

## 臨床医のために

## 内分泌外科シリーズ

## 第 8 報 甲状腺悪性腫瘍の診断と治療

清水 一雄, 北村 裕, 北川 亘  
 赤須 東樹, 石井 律子, 田中 茂夫  
 日本医科大学外科学第 2 教室

## Diagnosis and Treatment in Thyroid Malignancies

Kazuo Shimizu, Yutaka Kitamura, Wataru Kitagawa,  
 Haruki Akasu, Ritsuko Ishii and Shigeo Tanaka  
 Department of Surgery II, Nippon Medical School

甲状腺悪性腫瘍は、最近、病理学的に表 1 のように分類されている<sup>1</sup>。本稿では、その代表的疾患を挙げ診断法、治療法などについて述べる。

## 1. 悪性腫瘍診断に有用な検査と特徴

1) 触診：正対し両母指を前頸部気管前面におき交互に気管を軽度圧迫しつつ嚥下運動をさせる。びまん性甲状腺腫と結節性甲状腺腫を識別することから始

表 1 甲状腺悪性腫瘍の組織学的分類

悪性腫瘍	Malignant tumors
1. 乳頭癌	Papillary carcinoma
付) 組織学的分化度からみた分類	
1) 高分化型乳頭癌	Papillary carcinoma, well differentiated
2) 低分化型乳頭癌	Papillary carcinoma, poorly differentiated
特殊型	Variants
1) 被包型乳頭癌	Papillary carcinoma, encapsulated type
2) 濾胞型乳頭癌	Papillary carcinoma, follicular type
3) びまん性硬化型乳頭癌	Papillary carcinoma, diffuse sclerosing type
4) 好酸性細胞型乳頭癌	Papillary carcinoma, oxyphilic cell type
付) 微小癌	Microcarcinoma
2. 濾胞癌	Follicular carcinoma
浸潤様式からみた分類	
1) 微小浸潤(被包)型濾胞癌	Follicular carcinoma, minimally invasive( encapsulated )
2) 広汎浸潤型濾胞癌	Follicular carcinoma, widely invasive
付) 組織学的分化度からみた分類	
1) 高分化型濾胞癌	Follicular carcinoma, well differentiated
2) 低分化型濾胞癌	Follicular carcinoma, poorly differentiated
特殊型	Variants
1) 好酸性細胞型濾胞癌	Follicular carcinoma, oxyphilic cell type
2) 明細胞型濾胞癌	Follicular carcinoma, clear cell type
3. 未分化癌	Undifferentiated( anaplastic ) carcinoma
4. 髄様癌( C 細胞癌 )	Medullary carcinoma( C-cell carcinoma )
5. 悪性リンパ腫	Malignant lymphoma
6. その他の悪性腫瘍	Other malignant tumors
7. 続発性( 転移性 )腫瘍	Secondary( metastatic ) tumors

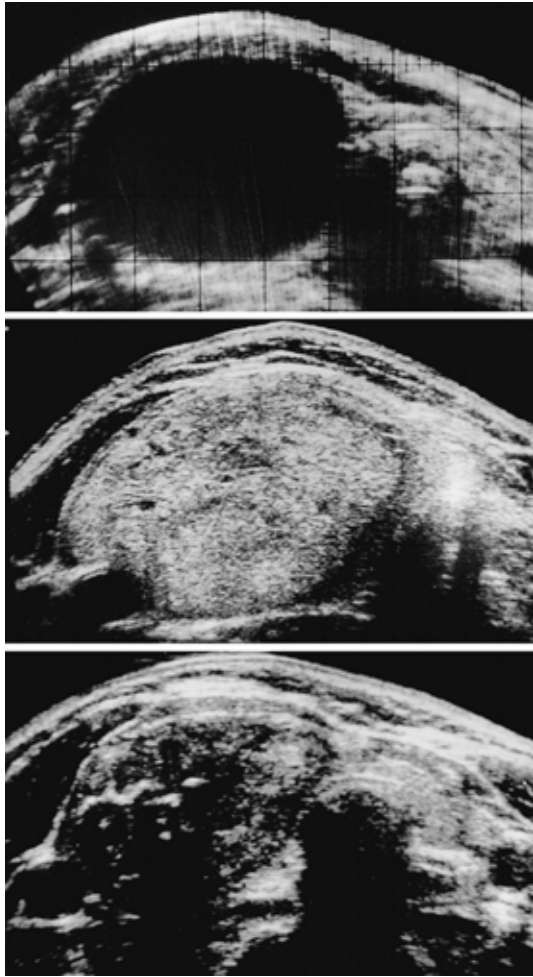


図1 各種甲状腺腫の超音波所見 .上：嚢腫 .中：濾胞腺腫 .下：乳頭癌 ,微細石灰化が多数みられ内部エコーは不均一 .

まる .びまん性甲状腺腫でも橋本病などは結節状に触知することがあるので注意を要する .悪性腫瘍は硬い結節として触知するが ,圧痛を有する硬い結節は亜急性甲状腺炎であることが多い .悪性腫瘍でも通常可動性を有するが気管 ,前頸筋に浸潤すると可動性は失われる .

2) 超音波検査 : 侵襲が無く ,簡便に行える検査で診断価値も高い ( 図 1 a , b , c ) .

3) CT , MRI : 結節性またはびまん性甲状腺腫の鑑別および質的診断価値は高い .

4) シンチグラム :  $^{123,131}\text{I}$  ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  では結節性病変は欠損像としてとらえられる .  $^{201}\text{Tl}$  は悪性の時 , 集積が長時間残存すると言われるが , いずれも悪性腫瘍の確定診断にはならない .  $^{67}\text{Ga}$  は未分化癌 , 悪性リンパ腫では集積象となる .  $^{131}\text{I}$ -MIBG ( Metaiodobenzylguanidine ) は髄様癌で集積するので有力な診断法である .

5) 穿刺吸引細胞診 ( Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology: FNA または ABC ) : 外来で簡便に行えかつ診断価値の高い診断法である 図 2<sup>2</sup> は悪性腫瘍診断までの手順を示している .

## 2 . 各論

1) 乳頭癌 ( Papillary carcinoma ) : 甲状腺悪性腫瘍の中で最も頻度が高く 90% 以上を占めている . 比較的若 ~ 中年層 ( 30 ~ 40 歳代 ) に多く , 硬い結節を触知する . 可動性があり嚥下とともに上下に動くが進行すれば気管 , 前頸筋に浸潤し固定され可動性は失われる . 転移形式はリンパ行性が優位を占める . 直径 1 cm 以

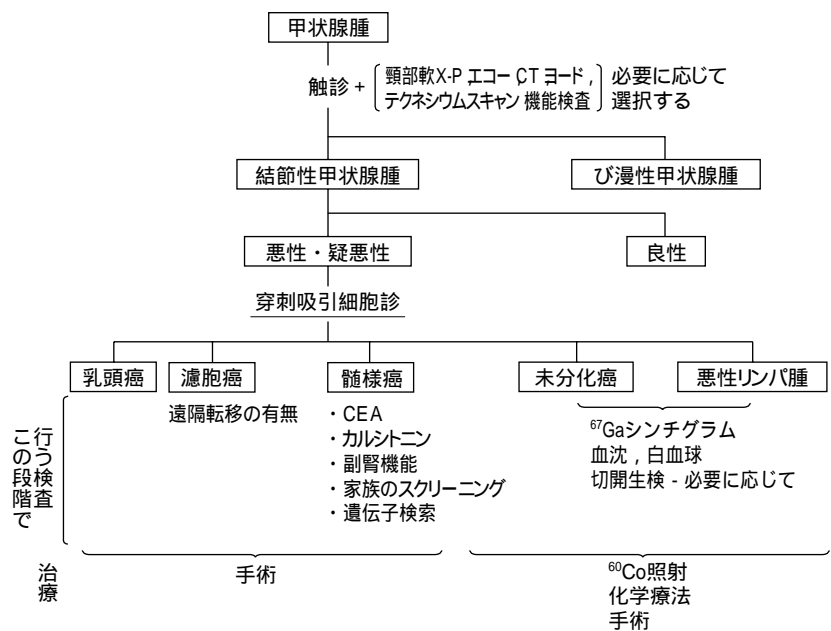


図2 悪性腫瘍診断までの手順

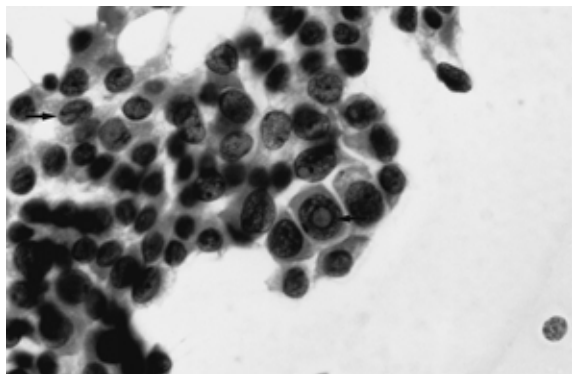


図3 乳頭癌の細胞診所見． は核内封入体． は核溝（コーヒー豆様の核）．

下の微小癌は触診でなかなか発見されにくい．このような病巣は所属リンパ節転移が先に発見されたり，剖検時，初めて発見される場合もある（不顕性癌：occult cancer）．

診断は，上記触診所見のほかに超音波，頸部軟線撮影が簡便で有用性が高い．微細顆粒状の石灰化が高頻度にみられ，これは病理組織像で乳頭状増殖を示す腫瘍組織の中に砂粒小体（psammoma body）として認められる．穿刺吸引細胞診は不可欠であり，敷石状に採取される腫瘍細胞群にみられる核内封入体（inclusion body），核溝（nuclear groove）は本疾患に特徴的であり（図3）診断価値が高い．

発育は緩徐で，所属リンパ節転移にとどまっていることが多いため十分なリンパ節隔清のもとに10年生存率は90%を超える．腫瘍断面の肉眼所見は灰黄白色調を呈しざらざらしている．

2) 濾胞癌（Follicular carcinoma）：頻度としては乳頭癌の次に多く甲状腺悪性腫瘍の4~8%を占める．好発年齢は乳頭癌同様，若，中年層で，発育はやはり緩徐であるが血行転移の傾向が乳頭癌より強い．触診上はどちらかというところ柔らかく，細胞診，剖面肉眼所見も含め良性との鑑別は困難である．確定診断は，被膜浸潤，脈管浸潤を確認する必要から組織診断を待つことになる．前述の乳頭癌と本疾患を併せて分化癌とよぶ．予後は，乳頭癌よりやや悪く10年生存率80%前後である．

3) 髄様癌（Medullary carcinoma）：本疾患は通常の濾胞上皮由来の甲状腺癌とは異なり傍濾胞細胞（C cell）より発生する．甲状腺悪性腫瘍の2%以下と頻度は低い．遺伝性と散発性に分かれ，遺伝性の腫瘍は，多中心性で両葉ともC cellの多く存在する上1/3を中心に多中心性に発生する．Mendelの法則の常染色体優性遺伝にしたがい1/2の確率で遺伝する．遺伝性で

は，褐色細胞腫，上皮小体機能亢進症と合併し多内分泌腺腫瘍症IIa型（Multiple Endocrine Neoplasia（MEN）IIa型）として知られている．この他に上皮小体病変が欠如する代わりに口唇，舌などに発生する多発性粘膜腫瘍，マルファン様体型を合併するMEN IIb型，さらには家族性に髄様癌のみが発症する家族性髄様癌（Familial medullary carcinoma of the thyroid：FMTC）がある．最近，遺伝子学的研究の急速な進歩とともに本疾患も原因遺伝子が解明され発症前診断が可能になった．すなわち，リンケージ解析の手法により第10番染色体の動原体近傍で短腕10p11.2と長腕10q11.2の間に存在するRET癌遺伝子の突然変異によるものであることが確認された<sup>3,6</sup>．遺伝子異常が認められる発症前小児症例の手術時期に関してはまだ議論の残るところである．

遺伝性も散発性も，C cell由来であることから本疾患は血中カルシトニン，CEAが上昇する．カルシウム，ペントガストリンによる刺激試験でカルシトニン分泌を誘発させ不顕性の髄様癌，C cell hyperplasiaを発見できることがある．組織学的には紡錘形の腫瘍細胞が密に増殖し，間質にアミロイドが沈着する（コンゴレッド染色陽性）．血行性，リンパ行性に転移がみられる．遺伝性の予後はIIb型よりIIa型の方が良い．10年生存率は70~80%，散発性は60%前後である．なお，MEN I型は下垂体，上皮小体，膵臓に系統的に内分泌腫瘍が発生する疾患で末端肥大症，上皮小体機能亢進症，膵ではインスリノーマ，ガストリノーマなどがみられる．

4) 未分化癌（Anaplastic carcinoma）：60歳以上の高齢者に多く，女性に多い甲状腺疾患の中で，その男女比は女性の比率が低くなる．頻度は甲状腺悪性腫瘍全体の2~3%である．発育は極めて急速であり，気管，食道，前頸筋，反回神経など周囲臓器へ早期に直接浸潤し（図4），遠隔転移も早い．全身状態は急速に悪化しほとんどが1年以内に不幸な転帰を取る．高齢者で長期間存在する結節が炎症症状（皮膚発赤，発熱，疼痛，CRPなど）を伴いつつ急速な増大傾向を呈する時は本症を疑う必要がある．ガリウム（<sup>67</sup>Ga）シンチグラムでは，腫瘍に一致して顕著な集積像（hot spot）を呈し（図5）診断上有力である．

病理学的には異型性の強い紡錘形細胞，巨細胞，多形細胞が混在する．

5) 悪性リンパ腫（Malignant lymphoma）：やはり60歳以上の高齢者に多く，頻度は2~3%である．急速な増大，所属リンパ節腫脹，<sup>67</sup>Gaシンチグラムで集積像など臨床像は未分化癌に類似するが，超音波像で特徴

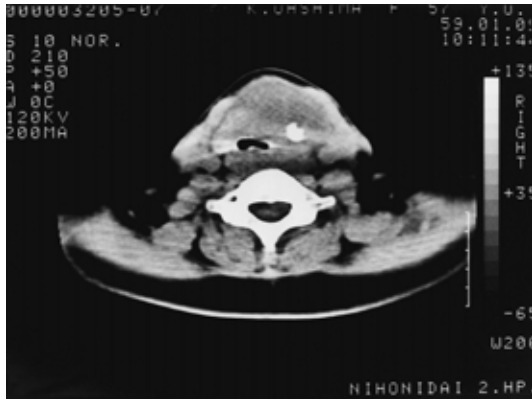


図4 未分化癌のCT所見．前方から強く圧迫され気管壁浸潤が疑われる．気道狭小化も著しい．

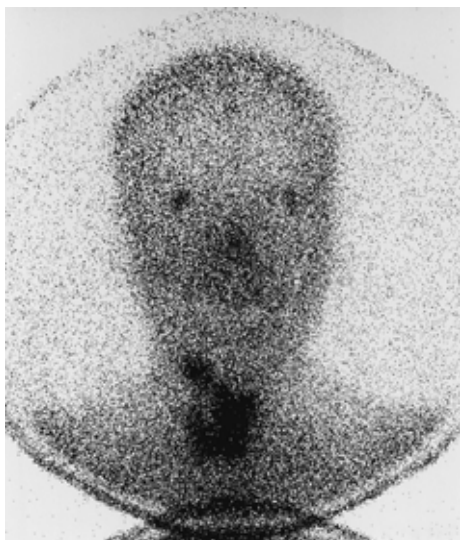


図5 未分化癌(図4と同症例)の<sup>67</sup>Gaシンチグラム．腫瘍に一致したアイソトープの集積像を認める．悪性リンパ腫でも同様な所見を呈する．

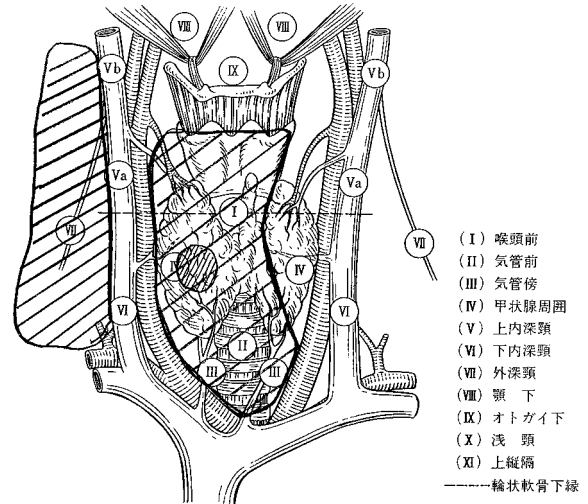


図6 片葉に限局する乳頭癌の定型的甲状腺切除とリンパ節隔清範囲

の理由により腫瘍細胞が定着しにくく転移の場としては稀な臓器である．しかし、今までの転移報告の中で腎癌からのものは注目されている．甲状腺濾胞癌の亜型である明細胞癌と腎明細胞癌の鑑別が通常のHE染色では不可能だからである．これに関する報告、鑑別法、治療法の報告は本邦で著者らが最初に報告して以来<sup>8</sup>、多数見られる<sup>9,11</sup>

7) 悪性腫瘍の治療法：分化癌は手術適応である．腫瘍の大きさ進行度により術式は異なるが、片葉に限局する腫瘍では、患側葉、狭部、対側葉下極を含めた甲状腺全摘と非定型的頸部リンパ節郭清(modified neck dissection)を標準術式としている．図6にその切除範囲を示す．両葉にまたがるもの、多発するもの、周囲臓器に浸潤する進行例などでは全摘術、両側頸部リンパ節郭清、内頸静脈、前頸筋、胸鎖乳突筋合併切除など拡大根治術(radical neck dissection)におよぶ場合もある．気管浸潤に対しては気管の環状切除が必要となる．分化癌に関しては腫瘍がTSH依存性との考えから内因性TSH抑制と不足する甲状腺ホルモンの補充を目的に甲状腺ホルモン剤の多量投与が有効とされている<sup>12</sup>．遠隔転移に対しては<sup>131</sup>I大量投与によるアイソトープ治療が可能である．ただし、髄様癌は摂取能が無いため無効である．MENで褐色細胞腫を合併する時は副腎の手術を優先する．

髄様癌も手術適応である．通常の癌手術を行うが、家族性は、多中心性であるため全摘が必要となる．

未分化癌、悪性リンパ腫に対しては<sup>60</sup>Co照射、化学療法が第一選択となる．周囲への浸潤、転移の状況から根治術は不可能に近い．無意味な手術操作により腫瘍細胞を撒布しかえって進行を早める可能性が大き

的な hypoechoic 所見を呈する．触診上は、未分化癌に比して比較的柔らかく、周囲組織への浸潤傾向は弱い．細胞診も有力な診断法である<sup>7</sup>．全身状態は良く、急性炎症所見を欠く．基礎疾患として橋本病の存在することが多い．本疾患の予後因子として組織型、進行度(stage分類)があるが、病期分類ではstage I Eの10年生存率が約80%であるのに対し、stage I I E以上では60%と悪くなる<sup>7</sup>．

6) その他の甲状腺悪性腫瘍：i) 扁平上皮癌(squamous cell carcinoma)：乳頭癌の扁平上皮化生、または胸腺の迷入組織から発生すると考えられている．極めて稀だが未分化癌と同様切除不能のことが多く姑息的治療が主体となる．予後は極めて悪い．

ii) 転移性甲状腺癌(metastatic carcinoma)：元来、甲状腺は血流速度が速く、高酸素、高ヨード濃度など

い。悪性リンパ腫は<sup>60</sup>Co 照射，化学療法に良く反応し<sup>7</sup>，寛解例も散見される。このように甲状腺悪性腫瘍はそれぞれ生物学的態度に特徴があり治療法，予後が異なるため<sup>13</sup> 吸引細胞診を主体とした慎重かつ確実な診断と適切な治療が必要となる。

#### 文 献

1. 甲状腺外科検討会：甲状腺癌取り扱い規約。第5版，1996; p 16 金原出版。
2. 北島政樹，中村紀夫：若手外科医必携の目で見える標準外科管理学・甲状腺癌 1989; p 12 蟹書房，東京。
3. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Laimore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow PJ, Wells SA: Mutation in the RET oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet 1993; 2 : 851 856.
4. Chi DD, Toshima K, Donis-Keller H, Wells SA: Predictive testing for multiple endocrine neoplasia type 2A ( MEN 2A ) based on the detection of mutations in the RET protooncogene. Surgery 1994; 116: 124 133.
5. 小原孝男，山下共行，神戸雅子，伊藤悠基夫，江川新一，山口 建：特集：( 遺伝性腫瘍学各論 )：内分泌疾患多発性多内分泌腫瘍 II , III 型，家族性甲状腺髄様癌。日本臨床 1995; 53: 88 95.
6. 北村 裕，清水一雄，田中茂夫：内分泌外科シリーズ 第6報：甲状腺髄様癌の RET 遺伝子異常と臨床応用。日医大誌 1996; 63: 54 58.
7. 赤須東樹，清水一雄，北川 亘，北村 裕，田中茂夫：内分泌外科シリーズ 第7報：甲状腺原発悪性リンパ腫の診断と治療。日医大誌 1998; 65: 56 59.
8. 清水一雄，伊藤國彦，三村 孝 他：甲状腺転移をきたした Grawitz ' 腫瘍の2 症例。日臨外医学会誌 1978; 3 : 113 117.
9. 清水一雄，酒井欣男，長浜充二，北村 裕，井出道也，豊島宏二，渡辺秀裕，庄司 佑：左腎原発の転移性甲状腺癌の1 例。内分泌外科 1992; 9 : 145 151.
10. Shimizu K, Nagahama M, Kitamura Y, Chin K, Kitagawa W, Shibuya T, Mimura T, Ozaki O, Sugino K, Ito K, Tanaka S : Clinicopathological study of clear-cell tumors of the thyroid: An evaluation of 22 cases. Surg Today 1995; 25: 1015 1022.
11. Koike A, Naruse T, Kanemitsu T, Kato K, Kojima T, Suzumura K, Yamamoto S, Takahashi Y: Clear cell carcinoma of the thyroid: A case report. Jpn J Surg 1989; 19: 237 240.
12. 清水一雄：癌内分泌療法：最近の動向：甲状腺癌内分泌療法の最近の動向。KARKINOS 1994; 7 : 55 62.
13. 清水一雄：甲状腺疾患に対する外科的治療の選択と留意点。医学のあゆみ 1994; 168: 849 851.

( 受付：1999 年 10 月 18 日 )

( 受理：1999 年 10 月 27 日 )