

超音波検査による経過観察が診断に有用であった 甲状腺原発悪性リンパ腫の 1 例

宮 谷 政 江¹⁾ 菅 原 由 佳¹⁾
渡 邊 紗 規 子¹⁾ 岩 村 美 樹¹⁾
山 本 圭 佑²⁾ 今 信 一 郎¹⁾

要 旨

今回、慢性甲状腺炎の経過観察中に甲状腺腫大を認めず、可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) も正常範囲であったが、超音波検査による経時の変化が甲状腺原発悪性リンパ腫の診断に有用であった 1 例を報告する。症例は 69 歳女性。2016 年 6 月、頸部腫大を自覚し当院耳鼻咽喉科を受診。血液検査から甲状腺機能は正常であったが、抗サイログロブリン抗体の上昇が認められた。超音波検査では両葉に嚢胞様低エコー腫瘍が多発していた。慢性甲状腺炎が疑われ半年毎の経過観察となっていた。2017 年 6 月、3 回目の定期超音波検査の際に、左葉の低エコーサイズ増大と、エコーレベルが極めて低く後方エコーの増強する偽嚢胞所見を認め、血流は豊富であった。気管前に多発する腫大リンパ節も認められた為、甲状腺原発悪性リンパ腫が疑われ精査が行われた。穿刺吸引細胞診でも悪性リンパ腫が疑われ、消化器内科を紹介受診した。各種検査が追加され、FDG-PET でも左葉のみ集積を認めた為、core needle biopsy を施行し、diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) と診断された。経過観察中の超音波検査では、両葉低エコー病変の様々な変化と縮小増大を繰り返す経過を追う事が出来た。橋本病の経過観察中に低エコーの濃度変化を確認した時は悪性リンパ腫を念頭に置く必要があると考えられた。

キーワード

橋本病、低エコー濃度変化、偽嚢胞所見、甲状腺腫大、sIL-2R

緒 言

甲状腺原発悪性リンパ腫 (primary thyroid lymphoma: PTL) は節外性リンパ腫の 1~7%、甲状腺悪性腫瘍の 1~5% を占める。男女比は 1:2~3、発症平均年齢は 60 歳代であり中高年女性に好発する。橋本病が母地となる場合が多く 90% に橋本病を認め、しばしば橋本病との鑑別が困難となる。橋本病での発症危険度は一般人口の 70 から 80 倍とされる。組織型は B 細胞性非ホジキンリンパ腫が殆どで、indolent lymphoma の MALT リンパ腫と aggressive lymphoma の diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) などがある。これらの混合型 (mixed type) は臨床的に DLBCL として扱う。DLBCL は臨床的に急速な頸部腫大を認める事が多く、20 から 30% で周囲への圧排症状 (嚔声、呼吸苦、嚔下困

難) を高頻度に認める。血液検査では、赤沈亢進、LDH 及び可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) の上昇を認める。今回は、経過中に頸部腫大は認めず、sIL-2R は正常範囲であったが、超音波検査による経過観察が診断に有用であった甲状腺原発悪性リンパ腫の 1 例を経験したため報告する。

症 例

症例: 69 歳、女性。

主訴: 頸部腫大。

既往歴: 膀胱癌術後 (1995 年)、慢性胃炎、食道裂孔ヘルニア。アレルギーなし。内服薬なし。

現病歴: 2016 年 6 月、頸部腫大を自覚し当院耳鼻咽喉科外来を受診。

血液検査: CBC 正常。LDH、総コレステロール軽度上昇。FT3、T4、TSH 正常。抗サイログロブリン抗体上昇。

超音波所見: (使用機器: Canon Aplio MX、探触子

1) 市立室蘭総合病院 臨床検査科

2) 札幌医科大学 耳鼻咽喉科学教室

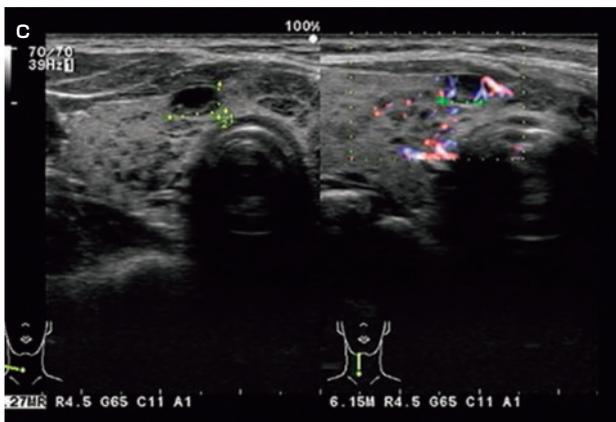
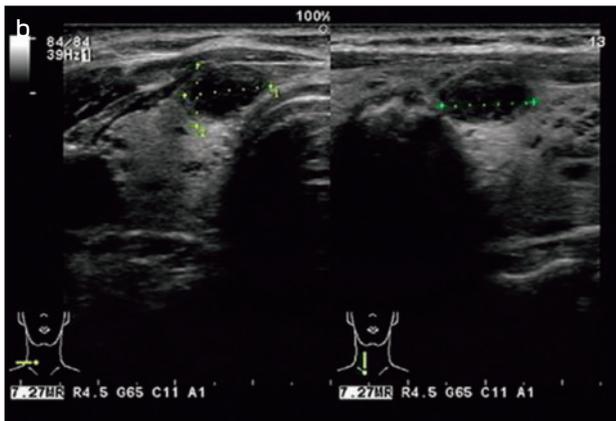
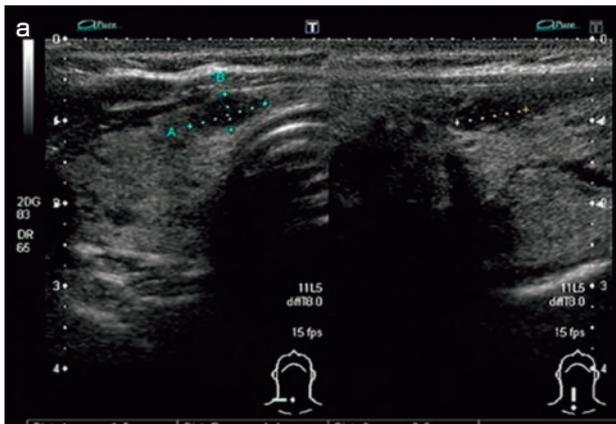


図1 超音波検査所見

右葉経時的変化（一度増大してから縮小）
 a：2016年初回検査時 サイズ9×4mm
 b：2017年1月 サイズ12×8mm増大
 c：2017年6月 サイズ7×4mm縮小

PLT704AT) 甲状腺全体に嚢胞性腫瘍多発、腫瘍サイズ：右葉9×4mm (図1a)、左葉19×6mm (図2a)、推定体積正常。慢性甲状腺炎と診断され半年ごとの経過観察となった。

超音波検査による経過：2017年1月（使用機器：ALOKA α7、探触子 UST5412）腫瘍サイズは右葉12×8mm (図1b) と増大、左葉12×9mm、12×7mm と腫瘍様部分は分節した様に縮小し数が増えていた (図2b)。

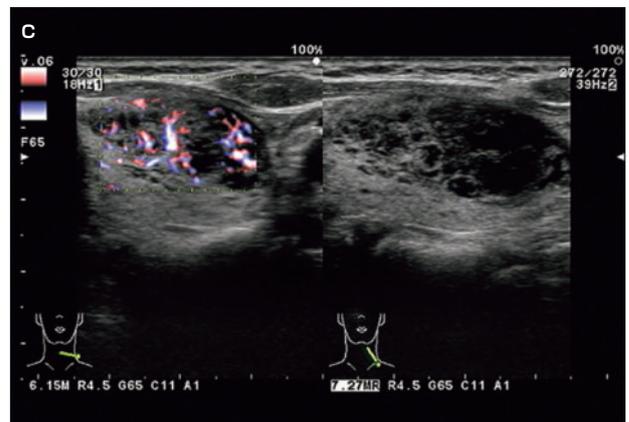
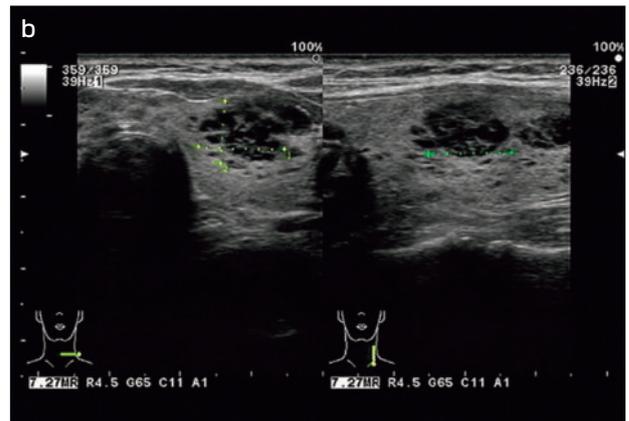
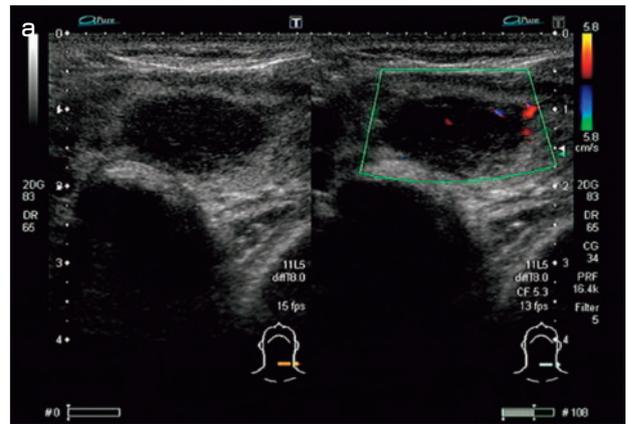


図2 超音波検査所見

左葉経時的変化（分節し縮小、融合し増大）
 a：2016年初回検査時 サイズ19×6mm
 b：2017年1月 サイズ12×9mm、12×7mm 縮小し2個に分節された様な印象に変化
 c：2017年6月 サイズ32×22mm 再び融合した様に1つとなり網の目状極低エコー域で偽嚢胞様所見であり、著明な増大と豊富な血流を認めた

推定体積増大なし。2017年6月（使用機器：ALOKA α7、探触子 UST5412）腫瘍サイズは右葉7×4mm と縮小 (図1c)、左葉32×22mm と再び融合したように1つとなり著明な増大、エコーレベル低下と後方増強する偽嚢胞所見となり、豊富な血流を認めた (図2c)。頸部に連なるように多発する腫大リンパ節を認め、これらの所

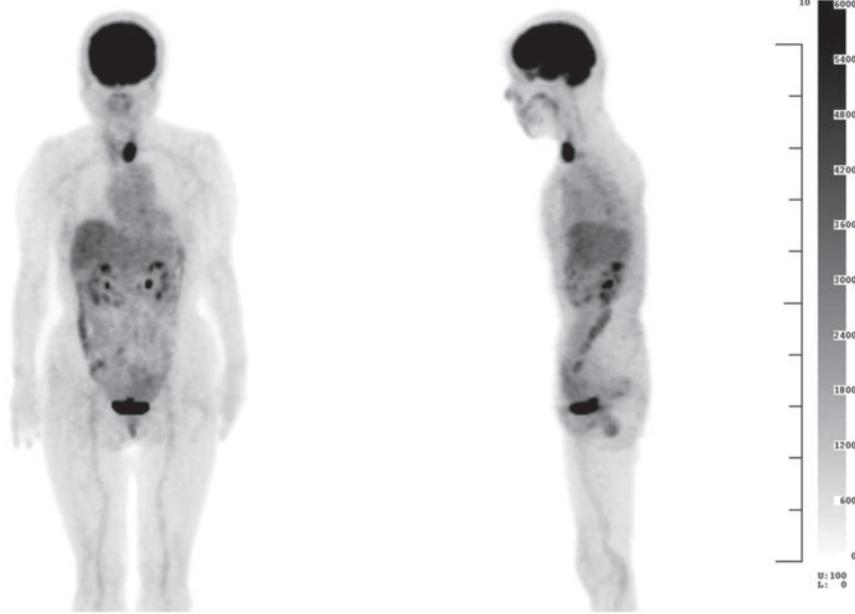


図3 FDG-PET
 甲状腺左葉腫瘍に集積亢進病変を認め、悪性リンパ腫が鑑別に上がる

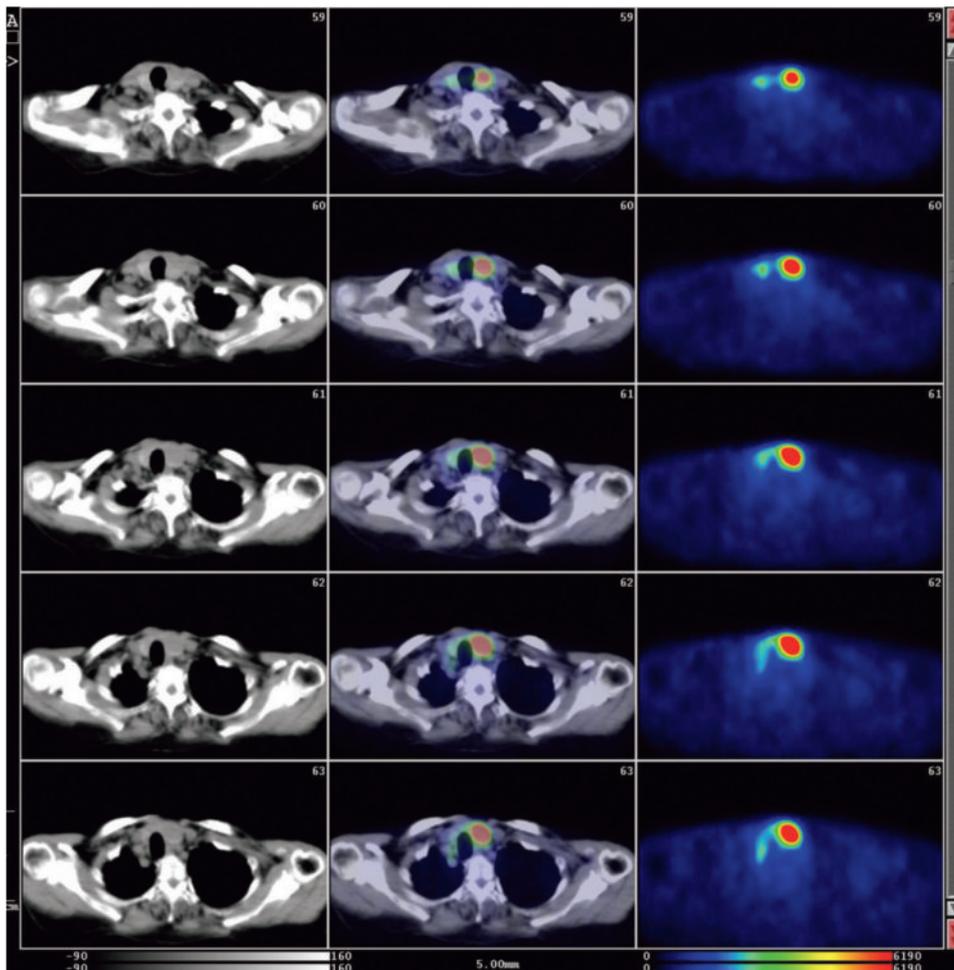


図4 PET-CT
 その他に集積亢進部位を認めず、有意なリンパ節の腫大認めず

見より甲状腺悪性リンパ腫が推定された。経過中に推定体積増大は認められなかった。〈血液検査〉sIL-2R：503 U/mL と正常範囲。甲状腺左葉腫瘍より穿刺吸引細胞診（FNA）を施行した。〈細胞診〉May-Grunwald-Giemsa 染色で N/C 比上昇し核小体を有する異型細胞が

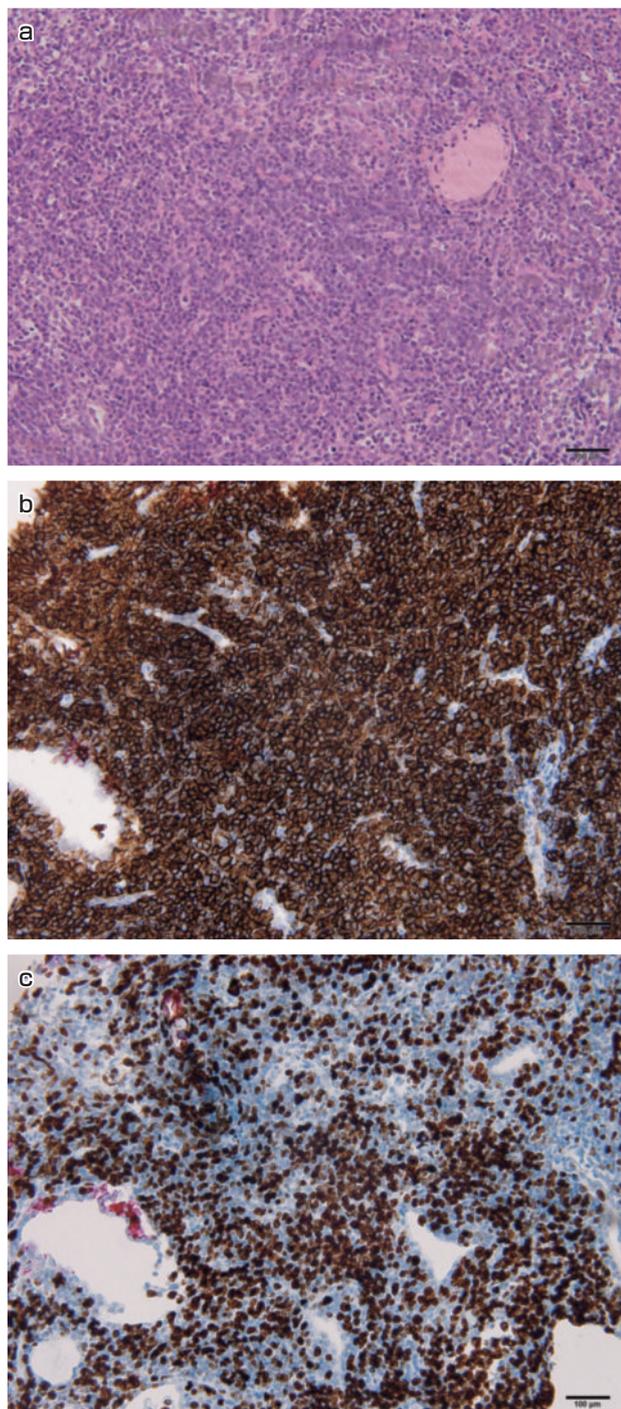


図5 甲状腺生検（CNB）
 右葉経時的変化（一度増大してから縮小）
 a：HE 染色（×20）大型異型細胞がびまん性に増殖
 b：免疫染色（×20）CD20 陽性
 c：免疫染色（×20）Ki-67 index：80%を呈した

見られ、Papanicolaou 染色では核分裂像も認められた。小リンパ球の集簇やリンパ濾胞構造をうかがわせる配列も見られず、慢性甲状腺炎よりは悪性リンパ腫を推定する結果となった。〈造影 CT〉左葉から峡部に低濃度腫瘍を認める。右葉にも低濃度域を認め造影効果は強くなく石灰化は認めない為、濾胞癌や悪性リンパ腫が鑑別に挙げられた。有意な腫大リンパ節は指摘されない。〈FDG-PET、ガリウムシンチグラフィ〉甲状腺左葉腫瘍に FDG 及び、ガリウムの集積亢進を認め、他の部分に異常な集積亢進は認めなかった（図3）。有意なリンパ節腫大の指摘はされていない（図4）。消化器内科紹介受診となり各種検査が追加された。〈血液検査〉抗核抗体陰性（抗体価 40 以下）、抗 SS-A/Ro-オクタロ陰性、抗 SS-B/La-オクタロ陰性、IgG4 上昇なし。以上の事から IgG4 関連疾患やシェーグレン症候群は否定的であった。〈尿素呼気試験〉陰性でピロリ菌（-）。確定診断の為、甲状腺生検を行い、結果は大型異型細胞のびまん性増殖が認められた（図5a）。異型細胞は免疫染色 CK-AE1/AE3（-）、CD3（-）、CD20（+）（図5b）、CD79a（+）、Ki-67 index は 80%を示し（図5c）DLBCL と確定診断された。病期分類（Ann Arbor 分類）stage I。DLBCL 国際予後因子（Rivesed international prognostic index：R-IPI）の risk は Low risk（年齢のみ）。化学療法と放射線の併用治療（combined modality treatment：CMT）を行う方針となり、近隣の総合病院、血液内科に転院となった。

考 察

甲状腺の悪性リンパ腫患者は大部分が橋本病の合併を伴い、甲状腺自己抗体陽性であると報告されている¹⁾。甲状腺機能は多くの場合正常であるが時に機能低下症を伴う症例もある²⁾。発症機序として母地となる橋本病における自己免疫異常に起因するリンパ球浸潤と慢性リンパ球刺激による形質転換により悪性化クローン細胞の増殖が惹起する説もあるが詳細は不明である。橋本病の特徴は中高年女性に多いとされている。橋本病の男女比は 1：20 から 30 に対し、橋本病を基盤とする PTL の男女比は 1：2 であり、絶対数は女性に多いが、橋本病を有する男性は PTL を発症しやすいとも考えられている³⁾。PTL は血液検査では赤沈亢進、LDH、sIL-2R の上昇が特徴とされるが、今回は正常範囲であった。DLBCL では急速な増大傾向を示す頸部腫大を高頻度に認めるとされるが、今回の経過観察中では認められていない。当院でも 2010 年から 2017 年迄の 7 年間で超音波所見より第一に PTL を推定した 5 症例中 3 症例では検査時に著明な腫大を呈していた（表 1）。今回の症例は急速な腫大は認めずに腫瘍の多彩な経時的変化が観察された。

表1 2010年から2017年迄当院にて超音波検査で第一に悪性リンパ腫を疑った5症例

性別、年齢	可溶性 IL-2R	超音波所見	診断結果
2011年3月 男性 81歳	847 U/mL 上昇	甲状腺腫大あり 偽嚢胞所見あり リンパ節腫大あり	DLBCL 橋本病疑い
2016年8月 女性 51歳	496 U/mL 正常値	甲状腺腫大あり 頸部食道浸潤あり リンパ節腫大(多発)	自己中断の為不明 (鑑別疾患とし未分化癌の可能性あり)
2017年5月 男性 75歳	2980 U/mL 上昇	甲状腺腫大あり 偽嚢胞所見あり リンパ節腫大(多発)	MALT リンパ腫 橋本病
2017年6月 女性 69歳	503 U/mL 正常値	甲状腺腫大なし 偽嚢胞所見あり リンパ節腫大(多発)	DLBCL 橋本病
2017年6月 男性 71歳	1430 U/mL 上昇	甲状腺腫大なし 偽嚢胞所見あり リンパ節腫大あり	分類不明 (経過観察なし) 橋本病
合計： 男性3名女性2名	上昇：男性3名 正常値：女性2名	腫大 (男性2名女性1名) 偽嚢胞所見 (男性3名女性1名) リンパ節腫大(5名)	悪性リンパ腫3名 (男性2名女性1名) 橋本病4名 (男性3名女性1名)

血液検査では、sIL-2Rは悪性リンパ腫の診断には重要であるが必ずしも悪性リンパ腫のみで上昇するわけではなく、細胞免疫が賦活される様な炎症性疾患でも上昇する⁴⁾。またsIL-2Rは尿排泄される為、腎機能低下に伴って高値になる。一方リンパ腫であっても増殖の遅い症例や限局期の症例では基準範囲内にとどまる⁵⁾。画像検査では、ガリウムシンチグラフィ、FDG-PETは甲状腺悪性リンパ腫では病期・効果判定・再発の評価に有用な可能性はあるが、橋本病でもびまん性に集積する為判定には注意を要する。腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫、亜急性甲状腺炎やIgG4関連疾患でも非常に強く集積するものが有る。糖代謝の低い癌、微小癌では検出できない為に良悪鑑別も困難である。質的鑑別診断に有効な手段は常に超音波検査と生検である²⁾。PTLの典型的な超音波所見は①「形状が不整」②「内部エコーレベルが極めて低」と③「後方エコーの増強」の3点が特徴である。特に②と③の2点で、一見すると嚢胞の所見に類似している為に偽嚢胞様所見ともいう。PTLでは腫瘍組織が細胞成分に富み均質である為に音波は反射しがたくエコーレベルは極めて低くなり、後方エコーは増強する⁶⁾。今回の症例でも、鑑別疾患である橋本病のエコーレベル低下に比べ、悪性リンパ腫の密に増殖したリンパ腫細胞による偽嚢胞様所見のエコーレベルは極めて低い印象であった。嚢胞と偽嚢胞様所見を鑑別する為には探触子で腫瘤を圧迫し、内部の流動性を確認、あるいは無エコー

部分に限局した血流増加を確認することが有効である⁶⁾。また頸部に連なる様に多発する腫大リンパ節も診断に有用であった。DLBCLでは複数のリンパ節が連続して重なり融合する傾向がある⁷⁾。今回、超音波像から多数の悪性を疑うリンパ節を確認したが、他の画像検査では有意な腫大リンパ節は指摘されていない。その理由はFDG-PET検査によるリンパ節内の異常集積が無い場合の陰性的中率は概して低く、原因の多くはリンパ節内の転移病巣が小さい事があげられている⁸⁾。近年、超音波は画像の向上によりCTでは難しい10mm未満のリンパ節も描出可能である。FNAでは、橋本病との類似性や弱い核異型から細胞診における診断率は一般的に高くはない²⁾。その為、確定診断には生検が望ましい。組織学的にも橋本病との鑑別が困難な場合、免疫グロブリン重鎖の再構成によってモノクロナリティーを評価する必要がある²⁾。甲状腺原発悪性リンパ腫の殆どがB細胞由来であり免疫グロブリン重鎖(IgH)遺伝子の再構成を起こしており、しかも単一の細胞から分裂・増殖している為モノクローナルな再構成パターンが検出される。これに対し橋本病で存在するリンパ球は腫瘍性ではない為、IgH遺伝子再構成は多種多様(ポリクローナル)でありモノクロナリティーは証明されない。IgH遺伝子のモノクロナリティーを検討することで両者の鑑別が可能であり、生検組織を使用したサザンブロット法が確定診断に用いられる⁹⁾。

病期分類は Ann Arbor 分類により、予後因子は DLBCL 国際予後因子 (R-IPI) に基づき治療方針を決定する¹⁰⁾。甲状腺原発悪性リンパ腫の殆どが CD20 陽性であり、DLBCL の治療では CMT が推奨される。リツキシマブを併用した化学療法 R-CHOP 治療を 3 回行いその後 40Gy の放射線療法を行う²⁾。手術は局所圧排が強い場合、甲状腺癌と鑑別困難な場合、病変が小さく生検困難な場合、高齢・合併病変などで化学療法が困難な場合などで考慮する。近年では超音波検査の進歩により Stage I E の早期の悪性リンパ腫も発見されるようになった。経過観察中に低エコー腫瘍の縮小を認め、対側に低エコー腫瘍が出現するような症例は MALT リンパ腫の可能性があると報告がある¹¹⁾。超音波検査の経過観察により腫瘍径が変わらない、もしくは縮小した場合、高齢の為治療を行わない方針の時、sIL-2R 検査値の上昇が見られない MALT リンパ腫では経過観察対応となった症例の報告もある¹²⁾。今回 DLBCL の症例でも同様の進行経過であった事から背景には MALT リンパ腫が存在していたと推測される。経過中に低エコー病変が縮小増大を繰り返しても、リンパ球細胞の密度による低エコーの濃度変化が重要であり、濃度変化を確認した時は橋本病との鑑別に PTL が挙がる。菊地ら¹³⁾も超音波による低エコーの濃度変化が悪性リンパ腫の診断に有用である可能性があると報告をしている。超音波検査は侵襲性が少なく即時診断と FNA が行える為、有用な画像診断ツールであると考えられる。

結 語

今回、超音波検査による経過観察所見は橋本病と PTL の鑑別に有用であった。定期的な超音波検査で PTL を早期に発見される事が期待される為、積極的な活用が望まれる。

本要旨は第 92 回北海道医学検査学会 (苫小牧) において発表した。

文 献

- 1) Pedersen RK, Pedersen NT: Primary non-Hodgkin's lymphoma of The thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 28: 25-32, 1996.
- 2) 渡邊奈津子: 甲状腺原発悪性リンパ腫. 田上哲也, 西川光重, 伊藤公一, 成瀬光栄編. 甲状腺疾患診療マニュアル改訂第 2 版. p.49, p.135-136, 診断と治療社, 東京, 2014.
- 3) 大江秀美, 深田修司, 廣川満良: 特殊な甲状腺悪性腫瘍 甲状腺悪性リンパ腫. *日臨* 65: 2092-2098, 2007.
- 4) 渡谷岳行: 悪性リンパ腫の "appearances" (第 8 回) リンパ腫と鑑別を苦慮する疾患. *臨画像* 34: 1000-1006, 2018.
- 5) 参考 URL, CRC ホームページ (www.crc-group.co.jp/crc/q_and_a/190.html) アクセス日 2018/12/15.
- 6) Ota H, Ito Y, Matsuzuka F, Kuma S, Fukata S, Morita S, Kobayashi K, Nakamura Y, Kakudo K, Amino N, Miyauchi A: Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid. *Thyroid* 16: 983-987, 2006.
- 7) 古川まどか, 古川政樹: 頸部悪性リンパ腫に特徴的な超音波像に関する検討. *乳腺甲状腺超音波医* 7: 126, 2018.
- 8) 陣之内正史: FDG-PET 検査によるリンパ節転移診断のポイント. *臨画像* 22: 90-101, 2006.
- 9) 高野 徹: 甲状腺疾患の診断 甲状腺腫瘍の核酸診断. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC25/内分泌 2 甲状腺疾患. p.174-182, 最新医学社, 大阪, 2004.
- 10) 参考 URL, 日本血液学会編: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 WEB 版 ホームページ (www.jshem.or.jp/modules/medical/index.php?content_id=2) アクセス日 2019/2/9.
- 11) 松本雅子, 吉村 弘, 渡邊奈津子, 國井 葉, 長谷川明美, 佐々木栄司, 北川 亘, 伊藤公一: 超音波画像からみる甲状腺原発悪性リンパ腫. *乳腺甲状腺超音波医* 3: 89, 2014.
- 12) 佐々木栄司, 天野高志, 國井 葉, 藪田智範, 北川 亘, 伊藤公一: observation 対応となった甲状腺 MALT lymphoma の超音波像. *乳腺甲状腺超音波医* 7: 154, 2018.
- 13) 菊地勝一, 内野真也, 渡辺 紳, 大野 毅, 野口志郎: 橋本病と悪性リンパ腫における超音波画像による低エコー濃度の評価. *日内分泌会誌* 93: 1126, 2017.