4例で、平均3.8年間(6ヶ月～5年間)、慢性甲状腺炎として加療を受けていたと報告している。若年、特に女性で、びまん性に微細石灰化を伴う場合は、明らかな結節がなくてもびまん性硬化型乳頭癌を念頭に穿刺吸引細胞診などによる鑑別が求められ、早期治療のためには本疾患について把握している必要がある。

診断には超音波検査が有用であり、片葉あるいは両葉がびまん性に腫大し、エコー輝度はhighにもlowにもなり得るが、主結節は認めないことも多い。微小石灰化像は、通常型乳頭癌でも見られる特徴だが、びまん性硬化型乳頭癌においては、葉全体に広がりを見せる点が特徴的である⁹⁾。こういった所見がみられる場合は、主結節がなくても積極的に穿刺吸引細胞診を施行すべきである。一方で、結節の有無や大きさはびまん性硬化型乳頭癌の除外所見ではなく、結節を通常型乳頭癌と短絡的に診断する危険性に

も配慮すべきである。

また、病勢進行が速いため多くの例で多発頸部リンパ節腫大を伴っていることも特徴であり、頸部リンパ節の確認も鑑別に役立つ。更に腫大リンパ節の超音波所見でsnowstorm-like microcalcificationsを認める点も特徴¹⁰⁾で、慎重なリンパ節検索と詳細な評価が肝要と言える。

穿刺吸引された細胞像には、通常型乳頭癌で見られる乳頭状細胞塊や核溝、核内細胞質封入体といった核所見が確認されるが、加えて、多数の砂粒体やリンパ球、扁平上皮化生細胞、ハローボール様集塊などを認めることが本疾患の特徴とされる。一方で、背景に多数のリンパ球を認めるため、慢性甲状腺炎と類似した所見を呈する^{11,12)}点に注意が必要である。

摘出病本の組織型では、主腫瘍の組織構造は通常型乳頭癌と変わらないが、拡張リンパ管内に乳頭状あるいは扁平上皮化生を伴う集塊状の腫瘍浸潤や砂粒体形成を伴う高度のリンパ管浸潤を認め、甲状腺内広範にリンパ球浸潤を伴うことが特徴とされる^{8,13)}。リンパ球浸潤は乳頭癌に対する2次的な免疫反応と解釈されている。間質に分葉状の繊維化を認め慢性甲状腺炎の類似像を呈する点が、本疾患の慢性甲状腺炎との鑑別を難しくしている。

びまん性硬化型乳頭癌の治療は、先述したように結節の有無・大きさが本疾患の除外所見ではないことを念頭に甲状腺全摘出術を原則とすべきである。リンパ節郭清に関しては、外側区域に明らかなリンパ節腫大を認めなければ、中央区域郭清にとどめてよいと考える。しかし実際には、通常型乳頭癌より高率な約80%にリンパ節転移を認めるとされ¹⁴⁾、特に外側区域の頸部リンパ節も目立つことから、頸部郭清術が必要となる症例が多い。

また、診断時に11.6%で遠隔転移を認めることから¹⁴⁾、甲状腺全摘出術と術後放射性ヨウ素内用療法が必要となる症例も少なくない。全例に放射性ヨウ素内用療法を施行する必要はないと考えているが、術後の外来アブレーションに関しては、甲状腺両葉に腫瘍が存在する症例や多発リンパ節転移を伴う症例には積極的に施行する価値があると考えられる。

また、本疾患では抗サイログロブリン抗体が陽性であることが多く、血清サイログロブリン値を指標とした経過観察が難しい症例が少なくない。従って術後の再発・転移の除外診断をヨードシンチグラムに託すことが多くなることを考慮すれば、診断精度をより向上させる点でも、先述した外来アブレーションを行う意義は大きいと言える。

甲状腺乳頭癌における術後の放射性ヨウ素治療は、甲状腺全摘を必要とした高リスク乳頭癌に推奨される補助療法である。遠隔転移など切除困難な病変の他、甲状腺摘出部に腫瘍遺残が懸念される症例に対して100-150mCiを投与する従来の補助療法に加えて、摘出部である甲状腺床に遺残する甲状腺組織を文字通りアブレーションする外来アブレーション治療が可能となった。その目的は、甲状腺床の遺残組織をアブレーションしておくことで、血清サイログ

ロブリン値を可及的に低下させて追跡マーカーにし得ること、更にヨードシンチグラムの精度を向上させることにあ
る。先述したように、本疾患では抗サイログロブリン抗体
陽性例が少なくなく、主にヨードシンチグラムの精度向上
を期待するものである。

報告した2例のうち、1例目は外来アブレーション
(30mCi)が認可される以前の症例であったため、100mCi
で放射性ヨウ素内用療法が施行されていた。一方2例目
は、甲状腺自己抗体が陰性ではあったが、血清サイログ
ロブリン値と並行した追跡にシンチグラムを活用すること
を念頭に外来アブレーションを施行した。

予後等に関する報告では、2017年にVuong, Kondoら¹⁴⁾
がメタ解析による結果を報告しており、通常型乳頭癌より
もやや高いリスクがあることが証明された。頸部リンパ節
転移は通常型48.9%に対してびまん性硬化型では80.3%、
診断時の遠隔転移は通常型4.2%に対して11.6%、治療
後の再発は通常型10.7%に対してびまん性硬化型は22%と、
いずれも高率であった。一方、全生存期間に関しては、通
常型乳頭癌と変わらないとする報告も多く、まだ議論の
余地がある。本邦における若年者でのびまん性硬化型乳頭
癌の報告⁵⁻⁷⁾では、再発率こそ高いものの、疾患特異的生
存率は通常型乳頭癌と大差ないようである。若年であり、治
療への反応性が高いことが一因であると推察されている。

報告した2例は、1例目が術後11年、2例目が術後8ヶ
月の追跡期間で再発・転移を認めていないが、いずれも追
跡期間が短く予後については言及し得るものではない。び
まん性硬化型乳頭癌のaggressiveな病態であることは違
いないため、長期にわたる追跡が必要と考えている。

結 語

- 1) 若年女性2例のびまん性硬化型甲状腺乳頭癌を報告した。
- 2) 2例とも特徴的な超音波像を呈し、両側外側頸部に多発リンパ節転移を認めていた。
- 3) 甲状腺全摘と両側頸部郭清を行い、病勢を考慮して術後に放射性ヨウ素治療を追加した。
- 4) 観察期間は短いものの再発を認めていない。
- 5) 超音波検査で葉全体に広がる微細石灰化像から本疾患を疑い、精査することが肝要である。
- 6) 強い病勢に加えて、甲状腺自己抗体陽性例が多いことから、術後追跡のシンチグラムの診断精度向上のために

外来アブレーションを行う意義は大きいと思われる。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

本論文の要旨は第45回日本頭頸部癌学会(2021年6月、埼玉)
でオンライン発表した。

文 献

- 1) Crile G.Jr., Fisher E.R.: Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma; Report of two cases. *Cancer* 6 : 57-62, 1953
- 2) Vickery A.L., Carcangiu M.L., Johannessen J.V., et al: Papillary carcinoma. *Semin Diag Pathol* 2 : 90-100, 1985
- 3) Fujimoto Y., Akisada M.: Roentgenographic-histologic patterns of calcification in thyroid nodules. *Endocrinol Jpn* 17 : 263-272, 1970
- 4) Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H., et al: Histological Typing of thyroid Tumours, 2nd ed, 1988, p11.
- 5) Akashi J., Sugino K., Kameyama K., et al: Clinicopathologic features and outcomes in patients with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 39 : 1728-1735, 2015
- 6) Fukushima M., Ito Y., Hirokawa M., et al: Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: An 18-year experience at a single institution. *World J Surg* 33 : 958-962, 2009
- 7) Fujimoto Y., Obara T., Ito Y., et al: Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: clinical importance, surgical treatment, and follow-up study. *Cancer* 66 : 2306-2312, 1990
- 8) 菅間 博: 小児甲状腺癌の病理組織学的特徴、特にびまん性硬化型乳頭癌に着目して 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 30 : 281-286, 2013
- 9) Yuhong Z., Daozi X., Ping L., et al: Sonographic findings of the diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *J Ultrasound Med* 29 : 1223-1226, 2010
- 10) Chien-Chin C., Wen-Chung C., Shu-Ling P., et al: Diffuse sclerosing variant of thyroid papillary carcinoma: Diagnostic challenges occur with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of FMA* 112 : 358-362, 2013
- 11) Bongiovanni M., Triponez F., McKee T.A., et al: Fine-needle aspiration of the diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma masked by florid lymphocytic thyroiditis: A potential pitfall: A case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 37 : 671-675, 2009
- 12) 越川 卓, 高木 希, 廣川満良: 甲状腺びまん性硬化型乳頭癌の細胞像 *J.S.C.Cytol.* 53 : 515-520, 2014
- 13) 加藤良平, 菅間 博: 甲状腺癌の病理診断: 新たな展開: 乳頭癌特殊型 *日本甲状腺誌* 6 : 23-26, 2015
- 14) Vuong H.G., Kondo T., Pham T.Q., et al: Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176 : 433-441, 2017