

単純性結節性甲状腺腫に関する研究

第Ⅱ編 単純性結節性甲状腺腫の病理学的研究

昭和39年9月10日 受付

信州大学医学部 丸田外科教室

沢 田 久 雄

Studies on Simple Nodular Goiter

Part 2. Pathological Study of Simple Nodular Goiter

Hisao Sawada

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

緒 言

単純性結節性甲状腺腫の病理学的研究としては、Bürkle-de la Camp^①の甲状腺腫全般にわたる詳細な研究があり、本邦においては桑畑^②の報告がみられる。しかしながらこれらの研究においては単純性結節性甲状腺腫と甲状腺組織の過形成 (Hyperplasie) との関連性が必ずしも明らかにされていない。最近ではWarren^③の研究によりこの点は可成り解明されて来たが、現在なお単純性結節性甲状腺腫の組織学的所見と肉眼的所見との関連性については不明な点が多い。本研究においてはこの点を追求すると共に、単純性結節性甲状腺腫と甲状腺癌或いは転移性甲状腺腫との関連性について検討した。

Ⅰ 研究材料及び研究方法

昭和28年4月より昭和38年12月までに丸田外科教室において手術を施行した単純性結節性甲状腺腫 661 例について病理学的検討を行なった。剔出した甲状腺腫を10%ホルマリンに固定した後、連続的に多数の組織片を採取し、パラフィン包埋により薄切々片を作成した。染色法としては Hämatoxylin-Eosin 染色により組織学的所見の全般にわたる観察を行ない、さらにPap 法による鍍銀及び Lillie の PAS 染色等により基底膜の観察を行なった。組織学的観察に際しては多数の組織標本について甲状腺腫全体を立体的に観察するようにつとめ、とくに被膜侵襲及び血管侵襲については注意深く観察し、必要に応じて連続切片による組織標本作製して検討した。

Ⅱ 研究成績

A. 肉眼的所見

1. 結節の発育状況：単純性結節性甲状腺腫の多発

性については第Ⅰ編において述べた如く、多発例は腺腫様甲状腺腫に圧倒的に多く、その他の腺腫には少ない。

単純性結節性甲状腺腫のうち腺腫様甲状腺腫以外の腺腫では組織像の如何を問わず結節は限局性で、周囲の甲状腺組織とは被膜を以て明瞭に境されている。また多発例では各結節は孤立性に離れて認められる。しかしながら腺腫様甲状腺腫においては、多くの場合多数の結節が密集して時として塊状となることもあり、結節相互間の境界は不明瞭で、結節と周囲の甲状腺組織との境界も不明瞭であつて、結節は一側或いは両側腺葉全体を占めることもある。

2. 被膜：単純性結節性甲状腺腫のうち腺腫様甲状腺腫以外の腺腫は被膜によりよく被包されているが、被膜の肉眼的所見特に被膜の厚さは腺腫の組織像によつて異なる。すなわち索状腺腫、管状腺腫においては被膜はきわめて薄く、濾胞状腺腫、乳頭状腺腫、コロイド腺腫では被膜は緻密で厚い。又腺腫様甲状腺腫では明らかな被膜は認められないが、時としてきわめて薄い被膜様構造物を認めることもある。

変性濾胞においては全例に肝臓様の厚い被膜を認め、濾胞の内面には甲状腺組織を認めない。

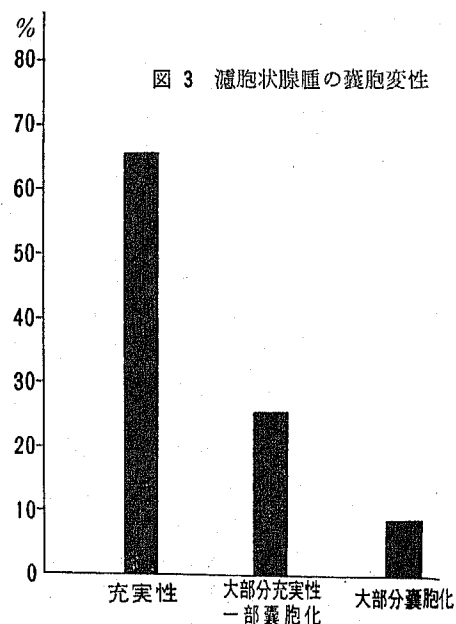
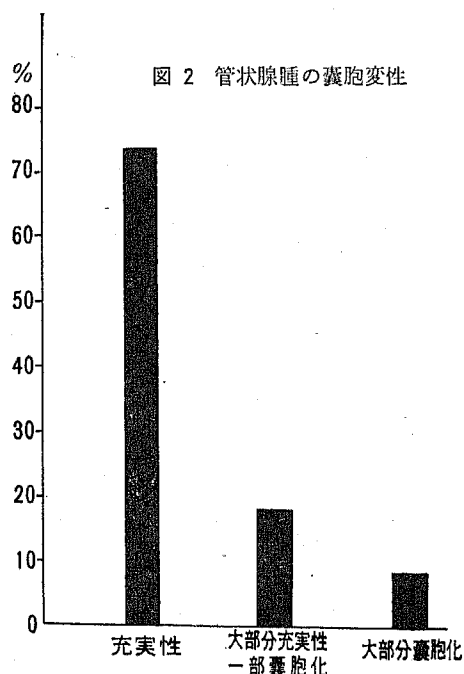
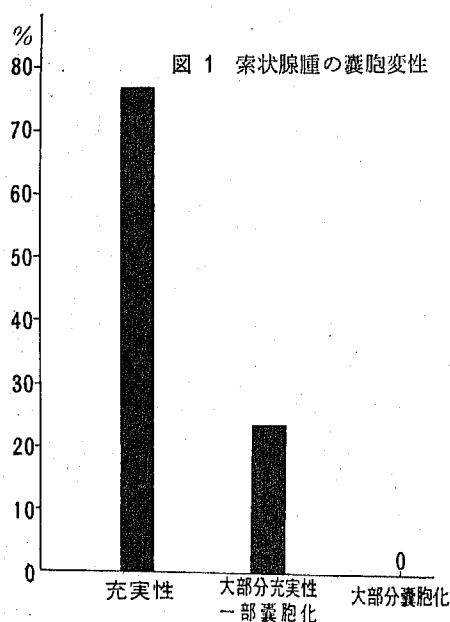
3. 剖面：結節の剖面の性状は甲状腺腫の組織像によつて異なる。すなわち索状腺腫及び管状腺腫の剖面は灰白色、実質性で弾性軟であるが、乳頭状腺腫、コロイド腺腫及び腺腫様甲状腺腫の剖面は赤褐色、ゼラチン様で軟かい。濾胞状腺腫は両者の中間にあつて、その剖面は褐色を帯びた灰白色で、ゼラチン様というよりはむしろ実質性で弾性軟である。

4. 濾胞変性：単純性結節性甲状腺腫においては、しばしば種々の程度の濾胞変性が認められる。単純性結節性甲状腺腫 661 例を濾胞変性の有無によつて充実性結節、大部分充実性一部濾胞化結節、大部分濾胞化

結節及び完全に嚢胞化した変性嚢胞の4群に分けると、充実性結節は240例36.3%、大部分充実性一部嚢胞化結節は175例26.5%、大部分嚢胞化結節は152例23.0%、変性嚢胞は94例14.2%である。つぎに単純性結節性甲状腺腫661例中、変性嚢胞94例を除いた567例について嚢胞変性を組織像別に検討すると、その成績は表1、図1～6の如く、一般に索状腺腫、管状腺腫の様に分化の程度の低い腺腫程嚢胞変性に陥る傾向は少なく、乳頭状腺腫、コロイド腺腫の様に分化の程度の高い腺腫程嚢胞変性に陥り易い。しかるに腺腫様甲状腺腫は分化の程度が高いにもかかわらず、嚢胞変

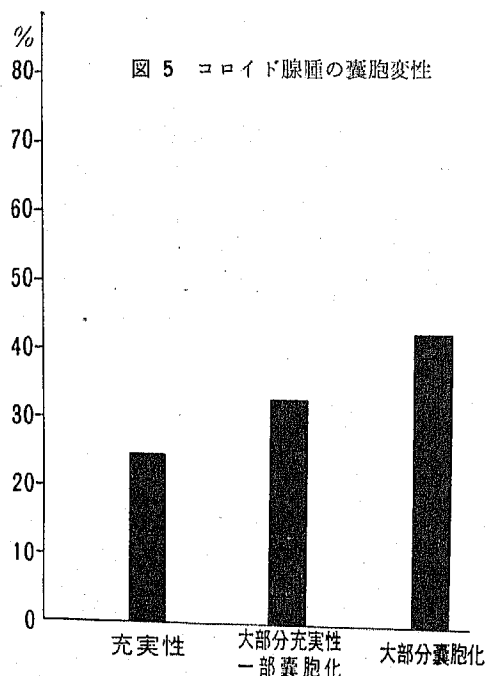
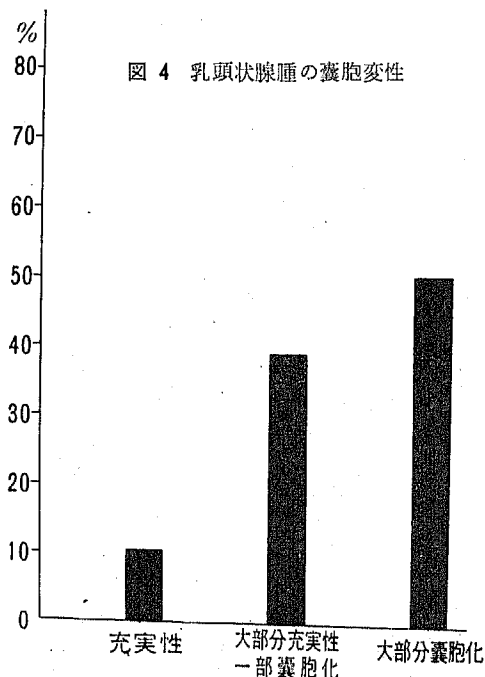
表1 単純性結節性甲状腺腫の組織像と嚢胞変性

		充実性		大部分充実性一部嚢胞化		大部分嚢胞化	
		例数	%	例数	%	例数	%
索状腺腫	17	13	76.5	4	23.5	0	0
管状腺腫	105	77	73.3	19	18.1	9	8.6
濾胞状腺腫	55	36	65.5	14	25.4	5	9.1
乳頭状腺腫	28	3	10.7	11	39.3	14	50.0
コロイド腺腫	293	73	24.9	96	32.8	124	42.3
腺腫様甲状腺腫	69	38	55.1	31	44.9	0	0
変性嚢胞	94						
合 計	661	240	36.3	175	26.5	152	23.0



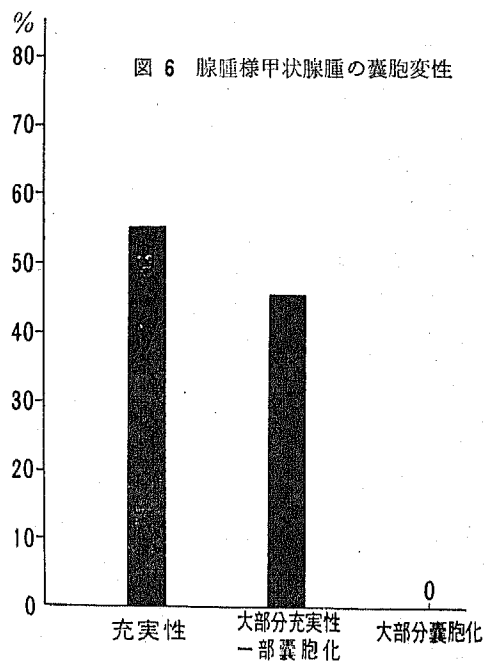
性に陥る傾向は少ない。

以上の成績を総括すると、単純性結節性甲状腺腫の肉眼的所見はその組織学的分化の程度と密接な関係にあるが、腺腫様甲状腺腫のみはこれらと趣を異にし、結節の発育状況、被膜、嚢胞変性等の諸点において他の腺腫と異なる所見を示している。



B. 組織学的所見

1. 組織学的分類：単純性結節性甲状腺腫を索状腺腫，管状腺腫，濾胞状腺腫，乳頭状腺腫，コロイド腺腫，腺腫様甲状腺腫 (adenomatous goiter)，変性嚢胞の7型に分類した。これら各型の組織学的所見は



以下述べる如くである。

索状腺腫：腺腔の形成は全く認められず，上皮細胞は索状配列を示し，かつコロイド形成は全く認められない。間質は浮腫状で比較的多く，その中に可成り多くの脉管を認める。腺腫結節は菲薄な結合織性被膜で被包されている（写真1，2）。

管状腺腫：腺腔の形成が多少みられ，上皮細胞は管状乃至小濾胞状構造を示し，コロイド形成がわずかに認められることもある。間質及び被膜の性状は索状腺腫とは同様である（写真3）。

濾胞状腺腫：濾胞形成が明らかにみられ，濾胞は中等大である。上皮細胞の高さは中等度でコロイド形成は充分認められ，浮腫状間質は少なく，全体的に正常甲状腺組織の濾胞構造に類似している。腺腫結節を被包する被膜は結合織性で可成り厚いものが多い（写真4）。

乳頭状腺腫：結節の全体或いはその大部分が乳頭状構造を示す腺腫組織から成り，時として一部に濾胞状腺腫或いはコロイド腺腫の組織像を示すこともある。間質及び被膜の性状は濾胞状腺腫とは同様である（写真5）。

コロイド腺腫：大濾胞状で上皮細胞及び核は扁平で，濾胞内にコロイドを充満している。浮腫状間質は全く認められず，被膜は一般に厚く，時として硝子様である（写真6）。

以上述べた各腺腫においては小葉構造は認められ

ず、従つて腺腫組織は小葉構造の明瞭な正常甲状腺組織と被膜をもつて明らかに境されている。この所見は腫瘍としての形態学的特徴の一つと考えられるもので、従つてこれらは腫瘍的性格を具備する甲状腺腫と考えられる。

腺腫様甲状腺腫 (adenomatous goiter): 濾胞構造及びコロイド形成は、コロイド腺腫とは同様であるが、小葉構造が明瞭に認められ、小葉の一部が結節状に増殖したと思われる所見を示すこともある。また被膜は不明瞭で、小葉間結合組織が被膜様構造を示すこともあり、正常甲状腺組織との境界が明らかでないことが多い。浮腫状間質は全く認められない(写真7)。この所見は過形成(Hyperplasie)としての形態学的特徴と考えられるもので、従つて腺腫様甲状腺腫は過形成的性格の強い甲状腺腫と考えられる。

変性囊胞: 厚い結合織性の被膜よりなり、内面に甲状腺組織を全く認めず、暗褐色の液体を入れており、既存の腺腫の囊胞変性によるものと考えられる(写真8)。

2. 被膜侵襲及び尿管侵襲: 単純性結節性甲状腺腫 661例中変性囊胞94例を除いた567例について被膜侵襲及び尿管侵襲について検討した。

まず被膜侵襲について述べると、被膜侵襲とは腺腫組織の一部が腺腫組織とつながりをもつたまま被膜内に侵入しているものであつて、写真9に示す如く、極めて高度の被膜侵襲から、写真10に示す如く、比較的軽度の被膜侵襲に至るまで種々の段階がある。これらの被膜侵襲は567例中47例8.3%に認められ、これを組織像別に検討すると表2に示す如く、被膜侵襲は索状腺腫に最も多くみられ、ついで管状腺腫、濾胞状腺腫、乳頭状腺腫の順序に多く、コロイド腺腫、腺腫様甲状腺腫には認められない。すなわち被膜侵襲の頻度は組織像と密接な関係があつて、組織学的に分化の程度の低い甲状腺腫には被膜侵襲は多く、分化の程度

高いものには少い傾向が認められる。

つぎに尿管侵襲について述べると、尿管侵襲とは腺腫組織内或いは被膜内に発達した血管或いはリンパ管の中に腺腫細胞群を認めるものであつて、写真11に示す如く、比較的大きな細胞塊を認めるものから、写真12に示す如く、比較的少数の細胞群を認めるものまで種々の段階がある。また写真13に示す如く、尿管内に侵入した腺腫細胞に退行変性がみられることも時としてあるが、このようなものも尿管侵襲として取り扱った。また尿管内に数個の腺腫細胞が認められる場合には、組織標本作製上の過誤によるものと区別する為に連続標本作製して検討した。このような尿管侵襲の頻度は567例中31例5.5%であつて、これを組織像別に検討すると、表2に示す如く、尿管侵襲は索状腺腫に最も多くみられ、ついで管状腺腫、乳頭状腺腫、濾胞状腺腫の順序に多く、コロイド腺腫、腺腫様甲状腺腫には認められない。すなわち尿管侵襲の頻度は被膜侵襲のそれと同様に組織像と密接な関係があつて、組織学的に分化の程度の低い甲状腺腫には尿管侵襲は多く、分化の程度の高いものには少ない傾向がみられる。

以上は被膜侵襲と尿管侵襲とを夫々別個に検討した成績であるが、つぎにこれら両者が共存する頻度は567例中20例3.5%であつて、これを組織像別に検討すると表3に示す如く、両者の共存は索状腺腫に最も多く見られ、ついで管状腺腫、乳頭状腺腫の順序に多く、濾胞状腺腫、コロイド腺腫及び腺腫様甲状腺腫には認められない。すなわち被膜侵襲及び尿管侵襲の共存の頻度は、両者がそれぞれ単独に存在する頻度とは同様に、甲状腺腫の組織学的分化の程度と密接な関係が認められる。

表3 被膜侵襲及び尿管侵襲の共存例

	症 例	%
索 状 腺 腫 17	6	35.3
管 状 腺 腫 105	13	12.4
濾 胞 状 腺 腫 55	0	0
乳 頭 状 腺 腫 28	1	3.6
コ ロ イ ド 腺 腫 293	0	0
腺腫様甲状腺腫 69	0	0
合 計 567	20	3.5

表2 被膜侵襲及び尿管侵襲

		被膜侵襲		尿管侵襲	
		例数	%	例数	%
索 状 腺 腫	17	11	64.7	7	41.2
管 状 腺 腫	105	28	26.7	20	19.0
濾 胞 状 腺 腫	55	6	10.9	1	1.8
乳 頭 状 腺 腫	28	2	7.1	3	10.7
コ ロ イ ド 腺 腫	293	0	0	0	0
腺腫様甲状腺腫	69	0	0	0	0
合 計	567	47	8.3	31	5.5

3. 異型の増殖: 単純性結節性甲状腺腫においては、上皮細胞は多くは規則正しく配列し、異常増殖はみられないが、時として写真14に示す如く、規則正し

写真 1

H-E 100×

索状腺腫：上皮細胞は索状に配列し，腺腔及びコロイドの形成はみられない。被膜は菲薄である。

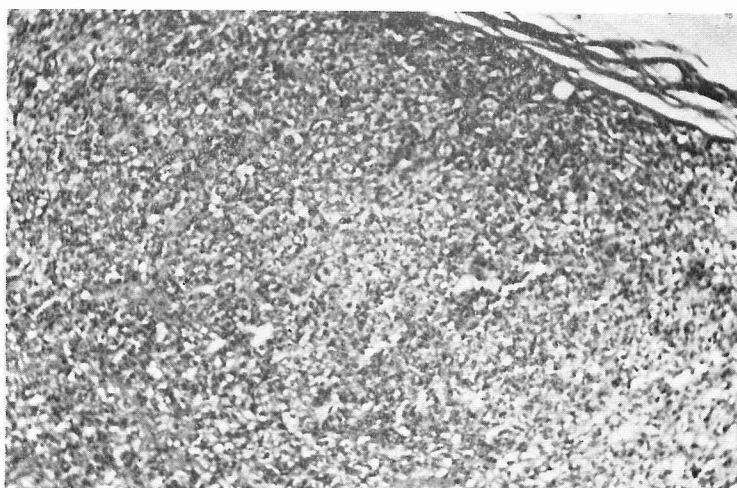


写真 2

H-E 100×

索状腺腫及び管状腺腫にみられる浮腫状間質：多数の脈管を認める。

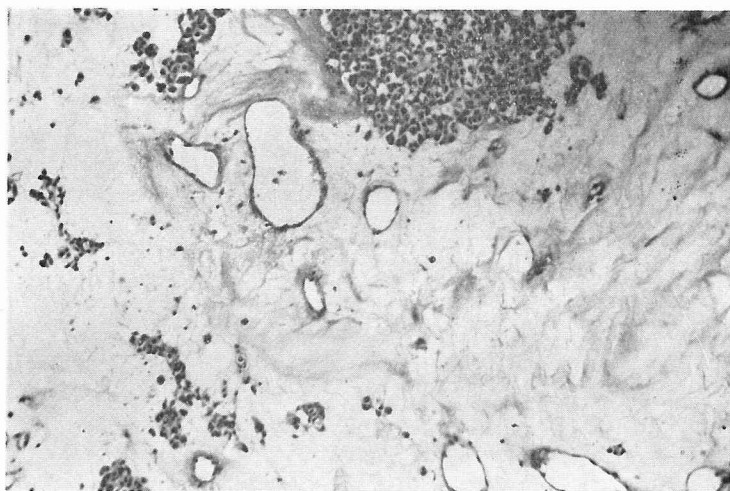
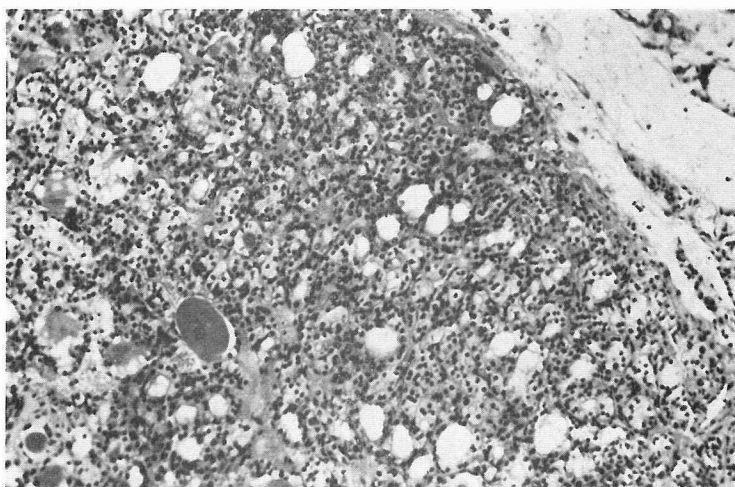


写真 3

H-E 100×

管状腺腫：腺腔の形成は多少認められ，管状乃至小濾胞状構造を示す。コロイドの形成はわずかに認められるにすぎない。被膜は菲薄である。



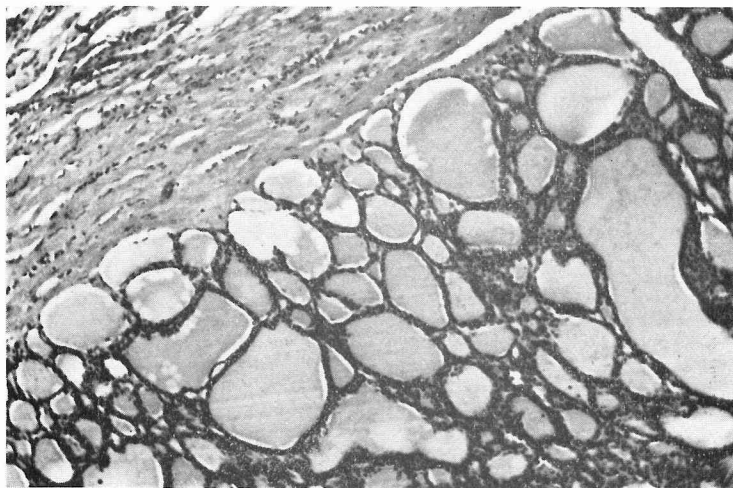


写真 4

H-E 100×

濾胞状腺腫：濾胞は中等大で、
上皮細胞の高さは中等度、コ
ロイドの形成は充分認められ
る。被膜は厚い。

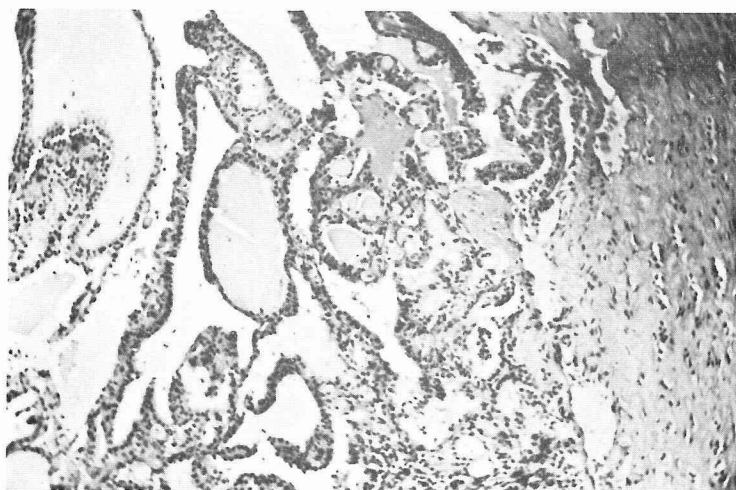


写真 5

H-E 100×

乳頭状腺腫：乳頭状構造を示す
腺腫で、被膜は厚い。

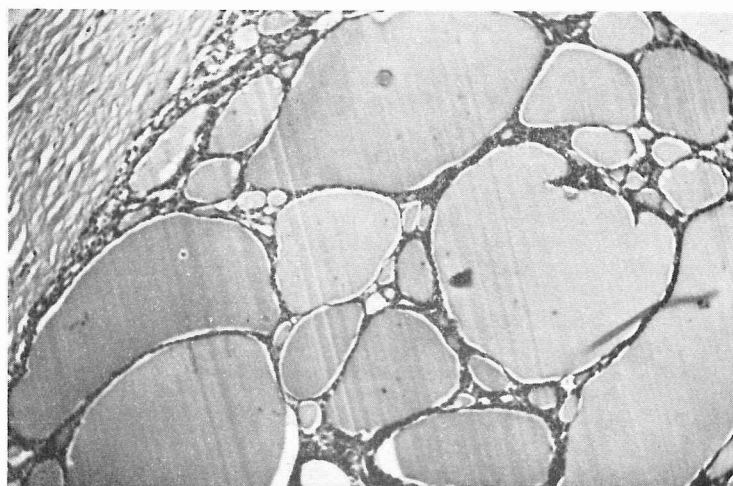


写真 6

H-E 100×

コロイド腺腫：大濾胞状で上皮
細胞及び核は扁平で、コロイ
ドを充滿している。被膜は厚
い。

写真 7

H-E 60×

腺腫様甲状腺腫：濾胞構造及び
コロイド形成はコロイド腺腫
に類似しているが、小葉構造
が明瞭に認められる。

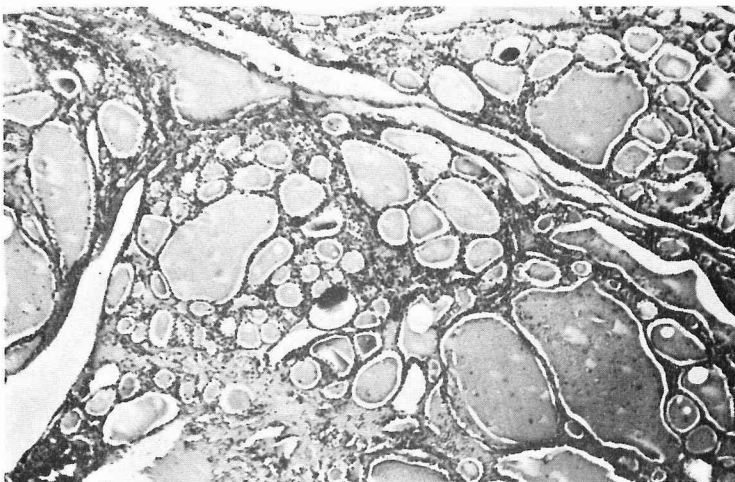


写真 8

H-E 100×

変性囊胞：厚い結合織性の被膜
で内面には甲状腺組織を全く
認めない。

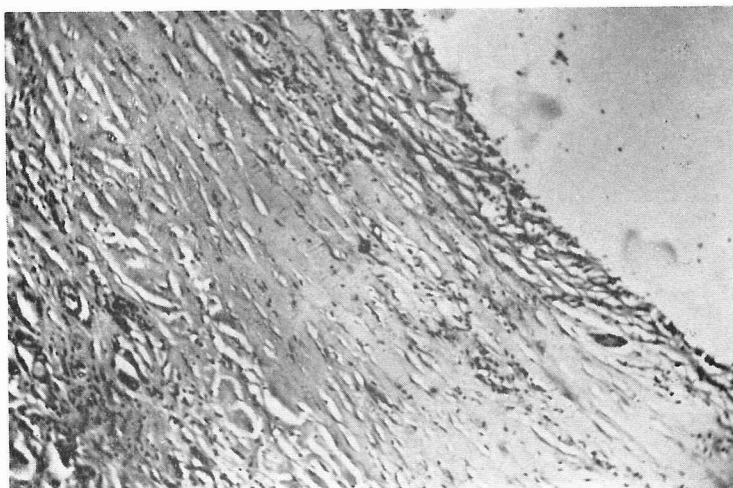
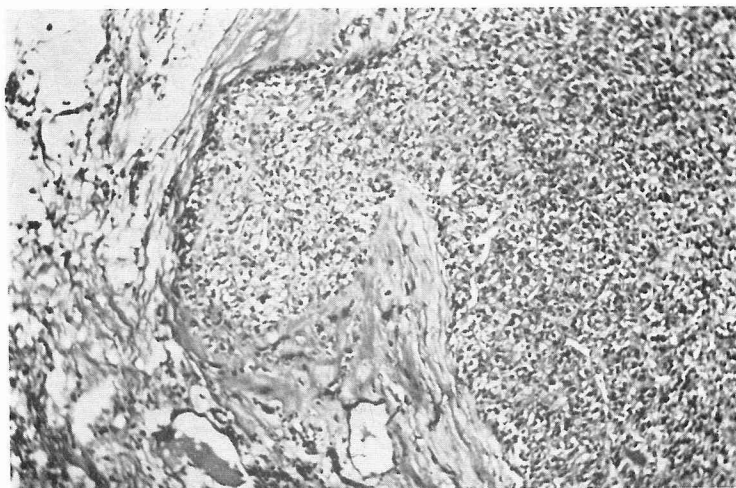


写真 9

H-E 100×

被膜侵襲：



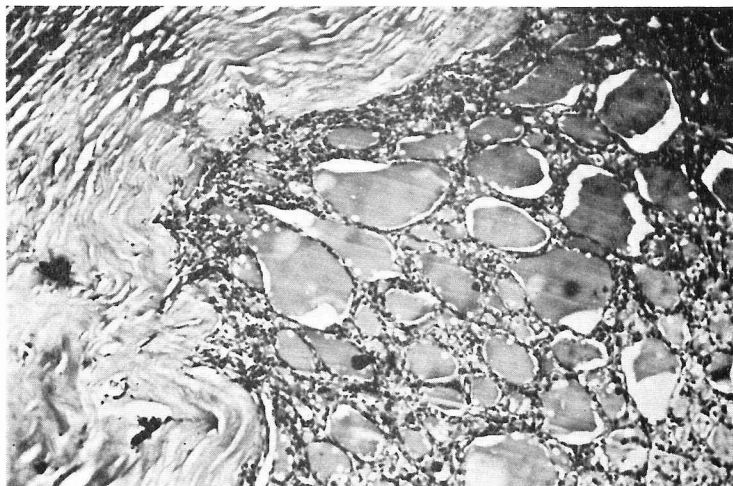


写真 10

H-E 100×

被膜侵襲:

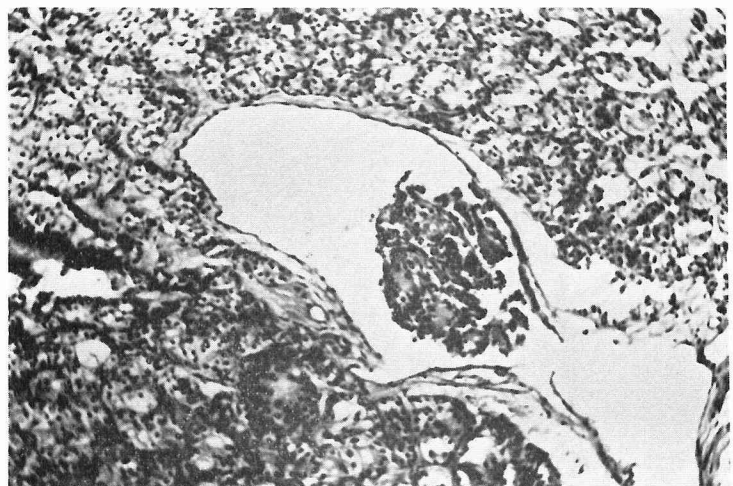


写真 11

H-E 100×

脉管侵襲:

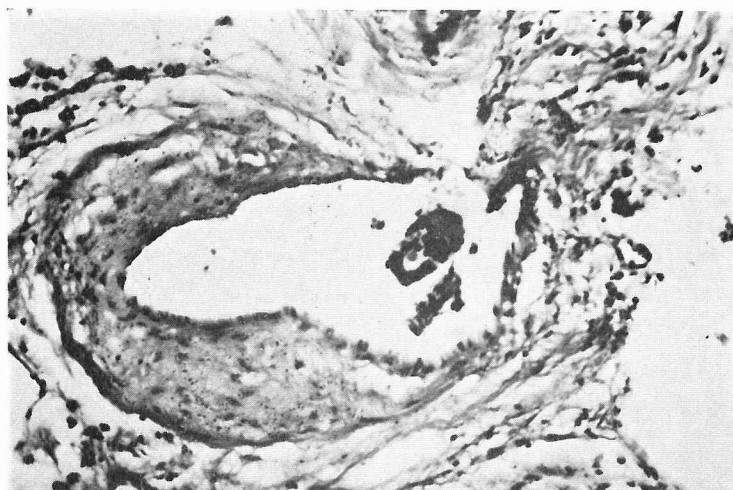


写真 12

H-E 100×

脉管侵襲:

写真 13

H-E 200×

脉管侵襲：脉管内に腺腫細胞に
退行変性が認められる。



写真 14

H-E 100×

濾胞状腺腫の一部にみられた異
型的増殖。

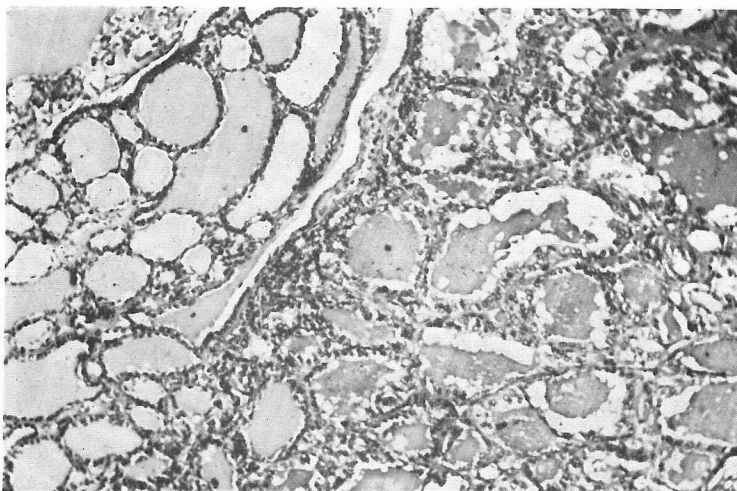
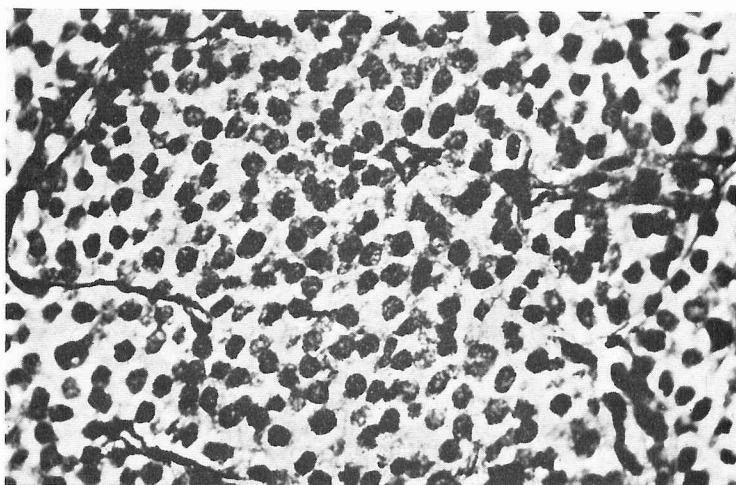


写真 15

鍍銀 (Pap) 400×

索状腺腫では基底膜はきわめて
不明瞭で、一部に膜様構造物が
散見されるに過ぎない。



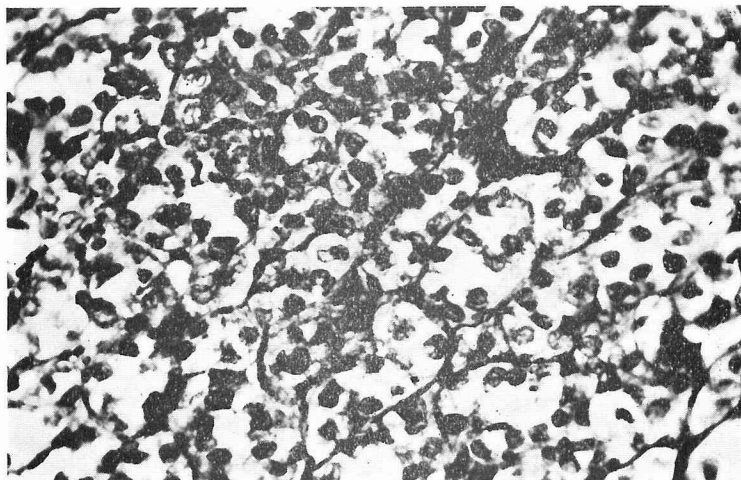


写真 16

鍍銀 (Pap) 400×
管状腺腫では薄い基底膜が認められるが、左上方の濾胞構造の不明瞭な部位では基底膜も不明瞭である。

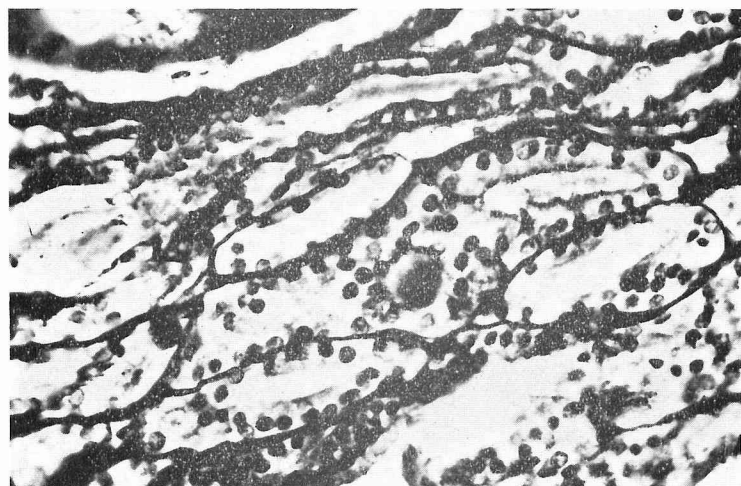


写真 17

鍍銀 (Pap) 400×
濾胞状腺腫では基底膜は明瞭である。

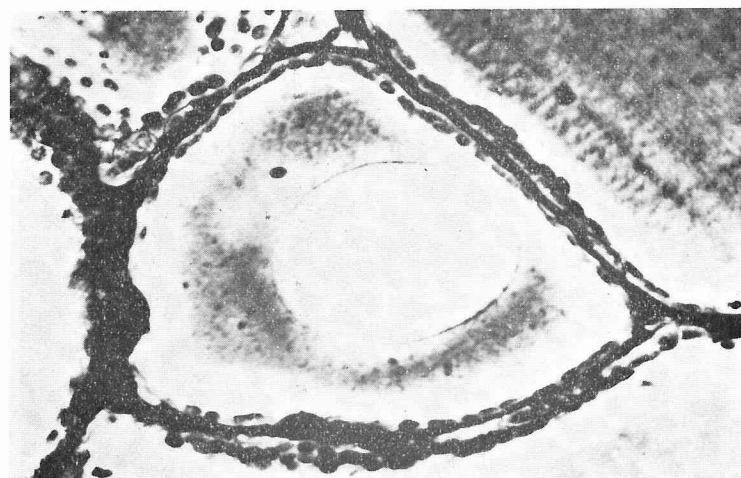


写真 18

鍍銀 (Pap) 400×
コロイド腺腫では基底膜は厚い。

写真 19

鍍銀 (Pap) 400×
濾胞状腺腫にみられた異型的増殖の部の基底膜。

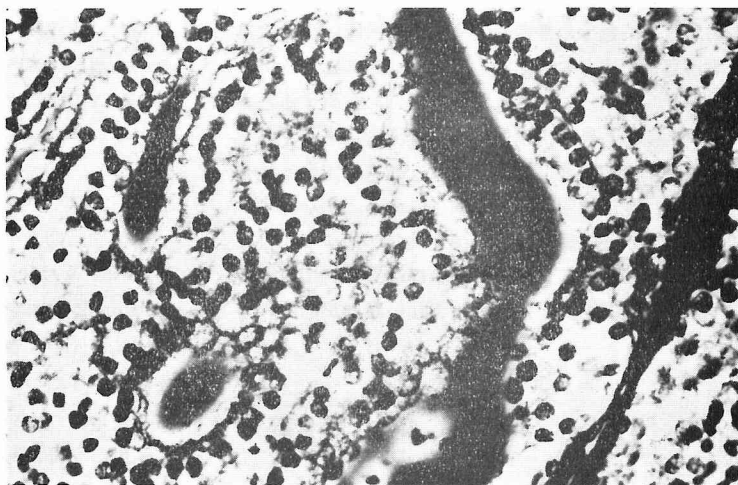


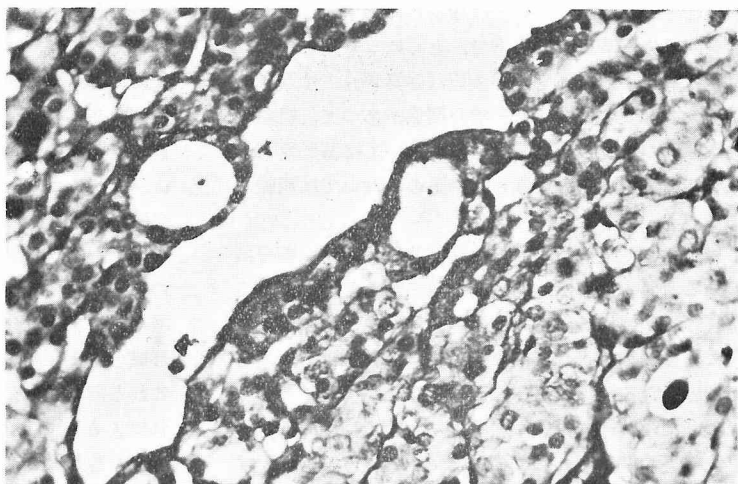
写真 20

PAS (Lillie) 400×
尿管周囲の濾胞の基底膜は尿管
内皮と接し、一部は尿管内へ膨
隆している。



写真 21

尿管周囲の濾胞細胞は尿管内に
著しく増殖，膨隆している。



い細胞配列を示す甲状腺腫組織の一部に細胞配列の不規則、核の染色性の多様性、異常増殖像等いわゆる異型の増殖を示すものがある。これらの頻度は567例中105例18.5%である。これを組織像別に検討すると表4に示す如く、異型の増殖は索状腺腫に最も多く見られ、ついで管状腺腫、乳頭状腺腫、濾胞状腺腫、コロイド腺腫、腺腫様甲状腺腫の順序に多い。すなわち異型の増殖の頻度は組織像と密接な関係があつて、組織学的に分化の程度の低い甲状腺腫には異型の増殖は多く、分化の程度の高いものには少ない傾向がある。

表4 異 型 的 増 殖

			異 型 的 増 殖	
			例 数	%
索 状 腺 腫	17	13	76.5	
管 状 腺 腫	105	53	50.5	
濾 胞 状 腺 腫	55	13	23.6	
乳 頭 状 腺 腫	28	10	35.7	
コ ロ イ ド 腺 腫	293	14	4.8	
腺腫様甲状腺腫	69	2	2.9	
合 計	567	105	18.5	

4. 基底膜：単純性結節性甲状腺腫の濾胞の基底膜構造はその組織像によつて多少異なる。即ち索状腺腫においては基底膜の形成はきわめて不明瞭で写真15に示す如く、索状に配列した上皮細胞の間に不完全な膜様構造物が散見されるにすぎない。また管状腺腫ではきわめて薄い基底膜の形成がみられるが、濾胞構造の不明瞭な部位では基底膜構造も不明瞭である(写真16)。一方濾胞状腺腫、乳頭状腺腫、コロイド腺腫及び腺腫様甲状腺腫においては写真17に示す如く、各濾胞を囲繞する基底膜は明瞭で、とくにコロイド腺腫における基底膜は厚いものが多い(写真18)。すなわち基底膜の形成は組織像と密接な関係があつて、組織学的に分化の程度の低い甲状腺腫においては基底膜構造は不明瞭で、分化の程度の高いものにおいては明瞭である。

以上述べた基底膜の所見は異型の増殖のない部分における所見であるが、異型の増殖のある部分における基底膜構造は組織像とは無関係で、写真19の如く、一般に異型の増殖が高度になるに従つて基底膜の構造も不明瞭となる。

つぎに単純性結節性甲状腺腫における濾胞の基底膜と脈管との関係について検討してみると写真20に示す如く、脈管を囲繞する濾胞の基底膜の一部は脈管内皮

と相接し、時には写真21の如く、濾胞は脈管内に強く膨隆し、基底膜及び脈管内皮の破綻により濾胞上皮細胞の一部が脈管内へ侵入せんとする所見を示すこともある。この所見は脈管侵襲機転を示唆するものと考えられる。

考 按

単純性結節性甲状腺腫の肉眼的所見については、Warren & Meissner^④, Lahey^⑤, Ackerman^⑥ Robbins^⑦等の記載がある。本研究においてはまず単純性結節性甲状腺腫の結節の発育状況、被膜、剖面、囊胞変性等について甲状腺腫の組織像別に比較検討を行なつた。

結節の発育状況については、腺腫様甲状腺腫以外の腺腫では組織像の如何を問はず結節は限局成であつて、周囲組織とは被膜を以つて明瞭に境されている。また多発例では各結節は互いに離れて孤立性に存在している。これに反し腺腫様甲状腺腫では多数の結節が密集し、各結節の境界は不明瞭で、結節と周囲組織との境界も不明瞭である。腺腫様甲状腺腫以外の腺腫と腺腫様甲状腺腫との間には、結節の発育状況について以上の如き差違がみられるが、一方第1編において述べた如く、この両者の間には結節の多発性についても明らかな相違が認められる。すなわち腺腫様甲状腺腫以外の腺腫では単発例が圧倒的に多いのに反し、腺腫様甲状腺腫では多発例が圧倒的に多い。

単純性結節性甲状腺腫のうち腺腫と腺腫様甲状腺腫との間にみられるこのような肉眼的所見の相違は両者の本質的相違の一端を示すものである。

単純性結節性甲状腺腫のうち、腺腫様甲状腺腫以外の腺腫は一般に被膜によりよく被包されているが、被膜の肉眼的所見就中被膜の厚さは甲状腺腫の組織像によつて多少異なる。すなわち組織学的分化の程度が低く、コロイド形成の少ない索状腺腫、管状腺腫等では被膜は薄い、分化の程度が高く、コロイド形成の著しい濾胞状腺腫、コロイド腺腫等では被膜は一般に厚い。しかるに腺腫様甲状腺腫はコロイド腺腫と同様に組織学的に分化の程度が高いと考えられるが被膜は認められない。以上述べた如く、単純性結節性甲状腺腫のうち、腺腫様甲状腺腫以外の腺腫の被膜の厚さは腺腫の組織学的分化の程度及びそれにとまなりコロイド形成と密接な関係にある。教室の松岡^⑧、飯田^⑨等はこれと同様な所見を甲状腺癌において認めている。それによると甲状腺癌のうち分化型の癌と考えられる乳頭状腺癌及び濾胞状腺癌には、コロイド形成が認められ、被膜様結合組織の形成は著明であるが、未分化型

の癌である単純癌にはコロイド形成は認められず、被膜様結合織の形成も認められない。

以上の成績から甲状腺癌における同様に、単純性結節性甲状腺腫においても被膜の形成にはコロイドが重要な役割をなしているものと考えられる。しかるに腺腫様甲状腺腫は組織学的にはコロイド腺腫と同様に分化した甲状腺腫と考えられるが、明らかな被膜は認められないことが多い。すなわち被膜の肉眼的所見においても腺腫と腺腫様甲状腺腫との間には明らかな相違が認められる。

単純性結節性甲状腺腫の断面の肉眼的性状は、甲状腺腫の組織像と密接な関係にある。組織学的に分化の程度が低く、コロイド形成の少ない索状腺腫、管状腺腫等では灰白色、実質性であり、分化の程度が高く、コロイド形成の多いコロイド腺腫、腺腫様甲状腺腫等では赤褐色、ゼラチン様である。また分化の程度からは両者の中間と考えられる濾胞状腺腫は断面の肉眼的性状も両者の中間を示している。

以上述べた単純性結節性甲状腺腫の断面の肉眼的性状は、甲状腺腫の組織像と密接な関係にあり、甲状腺腫の細胞成分とコロイド成分の量的関係によつて決定されるものと考えられる。

単純性結節性甲状腺腫の嚢胞変性については隈本等^⑩による統計的観察がみられるが、多数例について詳細に検討した成績は少ない。著者はまず単純性結節性甲状腺腫 661 例を嚢胞変性の程度によつて充実性結節、大部分充実性一部嚢胞化結節、大部分嚢胞化結節及び完全に嚢胞化した変性嚢胞の4段階に大別して観察した。その成績は充実性結節36.3%、大部分充実性一部嚢胞化結節26.5%、大部分嚢胞化結節23.0%、変性嚢胞14.2%である。すなわち単純性結節性甲状腺腫の約 $\frac{2}{3}$ に種々の程度の嚢胞変性が認められ、全く充実性であるものは約 $\frac{1}{3}$ である。嚢胞変性は甲状腺腫の組織像によつて異なり、これを組織像別に検討すると、索状腺腫、管状腺腫等分化の程度の低い腺腫程嚢胞変性に陥る傾向は少く、乳頭状腺腫及びコロイド腺腫の如く分化の程度の高い腺腫程嚢胞変性に陥り易い。これは分化の程度の低い腺腫は実質性で細胞成分に富み、コロイドは少なく、また組織学的所見の項で述べた如く、浮腫状間質には多数の脉管を認め、被膜は一般に薄く、甲状腺腫の血液循環はよく保たれている為に嚢胞変性に陥る傾向が少ないものと考えられる。これに反し分化の程度の高い甲状腺腫はコロイドに富み、細胞成分は少なく、かつ脉管を伴った浮腫状間質は少なく、また被膜は一般に厚く、甲状腺腫の血液循環は不十分であると推測され、従つて嚢胞変性に

陥り易いものと考えられる。しかるに腺腫様甲状腺腫のみは趣を異にし、その組織像は分化の程度の高い甲状腺腫と考えられるが、明らかな被膜は認められず、かつ嚢胞変性に陥る傾向は少ない。以上述べた如く単純性結節性甲状腺腫の肉眼的所見は甲状腺腫の組織像と密接な関係にあり、甲状腺腫の肉眼的所見から組織像を或る程度類推することが出来る。また単純性結節性甲状腺腫のうち腺腫様甲状腺腫は結節の発育状況、被膜、嚢胞変性等の点において他の腺腫と全く異なる所見を示しており、腺腫様甲状腺腫とそれ以外の腺腫とは本質的に異なるものの如く考えられる。

単純性結節性甲状腺腫の組織学的分類としては、Warren & Meissner^④による分類が一般に用いられている。それによると腺腫様甲状腺腫を腺腫と別個に扱っており、腺腫を follicular type と papillary type とに大別し、前者を更に embryonal adenoma, fetal adenoma, simple adenoma, colloid adenoma に細分している。この分類法は一見合理的のようであるが、papillary type には follicular type 中の simple adenoma 或いは colloid adenoma が乳頭状に増殖したものも含まれ、従つて papillary type と follicular type とは明らかな相違はないものと考えられる。また follicular type 中の embryonal adenoma は濾胞状構造を全く示さず、上皮細胞が索状 (trabecular) に配列しているものであつて、濾胞状構造を示さないものを follicular type に入れて取り扱うことにも問題がある。以上の理由から著者は Warren & Meissner の分類を参考としてつぎに述べる如く分類した。すなわちまず単純性結節性甲状腺腫のうち腺腫様甲状腺腫以外の腺腫をその組織構造に従つて索状腺腫、管状腺腫、濾胞状腺腫、乳頭状腺腫、コロイド腺腫、変性嚢胞と分類しあえて follicular type と papillary type に分けなかつた。これらのうち索状腺腫、管状腺腫、濾胞状腺腫、コロイド腺腫の4型は腺腫の組織学的分化度に従つた分類であり、乳頭状腺腫は主として濾胞状腺腫、及びコロイド腺腫が乳頭状増殖を始めたいわば特殊型と考えられる。また変性嚢胞は既存の腺腫の嚢胞変性によるものである。以上の分類と Warren & Meissner のそれとを比較すると、著者の索状腺腫は Warren & Meissner の embryonal adenoma に、管状腺腫は fetal adenoma に、濾胞状腺腫は simple adenoma に相当する。また著者が変性嚢胞として取り扱つたものを Warren & Meissner は unclassified adenoma の中に入れている。

以上述べた腺腫様甲状腺腫以外の腺腫においては小

葉構造は全く認められず、腺腫組織は小葉構造の明瞭な正常甲状腺組織と被膜を以つて明らかに分離されており、腫瘍としての形態学的特徴が認められる。これに反し腺腫様甲状腺腫においては小葉構造が明瞭に認められ、被膜は不明瞭で、正常甲状腺組織との境界は明らかでないことが多い。以上の所見から腺腫様甲状腺腫はむしろ過形成 (Hyperplasie) としての形態学的特徴を示しているものと考えられる。

以上述べた腺腫及び腺腫様甲状腺腫の肉眼的並びに組織学的所見を総括すると、両者の間には明らかな差違が認められ、腺腫は腫瘍の性格を具備する甲状腺腫であり、腺腫様甲状腺腫は過形成の性格の強い甲状腺腫であると考えられる。

Bürkle-de la Camp^①は単純性結節性甲状腺腫のすべてを腫瘍と考えているが、Warren & Meissner^④は adenoma を腫瘍と考え、adenomatous goiter を甲状腺腫地方に発生する Hyperplasie と考えている。しかしながら本邦においては地方病性甲状腺腫の存在は明らかでないので、著者の症例中の腺腫様甲状腺腫を Warren & Meissner に従つて地方病性甲状腺腫と考えることは出来ない。

腺腫における被膜侵襲及び血管侵襲については1924年 Graham^⑩が詳細に記載して以来病理学者によつて注意されるようになった。現在では被膜侵襲或いは血管侵襲のみられる腺腫を invasive adenoma 或いは adenoma with invasion として悪性甲状腺腫に入れて扱っている学者が多い^{⑨-⑩}。しかしながらこれらのうち被膜侵襲及び血管侵襲の組織学的基準を明らかにしている人は少なく、従つて被膜侵襲及び血管侵襲は研究者の立場により可成り相違があるものと考えられる。著者は本研究において、まず被膜侵襲及び血管侵襲の組織学的基準を明らかにし、しかる後単純性結節性甲状腺腫にみられるこれらの侵襲の意義に関して検討を行なつた。まず被膜侵襲に関しては腺腫組織の一部が、腺腫組織とつながりをもつたまま被膜内に侵入しているものをすべて被膜侵襲とした。従つてこゝに述べる被膜侵襲は可成り高度なものから、比較的軽度なものに至るまで種々の程度のもが含まれ、567例中47例8.3%に認められた。組織像別にみるとその頻度は索状腺腫では64.7%で最も高く、ついで管状腺腫、濾胞状腺腫、乳頭状腺腫の順に低くなり、コロイド腺腫及び腺腫様甲状腺腫には認められない。すなわち被膜侵襲の頻度は組織像と密接な関係にあり、組織学的分化の程度の低いもの程被膜侵襲の頻度は高く、分化の程度の高いもの程低い。

単純性結節性甲状腺腫の被膜侵襲は甲状腺腫組織の

一部が特に強く増殖することによると考えられるが、癌の場合の被膜侵襲とは異なりあくまで良性腫瘍としての限界内にとどまっていることが特有である。従つて被膜侵襲自体には悪性の性格はなく、むしろ被膜侵襲を招来する程の腺腫組織の増殖は同時に血管侵襲を惹起する可能性があることに意義があるものと考えられる。Graham^⑩、Warren^④等は腺腫の悪性度という立場から被膜侵襲よりも血管侵襲を重要視している。血管侵襲は腺腫組織内或いは被膜内の発達した血管或いはリンパ管の中に腺腫細胞群を認めるもので、比較的大きな細胞塊を認めるものから、少数の細胞群を認めるにすぎないものまで種々の程度の血管侵襲がみられるが、これらをすべて血管侵襲として取り扱った。その結果血管侵襲は567例中31例5.5%に認められ、これを組織像別に見ると被膜侵襲とほぼ同様に、索状腺腫に最も高く、管状腺腫、乳頭状腺腫、濾胞状腺腫の順に低くなり、コロイド腺腫及び腺腫様甲状腺腫には認められない。この成績はWarren^④の報告とほぼ同様であるが、著者は濾胞状腺腫の1.8%に血管侵襲を認めているのに反し、Warrenは著者の濾胞状腺腫に相当する simple adenoma に血管侵襲を認めていない。この相違は最初に述べた如く、血管侵襲の組織学的基準の相違によるものと考えられる。Graham^⑩、Clute^⑫等は血管侵襲を腺腫細胞が血管内で増殖しているものに限定しているのに対し、著者は本研究においては細胞集団の大小、増殖の有無にかかわらず腺腫細胞を血管内に認める場合は、すべて血管侵襲とした。従つて血管侵襲に関する彼我の成績に多少の相違がみられるのは止むを得ないであろう。また Graham^⑩、Clute^⑫、Warren^④等は血管侵襲のある腺腫の中に転移を有する症例があることから、血管侵襲を有する腺腫をすべて悪性甲状腺腫として取り扱っている。しかしながら本研究においては血管内に腺腫細胞を認めるものをすべて血管侵襲として取り扱ったので、これら血管内の腺腫細胞のすべてを転移の源と考えることは困難である。教室においては現在までに5例の転移性甲状腺腫を経験しているが、これらの5例のいずれにおいても、比較的大きい細胞集団の血管侵襲を認めている。この事実から比較的大きい細胞集団の血管侵襲例については、転移の可能性を或る程度推測することが出来る。しかしながら血管侵襲を伴う甲状腺腫をただちに悪性甲状腺腫と考えることには賛意を表し難く、むしろ一般に良性腺腫と考えるべきで、これを放置すれば転移を生じて転移性甲状腺腫に発展する可能性を有するものと考えたい。

単純性結節性甲状腺腫が、悪性変化を起すことに関

しては数多くの報告¹³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾がみられるが、これらはいずれも甲状腺癌を臨床的並びに病理組織学的に検索した結果、甲状腺癌の中に既存の腺腫が悪性化したと考えられる所見を認めたものである。著者は教室における降旗²²⁾、飯田²³⁾等の研究にもとづき、単純性結節性甲状腺腫の異型的増殖を検討することにより、単純性結節性甲状腺腫が悪性変化を来す可能性を追求した。異型的増殖は567例中105例18.5%に認められ、組織像別にその頻度を見れば索状腺腫に最も高く、管状腺腫、乳頭状腺腫、濾胞状腺腫、コロイド腺腫、腺腫様甲状腺腫の順に低くなる。すなわち異型的増殖の頻度は組織像と密接な関係にあり、組織学的に分化の程度の低いもの程異型的増殖の頻度は高く、分化の程度の高いもの程低い傾向にある。これらの異型的増殖は比較的軽度のものから、可成り高度のものまであつて、時として癌との鑑別がむづかしいこともある。したがつて、これらの異型的増殖をもつて直ちに癌化の過程と考えることは出来ないとしても、単純性結節性甲状腺腫に潜在する癌化の可能性を推察することは出来るものと考えられる。すなわち単純性結節性甲状腺腫のうち組織学的に分化の程度の低いもの程異型的増殖の頻度は高く、従つて癌化の可能性も高いものと考えられる。

以上の異型的増殖の成績と、被膜侵襲及び脉管侵襲の成績とを総合すると、単純性結節性甲状腺腫のうち組織学的分化の程度の低いもの程異型的増殖、被膜侵襲及び脉管侵襲の頻度は高く、従つてこれらを放置すれば癌化の可能性或いは転移性甲状腺腫に発展する可能性が高く、従つてこれらの腺腫は外科臨床上特に注意を要するものである。

基底膜の形態学的構造及びその病的変化については本邦では武藤²⁴⁾並びにその門下²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾による広範な研究がある。武藤²⁴⁾は腫瘍組織における基底膜の形成について考察を行ない、悪性腫瘍においては癌実質と間質が平衡関係を保ちつゝ發育している間は基底膜の形成は良好であるが、両者の平衡関係が乱れ、癌実質の發育が一方的になるに従つて、基底膜の形成が不完全になると述べている。単純性結節性甲状腺腫における基底膜に関する著者の成績では組織学的に分化の程度が低く、濾胞構造の不明瞭な索状腺腫、管状腺腫では基底膜は不明瞭であるか或いはきわめて薄い、組織学的に分化の程度が高く、濾胞構造の明瞭な濾胞状腺腫、乳頭状腺腫、コロイド腺腫、腺腫様甲状腺腫等では基底膜は明瞭である。この成績を武藤²⁴⁾に従つて解釈すると、組織学的に分化の程度の低い腺腫では組織の増殖が旺盛である為、基底膜の形成が不完全で

あると考えられる。事実著者の成績においても分化の程度の低い腺腫では被膜侵襲、脉管侵襲、異型的増殖等の頻度は高く、腺腫組織の増殖が旺盛なることを示している。

著者は、単純性結節性甲状腺腫にみられる異型的増殖の所見から単純性結節性甲状腺腫の中に潜在する癌化の可能性を推察したが、異型的増殖を基底膜構造から考察すると、異型的増殖が認められる部位では基底膜構造は一般に不明瞭である。すなわち異型的増殖が認められる部位では腺腫組織と間質との發育の平衡関係が乱れ、腺腫組織の一方的な増殖が起つているものと考えられ、これは癌化の可能性を裏付ける根拠の一つとなるものであろう。

単純性結節性甲状腺腫における濾胞の基底膜と脉管内皮との関係から脉管の侵襲機転の一端を示唆する成績を得たが、これは今後更に検討を要する重要な問題である。

結 論

昭和28年4月より昭和38年12月までの10年9ヵ月間に丸田外科教室において手術を施行した単純性結節性甲状腺腫661例について病理学的検討を行ない次の結論を得た。

1. 単発性なると多発性なるとを問はず結節は一般に被膜によりよく被包され周囲甲状腺組織との境界は明瞭であるが、ひとり腺腫様甲状腺腫では明らかな被膜はなく、周囲甲状腺組織との境界も不明瞭である。
2. 結節の被膜形成の程度特にその厚さは甲状腺腫の組織学的分化の程度及びコロイド形成の多少と密接な関係がある。
3. 結節の剖面の性状はその組織像、とくに細胞成分とコロイド成分との量的関係と密接な関係にある。
4. 腺腫の組織学的分化の程度の低いもの程囊胞変性に陥る傾向は少なく、分化の程度の高いもの程囊胞変性に陥り易い。しかしながら腺腫様甲状腺腫のみは趣を異にし、組織学的には分化の程度は高いが囊胞変性に陥る傾向は少ない。
5. 単純性結節性甲状腺腫において腺腫と腺腫様甲状腺腫とは肉眼的所見においてのみならず、組織学的所見においても著しく異なつていて腺腫は腫瘍的性格を具備する甲状腺腫であり、腺腫様甲状腺腫は過形的性格の強い甲状腺腫であると考えられる。
6. 被膜侵襲、脉管侵襲及び異型的増殖の頻度は組織像と密接な関係があつて、組織学的に分化の程度の低い甲状腺腫には多く、分化の程度の高いものに少ない。又基底膜も組織学的に分化の程度が低く、濾胞構

造の不明瞭なものでは不明瞭で、分化の程度が高く濾胞構造の明瞭なものでは明瞭である。従つて単純性結節性甲状腺腫のうち組織学的に分化の程度の低い索状腺腫及び管状腺腫は放置すれば、或いは転移性甲状腺腫、甲状腺癌に発展する可能性が強いものと考えられる。

文 献

- ①Bürkle-de la Camp: Arch. f. klin. Chir., 130: 207-236, 1924 ②桑畑正道: 東北医誌, 43: 51-59, 1950 ③Warren, S.: Am. J. Roentgenol., 46: 447-450, 1941 ④Warren, S. & Meissner, W. A.: Tumor of the thyroid gland, A. F. I. P., 1953 ⑤Lahey, F. H. et al: J. A. M. A., 145: 689-695, 1951 ⑥Ackerman, L. V.: Surgical Pathology, 2nd Ed., Mosby Co., St. Louis, 1959 ⑦Robbins, S. L.: Textbook of Pathology, Saunders Co., Philadelphia, 1957 ⑧松岡 茂: 信州医誌, 9: 310-324, 1960 ⑨飯田 太: 信州医誌に発表予定 ⑩隈本正司・他: 外科の領域, 7: 1166-1171, 1959 ⑪Graham, A.: Surg. Gyn. Obst., 39: 781-790, 1924 ⑫Clute, H. M. et al: Surg. Gyn. Obst., 60: 861-874, 1935 ⑬Crabtree, H. N. et al: Arch. Surg., 67: 175-186, 1953 ⑭Welch, J. W. et al: Surg. Gyn. Obst., 109: 27-37, 1959 ⑮Hare, H. E. et al: Am. J. Roentgenol., 63: 881-888, 1950 ⑯Warren, S.: Arch. Path., 11: 255-257, 1931 ⑰Speese, J. et al: Ann. Surg., 74: 684-690, 1921 ⑱Lange, H. J.: Surg., 26: 862-886, 1949 ⑲Frederick, A. C.: J. A. M. A., 92: 457-462, 1929 ⑳Lahey, F. H.: Am. J. Roentgenol., 46: 469-475, 1941 ㉑Postmann, U. V.: Am. J. Roentgenol., 46: 454-466, 1941 ㉒降旗力男・他: 日外会誌, 64: 783-784, 1963 ㉓飯田太・他: 日本癌学会記事, 第22回, 281-282, 1963 ㉔武藤幸治: 日病会誌, 48: 961-999, 1959 ㉕陳維喜: お茶の水医誌, 7: 212-228, 1958 ㉖山田豊: 日大医誌, 18: 1319-1337, 1959 ㉗宮田雅夫: 日大医誌, 15: 728-739, 1959

ABSTRACT

The Pathological study was performed to clarify the relation between the gross and microscopic findings of simple nodular goiter. The results obtained from the 661 simple

nodular goiters can be summerized as follows:

1. Adenomas are usually solitary and well encapsulated with a definite capsule. Adenomatous goiter is usually multiple and poorly encapsulated without a definite capsule.

2. The capsule of adenomas shows various thickness depending upon the histological feature of adenomas. In more differentiated adenoma the capsule is thicker and in less differentiated thinner.

3. The gross appearance of the cut surface varies somewhat with the histological feature of the goiter especially with the amount of colloid.

4. Cystic degeneration occurs more frequently in more differentiated adenoma. In adenomatous goiter, fowever, cystic degeneration seldom occurs.

5. Many differences were revealed in gross and microscopic findings between adenomas and adenomatous goiter. From the above mentioned observations it can be said that adenomas show neoplastic growth and adenomatous goiters show hyperplastic growth.

6. Capsule and vascular invasions, and anaplasia of epithelium were more frequently observed in less differentiated adenoma. The structure of the basement menbrane in more obscure in less differentiated adenoma. From these histological findings less differentiated adenoma has higher potentiality to develop to malignancy.