

THE SMALLEST FORMS OF  
PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID

A STUDY OF 141 MICROCARCINOMAS LESS THAN 0.1 CM IN GREATEST DIMENSION

甲状腺における微小乳頭状癌

最大径 0.1 cm 以下の腫瘍 141 例の検討

RICHARD J. SAMPSON, M.D.

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。

THE SMALLEST FORMS OF  
PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID

A STUDY OF 141 MICROCARCINOMAS LESS THAN 0.1 CM IN GREATEST DIMENSION

甲状腺における微小乳頭状癌  
最大径 0.1 cm 以下の腫瘍 141 例の検討

RICHARD J. SAMPSON, M.D.

CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.

C. RALPH BUNCHER, Sc.D.

SOICHI IJIMA, M.D. 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

THE SMALLEST FORMS OF  
PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID  
STUDY OF 141 MICROCARCINOMAS LESS THAN 0.1 CM IN GREATEST DIMENSION

甲状腺癌に於ける最も微小な癌腫  
最大径0.1cm以下の微小癌腫141例の検討

RICHARD J. SAUNDERS, M.D.  
CHARLES W. KAY, M.D., F.R.C.  
C. RALPH LAWRENCE, M.D.  
SUNSHI UEDA, M.D.

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

Dr. J. B. Hazard reviewed slides of many of the tumors in this series and provided helpful criticism of the manuscript at several stages.

Dr. J. B. Hazard には、本調査における腫瘍の多くについて顕微鏡標本の再検討をしていただき、また、本稿執筆の各段階で有益な意見をいただいた。

京都府立医科大学  
病理学教室  
昭和47年12月

## CONTENTS

### 目次

Summary	要約 .....	1
Introduction	緒言 .....	2
Materials and Methods	材料および方法 .....	2
Results	結果 .....	3
Discussion	考察 .....	7
References	参考文献 .....	10

Table 1.	Histologic features and associations of circumscribed and invasive microcarcinomas	
表	限局性および侵襲性微小癌の組織学的所見とその相互関係 .....	6
2.	Age at death of patients with circumscribed or invasive microcarcinomas	
	限局性および侵襲性微小癌を有する患者の死亡時年齢 .....	6
Figure 1.	Typical invasive carcinoma	
図	典型的な侵襲性癌 .....	4
2.	Prevalence of thyroid carcinoma less than 0.1 cm in greatest dimension by number of slides of thyroid examined	
	最大径 0.1 cm 以下の甲状腺癌の頻度：甲状腺組織標本の検査枚数別 .....	5
3.	Size distribution by cumulative frequency of circumscribed and invasive microcarcinomas	
	限局性および侵襲性微小癌の大きさの累積頻度 .....	5
4.	Prevalence of invasive and circumscribed carcinoma by radiation dose received ATB	
	限局性および侵襲性微小癌の原爆時放射線被曝線量別有病率 .....	7

Approved 承認 1 July 1970

## THE SMALLEST FORMS OF PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID

## 甲状腺における微小乳頭状癌

RICHARD J. SAMPSON, M.D.<sup>1†</sup>; CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.<sup>1†</sup>; C. RALPH BUNCHER, Sc.D.<sup>2</sup>;  
SOICHI IJIMA, M.D.\* (飯島宗一)

Departments of Pathology<sup>1</sup> and Statistics<sup>2</sup>病理部<sup>1</sup> および統計部<sup>2</sup>

**SUMMARY.** One hundred and forty-one papillary carcinomas of the thyroid less than 0.1 cm in greatest dimension were divided into two categories on the basis of histologic evidence for tumor growth or invasiveness. The noninvasive "circumscribed" microcarcinomas were associated with a significant preponderance of male patients ( $P < 0.01$ ), whereas no significant difference between sex distribution was noted in the group with "invasive" microcarcinomas. There was no significant difference in tumor prevalence relative to radiation dose at the time of the atomic bombs (ATB) for the "invasive" microcarcinomas, and suggestive relationship ( $P = 0.10$ ) was noted for the group with "circumscribed" microcarcinomas. The "circumscribed" microcarcinomas are interpreted as tumors that have been given no stimulus to grow because of a relative lack of endogenous "promoting factor." Thus, they could be of any age, and the possible induction of some of these neoplasms ATB suggests that some may have been present for an extended period. The "invasive" microcarcinomas must be of relatively recent promotion because they have evidence of growth and if subject to continuous growth stimulus would be greater than 0.1 cm in greatest dimension, and excluded from this study. Recent initiation would explain their lack of any positive relationship to A-bomb exposure.

**要約.** 最大径 0.1 cm 以下の甲状腺乳頭状癌 141 例を検討し、腫瘍の増殖または組織侵襲の像に基づいて 2 群に大別した。非侵襲性の「限局性」微小癌は、男性患者に有意に多いことが認められ ( $P < 0.01$ )、一方、「侵襲性」微小癌の群には、男女別の分布に有意な差はなかった。「侵襲性」微小癌には、原爆時の放射線量と腫瘍有病率との間に有意の関係はないが、「限局性」微小癌では関係のあることが示唆された ( $P = 0.10$ )。「限局性」微小癌は、内因性の「促進因子」が比較的欠如しているために増殖に対する刺激を受けていない腫瘍であると解釈できる。したがって、その持続期間は不明であるが、中には原爆時に誘発されたものもあると思われるので、長期間にわたって存在することがありうるであろう。「侵襲性」微小癌には、増殖を示す像が認められるので、増殖の促進が比較的最近であったに違いないであろう。すなわち、増殖に対する刺激を連続的に受けていたならば、最大径は 0.1 cm 以上となり、本調査から除外されたであろう。また、これらの癌が最近発生したものであれば、原爆被爆となんら相関のないことが説明できる。

---

Surgeon<sup>†</sup> and Senior Surgeon,<sup>†</sup> US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Division of Biological Effects, assigned to ABCC

米国公衆衛生局放射線保健部生物学的影響研究部門所属の医師<sup>†</sup> および同前任医師<sup>†</sup> で ABCC へ派遣

\*First Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine; Advisor to ABCC

広島大学医学部病理学教室第一講座, ABCC 顧問

## INTRODUCTION

The variable growth potential of papillary thyroid carcinoma has been demonstrated in numerous clinical studies.<sup>1,2</sup> Most papillary carcinomas remain occult to the end of a person's life. Only infrequently will papillary carcinomas grow to a clinically detectable size, and even less frequently will cause death. The greater frequency of incidental occult thyroid carcinomas if sought at autopsy,<sup>3,5</sup> compared to the clinical incidence and mortality figures,<sup>6</sup> is evidence of the variable growth of this form of cancer. A study of the smallest recognizable forms of thyroid carcinoma—which would include both the earliest tumors and those least stimulated to grow—could shed some light on the origin and growth of papillary carcinoma of the thyroid. This report involves 141 thyroid carcinomas less than 0.1 cm in maximal dimension.

## MATERIALS AND METHODS

Five hundred and twenty-five cases of papillary carcinoma were diagnosed in a special study of thyroid glands based on 3067 consecutive autopsies from the JNIIH-ABCC Life Span Study in Hiroshima and Nagasaki; 141 of the tumors were less than 0.1 cm in maximal dimension. The characteristics of this population sample, the pathologic material available, the pathologic methods of study, and the criteria for diagnosis have been presented in detail in a previous report.<sup>3</sup>

In 2035 cases, the formalin-fixed thyroid glands were examined by means of multiple slices of the gland at 2 to 3 mm intervals. Sections for microscopic study were taken of grossly abnormal regions, and, if no gross lesions were seen, at least one section from each available lobe of the thyroid was studied.

In the remaining cases, the method was modified because in some cases all or part of the thyroid gland was not available and in others the entire gland previously had been embedded for histologic examination. The original slides and blocks were available for reexamination in nearly all cases.

All microscopic slides of the thyroid glands, whether made at autopsy, during previous projects, or as part of the present study were arranged in autopsy number order and reexamined separately by two pathologists. Histologic abnormalities were coded and recorded. Lesions suspected to be carcinomas were reexamined by the two pathologists simultaneously through a two-headed microscope, and final diagnoses and decisions of a cancer's type, measurements, and other histologic features were made.

## 緒言

甲状腺乳頭状癌の増殖能が一定でないことは、多くの臨床研究で証明されている。<sup>1,2</sup> 乳頭状癌は、患者の一生を通じて潜在性であることが多く、臨床的に検出できる大きさにまで増大することは少なく、死因となることはいっそうまれである。潜在性甲状腺癌が剖検で偶然に見られる頻度が、<sup>3-5</sup> 臨床的な発生率や死亡率<sup>6</sup> に比べて高いことは、この種の癌の増殖が一定でないことの証拠である。検出可能な最も微小な甲状腺癌—最も初期の段階にある腫瘍および増殖に対する刺激をほとんど受けていない腫瘍など—を研究すれば甲状腺乳頭状癌の起源および増殖をある程度解明できるのではないかと考えた。本報では、最大径 0.1 cm 以下の甲状腺癌 141 例について述べる。

## 材料および方法

広島・長崎における予研-ABCC 寿命調査対象者の連続剖検 3067 例に基づく甲状腺の特別調査で乳頭状癌 525 例が認められている。そのうち 141 例は最大径が 0.1 cm 以下であった。調査対象集団の特徴、入手された病理材料、病理検査法および診断基準の詳細はすでに報告した。<sup>3</sup>

2035 例は、ホルマリン固定甲状腺組織を 2 ないし 3 mm 間隔で切断して検査した。肉眼的に異常の認められる部位については顕微鏡標本を作成し、肉眼的に病変のない場合も、各甲状腺葉から組織標本を少なくとも 1 枚作成した。

その他の例では、甲状腺の一部または全部が入手されていなかった例が若干あり、以前に組織検査のために甲状腺全体がパラフィン包埋されているものもあるため、検査方法に変更が加えられた。ほとんどの例では、以前の顕微鏡標本およびブロックの再検査ができた。

甲状腺の顕微鏡標本は、剖検時に作成されたもの、以前の研究計画のもとで作成されたもの、あるいは本調査で作成されたものの別なく、すべて剖検番号順に配列し、2 名の病理学者がそれぞれ単独に再検査を行なった。組織学的異常は符号化して記録した。癌の疑いのある病変は、病理学者 2 名が同時に双頭顕微鏡によって再検査して、最終診断ならびに癌の種類、大きさおよびその他の組織学的特徴を決定した。

Tumors less than 0.1 cm in greatest dimension were measured to the nearest 0.01 cm with a stage micrometer. All measurements were made on the histologic section. The "greatest dimension" recorded was the largest dimension of thyroid carcinoma present in any section of the case. This probably underestimates the actual greatest dimension of the tumor since, unless the plane of section passes through the midpoint of the tumor, the actual greatest dimension will not be sectioned.

The diagnosis and classification of the tumors in this series were made according to Hazard's criteria.<sup>6</sup> Each tumor had cells with the vesicular nuclei and amphophilic cytoplasm, which are characteristic of papillary carcinoma. In most lesions, some areas of papilla formation were seen, but follicular architecture predominated. The classification of these tumors as papillary was made on the basis of the appearance of the cells and not on the presence or relative amounts of papillary or follicular architecture.

Of the 141 tumors in this series, 86 had no evidence for either expansile or infiltrative growth, were not encapsulated, and did not invade into the surrounding thyroid. These 86 had little or no sclerosis, and each showed small rounded collections of papillary carcinoma cells distinct from the surrounding thyroid. Because these tumors had no histologic evidence of growth, they were called "circumscribed" microcarcinomas.

The other 55 tumors had histologic evidence of growth—either partial encapsulation or infiltration into the surrounding thyroid sometimes with satellite foci a short distance from the tumor. The presence of infiltration and sclerosis distinguished these tumors from the "circumscribed" microcarcinomas, and they were designated "invasive" microcarcinomas in this study. Figure 1 shows the cellular structure of "circumscribed" and "invasive" microcarcinomas of similar size.

## RESULTS

One hundred forty-one cases of papillary carcinoma in which the largest focus of tumor was less than 0.1 cm in maximal dimension were found. It was unusual to find these tumors on macroscopic examination of the thyroid—only 4 of the 55 "invasive" microcarcinomas and none of the 86 "circumscribed" microcarcinomas were found at gross examination. The tumors were usually found on examination of microscopic slides made of thyroid tissue believed to be normal on gross examination. Thus, it is not surprising that the frequency of these small tumors

最大径 0.1 cm 以下の腫瘍は、マイクロメーターを使用して 0.01 cm 単位で計測した。計測は、すべて組織切片について行なわれた。各例の切片にみられた甲状腺癌の最も大きい計測値をその例の「最大径」として記録した。しかし、これはおそらく腫瘍の実際の最大径を過少評価するものであると思われる。すなわち、切断面が腫瘍の中央を通らないかぎり、実際の最大径の切断面が得られないからである。

本調査例における腫瘍の診断および分類は、Hazard の基準に従った。<sup>6</sup> すべての腫瘍は、乳頭状癌の特徴である水胞性の細胞核および両染色性の細胞質を有していた。ほとんどの病変では、乳頭形成を示す部分も若干あったが、濾胞構造が主体であった。これらの腫瘍における乳頭状癌の分類は、乳頭状あるいは濾胞構造の存在やその相対的な量に基づくものではなく、細胞の様相に基づいて行なわれたものである。

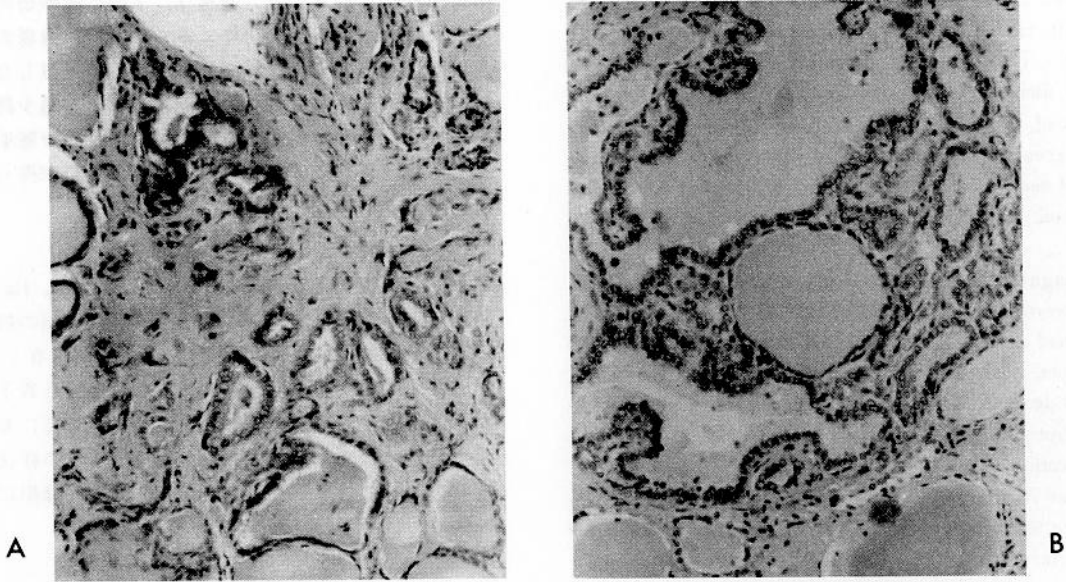
本調査における腫瘍 141 例中 86 例では、拡張性あるいは浸潤性増殖の形跡がなく、被膜もなく、周囲の甲状腺組織への侵襲も認められなかった。この 86 例では、硬化がほとんどまたは全くなく、いずれも周囲の甲状腺組織との境界の鮮明な、乳頭状癌細胞の小さな円形集合として認められた。これらの腫瘍は、増殖の組織像がないため、「限局性」微小癌と呼ぶことにする。

その他の腫瘍 55 例には、増殖の組織像があった。すなわち、部分的な被膜形成あるいは周囲の甲状腺組織への浸潤があり、時には腫瘍の近くに随伴病変が認められることがあった。これらの腫瘍に浸潤や硬化が認められることが「限局性」微小癌と異なっており、本調査では、「侵襲性」微小癌と呼ぶことにした。ほぼ同じ大きさの「限局性」微小癌および「侵襲性」微小癌の細胞構成を図 1 に示した。

## 結果

最も大きい腫瘍でも、最大径が 0.1 cm 以下の乳頭状癌を 141 例発見した。これらの腫瘍の中には、甲状腺の肉眼的検査で認められたものはほとんどない—肉眼的検査において発見されたものは、「侵襲性」微小癌 55 例中になぜか 4 例であり、「限局性」微小癌 86 例中には 1 例もなかった。肉眼的検査で正常と考えられた甲状腺組織の顕微鏡標本を作成して検査を行なって初めて発見されたものが大部分である。したがって、これらの小さな腫瘍の頻度が、顕微鏡標本の検査枚数が多いほど高くなること





Hematoxylin & eosin,  $\times 100$  ヘマトキシリン・エオジン染色; 100倍

Figure 1 A, Typical "invasive" carcinoma. Although tumor is small, there is moderate sclerosis and infiltration of neoplastic cells in a centrifugal fashion. B, Typical "circumscribed" microcarcinoma, a round collection of neoplastic cells with follicles and poorly formed papillae. There is no infiltration and very little sclerosis.

図1 A. 典型的な「侵襲性」癌。腫瘍が小さいにもかかわらず、中等度の硬化および新生物性細胞浸潤が遠心性に認められる。B. 典型的な「限局性」微小癌。濾胞を有し、乳頭形成の不良な新生物性細胞の円形集合。浸潤はなく、硬化はほとんどない。

increased with the number of slides examined (Figure 2). The 141 tumors found in this study is an underestimate of the total number of tumors present in the population.

**Pathologic Features.** As shown in Figure 3 the "circumscribed" microcarcinomas were smaller than the "invasive" microcarcinomas; 68% of the former and only 8% of the latter were 0.05 cm or less in greatest dimension.

Table 1 shows the histologic features of the "circumscribed" and "invasive" microcarcinomas. The differences between the two varieties of thyroid carcinoma in this tabulation are a reflection of their definition in histologic terms and of the larger size of the "invasive" microcarcinomas.

Metastatic thyroid carcinoma in cervical lymph nodes was seen in two patients with the "circumscribed" tumor and in one patient with the "invasive" microcarcinoma. There were 14 postmortem cervical lymph node dissections performed on the group with "invasive" microcarcinomas and 13 such dissections on the group with "circumscribed" microcarcinomas. Thus, the prevalence of metastasis was not appreciably different between groups. No distant metastases were present in either group.

は意外ではない(図2)。また、本調査で発見された腫瘍141例は、この集団における腫瘍の総数の過小推定である。

**病理学的所見。** 図3に示したように、「限局性」微小癌は「侵襲性」微小癌よりも小さい。最大径が0.05cm以下のものは前者で68%、後者でわずかに8%であった。

「限局性」および「侵襲性」微小癌の組織学的特徴を表1に示した。この2種類の甲状腺癌の間にみられる差は、この表においてその組織学的定義を反映しており、また、「侵襲性」微小癌のほうが大きいことをも反映している。

「限局性」微小癌2例および「侵襲性」微小癌1例に甲状腺癌の頸部リンパ節転移が認められた。頸部リンパ節の死後切開検査は、「侵襲性」微小癌の14例、「限局性」微小癌の13例について行なわれており、したがって、両群における転移の頻度に著しい差はない。両群ともに遠隔転移は1例もなかった。

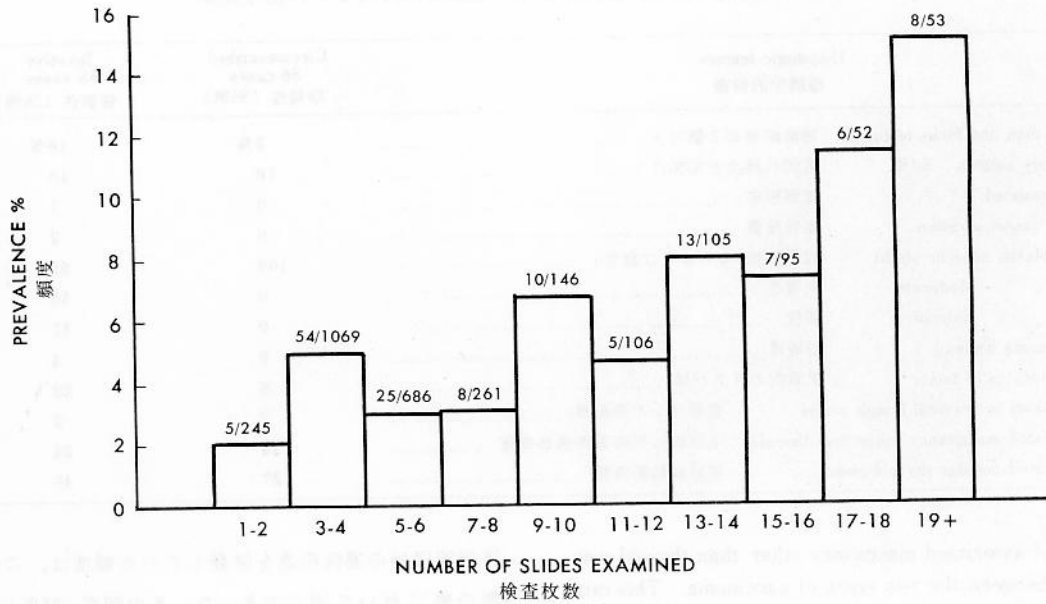


Figure 2 Prevalence of thyroid carcinomas less than 0.1 cm in greatest dimension by number of slides of thyroid examined.

図2 最大径 0.1cm 以下の甲状腺癌の頻度：甲状腺組織標本の検査枚数別

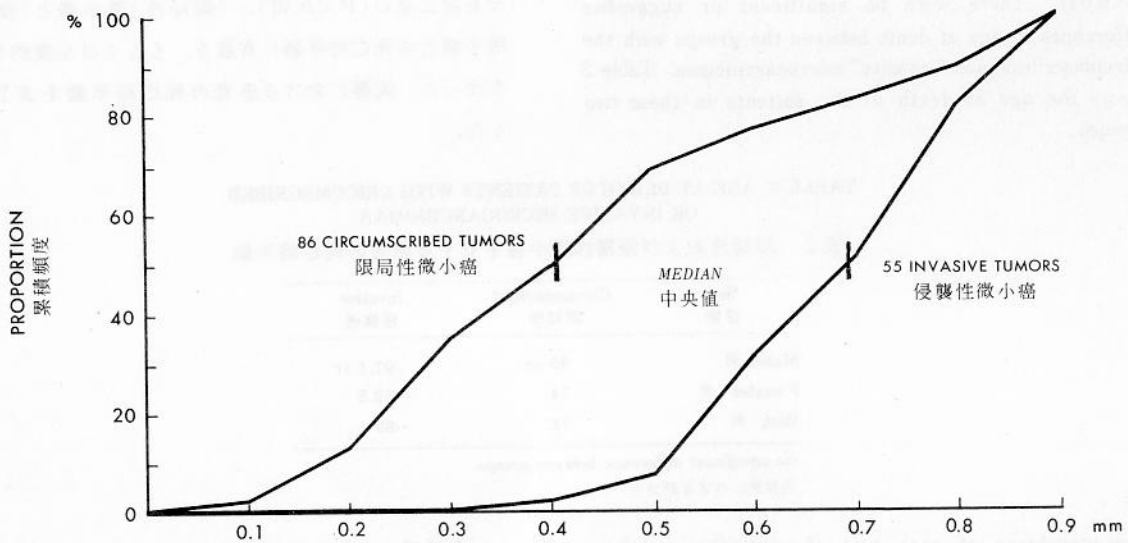


Figure 3 Size distribution by cumulative frequency of circumscribed & invasive microcarcinomas.

図3 限局性および侵襲性微小癌の大きさの累積頻度

TABLE 1 HISTOLOGIC FEATURES AND ASSOCIATIONS OF CIRCUMSCRIBED AND INVASIVE MICROCARCINOMAS

表1 限局性および侵襲性微小癌の組織学的所見とその相互関係

	Histologic feature 組織学的特徴	Circumscribed 86 cases 限局性 (86例)	Invasive 55 cases 侵襲性 (55例)
More than one focus of tumor	腫瘍病巣が2個以上	3%	18%
Papillary pattern >50%	乳頭状構造が50%以上	10	18
Encapsulated	被膜形成	0	7
Blood-vessel invasion	血管侵襲	0	2
Fibroplasia, none or slight	線維増殖(なしまたは軽度)	100	35
Moderate	中等度	0	55
Extensive	強度	0	11
Psammoma bodies	砂腫体	0	4
Lymphocytes in tumor	腫瘍内のリンパ球	6	22
Metastases in cervical lymph nodes	頸部リンパ節転移	2	2
Associated malignancy other than thyroid	甲状腺以外の悪性疾患併発	24	24
Associated nodular thyroid gland	甲状腺結節併発	27	40

The rate of associated malignancy other than thyroid was the same between the two types of carcinoma. This rate (24%) was somewhat less than the overall rate of malignant disease in this autopsy series.<sup>7</sup> The difference in frequency of nodular thyroid gland between the types of carcinoma was not significant.

**Sex, Age, and Radiation.** The sex ratio of the group with "circumscribed" microcarcinomas was 58 males to 28 females, and of the group with "invasive" microcarcinomas 24 males to 31 females. There was a significantly higher proportion of males in the "circumscribed" group ( $P < 0.01$ ). There were no significant or suggestive differences in age at death between the groups with the "circumscribed" and "invasive" microcarcinomas. Table 2 shows the age at death of the patients in these two groups.

甲状腺以外の悪性疾患を併発していた頻度は、この2種類の癌において同じであった。その頻度(24%)は、この調査の対象となった剖検例全体における悪性疾患の頻度よりもやや低い。<sup>7</sup> 甲状腺結節併発の頻度もこの2種類の癌の間に有意な差はなかった。

性別、年齢および放射線。男女比は、「限局性」微小癌では男58例、女28例であり、「侵襲性」微小癌では、男24例、女31例であった。「限局性」の群では、男の比率が有意に高い( $P < 0.01$ )。「限局性」微小癌と「侵襲性」微小癌との死亡時年齢に有意な、もしくは示唆的な差はなかった。両群における患者の死亡時年齢を表2に示した。

TABLE 2 AGE AT DEATH OF PATIENTS WITH CIRCUMSCRIBED OR INVASIVE MICROCARCINOMAS

表2 限局性および侵襲性微小癌を有する患者の死亡時年齢

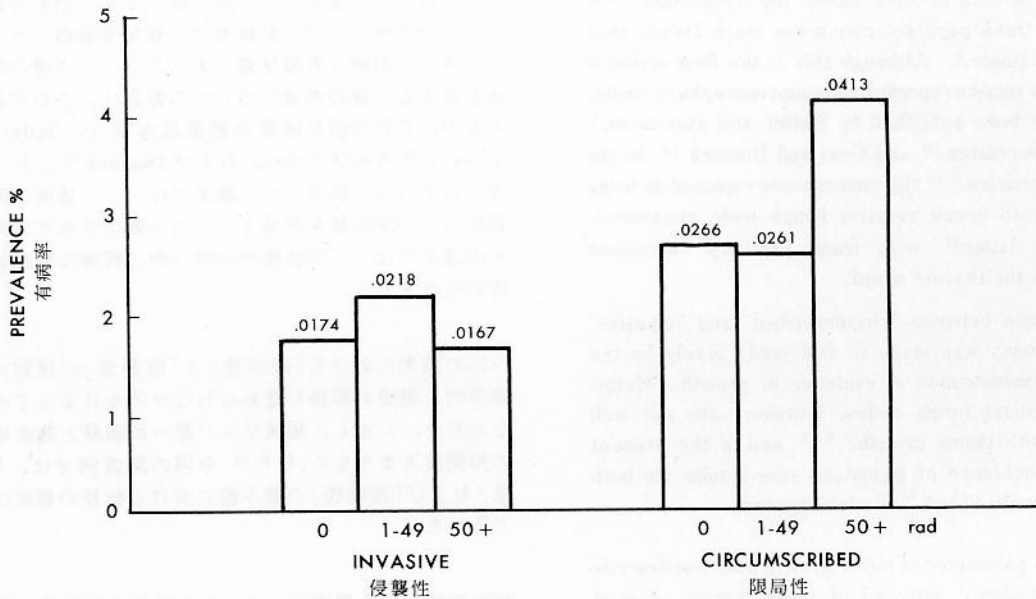
Sex 性別	Circumscribed 限局性	Invasive 侵襲性
Males 男	65 yr	67.5 yr
Females 女	74	69.5
Both 計	72	69

*No significant difference between groups.*

両群間に有意な差はない。

The prevalence of each type of carcinoma in three radiation-dose categories is presented in Figure 4. There was a suggestive increase ( $P = 0.10$ ) in the prevalence in the dose category of 50 rad or more in the group with

この2種類の癌の有病率を三つの線量群別に分けて図4に示した。線量が50 rad以上の群では、「限局性」微小癌の増加が示唆されるが( $P = 0.10$ )。「侵襲性」微小癌



Data standardized by thyroid category & sex. 資料は甲状腺分類および性別によって標準化した。

Figure 4 Prevalence of invasive & circumscribed microcarcinoma by radiation dose received ATB

図4 限局性および侵襲性微小癌の原爆時放射線被曝線量別有病率

“circumscribed” microcarcinoma but no such increase in the group with “invasive” microcarcinoma. Calculations on the basis of relative risk indicate that five “circumscribed” microcarcinomas in this series may be expected to have been initiated ATB.

## DISCUSSION

Whether all the lesions in this series were truly carcinomas was difficult to determine. There should be generalized acceptance of the carcinomatous nature of the “invasive” microcarcinomas because they had histologic evidence of invasion and were smaller “occult sclerosing carcinomas.” The “circumscribed” microcarcinomas, however, were diagnosed purely on cytologic grounds. The presence of a collection of cells with the typical vesicular irregular nuclei and pale cytoplasm of papillary carcinoma was sufficient for the diagnosis of carcinoma and the classification as papillary. The specificity of this type of cell for papillary neoplasms was pointed out to us by Dr. J. B. Hazard, who reviewed several of the tumors in this series. The lesions were differentiated from adenoma by the absence of encapsulation and from hyperplasia by their cytologic features and because they did not have the multifocal character that recognized forms of hyperplasia possess. Further evidence of their carcinomatous nature was the cervical lymph node metastases found in two of

の増加はない。相対的危険率に基づく計算によれば、本調査例の中で「限局性」微小癌5例が原爆時に誘発されたものと推測される。

## 考 察

今回の調査例における病変のすべてが実際に癌であるか否かの決定は困難である。「侵襲性」微小癌の場合は、組織学的に侵襲の形跡があり、小さな「潜在性硬化癌」であるので、その癌性性質については一般に異義はないであろう。しかし、「限局性」微小癌は、純然たる細胞学的見地から診断されたものである。すなわち、乳頭状癌にみられるような典型的な水胞性の不整形な細胞核と淡い細胞質を有する細胞の集団が存在していれば、癌と診断し、乳頭状癌として分類するのにじゅうぶんであるとした。この種の細胞が乳頭状癌に特異的であることは、本調査における腫瘍の若干例について再検討を行なった Dr. J. B. Hazard によって指摘された。これらの病変は、被膜のないことによって腺腫と区別できる。過形成との鑑別は、その細胞学的特徴によって、または、各種の過形成状態にみられる病巣多発の性質がないことによって区別できる。そのほかに、これら病変の癌性性

the cases. In both of these cases, the metastases were deposits of frank papillary carcinoma much larger than the primary tumor.<sup>8</sup> Although this is the first series of these minute tumors reported, photomicrographs of similar lesions have been published by Butler and associates,<sup>9</sup> Gikas and associates,<sup>10</sup> and Gray and Doniach.<sup>11</sup> In the former two articles,<sup>9,10</sup> the tumors were reported as being associated with occult cervical lymph node metastases, and in the latter<sup>11</sup> with frank papillary carcinoma elsewhere in the thyroid gland.

The distinction between "circumscribed" and "invasive" microcarcinomas was made in this study purely by the histologic demonstration of evidence of growth. Metastases to regional lymph nodes, however, are not well correlated with tumor growth,<sup>5,8,12</sup> and in the present series, the incidence of metastasis was similar for both the "circumscribed" and "invasive" tumors.

Although the parameter of tumor growth does not describe the overall biologic potential of these tumors, it is of particular importance because it has been postulated that it is under the control of a specific growth promoting factor in the host. A widely held theory<sup>13,14</sup> postulates that the induction of tumor of the thyroid gland either by radiation or by other carcinogens involves two independent processes. One is "initiation" of the tumor by the carcinogen and the other the "promotion" of the tumor's growth by some host factor that is generally considered to be thyroid stimulating hormone (TSH).

"Initiation" is thought to be an alteration of thyroid cells in a manner such that a tumor is formed if growth promotion is present. What happens to the "initiated" focus if there is no such promotion is uncertain. Radiation exposure alone can produce chromosome abnormalities in thyroid cells,<sup>15</sup> but tumor production requires additional TSH stimulation.<sup>14</sup> The "initiated" thyroid cells may not be recognizable histologically, but it is alternatively possible that they may show the cytologic features of thyroid carcinoma without evidence of tumor growth. The "circumscribed" microcarcinomas in this series may be foci of such cells. However, the "invasive" microcarcinomas have histologic evidence of tumor growth and are probably influenced by "promoting factor."

A study of this entire series<sup>16</sup> has shown that a highly significant association exists between larger size of papillary carcinomas and female sex. This suggests that the "promoting factor" is more active in females than in males. This study also suggests that the growth of papillary carcinomas is not directly dependent on whether the tumor is "spontaneous" or radiation-induced. The pronounced male preponderance in the group with "circumscribed"

質の証拠として頸部リンパ節転移が2例に認められている。この2例における転移巣は、原発性腫瘍よりはるかに大きく、明確な乳頭状癌であった。<sup>8</sup> この種の微小腫瘍を有する一連の患者についての報告は、これが最初であるが、これに似た病変の顕微鏡写真は、Butler ら、<sup>9</sup> Gikas ら<sup>10</sup> ならびに Gray および Doniach<sup>11</sup> によって発表されている。前の二つの論文では、<sup>9,10</sup> 腫瘍は潜在性頸部リンパ節転移を併発していたと報告されており、あとの論文では、<sup>11</sup> 甲状腺内の別の所に明確な乳頭状癌が認められている。

今回の調査における「限局性」と「侵襲性」の区別は、組織学的に増殖の形跡が認められるか否かによってのみ行なわれた。しかし、領域リンパ節への転移と腫瘍増殖との相関はあまりなく、<sup>5,8,12</sup> 今回の調査例では、「限局性」および「侵襲性」の微小癌における転移の頻度は同じであった。

腫瘍増殖という要因は、これらの腫瘍の生物学的潜在能力を全面的に説明するものではないが、それが宿主における特異的な増殖促進因子の支配下にあると推測されているため、特別の重要性を有するものである。放射線あるいはその他の発癌物質による甲状腺腫瘍の誘発には、二つの独立した過程が関与しているという説がある。<sup>13,14</sup> すなわち、その一つは、発癌物質による腫瘍の「発生」である。他の一つは、なんらかの宿主因子による腫瘍増殖の「促進」であり、この因子は一般に甲状腺刺激ホルモン (TSH) であると考えられている。

腫瘍の「発生」は、甲状腺細胞に変化が起こることであり、その増殖が促進されて腫瘍が形成されると考えられている。増殖の促進がない場合は、この「発生」した病巣がいかなる経過をとるか不明である。放射線照射のみによって甲状腺細胞に染色体異常を誘発できるが、<sup>15</sup> 腫瘍の形成には、このほかにTSH刺激が必要である。<sup>14</sup> 甲状腺細胞に「発生」した変化は、組織学的に検出できない場合があるかもしれないが、他方、細胞学的検査で腫瘍増殖の形跡を伴わない甲状腺癌として認められる場合もあるであろう。本調査における「限局性」微小癌は、この種の細胞から成る病巣であるかもしれない。しかし、「侵襲性」微小癌では、腫瘍増殖の組織像があり、おそらく「促進因子」の影響を受けているであろう。

調査例全部について行なわれた検討では、<sup>16</sup> 大きい乳頭状癌と女性との関係がきわめて有意であることが認められている。このことは、「促進因子」の活動が男よりも女において著しいことを示唆する。その調査では、乳頭状癌の増殖は、腫瘍が放射線誘発性であるか、「自然発生」性であるかということと直接関係はないということ

microcarcinomas is another indication of the lesser tendency for a papillary carcinoma to grow in a male patient than in a female.

The suggested radiation-dose-prevalence associated with the "circumscribed" microcarcinomas is further support for the hypothesis that radiation may act as an initiating factor alone, and does not itself promote the tumor to grow. This is in accord with the findings of Doniach<sup>14</sup> and Lindsay and associates<sup>17</sup> in experimental studies. Although atomic radiation has been suggested as an initiating factor in this series, it is not the only such factor. There are "circumscribed" microcarcinomas in some subjects who received no direct ionizing radiation ATB. These tumors may be "spontaneous" or may be caused by some other unknown carcinogen to which some members of the population may have been exposed. In experimental studies, various chemical carcinogens, as well as radiation, may initiate thyroid neoplasms.<sup>14,17</sup>

The suggested radiation-dose-prevalence relationship of the "circumscribed" microcarcinomas also implies the possibility that some tumors in this series may have received their initial stimulus to develop ATB. Because the earliest autopsy in this series was performed in 1957 and most were performed after the reorganization of the ABCC-JNIH autopsy program in 1961, at least 12 years had elapsed from radiation exposure in 1945 to autopsy in 1957 or later. Under some circumstances, therefore, a thyroid carcinoma may remain a long time as a minute neoplasm that has no evidence of growth on histologic examination.

The male to female ratio for the 55 patients with "invasive" microcarcinomas in this series was similar to that of the entire series of papillary carcinomas (251 males to 274 females). The lesions had histologic evidence of growth which, according to the two-stage theory, would indicate that they were under the influence of endogenous "promoting factor." It is unlikely that these tumors were subjected to continual stimulation for growth for a protracted period, because they probably would have grown beyond the 0.1 cm size limit of tumors included in this report. This is a possible reason for the lack of a positive radiation-dose-prevalence relationship in this group of tiny but "invasive" neoplasms. A tumor initiated ATB would have had its initial carcinogenic stimulus at least 12 years prior to histological examination in this study. However, the variable growth of a papillary carcinoma makes the estimation of a tumor's age on the basis of its size subject to error. It is possible under the two-stage theory that a tumor may have remote initiation but only recent promotion, or that the levels of promoting factor may

を示唆している。「限局性」微小癌例が男に圧倒的に多いことも、乳頭状癌の増殖が女よりも男において少ないことを示している。

「限局性」微小癌の有病率と放射線量との間に関係のあることが示唆されていることは、放射線が発生因子としてのみ作用し、放射線自体は腫瘍の増殖を促進しないという仮説を支持するものである。これは、Doniach<sup>14</sup> および Lindsay ら<sup>17</sup> の実験結果とも一致する。今回の調査例では、原爆放射線が発生因子であったとも考えられるが、それが唯一の因子ではない。原爆時の直接電離放射線を全く受けなかった者にも「限局性」微小癌が若干例認められている。この腫瘍は「自然発生」性のもかもしれないし、この調査対象中の一部の者が受けたその他の未知の発癌物質によって生じたものかもしれない。実験的研究では、放射線以外の種々の化学的発癌物質による甲状腺新生物の発生も認められている。<sup>14,17</sup>

「限局性」微小癌の有病率と放射線量との間に関係が示唆されていることは、今回の調査における腫瘍のうちに、原爆時に初めて発癌に対する刺激を受けたものが若干あるという可能性を示すものである。今回の調査における剖検例の最も早いものは1957年に行なわれたが、大部分は、ABCC・予研剖検プログラムが再編成された1961年以後の例であるので、1945年の放射線被曝から1957年あるいはそれ以後において剖検が行なわれるまでに少なくとも12年経過していた。したがって、ある条件のもとでは、甲状腺癌が長期にわたって微小な新生物にとどまり、組織検査で増殖の形跡を示さないことがありうるであろう。

今回の調査における「侵襲性」微小癌55例の男女比は、乳頭状癌の全例における比率(女274名対男251名)と同じであった。これらの病変は、増殖を示す組織像を呈し、2段階説によれば、これらの腫瘍が内因性の「促進因子」の影響を受けたと考えられる。これらの腫瘍は、増殖に対する刺激を長期間連続的に受けたとは考えられない。すなわち、その場合は本報告における腫瘍の大きさの限度である0.1 cm以上に成長したであろう。これらの微小ではあるが「侵襲性」の新生物に有病率と放射線量との間の明確な関係が認められなかったことは、これが原因であった可能性がある。今回の調査では、原爆時に発生した腫瘍が最初の発癌刺激を受けたのは、組織検査が行なわれる少なくとも12年前のことになる。しかし、乳頭状癌の増殖速度が一定でないため、その大きさに基づく持続期間の推定には誤差が生ずる。2段階説によれば、腫瘍の発生がはるか以前であっても、その増殖の促進が最近であったり、促進因子の程度に変動があったりする

fluctuate. If, however, the "invasive" microcarcinomas are indeed recent in initiation, then thyroid carcinomas can originate "spontaneously" in elderly persons (the average age at death in this group of persons was more than 70 years). A previous study from this series<sup>18</sup> has concluded that radiation-induced papillary carcinomas of the thyroid can be initiated in adults.

It is not suggested that the circumscribed tumors reported on in this study are separate entities from the invasive papillary carcinomas but rather that they represent the initial phase in the natural history of an endocrine-dependent neoplasm. Under the proper stimulation by "promoting factor," they might grow into an invasive, perhaps even clinically apparent, tumor. But given no stimulus by "promoting factor," they might remain indefinitely as minute nests of atypical cells without evidence of invasion or growth.

可能性がある。しかし、「侵襲性」微小癌が実際に最近発生したのであれば、甲状腺癌が高齢者において「自然」に発生しうることを示す(これらの患者の死亡時の平均年齢は70歳以上であった)。これらの調査例に関する以前の研究では、<sup>18</sup>放射線誘発性甲状腺乳頭状癌が成人に発生することがあると結論されている。

本報告における限局性腫瘍は、侵襲性乳頭状癌とは別個の疾患であると思えない。むしろ、内分泌系依存性新生物の自然史における初期段階を示すものではないかと考えられる。「促進因子」による適当な刺激があったならば、侵襲性腫瘍に発達したかもしれないし、臨床的に検出できるような腫瘍になることさえあったかもしれない。しかし、「促進因子」による刺激がない場合は、非定型な細胞の微小病巣のままでもいつまでも残り、侵襲あるいは増殖の形跡を示さないであろう。

## REFERENCES

### 参考文献

1. WOOLNER LB, BEAHR OH, et al: Classification and prognosis of thyroid carcinoma: A study of 885 cases observed in a 30 year period. *Amer J Surg* 102:354-87, 1961  
(甲状腺癌の分類および予後: 30年間に観察した885例の研究)
2. IBANEZ ML, RUSSELL WO, et al: Thyroid carcinoma - biologic behavior and mortality: Postmortem findings in 42 cases, including 27 in which the disease was fatal. *Cancer* 19:1039-52, 1966  
(甲状腺癌—その生物学的態度と死亡率: 本症が死因であった27例を含む47例についての剖検所見)
3. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. 1. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969  
(広島および長崎における甲状腺癌. 1. 剖検例における甲状腺癌の有病率)
4. MORTENSEN JD, BENNETT WA, WOOLNER LB: Incidence of carcinoma in thyroid glands removed at 1000 consecutive routine necropsies. *Surg Forum* 5:659-63, 1954  
(連続1000例の通常剖検で摘出された甲状腺における癌の有病率)
5. 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  
(甲状腺の潜在性乳頭状癌: 30年間に観察した140例についての調査)
6. HAZARD JB: Neoplasia. In *The Thyroid*. Ed by JB Hazard and DC Smith. Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1964, pp 239-55  
(新生物)
7. KEY CR, SAMPSON RJ, et al: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. 2. Thyroid carcinoma associated with other primary cancers. *ABCC TR* 18-69  
(甲状腺癌と他臓器原発性癌の併発. 広島・長崎)
8. SAMPSON RJ, OKA H, et al: Metastases from occult thyroid carcinoma: An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 25:803-11, 1970  
(潜在性甲状腺癌の転移: 広島・長崎における剖検調査)
9. 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)

10. GIKAS PW, LABOW SS, et al: Occult metastasis from occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 20:2100-4, 1967  
(潜在性乳頭状甲状腺癌の潜在性転移)
11. GRAY A, DONIACH I: Morphology of the nuclei of papillary carcinoma of the thyroid. *Brit J Cancer* 23:49-51, 1969  
(甲状腺乳頭状癌における細胞核の形態)
12. HAZARD JB: Small papillary carcinoma of the thyroid: A study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest* 9:86-97, 1960  
(小さな乳頭状甲状腺癌: 特にいわゆる非被膜形成性硬化性腫瘍に関する研究)
13. HALL WH: The role of initiating and promoting factors in the pathogenesis of tumors of the thyroid. *Brit J Cancer* 2:273-80, 1948  
(甲状腺腫瘍の成因における発生因子と促進因子の役割)
14. DONIACH I: Experimental induction of tumors of the thyroid by radiation. *Brit Med Bull* 14:181-3, 1958  
(放射線による甲状腺癌の実験的誘発)
15. MOORE W Jr, COLVIN M: Chromosomal changes in the Chinese hamster thyroid following X-irradiation in vivo. *Int J Radiat Biol* 14:161-7, 1968  
(中国産チョウセンネズミに対するX線生体照射後の甲状腺における染色体変化)
16. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: Papillary carcinoma of the thyroid gland, sex and size related features: A study of 525 cases diagnosed at autopsy in Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 8-69  
(甲状腺乳頭状癌. 性および大きさとの関係を示した特徴について: 広島・長崎における剖検で診断された525例の調査)
17. LINDSAY S, NICHOLS CW Jr, CHAIKOFF IL: Carcinogenic effect of irradiation: Low doses of radioactive iodine on the thyroid gland of the rat and mouse. *Arch Path* 85:487-92, 1968  
(放射線照射の発癌効果: ラットおよびマウスの甲状腺に対する放射能性ヨードによる低線量投与)
18. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: The age factor in radiation carcinogenesis of the human thyroid: A study of 536 cases of thyroid carcinoma from Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 7-69  
(放射線によるヒト甲状腺癌発生における年齢要因: 甲状腺癌536例の調査. 広島・長崎)