

AN AUTOPSY STUDY OF
CERVICAL METASTASES FROM OCCULT CARCINOMA OF THE THYROID
HIROSHIMA - NAGASAKI 1957-68

潜在性甲状腺癌の頸部転移に関する剖検調査
広島・長崎 1957 - 68年

RICHARD J. SAMPSON, M.D.
HISAO OKA, M.D. 岡久雄
CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.
C. RALPH BUNCHER, Sc.D.
SOICHI IJIMA, M.D. 飯島宗一



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

Approved 承認 29 May 1969
Research Project 研究課題 2-68

AN AUTOPSY STUDY OF
CERVICAL METASTASES FROM OCCULT CARCINOMA OF THE THYROID
HIROSHIMA - NAGASAKI 1957-68

潜在性甲状腺癌の頸部転移に関する剖検調査
広島・長崎 1957 - 68年

RICHARD J. SAMPSON, M.D.^{1†}
HISAO OKA, M.D.¹ 岡久雄
CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.^{1†}
C. RALPH BUNCHER, Sc.D.²
SOICHI IJIMA, M.D.^{3*} 飯島宗一



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会
広島および長崎

米国学士院 - 学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

ABCC Departments of Pathology,¹ Statistics,² and Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine³
Surgeon† and Senior Surgeon, ‡ US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Population Studies Program, assigned to ABCC
* Advisor to ABCC

ABCC 病理部,¹ 統計部,² および広島大学医学部病理学教室³
米国公衆衛生局放射線保健部人口調査計画部門所属医師† および上級医師‡ で ABCC へ派遣
* ABCC 顧問

A paper based on this report was accepted for publication in *Cancer*

本報告に基づく論文は発表文献として *Cancer* に受理された。

CONTENTS

目 次

Introduction 緒 言	1
Materials and Methods 材料および方法	1
Results 結 果	3
Discussion 考 察	10
Summary 要 約	12
Master File Numbers of Cases Studied 対象例の基本名簿番号	13
References 参考文献	14

Table	1. Type of cervical lymph node examination	
表	頸部リンパ節の検査の種類	2
	2. Cases of thyroid tissue in cervical lymph nodes found at later study to have primary thyroid carcinoma 頸部リンパ節に甲状腺組織が認められ、その後の再検査で原発性甲状腺癌が発見された例	3
	3. Location of metastases vs location of primary carcinoma in the thyroid gland 転移の位置と甲状腺における原発癌の位置との関係	4
	4. Histologic features of occult papillary carcinoma of the thyroid vs metastases 潜在性乳嚙状甲状腺癌の組織学的特徴と転移との関係	8
	5. Size of largest focus of carcinoma vs metastases 最も大きい癌病巣の大きさと転移との関係	9
	6. Histologic features of primary carcinoma associated with metastases vs sex and presence of metastases 転移と関係があると認められた原発癌の組織学的特徴と性別および転移の有無との関係	9
	7. Sex ratio vs metastases in reported series of occult papillary carcinoma 潜在性乳嚙状癌に関する調査で報告されている性比と転移との関係	11
Figure 1.	Female 56 years old. Metastasis resembling normal tissue.	
図	56歳の女. 正常な甲状腺組織に類似した転移巣	5
	2. Male 63 years old. Metastasis in a left cervical lymph node 63歳の男. 左頸部リンパ節に認められた転移巣	5
	3. Male 77 years old. The smallest tumor in this series associated with a cervical lymph node metastasis 77歳の男. 今回の調査で頸部リンパ節転移の認められた最も小さな腫瘍	6
	4. Male 77 years old. Metastasis in a cervical lymph node associated with tiny primary thyroid carcinoma 77歳の男. 小さな原発性甲状腺癌に伴う頸部リンパ節の転移巣	6
	5. Male 61 years old. Marked sclerosis and scant lymphocytic infiltration 61歳の男. 強度の硬化ときわめて軽度のリンパ球浸潤	7
	6. Female 69 years old. Four foci of carcinoma in a single section of the left lobe of the thyroid 69歳の女. 甲状腺左葉の切片1枚に認められた4個の癌病巣	7

AN AUTOPSY STUDY OF
CERVICAL METASTASES FROM OCCULT CARCINOMA OF THE THYROID
HIROSHIMA - NAGASAKI 1957-68

潜在性甲状腺癌の頸部転移に関する剖検調査

広島・長崎 1957 - 68 年

INTRODUCTION

In 1955 Klinck and Winship¹ reported that some of the small tumors of the thyroid previously described² as "non-encapsulated sclerosing tumors" were associated with cervical lymph node metastases. In 1960 Hazard³ described these tumors as "small papillary carcinomas" and Woolner et al⁴ as "occult papillary carcinomas" and both reported that some of these small tumors found at operation had metastasized to cervical lymph nodes.

In an autopsy study of thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki, 518 cases of occult papillary carcinoma, including 45 with demonstrated metastases, were studied. Although none of these tumors was recognized clinically and only one was the cause of death, such lesions are important because similar tumors have been found incidentally by pathologists examining thyroid tissue removed during surgical procedures. This report describes the appearance, extent, and frequency at autopsy of the primary carcinomas and their metastatic foci.

MATERIALS AND METHODS

In a recent reexamination of 2938 thyroid glands (1545 male, 1393 female) from a series of 3067 consecutive autopsies on members of the JNIIH-ABCC Life Span Study sample in Hiroshima and Nagasaki, there were 536 cases of thyroid carcinoma, including 518 cases of occult papillary carcinoma (249 male, 269 female).⁵ The basis of this report is 146 cases of occult carcinoma from autopsies in the period January 1957 - February 1968 (60 male, 86 female) which were selected because cervical lymph nodes were available for study and are thus not a random selection from the entire series. The selected cases are listed on page 13. An additional seven autopsies (4 male, 3 female) performed at ABCC on subjects who had occult thyroid carcinomas, but who were not members of the Life Span Study sample, are included in all of the tabulations and discussions except those that pertain to exposure to radiation from the atomic bombs or to prevalence in the Life Span Study sample.

緒言

1955年に Klinck および Winship は,¹ 従来, 甲状腺の「非被膜形成性硬化性腫瘍」と称されていた小腫瘍² の中には頸部リンパ節への転移を示すものがあると報告した. 1960年に Hazard は,³ この種の腫瘍を「小さな乳嘴(頭)状癌」と呼び, 一方, Woolner ら⁴ は, これを「潜在性乳嘴状癌」と呼んだが, とともに, 手術の際に発見されたこれらの小さな腫瘍の中には頸部リンパ節へ転移を示すものがあつたと報告した.

広島・長崎で行なわれた甲状腺癌に関する剖検調査の結果, 潜在性乳嘴状癌が 518 例認められ, このうちの 45 例に転移があつた. これらの腫瘍は, いずれも臨床的には全く認められていなかったものであり, これが死因となつたのは 1 例にすぎない. しかし, 外科手術の際に摘出された甲状腺組織の病理学的検査で同様の腫瘍が偶然に発見されることがあるので, この種の病変は重要である. 本報告では, これらの原発癌とその転移巣について, その外観, 範囲および剖検における頻度について述べる.

材料および方法

広島・長崎で実施されている予研 - ABCC 寿命調査の対象者における剖検連続 3067 例のうち 2938 例 (男 1545 例, 女 1393 例) について, 甲状腺の再検査を最近行なった結果, 甲状腺癌 536 例を認め, このうち潜在性乳嘴状癌は 518 例 (男 249 例, 女 269 例) であつた.⁵ このうち, 1957 年 1 月から 1968 年 2 月までの剖検で頸部リンパ節が入手されていた潜在性癌 146 例 (男 60 例, 女 86 例) について報告する. したがって, これは全例の中から得られた無作為抽出標本ではない. これら選択例のリストは 13 ページに載せた. このほか, 寿命調査に属してはいないが, ABCC における剖検で潜在性甲状腺癌の認められた 7 例 (男 4 例, 女 3 例) を追加したが, 原爆放射線あるいは寿命調査における有病率に関する集計や考察には含めていない.

The autopsies were divided into two groups depending on whether the information about metastases was obtained from systematic postmortem cervical lymph node dissections or from the finding of positive nodes at routine autopsy examinations (Table 1).

The formalin-fixed soft tissues of the neck, including the lymph nodes, were dissected in 128 cases in which 10 or more lymph nodes were found. The median number of cervical lymph nodes examined in the cases included in this report was 28 (range 10-96); 15 other cases with less than 10 lymph nodes, all negative for metastatic carcinoma, were excluded. In 84 cases, the cervical lymph node dissections were bilateral and in 44 cases only the lymph nodes from the same side as the carcinoma were examined. All of the lymph node dissections were performed after the diagnosis of occult thyroid carcinoma was made.

転移のあることが、頸部リンパ節の系統的な死後切開を行なって判明したか、または通常の剖検の際に判明したかによって調査例を二つの群に分類した(表1)。

リンパ節を含む頸部軟部組織のホルマリン固定標本にリンパ節が10個以上認められた128例についてリンパ節切開を行なった。頸部リンパ節の1例当たりの検査数の中央値は28であった(範囲10-96); リンパ節が10個未満の15例は除外したが、いずれも転移癌がなかった。84例では両側頸部リンパ節の切開が行なわれ、44例では癌と同側のリンパ節だけを検査した。リンパ節の切開は、潜在性甲状腺癌の診断が確定した後に行なった。

TABLE 1 TYPE OF CERVICAL LYMPH NODE EXAMINATION

表1 頸部リンパ節の検査の種類

	Life Span Study Autopsies 寿命調査剖検例		Other Autopsies その他の剖検例	
	Metastases 転移あり	No Metastases 転移なし	Metastases 転移あり	No Metastases 転移なし
Lymph node dissection リンパ節切開	20	106	0	2
Positive nodes found at autopsy 剖検でリンパ節転移を発見	20	—	5	—

In addition to the lymph node dissection group, there were 25 cases in which metastatic thyroid carcinoma or normal appearing thyroid follicles had been recognized in cervical lymph nodes during the routine autopsy examination or at some other time prior to the initiation of this special thyroid study; additional dissection of the cervical tissue was not carried out. This group is listed separately in some of the tables for comparison with those cases found to be positive at lymph node dissection. They included five cases in which the thyroid tissue in the lymph nodes was detected first and subsequent reexamination of the thyroid revealed the primary tumor (Table 2).

A papillary carcinoma of the thyroid was defined as being occult when it was 1.5 cm or less in greatest dimension and presumably not palpable or otherwise clinically recognizable. Also by definition, regardless of size or differentiation, the presence of thyroid tissue in a lymph node distinctly separated from the thyroid gland constituted a metastasis.

Additional information about the sample, the radiation dose estimates, the pathologic material available, the methods of study and the criteria for diagnosis of thyroid carcinoma have been presented elsewhere.⁵

リンパ節切開群以外に、25例において通常剖検の際、または今回の甲状腺特別調査開始以前に甲状腺癌転移あるいは外観上正常な甲状腺濾胞が頸部リンパ節に認められている; これらの例については、あらためて頸部組織の検査は行なわなかった。これらの例は、表の一部に一応別個に記載して、リンパ節切開で陽性と認められた例と比較した。このうちの5例は、リンパ節内に甲状腺組織がまず発見され、その後に甲状腺の再検査で原発癌が認められた(表2)。

乳嚙状甲状腺癌の最大直径が1.5 cm以下で、触診あるいはその他の方法で臨床的には発見できなかったであろうと思えるものを潜在性と定義した。また、甲状腺から明確に離れたリンパ節に甲状腺組織がある場合を転移と定義し、その際にその大きさや分化の程度は考慮しなかった。

調査集団、推定放射線量、入手されている病理材料、調査方法および甲状腺癌診断基準の詳細については別に報告した。⁵

TABLE 2 CASES OF THYROID TISSUE IN CERVICAL LYMPH NODES FOUND AT LATER STUDY TO HAVE PRIMARY THYROID CARCINOMA

表2 頸部リンパ節に甲状腺組織が認められ、その後の再検査で原発性甲状腺癌が発見された例

MF No 基本名簿番号	Age 年齢	Sex 性別	Routine Autopsy Diagnosis 通常剖検時の診断	Reexamination 再検査材料	Slides 顕微鏡標本	Thyroid Carcinoma 甲状腺癌	
						Size 大きさ	Type 病型
	64	M 男	Possible metastatic thyroid carcinoma in cervical lymph node (no primary tumor) 頸部リンパ節への甲状腺癌転移の疑い(原発性腫瘍はない)	Previously prepared slides 以前に作成された顕微鏡標本	4	0.4×0.2 cm	Papillary 乳嘴状
	79	F 女	Same 同上	Total blocking of thyroid 甲状腺のすべてのブロック標本	13	0.2×0.1	Papillary 乳嘴状
	65	M 男	Same 同上	Total blocking of thyroid 甲状腺のすべてのブロック標本	20	0.1×0.1	Papillary 乳嘴状
	69	F 女	Same 同上	Previously prepared slides 以前に作成された顕微鏡標本	19	0.09×0.05	Papillary 乳嘴状
	29	M 男	Ectopic thyroid tissue, cervical lymph node 頸部リンパ節における異所的甲状腺組織	Recuts of each of 7 thyroid blocks 甲状腺ブロック標本7個の再切断	2	0.02×0.02	Papillary 乳嘴状

RESULTS

Pathologic Features and Location of the Metastatic Foci In the 45 "positive" cases, foci of metastatic thyroid carcinoma were found in a total of 92 separate lymph nodes. Most of the metastases were also occult in that they were not detected clinically. The lymph nodes were minimally if at all enlarged and most of the metastases were not recognized on macroscopic examination. The microscopic appearance of the metastatic carcinomas varied. Some had the characteristic cytologic features of papillary carcinoma, but others were composed solely of normal appearing thyroid follicles (Figure 1). These apparently normal thyroid follicles in cervical lymph nodes have been included in the "positive" category and they were considered to be foci of metastatic carcinoma because in every case in which they were found, there was a primary carcinoma in the thyroid gland. An alternate possibility, that these cases were instances of the coexistence of lateral ectopic thyroid tissue in the lymph nodes and occult primary carcinoma in the thyroid gland, was considered to be less tenable.

Fibroplasia of the metastatic focus was sometimes present, but usually was less than in the primary tumor. Psammoma bodies, calcification and ossification were occasionally seen (Figure 2). Sometimes the metastatic focus was larger than the primary carcinoma (Figures 3, 4). In 19 cases, metastatic foci were found in more than one lymph node.

結果

転移巣の病理学的特徴と位置 「陽性」45例の合計92個のリンパ節に甲状腺癌転移巣が認められた。転移巣の大部分は潜在性であった。すなわち、臨床的に発見されていなかった。リンパ節の肥大はほとんどなく、あるとしてもきわめて軽度であった。転移巣は、肉眼的検査で認められないことが多かった。転移癌の顕微鏡像は種々さまざまであった。乳嘴状癌の典型的な細胞学的特徴を示すものもあったが、正常と思える甲状腺濾胞のみで構成されているものもあった(図1)。頸部リンパ節に正常と思える甲状腺濾胞の認められた例も「陽性」群に含めた。すなわち、その全例に甲状腺の原発癌を認めたので、これを転移癌と考えた。一方、これらの例では、リンパ節内の側方迷入甲状腺組織と甲状腺の潜在性乳嘴状癌とが共存していたのではないかとも考えられるが、その可能性は少ないように思われた。

転移巣に線維増殖が認められることもあったが、原発巣におけるよりは軽度であった。砂腫体、石灰沈着や化骨形成がときどきみられた(図2)。転移巣が原発癌より大きい場合もあった(図3, 4)。19例では、2個またはそれ以上のリンパ節に転移巣が認められた。

The location of the primary foci of carcinoma in the thyroid glands is shown in Table 3 in relation to the location of the metastatic foci in lymph nodes. In most cases, the metastasis and at least one primary focus were on the same side, but the primary foci were bilateral in 18 cases (40%); the metastases were bilateral in 4 cases. In 3 cases the only demonstrated foci of primary carcinoma were in the thyroid lobe on the side opposite to that of the metastases. More bilateral and contralateral metastases might have been found if dissection of the soft tissues on both sides of the neck had been carried out on all cases. Mediastinal lymph nodes were involved in 3 cases.

甲状腺における原発癌の位置とリンパ節転移巣の位置との関係を表3に示した。大部分の例では、転移巣と原発巣の少なくとも一方は同側にあった。すなわち、18例(40%)では原発巣が両側性であり、一方、4例では転移巣が両側性であった。3例では、転移巣の対側甲状腺葉のみに原発癌を確認できた。頸部両側の軟部組織切開を全例について行なっていたならば、両側性および対側性の転移巣がより多く発見されたかもしれない。縦隔洞リンパ節への転移を3例に認めた。

TABLE 3 LOCATION OF METASTASES VS LOCATION OF PRIMARY CARCINOMA IN THE THYROID GLAND

表3 転移の位置と甲状腺における原発癌の位置との関係

Thyroid Carcinoma 甲状腺癌の位置	Metastases 転移の位置					Mediastinal Lymph Nodes 縦隔洞リンパ節
	Cervical Lymph Nodes			頸部リンパ節		
	Bilateral 両側	Left 左側	Right 右側	Perithyroid 甲状腺旁部	Unknown 不明	
Both lobes 両葉	3	1	3	4	5	2
Left lobe 左葉	-	4	2	1	2	1
Right lobe 右葉	1	-	4	2	-	-
Isthmus 峡部	-	-	1	1	1	-
Unknown 不明	-	-	1	2	4	-

Distant widespread fatal metastases were found in only one autopsy where the primary thyroid tumor was occult. In this case the greatest dimension of the tumor was 1.5cm and metastases were found in the esophagus, lungs, liver, diaphragm, bones and cervical and axillary lymph nodes.

広範囲な遠隔転移で死亡したのは1例にすぎないが、この例の原発性甲状腺腫瘍は潜在性で、その最大直径は1.5cmであった。転移巣が食道、肺、肝臓、横隔膜、骨および頸部と腋窩部のリンパ節に認められた。

Histologic Features of the Primary Thyroid Carcinomas
Thyroid carcinoma was classified according to Hazard's criteria. All of the 153 occult thyroid carcinoma cases included in this report had the characteristic cytologic features of papillary carcinoma, i.e. irregular, rather clear nuclei and pale cytoplasm, but many were primarily or entirely follicular in pattern (Figure 5). In Table 4, some histologic features of the primary thyroid tumors in cases with and without lymph node metastasis are compared. Among the 45 "positive" cases, there were no significant differences between the primary tumors of the lymph node dissection group and the tumors with metastases found at autopsy. Therefore, the "positive" cases were combined for comparison with the histologic features of the tumors with lymph node dissections "negative" for metastatic carcinoma.

原発性甲状腺癌の組織学的特徴 甲状腺癌は、Hazardの診断基準に従って分類した。本報告における潜在性甲状腺癌153例は、いずれも乳嚢状癌の典型的な細胞学的特徴、すなわち、不整形のかなり透明な細胞核と淡い細胞質があったが、濾胞状の像が主体または全体を占めている例が多かった(図5)。原発性甲状腺腫瘍の組織学的特徴の若干について、リンパ節転移巣の有無別に表4に示した。「陽性」の45例の中で、リンパ節切開群と剖検の際に転移巣が認められた群との間には、原発巣の有意差はなかった。そこで、「陽性」の全例を合計して、原発性腫瘍の組織学的特徴について、リンパ節切開で転移癌「陰性」と認められた例との比較を行なった。

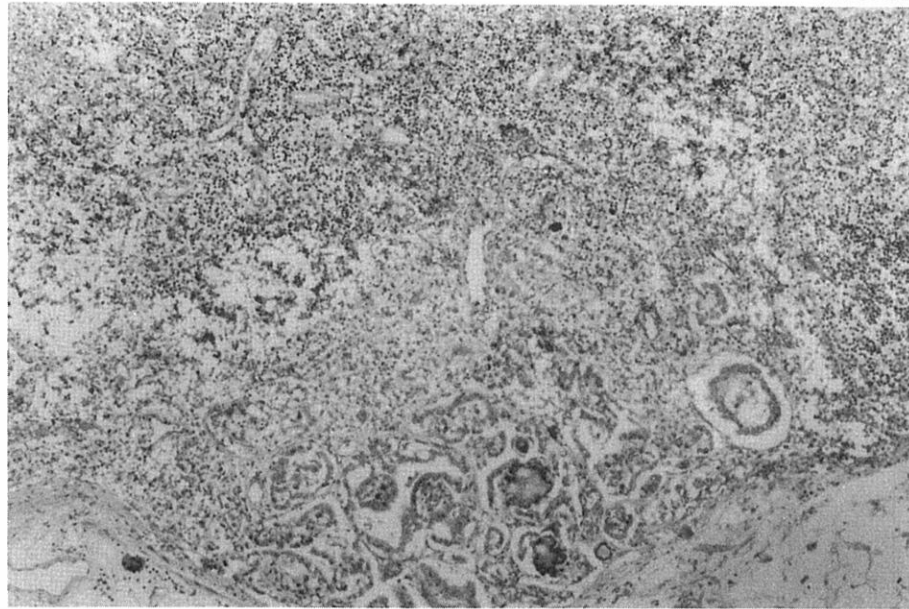


Figure 1 Female 56 years old. Metastasis resembling normal thyroid tissue, associated with a 0.05×0.02cm primary carcinoma of the thyroid (H-E 40×).

図1 ヘマトキシリン・エオジン染色。40倍拡大。56歳の女。この転移巣は、正常な甲状腺組織に類似し、甲状腺における0.05×0.02cmの原発癌に伴っていた。

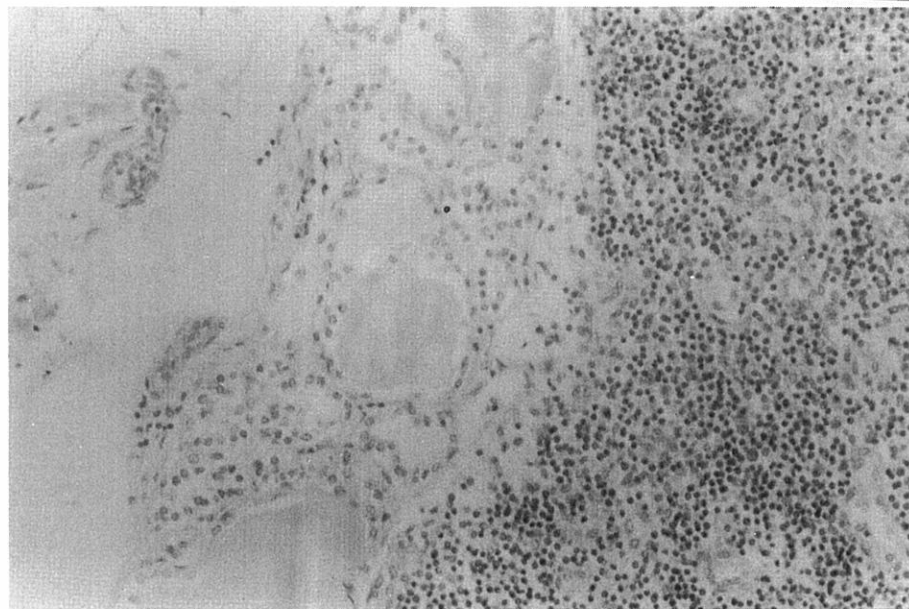


Figure 2 Male 63 years old. Metastasis in a left cervical lymph node, associated with a 0.4×0.4cm primary carcinoma of the thyroid. The lesion is papillary and contains psammoma bodies (H-E 40×).

図2 ヘマトキシリン・エオジン染色。40倍拡大。63歳の男。この転移巣は、左頸部リンパ節に認められ、甲状腺における0.4×0.4cmの原発癌に伴っていた。この病巣は乳嘴状であり、砂腫体がある。

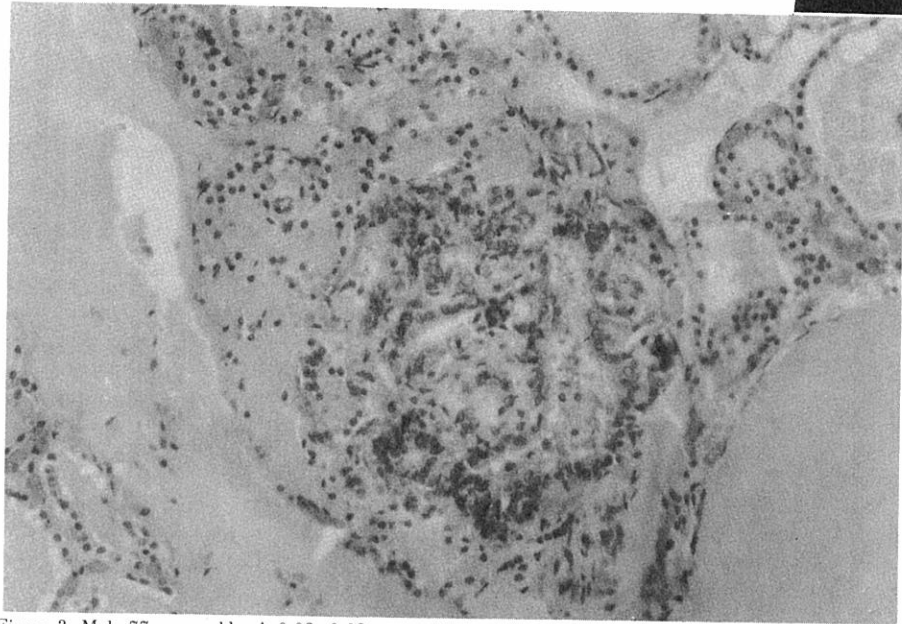


Figure 3 Male 77 years old. A 0.02×0.02 cm papillary carcinoma, the smallest tumor in this series associated with a cervical lymph node metastasis (H-E 125×).

図3 ヘマトキシリン・エオジン染色，125倍拡大，77歳の男．これは，0.02×0.02cmの乳嘴状癌で，今回の調査で，頸部リンパ節転移の認められた最も小さな腫瘍であった．

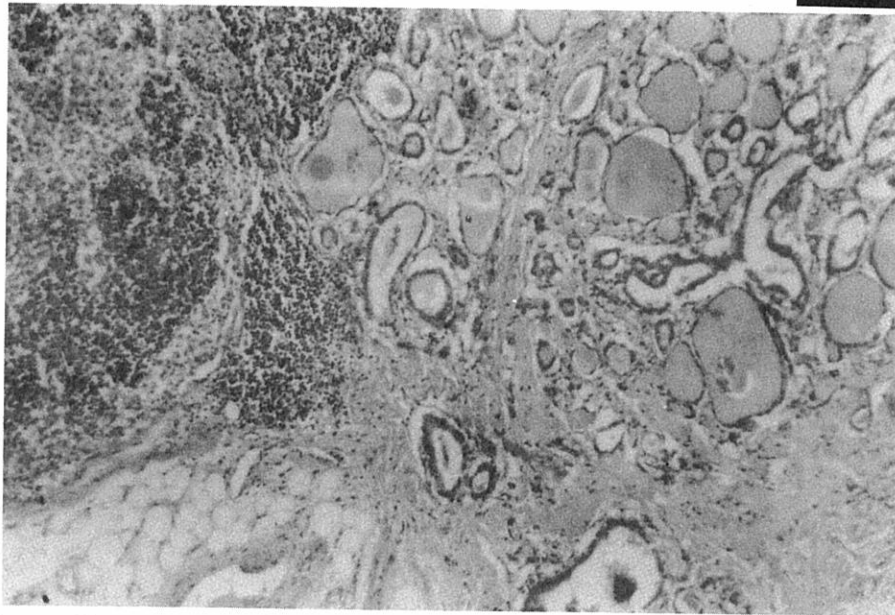


Figure 4 Male 77 years old. Metastasis in a cervical lymph node associated with the tiny primary thyroid carcinoma pictured in Figure 3. The metastasis was much larger than the primary tumor (H-E 40×).

図4 ヘマトキシリン・エオジン染色，40倍拡大，77歳の男．この頸部リンパ節の転移巣は，図3に示したきわめて小さな原発性甲状腺癌に伴っていた．この転移巣は原発性腫瘍よりはるかに大きかった．

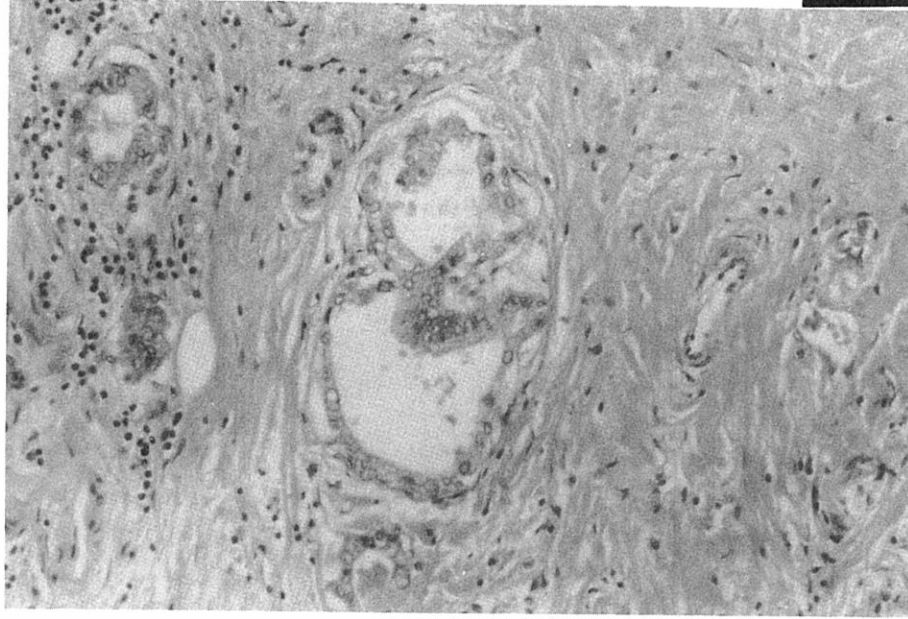


Figure 5 Male 61 years old. Marked sclerosis and scant lymphocytic infiltration. The pattern is mainly follicular but a suggestion of papilla formation is present in the largest gland. The nuclei of the tumor epithelial cells have the irregular vesicular appearance characteristic of papillary carcinoma (H-E 125×).

図5 ヘマトキシリン・エオジン染色. 125倍拡大. 61歳の男. 強度の硬化ときわめて軽度のリンパ球浸潤がある. 濾胞状像が主体であるが, 最も大きいリンパ節に乳嘴形成を示唆する所見があった. 腫瘍上皮の細胞核は, 乳嘴状癌に特有な不整形の小胞状像を呈している.



Figure 6 Female 69 years old. Four foci of carcinoma in a single section of the left lobe of the thyroid. A metastasis was found in a perithyroid lymph node.

図6 69歳の女. 甲状腺左葉の切片1枚に癌病巣が4個ある. 甲状腺旁部リンパ節1個に転移を認めた.

TABLE 4 HISTOLOGIC FEATURES OF OCCULT PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID VS METASTASES

表4 潜在性乳嘴状甲状腺癌の組織学的特徴と転移との関係

Histologic Features 組織学的特徴	Metastases 転移あり		No Metastases 転移なし	P [†]
	Found at Autopsy 剖検で発見	Lymph Node Dissection リンパ節切開	Lymph Node Dissection リンパ節切開	
Cases 例	25	20	108	
Multiple foci of carcinoma 多発性癌病巣	76%	55%	33%	<.001
Much contact between tumor epithelium and thyroid cells 腫瘍上皮と甲状腺細胞との接触が大	64	35	13	<.001
Tumor extends to thyroid capsule 腫瘍が甲状腺被膜へ伸達	84	65	50	<.01
Blood vessel invasion 血管内侵襲	32	10	8	<.05
Greater than 50% papillary pattern 乳嘴状像が50%以上	44	30	20	<.05
Encapsulation of tumor—complete 完全	4	10	6	} NS
腫瘍の被膜形成 partial 部分的	36	20	27	
no capsule 被膜形成なし	60	70	67	
Fibroplasia—slight 軽度	32	20	25	} NS
線維増殖 moderate 中等度	24	35	39	
Marked 強度	44	45	36	
Tumor—Psammoma bodies 腫瘍—砂腫体	36	25	8	<.001
Calcification or ossification 石灰沈着または化骨形成	20	35	19	NS
Lymphocytes present リンパ球の存在	48	60	37	<.10

† Significance of association with metastases 転移との関係についての有意性検定

Metastases were significantly more frequent when multiple foci of carcinoma were present in the thyroid gland (Figure 6), when the primary tumor infiltrated between thyroid follicles or invaded blood vessels, when 50% or more of the primary tumor had a papillary pattern, when tumor psammoma bodies were present, or when the tumor extended to the thyroid capsule.

Metastatic Rate The frequency of metastases from occult papillary thyroid carcinomas to cervical lymph nodes was 20/128 (16%) for the group that received lymph node dissections. The frequency was highest when the size of the largest focus of primary tumor was larger than 1 cm, but even some of the smallest carcinomas (less than 0.1 cm in greatest dimension) had local metastases (Table 5).

Sex, Age, and Radiation Exposure In the lymph node dissection group, metastases were significantly (P<.05) more frequent in males (12/48) than in females (8/80), and in the cases with metastases found at autopsy, males outnumbered females 16 to 9. None of the histologic features of the primary tumors which were related to

次のような場合に転移の頻度が有意に高いと認められた。すなわち、甲状腺の癌病巣が多発性の場合(図6)、原発性腫瘍の甲状腺濾胞間の浸潤または血管内侵襲がある場合、原発性腫瘍の50%以上が乳嘴状の像で占められている場合、腫瘍砂腫体が存在する場合、および腫瘍が甲状腺被膜に達している場合であった。

転移率 潜在性乳嘴状甲状腺癌の頸部リンパ節転移は、リンパ節切開を受けた群の128例中20例(16%)に認められた。個々の例についてみると、最も大きい原発巣が1cm以上の場合に転移が最も高率であったが、癌が微小(最大直径0.1cm未満)である場合にも局所的転移の認められることがあった(表5)。

性、年齢、および放射線被曝 リンパ節切開群では、転移の頻度は、女(80例中8例)よりも男(48例中12例)が有意に高いと認められた(P<.05)。また、剖検の際に転移の認められた例でも、16例対9例で、男が女より多い。転移と関係があると認められた原発性腫瘍の組織学

increased likelihood of metastases (Table 4) were more frequent in males than in females (Table 6) and thus the increased tendency in males for lymph node metastases seems to be independent of these histologic features.

Neither age nor radiation exposure appeared to be significantly related to the occurrence of metastasis. Except for one case, there was no evidence that the occult thyroid carcinomas played a part in causing the death, yet those with metastases to cervical lymph nodes were slightly younger at death than those without metastases. Although an increase in prevalence of thyroid carcinoma was demonstrated in persons exposed to 50 or more rad of ionizing radiation from the atomic bombs,⁵ there was no apparent association between radiation exposure and metastasis.

的特徴(表4)の中で、女よりも男に多いものは一つもなかった(表6)。したがって、男にリンパ節転移発生の傾向が強いことは、これらの組織学的特徴とは無関係のように思われる。

年齢も放射線被曝も、転移とは有意な関係がないようであった。1例を除けば、潜在性甲状腺癌が患者の死亡に関与していたという形跡はなかったとはいえ、頸部リンパ節転移を有する者の死亡時年齢は、転移のない者より若かった。原爆による電離放射線を50 rad以上受けた者に甲状腺癌有病率の増加が認められているが、⁵ 今回の調査では、放射線被曝と転移との関係はみられなかった。

TABLE 5 SIZE OF LARGEST FOCUS OF CARCINOMA VS METASTASES

表5 最も大きい癌病巣の大きさと転移との関係

Size† 大きさ	Metastases 転移あり		No Metastases 転移なし	Frequency 頻度
	Autopsy 剖検	Dissection 切開	Lymph Node Dissection リンパ節切開	Dissection Group only 切開群のみ
Cases 例	25	20	108	128
1.1-1.5 m	2	2	1	67%
0.6-1.0	8	4	16	20
0.3-0.5	9	6	31	16
0.1-0.2	4	6	34	15
Less than 未満 0.1	2	2	26	7

† Greatest dimension of largest focus. 最大の病巣の最大直径

TABLE 6 HISTOLOGIC FEATURES OF PRIMARY CARCINOMA ASSOCIATED WITH METASTASES VS SEX AND PRESENCE OF METASTASES

表6 転移と関係があると認められた原発癌の組織学的特徴と性別および転移の有無との関係

Histologic Features 組織学的特徴	Metastases 転移あり		No Metastases 転移なし	
	Male 男	Female 女	Male 男	Female 女
Cases 例	28	17	36	72
Multiple foci of carcinoma 多発性癌病巣	61%	76%	28%	38%
Greater than 50% papillary pattern 乳嘴状像が50%以上	39	41	22	19
Tumor-psammoma bodies 腫瘍-砂腫体	32	29	6	10
Tumor extends to thyroid capsule 腫瘍が甲状腺被膜へ伸達	71	82	39	56
Much contact between tumor epithelium and thyroid cells 腫瘍上皮と甲状腺細胞との接触が大	50	53	14	13
Blood vessel invasion 血管内侵襲	21	23	3	11

Metastases discovered at autopsy and by lymph node dissection are combined.
剖検で発見した転移とリンパ節切開で発見した転移を合計した。

DISCUSSION

No reports have been found in the literature of a similar autopsy study by lymph node dissection of metastases of occult thyroid carcinoma to cervical lymph nodes. Consequently data from the present series is compared with reports based largely¹ or entirely^{3,4} on surgically resected tissue. Despite the different basis for case selection and methods for demonstrating the presence or absence of metastases, the results of these studies are similar to the present findings. Tumor invasiveness, as measured by the presence of multiple foci of carcinoma in the thyroid, by blood vessel invasion, and by extension either to the capsule of the gland or between normal thyroid follicles was associated with lymph node metastases. Metastases also occurred more frequently when the primary thyroid tumor was larger, when the tumor showed more than 50% papillary differentiation, or contained psammoma bodies.

It should be emphasized that these associations do not preclude the possibility that metastases could come from a tumor which has none of these histologic features. In fact, several of the metastases in this series had as their apparent primary tumor a single, very small, noninvasive neoplasm (Figure 3).

The increased frequency of lymph node metastases in males observed in this series was present also in the data presented by Klinck and Winship¹ and Woolner et al⁴ as seen in Table 7. For surgical series,^{1,4} case selection may be responsible in part for the greater frequency of lymph node metastases in males. In the surgical series, the cases without metastases were generally incidental findings in thyroids removed for benign thyroid disease, and the cases with metastases were operated on because of the presence of enlarged cervical lymph nodes. The tumors with metastases could thus be biased in favor of males, since in most surgical series the female/male ratio is greater for benign thyroid diseases than the corresponding ratio for carcinoma. This selection factor is not operative in the present autopsy series and the sex difference in metastatic rate is unexplained.

The 45 cases of cervical lymph node metastases in this series were all associated with a primary carcinoma in the thyroid gland. In five cases the lymph node metastases were discovered but the primary tumors were not recognized at the routine autopsy. In each case the primary tumor was found in a later special examination of the thyroid gland (Table 2). In the present series, four tumors less than 0.1 cm in maximum dimension were associated with metastases. The sizes of these tiny tumors were: 0.09 × 0.05 cm, 0.05 × 0.02 cm, 0.02 × 0.02 cm and

考 察

今回の調査のように、リンパ節を切開して潜在性甲状腺癌の頸部リンパ節転移について研究した剖検調査の報告は、文献に見当たらない。したがって、今回の成績を、外科手術の際に切除された組織を主体とする報告¹ またはそのような組織のみに基づく報告^{3,4} と比較した。これらの研究で用いられた症例選択の基準や転移の確認の方法が異なっているにもかかわらず、今回のわれわれの調査成績と同様の結果が得られている。すなわち、甲状腺における癌病巣の多発、血管内侵襲、甲状腺被膜への伸達、正常な甲状腺濾胞間への浸潤などの面からみた腫瘍侵襲性とリンパ節転移との間に関係があった。甲状腺の原発性腫瘍が大きい場合、乳嘴状分化が腫瘍の50%以上を占める場合、また、砂腫体が存在する場合に転移の頻度が高い。

このような関係が認められているとはいえ、この種の組織学的特徴を持たない腫瘍からの転移の可能性は否定できないことを指摘したい。実は、今回の調査例の中には、きわめて小さな、非侵襲性の単一の腫瘍を原発巣とする転移が数例あった(図3)。

今回の調査でみられた男におけるリンパ節転移の増加は、表7に示したとおり、Klinck および Winship¹ と Woolner ら⁴ の報告した資料にもみられる。手術例の場合は、^{1,4} 男にリンパ節転移が多いのは、症例選択がある程度関与しているためかもしれない。すなわち、手術例の中で転移のなかった例は、一般に良性甲状腺疾患のために甲状腺摘出が行なわれており、これは付随的所見であるのに対して、転移の認められた例は、頸部リンパ節肥大のために手術が行なわれている。したがって、転移を有する腫瘍には、男の例が多く含まれるというかたよりが導入されているかもしれない。なぜならば、このような外科例では、良性甲状腺疾患における女対男の比率が癌の場合より高いことが多い。今回のわれわれの剖検例では、このような選択要因の作用はないので、転移率における男女差は説明できない。

今回の調査における頸部リンパ節転移45例は、いずれも甲状腺に原発癌があった。このうち5例は、通常剖検の際にリンパ節転移が認められたが、原発性腫瘍は発見できなかった。それぞれについて、その後に行なわれた甲状腺の特別検査で原発性腫瘍が発見されたのである(表2)。今回の調査で、最大直径0.1 cm以下の腫瘍4例に転移を認めた。これらのきわめて小さな腫瘍の大きさは、

TABLE 7 SEX RATIO VS METASTASES IN REPORTED SERIES OF OCCULT PAPILLARY CARCINOMA

表7 潜在性乳嘴状癌に関する調査で報告されている性比と転移との関係

Report 報告	Metastases/Total Cases 転移数/総数				Significance Levels 有意水準
	Male 男		Female		
	Number	%	Number	%	
Klinck and Winship ¹	4/10	40	6/22	27	NS
Woolner et al ^{4†}	24/36	67	34/104	33	<.001
Present series, all cases 全例	28/64	44	17/89	19	<.01
今回の調査 dissected cases only 切開例のみ	12/48	25	8/80	10	<.05

† Calculated from data present. 報告中の資料に基づいて計算した。

0.02×0.02 cm. Although small, they had the characteristic features of papillary carcinoma. Similar minute carcinomas with local metastases have been reported by Gikas et al⁶ and by Butler et al.⁷ The case reported by Gikas et al⁶ had a single carcinoma 0.06×0.03×0.02 cm found in only 4 of 1375 subserial histologic sections from the thyroid gland. Thus the claim that any thyroid gland does not contain a carcinoma can be made with certainty only after very exacting search. The case reports which have concluded that cervical lymph node inclusions of non-neoplastic thyroid tissue can be associated with a thyroid negative for carcinoma do not indicate that their examination of the thyroid was sufficient to rule out a thyroid carcinoma in this size range. A primary thyroid carcinoma could have accounted for each of the reported cases of cervical lymph node inclusions.

Even though the lymph node dissections were performed on only a part of this series, some estimates can be made of the prevalence at autopsy of metastases from occult thyroid carcinomas to the cervical lymph nodes. Metastases were demonstrated in 40 Life Span Study cases, which is 7.7% of the 518 occult thyroid carcinoma cases, or 1.3% of the 3067 consecutive autopsies. These are minimum estimates of the prevalence of metastases in this entire series since 372 of the occult thyroid carcinoma cases did not have lymph node studies and 4 larger tumors with metastases are not included in the calculation. If the metastasis rate of 16% observed in the lymph node dissection group, is assumed to be the best available estimate of the rate for the 372 unexamined cases, then the number of cases "positive" for metastasis would be increased by about 60 cases and the estimate of the prevalence of metastasis would be 100/3067 or about 3% of all autopsies.

The inference from this autopsy study is that occult cervical lymph node metastases from occult thyroid carcinomas are not uncommon in this population. Despite this finding,

それぞれ0.09×0.05cm, 0.05×0.02cm, 0.02×0.02cmおよび0.02×0.02cmであった。これらの腫瘍は、非常に小さいが、乳嘴状癌の典型的な特徴を有していた。同様に、きわめて小さな癌に局所的転移が認められた例を Gikasら⁶ および Butlerら⁷ も報告している。Gikasら⁶ の症例報告では、甲状腺の亜連続切片1375枚中4枚から0.06×0.03×0.02cmの癌が一つ発見された。したがって、甲状腺に癌がないと確信をもって断定するためには、きわめて厳密な検査が必要である。甲状腺に癌がない場合も、頸部リンパ節に非腫瘍性の甲状腺組織が含まれることがあると結論した症例報告もあるが、このような小さな甲状腺癌がないと断定できるほどにその甲状腺検査がじゅうぶんであったとはかぎらない。頸部リンパ節に甲状腺組織の存在が報告されたこれらの例は、原発性甲状腺癌が原因であったかもしれない。

今回の調査例の一部のみについてリンパ節切開を行なったのであるが、剖検例における潜在性甲状腺癌の頸部リンパ節転移の頻度についてある程度推定することができると推定される。寿命調査対象者40例に転移を認めたが、これは潜在性甲状腺癌518例の7.7%に相当し、剖検連続3067例の1.3%に当たる。全例中の有病率に関するこの推定は最低値であろう。すなわち、潜在性甲状腺癌の372例についてリンパ節切開が行なわれていない。また、転移を伴う大きな腫瘍のあった4例もこの計算に入れられていない。リンパ節切開群に観察された16%という転移率が入手できる最良の推定値であると仮定して、未検査のこの372例に適用してみると、転移「陽性」の例数は約60例増加し、転移の有病率は3067例中100例、すなわち、全剖検例中に約3%の頻度になる。

この調査集団には、潜在性甲状腺癌の頸部リンパ節への潜在的な転移が少なくないのではないかと推定される。それにもかかわらず、今回の剖検調査から推定される。

thyroid carcinoma does not seem to be a major health problem in Japan where the reported mortality rates for thyroid carcinoma are among the lowest in the world.

It appears that occult thyroid carcinomas, even if they metastasize locally, rarely affect the subject's life or health. In this series of 45 metastasizing occult thyroid carcinomas, there was only one that caused death. Hazard's series³ also included one fatal case, but no fatalities were reported by Klinck and Winship¹ or Woolner et al.⁴ The combined mortality figures for metastasizing occult thyroid carcinoma in these four series is 2 fatalities among 126 cases (1.6%). The risk of an occult thyroid carcinoma developing into a larger, more aggressive tumor is incalculable, but probably small. In this entire autopsy series, there were 525 papillary carcinomas of the thyroid; 518 of them remained 1.5 cm or smaller at time of death.

A conservative approach to therapy has been advocated for patients with incidentally discovered cervical lymph node inclusions of thyroid tissue.⁸ Even if it is believed that these inclusions probably represent metastases from occult thyroid carcinoma, the evidence from this investigation indicates that as long as the primary tumor and its metastases remain occult there is little likelihood of more than limited local spread. If aggressive surgical therapy were to be undertaken for these incidentally discovered lesions, extensive operations would be required to remove all possible sites of primary and metastatic tumor. Weighed against that choice is the observation here that 517 of 518 persons with occult papillary carcinoma of the thyroid died without any awareness or manifestation of the presence of the tumor.

SUMMARY

In an autopsy series based on the JNII-ABCC Life Span Study sample, between January 1957 — February 1968 in Hiroshima and Nagasaki, cervical lymph node dissections were performed in 128 autopsy cases in which occult papillary thyroid carcinoma had been found and metastatic carcinoma was demonstrated in 20 cases (16%). These 20 cases with metastatic carcinoma and an additional 25 occult papillary thyroid carcinomas previously known to have metastases were compared with the 108 cases which had lymph node dissections negative for metastatic thyroid carcinoma. Significantly increased lymph node metastases occurred in association with the following changes in the thyroid gland: multiple tumor foci, larger tumor size, greater tumor invasiveness, more than 50% papillary differentiation, and tumor psammoma bodies. Metastases were significantly more frequent in men than in women. In 5

本に報告されている甲状腺癌死亡率は世界で最も低いものの一つであり、本症は保健上の大きな問題ではないようである。

潜在性甲状腺癌は、局所的転移がある場合でも、患者の生命または健康に影響を及ぼすことはまれであるように思われる。今回の調査で転移の認められた45例の中で、潜在性甲状腺癌が死因であったのは1例にすぎない。Hazard³の調査例にも、死亡に至った1例が含まれているが、Klinck および Winship¹あるいは Woolner ら⁴の報告には1例もない。転移を伴う潜在性甲状腺癌に関するこの四つの報告における死亡者数を合計すると126例中2例(1.6%)の死亡率となる。潜在性甲状腺癌がもっと大きな、侵襲度のもっと著しい腫瘍に発達する危険率は計算できないが、その確率はおそらく小さいであろう。全剖検例中に乳嚙状甲状腺癌が525例あった；このうち、518例では一生を終えた時の病巣の直径は1.5 cm 以内にどまっていた。

頸部リンパ節内に甲状腺組織が偶然に発見された患者に対しては、姑息的療法が勧められている。⁸ この所見は、おそらく潜在性甲状腺癌の転移に由来すると考えられるが、今回の調査の結果では、原発性腫瘍とその転移が潜在性であるかぎり、拡散は小範囲に限局されていたので、広範囲に及ぶ可能性はきわめて少ないと思われる。もし、偶然に発見された病変について積極的な外科療法を行なうことにすれば、原発巣と転移巣が存在しうるすべての部位について広範囲な手術が必要である。しかし、今回の調査における潜在性乳嚙状甲状腺癌518例中517例が、腫瘍の存在の自覚も徴候もないままに一生を終えているという観察結果は、このような処置が不必要であることを示している。

要約

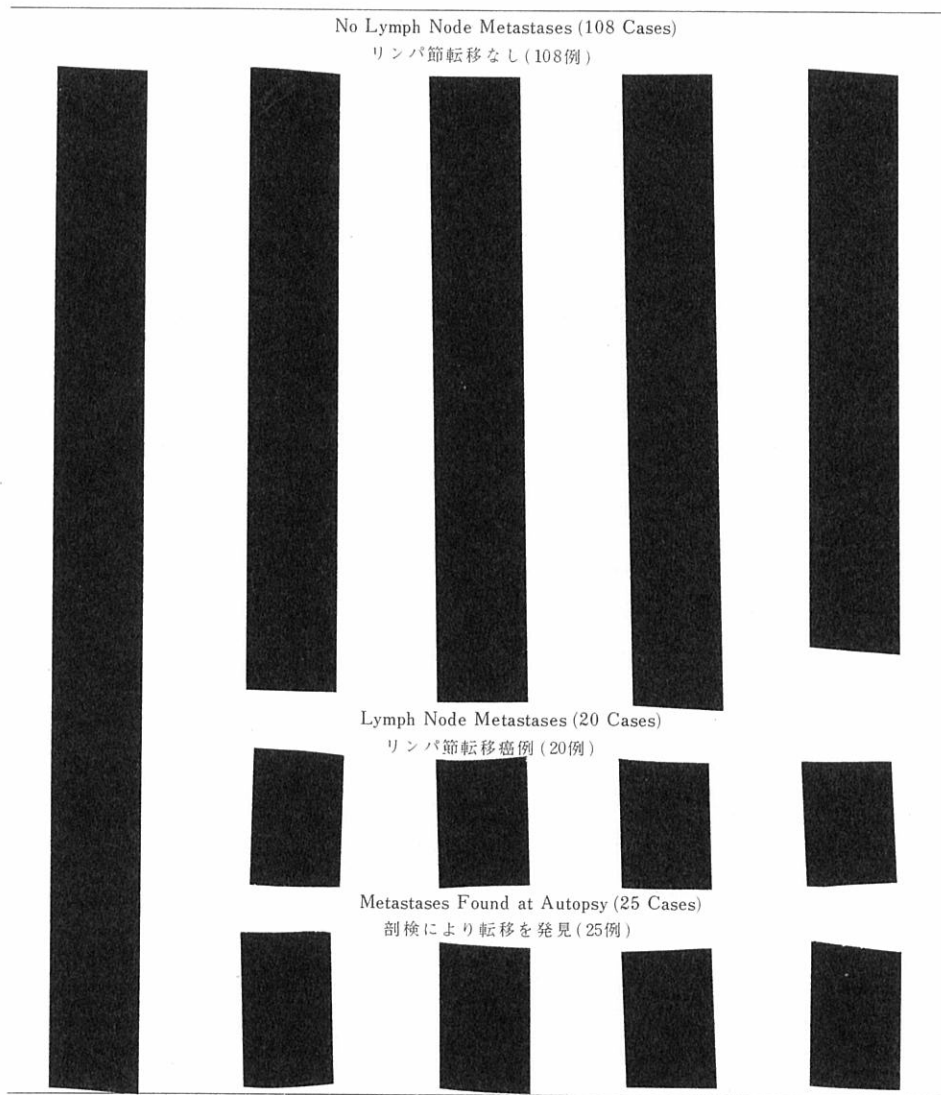
広島・長崎における1957年1月から1968年2月までの予研・ABCC 寿命調査対象者に基づく剖検調査で、潜在性乳嚙状甲状腺癌の認められた128例について頸部リンパ節を切開して検査した結果、20例(16%)に転移性癌を証明した。転移性癌を有するこれら20例に以前の調査で転移の認められた潜在性乳嚙状甲状腺癌25例を追加して、リンパ節切開で転移性甲状腺癌の認められなかった108例と比較した。甲状腺に次のような変化がある場合にリンパ節転移が有意に多いことが認められた。すなわち、多発性腫瘍巣のある場合、腫瘍が大きい場合、腫瘍侵襲性が著しい場合、乳嚙状分化が50%以上の場合、および腫瘍砂腫体がある場合である。転移は、女よりも男に有意に多かった。前述の追加25例中5例では、通常剖検の

of the 25 additional cases, only the cervical lymph node metastases and no tumors in the thyroid glands were found at routine autopsy. Special thyroid reexamination revealed the small primary carcinomas. In this autopsy series, no thyroid follicle inclusions have been found in cervical lymph nodes in the absence of a primary thyroid carcinoma. The metastases were generally occult, and sometimes multiple, contralateral and bilateral. In the entire autopsy series, only 1 occult thyroid carcinoma was the cause of death; 517 other persons with occult papillary carcinoma of the thyroid died without any awareness or manifestation of the presence of the tumor.

際に頸部リンパ節への転移のみを認め、甲状腺に腫瘍はみられなかった。甲状腺について特に再検査を行なった結果、小さな原発性癌を認めた。今回の剖検調査では、原発性甲状腺癌のない例に頸部リンパ節内に甲状腺濾胞が認められたものは1例もなかった。転移は、一般に潜在性であり、時には多発性、対側性および両側性であった。全剖検例中、潜在性甲状腺癌が死因となったのは1例にすぎない。その他の潜在性乳嘴状甲状腺癌517例では、死に至るまで腫瘍の存在に気づかず、自覚症状もなかった。

MASTER FILE NUMBERS OF CASES STUDIED

対象例の基本名簿番号



REFERENCES

参考文献

1. KLINCK GH, WINSHIP T: Occult sclerosing carcinoma of the thyroid. *Cancer* 8:701-6, 1955
(潜在性硬化性甲状腺癌)
2. HAZARD JB, CRILE G Jr., DEMPSEY WS: Nonencapsulated sclerosing tumors of the thyroid. *J Clin Endocr* 9:1216-31, 1949
(非被膜形成性硬化性甲状腺腫瘍)
3. HAZARD JB: Small papillary carcinoma of the thyroid. A study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest* 9:87-97, 1960
(小さな乳嚢状甲状腺癌. 特にいわゆる非被膜形成性硬化性腫瘍に関する研究)
4. WOOLNER LB, LEMMON ML, et al: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: A study of 140 cases observed in a 30-year period. *J Clin Endocr* 20:89-105, 1960
(潜在性乳嚢状甲状腺癌: 30年間に観察した140例の調査)
5. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. 1. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969; ABCC TR 25-68
(剖検例における甲状腺癌の有病率, 広島・長崎)
6. GIKAS PW, LABOW SS, et al: Occult metastasis from occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 20:2100-4, 1967
(潜在性乳嚢状甲状腺癌の潜在性転移)
7. BUTLER JJ, TULINIUS H, et al: Significance of thyroid tissue in lymph nodes associated with carcinoma of the head, neck, or lung. *Cancer* 20:103-12, 1967
(頭部, 頸部または肺の癌に伴ってリンパ節内に認められる甲状腺組織の意義)
8. KLINCK GH: Structure of the thyroid. In *The Thyroid*, International Academy of Pathology Monograph, ed by HAZARD JB, SMITH DC. Baltimore, Williams and Wilkins, 1964. Chap 1, pp 1-31
(甲状腺の構造)