

原 著

過機能性甲状腺結節に関する臨床的, 内分泌学的 ならびに形態学的研究

岩 浅 武 彦

信州大学医学部第二外科学教室

(主任: 降旗力男教授)

CLINICAL, ENDOCRINOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL STUDIES ON THE HYPERFUNCTIONING THYROID NODULES

Takehiko IWASA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Rikio FURIHATA)

IWASA, T. *Clinical, endocrinological and morphological studies on the hyperfunctioning thyroid nodules*. Shinshu Med. J., 28: 390-411, 1980

Clinical, endocrinological and morphological studies on 49 patients with hyperfunctioning thyroid nodules consisting of 14 with toxic type and 35 with non-toxic type were performed. Contrary to the patients with non-toxic type, the patients with toxic type were elder in the age, and had longer clinical histories and larger nodules.

It is well known that the thyroid function is influenced by serum triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) levels, but several of the toxic type showed T_3 -toxicosis, that is, the high level of serum T_3 was found in spite of the normal level of serum T_4 , and some of the non-toxic type also showed the same pattern. Following the removal of the nodule, serum T_3 and T_4 levels fell into the normal range within a week. Hormonal analyses of the thyroid tissue showed that the T_3 and T_4 contents in the nodule were remarkably small compared with normal thyroid tissue. On the morphological studies, 48 patients showed adenomas and one patient showed adenomatous goiter. Although some of the patients with toxic type revealed nonfunctioning features in the light microscopic findings, the intracellular organelles representing the cell function were found to be developed well in the nodules of the non-toxic type cases by the electron microscopic morphometry using the photopattern analyzer.

From these results, it seems that there is no essential difference in the function and morphology between the non-toxic type and the toxic type of hyperfunctioning thyroid nodules. Taken together the electron microscopic findings with the changes of serum T_3 and T_4 levels before and after the surgery and the results of hormone analyses of the nodular tissue, it is suggested that there are an excessive production of thyroid hormone and a rapid turnover of the hormone in the hyperfunctioning thyroid nodules.

(Received for publication; April 10, 1980)

Key words ; 過機能性甲状腺結節 (hyperfunctioning thyroid nodule)

中毒性腺腫 (toxic adenoma)

プランマー病 (Plummer's disease)

電顕的形態計測 (electron microscopic morphometry)

画像解析装置 (photopattern analyzer)

I はじめに

結節性甲状腺腫は、 ^{131}I 甲状腺シンテグラムで結節に ^{131}I 摂取のほとんどみられない cold nodule を示すことが多い。ところが、中には結節のみに ^{131}I 摂取の強くみられる hot nodule を示すこともあり、これらは過機能性甲状腺結節 hyperfunctioning thyroid nodule とも呼ばれている。この中には、甲状腺中毒症状を示す中毒型 toxic type と、中毒症状を示さない非中毒型 non-toxic type の2型がある。中毒型は中毒性腺腫、あるいは Plummer 病とも呼ばれ、甲状腺機能亢進症に分類されるが、Basedow 病とは病因を異にすると考えられている。一方、非中毒型は臨床的には単純性結節性甲状腺腫に分類されるが、cold nodule を示すものとは結節の機能の点で相違があるものと考えられている。

過機能性甲状腺結節の中毒型と非中毒型とは本質的に同一疾患であり、非中毒型から中毒型へ移行するという説¹⁾⁻⁷⁾と、両者間に移行はないとの説⁸⁾⁻¹⁰⁾があ

って、中毒型と非中毒型との関係については定説がない。また、過機能性甲状腺結節（以下過機能性結節と略す）はバセドウ病の場合と異なり、手術に際して抗甲状腺剤投与などの前処置を必要としない症例が多く、したがって、これらの症例から得られた組織は結節の過機能状態をそのまま反映しているので、その機能を研究する上に恰好の材料である。しかし、本邦では過機能性結節は比較的稀な疾患であるため、その病態やホルモンの動態、形態学などの研究は少ない¹¹⁾¹²⁾。

著者は本研究において過機能性結節の病態を解明するため、信州大学医学部第二外科学教室（以下当教室と略す）で治療した過機能性結節について臨床的観察を行うと共に、手術前後の甲状腺機能、組織内ホルモンの測定、電子顕微鏡学的研究等を行い、二、三の知見を得たので、その成績を報告する。

II 研究対象および方法

A 研究対象

過機能性結節の診断基準は Sheline と McCor-

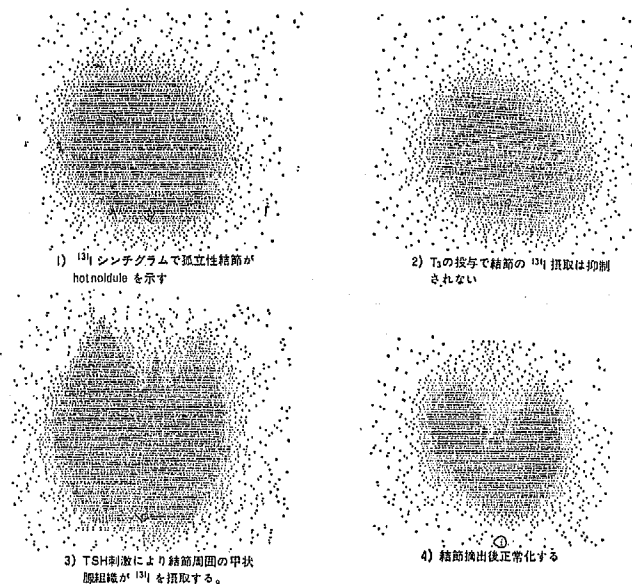


図1 過機能性甲状腺結節の ^{131}I シンテグラム

mack¹⁾, Miller と Hamburger¹³⁾ の基準に従い、図 1 に示すように①¹³¹I 甲状腺シンチグラムで孤立性結節が hot nodule を示す。② triiodothyronine (T₃) 抑制試験 (T₃ 75μg/日, 7~10日間投与) で結節の¹³¹I 摂取は抑制されない。③ TSH 刺激 (TSH 10 USP 3日間投与) 後のシンチグラムで結節周囲の甲状腺組織が¹³¹I を摂取するようになる。④結節の摘出後¹³¹I 甲状腺シンチグラムが正常化するなどの4項目を満足するものを過機能性結節とした。研究対象は以上の診断基準に合致する症例で、1959年1月より1978年12月までの20年間に当教室で手術を受けた過機能性結節の総数は49例で、そのうち中毒型は14例、非中毒型は35例であった (表1)。

組織中の甲状腺ホルモンの測定は、過機能性結節12例 (中毒型2例、非中毒型10例) について、結節および結節外甲状腺組織 (以下、結節外組織と略す) のそれぞれについて行った。さらに対照として cold nodule を示す腺腫13例の結節および結節外甲状腺組織 (以下、これを正常組織と呼ぶ) についても測定を行った。

電顕的観察は過機能性結節8例について行い、これらを甲状腺機能の状態から3群に分類した。すなわち、中毒型は臨床中毒症状を示し、血中T₃およびT₄ともに高値を示す2例で、非中毒型Bは甲状腺中毒症状を示さず、血中T₄は正常であるが、T₃のみ高値を示す2例、非中毒型Aは甲状腺中毒症状を示さず、T₃およびT₄ともに正常値を示す4例である。その他、対照群として過機能性結節外甲状腺組織、cold nodule を示す腺腫組織、正常組織およびバセドウ病組織各5例についても検討した。

B 研究方法

甲状腺機能検査法は butanol extractable iodine (BEI) はアルカリ灰化法¹⁴⁾, thyroxine (T₄)¹⁵⁾, triiodothyronine (T₃)¹⁶⁾, および thyroid stimulating hormone (TSH)¹⁷⁾ はそれぞれ RIA 法により測定した。また thyrotropin releasing hormone (TRH) テストは合成 TRH 500μg を静注し、静注前、30分後、および1時間後に血中 TSH を測定し、TRH 投与後 TSH の上昇しないものを無反応例、上昇するものを反応例とした¹⁸⁾。

甲状腺および結節組織内の甲状腺ホルモンの定量は Chopra ら¹⁹⁾, Nagataki ら²⁰⁾ の方法に準じて行った。すなわち、手術時採取した組織約100mgを0.04M Tris buffer 1.0ml (0.11M NaCl, 0.05M mercaptozole を含有, pH 8.4) 中で homogenate し、上澄

0.25ml に同量の0.7% pronase を加え、37°C, 20時間 incubate した後、2,000 rpm 10分間遠沈した上清を測定に用いた。測定に際しては、T₃ および T₄ free の血清を加えて適当な濃度に稀釈したが、T₃ および T₄ free 血清作成法は Mitsuma ら²¹⁾ の方法に準じた。すなわち、血清 100ml につき 5 g の charcoal を加え、4°C, 24時間 incubate, 上清を 20,000 XG で30分間高速遠沈し、さらにミリポアフィルター (0.45μ) にて濾過して使用した。以上の方法で組織から抽出した検体について、先に述べた RIA 法を用い、T₃ および T₄ を測定し、単位重量 (g) あたりの T₃ および T₄ 量を算出した¹⁹⁾²⁰⁾。

電顕的観察は手術時すみやかに採取した検体材料を、0.1M リン酸緩衝 2.5% glutaraldehyde (pH 7.3)²²⁾, 同緩衝 1% osmium tetroxide による固定、alcohol 系列および acetone にて脱水置換後、Luft 法²³⁾ に従ってエポキシ樹脂包埋を行った。超薄切は ultrotome (LKB) を用い 60~90nm の厚さの切片を作成、Watson 法²⁴⁾ による uranyl acetate と、Reynolds 法²⁵⁾ による lead citrate で二重染色後、透過型電子顕微鏡 HS-9 (日立) にて観察し、直接倍率3,000倍で撮影、さらに7,500倍の写真に引き伸ばして画像解析に用いた。

画像解析に用いた細胞は基底膜から濾胞面までの観察が可能で、核が中央で切れているものを無作為に抽出した。解析には1例につき細胞10個を選び、その電顕写真を MOP-AM03 (Kontron), Digigrammer G (Mutoh) の画像解析システムやスケール・ルーペを用いて細胞1個あたりの細胞小器官の面積、長さ、数および分布について電顕的形態計測²⁶⁾を行った。細胞小器官は、とくに甲状腺機能に関係すると考えられる核、糸粒体、ゴルジ体、小胞体、細胞内小体・顆粒および微絨毛などについて検討を加えた²⁷⁾²⁸⁾。

III 研究成績

A 臨床的観察

1 過機能性結節の頻度 (表1)。

1959年1月より1978年12月までの過去20年間に当教室で手術した過機能性結節は49例である。このうち中毒型は14例 (28.6%) で、これは同期間に手術を行った甲状腺機能亢進症923例の1.5%に相当する。一方、非中毒型は35例 (71.4%) で、これは同期間に手術した単純性結節性甲状腺腫1,826例の1.9%に相当し、比較的稀な疾患といえることができる。

表1 過機能性結節の頻度
(信大第2外科 1959年～1978年)

	例数	過機能性結節	
		中毒型(%)	非中毒型(%)
過機能性結節	49	14(28.6)	35(71.4)
甲状腺機能亢進症	923	14(1.5)	—
単純性結節性 甲状腺腫	1,826	—	35(1.9)

2 年齢および性別(図2)。年齢分布は最年少者17歳, 最高年齢69歳で, 一般には30～60歳に多く, バセドウ病の年齢別頻度²⁹⁾と比較し高齢者に多い。とくに, 中毒型では30歳以下は1例のみで, 非中毒型に比較して高齢者に多い傾向を示した。

性別は, 過機能性結節全体では女性42例に対し男性は7例で, 6対1で女性に多く, とくに中毒型では女性13例, 男性1例で, 圧倒的に女性が多かった。

3 病歴期間(図2)。結節または甲状腺中毒症状に気づいてから治療までの期間を病歴期間として検討すると, 約半数の24例が1年以内であるが, 5年以上の長期経過例が15例にみられた。5年以上の長期経過例についてみると, 中毒型14例中9例(64.3%), 非

中毒型では35例中6例(17.0%)が5年以上の病歴期間を有し, 両者の頻度には有意の差がみられ($P<0.01$)。中毒型は非中毒型に比較して病歴期間が長い傾向がある。また, 当教室では過機能性結節には原則として早期に手術を施行しており, 長期経過観察例は49例中4例にすぎないが, そのうち, 2年と7年の経過観察例に非中毒型から中毒型に移行したと考えられる症例を経験している。

4 結節重量(図2)。摘出した結節の重量は, 中毒型では20g未満の症例が14例中4例(28.5%)であるのに対し, 非中毒型では35例中28例(80.0%)で, 20g未満の症例は非中毒型に有意に多かった($P<0.01$)。一方, 20g以上の症例は中毒型では14例中10例(71.5%), 非中毒型では35例中7例(20.0%)で, 20g以上の症例は中毒型に有意に多く, 結節の大きいもの程, 中毒型の占める割合が大きくなっていった。

5 組織所見(表2)。結節の組織型を甲状腺癌取り扱い規約³⁰⁾に従って分類すると, 中毒型では, 14例の全例が大小の濾胞構造をもつ濾胞腺腫であった。非中毒型では, 35例中濾胞腺腫29例, 乳頭腺腫5例, 腺腫様甲状腺腫1例であった。

甲状腺機能亢進状態を形態学的に類推することは必ずしも容易ではないが, バセドウ病, あるいは甲状腺機能低下症などを参考として著者は, 濾胞上皮細胞の

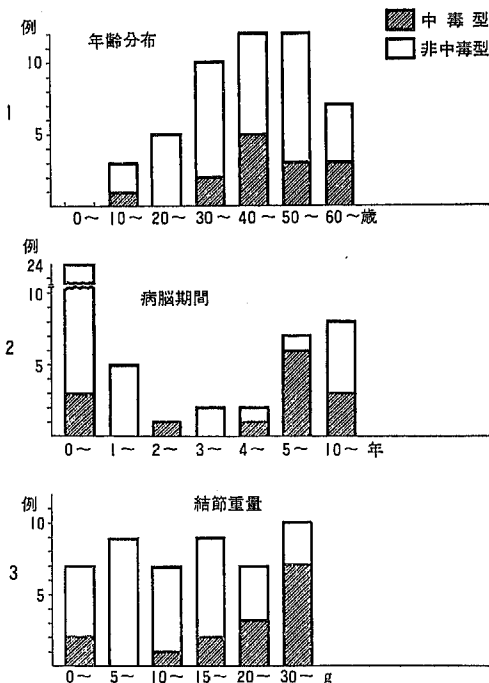


図2 臨床所見

表2 組織型

	例数	中毒型	非中毒型
腺腫	48	14	34
濾胞腺腫		14	29
乳頭腺腫		0	5
腺腫様甲状腺腫	1	0	1

表3 光顕的機能亢進像の有無

	例数	中毒型	非中毒型
—	22	7	15
+	18	6	12
++	7	1	6
不明	2	0	2
計	49	14	35

—…機能亢進像を示さない症例

+…一部または軽度機能亢進像を示す症例

++…明らかに機能亢進像を示す症例

肥大ならびに乳頭状増殖、コロイド辺縁の空胞などの所見を光顕的機能亢進像とみなし、機能と形態との関係について検討した。明らかに亢進像を示す症例を(++)、同一組織内に亢進像を示す部分と示さない部分とが混在する症例や、軽度亢進像を示す症例を(+), 亢進像を示さない症例を(-)とすると、表3に示すごとく(++)の症例は、中毒型14例中1例(7.1%), 非中毒型35例中6例(17.1%)と、ともに少数であった。また、(+)の症例は、中毒型6例(42.9%), 非中毒型12例(34.3%)で、ともにほぼ同程度にみられ、一方、(-)の症例は、中毒型7例(50%), 非中毒型15例(42.9%)であった。

以上の結果から光顕的に機能亢進所見を示す症例は過機能性結節の約半数に過ぎないことが判明した。

6 肉眼所見(表4)。腫瘍の断面の所見で、嚢胞変性のないものを充実性、全体の50%以下の嚢胞変性のあるものを一部嚢胞性、50%以上の嚢胞変性のあるものを嚢胞性として検討した結果、中毒型は14例中9例(64.3%)が充実性、5例(35.7%)が一部嚢胞性であった。また、非中毒型は35例中24例(68.6%)が充実性、7例(20%)が一部嚢胞性、4例(11.4%)が嚢胞性であり、過機能性結節49例全体では充実性33例(67.3%), 一部嚢胞性12例(24.4%), 嚢胞性4例(8.2%)であった。

7 治療と遠隔成績(表5)。治療は全例に手術を

表4 肉眼所見

	例 数	中毒型	非中毒型
充 実 性	33(67.3%)	9	24
一部嚢胞性	12(24.5%)	5	7
嚢 胞 性	4(8.2%)	0	4
計	49 (100%)	14	35

表5 治療と遠隔成績

手術術式	
核 出 術	43例
腺葉切除術	6例
遠隔成績(経過年数6か月～19年)	
再 発 な し	45例
再 発 あ り	0例
消 息 不 明	4例

施行し、¹³¹I治療は行っていない。手術術式は核出術43例、腺葉切除6例で、中毒型、非中毒型を問わずほとんどの症例に核出術が施行されており、腺葉切除施行例は結節の大きい例や、腺内に他の結節を触れた症例である。

術後遠隔成績は49例中、消息不明4例を除く45例(91.8%)について、6月から19年にわたり追求めたが、その成績は良好で、脳卒中による他病死1例を除いて他は全例が治癒している。

B 甲状腺ホルモンの動態

1 術前の甲状腺機能(図3)。

過機能性結節の術前の血中 BEI, T_4 , T_3 および TSH などの値は図3に示すごとくである。

a BEI。29例に測定した BEI の値は、中毒型 $8.8 \pm 3.2 \mu\text{g/dl}$, 非中毒型 $4.8 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$ で、中毒型の方が有意に高値を示した ($P < 0.01$)。個々の症例についてみると、非中毒型19例は全例が正常範囲内にあった。一方、中毒型では10例中6例が高値を示したものの、他の4例は正常値を示し、甲状腺中毒症状が認められるにもかかわらず、BEIは必ずしも高値を示さず、臨床症状と BEI との間に矛盾のみられることが注目される。

b T_4 。30例に測定した血中 T_4 値は BEI と同様の傾向を示し、中毒型 $12.2 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$, 非中毒型 $8.3 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ と、中毒型の方が有意の高値を示した。また、個々の症例についてみると、非中毒型24例中1例は軽度の低値を、23例は正常値を示した。一方、中毒型7例中4例は正常値を示し、3例は高値を示した。すなわち、中毒型において臨床症状と血中 T_4 との間に矛盾がみられる。

c T_3 。31例において測定した血中 T_3 値は、中毒型 $265.0 \pm 27.3 \text{ ng/dl}$, 非中毒型 $168.0 \pm 42.4 \text{ ng/dl}$ と中毒型の方が有意に高値を示した。個々の症例についてみると、中毒型7例では全例において高値を示し、非中毒型24例では6例(25%)において高値を示した。また、過機能性結節全体では T_3 と T_4 の値は図4に示すごとく $r = 0.79$ ($P < 0.01$) の相関を示したが、中毒型7例中4例(57.1%)において T_3 のみ高値を示し、 T_4 は正常値を示す、いわゆる T_3 -toxicosis がみられた。一方、非中毒型24例では T_4 が正常値で T_3 のみ明らかに高値の症例が2例(8.3%), T_3 のみやや高値の症例が4例(16.7%)みられた。これらは甲状腺中毒症状を示さないため、 T_3 -toxicosis とはいいがたいが、 T_3 優位の症例ということができる。すなわ

過機能性甲状腺結節に関する研究

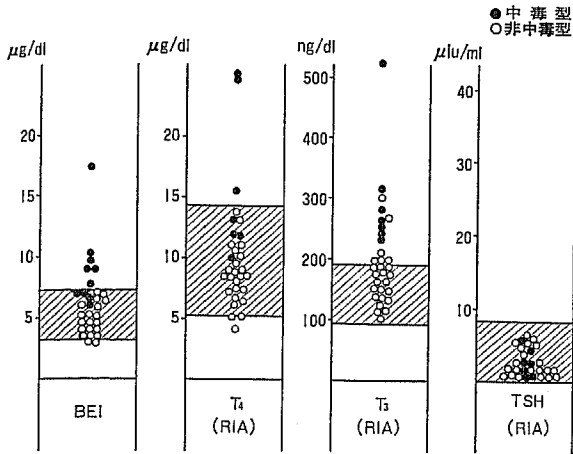


図3 術前の甲状腺機能

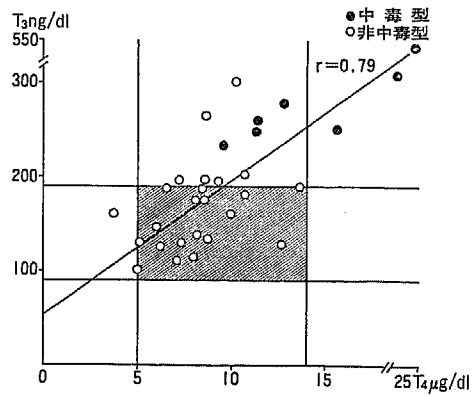


図4 血中T₃とT₄の関係

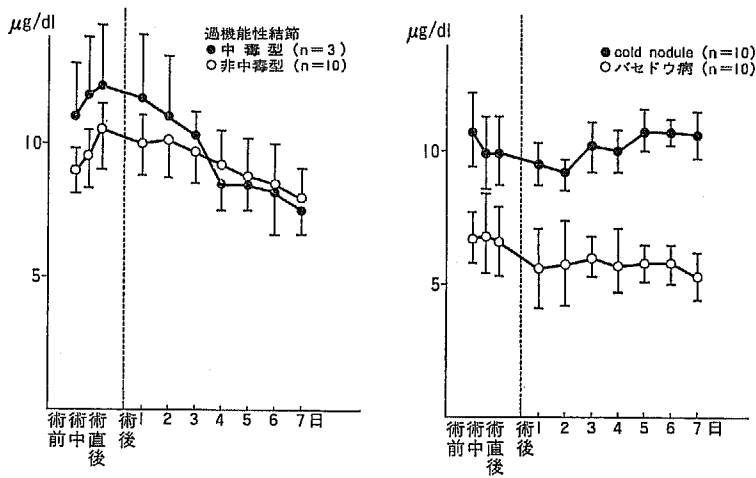


図5 術後血中T₄値の変動

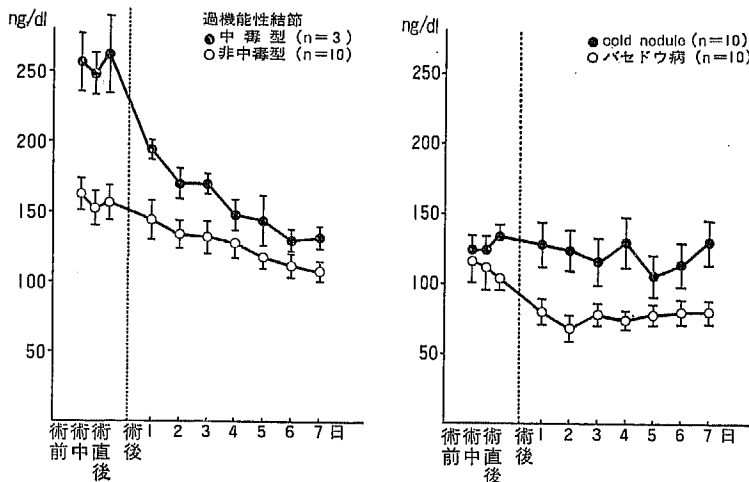


図6 術後血中T₃値の変動

表6 TRH テスト

	中 毒 型	非中毒型
反 応 例	0	7
無 反 応 例	4	9

ち、 T_3 -toxicosis 型のホルモン・パターンを示す過機能性結節は全体で31例中10例 (32.3%) にみられた。

d TSH (図3)。術前の TSH は、非中毒型 $3.03 \pm 1.47 \mu\text{IU/ml}$ 、中毒型 $2.93 \pm 1.34 \mu\text{IU/ml}$ で両者に有意差はなく ($P > 0.05$)、非中毒型21例および中毒型7例の全例において $8 \mu\text{IU/ml}$ 以下の正常値を示した。

e TRHテスト (表6)。TRH テストは20例に施行したが、中毒型では4例のすべてが無反応であった。一方、非中毒型では16例中9例 (56%) が無反応、7例 (44%) が反応例で、非中毒型では約半数に正常反応を示す症例もあることが判明した ($P < 0.05$)。

2 手術による血中甲状腺ホルモンの変動。

a T_4 。図5は手術による甲状腺ホルモンの変動を経時的に追求するために、術前、術中、術直後および術後第1日から7日目までの血中 T_4 値を測定した成績である。中毒型3例では術直後一過性に上昇し、その後は緩徐に低下、術後1週間目では術前値よりも低値を示した。非中毒型10例も術後一過性に上昇し、その後はしだいに低下したが、その変動は中毒型に比較し軽度であった。対照とした cold nodule を示す

腺腫では、血中 T_4 は正常範囲内の変動を示し、バセドウ病では術後第1日目にやや低下を示したが、以後ほとんど変動を示さなかった。

b T_3 。図6に示すごとく中毒型3例では、術前高値を示した血中 T_3 値は、 T_4 と異なり術後速やかに低下し、術後第1日目には正常値に戻り、その後も漸減したが、正常値以下には低下しなかった。非中毒型10例でも血中 T_3 は術後低下の傾向を示したが、その変動は中毒型に比較し緩徐であった。対照とした cold nodule を示す腺腫では、術後の血中 T_3 は、過機能性結節のような著しい変動を示さなかった。また、バセドウ病の血中 T_3 は術後2日目に最低値を示したが、以後は不変であった。

以上の結果から、過機能性結節の摘出手術により血中 T_3 、 T_4 の低下がみられ、とくに中毒型ではその傾向は著明であった。しかし、その低下のパターンは T_3 と T_4 とでは異なり、 T_3 は術後第1日目に急激に低下したが、 T_4 はゆるやかな低下を示した。

3 術後の甲状腺機能 (図7)。

術前および術後1週間目の血中 BEI、 T_4 、 T_3 および TSH の値を図7に示した。

a BEI。手術前と術後1週間目の甲状腺機能を比較検討してみると、中毒型5例および非中毒型3例の BEI は、術後にはいずれも正常範囲内の値を示し、とくに、術前高値を示す中毒型ではこの傾向は顕著であった。

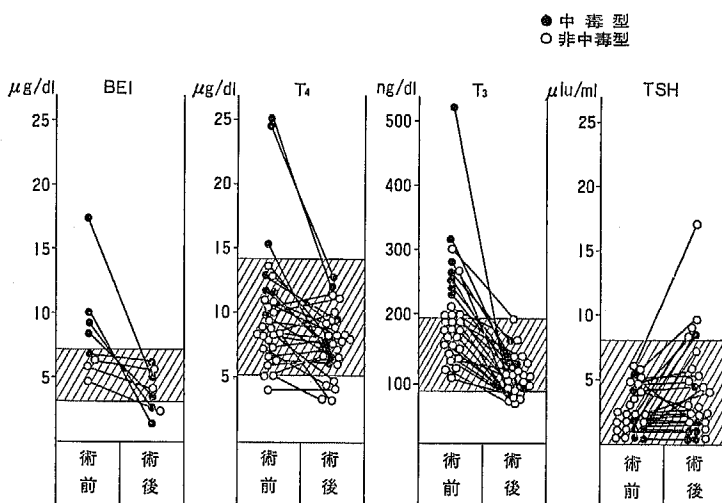


図7 手術前後の甲状腺機能

b T_4 。 T_4 も BEI と同様で、中毒型 7 例では術前 $12.2 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ 、術後 $8.2 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$ で、術後有意の低下を示した ($P < 0.05$, スミルノフの棄却検定³¹⁾)により術前高値を示す 1 例を棄却して検定した)。一方、非中毒型 24 例では術前 $8.3 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ 、術後 $7.3 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ で、術前値と術後値の間に有意差はみられなかった ($P > 0.05$)。

c T_3 。中毒型 7 例では術前 $265.0 \pm 27.3 \text{ng/dl}$ 、術後 $112.7 \pm 28.3 \text{ng/dl}$ 、非中毒型 24 例では術前 $168.0 \pm 47.4 \text{ng/dl}$ 、術後 $102.6 \pm 30.0 \text{ng/dl}$ で、 T_3 は中毒型、非中毒型のいずれにおいても術前に比べ術後には有意の低下を示し ($P < 0.01$, スミルノフの棄却検定³¹⁾)により術前高値を示す 1 例を棄却して検定した)、症例によっては術後 1 週間で正常以下に低下する症例もあった。

過機能性結節全体について術前値に対する術後の T_3 、 T_4 の低下率を検討した結果、 T_3 の低下率は $41.3 \pm 15.6\%$ 、 T_4 の低下率は $20.1 \pm 19.6\%$ で、 T_3 の低下率の方が有意の差を以って大であった ($P < 0.01$)。また、中毒型 7 例中 4 例、非中毒型 24 例中 6 例にみられた T_3 -toxicosis 型の症例は術後全例改善された。

d TSH。TSH は中毒型では術前 $2.93 \pm 1.34 \mu\text{IU/ml}$ 、術後 $3.27 \pm 2.5 \mu\text{IU/ml}$ で、有意の変動を示さず ($P > 0.05$)、また、非中毒型でも、術前 $3.03 \pm 1.47 \mu\text{IU/ml}$ 、術後 $4.39 \pm 2.65 \mu\text{IU/ml}$ と有意の上昇を示さなかった ($P > 0.05$, スミルノフの棄却検定³¹⁾)により

術後高値を示す 1 例を棄却して検定した)。しかし、個々の症例についてみると、術後に 1 例が高値を、4 例がやや高値を示した。すなわち、術後 1 週間では少数ながら一過性の甲状腺機能低下状態を示す症例も存在することが判った。

4 組織中の甲状腺ホルモン (表 7)。

先に述べたごとく、過機能性結節では甲状腺ホルモンの分泌が亢進し、症例によっては T_3 -toxicosis 型のホルモン・パターンを示すものがみられる。この T_3 -toxicosis 型ホルモン・パターンは結節の摘出によって正常化することから、その原因を検討するために T_3 、 T_4 の組織内含有量を測定した。

症例は研究対象の項で述べたごとく、過機能性結節 12 例 (中毒型 2 例、非中毒型 10 例) で、cold nodule を示す腺腫 13 例、正常組織 (cold nodule の結節外組織) 13 例、過機能性結節外組織 12 例 (中毒型 2 例、非中毒型 10 例) を対照群として比較検討した。なお、中毒型は 2 例と症例が少ないため平均値のみを示した。

a 組織中の T_4 量。過機能性結節の T_4 量は $64.7 \pm 10.4 \mu\text{g/g}$ (中毒型 $36.4 \mu\text{g/g}$ 、非中毒型 $70.4 \pm 11.7 \mu\text{g/g}$) であって、正常組織 $211.6 \pm 23.1 \mu\text{g/g}$ ならびに過機能性結節外組織 $117.3 \pm 20.1 \mu\text{g/g}$ と比較して有意に低値を示す ($P < 0.01$) ことが注目される。また、過機能性結節は cold nodule を示す腺腫 $53.8 \pm 6.32 \mu\text{g/g}$ と比較してやや高値を示したが、両者間に有意差は認められなかった ($P > 0.05$)。

表 7 組織中の甲状腺ホルモン量

	結節組織			結節外組織			血 清		
	T_4 $\mu\text{g/g}$	T_3 $\mu\text{g/g}$	T_3/T_4	T_4 $\mu\text{g/g}$	T_3 $\mu\text{g/g}$	T_3/T_4	T_4 $\mu\text{g/dl}$	T_3 ng/dl	T_3/T_4
過機能性結節 ($n = 12 \pm \text{SE}$)	64.7 \pm 10.4	8.1 \pm 1.2	0.222 \pm 0.064	117.3 \pm 20.1	14.0 \pm 3.3	0.178 \pm 0.046	9.0 \pm 0.6	172.0 \pm 12.6	0.020 \pm 0.002
非中毒型 ($n = 10 \pm \text{SE}$)	70.4 \pm 11.7	8.0 \pm 1.38	0.133 \pm 0.031	135.1 \pm 19.6	15.0 \pm 3.9	0.146 \pm 0.048	8.6 \pm 0.58	162.4 \pm 9.61	0.019 \pm 0.002
中毒型 ($n = 2$ 平均)	36.4	10.0	0.288	28.7	9.5	0.339	11.3	257.3	0.023
cold nodule を示す腺腫 ($n = 13, \pm \text{SE}$)	53.8 \pm 6.32	4.6 \pm 0.70	0.082 \pm 0.09	211.6^* \pm 23.1	17.8^* \pm 1.5	0.09^* \pm 0.007	9.2 \pm 0.52	124.9 \pm 7.93	0.014 \pm 0.001

* 正常組織

一方、対照群では正常組織が最も高値を示し、ついで過機能性結節外組織であるが、cold nodule を示す腺腫は、はるかに低値を示した ($P<0.01$) (表 7)。

b 組織中の T_3 量。過機能性結節の T_3 量は $8.1 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ (中毒型 $10.0 \mu\text{g/g}$, 非中毒型 $8.0 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$) で、cold nodule を示す腺腫 $4.6 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ より有意に高値を示したが ($P<0.05$)、正常組織 $17.8 \pm 1.5 \mu\text{g/g}$ 、過機能性結節外組織 $14.0 \pm 3.3 \mu\text{g/g}$ より有意の低値を示した ($P<0.05$)。対照群では正常組織が過機能性結節外組織に比較してやや高値を示したが両者間に有意の差を認めず、一方、cold nodule を示す腺腫は両者よりはるかに低値を示した ($P<0.01$) (表 7)。

c 組織中の T_3/T_4 比。過機能性結節の T_3/T_4 比は 0.222 ± 0.064 (中毒型 0.288 , 非中毒型 0.133 ± 0.031) で、正常組織 0.09 ± 0.007 、cold nodule を示す腺腫 0.082 ± 0.09 より有意に高値を示した ($P<0.01$)。また、過機能性結節外組織の T_3/T_4 比は 0.178 ± 0.046 で、正常組織、cold nodule を示す腺腫より高値を示したが ($P<0.05$)、過機能性結節との間に有意差は認められなかった ($P>0.05$) (表 7)。

C 過機能性結節の電顕像

過機能性結節を研究対象の項で述べたごとく、甲状腺機能の状態から 3 群にわけ、各群の電顕像を観察した (表 8)。さらに、対照群として過機能性結節外組織、cold nodule を示す腺腫、正常組織 (cold nodule の結節外組織)、パセドウ病の 4 群についても観察し、比較検討した。

表 8 電顕観察症例

過機能性結節 (8 例)		症例数 (測定写真 枚数)	甲状腺 中毒症 状	血中	
				T_3	T_4
過機能性結節 (8 例)	中毒型	2 (20)	(+)	高値	高値
	非中毒型 B	2 (20)	(-)	高値	正常
	非中毒型 A	4 (40)	(-)	正常	正常
対照群 (20 例)	過機能性結節外組織	5 (50)			
	cold nodule を示す腺腫	5 (50)			
	正常組織	5 (50)			
	パセドウ病	5 (50)			

1 中毒型 (写真 1)。中毒型は甲状腺中毒症状を示し、血中 T_3 および T_4 は共に高値を示す症例である。濾胞細胞は大きく、高円柱状のものもみられ、ゴルジ体も発達している。とくに糸粒体は著しく数を増し、球状、桿状、L 字状などの形態をとり、大きく発達している。また、ライソゾームと考えられる大小の高電子密度の小体は極めて多数、頂端部に偏在している。一方、小胞体は発達しているが、その拡大は非中毒型 A、B に比較して減少していることが注目される。

2 非中毒型 B (写真 2)。非中毒型 B は甲状腺中毒症状を示さず、血中 T_4 は正常値を示すが、 T_3 のみやや高値を示す症例である。濾胞細胞は円柱状で、小胞体は非中毒型 A 程ではないがよく発達している。糸粒体、ゴルジ体の発達も良好であり、ライソゾームと考えられる高電子密度の小体は数を増し、頂端から核上部にかけて多くみられる。

3 非中毒型 A (写真 3)。臨床的に甲状腺中毒症状を示さず、血中 T_3 、 T_4 ともに正常値を示す症例で、その電顕像は写真 3 に示すごとくである。濾胞上皮細胞は円柱状で、核は細胞基底部に存在し、円型、時にきれこみの入ったものも観察される。濾胞面は微絨毛に富み、細胞小器官の発達はやや良好で、糸粒体と粗面小胞体は数も多く、ゴルジ体もよく発達している。とくに、小胞体の拡大は著明で、核上部にはライソゾームと考えられる高電子密度の小体も密集して認められる。

4 対照群

a 過機能性結節外組織 (写真 4)。濾胞細胞は扁平ないし立方状を示すものが多く、核は相対的に大きい。糸粒体、小胞体、ゴルジ体、ライソゾームも認められるが、各細胞小器官の発達は不良である。

b cold nodule を示す腺腫 (写真 5)。濾胞細胞は円柱状または立方状を示すものが多く、核は中央部に存在している。糸粒体は大きく、数を増しているが、ゴルジ体は小さく、小胞体の発達も不良である。ライソゾームは少数で小型であるが、細胞全体に散在して認められる (写真 5)。

c 正常組織 (写真 6)。cold nodule を示す結節外甲状腺組織は機能的に euthyroid であり、正常組織として検討した。濾胞細胞は立方状または扁平なものが多く、細胞はあまり大きくはない。小胞体は糸粒体を取りかこむように拡大して、互いに発達している。ライソゾームは核上部に多いが、核下部にも認められる。細胞小器官の発達は過機能性結節群に比較して不

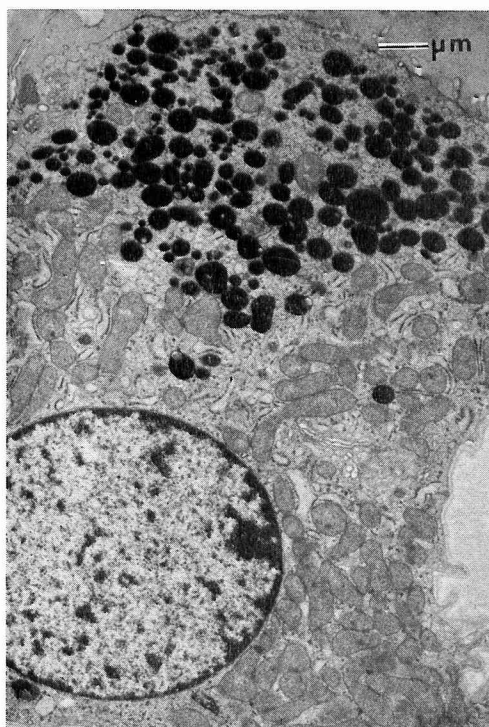


写真1 過機能性結節—中毒型—

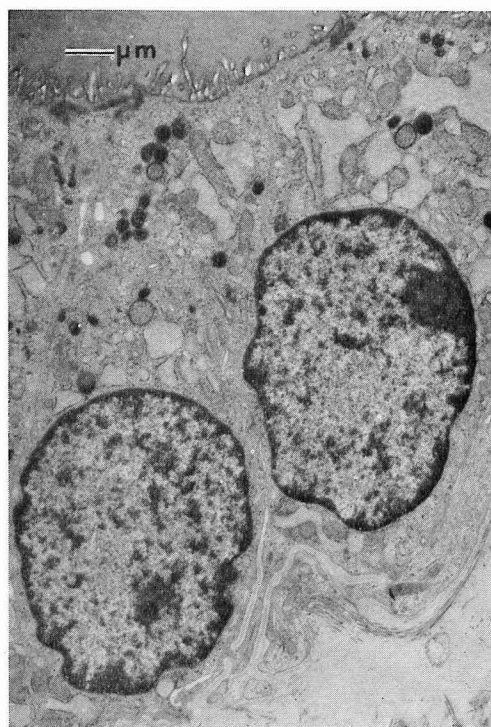


写真3 過機能性結節—非中毒型A—

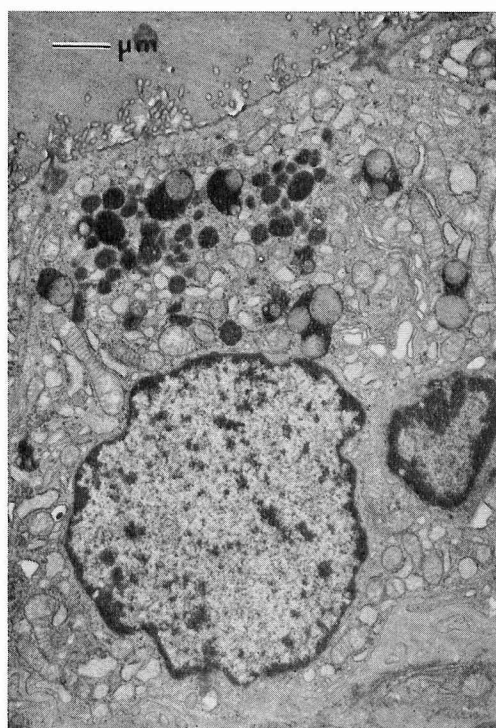


写真2 過機能性結節—非中毒型B—

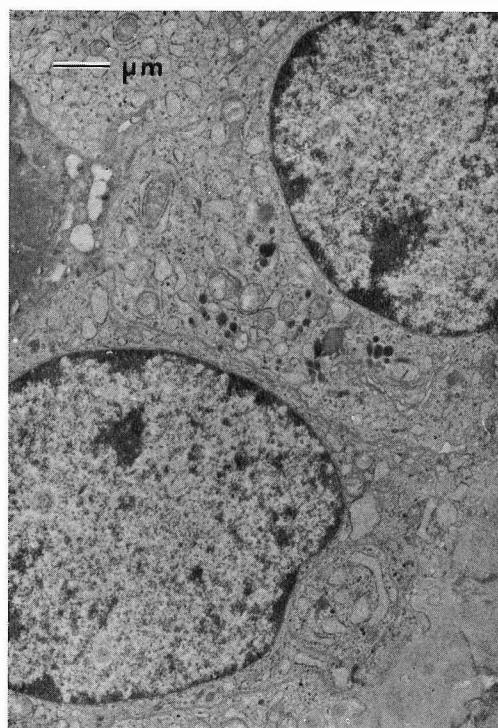


写真4 対照群—過機能性結節外組織—

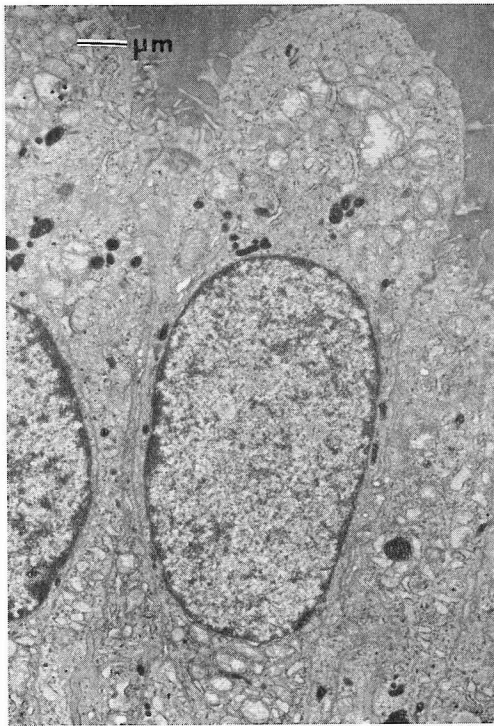


写真5 対照群—cold noduleを示す腺腫—

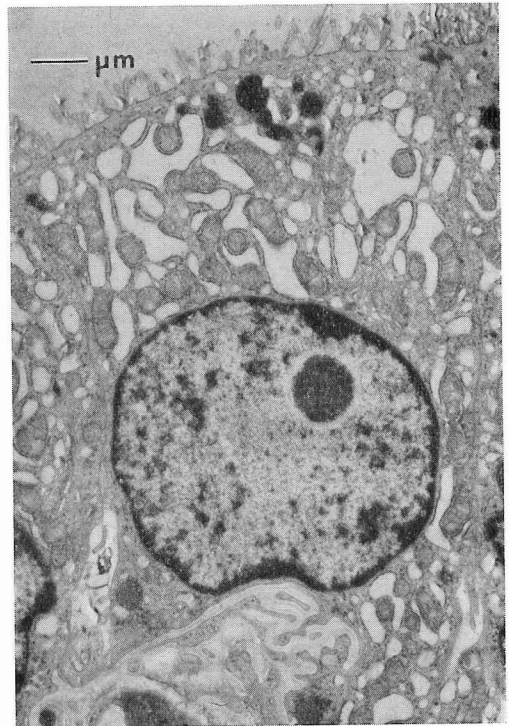


写真7 対照群—バセドウ病—

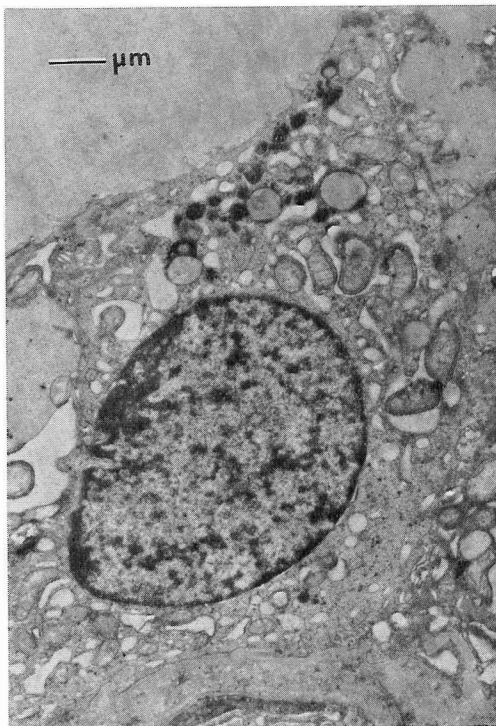


写真6 対照群—正常組織—

良であるが、過機能性結節外組織に比較して良好である。

d バセドウ病 (写真7)。抗甲状腺剤投与により euthyroid となったバセドウ病で、未治療バセドウ病の濾胞細胞に多少の変化が加わった状態と解されるが、対照群の一つとした。濾胞細胞は円柱状で、核は基底部に存在している。小胞体は著しく拡大し、糸粒体と互いに入りこんでよく発達している。しかし、ゴルジ体、ライソゾームの発達はやや不良である。

D 電顕的形態計測による細胞小器官の検討

前項に述べたような甲状腺濾胞細胞の細胞小器官の特徴を検討するため、表8に示した過機能性結節の3群と、対照群の4群について画像解析による細胞小器官の形態計測を行った²⁶⁾。濾胞細胞は1例について10個を無作為に選んだ。対象症例数と測定写真枚数(細胞数)は、過機能性結節の非中毒型A 4例、40枚、非中毒型B 2例、20枚、中毒型 2例、20枚、対照群は過機能性結節外組織、cold noduleを示す腺腫、正常組織、バセドウ病の各5例、50枚で、総計7群、28例、280枚の写真(細胞)である。画像解析による形態計測は濾胞細胞、核については1細胞あたりの面積を測

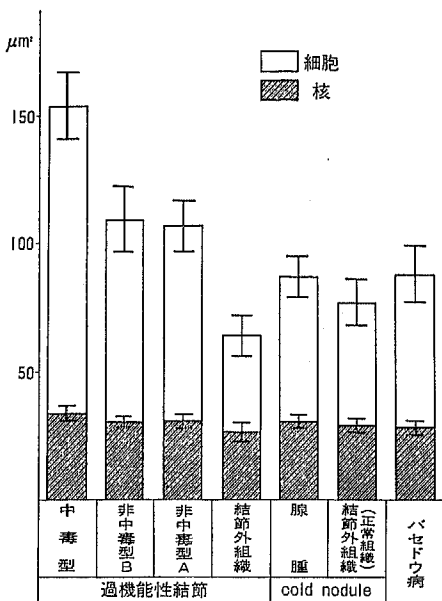


図 8 細胞・核の面積

定し、また、ゴルジ体、糸粒体、小胞体、細胞内小体および顆粒については、さらに $100\mu\text{m}^2$ あたりの細胞単位面積 ($\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$) に換算した面積、数、分布などを比較し、甲状腺機能と形態との関係を検討した。

1 濾胞細胞 (図 8)。細胞 1 個あたりの平均面積は図 8 のように、過機能性結節の中毒型は $154.5 \pm 12.8\mu\text{m}^2$ で、非中毒型 B $108.9 \pm 12.4\mu\text{m}^2$ 、非中毒型 A $106.1 \pm 10.3\mu\text{m}^2$ に比較して有意に大であった ($P < 0.01$)。また、非中毒型 B, A は、いずれも対照群、すなわち、バセドウ病 $87.8 \pm 10.9\mu\text{m}^2$ 、cold nodule を示す腺腫 $86.6 \pm 8.5\mu\text{m}^2$ 、正常組織 $76.9 \pm 9.6\mu\text{m}^2$ 、過機能性結節外組織 $64.2 \pm 7.4\mu\text{m}^2$ に比較して有意に大きかった ($P < 0.01$)。一方、過機能性結節外組織は他の対照群、バセドウ病、cold nodule を示す腺腫、正常組織に比較して有意に小さかった ($P < 0.01$)。

2 核 (図 8)。細胞 1 個あたりの核の平均面積についてみると、中毒型は $33.6 \pm 3.3\mu\text{m}^2$ で、非中毒型 B $30.8 \pm 1.9\mu\text{m}^2$ 、非中毒型 A $31.2 \pm 2.9\mu\text{m}^2$ に比較して有意に大きかった ($P < 0.05$)。しかし、非中毒型 B, A は対照群の cold nodule を示す腺腫 $30.6 \pm 2.2\mu\text{m}^2$ 、正常組織 $28.8 \pm 2.8\mu\text{m}^2$ 、バセドウ病 $28.8 \pm 2.6\mu\text{m}^2$ との間に有意の差はなかった ($P < 0.05$)。一方、過機能性結節外組織 $26.2 \pm 3.3\mu\text{m}^2$ は上記各群に比較して

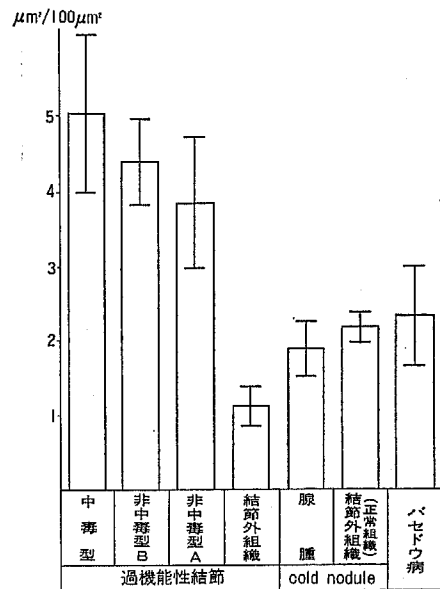


図 9 ゴルジ体の面積

有意に低値を示した ($P < 0.05$)。しかし、全体的にみて核の大きさに関しては一定の傾向を認めず、甲状腺機能との関係を示唆する所見は得られなかった。

3 ゴルジ体 (図 9)。細胞 $100\mu\text{m}^2$ あたりのゴルジ体の単位面積 ($\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$) についてみると、中毒型 $5.06 \pm 1.03\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ は、非中毒型 B $4.41 \pm 0.62\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ 、非中毒型 A $3.85 \pm 0.91\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ と比較して有意に大きく ($P < 0.05$)、よく発達していた。また、非中毒型 B, A は対照群のバセドウ病 $2.35 \pm 0.63\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ 、正常組織 $2.21 \pm 0.28\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ cold nodule を示す腺腫 $1.95 \pm 0.43\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ および過機能性結節外組織 $1.21 \pm 0.73\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ と比較して有意の高値を示した ($P < 0.01$)。一方、過機能性結節外組織はバセドウ病、正常組織、cold nodule を示す腺腫より有意に低値を示した ($P < 0.05$)。

4 糸粒体 (図 10)。細胞 $100\mu\text{m}^2$ あたりの糸粒体の単位面積 ($\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$) についてみると、中毒型 $19.22 \pm 1.89\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ は、非中毒型 B $6.94 \pm 1.59\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ 、非中毒型 A $6.91 \pm 1.22\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ と比較して有意の高値を示し ($P < 0.01$)、発達が良好であった。また、非中毒型 B, A は対照群のバセドウ病 $5.62 \pm 0.61\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ 、正常組織 $5.32 \pm 0.91\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$ 、cold nodule を示す腺腫 $5.42 \pm 1.22\mu\text{m}^2/100\mu\text{m}^2$

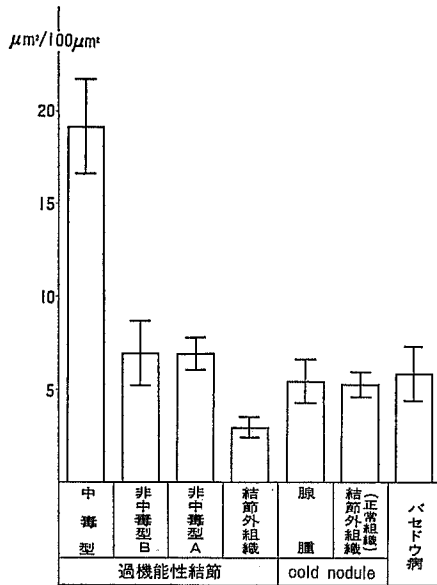


図10 糸粒体の面積

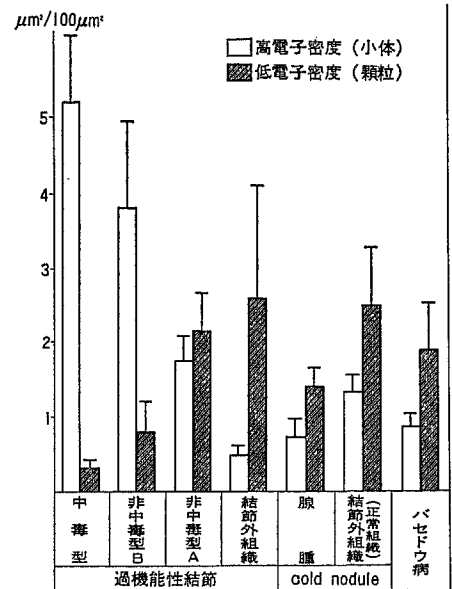


図12 小体・顆粒の面積

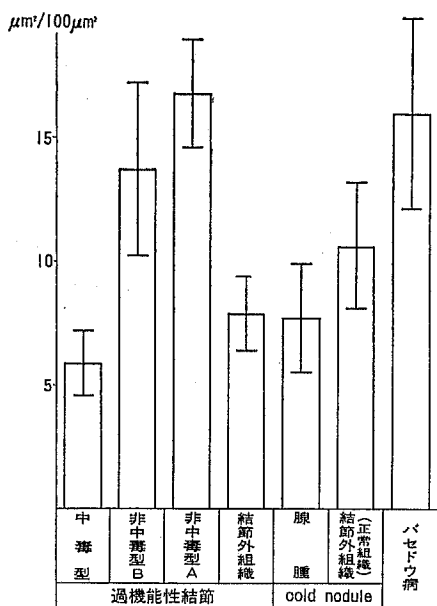


図11 小胞体の面積

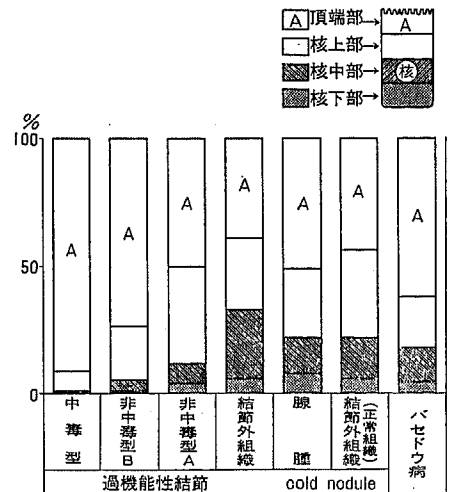


図13 ライソゾームの分布

100 μm^2 に比較して有意に高値を示した ($P<0.01$)。一方、過機能性結節外組織 $3.13 \pm 0.68 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ は上記各群に比較して有意に低値を示し ($P<0.01$)、糸粒体の発達は最も不良であった。全体に、糸粒体はゴルジ体と同様の傾向を示した。

5 小胞体 (図11)。細胞100 μm^2 あたりの小胞体の単位面積 ($\mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$) は、中毒型は $5.93 \pm 1.30 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ で、非中毒型 B $13.59 \pm 3.34 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、非中毒型 A $16.81 \pm 2.15 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ に比較して有意に低値を示し ($P<0.01$)、臨床上的の甲状腺機能の程度と小胞体の単位面積とは逆の関係にあることが判った。また、中毒型は対照群のバセドウ病 $15.92 \pm 3.88 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、正常組織 $10.57 \pm 2.53 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、cold nodule を示す腺腫 $7.69 \pm 2.31 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、過機能性結節外組織 $8.04 \pm 1.76 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ に比較しても有意に低値を示し ($P<0.01$)、中毒型では小胞体の面積拡大のみられないことが注目される。非中毒型 B、A はバセドウ病を除く対照群に比較して有意に高値を示した。一方、対照群ではバセドウ病が非中毒型 B、A と同程度の高値を示した。

6 細胞内小体 (ライソゾーム) および顆粒 (図12, 13)。図12のごとく、一次または二次ライソゾームと考えられる高電子密度の小体の細胞100 μm^2 あたりの単位面積 ($\mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$) と個数 (個/100 μm^2) についてみると、中毒型 $5.24 \pm 0.91 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 75.3 ± 30.0 個/100 μm^2 は、非中毒型 B $3.79 \pm 1.18 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 36.2 ± 14.7 個/100 μm^2 、非中毒型 A $1.72 \pm 0.93 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 33.8 ± 15.4 個/100 μm^2 と比較してライソゾームの単位面積、個数とも有意の発達がみられた ($P<0.01$)。また、非中毒型 B、A も対照群の正常組織 $0.75 \pm 0.25 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 21.3 ± 11.7 個/100 μm^2 、バセドウ病 $0.85 \pm 0.26 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 28.4 ± 10.2 個/100 μm^2 、cold nodule を示す腺腫 $0.73 \pm 0.25 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 23.2 ± 11.7 個/100 μm^2 、過機能性結節外組織 $0.51 \pm 0.17 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 15.6 ± 7.5 個/100 μm^2 に比較して有意に高値を示した。一方、過機能性結節外組織は過機能性結節群や対照各群に比較して有意の低値を示し、ライソゾームの発達はとくに不良であった ($P<0.05$)。

リボフスチン顆粒と考えられる低電子密度の大型顆粒についてみると、中毒型 $0.32 \pm 0.09 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 1.52 ± 0.73 個/100 μm^2 は、非中毒型 B $0.80 \pm 0.44 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 2.48 ± 1.04 個/100 μm^2 、非中毒型 A $2.15 \pm 0.55 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 7.82 ± 2.81 個/100 μm^2 に比較して

有意の低値を示し ($P<0.01$)、また、対照群の過機能性結節外組織 $2.68 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 9.4 ± 4.0 個/100 μm^2 、正常組織 $2.48 \pm 0.76 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 6.3 ± 2.5 個/100 μm^2 、cold nodule を示す腺腫 $1.39 \pm 0.27 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 4.9 ± 1.7 個/100 μm^2 、バセドウ病 $1.88 \pm 0.72 \mu\text{m}^2/100 \mu\text{m}^2$ 、 8.3 ± 3.5 個/100 μm^2 と比較しても有意に低値を示し ($P<0.01$)、中毒型ではリボフスチン顆粒の発達は不良であった。非中毒型 B、A は中毒型に比較して有意の高値を示したが ($P<0.01$)、対照群の過機能性結節外組織や正常組織と比較して低値を示した ($P<0.05$)。以上を概括すると、過機能性結節ではライソゾームは、中毒型、非中毒型 B、非中毒型 A の順で高値を示したが、リボフスチン顆粒は全く逆の傾向を示した。

便宜上、図13のように核の上端と下端に濾胞面に平行な線を引いて核上部、核中部、核下部とわけ、さらに、核上部は二等分して頂端 (apical) 部と核上部にわけ、核を中心に頂端部、核上部、核中部、核下部と濾胞細胞を4区分してライソゾームの分布個数を検討した。中毒型では91.1%までが細胞の頂端部に偏在し、核上部7.8%を合わせて98.9%までが核より上に存在し、核中部、核下部に見出すことは稀であった。非中毒型 B では頂端部73.0%核上部21% (合計94%) であり、非中毒型 A では頂端部49.7%、核上部37.8% (合計87.5%) と、過機能性結節では中毒型、非中毒型 B、非中毒型 A の順で頂端部、核上部に多く、臨床的に甲状腺機能が亢進するほどライソゾームは頂端部、核上部に偏在する傾向が認められた。また、対照群のバセドウ病 (頂端部、核上部合計82.2%)、cold nodule を示す腺腫 (頂端部、核上部合計78.0%)、正常組織 (頂端部、核上部合計77.8%) および過機能性結節外組織 (頂端部、核上部合計63.0%) は、過機能性結節の中毒型、非中毒型 B、非中毒型 A に比べて細胞全体に散在する傾向を示した。

7 微絨毛 (図14)。微絨毛の長さ、直径および濾胞表面の長さ1 μ 中の微絨毛の数を測定した。中毒型 (長さ $0.90 \pm 0.21 \mu$ 、数4.6本/ μ)、非中毒型 B (長さ $0.95 \pm 0.11 \mu$ 、数3.5本/ μ)、非中毒型 A (長さ $0.98 \pm 0.16 \mu$ 、数4.1本/ μ) は、いずれも丈が長く、数も多く、過機能性結節3群間に有意差を認めなかった ($P>0.05$)。また、この3群は対照群の正常組織 (長さ $0.58 \pm 0.09 \mu$ 、数2.4本/ μ)、過機能性結節外組織 (長さ $0.54 \pm 0.19 \mu$ 、数2.4本/ μ) に比較して有意に丈が長く ($P<0.01$)、数も多かったが ($P<0.01$)、バセド

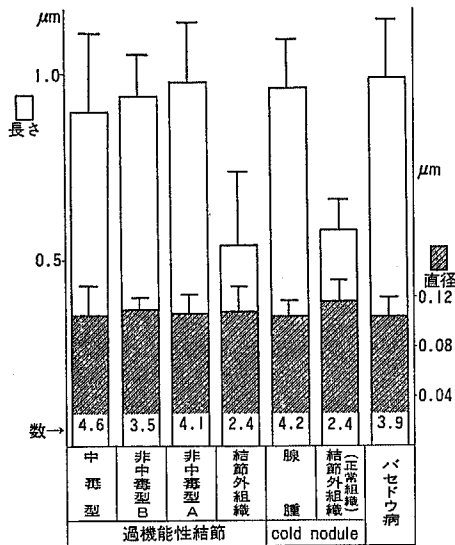


図14 微 絨 毛

ウ病 (長さ $0.98 \pm 0.16 \mu$, 数 3.9 本/ μ), cold nodule を示す腺腫 (長さ $0.96 \pm 0.13 \mu$, 数 4.2 本/ μ) との間に有意差を認めず ($P > 0.05$), 微絨毛と甲状腺機能との関係を示唆する所見は得られなかった。

IV 考 察

甲状腺に結節を触れ、甲状腺中毒症状を示す疾患は、1913年、Plummer³²⁾の報告以来、中毒性腺腫 toxic adenoma あるいは Plummer 病と呼ばれ、臨床上是甲状腺機能亢進症に分類されている。その後 Cope³³⁾, Dobyns と Lennon³⁴⁾による radioautography の研究により、結節の¹³¹I 摂取能が結節外甲状腺組織に比較して増加していることが明らかになり、さらに Sheline と McCormack¹⁾, Horst ら²⁾, Miller と Hamburger¹³⁾, Meadows³⁵⁾らの研究により、甲状腺シンチグラムで結節が hot nodule を示すこと、また、結節における甲状腺ホルモンの分泌の亢進により結節外甲状腺組織の機能は TSH を介して抑制されていることが明らかとなった。一方、hot nodule を示す症例の中には甲状腺中毒症状を示さない非中毒型も多く見出されているが、最近ではこれら中毒型結節と非中毒型結節とは共に同一の疾患単位として取り扱われることが多い²⁾⁻⁴⁾¹¹⁾³⁶⁾。このような甲状腺結節は、過機能性甲状腺結節 hyperfunctioning thyroid nodule, hyperactive thyroid nodule,

functioning adenoma, autonomous thyroid nodule, hyperfunctioning solitary adenoma, など種々の名称で報告されている。

著者は過機能性結節を、研究対象の項で述べたような4条件を本疾患の診断基準とし、当教室で経験した過機能性結節の症例を検討した。臨床的には、甲状腺中毒症状を欠くもの、軽度の中毒症状を示すもの、典型的な中毒症状を示し、中毒性腺腫と呼ぶべきものなど、さまざまな程度の症例があったが、著者は臨床症状を基準にこれらの症例を中毒型と非中毒型の2群に大別した。当教室では外科臨床上、非中毒型の結節を単純性結節性甲状腺腫に分類しているが、非中毒型は同疾患の1.9%に相当する。また、多少とも中毒症状を示す中毒型の頻度は甲状腺機能亢進症の1.5%であった。栗原¹²⁾の50例におよぶ中毒性腺腫の全国集計をみると、甲状腺中毒症の0.3%、結節性甲状腺腫の0.6%で、著者の成績より低い頻度である。すなわち、本邦では過機能性結節は稀な疾患といえることができる。一方、過機能性結節について欧米の頻度をみると、非中毒型は現在のところ詳細な報告はみあたらないが、中毒型では甲状腺機能亢進症のうち、Volpe ら³⁷⁾は26%、Eller ら³⁸⁾は29.6%、Soka¹³⁹⁾は36%と報告しており、欧米ではいずれの研究者も著者の成績に比較して、はるかに高い頻度を報告している。

著者の症例における男女比は、過機能性結節全体では1対6で女性に多く、とくに、中毒型では14例中男性は1例のみである。他の本邦ならびに欧米の報告をみても、圧倒的に女性に多い¹⁾⁴⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾³⁴⁾³⁶⁾³⁷⁾。手術時年齢は非中毒型に比較して中毒型の方がやや高齢者に多く、好発年齢は40~50歳にピークを示している。この点で若年者に多く発病するパセドウ病とは異なり、むしろ単純性結節性甲状腺腫の年齢分布に類似している¹⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾³³⁾³⁸⁾。

結節の大きさについては、Blum ら⁴⁾はシンチグラムで hot nodule の大きさを計測し、中毒型結節は非中毒型結節より3~4倍大きい点を指摘して、結節が大きくなると中毒型に移行すると考えており、Miller⁵⁾も非中毒型は Plummer 病の前段階であり、5~7年の観察で径4 cm 以上になったものは中毒型に移行する可能性があるとして述べている。また、Skillern ら⁶⁾も結節の大きさが径3 cm 以上になると、中毒型に移行すると主張しており、この他にも移行例の報告は多い¹¹⁾⁻³⁷⁾。著者の症例では重量20gを境とすれば、中毒型と非中毒型との間に頻度の差があり、中毒型は

20g以上のものに多いという成績を得た。しかし、伊藤³⁶⁾は、ごく小さな結節の取り残しから中毒症状が持続していた症例を経験し、大きさと中毒症状とは必ずしも関係がないと報告している。また、非中毒型の結節を長期間追跡したが、いずれも無症状のままであったとする報告⁸⁾⁻¹⁰⁾や、若年者にもみられるという報告⁴⁰⁾⁴¹⁾もあって、移行説を否認する考えもある⁸⁾⁻¹⁰⁾。以上の臨床所見や、後に述べるホルモンの分泌動態を検討すると、非中毒型から中毒型への移行も示唆され、両者は異なった疾患ではなく、同一疾患単位として考えるのが妥当であろう。

組織学的所見では、組織型は中毒型のすべてが濾胞腺腫で、非中毒型もほとんどが濾胞腺腫で、腺腫様甲状腺腫は1例のみであり、しかも大多数が単発例であった。一方、欧米では甲状腺機能亢進を示す結節性甲状腺腫の頻度は高いが、その多くは腺腫様甲状腺腫であって、単発の hyperfunctioning single adenoma は少ないといわれている。すなわち、Miller ら⁴²⁾は、彼等の経験例は全例が腺腫様甲状腺腫の組織像を示し、radioautogram でみると、1つの主たる hot nodule 以外に、小さい hot nodule や cold nodule の併存する例が多いとして、過機能性結節に真の腺腫があるのだろうかとの疑問をなげかけている。また、本邦では藤本⁴³⁾も治験例2例がいずれも腺腫様甲状腺腫であったことを報告している。しかし、著者の症例では49例中48例が腺腫で、腺腫様甲状腺腫は1例のみであった。また、本邦の他の報告¹¹⁾³⁶⁾でも腺腫が多く、いわゆる hyperfunctioning single adenoma が過機能性結節の大部分を占めるものと考えられる。なお、著者の腺腫様甲状腺腫の診断は、Warren と Meissner⁴⁴⁾の診断基準を参考としており、欧米と本邦の診断基準の間に大きな差はない。

過機能性結節は機能を営むため一般に充実性であると考えられているが、断面の肉眼所見では嚢胞変性が意外に多くみられる。このような嚢胞変性は腺腫の増大に伴い、周囲甲状腺組織において濾胞の圧迫、萎縮、破壊がおこり、コロイドが膠原線維の形成を誘発して厚い被膜が形成され⁴⁵⁾、さらに被膜を通しての血液循環が悪くなり、嚢胞変性に陥るためと考えられている⁴⁶⁾。過機能性結節の嚢胞変性と甲状腺機能に注目した報告は多く、Silberstein ら¹⁰⁾は hot nodule 9例の経過を3～7年にわたって追求し、うち4例には変化がみられなかったが、1例が warm nodule に変化し、また、TSH 非依存性だった4例のうち3例

が部分的に、1例は完全に TSH 依存性を示すようになったとして、これらの機能的変化は嚢胞変性などに起因するものと報告している。さらに Humberger⁹⁾は非中毒型51例について超音波診断で嚢胞変性を1～2年間観察し、そのうち10例に嚢胞変性が進行したと報告している。以上のように結節の機能が低下して warm nodule または cold nodule に変化するような症例は、出血や壊死などによる嚢胞形成によると考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

治療としては、全例に手術が行われ、その大部分が核出術、結節の特に大きいもの、多発性結節には葉切除が行われている。Miller ら⁴²⁾は、過機能性結節を摘出した後に残存、萎縮していた小結節が増大し、再発する可能性があるとして述べているが、著者の症例では術後の遠隔成績は良好で、調査した時点では再発例はなかった。

つぎに、過機能性結節の甲状腺機能について検討すると、以前の症例では、中毒型でも BEI が正常値を示し、臨床症状と甲状腺機能との間に平行関係のない症例が認められた。その後、甲状腺ホルモン測定法の進歩により血清 T_4 と共に血清 T_3 の測定も可能となり、血中甲状腺ホルモンの状態をより正確に知り得るようになって、今回 T_3 、 T_4 の両者を測定した中毒型の症例を検討してみると、この中には T_3 のみ高値を示し、 T_4 は正常値を示す症例のあることが判明した。これらは Hollander ら⁴⁷⁾、Sterling ら⁴⁸⁾が報告した、いわゆる T_3 -toxicosis に属するものであり、Blum ら⁴⁾も中毒型24例中5例に T_3 -toxicosis がみられたとしている。さらに、著者の症例ではこのような T_3 -toxicosis の症例のほかに、非中毒型でも T_4 は正常値で、 T_3 のみやや高値を示す症例が見出された。これらは甲状腺中毒症状を示さないため T_3 -toxicosis とはいえないが、 T_3 優位の分泌状態にあると考えられる。なお、過機能性結節全体の32%に見出された T_3 -toxicosis 型の症例の臨床症状についてみると、 T_3 および T_4 共高値を示す中毒型の症例に比較して中毒症状は一般に軽い傾向が認められた。以上の臨床所見、ならびにホルモンの分泌状態から推論すると、 T_3 -toxicosis 型は典型的中毒型と典型的非中毒型の中間型または移行型とも考えられ、過機能性結節は中毒型、非中毒型にかかわらず、すべてこれを同一疾患とみなすことが妥当であると考えられる。

結節摘出後の血中甲状腺ホルモンの変動については、 T_3 は第1日目に急速に低下し、 T_4 は漸減して1週間

目に正常値となったが、これは T_3 および T_4 の半減期を反映した結果であろう。いずれにしても、結節の摘出によって高値を示した T_3 および T_4 が正常化した結果からみて、結節内で T_3 および T_4 の過剰産生と分泌が行われているものと考えられる。

血中 TSH は過機能性結節全例が $8 \mu\text{IU/ml}$ 以下の正常値を示した。Ridgway ら⁴⁹⁾も非中毒型の10例は全例正常値を示し、TRH テスト (投与量 $200 \mu\text{g}$) でも全例無反応で、非中毒型でも pituitary thyrotropin cell の抑制があると考えている。著者の TRH テストの結果では、中毒型4例は全例無反応であったが、非中毒型では16例中9例が無反応、7例が反応を示した。非中毒型の TRH テスト反応例の有無については TRH の投与量 (Ridgway ら⁴⁹⁾ $200 \mu\text{g}$ 、著者 $500 \mu\text{g}$) の問題も考慮しなければならないが、同じ非中毒型の症例でも反応例と無反応例がみられることは、結節のホルモン分泌量にも関係するものと思われる。一般に反応例は血清 T_3 の正常または低値例、無反応例は T_3 の上昇例に多く、この結果から末梢血中に T_3 がわずかでも持続的に上昇している状態では下垂体の TSH のみならず、視床下部の TRH 分泌も抑制されるものと考えられる。Kerlberg⁵⁰⁾、Miyai ら⁵¹⁾は TRH 無反応例が、過機能性結節を摘出した後、血中甲状腺ホルモン値にほとんど変化がないにもかかわらず、TRH テストに反応するようになったことから、このような無反応例は、きわめてわずかな過機能状態をも鋭敏に反映している結果と考えている。これに対して、非中毒型で TRH テストに反応する症例は、結節由来の T_3 、 T_4 による下垂体の機能抑制はそれ程強いものではなく、下垂体の TSH 分泌は完全に抑制されているとは考えられない。それにもかかわらず、シンテグラム上、正常甲状腺の TSH に対する反応が抑制されている理由として、白水⁵²⁾は下垂体の TRH 刺激に対する反応よりも、甲状腺の TSH に対する反応の方がより敏感に抑制されるものと考えている。また、大量の甲状腺ホルモンの存在下では TSH の甲状腺刺激作用が直接抑制される、いわゆる short-loop negative feedback⁵³⁾ による甲状腺の反応抑制の可能性も示唆している。

手術前後の甲状腺ホルモンの変動やシンテグラム所見の変化を追求した結果、結節からの甲状腺ホルモンの過剰の産生、分泌が示されたため、著者は結節組織内の T_3 および T_4 量を測定し、cold nodule を示す腺腫、過機能性結節外甲状腺組織、正常甲状腺組織など

の対照群と比較検討した。しかし、過機能性結節中の T_3 および T_4 は過機能性結節外組織や正常組織に比較して低値を示した。また、過機能性結節は cold nodule を示す腺腫に比較すると T_3 は高値を示したが、 T_4 は有意差を認めなかった。一方、過機能性結節の T_3/T_4 比は、cold nodule を示す腺腫や正常組織に比較して高値を示したが、過機能性結節外組織の間には有意差を認めなかった。

過機能性結節組織内における甲状腺ホルモン生合成に関する生化学的研究は数編見受けられるが⁵²⁾⁵⁴⁾⁻⁵⁷⁾、その結果についてはいまだ一定の見解は得られていない。教室の丸山⁵⁴⁾は paperchromatography による分析結果から、過機能性結節内ヨウ素の有機化は周辺の甲状腺組織よりも充進していたと報告し、Koutas⁵⁵⁾は toxic adenoma では組織内の exchangeable iodine の減少と、末梢¹³¹I PBI の増加を認め、ヨードの turnover の充進を示唆している。さらに Medeiros-Neto⁵⁶⁾は非中毒型の結節組織では thyroglobulin (以下 Tg と略す) の減少、ヨード摂取の増加、ホルモンの分泌充進を認めたが、結節外周囲組織では Tg はむしろ増加していたと報告している。また、白水⁵²⁾は非中毒型の結節ではホルモンの合成過程は正常パターンを示し、Tg の水解の著明な充進を認めるのに対して、結節外甲状腺組織ではヨードの有機化および縮合の低下と、Tg 合成の抑制があることを示唆している。このように過機能性結節組織の分析成績によると、中毒型ではヨードの摂取、ヨードアミノ酸合成、Tg の水解および甲状腺ホルモンの分泌充進などがあり、とくに、Tg は減少している成績が多い。さらに、Larsen⁵⁸⁾は過機能性結節内の T_3 および T_4 量は著者の成績と同様、正常組織に比較して低値であると報告している。

以上の諸家の報告や、過機能性結節では周囲甲状腺の機能を十分抑制する量の甲状腺ホルモンが分泌されている事実を合わせ考え、今回得られた著者の成績を検討してみると、過機能性結節内の T_3 および T_4 含有量が正常組織に比較して低値を示した原因は、ホルモンの合成障害によるものではなく、 T_3 および T_4 の生合成や分泌の充進によりホルモン貯蔵量が減少しているためと考えられる。なお、cold nodule を示す腺腫における T_3 、 T_4 含有量の低値は、ヨード摂取の低下と有機化障害のあるためであって⁵⁹⁾、過機能性結節の場合と異なる機序によるものと著者は考えている。さらに、過機能性結節組織における T_3/T_4 比は、正常

組織に比較してとくに高値を示したが、この成績と、結節摘出後に血中 T_3 優位のパターンが改善することを合わせ考えれば、この T_3/T_4 比の高値が血中のパターンに反映してくるものと推測されるが、この点については、なお研究を重ねて結論をだしたい。

甲状腺機能亢進症の形態学的特徴は、バセドウ病にみられるような甲状腺濾胞上皮の乳頭状増殖、上皮細胞の増高、肥大、コロイド辺縁空胞の出現などがあげられる⁴⁶⁾。これらの所見を基準として過機能性結節と甲状腺機能との関係を検討してみた。中にはもちろん機能亢進を窺わせる組織所見を示すものもあったが、中毒型でも形態的に全く機能亢進を示さない症例もあり、また、同一結節内でもこの両方の所見が混在する症例もあって、光顕像から結節の機能を推測することは困難であった。この点については Miller⁵⁾、Molnar ら⁸⁾、Cope³³⁾ も同様の報告をしており、一般に光顕像のみからでは hot nodule を示す腺腫と、cold nodule を示す腺腫との区別は困難である。

一方、電顕による甲状腺濾胞細胞の研究に関しては Fujita²⁷⁾ の詳細な綜説があり、甲状腺ホルモンの濾胞細胞内での合成過程が検討されている。それによれば、Tg の前駆蛋白は粗面小胞体に附着するリボソームで合成され、小胞体に貯えられ、摘みとられるように小胞となってゴルジ体に移動する。ゴルジ体では移動してきた蛋白の濃縮と、糖質の結合により糖蛋白が合成され Tg になり、さらに、小分泌顆粒となって濾胞面に移動し、濾胞腔へ放出されるが、この間に Tg のチロジン基にヨードが結合する。Tg は必要に応じて濾胞腔よりコロイド小滴 colloid droplet として再吸収されるが、分子量 660,000 といわれる Tg はライソゾームによって分解を受け、 T_3 および T_4 が分泌されると考えられている。甲状腺機能亢進時、すなわちバセドウ病や TSH 刺激下における甲状腺濾胞細胞の小器官の特徴は、コロイド小滴、分泌顆粒、ライソゾームなどの細胞内小体や顆粒の発達と、小胞体の増殖、拡大、ゴルジ体、糸粒体および微絨毛の発達などがあげられている。

以上述べたような甲状腺ホルモンの濾胞細胞内の合成過程や甲状腺機能亢進時における細胞小器官の特徴を考慮して過機能性結節の電顕像を観察してみると、光顕下では機能亢進所見の得られなかった症例でも細胞小器官の発達が認められた。さらに著者は比較対照例としてバセドウ病、cold nodule を示す腺腫、過機能性結節外組織および正常甲状腺などの電顕像と比

較しながら観察をすすめた。しかし、甲状腺機能と細胞内微細構造の形態的变化との関係を検討するには単純な観察のみでは客観性に乏しく、研究者の主観に左右されるか、あるいは既成事実が先入観となる恐れがある。そこで、より客観的な成績を得るためには、可及的多くの細胞について、可及的多くの細胞小器官を観察し、機能による形態学的変化を定量的にあらわす必要があると考え、画像解析による電顕的形態計測を行った。幸いにも、今回検討した過機能性結節の濾胞細胞や比較対照群のそれは濾胞を形成し、極性がはっきりしているため、切片作製時、基底膜から濾胞面までの観察が可能で、核が中央で切れているという同一条件の設定が可能であった。電顕的形態計測はまず細胞1個あたりの各細胞小器官の面積、長さ、数および分布について行い、さらに、ゴルジ体、糸粒体、小胞体および細胞内小体・顆粒の面積については、細胞 $100\mu\text{m}^2$ あたりの単位面積に換算して比較検討した。

計測結果を検討したところ、過機能性結節、とくに、中毒型結節では細胞が大きく、細胞小器官の発達は良好で、なかでも糸粒体、ゴルジ体の発達が著しいことが明らかとなった。さらに、一次または二次ライソゾームと考えられる暗調の高電子密度の小体が細胞頂端 (apical) に偏在して多数発達しており、このような所見からみて、中毒型結節は電顕的には顕著な機能亢進状態にあるものと考えられる。細胞小器官の中で糸粒体、ゴルジ体、ライソゾームは機能に相関して発達していたが、ただ、小胞体は中毒型結節では拡大がみられず、むしろ中等度機能亢進状態にある非中毒型結節に著明な拡大がみられた。従来、小胞体の拡大は甲状腺機能亢進の指標の一つとされており²⁷⁾²⁸⁾、中毒型結節ではこれと相反する結果が得られたが、その理由の一つとして、高度に機能の亢進した状態が長く続いていると、Tg や、 T_3 および T_4 の合成が非常に速やかであるため、Tg 前駆物質が小胞体内に貯留する余裕もなく、消費されてゆくためではないかと想像される。また、非中毒型で小胞体の拡大がみられたことは、そのまま中等度機能亢進状態を示す所見とも考えられるが、Tg の合成過程に若干の障害があり、中毒型結節におけるほど速やかにホルモンの合成が進行しないため、Tg 前駆蛋白が小胞体に貯留した所見とも考えられる。微絨毛に関しては中毒型結節では濾胞表面単位長 (μ) あたりの数はやや増加していたが、長さや直径に関してはバセドウ病、cold nodule を示す腺腫との間に有意の差はなく、微絨毛の発達が甲状腺機

能に直接関係があるか否かは不明であった。また過機能性結節外組織は予想されたごとく濾胞細胞は扁平で、細胞小器官、とくに、糸粒体、ゴルジ体、ライソゾームの発達が非常に悪く、ホルモンの合成および分泌活動が抑制され萎縮した状態にあると考えられる。

元来、内分泌器官、例えば副腎や上皮小体由来の腺腫は機能を有し、ホルモンを産生するものが多いが、甲状腺に発生した腺腫は機能を持たないものが多い。しかし、今回の研究の結果 cold nodule を示す腺腫においても組織中に T_3 および T_4 が測定され、さらに、電顕的にもライソゾームに fusion された比較的大型の dense granule も認められたことから、cold nodule を示す腺腫においてもホルモン産生はわずかに行われているものと考えられる。

V 結 論

著者は、教室で経験した過機能性結節を中毒型と非中毒型にわけて検討し、次の成績を得た。

1 過機能性結節の発生頻度は、中毒型では甲状腺機能亢進症の1.5%、非中毒型では単純性結節性甲状腺腫の1.9%で、比較的稀な疾患である。

2 年齢、病歴期間、結節の大きさ、ならびに血中甲状腺ホルモン量と甲状腺中毒症状の有無などを検討した結果、非中毒型から中毒型に移行する可能性が示唆された。

3 結節の肉眼的所見では、充実性が67.3%に見られたが、一部嚢胞性、嚢胞性も32.6%に見られた。しかも、中毒型にも一部嚢胞性が見られた。

4 結節の組織所見では、49例中48例が腺腫で、腺腫様甲状腺腫は1例のみであった。また、結節の組織所見から機能亢進像を検討したが、光顕的には約半数の症例に機能亢進像を認めたに過ぎなかった。

5 手術による遠隔成績は良好で、著者の調査した時点では再発例は認められなかった。

6 中毒型の多くは血中 T_3 、 T_4 ともに高値を示したが、中には T_3 -toxicosisの症例が認められた。非中毒型でも、 T_3 のみ高値を示す症例がみられ、過機能性結節全体の32.3%の例において T_3 優位であった。

7 術前のTRHテストは中毒型全例が無反応で、非中毒型の一部に正常反応を示す症例もみられた。

8 術前高値を示した血中 T_3 および T_4 は結節の摘出により正常となり、また、術前にみられた T_3 優位のパターンも術後には正常となった。したがって、術前における血中 T_3 および T_4 の高値は結節からの過剰

分泌によるものと考えられる。

9 結節組織内の T_3 および T_4 量は減少していたが、これは分泌の亢進による組織内貯蔵量の減少と解される。また結節内の T_3/T_4 比は対照群に比較して著しい高値を示した。

10 結節の電顕的形態計測による細胞小器官の定量的研究の成績では、機能亢進の特徴的所見として細胞の増大、細胞小器官、とくにゴルジ体、糸粒体、ライソゾームの発達などが観察され、中毒型においてとくに著明であった。

稿を終わるに当たり、本研究の電顕について御指導と御校閲を賜りました信州大学第一解剖学教室、永田哲士教授と教室員の方々に心から感謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は第48回(1975年6月)第49回(1976年6月)、第52回(1979年6月)日本内分泌学会総会、第52回日本内分泌学会秋季大会(1979年10月)、第13回術後代謝研究会(1976年6月)、第11回Functioning Tumor研究会、第81回日本外科学会総会(1980年4月)等において発表した。

文 献

- 1) Sheline, G.E. and McCormack, K. : Solitary hyperfunctioning thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab, 20 : 1401-1410, 1960
- 2) Horst, W., Rösler, H., Schneider, C. and Labhart, A. : 306 cases of toxic adenoma : Clinical aspects, finding in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology results of ^{131}I and surgical treatment. J Nucl Med, 8 : 515-528, 1967
- 3) Lobo, L.C.G., Rosenthal, D. and Fridman, J. : In "Evolution of autonomous thyroid nodules", Cassano, C. and Andreoli, M. (eds.), pp. 892-899, Academic Press, New York, 1965
- 4) Blum, M., Shenkman, L. and Hollander, C.S. : The autonomous nodule of the thyroid : Correlation of patient age, nodule size and functional status. Am J Med Sci, 269 : 43-50, 1975
- 5) Miller, J.M. : Plummer's disease. Med Clin North Am, 59 : 1203-1216, 1975
- 6) Skillern, P.G., McCullagh, E.P. and Cla-

- men, M. : Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism : Hyperthyroidism caused by hyperfunctioning thyroid adenoma. Arch Intern Med, 110 : 888-897, 1962
- 7) McCormack, K.R. and Sheline, G.E. : Long-term studies of solitary autonomous thyroid nodules. J Nucl Med, 8 : 701-708, 1967
- 8) Molnar, G.D., Wilber, R.D., Lee, R.E., Woolner, L.B. and Keating, F.R. : On the hyperfunctioning solitary thyroid nodule. Mayo Clin Proc, 40 : 665-684, 1965
- 9) Hamburger, J.I. : Solitary autonomously functioning thyroid lesions : Diagnosis, clinical feature and pathogenetic considerations. Am J Med, 58 : 740-748, 1975
- 10) Silberstein, G.E., Burke, G. and Cogan, R. : The natural history of the autonomous hyperfunctioning thyroid nodule. Ann Intern Med, 67 : 539-548, 1967
- 11) 原田種一, 西川義彦, 鈴木琢弥, 伊藤国彦, 土屋武彦 : 甲状腺機能性腺腫の臨床. 臨外, 23 : 105-115, 1959
- 12) 栗原英夫 : 中毒性結節性甲状腺腫について. 日臨, 26 : 1682-1688, 1968
- 13) Miller, J.M. and Hamburger, J.I. : The thyroid scintigram : I. The hot nodule. Radiology, 84 : 66-74, 1965
- 14) 渡辺敬一, 上村 桂, 横山 徹 : BEI 測定の意義. ホルモンと臨, 14 : 579-583, 1966
- 15) Chopra, I.J. : A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. J Clin Endocrinol Metab, 34 : 938-947, 1972
- 16) 満間照典, 広岡良文, 仁瓶礼之 : トリヨードサイロニン (T_3) のラジオイムノアッセイ. ホルモンと臨, 22 : 557-562, 1974
- 17) 竹田洋祐, 池窪勝治, 鳥塚莞爾, 清水百合, 森 徹 : 二抗体 TSH Kit の使用経験. ホルモンと臨, 22 : 313-318, 1974
- 18) 宮井 潔, 畔 立子 : 内分泌負荷試験, TSH-甲状腺ホルモン. ホルモンと臨, 23 : 41-45, 1975
- 19) Cohpra, I.J., Fisher, D.A., Solomon, D. H. and Beall, G.N. : Thyroxine and triiodothyronine in the human thyroid. J Clin Endocrinol Metab, 36 : 311-316, 1973
- 20) Nagataki, S., Uchimura, H., Masuyama, Y., Nakano, K. and Ito, K. : Triiodothyronine and thyroxine in thyroid glands of euthyroid Japanese subjects. J Clin Endocrinol Metab, 35 : 18-23, 1972
- 21) Mitsuma, T., Colucci, J., Shenkman, L. and Hollander, C.S. : Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum. Biochem Biophys Res Commun, 46 : 2107-2113, 1972
- 22) Millonig, G. : In "Further observations on a phosphate buffer for osmium solutions in fixation" (Electron Microscopy, Fifth International Congress for Electron Microscopy), P.8, Academic Press, New York, 1962
- 23) Luft, J. H. : Improvements in epoxy resin embedding methods. J Cell Biol, 9 : 409-414, 1961
- 24) Watson, M. L. : Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. J Cell Biol, 4 : 475-478, 1958
- 25) Reynolds, E.S. : The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol, 17 : 208-213, 1963
- 26) 永田哲士 : 顕微鏡的形態計測の原理と手技. 細胞, 8 : 284-303, 1976
- 27) Fujita, H. : Fine structure of the thyroid gland. Int Rev Cytol, 40 : 197-280, 1975
- 28) Panke, T.W., Croxson M.S., Parker, J. W., Carriere, D.P., Rosoff, L.S. and Warner, N. E. : Triiodothyronine-secreting (toxic) adenoma of the thyroid gland : Light and electron microscopic characteristics. Cancer, 41 : 528-537, 1978
- 29) 牧内正夫, 宮川 信, 岩浅武彦, 菅谷 昭, 千賀脩, 小林信也, 代田広志, 村山恒幸 : 甲状腺機能亢進症の外科的治療. ホルモンと臨, 11 : 1245-1250, 1979
- 30) 甲状腺外科検討会編 (編集委員長 降旗 力男) :

- 甲状腺癌取扱い規約, P.13, 金原出版, 東京, 1977
- 31) 増山元三郎 : 少数例のまとめ方(1), pp. 96-98, 竹内書店, 東京, 1964
- 32) Plummer, H.S. : The clinical and pathologic relationship of hyperplastic and nonhyperplastic goiter. JAMA, 61 : 650-651, 1913
- 33) Cope, O., Rawson, R.W. and McArther, J. W. : The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid, Surg Gynecol Obstet, 84 : 415-426, 1947
- 34) Dobyns, B.M. and Lennon, B. : A study of the histopathology and physiologic function of thyroid tumors : Using radioactive iodine and radioautography. J Clin Endocrinol Metab, 8 : 732-748, 1948
- 35) Meadows, P.M. : Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule. JAMA, 177 : 229-234, 1961
- 36) 伊藤国彦 : Plummer 病. ホルモンと臨, 20 : 83-85, 1972
- 37) Volpe, R., Schatz, D.L., Scott, A., Peller, J. A., Vale, J.M., Ezrin, C. and Johnston, M.W. : Radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. Can Med Assoc J, 83 : 1407-1415, 1960
- 38) Eller, M., Silber, S., Yohalem, S.B. and Segal, R.L. : The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine : 10 years experience with 436 cases. Ann Intern Med, 52 : 976-1013, 1960
- 39) Sokal, J.E. : Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. JAMA, 154 : 1321-1325, 1954
- 40) Popma, B.H., Cloutier, M.D. and Hayles, A.B. : Thyroid nodule producing T_3 toxicosis in a child. Mayo Clin Proc, 48 : 273-275, 1973
- 41) Rosenbloom, A.L. : Functioning solitary nodule of the thyroid in a child. J Pediatr, 82 : 491-493, 1973
- 42) Miller, J.M., Horn, R.C. and Block, M. A. : The evolution of toxic nodular goiter. Arch Intern Med, 113 : 122-138, 1964
- 43) 藤本吉秀 : 甲状腺の臨床, 新しい疾患概念と治療指針, P.215, 中外医学社, 東京, 1968
- 44) Warren, S. and Meissner, W. A. : In "Tumors of the thyroid gland", pp.31-50, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1969
- 45) 井村裕夫, 笹野伸昭 : ホルモン産生腫瘍, 石川七郎編, p.14, p.40, 医学書院, 東京, 1977
- 46) 飯田 太 : 甲状腺腫の臨床病理学的研究. 日内分泌会誌, 48 : 504-512, 1972
- 47) Hollander, C.S., Mitsuma, T., Nihei, N., Shenkman, L., Burday, S.Z. and Blum, M. : Clinical and laboratory observation in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. Lancet, 18 : 609-611, 1972
- 48) Sterling, K., Refetoff, S. and Selenkow, H.A. : T_3 thyrotoxicosis. JAMA, 213 : 571-575, 1970
- 49) Ridgway, E.C., Weintraub, B.D., Cevallos, J.L., Rack, M.C. and Maloof, F. : Suppression of pituitary TSH secretion in the patient with a hyperfunctioning thyroid nodule. J Clin Invest, 52 : 2783-2792, 1973
- 50) Karlberg, B.E. : Thyroid nodule autonomy : Its demonstration by the thyrotrophin releasing hormone (TRH) stimulation test. Acta Endocrinol (Copenh), 73 : 689-699, 1973
- 51) Miyai, K., Takai, S., Kuma, K., Azukizawa, M., Ishibashi, K., Hosokawa, M. and Kumakara, Y. : Serum thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone and the concentration of thyroid hormone in patients with hyperfunctioning thyroid nodule. Endocrinol Jpn, 21 : 393-397, 1974
- 52) 白水明代, 井上謙次郎, 岡村 建, 江頭芳樹, 尾前照雄, 久次武晴, 自見雅文 : 機能性甲状腺結節 (Autonomous functioning thyroid nodule) 及び周辺組織におけるヨード代謝. 日内分泌会誌, 54 : 866-875, 1978
- 53) Shishiba, Y., Takaishi, M., Miyachi, Y. and Ozawa, Y. : Alteration of thyroidal

- responsiveness to TSH under the influence of circulating thyroid hormone : Short feedback regulatory effect. *Endocrinol Jpn*, 22 : 367-371, 1975
- 54) 丸山智道, 野村節夫, 牧内正夫, 降旗力男 : Hyperactive thyroid nodule の臨床的研究. *信州医誌*, 13 : 14-25, 1964
- 55) Koutras D.A., Livadas, D., Rigopoulos G.A., Sfontouris, J. and Malamos, B. : Iodine metabolism in autonomous hot nodule of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2 : 249-253, 1973
- 56) Medeiros-Neto, G. A., Ferraz, A., Nicolau, W. and Kieffer, J. : Autonomous thyroid nodules : II. Double labeling with iodine isotopes and study of biochemical constituents of nodular and paranodular tissues. *J Nucl Med*, 13 : 738-743, 1972
- 57) Agerboek, H. : The hormone synthesis of hyperfunctioning thyroid nodule in euthyroid patients. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 77 : 53-63, 1974
- 58) Larsen, P.R., Yamashita, K., Dekker, A. and Field, J.B. : Biochemical observation in functioning human thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 36 : 1009-1018, 1973
- 59) 丸山智道 : 結節性甲状腺腫におけるホルモン生成能に関する研究, 第一章結節性甲状腺腫におけるヨウ素の有機化について. *信州医誌*, 14 : 75-84, 1965

(55. 4. 10受稿)