

症 例

甲状腺びまん性硬化型乳頭癌の 1 例

小原 勇貴¹⁾, 鍋島 哲¹⁾, 萩生田 美穂¹⁾, 十文字 礼子¹⁾,
清水 道弘¹⁾, 吉田 幸司¹⁾, 笹生 俊一²⁾, 川島 到真³⁾

八戸赤十字病院 検査技術課¹⁾, 病理診断科²⁾, 外科³⁾

Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma : A case report

Yuki Obara¹⁾, Tetsu Nabeshima¹⁾, Miho Hagioita¹⁾, Ayako Jumonji¹⁾,
Michihiro Shimizu¹⁾, Koji Yoshida¹⁾, Shunichi Sasou²⁾, Toma Kawashima³⁾

1) Department of Pathology and Laboratory Medicine,

2) Department of Pathology,

3) Department of Surgery, Hachinohe Red Cross Hospital

Key words : *Thyroid,*

Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma ,

Fine needle aspiration cytology

論文要旨

甲状腺びまん性硬化型乳頭癌は甲状腺乳頭癌の稀な特殊型の 1 つである。今回我々は甲状腺びまん性硬化型乳頭癌の 1 例を経験した。

症例は 45 歳, 女性。健診で甲状腺左葉に結節性甲状腺腫が疑われ, 精査加療のため, 当院外科に紹介された。超音波検査で甲状腺両葉に微細多発の高エコー像および甲状腺左葉に 15 mm 大の低エコーを示す腫瘤を認め, 腫瘤に対し穿刺吸引細胞診が施行された。細胞診標本では, 乳頭状および大～小型球状の乳頭癌細胞塊を多数認め, これらの多くは多数の砂粒体を集塊内部に含んでいた。球状の乳頭癌細胞塊の多くは, 癌細胞あるいは結合織を含む充実性球状集塊であったが, 細胞集塊内部が大型の空胞状

を呈するミラーボール状の細胞集塊もみられた。核には核溝や核内細胞質封入体が見られた。扁平上皮化生を示唆する渦巻き状の細胞集塊も少数認めた。組織学的には, 甲状腺全体に大中小の乳頭癌巣が広く散見された。癌巣には砂粒体や扁平上皮化生部を多数認めた。乳頭癌細胞のリンパ管侵襲が多数みられた。

通常型の乳頭癌の細胞所見に加え, 多数の砂粒体や充実性球状あるいはミラーボール状の乳頭癌細胞塊, 扁平上皮化生を示唆する渦巻き状細胞塊を認めた場合には, びまん性硬化型乳頭癌も鑑別に挙げ, 画像所見も含めて総合的に判断することが重要である。

I. 緒 言

甲状腺びまん性硬化型乳頭癌 (Diffuse

sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma, 以下 DSPC) は若年女性や小児に好発し^{1,2)}, 甲状腺乳頭癌の 0.4 ~ 0.7 % を占める稀な特殊型の 1 つである^{1,3,4)}. 乳頭癌細胞の広範なリンパ管侵襲が特徴的であり, 通常型の乳頭癌に比べ, リンパ節転移や遠隔転移の頻度が高い^{2,5,6)}. そのため, DSPC の早期診断は重要であり, 術前の穿刺吸引細胞診の担う役割は大きい, その細胞像についての報告は未だ少ない. 今回, 術前の穿刺吸引細胞診検査が施行された DSPC の症例を経験したので, その細胞像を中心に文献的考察を含めて報告する.

Ⅱ. 症 例

症 例: 45 歳, 女性

既往歴: 起立性低血圧症, 皮膚掻痒症

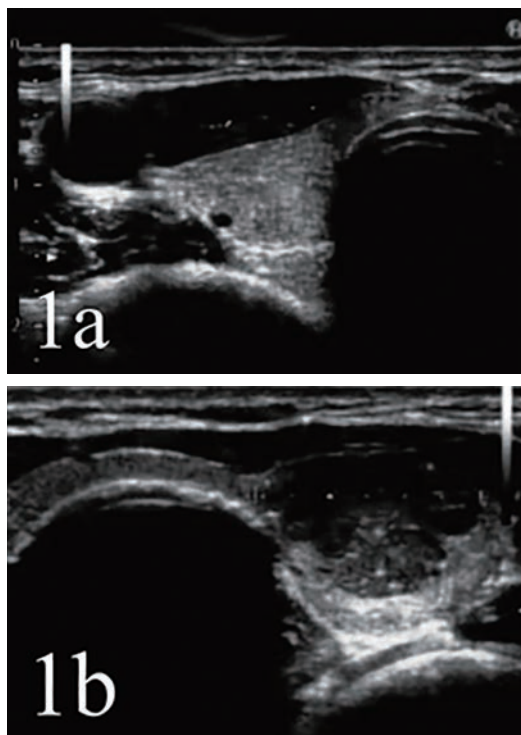


図 1 (a, b): 超音波検査所見
(1a: 甲状腺右葉, 1b: 甲状腺左葉).
甲状腺両葉ともに, 微細な高エコー像を多数認める. 甲状腺左葉には低エコーを示す腫瘤を認める.

現病歴: 2019 年 5 月, 健診で甲状腺左葉に結節性甲状腺腫が疑われ, 精査加療のため, 当院外科に紹介された. 外見上, 頸部の腫脹は認めなかったが, 超音波検査で甲状腺両葉に微細多発の高エコー像および甲状腺左葉に 15 mm 大の低エコーを示す腫瘤を認め (写真 1a, 1b), 腫瘤に対し, 穿刺吸引細胞診が施行された.

穿刺吸引細胞像: 以下の細胞像を認め, 乳頭癌と診断した.

血性背景中に, 乳頭状や大～小型球状の乳頭癌細胞塊と細胞結合性の弱い乳頭癌細胞を散在性に多数認めた. 乳頭癌細胞塊の多くは, 集塊

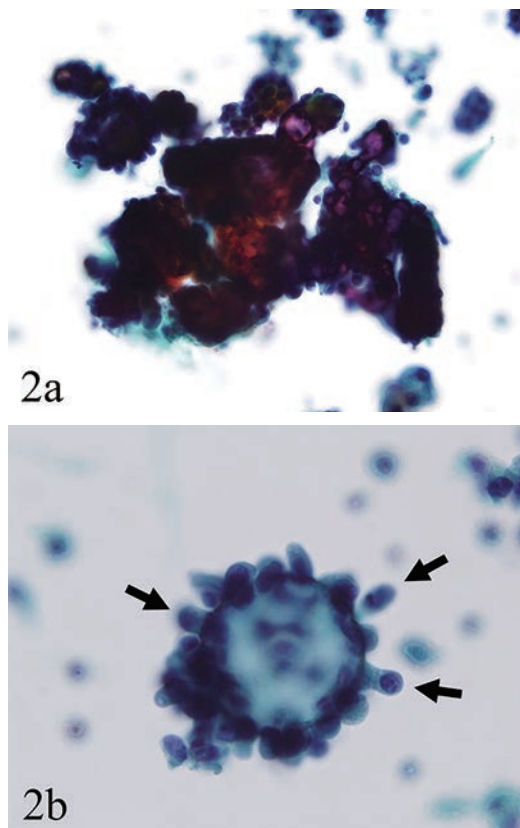


図 2 (a - b): 細胞診所見.

2a: 多数の砂粒体を集塊内部に含む乳頭癌細胞塊 (Pap. 染色, $\times 40$).

2b: ミラーボール状の乳頭癌細胞塊. 集塊邊緣にはホブネイル細胞 (矢印) を認める (Pap. 染色, $\times 100$).

内部に多数の砂粒体を含有していた（写真 2a）。球状の乳頭癌細胞塊の多くは、癌細胞から成る充実性球状集塊で、結合織を含む充実性球状集塊も認めた。なかには、細胞集塊内部が大型の空胞状となっているミラーボール状の細胞集塊もみられた。ミラーボール状の細胞集塊の一部では、癌細胞が鉤釘状に外側に突出する、いわゆるホブネイル細胞がみられた（写真 2b）。乳頭癌細胞のクロマチンは微細顆粒状で増量しており、核には核溝や核内細胞質封入体を認めた。一部の乳頭癌細胞の細胞質内には多数の小空胞が集簇しており、これらの空胞の輪

郭は細胞質により縁取られて明瞭であり、いわゆる隔壁性細胞質空胞であった（写真 2c）。ライトグリーンに好染した広い細胞質を有する扁平上皮化生を示唆する渦巻き状集塊も少数認めた（写真 2d）。

同年6月、造影CT検査では、超音波検査と同様、甲状腺左葉に15 mm大の腫瘤を認めた。甲状腺周囲のリンパ節に転移はみられなかった。

同年7月、甲状腺全摘術およびリンパ節郭清術が施行された。

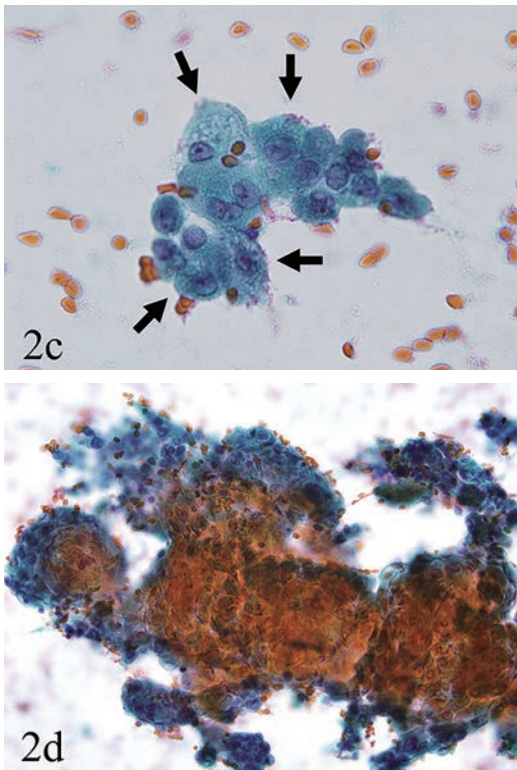


図2 (c - d) : 細胞診所見。

2c : 乳頭癌細胞は微細顆粒状のクロマチンを示し、核溝や核内細胞質封入体を認める。細胞質には明瞭に縁取られた小空胞の集簇（隔壁性細胞質空胞）（矢印）をみる（Pap. 染色，×100）。

2d : ライトグリーンに好染する細胞質を有する細胞の渦巻き状パターンをみる。これは扁平上皮化生を示唆している（Pap. 染色，×40）。

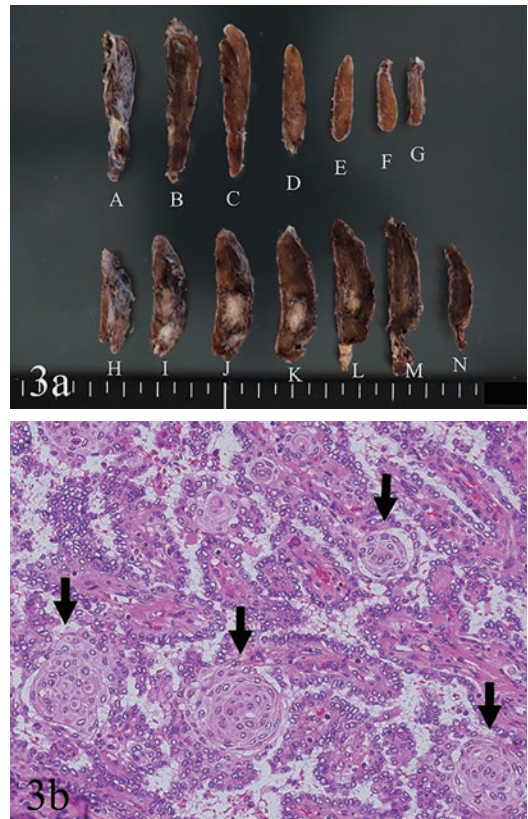


図3 (a - b) : 病理組織所見。

3a : 甲状腺矢状断断面（A-E : 甲状腺右葉，F, G : 甲状腺峡部，H-N : 甲状腺左葉）。

甲状腺左葉に境界やや不明瞭な灰白色調結節性腫瘤を認める。右葉には、肉眼的に明らかな結節はみられない。

3b : 不規則に分岐する乳頭状増殖を示す乳頭癌組織。癌巣には多数の扁平上皮化生部（矢印）を認める（HE 染色，×20）。

肉眼所見：甲状腺左葉に 15 mm 大のやや境界不明瞭な、灰白色調結節を認めた。右葉には肉眼的に明らかな結節は認めなかった（写真 3a）。

病理組織学的所見：甲状腺左葉にみられた結節は浸潤性乳頭癌であった（写真 3b）。甲状腺全体に大中小の乳頭癌巣が広く散在しており、癌巣周囲の甲状腺組織には結合組織増生がみられ（写真 3c, 3d）、一部にリンパ球浸潤を認めた。癌巣内には砂粒体を多数認め（写真 3e）、扁平上皮化生部もみられた（写真 3b）。甲状腺内に広く、乳頭癌のリンパ管侵襲をみた（写真 3f）。これらから DSPC と診断した。

患者は術後、軽度のテタニー症状があり、現在は内服薬で経過観察中である。

Ⅲ．考 察

甲状腺びまん性硬化型乳頭癌（DSPC）は、若年女性に好発する^{1,2)}、稀な甲状腺乳頭癌の一型である^{1,3,4)}。その病理組織学的特徴は、(a) 片葉あるいは両葉にまたがるびまん性病変、(b) 乳頭癌細胞の広範なリンパ管侵襲、(c) 広範囲にみられる扁平上皮化生と (d) 多数の砂粒体形成、(e) 高度のリンパ球浸潤と線維化が挙げられる²⁾。臨床的には、抗サイログロブリン抗体が 75 % の症例で陽性であり¹⁾、明らか

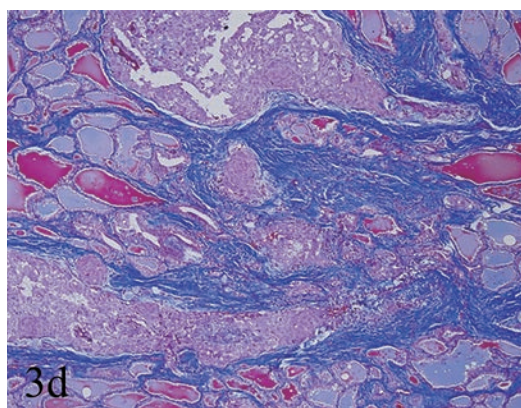
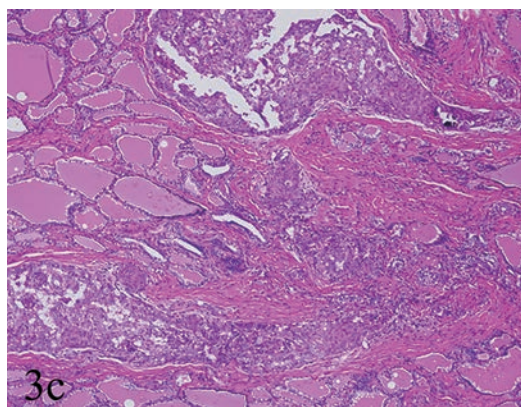


図 3 (c - d)：病理組織所見。

乳頭癌組織。癌巣周囲にはマッソントリクローム染色で青色に染まる分葉状の線維化がみられる (3c: HE 染色, $\times 10$, 3d: Masson's trichrome 染色, $\times 10$)。

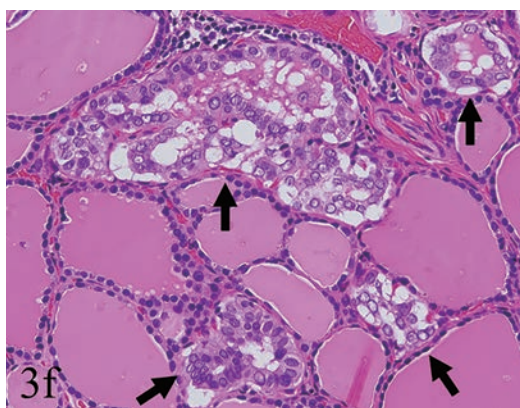
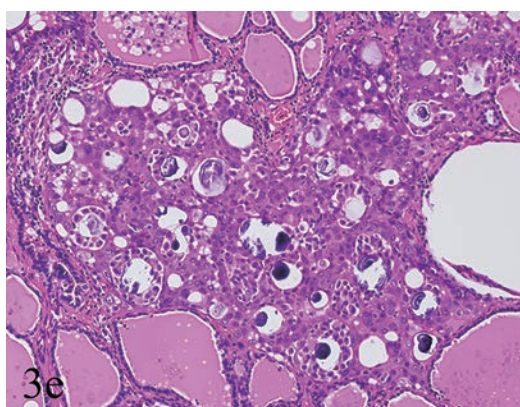


図 3 (e - f)：病理組織所見。

3e：多数の砂粒体をみる乳頭癌巣（HE 染色, $\times 20$ ）。

3f：癌の多数のリンパ管侵襲巣（矢印）（HE 染色, $\times 40$ ）。

な結節を認めないことも多く、慢性甲状腺炎と診断され、癌の発見が遅れる症例も少なくない。通常型の乳頭癌に比べ、リンパ節転移や遠隔転移の頻度も高い^{2,5,6)}。そのため、DSPCの早期診断は重要であり、術前の穿刺吸引細胞診検査の担う役割は大きい。

DSPCの細胞像についての報告はいまだ少ないが、Bongiovanniら⁷⁾やTakagiら⁸⁾、Kooら⁹⁾がDSPCの細胞所見について報告をしている。彼らが報告しているDSPCの細胞所見と本症例の細胞所見を表1にまとめた。彼らの報告しているDSPCの特徴的細胞所見は本症例でもみられた。すなわち、乳頭状細胞塊や核溝、核内細胞質封入体などの通常型の乳頭癌の細胞所見に加えて認められた、多数の砂粒体や充実性球状またはミラーボール状の乳頭癌細胞塊と扁平上皮化生細胞集塊である。特に砂粒体の出現は、3報告とも出現頻度が高いと報告しており、砂粒体形成の顕著なDSPCの組織学的特徴を反映する細胞所見であった。充実性球状あるいはミラーボール状の乳頭癌細胞塊の出現については、Takagiら⁸⁾が検討しており、その出現頻度は92%と高頻度であったと報告している。これはリンパ管内に浸潤し、浮遊した乳頭癌細胞を反映する細胞所見と考えられている。本症例でみられた、細胞質で明瞭に縁取

られた小空胞の集簇、いわゆる隔壁性細胞質空胞も同様に、リンパ管内に浮遊した乳頭癌細胞の変性所見と考えられており、これらは嚢胞形成性乳頭癌にも共通してみられる細胞所見である。しかし、嚢胞形成性乳頭癌には、DSPCと異なり多数の砂粒体はみられないため、細胞診でもDSPCと嚢胞形成性乳頭癌の鑑別は可能であると考えられた。扁平上皮化生細胞の出現については、Bongiovanniら⁷⁾とTakagiら⁸⁾は高頻度であったと報告しているが、Kooら⁹⁾の報告では6.3%と低値であった。KooらのDSPC症例では、組織学的にも16例中7例のみしか扁平上皮化生部を認めておらず、検討したDSPC症例の組織像に他の2報告と差があり、細胞診標本での扁平上皮化生細胞の出現頻度にも差異があることを考慮する必要があると考えられた。

本症例の細胞診標本では認めなかったが、上記3報告のうち2報告で高頻度に見られた細胞所見に、リンパ球の出現がある。本症例では、組織学的にリンパ球の浸潤は軽度で、腫瘍周囲の甲状腺組織の一部に認めるのみであったため、穿刺吸引細胞診でもほとんどリンパ球は採取されなかった。DSPCのリンパ球浸潤および線維化は、癌性リンパ管症に伴う免疫応答によるもので、症例によりそれらの程度には差があ

細胞所見	本症例	Bongiovanni M	Takagi N	Koo JS
・砂粒体	+	86%	92%	63%
・リンパ球	—	100%	100%	25%
・泡沫細胞	—		50%	
・ローピーコロイド	—		8%	
・乳頭状細胞塊	+		71%	
・充実性球状集塊	+		92%	
・ミラーボール状集塊	+		92%	
・扁平上皮化生細胞	+	71%	100%	6%
・ホブネル細胞	+		75%	
・多核巨細胞	—		21%	25%
・隔壁性細胞質空胞	+		67%	
・大型空胞	+		54%	
・核溝	+		46%	100%
・核内細胞質封入体	+		38%	100%
・すりガラス状クロマチン	+		8%	

表1：3文献で述べられているDSPCの特徴的細胞所見と本症例の細胞所見の比較。

るものと考えられた。Thompson ら¹⁰⁾ は、組織学的に DSPC のリンパ球浸潤や線維化、砂粒体、扁平上皮化生について、症例によりそれらの程度はさまざまであり、これらの形態学的特徴が必ずしも全ての症例でみられるわけではないと述べている。そのため、本症例のように細胞診標本でリンパ球をほとんど認めない DSPC 症例も存在し得ると考えられた。

以上から、本症例の細胞診標本で認めた多数の砂粒体や充実性球状およびミラーボール状の乳頭癌細胞塊、扁平上皮化生細胞は前記 3 報告例でも高頻度に認められており、DSPC に特徴的な細胞所見であると考えられた。本症例では、術前の細胞診断で乳頭癌の診断に留まったが、通常型乳頭癌の細胞所見に加え、上記の特徴的な細胞所見がみられた場合、DSPC も鑑別に挙げる必要がある。

Lee ら¹¹⁾ は術前に超音波検査が施行された DSPC 症例を検討し、本症例でみられた微細多発の高エコー像を DSPC の特徴的な所見と報告している。これは DSPC の豊富な砂粒体形成を反映する画像所見と考えられ、細胞所見のみならず、超音波画像にも留意することは DSPC の推定の一助となると考えられた。

IV. 結 語

本症例の細胞診標本では、通常型の乳頭癌の細胞所見に加え、DSPC に特徴的な細胞像、すなわち、多数の砂粒体形成、充実性球状やミラーボール状の乳頭癌細胞塊、扁平上皮化生細胞を認めた。これらの細胞所見を認めた場合、乳頭癌の診断に留まらず DSPC も鑑別に挙げ、画像所見も含めて総合的に判断することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Chow SM, Chan JK, Law SC, et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma - clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29 (5) :446-449.
- 2) Carcangiu ML, Bianchi S: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol* 1989;13 (12) :1041-1049.
- 3) Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, et al.: Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. *World J Surg* 2009;33 (5) :958-962.
- 4) Akaishi J, Sugino K, Kameyama K, et al.: Clinicopathologic features and outcomes in patients with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2015;39 (7) :1728-1735.
- 5) Falvo L, Giacomelli L, D' Andrea V, et al.: Prognostic importance of sclerosing variant in papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2006;72 (5) :438-444.
- 6) Regalbutto C, Malandrino P, Tumminia A, et al.: A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases. *Thyroid* 2011;21 (4) :383-389.
- 7) Bongiovanni M, Triponez F, McKee TA, et al.: Fine-needle aspiration of the diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma masked by florid lymphocytic thyroiditis: A potential pitfall: A case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2009;37 (9) :671-675.
- 8) Takagi N, Hirokawa M, Nobuoka Y, et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a study of fine needle aspiration cytology in 20 patients. *Cytopathology* 2014;25 (3) :199-204.
- 9) Koo JS, Jung W, Hong S, et al.: Cytologic features of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma -Cytohistopathologic analysis of 16 cases-. *Korean J Pathol* 2009;43:557-561.
- 10) Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol* 2005;16 (4) :331-348.
- 11) Lee JY, Shin JH, Han BK, et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: imaging and cytologic findings. *Thyroid* 2007;17 (6) :567-573.