症 例

C細胞過形成が原因と思われた高カルシトニン血症の1例

滋賀医科大学第1外科（主任：小玉正智教授）

迫 裕 孝 阿 部 元 内 藤 弘 之
梅 田 朋 子 佐 野 晴 夫 小 玉 正 智

滋賀医科大学第1病理

九 嶋 亮 治 服 部 隆 則

滋賀医科大学中央検査部病理

岡 部 英 俊

C細胞過形成によると思われる高カルシトニン血症症例を経験したので報告する。

症例は68歳，女性で集団検診で右甲状腺腫瘍を指摘され来院した。右葉上部に1個，中下部に2個の腫瘍を触知した。血中カルシトニン値が 485pg/ml と高値を示した。家族に対してガストリン負荷試験等を施行したが異常はなかった。上部の腫瘍は触診・画像上，良性腫瘍様であったので散発性の髄様癌，中下部の腫瘍は石灰化像から微小乳頭癌と診断し，甲状腺亜全摘と右側のModified neck dissectionを施行した。上部の $2.1 \times 1.5 \times 1.2\text{cm}$ の腫瘍は濾胞腺腫，中下部の $0.7 \times 0.6 \times 0.5\text{cm}$ と $0.5 \times 0.4 \times 0.4\text{cm}$ の石灰化を伴う腫瘍は乳頭癌と診断された。酵素抗体法でCEA，カルシトニンを染色したが腫瘍には染色が見られなかったが，腫瘍周囲の甲状腺組織にカルシトニン染色陽性細胞が散在性，また3～4個集簇する様に存在し過形成と診断した。術後，5カ月目にカルシトニン値は 17.3pg/ml に下がった。

索引用語：甲状腺，C細胞過形成，乳頭癌

結 言

甲状腺髄様癌は高カルシトニン血症を示すことはよく知られているが，今回われわれはC細胞過形成が原因と思われた濾胞腺腫，乳頭癌合併症例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳，女性。

主訴：右甲状腺腫瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：48歳，子宮筋腫にて手術。

現病歴：1993年8月の集団検診にて右甲状腺腫瘍を指摘され，精査のため当院内科を受診した。高カルシトニン血症が見られたため甲状腺髄様癌と診断され11月に当科に紹介された。自覚症状はなかった。

現症：身長158cm，体重52.4kg，血圧150/74mmHg，脈拍数60/分で甲状腺右葉上部に $1.8 \times 1.7\text{cm}$ ，弾性軟，

表面平滑，可動性良好な腫瘍と右葉中下部に0.5cm大の弾性硬，可動性不良な腫瘍を2個触知した。頸部リンパ節は触知しなかった。その他異常所見はなかった。

検査成績：TSH $3.5\mu\text{IU/ml}$ ，FT4 1.3ng/dl ，FT3 2.4pg/ml ，サイログロブリン 27.8ng/ml ，TRAb - 0.6%，サイロイドテスト・マイクロゾームテスト共に陰性と異常はなかったが，カルシトニン値が485（RIA法， $37.8 \pm 8.1\text{pg/ml}$ ）と高値を示した。その他，肝・腎・膀胱害もなく，空腹時血糖 89mg/dl ，CEA 0.6ng/ml ，Ca 8.6mg/dl ，P 4.1mg/dl ，PTH 24.1pg/ml ，Cortisol $14.9\mu\text{g/dl}$ ，アルドステロン 43.2pg/ml であった。

頸部軟線撮影： $11 \times 8\text{mm}$ と $5 \times 4\text{mm}$ の範囲に集簇する粗大，点状石灰化がみられた（図1a）。

超音波検査：甲状腺右葉に $2.1 \times 1.3\text{cm}$ の形状整，辺縁平滑，内部に1部嚢胞部をもつ同輝度性腫瘍像と石灰化によると思われる音響陰影を伴う高輝度腫瘍像2個を認めた（図1b）。

図1 画像所見

a: 頸部軟線撮影像, b: 超音波像, c: ^{99m}Tc シンチグラム像

甲状腺シンチグラム: ^{99m}Tc シンチグラムでは右葉上部に陰影欠損を認めたが ^{201}Tl シンチグラムでは異常所見はなかった (図1c)。

他の画像診断: ^{131}I -MIBG シンチグラムで異常集積は認められず, CT, MRI でも副腎に腫瘍はなかった。

両親はすでに死亡していたので兄弟姉妹4人に対し, 頸部の触診, 超音波検査, Ca, P, PTH, ガストリン負荷による血中カルシトニン値の測定を行ったがいずれも異常はなかった。穿刺吸引細胞診 (ABC) ではいずれの腫瘍も Class 1 であったが, 上部の腫瘍はカルシトニン値の高値等より散発性の髄様癌¹⁾, 下部の2個の腫瘍は触診, 頸部軟線撮影・超音波所見より乳頭癌¹⁾と診断し1993年12月20日に甲状腺亜全摘と右側の Modified neck dissection (MND) を施行した¹⁾。

病理所見: 右葉上部の腫瘍は $2.1 \times 1.5 \times 1.2\text{cm}$ で被膜をもち, 濾胞腺腫¹⁾と診断され, 下部の $7 \times 6 \times 5\text{mm}$ と $5 \times 4 \times 4\text{mm}$ の腫瘍には石灰化がみられ乳頭癌と診断された (図2, 図3)。また両腫瘍を Grimerius 染色, Chromogranin A 染色をしたが染色されなかった。ABC 酵素抗体法にてカルシトニン, CEA の染色を行ったが, 両腫瘍とも染色されなかった。しかし, 腫瘍周囲の甲状腺組織にカルシトニン染色陽性細胞が集簇するように存在する部位がみられ, C細胞の過形成と診断した (図4)。なお, 組織染色にはウサギ抗ヒト

図2 摘出標本断面所見

カルシトニン抗体 (DAKO 社) を用いた。リンパ節転移はなかった。

術後経過: 髄様癌でなかったことより甲状腺以外に高カルシトニン血症を呈する可能性のある肺, 肝, 脾, 子宮等を中心に画像的に検索したが異常は認められなかった。また, カルシトニン値も1994年1月まで 300pg/ml 代であったが, 術後約5カ月の5月の検査では 17.3pg/ml と正常化し, 以後8カ月の現在も正常値を保っている。

考 案

甲状腺髄様癌には家族性と散発性発生がある²⁾。家

図3 病理組織学的所見 (HE 染色)
a: 濾胞腺腫 (×100), b: 乳頭癌 (×200)

図4 カルシトニン染色所見 (ABC 酵素抗体法)
a: 弱拡大像 (×100), b: 強拡大像 (×200)

族に対するスクリーニング検査としてまだ高カルシトニン血症を呈していない過形成や微小嚢様癌発見のためにカルシウム・ガストリン負荷試験が行われる³⁾。著

者らも家族にガストリン負荷試験を行ったが陰性であったので散発性発生と診断した。

甲状腺嚢様癌は甲状腺上中1/3の部位に好発する表

面平滑、可動性良好な腫瘍で良性腫瘍様の所見を呈することが多いといわれる²⁾。また、超音波所見でも森藤ら⁴⁾は辺縁平滑、内部エコー均一で良性との鑑別は難しいと報告している。そこで、著者らは右葉の上部の腫瘍は触診・超音波所見より髄様癌、中下部の2個の腫瘍は触診、頸部軟腺撮影・超音波検査の石灰化像から微小乳頭癌と診断し手術を施行した。

甲状腺髄様癌と他の組織型の甲状腺癌合併の報告として、鈴村ら⁵⁾は乳頭癌との合併例、谷口ら⁶⁾は髄様癌組織の中に濾胞癌組織がみられた症例を報告している。

術中迅速病理検査で、上部の腫瘍は濾胞腺腫¹⁾、中下部の腫瘍は乳頭癌¹⁾と診断されたので亜全摘と右側のMNDを施行したが、リンパ節転移はなかった。永久パラフィン切片でも同様に診断された。

高カルシトン血症を呈する疾患に甲状腺髄様癌の他に悪性カルチノイド、肺癌、褐色細胞腫、胸腺腫、急性白血病、絨毛上皮腫、腎不全、肝疾患、糖尿病等があるため^{7,8)}、種々の検査で検索したが異常所見はなかった。Kobayashiら⁹⁾は甲状腺全摘症例でカルシウム負荷試験を施行するとカルシトン値が上昇したことより甲状腺以外にカルシトンを産生する組織が存在することを示唆している。また、藤田⁸⁾は甲状腺C細胞の他に胸腺、肺、脾、消化管等に分布するAPUD系細胞からもカルシトンが分泌されると報告している。

甲状腺髄様癌の腫瘍の大きさと血中カルシトン値はほぼ正の相関を示すといわれる¹⁰⁾。臨床的に髄様癌と診断された症例において、別所ら¹¹⁾は血中カルシトン値は9例中全例が1,000pg/ml以上、宮内ら¹²⁾は54例中18.5% (10/54) が1,000pg/ml以下で、81.5%が1,000pg/ml以上と報告している。すでに報告した著者ら¹³⁾の散发性発生の髄様癌は540pg/mlと今回の症例485pg/mlとほぼ同様の値であった。

免疫組織学的にカルシトン、CEAを染色したがどの腫瘍も染色されなかった。悪性度が増し、細胞異型も強くなるとカルシトンの染色性が全体的に弱くなり、陽性細胞巣と陰性細胞巣が混在したり、少数の陽性細胞が散在する所見を呈し、また単位腫瘍重量当たりの血中カルシトン値が低値を示すと言われる。しかし、著者らの症例は細胞の異型もなくいわゆる低分化型の髄様癌⁸⁾ではなく、濾胞腺腫と乳頭癌の合併であった。ただ腫瘍周囲の甲状腺組織にカルシトン染色陽性細胞が散在性に、また3～4個集団をなして存

在する部位が確認され、過形成と診断した。Wolfeら¹⁴⁾は正常ヒト甲状腺C細胞の形態学的特徴として、1) 紡錘、楕円、多角形で、個々に濾胞細胞間、濾胞細胞の基底側に位置している。2) 分布は甲状腺側葉の中1/3の中心軸の周囲に多く、上・下極と峡部にはほとんどみられない。3) 数は少なく一切片上、側葉の上部には2～9個、中部には20～35個、下部には1～5個位である。4) clusterはほとんど認めない。等をあげている。また、Wolfeら¹⁵⁾はC細胞の過形成として、1) 肉眼的、組織学的に甲状腺内に結節性の腫瘤形成を認めない。2) 組織学的にC細胞のclusterが認められる。の2点をあげている。その後、Delellisら¹⁶⁾はWolfeら¹⁵⁾の定義に従い、C細胞過形成の形態をfocal hyperplasia (濾胞細胞の基底側にC細胞の細胞集団形成)、diffuse hyperplasia (濾胞細胞に沿って、C細胞の板状形成)、nodular hyperplasia (濾胞細胞とコロイド全体をC細胞に置換され、C細胞の結節状形成) に分類した。著者らの症例はdiffuse hyperplasiaの所見であった。しかし、林¹⁷⁾はfocalやdiffuse hyperplasiaの所見は正常C細胞の1つの形態で、nodular hyperplasiaのみが過形成であると述べている。林¹⁷⁾の意見からすればわれわれの症例は過形成ではないことになるが、いずれにせよ血中カルシトン値が術後約5カ月で正常値まで下がり以後この値がつづいていることは手術によりC細胞の数が減少したためと考えられ、術前の高カルシトン血症は甲状腺C細胞からの分泌によるものと考えられた。

結 語

高カルシトン血症が甲状腺C細胞過形成によると思われた1例を報告した。

文 献

- 1) 甲状腺外科検討会編：外科・病理。甲状腺癌取り扱い規約，第4版，金原出版，東京，1991
- 2) 高井新一郎，宮内 昭，小林哲郎他：甲状腺髄様癌。内分泌外科 1：37—44，1984
- 3) 宮内 昭，高井新一郎，大西利夫他：甲状腺髄様癌における血中カルシトン測定の意義—特に腫瘍の分化度および予後との関連性において—。ホルモンと臨 33：679—683，1985
- 4) 森藤秀美，吉中平次，黒島一直他：超音波像における結節性甲状腺腫の良・悪性の検討—形態・辺縁・内部エコー・境界の4因子の，各組織との相関—。日外会誌 87：564—571，1986
- 5) 鈴村和義，小池明彦，成瀬隆吉他：甲状腺髄様癌お

- よび乳頭癌の重複例。内分泌外科 7: 471—474, 1990
- 6) 谷口雅彦, 小池靖夫, 野口志郎他: 甲状腺濾胞癌を合併した髄様癌の1例。内分泌外科 10: 147—151, 1993
- 7) 中野ひろみ, 森井浩世: カルシトニン (CT)。Medical Practice 4(臨時増刊号): 408—411, 1987
- 8) 藤田拓男: カルシトニン (CT)。内科 61: 1338, 1988
- 9) Kobayashi S, Sugeno A, Kasuga Y, et al: Extrathyroidal secretion of calcitonin after total thyroidectomy. 内分泌外科 10: 69—73, 1993
- 10) Wells SA Jr, Baylin SB, Grann DS, et al: Medullary thyroid carcinoma: Relationship of method of diagnosis to pathologic staging. Ann Surg 188: 377—383, 1978
- 11) 別所 隆, 高見 博, 宇都宮利善他: 甲状腺髄様癌症例における血漿カルシトニンと CEA 測定の有用性と限界。ホルモンと臨 33: 685—690, 1985
- 12) 宮内 昭, 松塚文夫, 隈 寛二他: 血中カルシトニン値を指標とした甲状腺髄様癌の予後と外科的療法の効果の解析。日外会誌 88: 102—108, 1987
- 13) 目片英治, 中根佳宏, 沖野功次他: 甲状腺髄様癌の1例。外科診療 35: 247—251, 1993
- 14) Wolfe HJ, Voelkel EF, Tashjian AH Jr: Distribution of calcitonin-containing cells in the normal adult human thyroid gland: A correlation of morphology with peptide content. J Clin Endocrinol Metab 38: 688—694, 1974
- 15) Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, et al: C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. N Engl J Med 289: 437—441, 1973
- 16) Delellis RA, Nunnemacher G, Wolfe HJ: C-cell hyperplasia. An ultrastructural analysis. Lab Invest 36: 237—248, 1977
- 17) 林 盈財: 新鮮ヒト甲状腺における酵素抗体法による C-細胞に関する研究。日内分泌会誌 59: 1244—1255, 1983

A CASE OF HYPERCALCITONEMIA CAUSE BY HYPERPLASIA OF C CELLS

Hiroataka SAKO, Hajime ABE, Hiroyuki NAITO, Tomoko UMEDA, Haruo SANO,
Masashi KODAMA, Ryoji KUSHIMA*, Takanori HATTORI*
and Hidetoshi OKABE**

First Department of Surgery, First Department of Pathology*, and Department of Laboratory Medicine**,
Shiga University of Medical Science

We experienced a case of hypercalcitonemia probably caused by hyperplasia of C cells.

A 68-year-old woman was seen at the hospital because of a right thyroid tumor which was pointed out at a medical checkup. One tumor was palpated in the right upper lobe and another two tumors in the lower middle portion. Blood calcitonin level was as high as 485 pg/ml. Gastrin loading test was conducted on her family members, but no abnormality was noted. Palpation and imaging indicated that the upper tumor was likely benign, and it was diagnosed as diffuse medullary carcinoma. The other two tumors were diagnosed as minimal papillary carcinoma because of calcification. Subtotal thyroidectomy and right-sided modified neck dissection were carried out. The excised upper tumor was a $2.1 \times 1.5 \times 1.2$ cm follicular adenoma and another two tumors with calcification were $0.7 \times 0.6 \times 0.5$ cm and $0.5 \times 0.4 \times 0.4$ cm papillary carcinoma. CEA and calcitonin were stained by enzyme antibody method. No staining was observed in the tumors, but there were calcitonin staining positive cells diffusely or aggregately to form groups of 3 to 4 cells in the thyroid tissues surrounding the tumors. These observations indicated hyperplasia of C cells. Calcitonin level decreased to 17.3 pg/ml on the 5th month after the operation.