

CASE REPORT

転移性甲状腺癌が発見契機となった原発性肺腺癌の1例

糸魚川英之¹・島浩一郎¹・田中太郎¹・
山本雅史¹・高橋典男²・佐竹立成³

Primary Lung Adenocarcinoma Revealed in a Case of Metastatic Thyroid Tumor

Hideyuki Itoigawa¹; Koichiro Shima¹; Taro Tanaka¹;
Masashi Yamamoto¹; Norio Takahashi²; Tatsunari Satake³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Endocrinology and Metabolism, ³Department of Pathology, Nagoya Ekisaikai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary lung cancer metastasis to the thyroid is extremely rare. We report the case of a patient in whom primary lung cancer was detected due to a metastatic thyroid tumor, along with discussion of the relevant literature. **Case Report.** A 68-year-old woman presented with anterior cervical pain. Bilateral thyroid enlargement was identified on chest computed tomography (CT). A fine-needle aspiration (FNA) biopsy of the thyroid showed malignant cells. Chest CT demonstrated a right lower lobe pulmonary nodule and mediastinal lymphadenopathy. A transbronchial biopsy was performed, and a pathological examination revealed lung adenocarcinoma; these findings correlated with the cytological findings on a thyroid FNA biopsy. Therefore, a diagnosis of primary lung adenocarcinoma metastasis to the thyroid was made. Erlotinib was administered due to the patient's positive epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, following which the size of the lung and thyroid tumors decreased. **Conclusion.** In our patient, lung adenocarcinoma with multiple brain metastases was revealed due to a thyroid metastasis; the patient's condition improved after the administration of a tyrosine kinase inhibitor for EGFR.

(JLCC. 2019;59:270-275)

KEY WORDS — Primary lung cancer, Metastatic thyroid tumor, Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)

Corresponding author: Hideyuki Itoigawa.

Received February 8, 2019; accepted April 2, 2019.

要旨 — **背景.** 転移性甲状腺癌が発見契機となった原発性肺癌はきわめて稀であり、若干の文献的考察を加えて報告する。**症例.** 68歳女性。前頸部痛にて受診。頸部CTで甲状腺腫大を認め、両側甲状腺腫大に対して甲状腺穿刺細胞診を施行し、悪性細胞を認めた。精査のため行った胸部単純CTで右下葉の結節影および縦隔リンパ節腫大を指摘され、当科紹介受診となった。気管支鏡検査を施行し、肺腺癌の診断となった。肺の病理所見と甲状腺穿刺液の細胞診の所見が合致し、肺腺癌の甲状腺転

移と診断した。無症候性多発脳転移を伴っていたが、EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異陽性にてエルロチニブで治療を開始し、肺腫瘍、甲状腺腫瘍は改善傾向となっている。**結論.** 甲状腺転移が発見契機となった原発性肺腺癌の1例を経験した。上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤の投与により、脳転移も含めて改善を認めた1症例である。

索引用語 — 原発性肺癌、転移性甲状腺癌、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

名古屋掖済会病院 ¹呼吸器内科, ²糖尿病・内分泌内科, ³病理診断科.

論文責任者: 糸魚川英之.

受付日: 2019年2月8日, 採択日: 2019年4月2日.

はじめに

転移性甲状腺癌の報告は少ない。多くが剖検によるものであり、生前に臨床的に診断されるのは稀である。今回われわれは、両側甲状腺腫大による甲状腺穿刺細胞診と、その後の精査で認められた肺癌の組織と比較することにより原発性肺癌の甲状腺転移と診断した症例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：68歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：乳癌術後（16年前）、高脂血症。

喫煙歴：なし。

現病歴：X年3月に前頸部痛のため、近医を受診。前頸部に硬結を認め、当院耳鼻咽喉科に紹介となった。耳鼻咽喉科での頸部CTで両側甲状腺腫大を認め、糖尿病・内分泌内科にて、甲状腺超音波検査下に、甲状腺穿刺細胞診を施行し、悪性細胞を認めた。原発巣特定のために行われた胸部単純CTにて右肺下葉の結節影および縦隔リンパ節腫大を指摘され、X年4月に当科紹介受診となった。

来院時現症：身長154.5 cm、体重47.7 kg、体温36.8°C、血圧123/69 mmHg、脈拍77回/分、整、呼吸数16回/分。

両頸部に硬結を触知した。頸部聴診で明らかなstridorなし。胸部聴診で呼吸音の明らかなラ音なし。

来院時血液検査（Table 1）：血清LDH、血清CYFRA値の軽度の上昇以外には特記事項を認めなかった。明らかな甲状腺機能ホルモンの異常は認めなかった。

来院時胸部X線写真では、右肺門の腫大を認めた（Figure 1a）。胸部単純CTでは、肺野条件で右下葉に結節影を認めた（Figure 1b）。また頸部単純CTで両側甲状腺の腫大を認めた。PET-CTで、右肺下葉の結節影、甲状腺両葉に集積亢進を認めた（Figure 1c, 1d）。また、頸部リンパ節、縦隔、右肺門リンパ節にも集積亢進を認めた。頭部造影MRIで多発脳転移巣が認められた（Figure 1e）。

来院後経過：甲状腺穿刺細胞診では、上皮性結合を示す異型細胞が多数の集塊を形成して認められた。異型細胞の細胞質には内分泌顆粒や好酸性顆粒は認められなかった。核内封入体が認められたが、核の大小不同がみられ、核クロマチンが濃染し顆粒状で核異型が強く、甲状腺乳頭癌としては非定型的な細胞像であり、第一に転移性腫瘍を考えた（Figure 2a, 2b）。細胞診にて転移性腫瘍が疑われたため、原発巣の推定のため、セルブロックを作製して、免疫染色を施行した。異型細胞はTTF1

Table 1. Laboratory Data Findings

Hematology	
WBC	5,800/ μ l
Baso	0.5%
Eosino	0.5%
Neutro	67.5%
Lymph	26.9%
Mono	4.6%
Hb	14.2 g/dl
Plt	18.7×10^4 / μ l
Biochemistry	
TP	7.2 g/dl
Alb	4.6 g/dl
BUN	14.2 mg/dl
Cr	0.62 mg/dl
Ca	9.9 mg/dl
Na	141 mmol/l
K	4.0 mmol/l
Cl	102 mmol/l
T-Bil	0.4 mg/dl
ALP	283 U/l
γ GTP	16 U/l
AST	14 U/l
ALT	9 U/l
LDH	268 U/l
CK	51 U/l
Glu	114 mg/dl
CRP	0.03 mg/dl
Tumor markers	
CEA	3.7 U/ml
CYFRA	9.7 mg/ml
ProGRP	66.9 pg/ml
Thyroid function	
FT3	3.28 pg/ml
FT4	1.08 ng/dl
TSH	4.204 μ U/ml
Anti-thyroglobulin Ab	2.12 IU/ml
Anti-TPO Ab	0.50 > IU/ml

陽性、thyroglobulin陰性、PAX8陰性であった。

胸部CTでの右下葉の結節影について、原発性肺癌を疑い、また甲状腺と肺の病変の病理像を比較する必要がある、気管支鏡検査を実施した。組織所見では、線維性組織を背景に、核クロマチンの増量を示す異型上皮細胞が小集塊を形成し、あるいは孤在性に増生していた。また核内封入体が認められた（Figure 2c）。免疫組織化学的には、腫瘍細胞はTTF1陽性（Figure 2d）、thyroglobulin陰性、PAX8陰性であり、肺原発の腺癌と考えられた。これらの結果は甲状腺細胞診、およびセルブロックの所見と一致しており、甲状腺腫瘍は肺腺癌の転移と考えられた。

以上の結果より、肺腺癌 cT1cN2M1c stage IVB と判

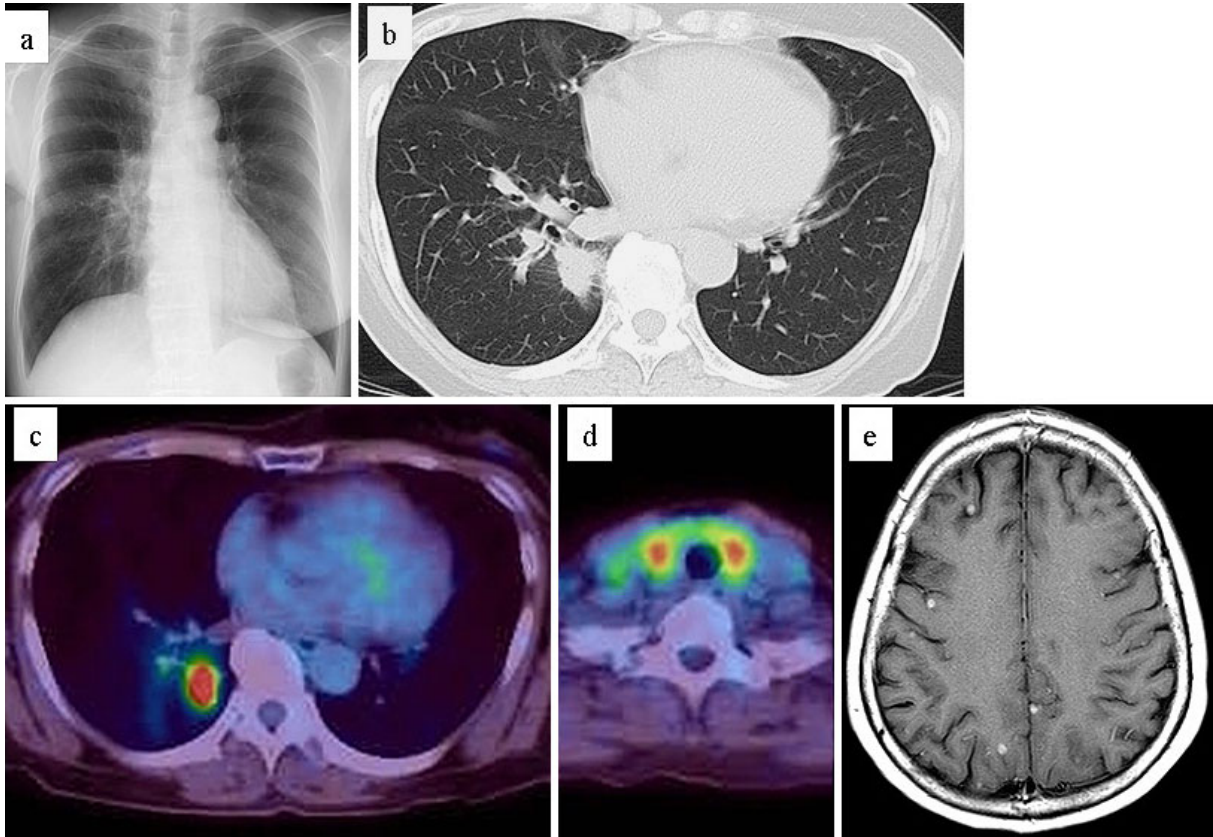


Figure 1. a. Right hilar enlargement confirmed on chest radiography. b. Chest computed tomography (CT) revealed a nodular shadow in the right lower lobe of the lung. c. Positron emission tomography (PET)-CT showed integration to the nodule in the right lower lobe of the lung. d. PET-CT showed bilateral thyroid enlargement and integration. e. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the head revealed multiple brain metastases.

断した。EGFR 遺伝子変異陽性 (Exon18 : G719S, Exon 21 : L861Q 検出) であり, 脳転移を伴ったためエルロチニブにて治療を開始し, 胸部陰影, 縦隔リンパ節腫脹, 多発脳転移, 甲状腺腫大は改善傾向となった (Figure 3a, 3b). 現在も外来でエルロチニブにて治療を継続している。

考 察

転移性甲状腺腫瘍は稀であり, 生前に臨床的に診断されることは1%未満であるとする報告もある。¹ 生前に臨床的に診断された症例は Wychulis らによると 20,262 例中 10 例 (0.05%),² Shimaoka らによると 2,646 例中 81 例 (3.1%) との報告もあり,³ 稀である。転移性甲状腺癌の原発巣として, Nakhjavani らは, 腎臓 33%, 肺 16%, 乳腺 16% と, 腎臓, 肺, 乳腺に多いとしている。⁴

生前に肺癌の甲状腺転移の診断がついた症例では, 気道症状や胸部異常陰影の指摘などを契機に肺癌の診断となり, その後またはその際の精査で転移性甲状腺癌も発見される報告がほとんどである。しかし, 本症例では甲

状腺腫大の発見が契機となり, 甲状腺穿刺細胞診で転移性甲状腺癌が疑われ, 精査の胸部 CT, 気管支鏡検査から肺癌の診断となった。日本においては, 糖尿病の教育入院中に施行した頸部超音波検査を契機に転移性甲状腺癌を診断した 1 症例の報告,⁵ 頸部痛に加えて手指振戦, 頰脈などの甲状腺中毒症による症状が主訴となり頸部超音波検査を契機に転移性甲状腺癌を診断した 1 症例の報告はあるが,⁶ 本症例のように頸部腫脹のみを契機に発見された転移性甲状腺癌の報告例は初めてである。

臨床的に転移性甲状腺腫瘍の頻度が低い理由としては, 甲状腺内の動脈が豊富で, 血液量が多く, 血流が速く腫瘍細胞が定着しにくいこと, 甲状腺内の高い酸素分圧とヨード濃度により腫瘍細胞の発育が妨げられていることが推測されている。⁷ そのため, 転移性甲状腺腫瘍による症状が明らかになる前に原発巣や他病変が進行することが考えられている。⁸

一般に肺癌からの甲状腺転移症例は予後不良とされている。⁹ 転移性甲状腺腫瘍は他の臓器への転移と併存していることが多いが, 早期に発見されることが少なく,

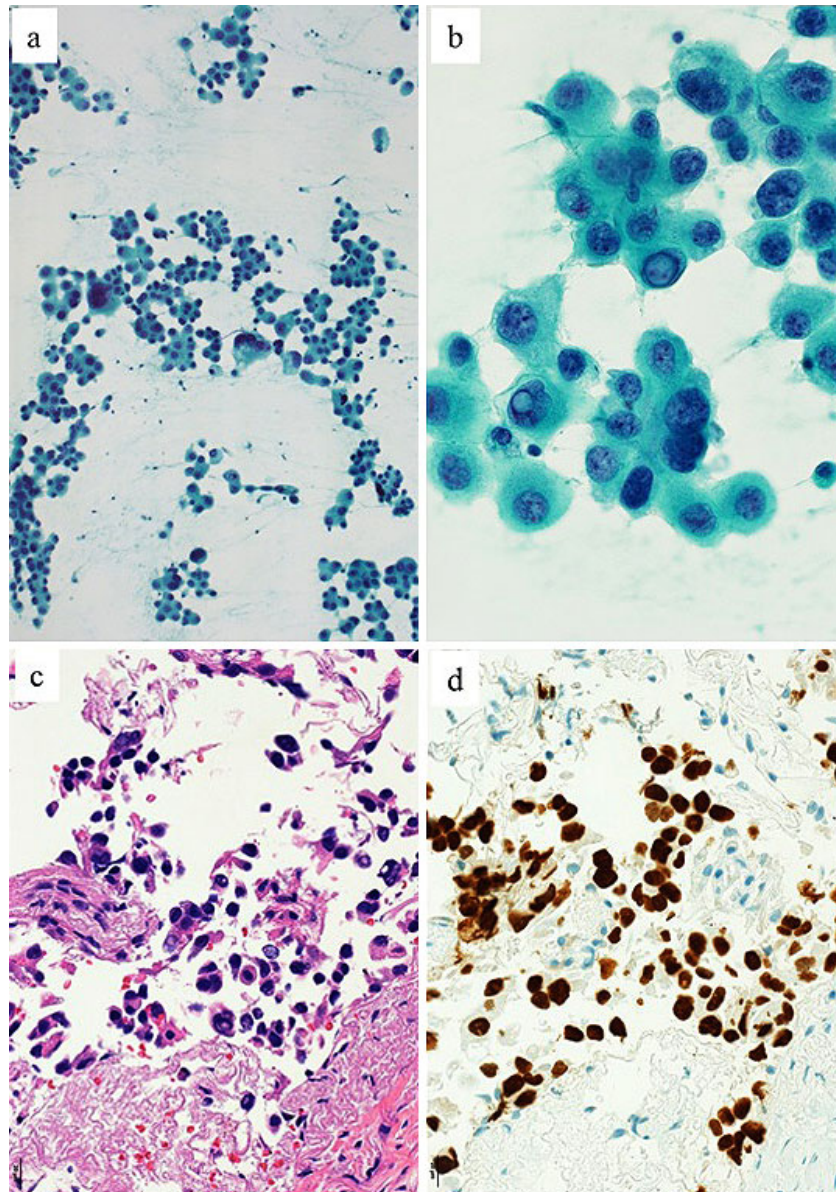


Figure 2. (a, b) Cytological findings obtained through fine-needle aspiration of the thyroid tumor. **a.** The smear appears highly cellular, with many small cell clusters. **b.** Tumor cells are large or small, with hyper-chromatic nuclei, granular chromatin, and a low nuclear-to-cytoplasmic ratio. A few nuclei show intranuclear inclusion bodies, but nuclear grooves are absent (**a:** Papanicolaou stain, $\times 10$; **b:** Papanicolaou stain, $\times 40$). (**c, d**) Microscopic findings of the lung biopsy. **c.** Tumor cells appear as small clusters or single cells. **d.** Tumor cells show TTF1 positivity (**c:** HE stain, $\times 40$; **d:** immunohistochemical stain, $\times 40$).

発見時は原発巣が進行している状態であると考えられる。¹⁰ 本症例では、PET-CTで、頸部リンパ節、甲状腺両葉、右肺下葉の結節影、縦隔、右肺門リンパ節の集積亢進を認め、さらに頭部造影MRIで多発脳転移巣を認め、脳、頸部リンパ節、甲状腺、縦隔リンパ節にまで転移が至っており進行癌の状態と考えられた。

今までに肺癌の甲状腺転移に対して化学療法を施行した症例は数例報告されているが、その効果は一定ではないと考えられる。脳転移のあるstage IVの肺腺癌の甲状腺転移の症例で、化学療法を施行したが、急速な悪化を認めた報告もある。¹¹ 一方、肺腺癌の甲状腺転移に対して、ゲフィチニブで改善を認めた症例報告もある。⁷

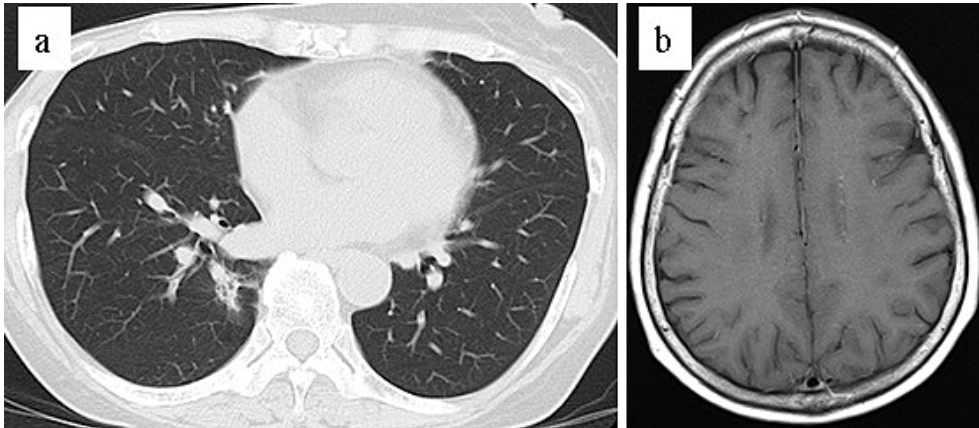


Figure 3. **a.** Approximately three months after starting erlotinib, CT revealed a decrease in the size of the right lower lobe pulmonary nodule. **b.** Approximately two months after starting erlotinib, contrast-enhanced MRI of the head showed a decrease in the size of the multiple brain metastases.

本症例では、EGFR 遺伝子変異陽性で Exon18 : G719S, Exon21 : L861Q といわゆる uncommon mutation であったが、エルロチニブにて治療を開始し、胸部陰影、縦隔リンパ節腫脹、多発脳転移、甲状腺腫大は改善を認め、病勢のコントロールができていく症例と考える。

転移性甲状腺癌は進行した場合、原発腫瘍の治療状況、全身状態、Performance Status (PS)、腫瘍を摘出してその症例の QOL が向上するかどうかを総合的に判断して、治療にあたるべきと考えられる。⁸ 本症例では、PS 0 で全身状態が良好であり、診断時に甲状腺腫大が気道閉塞を来す程度のものでなく、肺癌に対して EGFR 遺伝子変異陽性となり、比較的治療効果が期待できたため、甲状腺に対する手術は施行しなかった。結果的に肺癌治療により、甲状腺腫大も改善を認めた。

次に、本症例の甲状腺腫瘍が原発か転移かの鑑別について細胞診断および組織診断学的に述べておきたい。本症例の癌細胞は核の大小不同、顆粒状の核クロマチン濃染、細胞質が広く N/C 比小、核内封入体の存在などが特徴的所見で、小集塊あるいは緩い結合性を示して認められた。甲状腺癌としては、細胞異型の点で未分化癌、細胞集塊の形態で低分化癌と鑑別され、細胞質に顆粒をみない点で好酸性細胞癌や髄様癌と鑑別された。乳頭癌とその亜型との鑑別が必要であったが、通常の乳頭癌と比較して上に挙げたように核異型が強いことや細胞質が広いこと、核溝がほとんどみられないことや核クロマチンが顆粒状であることなどで異なり、転移性腫瘍を疑った。次に肺癌との鑑別である。核内封入体は甲状腺乳頭癌の特徴の一つとして挙げられているが肺癌においても細胞診、組織診で 60% を超える頻度で認められており、両者の鑑別としての意義は高くない。¹² 免疫組織化学的には

TTF1 は両者に陽性であるが、thyroglobulin は未分化癌を除いたほとんどの濾胞上皮由来の腫瘍に陽性であり、¹³ PAX8 も対象とした乳頭癌全例に陽性を示したという報告が認められる。¹⁴ したがって thyroglobulin や PAX8 陰性の結果は、未分化癌を除いた甲状腺の上皮性腫瘍において転移性腫瘍の可能性が高いといえる。また、甲状腺乳頭癌の EGFR 遺伝子変異の発生頻度は低く、本症例の肺原発を支持する根拠となるものと考えられる。¹⁵

結 語

頸部腫脹による甲状腺転移が発見契機となったきわめて稀な肺腺癌の 1 例を経験した。脳転移も認めたが、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤の投与により、改善を認めた。甲状腺穿刺細胞診で甲状腺原発の癌細胞に類似しない細胞像を観察した場合は、転移性腫瘍を考える必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の診療にあたり、ご教示賜りました名古屋掖済会病院呼吸器内科の篠原由佳先生に感謝いたします。

REFERENCES

1. Lin JD, Weng HF, Ho YS. Clinical and pathological characteristics of secondary thyroid cancer. *Thyroid*. 1998;8: 149-153.
2. Wychulis AR, Beahrs OH, Woolner LB. Metastasis of carcinoma to the thyroid gland. *Ann Surg*. 1964;160:169-177.
3. Shimaoka K, Sokal JE, Pickren JW. Metastatic neoplasms in the thyroid gland. *Pathological and clinical*

- findings. *Cancer*. 1962;15:557-565.
4. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer*. 1997;79:574-578.
 5. 出口奈穂子, 森谷知恵, 浅生貴子, 小田 清, 江川博彌. 転移性甲状腺癌で偶然発見された肺腺癌の1例. *肺癌*. 2005;45:397.
 6. 米川忠人, 山口秀樹, 松尾 崇, 土持若葉, 前川和也, 丸塚浩助, 他. 頸部痛と甲状腺中毒症により発見された縦隔型肺扁平上皮癌からの転移性甲状腺癌の一例. *日本内分泌学会雑誌*. 2007;83:362.
 7. Willis RA. Metastatic tumours in the thyreoid gland. *Am J Pathol*. 1931;7:187-208.3.
 8. 小松崎敏光, 江川峻哉, 池田賢一郎, 櫛橋幸民, 池谷洋一, 浜崎泰佑, 他. 甲状腺に転移をきたした原発性肺癌の1例. *頭頸部外科*. 2016;26:247-251.
 9. Khalil J, Elomrani F, Benoulaid M, Elkacemi H, Kibdani T, Errihani H, et al. Isolated thyroid metastasis revealed an unknown lung adenocarcinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:221.
 10. Katsenos S, Archondakis S, Vaias M, Skoulikaris N. Thyroid gland metastasis from small cell lung cancer: an unusual site of metastatic spread. *J Thorac Dis*. 2013;5:E21-E24.
 11. Dao A, Jabir H, Taleb A, Benchakroun N, Bouchbika Z, Nezha T, et al. Lung adenocarcinoma with thyroid metastasis: a case report. *BMC Res Notes*. 2017;10:130.
 12. 小松彦太郎, 田島紹吉, 川村光夫, 佐藤紘一, 米田良蔵. 肺腺癌の核内封入体. *日本臨床細胞学会雑誌*. 1988;27:343-349.
 13. 加藤良平. 甲状腺細胞診断における免疫染色の応用. *日本臨床細胞学会雑誌*. 1997;36:445-449.
 14. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, Anjana K, Coffey D, Krishnan B, et al. PAX8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2011;24:751-764.
 15. Bandoh N, Akahane T, Goto T, Kono M, Ichikawa H, Sawada T, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer-related genes in thyroid carcinoma: A single institution's experience. *Oncol Lett*. 2018;16:7278-7286.