信州医誌，63(4)：225～231，2015

# 外科的切除および免疫化学療法・放射線療法を施行した甲状腺リンパ腫の１例

北川奈美[1)*]　小出直彦[1)]　小山佳紀[1)]
下条久志[2)]　久米田茂喜[1)]
1）長野県立病院機構長野県立木曽病院外科
2）信州大学医学部病理組織学教室

# A Case of Thyroid Lymphoma with Surgical Resection and Immuno-chemoradiotherapy

Nami KITAGAWA[1)*], Naohiko KOIDE[1)], Yoshinori KOYAMA[1)]
Hisashi SHIMOJO[2)] and Shigeyoshi KUMEDA[1)]
1) *Department of Surgery, Nagano Prefectural Kiso Hospital*
2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

A 75-year-old woman with Hashimoto's disease diagnosed 11 years previously was found to have a nodule in the anterior cervix. Ultrasonography showed a low echoic mass 5×4×3 cm in diameter in the left lobe of the thyroid gland. Aspiration biopsy cytology (ABC) of the tumor indicated the possibility of lymphoma. Surgical resection of the left lobe of the thyroid gland was performed in order to obtain histopathological diagnosis. The thyroid tumor was diagnosed as a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with follicular lymphoma. Whole body CT and $^{67}$Ga-scintigraphy showed no abnormal findings in other organs, and the tumor stage was IE. After surgery, three courses of R-CHOP immunochemotherapy followed by radiotherapy to the neck were performed. There has been no sign of tumor recurrence in the 19 months since the operation. As seen in the present case, lymphoma should be considered in the differential diagnosis when a growing nodule appears in the anterior cervix in middle-aged and elderly women with Hashimoto's disease. Although, in the present case, the DLBCL was smaller than the follicular lymphoma within the tumor, the presence of DLBCL is important for the treatment of thyroid lymphoma. Because it is difficult to diagnose thyroid lymphoma precisely using ABC, surgery also plays an important role in obtaining a histopathologic diagnosis for multidisciplinary treatment. *Shinshu Med J 63 : 225—231, 2015*

(Received for publication January 26, 2015 ; accepted in revised form May 8, 2015)

**Key words** : thyroid, lymphoma, Hashimoto's disease
甲状腺，リンパ腫，橋本病

## Ⅰ　はじめに

甲状腺リンパ腫（thyroid lymphoma；以下 TL）は稀な疾患であり，甲状腺悪性腫瘍の１－５％，節外性リンパ腫の１－７％を占めるとされている[1)-4)]。本邦では TL はすべての臓器のリンパ腫の2.2％を占め[5)]，甲状腺悪性腫瘍の1.7％を占めるとされる[6)]。TL の94％の患者は背景に慢性甲状腺炎（橋本病）を持つとされ，慢性炎症の長期間の刺激により発症すると考えられている[1)]。TL は中高年の女性に好発し，男女比は１：1.8-３と報告されている[2)4)-6)]。TL の多くは diffuse large B cell lymphoma（DLBCL）と mucosa associated lymphoid tissue（MALT）リン

＊ 別刷請求先：北川　奈美　　〒396-8555
伊那市小四郎久保1313-1　伊那中央病院救急科
E-mail : gacchan626777@yahoo.co.jp

Table 1　血液検査

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | 5710 | /μl | γGT | 182 | IU/l |
| RBC | 485×10⁴ | /μl | ALP | 17 | IU/l |
| Hb | 14.8 | g/dl | CK | 352 | IU/l |
| Hct | 42.6 | % | Amy | 58 | IU/l |
| Plt | 17.6×10⁴ | /μl | T-bil | 0.9 | mg/dl |
| Na | 138 | mEq/l | TP | 7.4 | g/dl |
| K | 4 | mEq/l | Alb | 4.5 | g/dl |
| Cl | 101 | mEq/l | BUN | 2.5 | mg/dl |
| Ca | 9.6 | mg/dl | Cre | 0.8 | mg/dl |
| TG | 146 | mg/dl | UA | 4.8 | mg/dl |
| T-cho | 168 | mg/dl | TSH | 2.5 | μIU/ml |
| Glu | 127 | mg/dl | FT3 | 2.5 | pg/ml |
| HbA1c | 7.1 | mg/dl | FT4 | 1.3 | pg/ml |
| AST | 30 | IU/l | Tg | 10.1 | ng/ml |
| ALT | 29 | IU/l | sIL-2R | 277 | U/ml |
| LDH | 284 | IU/l | | | |

パ腫を含むB細胞リンパ腫である[1]。今回，腫瘍の外科的切除によりDLBCLを伴うfollicular lymphoma（FL）との組織診断を得て，免疫化学療法および放射線治療を追加した，TLの1例を経験したので報告する。

## II　症　　例

患者：75歳，女性。

主訴：甲状腺左葉の結節。

既往歴：数年前から高血圧，心房細動にて内科で抗凝固薬，降圧薬，胃粘膜保護薬を処方されていた。11年前より橋本病にてフォローアップされ，ホルモン補充療法（$T_4$ 100 μg/day内服）にて甲状腺機能は保たれていた。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：2カ月に1度の定期外来受診時に甲状腺左葉に結節を認めた。頚部圧迫症状，呼吸困難や嗄声は認められなかった。

入院時現症：身長150 cm，体重55.6 kg，体温36.4 ℃，血圧137/97 mmHg，脈拍86/分，$SpO_2$ 97％（room air），結膜に貧血や黄疸を認めなかった。手指の振戦を認めず，顔面・下腿の浮腫は認められなかった。前頚部に柔らかくびまん性に腫大した甲状腺を触知し，左葉に弾性軟，長径約4 cm，表面平滑，圧痛を伴わない可動性良好な腫瘤を触知した。頚部リンパ節は触れなかった。また腋窩および鼠径リンパ節も触知しなかった。発熱，盗汗，体重減少は認めなかった。

入院時血液検査所見：血清の甲状腺機能検査は正常範囲であった（**Table 1**）。LDH 284 IU/l，CK 352 IU/l，HbA1c 7.1 mg/dlと軽度高値を認める以外は，血算，生化学，凝固検査に異常を認めなかった。

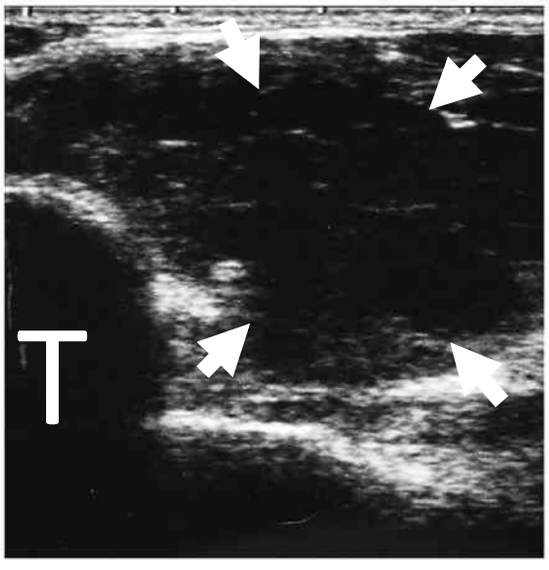



Fig. 1　甲状腺超音波検査所見
甲状腺左葉中部に5 × 4 × 3 cmの低エコー腫瘤を認める（矢印内）。気管（T）。

胸部X線検査所見：心胸郭比54.6％，胸郭・肺野に異常陰影を認めなかった。

心電図検査所見：脈拍92/分，心房細動の所見であった。

心臓超音波検査所見：EF 78％と正常域であった。

甲状腺超音波検査所見：甲状腺左葉中央部に5 × 4 × 3 cmの低エコー腫瘤を認めた（**Fig. 1**）。穿刺吸引細胞診を施行したところ，多数のリンパ球系細胞が

認められ，その中には幼若なリンパ球が目立ち，リンパ腫を疑う class Ⅲb との結果であった。

頚胸腹部 CT 検査所見：甲状腺左葉は全体に腫大し，その内部に 5 × 4 cm の腫瘍を認めた（**Fig. 2**）。腫瘍内は周囲甲状腺組織と等濃度を示していた。気管はやや右側に圧排され偏移しているが，気管への浸潤は認めなかった。頚部から鎖骨上窩に腫大したリンパ節は認めなかった。その他に異常所見は認めなかった。

$^{67}$Ga シンチグラフィー所見：甲状腺左葉の結節に集積を認めたが，それ以外には明らかな異常集積は認めなかった（**Fig. 3**）。

以上の結果から TL が疑われた。状況を患者に説明したところ，診断的治療を兼ねた甲状腺切除を希望され，十分な informed consent のもと全身麻酔にて甲状腺左葉切除を行った。手術時間は60分，出血量は35 ml であった。

切除標本肉眼所見：甲状腺左葉に55×45 mm の腫瘤を認めた。割面は淡褐色充実性であった（**Fig. 4**）。

病理組織学的所見：腫瘍内には結節状，あるいは濾胞様構造を示すリンパ球様異型細胞の増殖が広く認められた（**Fig. 5a**）。濾胞様構造には極性を認めず，マントル層との境界も不明瞭であった（**Fig. 5b**）。濾胞内のcentroblast様細胞は平均して１高倍率視野に 6 - 14個であり，FL（grade 2）に相当すると考えられた（**Fig. 5c**）。また腫瘍内には，腫瘍全体の面積の25 % 未満であるが，濾胞様構造が不明瞭となり，びまん化した部分が認められた（**Fig. 5b 左上**）。同部には１高倍率視野あたり15個以上の centroblast 様細胞を認め，DLBCL 成分と考えられた（**Fig. 5d**）。免疫染色では，濾胞様構造には CD21陽性細胞がみられ，リンパ腫細胞は CD10，CD20および Bcl-6が陽性を示した。CD3，CD5，Bcl-2は陰性であった（**Fig. 6**）。びまん



Fig. 2　頚部 CT 検査所見
甲状腺左葉は全体に腫大し，内部に 5 × 4 cm の腫瘍を認める（矢印）。腫瘍内は周囲甲状腺組織と等濃度を示す。気管は右側に圧排されている。

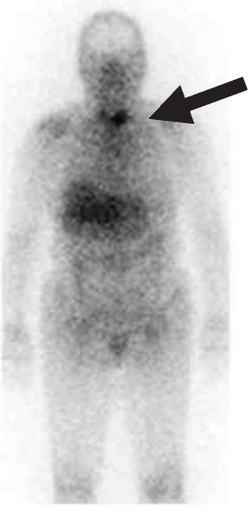


Fig. 3　Ga シンチグラフィー所見
甲状腺左葉の結節に集積を認める（矢印）。

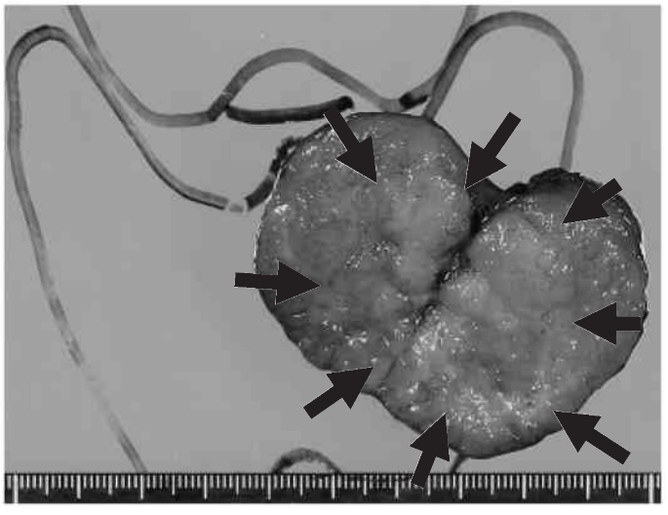


Fig. 4　摘出標本肉眼的所見
55×45 mm の腫瘤を認める。腫瘤の割面は淡褐色充実性を示す。

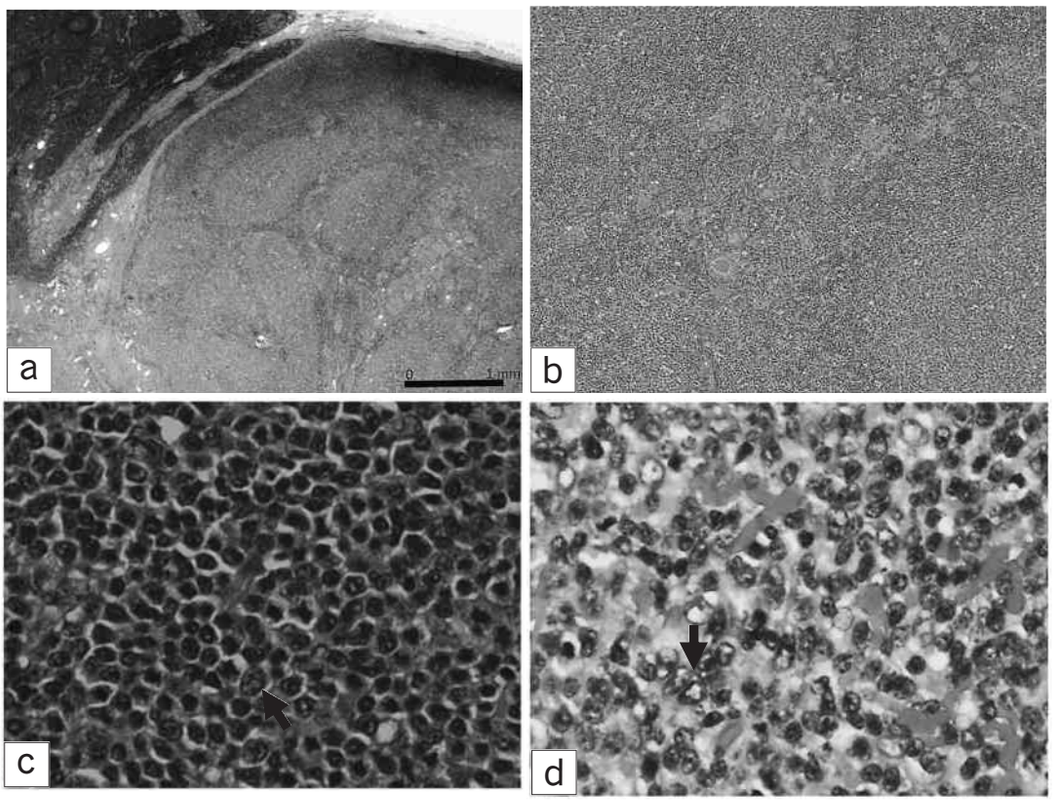



Fig. 5　病理組織像（HE 染色）

a．結節状，あるいは濾胞様構造が見られる。左方では橋本病の組織が残存しているが,橋本病内に見られる濾胞構造とは性質が異なっている。(対物レンズ：× 2 )

b．濾胞内の極性は認められず，マントル層との境は不明瞭であり，正常の濾胞構造は認められない。左方では濾胞様構造が不明瞭となり，びまん化している。(対物レンズ：×10)

c．濾胞様構造の強拡大像（対物レンズ：×40)：centroblast 様細胞（矢印）が散見される。平均 1 高倍率視野 6 -14個認められ，grade2相当の FL と考えられる。

d．びまん性領域の強拡大像（対物レンズ：×40)：びまん性領域に多数の centroblast 様細胞（矢印）を認める。DLBCL と考えられる。

性の領域にはCD21陽性所見はみられなかった。同部の腫瘍細胞は濾胞様構造と同様にCD20陽性であり，少数の細胞が CD10と Bcl-6に陽性であった。FL (grade 2) の一部にDLBCLを伴ったTLと考えられた。背景甲状腺には慢性甲状腺炎が認められた。

術後経過：出血や嗄声などの合併症は認められなかった。骨髄生検は患者の同意が得られず施行しなかったが，術前の全身 CT と$^{67}$Ga シンチグラフィーより甲状腺以外の節外病変や他のリンパ節病変はないと考えられた。以上より TL (DLBCL with FL, Ann Arbor 分類　Stage IE) と診断した。術後補助療法として，R-CHOP 療法を70 % dose で Rituximab (350 mg)，cyclophosphamide (700 mg)，doxorubicin (50 mg)，vincristine (1.5 mg)，prednisolone (50 mg) にて 3 コースと全頚部前後対向 2 門照射 (30.6 Gy/17回) を行った。Rituximab の初回投与の際に，全身掻痒感と下肢の発赤を認めたが，投与中止後に症状は速やかに改善した。2，3 コース目は Rituximab を慎重に予定量投与したが異常は認められなかった。化学療法の有害事象として脱毛 (grade 1) や食欲不振 (grade 2) を認めたが，化学療法の終了に伴い改善した。放射線治療の有害事象としては，嗄声 (grade 1)，痰 (grade 1)，咳 (grade 2)，放射線性食道炎 (grade 2) と頚部皮膚の色素沈着 (grade 1) を認め，対症療法にて軽快した。術後19カ月現在，再発は認めていない。

## Ⅲ 考　　察

甲状腺リンパ腫の多くは橋本病を基盤として発生すると考えられている。兼竹ら[6]は TL 症例のうち，2

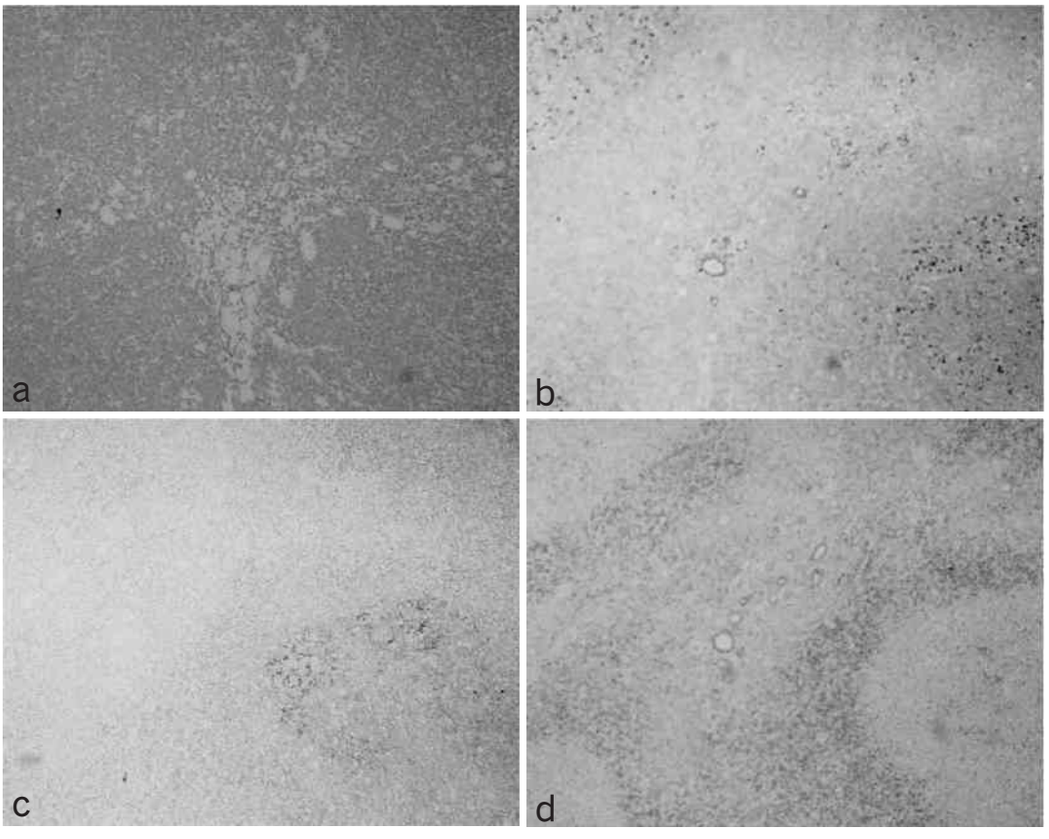



Fig. 6　免疫組織学的所見：Fig. 5b の部分（対物レンズ：×10）
ａ．CD20：濾胞様構造を呈する部分，びまん性の領域ともに CD20陽性。
ｂ．CD10：濾胞様構造に一致して CD10陽性。濾胞外の腫瘍細胞およびびまん性の領域は弱陽性。
ｃ．CD21：濾胞様構造の部分には CD21陽性細胞が見られ，Follicular Dendritic Cell（FDC）が存在していることを示す。びまん性の領域には CD21陽性細胞を認めない。
ｄ．Bcl-2：濾胞様構造は Bcl-2陰性で典型的な FL とは異なる。

年以上の橋本病治療経過中に TL を発症した例は約15％であったとしている。Watanabe ら[3]の報告では，1990年から2000年までの10年間に橋本病と診断された24,553例のうち0.56％にあたる137人がTLに進展したと報告しており，橋本病患者の TL の発病率は１万人当たり15.6人/年であったとしている。これは Kato ら[7]の報告している日本人の一般的な甲状腺原発 TL の発病率1万人当たり0.02人/年と比較し高率である。橋本病の経過中に TL を発症した群の橋本病診断時の平均年齢は62歳，発症しなかった群の橋本病診断時の平均年齢は46歳と高齢発症の橋本病の方が TL に進展しやすいと考えられる[3]。本例は64歳で橋本病と診断されており，TL 発生のリスクは高かったと考えられた。

甲状腺腫瘍の診断においては，超音波検査と穿刺吸引細胞診（aspiration biopsy cytology；以下 ABC）が有用である。甲状腺内部エコー濃度低下と後方エコー増強が見られた場合にはTLを強く疑うべきである[4]。また TL は，嚢腫状の低エコーを示すとも言われている[8]。本例では腫瘍内部は低エコーであり，TL のエコー所見と矛盾しない。ABC は TL に対し感度が高いとされているが，ABC で TL が慢性甲状腺炎と診断された症例も報告されている[9]。本例では橋本病を合併していたが，ABC によってリンパ腫を拾い上げることが可能であった。ABC は甲状腺腫瘍の良性悪性の鑑別や，他の甲状腺悪性腫瘍と TL の鑑別には有用とされている[9]。しかし ABC では組織型や遺伝子診断を含めた確定診断を得ることは困難であり，TL の確定診断のためには開放生検により組織を得ることが有用である。

超音波以外の画像検査では，CT と FDG-PET がリンパ腫の診断に有用とされている。特に生検不可能な部位の腫瘍や，全身転移の有無などの病期診断において重要な役割を占める[10]。腫瘍の形態情報を得るに

はCTが有用であるが，腫瘍の質的な評価や機能的な情報を得るためにはFDG-PETや$^{67}$Gaシンチグラフィーが用いられており，現在ではFDG-PETが主流となっている。

リンパ腫の組織型については，2008年のWHOリンパ腫の新分類において，本例のようにFLに伴ってDLBCL転化を認める例では，その診断は「indolent」に分類されるFLではなく，「aggressive」に分類されるDLBCLと診断するコンセンサスが得られている[11]。これはDLBCL成分の存在が治療成績に影響を与えると考えられているためである。本例のFL部分はBcl-2陰性の結果が典型的なFLと異なっていたが，FLでも10-20％（grade 1-2）ないしは50％（grade 3）はBcl-2陰性であるとされている[11]。細胞遺伝学的な確認は得られていないが，その他の免疫染色所見，および形態的所見から，FLと診断した。

TLの治療に関して，以前は初期治療として積極的に外科的切除が行われていた。しかし効果的な化学療法が開発されてからは，組織型にもよるが進行例には化学療法と放射線の混合治療，限局例には放射線療法が行われるようになった[3]。欧米では，TLの治療が化学療法と放射線療法というコンセンサスが示されて久しい。しかし，1997年-2005年の期間でTL患者の61％が外科的切除を受けており，それらの手術目的として根治術や腫瘍減量手術が挙げられている[2]。これらの症例の中には，外科的切除の後でTLの確定診断が得られたものも含まれていた[2]。本邦では大江ら[4]や菊池ら[9]が，正確な診断のために外科的切除が必要な場合があることを指摘している。本例でも腫瘍の外科的切除を行ったが，腫瘍全域の組織が検索可能であったことにより，腫瘍全体の面積の25％未満であったDLBCLを診断することができた。外科的切除は，本例においては診断に有用であったと考えられるが，治療としての優位性は示されていない。兼竹ら[6]のTL74例の検討では，手術療法の有無による全死亡率，疾患特異的死亡率は，ともに有意差を認めなかったとしている。現在，TLは化学療法と放射線療法によく反応し，良好な結果が得られるとされている。限局期のFL治療では放射線療法や化学療法，免疫療法やそれらの組み合わせのほか，経過観察となることもあるが，限局期のDLBCLでは免疫化学療法と放射線療法の併用が行われることが多く，組織型によって治療法が異なってくる。本例ではDLBCLとの診断がついた後に，R-CHOP療法と放射線療法を施行した。doxorubicinの使用に関しては，心房細動の既往と軽度の心肥大がある患者であったが，うっ血所見は認めず，心エコーではEF 78％と正常域であり，使用可能と判断した。R-CHOP療法の高齢者に対する減量に関しての是非はさまざまな議論があるが，治療関連死のリスクを考慮し，本例では70％doseで行った。

病期はTLの予後規定因子とされている。StageIとStageIIの予後には有意差が認められるという報告が多い[1)2)6)]。一方，病期には関係せず組織学的なgradeによるとする報告もある[5]。予後因子としての組織型は，報告により組織分類が異なっているものの，DLBCLは大部分の報告で予後不良因子である[1)2)4)7)]。予後を規定する臨床病理学的因子として年齢や腫瘍サイズがあげられているが[5]，予後因子ではないとする報告[1]もあり，TLの予後については今後さらなる検討が必要である。本例はfollow up期間が19カ月と短期間であり，予後についてまだ議論のできる段階ではない。しかしこれまで再発は認めておらず，全身状態も良好であり，長期生存が期待されている。

## Ⅳ 結　　語

今回，腫瘍の外科的切除により正確な組織診断を得て，術後に免疫化学療法と放射線療法を追加したFLの一部にDLBCLを伴ったTLの症例を経験した。

## 文　献


1) Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL : Malignant lymphoma of the thyroid gland : a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol 24 : 623-639, 2000

2) Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, Udelsman R, Sosa JA : Prognosis of primary thyroid lymphoma : demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. Surgery 146 : 1105-1115, 2009

3) Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, Kudo A, Kunii Y, Shimizu T, Mukasa K, Otsuka F, Miyara A, Minagawa A, Ito Koichi, Ito Kunihiko : Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma : a long-term study involving 24 553 patients with Hashimoto's disease. Br J

Haematol 153 : 236-243, 2011
4) 大江秀美，深田修司，廣川満良：甲状腺悪性リンパ腫．日本臨牀 65 : 2092-2098，2007
5) Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K : Malignant lymphoma of the thyroid gland. Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. Cancer 58 : 100-104, 1986
6) 兼竹博之，戸田雅克，川本　洋：甲状腺悪性リンパ腫74症例の予後因子検討．日耳鼻 96 : 1105-1111，1993
7) Kato I, Tajima K, Suchi T, Aozasa K, Matsuzuka F, Kuma K, Tominaga S : Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. Jpn J Cancer Res 76 : 1085-1090, 1985
8) 松塚文夫，宮内　昭，深田修司，横沢　保，平井啓介，小林　彰，河野伊智郎，隈　寛二：甲状腺悪性リンパ腫の治療と進歩．癌の臨床 41 : 125-131，1995
9) 菊池正弘，篠原尚吾，藤原敬三，山崎博司，金沢佑治，栗原理紗，岸本逸平，原田博之，内藤　泰：甲状腺悪性リンパ腫24症例の臨床検討．日本耳鼻咽喉科 114 : 855-863，2011
10) 飛内賢正，堀田知光，木下朝博：悪性リンパ腫治療マニュアル，第３版，pp 59-68，南江堂，東京，2009
11) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW : WHO Classification of Tumors of Haemotopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed, pp 220-226, IARC, Lyon, 2008

（H 27．1．26 受稿；H 27．5．8 受理）