

# 甲状腺組織の組織化学的研究

## 第1篇 各種甲状腺疾患における甲状腺組織の組織化学的観察

昭和34年6月15日受付

信州大学医学部九田外科教室  
佐野悦司

### Histochemical Studies on the Thyroid Tissue

#### Part 1. Histochemical Studies on the Thyroid Tissue in Various Thyroid Diseases

Etsushi Sano

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. K. Maruta)

#### 緒言

甲状腺内に摂取されたヨウ素が甲状腺ホルモンに合成され、分泌されるまでの過程は各種酵素の複雑な作用によつて営まれると考えられる。すなわちホルモン合成には Iodinase, Periodase, Peroxidase, Cytochrome oxidase 等の酵素が関与しているものとされている<sup>①②③④⑤⑥⑦</sup>。なかでも山本<sup>⑧</sup>は甲状腺組織の示す電極電位を比較検討し、甲状腺の Cytochrome oxidase 活性が種々の脱水素酵素の中で最も強いことを証明し、Cytochrome oxidase はヨウ素イオンの酸化に重要な役割を演じていると推測している。また生体内化学反応に関与する酵素の中で Phosphatase は最も重要な役割を演ずるといわれ、その生物学的意義も次第に解明されつつある。Phosphatase は磷酸化合物の分解及び合成に関与する酵素であつて、これには至適 pH を異にする Acid phosphatase と Alkaline phosphatase とがある<sup>⑨</sup>。Phosphatase は生体内組織に広く存在し、細胞原形質内に溶存して諸種物質代謝に関与し、とくに細胞の増殖に関係があると考えられている。したがつて各種甲状腺疾患の甲状腺組織における Phosphatase の意義を検討することは興味ある問題であるが、これに関する研究は少い<sup>⑩⑪</sup>。余は本篇において各種甲状腺疾患、とくに甲状腺機能亢進症における甲状腺組織の Cytochrome oxidase 並びに Alkaline phosphatase について組織化学的研究を行い、外科臨床に興味ある知見を得た。

#### I. 各種甲状腺疾患の甲状腺組織の Cytochrome oxidase について

##### A. 実験方法

実験材料：単純性結節性甲状腺腫の手術の際に切除

した結節以外の正常甲状腺組織を対照とし、単純性結節性甲状腺腫の結節、悪性甲状腺腫の腫瘍組織、亜急性甲状腺炎の病巣組織、甲状腺機能亢進症においては各種抗甲状腺剤による手術前処置後の甲状腺組織等について Cytochrome oxidase の組織化学的検出を行った。

検出方法<sup>⑫</sup>：採取した新鮮組織を 1mm の厚さの薄片とし、基質には  $\alpha$ -Naphthol, Paraphenylene-diamine を用い、基質液の pH は 7.4 に調整し、室温にて 12~15 時間の浸漬を実施した。反応終了後水洗し、炭酸リチウムにて飽和したホルマリンで固定、凍結切片を作製してゴムシロップで封入した。

##### B. 実験成績

Cytochrome oxidase の反応陰性を (-)、微弱陽性を (±)、陽性を (+)、中等度陽性を (++) として記録した。

##### 1. 正常甲状腺

甲状腺切除前になんらの手術前処置を施さないもの 3 例、Lugol 氏液を数日間投与したもの 2 例について検討した。Cytochrome oxidase の反応陽性部は暗青色、顆粒状としてみられ、主として甲状腺濾胞上皮細胞に一致して存在する。Lugol 氏液を投与すると否にかかわらず、正常甲状腺 5 例においては濾胞上皮細胞は (+) であり、コロイドは (-) で、間質及び葉間結合織も殆んど (-) である。核は染色されない。各例を通じて上皮細胞の高さ、幅に多少の形態的な相違はみられるが、Cytochrome oxidase 反応の強弱には差はない(第 1 表)(写真 1)。したがつて数日間の Lugol 氏液投与では甲状腺の Cytochrome oxidase に殆んど影響を及ぼさないものと考えられ

る。

第1表 正常甲状腺の Cytochrome Oxidase 反応

症例	年齢	性別	前処置	上皮細胞	コロイド	間質	葉間結合織
1 小川	40	♀	/	+	-	-	±
2 宮沢	44	♀	/	+	-	-	-
3 上条	31	♀	/	+	-	-	-
4 児玉	44	♀	ルゴール	+	-	-	-
5 鬼頭	42	♀	ルゴール	+	-	±	±

2. 単純性結節性甲状腺腫

大部分が Str. colloides の組織学的所見を有するものであるが、濾胞を形成している部分の上皮細胞には Cytochrome oxidase 反応がみられる。15例中2例が (+)~(++)、5例が (+)、他は (±) であるが濾胞の形態は一般に大小不同で、上皮細胞の高さ、幅は正常甲状腺組織に比較して小さい。コロイド及び間質結

合織は (-) で、被膜にはわずかに反応している部分もある (第2表) (写真2)。

3. 悪性甲状腺腫

病理組織学的に悪性甲状腺腫と診断された5例について検出を行つたが、全例とも上皮細胞に (±) 程度である (第3表) (写真3)。

4. 亜急性甲状腺炎

亜急性甲状腺炎では濾胞の破壊像と巨細胞の形成が目立っているが、濾胞上皮細胞の残存せる部分には8例中1例のみが (+) で、他は (±) または (-) で、コロイド及び結合織はすべて (-) である (第4表) (写真4)。

5. 甲状腺機能亢進症

濾胞上皮細胞の Cytochrome oxidase 反応はパセドウ氏病20例中4例が (++)、7例が (+)~(++)、9例が (+) で、前処置別にみれば、Methiocil 投与例5例中1例が (++)、2例が (+)~(++)、2例が (+) で、Mercazole 投与例6例中1例が (++)、2例が

第2表 単純性結節性甲状腺腫の Cytochrome Oxidase 反応

症例	年齢	性別	前処置	上皮細胞	コロイド	間質	被膜結合織	組織学的所見
1 小竹	40	♀	/	+	-	-	-	Str. Colloides
2 竹内	51	♀	/	±	-	-	-	Str. Colloides
3 熊谷	57	♀	/	+	-	-	-	Str. Colloides
4 稲田	51	♂	/	±	-	-	-	Str. Colloides
5 高澄	45	♀	/	+~++	-	-	-	Str. Colloides
6 中野	66	♀	/	±	-	-	-	Str. Colloides
7 上条	31	♀	/	+	-	-	±	Str. Colloides
8 伊藤	29	♀	/	+	-	-	-	Str. Colloides
9 所谷	55	♀	ルゴール	+~++	-	-	±	Str. Colloides
10 渡辺	48	♀	ルゴール	±	-	-	-	fetal adenoma
11 大井	49	♀	ルゴール	+	-	-	±	Str. Colloides
12 東	26	♀	ルゴール	±	-	-	-	fetal adenoma
13 太田	52	♀	ルゴール	±	-	-	-	Str. Colloides
14 池田	18	♀	ルゴール	±	-	-	-	Str. Colloides
15 小池	57	♀	ルゴール	±	-	-	-	Str. Colloides

第3表 悪性甲状腺腫の Cytochrome Oxidase 反応

症例	年齢	性別	前処置	上皮細胞	コロイド	間質	組織学的所見
1 佐藤(き)	46	♀	/	±	-	-	Papillary Carcinoma
2 佐藤(け)	48	♀	/	±	-	-	adenocarcinoma
3 小坂	33	♀	/	±	-	-	Papillary adenocarcinoma
4 宮沢	39	♀	ルゴール	+	-	-	Papillary adenocarcinoma
5 寺島	40	♀	ルゴール	±	-	-	Papillary carcinoma

第4表 亜急性甲状腺炎の Cytochrome Oxidase 反応

症 例	年齢	性別	上皮細胞	コロイド	結合織
1 中 村	58	♀	±	-	-
2 桜 井	35	♀	-	-	-
3 高 橋	33	♀	±	-	-
4 沢 村	50	♀	-	-	-
5 川 合	67	♀	-	-	-
6 海 野	39	♀	±	-	-
7 小 林	49	♀	±	-	-
8 中 山	52	♀	+	-	-

(+)~(±), 3例が (+) で, Mercazole-Lugol 氏液併用投与例6例中1例が (±), 1例が (+)~(±), 4例が (+) で, Lugol 氏液投与例3例中1例が (±), 2例が (+)~(±) である。したがって前処置に用いた抗甲状腺剤の種類と Cytochrome oxidase 反応の強弱との間にはとくに関係はみられないが、一般に濾胞上皮細胞の高低並びに幅の大小にしたがって反応の

分布状況も異なるようである。コロイドは全例が (-) で, 間質, 葉間結合織は (±) または (-) である。甲状腺中毒症の上皮細胞は, 5例中1例のみが (±), 4例は (+) で, コロイド, 間質, 葉間結合織は (-) である(第5表)(写真5, 6)。

Ⅱ. 各種甲状腺疾患の甲状腺組織の Alkaline phosphatase について

A. 実験方法

実験材料: 1におけると全く同様である。

検出方法<sup>⑧</sup>: 採取した組織片を純アルコールにて固定, 55°C以下の軟パラフィンにて包埋切片を作製し, 基質には Sodium-β-glycerophosphate, Barbitol sodium, Calcium chloride, Magnesium chloride を用い, 基質液の pH は 9.1~9.2 に調整し, 37°C, 24時間の浸漬を実施した。次いで水洗して5%硝酸銀水溶液に切片を投入, 直射日光に10分間さらし, 5%チオ硫酸ソーダ水溶液で処理した後, ヘマトキシリン核染色を行いバルサム封入を行った。

B. 実験成績

第5表 甲状腺機能亢進症の Cytochrome Oxidase 反応

症 例	年齢	性別	病 名	前 処 置	上 皮 細胞	コロイド	間 質	葉 間 結合織
1 堀 内	20	♀	バセドウ氏病	メ チ オ ジ ー ル	+~±	-	-	±
2 谷 口	35	♂	バセドウ氏病	メ チ オ ジ ー ル	+	-	-	-
3 小 尾	22	♀	バセドウ氏病	メ チ オ ジ ー ル	+~±	-	±	±
4 鷲 見	21	♀	バセドウ氏病	メ チ オ ジ ー ル	±	-	-	-
5 宮 川	43	♀	バセドウ氏病	メ チ オ ジ ー ル	+	-	-	-
6 正 木	42	♀	バセドウ氏病	メ ル カ ザ ー ル	+	-	-	±
7 上 原	39	♀	バセドウ氏病	メ ル カ ザ ー ル	+	-	-	-
8 古 田	33	♀	バセドウ氏病	メ ル カ ザ ー ル	+	-	-	±
9 三 井	29	♀	バセドウ氏病	メ ル カ ザ ー ル	+~±	-	-	-
10 涉 沢	18	♂	バセドウ氏病	メ ル カ ザ ー ル	+~±	-	±	±
11 小 林	38	♂	バセドウ氏病	メ ル カ ザ ー ル	±	-	-	±
12 矢 島	26	♀	バセドウ氏病	メルカゾールルゴール	+	-	-	-
13 横 川	64	♀	バセドウ氏病	メルカゾールルゴール	±	-	±	±
14 塩 野	26	♂	バセドウ氏病	メルカゾールルゴール	+~±	-	-	-
15 奥 原	29	♀	バセドウ氏病	メルカゾールルゴール	+	-	-	-
16 嬉 野	36	♀	バセドウ氏病	メルカゾールルゴール	+	-	-	±
17 西 原	25	♀	バセドウ氏病	メルカゾールルゴール	+	-	-	±
18 金 山	35	♀	バセドウ氏病	ル ゴ ー ル	+~±	-	±	±
19 竹 中	42	♂	バセドウ氏病	ル ゴ ー ル	±	-	±	±
20 清 沢	34	♀	バセドウ氏病	ル ゴ ー ル	+~±	-	-	-
21 星 野	28	♀	甲状腺中毒症	メ チ オ ジ ー ル	+	-	-	-
22 久 保 田	46	♀	甲状腺中毒症	メ チ オ ジ ー ル	+	-	-	-
23 矢 野	35	♀	甲状腺中毒症	メ ル カ ザ ー ル	+	-	-	-
24 武 井	42	♀	甲状腺中毒症	メ ル カ ザ ー ル	+	-	-	-
25 高 島	54	♀	甲状腺中毒症	メ ル カ ザ ー ル	±	-	-	-

Alkaline phosphatase の反応陰性を (-), 微弱陽性を (±), 陽性を (+), 中等度陽性を (++) 強度陽性を (卅) として判定した。

1. 正常甲状腺

一般に Alkaline phosphatase 反応は細胞分裂の盛んな場所に強く出現するが, 正常甲状腺では濾胞上皮細胞の基底部と, これに接した間質に検出される。葉間結合織, 毛細血管内皮にも反応がみられるが, 脱落した上皮細胞及びコロイドには反応がみられない (第6表) (写真7)。

第6表 正常甲状腺の alkaline phosphatase 反応

症 例	年 齢	性 別	前 処 置	濾 胞			コ ロ イ ド	被 結 膜 ・ 合 葉 間 織	毛 細 血 管 内 皮
				上 皮 細 胞	間 質	脱 落 した 細胞			
1 寺 田	33	♀	/	±	+	-	-	±	+
2 中 村	27	♀	/	+	~++	-	-	+	~++
3 小 松	32	♀	/	±	+	-	-	±	~++
4 宮 原	32	♀	/	±	~+	-	-	±	+
5 宮 沢	44	♀	/	±	~+	-	-	+	+
6 中 村	58	♀	/	±	~++	-	-	~++	+

第7表

単純性結節性甲状腺腫の alkaline phosphatase 反応

症 例	年 齢	性 別	前 処 置	濾 胞						コ ロ イ ド	被 膜 ・ 葉 間 結 合 織	毛 細 血 管 内 皮	組 織 学 的 所 見		
				増 殖 している		増 殖 していない		上 脱 落 した 細胞	コ ロ イ ド					被 膜 ・ 葉 間 結 合 織	毛 細 血 管 内 皮
				上 皮 細 胞	間 質	上 皮 細 胞	間 質								
1 自 木	37	♀	/	±~+	+	-	±	-	-	-	±~+	Str. colloides			
2 寺 田	33	♀	/	±	±~+	-	-	-	-	±	~++	Str. colloides			
3 本 田	32	♀	/	+	+	-	~±	-	-	-	±~+	Str. colloides			
4 伊 藤	29	♀	/	+	~++	-	-	-	-	-	~++	Str. colloides			
5 芳 沢	23	♀	/	±~+	+	-	-	-	-	±	+	Str. colloides			
6 大 矢	46	♀	/	±~+	+	-	~±	-	-	±	+	Str. colloides			
7 小 竹	40	♀	/	±	+	-	-	-	-	~±	~++	Str. colloides			
8 中 村	27	♀	/	-	±~+	-	-	-	-	-	±~+	Str. colloides			
9 竹 内	51	♀	/	-	±~+	-	-	-	-	±~+	±	Str. colloides			
10 稲 田	51	♂	/	±	+	-	±	-	-	~±	+	Str. colloides			
11 丸 山	31	♀	/	+	++	-	-	-	-	±	+	fetal adenoma			
12 東	26	♀	ルゴール	-	±	-	±	-	-	~±	~++	fetal adenoma			
13 戸 谷	55	♀	ルゴール	+	+	-	±~+	-	-	±~+	+	Str. colloides			
14 太 田	52	♀	ルゴール	-	~±	-	-	-	-	±	+	Str. colloides			
15 小 池	57	♀	ルゴール	-	±	-	-	-	-	±	±	Str. colloides			
16 池 田	19	♀	ルゴール	-	±	-	-	-	-	-	±	Str. colloides			

2. 単純性結節性甲状腺腫

単純性結節性甲状腺腫16例中14例が Str. colloides. 2例が fetal adenoma で, 濾胞上皮細胞の増殖性の部分は, 非増殖性の部分に比較して, 陽性を示すことが多いが, 正常甲状腺組織に比較すれば一般に反応が弱い。葉間結合織並びに被膜結合織も大部分は (-) ~ (±) で, 毛細血管内皮は殆んど常に反応が陽性である。余の症例中1例 (丸山例) は一部に濾胞上皮の乳頭状構造を混えていたが, このように上皮細胞の増殖, 増高を示している所では反応は比較的強い (第7表) (写真8)。

3. 悪性甲状腺腫

6例中1例のみが上皮細胞基底部に (±) ~ (+), 間質に (+) で, 他の例はすべて (-) で, 腫瘍細胞においても全例に Alkaline phosphatase の存在は認められない。葉間結合織及び腫瘍細胞間に浸入した結合織においても反応は微弱であるが, 毛細血管内皮では (+) ~ (++) である (第8表) (写真9)。

4. 亜急性甲状腺炎

増殖性の上皮細胞における Alkaline phosphatase 反応は (-) ~ (+) であるが, 間質結合織の増殖している所では (+) ~ (++) ~ (卅) で, 毛細血管内皮では (+) ~ (++) である (第9表) (写真10)。

5. 甲状腺機能亢進症

第8表 悪性甲状腺腫の alkaline phosphatase 反応

症例	年齢	性別	前処置	濾胞					腫瘍細胞	コロイド	被膜・葉間結合織	毛細血管内皮	組織学的所見
				増殖している		増殖していない		脱上皮した細胞					
				上皮細胞	間質	上皮細胞	間質						
1 佐藤(き)	46	♀	/	±~+	+	-	-~±	-	-	-	±~+	+~卅	Papillary carcinoma
2 佐藤(け)	48	♀	/	-	±	-	-	-	-	-	±	+	adenocarcinoma
3 小坂	33	♀	/	-	-	-	-	-	-	-	-~±	+	Papillary adenocarcinoma
4 山口	26	♀	ルゴール	-	-	-	-	-	-	-	-~±	+	Papillary adenocarcinoma
5 宮沢	39	♀	ルゴール	-	-	-	-	-	-	-	-~±	+~卅	Papillary adenocarcinoma
6 寺島	40	♀	ルゴール	-	±	-	-	-	-	-	-	±	Papillary carcinoma

第9表 亜急性甲状腺炎の alkaline Phosphatase 反応

症例	年齢	性別	濾胞					コロイド	結合織	毛細血管内皮
			増殖している		増殖していない		脱上皮した細胞			
			上皮細胞	間質	上皮細胞	間質				
1 高橋	33	♀	+	+	-	±~+	-	-	+~卅	卅
2 沢村	50	♀	+	+	±~+	+	-	-	+~卅	卅
3 川合	67	♀	-	+	-	±	-	-	+~卅	卅
4 海野	39	♀	-	+	-	-	-	-	+	+

バセドウ氏病20例の Alkaline phosphatase は、濾胞上皮細胞及びこれに接する間質において、全例が陽性を示し、濾胞上皮細胞の肥大、増高のある所ではその反応は最も強い。殊に間質では、全例が (+)~(卅)~(卅) である。葉間結合織も大部分が陽性を示し、毛細血管内皮は強度陽性を示すものが多い。コロイドは全例が (-) である。甲状腺中毒症4例についてもバセドウ氏病と同様の所見が得られた。甲状腺機能亢進症の甲状腺組織の Alkaline phosphatase 活性と手術前処置に用いた抗甲状腺剤の種類との間にはとくに関連性はみられない(第10表)(写真11, 12)。

Ⅲ 考 按

食物中より摂取されて血流中に入ったヨウ素イオンは甲状腺の濾胞上皮細胞に選択的に取り入れられて酸化され、次いで甲状腺蛋白分子の Tyrosine 基に結合して Diiodotyrosine となり、この2分子は縮合して大部分が Thyroxine となる<sup>④</sup>。この血液中のヨウ素

イオンが甲状腺に摂取される機転については、Salter<sup>④</sup>、Wyngaarden<sup>⑤</sup>等は Iodinase が関与するであろうと想像しているが、いまだ定説とはなっていない。次いで甲状腺に摂取されたヨウ素イオンが有機的に結合するためにヨウ素分子 (I<sup>2</sup>) になるが、この反応について Dempsey<sup>⑥</sup>、Westerfeld<sup>⑦</sup>は Peroxidase が関与していると述べている。I<sup>2</sup> の有機化の第1段階は Tyrosineiodinase の作用によつて Tyrosine 基と結合して Monoiodotyrosine を形成する<sup>⑧</sup>ことであるが、これは更に Cytochrome oxidase の作用によつて Diiodotyrosine を経て Thyroxine が合成される<sup>⑥</sup>。以上の見解も実証の根拠をことごとく具えている訳ではなく一部推論の域を脱していない。

余は組織化学的に甲状腺組織について Cytochrome oxidase の検出を行つたが、正常甲状腺においては濾胞上皮細胞にかなり強度の Cytochrome oxidase 反応を認めた。甲状腺ホルモンの合成が濾胞上皮細胞中において行われ、その過程に Cytochrome oxidase が関与する<sup>⑥</sup>ものとするれば、Cytochrome oxidase 反応が濾胞上皮細胞にも明らかに証明されるのも当然であろう。

単純性結節性甲状腺腫の結節の濾胞上皮細胞には Cytochrome oxidase の存在が認められ、したがつて結節の濾胞上皮細胞はヨウ素の有機化能力を保持しているものと想像出来るが、これを Scintigram によつてみても、I<sup>131</sup> 甲状腺摂取率は多くは正常甲状腺組織より低いから<sup>⑨</sup>、実際にはホルモン合成能は著しく低下しているものと考えられる。

悪性甲状腺腫においては Cytochrome oxidase は殆んどみられず、また亜急性甲状腺炎においては濾胞の破壊像が著しく、巨細胞の形成がみられ、上皮細胞

第 10 表

甲状腺機能亢進症の alkaline phosphatase 反応

症 例	年 齢	性 別	病 名	前 処 置	濃 胞					コ ロ イ ド	葉 間 結 合 織	毛 細 血 管 内 皮	
					増殖している		増殖していない		上脱 落した 細胞				
					上皮 細胞	間 質	上皮 細胞	間 質					
1	田原	37	♀	バセドウ氏病	メチオジール	+	++~+++	±	+	+	-	+	+~++
2	谷口	35	♂	バセドウ氏病	メチオジール	+	+++	+	+	-	-	-~±	++
3	小林(幸)	28	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	±	+++	+	+~+++	±	-	+~++	+~++
4	太田	27	♂	バセドウ氏病	メルカゾール	+~++	++~+++	-~+	++	-	-	±	++~+++
5	小池	46	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	+	++	+	++	±	-	±	++
6	我山	30	♂	バセドウ氏病	メルカゾール	±~+	++	+	+~++	-	-	±~+	+~++
7	上原	37	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	+	+++	+	++	+	-	+~++	+++
8	青木	20	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	±~+	+++	±	+++	±	-	+	++~+++
9	山の井	49	♂	バセドウ氏病	メルカゾール	±~+	+~++	-~±	+	-	-	±~+	+
10	小林(久)	38	♂	バセドウ氏病	メルカゾール	+	+~++	±	+	±	-	±	+~++
11	清水	40	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	+	+++	+	+~++	-	-	+	++
12	芳沢	25	♂	バセドウ氏病	メルカゾール	+	++~+++	±	++	-~±	-	+~++	+~++
13	下平	47	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	+	++~+++	+	+~++	±~+	-	±~+	++
14	野村	51	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	±~+	+++	±	+	-~±	-	±	±~+
15	上野	35	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	±~+	++~+++	+	±~+	±	-	±~+	+~++
16	古田	33	♂	バドセウ氏病	メルカゾール	+	++	+	+~++	±	-	-~±	++~+++
17	正木	42	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	+	++	+	+	-	-	±~+	+++
18	塩野	26	♀	バセドウ氏病	メルカゾール	+	++	±~+	+	-	-	-	++
19	山崎	47	♀	バセドウ氏病	ルゴール	+	++	±~-	+~++	±	-	±~+	+~++
20	深井	19	♀	バセドウ氏病	レセルピン	±~+	++~+++	±~+	++	-	-	-~±	++
21	星野	28	♀	甲状腺中毒症	メチオジール	+	++~+++	+	++	-	-	±	+
22	吉原	57	♀	甲状腺中毒症	メチオジール	+	++~+++	±~+	+~++	-~±	-	±	++
23	武井	42	♀	甲状腺中毒症	メルカゾール	+	+++	+	++	±	-	+	+++
24	矢野	35	♀	甲状腺中毒症	メルカゾール	±~+	++	-	-~+	-	-	±	+~++

の残存せる部分に Cytochrome oxidase がわずかに検出されるのみで、このような甲状腺組織ではヨウ素の有機化は行われ難いものと思われる。亜急性甲状腺炎においては、PBIの上昇と共に I<sup>131</sup>甲状腺摂取率の低下という一見矛盾していると思われる状態がしばしば認められる<sup>20,21</sup>が、余の Cytochrome oxidase の成績によつてみれば、PBIの上昇はホルモン合成の増加によるものではなく、飯田<sup>20</sup>も指摘している如く、濾胞の破壊に基く一時的なホルモン乃至有機ヨウ素の放出によるものと考えられる。

甲状腺機能亢進症においては、濾胞上皮細胞の Cytochrome oxidase 反応はすべて陽性で、その陽性度は正常甲状腺組織に比較して同程度か、もしくはやや強い程度である。たゞし手術前処置に用いた抗甲状腺剤の種類と Cytochrome oxidase 反応の強弱との間には特別の関係は認められない。抗甲状腺剤が甲状腺

の酵素系に如何なる影響を及ぼすかは興味ある所であるが、Westerferd<sup>16</sup>等は Peroxidase の阻害さえあればヨウ素の酸化及びホルモン合成過程がすべて抑制されると述べ、Paschkis<sup>19</sup>によれば抗甲状腺剤は Cytochrome oxidase 活性を阻害してホルモン合成を抑制するという。以上の酵素系のうちいずれか一つが抗甲状腺剤によつて阻害されれば、甲状腺ホルモンの合成は一応阻止されるものと考えてよい。余の甲状腺機能亢進症の成績においても、抗甲状腺剤の投与により症状が緩解し、甲状腺機能も正常に恢復していると思われる場合には、その濾胞上皮細胞の Cytochrome oxidase 活性は正常甲状腺組織のそれに比較して同程度か、もしくはわずかに増強している程度である。ホルモンの合成並びに放出機転の亢進している甲状腺機能亢進症の甲状腺においては、酸化酵素系の活性は一様に高まっているものと推定されるが、手術時に切除

した甲状腺機能亢進症の甲状腺の Cytochrome oxidase 活性が、正常甲状腺と比較してほぼ同程度であるという余の成績は、Paschkis<sup>(18)</sup>等の主張より勘案して、抗甲状腺剤投与の結果 Cytochrome oxidase 活性が正常甲状腺と同程度に減弱したものと想像される。伊藤<sup>(19)</sup>はバセドウ氏病の甲状腺組織について組織化学的に Cytochrome oxidase 並びに Hydroperoxidase 等の酸化酵素を検討し、これ等の活性度の強い症例は術后再発することが多いと述べているが、余の症例はいずれも術後の観察期間が短いので、この点について今直ちに結論を下すことはできない。

Phosphatase は生物の殆んどすべての臓器組織に存在し、磷酸代謝に直接関係しているのみならず、糖質、脂質、核酸などの諸種物質代謝に直接または間接に関与し、これ等の物質代謝が旺盛となる場合に増加し、正常状態、病的状態をとわず生命現象に重要な役割を演ずるとされている<sup>(21)(22)(23)</sup>。甲状腺機能異常時における Phosphatase の変動については甲状腺以外の臓器に関する研究は多い<sup>(24)(25)(26)(27)</sup>が、甲状腺組織そのものの Phosphatase に関する研究は少ない<sup>(10)(11)</sup>。

余が組織化学的に検出した正常甲状腺組織の Alkaline phosphatase は、濾胞上皮細胞、殊に上皮細胞基底部分からこれに接する間質結合織にかけて現われる。

単純性結節性甲状腺腫は大部分が Str. colloides であつて、濾胞の形も多種多様であるが、これ等の組織学的所見に関係なく一般に Alkaline phosphatase の活性は正常甲状腺組織のそれよりやや微弱の傾向にある。

悪性甲状腺腫においては予想に反して大部分に Alkaline phosphatase は検出されず、1例においてその上皮細胞並びに間質に検出されたのみである。久保<sup>(11)</sup>は腫瘍における Alkaline phosphatase の組織化学的研究を行い、腫瘍細胞の Phosphatase は発生母組織に関係していると述べ、更に久保・高松<sup>(28)</sup>は腫瘍組織の Phosphatase 反応は必ずしも一定の成績を示さないが、一般に Phosphatase を多量に有する母組織から生じた腫瘍細胞は Phosphatase 反応強陽性を示す場合が多いと述べている。腫瘍についての各種酵素の組織化学的研究は従来も系統的に行われている<sup>(29)(30)</sup>が、武内<sup>(31)</sup>は久保・高松<sup>(28)</sup>の見解を敷衍して、腫瘍細胞の酵素はその発生母組織の酵素産生能と密接な関係があるが、腫瘍化によつて酵素産生能を失うもの、それをある程度保持するもの、稀には却つて異常な酵素産生能を獲得するものなどがあると述べている。したがつて細胞増殖機転の旺盛な悪性甲状腺腫に

おいて Alkaline phosphatase 反応が正常甲状腺のそれに比して著しく減弱することも容易に理解され、これは甲状腺腫瘍の特徴の一つとみなすべきものである。

亜急性甲状腺炎において結合織の増殖している所では Alkaline phosphatase 活性は殊に強い。その種類により多少の相違はあるが、久保・高松<sup>(30)</sup>によれば、多核白血球を主とする細胞浸潤部位に本酵素が強く証明されるという。しかし実際には循環障碍、組織細胞変性及び増殖性変化等が種々の程度に混合してくるため Phosphatase の所見は複雑となるが、亜急性甲状腺炎では濾胞の破壊機転及びその修復機転としての肉芽形成と破壊濾胞の結合織性置換等が行われ、Phosphatase はこれ等のうちとくに修復機転と関連性を有するものであろう。

甲状腺機能亢進症では濾胞上皮細胞並びにこれに接する間質において Alkaline phosphatase 活性はとくに強く、しかも濾胞上皮細胞の肥大、増高のある部分では最も強度である。また間質ではすべて陽性でその程度も強い。このように Alkaline phosphatase 活性が濾胞上皮細胞周囲の間質組織にとくに強いことは、濾胞周囲の間質組織は他の部の間質に比べて代謝が旺盛であることを示すもので興味ある所見であるが、その意義は不明である。またいずれの組織内でも毛細血管内皮には Alkaline phosphatase が常に多少存在するが、血管内皮の反応の強さに種々の程度があることは、間質の増殖に當つて新生される血管芽細胞の機能と、すでに完成された毛細血管内皮細胞の機能との相違に基くものと考えられる。甲状腺機能亢進症の毛細血管内皮の Alkaline phosphatase 活性はすべて強いが、これは間質結合織における組織の新生、増殖が極めて盛んなことを物語るものである。たとし手術前処置に用いた抗甲状腺剤の種類と Alkaline phosphatase 活性の強弱との間に特別の関係は認められない。以上の如く甲状腺機能亢進症にあつては、抗甲状腺剤の投与によつて症状が著しく緩解し、甲状腺機能も正常に恢復していると思われる時期においても、その甲状腺組織の Alkaline phosphatase の所見はいまだ正常とはみなし得ない。教室の前沢<sup>(32)</sup>は手術によつて切除した甲状腺機能亢進症の甲状腺の組織呼吸は、正常甲状腺のそれに比べて著しく高いことを報告し、教室の大野<sup>(33)</sup>も甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンCを測定し、甲状腺機能亢進症の値は正常甲状腺のそれに比して著しく高いと述べ、甲状腺機能亢進症では抗甲状腺剤の投与によつてたとえ症状は軽快しても、甲状腺組織の代謝はなお亢進していることを指摘して

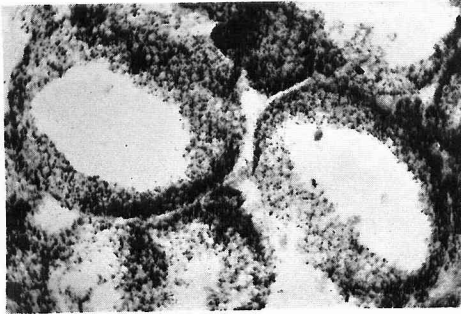


写真 1. 正常甲状腺の Cytochrome oxidase (200×)

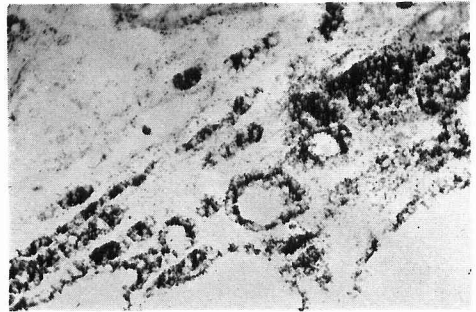


写真 2. 単純性結節性甲状腺腫の Cytochrome oxidase (200×)

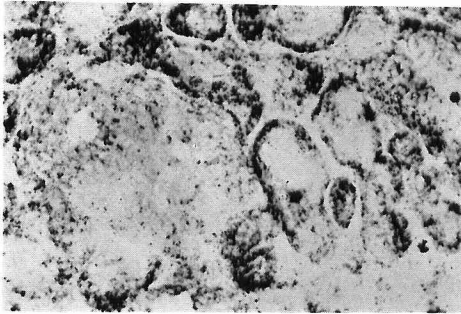


写真 3. 悪性甲状腺腫の Cytochrome oxidase (200×)

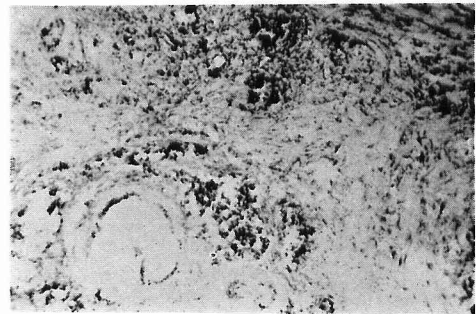


写真 4. 亜急性甲状腺炎の Cytochrome oxidase (200×)

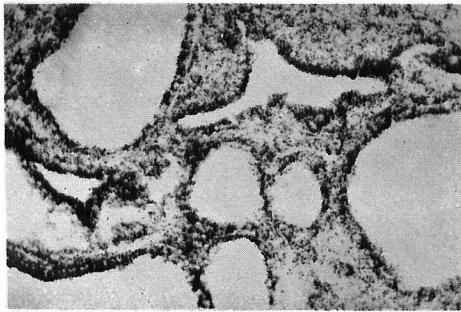


写真 5. ペセドウ氏病の Cytochrome oxidase (200×)



写真 6. 甲状腺中毒症の Cytochrome oxidase (200×)



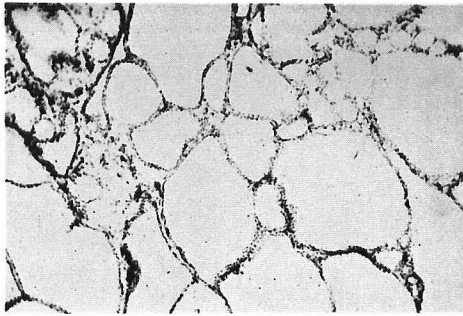


写真 7. 正常甲状腺の Alkaline phosphatase (100×)

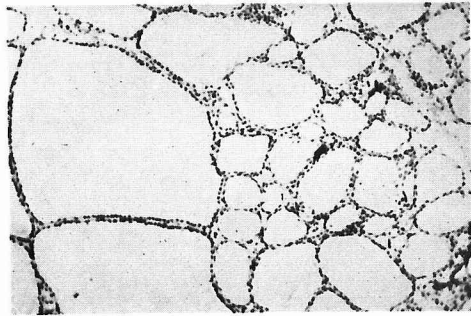


写真 8. 単純性結節性甲状腺腫の Alkaline phosphatase (×100)

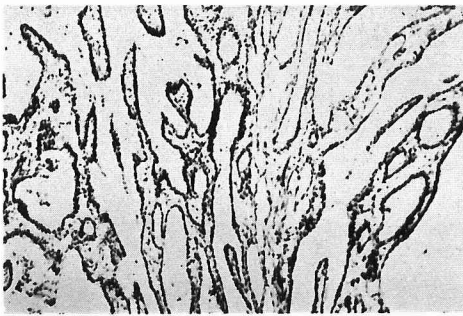


写真 9. 悪性甲状腺腫の Alkaline phosphatase (100×)

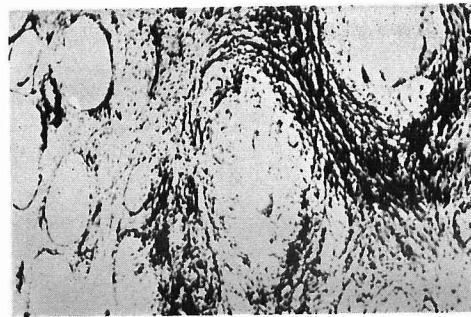


写真10. 亜急性甲状腺炎の Alkaline phosphatase (100×)

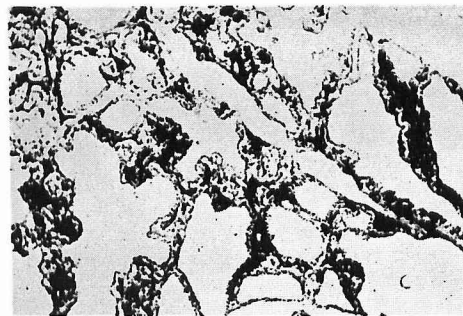


写真11. ベセドウ氏病の Alkaline phosphatase (100×)

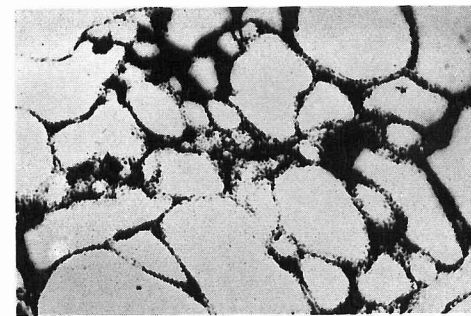


写真12. 甲状腺中毒症の Alkaline phosphatase (100×)

いるが、余の甲状腺機能亢進症の成績においても、抗甲状腺剤の投与により甲状腺ホルモン合成に関与する Cytochrome oxidase 活性は正常か或はそれより多少強い程度に低下しても、Phosphatase 活性は正常に比して著しく増強しており、甲状腺組織はなお増殖性であることを示している。

### 結 論

#### 1. 正常甲状腺

Cytochrome oxidase 反応は濾胞上皮細胞において検出され、濾胞の大小、上皮細胞の幅、高さ等による影響を認めない。

Alkaline phosphatase 反応は濾胞上皮細胞、殊に上皮細胞基底部からこれに接する間質結合織にかけて検出される。

#### 2. 単純性結節性甲状腺腫の結節

Cytochrome oxidase 反応は濾胞を形成している部分ではその上皮細胞に一致して検出されるが、正常甲状腺組織に比して反応はむしろ弱く、実際にはホルモン合成能を欠如するものと考えられる。

Alkaline phosphatase 反応は正常甲状腺組織に比して一般にやゝ弱い。

#### 3. 悪性甲状腺腫

Cytochrome oxidase 反応は弱く、濾胞上皮細胞の残存する部分においても正常甲状腺組織に比較して著しく弱い。

Alkaline phosphatase 反応は殆んど検出されない。これは腫瘍細胞は Alkaline phosphatase 産生能を欠如することによるものと解釈され、悪性甲状腺腫の一つの特徴である。

#### 4. 亜急性甲状腺炎

Cytochrome oxidase 反応は上皮細胞の残存せる部分にわずかに検出される。

Alkaline phosphatase 反応は増殖性の結合織において強い。

#### 5. 甲状腺機能亢進症

Cytochrome oxidase 反応は濾胞上皮細胞において検出され、その強さは正常甲状腺組織に比較して同程度或はやゝ強い程度である。

Alkaline phosphatase 反応は濾胞上皮細胞とこれに接する間質に検出され、正常甲状腺組織に比較してその反応は明らかに強い。

しかしながら手術前処置に用いた抗甲状腺剤の種類と甲状腺組織の Cytochrome oxidase 反応或は Alkaline phosphatase 反応の強弱との間には関連性は認められない。

#### 6. すなわち甲状腺機能亢進症において、Cyto-

chrome oxidase 活性は抗甲状腺剤の投与によつて抑制され、したがつてホルモン合成能は低下して正常の甲状腺機能に近づくものと考えられるが、Alkaline phosphatase 反応はなお強く検出せられ、甲状腺組織の増殖機転並びに物質代謝がまだまだ旺盛なることを示している。

### 文 献

- ①Salter: Ann. N. Y. Acad. Sci., 50: 358, 1949.
- ②Dempsey: Endocrinology, 24: 27, 1944.
- ③Robertis et al: Endocrinology, 38: 137, 1946.
- ④Robertis: Ann. N. Y. Acad. Sci., 50: 317, 1949.
- ⑤Schachner: J. Biol. Chem., 151: 191, 1943.
- ⑥Glock: Nature, 154: 460, 1944.
- ⑦Glock: Nature, 158: 169, 1946.
- ⑧Yamamoto: Gunma J. Med. Sci., 3: 155, 1954.
- ⑨Akamatsu: Biochem. Z., 142: 184, 1923.
- ⑩Chardard-Raimbault: Arch. Anat. Micr., 42: 102, 1953.
- ⑪Fels et al: J. Biol. Chem., 204: 807, 1953.
- ⑫Takamatsu et al: Acta. Tuber Japonica, 4: 51, 1954.
- ⑬高松: 日病会誌., 43: 546, 昭29.
- ⑭Rosenberg et al: Gland. Physiol & Therapy, 5: 258, 1954.
- ⑮Wyngaarden et al: J. Clin. Endocrinol., 11: 1259, 1951.
- ⑯Westerfeld: J. Biol. Chem., 145: 463, 1942.
- ⑰Fawcett: J. Biol. Chem., 205: 795, 1953.
- ⑱Paschikis: Proc. Soc. Exper. Biol & Med., 60: 148, 1945.
- ⑲土屋: 日医放誌, 15: 567, 昭30.
- ⑳大原・他: 臨床外科, 14: 365, 昭34.
- ㉑飯田: 日外会誌., 59: 1683, 昭34.
- ㉒Harland et al: J. Clin. Endocrinol & Metab., 16: 1433, 1957.
- ㉓伊藤・他: 日臨外科医会誌., 16: 44, 昭30.
- ㉔武内: 医学と生物学., 20: 262, 昭26.
- ㉕市川: 細胞化学, 357: 本田書店, 昭28.
- ㉖太田: 日外会誌., 58: 428, 昭32.
- ㉗Mathies et al: Amer. J. Physiol., 168: 352, 1952.
- ㉘Kroon: Acta. Endocr., 2: 227, 1949.
- ㉙Kochakian et al: J. Biol. Chem., 176: 243, 1948.
- ㉚Kochakian et al: Amer. J. Physiol., 177: 413, 1954.
- ㉛久保・嘉., 37: 286, 昭18.
- ㉜久保・他: 日病会誌., 40: 1, 昭26.
- ㉝古田: 日病会誌., 42: 87, 昭28.
- ㉞富田: 日病会誌., 43: 87, 昭29.
- ㉟武内: 日病会誌., 42: 1, 昭28.
- ㊱久保・他: 日病会誌., 33: 219, 昭18.
- ㊲前沢: 信州医誌., 7: 714, 昭33.
- ㊳大野: 信州医誌., 7: 582, 昭33.