

甲状腺癌をめぐる 2 つの組織学的問題点

原田 種一, 片桐 誠, 吉川 啓一, 太田喜久子, 清野 徳彦,
大多和孝博

甲状腺癌は不思議なことに組織によって全く性質が異なる。分化癌の予後は極めて良好であるが、これに反し、未分化癌の予後は極端に悪く、治癒することは稀である。我々の教室では1975年の開設以来現在までに448例の甲状腺癌手術症例を経験した。これらの症例を詳細に検討していくうちに、2, 3の点について、現在病理学的常識と考えられている点について、疑問を持つに至ったのでその点について論じてみたい。

1. 乳頭癌と濾胞癌の組織学的分類は臨床的に有意義か? 日本甲状腺外科検討会案の分類によると臨床的事実と一致せず有意義とは云えぬ。

2. 甲状腺の扁平上皮癌は稀な癌か? 剖検例を検討すると28.4%に見られ、決して稀な存在とは云えない。むしろ、未分化癌とともに乳頭癌が長期の経過たどった際の自然な過程の1つとも云える。

(平成6年6月11日採用)

Two Questions Arising from Surgical Pathology of Thyroid Carcinoma

Tanekazu Harada, Makoto Katagiri, Keichi Yoshikawa, Kikuko Ota,
Tokuhiko Kiyono and Takahiro Ohtawa

It is strange that, histologically thyroid cancer includes two extremely biologically different types: indolent differentiated carcinomas and fatal anaplastic or squamous cell carcinomas. Since our division was established in 1975, we have operated on 448 patients with thyroid cancer. Through study of the relationship between clinical course and histological findings, some questions have arisen about the classification of papillary and follicular carcinomas and incidence of squamous cell carcinoma of the thyroid. The aim of this paper is to consider answers to two questions. In terms of that pathology, follicular carcinoma tends to metastasize to distant areas, but we have observed this in any case we have revealed. As for the frequency of squamous cell carcinoma originating from thyroid is thought to be extremely rare. On review of 67 thyroid cancer autopsy cases, however, squamous cell carcinoma was found in 19 cases or 28.4%. These results indicate that the presence of squamous cell carcinoma is not so rare and is more likely to be found at the later stage of papillary carcinoma. (Accepted on June 11, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20 Suppl: 25-29, 1994

Key Words ① Thyroid carcinoma ② Follicular carcinoma
 ③ Squamous cell carcinoma ④ Transformation

はじめに

甲状腺癌は大別すると分化癌、髄様癌、未分化癌及び扁平上皮癌に大別される。分化癌は通常乳頭癌と濾胞癌に再分類されているが両者を合わせると全甲状腺癌の90%以上を占める。濾胞癌は遠隔転移をきたすことが多く、乳頭癌よりも予後が悪いとされているが他臓器の癌に比較すると、ともに予後良好の癌であり、10年生存率は90%を越える。これに反し未分化癌、扁平上皮癌は全甲状腺癌中の5%前後と頻度は低いが予後は極めて悪く、ほぼ全例が死亡する。我々は1975年内分泌外科の創立以来1993年までの期間に448例の新患甲状腺癌手術症例を経験したが、これらの症例を詳細に検討していくうちに現在病理学的に常識と考えられている2,3の点について疑問を持つに至ったので、それらの点について我々の考えを述べてみたい。なお、本論文中の剖検例については、当大学病理で行われた症例のみでは、症例数が充分とは言えず、既に原著として発表した伊藤病院在任当時の症例を加えたことを特記し伊藤病院院長伊藤国彦博士ならびに慶応義塾大学医学部病理学教室細田泰弘教授に感謝の意を表したい。

日本甲状腺外科検討会案を始めとする最近の乳頭癌と濾胞癌の組織学的分類は臨床的に有意義か？

冒頭に記したように、乳頭癌は局所リンパ節転移は来し易いが遠隔転移は少なく、濾胞癌は遠隔転移を来す傾向が強いので、前者よりも予後不良であると云われている。

しかしながら、乳頭癌と濾胞癌との分類の方法は病理学者によりかなり恣意的に異なり、先人の論文を比較検討する際に困難を覚えることが多い。最近では濾胞構造や単純癌の構造を示す部分があろうとも、腫瘍性の乳頭構造を示す

ものと、純粹の濾胞状の癌であっても、核が所謂スリガラス状構造を示すものは乳頭癌と分類されている。そして腫瘍性の乳頭状構造が全く存在せず、濾胞状もしくは索状構造のみを示し、スリガラス状核の全く存在しないもののみを濾胞癌とする分類法が大勢を占めており^{1),2)}、日本甲状腺外科検討会案の分類もこれに準拠している³⁾。そこで、本学病理学教室の先生方にこの定義に従い448例の甲状腺癌手術標本を再検討していただいたところ、分化癌と分類された419例中僅か7例のみが濾胞癌と診断され、残りはすべて乳頭癌に分類された。濾胞癌と診断された症例のうち、血管浸潤が認められたもの4例、被膜浸潤が認められたもの3例であり、全例とも被膜を有した minimally invasive type で好酸性腫瘍が1例含まれていた。これらの7例中4例が男性、3例が女性で最年少55歳、最高齢74歳で平均56.6歳であった。

臨床的には、3例が頸部腫瘤を自覚し、他の4名は医師により外来もしくは集団検診で発見されている。初診時の腫瘤の大きさは8.0×6.0 cm から1.5×1.5 cm で、臨床的にリンパ節並びに遠隔転移は全例において認められなかった。甲状腺機能は全例正常範囲であった。手術時の肉眼所見は全例とも被膜を有し良性腫瘍を思わせた。4例に片葉切除術、3例に部分切除術が施行された。2例には頸部廓清術変法が行われたが、組織学的には転移は認められなかった。

全例に甲状腺全摘術以下の手術が行われているにも拘らず、1例が肝癌で死亡した以外、すべて転移や局所再発もなく生存している。一方において同期間中乳頭癌と診断された症例のうち、4例は初診時既に遠隔転移が発見されており、6例が遠隔転移がその後発生し、局所再発によるものを含めて17例が死亡している。

過去に発表された文献では、濾胞癌は全甲状腺癌中の4%から39%を占めると報告されているが⁴⁾、高頻度の報告は乳頭癌と濾胞癌の混合型

を濾胞癌に分類したためと説明されている。しかし、我々とほぼ同様の定義を用いた分類での報告では濾胞癌は9%から26%と報告されている。これらの文献によると濾胞癌と乳頭癌の比は1:1.7から1:3.4である。これに比べて我々の症例ではこれらの報告と全く異なり、濾胞癌の全甲状腺癌中の頻度は1.6%に過ぎず、濾胞癌と乳頭癌の比は1:58.8である。

環境因子により異なった組織像を示す甲状腺癌を生じることが一般的に受け入れられた意見である^{5)~8)}。濾胞癌は通常良性の多発性の腺腫様甲状腺腫に関連して発生することが多く、またヨード不足地帯に多い⁵⁾⁷⁾。乳頭癌は反対にヨード過剰摂取地帯に頻度が高いと報告⁸⁾されている。ヨード入り食塩が導入されてからスイスでは、乳頭癌の頻度が増加し⁹⁾、アメリカでは濾胞癌の頻度が減少した¹⁰⁾。我々の症例と欧米で報告されている濾胞癌の頻度の差は、本邦には地方性甲状腺腫地帯が存在せず、ヨード摂取量が極端に多いことが原因と考えられる。その上、標本再検討の際、厳密にたとえ僅かでも乳頭癌の部分が存在すれば濾胞癌から除外し、一方において乳頭状構造が全く認められなくても、スリガラス状核が存在すれば乳頭癌と見做したので¹¹⁾、過去に行った分類法に比較して、濾胞癌の数が極端に減少したと考えられる。

さて、このように現在一般的に敷衍している濾胞癌の分類の定義に厳格に従った場合、頻度の減少は差し置くとしても、問題となるのは、濾胞癌の生物学的性格、即ち、臨床的態度との関連である。我々の症例に関する限り、未だ、術後観察期間が短いとはいえ、1例の遠隔転移を持った症例も経験していない。これに比べて同期間中の乳頭癌には10例の遠隔転移例がみられ、そのうち5例は濾胞癌の部分が大部分を占める症例であった。

これらの点を考慮すると現在我々が使用している濾胞癌の分類の定義は、臨床的に予後を予測するには役立っているとは思えない。症例の数も少なく、いまだ結論を出すには早すぎるが、濾胞癌においては大部分の遠隔転移と死亡は初

診時より3年から5年のうちに起こるという報告もあり¹²⁾¹³⁾、本邦に関するかぎり、現在用いられている分類法は再考慮する必要があるのではないかと考えられる。

甲状腺原発の扁平上皮癌は果たして稀な癌か？

甲状腺原発の未分化癌、扁平上皮癌は稀な癌とされ、特に後者は未だに症例報告がしばしば見られている¹⁴⁾。しかしながら、予後の良い分化癌が死亡する主な原因としては、機械的には気道の閉塞、組織学的には未分化癌もしくは扁平上皮癌に移行した結果によるものが多いことについてはすでに報告した¹⁵⁾¹⁶⁾。本稿では伊藤病院ならびに本学での甲状腺癌の剖検例を通じて、甲状腺分化癌の最終段階では扁平上皮癌への移行が起こることが決して稀ではないことを証明した。我々は伊藤病院ならびに当科で死亡し、慶応義塾大学医学部病理学教室並びに当大学病理学教室において剖検された甲状腺癌の54例の組織像を再検し、扁平上皮癌の頻度を検討した。扁平上皮癌の診断基準はShimaoka & Tsukadaの定義に従った¹⁷⁾。他の臓器の扁平上皮癌に見られるようにケラチン形成と細胞間橋の存在は必須の条件で、甲状腺以外の臓器からの浸潤、転移は組織学的に除外した。乳頭癌や他の甲状腺疾患にしばしば見られる扁平上皮化生は組織学的には良性であるのでこれも除外した。1例のムチン産生類上皮癌は、臨床経過も異なり、組織分類上他の範疇に入ると考えたので除外した。その結果、扁平上皮癌単独の組織像を示す症例と、扁平上皮癌が他の組織像、すなわち乳頭癌、未分化癌と合併した症例を扁平上皮癌と定義した。

67例の剖検例中、扁平上皮癌は19例に認められた。2例が扁平上皮癌のみの組織像で、9例は扁平上皮癌と乳頭癌の合併例、8例は扁平上皮癌と乳頭癌および未分化癌の合併例であった。即ち、扁平上皮癌は全剖検例中の28.4%を占めていた。女性13例、男性6例であった。死亡時年齢は51歳から92歳で平均68.5歳であった。

興味ある所見として、乳頭癌からの移行を思わせる像は原発巣のみならず、転移巣にも見出されたことである。これらの剖検例のうち、手術時採取された標本からは19例のうち4例のみ扁平上皮癌の像が認められていた。扁平上皮癌のみの組織像を示した症例については、詳細に乳頭癌その他の組織像を示す部分の存在を探索したが、見だし得なかった。しかしながら、手術時乳頭癌の像を示しながら、剖検時には扁平上皮癌のみの像を示した1例があった。

通常甲状腺原発の扁平上皮癌の頻度は欧米の文献においては0.2%から0.3%と推測されている¹⁷⁾。本邦でもその頻度は低く、日本甲状腺外科検討会の1977年から1990年までの甲状腺悪性腫瘍登録では17,581例中54例即ち0.3%を占めるに過ぎない¹⁸⁾。しかしながら1935年に最初の報告以来¹⁹⁾、現在までに70例を越える扁平上皮癌の1例報告がなされている¹⁴⁾。未分化癌については同じく日本甲状腺外科検討会の同期間内の報告では397例、2.3%と記載されているが¹⁸⁾、この数値は欧米のそれよりも低値である²⁰⁾。

分化癌の未分化癌もしくは扁平上皮癌への移行は分化癌の致命的結果をもたらす原因となる。比較的高頻度の扁平上皮癌の出現については我々はより高い注意を払う必要がある。

扁平上皮を含んでいない甲状腺の扁平上皮細胞や扁平上皮癌の起源に関しては、種々議論されている。過去においては、扁平上皮癌は後部鰓嚢体の上皮や²¹⁾ 甲状舌管の遺残物から生じ

る²²⁾と提唱されていたが、その事実を証明するような証拠はなく、現在では大部分の扁平上皮は乳頭癌、腺腫様甲状腺腫、橋本病その他の機能的変化や病理学的変化に対する反応の結果として生じるとされている^{23)~25)}。しかしながら、これらの良性の扁平上皮化生と扁平上皮癌との関係については多くの説がある。Meissner & Warren は乳頭癌の45%に扁平上皮化生を見いだしている²⁶⁾。もし、扁平上皮化生が扁平上皮癌の前駆状態とするならば、乳頭癌や他の病的状態に関連して生じる扁平上皮癌の頻度が低すぎる。Shimaoka & Tsukada は良性の扁平上皮化生が扁平上皮癌と共存している症例を1例も経験していないと述べているが¹⁷⁾、この事実は我々の観察と一致する。我々の症例では2例の扁平上皮癌のみの組織像を示す例を除いて乳頭癌または乳頭癌と未分化癌が併存しており、これらの組織像の間には直接の移行像が観察された。我々は扁平上皮癌はその大部分が乳頭癌から起こると信じており、乳頭癌から扁平上皮癌あるいは未分化癌への移行は長時間緩慢な発育経過をとっていた乳頭癌が突然急激な発育を逐げて患者を死に至らしめる自然な経過の一過程であると信じている。そして、この過程を経ることが扁平上皮癌が手術時採取された標本よりも、剖検例に多くみられる理由であろう。

稿を終わるに臨み、本研究に御協力を賜った本学病理学教室の諸先生に深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: Histological typing of the thyroid tumors, 2nd Ed, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag. 1988, pp 7-11
- 2) Rosai J, Carcangie MJ, DeLellis RA: Atlas of tumor pathology. Third Series Fascicle 5, Tumors of the thyroid gland. Washington D. C, Armed Forces Institute of Pathology. 1992, pp 49-64
- 3) 甲状腺外科検討会編: 外科・病理 甲状腺癌取扱い規約, 第4版, 東京, 金原出版. 1991, pp 22-23
- 4) Kahn NF, Perzin KH: Follicular carcinoma of the thyroid: An evaluation of the histologic criteria using for diagnosis. *Pathol Annu* 18Pt 1: 221-253, 1983
- 5) Cuello C, Correa P, Eisenberg H: Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer* 23: 230-239, 1969
- 6) Vigneri R: Studies on the goiter in Sicily. *J Endocrinol Invest* 11: 831-843, 1988

- 7) Saxen E : Carcinoma thyroideae and its incidence in Finland. *Acta Chir Scand Supple*, 156 : 1—60, 1950
- 8) Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W : Thyroid cancer in an iodine rich area, A histopathological study. *Cancer* 39 : 215—222, 1977
- 9) Thalmann A : Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner pathologischen Institution 1910—1950 und ihre Beziehung zur Jodprophylaxie des endemischen Kropfes. *Schweiz Med Hochensch* 84 : 473—478, 1954
- 10) Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Eckhauser EE, Lloyd RV : Follicular carcinoma of the thyroid gland : Trends and treatment. *Surgery* 96 : 972—980, 1984
- 11) Chen KTK, Rosai J : Follicular variant of thyroid papillary carcinoma : A clinicopathological study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1 : 123—130, 1977
- 12) Lang W, Chorinz H, Hundeshagen H : Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol* 10 : 246—255, 1986
- 13) Franssli K : Prognosis in the thyroid carcinoma. *Cancer* 36 : 1138—1146, 1975
- 14) 片桐 誠, 山根康彦, 保田健太郎, 原田種一, 津嘉山朝達 : 甲状腺扁平上皮癌の治療と問題点—自験例と文献的検討—. *日本臨床外科学会雑誌* 50 : 409—413, 1985
- 15) Harada T, Ito K, Shimaoka K, Hosoda Y, Yakumaru K : Fatal thyroid carcinoma. Anaplastic transformation of adenocarcinoma. *Cancer* 39 : 2588, 1977
- 16) Harada T, Shimaoka K, Yakumaru K, Ito K : Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. Transition from adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 19 : 36, 1982
- 17) Shimaoka K, Tsukada Y : Squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma originating from the thyroid gland. *Cancer* 46 : 1833, 1980
- 18) 甲状腺悪性腫瘍登録集計 (1977—1990) 第25回甲状腺外科検討会抄録集. 1992, pp 153—165
- 19) 堺 哲郎 : 甲状腺「カンクroid」. *北越医誌* 50 : 1271—1281, 1935
- 20) LiVolsi VA : Pathology of thyroid cancer. *In* *Thyroid Cancer*, Greenfield, editor, W Palm Beach, CRC Press, 1978
- 21) Smith LW, Pool EH, Olcott CT : Malignant disease of the thyroid gland : Clinicopathological analysis of 54 cases of thyroid malignancy. *Cancer* 20 : 1, 1934
- 22) Shephard CH, Rosenfeld L : Carcinoma of thyroglossal duct remnants. *Am J Surg* 116 : 125, 1968
- 23) Harcourt-Wefster JN : Squamous epithelium in the human thyroid gland. *J Clin Pathol* 19 : 384, 1966
- 24) Dube VE, Joyge GT : Extreme squamous metaplasia in Hashimoto thyroiditis. *Cancer* 27 : 434, 1971
- 25) Klink GH, Menk KF : Squamous cell in the human thyroid. *Milit Surg* 109 : 406, 1951
- 26) Meissner WA, Warren S : Tumor of the thyroid gland. *In* *Atlas of Tumor Pathology, Series 2, Facs, 4*, Washington, D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1966