

第 6 回 日本甲状腺病理学会総会・学術集会

プログラム・抄録集



会長 菅間 博 （杏林大学医学部病理学教授）
開催日 2018年7月7日（土曜日）
会場 杏林大学井の頭キャンパス 医学部・共用棟（F棟）3階

第 6 回 日本甲状腺病理学会総会・学術集会

- 会長 菅間 博 (杏林大学医学部病理学教授)
- 開催地 東京都三鷹市
- 会場 杏林大学井の頭キャンパス 医学部・共用棟 (F 棟) 3 階
東京都三鷹市下連雀 5 丁目 4-1
<http://www.kyorin-u.ac.jp/>
- 開催日 2018 年 7 月 7 日 (土曜日)
- | | | |
|---------|-------------|------------------------|
| 理事会 | 13:00~13:30 | 会場: F303 講義室 |
| 総会・学術集会 | 13:30~17:30 | 会場: F309 講義室 |
| 懇親会 | 18:00~ | 会場: F 棟 1 階
カフェテリア杏 |
- 特別講演 「サイロイドクラブの軌跡: 日本甲状腺病理学会前史」
坂本 穆彦 先生
大森赤十字病院顧問
- 事務局 杏林大学医学部病理学教室 千葉 知宏
〒181-8612 東京都三鷹市新川 6 丁目 20-2
TEL. (0422)-47-5511 (代)
E-mail. chibat@ks.kyorin-u.ac.jp

アクセス

杏林大学 HP からのご確認いただけます (<http://www.kyorin-u.ac.jp/>)



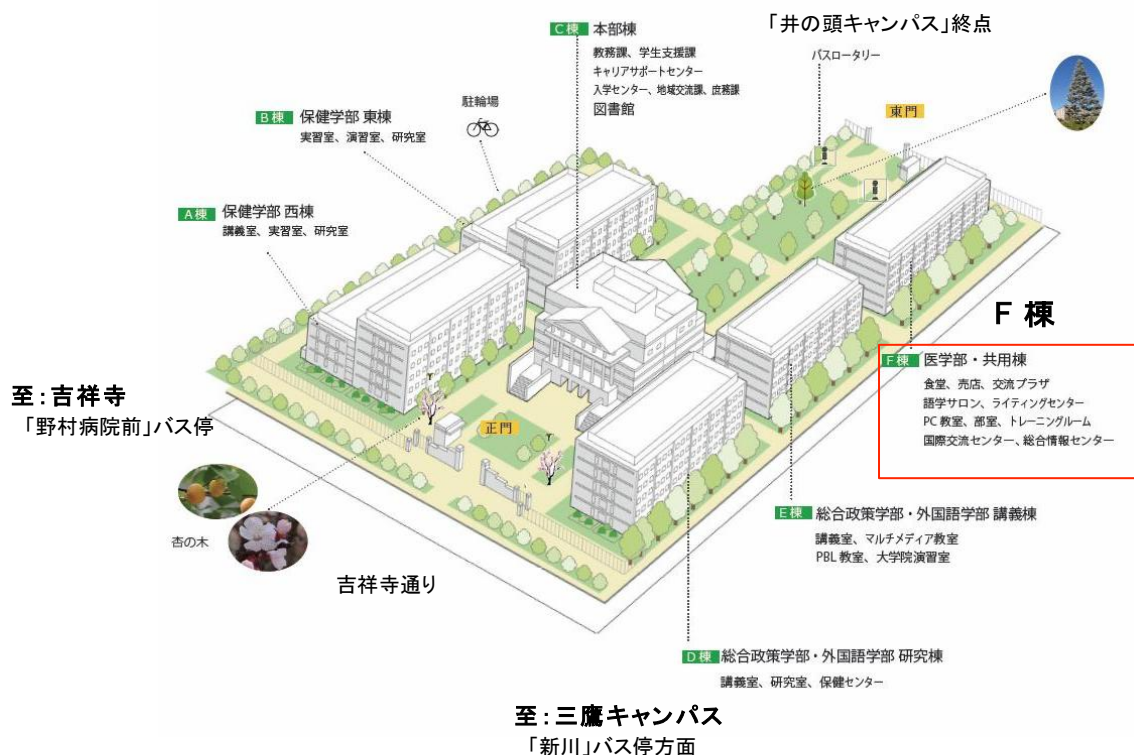
【井の頭キャンパスへのアクセス】

三鷹駅 (JR 中央線・総武線) より：南口バス乗り場
(8 番) 杏林大学井の頭キャンパス行 (約 15 分)

吉祥寺駅 (JR 中央線・総武線) より：南口バス乗り場
(5 番) 杏林大学井の頭キャンパス行 (約 15 分)
(2 番) 千歳烏山駅北口行<新川経由>
「新川」下車 (約 9 分)
(3 番) 大沢行「新川」下車 (約 9 分)
武蔵境駅南口行「新川」下車 (約 9 分)
(4 番) 調布駅北口行<神代植物公園前経由>
「新川」下車 (約 9 分)
(6 番) 深大寺行「新川」下車 (約 9 分)
野ヶ谷行「新川」下車 (約 9 分)
調布駅北口行<野ヶ谷経由>
「新川」下車 (約 9 分)

千歳烏山駅 (京王線) より：北口バス乗り場
(1 番) 吉祥寺駅行・吉祥寺駅中央口行
「野村病院」下車 (約 20 分)

仙川駅 (京王線) より
(1 番) 吉祥寺駅中央口行
「野村病院」下車 (約 20 分)



ご案内

I. 参加者へのお願い

1. 総会・学術集会参加申し込みについて

1) 第6回総会・学術集会は当日受付のみとなります。事前登録は行いません。

(ア) 参加費 2,000 円 (現金のみ受付)

(イ) 参加受付 医学部・共用棟 (F 棟) 3 階ロビー 13:00～17:00

2) 発表者は本学会会員に限ります。共同演者および参加者はその限りではありません。非会員で演者を希望される方は、学会ホームページから入会手続きをお願いします (日本甲状腺病理学会 : <http://plaza.umin.ac.jp/~thyroidc/>)。間に合わない場合には、学術集会受付にても日本甲状腺病理学会への入会ができます。

3) 会場内ではネームプレートを着用してください。

2. 専門医資格更新単位について

本学術集会は日本病理学会病理専門医資格更新のための単位取得学術集会として認定されております。また、日本臨床細胞学会細胞検査士の単位としても認定されております。承認される単位は以下の通りです。

認定単位

◎日本病理学会病理専門医資格 更新単位

(参加) 5 単位 (発表) 2 単位

◎日本臨床細胞学会細胞検査士 認定 JSC 5 単位 IAC 3 単位

3. 懇親会について

本年も以下の通り、懇親会を開催いたします。多くの先生方のご参加をお待ち申し上げます。懇親会への参加申し込みについては、総会・学術集会の受付と同時に受付にてお願いします。領収書が懇親会参加証となります。

日時 2018年7月7日 (土) 18:00～

会場 杏林大学井の頭キャンパス 医学部・共用棟 (F 棟) 1 階 カフェテリア杏

参加費 3,000 円

II. 演者へのお願い

1. 発表形式について

第6回学術集会の発表は口演のみとなります。会場は1会場のみでスクリーンは2個設置の予定です。画面の操作はご自身で行っていただきます。

2. 発表時間について

各セッションの口演時間は以下の通りです。

症例検討 発表7分・討論4分

一般演題 発表8分・討論4分

口演終了1分前および終了時にベルでお知らせいたします。

3. 会場で使用する PC について

会場には Windows7 のデスクトップが準備されています。プレゼンテーションソフトは Windows 版 Powerpoint (2003/2007/2010/2013/2016) になります。画面の解像度は XGA(1024x768)が基本となります。プロジェクターとの接続ケーブル端子はミニ Dsub-15 ピンを準備します。HDMI 端子による接続(16:9)も可能ですが、ご希望の場合には事前にデータをお送りいただくか、開会前に会場にてデータのご確認をお願いします。

4. PC 持参での発表に関するお願い

動画ファイルをご使用の方や Macintosh をご使用の方は PC をお持ち込みください (Dsub-15 ピンへのコネクターもご持参ください)。電源アダプターも必ずお持ちください。

5. 発表データの受付について

事前に発表データをお送りいただける方は、集会前日までにメールやデータ便等に添付してお送りください (添付先: chibat@ks.kyorin-u.ac.jp)。当日持ち込まれる方は、受け付け開始から口演 60 分前までに USB メモリ媒体を F309 講義室右前方の PC 係までお持ちください。

6. 利益相反に関して

産学連携の研究が一般化し、研究成果の社会への還元 (公的利益) のみならず、研究者個人の私的利益 (金銭・地位・利権など) が生じるケースが増えてきました。これら 2 つの利益が研究者個人の中に生じる状態を利益相反 (Conflict of Interest: COI) と呼びます。本学会においても筆頭演者において、可能な限り

COIの開示をすべきと考えます。通例に則って、COI開示のスライドを含めることにご協力ください。

III. その他のお願い

1. 検鏡について

学術集会の症例報告で発表される症例のH.E.標本を閲覧できるよう、3Fロビーに顕微鏡を設置します。13:00よりご利用ください。

2. ドリンクサービス：13:00～16:30

3Fロビーにドリンクと茶菓子を準備いたします。ご利用ください。

3. 服装について

本学会はクール・ビズでの開催とします。軽装での参加にご協力ください。

演者・座長を含めて、ネクタイ着用はご遠慮ください。

<ご協賛企業・病院一覧>

医療法人財団慈生会野村病院

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 メディカルカンパニー

株式会社ダナフォーム

プログラム

13:30～13:35

会長挨拶

杏林大学 菅間 博

13:35～14:20

症例検討1

座長 長崎大学 中島 正洋

コメンテーター1 杏林大学 菅間 博

コメンテーター2 福井大学 今村 好章

1. 小児甲状腺低分化癌の1例

福島県立医科大学 松本 佳子

2. 甲状腺低分化癌の一例 ～細胞像を中心に～

国立がん研究センター中央病院 福原 萌

3. BRAF K601E 突然変異を伴った悪性卵巣甲状腺腫の一例

杏林大学 有益 優

4. 胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍の1例

隈病院 林 俊哲

14:20～15:35

一般演題

座長 山梨大学 近藤 哲夫

5. 甲状腺乳頭癌における CA19-9 の免疫組織化学的検討

隈病院 鈴木 彩菜

6. 下咽頭梨状窩瘻の病理学的および免疫組織化学的検討

隈病院 廣川 満良

7. 40 歳未満の乳頭癌における BRAF 遺伝子変異と臨床病理学的因子の関連についての検討

日本医科大学 呉 壮香

8. 甲状腺癌はなぜ若中年女性に多く、乳癌との相互リスクが高いのだろうか？

東京医科大学 倉田 厚

9. 甲状腺乳頭癌における *TERT* プロモーター領域の点突然変異、SNPs 及び BRAF 変異についての検討

杏林大学 廣川 達也

10. 通常型乳頭癌と濾胞型乳頭癌および NIFTP の細胞像について

修文大学 越川 卓

15:35～15:50 休憩（コーヒープレイク）

15:50～16:35

症例検討2

座長 隈病院 林 俊哲

コメンテーター1 隈病院 廣川 満良

コメンテーター2 大東文化大学 日野 るみ

11. 術前診断が困難であった多発甲状腺癌の1例

福井大学 伊藤 知美

12. NIFTP と鑑別が必要であった症例

杏林大学 平野 拓

13. Basedow 病を背景に発生した乳頭癌様の核所見を有する多発結節性病変

長崎大学 佐藤 綾子

14. 嚢胞変性の目立つ被包型充実性濾胞上皮性腫瘍の1例

長崎大学 黒濱 大和

16:35～16:45

第6回 日本甲状腺病理学会総会

隈病院 廣川 満良

16:45～16:50 休憩

16:50～17:30

特別講演

座長 伊藤病院 加藤 良平

サイロイドクラブの軌跡：日本甲状腺病理学会前史

大森赤十字病院顧問 坂本 穆彦 先生

17:30～17:35

閉会挨拶

杏林大学 菅間 博

18:00～ 懇親会 F棟1階 カフェテリア杏

抄録集

1. 小児甲状腺低分化癌の 1 例

松本 佳子¹⁾、岩舘 学¹⁾、鈴木 聡¹⁾、大河内 千代¹⁾、中野 恵一¹⁾、福島 俊彦¹⁾、
水沼 廣¹⁾、鈴木 眞一¹⁾、橋本 優子²⁾

1) 福島県立医科大学 甲状腺内分泌外科、2) 同病理学講座

甲状腺低分化癌は、高分化癌と未分化癌の中間的な形質を示す濾胞上皮由来の悪性腫瘍である。日本における低分化癌の頻度は 0.3%程度とされており、比較的稀である。今回我々は診断・治療に難渋した小児甲状腺低分化癌の 1 例について報告する。症例は 10 歳代（小学生高学年）女児。既往歴に特記事項なし。家族歴：伯母甲状腺濾胞腺腫、叔父：肺腫瘍。200X 年に甲状腺超音波健診で甲状腺左葉に 9.8mm の結節を指摘された。5 ヶ月後の 2 次検査時には左葉の結節影は 23.5mm に増大し、細胞診にて乳頭癌の診断。当科紹介受診となった。8 ヶ月後の頸部超音波検査では左葉結節は 41.7mm にさらに増大していた。頸胸部 CT にて有意なリンパ節腫大・遠隔転移は認めず。11 ヶ月後に左葉切除＋左 D1 郭清を施行した。腫瘍は左葉中部に存在し、前頸筋や周囲との癒着は認めなかった。触診所見は弾性硬であった。腫瘍径は 53×35mm、被膜浸潤・静脈浸潤があり、核分裂像を多く認める腫瘍であった。複数の病理医にて低分化癌と診断された pT3(Ex1)N0M0 StageI。術後は反回神経麻痺や術後甲状腺機能低下症は認めなかった。病理診断の結果を得て、補完全摘を勧めるも、希望されず経過観察の方針となり、他院にて経過観察をされていたが、200X+2 年 3 月の頸部超音波検査にて左頸部に長径 16mm のリンパ節腫大を認め、細胞診にて乳頭癌のリンパ節転移の診断。5 月に当科にて残存甲状腺全摘術＋左側 D2b 郭清施行した。術後反回神経麻痺は認めず。術後一過性に副甲状腺機能低下症となったが、副甲状腺ホルモンは正常化するも、若干のカルシウム・Vit.D 3 製剤の補充を継続している。200X+4 年 12 月の頸部 US にて左 Vb リンパ節腫大を認め、細胞診にて低分化癌リンパ節転移の診断となり、200X+5 年 2 月にリンパ節摘出術施行した。現在のところ再発なく経過中である。

2. 甲状腺低分化癌の一例 ～細胞像を中心に～

福原 萌, 時田 和也, 澁木 康雄, 森 泰昌

国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科

【背景】

甲状腺低分化癌は高分化癌（乳頭癌・濾胞癌）と未分化癌との中間的な形態像および生物学的態度を示す濾胞上皮由来の悪性腫瘍である。発生頻度は甲状腺悪性腫瘍の約 1% と稀で、細胞像に関する報告は少なく、細胞学的特徴も明確にされていない。今回、当院にて経験した甲状腺低分化癌について細胞像を中心に報告する。

【症例】

40 歳代男性。人間ドックにて甲状腺腫大が指摘され当院受診。甲状腺超音波検査で、峡部に 24×22×14mm 大の内部不均一な低エコー腫瘤を認めた。穿刺吸引細胞診にて、初回は乳頭癌疑い、再検査では濾胞性腫瘍が疑われ、同年、甲状腺左葉峡部切除術を施行し、病理組織学的に低分化癌と診断された。

【穿刺吸引細胞像】

背景にはコロイドや壊死成分は認めなかったが、細胞密度の高い大小の重積集塊や、小濾胞様構造とともに結合性の緩い細胞集簇が豊富に出現していた。個々の細胞には、明らかな核内細胞質封入体や核溝は見られず、比較的モノトーンで、核クロマチン増量、大小不同、核小体腫大を呈していた。

【手術組織像】

核小体明瞭な腫大核と淡好酸性胞体を有する異型濾胞上皮細胞が充実性、索状、島状を呈し、密に増生する像が認められた。明らかなコロイドを有す濾胞構造や乳頭状構造は見られず、核分裂像ならびに壊死成分も目立たなかった。免疫組織化学染色にて PAX8(+), Calcitonin(-), Synaptophysin(-), CyclinD1(+)であった。

【まとめ】

甲状腺低分化癌は、個々の細胞所見よりも出現パターンが診断の鍵となることから、細胞診での推定が困難な例も多く存在する。本症例のように、低分化成分を反映する細胞集塊が主体で、乳頭癌に特徴的な核所見が乏しい場合には、低分化癌を鑑別のひとつに挙げる必要があると考えられた。

3. BRAF K601E 突然変異を伴った悪性卵巣甲状腺腫の一例

有益 優、廣川 達也、長濱 清隆、藤原 正親、千葉 知宏、菅間 博

杏林大学医学部病理学教室

【はじめに】卵巣甲状腺腫（Struma ovarii）は卵巣奇形腫のうち、腫瘍の大部分を甲状腺組織が占める腫瘍である。卵巣奇形腫全体の 2.7%と比較的まれな腫瘍である。甲状腺組織が悪性像を示す時には悪性卵巣甲状腺腫（Malignant struma ovarii）と呼ばれるが、極めてまれである。今回、BRAF K601E の突然変異を伴う悪性卵巣甲状腺腫の 1 例を経験したので報告する。【症例】49 歳女性。呼吸苦で来院、胸水貯留と右卵巣に 60 mm 大の腫瘤を認めた。Meigs 症候群の疑いにより卵巣腫瘍摘出術が行われた。

【病理所見】肉眼的に右卵巣腫瘍は、重さ 200 g、長径 10 cm、淡褐色充実性から一部嚢胞性である。径 2 cm の境界明瞭な白色結節を含む。組織学的には、腫瘍の大部分はコロイドを容れた大小さまざまな甲状腺濾胞よりなる。ごく一部に重層扁平上皮や多列線毛上皮で裏打ちされた mature cystic teratoma の成分も認められた。白色結節部では、腫大核を有する異型立方状細胞が充実性、密に増生する。異型細胞にはスリガラス状のクロマチン、核溝や核内偽封入体が認められた。甲状腺乳頭癌、充実亜型相当の所見であり、卵巣甲状腺腫から発生した未浸潤の乳頭癌と考えられた。【遺伝子検索】腫瘍組織の DNA を用いたダイレクトシーケンスにより、BRAF K601E の突然変異が認められた。【結語】悪性卵巣甲状腺腫はまれである。本症例では、良性の卵巣甲状腺腫を背景に甲状腺乳頭癌が発生したと考えられる。また、甲状腺癌でも低頻度で認められる BRAF K601E の点突然変異が認められた。卵巣甲状腺腫においても、甲状腺と同様の遺伝子変異により癌が発生する可能性が示唆された。

4. 胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍の 1 例

林 俊哲¹⁾、廣川 満良¹⁾、樋口 観世子²⁾、東山 卓也³⁾、宮内 昭³⁾

1) 隈病院病理診断科、2) 隈病院臨床検査科、3) 隈病院外科

〔症例〕40 才、女性

〔主訴〕10 年前から自覚していた頸部腫脹が、昨年増大してきたため当院を受診した。超音波検査にて甲状腺右葉に約 4cm 大の腫瘤を認め、穿刺吸引が施行された。細胞診にて紡錘形上皮性細胞が認められ、鑑別診断として髄様癌、甲状腺内胸腺癌、低分化癌、胸腺腫などが考えられた。意義不明と報告され、右葉切除が施行された。

〔肉眼所見〕甲状腺右葉に 43x29x22mm 大の白色充実性、多結節性の腫瘤を認めた。周囲との境界は比較的明瞭であった。

〔組織学的所見〕結合組織性の隔壁で隔てられた分葉状増殖を示す腫瘍であった。腫瘍は束状配列を示す紡錘形細胞からなり、部分的に扁平上皮細胞と腺上皮の成分が存在した。

免疫組織化学染色では、紡錘形腫瘍細胞はビメンチン陽性、Bcl-2 陽性、サイトケラチン AE1/AE3 一部陽性、CAM5.2 一部陽性、34 β E12 一部陽性、TTF-1 一部陽性、CD5 陰性、CEA 陰性、PAX-8 陰性、Ki-67 陽性率は約 5%であった。

〔討議内容〕症例は若年ではなかった。胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍としてよいのか？

5. 甲状腺乳頭癌における CA19-9 の免疫組織化学的検討

鈴木 彩菜¹⁾、廣川 満良²⁾、兼松 里紗¹⁾、伊藤 歩紀¹⁾、樋口 観世子¹⁾、
林 俊哲²⁾、隈 晴二²⁾、木原 実³⁾、宮内 昭³⁾

1) 隈病院 臨床検査科、2) 病理診断科、3) 外科

目的：CA19-9 は糖鎖抗原の一種で、膵臓・胆管・胆嚢癌の腫瘍マーカーとしてよく知られている。甲状腺癌においては、乳頭癌や髄様癌で血中 CA19-9 値が上昇する、予後不良例では CA19-9 免疫染色が陽性を示す、と報告されているが、いずれも少数例の検討であり、十分な解析がなされているとは言い難い。今回、我々は甲状腺乳頭癌を対象に、CA19-9 の診断的意義や臨床への応用を明らかにする目的で、免疫組織化学的検討を行ったので報告する。

対象と方法：2014 年 1 月から 2018 年 4 月の間に当院で切除され、組織診断された乳頭癌 33 結節(通常型 12 結節、高細胞型 5 結節、濾胞型 8 結節(うち noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; NIFTP 4 結節)、篩型 3 結節、未分化転化 5 結節)を対象とし、抗 CA19-9 抗体(Dako)を用いて免疫染色を施行した。中等度以上の染色性を示す腫瘍細胞が全体の 10%以上を占める場合を陽性とした。

結果：CA19-9 陽性率は通常型 50.0%、高細胞型 60.0%、濾胞型 0%、篩型 0%、未分化転化を伴う乳頭癌 100%であった。陽性細胞は、腫瘍の浸潤部、腫瘍胞巣の辺縁部に分布する傾向があり、染色性も強かった。未分化癌細胞は全例陰性であった。

考察：CA19-9 は高悪性度の乳頭癌亜型や浸潤部の腫瘍細胞に発現する傾向があったことから、予後因子の一つになる可能性が示唆される。血中 CA19-9 高値を示す未分化癌が切除後 CA19-9 の低下を来したとの報告があるが、この現象は先行病変である乳頭癌の切除によるものと推測される。したがって、CA19-9 陽性乳頭癌症例においては、血中 CA19-9 値が術後再発のマーカーになる可能性が示唆される。

6. 下咽頭梨状窩瘻の病理学および免疫組織化学的検討

廣川 満良¹⁾、林 俊哲¹⁾、隈 晴二¹⁾、樋口 観世子²⁾、鈴木 彩菜²⁾、宮内 昭³⁾

1) 隈病院 病理診断科、2) 臨床検査科、3) 外科

下咽頭梨状窩瘻は、下咽頭から甲状腺に向かって走る先天性の内瘻で、小児や若年者の左側に好発し、反復する急性化膿性甲状腺炎の主原因疾患として知られている。発生学的には、胎生期の第4咽頭嚢腹側部に生じる鰓後体（C細胞の原基）は尾側に遊走し発達途上の甲状腺側葉と融合しその中に散らばってC細胞となる。梨状窩瘻はこの遊走に伴って引き延ばされた咽頭粘膜が遺残したものと考えられている。その根拠は、咽頭弓咽頭嚢由来の主要な解剖学的構造物と梨状窩瘻の走行経路の位置関係に加えて、この先天性の内瘻が甲状腺側葉の上から1/4の部位の内側付近に付着することが多く、一部の症例では甲状腺内に入り、多数の枝を形成すること、このような症例では瘻孔の甲状腺入口部付近や枝の近傍に多数のC細胞の集簇を認めること、などの所見があることからある。したがって、C細胞の集簇はC細胞過形成ではなく、C細胞が甲状腺内に散布する前の状態が遺残したものと考えられる。また、瘻孔が甲状腺内で嚢胞を形成することもある。つまり、下咽頭梨状窩瘻は胎生期のC細胞の咽頭から甲状腺への遊走経路を示していると考えられる。なお、下部頸部の発生は左右非対称で、右の第4咽頭弓からは鎖骨下動脈が生じ、左の第4咽頭弓は大動脈弓の一部となる。このことが梨状窩瘻が左に多い（約95%）ことと関連していると思われるが詳細は不明である。右胸心の患者に、もし梨状窩瘻が見いだされたら恐らくその95%は右側であろうと我々は推測されるが、いまだにこのような両疾患の併存例の報告はない。組織学的には、下咽頭梨状窩瘻の内壁は扁平上皮および多列線毛上皮で被覆され、甲状腺内ではしばしば多数に枝分かれ、周囲の甲状腺には多くのC細胞がみられるが、免疫組織化学的検討を加えた詳細な病理学的報告は少ない。今回、われわれは、下咽頭梨状窩瘻の病理学および免疫組織化学的検討を行ったので報告する。

対象は、1978年から2016年の間に、当院で外科的に切除された下咽頭梨状窩瘻66例である。年齢は6歳から62歳（中間値：16歳）で、発症部位は左側61例、右側4例、不明1例であった。

組織学的には、瘻孔は扁平上皮で被覆された管状で、周囲には慢性炎症細胞浸潤がみられ、リンパ球は扁平上皮内にも浸潤していた。甲状腺内では、瘻孔は分岐し、被覆上皮は扁平上皮や多列線毛円柱上皮からなっていた。周囲の甲状腺組織には慢性甲状腺炎、肉芽組織、黄色肉芽腫性炎症などがみられた。また、カルシトニン免疫染色では、C細胞が存在し、約半数はC細胞過形成を伴っていた。炎症巣周囲にC細胞が集簇する症例もみられた。甲状腺外の瘻孔周囲にはC細胞は確認できなかった。まれに、胸腺、副甲状腺、solid cell nestsなどが周囲組織および甲状腺内に観察された。

下咽頭梨状窩瘻の発生は未だ明らかではないが、少なくとも発生原基が同一とみられている胸腺や副甲状腺との関連は見いだせなかった。C細胞過形成を伴っている症例が多かったが、下咽頭梨状窩瘻との関連があるのか、年齢や観察部位によるものか、更に検討が必要と思われた。

1. Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Katayama S: Piriform sinus fistula and the ultimobranchial body. *Histopathology* 20: 221-27, 1992.
2. Moore K, Persaud TVN, Torchia M. The Developing Human, 10th Edition, Clinically Oriented Embryology Saunders, 2015.
3. Himi T, Kataura A: Distribution of C cells in the thyroid gland with pyriform sinus fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:268-273, 1995.

7. 40 歳未満の乳頭癌における BRAF 遺伝子変異と 臨床病理学的因子の関連についての検討

呉 壮香^{1),2)}、和田 龍一^{1),2)}、彭 為霞^{1),2)}、石野 孔祐¹⁾、
工藤 光洋¹⁾、杉谷 巖³⁾、内藤 善哉^{1),2)}

1) 日本医科大学統御機構診断病理学、2) 日本医科大学付属病院病理診断科、3) 日本医科大学内分泌外科学

若年者の甲状腺乳頭癌は、進行した状態で診断されることが多いが、予後は比較的良好である。BRAF 遺伝子の変異は乳頭癌の 30-90%でみられ、予後不良因子とされている。そこで、40 歳未満の甲状腺乳頭癌における、BRAF 遺伝子の変異の出現頻度と臨床病理学的特徴について検討した。検討には日本医科大学付属病院で 2009 年から 2017 年までに切除を受けた乳頭癌の症例で、40 歳未満の 31 症例を対象とした。病理組織標本から抽出した DNA を用いて、PCR 法により BRAF 遺伝子のエクソン 15 を増幅し、シーケンスを行って V600E の変異の有無を解析した。BRAF 遺伝子の変異の有無と、年齢、腫瘍径、浸潤程度、脈管侵襲の有無やリンパ節転移や遠隔転移の有無などの臨床病理学的特徴との関連について検討した。今回検討した 31 症例中、女性は 30 例で、男性は 1 例であった。年齢は 13 歳から 39 歳までであった。シーケンスの結果、31 症例中 10 例(32.3%)で、BRAF V600E の変異が見られた。変異を有する症例と変異のない症例において、年齢、変異の有無と腫瘍径、脈管侵襲の有無、リンパ節転移、遠隔転移などの臨床病理学的所見には有意差はみられなかった。一般に、BRAF 遺伝子変異を有する乳頭癌の症例はリンパ節転移や無病生存率が低いと言われている。今回の検討では、若年者の乳頭癌における BRAF 遺伝子変異の頻度は高くはないことが明らかにされた。また、より悪性を示す病理学的所見に乏しく、予後にはあまり影響しないと考えられた。

8. 甲状腺癌はなぜ若中年女性に多く、乳癌との相互リスクが高いのだろうか？

倉田 厚

東京医科大学 分子病理学分野

【背景】分化型甲状腺癌（DTC）は、男性に比して女性に数倍多く、妊娠可能年齢に特に多いことから、ホルモンの関与が示唆される。Moleti らの詳細なレビュー（2017）によれば、初経や閉経の早発・女性ホルモン（E）補充療法・卵巣切除術等は、対照群に比して DTC のリスクに大きな差は無く、E の関与は大きくない。一方で、妊娠出産歴は DTC の頻度増加や予後不良と関わるが、その理由は不明である。また、Nielsen らの詳細なレビュー（2016）によれば、DTC 患者は有意に乳癌になりやすく、逆に乳癌患者も有意に DTC になりやすい。彼らは両者に共通する遺伝的背景や E の関与等をその理由と推測している。

【仮説 1】妊娠出産歴があると DTC が多い理由として、胎盤栄養膜細胞から産生される hCG に TSH 様作用があり、甲状腺が刺激されることが考えられる。妊娠早期に一過性甲状腺機能亢進症が生じる所以である。事実、TSH 高値は DTC 進行と相関し、動物実験で TSH 投与は DTC を生じさせる。さらに、甲状腺ホルモン（TH）は TRH にネガティブフィードバックをかけ、TRH は PRL を促進し、PRL は E を抑制するため、 $hCG \uparrow \rightarrow TH \uparrow \rightarrow TRH \downarrow \rightarrow PRL \downarrow \rightarrow E \uparrow \rightarrow$ 乳癌 $\uparrow$ と考えることが出来る。が、PRL 自体は乳癌をむしろ促進させると報告されてもいる。

【仮説 2】産褥婦において、搾乳が TRH 分泌を促進し、TRH が PRL を促進する。したがって、TRH が TSH のみならず PRL を促進することで、甲状腺癌と乳癌の両者を促進すると考えられる。一方で、出産が長期的には乳癌抑制に働く理由として $TRH \uparrow \rightarrow PRL \uparrow \rightarrow E \downarrow$ が関わるだろう。

【考察】どちらの仮説にしても、DTC のみならず甲状腺疾患一般が女性に多いことの説明にもなる。TH の主な標的に循環器や消化管があるが、心臓粘液腫やスキルス胃癌等が比較的若年の女性に多い理由にもなるかもしれない。

9. 甲状腺乳頭癌における *TERT* プロモーター領域の点突然変異、SNPs 及び *BRAF* 変異についての検討

廣川 達也、有益 優、山本 浩之、千葉 知宏、藤原 正親、菅間 博
杏林大学医学部病理学教室

【目的】甲状腺癌ではテロメア伸長を行う逆転写酵素をコードする *TERT* 遺伝子のプロモーター領域(5 番染色体短腕部)における 2 つの点突然変異が知られている(C228T, C250T)。これらの変異が生じると転写因子 ETS ファミリー結合配列が作られ、*TERT* 遺伝子の転写が亢進すると考えられており、悪性度と関係しうると報告されている。また、これらの変異の下流に rs2853669 と呼ばれる一塩基多型 (rSNP) が存在することも知られており、現在までに他腫瘍での検討で rs2853669 の存在下の *TERT* の mRNA の発現が亢進していると報告されている。これまでの検討で、甲状腺乳頭癌において rs2853669 の有無と腫瘍径について、有意な相関が得られた。今回、*BRAF* 変異を加えた結果を報告する。

【材料・方法】対象としては、杏林大学医学部附属病院で外科的切除された甲状腺乳頭癌を用いた。ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本の腫瘍部、非腫瘍部より DNA を抽出し、*TERT* 遺伝子プロモーター領域を PCR 法で増幅、ダイレクトシーケンスにて塩基配列の解析を行った。年齢、性別、病理学的病期との関係について検討を加えた。

【結果】当院の甲状腺乳頭癌症例における rs2853669、C250T、C228T の頻度はそれぞれ 58.6%、17.2%、5.2%であった。rs2853669 の有無と腫瘍径には有意な相関関係が確認された。*BRAF* の突然変異の有無に関しては、rs2853669、腫瘍系などとの間に相関関係は認められなかった。

【考察】甲状腺乳頭癌において rs2853669 は腫瘍の成長に寄与している可能性がある。

10. 通常型乳頭癌と濾胞型乳頭癌および NIFTP の細胞像について

越川 卓^{1),2)}、樋口 観世子³⁾、廣川 満良³⁾

1) 修文大学看護学部病理学、2) 愛知県がんセンター中央病院臨床検査部、3) 隈病院病理診断科

非浸潤性濾胞型乳頭癌が NIFTP (Non-invasive follicular tumor with papillary-like nuclear feature) と改名されたことにより、細胞診で乳頭癌の核所見を有していてもこれまでのように悪性とは断定できないという事態が生じ、乳頭癌の診断において通常型と濾胞型を識別する必要性が高まってきた。そこで、通常型乳頭癌、濾胞型乳頭癌（浸潤性）および NIFTP の 3 者の細胞所見について検索し、これらの鑑別方法について検討した。症例は愛知県がんセンターおよび隈病院の甲状腺乳頭癌通常型 128 例、濾胞型 43 例および NIFTP 35 例を用いた。これらの細胞標本を用いて①核内細胞質封入体、②核の溝、③すりガラス様クロマチン、④乳頭状細胞集塊、⑤平面的シート状細胞集塊、⑥小濾胞状細胞集塊、⑦濃縮した滴状のコロイド、⑧ローピーコロイド、⑨多核巨細胞、⑩砂粒体、⑪囊胞様背景の 11 項目の細胞所見の有無について検索した。核内細胞質封入体は通常型乳頭癌に比べて濾胞型乳頭癌および NIFTP で少ない傾向を示したが、核の溝とすりガラス様クロマチンは三者間に差は見られなかった。乳頭状細胞集塊、平面的シート状細胞集塊、ローピーコロイド、多核巨細胞、砂粒体、囊胞様背景はいずれも通常型乳頭癌に多くみられ、逆に小濾胞状細胞集塊と濃縮した滴状のコロイドは濾胞型乳頭癌と NIFTP で多くみられた。これら 11 の細胞所見をスコア化することにより、通常型乳頭癌、濾胞型乳頭癌、NIFTP はそれぞれ平均スコアで 6.70、3.23、3.31 を示し、通常型乳頭癌と濾胞型乳頭癌および NIFTP は容易に識別できるが、濾胞型乳頭癌と NIFTP の識別は困難であることが明らかとなった。

11. 術前診断が困難であった多発甲状腺癌の1例

伊藤 知美、山口 愛奈、米元 菜採、樋口 翔平、今村 好章

福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部

【症例】60歳代、男性。約2ヶ月前より嚥下困難が出現し、徐々に増悪したため前医を受診。頸部超音波と頸部CTにて甲状腺左葉上極と左葉下極に2個の腫瘤を指摘された。穿刺吸引細胞診が施行され、悪性（転移性腺癌疑い）と診断されたため、当院紹介受診となる。当院での血清学的検査ではTSH・FT3・FT4およびサイログロブリンは正常であったが、calcitoninとCEAが高値であったことと、全身検索で甲状腺以外に原発と思われる腫瘍が認められなかったため、髄様癌が疑われた。

【術中所見】甲状腺左葉の上極は周囲との癒着はみられず容易に剥離できたが、左葉下極は周囲との癒着が高度で、上縦隔まで腫瘍が進展していた。そのため甲状腺左葉を摘出後に上縦隔腫瘍を摘出し、さらに甲状腺右葉も摘出した。

【病理所見】甲状腺左葉上極の腫瘍と下極の腫瘍は近接していたが肉眼的には離れて存在していた。前者は黄白色調で被膜は有していなかった。後者と上縦隔腫瘍は白色調で、被膜はなく分葉状を呈していた。組織学的には前者は濾胞構造が主体の乳頭癌であり、甲状腺内に限局し、最大径は約25mm大であった（pT1b, pEx0）。後者は腫瘍細胞の島状構造から成り、間質には緻密な線維結合組織がみられ、腫瘍胞巣内外には著明なリンパ球・形質細胞浸潤を伴っていた。また、一部の腫瘍細胞には扁平上皮への分化がみられた。免疫組織化学的には腫瘍細胞はCD5・p63・c-kit・p53およびCEAが種々の程度に陽性であったが、thyroglobulin・TTF-1およびcalcitoninは陰性であった。また、EBERのISHも陰性であった。以上の所見より後者はcarcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) (intrathyroid thymic carcinoma, WHO, 4th edition, 2017)と診断した（pT4a, pEx2）。尚、甲状腺右葉にはadenomatous noduleが認められた。

【術後経過】CASTLEは病理組織学的に断端陽性であると判断されたため、放射線治療とカルボプラチンによる化学療法が追加され、現在経過観察中である。

12. BRAF 変異を検出した腺腫様結節の 1 例 – NIFTP と比較して

平野 拓、千葉 知宏、住石 歩、菅間 博

杏林大学医学部病理学教室

【症例】20 歳代、女性。検診にて甲状腺腫大（53mm）を指摘され、当院紹介受診となる。当院でのエコーでは、周囲に Halo を伴う血流の豊富な単結節性病変であった。血清学的検査では TSH、PTH、FT3、FT4 は正常であったが、サイログロブリンは高値（488 ng/ml）であった。本人の希望もあり、右葉切除を施行した。

【病理所見】甲状腺右葉には、境界明瞭な黄色の不均一な結節を認めた。結節は大小不同の濾胞構造よりなり、間質には線維化を伴う。辺縁に菲薄な線維性被膜を有しており、圧排性に増生している。濾胞上皮細胞は立方状で、核は概ね顆粒状で腫大しており、軽度の大小不同・異型を認めた。核分裂像も散見された。乳頭癌に特徴的な核異型は明らかでなかった。BRAF V600E 変異陽性、NRAS Q60R 変異陰性、Ki-67 標識率は 3.2% であった。腺腫様結節と診断した。

【考察】WHO 第 4 版に NIFTP (Non-invasive follicular tumor with papillary-like nuclear feature) が定義されたことにより、結節性病変の鑑別が複雑化した。本症例は、腺腫様結節、濾胞腺腫・濾胞癌、well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WT-UMP) が鑑別として考慮された。遺伝子解析では BRAF V600E 変異が検出された。最終的には形態学的特徴を優先し、腺腫様結節と診断した。

13. Basedow 病を背景に発生した乳頭癌様の核所見を有する多発結節性病変

佐藤 綾子^{1),2)}、黒濱 大和¹⁾、進藤 久和³⁾、佐藤 伸也³⁾、

山下 弘幸³⁾、覚道 健一⁴⁾、永安 武²⁾、中島 正洋¹⁾

1) 長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学分野、2) 長崎大学病院腫瘍外科、

3) やました甲状腺病院、4) 近畿大学医学部奈良病院

【症例】40 歳、女性。

【現病歴】3 か月前に動悸・体重減少を主訴に近医受診。Basedow 病の診断で MMI と KI の内服治療を開始され、1 ヶ月前には甲状腺機能が安定した。その際、頸部超音波で甲状腺左葉に 33mm 大の結節を認めた。穿刺吸引針細胞診の結果、乳頭癌の診断が得られたため。甲状腺全摘術とリンパ節郭清術が施行された。術前の甲状腺機能検査は TSH 0.01 μ IU/mL, FT3 3.31pg/mL, FT4 0.58pg/mL, TRAb >40IU/L であった。

【病理学的所見】両葉に灰白色調の境界明瞭な充実性腫瘍が約 20 個多発し、最大径は左葉の 27mm であった。被膜形成は不完全または完全に欠いていた。組織像は、比較的豊かな胞体の濾胞上皮の濾胞状と乳頭状増生が混在し、核溝や核内細胞質封入体には乏しいものの、全体的に類円形、すりガラス状の核を呈していた。核分裂像が少数ながら散見され、Ki-67 LI は 5% であった。*BRAF*^{V600E} 変異は陰性。背景甲状腺の濾胞上皮は軽度丈が増高し、拡張や低乳頭状増生を認めたが、リンパ濾胞形成はみられなかった。以上の所見より Papillary tumors of uncertain malignant potential associated with Basedow's disease と診断した。

【考察】Basedow 病では時に乳頭癌様の核所見を有する多発結節を認め、結節状過形成と乳頭癌の鑑別が問題となる。本例は術前細胞診で乳頭癌が推定された。組織像でも乳頭状構造が明らかで被膜も不完全で、核所見の判断次第では乳頭癌と診断される可能性があり、注意を要する。過形成または腫瘍性/異形成病変かも今後の検討が必要である。

14. 嚢胞変性の目立つ被包型充実性濾胞上皮性腫瘍の1例

黒濱 大和¹⁾、佐藤 綾子^{1),2)}、佐藤 伸也³⁾、山下 弘幸³⁾、
覚道 健一⁴⁾、中島 正洋¹⁾

1) 長崎大学原爆後障害医療研究所 腫瘍・診断病理学分野、2) 長崎大学病院腫瘍外科

3) やました甲状腺病院、4) 近畿大学医学部奈良病院

【症例】37歳女性。

【現病歴】2年半前より頸部腫瘤を自覚し近医受診。甲状腺左葉に45mm大の結節を指摘。細胞診では検体不適正であったが、結節性甲状腺腫の診断で経過観察されていた。65mm大まで徐々に増大してきたため再度細胞診を施行したが検体不適正であり、診断・治療目的で、甲状腺左葉切除が施行された。術前甲状腺機能は正常。

【病理学的所見】62mm大の境界明瞭な腫瘤で、嚢胞変性が目立ち、壁在結節様に20mm大の充実部を認めた。線維性被膜で被包化され、被膜浸潤像は指摘できず。充実部では卵円形から類円形のすりガラス状核で、核溝、核内細胞質封入体など乳頭癌様の核所見を有する細胞が、充実性胞巣状から島状パターン、一部濾胞状構造をとって増生、乳頭状構造は欠いていた。核分裂像は1個/10HPFでKi-67 LIは5%と軽度亢進し、壊死はなし。*BRAF*^{V600E}変異と*TERT* promoter変異はいずれも陰性であった。

【考察】本例は乳頭癌様核所見を示し、充実性から島状パターンで増生する、嚢胞変性の目立つ被包型濾胞上皮性腫瘍である。鑑別としては濾胞腺腫、NIFTP、被包型乳頭癌充実亜型、Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (Rivarta ら, Hum Pathol 2010) が挙げられるが、いずれも本例のように大部分が嚢胞状の症例は典型的でない。Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP) with extensive cystic change と診断し、良性から境界悪性の腫瘍として術後フォロー中である。