

## 症例報告

### 「甲状腺髄様癌の3例」

奈良県立医科大学 病理診断学講座 伊丹 弘恵、内山 智子、中井 登紀子、高野 将人  
武田 麻衣子、畠山 金太、大林 千穂  
奈良県立医科大学附属病院 病院病理部 龍見 重信、鈴木 久恵、竹内 真央  
田中 京子、西川 武

#### 【抄録】

背景：甲状腺髄様癌は比較的稀な腫瘍である。今回その3例を経験したので報告する。

症例1：75歳女性。検診で甲状腺腫瘍を指摘され、超音波検査で悪性腫瘍が疑われた。症例2：42歳男性。褐色細胞腫クリーゼを発症した際の超音波検査で甲状腺に腫瘍を指摘され悪性腫瘍が疑われた。症例3：61歳女性。血清CEA高値による超音波検査で甲状腺に腫瘍を指摘され、calcitonin 643pg/mlと高値であり髄様癌が疑われた。3例ともに甲状腺穿刺吸引細胞診が施行された。いずれも集塊状～孤在性に出現する結合性の乏しい細胞を認め、細胞は多稜形や紡錘形で形質細胞様に核偏在性を示していた。核は円形で多核のものもあり、クロマチンは粗顆粒状であった。症例2では背景にアミロイドを示唆するライトグリーン好性無構造物質を認めた。3例とも悪性と判定し髄様癌と推定した。手術材料ではいずれも腫瘍細胞が充実胞巣状構造を形成しながら増殖し、間質にアミロイド沈着を認めた。細胞は多稜形で好酸性顆粒状細胞質を伴っていた。免疫組織化学的には、calcitonin、CEA、chromogranin A、synaptophysinが陽性であった。

結論：甲状腺髄様癌の頻度は高くないが、甲状腺の細胞診では常に鑑別に入れておくべき疾患と考える。

#### 【緒言】

甲状腺髄様癌はC細胞への分化を示す甲状腺悪性腫瘍で、頻度は全甲状腺悪性腫瘍の3-5%と比較的稀である。今回我々は甲状腺穿刺吸引細胞診

で髄様癌と推定できた3例を経験したので報告する。

#### 【症例】

症例1：75歳女性。既往歴、家族歴は特記すべきことなし。検診で甲状腺腫瘍を指摘され、超音波検査で甲状腺右葉に辺縁一部不整な低エコー腫瘍を認めた。腫瘍は内部に石灰化を伴い豊富な血流を認めた。悪性腫瘍が疑われ、甲状腺穿刺吸引細胞診が施行された。その後、甲状腺右葉切除術が施行された。

症例2：42歳男性。既往にてんかん、糖尿病があり、家族歴は特記すべきことなし。褐色細胞腫クリーゼを発症し、その際の超音波検査で甲状腺両葉に腫瘍を指摘され悪性腫瘍が疑われた。右葉腫瘍は21mmの不整形な低エコー腫瘍で内部に微細な高エコーがあり、血流が豊富であった。左葉腫瘍は4mmの境界不明瞭な低エコー腫瘍で点状石灰化を伴っていた。甲状腺右葉より穿刺吸引細胞診が行われ、両側副腎褐色細胞腫の手術後に甲状腺全摘出術が施行された。術後の検査でRET遺伝子に変異を認め、multiple endocrine neoplasia (以下、MEN) 2Aと診断された。

症例3：61歳女性。既往歴、家族歴は特記すべきことなし。4年前、胃平滑筋腫で胃切除を受けた時に血清CEAが高値であり、精査の超音波検査で甲状腺左葉に腫瘍を指摘されたが穿刺吸引細胞診で良性であったため経過観察となっていた。しかしCEAは55ng/mlと依然高値で、今回血清calcitoninが測定され643pg/mlと高値であったため甲状腺髄様癌が疑われた。超音波検査では、左葉に18×14mmの辺縁一部不整な低エコー腫瘍を

認め、内部には点状高エコーや石灰化、嚢胞があり、豊富な血流を認めた。再度甲状腺穿刺吸引細胞診が施行され、その後甲状腺全摘出術が施行された。

### 【細胞所見】

甲状腺穿刺吸引細胞診では3例とも標本は適正で細胞採取量は多く、血性背景で、集塊状～孤在

性に出現する結合性の乏しい細胞を認めた。細胞は多稜形や紡錘形を示し、核は形質細胞様に偏在しており円形で2核或多核のものもあり、クロマチンは粗顆粒状であった。症例2のみ背景にアミロイドを示唆するライトグリーン好性無構造物質を認めた。症例3ではCEAの免疫染色が施行され陽性を示した。3例とも悪性と判定し推定組織型は髓様癌とした(図1)。

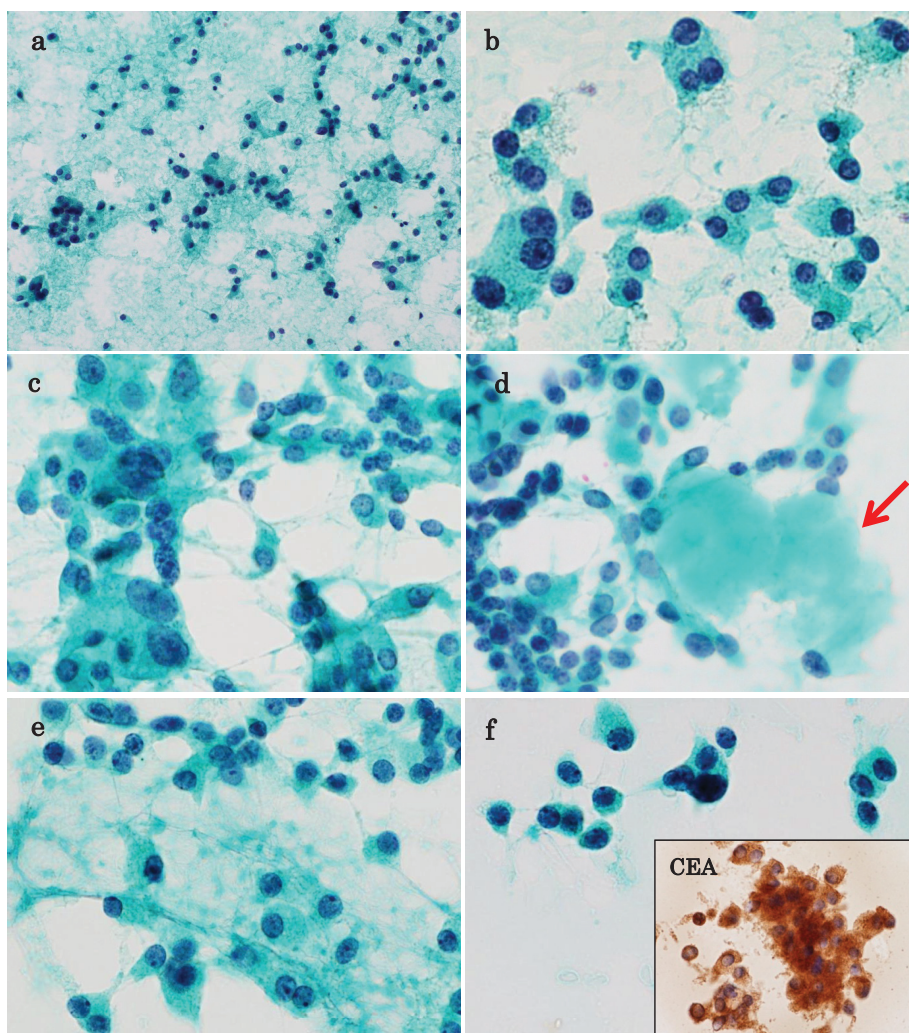


図1：甲状腺穿刺吸引細胞像。

- a, b) 症例1：血性背景に結合性の弱い細胞を認めた。細胞は多稜形で2核・多核細胞もあり、形質細胞様に核偏在性を呈していた(パパニコロウ染色 a: 対物20倍、b: 対物60倍)。
- c, d) 症例2：細胞は核偏在性を示し、核クロマチンは粗顆粒状で大型の2核細胞も認めた。わずかにライトグリーン好性の無構造物質を認めた(矢印)(パパニコロウ染色 対物60倍)。
- e, f) 症例3：細胞は結合性の弱い集塊や孤立散在性を示し、核は偏在性しており2核細胞も認めた。免疫組織化学的にCEA陽性であった(パパニコロウ染色 対物60倍)。

### 【組織所見】

症例1：腫瘍は18×15×13mmで(図2)、一部被膜が不明瞭で周囲甲状腺組織へ浸潤していた。充実胞巣状構造が主体で一部では濾胞状構造を伴っていた。腫瘍細胞は多稜形で好酸性顆粒状細胞質を有していた。中には2核細胞も認めた(図3)。間質に好酸性無構造物質の沈着がありCongo red染色で陽性で、偏光顕微鏡下で緑色複屈折性を示した。免疫組織化学的には、calcitonin、CEA、chromogranin A、synaptophysinがいずれも陽性を示した。

症例2：右葉に20×7×6mm、左葉に3×3×3mmの腫瘍を認めた。腫瘍は両葉とも同様の所見で、充実胞巣状構造の腫瘍細胞が増殖し間質にはdirect fast scarlet(以下、DFS)染色陽性の好酸性無構造物質の沈着を伴い、偏光顕微鏡下で緑色複屈折性を示した。細胞は多稜形～紡錘形で類円

形核と好酸性顆粒状細胞質をもっていた(図3)。免疫組織化学的には、calcitonin、CEA、chromogranin A、synaptophysinがいずれも陽性を示した。なお、本症例のみリンパ節(気管周囲、両側頸部)に転移を認めた。

症例3：左葉に17×14mm、右葉に3×2mmの腫瘍を認めた(図2)。被膜は一部不明瞭で、両葉いずれも腫瘍細胞は充実胞巣状構造が主体で一部濾胞状構造を示し、間に血管が介在していた。細胞は多稜形で類円形核と好酸性顆粒状細胞質をもち、中には大型核・2核細胞を認めた(図3)。間質に好酸性無構造物質の沈着がありDFS染色で陽性を示し、偏光顕微鏡下で緑色複屈折性を示した。免疫組織化学的には、calcitonin、CEA、chromogranin A、synaptophysinがいずれも陽性を示した(図4)。

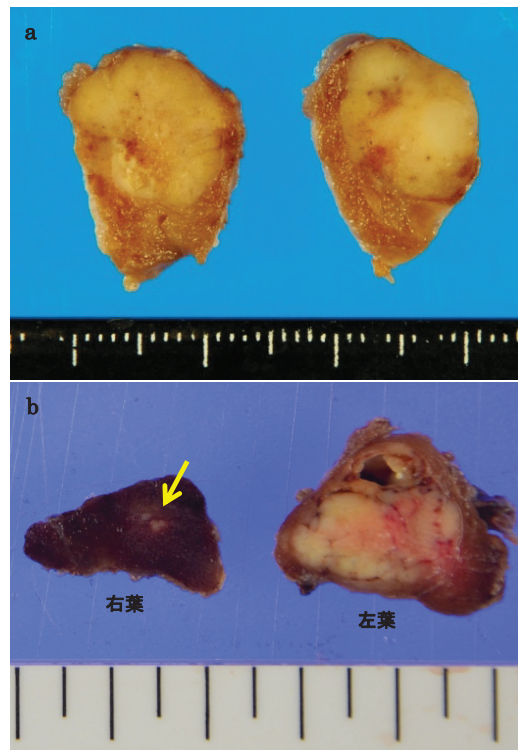


図2：甲状腺手術材料の肉眼像。  
a) 症例1：甲状腺右葉切除材料で、剖面上、18×15×13mmの境界明瞭な白色充実性病変を認めた。  
b) 症例3：甲状腺全摘出材料で、剖面上、左葉に17×14mm、右葉に3×2mm(矢印)の境界明瞭な白色充実性病変を認めた。

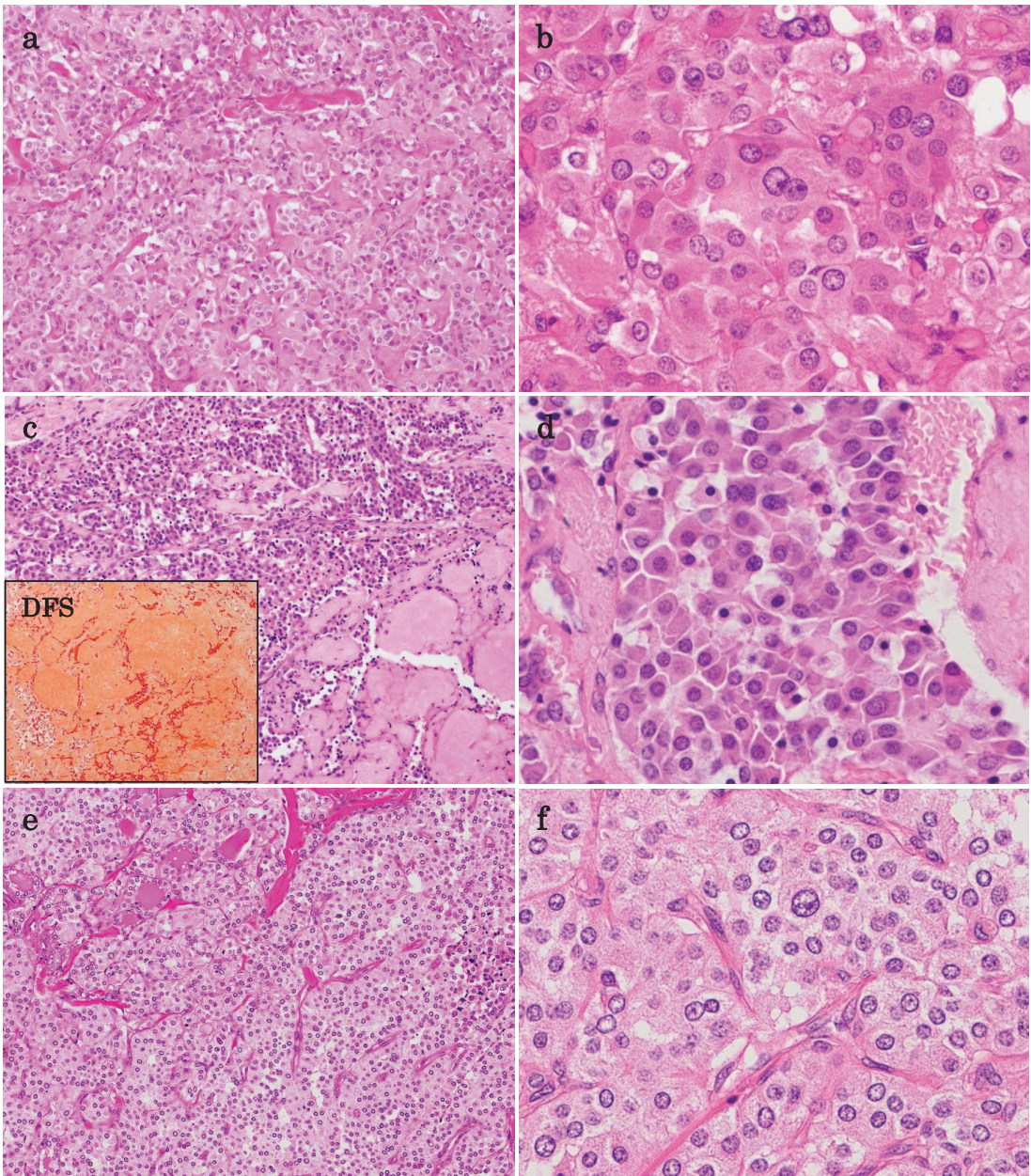


図3：甲状腺腫瘍の組織像。

- a, b) 症例1：腫瘍細胞は主に充実胞巣状構造を形成し、多稜形で好酸性顆粒状細胞質を有していた（HE染色 a: 対物10倍、b: 対物40倍）。
- c, d) 症例2：充実胞巣状構造の腫瘍細胞が増殖し、間質にDFS染色で陽性を示す好酸性無構造物質の沈着を伴っていた。細胞は多稜形で核は偏在していた（HE染色 c: 対物10倍、d: 対物40倍）。
- e, f) 症例3：充実胞巣状、一部濾胞状構造の腫瘍細胞が増殖し、血管が介在していた。細胞は多稜形で好酸性顆粒状細胞質をもち、大型核も認めた（HE染色 e: 対物10倍、f: 対物40倍）。

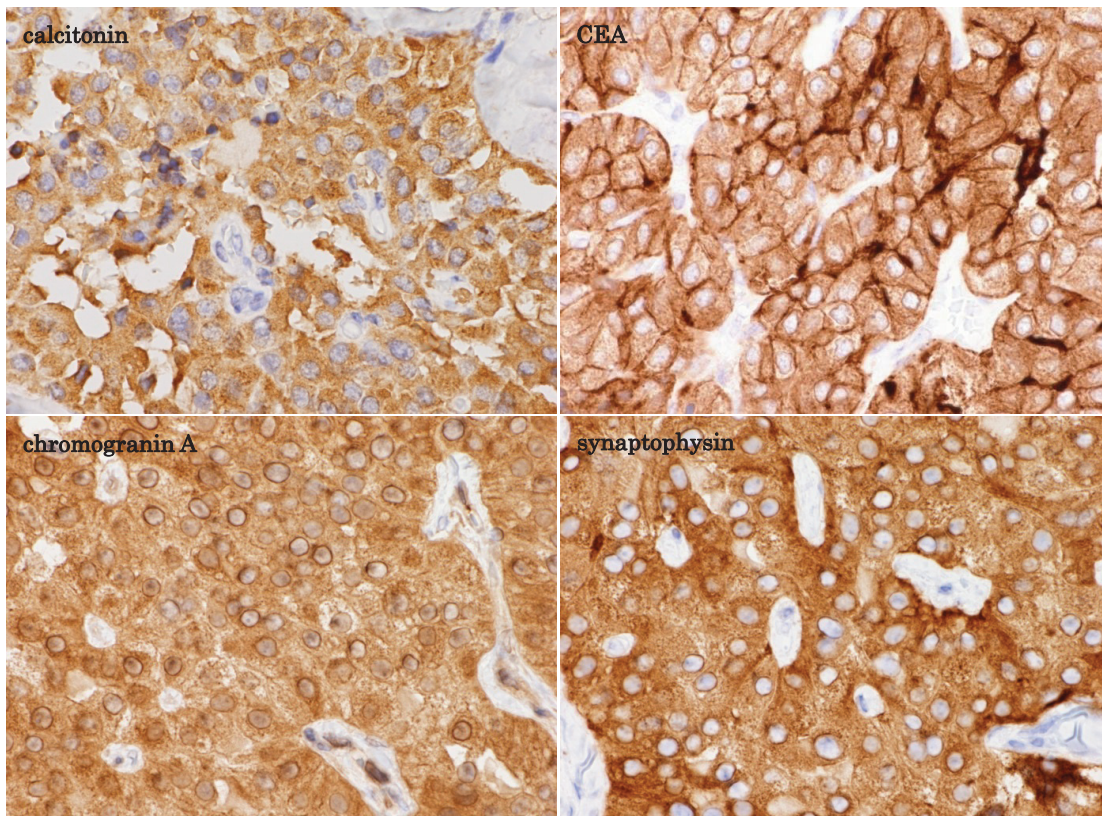


図4：免疫組織化学。  
写真は症例3だが、3例ともcalcitonin、CEA、chromogranin A、synaptophysinが陽性を示した（対物40倍）。

#### 【考案】

甲状腺髄様癌は75-80%が散発性で50-60歳代に好発し、女性にやや多い。20-25%は遺伝性でRET遺伝子の突然変異を伴い、MEN 2A・2B、家族性髄様癌がある。散発性は単発、遺伝性は多発が多い。甲状腺髄様癌では血清calcitoninとCEAの上昇があり、5年生存率は60-80%と乳頭癌よりやや低い。組織像では、腫瘍細胞は充実胞巣状、索状、濾胞状構造を示し線維結合組織で区切られる。細胞質は好酸性顆粒状を呈し境界不明瞭で、間質にアミロイド沈着を伴う。免疫組織化学的には、calcitonin、CEA、内分泌マーカー（chromogranin A、synaptophysin）が陽性を示す。

甲状腺髄様癌の細胞診では、細胞は結合性の乏しい集塊または孤在性を示し、細胞形態は多稜形、

円形、紡錘形など様々である。核は偏在し、形質細胞のように見える。核クロマチンは増量し粗顆粒状いわゆる“salt-and-pepper pattern”を示し、核小体は不明瞭である。2核の出現頻度が高く多形性を示す核も珍しくない。アミロイド沈着は50-70%の頻度で認める。また、核内細胞質封入体の他、Diff-Quik染色では細胞質内に赤色顆粒を認めることがある<sup>1,2)</sup>。

細胞診では種々の疾患との鑑別が必要だが、本腫瘍は孤立散在性の細胞配列が最も鑑別に有用な特徴で、形質細胞様細胞と核の粗顆粒状クロマチンも鑑別に役立つ<sup>3,4)</sup>。頻度は高くないが、紡錘形細胞やアミロイドがあれば髄様癌を強く疑う。また、多形性による核の唐突な大小不同は未分化癌を除く他の甲状腺腫瘍では殆ど認めないと言われている<sup>3)</sup>。髄様癌では核溝は目立たず核クロマ

チンは粗顆粒状だが、乳頭癌は大半の細胞に核溝や微細顆粒状核クロマチンを伴う。髄様癌の細胞は一部不均一だが、濾胞性腫瘍の細胞は概ね均一である。髄様癌でも核の多形性はあるが、低分化癌は壊死や核の大小不同が髄様癌より目立ち<sup>5)</sup>、未分化癌も核の多形性、壊死、核分裂像がより目立つ。髄様癌の細胞には緩いものの結合性があり核小体は不明瞭だが、悪性リンパ腫は細胞の結合性を欠き核小体は明瞭である。髄様癌でも核内細胞質封入体があるが、硝子化索状腫瘍は核内細胞質封入体がより目立ち、yellow bodyが特徴的である。髄様癌では核小体は不明瞭だが好酸性細胞腫瘍は核小体が明瞭である。髄様癌と神経内分泌腫瘍の転移との鑑別は難しいが、臨床情報や免疫組織化学 (calcitonin、CEA) が有用である。免疫組織化学については他に、髄様癌と混合性髄様・濾胞細胞癌との鑑別にはcalcitoninとthyroglobulinが、パラガングリオーマとの鑑別にはcalcitoninとCEAが役立つ。本症例2、3で認めたような小型の結節が多発か臓器内転移かの鑑別は困難だが、甲状腺癌取扱い規約に準じて多発と扱う<sup>6)</sup>。

以上、甲状腺髄様癌の3例を経験した。甲状腺髄様癌は孤立散在性配列や形質細胞様細胞、核の粗顆粒状クロマチンといった細胞所見が特徴的で鑑別に有用である。甲状腺髄様癌の頻度は低いが、甲状腺の細胞診では上記特徴を踏まえて髄様癌も常に鑑別の1つに入れておくべきと考える。

#### 【文献】

1. Matias-Guiu X, DeLellis R, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon: IARC press, 2004: 86-91.
2. Jayaram G, Orell SR. Medullary carcinoma. In: Orell SR, Sterrett GF eds. Orell and Sterrett's Fine Needle Aspiration Cytology, 5th ed. London: Churchill Livingstone press, 2012: 143-5.
3. Kaushal S, Iyer VK, Mathur SR, et al. Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants: a review of 78 cases. *Cytopathology*. 2011; 22(2): 95-105.
4. Papaparaskaeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol*. 2000; 22(6): 351-8.
5. Yerly S, Triponez F, Meyer P, et al. : Medullary thyroid carcinoma, small cell variant, as a diagnostic challenge on fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol*. 2010; 54(5): 911-7.
6. 日本甲状腺外科学会編. 甲状腺癌取扱い規約第7版. 東京: 金原出版, 2015: 4.