

## リンパ節転移を伴う甲状腺癌を疑った IgG4 関連甲状腺炎（準確診群）の1切除例

小橋 研太<sup>a\*</sup>, 石井 博<sup>a</sup>, 西山加那子<sup>b</sup>, 松三雄 騎<sup>a</sup>,  
羽田野雅英<sup>a</sup>, 藤原雅光<sup>c</sup>, 黒河達雄<sup>a</sup>, 常光謙輔<sup>a</sup>

済生会西条病院 外科<sup>a</sup>, 愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター<sup>b</sup>, 今治医師会市民病院 外科<sup>c</sup>

### Probable IgG4-related thyroiditis with cervical lymphadenopathy

Kenta Kobashi<sup>a\*</sup>, Hiroshi Ishii<sup>a</sup>, Kanako Nishiyama<sup>b</sup>, Yuki Matsumi<sup>a</sup>,  
Masahide Hatano<sup>a</sup>, Masamitsu Fujiwara<sup>c</sup>, Tatsuo Kurokawa<sup>a</sup>, Kensuke Tsunemitsu<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Surgery, Saiseikai Saijo Hospital, Ehime 793-0027, Japan, <sup>b</sup>Breast Center, Ehime University Hospital, Ehime 791-0295, Japan,  
<sup>c</sup>Department of Surgery, Imabariishikaishimin Hospital, Ehime 794-0026, Japan

We present a case of probably IgG4-related thyroiditis with lymphadenopathy. The patient was a 70-year-old Japanese female who was undergoing hemodialysis and had undergone a right hemi-thyroidectomy in 1989 due to carcinoma. In December 2010, an ultrasonography study revealed a hypoechoic small lesion in thyroid gland. When the patient was admitted to our hospital in November 2013, the lesion and regional lymph nodes had enlarged and we suspected that they were metastatic thyroid cancer. We performed a residual total thyroidectomy and regional lymph node dissection in August 2014. At that time, lymphoplasmacytic infiltration and fibrosis were observed histopathologically in thyroid tissue. Immunohistochemical studies revealed infiltrated lymphocytes and plasma cells were markedly IgG-positive, and the ratio of IgG4-positive to IgG-positive cells was over 40%. We therefore diagnosed the patient with IgG4-related thyroiditis. The cervical lymph nodes were metastases of papillary carcinoma from 25 years earlier. The patient remains well without any recurrences 33 months after the surgery.

キーワード：IgG4 関連甲状腺炎 (IgG4-related thyroiditis), 橋本病 (Hashimoto's thyroiditis),  
転移性リンパ節腫瘍 (metastatic lymph node tumor), 慢性腎不全 (chronic renal failure)

### 緒 言

IgG4 関連甲状腺炎は IgG4 関連疾患の 1 つとして位置づけられ報告も散見される。頸部転移性リンパ節腫大を伴い、甲状腺癌を否定できず 5 年間の経過観察のち手術施行し、準確診群ながら IgG4 関連甲状腺炎と診断された症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：71歳，女性。

主 訴：左頸部腫大，疼痛。

既往歴：1989年，甲状腺癌にて甲状腺右葉切除（他院で施行され詳細不明）。2008年から慢性腎不全にて血液透析導入し週3回血液透析を施行している。

現病歴：2009年頃から甲状腺左葉に小腫瘍を指摘されてい

た。腫瘍は徐々に増大し，頸部リンパ節腫大も認めるようになっていた。幾度となく針生検を勧めたが，同意を得られず経過観察としていた。2014年8月，腫瘍増大に伴う前頸部腫大と疼痛が増悪した。

内服薬：レボチロキシンナトリウム100 $\mu$ g/日，高尿酸血症剤，高リン血症剤など。

初診時現症：身長148cm，体重40.9kg，BMI 18.6kg/m<sup>2</sup>，血圧124/84mmHg，脈拍74回/分，体温36.6 $^{\circ}$ C。前頸部には甲状腺左葉に一致して母指頭大の腫瘍を触知した。表面は平坦で圧痛は無い。

血液検査所見（表1）：TSHは上昇し，fT4とfT3は低下し甲状腺機能低下状態であった。抗サイログロブリン抗体と抗TPO（甲状腺ペルオキシダーゼ）抗体はともに著増していた。

頸部超音波検査：2010年12月に約4.7mm径の低エコーの腫瘍を新しく認め徐々に増大してきた（図1a）。2013年11月の段階で28mmまで増大し（図1b），頸部の転移性リンパ節腫大が疑われた（図1c）。2014年6月には既存の腺腫様甲状腺腫を圧排し，それに置き換わる形でびまん性に拡大し

平成28年8月19日受理

\*〒793-0027 愛媛県西条市朔日市269-1

電話：0897-55-5100 FAX：0897-55-6766

E-mail：kenta564saijo@yahoo.co.jp

表1 入院時検査所見

WBC	5,900 /mm <sup>3</sup>	BUN	50.7 mg/dl	H	
RBC	367×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CRE	11.4 mg/dl	H	
Hb	12.4 g/dl	Na	136 mEq/l		
Ht	37.5 %	K	4.8 mEq/l		
PLT	18.9 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Ca	8.3 mg/dl	L	
AST	12 IU/l	CRP	0.129 mg/dl		
ALT	7 IU/l	β-MG	32.2 mg/l	H	
T-BIL	0.48 mg/dl	TSH	15.543 μIU/ml	H	
ALP	184 IU/l	FT4	0.74 ng/dl	L	
LDH	131 IU/l	FT3	1.81 pg/ml	L	
CHE	259 IU/l	Intact-PTH	57 pg/ml		
TTT	5.3 U	H	サイログロブリン	1.9 ng/ml	
ZTT	15.2 U	H	抗サイログロブリン抗体	2780.0 IU/ml	H
ALB	4.2 mg/dl		抗 TPO 抗体	199.0 IU/ml	H

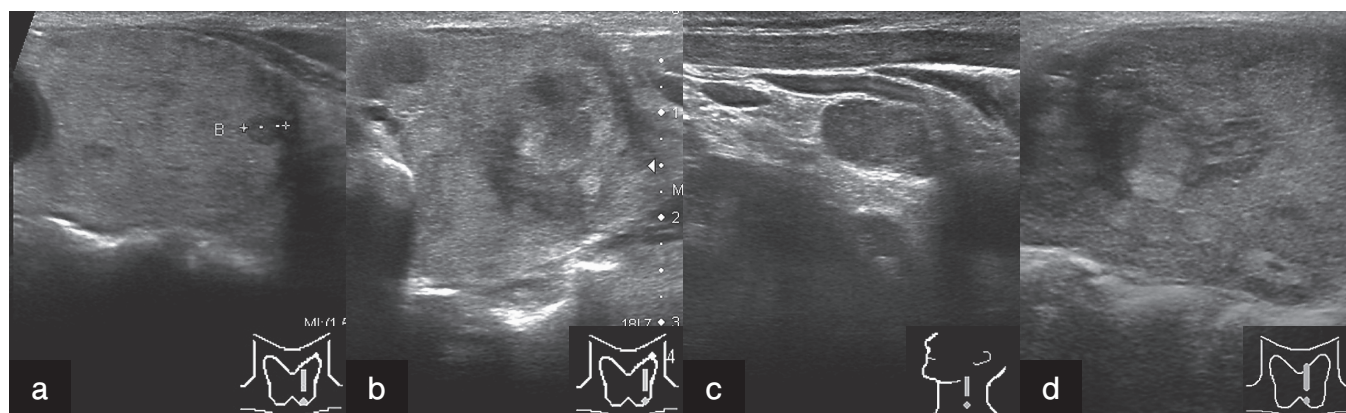


図1 甲状腺超音波検査

a : 2010年, 左葉に新出した低エコーの腫瘍像. b : 2013年, 腫大して内部不均一な腫瘍像となった. c : 2013年, 頸部リンパ節腫大. d : 2014年, びまん性に拡大した病変.

た (図1d).

**FDG-PET** : 甲状腺左葉に異常集積を認め, SUVMax は1時間値19.8から2時間値29.7に上昇していた. 他部位には集積を認めなかった (図2).

針生検を本人が拒否したため術前での確定診断には至らなかったが, 転移性リンパ節腫大を伴う甲状腺悪性腫瘍を疑い, 2014年8月全身麻酔下に残存甲状腺全摘術, 頸部リンパ節郭清 (D2) を施行した.

**摘出標本** : 割面に明らかな腫瘍成分を認めなかった.

**病理組織所見** : 固有の甲状腺濾胞構造は一部で破壊され, 濾胞が消失した間質に高度の線維化を伴う炎症細胞浸潤を認めた. 炎症細胞はリンパ球が主体であるが, 形質細胞も多く見られリンパ濾胞構造も形成されていた (図3a, b). 形質細胞はIgG4陽性率が高く (IgG4/IgG = 40%以上), 強拡大視野で10個以上のIgG4陽性細胞を認め, IgG4関連甲状腺炎と診断した (図4). 郭清されたV+VIリンパ節

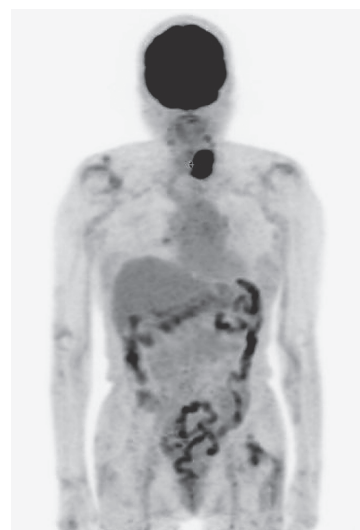


図2 FDG-PET 所見

甲状腺左葉全体に異常集積を認め, 他部位に異常集積を認めない.

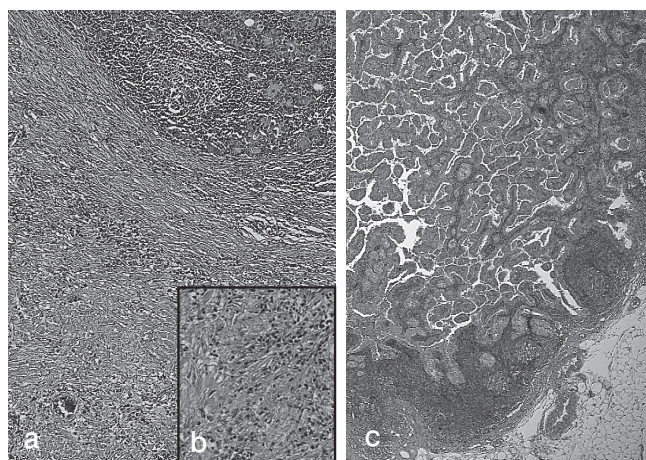


図3 病理組織学的所見

a：甲状腺濾胞組織の高度の荒廃像およびリンパ濾胞の形成と，高度線維化や炎症細胞浸潤を認める（HE 染色，弱拡大）．  
b：炎症細胞はリンパ球主体であるが形質細胞も多く認められる（HE 染色，強拡大）． c：リンパ節内に乳頭癌転移を認める（HE 染色，弱拡大）．

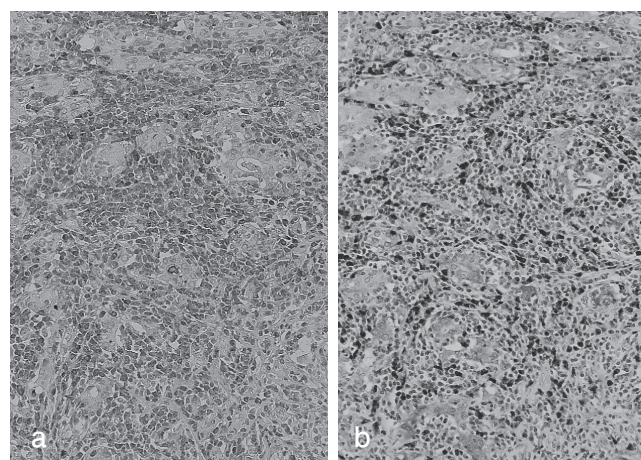


図4 免疫染色所見

a：IgG 染色；IgG 陽性の形質細胞を多くみとめる． b：IgG4 染色；IgG4陽性細胞を多数認め IgG4/IgG 比は40%以上である．

に甲状腺乳頭癌の転移を認めた（Ⅱ：0/0，Ⅲ：0/1，Ⅳ：0/3，Ⅴ+Ⅵ：2/20）（図3c）．

最終診断としては，25年前の甲状腺癌の頸部リンパ節転移およびIgG4 関連甲状腺炎と診断した．

術後経過は順調で特に合併症を認めず術後10日目に退院した．術後約2年9ヵ月経過したが，再発徴候を認めていない．

## 考 察

IgG4 関連疾患は，2001年 Hamano らによる自己免疫性腭炎患者での高 IgG4 血症の報告からはじまり，21世紀に

生まれた新しい疾患概念である<sup>1)</sup>．組織学的には，IgG4 陽性形質細胞の著しいリンパ球浸潤が中枢神経系や涙腺，唾液腺，後腹膜，脾臓，胆管，リンパ節などで認められる全身性疾患である（臨床的には Mikulicz 病，後腹膜線維症，自己免疫性腭炎，糖尿病，原発性硬化性胆管炎類似の胆管病変などを呈する）．その包括診断基準として，1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大，腫瘤，結節，肥厚性病変を認める．2) 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dl 以上）を認める．3) 病理組織学的に以下の2つを認める．①組織所見：著明なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認める．② IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上，かつ IgG4 陽性形質細胞が10/HPF を越える．以上の3つを満たすものを確定診断群．1)，3) を満たすものを準確定群．1)，2) のみを満たすものを疑診断群と定義されている<sup>2)</sup>．甲状腺に対しての臓器特異的診断基準は未だ定まっておらず，本症例に関しては血中 IgG4 が78.8mg/dl と正常値であったので（術前に保存されていた血清），診断基準1，3を満たし準確定群となる．

本症例では甲状腺のびまん性腫大を認め，抗 Tg 抗体，抗 TPO 抗体とも強陽性であり，組織学的にも芽中心を持つリンパ濾胞も多数みられることから橋本病と診断された．一般的には，緩徐な進行でびまん性甲状腺腫大や甲状腺機能低下症を呈するが，一部の症例で甲状腺腫大の著明な進展で甲状腺摘出が必要な場合があり，その症例の3割で線維化を伴った IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることがある．これらの症例は橋本病型 IgG4 関連甲状腺炎とよばれ，男性の甲状腺機能低下症例に多く，抗甲状腺自己抗体が高力価で超音波ではびまん性低エコー像を示し，発症から手術までの罹病期間が短いなどの特徴が指摘されている<sup>3,4)</sup>．本症例は女性ではあったが甲状腺機能低下が著明で抗甲状腺自己抗体が抗力価陽性，超音波像において当初腫瘍性に腫大していたものの最終的にびまん性低～等エコー像となっていた．2014年1月から急激に TSH が上昇し甲状腺機能が急激に低下したことから，罹患期間は7ヵ月と非常に短かった．これらの特徴から本症例がいわゆる橋本病型 IgG4 関連甲状腺炎であったと判断した．

医学中央雑誌で「IgG4 関連」と「甲状腺癌」をキーワードに検索したところ，会議録を含め3報告4症例のみであった<sup>5-7)</sup>．男性は2例，女性が2例で平均年齢は67.8歳（52～74）であった．組織型は乳頭癌が2例，低分化癌が1例そして MALT 型リンパ腫が1例であった．MALT 型リンパ腫症例のみ甲状腺単独での疾患で，他3例は他部位（臓器）に IgG4 関連疾患が存在していた．

甲状腺にリンパ球，形質細胞の浸潤を認めたのはリンパ

腫症例のみで、乳頭癌の1症例では甲状腺炎所見は限局的で軽度であった。これまでの症例報告ではIgG4関連甲状腺炎と悪性腫瘍との関連は明らかではない。

IgG4関連甲状腺炎に対しての治療については、一般的にはステロイド治療での反応が限定的であり、内科的治療により治癒が得られることは困難であるとされている<sup>8)</sup>。今回の症例は悪性腫瘍合併の疑いがあったため診断的治療として外科的切除を選択したが、甲状腺腫大や気管狭窄、痛みや炎症などを改善する目的に外科的切除が選択される場合もあり<sup>9)</sup>、今後の更なる検討が必要であると思われた。

## 結 語

甲状腺乳頭癌の異時性頸部リンパ節転移を伴い急速に進行した橋本病を呈するIgG4関連甲状腺炎（準確診群）の1切除例を経験した。

## 謝 辞

本論文を作成するにあたり、病理診断に多くの助言を頂きました当院病理診断科 植田規史先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* (2001) 344, 732-738.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki

- T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, et al. : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details. *Mod Rheumatol* (2012) 22, 1-14.
- 3) Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, Taniguchi E, Miyauchi A, Kakudo K : Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95, 1309-1317.
- 4) Kojima M, Hirokawa M, Kuma H, Nishihara E, Masawa N, Nakamura N, Miyauchi A : Distribution of IgG4- and/or IgG-positive plasma cells in Hashimoto's thyroiditis: an immunohistochemical study. *Pathobiology* (2010) 77, 267-272.
- 5) 野本博司, 小梁川直秀, 三次夕奈, 山本浩平, 山本知穂, 相川望美, 亀田 啓, 田島一樹, 野田 学, 曹 圭龍, 中垣 整, 近藤琢磨, 他 : 血清 IgG4 高値を示した甲状腺原発 MALT リンパ腫の1例. *日内分泌会誌* (2013) 89, 43-45.
- 6) 上田依利子, 金本巨哲, 山下 唯, 近藤絵里, 藤井寿人, 森山賢治, 曾根正勝, 三浦晶子, 八十田明宏, 荒井宏司, 中尾一和 : IgG4 関連に甲状腺癌を合併した2例. *日内分泌会誌* (2011) 87, 542.
- 7) Ito M, Naruke Y, Mihara Y, So K, Miyashita T, Origuchi T, Nakashima M, LiVolsi V : Thyroid papillary carcinoma with solid sclerosing change in IgG4-related sclerosing disease. *Pathology International* (2011) 61, 589-592.
- 8) Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, Mori I, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Miyauchi A : IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocr J* (2012) 59, 273-281.
- 9) 西原永潤, 廣川満良 : IgG4 関連甲状腺炎. *最新医療* (2012) 67, 945-949.