原発性上皮小体機能亢進症における 上皮小体の組織像と電顕像について

名古屋大学第1外科

(主任：弥政 洋太郎教授)

山 口 晃 弘

Histological and Fine Structural Studies on the Parathyroid Glands in Primary Hyperparathyroidism

Akihiro YAMAGUCHI

1st Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine.

Nagoya, Japan. (Director: Professor Yohtaro Iyomasa)

When performing a parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism surgery is the therapy of choice for histological variations such as adenoma, hyperplasia, and carcinoma. Surgical procedures for adenoma, hyperplasia, and carcinoma vary as the histological diagnosis indicates. Since the histological evaluation of parathyroid pathology is so difficult we feel that the evaluation procedure should be done by the surgical table at the time of surgery.

A clinicopathologic study of 36 patients operated on at the 1st Dept. of Surgery, Nagoya University was undertaken. 24 of the patients were thought to have single adenomas. Eleven patients had multiple parathyroid enlargements, and of these two were thought to have multiple adenomas. Adenomas and hyperplasias occurred concurrently in two cases. Of the seven cases thought to be hyperplasia, three had near normal glandular histology.

It appears from this histological study that there are transitional forms in some parathyroid lesions. It is supposed that once the normal parathyroid gland has developed hyperplasia it can in turn lead to adenoma.

Electron microscopic investigation was also made of the parathyroid glands. Parathyroid tissue was obtained from 22 patients who had undergone parathyroid or thyroid surgery. 13 had single adenomas, two had multiple adenomas, two had mixtures of adenomas and hyperplasias, two had hyperplasias, and three had normal glands.

In the normal parathyroid glands mentioned above, abundant glycogen granules were frequently seen, and the lipid bodies were compactly collected in the cytoplasm. The rough surfaced endoplasmic reticulum was small in number and sparse. The Golgi complex was insignificant. A few secretory granules were randomly seen throughout the cytoplasm.

In the hyperfunctioning glands, lipid bodies of the collected type were hardly seen, but a few lipid bodies of a solitary type were scattered in the cytoplasm. Glycogen granules decreased in amount in most cases. The Golgi complex and secretory granules tended to increase. Especially observed was the remarkable increase in the size and number of the rough surfaced endoplasmic reticulum. Their shape altered to a rounded concentric structure. In several cases of parathyroid adenoma, there was evidence that the rough surfaced endoplasmic reticulum transmuted to annulate lamellae. It was proved that these annulate lamellae originated from the rough surfaced endoplasmic reticulum. Annulate lamellae were found in small adenomas and were not found in large adenomas and hyperplasias. One of these cases showed normal glands microscopically but under the electron microscope hyperfunction became apparent. The case was diagnosed as hyperplasia from ultrastructural findings.

In conclusion; In cases of enlargement of even two parathyroid glands, a three and one-half gland parathyroidectomy should be performed. We feel that this should be done because in cases such as these other glands are mostly hyperplastic. Electron microscopic investigation of the parathyroid glands is helpful to differentiate hyperplasia from normal glands.

結 言

原発性上皮小体機能亢進症は、外科手術により適切に病的上皮小体が摘出されれば治癒せしめ得るが、組織学的に腺腫、過形成、癌腫と病変が単一でなく、またそれぞれによって手術手技も異なるため、手術に際しては、上皮小体の病変を肉眼により適確に判断しなければならない。

1934年, Albright, Bloomberg, Castleman, Churchill⁽¹⁾により水様明細胞型過形成 water clear cell hyperplasia, 1935年, Castleman, Mallory⁽⁴⁾⁽⁵⁾により主細胞型過形成 chief cell hyperplasia が報告され, Castleman らは原発性の過形成は水様明細胞型であり, 主細胞型は続発性の過形成すなわち続発性上皮小体機能亢進症による変化であると考えていた。1958年, Cope, Keynes, Roth, Castleman⁽⁶⁾により原発性上皮小体機能亢進症にも主細胞型過形成が存在することが明らかにされ, 本症における過形成の組織像はある程度確立されたといえるが, Cope らの報告例は多発性腺腫とも考えられ, 多発性腺腫と過形成の鑑別はなお検討されねばならない。

さらに血清カルシウム値測定の進歩, 普及とともに, 古典的な汎発性線維性骨炎, 骨粗鬆症などの骨病変や, 腎結石症を有する本症のほかに, 精神症状, 消化器症状などの非特異的な症状だけを呈するものや, 無症状のものなどの報告例が見られるようになってきた。組織学的にも, 従来本症の大半は単発性腺腫によるものであったが, 近年では過形成の占める比率が増加している。同時に正常像に近い過形成も見られるようになり, 過形成と正常との鑑別が問題になっている。

一方電子顕微鏡による上皮小体の研究は, 1958年, Lever⁽²¹⁾, Trier⁽³¹⁾, Davis, Ender⁽⁷⁾らの動物実験に始まり, 人の上皮小体の電顕像は, 1961年, Lange⁽²⁰⁾, Roth, Munger⁽²⁴⁾による報告が見られる。以後欧米では, 1970年, Faccini⁽⁹⁾の原発性上皮小体機能亢進症40例の報告や, 1974年, Roth, Capen⁽²⁶⁾によるものなど比較的多くの研究がなされている。けれども本邦においては, 本疾患が欧米とくらべ少ないためもあるが, 人の上皮小体の電顕像に関する報告は数少ない。

本論文においては、腺腫、過形成、正常の組織学的鑑別、とくに多発性腺腫と過形成、過形成と正常との鑑別について述べるとともに、人の上皮小体の電顕所見を正常例と本症とを自験例から比較検討し、さらに本症の外科手術法についても組織学的な立場から考察を行った。

検索対象および方法

原発性上皮小体機能亢進症の診断で手術を行ったもの39例のうち、病的上皮小体が確認できず経過観察中のものと、標本が確認できなかったものを除外し、36例を対象とした。

36例の内訳は、年齢は11ヶ月から64才、性別は男12例、女24例であり、単発性腫大例は25例、多発性腫大例は11例であった (Table 1)。

光学顕微鏡による検索は、標本を10%ホルマリンに固定した後、パラフィン包埋し、薄切後 Hematoxylin Eosin, PAS, Gitter 染色を行って観察した。

電子顕微鏡による検索は、上記36例のうち19例と、対照として上皮小体嚢胞および甲状腺疾患のため手術が行われ、その際同時に切除された正常上皮小体の3例とを比較検討した。症例は Table 2 に示すごとくである。

摘出標本は、すみやかに冷1%オスミウム酸 (0.1 M, Millonig の 磷酸緩衝液, PH 7.4) で60～120分間固定し、アルコール系列脱水後 Luft 法により Epon 包埋した。ブロックはガラスナイフを用い、Porter-Blum II 型超ミクロームで超薄切片を作成し、酢酸ウラニール、鉛 (硝酸鉛、酢酸鉛、クエン酸鉛を混合して作成する佐藤の方法⁽²⁸⁾により鉛染色液を調整した。) の二重電子染色をして、JEMT 7 または日立 HU-11D 電子顕微鏡により観察した。

Table 1. Clinical findings and postoperative courses in cases of multiple enlargement of parathyroid glands. (PTX: parathyroidectomy)

	CASE	SEX	AGE	COMPLAINTS	Ca (mg/dl)	P	OPERATION & POSTOPERATIVE COURSE
1	S. N.	F	27	nephrolithiasis (MEA type I)	13.4	2.8	subtotal PTX → normocalcemia
2	R. K.	F	46	path. fracture (adenomatous g.)	12.4	2.7	PTX (3 glands) → hypocalcemia (1 year)
3	M. K.	F	36	nephrolithiasis	11.4	2.8	subtotal PTX → normocalcemia
4	Y. K.	F	24	nephrolithiasis (MEA type I)	11.8	3.2	subtotal PTX → normocalcemia
5	K. K.	F	45	osteoporosis	12.0	2.0	PTX (2 glands) → normocalcemia
6	S. Y.	F	1	poor development	16.4	2.5	subtotal PTX → normocalcemia
7	K. F.	M	34	nausea, anorexia (hypercalcemic crisis)	17.3	3.6	PTX (3 glands) → hypercalcemia → total thyroidectomy → hypercalcemia → mediastinotomy → normocalcemia
8	S. K.	F	52	anorexia	15.7	3.1	PTX (2 glands) → hypercalcemia → subtotal PTX → normocalcemia
9	F. F.	M	35	arthralgia	12.0	2.4	PTX (remaining gl., lt sup 1/3, rt inf 1/3) → hypercalcemia → resection of remaining glands → hypoparathyroidism
10	S. K.	M	64	path. fracture (hypercalcemic crisis)	14.4	5.3	PTX (2 glands, lt lobectomy of thyroid glands) → hypercalcemia → death
11	S. M.	M	44	no complaints	10.8	2.6	PTX (3 glands) → Ca level, 10.6～10.8 mg/dl

Fig. 1. Histological features of primary hyperparathyroidism.
 a. chief cell adenoma. b. oxyphil cell adenoma.
 c. carcinoma. d. water clear cell hyperplasia. HE X400.

結 果

I 組織学的事項

I 単発性腫大

手術で1腺だけの腫大を認め、その腫瘤を摘出し、術後再発をみないものは24例あり、単発性腺腫と診断した。著者らは単発性腺腫の場合、残りの3腺はできるかぎり確認するが愛護的に扱うことを原則とし、生検は行わないことにしている。

腺腫の腫瘍細胞は、正常とくらべやや大型の主細胞が密に増殖し、シート状配列をとることが多いが、腺房様配列を示すものや、漏胞構造をなし、漏胞内にコロイド様物質を認め甲状腺と似た所見を示すものもある。好酸性細胞は散在性に見られるが、一部には集簇している部位もある。脂肪組織の浸潤は認めない。核はクロマチンがよく染まり大小不同がある。症例によっては細胞、核の異型性の強いものもあるが、核分裂像はほとんど認めない (Fig. 1.a)。

肉眼的に腫瘤内に嚢胞化したものは2例で、ともに20.2 g、20.7 gと大きい腺腫に認められ、また腫瘤が中心壊死をおこし、術前からテタニー症状を呈した例が1例あった。⁽¹⁶⁾

Fig. 2. Several patterns of cell proliferation and criteria of histological diagnosis. (Picture is modified from article by Black and Utley³).)

腺腫の組織学的特徴の1つに、腫瘍の辺縁に圧排された正常あるいは萎縮上皮小体 (normal または atrophic rim) を認めることがある。24例のうち腫瘍のほぼ中央に割を入れ、その部位で標本を作成したものでは、normal または atrophic rim を認めたものは6例で、大部分の症例では認めなかった。

24例中2例は、ほとんどの細胞が好酸性細胞からなる好酸性細胞腺腫である⁽²⁷⁾が、好酸性細胞腺腫については電顕的事項(後述)で触れる(Fig. 1.b)。

癌腫は1例で、6.0 g の硬い、断面が灰白色調の腫瘍で、転移や周囲への浸潤は認めないが、腫瘍の一部では細胞異型性が強く、核分裂像も所々に認められた⁽³²⁾(Fig. 1.c)。

2 多発性腫大

上皮小体が多発性に腫大していた症例は11例である。腺腫と過形成の判定の基準は、Fig. 2 に示すように、過形成は細胞、核は一定の形態を保ち、細胞密度の増加のみられるもの、細胞密度は正常と同程度だが上皮小体そのものが腫大しているもの、細胞密度、上皮小体の大きさは正常とかわらないが、後に電顕の項で述べるような細胞活動性の亢進しているものとし、腺腫は細胞、核の異型性を伴い、小葉構造がこわれ、結節を形成するものでは個々の結節がたがいに他の結節を圧排するようなものとした(Fig. 2)。このようにして多発性腫大例11例を検討してみると、摘出した腺がすべて腺腫と思われるもの、2例、腺腫と過形成の混在するもの、2例、明らかな過形成、2例、腺腫と過形成との区別が困難だが過形成と考えたいもの、2例、正常像に近いが臨床所見とあわせ過形成と考えるもの、2例、ほぼ正常像だが電顕標本により過形成としたもの、1例であった。各症例の臨床所見は Table 1 に示す。⁽³³⁾

a 摘出した腺がすべて腺腫であるもの

腭ラ氏島腺腫を合併した multiple endocrine adenomatosis, type 1 の症例1は、摘出された4腺とも主細胞が密に増殖した結節や、漏胞構造を持つ結節が見られ、結節相互がたがいに他の結節を圧排する配列をとっている。うち1腺(左下)には、圧排された正常上皮小体を認めた(Fig. 3)。

Fig. 3. Multiple adenoma. (case 1). HE X40.

Fig. 4. Mixture of hyperplasia and adenoma of one patient. Upper glands show diffuse hyperplasia and nodular hyperplasia, and lower glands show adenoma. (case 3). HE X40.

症例 2 は、腺腫様甲状腺腫を合併しており、手術では右の上下の上皮小体、左下の上皮小体の摘出と、甲状腺左葉上極部を残した甲状腺全摘術が行われた。摘出上皮小体は、症例 1 と同じ形態をとる結節がたがいに他を圧排している。本例では一部の結節は、ほとんど好酸性細胞ばかりからなるものも見られた。術後長期にわたり低カルシウム血症が続いているが、上皮小体が 3 腺しかなかったものか、確認できなかった 1 腺も摘出されてしまったものか不明である。

b 腺腫と過形成の混在するもの

症例 3、および下垂体の色素嫌性腺腫、脾ラ氏島腺腫を合併した MEA, type 1 の症例 4 とともに、摘出上皮小体は、脂肪組織の減少が見られるびまん性過形成 diffuse hyperplasia の像をなす腺、結節形成が見られるが結節間に正常上皮小体が残存し、結節相互が圧排傾向のない結節性過形成 nodular hyperplasia を呈する腺、結節相互が圧排傾向を示し腺腫の像をなす腺など、各腺がそれぞれ異った組織像を示す。症例 3 では、1 腺に圧排された正常上皮小体を認める (Fig. 4)。4 腺を Gitter 染色すると、過形成の像を示す腺では小葉構造が保たれており、腺腫の腺ではほとんど消失している (Fig. 5)。

Fig. 5. Mixture of hyperplasia and adenoma. Alveolar pattern remains in the gland of hyperplasia but is broken in the gland of adenoma. (case 4). Gitter staining X100.

c 組織学的に明らかな過形成

症例 5 は、手術により 2 腺の上皮小体が摘出された。摘出上皮小体の組織像は、ともに主細胞の増生と脂肪組織の減少を認めるびまん性過形成の像である。2 腺だけの摘出により術後低カルシウム血症になったことは、臨床的には 2 腺性腺腫とも考えられるが、組織学的には明らかな過形成の像であり、他の 2 腺については不明であるため、再発を考慮し今後厳重な follow-up が必要と考えられる。

症例 6 は、摘出上皮小体の下 2 腺は異所性胸腺をともない、上皮小体各腺の組織像は水様明細胞ばかりからなる腺、主細胞の増生した胞巣と水様明細胞の胞巣とからなる腺、主細胞の増生だけからなる腺が見られ、主細胞、水様明細胞混合型過形成である。本例は術後正常カルシウム値に復し、発育状況も良好である。⁽¹⁷⁾ (Fig. 6)。

Fig. 6. Water clear cell hyperplasia. In the left portion aberrant thymus is observed. (case 6). HE X100.

Fig. 7. Chief cell hyperplasia. Deceptive appearance of adenoma but possibly hyperplasia. (case 8). HE X40.

d 腺腫と過形成の区別が困難だが過形成と考えるもの

症例7は、Table 1に示したような経過をたどり、縦隔郭清後約6ヶ月で正常カルシウム値に回復した。あと2回の手術で病的上皮小体の摘出はできず、結局3腺の摘出に終わっている。上皮小体の組織像は、3腺とも脂肪組織はほとんど認めず、主細胞が充実性に増生しているが、細胞は異型性が少なく単調であり、さらに結合組織を介して辺縁に上皮小体組織を認める腺もあるが、辺縁の細胞も過形成の所見を示す。

症例8は第1回手術時、両側下上皮小体の摘出がなされ、凍結標本ではともに腺腫の診断であった。しかし術後も高カルシウム血症が続くため、再手術で結局上皮小体垂全摘術が行われた。両側下上皮小体は、脂肪組織の浸潤を認めるものの主細胞の増生があり、びまん性過形成の像を示す。両側上上皮小体は、脂肪組織の浸潤が極度に減少しており、主細胞が密に増生している。細胞、核の異型性は少なく4腺の変化は過形成と考える (Fig. 7)。

e 正常像に近いが臨床所見とあわせ過形成と考えるもの

症例9は、凍結標本で比較的脂肪成分の多い過形成と診断されたため、残置をやや多くする方針で左上1/4、右下1/4を残した。術後なお高カルシウム血症が続く、残置せしめた右下上皮小体と甲状腺左葉上極部を再手術により摘出した。その後の経過はTable 1のごとく長期にわたる上皮小体機能低下症の状態であり、結局全腺が摘出される結果になった。

症例10は、2腺摘出後4日目に死亡し、剖検の結果尿毒症と診断され、剖検でも1腺が確認された。他の1腺は不明である。

2 症例とも摘出された上皮小体は、すべて脂肪組織の浸潤が多く正常との鑑別が困難であるが、不十分な上皮小体の摘出ではカルシウム値が下がらなかったことから過形成と考えられる。電顕標本は作成していない (Fig. 8)。

f ほぼ正常像だが電顕により過形成としたもの

本例 (症例11) は、摘出された3腺とも Fig.9のごとく、ほとんど正常と変わらない。詳細は電顕の項で述べる。

II 電顕的事項⁽³⁴⁾

I 正常上皮小体

正常上皮小体は、光顕上では間質に脂肪組織が多く見られ、上皮小体細胞は小胞巣状をなしている。ほとんどの細胞は胞体の淡明な主細胞 chief cell からなるが、一部に主細胞よりやや大型で、エオジンに好染する好酸性細胞 oxyphil cell が見られる。

電顕上、主細胞の胞体内にはミトコンドリアが比較的少ないのに対し、好酸性細胞は、胞体内のほとんどすべてがミトコンドリアで占められている。

細胞膜はデスモゾームにより接着せられ、嵌合 interdigitation をなす部位も見られるが、比較的直線に近い部位が多い。

核はほぼ均一な大きさ (平均径, $7.4\mu\text{m}$) で円形をなし、クロマチンが核膜付近に偏在する。核小体は明瞭でないものが多い。

Fig. 8. Chief cell hyperplasia. Section from patient with primary hyperparathyroidism. Note interstitial fatty infiltration, similar to normal structure. (case 9). HE X40.

Fig. 9. Chief cell hyperplasia. All four glands are almost normal but hyperfunctioning electron microscopically. (case 11) HE X40.

Fig. 10. Normal parathyroid gland. Abundant lipid bodies (L) are seen in the cytoplasm of chief cell and rough surfaced endoplasmic reticulum is sparse. Interdigitation of plasma membrane (PM) is not so apparent. N. nucleus. X3,500

胞体内には小扁平囊状の粗面小胞体 rough surfaced endoplasmic reticulumが見られるが、後述する腺腫、過形成とくらべ極めて少ない。Golgi 装置も未発達である。

分泌顆粒 secretory granule は、限界膜を有する電子密度の高い直径100～500nmの大小の顆粒として認められるが、胞体内にわずかに散在して見られるにすぎない。全体的に見れば、分泌顆粒を認めない細胞の方が多い。3症例を比較すると、症例22は他の2者にくらべ分泌顆粒がやや多く見られ、若年者の方が多少とも多い傾向があるのかも知れない。

正常上皮小体では、ほとんどの細胞の胞体内に電子密度の比較的低い大小さまざまの顆粒が見られ、これは脂質顆粒と思われる。脂質顆粒は、胞体内にばらばらと散在するものと、数10個かたまり脂質集合体をなすものがあり、このような脂質集合体が豊富なことは、一見してわかる正常上皮小体の特徴である。グリコーゲン顆粒も豊富でグリコーゲン野 glycogen field を形成している (Fig.10)。

2 原発性上皮小体機能亢進症の上皮小体

症例の内訳はTable 2のように、単発性腺腫13例(主細胞腺腫11例、好酸性細胞腺腫2例)、多発性腺腫2例、腺腫と過形成の混在2例、過形成2例である。一般に腺腫と過形成では、特徴的な差異はあまりないが、一部の腺腫には過形成に見られない所見があり、これについては後に述べる。

好酸性細胞腺腫を除くと、他は組織像にかかわりなくすべて主細胞が優勢で、好酸性細胞は小数が散在性に見られるが、一部には小胞果を作っているところもある。

細胞間隔は狭小で、細胞相互はデスモゾームにより接着し、細胞膜は著明な嵌合をなすものが多く、とくに症例1, 4, 5, 8, 16, 17ではより顕著である。

Table 2. Clinical and pathologic findings in 22 patients studied by electron microscope.

	Case	Sex	Age	Chief Complaint	Histological Diagnosis	Ca mg/dl	P mg/dl	ALP K.A.U.	Weight (g)
1	T. K.	F	41	pathologic fracture	chief cell adenoma	13.6	2.4	72.1	2.5
2	M. T.	F	25	osteoporosis	chief cell adenoma	11.8	2.0	64.5	2.0
3	Y. K.	F	20	pathologic fracture	chief cell adenoma	11.7	2.6	106.0	2.4
4	F. T.	F	41	osteoporosis	chief cell adenoma	11.2	2.1	95.5	3.2
5	Y. K.	F	48	pathologic fracture	chief cell adenoma	11.8	1.9	44.0	20.0
6	T. H.	F	47	pathologic fracture	chief cell adenoma	11.8	2.2	60.2	20.7
7	R. I.	F	16	nephrolithiasis	chief cell adenoma	11.8	3.6	14.0	0.5
8	M. T.	F	21	nephrolithiasis	chief cell adenoma	11.8	2.9	10.0	0.4
9	Y. F.	F	55	constipation	chief cell adenoma	11.7	3.0	7.5	0.5
10	S. Y.	F	45	anorexia	chief cell adenoma	14.0	2.9	17.6	10.4
11	M. I.	M	46	no complaints	chief cell adenoma	11.0	3.0	12.5	0.65
12	K. K.	F	44	nephrolithiasis	oxyphil cell adenoma	10.4	2.7	7.3	0.7
13	M. N.	M	32	no complaints	oxyphil cell adenoma	11.0	2.6	7.4	1.0
14	R. K.	F	46	pathologic fracture	multiple adenoma	11.4	1.9	66.7	8.1
15	M. K.	F	35	nephrolithiasis	multiple adenoma	11.4	2.8	5.0	2.3
16	S. N.	F	27	nephrolithiasis	mixed ad. & hyperpl.	13.7	2.8	16.7	3.0
17	Y. K.	F	24	nephrolithiasis	mixed ad. & hyperpl.	11.8	3.2	9.8	1.1
18	K. K.	F	45	osteoporosis	hyperplasia	11.8	1.9	67.0	6×3mm
19	S. M.	M	44	no complaints	hyperplasia	10.8	2.6	9.9	normal
21	M. N.	F	44	adenoma of thyroid	normal	9.4	—	7.0	normal
21	T. T.	F	50	parathyroid cyst	normal	9.0	3.3	6.8	normal
22	Y. H.	F	25	carcinoma of thyroid	normal	9.8	3.6	3.2	normal

上皮小体細胞は、光顕の項で述べたごとく一部に漏胞構造があり、腺腫、過形成ではそれが著明に見られる例がある。漏胞腔に接しては、比較的短かい microvilli (大きいもので100nm 前後) を認める。

核には大小不同があり、ゆがんで変形したものや巨核も認める。大きさも全般に正常例よりも大きく平均直径は8.4 μ mで、クロマチンは核膜付近に偏在する。核小体は pars amorpha と nucleolonema の2部分からなり、明瞭で2ないし3個見られるものもある。

胞体内には、正常例と比較すると脂質顆粒は減少し、脂質集合体はほとんど見られず、脂質顆粒が1個ずつ散在していることが多い。

術前急に低カルシウム血症によるテタニーをおこし、摘出標本で腺腫の中心壊死を認めた症例1と、MEA, type 1の症例16には、グリコーゲン野を形成する多くのグリコーゲン顆粒を認めるが、他の症例では一般に少ない (Fig.11)。

正常例と比較すると、Golgi 装置はやや発達傾向にあり、分泌顆粒も多少増加しているが著明ではない。分泌顆粒の大きさも正常例とかわらない(100~500nm)。分泌顆粒の胞体内における分布は、血管極に集合する傾向がある。胞体内の漏胞面に接する部分には分泌顆粒は少ない (Fig.12, 13)。

正常例と比較してもっとも著しい差異は、粗面小胞体に見られる。正常例では小扁平囊状の構造で数も少ないのに対し、本症では多彩な形態を示し、数も増加している。すなわち平行で多層に配列し、多いものでは10層を越す層状構造をなし、同心円状構造を示す傾向が見られる。不規則な空胞状の形態を示すもの、さらに粗面小胞体が annulate lamellae につながり移行像を示すものなどがある (Fig.14, 16)。

好酸性細胞腺腫は、主細胞腺腫、過形成などとはまったく異った電顕像を示す。ほとんどの細胞は、胞体内が多数のミトコンドリアで占められる好酸性細胞からなり、Golgi 装置がやや発達している以外は、粗面小胞体にも発達傾向は見られない。症例12では、好酸性細胞の胞体内に分泌顆粒が多く見られ、血管極に集

合している所見が得られたが、症例13には分泌顆粒は少なかった。2症例とも脂質顆粒、グリコーゲン顆粒は少ない (Fig.15, 13)。

先に述べた annulate lamellae は、5例に見られすべて主細胞型の単発性腺腫であった。多発性腺腫、過形成には見られない。annulate lamellae は粗面小胞体とつながり、形態もそれに類似している。平行な層状構造のもの、数層の同心円層状のもの (最大径200nm) のほか、小空胞 (直径約8nm) が連続性につながっているものなどがある (Fig.16)。

Annulate lamellae を認めた5症例をさらに検討してみると、骨変化を主症状とする群に2例 (症例2,3) 腎結石を主症状とする群に3例 (症例2, 7, 8) であり、各症状群の腺腫のうち小さい腺腫に認められた。また annulate lamellae は主細胞だけでなく、主細胞腫瘍の中に散在する好酸性細胞の胞体内にも認められる。

好酸性細胞腺腫2例を除いて他の症例では、胞体内には粗面小胞体に付着しているリボゾームの他に遊離のリボゾーム、ポリゾームが多数認められる。

ミトコンドリアには、正常上皮小体と比較し著明な変化は見られない。

過形成と腺腫の電顕上の差異をみるために、過形成と腺腫の混在例である症例17で、過形成の腺と腺腫の腺でそれぞれ標本を作り検討したところ、細胞膜の嵌合の程度、Golgi 装置、粗面小胞体、遊離のリボゾームの数などには、両者に明らかな差異はないが、脂質顆粒が過形成には多く、分泌顆粒がやや少ない傾向が見られた。

Fig. 11. Parathyroid adenoma in patient of MEA, type 1 (case 16).

Plasma membrane (PM) is very convoluted. Glycogen field is formed by many glycogen granules (GL). Rounded concentric rough surfaced endoplasmic reticulum (RER) is observed. X13,000.

Fig. 12. There are follicle like lumen (L) in the parathyroid gland and small microvilli (MV) project into the lumen. M: mitochondria. X5,000.

Fig. 13. Secretory granules (SG) are observed at the vascular pole of oxyphil cells. C: capillary, M: mitochondria. X3,500

Fig. 14. Parathyroid adenoma. Rounded concentric rough surfaced endoplasmic reticulum (RER) are increased. Plasma membrane (PM) is moderately convoluted. X5,000.

Fig. 15. Oxyphil cell adenoma. The cytoplasm is packed with mitochondria. Tumor of this case is almost composed of oxyphil cells. X3,500.

Fig. 16. Several forms of annulate lamellae (AL). They are related to the rough surfaced endoplasmic reticulum. In these figures it is recognized that annulate lamellae originate from the rough surfaced endoplasmic reticulum. a. X7,000. b. X12,000. c. X20,000. d. X27,000.

症例19は、I 組織学的事項の2. 多発性腫大のf項、すなわち光顕ではほぼ正常像だが、電顕により過形成と診断したものにあたる。本例は、手術時凍結標本で正常の診断を得たため、3腺を摘出し1腺を温存させたが、術後も術前と同様のカルシウム値が続いた。光顕上では正常と診断せざるを得ないが、電顕像では粗面小胞体の明らかな発達が見られ、光顕像では正常でも個々の細胞の活動性は機能亢進状態にあるものと思われた。

考 察

I 組織像についての検討

本症の組織診断は、直接手術の成否に関与するもので治療上非常に重要な要素をなすが、現状では術中の凍結標本による診断以外によい方法はない。しかし凍結標本による診断は適確でないことがあり、とくに腺腫と過形成、過形成と正常の境界にある病変では、凍結標本による診断は不可能に近い。したがってこのような場合凍結標本では、切除標本が上皮小体であることを確認するだけにとどめ、あとは術者の肉眼診断に頼るほかないものと思われる。

腺腫と診断しう特徴的所見を列記すると、腫瘍の辺縁に圧排された正常ないし萎縮上皮小体(normalまたはatrophic rim)を確認すること、腺腫以外の腺が萎縮しているか正常像であること、細胞や核にある程度の異型性や大小不同があると同時に、小葉構造がこわれていることなどがあげられる。一般に1腺だけの腫大があり他は肉眼的に正常であれば、単発性腺腫の診断は比較的容易である。しかし多発性に腫大している場合、肉眼的に多発性腺腫か過形成かの判定はまず不可能で、パラフィン標本による診断を待つ以外にない。

腺腫の診断根拠となるいわゆるnormalまたはatrophic rimを確認することは、腫瘍の一割面だけの標本では、上皮小体自体が小さな腺組織であるためなかなかむずかしく、連続切片を作ってはじめて確認できることが多い。しかしBlack, Utley⁽³⁾はnormal rimを認めても過形成のことがあり、真に腺腫であるか過形成であるかを決定できるのは、長期経過を観察してはじめて可能であると述べている。この意見は、Copeらの主細胞型過形成chief cell hyperplasiaの概念、⁽⁶⁾すなわち3腺以上の腫大は過形成とする考えの上に成り立つものである。著者はCopeらの概念は、組織学的な立場からみるとかなり無理があるものと考えており、Fig. 2のように分類すべきものと思う。すなわち過形成は脂肪成分の減少を伴って、結節性ないしびまん性に増生するが、細胞、核は一定の形をとどめ、小葉構造が保たれているものであり、結節がさらに増生し、たがいに他の結節を圧排するような状態になったものでは、正常上皮小体も辺縁に圧排されnormal rimを作り腺腫の所見と考える。したがってnormal rimを認めるものはすべて腺腫と考えてよいものと思う。びまん性過形成のものでも脂肪組織の減少がさらに進み、ほとんど細胞成分ばかりとなり、細胞、核に異型性が出現し小葉構造が破壊されてくれば腺腫と考えるべきである。

次に正常と過形成の鑑別は、Gilmour⁽¹²⁾のいうように年令とともに脂肪組織と細胞成分が変化することを考慮しなければならないが、脂肪成分が減少する形だけを過形成とするのではなく、脂肪成分は正常とかわりないが、上皮小体が大きくなり総容積の増加したものや、個々の細胞の活動性の高いものも過形成とすべきである。細胞活動性については、電顕による検索が有用である。⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

過形成と腺腫の混在例に見られるように、同一症例で4腺がそれぞれ異った組織像を呈していることは、過形成が腺腫へ移行する⁽²⁹⁾ことを示すものである。また肉眼的に2腺の腫大だけが認められ他の腺は正常と思われても、光顕レベルでは過形成のことがあるので、手術に関して注意を要する。

正常、過形成、腺腫の組織像と進展形式を大略し、模式化して見るとFig.17のごとくなる。すなわち腺腫は、正常または過形成が進展した結果であると思われるが、正常から過形成を経ず腫瘍化することも否定はできない。図中斜線部位は、それぞれどちらの病変とも考えられる境界領域のものであり、十分な組織学的検討がなされねばならない(Fig.17)。

Fig. 17. Morphological patterns of a normal gland, hyperplasia, and adenoma, and conversion to each lesion.

II 電顕像についての検討

Roth, Munger⁽²⁴⁾ 以来欧米文献上では、本症の電顕像の特徴は、グリコーゲン顆粒、脂質顆粒の減少、Golgi装置、粗面小胞体の発達、分泌顆粒の増加などのほか、細胞膜の嵌合が著しくなることなどがあげられている。⁽²⁾⁽⁹⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽³⁰⁾ 本19例でも脂質顆粒の減少は常に見られ、グリコーゲン顆粒も少数例を除き少なく、細胞膜の嵌合も欧米文献と同様著しい。しかし分泌顆粒、Golgi装置は、粗面小胞体が発達しているのにくらべると、それに比例するほど増加、発達はしておらず、文献上の記載とも一致しない。

このことは、粗面小胞体をホルモン産生の場合、Golgi装置は貯蔵の場と考えた場合、本症においては粗面小胞体で活発に産生された上皮小体ホルモン parathyroid hormone (PTH) は、ほとんど貯蔵されることなく、また胞体内にもとどまることなくすみやかに血中へ放出されてしまうものと推測される。⁽²³⁾ 最近粗面小胞体で pro-PTH⁽¹³⁾ が産生され、Golgi装置において限界膜をかぶり完成された分泌顆粒となるとも考えられているが、上皮小体の場合、機能亢進症でも分泌顆粒が少ないため、電顕上 pro-PTH と PTH を識別することができなかった。今後なお検討が必要なところである。

分泌顆粒の細胞内での分布状態は、血管極に集合する傾向が見られ microvilli を有する漏胞面の細胞には少ないので、上皮小体に見られる漏胞構造は、ホルモン分泌、貯留とはあまり関係を持たないものと思われる。分泌顆粒の血中への放出機序に関しても、積極的な所見は得られなかった。

正常例と最も著しい差の見られる粗面小胞体は、本症では層状ないし同心円層状に発達しており、粗面小胞体が細胞の機能亢進の程度をもっともよく反映している。以上のことから細胞活動性を見る場合、Golgi装置、分泌顆粒は機能の亢進を端的に表わしているとはいいがたいので、粗面小胞体、脂質顆粒、細胞膜の嵌合の程度から判断することが適切である。

Annulate lamellae は Kessel⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ によると胎生期の細胞や、増殖能の強い細胞に出現するといわれる。Annulate lamellae の見られた5例はすべて小さい腺腫であり、大きい腺腫、一部嚢胞化したり中心壊死をおこした腺腫、好酸性細胞腺腫、多発性腫大例には認められなかった。したがって小さい腺腫ほど細胞の増殖能は活発で、ひいては細胞活動性が高いことがうかがわれる。また同時に annulate lamellae が確認できれば、腺腫と診断してよいものと思われる。また Kessel⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ は、annulate lamellae は核膜由来としているが、上皮小体腺腫に見られる annulate lamellae は粗面小胞体との関連が強く、⁽⁸⁾⁽²²⁾ 粗面小胞体と並んであるものや、直接粗面小胞体に移行している所見もあり、本症においては、annulate lamellae は粗面小胞体から形成されることがわかる。したがってホルモン産生とも何らかの関連があるものと思われる。

好酸性細胞は、従来からホルモン分泌能はなく、主細胞の degenerative cell と考えられていたが、2例の好酸性細胞腺腫が臨床上過機能性であり、電顕像から好酸性細胞腺腫の胞体内に分泌顆粒を認めることや、主細胞腺腫の中に見られる好酸性細胞にも annulate lamellae を認めたことなどから、好酸性細胞にもホルモン分泌能は十分にあるものと思われる。

過形成と腺腫を電顕像から鑑別することは、annulate lamellae を認めることなど特殊な場合を除いて不可能であるが、腺腫と過形成の混在例で比較すると、脂質顆粒、分泌顆粒に差があり、過形成では脂質顆粒が多く、分泌顆粒が少ないので、個々の細胞活動性は、過形成より腺腫の方が高いといえる。

電顕像から腺腫と過形成の鑑別は困難だが、正常と過形成の鑑別には有用である。症例19に見るように光顕上正常と思われても、電顕上は粗面小胞体が発達しており、過機能性であることを示し、さらに術後経過からも過形成の診断が適切であると思われる。

III 組織所見から見た外科手術法に関する検討

原発性上皮小体機能亢進症の手術は、基本的には腺腫では腺腫の摘出、過形成の場合は上皮小体亜全摘術を行えばよい。しかし組織像、電顕像で述べたように、上皮小体の病変には組織学的に境界領域のものがあり、その場合術者は手術法の選択を肉眼診断により間違いなく行う必要がある。

成人の上皮小体は扁平、卵形で淡黄褐色を呈し、各線の平均の大きさは、 $0.5 \times 0.4 \times 0.2 \text{ cm}$ 、35mg前後といわれる⁽¹¹⁾が、上皮小体の多発性腫大を認めた場合、たとえ肉眼的には2腺だけの腫大であっても、他の腺にも異常があることは多く、4腺をしっかりと確認し亜全摘術、すなわち3腺と残りの約1/2を切除することが望ましい。もちろん残存させる上皮小体の血行には十分注意を払う必要がある。少なくとも残り1腺以上を残置する時は、クリップをつけるなど何らかの形で目印をつけておき、術後経過から再手術の必要をせまられた場合にそなえておかなければならない。

また光顕上正常に近い組織像であるから、残置量を多くするのも間違いであることは、著者の示した症例にみる通りである。光顕上正常と思われても、手術は過形成に準じ亜全摘術を行わなければならない。⁽¹⁰⁾

以上から Fig. 17 に示した斜線部位の病変は、上皮小体亜全摘術を行っておけば、再手術を考慮する必要はないものと思われる。

結 論

原発性上皮小体機能亢進症の診断のもとに手術を行った36例の組織像と、19例の電顕像を検討し次の結果を得た。

- 1 組織学的に正常、過形成、腺腫の鑑別は困難なことがあり、手術に際しては術者の肉眼診断が重要な要素をなす。組織学的に境界領域にある病変は、過形成に準じた手術、すなわち上皮小体亜全摘術を行うのが望ましい。
- 2 組織像より正常から過形成へ、過形成から腺腫への進展をうかがうことができた。
- 3 電顕像では、本症は正常と比較し細胞膜が著明な嵌合をなし、胞体内の脂質顆粒、グリコーゲン顆粒

は減少する。粗面小胞体が著明に発達する一方、Golgi装置、分泌顆粒はやや増加傾向にあるがそれほど著明ではない。このことはホルモン産生は盛んだが、すぐ放出されてしまうことを示唆している。

4 annulate lamellaeは粗面小胞体から形成され、小さい腺腫に見られた。これは小さい腺腫ほど細胞の活動性が高いことを示している。

5 好酸性細胞でもホルモン分泌能のあることを示す所見が得られた。

6 電顕像から腺腫、過形成の鑑別は困難だが、過形成と正常の鑑別には有用であると思われた。

稿を終るにあたって、御校閲をいただきました恩師弥政洋太郎教授、中央検査部牛島宥教授、終始御指導下さった服部龍夫博士、三浦馥博士、中島伸夫博士に深謝いたします。

あわせて御協力願った教室員各位に感謝いたします。

なお本論文の要旨は、第63回日本病理学会総会、第75回日本外科学会総会、第49回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Albright, F. Bloomberg, E., Castleman, B., & Churchill, E.D.: Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one. Arch. Intern. Med. 54: 315-329, 1934.
- 2) Altnähr, E.: Ultrastructural pathology of parathyroid glands. Curr. Top. Path. 56: 2-54, 1972.
- 3) Black, W.C., & Utley, J.R.: The differential diagnosis of parathyroid adenoma and chief cell hyperplasia. Amer. J. Clin. Path. 49: 761-775, 1968.
- 4) Castleman, B., & Mallory, T.B.: The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism; Study of twenty-five cases. Amer. J. Path. 11: 1-72, 1935.
- 5) Castleman, B., & Mallory, T.B.: Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. Amer. J. Med. 13: 553-574, 1937.
- 6) Cope, O., Keynes, W.M., Roth, S.I., & Castleman, B.: Primary chief cell hyperplasia of the parathyroid glands; A new entity in the surgery of hyperparathyroidism. Ann. Surg. 148: 375-388, 1958.
- 7) Davis, R., & Ender, A.C.: Light and electron microscopic studies on the parathyroid gland. In the Parathyroids, ed. by R.O. Greep & R.V. Talmage. (Springfield, Ill.) 76-92, 1961.
- 8) Elliot, R.L., & Arhelger, R.B.: Fine structure of parathyroid adenomas, with special reference to annulate lamellae and septate desmosomes. Arch. Path. 81: 200-212, 1966.
- 9) Faccini, J.M.: The ultrastructure of the parathyroid glands removed from patients with primary hyperparathyroidism: A report of 40 cases, including four carcinoma. J. Path. 102: 189-199, 1970.
- 10) 藤本吉秀, 岡 厚, 福光正行, 小原孝男, 鈴木秀郎: 正常大の上皮小体に主細胞過形成の生じていた chemical hyperparathyroidism の 症例. 外科. 37: 1147-1152, 1975.
- 11) Gilmour, J.R., & Martin, E.J.: The weight of the parathyroid glands. J. Path. Bacteriol. 44: 431-462, 1937.
- 12) Gilmour, J.R.: The normal histology of the parathyroid glands. J. Path. Bacteriol. 48: 187-222, 1939.
- 13) Habener, J.F., Kemper, B., Potts, J.T. Jr., & Rich, A.: Parathyroid hormone; Bio-synthesis by human parathyroid adenoma. Science. 178: 630-633, 1972.

- 14) Haff, R.C., Black, W.C., & Ballinger, W.F.: Primary hyperparathyroidism: Changing clinical surgical and pathologic aspects. *Ann. Surg.* 171: 85-92, 1970.
- 15) Haff, R.C., & Ballinger W.F.: Causes of recurrent hypercalcemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 173: 884-891, 1971.
- 16) 服部龍夫, 三浦 馥, 山口晃弘, 佐藤正毅, 中島伸夫, 加藤知行: 上皮小体囊胞および上皮小体腺腫の囊胞化について. 最新医学. 30: 2251-2256, 1975.
- 17) 加藤知行, 服部龍夫, 三浦 馥, 石樽秀勝, 吉岡照樹, 杉浦潤一, 加藤智昭, 富田明夫: 生後11ヶ月の女児の原発性副甲状腺機能亢進症の1治療例. 臨床外科. 27: 123-127, 1972.
- 18) Kessel, R.G.: Electron microscope studies on oocytes of an echinoderm, *thyone briareus*, with special reference to the origin and structure of the annulate lamelle. *J. Ultrast. Research.* 10: 498-514, 1964.
- 19) Kessel, R.G.: Intracellular and cytoplasmic annulate lamellae in tunicate oocytes. *J. Cell. Biol.* 24: 471-487, 1965.
- 20) Lange, R.: Zur Histologie und Zytologie der Glandula Parathyroidea des Menschen. Licht und Elektronen-Mikroskopische Untersuchungen an Epithelkörperadenomen. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 53: 765-828, 1961.
- 21) Lever, J.D.: Cytologic appearance of normal and activated parathyroid of the rat; A combined study by electron and microscopy with certain quantitative assessment. *J. Endocr.* 17: 210-217, 1958.
- 22) Marshall, R.B., Roberts, D.K., & Turner, R.A.: Adenoma of the human parathyroid. Light and electron microscopic study following selenium 75 methionine scan. *Cancer.* 20: 512-524, 1967.
- 23) Nakagami, K., Warschawsky, H., & Leblond, C.P.: The elaboration of protein and carbohydrate by rat parathyroid cells as revealed by electron microscope radioautography. *J. Cell. Biol.* 51: 596-610, 1971.
- 24) Roth, S.I., & Munger, B.L.: The cytology of the adenomatous, atrophic and hyperplastic parathyroid glands of man. A light and electron microscopic study. *Virchows Arch. Path. Anat. Physiol.* 335: 389-410, 1962.
- 25) Roth, S.I.: Recent advances in parathyroid gland pathology. *Amer. J. Med.* 50: 612-622, 1971.
- 26) Roth, S.I., & Capen, C.C.: Ultrastructural and functional correlation of the parathyroid gland. *Int. Rev. Exp. Path.* 13: 161-221, 1974.
- 27) 佐藤正毅, 服部龍夫, 三浦 馥, 中島伸夫, 山口晃弘, 多米英介, 加藤知行: 好酸性細胞腺腫による原発性上皮小体機能亢進症の2例. 最新医学. 投稿中.
- 28) 佐藤泰山: 超薄切片用鉛染色法の1改良法. *J. Electron Microsc.* 17: 158, 1968.
- 29) Straus, P.H., & Paloyan, E.: The pathology of hyperparathyroidism. *Surg. Clin. N. Amer.* 49: 27-42, 1969.
- 30) Thiele, J., Reale, E., & Georgii, A.: Ein Beitrag zur Feinstruktur von endokrin aktiven Epithelkörpercarcinomen. *Virchows Arch. Abt. B. Zellpath.* 13: 153-168, 1973.
- 31) Trier, J.S.: The fine structure of the parathyroid gland. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 4: 13-22, 1958.
- 32) 山口晃弘, 服部龍夫, 三浦 馥, 加藤知行, 佐藤正毅, 中島伸夫: 副甲状腺腺腫の1手術例. 癌の臨床. 20: 629-634, 1974.
- 33) 山口晃弘, 服部龍夫, 三浦 馥, 中島伸夫, 佐藤正毅, 加藤知行, 弥政洋太郎: 原発性上皮小体機能亢進症における腺腫と過形成. 外科. 38: 398-403, 1976.
- 34) 山口晃弘, 服部龍夫, 三浦 馥, 佐藤正毅, 多米英介, 弥政洋太郎, 中島伸夫, 加藤知行: 原発性上皮小体機能亢進症における上皮小体の電子顕微鏡による観察. 臨床電顕誌. 9: 119-132, 1976.