Clinicopathological Studies of Latent Carcinoma of the Thyroid

Shinji TAKAHASHI

Department of Pathology I, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan.
(Director : Professor Kanichi Yagawa)

Department of Surgery I, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan.
(Director : Professor Kôichi Seta)

Neoplasms in thyroid gland, except anaplastic carcinoma, are well known to grow slowly in comparison with other carcinoma in the body.

Small and microscopic cancers removed at autopsy can be found incidentally in the thyroid glands of the subjects who suffered from various diseases. In 1960, Woolner et al. reported that 54 (41%) out of 140 cases with occult papillary carcinoma were associated with nodal metastasis and 82 were found by chance in thyroid operations for some other diseases.

This report deals with "latent carcinoma of thyroid gland" which was found quite unitentionally in the thyroid gland showing no gross abnormality at autopsy.

The thyroid glands were removed from 320 subjects under routine consecutive post-mortem examinations in the Department of Pathology of the Iwate Medical University and the Iwate Central Prefectural Hospital.

The following results were obtained. 44 cases with latent carcinoma (13.8%) were found among 320 thyroid glands in the course of the examination of autopsy materials. In all patients clinical signs and symptoms of malignant changes in the thyroid gland, such as enlargement of thyroid gland and cervical lymph, nodes were not present at autopsy.

21 cases (48%) were sclerosing carcinoma which is small tumors usually with dense fibrosis.

Papillary adenocarcinoma in which sclerosing appeared were found in 15 cases (71%) and follicular adenocarcinoma were in 6 cases (29%). In histological features (without a sclerosing), 16 cases (70%) showed purely papillary adenocarcinoma, and 6 cases (26%) showed purely follicular adenocarcinoma. One case showed dominantly trabecular.

The lesion varied from 3 to 10 mm in diameter. 36 cases (83.7%) of latent carcinoma of the thyroid were smaller than 3.5 mm in diameter. 23 cases (53.5%) in smaller size were under 1.5 mm. Two cases showed as long as 10 mm in the diameter of latent carcinomas.

The youngest patient with papillary adenocarcinoma was 3 years old and the oldest was 66 years old. The incidence of papillary adenocarcinoma was highest among patients in the 40-59 year age group. Follicular adenocarcinoma ranged from 49 to 78 years of age, and was remarkably high when a subject was over 60 years old. The scler-

rosing carcinoma was found in older age rather than the other histological types.

The distribution of the papillary adenocarcinoma by sex was 12 females and 19 males, and that of the follicular adenocarcinoma was 8 females and 4 males. In sclerosing carcinoma, 8 cases were male and 13 were female.

These latent carcinoma were located at the peripheral parts of the upper and lower poles of the lobe.

(See pp. 65~79)

潜在性甲状腺癌の臨床病理学的研究

岩手医科大学医学部病理学第一講座 (指導 矢川寛一教授)

岩手医科大学医学部外科学第一講座 (指導 瀬田孝一教授)

高 橋 真 二

(昭和44年1月31日受付)

潜在性甲状腺癌の頻度および臨床病理学的特徴について研究した。臨床的にも肉眼的にも癌腫の存在を明らかにしえなかつた320例の剖検例甲状腺を材料として連続薄片を作り、組織学的に精査した。その結果320例中44例(13.8%)に潜在性癌を発見し、組織像では乳頭腺癌31例(70.5%)、小胞腺癌12例(27.3%)、索状癌1例(2.2%)で、そのうち硬化癌21例からなる。甲状腺にはこれを精査すればかなりの率に潜在性癌の存在することを知った。

ま え が き

甲状腺の癌には他臓器のそれと同じ組織像をもちながら、はるかに緩慢な発育を示すものが多い。また先ず転移巣に気づかれてから甲状腺原発癌が明らかになったり、あるいは生前にはその存在に気づかれずに、ほかの疾患で死亡し、剖検によりはじめて発見されるような微小な癌がある。

著者は甲状腺癌を赤崎¹⁾が提示した前立腺癌の臨床病理学的分類にならって、臨床的顕性癌 *clinical ly manifest carcinoma*, 不顕性癌 *occult carcinoma* (潜在性活動癌), および潜在性癌 *latent carcinoma* (潜在性非活動癌) とに分類した (Fig. 1)。このうち潜在性甲状腺癌とは甲状腺自身には臨床的にも肉眼的にも癌としての所見がなく、またそのほかの部位にも甲状腺からの転移腫瘍が認められず、組織学的に精査してはじめて発見されるような微小な癌のことである。

甲状腺の潜在性癌については Graham²⁾ が記載して以来かなりの報告があるが、その組織像は多彩であり、またその定義ないし用語の使い方、頻度なども人により一定していない。特に剖検材料による甲状腺潜在性癌の系統的研究は少なく、わが国ではほとんどみあたらない。

そこで著者は剖検例の甲状腺を組織学的に精査したところ、かなりの頻度に潜在性癌を発見することができたので、その病理形態学的ならびに臨床病理学的特徴について研究した。

Fig. 1. Clinicopathological Classification of the Thyroid Cancer

1. clinically manifest carcinoma

2. occult carcinoma

3. latent carcinoma

研究材料および研究方法

1 研究材料

1957年10月から1966年11月までの9年2カ月の間に岩手医科大学病理学教室で行なつた剖検例の中から271例, および岩手県立中央病院病理部での剖検例の中から49例, 合計320例の甲状腺である。いずれも臨床的ないし肉眼的の外観像では癌などの特別異常所見は認められず, また死因や年齢などを考慮しないで無選択的にとり出したものである。

2 研究方法

甲状腺組織はすべて前額面で約5 mmの厚さの組織片とし, 各組織片についてまず肉眼的に精査した。そこで若し周囲甲状腺組織と識別される微小結節や瘢痕様所見などがみえ出されたときは, あらかじめ前額面で投影した甲状腺の模式図に記載し, 後に鏡検用の組織標本を作製した。すなわち1症例の甲状腺を4ないし6個のパラフィンブロックとし, さらに1個のパラフィンブロックを30枚の連続薄切片とした。染色はヘマトキシリン・エオジン, ワンギーソン, マロリーアザン, PAS, 鍍銀(Pap法)をほどこし, ときにムチカルミン染色(Mayer)なども加えた。

研究成績

1 潜在性甲状腺癌の病理形態学的所見

1) 肉眼的所見

本研究でとりあげた甲状腺の重量は5~32 gですべて正常範囲内にあり, また肉眼的に形態, 大きさの異常を示すものはなかった。

おのおのの症例の甲状腺について前述のごとく前額面で平行断面をつくり観察すると, 大部分の症例では瀰漫性にコロイド光沢を示し特別の異常所見を示さないが, 僅かな例では微小なコロイド嚢胞, 灰白色微小結節あるいは不規則瘢痕様病巣などが認められた。これらの肉眼的異常病巣のうち組織学的検索で, 癌であることの判明したものについてみると, 微小結節は円形, 類円形のコロイド結節, 充実性小結節, あるいは紡錘形の瘢痕様病巣としてみられるものが多かった。このなかでも薄い被膜様構造の明らかなものと, これを欠いている場合とが存在した。被膜様構造をもっている小病巣の大部分は, 肉眼的にコロイド嚢胞か, 腺腫のごとき外観を呈するが, 肉眼的に灰白色病巣では結節と正常甲状腺組織との境界が不明瞭で悪性浸潤像ともみられるものも存在していた。いずれにせよこれらの病巣を肉眼的に癌病巣と診断することは不可能であつた(Fig. 2, 3)。

2) 組織学的所見

甲状腺癌の組織学的分類に関しては, Wilson³⁾が甲状腺癌の組織像はきわめて多様性を示すことから23種もの形態学的分類をおこなつているごとく, 従来から臨床的あるいは病理組織学的立場から多数の, しかも複雑多岐な分類がおこなわれてきている。さらに同癌病巣が2種あるいはそれ以上の組織像を呈することがしばしば認められ, その分類帰属に一層複雑さを加えている。

著者は最近, 矢川⁴⁾⁵⁾がUICC甲状腺癌分類国内委員会に提示した甲状腺癌の病理組織学的分類に従つて, 潜在性甲状腺癌の分類を試みた(Table 1)。

つぎに潜在性甲状腺癌の各種組織像について, 著者が経験した代表的症例を示しながら述べてみることにする。

(1) 乳頭腺癌

症 例: 52才 男性 (SN. 2021)

臨床診断: 胃癌

剖検診断: 胃幽門部癌(腺癌)

胃小彎側に一致して, やや幽門よりに小児手拳大範囲に不規則丘状の肥厚を示す癌があり, その表面は全

Table 1. Histological classification of thyroid cancer (by Yagawa)

Papillary adenocarcinoma

Sclerosing carcinoma { nonencapsulated
encapsulated

Follicular adenocarcinoma

Malignant adenoma (metastasizing struma)

Proliferating struma (Langhans)

Eosinophilic cell (Hürthle cell) carcinoma

Solid carcinoma

Trabecular carcinoma

Medullary carcinoma (Hazard) (Solid carcinoma with amyloid stroma)

Water clear cell carcinoma (Getzowa)

Anaplastic carcinoma

Giant cell carcinoma

Small cell carcinoma

Spindle cell carcinoma

Pleomorphic cell carcinoma

Squamous cell carcinoma

く粘膜皺壁を失い、ほぼ中心部に拇指頭大の類円形の潰瘍を形成していた。

甲状腺肉眼的所見：外観上甲状腺には異常病巣は認められなかった。甲状腺を前額面で約5 mmの厚さの平行剖面をつくると、右葉の狭部右側に長径約2.2 mmの2個の灰白色微小結節が認められた。このうち左方の結節は境界明瞭であるが、これに隣接する右方の結節は境界が不明瞭であつた。いずれの病巣も肉眼的に癌結節とは診断がつけられなかった。

組織学的所見：上記の2個の灰白色微小結節の左側のものは菲薄な被膜様構造をもっているが一部で右側の病巣と連なり、そこでは周囲の正常甲状腺組織に直接浸潤増殖を示していた。左右の病巣とも著明な乳頭状構造をとっており、その一部では大小の小胞を形成し、内腔に稀薄なコロイドを満しているものもみられた。腫瘍細胞は好塩基性の胞体をも有し円柱ないし立方形で、核は大小不同が目立ち円形あるいは類円形を呈し、ところにより不整に歪んでいるものもみられ、クロマチンに富み、輪郭は明瞭であつた。

癌病巣以外の周囲甲状腺組織においては小胞間結合組織が軽度増加し、ところどころにリンパ球の巣状浸潤がみられた (Fig. 4)。

(2) 小胞腺癌

症 例：79才 女性 (SN. 1865)

臨床診断：盲腸癌、術後イレウス

剖検診断：盲腸癌術後状態 (腺癌)

大腸右半切除兼回腸横行結腸喘々吻合術後状態、十二指腸下行部の周囲癒着による狭窄状態。

甲状腺肉眼的所見：甲状腺は両葉とも大きさは正常であるが、右葉でほぼ中央部に小指頭大、結節状の軽度隆起を認めた。剖面で、その結節は長径6.3 mmで、外観腎形を呈した灰白色の充実性病巣を示す。境界は鮮明で、明らかに周囲甲状腺組織と区別されるが被膜様形成は認められなかった。

組織学的所見：組織学的にも周囲甲状腺組織とは境界明瞭であつて軽度圧迫して増殖しているのがみられた。腫瘍組織は小ないし中等度の管状ないし小胞状構造から成るが、著しく配列の乱れているところがある。腫瘍細胞は立方形で、異型性に富んでおり、核は円形あるいは類円形を示しているが大小不同が著しかった。

癌病巣以外の甲状腺組織は小さいは中等度の小胞から成るが、石灰化巣あるいはリンパ球浸潤などはみられなかった (Fig. 5).

(3) 索状癌

症 例：46才 女性 (KSN. 191)

臨床診断：肝腫瘍

剖検診断：肝細胞癌

肝には小豆大からクルミ大の結節状癌組織が多数認められた。

甲状腺肉眼の所見：右葉の上極内側方に長径 3.5 mm のやや不規則性の円形灰白色微小結節がみい出された。この病巣が周囲甲状腺組織にむかつて結合組織が星芒状にのびているような外観を示した。他には肉眼的に瘢痕およびコロイド嚢胞などの異常病変は認められなかった。

組織学的所見：腫瘍結節の中心部に不規則な星芒形を示した硝子様の間質がみられ、それを中心として索状の配列を示す腫瘍実質細胞が充実性に増殖している。腫瘍細胞は 4 ないし 5 列の索状配列をとり、周囲甲状腺組織の中へ著明な浸潤性増殖をおこなっている。腫瘍細胞は異型性に富み、核も大小不同が著しい。またところどころに核分割像が認められた。ところにより小胞構造を認められ、内腔にコロイドを容れている (Fig. 6).

(4) 硬化癌

本腫瘍は硬い硝子様の結合組織間質とこれに癌実質がいろいろな程度に組み合わせ、いろいろな組織像をとってきているもので放射状に形成された肝脈状間質に沿って腫瘍組織が増殖しているもの（非被包性硬化癌）と癌実質を硝子様の結合組織が包囲し、この中で腫瘍細胞が不規則性に増殖しているもの（被包性硬化癌）とに区別される。いずれにしても甲状腺における硬化癌という名称は従来から微小癌の形をとつたものに用いられてきているものである。著者は矢川⁴⁾の分類にならって硬化癌を次の 2 型に分類した。

i) 非被包性硬化癌

症 例：38才 女性 (SN. 1742)

臨床診断：両側腎結核および膀胱結核

剖検診断：両側腎結核、膀胱結核および卵巣結核

甲状腺組織所見：一見無構造の肝脈状間質が周囲甲状腺組織の小胞間に放射状にのび、その間質に密着するように癌細胞が乳頭状配列を示して増殖していた (Fig. 7).

症 例：52才 男性 (SN. 2055)

臨床診断：尿毒症

剖検診断：結発性腎硬化症

甲状腺組織所見：小胞間に不規則放射状にのびた間質にとり囲まれるがごとく、腫瘍組織が小胞状構造をとって増殖しているのが認められた (Fig. 8).

ii) 被包性硬化癌

症 例：58才 男性 (SN. 1711)

臨床診断：脳出血

剖検診断：脳出血（橋出血）

甲状腺組織所見：腫瘍実質は硝子様肝脈状の結合組織被膜で包囲され、この被膜の内側から内腔に向って不規則にのびた樹枝状結合組織に沿って乳頭状の癌が増殖しているのが認められた (Fig. 9).

症 例：46才 男性 (SN. 1897)

臨床診断：胃癌

剖検診断：胃癌（腺癌）

甲状腺組織所見：被膜内側に向って不規則梁状に結合組織がのびこれによつて小胞状の癌実質が分画されるようにして増殖を示すのが認められた (Fig. 10).

非被包性硬化癌の組織像には被包性硬化癌と同じく、乳頭腺癌と小胞腺癌とがあるが、前者の形を示すものが多かった。また被包性硬化癌においても乳頭腺癌の組織像をとるものが多かった。

2 潜在性甲状腺癌の発生頻度

1) 潜在性甲状腺癌の剖検例における頻度

岩手医科大学病理学教室の剖検例から、無選択的にとり出された甲状腺材料は271例で、そのうち男性155例、女性116例で、潜在性甲状腺癌はそれぞれ20例(12.9%)、13例(11.2%)と発見された。また岩手県立中央病院の剖検例からの甲状腺材料は男性22例、女性27例でそれぞれ4例(18.2%)、7例(25.9%)に潜在性甲状腺癌がみいだされた。

以上を合計すると剖検例320例のうち44例(13.8%)に潜在性甲状腺癌が発見されたことになる (Table 2)。

2) 潜在性甲状腺癌の組織像別頻度

潜在性甲状腺癌44例の組織像別頻度では乳頭腺癌16例(69.5%)、小胞腺癌6例(26.0%)、索状癌1例(3.5%)、その他いわゆる硬化癌が21例(47.7%)みられた (Table 3)。硬化癌をさらに被包性と非被包性

Table 2. Incidence of latent carcinoma of thyroid glands removed at 320 consecutive routine necropsies

	Number of examined material	Number of cases of latent carcinoma	% of latent carcinoma in examined material
Iwate medical university	271	33	12.2
m.	155	20	12.9
f.	116	13	11.2
Central prefectural hospital in morioka	49	11	22.5
m.	22	4	18.2
f.	27	7	25.9
Total	320	44	13.8

Table 3. Histological classification of 44 latent carcinomas in 320 consecutive necropsies

Papillary adenocarcinoma	16 (69.5%)	23 (52.3%)
Follicular adenocarcinoma	6 (26.0%)	
Trabecular carcinoma	1 (3.5%)	
Sclerosing carcinoma	21	21 (47.7%)
Total	44	44

Table 4. Histological classification of sclerosing carcinomas

Encapsulated	
papillary adenocarcinoma	7 (33%)
follicular adenocarcinoma	3 (14%)
Non-encapsulated	
papillary adenocarcinoma	8 (39%)
follicular adenocarcinoma	3 (14%)
Total	21 (100%)

とに分類すると、被包性で乳頭腺癌の組織像をとるものが7例(33%)、小胞腺癌が3例(14%)であつた。また非被包性では乳頭腺癌が8例(39%)、小胞腺癌が3例(14%)みられた(Table 4)。

以上の組織像を全症例についてまとめてみると、乳頭腺癌31例(70.5%)で潜在性甲状腺癌の大部分を占めており、次いで小胞腺癌12例(27.3%)であつた(Table 5)。

3) 潜在性甲状腺癌の年令別頻度

潜在性甲状腺癌全体の年令別頻度についてみると、3才から78才におよび、年代別にみると50才代が12例(27.3%)、60才代が10例(22.7%)、30才代が6例(13.6%)、70才代が6例(13.6%)、20才代が2例(4.5%)および10才代以下が1例(2.2%)となつており、甲状腺の潜在性癌は50才および60才代に高率であつた。

検索材料320例の各年代における潜在性癌の頻度は、20才代は21例の検索例中2例(9.5%)、30才代は41例中6例(14.8%)、40才代は56例中7例(12.5%)、50才代は54例中12例(22.2%)、60才代は37例中10例(27.0%)および70才代は17例中6例(35.2%)と加齢と共に癌発生頻度も増加しているのが注目された(Table 6)。

潜在性甲状腺癌の組織像と年令別頻度とをみると、乳頭腺癌31例中20才代以下が3例、30才代が5例、40才代が6例、50才代が9例、60才代が6例、70才以上が2例であつて、30才～60才代が約80%を占めていた。小胞腺癌では12例中49才以下が2例、50才代が3例、60才代が3例、70才代が4例となつていて、乳頭腺癌に比べて高年齢層に偏し、50才代以後では加齢とともに増加の傾向を示した(Table 7)。

硬化癌についてその年令別頻度をみると20才代が1例、30才代が3例、40才代が4例、50才代が5例と加齢と共に増加の傾向にあるのが注目された(Fig. 11)。また硬化癌の組織像と年令別頻度をみると、乳頭腺癌は40才代および50才代に多く、硬化癌以外の潜在性癌における乳頭腺癌と比べやや高年齢層に多く発生していた。小胞腺癌の場合もやはり50才代以後の高年齢者に多くなつており、硬化癌以多のそれより高年齢層に多くみられた。もつとも硬化癌自身がその他の潜在性癌に比べて高年齢層に多くみられたことは前述したところで

Table 5. Histological classification of 44 latent carcinomas in 320 Consecutive necropsies

Papillary adenocarcinoma	31	(70.5%)
Follicular adenocarcinoma	12	(27.3%)
Trabecular carcinoma	1	(2.2%)
Total	44	(100%)

Table 6. Age Incidence of latent carcinomas in the all cases

Age group	No. of examined material	No. of cases of latent carcinoma	Per cent
1 — 19	11	1	9.0
10 — 19	79	0	
20 — 29	21	2	9.5
30 — 39	41	6	14.8
40 — 49	56	7	12.5
50 — 59	54	12	22.2
60 — 69	37	10	27.0
70 — 79	17	6	35.2
80 —	4	0	
Total	320	44	100

Table 7. Incidence of latent carcinomas of thyroid glands

Age group	Papillary adenocar.		Follicular adenocar.		Trabecular carcinoma	
	male	femal	male	femal	male	femal
1 — 9	1					
20 — 29	1	1				
30 — 39	2	3		1		
40 — 49	3	3		1		
50 — 59	7	2	2	1		
60 — 69	4	2	1	2		1
70 — 79	1	1		4		
Total	19	12	3	9		1
	31		12		1	

Fig. 11. Age Incidence of Latent Carcinomas

Fig. 12. Diameter and Number of Latent Carcinoma

ある。

4) 潜在性甲状腺癌の性別頻度

潜在性甲状腺癌44例中男性が22例 (50.0%)，女性が22例 (50.0%) で両者が相半した。

男女別の年代層から潜在性癌の頻度をみると，男性は50才代9例 (40.9%) を高率とし，若年層から50才代に階段状に増加しているのに比べ，女性では30才代4例 (18.1%) および40才代4例 (18.1%) を低率とし男性と同様に加齢と共に増加を示していた。

3 潜在性甲状腺癌の大きさ

1) 潜在性甲状腺癌の大きさ

肉眼的に始めから癌腫と診断されたものはほとんどなく，組織学的に精査して始めて癌腫に気づいたような微小なものが大部分であつた。

潜在性甲状腺癌全体についてみると，直径が3.5mm以下のものが36例 (82%) で10mm以上のものは僅か (10.0mmと12.2mm) の2例にすぎなかつた。以上のように潜在性癌の多くは非常に微小な癌病巣であつてよほど注意して検索しないと見落とされ易いものである (Fig. 12)。

組織像別から病巣の大きさを検討してみると，乳頭腺癌の最長径は2.2mm，小胞腺癌は6.3mmであつ

た、また硬化癌で乳頭腺癌の最長径は12.2mmで、小胞腺癌は10.0mmであつた。

2) 癌の大きさと年齢との関係

潜在性甲状腺癌は加齢と共に増加の傾向にあつたが、特別高令層に大きな癌腫が存在するとは限らず、潜在性癌の大きさと年齢との間には明らかな相関関係はみい出すことはできなかった (Fig. 13).

4 潜在性甲状腺癌の甲状腺内分布

甲状腺癌の発生部位を甲状腺の前額面に投影した模式図に図示すると、両葉とも上極および下極で、しかも比較的辺縁部に寄つて発生しているのが認められた (Fig. 14).

Fig. 13. Scattergram Showing Relationship of Age and Diameter in Latent Carcinoma of Thyroid Glands

Fig. 14. Distribution of Latent Carcinomas

1個の甲状腺に2個以上の癌病巣をみい出したものが乳頭腺癌に3例、小胞腺癌に1例、合計4例に存在した。いずれも微小な癌病巣で、組織像は同じであるが、それぞれ全く別個に存在し多中心性発生と考えられるものであつた。

5 潜在性甲状腺癌の間質について

著者は潜在性甲状腺癌の発見された甲状腺組織全般についての間質リンパ球浸潤を瀰漫形、巣状形および濾胞形(芽中心形成)と区別した。間質のリンパ球浸潤はすべて乳頭腺癌のみに見られ、すなわち乳頭腺癌31例中6例(19.3%)に認められた。またリンパ球浸潤はいずれも瀰漫形および巣状形であつた。橋本病においてみられるごとき小胞の萎縮、上皮の変性腫大と好酸性化などの像はみられなかつた。

癌病巣以外の甲状腺小葉間における結合組織増加の態度をみると、線維が甲状腺組織全般へ瀰漫性にあるいは限局性に増加しているものがあり、乳頭腺癌および小胞腺癌では瀰漫性に増加している例が多いのに比べ、硬化癌では限局性に硝子様ないし肝臓状間質が増殖している傾向がみられた。

石灰沈着に関しては、硬化癌のうち特に被包性のものの被膜様結合組織内に不規則雲霧状の石灰沈着が観察された。その頻度は硬化癌21例中6例(28.5%)であつた。さらに同心円性層板状構造をもち、直径約20~70 μ のいわゆる calcospherite (psammoma body) が被包性硬化癌で乳頭腺癌の像を示した1症例にみられたにすぎない (Table 8)。

6 潜在性甲状腺癌と他臓器の原発性悪性腫瘍との関係

検索剖検材料320例中、悪性腫瘍で死亡した症例数は119例であつた。そのうち潜在性甲状腺癌と他臓器の原発性悪性腫瘍との重複例は23例(19.3%)に存在した。

重複腫瘍例における甲状腺癌以外の悪性腫瘍についてみると胃癌7例、結腸癌3例、腎癌3例、直腸癌、皮膚癌および子宮癌各2例、食道癌、肝癌、肺癌および乳癌各1例であつた。特に男性では胃癌、女性では子宮癌および消化器系の癌腫との重複例が多かつた。性別では男性9例、女性14例で、その平均年齢はそれぞれ54才および52才であつた (Table 9)。

Table 8. Histologic nature of thyroid stroma in patients with clinically normal thyroid glands

Type of malignancy of thyroid	Lymphocytic infiltration		Calcification (psammoma body)	Fibrosis	
	focal	diffuse		focal	diffuse
Papillary adenocarcinoma	3	1	0		7
Follicular adenocarcinoma	0	0	0		4
Trabecular carcinoma	0	0	0		0
Encapsulated					
papillary adenocarcinoma	1	0	3 (1)	2	5
Follicular adenocarcinoma	0	0	2		1
Nonencapsulated					
papillary adenocarcinoma	1	0	0	2	6
Follicular adenocarcinoma	0	0	1	1	2
Total	6		6 (1)	32	

Table 9. Carcinoma of thyroid glands associated with other primary malignant tumors

Site orig. of primary carcinoma	No. of cases with cancer	No. of cases with latent carcinoma of thyroid	
		male	female
Oesophagus	7	1	0
Stomach	38	5	2
Colon	7	1	2
Rectum	6	0	2
Liver	5	0	1
Lung	20	1	0
Skin	2	1	1
Kidney	6	0	3
Breast	8	0	1
Uterus	20	0	2
Total	119	9	14
		(19.3%)	

Table 10. Cause of death of patients with latent carcinoma who died of other diseases

	Number of examined material	Number of cases of latent carcinoma	% of latent carcinoma in examined material
Malignant tumor	119	23	19.3
Cerebral haemorrhage	17	6	35.2
Inflammatory disease	36	5	13.8
Other disease	14	10	31.7
Total	320	44	100

なおその他の病変との関係についてみると、脳血管障害例 17 例中 6 例 (35.5%)、炎症性疾患の剖検例 36 例中 5 例 (13.8%) に潜在性甲状腺癌が発見された (Table 10)。

考 按

1 潜在性甲状腺癌の定義

潜在性甲状腺癌の概念は、側迷入甲状腺腫について一步前進した **Wozenkraft** (1948) ら⁶⁾の “occult carcinoma of the thyroid” の記載にはじまるが、すでに **Garham** (1907)²⁾ は甲状腺機能亢進症の甲状腺腫に合併した微小な甲状腺癌について報告している。

甲状腺の微小癌には研究者によりいろいろの名称でよばれているものが含まれている。剖検で偶然に発見された微小な原発性甲状腺癌について、**赤崎**⁷⁾ は顕微鏡的甲状腺癌、**平間**⁸⁾ は初期甲状腺癌という用語を用いている。**Woolner** ら⁹⁾ は 1.5cm 以下の甲状腺乳頭腺癌を occult papillary carcinoma, **Reed** ら¹⁰⁾ は tiny sclerosing follicular carcinoma とよび、また甲状腺癌以外の甲状腺疾患で手術された手術材料を検索して発見された微小な癌に関しては、**Graham**²⁾ は adenocarcinoma not originating in adenoma, **Geotsch**¹¹⁾ は carcinomatous lesions occurring in hyperplastic thyroid, **Wozenkraft** ら⁶⁾ は occult carcinoma, **Hazard**¹²⁾ は nonencapsulated sclerosing tumor, **Minder**¹³⁾ は Sklerosierendes Mikrokarcinom **Klink** ら¹⁴⁾ は occult sclerosing carcinoma という名称で呼びおのおのの自験例について報告している。

著者が潜在性甲状腺癌 (latent carcinoma) としてのべたものは、まえがきの項で述べたごとく**赤崎**⁷⁾ が示した前立腺癌の臨床病理学的分類にならつたもので、甲状腺には原発性甲状腺癌としての臨床症状および肉眼的所見を欠き、また甲状腺癌の存在を疑わせるような転移も存在せず、組織学的に検索して始めて発見されるような微小な原発性甲状腺癌である。ちなみにリンパ節ないし他臓器への転移に先ずずかれて後発見されたような原発性甲状腺癌は不顕性癌 (occult carcinoma)、また明らかに甲状腺癌としての臨床症状をもつて診断されたものを顕性癌 (clinically manifest carcinoma) と呼ぶことは前述の通りである。

しかし従来は著者の述べる潜在性癌と不顕性癌の両者が特に区別されずに微小癌として論じられている場合が多く、著者もここで両者をあわせて微小癌と呼ぶことにした。もつとも厳密な意味では微小癌はその大きさが微小でさえあれば、必ずしも潜在性癌ないし不顕性癌でなくともよいわけである。すなわち微小癌の範疇に入るような小さな癌でも甲状腺の表面近くに位置すれば顕性癌の像を示すこともありうる。そこで甲状腺微小癌の大きさについては明瞭な限界があるわけではなく、また癌病巣が同じ大きさでも甲状腺の深部ないし中心部に位置するか、あるいは浅くないし表在するかによりその肉眼ないし触診所見を異にすることは当然のことである。ただ経験的に甲状腺内におよそ直径 1.5cm 以上の癌病巣があれば触知可能であり、またそれ以下の小さい癌は治療により完全治癒が期待されることから、一般的に微小癌としてとりあげられているものはおよそ直径 1.5cm 以下のものである。

2 潜在性甲状腺癌の病理形態学的所見

甲状腺の大きさ：甲状腺の大きさは年齢、性、および人種、気候、風土などの地理的環境によつて差があるが、その重量は 35 才頃迄に増加を示し、老年期になるにつれ軽度減少を来す。**Hellwig**¹⁵⁾ によると平均甲状腺重量は 23.2g, **Silverberg** ら¹⁶⁾ は 28.0g であつたとし、また正常甲状腺の重量の上限は 35g としている学者が多い¹⁷⁾¹⁸⁾³²⁾。著者の剖検例による甲状腺の最高重量は 32g で、いずれも正常範囲内で、甲状腺腫を疑わしめたものは存在しなかつた。

潜在性甲状腺癌の肉眼的所見：潜在性甲状腺癌のうち肉眼的に認めうるものでは腫瘍の輪郭が比較的鮮明なもの、不規則不鮮明なものあるいは線維性被膜によつて被包性にみえるものなどいろいろあり、形も円形、類円形あるいは不規則多稜形ないし星芒状などを示し、色も白色から灰白色と多彩である¹⁰⁾¹²⁾¹⁹⁾。またしばしば石灰沈着を伴っていることが報告されている²⁰⁾。

著者の検索例においても同じく多種多様であるが、大部分が微小な癭痕様病巣としてみられ、甲状腺の被膜に近接あるいは甲状腺の表面に近く存在する場合は、甲状腺が臍窩状に表面から陥凹していることが多い。

剖面では灰白色ないし淡黄色の、不規則星芒状ないし類円形を示すことが多い。

潜在性甲状腺癌の組織学的所見：潜在性甲状腺癌は線維性ないし硝子様の間質が腫瘍実質を梁状に分画したり、またこれらの間質に接して腫瘍細胞が増殖しているのが特徴であるとのべているものが多い。また腫瘍実質は乳頭状、小胞状あるいは両者が混在するものなどがあるが、乳頭腺癌がその大部分を占めていると報告されている⁹⁾¹⁰⁾²¹⁾。特に著明な結合組織増殖を伴っているものを Hazard ら¹⁹⁾は *nonencapsulated sclerosing tumor*, Klinck ら¹⁴⁾は *occult sclerosing carcinoma* とよび、これらの名称で腫瘍の形態的特徴を如実に表現している。矢川および桑田ら²²⁾²³⁾は甲状腺腫瘍の実質と間質との関係に注目し詳細に報告しているが、著者は微小癌であつて著明な間質増殖を伴つたものを硬化癌という名称で総括した。さらに腫瘍組織が間質の周辺から周囲正常甲状腺組織内に浸潤性に増殖しているものを非被包性硬化癌、間質によつて腫瘍実質が包囲されているものを被包性硬化癌とよんだ。ただ被包性のものは Hazard ら¹⁹⁾も指摘しているごとく少ないものである。

甲状腺癌の組織学的診断は他臓器の癌の場合に比べ困難な場合が多い。矢川²⁴⁾は甲状腺癌の初期像とみなされる微小癌について報告しているが、悪性を規制する組織学的判定基準として、他臓器における癌の場合と同じく原則的には、腫瘍細胞の大きさ、胞体に対する核の大きさの比およびその形、染色性の不同、核分割像の存在、腫瘍細胞の配列の乱れ、被膜あるいは血管への浸襲像および転移を挙げている。Batsakis は²⁰⁾ *calcospherite* の存在が、悪性腫瘍としての有力な組織所見であるとし、207例の甲状腺癌中84例 (41%) に、また Klinck ら²⁵⁾は473例の甲状腺癌のうち277例 (48%) に *calcospherite* を発見したとのべている。特に乳頭腺癌の50~60%にこの小体が認められている。さらに Underwood ら²⁶⁾は乳頭状構造を示す腫瘍において *calcospherite* の存在は、その病巣が悪性である証拠であると極言している。なお頸部リンパ腺転移をおこしてきた症例ではその転移巣においても *calcospherite* を高率に認めている学者もある¹⁹⁾。確かに悪性甲状腺腫ではこの *calcospherite* に遭遇することがしばしばであつて、甲状腺癌の組織学的診断にあたり有力な参考所見になりうる²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。しかし良性甲状腺腫瘍においても石灰沈着を伴うことがあり、他方甲状腺癌においてこれをみないものも決して少なくない。著者の潜在性甲状腺癌の症例においても、石灰沈着は硬化癌21例中6例に、また *calcospherite* は乳頭腺癌の組織像を示した被包性硬化癌の1例にこれを認めた。

3 潜在性甲状腺癌の頻度

従来剖検材料における甲状腺の検索は軽視される傾向にあり、剖検記録における甲状腺についての記載は Silliphant ら³⁰⁾によると38%, Schlesinger ら³¹⁾は63%にすぎなかつたとしている。したがつて剖検例による潜在性甲状腺癌の研究もきわめて少い。また前述のごとく潜在性癌のわくづけは人により異なり、検索の対象ないし方法も区々で、一様に比較検討することは困難である。剖検例甲状腺を材料とした潜在性甲状腺癌の系統的検索成績をみると Hull¹⁸⁾は剖検例全体の1.4%, Silverberg ら¹⁶⁾は1.8%, Mortensen ら³³⁾は2.8%および Crile ら²⁸⁾は3%と報告している。笹野 ら³⁴⁾は甲状腺癌17例の剖検例を検討し、臨床的に甲状腺原発癌と診断されたものは半数にすぎなかつたとし、さらに3例は剖検によつて偶然に発見されたものであると述べている。また最近 Sampson ら³⁵⁾は広島、長崎の剖検例甲状腺材料について、著者らと同じ方法で検索し15%以上の高率に甲状腺癌を発見している。以上のことは原発巣がきわめて微小なことがその理由の一つであるとも考えられる。Silliphant ら³⁰⁾によると甲状腺癌193例のうち、90例 (47%) は剖検時にとり出された甲状腺を組織学的に検索して始めて発見されたものであり、甲状腺癌が直接死因となつたものは94例 (49%) にすぎなかつたと述べている。著者の連続切片による検索では13.8%と高頻度に微小な甲状腺癌を発見した。また肉眼的に異常病巣が認められなかつた一見正常の甲状腺にもかなりの高頻度に潜在性癌が存在していることが明らかとなつた。すなわち病理組織学的検索が不十分であることが甲状腺癌の実際の発生頻度と臨床的発生頻度との間に大きな差異をもたらしている原因であると述べている学者もあり、診断技術の進歩とともに病理組織学的検索の普及徹底によつてその頻度はさらに増加するものと思われる。

4 潜在性甲状腺癌の年齢および性別頻度

潜在性甲状腺癌の平均年齢は Klinck ら¹⁴⁾は48才, Woolner ら⁹⁾は45才であり、また不顕性癌の平均年齢は

それぞれ44.5才, 34才であつたとのべており潜在性癌と不顕性癌との年令的差異はなく, また年令と癌病巣の大きさとも関係がなかつたとしている. 著者の症例においても年令と癌病巣の大きさとの間には関係はみい出せなかつた.

潜在性甲状腺癌と性との関係は70ないし80%が女性で, しかも女性の平均年令は男性に比較し若年層に発生している, しかし *Silliphant* ら³⁰⁾は潜在性癌は男性に発生頻度が高かつたと報告している.

著者の例では性別による発生頻度は両性とも同じ頻度を示していた. もつとも性頻度は検索材料の選択方法や症例数によつても影響されるものと思われる.

5 潜在性甲状腺癌の大きさ

甲状腺癌の発育は, 未分化癌は別として, 特に乳頭腺癌はきわめて緩慢で, 臨床症状が軽微で癌結節が小さなうちに発見されることが比較的多い³⁰⁾. *Frazell* ら³⁷⁾は乳頭腺癌の15%が直径1 cm 以下であつたとし, *Hazard* ら¹⁹⁾は25%が直径1.5 cm 以下で, さらにこのうち1 cm 以下が16%を占めていたと述べている. すなわち甲状腺癌, 特に乳頭腺癌には微小で潜在性癌の形をとるもののがかなりの頻度にあることが想像される. *Woolner* ら⁹⁾は *Mayo Clinic* で30年間に治療した約690例の乳頭腺癌のうち140例が潜在性ないし不顕性癌であつたと報告しているが, これらの大きさについてみると潜在性癌では直径1 cm 以下が88%, 不顕性癌では直径1 cm 以下が87%で, 全体の平均が直径0.76 cm であり, 大きさについては潜在性癌と不顕性癌との間に有意な差はみられなかつたと述べている. また潜在性癌の大きさに関して *Klinck*¹⁴⁾は直径1 cm 以下, *Minder*¹³⁾および *Hazard* ら¹⁹⁾はともに直径1.5 cm 以下に限定している.

著者の潜在性癌の症例のうち甲状腺断面で肉眼的に癌結節と疑われた病巣の最大直径は12.2 mm で, 大部分は組織学的に検索して始めて発見された微小な癌病巣である. すなわち直径が3.5 mm 以下の病巣が36例(81.8%), 1.5 mm 以下が23例(52.3%), また10 mm 以上のものが2例に認められた. 以上のように潜在性癌の大部分はきわめて微小なものであつて, その検索にあたつては十分な注意が必要である.

6 潜在性甲状腺癌の甲状腺内分布

潜在性甲状腺癌の甲状腺内分布は両葉の上極および下極に多く, 特にその比較的周辺部に好発していた.

7 甲状腺微小癌とリンパ節との関係

頸部リンパ節および遠隔転移巣から始めて発見された微小な原発性甲状腺癌, すなわち不顕性癌とリンパ節転移との関係についてみると, *Klinck* ら¹⁴⁾は微小癌32例中10例(31.3%), *Woolner*⁹⁾は56例中13例(23%)に頸部リンパ節転移を認めている. 臨床的に乳頭腺癌と診断されたいわゆる顕性癌のリンパ節転移の発生頻度をみると *Crile* ら³⁴⁾は75%, *Hazard* ら³⁹⁾は54%, また *Beahrs*⁴⁰⁾は47%で, このうち1 cm 以下の癌病巣で転移を認めたものは実に38%と報告している. 乳頭腺癌の多くは緩慢な発育増殖を示しながらリンパ行性に転移をおこしてくることは周知のところである. *Reed* ら¹⁰⁾は両肺野に異常病巣を認めた66才の男子の頸部リンパ節を摘出したところ甲状腺からの転移と判り, 甲状腺全剔出術を行ない, これを連続薄切片で精査して微小な硬化性小胞癌 (sclerosing follicular carcinoma) を発見している. また *Gikas*⁴¹⁾は長径0.6 mm の潜在性乳頭腺癌からの頸部リンパ節転移例を報告している.

リンパ節転移と腫瘍実質および周囲甲状腺組織との境界領域における浸潤程度との関係についてみると, 癌組織の浸潤程度が25%以下のものはその頸部リンパ節転移が4%, 25%から50%では14%, 50%から75%では80%に認められ, 原発癌組織の周囲甲状腺組織への浸潤程度が転移と密接な関係のあることを述べている学者もある¹²⁾⁴²⁾.

著者が発見した微小な癌では, その大部分において程度の差はあるが浸潤像をみた. しかしリンパ節転移をみい出したものはなく, 潜在性甲状腺癌とみてよいものであつた. ただリンパ節の検索は主として肉眼的所見によるものであつて, 組織学的微小転移をも考慮するとリンパ節転移との関係については充分論及することはできない.

8 潜在性甲状腺癌と他臓器の原発性悪性腫瘍

潜在性甲状腺癌の発見された症例の剖検診断についてみると, 他臓器の悪性腫瘍と共存した多発性原発性

腫瘍の例が多数認められた。多発性悪性腫瘍については Billroth⁴³⁾ (1879) が厳密な定義を下したが、その後幾多の変遷をたどり現在では Warren⁴⁴⁾ (1932) の修正した定義が一般に受けいられている。すなわち個々の腫瘍は明らかに組織学的悪性像をもち、しかも別個の腫瘍の腫瘍であつて他の腫瘍からの転移病巣でないことを必要条件としている。従来、多発性原発性悪性腫瘍の発生頻度は低く悪性腫瘍で死亡、剖検例の1~7%と報告している⁴⁵⁾。さらに Pickren⁴⁶⁾ は悪性腫瘍の剖検例の11%が多発性の悪性腫瘍をもち、このうち臨床的にも多発性原発癌と認められたものは7.7%に達していたという。

最近における甲状腺癌の増加につれ、悪性腫瘍との重複発症例の報告例も増加を示してきている。Moertel⁴⁷⁾ は Mayo Clinic で経験した309例の悪性腫瘍の剖検例において、33例(10.6%)に甲状腺癌が認められたと報告している。甲状腺癌と他臓器の悪性腫瘍との組み合わせについてみると、Shimaoka ら⁴⁸⁾ の14例の多発性悪性腫瘍例では、乳癌との重複例が4例(28.4%)と多く、さらに Moertel⁴⁷⁾ の甲状腺癌との多発性原発性悪性腫瘍の統計では乳癌との重複例が7例(21.2%)を占めていたと報告している。一般に甲状腺癌が女性に多発しているのに鑑み、女性ホルモン代謝異常あるいはホルモン依存癌としての立場からも考慮されるべき問題があるようにも思われる。Taylor⁴⁹⁾ は原発性乳癌と共存した他の臓器の原発癌18症例について、その5.5%に女性々器癌と関係のあることを示し、また Huber⁵⁰⁾ は75例の性器外癌のうち30例(40.0%)が乳癌であつたとのべている。

著者の多発性悪性腫瘍23例のうち14例は女性で、しかもその3例(21.4%)が乳癌および子宮癌であり女性のホルモン代謝異常関連性があるようにみえた。

ま と め

著者は岩手医科大学病理学教室および岩手県立中央病院における、過去9年2カ月の間の剖検材料から無選択的にとり出した320例の甲状腺組織を病理組織学的に精査した。その結果44例(13.8%)の潜在性甲状腺癌を発見し次のごとき知見を得た。

- (1) 甲状腺検索材料320例中44例(13.8%)に潜在性甲状腺癌が発見された。
- (2) 潜在性甲状腺癌の大きさは直径0.12~12.2mmであつた。そのうち長径3.5mm以下のものが36例(81.8%)で潜在性甲状腺癌の大多数を占め、さらに1.5mm以下の癌病巣は23例(52.3%)であつた。
- (3) 潜在性甲状腺癌の罹患年令と癌病巣の大きさとの関係については有意の差は認められなかつた。
- (4) 病理組織学的には乳頭腺癌16例(69.5%)、小胞腺癌6例(26.0%)および索状癌1例(3.5%)で、その他にいわゆる硬化癌が21例存在した。硬化癌21例の組織像は乳頭腺癌15例(71.4%)、小胞腺癌6例(28.6%)であつた。いずれも乳頭腺癌が約70%を占めていた。
- (5) 潜在性甲状腺癌の組織像の年令別頻度では乳頭腺癌は3才から66才におよび、30才代から50才代に多く、小胞腺癌は49才から78才におよび50才代に多発していた。またいわゆる硬化癌では乳頭腺癌が40才および50才代に多く、小胞腺癌は50才代以後の高令者に多く認められた。以上のごとき乳頭腺癌は若年者の方に小胞腺癌、特に硬化癌は高令者の方に多い傾向を示した。
- (6) 性別頻度では乳頭腺癌は男性19例、女性12例で男性に多く、小胞腺癌は男性3例、女性9例で逆に女性に多く認められた。
- (7) 潜在性甲状腺癌の甲状腺内分布は両葉の上極および下極に多く、特にその比較的周辺部に好発していた。
- (8) 潜在性甲状腺癌の発見された甲状腺組織の間質についてみると、リンパ球浸潤は6例(13.6%)に存在していたが、橋本病、機能亢進症などの関係はなかつた。また石灰沈着は6例に、いずれも硬化癌に認められた。一般に甲状腺小葉間結合組織は増加の傾向をしめしていた。
- (9) 検索例320例のうち甲状腺以外の悪性腫瘍で剖検された症例は119例(37.1%)で、潜在性甲状腺癌との重複例が23例(19.3%)に認められた。
- (10) 甲状腺癌は他臓器の癌腫発生頻度と比較すると少なくはなく、しかも顕微鏡学的検索によつて始めて

発見されるような微小ないわゆる潜在性癌が意外に多いことを知った。

潜在性甲状腺癌は病理組織学的に明らかに浸潤増殖しており、転移をおこしてくるであろう潜在力も具備しているものと考えられる。したがって甲状腺組織の検索に当つては十分な臨床病理学的精査が必要であると考える。

本論文の要旨は、第25回日本癌学会総会、昭和42年度甲状腺同好会において発表および第27回癌学会総会で追加発表した。

稿を終るに臨み、貴重な材料を賜わった岩手県立中央病院病理部長田島達郎博士に感謝いたします。

Explanation of Figures

Gross (Fig. 2-3) and microscopic (Fig. 4-10) findings of latent carcinoma of the thyroid

Fig. 2. Gray mass in surface of right lobe shows primary carcinoma, measuring 12mm. in its greatest diameter. (KSN. 175).

Fig. 3. The small scar-like lesion in the left central lobe shows primary carcinoma, measuring 2.2 mm. in its greatest diameter. (KSN. 26).

Fig. 4. Papillary adenocarcinoma : shows marked follicular structure. H.E. (SN. 2021).

Fig. 5. Follicular adenocarcinoma : shows marked follicular structure. H.E. (SN. 1865).

Fig. 6. Trabecular carcinoma : shows throughout entire parenchyma. H.E. (KSN. 191).

Fig. 7. Nonencapsulated sclerosing carcinoma : Sclerosing papillary foci and afibrous lesion mingled with adjacent thyroid parenchyma. H.E. (SN. 1742).

Fig. 8. Nonencapsulated sclerosing carcinoma : Latent sclerosing carcinoma shows the marked infiltration in adjacent thyroid. H.E. (SN. 2055).

Fig. 9. Encapsulated sclerosing carcinoma : shows marked papillary structure. H.E. (SN. 2711).

Fig. 10. Encapsulated sclerosing carcinoma : Follicular sclerosing carcinoma, encapsulated type. H.E. (SN. 1897).

文 献

- 1) 赤崎兼義 : 病理学各論, II 巻 (1967), 22, 南山堂, 東京.
- 2) GRAHAM, A. : The malignant thyroid, Proc. Inter-State Post-Grad. M. Assemb. North America 1927, 3 : 264, (1928).
- 3) WILSON, L.B. : Ann. Surg, 74 : 129, (1921).
- 4) 矢川寛一 : 最新医学, 22 : 1400, (1967).
- 5) 藤森正雄 : 外科治療, 18 : 71, (1968).
- 6) WOZENKRAFT, P., F.W. Jr. FOOTE and E.L. FRAZELL. : Cancer, 1 : 574, (1948).
- 7) 赤崎兼義 : 手術, 14 : 66, (1960).
- 8) 平間仁一, 梶田 昭, 肥後直樹, 抗酸菌病研究雑誌, 15 : 152, (1960).
- 9) WOOLNER, L.B., et al. : J. clin. Endocr, 20 : 89, (1960).
- 10) REED, R.J., B.J. RUSSIN and E.T. KREMENT : J.A.M.A., 196 : 233, (1966).
- 11) GOETSCH, E. : Ann. Surg, 118 : 843, (1943).
- 12) HAZARD, J.B. : Lab. Invest, 9 : 86, (1960).
- 13) MINDER, W.H. : Schweiz. med. Wchnschr, 82 : 393, (1952).
- 14) KLINCK, G.H. and T. WINSHIP : Cancer, 8 : 701, (1955).
- 15) HELLWIG, C.A. : Am. J. Clin. Path, 5 : 103, (1935).
- 16) SILVERBERG, S.G. and R.A. VIDONE : Ann. Surg, 164 : 291, (1966).
- 17) HARLAND, W.A. : J. clin. Endocr, 24 : 580, (1964).
- 18) HULL, O.H. : Arch. Path, 59 : 291, (1955).
- 19) HAZARD, J.B., G., Jr. CRILE and W.S. DEMPSY : J. Clin. Endocr, 9 : 1216, (1949).
- 20) BATSAKIS, J.G., R.H. NISHIYAMA and L.R. RICH : Arch. Path, 69 : 493, (1960).
- 21) WOOLNER, L.B., O.H. BEAHRs, B.M. BLACK, W.M. MCCONAHEY and F.R. KEATING : Amer. J.Surg, 102 : 354, (1961).
- 22) 矢川寛一 : 癌の臨床, 10 :

高橋論文附図(その1)

高橋論文附図(その2)

高橋論文附図（その3）

高橋論文附図（その4）

- 843, (1964). 23) 桑田雪雄 : 日内分泌会誌, 42 : 145, (1966). 24) 矢川寛一 : 癌の臨床, 特集号 : 104, (1965). 25) KLINCK, G.H. and T. WINSHIP : Cancer, 12 : 656, (1959). 26) UNDERWOOD, C.R., L.V. ACKERMAN and C. ECKERT : Surgery, 43 : 610, (1958). 27) BATSAKIS, J.G. : Univ. Michigan med. Bull, 22 : 530, (1956). 28) CRILE, G. Jr. and E.R. FISHER : Cancer, 6 : 57, (1953). 29) KLINCK, G.H., Jr : New York State J. Med, 49 : 302, (1949). 30) SILLIPHANT, W.M., G.H. KLINCK and M.S. LEVITIN : Cancer, 17 : 513, (1964). 31) SCHLESINGER, H.J., S.L. GARGILL and I.H. : J.A.M.A., 110 : 1638, 1938. 32) MORTENSEN, J.D., L.B. WOOLNER and W.A. BENNET : J. clin. Endocr, 15 : 1270, (1955). 33) MORTENSEN, J.D., L.B. WOOLNER and W.A. BENNET : Am. Coll. Surgeons clin. Cong. (40th), Proc. S. Forum, 4 : 659, (1954). 34) 笹野伸昭, 大内謙二 : 日病会誌, 49 : 733, (1960). 35) SAMPSON, R.J., C.R. KEY, 岡 久雄, C.R. BUNCHER and 飯島宗一 : 日本癌学会総会記事, 27 : 189, (1968). 36) RUSSELL, W.O., M.L. CLARK and E.C. WHITE : Cancer, 16 : 1425, (1963). 37) FRAZELL, E.L. and F.W. JR. FOOTE : J. clin. Endocr, 9 : 1023, (1949). 38) CRILE, G. JR., J.H. MCNAMARA and J.B. HAZARD : Surg. Gynec. Obstet, 109 : 315, (1959). 39) HAZARD, J.B., et al : A.M.A. Arch. Path, 59 : 502, (1955). 40) BEAHRS, O.H. and L.B. WOOLNER : Surg. Gynec. & Obst, 108 : 43, (1959). 41) GIKAS, P.W., S.S. LABOW, W. DIGIULIO and J.E. FINGER : Cancer, 20 : 2100, (1967). 42) 藤本吉秀, 岡 厚, 内田久則 : 外科, 29 : 1580, (1967). 43) BILLROTH, C.A.T. : WARREN (44) より引用. 44) WARREN, S. and O. GATES : Amer. J. Cancer, 16 : 1358, (1932). 45) 赤崎兼義, 若狭治毅, 石館卓三 : 日本臨床, 19 : 1543, (1961). 46) PICKREN, J.W. : N.Y. J. Med., 64 : 95, (1963). 47) MOERTEL, C.G. : Cancer, 14 : 221, (1961). 48) SHIMAOKA, K., S. TAKEUCHI and J.W. PICKREN : Cancer, 20 : 1000, (1967). 49) TAYLOR, H.C. JR. : Amer. J. Cancer, 15 : 2517, (1931). 50) HUBER, H. : Strahrentherapie, 92 : 130, (1953).