Clinico-pathological Study of Thyroid Adenoma

Futoshi IIDA

The Second Department of Surgery, Shinshu University, Matsumoto, Japan

Among the goiters operated upon in this department during the last 16 years, 1095 cases of adenoma and 292 cases of adenocarcinoma were studied macroscopically and microscopically. The specimens were cut serially when necessary, after careful observation of the cut-surface of the tumor. The sections were stained by H-E, Azan-Mallory, van Gieson, and PAS methods.

The sections revealed that thyroid adenoma takes the following three courses. The first is the course that the adenoma remains as a solid tumor without any changes. Thirty-four percent of the adenomas was solid and sixty-six percent showed cystic degeneration. Cystic degeneration is also one of the main courses of adenoma. Tendency for cystic degeneration was higher in the mature type of adenoma, such as colloid adenoma and simple adenoma than in the immature type, such as trabecular adenoma and tubular adenoma. Scarring of adenoma occurred in 36 out of the 1095 adenomas (3.3%). The scarring, beginning with capsular thickening, was observed frequently in the mature type of adenoma, and that, beginning at the center of the adenoma, was observed in all types of adenoma, especially in the immature type.

In histological analysis of the adenocarcinomas, the findings suggesting that the carcinoma developed from solid adenoma were observed in 11 cases which is 3.8% of the total number of the adenocarcinomas. Another finding suggesting that the carcinoma developed from the epithelium involved within the scar tissue of adenoma was observed in 20 cases which is 6.8% of the total number of the adenocarcinomas. Cancer growth from the adenoma tissue remains at the wall of the cyst was strongly suggested but it was not proved histologically.

These results can be summarized that adenoma will take any one of the three benign courses which may play a precancerous role.

(See pp. 504~511)

甲状腺腺腫の臨床病理学的研究

信州大学第2外科教室

飯 田 太

(昭和47年6月12日受付)

外科的に取り扱われる甲状腺腫の中で、最も頻度の高い腺腫1095例と腺癌292例を肉眼的ならびに組織学的に観察した。その結果、腺腫は充実性腺腫のまま経過する場合、途中で嚢胞変性に陥る場合、および癒痕化する場合の3つの過程があることが判明した。

一方腺癌について検討すると、充実性腺腫から癌が発生したと考えられる症例、腺腫が癒痕化した結合組織から癌が発生したと考えられる症例等があり、また形態学的根拠は比較的乏しいが、腺腫が嚢胞化する途上から癌が発生する可能性を示唆する症例が認められた。

緒 言

甲状腺腺腫は本邦においては単純性結節性甲状腺腫の大部分を占める疾患であり、日常の臨床においてもしばしば取り扱われる疾患である。単純性結節性甲状腺腫の臨床病理学的研究としては教室の沢田¹⁾による詳細な報告がある。しかし腺腫を放置した場合に如何なる経過をたどるかという問題に関しては多少の推論²⁾があるほか、とくに詳細な研究はない。著者は外科的に剔出された腺腫を肉眼的、組織学的に観察することにより、腺腫がたどるべき運命について検討したので報告する。

研究対象および研究方法

最近16年間に当科で手術を行なった甲状腺腺腫1095例および腺癌292例、合計1387例を研究対象とした。切除した腺腫および腺癌の割面を肉眼的に十分観察したのち、連続的に多数の組織片を切り出し、薄切切片を作成して Haematoxylin-Eosin 染色, Azan-Mallory 染色, van Gieson 染色, PAS 染色等を行なって鏡検した。なお必要に応じて連続切片を作成して観察した。

成 績

充実性腺腫のまま経過する過程：

甲状腺腺腫は充実性腺腫として発生するが、経過の途中で特別な変化を起さず、充実性そのまま経過する過程がある。これを切除材料について手術までの期間に限って検討すると、腺腫939例中320例、34.1%が充実性腺腫であった。腺腫の組織型との関係はTable 1.の如く、充実性腺腫の頻度は索状腺腫に最も高く、管状腺腫、汙胞状腺腫(Meissner & Warren のいう simple adenoma)コロイド腺腫、乳頭状腺腫の順に低くなる。

嚢胞変性：

甲状腺腺腫はしばしば嚢胞変性を起す。嚢胞変

Table 1. Histological type of adenoma and solidity

Histological type	Total no. of cases	Solid adenoma	
		Cases	%
Trabecular adenoma	22	18	82.6
Tubular adenoma	170	115	67.5
Simple adenoma	123	69	56.2
Colloid adenoma	444	105	23.7
Papillary adenoma	41	8	18.2
Cyst	133	0	0
Miscellaneous	6	5	83.3
Total	939	320	34.1

性の程度を完全な嚢胞変性に陥った完全嚢胞，大部分嚢胞変性に陥り，一部に腺腫組織を残す大部分嚢胞性腺腫，一部嚢胞変性に陥り，大部分の腺腫組織が残されている一部分嚢胞性腺腫，および全く嚢胞変性を示さない非嚢胞性腺腫（充実性腺腫）の4段階に分けて検討した。

その成績はまず腺腫の65.9がある程度の嚢胞変性を示しており，完全嚢胞は14.2%，大部分嚢胞性は27.4%，一部分嚢胞性は24.3%であり，非嚢胞性（充実性）は前項において述べた如く34.1%に認められた（Table 2.）。つぎに腺腫の組織型と嚢胞変性との関係について検討した。嚢胞変性のために本来の腺腫の組織型が判明しない完全嚢胞を除外して，各組織型別に嚢胞変性を検討すると，Fig. 1. およびFig. 2. に示す如く，索状腺腫は嚢胞変性に陥る傾向がきわめて少なく，大部分は充実性腺腫でとどまる。管状腺腫は索状腺腫に比較して嚢胞変性に陥る傾向がやや強くなる。この嚢胞変性に陥る傾向は汙胞状腺腫ではさらに強くなり，コロイド腺腫および乳頭状腺腫ではむしろ大部分が嚢胞変性に陥り，充実性腺腫のまま止まることは少ない。

以上の成績を要約すると，甲状腺腺腫に起る嚢胞変性の頻度は組織型によって異り，汙胞分化の傾向の低い未成熟型の腺腫ほど嚢胞変性に陥る傾向は少なく，汙胞分化の著明な成熟型の腺腫ほど嚢胞変性に陥る傾向が著しい。

乳頭状増殖：

Fig. 1. Histological type of adenoma and cystic degeneration (1)

Fig. 2. Histological type of adenoma and cystic degeneration (2)

Fig. 3. H-E, Transitional type of papillary adenoma. Papillary proliferation occurs on colloid adenoma.

甲状腺腺腫の組織型分類において、乳頭状腺腫とは本来、腺腫全体が良性の乳頭状増殖を示すものをいうのであるが、ここでは便宜上他の組織型のものが乳頭状増殖を示すようになったもので、腫瘍の大部分が乳頭状腺腫の像を示すものも含めて取り扱った (Fig. 3.).

このような移行型の乳頭状腺腫においてはコロイド腺腫乃至濾胞状腺腫が嚢胞変性に陥る途上において乳頭状増殖を示すようになったものが最も多い。本研究において乳頭状腺腫として取り扱った41例中、本質的な乳頭状腺腫はわずか5例で、他の36例はコロイド腺腫乃至濾胞状腺腫からの移行型である。(Table3.)。

Table 3. Papillary adenoma

Type	Cases
Pure type	5
Transitional type	36
Total	41

以上の成績からコロイド腺腫或いは濾胞状腺腫は嚢胞変性に陥る途上から時として乳頭状増殖を来たすことがあるという事実が判明した。

Fig. 4. Azan-Mallory, Scarring of adenoma beginning with capsular thickening.

Fig. 5. H-E, Scarring of adenoma beginning with hyalinization at the center of adenoma.

瘢痕化：

腺腫を肉眼的ならびに組織学的に詳細に観察すると、腺腫の一部あるいは大部分が線維性或いは硝子様の結合組織で置換され、瘢痕様外観を示すことがある。このような症例は腺腫 1095例中36例、3.3%に認められた。これらの症例について瘢痕様結合組織の形成機序について検討すること、腺腫の被膜が線維性に肥厚し、腺腫が次第に結合組織で置換される型(Fig. 4.)と、腺腫の中心部に時として認められる浮腫状間質に硝子様物質が沈着して瘢痕化する型(Fig. 5.)との2つの型がある。瘢痕化の認められた腺腫36例について、組織型と瘢痕の形成機序との関係を検討

すると、Table 4. の如く被膜の肥厚にはじまる瘢痕形成例はコロイド腺腫、汙胞状腺腫等の成熟型の腺腫に多く、腺腫の中心部からはじまる瘢痕形成例はすべての型の腺腫にみられるが、とくに索状腺腫あるいは管状腺腫等の未成熟型の腺腫に多くみられる。またこのような瘢痕組織の中には少量の腺腫組織がまきこまれ、良性範囲内の異型増殖を示すことがある (Fig. 6.)。これはつぎに述べる腺腫の悪性化の問題と関連して重要な所見である。

悪性変化：

Fig. 7.に示すく如く、充実性腺腫の一部に限局性の腺癌が認められ、腺癌組織と腺腫組織とが直接接触している場合には腺腫が悪性化したものと考えられる。このような症例は病理学的には通常腺癌として取り扱われるので、腺癌 292 例を検索した。その結果、充実性腺腫が癌化したと考えられる症例を11例 (3.8%) 発見した。これらの症例において癌発生の母組織となった腺腫の組織型はコロイド腺腫 8 例で最も多く、管状腺腫 2 例、汙胞状腺腫 1 例であった (Table 5.)。

Table 4. Scarring of adenoma

Histological type of adenoma	Scar formation	
	From capsule	From center
Trabecular adenoma	0	1 (1)
Tubular adenoma	0	11 (5)
Simple adenoma	5	5 (2)
Colloid adenoma	5	4
Unclassified	1	4
Total	11	25 (8)

() cases with atypical growth

Fig. 6. Azan-Mallory, Benign atypical growth observed on the epithelium involved in scar tissue.

Fig. 7. H-E, Adenocarcinoma observed in solid in adenoma.

Table 5. Cases of malignant transformation from adenoma

Original adenoma	No. of cases of malignant transformation
Colloid adenoma	8
Tubular adenoma	2
Simple adenoma	1
Total	11

また腺癌 292 例の中には一部嚢胞変性を示す腺癌組織のなかに Fig. 8. の如く、良性の腺腫組織が混在している症例がある。このような症例の癌の組織発生について推論すると、さきに述べた嚢胞化した腺腫にみられる乳頭状増殖の事実を考え合せ、腺腫が嚢胞変性に陥る途上から癌が発生したとも考えられる。また Fig. 9. に示す如く、大部分嚢胞変性を示す腺腫の嚢胞壁の中にとりこまれた腺腫細胞に著しい異型的増殖が認められることがある。このような症例では嚢胞壁の中にとりこまれた腺腫細胞から癌が発生する可能性が示唆される。しかしながら以上述べた変性嚢胞を基盤とする癌発生に関しては形態学的な裏付けが乏しいので決定的な結論とはなし難い。あくまでも推論にとどまるべきものである。

Fig. 8. H-E, Papillary adenocarcinoma developed from cystic adenoma.

腺癌の中には Fig. 10. の如く類円形の 癭痕様硝子様結合織を中心として、その辺縁から癌が外へ向って扇状に発育しているものがある。

Fig. 9. H-E, Benign atypical growth observed on the epithelium embedded in the wall of cyst.

Fig. 10. H-E, Scar-carcinoma of the thyroid. Carcinoma grows from the margin of scar.

癒痕様結合織の中心部には良性の腺腫組織の遺残が認められ、これが結合織辺縁の腺癌と連絡している (Fig. 11.). このような症例の全貌を図示すると

Fig. 11. H-E, Adenocarcinoma at the margin of scar.

Fig. 12. H-E, Low-power magnification of scar-carcinoma.

Fig. 13. Illustration of the Fig. 12.

Fig. 12., Fig. 13.の如くである。

以上述べた組織構築からこの癒痕様結合織は腺腫の癒痕化によって形成されたものであり、その結合織を基盤として、結合織内にまきこまれた腺腫組織から癌が発生したものとして推測される。著者はこのような所見を示す癌を甲状腺の癒痕癌として取り扱った。甲状腺の癒痕癌は腺癌 292 例中 20 例に認められた。

甲状腺腺腫の運命：

以上述べた甲状腺腺腫の肉眼的ならびに形態学的変化を動的観点から要約すると、Fig. 14. の如く腺腫は充実性腺腫のまま経過する過程、途中で嚢胞変性に陥る過程、癒痕化する過程等があるが、そのどの過程からも癌が発生する可能性が考えられる。その中でとくに充実性腺腫の癌化と癒痕様結合織からの癌発生とは或る程度の形態学的裏付けが得られたが、嚢胞変性の途上からの癌発生は推論の域を出ない。

考 按

甲状腺腺腫の自然史 (natural history) として Meissner ら²⁾は腺腫内への急性出血をあげている

が、これは臨床経過から推測したもので、本研究における剔出材料の肉眼的、組織学的観察成績においてはこのような所見は認められなかった。著者が取り扱った症例にみられた嚢胞変性はすべて腺腫の嚢胞化によるものである。著者の成績では嚢胞変性の頻度が成熟型の腺腫に高いという結果が得られたが、その理由として、まず被膜の厚さが関連しているものと考えられる。沢田¹⁾がかつて述べた如く、腺腫の被膜は成熟型の腺腫では厚く、未成熟型の腺腫では薄い傾向がみられる。被膜の厚い腺腫では被膜を通しての血液循環が悪く、腺腫組織は壊死に陥り易く、嚢胞変性に発達する可能性が強い。一方腺腫組織自身の生活力について考えると、未成熟型の管状腺腫あるいは索状腺腫は形態学的に生活力の旺盛な腺腫細胞で構成されていると考えられるが、成熟型のコロイド腺腫は老朽した腺腫細胞で構成されている。従ってコロイド腺腫では変性に対する抵抗力が低下しているものと考えられる。

所謂乳頭状腺腫の中には本質的な乳頭状腺腫はむしろ少なく、その大部分はコロイド腺腫あるいは汙胞状腺腫が嚢胞変性に陥る途上で、乳頭状増殖を示すに至ったものであるという事実は興味深い。この成績はコロイド腺腫あるいは汙胞状腺腫は退行変性の途上においても何らかの要因が加れば増殖性病変として態度を転換し得る性格を持っていることを示唆するものである。この性格は嚢胞変性の途上から癌が発生する可能性を考える上にきわめて重要である。

甲状腺腺腫の悪性化については Hare³⁾, Horn⁴⁾, Speese⁵⁾, Frazell⁶⁾らは臨床的観察から腺腫の悪性化を推測しているが、これは単なる推測にとどまるもので、決定的な根拠とはなり難い。一方 Pemberton⁷⁾, Collier⁸⁾, Cole⁹⁾らは病理学的な立場から腺腫の悪性化の可能性を主張しているが、これらは形態学的根拠に乏しい。著者は腺腫の悪性化を考える上に充実性腺腫から癌が発生する様式と、腺腫が癥痕化して、その癥痕組織の中にとりこまれた腺腫細胞から癌が発生する様式および腺腫が嚢胞化する途上から癌が発生する様式をとりあげたが、とくに前二者については或る程度の形態学的証拠を発見出来た。とくに甲状腺の癥痕癌に関してはこれまでこのような考え方はなく、Friedrich¹⁰⁾, Rössle¹¹⁾らによつて提唱された肺における癥痕癌の考え方を導入したものである。甲状腺癌全体からみれば癥痕癌の頻度は低く292例中20例(6.8%)に過ぎないが、癌の発生機序の上から興味ある形態を示す癌である。

以上述べた成績の中で、嚢胞変性、癥痕化等の良性変化は外科臨床上さほど重要ではないが、これらの良性過程のいずれからも癌が発生する可能性があるということは外科的にもきわめて重要な問題である。

結 論

甲状腺腺腫は外科的に剔出されないで放置された場合、充実性腺腫のまま経過する過程と、途中で嚢胞変性に陥る過程と、癥痕化する過程の3つの良性経過があるが、その中でも充実性腺腫からの癌化と癥痕癌に関しては可成りの形態学的証拠が得られたものと考えられる。

文 献

- 1) 沢田久雄 : 信州医誌, 13 : 448, (1964).
- 2) Meissner, W.A., and Warren, S. : Atlas of Tumor Pathology, Tumor of the Thyroid Gland, Second Series, (1969) 49, AFIP, Washington, D.C.
- 3) Hare, H.F. and Salzman, F.A. : Amer. J. Roentgenol., 63 : 881, (1950).
- 4) Horn, Jr., R.C., Welty, R.F., Brooks, F.P., Rhoads, J.E., and Pendergrass, E.P. : Ann. Surg., 126 : 140, (1947).
- 5) Speese, J., and Brown, Jr., H.P. : Ann Surg., 74 : 684, (1921).
- 6) Frazell, E.L. and Foote, Jr., F.W. : Cancer, 11 : 895, (1958).
- 7) Pemberton, J.J. : Surg. Gynec. Obstet., 69 : 417, (1939).
- 8) Collier, F.A. : J. Amer. med. Ass., 92 : 457, (1929).
- 9) Cole, W.H., Slaughter, D.P., and Rossiter, L.J. : J. Amer. med. Ass., 127 : 883, (1945).
- 10) Friedrich, G. : Virchows Arch. path. Anat., 304 : 230, (1939).
- 11) Rössle, R. : Schweizerische Med. Wschr., 39 : 1200, (1943).