

— 原 著 —

## バセドウ病甲状腺に合併した甲状腺癌 の病理学的検討

長 沼 廣, 森 洋子\*, 酒 井 信 光\*  
 平 幸 雄\*, 的 場 直 矢\*\*

### はじめに

び慢性濾胞上皮過形成が観察されるバセドウ病甲状腺では、しばしば結節性病変の合併を見ることがある。組織学的にはこれらの結節は明らかな甲状腺癌であったり、腺腫や過形成であるが、腺腫の中でも乳頭状の増殖を示すものは乳頭癌との鑑別が難しいこともある。また、結節状過形成の中でも腫瘍と考えても良いような上皮の増生を見る例がある。このことから、結節性病変の発生に何等かの増殖因子が働いている可能性が推察される。

今回はバセドウ病に合併した甲状腺癌と、非バセドウ病の甲状腺に発生した乳頭癌とを比較し、悪性度や増殖力において差の有無を検討したので報告する。

### 材料および方法

1981年から1992年まで当院で手術された588例のバセドウ病甲状腺の中で甲状腺癌を合併した症例を選び、検索材料とした。対照例として非バセドウ病甲状腺に発生した乳頭癌(全例女性、年齢14-62歳)10例を選んだ。全例、放射線治療(I<sup>131</sup>を含む)の既往はなかった。

これらの症例における摘出材料のホルマリン固定後のパラフィン切片を用いて、argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNORs)<sup>1)</sup> および proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 染色<sup>2)</sup> を施した。

AgNORs 染色については Crocker ら<sup>3)</sup> の方法に従い、2%ゼラチンを含む1%蟻酸液と50%硝酸銀液を1対2の割合で混合した液を用いた。室温で遮光し、35分間染色を行なった。カウント法は倍率1,000倍で1視野当り100個の細胞の核内の銀粒子をカウントし、3視野ランダムに行ないその平均を求めた。はっきり粒子と認識出来るものだけをカウントし、細顆粒状の粒子はカウントしなかった。統計学的処理はt検定を用いた。

PCNA 染色には抗PCNA抗体(ダイアヤトロン社、クローン株PC10)を用いた。一次抗体は100倍希釈し、4°C、一晚反応させ、ABC法にて発色した。

染色結果の判定は、陰性(0): 全く染色されない、弱陽性(1): 濾胞上皮30個に対して1-4個程度、陽性(2): 濾胞上皮30個に対して5-10個程度、強陽性(3): 濾胞上皮30個に対して10個以上とした。統計学的処理はMann-WhitneyのU検定を用いた。

### 結 果

1) 588例のバセドウ病甲状腺の中に25例(4.3%)の甲状腺癌を合併する症例を認め、すべて乳頭癌であった(表1)。25例中8例(32%)では結節が多発しており、その内4例(16%)は乳頭癌の多発ないし腺内転移と判断され、4例(16%)は乳頭癌の他に腺種或いはのう胞を認めた。これらの症例の中で、2例(8%)にリンパ節転移を認めた。乳頭癌の大きさは最大30mm、最小1mmで、25例中20例(80%)では10mm以下の潜在性微小癌(図1)であった。転移を認めた2例はいずれも微小癌ではなかった。

仙台市立病院病理科

\* 同 外科

\*\* 宏人会中央病院外科

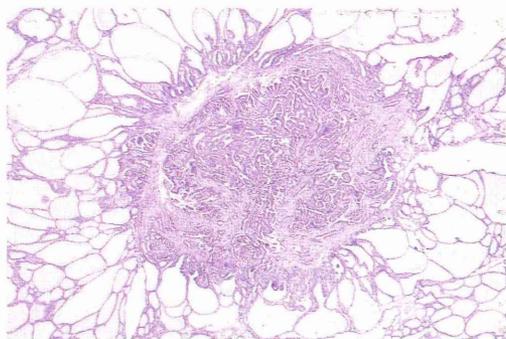


図1. パセドウ病甲状腺に偶然発見された微小乳頭癌病巣像：大きさは約5mmである。  
(HE染色 ×2)



図4. パセドウ病に合併した乳頭癌のPCNA染色像：陽性細胞が多数認められる。  
(×40)



図2. パセドウ病濾胞上皮のAgNORs染色像：比較的よく揃った銀粒子が核内に観察される。  
(×100)

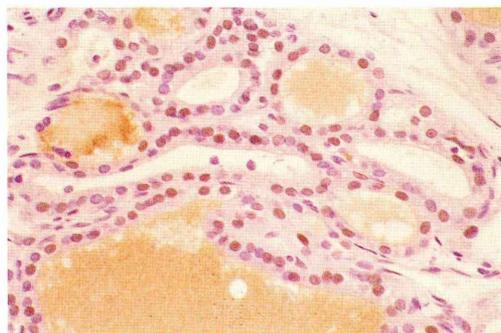


図5. パセドウ病濾胞上皮のPCNA染色像：非パセドウ病の濾胞上皮に比べ陽性率が高い。  
(×40)



図3. パセドウ病に合併した乳頭癌のAgNORs染色像：正常濾胞上皮の核内の粒子にくらべ、粒子の細粒化が目立つ。  
(×100)

男女比(男:女)は1:7, 平均年齢は34.4歳であった。

2) AgNORs数: 表2のごとくパセドウ病甲状腺の濾胞上皮の平均AgNORs数は $1.32 \pm 0.30$ で, 合併した乳頭癌のそれは $1.66 \pm 0.44$ で, 濾胞上皮に比べ有意に高かった( $< 0.01$ )。表3のごとく非パセドウ病甲状腺の濾胞上皮の平均AgNORs数は $1.34 \pm 0.25$ で, 乳頭癌のそれは $1.51 \pm 0.52$ で, 有意差はなかった。パセドウ病に合併した乳頭癌と非パセドウ病に発生した癌の間には有意差はなかった。顆粒の形態を見ると非癌濾胞上皮のAgNORs顆粒はそれぞれ大きさがよくそろっていたが(図2), 癌細胞のAgNORsの顆粒の大きさはまちまちで症例によっては細粒化が目立った(図3)。

表1. 甲状腺癌を合併したバセドウ病の症例

症例	年齢	性別	合併病編	結節の最大径 (mm)	転移の有無
1	20	女	乳頭癌	5	無
2	22	女	乳頭癌	5	無
3	23	女	乳頭癌	10	無
4	26	女	乳頭癌 (多発)	10	無
5	26	女	乳頭癌	1	無
6	27	女	乳頭癌 (多発)	4	無
7	27	女	乳頭癌	16	有
8	28	女	乳頭癌	5	無
9	29	男	乳頭癌	5	無
10	30	女	乳頭癌	3	無
11	31	女	乳頭癌	10	無
12	31	女	乳頭癌 (多発)	3	無
13	32	男	乳頭癌	3	無
14	32	女	乳頭癌	3	無
15	33	女	乳頭癌	15	有
16	35	女	乳頭癌	6	無
17	36	男	乳頭癌	5	無
18	37	女	乳頭癌	5	無
19	41	女	乳頭癌 (多発)	22	無
20	41	女	乳頭癌+腺腫	3	無
21	43	女	乳頭癌	5	無
22	45	女	乳頭癌+嚢包	14	無
23	17	女	乳頭癌+腺腫	10	無
24	57	女	乳頭癌+腺腫	5	無
25	61	女	乳頭癌	30	無
平均	34.4			8.12	

3) PCNA 染色: 10% ホルマリン固定後のパラフィン切片を用いたが、リンパ濾胞胚中心部での染色性は良好であった。表2のごとくバセドウ病甲状腺に合併した乳頭癌は14例が弱陽性、6例が陽性、5例が強陽性(図4)で、非癌部の濾胞上皮は10例が弱陽性、5例が陽性、10例が強陽性(図5)で癌細胞より陽性率がやや高かったが、有意差はなかった。表3のごとく対照とし検索した非バセドウ病甲状腺に発生した乳頭癌は弱陽性が5例、陽性が4例、強陽性が1例で、非癌部濾胞上皮は弱陽性が6例、陽性が4例、強陽性の症例は見られず、弱陽性例が多かった。すなわち、バセドウ病濾胞上皮が非バセドウ病濾胞上皮より陽性率は高かったが(<0.07)、バセドウ病に合併した

乳頭癌と非バセドウ病に発生した乳頭癌の陽性率には差はないという結果であった。

4) 今回検索したバセドウ病に合併した乳頭癌の観察期間は7ヶ月から10年であるが、現在のところ再発例はない。

## 考 察

バセドウ病の原因は未だ不明の点が多いが、組織学的には上皮の増殖性病変が観察される。種々の増殖因子の作用があると考えられるが<sup>4,5)</sup>、乳頭癌、腺腫を含む結節性病変の合併は比較的少ない<sup>6)</sup>。これまでバセドウ病における癌の合併率は2~9%程度と言われているが<sup>7-10)</sup>、今回の検索でも約4%であった。剖検例において潜在性微小癌の

表2. パセドウ病甲状腺濾胞上皮および合併乳頭癌の AgNORs と PCNA

症例	年齢	性別	乳頭癌の AgNORs	濾胞上皮の AgNORs	乳頭癌の PCNA	濾胞上皮の PCNA
1	20	女	1.99	1.71	1	1
2	22	女	2.04	1.32	1	1
3	23	女	2.99	1.7	1	1
4	26	女	1.86	1.02	1	1
5	26	女	1.68	1.34	1	3
6	27	女	1.91	0.88	1	2
7	27	女	1.64	1.36	3	3
8	28	女	1.71	1.72	2	2
9	29	男	1.19	1.52	2	3
10	30	女	1.24	1.14	2	3
11	31	女	2.15	1.04	2	2
12	31	女	1.66	1.36	1	1
13	32	男	1.87	1.02	1	2
14	32	女	1.44	1	1	1
15	33	女	1.34	1.49	3	3
16	35	女	1.41	1.51	1	3
17	36	男	1.88	1.12	3	3
18	37	女	2.25	1.4	1	1
19	41	女	1.35	0.62	2	2
20	41	女	1.19	1.81	2	3
21	43	女	1.66	1.35	1	1
22	45	女	1.06	1.81	3	3
23	47	女	1.57	1.12	1	1
24	57	女	1.14	1.27	3	3
25	61	女	1.18	1.42	1	1
平均	34.4		1.66±0.44	1.32±0.30	1.6	2.0

┌──────────┐  
student T (<0.01)

表3. パセドウ病甲状腺濾胞上皮および合併乳頭癌の AgNORs と PCNA

症例	年齢	性別	乳頭癌の AgNORs	濾胞上皮の AgNORs	乳頭癌の PCNA	濾胞上皮の PCNA
1	14	女	1.03	1.53	3	2
2	43	女	2.43	1.21	2	2
3	45	女	1	1.12	1	1
4	46	女	1.16	1.44	2	2
5	50	女	1.19	1.86	1	1
6	55	女	1.48	0.06	2	2
7	58	女	2.31	1.06	1	1
8	61	女	1.79	1.32	1	1
9	62	女	2.46	1.34	2	1
10	62	女	1.18	1.48	1	1
平均	49.6		1.50±0.52	1.34±0.25	1.6	1.4

発見率が10～28%と報告されており<sup>11-14)</sup>、この報告と比較するとかなり低いことになる。おそらく、剖検例では高齢者の割合が多いのに対して、バセドウ病では発見、治療年齢が若いことが合併率の低い原因の一つと考えられる。検索の結果、バセドウ病甲状腺に見られた癌はすべて乳頭癌であり、その8割の症例が1 cm以下の微小癌であった。微小癌が多く発見された理由としては、1) 平均罹患年齢が34歳と若く、病期期間も短い為に早期に発見し得た、2) 甲状腺癌の増殖にはTSHの刺激も関与する<sup>4)</sup>と言われるが、バセドウ病では治療前には甲状腺ホルモンの高値によりTSHが抑制されているため、TSH刺激による増殖が抑えられていた可能性などが考えられる。

前述のごとくバセドウ病では濾胞上皮の増殖性変化があるにも拘らず、癌の発生が少なく、合併した癌も特に通常の乳頭癌と比較して予後は大きく違わない。すなわち今回の検索は、バセドウ病甲状腺に合併した癌細胞が、非バセドウ病甲状腺に発生した癌と比べ悪性度、増殖力に違いがあるかどうかを見るために行われた。

腫瘍の悪性度の一つの指標としAgNORsが広く用いられ、他臓器の癌では悪性の程度と予後の関係などが数多く報告されている<sup>15,16)</sup>。報告によりAgNORs数はまちまちだが、小川らによる胃癌における検討では正常胃粘膜上皮細胞のAgNORs数が1.5であるのに対し、胃癌細胞では3.2と有意に高値であった。今回の検索では甲状腺の乳頭癌のAgNORs数は約1.7と悪性度は他臓器の癌に比べ低いことを示唆する結果が得られた。このことは甲状腺乳頭癌が他臓器の癌より予後が良い原因の一つと考えられる。更に、バセドウ病に合併した癌と非バセドウ病に発生した癌との間に悪性度の大きな差は無く、バセドウ病甲状腺に偶然発見された乳頭癌も予後は通常の乳頭癌と比べて変わらないと考えられた。

これに対してバセドウ病に合併した癌が高率に転移を起こしたという報告がある<sup>8)</sup>が、今回の検索では転移は8%に認めた。通常の甲状腺乳頭癌におけるリンパ節転移率は5 mm以下の大きさで13%、5～10 mmの大きさで59%という報告

もある<sup>11)</sup>ので、特に転移率が高いと言うことにはならないと考えられる。

甲状腺における腺腫又は癌の増殖に関しては前述のごとくいろいろな増殖因子が関与している可能性があり、バセドウ病におけるTSH受容体抗体も腫瘍の増殖に関与すると報告されている<sup>9)</sup>。今回の検索では増殖の程度はPCNAを用いて検討したところ、バセドウ病における濾胞上皮では陽性率が高く、正常の濾胞上皮に比べて増殖力が高いことが判明した。しかし、バセドウ病に合併した癌細胞と非バセドウ病甲状腺に発生した乳頭癌の陽性率には有意差は見られず、バセドウ病における増殖因子の作用が癌に対しては見られないことは興味深い。

以上のごとく、バセドウ病の甲状腺に癌が合併する頻度は比較的少なく、また早期に診断、治療されるため、進行した癌に至っていない症例が多かったと考えられた。悪性度および増殖力に関してはバセドウ病に合併した症例とそうではない症例で大きな差はなかったが、発見が遅れば、当然進行癌に成る可能性もある。薬剤のみでコントロールされているバセドウ病もエコーなどを用いた十分な検索が要求される。また、病理学的検索では、たとえ瀰慢性疾患でも全割して小さい病変を見逃さないようにして、術後も十分な経過観察をする必要があると考えられる。

## 結 語

- 1) バセドウ病の癌の合併は4%であった。
- 2) 合併した癌の全てが乳頭癌で、80%が1 cm以下の潜在性微小癌であった。潜在性微小癌以外の症例の2例に転移を認めた。
- 3) 悪性度をしめすAgNORsの検索では、甲状腺癌は他臓器の癌に比べ悪性度は低く、かつバセドウ病に合併した乳頭癌と非バセドウ病に見られた乳頭癌でその差はないことが判明した。
- 4) PCNAを用いた増殖力の検索では、バセドウ病の濾胞上皮は非バセドウ病の濾胞上皮より増殖力が高いが、バセドウ病に合併した乳頭癌と非バセドウ病に見られた乳頭癌には増殖力の差は見られなかった。

本研究は第 82 回日本病理学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) Ploton, D. et al. : Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem. J.* **18**, 5-14, 1986.
- 2) Robbins, B.A. et al. : Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **111**, 841-845, 1987.
- 3) Croker, J. et al. : Nucleolar organizer regions in lymphomas. *J. Pathol.* **151**, 111-118, 1987.
- 4) 対馬敏夫：甲状腺腫と成長因子 医学のあゆみ **157**, 53-57, 1991.
- 5) 小原孝男：甲状腺 甲状腺腫瘍 Annual Review 内分泌, 代謝 231-241, 1992.
- 6) 石田常博 他：バセドウ病に多発性病巣（乳頭癌と腺腫様甲状腺腫）を伴った 1 例. *ホルモンと臨床* **30**, 49-55, 1982.
- 7) Mazzaferri, E.L. : Thyroid cancer and Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **70**, 826-829, 1990.
- 8) Belfiore, A. et al. : Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **70**, 830-835, 1990.
- 9) Shapiro, S.J. et al. : Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* **26**, 1261-1270, 1970.
- 10) Farbota, L.M. et al. : Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* **98**, 11489-1153, 1985.
- 11) 河西信勝：甲状腺の微小癌。診断，外科的治療および予後. *病理と臨床* **5**, 40-49, 1987.
- 12) 高橋真二：潜在性甲状腺癌の臨床病理学的研究. *日内分泌誌* **45**, 80-93, 1969.
- 13) 高嶋成光：潜在性甲状腺癌の臨床病理学的研究. *癌の臨床* **22**, 383-390, 1976.
- 14) 坂本穆彦 他：悪性腫瘍剖検例に見られた甲状腺潜在癌. *癌の臨床* **28**, 106-110, 1983.
- 15) 小川佳成 他：胃癌における AgNOR の検討. *癌の臨床* **39**, 991-994, 1993.
- 16) 横田欽一 他：胃悪性リンパ腫における PCNA と AgNOR との比較検討. *癌の臨床* **39**, 895-900, 1993.