《症例報告》

上縦隔原発の好酸性細胞癌の1例

津田　隆俊*　久保田昌宏*　岩窪　昭文*　志藤　光男*
若林　淳一**　浅石　和昭***　森田　和夫*

要旨　縦隔原発甲状腺癌(好酸性細胞癌)の症例を報告する．左頸部腫瘍を主訴とし，頸部腫瘤の生検にて好酸性細胞癌の病理組織診断を受けた．^{201}Tl 全身スキャンにて左頸部および右上縦隔に強い ^{201}Tl の集積を認めた．胸部 XP および X 線 CT でも右上縦隔に腫瘍陰影が認められた．甲状腺微小癌のリンパ節転移が疑われ，甲状腺左葉および右葉の摘出術が施行されたがその連続切片には腫瘤の所見はなかった．縦隔腫瘍摘除術後の病理組織検査でも好酸性細胞癌と診断された．その後，頸部リンパ節の腫脹，骨転移，癌性心外膜炎が出現した．^{131}I 治療を検討したが転移病巣には放射性ヨードの集積を認めずその適応とはならなかった．転移巣に対して放射線外照射治療，化学療法が行なわれ，一時的に腫瘍の縮小を見たが，癌転移進行のため，左頸部リンパ節腫脹出現後2年7か月後に死亡した．

I. はじめに

胸郭内甲状腺腫の発生頻度は，本邦における1970–1979年の全国集計[1]によると4.2%で，大部分は上縦隔に発生する[2,3]．頸部甲状腺腫を合併しない完全胸郭内甲状腺腫の診断は症状が出現するまで困難なことが多い．また，甲状腺好酸性細胞癌は甲状腺分化癌の3.4%に見られる[2]．縦隔原発の異所性甲状腺癌で，組織学的に好酸性細胞癌の報告は著者らが調べた限りでは1報告にすぎなかった[4]．

著者らの症例は左頸部腫瘍を主訴として来院し，^{201}Tl 検査で最初に上縦隔に病巣が検出され，頸部腫瘍および縦隔腫瘍の摘出を行ない，最終的に縦隔原発の異所性甲状腺癌，組織学的に好酸性細胞癌と診断された．この症例は，核医学診断および治療上興味ある症例と思われたので報告する．

* 札幌医科大学放射線医学講座
** 同 附属病院病理部
*** 同 第一外科学講座
受付：2年2月13日
最終稿受付：2年5月7日
別刷請求先：札幌市中央区南1条西16丁目 (〒060)
札幌医科大学放射線医学講座
津田隆俊

II. 症　例

症例：36歳　男性

既往歴：特記すべきことなし．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：1985年10月左頸部腫瘤を家族に指摘された．当院外科を受診して，1986年1月左頸部リンパ節生検を受け，好酸性細胞癌の病理組織診断を受けた．また，この時に血清 CEA 値の上昇も認めた．

原発巣の検索と治療を目的に当院外科入院となった．^{201}Tl 148 MBq (4 mCi) 静注30分後のシンチグラフィで左鎖骨上窩および上縦隔に異常集積を認めた (Fig. 1)．甲状腺は慢性甲状腺炎と思われる所見のみで，腫瘍を示唆する所見はなかった．$^{99m}TcO_4^-$ シンチグラフィも行ったが，甲状腺の軽度腫大を認めるのみで腫瘍と思われる欠損像は認められなかった．^{67}Ga シンチグラムでは，頭頸部，胸部は ^{67}Ga の異常集積像はなかった．CT 検査では ^{201}Tl の異常集積を認めた上縦隔領域(気管右前方部)に腫瘍陰影を認めた (Fig. 2)．

以上の検査から，原発巣は甲状腺の微小癌で左頸部および縦隔の腫瘍は転移と考え，1986年3月に甲状腺左葉切除，左頸部リンパ節郭清が行なわ

Presented by Medical*Online

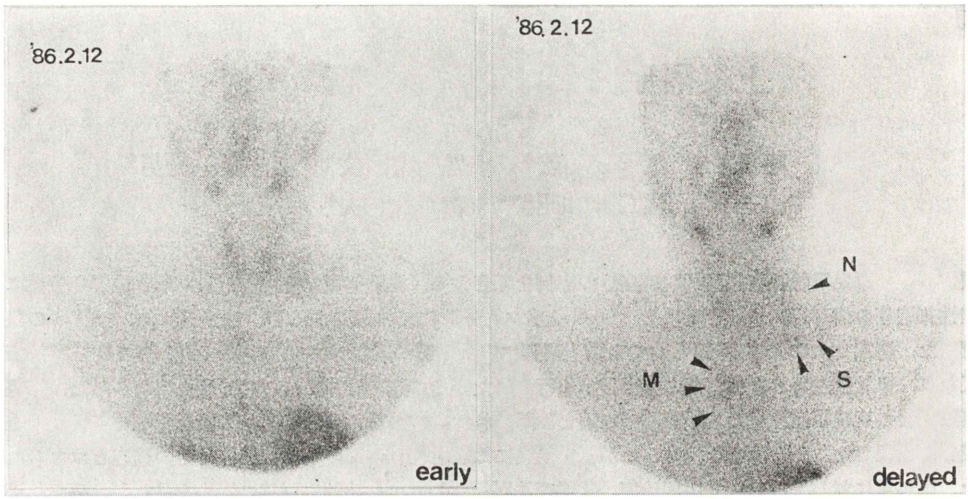

Fig. 1 ^{201}Tl-chloride scintigrams: In the left supraclavicular and superior mediastinal lymph node regions radiothallium activities are shown and diffusely enlarged lobes without any focal activity can be seen.

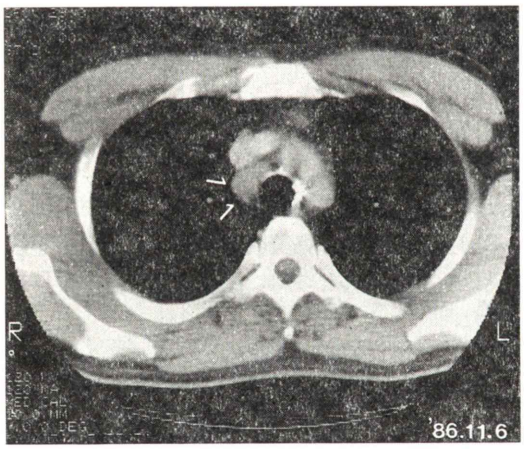

Fig. 2 The chest CT scan through lower trachea demonstrate lymph node swelling in the pretracheal and paratracheal space.

れたが，甲状腺左葉の連続切片には慢性炎症所見のみで，腫瘍の所見はなかった．リンパ節には胞体が豊富で好酸性の細胞質を示す細胞の浸潤増殖が見られ，転移性好酸性細胞癌と診断された．

その後の経過で再度，左右頸部リンパ節腫脹が出現したので，^{131}I 治療をすることを考慮して，1986年11月に甲状腺右葉切除，両頸部リンパ節郭清，さらに縦隔腫瘍の摘出も行なった．切除された甲状腺右葉の連続切片にも濾胞上皮の異型はなく腫瘍の所見もなかった．また，頸部リンパ節も転移性好酸性細胞癌と診断された．さらに摘出された縦隔の腫瘍は約 8×5×3 cm の大きさで右胸膜に浸潤していた．この腫瘍の光顕的所見は，細胞はやや大型で，細胞質が好酸性に染色される腫瘍細胞が乳頭状に増殖していて，好酸性細胞癌と診断された (Fig. 3a)，この腫瘍組織のマウス抗ヒト Tg 抗体 (anti-human thyroglobulin monoclonal antibody: Sanbio bv-biological products, Netherland) と抗 CEA 抗体 (Dako, Santa Barbara, CA) を用いた免疫組織像では，癌細胞の細胞質にサイログロブリン (Tg) および CEA の局在が観察された (Fig. 3b)．この症例は甲状腺には病理組織学的に腫瘍が検出されなかったことから縦隔原発の甲状腺組織由来の好酸性細胞癌および頸部リンパ節，鎖骨上窩リンパ節転移と診断された．

病勢は進行性で，術後多発性骨転移 (Fig. 4)，頸部リンパ節転移の増大が出現したため，頸部リンパ節および縦隔に放射線外照射 (45 Gy) が施行され，一時的に腫瘍の縮小が認められた．また，これら転移巣に対しては ^{131}I 治療を検討するため甲状腺ホルモンの補充を中止して (Table 1) ^{131}I

Presented by Medical*Online

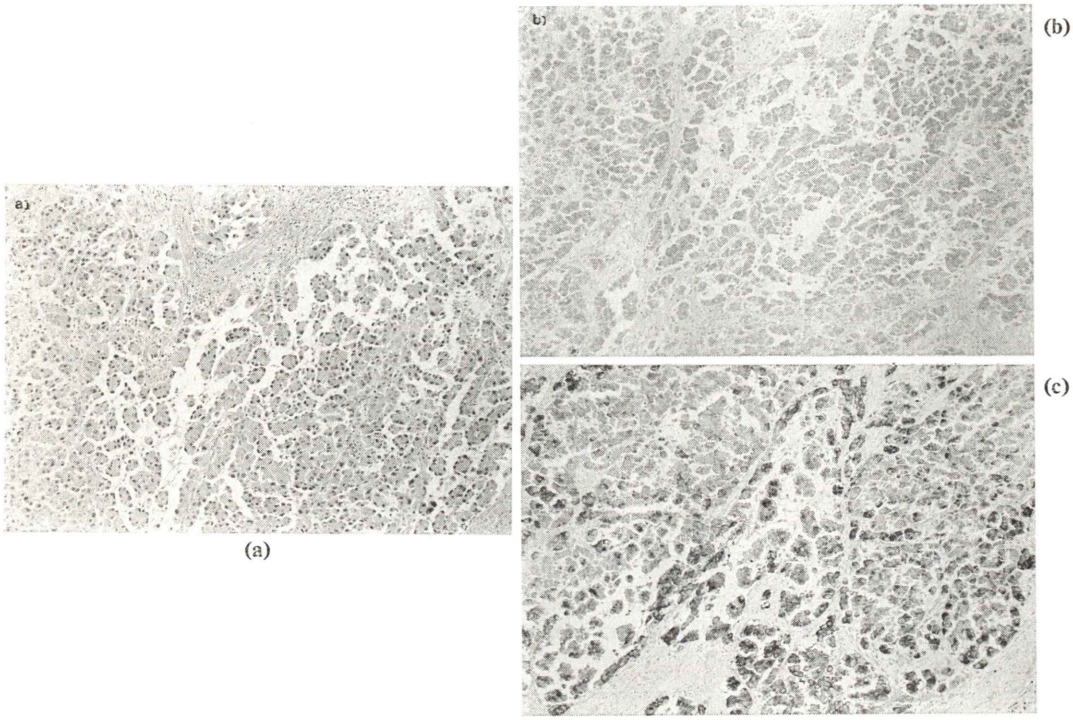

Fig. 3 Histologic section with hematoxylin and eosin (H-E) stain **(a)** shows large cells with eosinophilic granular cytoplasm which is histologically characteristic picture of Hurthle cell tumor. The tumor cells show papillary growth pattern and capsular invasion. (×250)
Immunohistochemical staining for Tg **(b)** and CEA **(c)** in the surgically resected specimen (mediastinum tumor). There is diffuse cytoplasmic staining in most of the tumor cells whereas the fibrous capsule is negative. (×250)

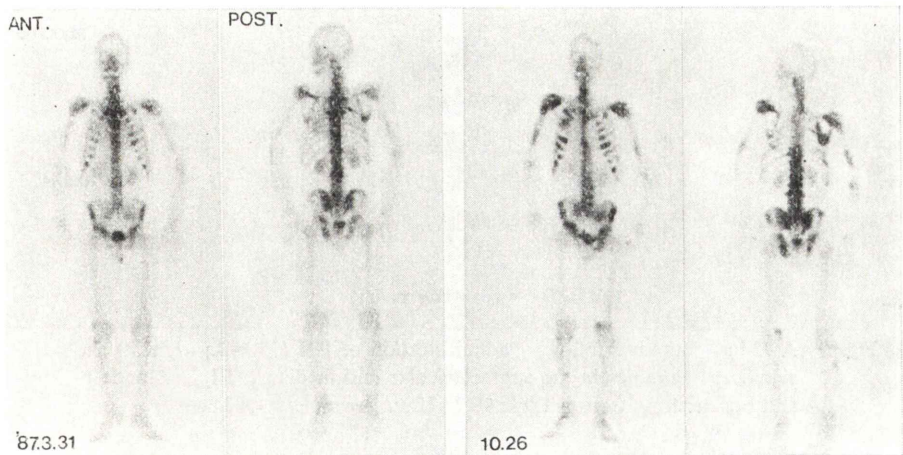

Fig. 4 ^{99m}Tc-MDP bone scintigrams: Extensive bone metastases with high radionuclide uptake can be seen in the bone scans.

Presented by Medical*Online

Table 1 Serum CEA and Tg levels in the patient

		CEA (ng/m*l*)	Tg (ng/m*l*)	
1986.	1. 13	6.9		—lt. neck lymph node biopsy
	2. 10	5.4		
				—lt. hemithyroidectomy
	10. 29	14.9		
				—rt. hemithyroidectomy mediastinal tumor resection neck lymph node dissection
1987.	1. 30	0.8	<10	
	2. 07			—radiation therapy
	3. 20	77.3	<10	—^{131}I scan
				—Chemotherapy
	4. 27	14.7		
	6. 01	17.6	11.6	
	6. 15	56.1		
	7. 06	52.1		
	7. 15	34.8	<10.0	
	9. 08	79.8		

*Upper normal limit of serum CEA value is 2.5 ng/m*l* with Dinabot RIA kit
*Upper normal limit of serum Tg value is 10 ng/m*l* with Eiken RIA kit

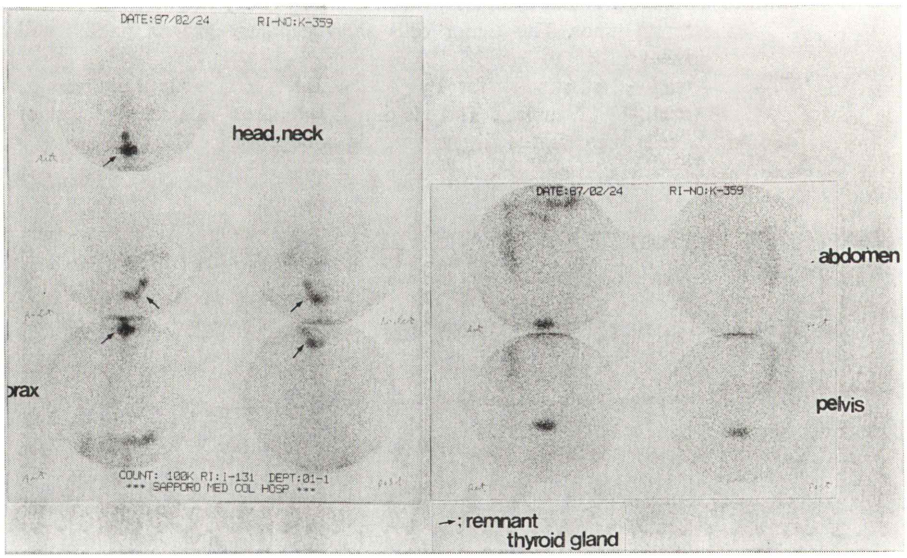

Fig. 5 A 72-hr scintigrams following administration of ^{131}I (74 MBq (2 mCi)) show no significant activities in the supraclavicular and mediastinal lymph node regions and bone lesions. (serum TSH: 98.2 μU/m*l*, serum Tg: <10 ng/m*l*)

Presented by Medical*Online

Table 2　Correlation of Serum thyroid hormon levels and serum Tg level

	TSH (nu/ml)	fT4 (ng/dl)	fT3 (pg/ml)	T4 (ng/dl)	T3 (ng/ml)	Tg (ng/ml)	
normal	(0.10–4.00)	(0.8–2.1)	(2.8–6.0)	(4.5–12.3)	(0.7–2.1)	(<40)	
1986. 3. 22	3.7	1.3	3.3				
10. 29	3.7	1.3	2.7				
1987. 1. 05	11.9	1.3	2.2	10.7	1.25	<10	
1. 30	68.4	0.4	1.5	1.7	0.68	<10	
2. 21	98.2	0.2	1.1	0.2	0.49	<10	
							^{131}I scanning
3. 20	76.3	1.0	1.6	8.1	1.05	<10	
5. 25	<2.0	1.9	5.0	14.6	1.96	<10	
8. 17	<0.07	2.4	5.2	17.3	1.57	<10	
9. 08		2.0	4.6				

カプセル 74 MBq (2 mCi) 服用 72 時間後全身のシンチグラフィを行なったが，甲状腺床の放射活性のみで転移巣には ^{131}I の集積は認めず (Fig. 5)，^{131}I 治療の適応とはならなかった．そのため，骨転移巣および癌性心外膜炎に対して1987年3月にアドリアマイシン，シスプラチンの併用化学療法が行なわれた．一時的に血清 CEA 値の低下を認めたが (Table 1)，経過は不良で，頸部リンパ節腫脹出現後2年7か月目に全身性の癌転移のため死亡した．剖検の許可は得られなかった．

III. 考　察

甲状腺腫の一部または全体が縦隔内に存在する場合，縦隔内甲状腺腫といわれる[1]．縦隔腫瘍が頸部甲状腺と実質性の連絡を有し，その最大径が胸郭出口部より下方にあるものを部分的胸郭内甲状腺腫とよび，頸部甲状腺とは直接無関係に腫瘍全体が縦隔内にあるものは完全胸郭内甲状腺腫とよばれている[3]．

縦隔腫瘍に占める縦隔内甲状腺腫の割合は，定義にもよるが，1.6–7.0%[1] とされている．完全胸郭内甲状腺腫の発生頻度は稀で，またその診断は症状が出現するまで困難で胸部 X 線写真により偶然に発見されることも多い．

症状としては腫瘍による周囲臓器の圧迫症状であり，気管，食道，神経，静脈を圧迫して咳嗽，呼吸困難，嗄声，Horner 症候群，嚥下困難，上大静脈症候群などが見られることがある．

縦隔甲状腺腫の発生は右上縦隔ないし前縦隔に多く，左上縦隔や後縦隔には少ない．その理由は，甲状腺下極に発生した腫瘍が大きくなった場合に抵抗の少ない右上縦隔および前縦隔に達すると説明され，左側は大動脈弓により進展が阻止されるためとされている．

完全胸郭内甲状腺腫は甲状腺原基が心臓の発生過程とともに縦隔内に迷入し，この迷入組織から発生すると考えられている．迷入型の異所性甲状腺腫の報告は本邦では片岡ら[4] の横隔膜上の発生例を見るのみである．

異所性の甲状腺組織に発生する腫瘍は稀であるが，その中で縦隔甲状腺腫の病理組織所見としては甲状腺腺腫，腺腫様甲状腺腫が最も多い．慢性甲状腺炎，甲状腺機能亢進症状を伴う例の報告はあるが，悪性甲状腺腫の頻度は欧米では低率である．Pemberton ら[5] は 567 例中 7 例 (1.2%)，Jackson ら[6] は 43 例中 5 例 (11.0%) が胸郭内甲状腺腫の中の悪性腫瘍であったと報告している．本邦では鬼頭ら[5] が 22.8%，宮司ら[8] が 33.0% と悪性化が高い，異所性甲状腺組織は甲状舌管の経路に沿って生じることが知られているがその不完全な下降の結果とされ，しばしば甲状舌嚢胞を伴う．Fish ら[9] は舌甲状腺に生じた21例と甲状舌管遺残組織に生じた13例を報告している．甲状舌管の遺残組織から生じた癌はほとんど例外なく乳頭腺癌となり，一方舌甲状腺組織から発生した癌は様々な組織型の癌を生じると報告してい

Presented by Medical*Online

る．異所性甲状腺組織が甲状腺より上部の発生として舌組織[10]下垂体[11]，鞍部[12]での発生が報告されている．甲状腺より下方の発生としては，頸部リンパ節(縦隔[3]，心臓)，胆道[13]，膣壁[14]，鼠径部[15]の発生が報告されている．われわれの知るところでは，縦隔原発で甲状腺組織由来と考えられる好酸性細胞癌の報告はMishirikiら[3]のがあるにすぎない．

好酸性細胞腫瘍は，腺腫と腺癌とに分類され[16]，組織学的には被膜や血管浸潤の有無がその鑑別に用いられているにすぎない．腫瘍に発現しているサイログロブリン(Tg), carcinoembryonic antigen (CEA), p21 rasoncogene productを免疫組織学的手法を用いて分析した報告[17]では，これらの抗原は良性の好酸性細胞腺腫組織にも発現するため両者の鑑別には役立たないが，好酸性細胞腫の診断には有用であることを報告している．

本症例の縦隔原発巣の手術標本の免疫組織化学的検索でTgの産生癌であることが分り，この腫瘍は甲状腺組織が原発であると考えられた．ヒトTgに対するモノクローナル抗体を用いた甲状腺癌の免疫学的検討の報告としてMiccoら[18]のがある．そのなかで甲状腺未分化癌5症例の50–60%，好酸性細胞癌9症例の80–90%の組織標本の癌細胞にTgが局在していることを証明している．Tgの抗原決定基の異質性が何によるかは明言していないが，彼等は甲状腺癌のTgと正常甲状腺組織のTgとは質的な差異があることを推察している．Lecheら[19]は好酸性細胞癌53の病理組織標本中15の組織標本の好酸性細胞の細胞質に弱いTgの局在を観察し，好酸性細胞腫瘍にホルモン生合成機能を有していることを推論している．

甲状腺好酸性細胞癌は濾胞腺癌の一亜型に分類され[20]，その臨床病像およびその治療方法に関していくつかの報告が見られるが，それらについては議論の多い腫瘍である[21]．Har-Elら[22]は甲状腺好酸性細胞癌症例17例の検討を報告している．その中で，他の甲状腺分化癌と異なり好酸性細胞癌の非手術療法，特に^{131}I治療は非効果的であり手術療法を第一に選択すべきであると述べている．また，その中で彼等は，甲状腺好酸性細胞癌症例においても血清Tg値の測定の重要性を強調している．彼等は手術後に血清Tgが高値を示した2例を報告している．1例は肺転移があり血清Tgの高値と転移巣に^{131}Iの取込を認め完全寛解をみた症例である．また，1例は頸部リンパ節転移で死亡した症例であるが，剖検後の組織検査で転移組織の濾胞腺癌細胞成分が大部分を占めていたと述べている．今回検討した症例では，甲状腺摘出後の甲状腺剤補充療法時も，中止時も血清Tg値は血中のTSH濃度の上昇に伴って高値を示さず(Table 2)，補充療法中止時の全身^{131}Iスキャンで転移巣にはその摂取は認めなかった．癌細胞のTgの産生とヨードのtrappingの機能はお互に独立しているのかもしれない．

本症例は頸部リンパ節腫脹後，最初に原発巣の同定が^{201}Tl検査にてなされた．^{201}Tl-chlorideは1970年に心筋描出用核種として報告され，臨床応用[23]がなされると共に，副甲状腺腫，胸腺腫などの良性腫瘍ばかりでなく肺癌，悪性リンパ腫，甲状腺癌などの悪性腫瘍に集積することが知られている．本症例でも腫瘍の局在診断には有用であった．

文　献

1) 和田洋己，寺松　孝：縦隔腫瘍全国集計(1975 7–1979 5)．日胸外会誌 **30**: 374–378, 1982
2) Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, et al: Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: An analysis of 706 cases. J Clin Endocrin Metabolism **56**: 1131–1138, 1983
3) 片岡和男，広瀬周平，延藤栄男：胸腔内(縦隔)甲状腺腫—Aberrant Goiter—の1治療例．胸部外科 **16**: 101–108, 1962
4) Mishiriki YY, Lane BP, Lozowski MS, et al: Hurthle-cell tumor arizing in the mediastinal ectopic thyroid and diagnosed by fine needle aspiration: Lightmicroscopic and ultrastructural features. Acta Cytologica **27**: 188–192, 1983
5) Pemberton J de J: Surgery of substernal and intrathoracic goiters. Arch Surg **2**: 1–20, 1921
6) Jackson AS: Intrathoracic goiter. J Int Coll Surg **20**: 485–492, 1953
7) 鬼頭義次，正岡　昭，浜中雄二，他：縦隔内甲状腺腫．胸部外科 **24**: 837–846, 1970

Presented by Medical*Online

8) 宮地 勝，斉藤 滉，早乙女勇，他：縦隔内甲状腺腫の2治験例．日胸外会誌 **42**: 405–410, 1983
9) Fish J, Moore H: Ectopic thyroid tissue and ectopic thyroid carcinoma: A Review of the literature and report of a case. Ann Surg **157**: 211–222, 1963
10) Li Volsi VA, Perzin KH, Savetsky L: Carcinoma arising in median ectopic thyroid (including thyroglossal duct tissue). Cancer **34**: 1303–1315, 1974
11) Tobo M, Sumiyoshi A, Yamakawa Y: Sellar teratoma with melanotic progonoma. A case report. Acta Neuropathol (Berl) **55**: 71–73, 1981
12) Ruchti C, Balli-Antunes M, Gerber HA: Follicular Tumor in the Sellar Region without Primary Cancer of the Thyroid. Am J Clin Pathol **87**: 776–780, 1987
13) Schubert W: Ueber eine akzeaaorische Schilddruse in der Leberpforte. Zentralbl Allg Pathol **96**: 339–344, 1957
14) Kurman RJ, Prabha AC: Thyroid and parathyroid glands in the vaginal wall: Report of a case. Am J Clin Pathol **59**: 503–507, 1973
15) Rahn J: Ueber eine eigenartige Heterotopie von Schilddrusengewebe. Zentralbl Allg Pathol **99**: 80–86, 1959
16) Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, et al: Hurthle cell lesions of the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet **139**: 555–560, 1974
17) Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, et al: Hurthle cell thyroid tumors. An immunohistoshemical study. Cancer **59**: 107–112, 1987
18) De Micco C, Ruf J, Carayon P, Chrestian M-A: Immunohistochemical Study of thyroglobulin in Thyroid Carcinomas with Monoclonal Antibodies. Cancer **59**: 471–476, 1987
19) Leche AR, Staub J-J, Kohler-Faden R, Muller-Brand J, Heitz PU: Thyroglobulin Production by Malignant Thyroid Tumors—An Immunocytochemical and Radioimmunoassay Study—. Cancer **57**: 1145–1153, 1986
20) Hedinger C: Histologic typing of Thyroid tumors. In: Hedinger. ed. International histologic classification of tumors. Vol. 11, Geneva: Word Health Organization, 1974
21) Caplan RH, Abeltera M, Kisken WA: Hurthle cell tumors of the thyroid gland: A clinic pathologic review and long-term follow-up. JAMA **251**: 3114–3117, 1984
22) Har-El G, Hadar T, Segal K, et al: Hurthle cell carcinoma of the thyroid: A tumor of moderate malignancy. Cancer **57**: 1613–1617, 1986
23) Krasnow AZ, Collier BD, Isitman AT, et al: The clinical significance of unusual sites of thallium-201 uptake. Semi Nucl Med **18**: 350–358, 1988

Presented by Medical*Online

Summary

A Case of Hurthle Cell Carcinoma in the Superior Mediastinum

Takatoshi TSUDA*, Masahiro KUBOTA*, Akifumi IWAKUBO*, Mitsuo SHIDO*, Jun-ichi WAKABAYASHI**, Kazuaki ASAISHI*** and Kazuo MORITA*

**Department of Radiology, **Division of Clinical Pathology, ***First Department of Surgery, Sapporo Medical College, Sapporo*

This is a report for an unusual case of oxyphilic cell adenocarcinoma originating from anterior mediastinum in a 36-year-old male who complained of his neck lymphoadenopathy. ^{201}Tl whole body scanning showed increased uptake of the left supraclavicular and upper mediastinal regions. There was no history of prior operation nor irradiation to the thyroid or neck region. Chest CT scanning also demonstrated the tumor in the superior mediastinum, but the mass has no increased ^{67}Ga uptake. No tumor in the thyroid lobes was apparent on thyroid scintiscanning, ultrasonography and neck CT.

The mediastinal tumor resection, the right and left thyroid lobectomy and the neck lymphonodectomy were completed.

Serial sectioning of the resected thyroid lobes failed to show any tumorous tissue. The light microscopic features of a Hurthle-cell tumor arising in the mediastinal ectopic thyroid and diagnosed by neck lymph node biopsy were presented. The tumor was clinically malignant, having metastasized to the bone and the neck lymph nodes.

Non surgical treatment including radioactive iodine (^{131}I) therapy and combination chemotherapy were disappointing. The patient deteriorated progressively and died 16 months after thyroidectomy.

We describe here an unusual case of a papillary growing and thyroglobulin producing tumor in the superior mediastinal region without evidence of a primary thyroid gland tumor.

Key words: Oxyphilic cell adenocarcinoma (Hurthle cell carcinoma), Tumor of Superior mediastinum, Aberrant thyroid cancer.

Presented by Medical*Online