

## 甲状腺原発悪性リンパ腫5症例の臨床的検討

上埜 博史, 寺田木の実, 前田 昌紀, 山田 和之, 吉村 理

## 要 旨

過去5年間に当科を受診した甲状腺原発悪性リンパ腫5症例について検討した。年齢は57歳から91歳で、全例女性であった。基礎疾患として4症例で橋本病を合併し、1症例でバセドウ病を合併していた。組織型は3症例が低悪性度粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma : MALT lymphoma) で、2症例が瀰漫性大細胞型B細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) であった。病期は4症例がI EA期で、1症例がII EA期であった。治療はMALT lymphomaでは全例甲状腺全摘術を施行し、DLBCLの1症例は化学療法と放射線治療を併用し、もう1症例は放射線単独治療を施行した。治療効果判定は全例共に完全寛解であり、現在まで再発を認めていない。

キーワード：甲状腺、悪性リンパ腫

## はじめに

甲状腺原発悪性リンパ腫は甲状腺悪性腫瘍の約2～3%程度を占める比較的稀な疾患であり、その診断には苦慮する症例も少なくない。また気道狭窄を伴う急速な増大を認める症例も報告されており、早期診断が重要とされる。治療は手術、放射線治療、化学療法を単独あるいは併用して行われる。今回われわれは過去5年間に当科を受診した甲状腺原発の悪性リンパ腫5症例について、臨床的検討を行った。

## 対象と方法

対象は2007年1月から2011年12月までの5年間に市立札幌病院耳鼻いんこう科を受診し、治療を施行した甲状腺原発悪性リンパ腫の5症例である。これらの症例について患者背景、臨床症状、組織

型ならびに病期、臨床所見、病期期間、治療及び治療経過について臨床的検討を行った。

## 結 果

## 1. 患者背景

年齢は57歳から91歳で平均年齢は72歳、全例女性であった。基礎疾患として4症例で橋本病、1症例でバセドウ病を合併していた。

## 2. 臨床症状

全例共に前頸部腫瘤あるいは腫脹を訴え、さらに1症例では前頸部圧迫感も訴えた。また1症例で嗄声の訴えがあったが、反回神経麻痺は認めなかった。

## 3. 組織型ならびに病期

3症例が低悪性度粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma : 以下MALT lymphoma) で2症例が瀰漫性大細胞型B細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : 以下DLBCL) であった。

Ann Arbor分類（表1）に基づく病期はI EA期が4症例で、II EA期が1症例であった。（表2）

#### 4. 臨床所見

血清可溶性インターロイキン2受容体（以下sIL-2R）値（基準値122-496 U/ml）は3症例で高値を示したが、異常高値は1症例（2000U/ml）のみで他の2症例は662U/ml、823U/mlと軽度上昇を認めるのみであった。さらに血清LDH（乳酸脱水素酵素）値も2症例で軽度上昇を認めたのみであった。

超音波検査は4症例に施行し、DLBCLの2症例では辺縁が不整な低エコー所見を呈し悪性リンパ腫が疑われたが、MALT lymphomaの2症例では瀰漫性腫大とエコーレベルの粗造のみで慢性甲状腺炎を考える所見であった。

針生検は4症例に施行し、悪性リンパ腫と診断できたのはDLBCLの2症例のみであった。なお症例1では針生検では悪性リンパ腫の診断は得られたが、病理分類には至らず開放生検にて診断を

確定した。一方、MALT lymphomaの2症例では、症例2は慢性甲状腺炎の診断で、症例5はMALT lymphomaの可能性は指摘されたが確定診断には至らなかった。なお症例3は前医での開放生検にてMALT lymphomaの診断がなされており、針生検は施行していない。（表3）

#### 5. 病悩期間

病悩期間は1ヶ月から2年で、症例1、3、4では比較的短期間で診断が確定したが、症例2、5では診断までに1年2ヶ月から2年間を要した。その原因として症例2は針生検で慢性甲状腺炎の診断であったが悪性リンパ腫も否定出来ず手術治療を勧めたが同意を得られず経過観察となったためであり、症例5はバセドウ病治療中に前頸部腫脹が出現し、前医で針生検を施行したが悪性リンパ腫は否定的との結果であったため、継続治療を行っていたためである。（表2）

#### 6. 治療および治療経過

MALT lymphomaの3症例はいずれも甲状腺

表1 病期分類（Ann Arbor分類）

I期	一つのリンパ節領域にのみ病変がある場合（I）、あるいは一つのリンパ節外臓器または部位にのみ病変がある場合（IE）
II期	横隔膜の同側において、二つ以上のリンパ節領域に病変がある場合（II）、あるいは一つのリンパ節外臓器または部位の限局性病変に加えて一つ以上のリンパ節領域に病変がある場合（II E） *病変のあるリンパ節領域の数を記載する（例：II3）
III期	横隔膜の両側において、リンパ節領域に病変がある場合（III）、加えて一つのリンパ節外臓器または部位の限局性病変を伴う場合（III E）、あるいは脾病変を伴う場合（III s）、または両者を伴う場合（III SE）
IV期	リンパ節腫大の有無にかかわらず、一つ以上のリンパ節外臓器または組織に瀰漫性あるいは播種性の病変がある場合

全身症状の有無：下記の症状があれば各病期にBを、なければAを付記する

- a) 入院前6か月間に原因不明の10%以上の体重減少
- b) 原因不明の38度以上の発熱
- c) 盗汗

表2 甲状腺悪性リンパ腫症例一覧

症例	年齢	性別	主訴	合併症	組織型	病期	病悩期間
1	71	女性	前頸部腫瘍	慢性甲状腺炎	DLBCL	I EA	2か月
2	82	女性	前頸部腫脹 頸部圧迫感	慢性甲状腺炎	MALT lymphoma	I EA	14か月
3	59	女性	前頸部腫脹	慢性甲状腺炎	MALT lymphoma	I EA	1か月
4	91	女性	前頸部腫瘍 嗄声	慢性甲状腺炎	DLBCL	II EA	3か月
5	57	女性	前頸部腫脹	Basedow病	MALT lymphoma	I EA	2年

全摘術を施行した。症例2、5は術前にMALT lymphomaの確定診断を得られていなかったが、臨床所見からMALT lymphomaが疑われた事、甲状腺機能はほぼ廃絶していた事、術前画像検査(FDG-PETおよび全身CT)にて病期IEAと考えられた事などを総合的に判断し、患者に甲状腺全摘術と一部開放生検の選択肢を提示した上で、診断と治療を兼ねて甲状腺全摘術を施行した。一方、DLBCL症例は当院ではR-CHOP療法(Rituximab、Cyclophosphamide、Adriamycin、Vincristine、Prednisolone)と放射線治療の併用を基本としており、症例1はR-CHOP療法(Rituximab550mg、Cyclophosphamide1100mg、Adriamycin70mg、Vincristine2mg、Prednisolone70mg)と放射線療法(32.5Gy/13Fr)の併用療法を施行したが、症例4は高齢者で腎機能障害を含む多数の合併症を認める事から放射線単独治療(41.4Gy/23Fr)を施行した。

有害事象については、手術療法を施行した3症例では永久的術後副甲状腺機能低下症を1症例で認めた。なお当科では甲状腺全摘術時に全症例とも副甲状腺を保存あるいは移植しているが、この症例は左下副甲状腺を胸鎖乳突筋に自家移植した症例であった。また術後リンパ漏を1症例で認めた。一方、放射線治療を施行した症例では皮膚炎を2症例、口渇を1症例で認めたが、いずれも軽

度であった。

治療効果判定は5症例全てで完全寛解であり、全症例とも2012年7月現在、再発を認めていない。(表4)

### 考 察

甲状腺原発悪性リンパ腫は比較的稀な疾患であり、甲状腺悪性腫瘍の2~3%を占めると言われている。<sup>1)~4)</sup>当科における2007年1月から2011年12月までの5年間の甲状腺悪性腫瘍症例は229症例であり、甲状腺悪性リンパ腫症例5例は2.2%の頻度となり同様の結果であった。なお甲状腺原発悪性リンパ腫のほとんどが橋本病を基盤として発症すると言われており、性差は女性に多いとの報告が多い。<sup>3)~7)</sup>自験例でも基礎疾患として5症例中4症例に橋本病を合併しており、全例が女性であると言う結果を得ている。

臨床症状としては、前頸部腫脹、呼吸苦、嚥下困難、咽喉頭異常感、嗄声などの症状が報告されているが、中でも前頸部の急速な腫脹が本疾患を疑う所見として重要とされている。特に呼吸苦を伴う気道狭窄を認める症例では、早期の治療開始により気道確保を回避できる可能性があり迅速な診断が重要となる。

甲状腺原発悪性リンパ腫の組織型はMALT

表3 臨床所見

症例	sIL-2R(U/ml)	LDH(IU/l)	超音波検査	針生検
1	662	248	充実不整な低エコー領域	悪性リンパ腫疑い
2	823	214	瀰漫性腫大、エコーレベル粗造	慢性甲状腺炎
3	272	160	瀰漫性腫大	施行せず
4	2000	319	内部不均一な低エコー腫瘍	DLBCL
5	237	164	瀰漫性腫大、エコーレベル粗造	MALT lymphoma疑い

基準値  
sIL2R : 122-496U/ml  
LDH : 119-229IU/l

表4 治療及び治療経過

症例	治療	治療効果	有害事象	観察期間
1	化学療法+放射線療法	CR	皮膚炎	4年1か月
2	甲状腺全摘術	CR	なし	1年7か月
3	甲状腺全摘術	CR	副甲状腺機能低下	1年6か月
4	放射線療法	CR	皮膚炎、口渇	1年
5	甲状腺全摘術	CR	リンパ漏	1年

CR:complete response

lymphomaが約30%、DLBCLが約70%を占め、他の組織型は極めて稀とされている。<sup>2)</sup> 自験例での組織型は3例がMALT lymphoma、2例がDLBCLであり、文献とは異なる結果であったが、症例数が少ないためと思われる。

診断には超音波検査と針生検が有用とされている。超音波検査では限局性の低エコー像を呈する事から診断は容易との意見があるが、自験例のように瀰漫性にエコーレベルの粗造を認める症例では慢性甲状腺炎との鑑別は困難である。針生検においてDLBCLは比較的豊富で淡明な細胞質や核膜の陥凹や変形核を有する大型リンパ腫細胞が見られ比較的診断は容易とされるが、MALT lymphomaでは細胞質の乏しい小型リンパ腫細胞が主体であり慢性甲状腺炎との鑑別が困難とされ、自験例でもその傾向が認められた。なお針生検で病理分類が出来ない場合には開放生検による組織採取が必要とされ、症例1は腫瘍の一部を開放生検して診断が確定した。

治療についてはDLBCLでは化学療法 (R-CHOP) と限局照射30~36Gyの併用が有用とされ、手術による予後改善は否定的な報告が多く、当科でも同様の方針で治療を行っている。一方、MALT Lymphomaの治療法はまだ確立されたものはないが、IE期では単独療法(手術、放射線、化学療法)が選択される報告が多く、II期以上や腺外進展を認める症例などでは集学的治療を要するとされている。<sup>5)</sup> <sup>6)</sup> 自験例は全例IE期であり、甲状腺全摘術を選択したが、術後経過は良好で現在まで明らかな再発は認めておらず、手術は有効な治療法と考えられた。

甲状腺原発悪性リンパ腫の予後は比較的良好とされ、兼竹らの報告<sup>3)</sup>では、5年及び10年生存率はそれぞれ81.8、62.5%と報告している。その中でもMALT lymphomaは治癒率が非常に高いとされているが、再発も少なくないとする意見やaggressiveリンパ腫のように変化するとの報告もあり注意深い経過観察が必要である。なお予後因子として、病期分類、周囲組織への浸潤の有無、声帯麻痺の有無、国際予後指標(International Prognostic Index)などが報告されており、予後不良が示唆される症例に対しては、より積極的な治療を考慮すべきである。

## まとめ

2007年1月から2011年12月までに当科を受診し治療を施行した甲状腺原発悪性リンパ腫5症例の臨床的検討を行った。橋本病を合併し、急速に増大する甲状腺腫瘍においては、超音波検査や針生検で悪性所見を認めなくても、悪性リンパ腫を積極的に疑い、開放生検などの積極的な診断が重要である。また病期IEのMALT lymphomaでは甲状腺全摘術も有効な治療法と考えられる。

## 参考文献

- 1) Aozaka K, Inoue A, Tajima K: Malignant lymphomas of the thyroid gland: Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 1986; 58: 100-104
- 2) Graff-Backer A, Roman SA, Thomas DC, et al: Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *surgery* 2009; 146: 1105-1115
- 3) 兼竹博之, 戸田雅克, 川本 洋: 甲状腺悪性リンパ腫74症例の予後因子の検討. *日耳鼻* 1993; 96: 1105-1111
- 4) 内藤希実子, 家根且有, 上村裕和 他: 甲状腺悪性リンパ腫の臨床的検討. *耳鼻臨床* 2001; 94: 7; 635-638
- 5) Mack LA, Pasiaka JL: An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. *World J surg* 2007; 31: 978-986
- 6) 菊地正弘, 篠原尚吾, 藤原敬三 他: 甲状腺原発悪性リンパ腫24症例の臨床検討. *日耳鼻* 2011; 114: 855-863.
- 7) Burke JS, Butler JJ, Fuller LM: Malignant lymphomas of the thyroid: A clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 1977; 39: 1587-1602

## A clinical study of 5 cases for malignant lymphoma of the thyroid

Hirofumi Ueno, Konomi Terada, Masanori Maeda, Kazuyuki Yamada, Tadashi Yoshimura

*Department of Otolaryngology, Sapporo City General Hospital*

### Summary

We evaluated five cases of malignant lymphoma of the thyroid in our department over a five year period. Age ranged between 57 and 91. All patients were female. Four patients were diagnosed with Hashimoto's thyroiditis and one with Basedow's disease. Histopathologically, 3 cases were MALT lymphoma, 2 cases were diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The clinical stage was classified as stage I EA in 4 cases and stage IIEA in the other case. For the 2 DLBCL patients, one patient was treated with combined chemotherapy and radiation, and the other patient with radiation only. The 3 patients of MALT lymphoma were treated by surgery. Therapy evaluation of all cases were complete response. There have been no recurrent cases up to now.

Keywords : thyroid.malignant lymphoma