

悪性リンパ腫や Riedel 甲状腺炎と鑑別を要した橋本病線維亜型の 1 例

¹東京女子医科大学医学部病理学（第一）（主任：小林槇雄教授）²東京女子医科大学病理診断科³東京女子医科大学内分泌外科

オミ	ヨウコ	ヤマモト	トモコ	サワダ	タツオ
尾身	葉子 ¹	山本	智子 ^{1,2}	澤田	達男 ^{1,2}
ニシカワ	トシオ	オカモト	タカヒロ	コバヤシ	マキオ
西川	俊郎 ²	岡本	高宏 ³	小林	槇雄 ^{1,2}

（受理 平成22年12月15日）

**Differentiation of the Fibrous Variant of Hashimoto's Thyroiditis
from Malignant Lymphoma and Riedel's Thyroiditis**

**Yoko OMI¹, Tomoko YAMAMOTO^{1,2}, Tatsuo SAWADA^{1,2},
Toshio NISHIKAWA², Takahiro OKAMOTO³ and Makio KOBAYASHI^{1,2}**

¹Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University³Department of Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical University

We report a case of fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis which was difficult to differentiate clinically from malignant lymphoma, and pathologically from Riedel's thyroiditis. A 57-year-old woman was referred to our hospital because of a firm nodule in her neck. Though anti-thyroglobulin antibody was positive, she was euthyroid. Ultrasonography revealed a hypoechoic mass measuring 26 mm in size in the left lobe and isthmus of the thyroid and cervical lymph node swelling. Since malignant lymphoma was suspected clinically and aspiration cytology could not completely rule out the possibility, surgical resection was performed. Histological examination of the resected material easily ruled out malignancy and showed lympho-plasmacytic infiltration with many lymph follicles, severe fibrosis extended into the surrounding tissues, atrophy of follicular epithelium and squamous metaplasia. No occlusive phlebitis was observed. Immunohistochemically, B- and T-lymphocytes distributed with polarity in the lymph follicles. IgG-positive plasma cells were predominant compared with IgA-positive cells. Immunoreaction for κ and λ chains were almost equal and IgG4 was negative. Though the fibrosis beyond the thyroid capsule is typical for Riedel's thyroiditis and not for fibrous variant of Hashimoto thyroiditis (HTFV), HTFV was diagnosed because other findings indicated HTFV. In conclusion, it is important to combine morphological and immunohistochemical examinations for proper diagnosis. Additionally, HT with extensive fibrosis may require IgG4 immunostaining because it might be a part of IgG4-related sclerosing disease.

Key Words: fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis, Riedel's thyroiditis, pathology, differential diagnosis

緒 言

橋本病のうち、甲状腺濾胞の消失を伴う高度の線維化を示すものは、線維亜型と呼ばれる。橋本病のうち12.5%がこの亜型と報告されている¹⁾が、橋本病が手術適応となることは稀なため、報告は少ない。今回我々は、限局性病変を示し、悪性リンパ腫や Rie-

del 甲状腺炎と鑑別を要した橋本病線維亜型の 1 例を経験したので、文献的考察を加え、報告する。

症 例

患者：57歳女性。

主訴：頸部腫瘍。

既往歴：胆嚢結石。

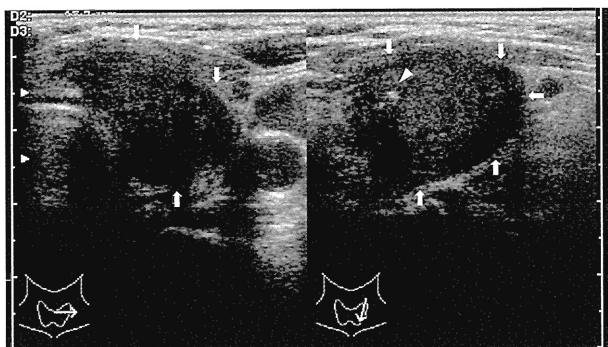


Fig. 1 Ultrasonographic findings

A hypoechoic mass with unclear margin (arrow) and calcification (arrowhead) is detected in the left lobe and isthmus of the thyroid.

家族歴：母が糖尿病。兄が舌癌。妹が乳癌。

現病歴：2ヵ月前より頸部腫瘍を自覚して、近医を受診した。超音波検査にて甲状腺に腫瘍を認めたため、当院を紹介となった。

身体所見：甲状腺左葉から峡部にかけて硬い腫瘍を触れ、リンパ節は触知しなかった。このほか、特記すべき異常所見はなかった。

血液検査所見：血算、生化学検査ともに異常は認めなかった。TSH 3.0IU/ml, fT3-II 3.25pg/dl, fT4 1.21ng/ml, 抗サイログロブリン抗体 5.7IU/ml と甲状腺機能は正常範囲内で、抗サイログロブリン抗体が陽性であった。

頸部超音波検査所見：甲状腺左葉から峡部にかけて 26mm 大の境界不明瞭な低エコー腫瘍を認めた。左気管傍リンパ節と左内深頸リンパ節も腫大していた。悪性リンパ腫が否定できない所見であった(Fig.1)。

細胞診所見：異型に乏しい小型のリンパ球を背景に核腫大を示す、間質細胞が観察された。濾胞上皮は見られなかった(Fig. 2)。積極的に悪性を疑う所見がなかったが、MALT リンパ腫などの低悪性度の悪性リンパ腫を、完全に否定することは困難であった。

手術所見：1ヵ月経過観察したが、超音波検査上、腫瘍が峡部に向かって進展したため、リンパ腫の存否を診断するため、組織学的検索を勧めた。腫瘍が比較的小さいため、針生検や切開生検とはせず、摘除生検とした。腫瘍は、前頸筋や反回神経周囲組織に癒着していた。

病理組織学的所見：甲状腺から横紋筋組織を含む周囲組織にかけて、広範囲に小型リンパ球や形質細胞主体の細胞浸潤を認めた。浸潤したリンパ球は、しばしば胚中心を伴うリンパ濾胞を形成し、形質細

胞は、これらのリンパ濾胞の周囲に浸潤していた。間質の線維化が強く、広範囲に甲状腺濾胞が消失していた。残存する上皮細胞は扁平上皮化生を示し、線維化周囲に残存した濾胞には、典型的な橋本病の所見が観察された (Fig. 3)。

免疫組織学的所見：浸潤したリンパ球は、CD20 や CD79a 陽性の B 細胞と CD3 や CD45RO 陽性の T 細胞からなり、形成したリンパ濾胞において、B 細胞はリンパ濾胞を中心に存在し、T 細胞は、リンパ濾胞周囲に存在していた(Fig. 4)。また、免疫グロブリンは IgA 陽性の形質細胞に比して IgG 陽性形質細胞が優位であり、 κ 鎖と λ 鎖はほぼ同等、IgG4 は陰性であった (Fig. 4)。

これらの所見からは、悪性リンパ腫は否定的であった。限局性の病変であり、線維化が一部甲状腺被膜外にも及んでいることから、組織学的には Riedel 甲状腺炎との鑑別が問題となったが、辺縁にリンパ球性甲状腺炎が存在し、閉塞性血管炎が見られず、IgG 陽性形質細胞が主体であることから、橋本病線維型と診断された。術後 3 年の経過は良好である。

考 察

橋本病の線維型は、橋本病の中で甲状腺濾胞の消失を伴う高度の線維化を示すものであり、甲状腺が硬く触れることから、悪性腫瘍が疑われる場合がある¹²⁾。本症例では、超音波検査により悪性リンパ腫が疑われ、細胞診において、完全に否定することは困難であった。しかし、組織所見において、B 細胞系の異型リンパ球の monoclonal な増殖はなく、悪性リンパ腫は否定された。

甲状腺内に濾胞の消失を伴う強い線維化とリンパ球や形質細胞の浸潤を認めた。甲状腺に強い線維化を示すため、Riedel 甲状腺炎との鑑別が問題となった。臨床的には、橋本病線維型は Riedel 甲状腺炎と比較して、好発年齢がやや高く (50 歳代 vs 40 歳代)、抗サイログロブリン抗体陽性の甲状腺機能低下症がみられ³⁾、ESR (赤血球沈降速度) 亢進を伴わない⁴⁾とされている。本症例は、50 歳代の女性で抗サイログロブリン抗体は陽性であったが、甲状腺機能低下には至っていなかった。超音波検査では、甲状腺右葉には、明らかな病変は存在せず、甲状腺機能を保持するに十分な正常甲状腺組織が残存していたと推測される。

本症例では線維化のほかに残存した濾胞上皮が扁平上皮化生を呈し、線維化の及んでいない甲状腺組

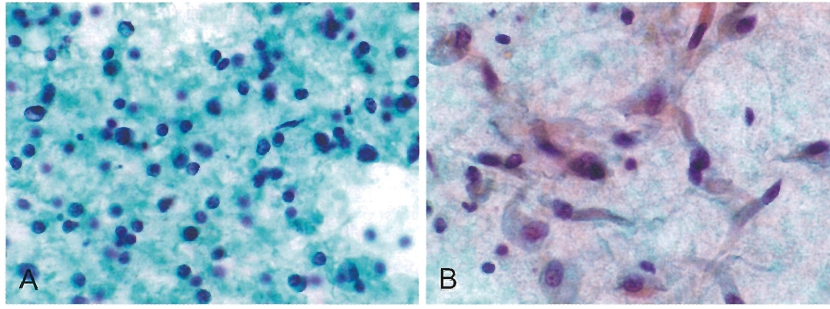


Fig. 2 Cytological findings ($\times 400$, papanicolaou staining)
Lymphocytes without atypia (A) are shown in the background of swelled stromal cells (B).

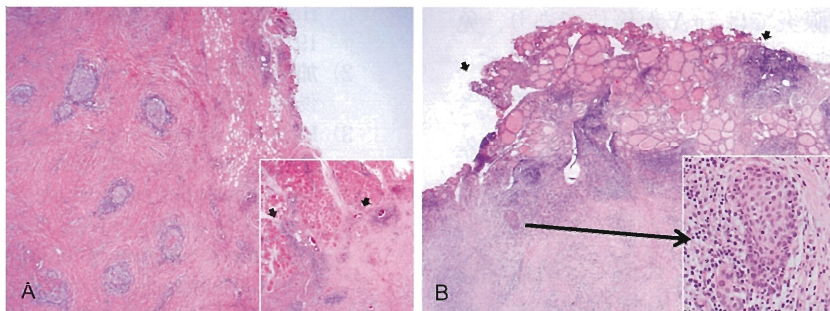


Fig. 3 Histological findings
A: The majority of the parenchyma is replaced by fibrosis with lymphocytic infiltration. The fibrosis extends beyond the thyroid capsule (inset). B: Typical changes of Hashimoto's thyroiditis are observed in the remaining tissue (arrow). Some of the follicular cells show squamous metaplasia (inset). A: $\times 20$, inset $\times 40$, B: $\times 40$, inset $\times 200$, Hematoxyline-Eosin staining.

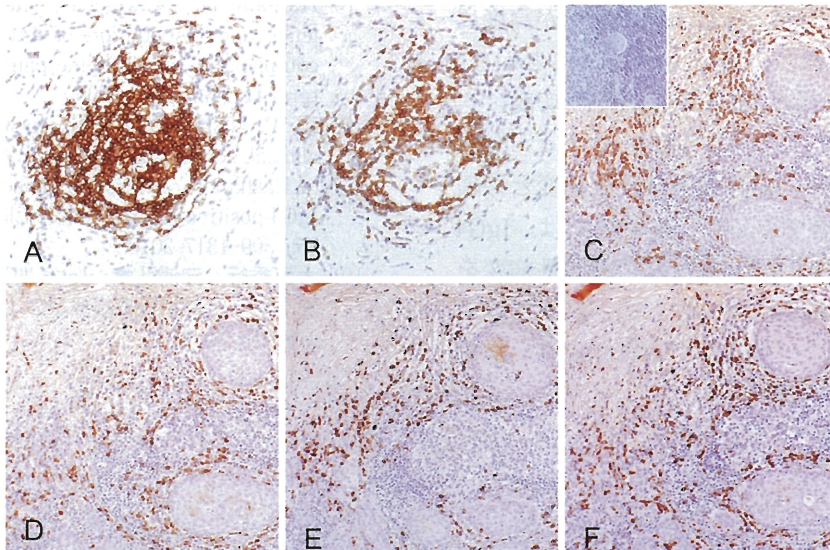


Fig. 4 Immunohistochemical findings of lymph follicles formed by infiltrating lymphocytes and plasma cells ($\times 200$, A: CD20, B: CD45RO, C: IgG inset IgG4, D: IgA, E: κ chain, F: λ chain)
B-lymphocytes (CD20 positive cells) distribute mainly in the center of lymph follicles (A), T-lymphocytes (CD45RO positive cells) distribute mainly in the edge of lymph follicles and fibrosis (B). IgG positive plasma cells (D) are predominant compared with IgG positive cells (C). IgG4 is negative (C, inset), κ chain (E) and λ chain (F) are almost equal.

織では橋本病を示すリンパ球性甲状腺炎の像を呈す^{1)~3)}。一方、Riedel 甲状腺炎は、甲状腺被膜を超える線維化や閉塞性血管炎を呈する^{1)~3)5)6)}。よって本症例では、線維化が筋組織や周囲の脂肪織に及んでいることにより、Riedel 甲状腺炎との鑑別が必要であった。しかし、扁平上皮化生が散見され、残存甲状腺が橋本病の病理像を呈し、閉塞性血管炎がないことから、Riedel 甲状腺炎より、橋本病線維亜型が示唆された。

さらに、免疫組織学的には、浸潤する形質細胞の免疫グロブリンは、橋本病線維亜型において IgG が優位、Riedel 甲状腺炎では IgA が優位であり、免疫グロブリンの軽鎖は橋本病線維亜型において κ 鎖が優位、Riedel 甲状腺炎では λ 鎖が優位と報告されている⁶⁾。我々の症例においては κ 鎖と λ 鎖に差はなかったが、IgA に比して IgG が優位であったことは、橋本病線維亜型との診断を支持する結果である。以上のことより、このような症例では組織学的所見や免疫組織学的所見を総合して判断することが重要と考えられる。

IgG4 関連硬化性病変は、IgG4 が関連した自己免疫性膵炎をはじめとした全身性疾患である⁷⁾。IgG4 関連硬化性病変の患者の一部に、甲状腺機能低下症を合併するものがある⁸⁾。橋本病のうち、IgG4 陽性の形質細胞の割合が多いものでは、間質の線維化、リンパ球や形質細胞の浸潤、濾胞上皮の消失が高度にみられるとも報告されている⁹⁾。これらのことから、橋本病線維亜型の一部が IgG4 関連硬化性病変に含まれる可能性があり、このような症例では、IgG4 による免疫染色を行い、IgG4 関連硬化性病変との鑑別を行うことが重要である¹⁰⁾。本症例では、IgG4 陽性の形質細胞はみられず、IgG4 関連硬化性病変を疑う他臓器疾患もみられなかったため、IgG4 関連硬化性病変は否定された。橋本病で線維化の強い症例

では IgG4 関連硬化性病変の部分像の可能性があるため、IgG4 による免疫染色を行い、IgG4 陽性の形質細胞がみられた場合は他臓器疾患の検索を行う必要があることを示している。

結 語

本症例は限局性病変を呈したが線維化が甲状腺外まで及んでおり、悪性リンパ腫や Riedel 甲状腺炎の可能性も示唆された。しかし、免疫組織学的所見より橋本病線維亜型と診断した。

文 献

- 1) **Katz SM, Vichery AL**: The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* **5**: 161-170, 1974
- 2) **加藤良平**: 甲状腺. [外科病理学 I] (向井 清, 真鍋俊明, 深山正久編), pp754-755, 文光堂, 東京 (2006)
- 3) **Papi G, Corrado S, Carapezzi C et al**: Riedel's thyroiditis and fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis: A clinicopathological and immunohistochemical study. *J Endocrinol Invest* **26**: 444-449, 2003
- 4) **Slatosky J, Shipton B, Wahba H**: Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* **61**: 1042-1052, 2000
- 5) **山下裕人, 野口志郎, 内野眞也ほか**: Riedel 甲状腺炎. *ホルモンと臨* **57**: 112-120, 2008
- 6) **Harach HR, Williams ED**: Fibrous thyroiditis-an immunopathological study. *Histopathol* **7**: 739-751, 1983
- 7) **Kamisawa T, Okamoto A**: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* **41**: 613-625, 2006
- 8) **Hamano H, Akakura N, Muraki T et al**: Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* **41**: 1197-1205, 2006
- 9) **Li Y, Nishihara E, Hirokawa M et al**: Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 1309-1317, 2010
- 10) **大沼秀行, 三浦弘資**: IgG4 関連硬化性病変との鑑別を要した橋本病線維亜型の 1 例. *診断病理* **24**: 410-413, 2007