症 例

腺腫様甲状腺腫を合併した慢性甲状腺炎の1例

秋田赤十字病院病理部

浅利 智幸 奈良 幸一 細部 貞廣 斎藤 謙

背景：慢性甲状腺炎では、時に濾胞上皮細胞が核異型を伴うため、悪性細胞との鑑別が重要である。また、甲状腺の多結節病変の診断においては、良性病変と悪性病変とが共存している可能性も考慮する必要がある。

症例：患者は41歳、女性。近医で甲状腺腫を指摘され、平成9年12月当院外科を受診。CT、US像で腺腫様甲状腺腫が疑われた。経過観察のCT像で大きさが増大し、ホルモン値の亢進がみられたため、平成12年3月に右甲状腺全摘が施行された。摘出された右甲状腺には、大結節1個と小結節が数個認められた。大結節の擦過細胞診は、慢性甲状腺炎が疑われた。小結節の擦過細胞診は、リンパ球が少数みられる中に、シート状配列や小濾胞構造を示す細胞集塊が認められた。これらの細胞は細胞質が顆粒状で、核の大小不同、クロマチンの増加が著しかった。慢性甲状腺炎の際の濾胞上皮よりも核異型が強くみえて、悪性細胞も考えられたが、核クロマチンパターンが一樣なため悪性と断定できなかった。

結語：本症例のような核異型の強い濾胞上皮細胞の診断には、follicular carcinoma, oxyphilic cell type の合併を否定しなければならない。背景のリンパ球に加えて、核クロマチンパターンや細胞質所見が重要であると考えられた。

Key words : Chronic thyroiditis—Multinodular lesions—Intraoperative cytology—Thyroid function—Case report

I. はじめに

慢性甲状腺炎は、臓器特異的な自己免疫疾患で、40歳以上の女性に好発する¹⁾。濾胞上皮細胞が変化したoxyphilic cellsは、時に核異型を伴うため、悪性細胞との鑑別が必要となる^{2~4)}。今回私達は甲状腺が著しく腫大し、多結節状を呈した慢性甲状腺炎を経験し

た。術中擦過細胞診で診断が困難であったので、その細胞像を示し、文献的考察を含めて報告したい。

II. 症 例

患 者：41歳、女性

主 訴：甲状腺腫

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：近医で甲状腺腫を指摘され、平成9年12月当院外科を受診。頸部CT (Photo. 1), US像で腺腫様甲状腺腫が疑われた。経過観察の頸部CT像で大きさが増大し、ホルモン値の亢進 (Table 1) がみられたため、平成12年3月に右甲状腺全摘が施行された。摘出された右甲状腺は重さが105 gであり、8×5.8 cmの大結節の他に、直径1~2 cmの小結節が

A case of chronic thyroiditis with adenomatous goiter
Tomoyuki ASARI, C.T., I.A.C., Kouichi NARA, C.T., I.A.C.,
Sadahiro HOSOBÉ, C.T., I.A.C., Ken SAITO, M.D.
Pathology Division, Akita Red Cross Hospital
論文別刷請求先 〒010-1495 秋田市上北手猿田字苗代沢 222
の1 秋田赤十字病院病理部 浅利智幸
平成12年12月22日受付
平成13年4月27日受理

Photo. 1 Cervical CT showing marked enlargement of the thyroid gland particularly the right lobe associated with a few cystic changes inside.

Photo. 2 The right lobe of the thyroid gland involving one large nodule (8×5.8 cm) and several smaller nodules (1-2 cm in diameter) with partial hemorrhage and cystic changes.

Table 1 Thyroid hormone values

	99.3.12	99.7.16	99.10.27	00.1.21	00.2.9	00.3.2	00.4.3	00.5.16
TSH	0.1>	94.9	0.1>	0.1>	0.1>	3.6	359	322
(0.4-4.7 μ u/ml)	L	H	L	L	L		H	H
FT 4	2.1	0.4	2.5	3.0	1.2	0.3	0.2	0.2
(1.0-1.8 ng/dl)	H	L	H	H		L	L	L
FT 3	7.5	3.1	8.3	12.1	4.4	2.4	2.1	2.2
(2.5-4.3 pg/ml)	H		H	H	H	L	L	L
		↑ mercazole	↑ thyradin-s		↑ mercazole		↑ 00.3.24 operation	

Abbreviations : TSH : thyroid stimulating hormone, FT 4 : free thyroxine, FT 3 : free triiodothyronine.
Numerals in the brackets show the normal range of each hormone.

数個認められた (Photo. 2).

III. 細胞所見

術中に, Photo. 2 の枠に示すように, 甲状腺の大結節と1個の小結節の断面を擦過し, 細胞診断を試みた.

大結節の擦過細胞所見: リンパ球が多数みられる中に, 好酸性顆粒を持つ細胞 (oxyphilic cells) が認められた (Photo. 3 a, b). これらの細胞には核異型がみられず, 慢性甲状腺炎が疑われた.

小結節の擦過細胞所見: リンパ球が少数みられる中に, シート状配列や小濾胞構造を示す細胞集塊が認められた (Photo. 4 a, b). これらの細胞は, 細胞質がライトグリーンに染まる顆粒状を呈し, 核の大小不同が著しく, 一部に核形不整がみられた. クロマチンは

細顆粒状に増量, 境界が不明瞭な腫大した核小体がみられた (Photo. 4 c, d). 慢性甲状腺炎の際の上皮の核よりも異型が強くみえて, 悪性細胞も考えられたが, 核クロマチンパターンが一様なため悪性と断定できなかった.

IV. 組織所見

大小の結節には, リンパ球浸潤と細胞質にエオジン好性の顆粒を持つ細胞 (oxyphilic cells) が認められた. リンパ球浸潤の程度 (標本上での面積比) は, 大結節では平均 10~20%, 小結節では平均 40~50% を占めていた. また, 小結節の一部に胚中心を伴ったリンパ濾胞も認められた. 大結節では oxyphilic cells の核異型は認められなかったが (Photo. 5 a), 小結節では oxyphilic cells の核に大小不同, クロマチン

Photo. 3 a : Clusters of follicular epithelial cells with numerous lymphocytes in the background (Pap. stain, $\times 20$). b : Follicular epithelial cells showing granular cytoplasm (oxyphilic cells) (Pap. stain, $\times 60$).

の細顆粒状の増量、腫大した核小体が認められた (Photo. 5 b). 異型が強かったが、悪性の異型とはいえず、慢性甲状腺炎と診断された。

また、術中に擦過されなかった他の小結節に、濾胞上皮の hyperplastic changes が認められた (Photo. 5 c).

V. 考 察

慢性甲状腺炎は甲状腺疾患の中で最も頻度が高く、抗甲状腺抗体陽性者 (Basedow 病を除く) も含めると、その頻度は日本の人口の 17% にのぼるという報告もある⁵⁾。しかし、日常遭遇する機会が多いにもかかわらず、慢性甲状腺炎の組織学的な分類や甲状腺機能については、あまり知られていない。Mizukami らによれば、慢性甲状腺炎は組織学的に oxyphilic, mixed, focal, hyperplastic の 4 型に分類され、それぞれの組織型に対応して甲状腺機能もさまざまである⁶⁾。今回の症例は濾胞上皮の大部分が oxyphilic changes を示し、一部に hyperplastic changes がみられたことから組織学的に mixed type と考えられた。本症例では、甲状腺機能は、Table 1 からわかるように、最初の時点で甲状腺機能亢進があり、抗甲状腺剤であるメルカゾールを投与することによって、

Photo. 4 Cell clusters showing (a) sheet-like and (b) microfollicular appearance with a few lymphocytes. The epithelial cells had enlarged hyperchromatic nuclei with granular cytoplasm (c, d) (a-d : Pap. stain, $\times 60$).

Photo. 5 a : Heavy infiltration of lymphocytes at upper right. Nuclear atypia of follicular epithelial cells were not remarkable (H.E. stain, $\times 20$). b : Lymphocytic infiltration at upper left. Follicular epithelial cells showed varying nuclear size, hyperchromatism, and enlarged nucleoli (H.E. stain, $\times 20$). c : Hyperplastic change of follicular epithelial cells observed in another small nodule. In the right two-thirds, epithelial cells grew into the follicular lumen to form papillary infolding (H.E. stain, $\times 4$).

甲状腺機能の変動がみられた。

また、頸部 CT や US 像で腺腫様甲状腺腫が疑われたため、サイログロブリン検査は行われたものの、抗サイログロブリン抗体検査や抗甲状腺ペルオキシダー

Photo. 6 a : Heavy lymphocytic infiltrate with remnants of follicular epithelial cells inbetween two thyroid nodules. Inset : Higher magnification of the portion indicated by the arrow (H.E. stain, $\times 4$, inset : $\times 20$). b : The nodule on the right consists of large thyroid follicles with a pseudopapillary appearance suggesting adenomatous goiter in the background (H.E. stain, $\times 4$).

ゼ抗体検査は行われなかった。これらの点に関する臨床情報が得られなかったことも、診断を困難にさせた原因の一つと考えられる。

術中擦過細胞診では、大結節の方は多数のリンパ球に加えて、典型的な好酸性顆粒を持つ細胞 (oxyphilic cells) が認められたため、慢性甲状腺炎と診断することは比較的容易であった。他方、小結節の方は濾胞上皮細胞の細胞質がライトグリーンに染まる顆粒状であったが、通常慢性甲状腺炎にみられる上皮の核異型よりは異型度が強く、特に核の大小不同は甲状腺乳頭癌よりも著しかった。このことが診断を困難にさせたもう一つの原因であった。しかし、振り返ってみると、小結節からの濾胞上皮細胞も、大型の異型核を持つ上皮を含めて、核クロマチンパターンが一様とみられた。一般的に、慢性甲状腺炎の oxyphilic type や mixed type にみられる oxyphilic cells の細胞質に

は、ミトコンドリアが豊富に存在し、よく発達しているが⁷⁾、大結節と小結節では oxyphilic cells の細胞質の顆粒に染色性の違いがみられた。ミトコンドリアの分布状態や発達の程度になんらかの差があったのかも知れない。

本症例は、CT 像および肉眼像で明瞭な多結節性パターンを呈し、腺腫様甲状腺腫が疑われたため、この点を病理組織学的に再検討した。甲状腺摘出術施行の2年前に甲状腺針生検が行われたが、この標本には小型～中等大の甲状腺濾胞が採取されていた。これに、軽～中程度のリンパ球・形質細胞浸潤を伴っていることから、この時点ですでに慢性甲状腺炎が発生していたと考えられる。しかし、小さな針生検標本からは、腺腫様甲状腺腫の合併の有無についての判断は難しかった。手術標本では、結節間の隔膜様にみえる部分では、リンパ球浸潤と甲状腺濾胞の萎縮が高度であり、結節内ではリンパ球浸潤が巣状であり軽度であった (Photo. 6 a)。したがって、この多結節パターンの一部は、甲状腺内における炎症の程度の不均一から説明されうる。しかし、他の部分には、著しく拡張した甲状腺濾胞を含む結節も認められた (Photo. 6 b)。この組織像は、本症例の腺腫様甲状腺腫の合併を示唆している。

甲状腺の多結節性病変の診断においては、良性病変と悪性病変とが共存している可能性も考慮する必要がある^{8,9)}。本症例のように核異型の強い濾胞上皮細胞がみられる時は、甲状腺癌、とくに follicular carcinoma, oxyphilic cell type^{10,11)} の合併を否定しなければならない。どちらの細胞にも、核大小不同と核形不整が著明で、核小体の腫大が認められるため、鑑別は困難である。唯一の鑑別点は、背景のリンパ球に加えて、濾胞上皮の核クロマチンパターンにあると考えられた。また、慢性甲状腺炎に合併する悪性腫瘍の中では、悪性リンパ腫が最も多い^{9,12,13)}。そのため、背景のリンパ球の異型性の有無にも注意が必要である^{9,14)}。

本症例は、第39回日本臨床細胞学会秋期大会（大宮，2000年）において発表した。

Abstract

Background : The thyroid gland with chronic thyroiditis occasionally shows follicular epithelial cells with atypical

nucleus that make it difficult to differentiate them from malignant cells ; in the diagnosis of multinodular thyroid lesions, we must consider the possible coexistence of benign and malignant lesions in the same thyroid gland.

Case : A 41-year-old woman with struma was admitted to our Surgery Division in December 1997. Computed tomography (CT) and ultrasonography suggested adenomatous goiter. Follow-up CT showed the lesion was growing and thyroid hormone values were increasing. Right subtotal thyroidectomy was conducted in March 2000. The resected specimen consisted of one large nodule and several smaller nodules. Intraoperative cytology from the large nodule was that of chronic thyroiditis. As for that from a smaller nodule, cell clusters showed a sheet-like and microfollicular appearance. These epithelial cells had enlarged, hyperchromatic nuclei with granular cytoplasm. The cells looked more atypical than those in ordinary cases of chronic thyroiditis, so the possibility of malignancy was suspected. However, the chromatin pattern of the nuclei looked so uniform that we could not decide if the cells were malignant.

Conclusion : When diagnosing such atypical epithelial cells as in this case, we should rule out oxyphilic cell follicular carcinoma. It is important to observe the chromatin pattern and cytoplasm precisely and lymphocytes in the background.

文 献

- 1) 網野伸行. 橋本病. 臨床検査 1993 ; 37 : 636~641.
- 2) 山邊博彦. 甲状腺疾患の病理学的分類. 山邊博彦・ほか編. 甲状腺・唾液腺細胞診アトラス. 京都 : 金芳堂, 1993 ; 26, 92~96.
- 3) Rosai, J. Hashimoto Thyroiditis. In : Tumors of the Thyroid Gland. Atlas of Tumors Pathology, Third Series Fascicle 5. Washington, D.C. : AFIP, 1992 ; 303~306.
- 4) Hedinger, Chr. Tumour-like lesions. In : Histological Typing of Thyroid Tumours. Second Edition. Springer-Verlag : World Health Organization, 1988 ; 17~18.
- 5) 飯高 誠. 甲状腺疾患セミナー. Medical Practice 1999 ; 16 : 931~936.
- 6) Mizukami, Y., Michigishi, T., Kawato, M., Sato, T., Nonomura, A., Hashimoto, T., et al. Chronic thyroiditis : Thyroid function and histologic correlations in 601 cases. Hum. Pathol. 1992 ; 23 : 980~988.
- 7) 山田 喬. 甲状腺・副甲状腺. 山田 喬・ほか編. 細胞病理診断学. 東京 : 文光堂, 1995 ; 437~441.
- 8) 江藤澄哉. 橋本病. 日本臨床 1999 ; 57 : 61~66.
- 9) 青笹克之, 高桑徹也. 橋本病と甲状腺腫瘍との鑑別診

- 断. 日本臨床 1999 ; 57 : 206~210.
 - 10) Hedinger, Chr. Follicular carcinoma. In : Histological Typing of Thyroid Tumours. Second Edition. Springer-Verlag : World Health Organization, 1988 ; 7~8.
 - 11) 甲状腺外科検討会. 濾胞癌. 甲状腺取り扱い規約, 第5版. 東京 : 金原出版, 1996 ; 19~20.
 - 12) Rosai, J. Autoimmune thyroiditis (lymphocytic and Hashimoto's). In : Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis : Mosby, 1996 ; 497~501.
 - 13) Holm, E.L., Blomgren, H., Löwhagen, T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. N. Engl. J. Med. 1985 ; 312 : 601~604.
 - 14) 広川満良, 畠 榮. 甲状腺悪性リンパ腫の細胞診—反応性リンパ球増殖性疾患との鑑別において—. 日臨細胞誌 1997 ; 36 : 115~118.
-