

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 竹田 昌彦



論文題目

**「Papillary thyroid carcinoma with heterotopic ossification is a special subtype with extensive progression」**

(異所性骨化を伴う甲状腺乳頭癌は広範な進行を呈する特殊な亜型である)

指導教授承認印

岡本 牧人



## 要旨

### 目的

甲状腺乳頭癌の摘出検体において、癌組織中に骨化とその近傍の結節状の線維化を認めることがしばしばあるが、その臨床病理学的意義はこれまで検討されていない。本研究のは、甲状腺乳頭癌における骨化、線維化の臨床病理学的意義と骨化症例における癌浸潤・転移メカニズムを解明するために行った。

### 方法

2000～2007年に北里大学病院にて切除された甲状腺乳頭癌は207例であった。そのうち病変内に骨化がみられた症例は48例、骨化はないものの結節状線維化が認められたのは26例であった。骨化も結節状線維化も認めない他の症例から34例をランダムに抽出し、これら3群の計108例と、対照として同期間に切除された33例の甲状腺濾胞癌について臨床病理学的検討を行った。

### 結果

骨化あり群では全ての症例で結節状の線維化を有していた。腫瘍径は甲状腺乳頭癌の3群間で有意差を認めなかった。リンパ節転移、腺内転移、脈管浸潤、腺外浸潤は、いずれも骨化あり群において骨化・線維化なし群に比し、有意に高い頻度で認められた。背景の甲状腺組織へのリンパ球浸潤の検討では、3群間に有意差

は見られなかった。免疫染色での検討では腫瘍間質における筋線維芽細胞が骨化あり群と結節状線維化あり群において、骨化・線維化なし群に比べ有意に高密度であった。異所性骨化に関連する bFGF, BMP-2 の発現は 3 群間に有意差を認め、骨化あり群でこれらの因子を最も強く発現していた。微小血管密度は 3 群間に有意差を認めないが、nestin で検討した新生血管の密度は骨化あり群で最も高く、また腫瘍細胞での VEGF 発現も同様に骨化あり群で結果で最も強かった。

### 考察

甲状腺乳頭癌は甲状腺悪性腫瘍の中で最も 70%以上を占めている。近年、甲状腺乳頭癌の手術例は増加しているが、これは超音波検査や穿刺吸引細胞診などの術前診断が正確に行われるようになったことに起因している。甲状腺腫瘍の画像診断において、癌を疑う所見の 1 つとして腫瘍組織内の石灰化が知られており、その画像診断上の有用性が確立されている。実際に摘出検体において、乳頭癌組織中に骨化を認めることがあり、その近傍には結節状の線維化が存在する。しかし、その臨床病理学的意義はいままで検討されていなかった。

今回、甲状腺乳頭癌を腫瘍組織内に出現する異所骨化と線維化の有無により 3 つ型に分類し検討した。骨化あり群はリンパ節転移、脈管侵襲と腺外浸潤が高い発生率を示しており、さらに骨化あり群は結節状の線維化を前例伴っていた。そこで、

腫瘍間質に出現する筋線維芽細胞数について検討したところ、骨化あり群症例と結節状線維化あり群は結節状線維化なし群に比べて優位に多く間質中に筋線維芽細胞の出現を認め、さらに、結節状の線維化部分のみを比較したところ、結節状線維化あり群は、骨化あり群より線維化部分に筋線維芽細胞が多く見られた。これらの所見から結節状の線維化部分は時間の経過とともに硝子化し、異所性の骨化がその硝子化した古い線維性の領域に生ずるものではないかと考えられた。

腫瘍間質の線維化や異所性骨化に関連する蛋白である bFGF, BMP-2 の発現は 3 群間に有意差を認め、骨化あり群がこれらの因子を最も強く発現していたことから、腫瘍細胞がこれらの因子を発現し続けることにより、筋線維芽細胞を分化させ、間質中の線維化、骨化を促すという機構があることが示唆された。

リンパ節転移の機構について、CD34、nestin の染色によりに微小血管密度と VEGF の腫瘍細胞での発現を検討した。CD34 陽性の血管数は 3 群間に差がないにも関わらず、nestin 陽性血管数は骨化あり群で最も多いこと、同様に VEGF も骨化あり群でもっとも強く発現していることから、VEGF 産生による血管新生が骨化あり症例におけるリンパ管浸潤と関連があると考えられた。

## 結語

骨化あり症例は、高頻度にリンパ節転移、腺内多発と腺外浸潤を示した。

癌細胞が発現する bFGF は、筋線維芽細胞を刺激し増殖させることにより、結節状の線維化を形成させる。そして、癌細胞から分泌される BMP-2 によって、硝子化して古くなった結節状の線維化は骨化してくるものと考えられる。このような癌細胞は VEGF を産生し、血管新生とリンパ管浸潤を来たしやすい。

以上の結果より、異所性骨化を伴った甲状腺乳頭癌は、広範な進行を呈する特殊な亜型であると考ええる。