甲状腺乳頭癌を合併した甲状腺サルコイドーシスの1例

三上 智¹⁾, 牧野 靖¹⁾, 飯島淳司¹⁾, 野田純也¹⁾, 藤浪春菜¹⁾, 鈴木大介²⁾, 長倉優花³⁾, 福嶋麻由³⁾, 馬場 聡³⁾, 岩下寿秀⁴⁾

【要旨】

症例は66歳男性。X-1年3月より当院眼科にてぶどう膜炎の治療を継続していた。X年2月、検診で甲状腺腫大を指摘され当院耳鼻咽喉科を受診。甲状腺右葉の腫瘤に対する穿刺吸引細胞診にて異型細胞を認め、X年5月上旬に甲状腺全摘術を施行した。摘出された甲状腺からは乳頭癌が検出されたほか、背景の甲状腺組織に多数の類上皮細胞肉芽腫を認めた。また術前に施行した頸胸部CTにて多数の肺門縦隔リンパ節腫脹を認めており、X年5月下旬に当科紹介。気管支鏡検査を行い、生検した肺組織からも類上皮細胞肉芽腫を認めた。以上より甲状腺病変を含む全身性サルコイドーシス組織診断群（眼、肺、甲状腺）と診断した。甲状腺病変を認めるサルコイドーシスの報告は少なく、同時に甲状腺癌の合併を認めることも非常に稀である。サルコイドーシスにおける甲状腺病変やサルコイドーシスと悪性腫瘍との関連など示唆に富む症例と考えられるため報告する。

〔日サ会誌 2020; 40: 35-40〕

キーワード：サルコイドーシス，甲状腺サルコイドーシス，甲状腺癌，悪性腫瘍，自己免疫疾患

A Case of Thyroid Sarcoidosis with Papillary Thyroid Carcinoma

Satoshi Mikami¹⁾, Yasushi Makino¹⁾, Atsushi Iijima¹⁾, Junya Noda¹⁾, Haruna Fujinami¹⁾, Daisuke Suzuki²⁾, Yuka Nagakura³⁾, Mayu Fukushima³⁾, Satoshi Baba³⁾, Toshihide Iwashita⁴⁾

Keywords: sarcoidosis, thyroid sarcoidosis, thyroid cancer, malignant tumor, autoimmune disease

はじめに

サルコイドーシス（以下、サ症）における罹患頻度の高い臓器として、肺、眼、皮膚などが挙げられるが、甲状腺に病変を認めることは稀である。またサ症はその免疫学的異常を背景として自己免疫疾患の合併が多いとされているが、悪性腫瘍が合併しやすいかという議論に関してはまだ一定の結論は得られていない。今回我々は、甲状腺乳頭癌と甲状腺病変を含む全身性サ症を合併した症例を経験した。サ症における甲状腺病変やサ症と悪性腫瘍、自己免疫疾患との関わりに関して若干の文献的考察を加えて報告する。

症例呈示

- 患者：66歳，男性。
- 主訴：肺門縦隔リンパ節腫大の指摘。
- 既往歴：副鼻腔炎。

- 家族歴：特記事項なし。
- 生活歴：喫煙歴：なし。アルコール：機会飲酒。
- 職業：運送業。
- 現病歴：生来健康。X-1年3月、近医にて霧視、眼圧上昇を指摘され当院眼科を受診し、ぶどう膜炎と診断されステロイド点眼薬により症状の改善を認めていた。X年2月、定期検診にて甲状腺腫大を指摘され当院耳鼻咽喉科を受診した。甲状腺右葉の腫瘤に対して穿刺吸引細胞診を施行し、異型細胞の検出を認めたため、5月上旬に甲状腺全摘および両側気管周囲リンパ節郭清術を施行した。また術前に施行した頸胸部CTにて多数の肺門縦隔リンパ節の腫大を認めており、精査を目的として5月下旬に当科紹介受診となった。
- 当科初診時現症：身長169 cm，体重74.5 kg，血圧152/98 mmHg，脈拍77/分・整，SpO₂ 96%（室内気）。意識清明。視覚の異常なし。明らかな表在リンパ節は触知せず。

1) 中東遠総合医療センター 呼吸器内科
2) 中東遠総合医療センター 病理診断科
3) 浜松医科大学医学部附属病院 病理診断科
4) 浜松医科大学医学部 再生・感染病理学講座
著者連絡先：三上 智

〒436-8555 静岡県掛川市菖蒲ヶ池1-1
中東遠総合医療センター 呼吸器内科
E-mail: boa_sort3104@yahoo.co.jp

1) Department of Respiratory Medicine, Chutoen General Medical Center, Shizuoka, Japan
2) Department of Diagnostic Pathology, Chutoen General Medical Center, Shizuoka, Japan
3) Department of Diagnostic Pathology, Hamamatsu University Hospital, Shizuoka, Japan
4) Department of Regenerative and Infectious Pathology, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 入院時検査所見

WBC	6700/ μ L	CRP	0.26 mg/dL
Neut	71.1%	ACE	23.2 U/L
Lymph	19%	sIL-2R	1,188 U/mL
Mono	8.2%	Lysozyme	16.8 μ g/mL
Eos	1.3%	KL-6	343 U/mL
Baso	0.4%	IgG	1,710 mg/dL
RBC	527 $\times 10^4$ / μ L	IgG4	73 mg/dL
Hb	16 g/dL	IgA	277 mg/dL
Ht	44.9%	IgM	113 mg/dL
PLT	29.5 $\times 10^4$ / μ L	ANA	<40
TP	7.8 g/dL	PR3-ANCA	0.2 U/mL
ALB	4.3 g/dL	MPO-ANCA	0.1 U/mL
AST	29 U/L	CEA	3.08 ng/mL
ALT	31 U/L	CYFRA	2.7 ng/mL
LDH	186 U/L	Pro-GRP	83.3 pg/mL
ALP	315 U/L	T-SPOT	陰性
γ -GTP	122 U/L	TSH*	3.44 μ IU/mL
CPK	75 U/L	FT ₃ *	3.59 pg/mL
BUN	25 mg/dL	FT ₄ *	1.57 ng/dL
Cre	1.33 mg/dL	サイログロブリン*	26.3 ng/mL
Na	137 mEq/L	TSHレセプター抗体*	陰性
K	4.9 mEq/L	抗サイログロブリン抗体*	<10 IU/mL
Cl	100 mEq/L	抗TPO抗体*	<9.0 IU/mL
Ca	9.9 mg/dL		

* 甲状腺摘出前 (X年2月)

甲状腺摘出後の創部に明らかな異常は認めず。心音整、雑音なし。呼吸音清。腹部圧痛なし。神経学的異常所見なし。体表に明らかな皮疹なし。

●血液検査 (Table 1): 血清アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 23.2 U/L, 可溶性 IL-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 1,188 U/mL, リゾチーム 16.8 μ g/mL と高値を認めた。また甲状腺摘出前の採血検査では, TSH 3.44 μ IU/mL, FT₃ 3.59 pg/mL, FT₄ 1.57 ng/dL, サイログロブリン 26.3 ng/mL と甲状腺機能は正常で, 抗 TPO 抗体などの甲状腺自己抗体もすべて陰性であった。

●画像検査 (甲状腺摘出前): 甲状腺超音波検査では, 甲状腺右葉に長径 13 mm 程度の充実部に小石灰化を伴う混合性腫瘍を認めた。実質は均一であり, その他に異常所見を認めなかった (Figure 1a)。胸部 X 線写真では明らかな異常を認めなかった (Figure 1b)。頸胸部 CT では, 肺野に異常所見を認めなかった (Figure 1c)。甲状腺においては右葉に結節を認めるほか異常所見を認めなかった (Figure 1d)。また多数の肺門縦隔リンパ節の腫大を認めた (Figure 1e)。¹⁸F-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG-PET) では, 甲状腺右葉の結節や腫大を認めた肺門縦隔リンパ節に集積を認め, 甲状腺においては右葉の結節以外に集積を認めなかった (Figure 1f~h)。

●病理組織学的検査: 摘出された甲状腺右葉の腫瘍からは乳頭癌が検出され (Figure 2a), 左葉にも微小癌を認めた。また背景の甲状腺組織には小型の類上皮細胞肉芽腫を多数認めた (Figure 2b)。同時に摘出した両側気管周囲リ

ンパ節においては, FDG-PET で集積を認めた右気管傍リンパ節から乳頭癌の転移を認めた。また, 転移を認めていない数個の両側リンパ節から小型の類上皮細胞肉芽腫が確認された (Figure 2c)。

臨床経過

当科受診の約 1 年前に眼科でぶどう膜炎の診断がなされていたことなどから, 指摘された肺門縦隔リンパ節腫大はサ症の可能性を考え, 気管支鏡検査を施行した。内腔所見は, 中枢側の気管粘膜に網目状血管増生 (network formation) を認めた。右 B⁵ にて気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を施行し, リンパ球が 26.2% と増多, CD4/CD8 比は 11.4 と高値を認めた。また右 B³, B⁴, B⁸ から経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB), 気管分岐下リンパ節 #7 に対し超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) を施行し, B³ での TBLB 検体から乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が確認された (Figure 2d)。穿刺したリンパ節からは類上皮細胞肉芽腫や悪性所見を認めず, 抗酸菌培養も陰性であった。サ症の診断基準に従い, 甲状腺および肺組織から乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認め, サ症の眼病変を示唆する臨床所見 (肉芽腫性前部ぶどう膜炎, 雪玉状硝子体混濁, 網膜静脈周囲炎) が確認されていること, 特徴的検査所見である両側肺門縦隔リンパ節腫脹, 血清 ACE, sIL-2R, リゾチーム高値, FDG-PET での肺門縦隔リンパ節における高集積, BAL 中リンパ球比率の上昇, CD4/CD8 比

Figure 1. 画像所見（甲状腺摘出前）

- (a) 甲状腺超音波所見. 甲状腺右葉に長径13 mm程度の, 充実部に小石灰化を伴う混合性腫瘍を認める. 実質は均一であり, その他に異常所見は認めず.
 (b) 胸部X線写真. 明らかな異常を認めず.
 (c～e) 頸胸部CT. 肺野に異常所見は認めず (c). 甲状腺右葉に結節 (d, 矢頭) と肺門縦隔リンパ節腫大 (e) を認める.
 (f～h) FDG-PET. 甲状腺右葉の結節 (f) や肺門縦隔リンパ節 (g) にFDGの高集積を認める. 甲状腺においては右葉の結節以外に集積は認めず.

上昇を認めていることから組織診断群としてサ症と診断した. 心電図や心臓超音波検査で, 心サ症を疑う所見を認めず, 確認された病変としては眼, 甲状腺, 肺のみであり, ぶどう膜炎はステロイド点眼薬で改善し, それ以外の症状は認めていないことからステロイド全身投与は行わず経過観察の方針としている. またその後の経過において, 初診時から10ヵ月時点で肺門縦隔リンパ節の形状などに大きな変化を認めていない (Figure 3).

考察

今回我々は, 甲状腺乳頭癌と甲状腺病変を含む全身性サ症を合併した1例を経験した. サ症において甲状腺病変を来すことは稀である. 本邦でのサ症剖検例320例での検討では, 4%にあたる13例で甲状腺のサルコイド病変を認めたとの報告がある¹⁾が, 甲状腺の臨床的な症状を認めることは少なく, 生前に診断されることはさらに少ないと考えられる. また悪性腫瘍では時に腫瘍近傍や所属リンパ節に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成し, サルコイド反応と呼ばれる²⁾が, 本症例で摘出した甲状腺および気管周囲リンパ節において認めた類上皮細胞肉芽腫はサルコイド反応

を完全に否定することは困難である. しかし近年サ症における *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) による病因論を背景に, *P. acnes* 特異的モノクローナル抗体 (PAB抗体) により, サ症とサルコイド反応を鑑別できる可能性が示されており³⁾⁴⁾, 本症例で摘出した甲状腺, 気管周囲リンパ節に対してPAB抗体による免疫染色を施行したところ, 肉芽腫内に陽性所見を示した (Figure 2e, f). このことからサルコイド反応より, 甲状腺病変を含めた全身性サ症に甲状腺乳頭癌を合併した可能性の方が考えやすいと思われる.

サ症における甲状腺疾患は, サ症病変が甲状腺に認められる甲状腺サ症と, サ症に甲状腺疾患が合併するものに大きく分類される. 甲状腺サ症は本邦では検索しうる限り, 久保らの報告⁵⁾をはじめとして過去10例認め (Table 2)⁵⁻¹³⁾, 全例が女性であり, 男性例は自験例が初めてである. 甲状腺サ症では甲状腺機能は正常であることが多いとの報告もあるが¹⁴⁾, 本邦での過去の報告では, 甲状腺機能異常の有無やその他甲状腺疾患の合併の有無に関しての傾向は一定ではない. 一方で, サ症患者では免疫異常を背景として, 橋本病やBasedow病などの自己免疫性甲状腺

Figure 2. 病理組織学的所見.

- (a) 甲状腺乳頭癌. 異型濾胞上皮細胞の乳頭状, 濾胞状増殖を認める.
- (b) 背景の甲状腺組織には小型の類上皮細胞肉芽腫を認める.
- (c) 気管周囲リンパ節. 転移を認めていないリンパ節において, 小型の類上皮細胞肉芽腫を多数認める.
- (d) 右肺経気管支肺生検. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める.
- (e, f) PAB抗体染色. 甲状腺 (e), 気管周囲リンパ節 (f) において認めた肉芽腫内に陽性所見を示した (矢印).

Figure 3. 胸部CT (初診時より10ヵ月後)
肺門縦隔リンパ節の形状は初診時から大きな変化を認めず.

疾患の合併頻度が高いとの報告は散見される¹⁵⁾. 本症例では甲状腺摘出前の採血検査では, 甲状腺機能は正常で, 甲状腺に対する自己抗体もすべて陰性であり, 自己免疫性甲状腺疾患の合併は否定的であった. 佐々木らは, サ症患者で生じた自己免疫性甲状腺疾患の合併例において, 甲状腺組織内にはサ症病変を認めない例が多いと報告しており⁹⁾, またHancockらはサ症と自己免疫性甲状腺疾患の合併例において, 多くの症例でサ症の発症が自己免疫性甲状腺疾患に先行していることに注目している¹⁶⁾. つまり, 免疫異常を背景として全身性サ症にある種の自己免疫疾患が合併しやすい可能性はあるが, サ症の甲状腺病変と自己免疫性甲状腺疾患の関連があるとはいきせず, 自己免疫疾患に関しては病変部における局所の異常というより, 全身性の免疫異常を背景として生じている可能性が考えられた.

Table 2. 本邦における甲状腺サルコイドーシスの報告

症例	年齢	性別	甲状腺機能	甲状腺自己抗体	甲状腺疾患の合併	文献
1	49	女	亢進	陰性	Basedow病	5)
2	50	女	亢進	抗TPO抗体	Basedow病	6)
3	27	女	亢進	陰性	Basedow病	7)
4	27	女	亢進	抗TPO抗体	Basedow病	7)
5	74	女	低下	抗TPO抗体	なし	8)
6	51	女	正常	抗TPO抗体	橋本病	9)
7	55	女	正常	/	なし	10)
8	60	女	正常	/	腺腫様甲状腺腫	11)
9	54	女	低下	陰性	なし	12)
10	66	女	亢進	陰性	なし	13)
11	66	男	正常	陰性	甲状腺乳頭癌	(本例)

/: 記載なし

サ症と悪性腫瘍との関連性に関しては、最初にBrinckerらはその細胞性免疫異常を背景に合併頻度が高いと報告し¹⁷⁾、以降も多くの議論がなされているが、現在までに結論は出ていない。最近のsystematic reviewでは、サ症に様々な悪性腫瘍の合併が多いことが報告されている¹⁸⁾。悪性腫瘍の発生機序としては、サ症における細胞性免疫の低下との関連や、サ症の好発部位である肺癌や皮膚癌が多いことから浸潤部位における慢性炎症が関与している可能性が指摘されている¹⁹⁾。本症例において、甲状腺病変を含むサ症が甲状腺癌の発症と関連したのかを証明することは困難であるが、サ症の好発部位である肺において、肺癌の合併例が多いとの報告を多く認めており、病変部における炎症が甲状腺癌の発生を惹起した可能性はある。ただし、本邦において甲状腺サ症と甲状腺癌を合併した論文報告は検索しうる限り過去になく、さらなる症例の蓄積が望まれる。

また、悪性腫瘍とサ症合併例におけるリンパ節腫大の評価は、転移病変かサ症病変かの判断に悩ましい。本症例における肺門縦隔リンパ節の腫大に関しては、ぶどう膜炎の既往やACE, sIL-2Rの上昇を認めていたこと、両側対称性に腫大を認めていたことなどから、サ症による可能性が高いと考えたが、すべてのリンパ節の病理学的な評価を行うことは困難であり、甲状腺癌の転移を完全に否定することはできない。ただし、甲状腺乳頭癌においては、遠隔転移を認めた場合も基本的には甲状腺全摘術と術後の放射性ヨード内用療法（radioactive iodine: RAI）が標準治療となる²⁰⁾。本症例においては、術前診断では腫瘍径とFDG-PETにて領域リンパ節である右気管傍リンパ節に1カ所集積を認めていたことから、cT1bN1aM0・Stage II（55歳以上）となり葉峡部切除＋気管周囲郭清の適応となるが²⁰⁾、上述のごとく腫大を認めた肺門縦隔リンパ節が転移でないとは言いきれず、術後の経過でそれらに転移を疑う所見を認めた際にRAIを施行する可能性があったため全摘＋気管周囲郭清を選択し、慎重に肺門縦隔リンパ節に関してはフォローを行う方針とした。現在までのところ大きな変化を認めておらず、RAIは施行していない。その他の悪性腫瘍においても、サ症を合併した際の手術適応や術式選択に関しては、それぞれの疾患に応じて慎重に行う必要

があると考えられる。

結論

甲状腺癌と甲状腺病変を含む全身性サ症を合併した症例を経験した。サ症において甲状腺疾患の合併に留意する必要があるが、甲状腺サ症とそれに併発する甲状腺疾患に関してはまだ報告が少なく、さらなる症例の蓄積が必要である。また、サ症の診断時のみならず経過中も自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併に注意し、腫大リンパ節の評価などは慎重に行うべきである。

引用文献

- 1) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. Acta Pathol Jpn 1993; 43: 377-85.
- 2) Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. Cancer Treat Rev 1986; 13: 147-56.
- 3) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. Mod Pathol 2012; 25: 1284-97.
- 4) Kinoshita Y, Ishiic H, Eishi Y, et al. Histological differences between sarcoidosis and lung cancer-related sarcoid reaction. Respir Investig 2020; S2212-5345 (20) 30063-0 [Online ahead of print]
- 5) 久保 正, 中瀬真一, 谷内莊成, 他. 甲状腺サルコイドーシスと甲状腺機能亢進症を伴った1例. 内科1973; 32: 361-5.
- 6) 吉田 博, 富地信和, 石田茂登男. 甲状腺・上皮小体にサルコイドーシス病変をみたバセドウ病の1例. 日外会誌1982; 83: 702-6.
- 7) 片山正一, 松塚文夫, 松林 直. サルコイド病変を伴う甲状腺機能亢進症の2例. 内分泌外科1984; 1: 253-6.
- 8) 平山雅清, 植竹健司, 工藤翔二. 甲状腺病変を認めたサルコイドーシスの1例. 内科1986; 57: 191-5.
- 9) 佐々木悠, 原田達司, 柴本忠昭, 他. 甲状腺サルコイドーシス—本邦報告例と慢性甲状腺炎との関連性を中心として. 臨と研1987; 64: 2132-8.
- 10) 伊達太郎, 木下知子, 石木基夫, 他. 甲状腺サルコイドーシスの1例. 日内会誌1995; 84: 1742-3.

- 11) 尾形雅彦, 荒木京二郎, 浜田伸一, 他. 甲状腺にサルコイドーシス病変をみた腺腫様甲状腺腫の1例. 臨外1996; 51: 369-72.
- 12) 右藤智啓, 乾 直輝, 宮崎洋生, 他. 甲状腺に病変を認めたサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌2008; 46: 667-72.
- 13) Okuma H, Hashimoto K, Wang X, et al. Systemic sarcoidosis with thyroid involvement. Intern Med 2017; 56: 2181-6.
- 14) Winnacker JL, Becker KL, Katz S. Endocrine aspects of sarcoidosis. N Engl J Med 1968; 278: 483-92.
- 15) Malli F, Bargiota A, Theodoridou K, et al. Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis? Hormones (Athens) 2012; 11: 436-43.
- 16) Hancock BW, Millard LG. Sarcoidosis and thyrotoxicosis: A study of five patients. Br J Dis Chest 1976; 70: 129-33.
- 17) Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. Br J Cancer 1974; 29: 247-51.
- 18) Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. Chest 2015; 147: 778-91.
- 19) Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, et al. Sarcoidosis and molecular mimicry—important etiopathogenetic aspects: current state and future directions. Wien Klin Wochenschr 2012; 124: 227-38.
- 20) 日本頭頸部癌学会, 編. 頭頸部癌診療ガイドライン2018年版. 2018; 62-9.