氏　　名	大内謙二（おおうちけんじ）
授与学位	医学博士
学位授与年月日	昭和37年3月23日
学位授与の根拠法規	学位規則第5条第1項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 外科学系
学位論文題目	結節性甲状腺腫の病理組織学的研究
指導教官	東北大学教授　桂　重次
論文審査委員	東北大学教授　桂　重次
	東北大学教授　諏訪紀夫
	東北大学教授　赤崎兼義
	東北大学教授　岩月賢一

大内謙二提出論文内容要旨

I　緒　　言

甲状腺癌は結節性甲状腺腫の悪性化によるものが多いが，形態学的にこの事実を証明し更に悪性化の初期状態を判定することは非常に困難な問題である。著者はこの点に関して多数の結節性甲状腺腫を組織学的に検索し，併せてその予後をも検討して結節の組織発生，推移，悪性化の問題等に臨床病理学的検討を加えた。

II　研究方法及び材料

東北大学医学部桂外科教室に於いて結節性甲状腺腫と診断され手術摘出をうけ組織学的に明らかな癌と判定されたものを除いた２０２例と，同病理学教室に於ける最近数年間の剖検例中肉眼的に結節を認めた３２例の甲状腺である。標本は結節につき周囲及び被膜を含めて２乃至数ヶ所にわたり採取。直ちに１０％ホルマリン固定後，パラフイン包埋，薄切切片としヘマトキシリンエオジン重染色，ＰＡＳ染色，マロリー染色，弾力繊維，Massongoldner重染色を行つた。

III　組織学的分類

Warren，Meissnerの分類を指標としたが混合した型も多いので便宜上Ⅰ型腺腫様過形成，Ⅱ型Colloid 型，Ⅲ型Colloid+Fetal型，Ⅳ 型Fetal+Embryonal型，Ⅴ型O-xyphilic型，Ⅵ型乳頭状腺腫の６群に分けて検討した。

IV　検査成績並びに考按

〔１〕 結節の組織発生と二次的推移；結節性甲状腺腫の初期の状態は剖検で偶然発見された小結節にみることが出来る。これらの標本では多数の小葉又はそれに類する濾胞集団を単位として結節を構成し，又既存の小葉間質が肥厚して一部被膜様を呈している。剖検例ではⅠ型が50％をしめ次いでⅡ型が多い。３０～７０代に見られ平均年令５１.１才，女性出現率６６.７％である。手術例ではⅠ型２１，Ⅱ型１００，Ⅲ型４２，Ⅳ型 ３０，Ⅴ型３，Ⅵ型６。２０～５０代に見られた平均年令３８.３才，女性出現率９０.４％である。剖検例は手術例に比しおよそ１０代のずれがみられ又男性の出現率が高い。両者共Ⅰ型とⅡ型は相似た態度を示していること，手術

例でも大きな腺腫の周りに限局性の腺腫様過形成を認めることが少くないことから腺腫様過形成よりColloid 型に移行する可能性が考えられる。更に剖検例で動脈硬化性疾患群に腺腫様過形成，腺腫共に出現率が大であることは血管変化乃至局所循環障害が結節の形成に一役を演じていることが暗示され，手術例でも局所の血管変化は１０代より認められ各年代にわたつて２０～３５％に存し，Ⅰ型２９％，Ⅱ型２８％と血管変化が類似しており，これからも移行の可能性が考えられた。Ⅱ型及びColloid の混合型はFetal，Embryonal 型より被膜の厚いものが多い。これはColloid をもつた腺腫にはFetalに始まる形が含まれ，又Colloid を蓄積して腺腫が増大する場合には極めて徐々に発育して周囲を圧迫してゆく為と考えられる。これに対してⅣ，Ⅴ型は発生して増大する迄の期間は短期で被膜も厚いのは平均９％をみるのみで一般に薄く，濾胞上皮細胞の丈の増加や重層化も多い。被膜直下では異型上皮の増殖像を時に示すものもありFetal乃至その亜型は悪性化を来す可能性が大である。嚢腫形成はⅠ，Ⅱ，Ⅵ型では５５～８３％に認めるのにⅣ，Ⅴ型では０～１４％と軽度である。これは嚢腫が巨大濾胞の融合や退行変性によつて生ずるという見解を裏付ける。乳頭様増殖はⅥ型１００％に認められるが他の型では嚢腫形成を伴うのによくみかけ巨大濾胞や嚢腫に面する上皮細胞が内腔に向つて乳頭状を呈していることが屢々である。巨細胞は再手術例の他に結節の内外の古い出血巣やコロイドの間質内流出巣の周りに認め，又濾胞群が結合織に囲まれ二次変性におちいる時にも認めることがあり注目に値する。

〔２〕 結節性甲状腺腫の悪性化について；２０２例中３例の転移性甲状腺腫をみたがいずれも中年の女性で原発巣，転移巣共にColloid 型とFetal型及びその混合型が主体をなしており互に移行像を認めた。原発巣及び転移巣に対して単純な摘出が行われたにも拘らず2.9～１０年再発もなく治癒生存している。Graham，Warren以来悪性の指標として重視されて来た被膜侵襲は近年判定困難な事が多いので重要度が低下して来たが，腫瘍組織の血管侵襲は依然重視される所である。この所見に加えて著者の経験した３例の転移性甲状腺腫の中に認められた異型組織像，核分裂及び大小不同，明澄細胞，大型核，組織型混合，砂粒腫様小体，乳頭様増殖，塩基好性亢進，酸好性細胞の各所見は悪性の初期像として注目されるのでこれらを基準とし，結節性甲状腺腫の中にこの各項目半数以上をそなえる場合を悪性腺腫と判定した。この多角的判定により悪性としたものの大多数は被膜侵襲像，血管侵襲像を伴うが一部のものは欠いていた。しかし両者を共に欠く症例はなかつた。悪性腺腫と判定された２３例はいずれもⅢ～Ⅵ型の腺腫でⅠ，Ⅱ型には１例もないことは注目に値する。全結節に対して占める割合は１１.４％。平均年令４２.１才，女性出現率９１.３％でFetal型及びFetal の混合している型に多い。砂粒腫様小

体は甲状腺癌の特徴として注目されており，良性結節には極めて少いのに対し悪性腺腫では21.7%に出現し悪性の組織診断上有力な参考となる。被膜侵襲像の認められる結節では明澄細胞，組織型混合，異型組織像，砂粒腫様小体が，侵襲像の認められない結節に比し明らかに出現頻度大である。従つて各項目をすべて具備した結節はたとえ侵襲像を直接発見出来なくとも転移の可能性を秘めていると推定される。剔出材料の遠隔成績をみたところ良性腺腫，悪性腺腫とも術後最長10年間に至る迄少数の再発を除き本疾患による転移，死亡例はない。単発性結節は多発のに比し約2倍悪性腺腫の出現を認める故従来通り早期摘出すべきであると考える。

審　査　結　果　の　要　旨

大内の論文は結節性甲状腺腫（手術材料２０２例，剖検材料３２例）を組織像から腺腫様過形成，Colloid型，Colloid＋Fetal型，Fetal Embryonal型，Oxyphilic型，乳頭状腺腫の６型に分類して，組織像の推移，結節の悪性化に関し検討している。

臨床例では結節被膜，及びその周囲の小動脈硬化は年令と無関係に認められ，局所循環障害の結果結節内容に退行性乃至進行性変化をもたらす結果となる。

著者は悪性腺腫の基準を定める事を試み，所謂良性転移性甲状腺腫の組織所見より被膜侵襲，砂粒腫様小体，組織型混合，明澄細胞，核分裂，核大小不同，大型核の７項目を重要視し，中４項目以上有するものは悪性腺腫と判定している。悪性腺腫と判定した２３例は胎児型乃至その亜型を示すものが多く，又超鶏卵大以上の腺腫や病悩期間の長い腺腫に出現率がより大であつたが，結節の単発，多発についての出現率は明らかな差を認めなかつた。手術後の遠隔成績で術後最長１０年に至る迄，悪性腺腫といえども本疾患による転移，死亡の症例はなかつた。

処置の影響としてＸ線照射では線維化を認め，抗甲状腺剤投与ではコロイドの増加，濾胞の退縮をみるほか長期間投与例で上皮の好塩基性化と増殖傾向を認め，この薬剤による癌性化の可能性が示唆されるとしている。