

# A Study on C-cell Distribution & Density in Normal and Pathological Human Thyroid Glands by Immunoperoxidase Method

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7708">http://hdl.handle.net/2297/7708</a>

# 正常および病的ヒト甲状腺におけるC細胞の分布と密度

## — 酵素抗体法による光顕的観察 —

金沢大学大学院医学研究科臨床病理学(附属病院検査部) (主任: 松原藤継教授)

寺 畑 信 太 郎

(昭和59年1月26日受付)

組織学的に著変のない剖検甲状腺 32 例と、外科的に切除された病的甲状腺 35 例について、横断全割標本を作製、酵素抗体法により C 細胞の分布と密度を光顕的に検索した。C 細胞の分布は、剖検甲状腺では甲状腺側葉の上中部境界付近の高さで、腺内の中央よりに集中しており、その分布領域は加齢や高カルシウム血症によっても影響されず、病的甲状腺群においてもほぼ同様であった。C 細胞の密度は、剖検例では新生児群、高カルシウム血症例が成人群の平均に比し有意に高く、成人群では男子が女子に比しやや高値を示した。Basedow 病、慢性甲状腺炎では、一部の症例で成人群の平均を大きく上まわるものが見られたが、有意の増減は認められなかった。濾胞腺腫、乳頭癌の平均密度は成人群に比し有意に低かったが、一部の症例では成人群の平均を上まわるものが見られた。C 細胞は、剖検成人群で傍濾胞域に孤立性に、時に小集簇をなして認められたが、新生児、高カルシウム血症例では、C 細胞はしばしば連続性、環状、小塊状の配列をなし、過形成の状態と考えられた。C 細胞の過形成は、Basedow 病、慢性甲状腺炎等の病的甲状腺群の一部にも見られ、密度の高い例にほぼ一致していた。良性腫瘍である濾胞腺腫中に calcitonin 陽性細胞は認められなかったが、乳頭癌組織中には 10 例中 9 例に、少数ながら calcitonin 陽性細胞が癌細胞に混在して認められ、9 例のうちリンパ節転移を検索し得た 2 例では、転移癌巣中にも僅かながら calcitonin 陽性細胞を認めた。以上の結果より C 細胞は甲状腺内においてほぼ一定の特徴のある分布を示しており、その分布領域の特徴は C 細胞の発生と深く関連しているものと推定された。C 細胞の過形成は、単に甲状腺髄様癌の前駆病変としてのみならず、カルシウム代謝との関連や、甲状腺自身の破壊的病変に対し、反応性に生じることが考えられる。癌組織内に見られた calcitonin 陽性細胞の由来については、癌細胞の calcitonin 産生能を有する細胞への分化の可能性が示唆されたが、さらに検討を要する問題と思われる。

**Key words** Thyroid C-cell, Hyperplasia, Thyroid disease, Calcitonin, Immunoperoxidase method

甲状腺の非濾胞上皮細胞である C 細胞は、1876 年 Baber<sup>1)</sup>によって犬の甲状腺の parenchymatous cell として初めて報告された。その後 interfollicular epithelium cell<sup>2)</sup>, parafollicular cell<sup>3)</sup>, argyrophile zellen<sup>4)</sup> などさまざまな名称で呼ばれていたが、1962 年 Copp<sup>5)</sup> による calcitonin (以下 CT と略) の発見後、1966 年 Pearse<sup>6)</sup> によって CT 産生細胞と同定され、C 細胞と一般に呼ばれるようになった。従来 C 細胞はヒトでは数が少なく系統的観察が不十分で、犬などの動物にお

ける観察が主体であった。また C 細胞の同定法もさまざまであったが、近年 Nakane<sup>7)</sup>, Sternberger<sup>8)</sup> による酵素抗体法を中心とした免疫組織学的手法の普及に伴って、ヒト甲状腺における C 細胞の観察が CT を指標とした免疫組織学的手法を利用しておこなわれるようになった<sup>9)-12)</sup>。一方 Williams<sup>13)</sup> によって甲状腺髄様癌 (medullary carcinoma of thyroid, 以下 MCT と略) が C 細胞由来であることが明らかにされ、MCT との関連において C 細胞が注目をあび、この分野での

A Study on C-cell Distribution & Density in Normal and Pathological Human Thyroid Glands by Immunoperoxidase Method. **Shintaro Terahata**, Department of Clinical Pathology (Director: Prof. F. Matsubara), School of Medicine, Kanazawa University.

発表がさかに行われるようになった<sup>14)~16)</sup>。またCTの生理作用の面からは、高カルシウム血症(以下高Ca血症と略)におけるC細胞の過形成が報告されている<sup>17)~19)</sup>。しかし、MCTを除く甲状腺疾患とC細胞の関連については極めて知見が乏しい。そこで著者は、まず剖検により得られた各年齢層の組織学的に著変のない甲状腺におけるC細胞の分布ならびに密度を、酵素抗体法を用いて顕微鏡的に検索した。そしてこれらの所見を正常対照として、高Ca血症例の甲状腺および外科的に切除された病的甲状腺(Basedow病、慢性甲状腺炎、濾胞腺腫、乳頭癌)について検索した結果との比較検討を行った。

材料および方法

対象は剖検により得られた32例の甲状腺(表1)と外科的に切除された病的甲状腺35例(Basedow病11例、慢性甲状腺炎4例、濾胞腺腫10例、乳頭癌10例)(表2)である。剖検甲状腺は組織学的に著変のないものに限定し、死後5時間以内のものを使用、新生児から70才台までを10才ごとに各々2~5症例観察した。剖検例、外科切除例とも全甲状腺または片側葉を完全切除されたものを用いた。血清カルシウム値(以下血清Ca値と略)は剖検例では4例の高Ca血症を除き正常域にあり外科切除例の術前値は全て正常域に

Table 1. Data of autopsy case.

Case	Age (year)	Sex	Thyroid weight (g)	Cause of death	MCD(N/mm <sup>2</sup> )
1	0 1 DAY	M	1.0	Respiratory distress	54.0
2	0 6 DAY	M	0.9	Respiratory distress	32.1
3	0 2 DAY	M	1.3	Cardiac anomaly	40.3
4	2	F	4	Subdural hemorrhage	25.0
5	3	F	3	Malignant lymphoma	21.0
6	8	F	7	Leukemia	15.2
7	17	M	24	Aplastic anemia	7.7
8	19	M	23	Neuroblastoma	8.0
9	24	F	21	Aplastic anemia	8.4
10	30	F	12	Leukemia	7.8
11	35	M	17	Leukemia	10.6
12	36	F	14	Hepatitis	8.5
(13)	36	M	8	Brain tumor	28.1
14	36	M	18	Cardiac failuar	9.1
(15)	41	M	14	Myocardial infarction	18.0
16	42	M	12	Leukemia	9.6
(17)	47	M	16	Hepatic cancer	25.0
18	49	M	13	Gastric cancer	10.3
19	56	M	16	Renal cancer	8.2
20	56	M	12	Gastric cancer	9.0
21	58	M	13	Cirrhosis	8.3
22	59	M	9	Bladder cancer	11.7
23	59	M	15	Biliary cirrhosis	10.5
24	62	M	20	Rectal cancer	8.1
25	68	M	13	Choledochal cancer	9.3
26	68	M	10	Leukemia	10.9
27	69	F	11	Traffic accident	8.8
28	71	M	24	Rectal cancer	12.6
29	75	M	20	Myocardial infarction	11.1
30	75	F	12	Diabetes	9.0
31	77	M	26	Lung cancer	10.8
(32)	78	F	13	Myocardial infarction	23.8

MCD, mean of C-cell density; ( ), case of hypercalcemia

あった。なお血清 CT 値は全例測定されなかった。

摘出甲状腺は速やかに10%緩衝ホルマリンにて固定、各側葉を4~5mmごとに横断全割狭部および錐体葉は縦断した(図1)。各組織片を型のごとくパラフィン包埋した後、4 $\mu$ mの連続薄切切片を各々数枚ずつ作製し、ゼラチン塗布スライドガラスに貼付した。

染色は Sternberger らの方法<sup>9)</sup>に従い、peroxidase-antiperoxidase を利用した unlabeled antibody enzyme method (以下 PAP 法と略)を行った。1) 脱パラフィン切片に3%過酸化水素水を10分。2) 10% normal sheep serum を30分。3) 一次抗体 (anti human CT rabbit serum) を30分。4) 二次抗体 (antirabbit sheep serum) を30分。5) peroxidase-antiperoxidase complex rabbit serum を30分、moist chamber 中、室温でそれぞれ反応させた。血清はいずれも Immlok 社 (USA) のものを用いた。各反応操作間は pH0.01M リン酸緩衝液 (以下 PBS と略) で洗滌した。呈色は0.005%過酸化水素加3,3'ジアミノベンチジンを用い5~10分発色させ、メチルグリーンにて核染色後、脱水、封入し、光学顕微鏡で観察した。反応特異性は、陽性対照として MCT 例の切片を同時

に用い、また一次抗体を PBS で稀釈した正常ウサギ血清で置換することにより確認した。また必要に応じて hematoxylin eosin 染色 (以下 HE 染色と略) も行った。

C 細胞の密度の算出に際し、光顕上で観察される細胞密度の印象を客観的に反映させる適切な方法として

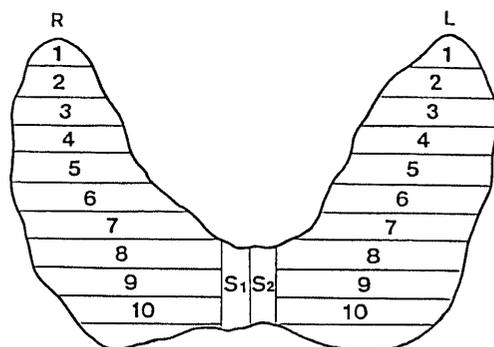


Fig. 1 Schematic illustration of transverse section (from case 16). R, right lobe; L, left lobe; S, isthmus or pyramidal lobe; 1~10, fraction number.

Table 2. Data of pathological case.

Case	Age (year)	Sex	Thyroid weight (g)	MCD (N/mm <sup>2</sup> )	Case	Age (year)	Sex	Thyroid weight (g)	MCD (N/mm <sup>2</sup> )
<b>Basedow's disease</b>					<b>Thyroid adenoma</b>				
1	29	F	48	6.9	1	52	F	20 R	4.1
2	31	F	62	6.7	2	32	F	18 L	2.8
3	40	F	50	2.4	3	32	F	16 R	4.2
4	30	F	36	5.3	4	35	F	15 R	4.5
5	23	F	44	17.5	5	44	F	9 R	6.4
6	15	M	44	105.4	6	61	F	11 L	12.0
7	18	F	42	14.3	7	56	F	12 R	3.7
8	20	M	50	9.7	8	53	F	14 L	6.7
9	30	F	73	3.4	9	63	F	10 L	12.5
10	18	F	26	3.1	10	68	M	8 R	18.4
11	26	M	57	11.3	<b>Thyroid carcinoma</b>				
<b>Chronic thyroiditis</b>					1	57	F	16 R	12.9
1	46	F	48 R & L	12.9	2	29	F	11 R	4.2
2	62	M	16 R	44.9	3	33	F	20 R	4.7
3	55	F	18 L	4.7	4	54	F	12 R	3.7
4	74	F	39 R & L	8.3	5	41	F	14 L	4.3
					6	72	F	13 L	6.1
					7	63	M	12 L	3.4
					8	46	F	8 L	2.4
					9	58	F	10 R	11.6
					10	55	M	14 R	2.0

MCD, mean of C-cell density; R, right lobe; L, left lobe

次の算出法を試みた。C細胞の認められた全葉あるいは片側葉の横断切片全部について、C細胞の分布する領域をMicrometerを用いて1mm四方のsectionに分割し、認められたC細胞の総数をC細胞が含まれていたsectionの総数で除し、各症例の平均密度を算出した(図2)。推計学的検索はstudentのtテストを用い、危険率5%以下を有意差ありと判断した。

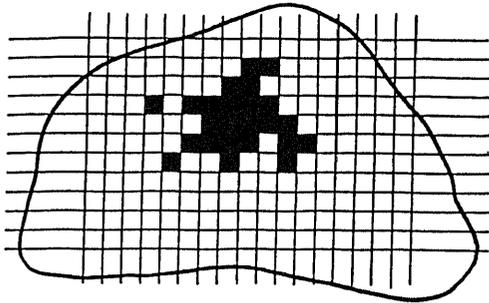


Fig. 2 Morphometry of C-cell density  
 □, section 1×1 mm; ■, section containing C-cell.  
 mean of C-cell density =  $\frac{\text{total C-cell number}^*}{N^{**}}$   
 \*; total Cell number in each case, \*\*; total section number containing C-cell in each case.

成 績

I. 剖検甲状腺におけるC細胞の分布と密度(表1, 図5)

C細胞分布の一般的特徴:C細胞は,PAP法による染色で,胞体が茶褐色顆粒状に染まる細胞として甲状腺濾胞に接してすなわち傍濾胞域に,孤立性あるいは小集族をなして認められる。連続切片のHE染色標本で観察すると,これらのCT陽性細胞は濾胞上皮細胞に比し,胞体が大きく淡明で核のやや大きな細胞に該当していた。甲状腺におけるC細胞の分布領域は,症例によりややばらつきはあるが側葉を上,中,下に3等分すると,各年齢層に共通して両側葉の上中部境界の高さ付近に集中しており,左右差も比較的少なかった(図3)。C細胞は,上極には少なく,下極狭部には全く認められなかった。C細胞の分布領域を上下方向から検討すると,分布領域内で断続することはなく認められ,その中央付近で密度が高く,上下にゆくに從って密度は漸減した。横断面で見ると,C細胞は腺内中央よりに集中して認められることが多く,周辺部(被膜直下)には少なかった(図4)。以下,各年齢層および高Ca血症に分けて記述する。

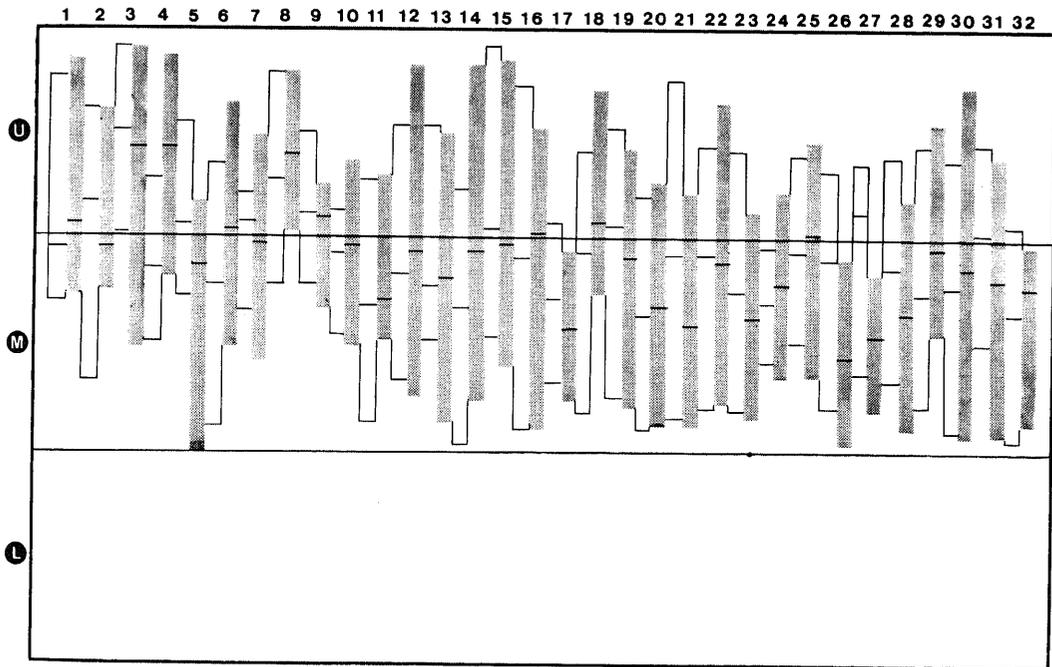


Fig. 3. The site of C-cell distribution of autopsy case  
 U, upper third of lateral lobe; M, middle third of lateral lobe; L, lower third of lateral lobe;  
 ■, left lobe; □, right lobe; —, portion of maximal C-cell density.

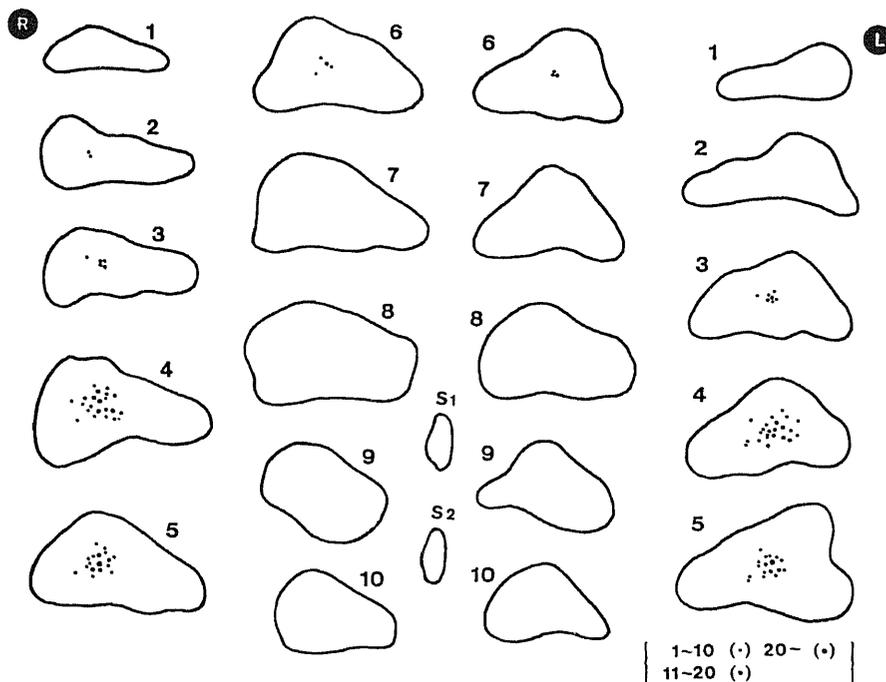


Fig. 4. An example of horizontal mapping of C-cell distribution (from Case 16)  
 (R), right lobe; (L), left lobe: each dot represents cell density & location.

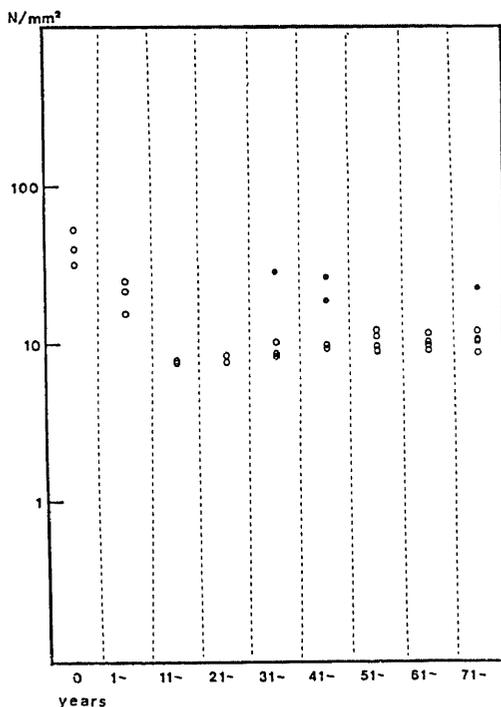


Fig. 5 Mean of C-cell density of autopsy cases  
 ●, case of hypercalcemia.

1. 新生児

C細胞の分布領域は非常に鮮明で、一見して密度が高く(photo 1 a), 3例の平均密度は42.1個/mm<sup>2</sup>であった。C細胞はあたかも濾胞細胞を置換するかのごとく、環状をなして認められたり、集塊状配列を示しており、また染色性の濃淡が目立った(photo 1 b)。

2. 幼児

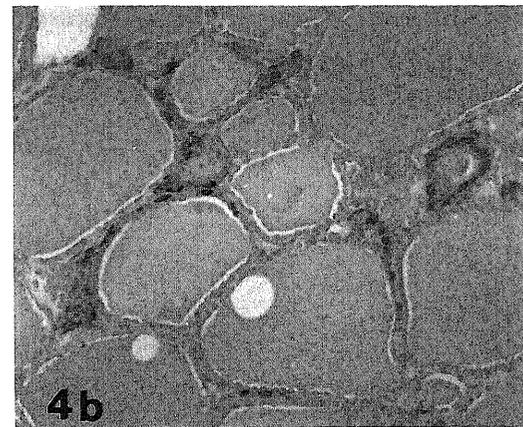
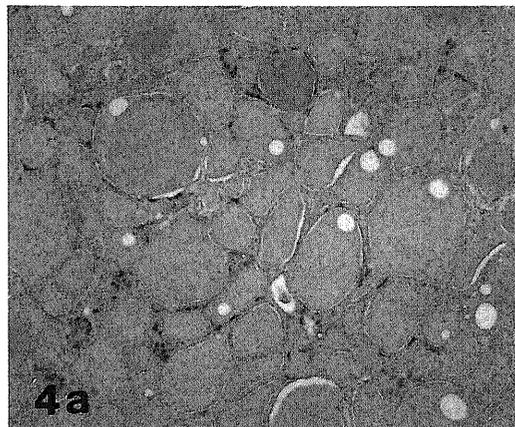
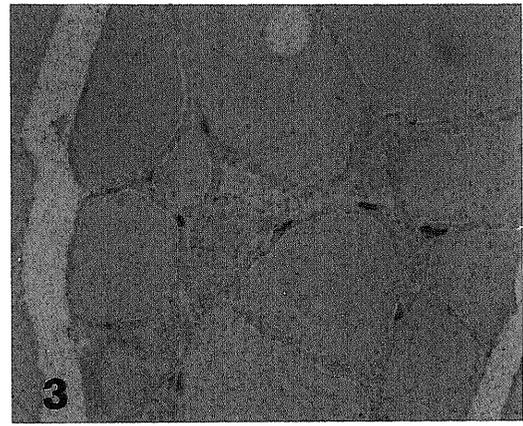
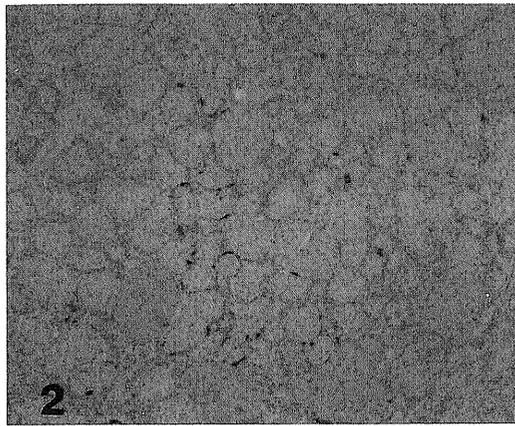
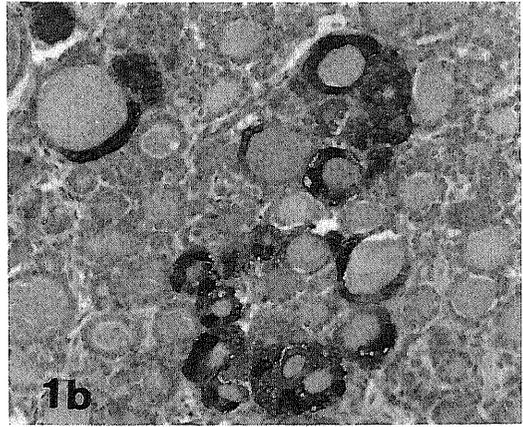
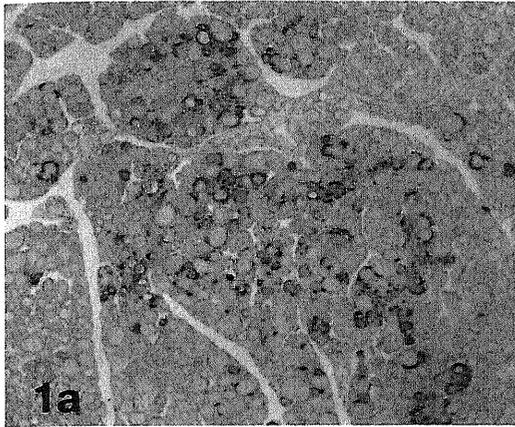
3例の平均密度は20.4個/mm<sup>2</sup>で、新生児群に比し有意に低く、C細胞の分布領域は比較的鮮明であるが、連続性、集塊状の配列は新生児群に比し乏しかった(photo 2)。

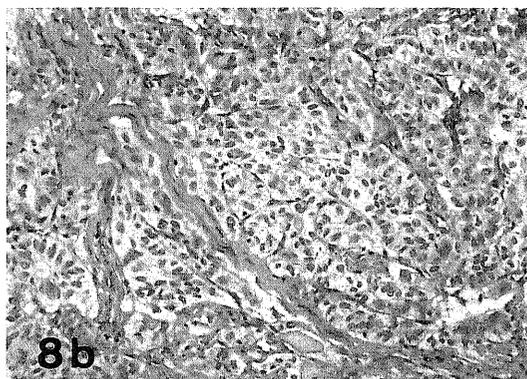
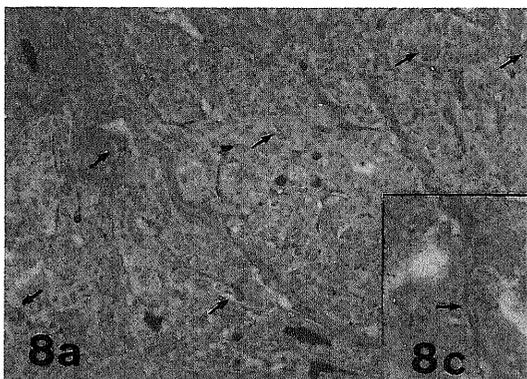
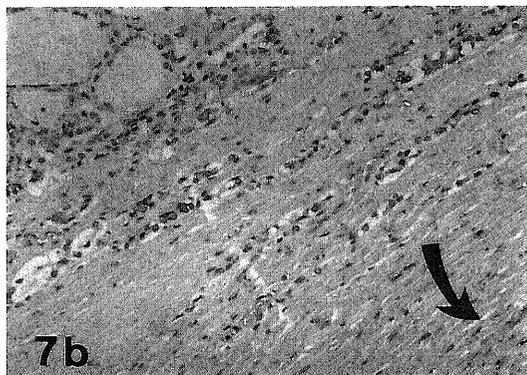
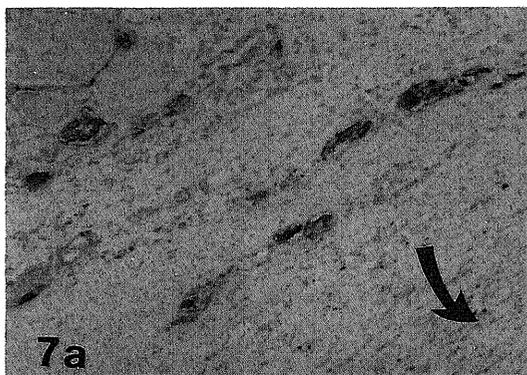
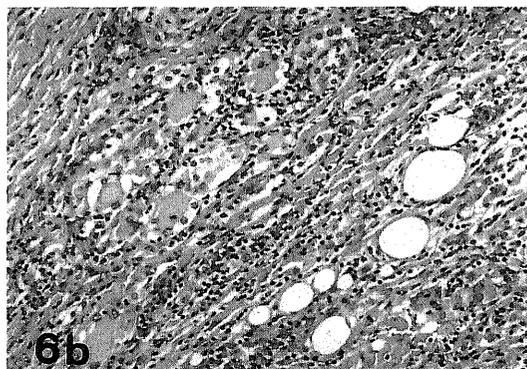
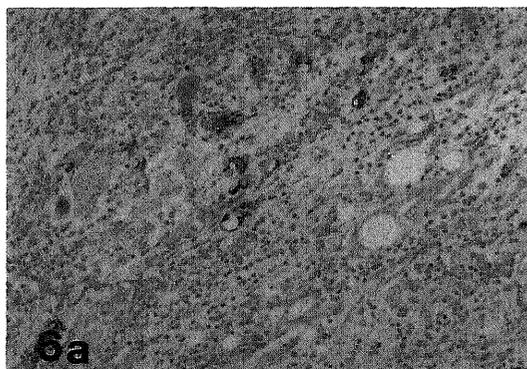
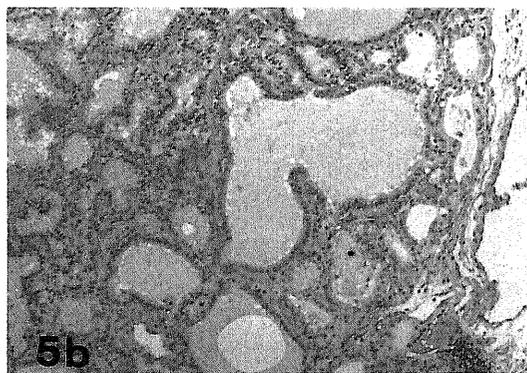
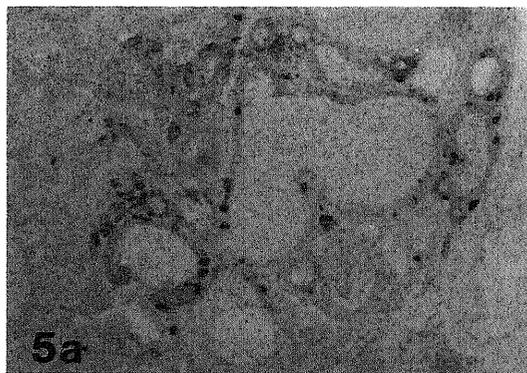
3. 成人

高Ca血症例を除く21才以上の20例のC細胞平均密度は、9.6個/mm<sup>2</sup>で、新生児群、幼児群に比し有意に低く、C細胞の分布領域は不鮮明となり、C細胞は孤立性に傍濾胞域に認められた(photo 3)。しかし、一部の症例では局所的に連続性あるいは小集塊状をなす部も見られた。また15例の男子と5例の女子のC細胞平均密度を比較すると、男子(10.0個/mm<sup>2</sup>)が女子(8.5個/mm<sup>2</sup>)よりやや高かった。

4. 高Ca血症

高Ca血症4例の血清Ca値は7.2~8.3mg/dl(正





常値, 4.3~5.8 mg/dl) で, C細胞の平均密度は23.7個/mm<sup>2</sup>と成人群に比し有意に高かった(図5). 分布領域内のC細胞は処々環状あるいは集塊状配列を示し, 新生児群に相似した所見を呈した(photo 4 a, b).

II. 病的甲状腺におけるC細胞の分布と密度(表2, 図10)

1. Basedow病

C細胞の分布領域は剖検甲状腺群と同様であった(図6). C細胞の密度は11症例を平均すると16.9個/mm<sup>2</sup>と比較的高かったが青年群(case 7, 8)と成人群との間に有意の差は認められなかった. 青年群, 成人群の平均密度を上まわった5例(case 5, 6, 7, 8, 11)の平均年齢は20.4才で, 他症例の平均年齢29.7才より若かった. Case 6は15才の男子で, C細胞の平均密度は, 105.4個/mm<sup>2</sup>と著明な高値を示しており, C細胞は傍濾胞域に連続性, 環状, 時には小塊状の配列を示し, 新生児, 高Ca血症例の所見に類似していた. また新生児と同様染色性の濃淡が目立った(photo 5 a, b).

2. 慢性甲状腺炎

Case 1, 4は全甲状腺, case 2, 3は片側葉を使用した. Case 1, 3はびまん性の case 2, 4は散在性の

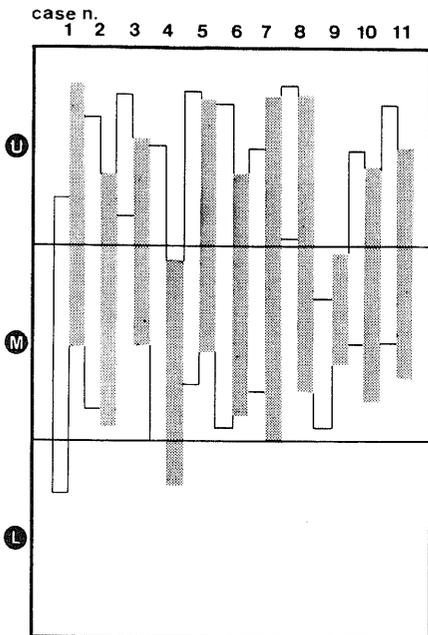


Fig. 6 The site of C-cell distribution in Basedow's disease U upper third of lateral lobe; M middle third of lateral lobe; L lower third of lateral lobe; □, right lobe; ▨, left lobe.

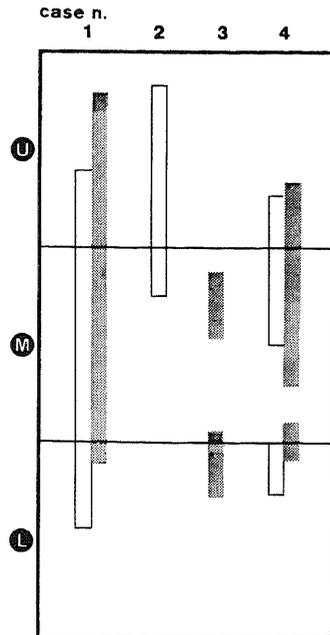


Fig. 7 The site of C-cell distribution in chronic thyroiditis U, upper third of lateral lobe; M, middle third of lateral lobe; L, Lower third of lateral lobe; □, right lobe; ▨, left lobe.

慢性甲状腺炎であった. びまん性炎, 散在性炎にかかわらず, C細胞の分布領域は剖検甲状腺群と類似していたが, case 3, 4では上下方向の分布連続性が失われていた(図7). 4例のC細胞平均密度は17.7個/mm<sup>2</sup>と比較的高かったが, 成人群との間に有意差は認められなかった. 密度の高かったcase 1では, C細胞が, 小型濾胞に接するか, あるいはあたかも間質内にあるかのごとく, 孤立性または小塊状をなして認められた(photo 6 a, b), また同様に密度の高かったcase 2では炎症の比較的高かった部に多数のC細胞が集塊状をなして認められた.

3. 濾胞腺腫

いずれも腺腫を含む片側葉を用いた. C細胞の分布領域は, 甲状腺内における腺腫の局在によって多少の偏位はあるが, 剖検甲状腺群とほぼ同様であった(図8). 10例のC細胞平均密度は7.6個/mm<sup>2</sup>で, 成人群に比し有意に低かったが, 成人群の平均を上まわったcase 6, 9, 10では, C細胞が腫瘍の被膜外層部や周囲甲状腺部に, 孤立性にあるいは小集簇をなしてC細胞が認められた(photo 7 a, b). 腺腫内にはCT陽性細胞は全く認められなかった.

4. 乳頭癌

主な癌巣を含む片側葉について観察したがC細胞

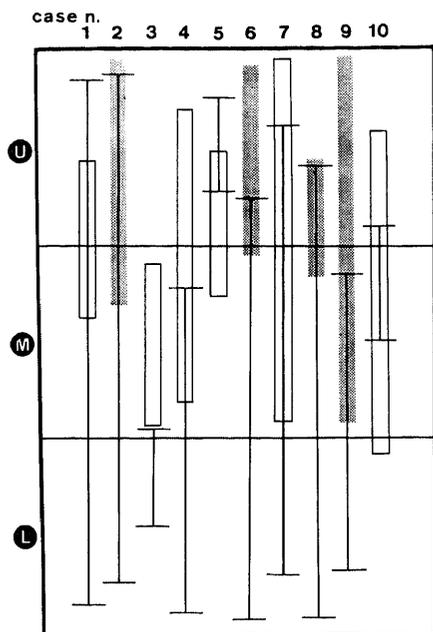


Fig. 8 The site of C-cell distribution in thyroid adenoma **U**, upper third of lateral lobe; **M**, middle third of lateral lobe; **L**, lower third of lateral lobe;  $\square$ , right lobe;  $\blacksquare$ , left lobe;  $—$ , tumor spread in lobe.

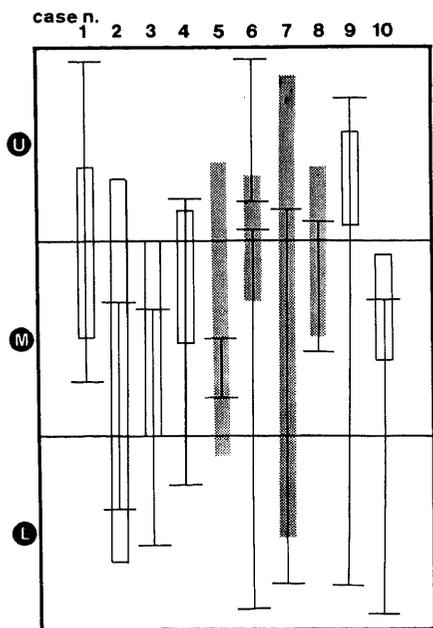


Fig. 9 The site of C-cell distribution in thyroid carcinoma **U**, upper third of lateral lobe; **M**, middle third of lateral lobe; **L**, lower third of lateral lobe;  $\square$ , right lobe;  $\blacksquare$ , left lobe;  $—$ , tumor spread in lobe.

の分布領域は癌巢の局在により多少の偏位はあるが、腺腫と同様、剖検甲状腺腺群とほぼ同様であった(図9)。C細胞は残存する非腫瘍甲状腺内に認められ、10例のC細胞平均密度は5.5個/mm<sup>2</sup>で、成人群に比し有意に低かったが、成人群の平均を上まわった case 1, 9では、C細胞は部位によって連続性、小塊状の配列を示していた。注目すべきは、癌組織内にもCT陽性細胞(C細胞?)を認めたことである。正常ウサギ血清で一次抗体を置換したコントロール切片は全て陰性であった。検索した症例はいずれもC細胞の分布領域と癌巢の範囲が多少とも重なりあっており、case 5を除く全例の癌巢内にCT陽性細胞が認められ、このうちリンパ節転移を検索し得た2例には、転移癌巢内にもCT陽性細胞が観察された。癌巢内のCT陽性細胞は、一般に淡染性であったが、通常のC細胞と同程度に染色されたものもあり、癌細胞間で間質に接するように孤立性に存在しており、傍濾胞域に認められる正常C細胞を彷彿させた(photo 8 a, b)。これらのCT陽性細胞は一般に孤立性で数は少なかったが、9例中3例には比較的多数認められた。転移巣では僅かであった(photo 8 c)。

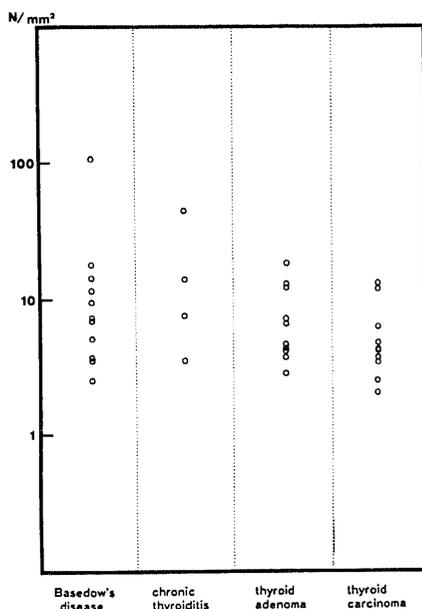


Fig. 10 Mean of C-cell density in pathological cases.

考 察

C細胞は、光顕的にHE染色では、甲状腺濾胞上皮細胞よりやや大きく、卵円形あるいは紡錘形の淡染する胞体を有する細胞として、傍濾胞域に認められる

が<sup>20)</sup>、HE染色のみでは識別が困難である。C細胞の同定について、従来、 $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase, cholinesterase等を標識する酵素組織化学的手法<sup>21)</sup>、masked metachromasiaを利用する方法<sup>22)</sup>、lead hematoxylin染色<sup>23)</sup>、Grimelius染色<sup>24)</sup>など種々の方法が試みられている。中でもGrimelius染色は他の内分泌細胞の同定にも良く用いられC細胞の観察にもしばしば利用されたが、安定した結果が得難い。現在ではCTを標識することによってC細胞を同定する免疫学的手法が、特異性、再現性の点で優れており、特に酵素抗体法は、感度が高くかつ、通常のホルマリン固定、パラフィン包埋材料を使用できる利点があり<sup>25)</sup>、染色標本の保存も比較的良好で、著者もこの方法に従った。

ヒト甲状腺におけるC細胞は数が少なく、成人で甲状腺の上皮細胞の約0.1%を占めるといわれている<sup>20)</sup>。またC細胞の分布は甲状腺内において偏りがあり、甲状腺側葉の中央部に分布するとされている<sup>21)11)</sup>。したがって、ヒト甲状腺のC細胞を検索する際には、これらの特徴をまず念頭におく必要がある。著者は、病変の有無、種類にかかわらず、すべての症例において全甲状腺あるいは片側葉全体を用い、検索もれのない様、連続横断全剖面上にてC細胞を観察した。

正常甲状腺におけるC細胞の分布は、従来の報告とほぼ同様で、側葉の上中部境界付近の高さで腺内の中心よりに集中していた。C細胞は発生学的にneural crest由来とされており<sup>26)</sup>、甲状腺原基の発育の過程でultimobranchial body(以下UBBと略)を介して甲状腺内に分布する<sup>27)28)</sup>。新生児ではC細胞の分布領域が鮮明であり、加齢に従って領域が不鮮明となり密度が減じ、また分布領域内では、周辺にゆくに従って密度が漸減する傾向が認められた。これらの所見は、甲状腺の発育に伴ってC細胞が甲状腺内で拡散してゆく過程を表わしているように思われるが、分布領域の範囲は加齢によってもほぼ一定しており、鳥類、魚類などにおいて、CT産生器官がUBBとして独立している<sup>29)</sup>ことを考え合わせると、ヒトにおけるC細胞の分布領域の特徴は、系統発生学的な名残りを反映しているように思われ興味深い。

C細胞は今回の観察で、濾胞上皮細胞の間かその外側および濾胞間に、単独あるいは小集簇をなして認められた。光顕的には濾胞上皮細胞間に存在するC細胞は、時おりコロイドに接するかのごとく見えたが、電顕的にC細胞はこれらいずれの場合にも濾胞の基底膜内にあり、コロイドに接することはないとされている<sup>30)</sup>。成人では一般に孤立性に時に小集簇をなすが、新生児においては一般的に密度が高く、連続性、環状、

小塊状を示す部がよく見られ、成人における散在性の分布とは異なっていた。C細胞の密度については、著者は光顕的に見られるC細胞の密度の印象を客観的に示すため、前記の算出法を考案して比較検討したところ、新生児群は成人群に比し4倍以上の高密度であった。Wolfら<sup>10)</sup>も新生児6例の検索で成人の3~10倍のC細胞を一視野中に認めたとしているが、C細胞の絶対数が新生児において多いかどうかは問題があり、新生児と成人では甲状腺の大きさや重量が異なるため、それが密度の差を反映しているのかもしれないと述べている。C細胞の絶対数を正確に算出することは不可能に近いが、血清のCT値は新生児で高く<sup>31)</sup>、加齢とともに減少するといわれており<sup>32)</sup>、連続性あるいは環状、小塊状の配列を伴ったC細胞の高密度状態は、C細胞の過形成を意味するものと思われる。C細胞の過形成についてはDelellisら<sup>33)</sup>が家族性MCTの甲状腺を検索し、光顕、電顕所見でC細胞の増生段階からMCTに発展する過程を想定し、neoplasiaの前段階としてのfocal hyperplasia, diffuse hyperplasiaの像を提示している。また、Ljungbergら<sup>17)</sup> Livolsiら<sup>18)</sup>、高Ca血症例におけるC細胞の過形成を報告しており、C細胞の環状配列や小塊状の配列が認められたとしている。著者の検索した高Ca血症例においても同様で、C細胞は成人群の平均密度の2倍以上の高密度で、しばしば連続性あるいは、環状、小塊状の配列を示していた。新生児、高Ca血症例におけるこれらの像は、Delellisらのいうhyperplasiaの像と良く一致している。Ljungbergらは高Ca血症に見られたこれらの相似した像は、MCTの発生と関連があるかもしれない<sup>17)</sup>と述べているが、Delellisらの場合は、家族性MCTの甲状腺を使用しており、MCTの発生を前提とした上での所見であり、高Ca血症群に随伴したC細胞の過形成を直ちにMCTの発生と関連づけることには疑問がある。ただし、これらのC細胞過形成の像は互いに相似しており、過形成の共通した形態学的所見といえるものと思われる。著者の検索では、新生児、高Ca血症においてC細胞の分布領域のほぼ全般にわたってこの過形成の像を観察し得たが、成人群でも一部の症例で局所的に過形成ともいべき像を認めた。Gibsonら<sup>34)</sup>も30例の剖検甲状腺の6例に多数のC細胞からなる“C cell nodule”(C細胞集簇)を認めたとしており、これらの“C cell nodule”はneoplasiaというよりも、Ca代謝に関連した加齢に伴う現象ではないかと述べている。また翌年彼らは加齢に伴ったC細胞過形成を発表している<sup>35)</sup>。著者も成人例の一部ではGibsonらのいうC cell noduleを観察し得たが、散発的であり、またC細胞密度と加齢との有意

な相関は認められなかった。

Basedow 病 (甲状腺機能亢進症) と C 細胞の関連については Englund ら<sup>36)</sup> が対照甲状腺群と Basedow 病甲状腺群との比較において、後者に高 Ca 血症の傾向と C 細胞の増生を認めており、Livolsi ら<sup>18)</sup> も 3 例の Basedow 病を検索し、C 細胞の有意の増加は認めなかったが、1 例は高 Ca 血症を伴っていたと記載している。著者の検索した 11 例では、術前の血清 Ca 値は全例正常範囲にあったが、C 細胞は 5 例において青年、成人群の平均密度より高く (case 5~8, case 11), case 5~7 では過形成の所見が認められ、うち case 6 は著明な増生を示していた。大石ら<sup>37)</sup> は 48 例の甲状腺機能亢進症の血清 CT 値を測定し、有意の上昇を示していたと報告している。著者の今回検索した例は血清 CT 値の測定はされていなかったため、別に他の 40 例の Basedow 病患者について測定したところ、比較的若年の例において、正常値の 10 倍以上を示す高値例が認められ、平均値で 184.2 pg/ml と正常人の平均値 91.2 pg/ml より高かった。甲状腺ホルモンは骨の turn over を亢進させることが知られており<sup>38)</sup>、甲状腺機能亢進症では、高 Ca 血症を伴う例があることは事実で、また Care ら<sup>39)</sup> はラットにおいてサイロキシン投与後の CT 分泌亢進を観察している。甲状腺機能亢進症における C 細胞過形成の原因に関しては、Ca 代謝を介した間接的影響によるものと予想されるが、高 Ca 血症を伴わない例にも著明な過形成を示すものがあり、さらに詳細な検討が必要である。

慢性甲状腺炎における C 細胞に関しては、Livolsi ら<sup>18)</sup> が 4 例を検索しているが、C 細胞の増生所見は認められていない。著者の検索した 4 例のうち 2 例は、C 細胞の分布領域のほぼ全般にわたって過形成を認めた。そのうち 1 例はびまん性炎、他の 1 例は散在性炎であった。散在性炎、びまん性炎にかかわらず過形成を示すことは興味深い。他の 2 例がいずれも密度が低く過形成を示さなかったこと、また血清 Ca 値はいずれも正常であったことより、慢性甲状腺炎における C 細胞の過形成は個体差を反映した炎症、破壊に対する反応性増生と推定される。

腺腫 (adenoma) を有する甲状腺の C 細胞については、殆んど報告がなく、Livolsi ら<sup>18)</sup> は 3 例において腫瘍組織外の甲状腺組織に、C 細胞が僅かに見られたと記載しているのみである。著者の検索では、濾胞腺腫 10 例すべて、腫瘍内に C 細胞は全く認められず、非腫瘍部甲状腺組織に平均密度では成人群より有意に低かったが、一部の症例で過形成を伴うものが見られた。腺腫がほぼ側葉の全体を占める例では、腺腫を取り囲む様に甲状腺周辺部に C 細胞が認められ、また腺腫周

囲の濾胞が消失した線維性組織中にさえ C 細胞が残存しているものもあり、あたかも萎縮腺組織中のラ氏島細胞を思わせ、C 細胞の耐久性、再生能の強さがうかがわれた。血清 Ca 値は全例正常であり、腺腫の一部症例にみられた C 細胞の過形成は、腺腫の発育に伴った圧迫等による反応性増生と思われる。

乳頭癌症例においても、腫瘍外甲状腺組織に C 細胞が認められ、腺腫例と同様、平均密度は成人群より有意に低かったが、一部の症例では成人群より高値を示すものが見られた。最も興味のある所見は、腺腫組織内に CT 陽性細胞が全く認められなかったのに反し、癌組織内には少数ではあるが CT 陽性細胞が認められたことである。MCT や甲状腺未分化癌の一部を除き、腫瘍内に CT 陽性細胞が見られたという報告はなかったが、ごく最近 Calmettes ら<sup>40)</sup> は、CT 陽性細胞を含む “poorly differentiated follicular carcinoma” を発表し、他の癌症例との比較を行っており、乳頭状増生を伴った濾胞癌例で、乳頭状部に CT 陽性細胞が腫瘍細胞に混じて見られたと記載している。使用した症例の違いはあるが、著者の検索した 10 の乳頭癌症例では、9 例に CT 陽性細胞が癌組織内に認められており、腫瘍内の乳頭状、索状、濾胞状などいずれの像を示す領域にも、特に組織像の如何にかかわらず観察された。CT 陽性細胞は、あたかも正常甲状腺組織の傍濾胞域に存在する C 細胞を彷彿させるように、癌細胞巢内の間質に接する部に認められた。またリンパ節転移を検索し得た 2 例においては転移癌巢中にもわずかながら CT 陽性細胞が観察された。コントロール切片はいずれも陰性であった。これらの CT 陽性細胞の由来は不明であるが、癌細胞に混じて正常の C 細胞が共存しているとは一般に考え難く、転移癌巢中にも CT 陽性細胞を認めることから、癌細胞が CT 産生能を有する細胞に分化する可能性が示唆される。しかし、C 細胞と濾胞上皮細胞は胚葉の発生段階から異なっており、このような分化が容易に生じると考えることには疑問がある。Kameda ら<sup>41)</sup> は犬の甲状腺の C 細胞に immunoreactive thyroglobulin を見い出したと報告し、さらに彼らは C 細胞原基の一部は濾胞上皮細胞に分化し得ると推論しており<sup>42)</sup>、癌化に際しこのような細胞が関与しているとすれば、癌巢中に CT 陽性細胞が混在していることも理解できるが、かかる考えを乳頭癌一般に適用できるかどうかは問題がある。Ljungberg ら<sup>43)</sup> は 1983 年に “compound follicular-parafollicular thyroid carcinoma” という興味ある症例を発表し、腫瘍細胞中に thyroglobulin と同時に somatostatin あるいは neurotensin を見い出している。CT 陽性細胞は認められなかったが、somatostatin,

neurotensin は MCT に見い出されていることから、彼らは濾胞上皮細胞と同時に C 細胞が関与していると推論している。著者の観察した症例では、癌巢中の CT 陽性細胞は一般に少数散在性であったが、Ljungberg らの症例とは、単に出現頻度の違いを示したにすぎないのかもしれない。Ljungberg らのように癌細胞の発生母細胞を複数に求めることも可能であるが、さらに詳細な解析と症例の追加が望まれる。

## 結 論

新生児から 78 才までの組織学的に著変のない剖検甲状腺 32 例と、外科的に切除された病的甲状腺 35 例 (Basedow 病, 慢性甲状腺炎, 濾胞腺腫, 乳頭癌) について横断全割標本を作製, 酵素抗体法により C 細胞を光顕的に観察し, 正常甲状腺における C 細胞の分布ならびに密度および病的甲状腺におけるこれらの変動を検討し, つぎの結果を得た。

1. 正常ヒト甲状腺において C 細胞は, 甲状腺側葉の上中部境界付近の高さで, 腺内の中央よりに集中して認められ, その分布領域は加齢や高 Ca 血症によっても影響されず, 病的甲状腺群においてもほぼ同様であった。

2. C 細胞の密度は著者の考案した算出法によると, 剖検例の成人群における平均密度は  $9.6/\text{mm}^2$  であり, 男子が女子に比しやや高く, 新生児 ( $42.1/\text{mm}^2$ ) および高 Ca 血症例 ( $23.7/\text{mm}^2$ ) は成人群に比し有意に高かった。Basedow 病, 慢性甲状腺炎では平均密度で有意の増減はみなかったが, 一部の症例に成人群の平均を大きく上まわるものが見られた。濾胞腺腫例, 乳頭癌例の平均密度はそれぞれ  $7.6/\text{mm}^2$ ,  $5.5/\text{mm}^2$  と, 剖検成人群の平均密度に比し有意に低かったが, 一部の症例で成人群の平均を上まわるものが見られた。

3. C 細胞は, 剖検成人群で傍濾胞域に孤立性に時に小集簇をなして認められたが, 新生児および高 Ca 血症例では, しばしば連続性, 環状, 小塊状配列をなし, 過形成の状態と考えられた。C 細胞の過形成は, 成人例の一部で局所的に, また Basedow 病, 慢性甲状腺炎の一部例にほぼびまん性に, 濾胞腺腫, 乳頭癌例の一部例に軽度に見られ, C 細胞密度の高い例にほぼ一致していた。

4. 腫瘍組織については, 良性腫瘍の濾胞腺腫に CT 陽性細胞が認められなかったが, 乳頭癌の 10 例中 9 例に, 少数ながら CT 陽性細胞が癌細胞に混在して認められ, リンパ節の転移癌巢中にもわずかながら認められた。

以上の結果より, C 細胞は甲状腺内においてほぼ一

定の特徴のある分布を示し, その分布領域は C 細胞の発生と深く関連しているものと推定された。新生児における C 細胞の過形成は, Ca 代謝に関連した生理学的なものと考えられる。後天的にも高 Ca 血症や Basedow 病において過形成を示すことが予想され, Ca 代謝と C 細胞の密接な関連が示唆された。また炎症, 腫瘍を伴った甲状腺においても, 固体差に応じて, C 細胞が反応性に増生することが予想され, C 細胞の耐久性, 再生能の強さをうかがわせた。したがって C 細胞の過形成は単に MCT の前駆病変としてのみならず, 上記の種々の状態において観察されることが明らかとなった。癌組織内における CT 陽性細胞の由来は, 癌細胞からの分化の可能性が示唆されたが, さらに検討すべき問題と思われる。

## 謝 辞

稿を終えるに際し, 御指導, 御校閲を賜りました恩師松原藤継教授に深く感謝の意を表します。また貴重な材料を提供していただいた, 金沢大学医学部病理学教室並びに外科学教室, 石川県立中央病院病理検査室, 金沢医科大学病理学教室の諸先生方に心から感謝いたします。本研究遂行にあたり, 御協力下さった, 金沢大学医学部附属病院検査部病理検査室の水上勇治講師ほか技師の方がた, 標本作製に御尽力下さった, 金沢医科大学病院病理部橋治夫技師に感謝いたします。

本論文の要旨は, 第 72 回日本病理学会総会及び第 12 回世界臨床病理学会議で発表した。

## 文 献

- 1) Baber, E. C.: Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), **24**, 240-241 (1876).
- 2) Takagi, K.: A cytological study on the dog's thyroid gland. Folia Anat. Jap., **1**, 69-99 (1922).
- 3) Nonidez, J. F.: The origin of the 'parafollicular' cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. Am. J. Anat., **49**, 479-505 (1932).
- 4) Sandritter, W., and Klein, K. H.: Über argyrophile Zellen in der Schilddrüse. Frank. Z. Pathol., **65**, 204-218 (1954).
- 5) Copp, D. H., Cameron, E. C., Cheney, B. A., Davidson, A. G. F. and Henze, K. G.: Evidence for calcitonin-A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology., **70**, 638-649 (1962).
- 6) Pearse, A. G. E.: The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), **164**, 478-487 (1966).

- 7) **Nakane, P. K., and Pierce, G. B. JR.** : Enzyme-labeled antibodies : Preparation and application for the localization of antigens. *J. Histochem. Cytochem.*, **14**, 929-931 (1967).
- 8) **Sternberger, L. A., Hardy, P. H. JR., Cuculis, J. J. and Meyer, H. G.** : The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-anti-horseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem. Cytochem.*, **18**, 315-333 (1970).
- 9) **Wolfe, H. J., Voelkel, E. F., and Tashjian, JR. A. H.** : 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).
- 10) **Wolfe, H. J., Delellis, R. A., Voelekel, E. F. and Tashjian, JR. A. H.** : Distribution of calcitonin-containing cells in the normal neonatal human thyroid gland : A correlation of morphology with peptide content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**, 1076-1081 (1975).
- 11) **McMILLAN, P. J., Hooker, W. M., and Deftos, L. J.** : Distribution of calcitonin-containing cells in the human thyroid. *Am. J. Anat.*, **140**, 73-79 (1974).
- 12) **Gibson, W., Croker, B., and Cox, C.** : C-cell populations in normal children and young adults. *Laboratory Investigation.*, **42**, 119-120 (1980).
- 13) **Williams, E. D.** : Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Path.*, **19**, 114-118 (1966).
- 14) **Williams, E. D., Brown, C. L. and Doniach, I.** : Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Path.*, **19**, 103-113 (1966).
- 15) **Wolfe, H. J., Melvin, K. E. W., Cervi-Skinner, S. J., Al Saadi, A. A., Juliar, J. F., Jackson, C. E., and Tashjian, JR. A. H.** : C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **289**, 437-441 (1973).
- 16) **Carney, J. A., Sizemore, G. W., and Hayles, A. B.** : C-cell disease of the thyroid gland in multiple endocrine neoplasia, Type 2b. *Cancer.*, **44**, 2173-2183 (1979).
- 17) **Ljungberg, O., and Dymling, J. F.** : Pathogenesis of C-cell neoplasia in thyroid gland. *Acta Path. microbiol. scand. A.*, **80**, 577-588 (1972).
- 18) **Livolsi, V. A., Feind, C. R., Logerfo, P., and Tashjian, JR. A. H.** : Demonstration by immunoperoxidase staining of hyperplasia of parafollicular cells in the thyroid gland in hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **37**, 550-559 (1973).
- 19) **Wolfe, H. J., Delellis, R. A., Scott, R. T., and Tashjian, JR. A. H.** : C-cell hyperplasia in chronic hypercalcemia in man. *Am. J. Pathol.*, **78**, 20a (1975).
- 20) **Aurbach, G. D., Marx, S. J., and Spiegel, A. M.** : Parathyroid hormone Calcitonin, and calciferols, p949. In Williams, K. H. (ed.), *Text book of endocrinology*, 6th ed. W. B. Saunders CO., Philadelphia, London, Toronto, 1981.
- 21) **Pearse, A. G. E.** : The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the apud series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.*, **17**, 303-313 (1969).
- 22) **Solcia, E., Vassallo, G., and Capella, C.** : Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis. *Stain Technology.*, **43**, 257-263 (1968).
- 23) **Solcia, E., Capella, C., and Vassallo, G.** : Lead-haematoxylin as a stain for endocrine cells. Significance of staining and comparison with other selective methods. *Histochemie.*, **20**, 116-126 (1969).
- 24) **Grandi, P. D.** : The routine demonstration of C cells in human and animal thyroid glands. Value of a simple silver stain. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.*, **6**, 137-150 (1970).
- 25) 渡辺慶一・名倉 宏・長村義之 : 酵素抗体法～理論, 手技解説とその応用～(渡辺慶一編) 77-79 頁. 学際企画, 東京. 1981.
- 26) **Pearse, A. G. E. and Polak, J. M.** : Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut.*, **12**, 783-788 (1971).
- 27) **Pearse, A. G. E., and Carvalheira, A. F.** : Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature.*, **214**, 929-930 (1967).
- 28) **Chan, A. S., and Conen, P. E.** : Ultrastructural observations on cytodifferentiation of

parafollicular cells in the human fetal thyroid. *Laboratory Investigation.*, **25**, 249-259 (1971).

29) 藤田尚男: 甲状腺学 (鈴木, 松崎編). 第1版 13-15頁, 共立出版, 東京, 1980.

30) Braunstein, H., and Stephens, C. L.: Parafollicular cells of human thyroid. *Arch. Pathol.*, **86**, 659-666 (1968).

31) Hesch, R. D., Woodhead, S., Huefner, M., and Wolfe, H.: Gastrointestinal stimulation of calcitonin in adults and newborns. *Horm. Metab. Res.*, **5**, 235 (1973).

32) Shamomki, I. M., Frumar, A. M., Tatryn, I. V., Meldrum, D. R. Davidson, B. H., Parthemore, J. G., Judd, H. L., and Deftos, L. J.: Age-related changes of calcitonin secretion in females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **50**, 437-439 (1980).

33) Delellis, R. A., Nunnemacher, G., and Wolfe, H. J.: C-cell hyperplasia. An ultrastructural analysis. *Laboratory Investigation.*, **36**, 237-248 (1977).

34) Gibson, W. C. H., Peng, T., and Croker, B. P.: C-cell nodules in adult human thyroid. *Am. J. Clin. Pathol.*, **75**, 347-350 (1981).

35) Gibson, W. G. H., Peng, T., and Croker, B. P.: Age-associated C-cell hyperplasia in the human thyroid. *Am. J. Pathol.*, **106**, 388-393 (1982).

36) Englund, N. E., Nilsson, G., Owman, C., and Sundler, F.: Human thyroid C cells: Occurrence and amine formation studied by perfusion of surgically removed goitrous glands. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**, 90-96 (1972).

37) 大石誠一・島田達也・佐藤辰男: 甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症における血中カルシトニン値の動態. 日内会誌, **58**, 493 (1982).

38) High, W. B., Capen, C. C. and Black, H. E.: Effects of thyroxine on cortical bone remodeling in adult dogs. *Am. J. Pathol.*, **102**, 438-446 (1981).

39) Care, A. D., Bates, R. F. L., and Gitelman, H. J.: A possible role for the adenylyl cyclase system in calcitonin release. *J. Endocr.*, **48**, 1-15 (1970).

40) Calmettes, C., Cailou, B., Moukhtar, M. S., Milhaud, G., and Gerard-Marchant, R.: Calcitonin and carcinoembryonic antigen in poorly differentiated follicular carcinoma. *Cancer.*, **49**, 2342-2348 (1982).

41) Kameda, T., and Ikeda, A.: Occurrence of immunoreactive thyroglobulin in the parafollicular

cells of dogs. *Experientia.*, **33**, 538-540 (1977).

42) Kameda, T., and Ikeda, A.: Immunohistochemical study of the C-cell complex of dog thyroid glands with reference to the reactions of calcitonin, C-thyroglobulin and 19S thyroglobulin. *Cell Tissue Res.*, **208**, 405-415 (1980).

43) Ljungberg, O., Ericsson, U., Bondeson, L., and Thorell, J.: A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid: A new tumor entity? . *Cancer.*, **52**, 1053-1061 (1983).

#### 写真説明

Photo. 1a C-cells in neonatal case (case 1). Clear cut distribution of C-cells is observed. Stained by immunoperoxidase for calcitonin, methylgreen counter stain (CT-MG). ( $\times 24$ )

Photo. 1b The same as the case in Photo 1a, C-cells conglomerate as a small cluster and a ringed form. Dark to pale stained C-cells are observed. CT-MG. ( $\times 120$ )

Photo. 2 C-cells in infantile case (case 4). C-cell density decreases compared with that of neonate. CT-MG. ( $\times 48$ )

Photo. 3 C-cells in adult case (case 16). Small number of C-cells are found at the parafollicular position. CT-MG. ( $\times 120$ )

Photo. 4a C-cells in hypercalcemia (case 13). Many C-cells are found at the parafollicular position. CT-MG. ( $\times 48$ )

Photo. 4b The same as the case in Photo 4a. C-cells conglomerate as a small cluster and a ringed form like neonatal case. CT-MG. ( $\times 120$ )

Photo. 5a C-cells in Basedow's disease (case 6). Many C-cells are found as a small cluster and a ringed form and dark to pale stained C-cells are observed. CT-MG. ( $\times 64$ )

Photo. 5b The same as the section in Photo 5a. Stained by hematoxylin and eosin stain (H-E). ( $\times 64$ )

Photo. 6a C-cells in chronic thyroiditis (case 1). C-cells conglomerate around the small follicles and form small clusters. CT-MG. ( $\times 120$ )

Photo. 6b The same as the section in Photo. 6a. H-E. ( $\times 120$ )

Photo. 7a C-cells around thyroid adenoma (case 10). C-cells are found at the outer layer of adenoma capsule and the pericapsular thyroid

- tissue. Arrow shows tumor side. CT-MG. ( $\times 120$ )
- Photo. 7b The same as the section in Photo. 7a. H-E. ( $\times 120$ )
- Photo. 8a Immunoreactive calcitonin positive cells ( $\uparrow$ ) within thyroid carcinoma (case 6). They are located singly among carcinoma cells. CT-MG. ( $\times 120$ )
- Photo. 8b The same as the section in Photo. 8a. H-E ( $\times 120$ )
- Photo. 8c The same as the case in Photo. 8a, Immunoreactive calcitonin positive cell ( $\uparrow$ ) in metastatic lesion of neck lymphnode. CT-MG. ( $\times 240$ )

**A Study on C-cell Distribution & Density in Normal and Pathological Human Thyroid Glands by Immunoperoxidase Method** Shintaro Terahata, Clinical Pathology (Central Clinical laboratory of the Hospital, Director: Prof. F. Matsubara), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Juzen Med. Soc., **93**, 112—126 (1984)

**Key words:** Thyroid C-cell, Hyperplasia, Thyroid disease, Calcitonin, Immunoperoxidase method

#### Abstract

C-cell distribution and density in the entire transverse sections of the thyroid gland were microscopically examined by immunoperoxidase method, on 32 autopsy thyroid glands without any particular disease and on 35 pathological thyroid glands surgically removed. C-cells were mostly found at the junction of the upper and middle thirds of the lateral lobes in the autopsy glands and densely distributed in the central portion, regardless of the ages or hypercalcemia of the patients. Similar tendency to these observations was also seen in the pathological glands. C-cell density in neonates and hypercalcemia was significantly higher than that in adults which showed slightly higher one in men than in women. No significant differences in the average density of C-cell were observed among the normal adult group, Basedow's disease and chronic thyroiditis, except some cases with higher averages. However, the glands containing follicular adenoma and papillary carcinoma exhibited significantly lower values of density than those in the normal adult group with exceptionally high one in some cases. In the normal adult group, C-cells were usually located solitarily in the parafollicular position and sometimes conglomerated. In contrast with these, the C-cells in neonates and hypercalcemia were often distributed continually or in a ring form or in a small cluster suggesting the pattern of hyperplastic process. This C-cell hyperplasia was observed also in some pathological cases, such as Basedow's disease, chronic thyroiditis and others with high density of C-cells. Benign follicular adenoma did not contain calcitonin positive cells while 9 cases of 10 papillary carcinoma showed them in the carcinoma tissue, though small in number. In 2 of lymphnode metastasis examined, calcitonin positive cells were rarely, if ever, observed. From the above results, C-cells in the thyroid glands appear to show a characteristic pattern of distribution presumably related to the embryological development of this cell. C-cell hyperplasia may occur not only as a preceding change of thyroid medullary carcinoma, but also with a relation to calcium metabolism or as a reactive change against destructive process of the gland itself, such as inflammatory or neoplastic conditions. Concerning the origin of calcitonin positive cells observed within the carcinoma tissue, a differentiation of carcinoma cells into calcitonin producing cells may be suggested but their details still remain to be made clear.