

甲状腺細胞充実巣 (Solid cell nests) —組織形態と病理学的意義—

加 藤 良 平

山梨医科大学第二病理

抄 録：甲状腺のいわゆる細胞充実巣 so-called solid cell nests (SCN) の形態，病理学的意義等について記述した。SCN は決して稀な所見ではなく，剖検例甲状腺 (240例) では10.0%に見いだされた。組織学的に SCN は細胞間橋を有しない非角化型扁平上皮細胞か移行上皮様の細胞からなり，様々な分子量のケラチンや癌胎児性抗原 (CEA) が免疫組織化学的に証明された。また細胞巣の辺縁ないしは周囲にカルチトン陽性細胞 (C 細胞) が孤立性に見いだされた。充実性構造に加えて，扁平上皮細胞や粘液細胞が内面を覆う嚢胞状構造がときに認められ，その腔内には好酸性物質，細胞崩壊片，酸性粘液物質を容れていた。これらの形態的所見は SCN の鰓後体由来を示唆するものと考えられる。SCN と甲状腺実質細胞との発生学的関係や腫瘍の発現母地としての可能性についても考察を加えた。

キーワード 甲状腺，細胞充実巣，免疫組織化学，C 細胞，鰓後体

I. はじめに

甲状腺組織中には扁平上皮様の細胞からなる充実性小型の細胞巣が忽然と孤立性にみられることがある。この限局性の組織構造は“細胞充実巣 Solid cell nests (SCN)” と呼ばれている。SCN の最初の記載は古く1907年に Getzowa¹⁾ が異所性の喉頭甲状腺をもった先天性甲状腺機能低下症 (クレチン病) の患者の甲状腺組織中にこの特異な組織構造を見いだした。その後，この所見は特別な甲状腺疾患に伴うものではなく，正常の甲状腺組織内にもしばしば見いだされるのがわかり何人かの研究者が SCN についての病理学的な報告をしている²⁻⁵⁾。しかしながら，その性格や意義については現在でも意見の一致をみていない。

SCN は成書にも記載が極めて乏しいことや，その病理学的意義が不明確なことなどからほとんどその存在を一般に知られていないのが現状であろう。それ故，この組織構造は経験ある病理医でさえもしばしば小型の甲状腺髄様癌，C 細胞過形成巣，扁平上皮化生巣，潜在性の微小癌などと誤認することがある。そこで本稿では SCN の形態を明確に記載するとともにその組織発生，病理学的意義について考察を加えることとした。

II. SCN の頻度と分布

SCN は通常の甲状腺検索 (1~数切片) では約3%の症例にみられる程度である²⁾。しかしながら，より多数切片を作製して検索してみると7~14%^{5), 6)}に見いだされ，系統的な検索では3~5 mm 間隔の全割で26%²⁾，2~3 mm 間隔で61%^{7), 8)}の出現率が報告されている (Table 1)。通常の SCN の大きさを考慮すれ

〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110

受付：1991年8月8日

受理：1991年8月28日

Table 1. Reported prevalence rates (%) of solid cell nests of the thyroid in autopsy series

Prevalence rate	No. of sections	Authors
7%	One	Janzer <i>et al.</i> ⁵⁾
10%	One	Katoh (present report)
14%	Whole thyroid	Autelitano <i>et al.</i> ⁶⁾
26%	3-5 mm steps	Yamaoka ²⁾
61%	2-3 mm steps	Harach ⁷⁾

ば、出現率はさらに検索精度をあげることで高くなることが予想され、この構造は異常あるいは特別なものではなくヒト甲状腺に普通にみられる所見であることが考えられる。

山梨医科大学病理学教室で1988～1991年までの間に剖検された240例の甲状腺組織(1症例につき概ね1側葉の中央部を通る1切片のみ)を用いSCNの出現頻度を検索してみると、10.0%(24例)にSCNが見いだされた(Table 1)。この24例ではSCNの数はいずれも1例につき1個から2個で、甲状腺の辺縁部でみられたものではなくいずれも側葉の中央部付近でみいだされた。SCN甲状腺内での局在は特徴的でHarach^{7),8)}によれば主として側葉の中央あるいは上1/3の領域に分布し、1側葉のみ1個あった症例が全体の64%、両葉に1個ずつみられる例は16%、1側葉のみ2個が7%、両葉にそれぞれ1個と2個みられた例が1%、1個と3個、1個と4個も同じく1%、1側葉に3個が4%、両葉に多数(6個以上)みられたものが、6%であったとしている。多数性のSCNの腺内分布は特別な傾向を持たないことも報告されている。年齢的には新生児あるいは小児の甲状腺組織中にも見いだされているが^{2),8)}、自験例24例はいずれも40才以上の症例(40才以上の212例中24例:11.3%)で、39才以下の28例には一例も発見できなかった。また患者の性や剖検診断とSCNの出現との間にも特別な関係はなかった。

Ⅲ. 組織所見

甲状腺のSCNは直径1 mm以下の微小な組

織構造であり、濾胞間に孤立性に見いだされる。組織学的には周囲を基底膜に囲まれた充実性の細胞巣であり、構成する上皮は多角型から紡錘型で扁平上皮あるいは移行上皮に類似している(Fig. 1)。構成細胞の異型性は乏しく、核は円形から卵円形で細胞の中央に位置する。核分裂像は認められない。また細胞巣内には明かな角化はみられず、細胞間橋も不明瞭である。細胞充実巣は完全に充実性のものと内部に色々な大きさ、形をした腔が認められるものがある。このような腔を構成する上皮は扁平上皮様細胞とともに立方上皮細胞も認められる。腔内および立方上皮の細胞質内にはやや好塩基性でAlcian-blue染色、Mucicarmin染色陽性の粘液、アミラーゼ低抗性Periodic acid Schiff(PAS)染色陽性の物質、あるいはコロイド様物質を容れている。またときに嚢胞状、濾胞状、腺管状などの大型の腔も認められるが、内部にはやはり同様の物質を容れている(Fig. 2)。このような細胞質内あるいは腔内の粘液物質は著者の検索した8例(33.3%)に証明された。

SCNにみられる腺腔には濾胞上皮細胞と扁平上皮様細胞からなるいわゆる“混合濾胞mixed follicles”もときに認められる。この濾胞内腔にはPAS染色陽性のコロイドがみられた。

自験例24例中1例に異所性の副甲状腺組織がSCN近傍に見いだされた(Fig. 3)。なお、自験例では少数例に甲状腺炎、腺腫様結節などがみられたが、大部分の症例では背景となる甲状腺組織には特別な所見はなかった。

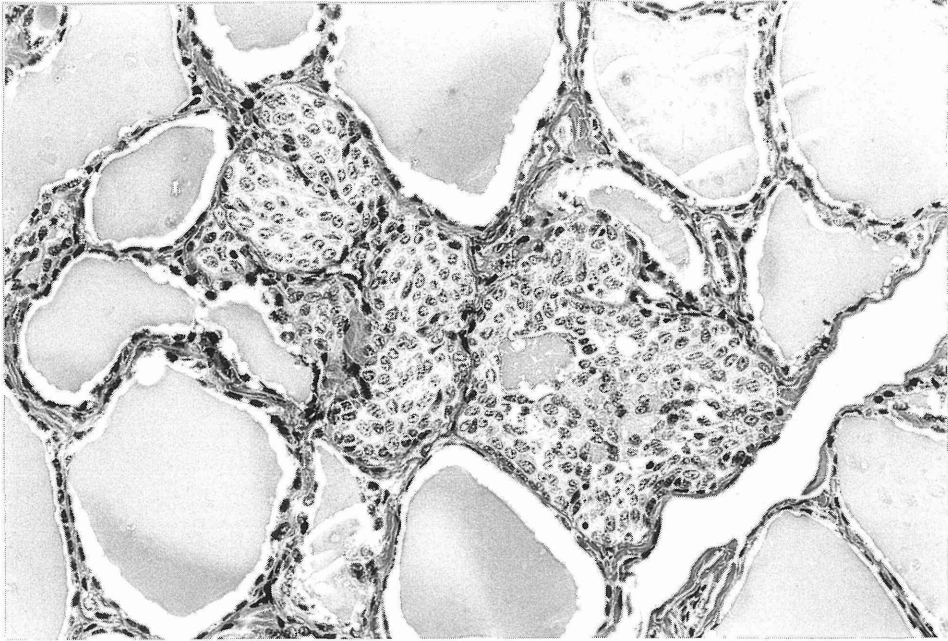


Fig. 1. Solid cell nests composed of epidermoid cells lying between thyroid follicles (H&E, $\times 200$).



Fig. 2. Cystic structure lined by epidermoid cells and containing PAS-positive agranular material (PAS, $\times 200$).

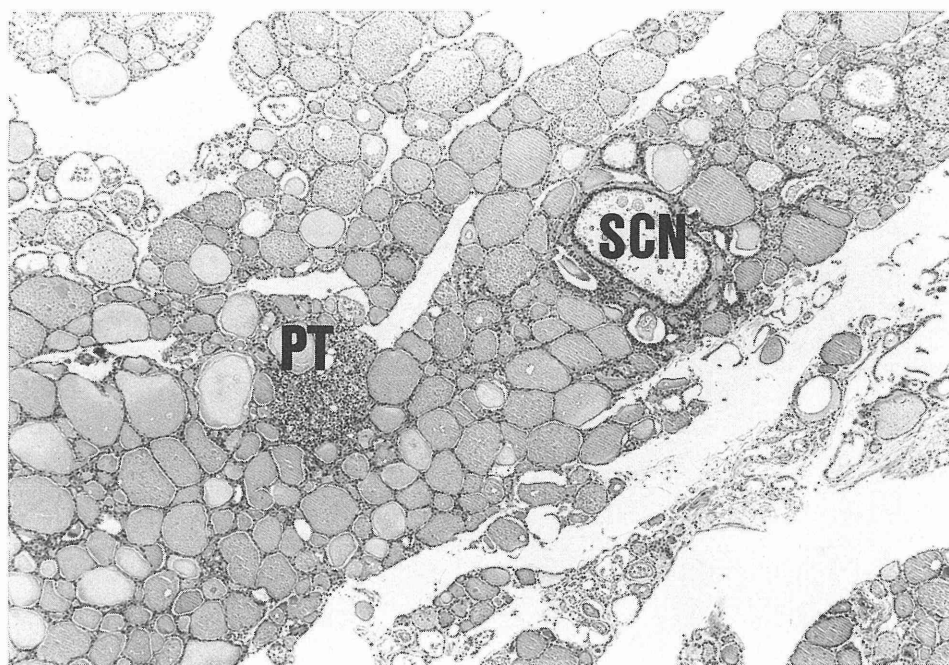


Fig. 3. An aberrant parathyroid tissue (PT) located closely to SCN (H&E, $\times 20$).

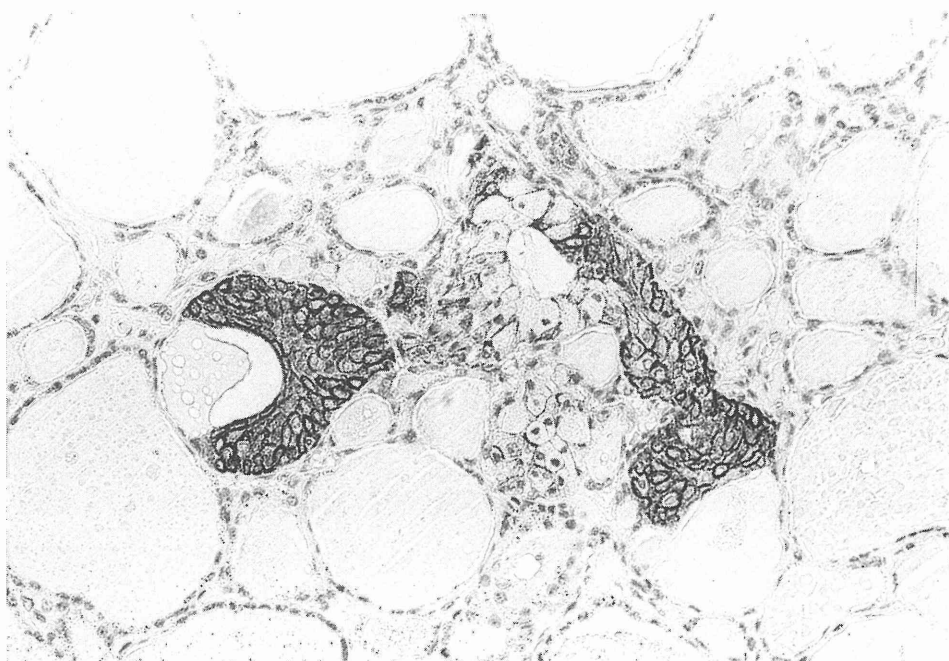


Fig. 4. Epidermoid cells of SCN showing positive staining for keratin (immunohistochemistry, AE-1, $\times 200$).

Ⅳ. SCN の免疫組織化学

ケラチンは主として上皮細胞が有する中間径線維の一つであるが上皮細胞の種類により有するケラチンの分子量が異なることが知られている。そこで SCN を構成する細胞と濾胞上皮細胞の性質の違いを分子量の異なるケラチンを認識する数種類の抗体を用いて検討した (Table 2)。SCN の扁平上皮様細胞は検索した 4 種類の抗ケラチン抗体のいずれでも明瞭な陽性所見を示した (Fig. 4)。しかしながら, SCN の立方上皮成分では陽性像は不規則で, AE-1 以外ではその陽性像は限局していた。濾胞上皮細胞との染色性の比較では SCN は明らかに異なる反応性を示した。AE-1 抗体や AE-3 抗体は比較的特異的に SCN に強い反応性を示し, 濾胞上皮細胞の陽性所見は少なく限局していた (Table 2)。KL-1 抗体と CAM 5, 2 抗体は濾胞上皮細胞と SCN の両者に反応性を示した。ケラチン以外にビメンチン, 癌胎児性抗原 (CEA), サイログロブリン, カルチトニンについて免疫組織化学的に検討した (Table 2)。抗ビメンチン抗体は一部の濾胞上皮細胞に陽性像を認めたが, SCN は陰性であった。抗 CEA 抗体は SCN で一部の細胞や腔内の物質に陽性

像を認めたが濾胞上皮細胞には陰性であった。反対に抗サイログロブリン抗体は濾胞上皮に陽性であったが SCN の上皮は陰性であった。一方, 濾胞上皮細胞と扁平上皮様細胞からなるいわゆる混合濾胞では上皮細胞の一部とコロイドがサイログロブリン陽性であった。SCN の内部あるいはその周囲にはときに明るい胞体を有する細胞が認められ, この細胞はグリメリウス染色陽性であることが報告されている。免疫組織化学的に抗カルチトニン抗体を用いて検討してみると, これらの細胞はカルチトニン陽性で甲状腺 C 細胞と見なされた (Fig. 5)。C 細胞が SCN 内にみられる頻度は 29—54%^{5), 6), 9)}といわれている。

以上の免疫組織化学的結果から SCN を構成する扁平上皮様細胞はケラチンの染色性, 立方上皮細胞は CEA の染色性により濾胞上皮細胞とは明らかに区別し得るものとみなされた。特に AE-1 抗体は SCN を構成するいずれの細胞も極めて明瞭な反応性を示し, 甲状腺組織内の小型の SCN の検出に有用なマーカーになり得ることが示唆された。

Ⅵ. SCN の起源

SCN の起源については従来より研究者によ

Table 2. Immunohistochemical features of solid cell nests (SCN) as compared with normal follicular cells and mucoepidermoid carcinoma of the thyroid (MECT)

Antibodies	Normal follicular cells	SCN		MECT	
		Squamoid	Cuboidal	Squamoid	Cuboidal
<Keratin>					
AE-1 (56, 50, 48, 40 KD)	—~+	++	+	++	+
AE-3 (68, 58 KD)	—~+	++	—~+	++	—~++
CAM 5.2 (52.5, 45, 40 KD)	+	+	—~+	+	—~+
KL-1 (56 KD)	+	+	—~+	—~+	—→+
Carcinoembryonic acid antigen (CEA)	—	—	—~+	—	—~+
Thyroglobulin	+	—	—	—	—

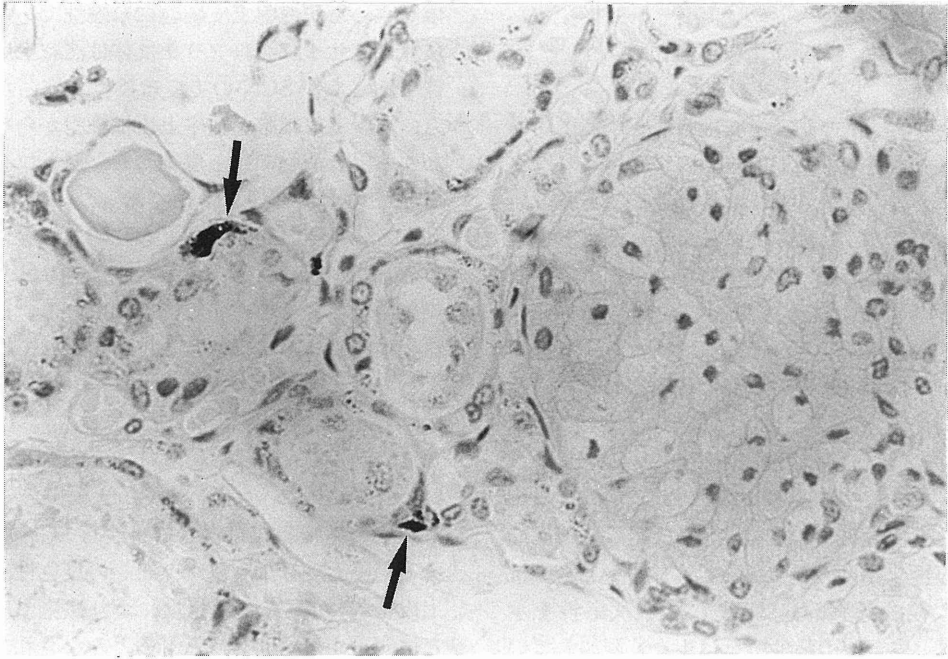


Fig. 5. Peripheral calcitonin containing cells (arrows) in SCN (immunohistochemistry, $\times 400$)

りいくつかの説が提唱されている。一つは扁平上皮化生巣とするもので、これは SCN が扁平上皮様細胞からなることに起因している^{10), 11)}。たしかに橋本甲状腺炎(とくに線維型：Fibros variant)¹²⁾では濾胞上皮細胞はしばしば扁平上皮化生を示し、また濾胞上皮細胞から発生した乳頭癌や未分化癌等¹³⁾でも高頻度に扁平上皮化生を伴うことから、濾胞上皮細胞自身に扁平上皮細胞への分化傾向があることが想定される。しかしながら、自験例ではいずれの症例も背景となる甲状腺組織に明かな病変はみられないこと、細胞巢内あるいは腔内に粘液が存在すること、さらには免疫組織化学的に癌胎児性抗原(CEA)の陽性像をみること等から単なる濾胞上皮細胞の扁平上皮化生巣とは考えにくい。一方、SCN 内あるいはその近傍にカルチトニン陽性細胞(C細胞)が認められることから SCN を潜在性の髄様癌⁴⁾、C細胞過形成巣¹⁴⁾とみなすものもある。C細胞やC細胞から発生した髄様癌ではカルチトニンの他に CEA も陽性であるし、また粘液産生を示す例

も報告されている。さらに最近では管腔構造を示す髄様癌も一般に認知され、形態的ならびに免疫組織化学的にも SCN との類似性があるといえる。しかしながら C細胞過形成、髄様癌で SCN のような扁平上皮細胞への分化は知られておらず、またこれらの病変では免疫組織化学でのカルチトニン陽性像もより広範である。その他、接線方向で切られた甲状腺濾胞とする説もあるが通常 SCN にはサイログロブリンが免疫組織化学的に証明されないことから否定できよう。

前述のように免疫組織化学的に SCN 周囲あるいは内部には C細胞を認めることが多い。また SCN の甲状腺内での分布が C細胞の分布と完全に一致していることも報告されている⁷⁾。すなわち C細胞と SCN は組織解剖学的局在から極めて密接な関係が想定される。現在、C細胞の発生は甲状腺の原基からではなく鰓後体 ultimobranchial body に由来するとされている。それ故、SCN についても C細胞と同様に鰓後体由来と考える研究者が多い^{5), 7)}。さらに

Yamaoka²⁾はSCNの近傍に異所性胸腺組織を認めているし、著者の検討でも異所性上皮小体組織がSCNの近くに見いだされた。胸腺組織や上皮小体組織は発生学的に第3鰓弓、第4鰓弓由来とされていることからこれらの所見もSCNの鰓後体由来を強く示唆するものと考えられる。一方、扁平上皮様細胞と濾胞上皮細胞が同一濾胞内にみられるいわゆる混合濾胞 mixed follicles の存在はSCNと濾胞上皮細胞との関連も示唆するもので、一見SCNを鰓後体由来とする考えに反しているように思われる。しかしながら、牛¹⁵⁾、犬¹⁶⁾、ラット¹⁷⁾では濾胞上皮細胞の一部は鰓後体由来であるとする報告がみられ、またヒトにおいても鰓弓由来である側頸嚢胞 branchial cleft 内に甲状腺濾胞上皮細胞が存在したことが近年報告されてきている¹⁸⁾。それ故、混合濾胞の存在はSCNの鰓後体由来に矛盾しないものとみなした。

VII. 癌の発生母地としての可能性

甲状腺疾患とSCNとの関係において癌の発生母地としての可能性について考えてみたい。粘表皮癌 mucoepidermoid carcinoma は主として唾液腺から発生する腫瘍であるが、その他の臓器原発も知られており、甲状腺で数例が報告されている^{19), 20)}。組織学的に粘表皮癌は角化を伴う扁平上皮からなる部分と粘液産生を伴う管腔構造を示す部分との2成分からなる腫瘍で、組織構成がSCNと類似している (Fig. 6)。免疫組織化学的結果を Table 2 に示したが、両者を比較するといずれもサイログロブリンは陰性で、CEAの陽性所見を認める。各種ケラチン抗体の染色性も類似している。また両者とも腺腔内あるいは上皮内にPAS染色、Alcian-blue 染色陽性の粘液を証明することなどから著者ら¹⁹⁾およびHarach⁹⁾は甲状腺原発粘表皮癌の発生母地としてSCNを考えた。また、甲

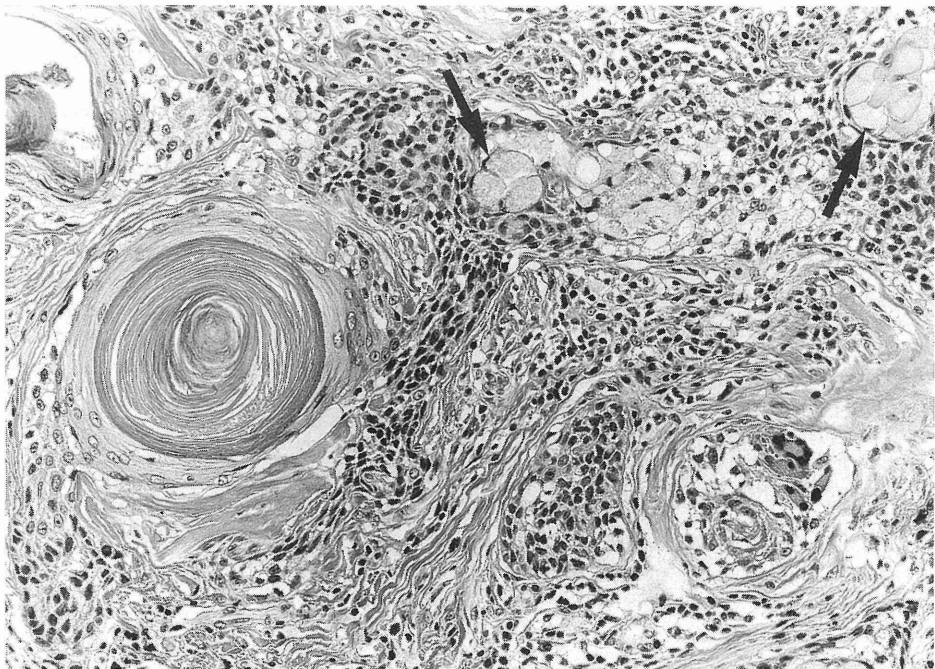


Fig. 6. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid showing epidermoid cell nest containing a typical horny pearl with extensive keratinization. Notice the goblet cells (arrows) intimately intermingled with epidermoid cell nests (H&E, $\times 200$).

甲状腺では扁平上皮癌が発生することがあり、SCNを甲状腺原発の扁平上皮癌の発生母地として考えるむきもある¹⁰⁾。しかしながら、著者は甲状腺癌剖検例での検討からいままでも甲状腺原発の扁平上皮癌といわれている腫瘍は“真の扁平上皮癌”ではなく扁平上皮分化を強く伴った乳頭癌あるいは未分化癌と考えた¹³⁾。なお、甲状腺原発の扁平上皮癌は極めて予後が不良な腫瘍であるが、粘表皮癌はリンパ節転移は高頻度に認めるものの予後は一般に良好なもので両者の鑑別は重要である。

VIII. 結語

現在まで顧みられることの少なかった甲状腺の細胞充実巣(SCN)に焦点をあてて形態像、免疫組織化学的所見を記載し、その組織発生、腫瘍の発生母地の可能性等について考察した。今後、この組織構造がさらに検討されることにより甲状腺濾胞上皮細胞やC細胞の病理学的概念、組織発生などが明確となっていくことが考えられる。

文 献

- 1) Getzowa S. Über die Glandula parathyreoidea, intrathyreoideale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virchow Arch 1907; **188**: 181–235.
- 2) Yamaoka Y. Solid cell nest (SCN) of the human thyroid gland. Acta Pathol Jpn 1973; **23**: 493–506.
- 3) Hull OH. Critical analysis of hundred twenty-one thyroid glands. Arch Pathol 1955; **59**: 291–311.
- 4) Fukunaga FH, Lochett LJ. Thyroid carcinoma in Japanese in Hawaii. Arch Pathol 1971; **92**: 6–13.
- 5) Janzer RC, Weber E, Hedinger Chr. The relation between solid cell nests and C cells of the thyroid gland. Cell Tissue Res 1979; **197**: 295–312.
- 6) Autelitano F, Santeusano G, Di Tondo U *et al.* Immunohistochemical study of solid cell nests of the thyroid gland found from an autopsy study. Cancer 1987; **59**: 477–483.
- 7) Harach HR. Solid cell nests of the thyroid. An anatomical survey and immunohistochemical study for the presence of thyroglobulin. Acta Anat 1985; **122**: 249–253.
- 8) Harach HR. Solid cell nests of thyroid in early stages of postnatal life. Systematic autopsy study. Acta Anat 1986; **127**: 262–264.
- 9) Harach HR. Histological markers of solid cell nests of the thyroid. With emphasis on their expression in thyroid ultimobranchial-related tumours. Acta Anat 1985; **124**: 111–116.
- 10) Jaffe RH. Epithelial metaplasia of the thyroid gland with special reference to histogenesis of squamous carcinoma. Arch Pathol 1973; **23**: 821–830.
- 11) Klink GH, Menk KF. Squamous cells in the human thyroid. Milit Surg 1951; **109**: 406–414.
- 12) Dube VE, Joyce GT. Extreme squamous metaplasia in Hashimoto's thyroiditis. Cancer 1971; **27**: 435–437.
- 13) Katoh R, Sakamoto A, Kasai N *et al.* Squamous differentiation in thyroid carcinoma. With special reference to histogenesis of squamous cell carcinoma of the thyroid. Acta Pathol Jpn 1989; **39**: 306–312.
- 14) Gibson WCH, Peng TC, Crocher BP. C-cell nodules in adult human thyroid: A common autopsy finding. Am J Clin Pathol 1981; **75**: 341–350.
- 15) Ljungberg O, Nilsson PO. Hyperplastic and neoplastic changes in ultimobranchial remnants and in parafollicular (C) cells in bulls: a histologic and immunohistochemical study. Vet Pathol 1985; **22**: 95–103.
- 16) Kameda Y, Ikeda K, Ikeda A. Uptake of radioiodine in follicles of dog C-cell complexes studied by autoradiography and immunoperoxidase staining. Anat Rec 1981; **200**: 461–470.
- 17) Calvert R. Electron microscopic observations on the contribution of the ultimobranchial bodies to thyroid histogenesis in the rat. Am J Anat 1972; **133**: 269–290.
- 18) Parham DM. Laterally situated neck cysts derived from the embryological remnants of thyroid development. Histopathology 1988; **12**: 95–98.
- 19) Katoh R, Sugai T, Ono S *et al.* Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. Cancer 1990; **65**: 2020–2027.

Solid Cell Nests of the Thyroid
—Special Reference to Morphology and Pathological Significance—

Ryohei Katoh

Department of Pathology II, Yamanashi Medical College

The morphology and pathology of so-called solid cell nests (SCN) of the thyroid was investigated in 240 glands. SCN, irregular structures of about 1 mm in maximum diameter, are not uncommon finding in the thyroid; these structures were found in 10.0 percent of 240 glands examined. Histologically, SCN were composed mostly of non-keratinizing epidermoid cells or transitional cells which lack intercellular bridges and were immunohistochemically positive for a panel of high and low molecular weight keratin proteins, as well as for carcinoembryonic acid antigen (CEA). Furthermore, SCN sometimes displayed isolated peripheral calcitonin containing cells (C cells). Occasionally, central cystic structures surrounded by epidermoid cells and/or mucous cells were noted; within the cyst clumps of eosinophilic material, cell debris, and acid mucosubstance were seen. It is most likely that SCN to thyroid parenchymal cells and the probable implications of the relationship of the thyroid "ultimobranchial system" to tumor histogenesis are discussed.

Key words: Thyroid gland, solid cell nest, immunohistochemistry, C cell, ultimobranchial body