

《症例報告》

穿刺吸引細胞診にて細胞質内小腺腔を認めた甲状腺乳頭癌の1例

安岡香¹, 和田有加里¹, 甫喜本憲弘², 行重佐和香²,
水野圭子¹, 小原昌彦¹, 筒井宏行¹, 頼田顕辞¹

要旨：細胞所見の1つに細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina) がある。これは細胞質内に形成される円形の構造物で、多くは腺癌細胞で認められることが知られている。甲状腺乳頭癌は甲状腺癌の中で最も頻度が高い組織型であり、一般的な腺癌としての増殖形態を有しているが、細胞質内小腺腔を有する報告例は殆ど認められない。そのため、細胞質内小腺腔がみられた場合は、細胞診における鑑別疾患に甲状腺乳頭癌を挙げることは難しい。今回我々は、甲状腺乳頭癌術後の80歳代女性で、転移性再発を疑う腫大した頸部リンパ節に対する穿刺吸引細胞診において、甲状腺乳頭癌を示唆する異型細胞に細胞質内小腺腔を確認した。甲状腺乳頭癌以外の腺癌の転移の可能性を否定はできないと考えたが、悪性腫瘍の既往歴は甲状腺乳頭癌しかなく、細胞診標本中に典型的な甲状腺乳頭癌細胞を認め、摘出された腫大リンパ節の組織診にて甲状腺乳頭癌の転移を確認した。そのため、細胞質内小腺腔をきたした異型細胞も甲状腺乳頭癌細胞であると判定した。鑑別疾患を深読みしないためにも、甲状腺乳頭癌の細胞診所見に細胞質内小腺腔が含まれることを細胞検査士や病理医は留意する必要がある。

キーワード：細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina), cytoplasmic colloid inclusions, 穿刺吸引細胞診, 甲状腺癌, 乳頭癌, リンパ節転移

はじめに

細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下 ICL と略す) は、1959年に Hagnenau により確認された細胞質内の円形の構造物であり¹、内面には微絨毛を有することが知られている。この ICL に関しては、乳腺領域で多くの報告がなされており、特に浸潤性乳管癌の硬性型と浸潤性小葉癌で ICL の出現頻度が高いといわれ、一般的には腺癌細胞で見られる構造物と考えられている。甲状腺領域では、ICL を有する病態として、濾胞腺腫²、低分化癌^{3, 4}、髄様癌^{5, 7}、髄様癌由来の未分化癌⁸等が知られている。

甲状腺乳頭癌は、甲状腺悪性腫瘍の中で日本では約90%を占めるとされる頻度の高い組織型であり、この腫瘍は核偏在性を示す腫瘍細胞が乳頭状や濾胞状の構築を形成しており、一般的な腺癌として

の増殖形態を有している。しかし、甲状腺乳頭癌で細胞質内小腺腔を有する報告例は文献検索にて見出すことが殆どできない。そのため、細胞質内小腺腔がみられた場合は、甲状腺乳頭癌を推定疾患として挙げにくいのが現状である。今回我々は、細胞質内小腺腔を有すると考えられる甲状腺乳頭癌症例を1例経験し、貴重な症例と考えられたため報告する。

症例

症例：80歳代、女性

既往歴：甲状腺癌 (約6年前、左葉切除後、甲状腺乳頭癌 pT4apN1M0, pStage IVA)、多関節炎、高脂血症、高血圧症、慢性腎不全

現病歴、入院時検査・画像所見：甲状腺乳頭癌の術後で、術後に左喉頭麻痺や嚥下障害が生じ、その点も併せて経過観察されていた。術後約5年9か月の胸部CTにて1cm大に腫大した右鎖骨上リンパ節を1個指摘された。超音波検査にて、CTで同定

¹ 高知赤十字病院 病理診断科

² 〃 乳腺・甲状腺外科

された腫大リンパ節は検出でき、その病変に対する細胞診結果は、乳頭癌細胞と考えられる細胞集団を認め Class V であった。残存する甲状腺右葉には病変は認めなかった。甲状腺癌のリンパ節転移性再発の診断にて、腫大リンパ節が摘出された。その際、5 mm 大の右Ⅲリンパ節も術中の細胞診にて Class V と判明し、同時に摘出されている。

リンパ節に対する穿刺吸引細胞診所見：右鎖骨上リンパ節と右Ⅲリンパ節の穿刺吸引細胞診検体には、上皮性胞巣が多く散見され、血管軸を伴う乳頭状胞巣（図 A）がみられ、構成細胞にはすりガラス状核、核溝、核内細胞質封入体を認めた（図 B）。甲状腺乳頭癌の転移性再発に合致する細胞像を認めた。少数ではあるが、乳頭癌を示唆する細胞集団の中に、内部に分泌物を有する ICL を細胞質に認めた（図 B）。乳頭癌を疑う細胞集団の中に ICL が認められており、ICL は乳頭癌細胞の所見と推定したが、転移性腺癌を完全に除外できなかった。

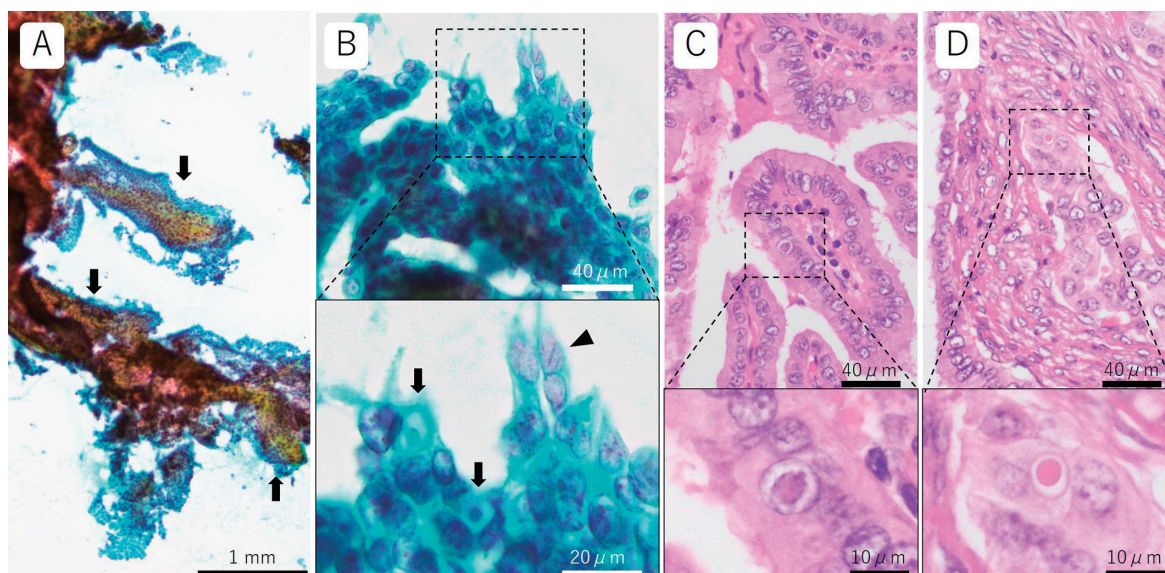
摘出された再発リンパ節と約 6 年前の原発の甲状腺癌の組織所見と、両者の組織像の比較：2 個の転移性再発疑いのリンパ節内には、楕円形から類円形の腫大核と両染色細胞質を有する立方状異型細胞が乳頭状に増殖する像を認めた。異型細胞の核

にはすりガラス状核、核溝、核内細胞質封入体を認めた（図 C）。確認のために行った免疫染色では、TTF1, thyroglobulin は陽性であり、甲状腺乳頭癌の転移性再発と診断した。ICL の所見（図 D）は腫瘍細胞に認められたが、少数であった。Ki-67 陽性率は 8% であった。

この転移巣に関する細胞像から原発巣も再検討したが、本リンパ節と同様の組織像を呈する甲状腺乳頭癌であった。ICL に関しては、原発巣と当時のリンパ節転移巣においていずれも少数確認した。原発巣の Ki-67 陽性率は 1% であった。原発巣と転移巣に対して thyroglobulin の免疫染色を施行し、ICL は thyroglobulin に陽性であった。

考察

甲状腺乳頭癌のリンパ節転移性再発病変に対する穿刺吸引細胞診にて、腫瘍細胞に ICL が存在すると考えられる症例を経験した。甲状腺に発生する病変ないし腫瘍細胞で ICL を有する報告例には、濾胞腺腫²、低分化癌^{3, 4}、髄様癌⁵⁻⁷、髄様癌由来の未分化癌⁸、Hürthle cell lesions（非腫瘍の Hürthle cells と Hürthle cell adenoma, Hürthle cell carcinoma）⁹、甲状腺内胸腺腫 / carcinoma



A-B：頸部リンパ節穿刺吸引細胞診：腫瘍胞巣が多数認められ、一部は血管軸を伴う乳頭状胞巣（→）をみる（A）。腫瘍胞巣の拡大では、細胞質内小腺腔（→）を2か所認め、内部に的状の貯留物と推定される構造物をみる。その構造物を含む胞巣内の細胞にすりガラス状核や核溝（矢頭）をみる（B）。
C-D）摘出された転移性リンパ節の病理組織像：乳頭状に増殖する腫瘍細胞に核内細胞質封入体をみる（C）。浸潤部の腫瘍細胞に細胞質内小腺腔を認め、その内部に好酸性のコロイド様の球状物をみる（D）。核内細胞質封入体と比較し、細胞質内小腺腔には辺縁にヘマトキシリン色がみられない。

showing thymus-like differentiation¹⁰が知られている。ICLを有する甲状腺乳頭癌の報告例は、pubmedと医中誌で検索すると1件認められるだけであり¹¹。甲状腺乳頭癌の細胞像をまとめた報告の中にもICLは明記されていない¹²。しかしながら、甲状腺乳頭癌細胞でcytoplasmic colloid inclusions (CCI)として報告されている細胞所見があり¹³、これがICLの所見を意味しているようである¹⁴。確かに本症例のICLは、内部にみられる物質にthyroglobulinの陽性像が確認できたことから、CCIに合致する所見と考えられた。このCCIは甲状腺乳頭癌の33% (18/54)に認められるとされ¹³、甲状腺乳頭癌で頻度が低い細胞像とはいいがたい。そのため、甲状腺領域にICLを認めた場合は、上述した鑑別疾患に加え甲状腺乳頭癌も加える必要がある。

ICLの内容物に関して、畠山らは、乳癌細胞のICLを詳細に検討しており、出現する構造物内部に分泌物を有するA型と、分泌物を認めないB型に分け、A型は内部の分泌物が円形明瞭なものをA-I型、辺縁が不明瞭なA-II型に分けて報告した¹⁵。乳癌細胞ではA型のICLの内容物は粘液を同定する特殊染色で陽性を示す物質であることが知られている。一方、甲状腺領域のICLの内容物については、上述した通り甲状腺乳頭癌ではコロイドが知られているが¹³、稀に粘液の場合もある¹¹。Massiらは甲状腺低分化癌細胞のICLを電顕で検討し、ICL内にコロイドを示唆する均一な物質の存在を指摘している⁴。甲状腺髄様癌細胞のICLに関しては、Kinjoらは電顕所見にて顆粒が豊富にみられ、免疫組織化学ではcarcinoembryonic antigenに陽性であったと報告しているが⁶、Haleemらは電顕所見にて粘液が含まれていたとしており⁵、さらにDasらは免疫染色にてカルシトニンに陽性を示したと報告している。これらの知見からは、ICLを有する甲状腺腫瘍を経験した場合は、thyroglobulinやカルシトニンの免疫染色を併用することで、ICLを有する腫瘍細胞が甲状腺由来であるかを推定することは可能と思われる。ただし、上述した通り甲状腺乳頭癌や髄様癌でも稀にICL内に粘液が確認されることがあるとなると、そのような症例は極稀であると推定はするが、ICLを有する細胞単独の評価では、他臓器の腺癌細胞と区別することは難しいかもしれない。

甲状腺乳頭癌におけるICLの出現頻度に関して

は、本症例において再発したリンパ節転移巣は最大で1cmであり、その断面に甲状腺乳頭癌がびまん性に分布していたが、組織切片上ではICLは数個と数が少なかった。過去の甲状腺乳頭癌の原発巣とその当時の転移リンパ節も再検討し、両者にはICLを認めたが、いずれも数個であった。本症例のみからも甲状腺乳頭癌におけるICLの出現頻度は、組織診でも細胞診でもかなり低いのではないかと予想される。実際、甲状腺乳頭癌のCCI (ICL)を検討した論文¹³では、CCIが認められた18例中、16例 (89%)でCCIの出現はわずかにしか認められず、残りの2例も中等度な分布で、高度に出現する所見ではなかったことが報告されている。そのため、甲状腺乳頭癌では、注意深く観察しないとICLは見逃す可能性が高い構造物とも考えられる。

上述した通り、甲状腺乳頭癌のICLはCCIとして認識されてきたためか、甲状腺乳頭癌がICLを有することがあるとの認知度が低いと思われ、ICLを有する異型細胞の鑑別疾患として、甲状腺乳頭癌は除外的に考えられることが多いと思われる。本症例のように、ICLの所見により甲状腺以外の他臓器の転移性病変の可能性を上げてしまうと、臨床側や患者様に過剰な検査や負担を強いる可能性があるため、甲状腺乳頭癌にもICLが起こりうることを細胞検査士や病理医は知っておく必要がある。本症例ではICLを有する細胞を含む胞巣に明瞭な甲状腺乳頭癌細胞が同定でき、細胞診検体のみでICLを有する細胞が甲状腺乳頭癌細胞である可能性がある判断することはできた。ICLを有する細胞以外の所見を丁寧に拾い上げ、ICLの所見に引っ張られることなく、全体的に評価する姿勢が望まれる。必要に応じて検討が可能であればTTF1, thyroglobulin, カルシトニン等の免疫染色や粘液を同定する特殊染色を追加することで、より精度の高い診断が可能になると思われる。

結語

甲状腺乳頭癌術後の80歳代女性のリンパ節再発病巣に対する穿刺吸引細胞診にて、腫瘍細胞にICLを認めた。ICLを有する甲状腺乳頭癌は稀ではないが、出現割合が低いとの報告があり、本症例も同様であった。不必要な鑑別疾患の類推を避けるためにも、細胞検査士や病理医は、ICLの存在から甲状腺

乳頭癌を除外しない姿勢が望まれる。

参考文献

1. Haguenau F: Le Cancer Mammaire de la Souris de la Femme. Etude Comparative au microscope electronique. Pathol Biol 7: 989-1015, 1959.
2. Suzuki A, et al.: Thyroid follicular adenoma with numerous intracytoplasmic lumina mimicking yellow bodies: a case report. Cytopathology 27: 495-98, 2016.
3. 井上 香ほか：細胞質内小腺腔を認めた甲状腺低分化癌の1例. 日本臨床細胞学会雑誌 53：150-51, 2014.
4. Massi D, et al.: Ultrastructural features of solid/trabecular areas in differentiated thyroid carcinoma. Ultrastruct Pathol 25: 13-20, 2001.
5. Haleem A, et al.: Fine-needle aspiration biopsy of mucus-producing medullary carcinoma of thyroid: report of a case with cytologic, histologic, and ultrastructural correlations. Diagn Cytopathol 6: 112-7, 1990.
6. Kinjo M, et al.: Intracytoplasmic lumina in medullary carcinoma of the thyroid gland. Report of a case with cytologic and immunocytochemical features. Acta Cytol 47: 663-7, 2003.
7. Das DK, et al.: Secretory activity in medullary thyroid carcinoma: a cytomorphological and immunocytochemical study. Diagn Cytopathol 35: 329-37, 2007.
8. Osaka M, et al.: Dedifferentiation of neoplastic cells in medullary thyroid carcinoma: report of a case. Surg Today 29: 1189-94, 1999.
9. Yang YJ, Khurana KK. Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hurthle cell lesions by fine-needle aspiration. Arch Pathol Lab Med 125: 1031-5, 2001.
10. Hirokawa M, et al.: Cytological findings of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a study of eight cases. Diagn Cytopathol 40 Suppl 1: E16-20, 2012.
11. 畠栄, 三上芳喜. 著明な粘液産生性細胞質内小腺腔を認めた甲状腺乳頭癌の1例. 日本臨床細胞学会岡山支部会誌 18：30-31, 1999.
12. 広川満良. 甲状腺乳頭癌の塗抹細胞像. 日本臨床細胞学会雑誌 36：431-36, 1997.
13. Das DK, et al.: Cytoplasmic colloid inclusions in thyroid lesions: a cytomorphological study based on fine needle aspiration. Cytopathology 16: 233-9, 2005.
14. Das DK. Hürthle cell metaplasia in chronic lymphocytic thyroiditis: Role of age factor and review of literature on its molecular pathogenesis. Diagn Cytopathol 47: 475-81, 2019.
15. Hatakeyama S, et al.: Morphological characteristics of intracytoplasmic lumina (ICLs) for cytological diagnosis of breast cancer. J Jpn Soc Clin Cytol 25: 641-45, 1986.