

サイログロブリンが高値を示さず、 多発骨転移を認めた微少浸潤型甲状腺濾胞癌 (若年例)

中 村 重 徳

要旨：30代前半の女性で、甲状腺半葉切除で微少浸潤型の甲状腺濾胞癌を認めた（大きさは最大径12mm）。なお微少浸潤型濾胞癌の危険因子は認めなかった。術前のサイログロブリン（Tg）は43.6ng/mL。術後の経過観察中にリンパ節腫大を認め、その精査で行ったPET-CT検査で偶然、頭頂骨に骨欠損を認めた。同部位は骨シンチ陽性であり、病理学的に濾胞癌の転移が確認され、残存甲状腺の切除（補完全摘）を行った。その後に行ったI-131大量投与時の全身シンチで、頭蓋骨（頭頂骨）、胸骨、脊椎（腰椎椎弓）、骨盤（腸骨）に転移巣を認めた。転移判明時、血中Tgは正常範囲であった。転移検索の方法や検索をどの時期に行うのが良いか、示唆に富む症例であった。今後は、広範浸潤型濾胞癌のみならず微小浸潤型濾胞癌でも診断確定時に転移検索を行っていききたい。

【はじめに】

分化型甲状腺癌として甲状腺乳頭癌と甲状腺濾胞癌の存在は良く知られている。

日本では乳頭癌の頻度が高く、濾胞癌の頻度は低い。当院の2011年から2015年の内科初診患者で手術を行った悪性腫瘍359例の検討¹⁾では、乳頭癌334例（93.0%）、濾胞癌12例（3.3%）、乳頭癌と濾胞癌の併存が1例、悪性リンパ腫7例（1.9%）、髄様癌3例（0.8%）、未分化癌2例（0.6%）であった。ヨードの摂取が多い地域では乳頭癌が多く、ヨード不足地域では濾胞癌が多いと報告され、ヨードの状態を改善すると乳頭癌が多くなることから、ヨードと乳頭癌の発生に関係があると考えられている²⁾。

乳頭癌の診断はエコー像、細胞診で比較的容易に診断されることが多いが、濾胞癌はエコーや細胞診での診断は困難で、病理的に被膜浸潤や脈管浸潤を認めた時や骨や肺などに転移を認めた時に診断が確定する³⁾。臨床的には、手術後の病理診断で濾胞腺腫と診断された患者さんが、その後の経過で転移が判明し、後日、実際

は濾胞癌であったと診断されることもある（metastasizing follicular adenoma⁴⁾）。

今回、微少浸潤型の濾胞癌の若年例に多発骨転移を認めたので、その診断の経緯などを報告する。

症 例：30代前半 女性

既往歴：5-6年前、A病院にて後頸部のリンパ節を切除（5 cm大との本人の言）

現病歴：咳嗽が続き、X年7月、B病院を受診。咳ぜんそくが疑われ、吸入ステロイドが処方された。咳嗽は軽快。同院で行われた胸部CT検査で、左甲状腺に嚢胞性変化（？）を認めたため（図1）、当院を紹介され、X年8月当科を受診。

現 症：159.0cm, 42.7kg, BMI 16.89. 血圧127/90. 甲状腺腫は認めなかった。

検査結果：頸部エコーにて、甲状腺左葉に6 x 5 x 12mmの低エコー結節を認めた（図2、縦断像では団子が3個連なった印象）。なお甲状腺周囲には病的なリンパ節腫大は認めなかった。右葉には嚢胞性病変が散在し、腺腫様甲状腺腫の像であった。カラードプラー（図3-A）の縦断像では結節内に豊富な血流を認

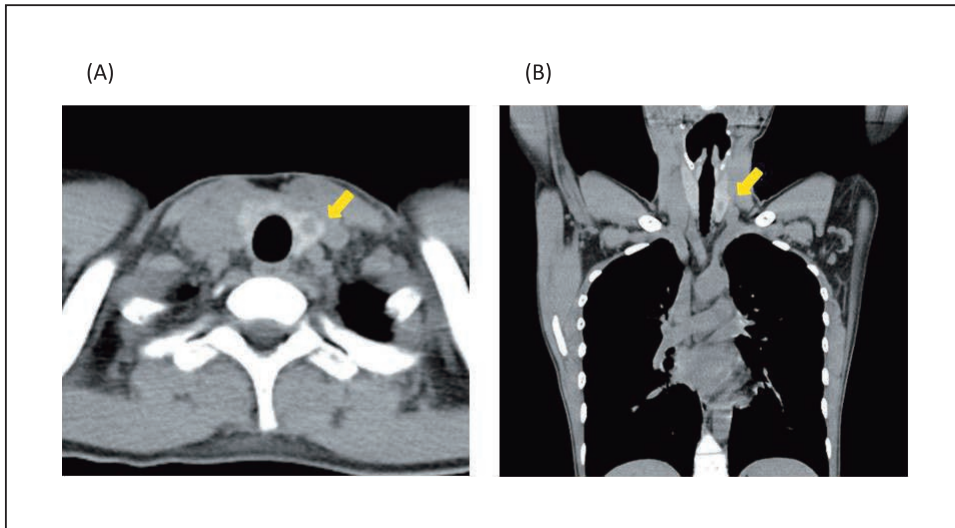


図1 甲状腺の異常を指摘されたCT像
(A) 横断像 (B) 冠状像

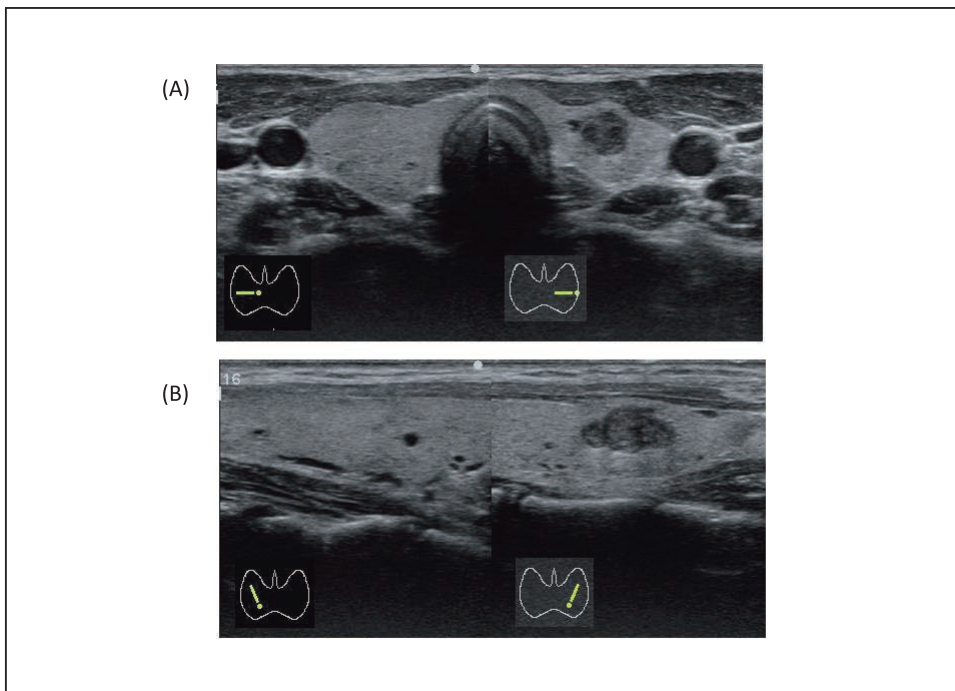


図2 甲状腺エコー像
(A) 横断像 (B) 縦断像

め，エラストグラフィ（図3-B）では結節の一部にひずみがあるような所見を得られた。血中free T3は3.12pg/mL（正常範囲 2.20-4.10），free T4は0.93ng/dL（正常範囲 0.70-1.80），TSHは1.223 μ U/mL（正常範囲 0.40-4.30），と甲状腺機能は正常，TgAb（<10IU/mL）（正常範囲<54.6）とTPOAb（3.2IU/mL）（正常範囲<9.4）は共に陰性であった。一方，

サイログロブリン（Tg）は43.6ng/mL（正常範囲=<33.7）とやや高値を示した。CRPは0.02mg/dLと陰性。穿刺細胞診の結果はclass III，鑑別困難（microfollicular patternを示し濾胞性腫瘍疑い）であった。

【経過】

年齢が若く，手術を行わない場合，悪性が否

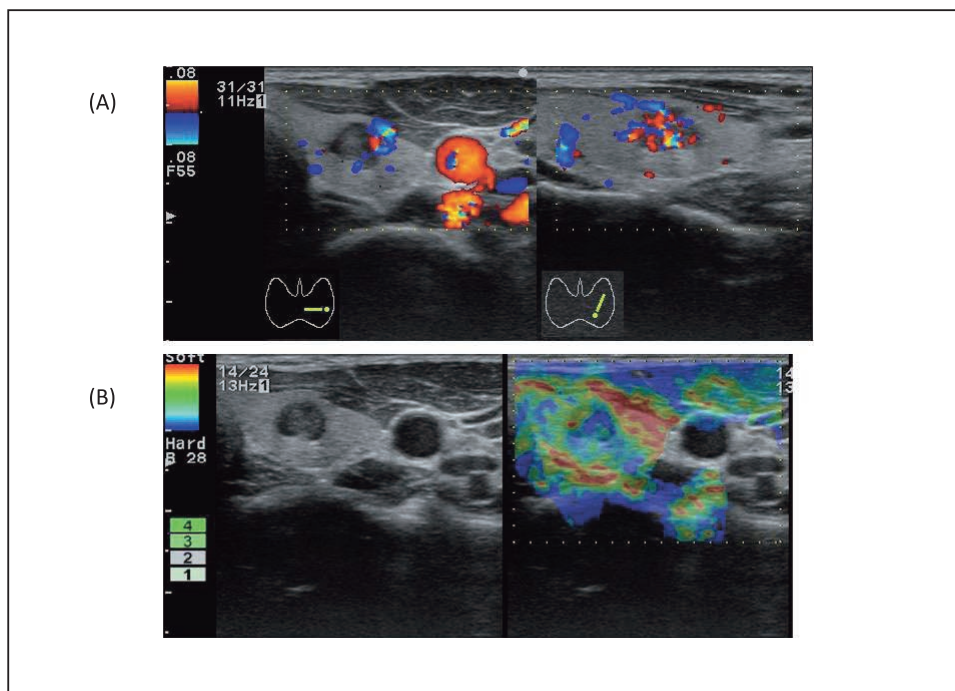


図3 (A) カラー Doppler 像 (速度モード) (B) エラスト像 (strain imaging)

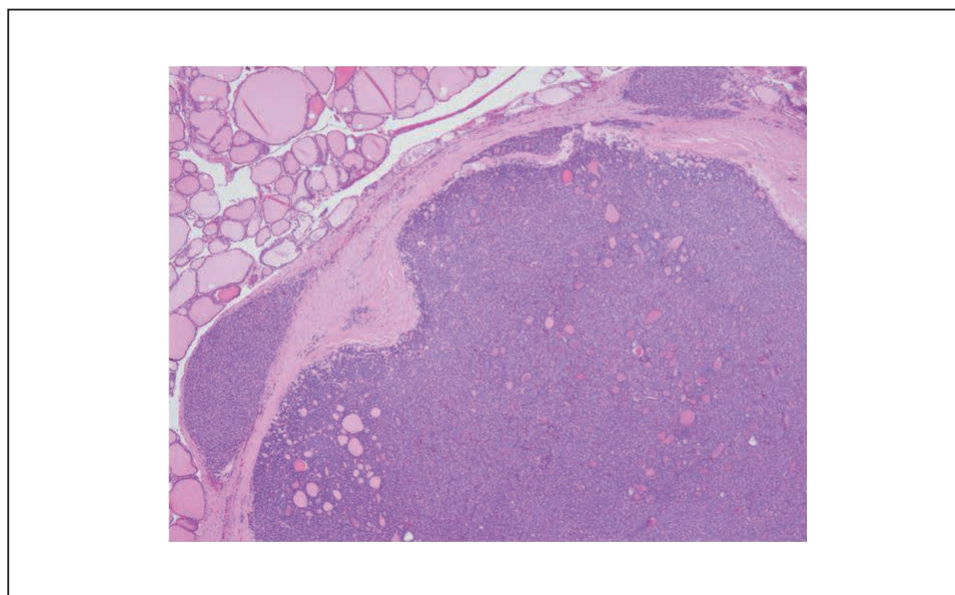


図4 病理組織像
被膜は比較的厚いが腫瘍細胞の明らかな被膜外進展を認める。

定できない状況で長期間の経過観察が必要となるため、手術を選択し、X年9月、甲状腺左葉を切除した、病理は甲状腺濾胞癌(図4、微小浸潤型：被膜浸潤を認めたが、明らかな血管浸潤は認めなかった)。腫瘍の大きさ、組織像、若年であることから予後は良好と判断し、術後は保存的に経過観察を行っていた。TgはX年10月には28.4ng/mL、X+1年4月には

22.6ng/mLと低下した。経過観察中のX+1年8月、頸部エコーで右頸部と左頸下部にリンパ節の腫大を数個認めた(X+1年4月には認めていなかった)。病歴にて頸部リンパ節の生検がA病院で行われており、病理の結果をA病院に問い合わせると共に転移の可能性もありその検索としてPET-CT検査をC病院に依頼した。問い合わせの結果は、リンパ節内に形質細胞の

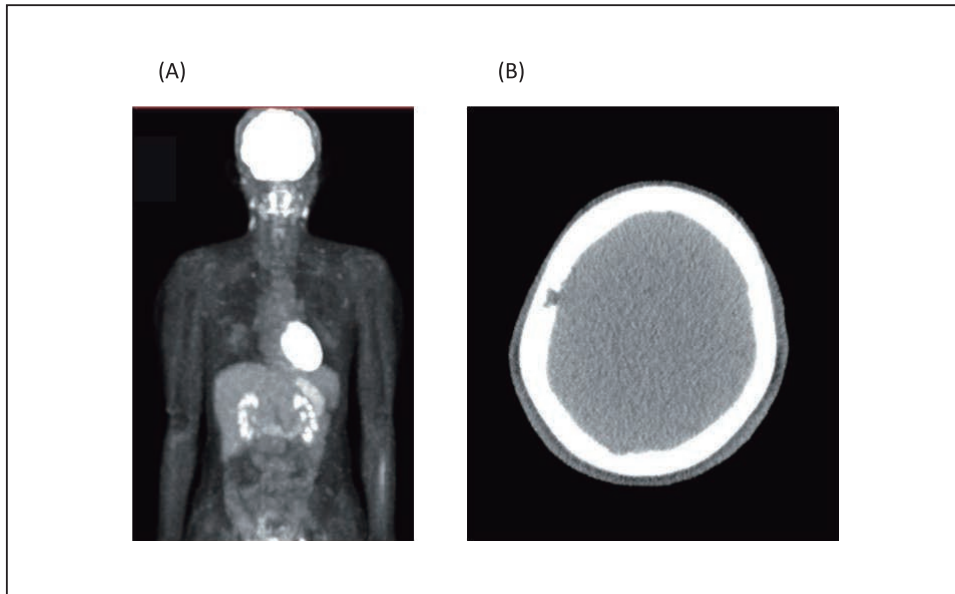


図5 PET像
(A) FDG-PET像 (B) CT (横断像)

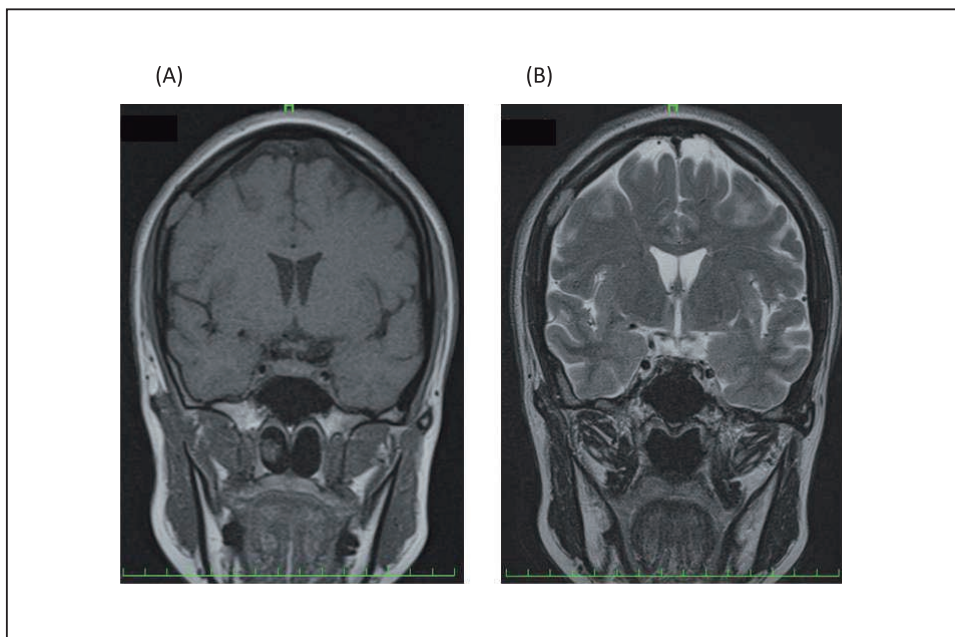


図6 頭部MRI像
(A) T1強調像(冠状像) (B) T2強調像(冠状像)

集簇を認めるが， κ/λ 比に優位は無く，明らかな悪性所見はないとの返答であった。PET検査の結果は，反応性と思われる頸部リンパ節腫大を認め，その際のCTにて右頭頂骨に溶骨変化があり（図5），MRIでの評価を勧められた。当院での頭部MRI検査で右頭頂骨に19x15x19mm大の比較的明瞭な腫瘤を認め（図6），骨シンチでは同部への取り込みを認めた（図7）。両側胸鎖関節から胸骨への取り込み

も陽性であった。X+1年9月にD大学病院にて頭頂骨とリンパ節の生検を行った，その結果，頭頂骨腫瘍の生検（迅速）では，濾胞性腫瘍と矛盾の無い甲状腺の組織であり，濾胞癌の転移と診断，広範囲に切除が行われた。リンパ節の生検では皮膚病性リンパ節症の診断であった。遠隔転移を認めたため，X+1年12月に残存甲状腺を切除した（補完全摘）。補完全摘前のX+1年12月のTgは15.7ng/mL。病理検査で

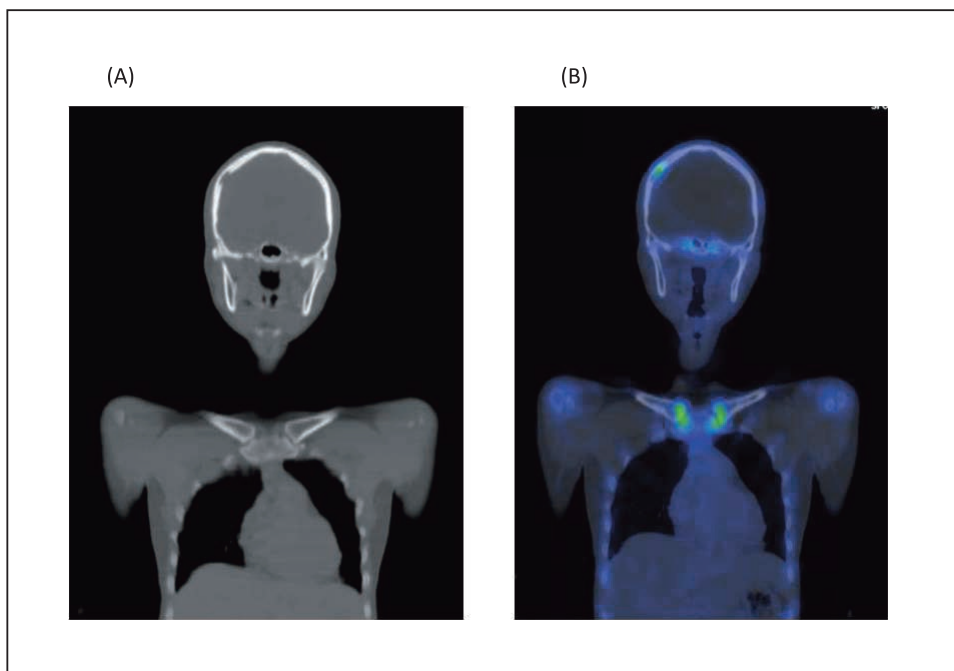


図7 骨シンチ像
(A) CT像(冠状像) (B) SPECT-CT融合像

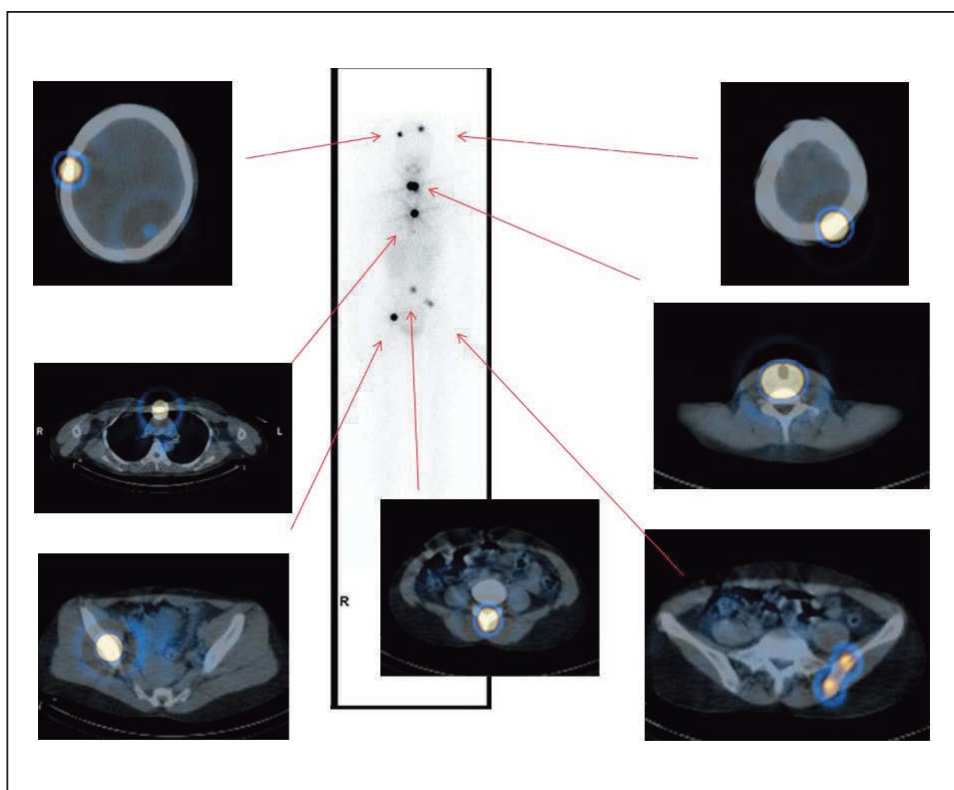


図8 I-131内用療法時のシンチ像
シンチ像とSPECT-CT融合像

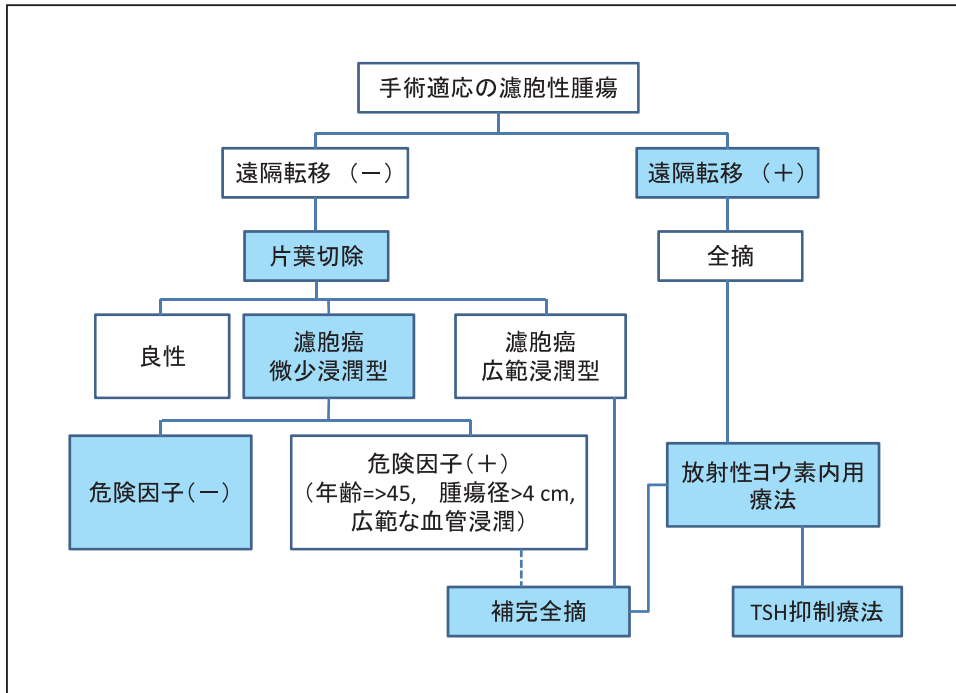


図9 濾胞性腫瘍診療の流れ（甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018から）

は、切除した甲状腺に腫瘍の残存や転移は認められなかった。X+2年1月のTgは2.61ng/mL。X+2年3月、放射性ヨード内用療法（甲状腺剤中止・ヨード制限後にI-131 150mCi投与）をE大学病院でおこなった。I-131投与前日のTgは33.3ng/mL、TSHは126 μ U/mL。その際のシンチ像とSPECTとの合成を図8に示す。頭蓋骨（頭頂骨）、胸骨、脊椎（腰椎椎弓）、骨盤（腸骨）に転移巣を認めた。頸部への取り込みは甲状腺床への取り込みと判断した。現在までTSH抑制療法を継続中である（X+2年11月、free T4 1.82ng/dL（正常範囲 0.9-1.7）、TSH 0.063 μ U/mL（正常範囲 0.5-5.0、Tg 0.042ng/mL、TgAb <10IU/mL（正常<28））。

【考 察】

cT1bの微小浸潤型濾胞癌の患者で広範な骨転移を認めた若年例を経験したので報告した。甲状腺癌取扱い規約第7版³⁾では甲状腺濾胞癌は浸潤様式から1) 微小浸潤型と、2) 広範浸潤型に分類され、1) では腫瘍被膜がよく保たれ、組織学的に被膜浸潤、脈管浸潤があることで濾胞腺腫と鑑別され、2) では周囲甲状腺組

織や脈管内に広範囲の浸潤を示し、皮膜が不明瞭な例が少なくないと記載されている。今回の例は脈管浸潤を認めず、riskが低い病理組織像と考えられたが、広範な骨転移を示した。

図9に甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018に示された濾胞性腫瘍の管理方針（フローチャート⁵⁾）を示す（背景が水色は今回の症例で当てはまる事項を示す）。甲状腺超音波診断ガイドブック（改定第3版）で、福成⁶⁾は、濾胞性腫瘍の積極的な手術適応は、1) 充実性で腫瘍径が4 cm以上で、腫瘍増大傾向が認められ、かつ血中Tgが1000ng/mL以上の場合、2) 細胞診にて濾胞癌、またはその疑いがある時、3) 超音波（Bモード像、ドプラー法、エラストグラフィ）で濾胞癌が強く疑われる時（術前診断で広範囲浸潤型濾胞癌が強く疑われる場合は、甲状腺全摘も考慮する）と記載し、相対的な手術適応は、1) 腫瘍内部血流が豊富な時、2) 細胞診で濾胞性腫瘍、あるいは濾胞性腫瘍の疑い、3) 患者自身が早急な解決を望む場合、と述べている。今回の例では、細胞診では濾胞性腫瘍疑い、内部血流が豊富であったが、結節の最大径が12mm、また血中Tg値はさほど高値を示さず、濾胞癌の存在を強く考えなかった。

エラストグラフィで示されている濾胞癌例^{6,7)}は大きい腫瘍で腫瘍辺縁部が中心部に較べ硬い像を示す広範浸潤型であり、今回の例ではこのような所見は得られていない。高齢であれば手術を選択しなかったが、若年であり手術を選択しない場合、今後の経過観察が長期間にも渡る点を考慮し、前述の相対的な手術適応であり、左葉切除に踏み切った。手術適応の濾胞性腫瘍では、手術前に遠隔転移の検索がフローチャートには記載されているが、実臨床の間では、濾胞癌の診断が病理学的に確定してから、転移の検索が検討されることが多い。今回の例では微少浸潤型濾胞癌の危険因子（年齢=>45, 腫瘍径>4 cm, 広範な血管浸潤）は認めていないので、手術後の補完全摘は考えていなかった。

微少浸潤型濾胞癌での初回治療時遠隔転移の頻度は1~9%^{8~11)}、術後の遠隔転移（通常は骨と肺）を含む再発は1~13%^{8~11)}と報告されている。Machensら¹²⁾は、134例の濾胞癌例での検討で、遠隔転移は腫瘍径20mmを超える例で認められると報告しているが、今回の例の腫瘍径12mmで遠隔転移を認めており、転移の検討を腫瘍の大きさから除外すべきで無いと考えられる。Kushchayevaら¹³⁾、脊椎転移を来した濾胞癌120例を検討し、41%は脊椎転移で発症し、残りの59%の内、濾胞癌の診断6ヶ月以内での脊椎転移の診断が21%、6ヶ月以降が38%であり、症状としてはミエロパテー57%、神経根症状15%、背部痛23%、無症状5%とあったと報告し、脊椎の転移は、I-131全身シンチ、CT、MRI、PETで検出されたと述べている。今回の例は脊椎については無症状であり、I-131全身シンチでの検出であった。濾胞癌120例のうち10例は良性として手術され、術後平均221ヶ月で脊椎転移が判明し、おそらくは微少浸潤型の微小癌であった可能性を指摘している（他の濾胞癌での脊椎転移判明は平均102ヶ月）。今回の例では頸部リンパ節の腫大の精査でPET検査を行い、その時のCT像で頭頂骨の欠損を認めたので検査を勧めた。その後の骨シンチで陽性であり、試験切除（術中迅速病理で甲状腺組織が得られ、切除範囲を広げた）で甲状

腺濾胞癌の診断が得られ、転移の診断が確定した。骨シンチでは頭頂骨と胸鎖関節~胸骨に病変が認められたが、I-131シンチでは多くの骨に転移を認めた。もし、PET検査時の頭部CTで骨の欠損が認められなかったとしたら、転移に対する治療開始が遅れた可能性が高く、甲状腺濾胞癌の経過観察の難しさを痛感した症例であった。Suginoら¹⁰⁾は、手術後の微小浸潤型の経過観察について、術後少なくとも5年間は毎年、胸部CT検査を行い、術後Tgが徐々に増加した時は胸部CT検査に骨シンチ検査を追加すると述べている。今回の例では術後のTgは正常範囲にあり、高値を示していない。Tgが増加する前に骨転移が生じ、Tgが増加した時点では骨病変がより増悪している可能性が否定できない。古賀ら¹⁴⁾は1cm以内の微小癌を除く、（胸部写真に異常を認めず、骨の症状は無い）初回治療濾胞癌患者で、術後に胸部CTと骨シンチを行い、21例中（示された表からは被膜浸潤が微少15例、広範6例）3例に遠隔転移（内1例は被膜浸潤微少1例）を認めている。彼らは骨シンチでは偽陽性や偽陰性があり、単純写真やMRI検査の併用での検討を勧め、甲状腺濾胞癌全体では高年齢、術前Tg高値、術後Tg低下不良が遠隔転移の危険因子と述べている。術後Tg低下不良の重要性は杉谷ら¹⁵⁾、原田ら¹⁶⁾も指摘している。今回の報告例では骨シンチで描出されていない部位がI-131治療時のシンチで描出されており、骨シンチでの偽陰性の転移部位の存在が考えられた。どの時点では遠隔転移の検索を行うべきか？指針は示されていないが、今後は、微少浸潤型の濾胞癌でも、術後、診断が確定した時点で、Tg値の高値・正常にかかわらず、まず胸部CT検査と骨シンチ検査を行っていききたい。

リンパ節転移を来す濾胞癌の頻度は高くなく^{4,10)}、術後の経過観察での頸部超音波での役割は低いが、今回は偶然併発したリンパ節腫大の精査の過程で、偶然、頭蓋骨への転移を認めた。年齢が30歳代であり、多くの転移巣がI-131を取り込んでおり、経過が比較的良いことを期待し、慎重に今後も経過をみていき

い。

【参考文献】

- 1) 中村重徳：甲状腺の悪性腫瘍。甲状腺とその病気（第6版），28-30，岐阜赤十字病院，2017
- 2) Feldt-Rasmussen：Iodine and cancer. *Thyroid* 11(5)：483-486, 2001
- 3) 日本甲状腺外科学会 編：甲状腺癌取り扱い規約 第7版，金原出版，東京，2015
- 4) Daniels GH：Follicular thyroid carcinoma：A perspective. *Thyroid* 28(10)：1229-1242, 2018
- 5) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会 編：甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018. 日本内分泌甲状腺外科学会誌 35 (Suppl 3), 2018
- 6) 福成信博：濾胞癌（濾胞腺腫）日本乳腺甲状腺超音波医学会甲状腺用語診断基準委員会 編：甲状腺超音波診断ガイドブック 改定第3版，100-106，南江堂，東京，2016
- 7) 鈴木眞一：超音波エラストグラフィ 日本乳腺甲状腺超音波医学会甲状腺用語診断基準委員会 編：甲状腺超音波診断ガイドブック 改定第3版，175-182，南江堂，東京，2016
- 8) Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y et al：Follicular thyroid carcinoma – The role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg* 242(5)：708-715, 2005
- 9) Asari R, Koperek O, Scheuba C et al：Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region – A prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 249(6)：1023-1031, 2009
- 10) Sugino K, Kameyama K, Io K et al：Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 22(8)：798-804, 2012
- 11) Ito Y, Miyauchi A, Tomoda C et al：Prognostic significance of patient age in minimally and widely invasive follicular thyroid carcinoma：Investigation of three age groups, *Endocr J* 61(3)：265-271, 2014
- 12) Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H：The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma – A comparative analysis. *Cancer* 103(11)：2269-2273, 2005
- 13) Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Carroll NM et al：Spinal metastases due to thyroid carcinoma：An analysis of 202 patients. *Thyroid* 24(10)：1488-1500, 2014
- 14) 古賀 裕，山下弘幸，政次俊宏ほか：甲状腺濾胞癌の初回治療時における微小遠隔転移巣の検索. 日臨外会誌 63(9)：2093-2097, 2002
- 15) 杉谷 巖，吉本世一，三谷浩樹ほか：遠隔転移を生じた甲状腺濾胞癌の特徴. 頭頸部腫瘍 26(1)：41-46, 2000
- 16) 原田道彦，春日好雄，村松沙織ほか：甲状腺濾胞癌症例の遠隔転移に対する危険因子の臨床的検討. 日臨外会誌 72(3)：555-559, 2011

