Graves 病甲状腺の病理組織像について

——クラスター分析による分類と臨床像との関連を中心に——

大阪市立大学医学部第二病理学教室* (指導：嶋崎昌義教授)

市立堺病院 臨床病理部** (指導：花井 淳)

伊藤病院† (指導：伊藤国彦院長)

大阪市立大学医学部 第二内科学教室†† (指導：和田正久教授)

嶋 崎 昌 義*, 花 井 淳**, 伊 藤 国 彦[†]
杉 野 盛 規*, 浜 田 昇^{††}, 森 井 浩 世^{††}

Histopathologic Studies on Graves' Disease with an Application of Cluster Analysis: Relation of the Obtained Groups to Clinical Pictures

**Masayoshi SHIMAZAKI*, Jun HANAI[†], Kunihiko ITO^{††},
Seiki SUGINO*, Noboru HAMADA**, Hirotoshi MORII****

*Department of Pathology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan
(Director: Prof. Masayoshi Shimazaki)

**Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan
(Director: Prof. Masahisa Wada)

†Department of Clinical Pathology, Sakai Municipal Hospital, Osaka, Japan
(Director: Jun Hanai)

††Ito Hospital, Tokyo, Japan
(Director: Director Kunihiko Ito)

Histopathologic studies were carried out on the thyroid tissues extirpated from 118 patients with Graves' disease at Ito hospital principally in 1977. The primary purposes of this study were to obtain the whole spectrum of histologic features of the thyroid tissues in Graves' disease and further to gain an insight into the precise clinical pictures of individual patients before, at and, if possible, after the operation.

Numerical assessment as expressed in terms of percentage in area was undertaken for each of 17 histopathologic findings which were selected under a function-morphologic viewpoint and in consideration of generally accepted pathologic findings for Graves' disease or its related diseases. These findings included characteristics of follicles, height and folding of follicular epithelium, degenerative changes of epithelial cells etc..

For cluster analysis, the Ward's method was successfully performed using assessment values of these findings. The resulting dendrogram showed seven groups (I, II₁, II₂, II₃, II₄, III₁ and III₂). This grouping may be considered multifaceted, because it was arrived at by analyzing values of a number of histologic parameters. These values were also analyzed by

the principle factor analysis method, and five factors were extracted. The obtained contribution rate of the first factor was 23.5%, the second 16.8% and the third 10.1%. Based on the factor loading values calculated for each of these factors, the first factor (F-1) was interpreted to represent "inflammation factor", the second (F-2) "epithelium proliferation factor" and the third (F-3) "cell degeneration factor".

Concerning these factors, the factor loading scores were calculated for 118 cases and plotted on the two-dimensional planes formed by F-1 and F-2 and also by F-1 and F-3 in an attempt to visualize their general distribution pattern with respect to the histopathologic picture. In general, cases of the 7 groups by the cluster analysis occupied their respective regions on these planes. To grasp the clinico-pathologic correlation, duration of clinical course, serum antithyroid antibodies, preoperatively administered antithyroid drugs, and thyroid function were respectively grouped into a couple of classes. Each case as mapped on the factor plane showed a tendency to assemble as a group according to the clinical picture.

Small follicles lined by hyperplastic epithelium were frequently encountered in the cases of short duration, i.e. within six months prior to the operation, while large follicles encircled by flattened epithelium with a large amount of colloid were predominant in the cases of long duration exceeding six months. It was surprising to note that large follicles containing much colloid were often observed in cases with high levels of serum T_3 , T_4 , whereas it is generally accepted that a typical histologic finding associated with hyperthyroidism is the preponderance of follicles lined by high columnar cells and with a scant amount of colloid. Some of these patients with high levels of serum T_3 , T_4 had been administered iodine drugs before the operation. The possibility can not completely be ruled out that a part of this association is merely spurious due to the potential dual effect of iodine, one exerting on thyroid histology to make it quiescent, the other exerting on serum hormone levels to elevate them.

Postoperative hypothyroidism frequently occurred in patients extirpated of a thyroid gland which consisted of small follicles accompanied by infiltration with lymphocytes and plasmacytes and moreover by formation of lymph follicles. Many of these patients with inflammatory findings in the thyroid gland had antithyroid antibodies in their sera. These findings may support the idea of categorizing a new entity called Hashitoxicosis.

However, such cases may be supposed to be a peripherally located variant in Graves' disease because their distribution was not clearly separated from other cases of Graves' disease on these factor planes.

On the whole, a fairly good correlation was obtained between the morphologic and clinical pictures as examined by numerical assesment of the above 17 histopathologic parameters and subsequent cluster analysis and factor analysis on these assessments, and it was suggested that the selection of these items was appropriate for evaluation of the functional state of the thyroid gland. The analytical method as used in this study may be promising in various fields of clinico-pathologic research.

ま え が き

Graves病は甲状腺機能亢進症を示す代表的疾患であり、その甲状腺の組織像としては甲状腺小胞の過形成があって、上皮細胞は背が高く、乳頭状増生を伴い、また小胞内のコロイド量は一般に少なく、周辺に吸収空胞が多数存在するのが定型像と理解されている。しかし Graves病甲状腺と考えられるものの中にもリンパ球、形質細胞の浸潤やリンパ濾胞の形成を示す症例が半数以上あり、一方臨床検査所見の面から見ても抗サイログロブリン抗体、あるいは抗マイクロゾーム抗体陽性例が相当数あり、最近では臨床像と病理組織像との両面から Graves病と橋本病の合併症としての Hashitoxicosis という疾患概念の提唱もなされている。このリンパ球を主とした炎症性細胞浸潤を自己免疫反応に基づく甲状腺炎の合併と考えるか、あるいは Graves病とは元来そのような炎症性反応を伴うことのある巾広い疾患単位であって、その部分病変の目立ったものに過ぎないと思われるべきであるかについては、なおすべての人に納得のいく結論が得られていないのが現状である。

この問題の解決に関連して次のことが考えられる。従来から行われてきたように、ある研究者が自らの考えのもとに組織像を解釈し分類してゆく方法を採用する限りでは、いかにこれらを集計し比較を重ねても、所詮は初めの考え方の枠を越えることは不可能であろう。そこで Graves病甲状腺組織の全体像を従来の通説にとらわれることなく再評価を試みるためには、出来るだけ主観的解釈の入ることを排して病理組織像を構成組織所見の評点群すなわち観測値ベクトルとしてとらえ、これを多数集計してその分布上のまとまりからグループを見い出してゆくこととし、そこに得られたグループが臨床像においても個々に特徴をもっているものであれば、このグループ分けは自然発生的なものとして多くの人に受け入れられ易いものとなろう。今回この方法を用いて臨床的に Graves病として甲状腺切除術を受けた118例を対象に病理組織学的検索を行ったので報告する。

材 料 と 方 法

I. 材料は伊藤病院において昭和52年1月より12月までに Graves病の診断のもとに甲状腺切除手術の行われた106例と術後に甲状腺機能低下症を来した12例（昭和52年以前のものも含む。）の計118例の切除甲状腺である。

II. 組織学的所見の検索

上記の切除甲状腺から作製された HE 標本について Table 1 に示される17項目の組織学的所見を光学顕微鏡下に検索し評点化した。

検索した Graves病の甲状腺は一般に組織像において部位的な変動は少ないものであった。従って原則的には標本全体の組織像を代表すると考えられる部位について100倍倍率の顕微鏡写真を5葉、すなわち中央部とその近傍の4方向に各一葉ずつを撮影し、手札型に引伸した上、5mm平方の方眼を重ね各組織学的所見が占める方眼数の全体数に対する百分率を用いて評点化を行った。又必要と認められた時にはそれに応じて撮影部位を追加した。猶、各々の組織学的所見の規準としては病理組織学的な一般通念に従った。これら評点化には不明確さを伴うことは避け難いと考えられるが、検索 Graves病甲状腺の組織像では、個々の症例間の所見の変動幅は大きく、従って多数症例を取扱う場合にはこれら不明確さは誤差項に入るものと見なしても大きい過ちを犯すものではないと想定して、以下の計数処理を行った。評点化については臨床事項を知ることなく行い、総ての計数処理が終了した後、初めてこれら結果と臨床事項とを比較対照し、先入観による評点化の偏りを避ける様留意した。

Table 1. Histopathologic parameters.

1. Large follicles lined by high columnar epithelium
2. Large follicles lined by middle columnar epithelium
3. Large follicles lined by low columnar epithelium
4. Middle follicles
5. Small follicles lined by high columnar epithelium
6. Small follicles lined by low columnar epithelium
7. Solid nests of thyroid acini
8. Regenerative follicles lined by cells with tendency to degeneration
9. Infiltrations of lymphocytes
10. Lymph follicles
11. Infiltrations of plasmacytes
12. Fibrosis
13. Papillary projections of high columnar epithelium
14. Papillary projections of low columnar epithelium
15. Colloid
16. Oxyphilic epithelial cells
17. Degenerating epithelial cells with ill-defined cell membrane

Table 2. Mean value and its standard deviation of scores of the histopathologic parameters.

	mean value	standard deviation
1. L. Follicle, H.	6.8	8.6
2. L. Follicle, M.	17.8	16.3
3. L. Follicle, L.	16.1	19.3
4. M. Follicle	20.2	9.7
5. S. Follicle, H.	7.1	7.0
6. S. Follicle, L.	5.2	7.6
7. Solid	6.4	6.3
8. Regenerative	2.1	4.7
9. Lymphocyte	3.9	4.9
10. Lymph Follicle	1.2	2.2
11. Plasma Cell	0.6	2.0
12. Fibrosis	1.9	2.2
13. Papillary, H.	5.1	11.4
14. Papillary, L.	1.4	1.4
15. Colloid	35.9	19.6
16. Oxyphilic	2.3	3.4
17. Destruction	1.7	4.0

III. クラスター分析

組合せ手法の6種の方法を行った⁸⁾。すなわち最短距離法，最長距離法，メジアン法，重心法，群平均法，Ward法である。得られたデンドログラムにおいて，1つの分支点から次の分支点に至るまでに比較的大きい隔りがあれば，ここにグループが形成されていると判断して分類を行うことにした。

Table 3. Percentage incidence of histologic findings in 118 cases of Graves' disease.

	large	middle		small	
size of follicles	72.9 % (86 cases)	8.5 % (10 cases)		18.6 % (22 cases)	
	high	middle		low	
height of epithelium	24.6 % (29 cases)	35.6 % (42 cases)		39.8 % (47 cases)	
	++	+	+	+	-
infiltration of lymphocytes	14.4 % (17)	19.5 % (23)	16.1 % (19)	11.9 % (14)	38.1 % (45)
lymph follicles	5.9 % (7)	11.0 % (13)	16.1 % (19)	3.4 % (4)	63.6 % (75)
infiltration of plasmacytes	0.8 % (1)	4.2 % (5)	8.5 % (10)	2.5 % (3)	84.0 % (99)
fibrosis	0 % (0)	5.1 % (6)	5.9 % (7)	55.1 % (65)	33.9 % (40)
papillary projections of high columnar cells	4.2 % (5)	8.5 % (10)	20.3 % (24)	43.2 % (51)	23.7 % (28)
papillary projections of low columnar cells	0 % (0)	0 % (0)	20.3 % (24)	50.9 % (60)	28.8 % (34)
colloid	22.0 % (26)	45.8 % (54)	24.6 % (29)	6.8 % (8)	0.8 % (1)
oxyphilic cells	4.2 % (5)	12.7 % (15)	26.3 % (31)	2.5 % (3)	54.3 % (64)
destruction of epithelial cells	5.1 % (6)	5.9 % (7)	13.5 % (16)	11.9 % (14)	63.6 % (75)

note:	++	+	+	±	-
Score number					
lymphocyte	≥10	9-5	4-2	1	0
lymph follicle	≥7	6-3	2-1	1, >0	0
plasma cell	≥10	9-4	3-1	1, >0	0
fibrosis	≥11	10-8	7-5	4-1	0
papillary, H.	≥30	29-10	9-3	2-1	0
papillary, L.	≥30	29-10	9-3	2-1	0
colloid	≥50	49-25	24-10	9-1	0
oxyphilic	≥10	9-5	4-2	1	0
destruction	≥10	9-5	4-2	1	0

IV. 因子分析

上に述べた17項目の組織学的所見の評点をもとに、118症例をそれぞれ17ずつの観測値を持つ多変量データと考え、評点をまず基準化した後、主因子法によって5因子として因子負荷行列を算出し、次いで因子評点を求めて第1因子・第2因子軸平面、第1因子・第3因子軸平面その他の2因子軸よりなる平面上に症例をプロットし、各症例の大略の組織像を視覚的に把握することを試みた⁸⁾。

V. 臨床検査成績

甲状腺機能検査としては、血清 thyroxine (T_4) および triiodothyronine (T_3) を測定し、 T_4 は $4 \sim 11 \mu\text{g/dl}$ を、 T_3 は $80 \sim 180 \text{ ng/dl}$ を正常値とし、一部の症例では血清 TSH を測定し、 $10 \mu\text{u/ml}$ 以下を正常値とし参考とした。

免疫学的検査としては、抗サイログロブリン抗体価は400倍以上を陽性、10000倍以上を強陽性とし、抗マイクロゾーム抗体価については1600倍以上を陽性、10000倍以上を強陽性として今回は扱うことにした。なお臨床事項において不明確な点のあった症例については、集計時その項目に関しては省くこととした。

所 見

I. 118例の病理組織学的所見の概観

17項目の所見の評点の平均値と標準偏差はTable 2の通りで、それら評点を数段階に区分けし、全症例についてその分布をまとめたものがTable 3である。

Fig. 1. Dendrogram obtained by Ward's method.

これら評点の区分けは表示の便宜上行ったもので、それぞれの所見について評点の分布状態を参考にしながら、一般的な多寡の理解とも矛盾しないよう配慮して定めた。

甲状腺小胞については標本中優勢を占めるものについて区分けすると、症例数の多いものから順に大型小胞、小型小胞、中型小胞となり、大型小胞を有する症例はほぼ 3/4 を占めている。上皮細胞では背の低い細胞が主となっている症例の多い点が注目される。一方炎症細胞浸潤に関しては、リンパ球の浸潤を伴う症例は、その程度に差はあるが、全体の 60% におよんでいる。リンパ球浸潤の見られる症例では、さらに胚中心を伴うリンパ濾胞形成や形質細胞浸潤を伴うことがあり、リンパ濾胞形成は全症例の 36%，形質細胞浸潤は 16% に見られる。上皮細胞の変性は炎症所見に関連して認められることが多く、上皮細胞の好酸化と上皮細胞の膨化変性像として、それぞれ全体の 46%，36% に認められた。以上のごとく甲状腺の組織像においては、小胞の形態のほかに炎症所見および変性所見も多様に混在していて、症例を個々の所見のみから分類することは適切ではなく、多角的な観点からの考察あるいは評価にもとづく組織診断が必要であると考えられた。

Fig. 2. Comparison of 7 groups obtained by cluster analysis with respect to histopathologic features in frequency histogram.

II. クラスター分析による成績

各症例ごとに17項目の組織学的所見を評点化し、これを種々の手法でクラスター分析を行うと、それぞれにデンドログラムが得られるが、これらの中でWard法によるものが最も妥当と考えられるデンドログラムを与えた。従って今回はWard法を中心に以下記載する。これをFig.1に示す。このデンドログラムからは118症例の甲状腺病理組織像はI, II, IIIの3群に大きくまとめられ、さらにII群はII₁, II₂, II₃, II₄の4群から、III群はIII₁, III₂の2群から成り立っていることが示される。各グループについてその中に含まれる症例の組織所見を集計してヒストグラムとして表わすとFig.2のごとくなり、グループごとに何らかの特徴的な所見を持っている。ここでは小胞、上皮細胞に関しての所見1, 2, 3, 4, 5, 6については、一般組織学的所見の表現に近づける意図のもとに、組換えを行ってヒストグラムとして表している。即ち所見1, 2, 3の評点を合せて大型小胞の評点とし、4は中型小胞、5と6を合せて小型小胞、1と5を合せて高上皮細胞、2と4を合せて中高上皮細胞、3と6を合せて低上皮細胞の評点として、それぞれの評点について45以上を+++, 44~30を++, 29~15を+, 14~1を±, 0を-として区分けして頻度ヒストグラムを作成したものである。しかし一般的には組織像として得られる印象は、小胞の占める広がりとこれを取囲む細胞成分の双方から得られるものが合ったものである点を考えると、このヒストグラムから得られる印象が必ずしも組織像の印象を正しく伝えるものとも言い難い点はある。

以下に上記グループを代表すると考えられる症例の組織像を記載する。

I): 小胞では大型から小型のものが含まれ、上皮細胞の背は主として中等度で、コロイド量は若干多い。小胞によっては乳頭状の増生部分も認められ、間質には時にリンパ球の浸潤を伴うことがある。(Photo 1)

II₁): 小胞は一般に小型で、上皮細胞は背の高いものと低いものとが混在する。間質にはリンパ球の浸潤とリンパ濾胞の形成が見られる。(Photo 2)

II₂): 小胞は中型、小型が中心で、上皮細胞の背は一般に低い乳頭状の配列が見られる。上皮細胞には好酸化や崩壊像を伴っていることが多い。間質にはリンパ球の浸潤とリンパ濾胞の形成が見られる。(Photo 3)

Photo 1. group I; case 73.
Variable sized follicles contain a relatively large amount of colloid.

Photo 2. group II₁; case 117.
Small follicles are surrounded by lymphocytic infiltration, and lymph follicles are scattered in the stroma.

Photo 3. group II₂; case 29.

Middle sized follicles lined by flattened epithelial cells show papillary projections here and there. Some oxyphilic cells are observed, and the stroma is slightly infiltrated with lymphocytes.

Photo 4. group II₃; case 86.

Large and middle follicles lined by cuboidal epithelial cells contain a large amount of colloid. Oxyphilic cells and degenerative swollen cells are observed in some places, accompanied by stromal infiltration of lymphocytes.

Photo 5. group II₄; case 33.

Variable sized follicles lined by high columnar cells show conspicuous papillary projections. Colloid is scant in the follicles.

Photo 6. group III₁; case 32.

Large follicles lined by flattened cells show papillary projections in some places. Colloid content is large, and inflammatory reaction is scarcely observed.

Photo 7. group III₂; case 113.

Large and middle follicles lined by flattened cells show occasional papillary projections. A large amount of colloid is stored in the follicles, and lymphocytes slightly infiltrate the stroma.

II₃): 小胞は大型から中型が中心で、上皮細胞の背は高いかまたは中等度である。小胞内にはコロイド量が多い。上皮細胞には好酸化や崩壊像があり、間質にリンパ球浸潤およびリンパ濾胞の形成を伴うこともある。(Photo 4)

II₄): 小胞は大小様々で、上皮細胞の背は高く小胞内への乳頭状増生が目立つ。コロイド量は中等量かむしろ少ない。間質の炎症性所見は軽度である。(Photo 5)

III₁): 大型小胞が目立ち、腔内にはコロイド量が多い。上皮細胞は背の低いものが多く、好酸化を示す例も見られる。上皮細胞にはわずかに乳頭状増生を示しているところもある。リンパ球浸潤は軽度かほとんどない。(Photo 6)

III₂): かなり大型の小胞が主体で、中型のものも混じっている。コロイド量は多量で、上皮細胞は背が低く、一部で乳頭状増生を示す。時にリンパ球浸潤やリンパ濾胞の形成も見られる。(Photo 7)

II-1 クラスター分析によって得られた各グループと臨床像との対比

II-1-1 各グループに属する症例の年齢および性別は Table 4 に示される。

II-1-2 初診から手術までの経過期間との関連

初診から6ヶ月未満の症例は小型小胞を示すグループ(I, II₁, II₃型)に比軽的多く($\frac{2}{43}$)、殊に上皮の肥大増生を特徴とするII₄型ではその大部分を占める($\frac{5}{7}$)。6ヶ月以上経過の症例は大型小胞を示すグループ(III₁, III₂型)に多い($\frac{26}{33}$)。(Table 5)

Table 4. Distribution of age and sex in 118 patients with Graves' disease.

group	cases	age							sex		
		10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	over 60	not specified	m.	f.	not specified
I	21	2	9	3				7	2	16	3
II ₁	17	3	6	3	1		1	3	3	12	2
II ₂	7		2	2				3		6	1
II ₃	21	5	11	4				1	1	19	1
II ₄	10	1	5	1				3	1	7	2
III ₁	24	4	12	4				4	5	16	3
III ₂	18		12	2				4	1	17	
total	118	15	57	19	1		1	25	13	93	12

Table 5. Relationship between histologic groups and clinical course.

group	0-2 months	3-5 m.	6-11 m.	over 12 m.	total
I	3	3	2	5	13
II ₁	3	4	0	5	12
II ₂	0	1	1	2	4
II ₃	5	3	6	4	18
II ₄	2	3	1	1	7
III ₁	2	2	7	8	19
III ₂	1	2	4	7	14
total	16	18	21	32	87

Table 6. Correlation between histologic groups and thyroid antibody titers.

histologic group	cases	antithyroglobulin antibody			antimicrosomal antibody		
		negative	positive	strong positive	negative	positive	strong positive
I	13	12	1	0	9	4	0
II ₁	14	9	3	2	5	3	6
II ₂	4	3	1	0	0	4	0
II ₃	19	13	5	1	4	7	8
II ₄	7	7	0	0	3	4	0
III ₁	19	17	2	0	8	9	2
III ₂	14	10	4	0	8	5	1
total	90	71	16	3	37	36	17

note : antithyroglobulin antibody

negative : the titer <1:400

positive : the titer 1:400~1:10000

strong positive : the titer >1:10000

antimicrosomal antibody

negative : the titer <1:1600

positive : the titer 1:1600~1:10000

strong positive : the titer >1:10000

II-1-3 抗甲状腺抗体（抗サイログロブリン抗体，あるいは抗マイクロソーム抗体）抗体価との関連

組織型別に抗体価を表示すると Table 6 となる。陽性例はII₁型（14例中9例うち強陽性6例），II₂型（4例中4例），II₃型（19例中15例うち強陽性8例）に多く，一方III₂型（14例中7例），III₁型（19例中11例），II₄型（7例中4例），I型（13例中5例）では陽性例はほぼ半数以下となり，抗体価の高いものはほとんどない。

II-1-4 手術時検査でT₄，T₃が高値を示した症例（以下手術時機能亢進の症例と記載する。）はIII₂グループに集中している（21例中9例）。

II-1-5 手術前投与薬剤との関連

術前投与薬剤としては，何種類かのものが単独に，または2種類以上が併用されており，その投与期間も必ずしも一定ではないが，次のようにまとめることができる。チアマゾール単独43例，チアマゾールとヨウドレシチンまたはルゴールの併用42例，チアマゾールとプロピルチオユラシル（PTU）さらに一部ヨウドレシチン併用2例，PTU単独8例，PTUとヨウドレシチンまたはルゴール併用11例，ルゴール単独またはヨウドレシチンとの併用5例，不投薬1例となっている。これら前処置をグループ別にまとめると Table 7 となる。

チアマゾールの単独またはヨード剤との併用投与例と PTU の単独またはヨード剤との併用投与例を比較するとグループ間での分布に大きな相異のないものが大部分であるが，III₂型では PTU 投与例の割合が高い（16例中8例）。一方ヨード剤を併用せずチアマゾールまたは PTU 単独または両剤の併用またさらに不投薬例とそれらにヨード剤を併用した例とを比較すると，II₂型（7例中6例），II₄型（10例中8例）にはヨード剤を投与しない例が多く，反対に II₃型（20例中13例）殊に III₂型（18例中14例）ではヨード剤投与例の多いことが目立っている。

前項で述べた手術時の機能亢進例がIII₂型に著しく多いことと，ヨード剤投与との関連を知るため，機能亢進例とその他症例とを治療薬剤によって分類すると Table 8 となり，ヨード剤と機能亢進との間に明確な関連があるとの成績は得られない。

II-1-6 術後の機能低下症発生との関連

術後，臨床的に明らかな機能低下症状を示した症例はII₁のグループに頻度が高く（14例中7例），II₃型にも比較的多い（20例中4例）。

Table 7. Correlation between histologic groups and pre-operative drug treatment.

group	T	P	TI	PI	TP	TPI	I	(-)	total
I	7	2	11	0	0	0	1	0	21
II ₁	5	1	7	1	0	0	0	0	14
II ₂	5	0	1	0	0	0	0	1	7
II ₃	6	1	8	2	0	0	3	0	20
II ₄	6	1	2	0	1	0	0	0	10
III ₁	12	1	7	2	0	0	0	0	22
III ₂	2	2	6	6	0	1	1	0	18
total	43	8	42	11	1	1	5	1	112

T : Thiamazole

P : PTU (Propylthiouracil)

TI : Thiamazole and Iodolecithine or Lugol (combination recipe)

PI : PTU and Iodolecithine or Lugol (combination recipe)

TP : Thiamazole and PTU

TPI : Thiamazole and PTU and Iodolecithine (combination recipe)

I : Iodolecithine or Lugol (single or combination recipe)

(-) : no drug

Table 8. Patients with hyperthyroidism and those with non-hyperthyroidism in Group III₂ as related to pre-operative drug treatment.

	T	P	TI	PI	TPI	I	total
hyperthyroidism	0	2	1	5	0	1	9
non-hyperthyroidism	1	0	2	0	1	0	4

note : T₃ serum level of hyperthyroidism >180 ng/dlT₄ serum level of hyperthyroidism >11 μg/dl

次に術後機能低下症または低下傾向（退院時血清T₄、T₃値の正常値以下のものをここで仮に低下傾向として扱う。）を示した症例について病理組織所見を要約するとTable 9、Table 10となる。

術後機能低下症を来した症例では、リンパ球浸潤（12例中11例に陽性）、リンパ濾胞形成（12例中11例に陽性）、形質細胞浸潤（12例中8例に陽性）などの炎症性反応が強い。小胞は小型のものが多く（12例中9例）、上皮細胞は背の低いものが少ない（12例中2例）。また上皮細胞の崩壊像（または膨化度性像）は12例中11例に認められた。

術後機能低下傾向の症例では、炎症性反応は低下症例より軽度で、リンパ球浸潤は17例中11例、リンパ濾胞形成は17例中5例に認められるが、小胞は大型のものの割合がより多く（17例中11例）、上皮細胞には背の高いものは少なく（17例中4例）、その他の所見も機能低下を示さなかった症例と大差はない。

III 因子分析による成績

算出された因子負荷行列はTable 11に示されている。第1因子（F-1）の因子負荷量のうちで、正の大きい値を示すものは形質細胞、次いでリンパ球の浸潤、リンパ濾胞の形成と上皮細胞の崩壊像などであり、負の値の大きいものは、小胞内コロイド量と扁平な小胞上皮細胞に囲まれた大型小胞である。このことからこの因子は炎症性反応を示す因子と解釈される。第2因子（F-2）については負荷量の正の大きい値を示すものは、コロイド量と扁平な小胞上皮細胞に囲まれた大型および

Table 9. Histologic findings in 12 patients with postoperative hypothyroidism.

size of follicles	large	middle		small	
	17 % (2 cases)	8 % (1 case)		75 % (9 cases)	
height of epithelium	high	middle		low	
	42 % (5)	42 % (5)		16 % (2)	
	+++	++	+	±	—
infiltration of lymphocytes	67 % (8)	25 % (3)	0 % (0)	0 % (0)	8 % (1)
lymph follicles	33 % (4)	42 % (5)	17 % (2)	0 % (0)	8 % (1)
infiltration of plasmacytes	17 % (2)	25 % (3)	25 % (3)	0 % (0)	33 % (4)
fibrosis	0 % (0)	17 % (2)	17 % (2)	42 % (5)	24 % (3)
papillary projections of high columnar epithelium	0 % (0)	8 % (1)	0 % (0)	34 % (4)	58 % (7)
papillary projections of low columnar epithelium	0 % (0)	0 % (0)	25 % (3)	42 % (5)	33 % (4)
colloid	17 % (2)	17 % (2)	58 % (7)	0 % (0)	8 % (1)
oxyphilic cells	0 % (0)	8 % (1)	17 % (2)	0 % (0)	75 % (9)
destruction of epithelial cells	33 % (4)	17 % (2)	25 % (3)	17 % (2)	8 % (1)

Table 10. Histologic findings in 17 patients with postoperative sub-clinical hypothyroidism.

size of follicles	large	middle		small	
	64 % (11 cases)	18 % (3 cases)		18 % (3 cases)	
height of epithelium	high	middle		low	
	24 % (4)	47 % (8)		29 % (5)	
	+++	++	+	±	—
infiltration of lymphocytes	6 % (1)	29 % (5)	18 % (3)	12 % (2)	35 % (6)
lymph follicles	0 % (0)	6 % (1)	18 % (3)	6 % (1)	70 % (12)
infiltration of plasmacytes	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	100 % (17)
fibrosis	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	65 % (11)	35 % (6)
papillary projections of high columnar epithelium	6 % (1)	12 % (2)	47 % (8)	12 % (2)	23 % (4)
papillary projections of low columnar epithelium	0 % (0)	0 % (0)	18 % (3)	64 % (11)	18 % (3)
colloid	12 % (2)	52 % (9)	18 % (3)	18 % (3)	0 % (0)
oxyphilic cells	6 % (1)	29 % (5)	12 % (2)	12 % (2)	41 % (7)
destruction of epithelial cells	0 % (0)	0 % (0)	6 % (1)	6 % (1)	88 % (15)

小型の小胞であり、負の大きい値を示すものは、背の高い上皮細胞に囲まれた大型小胞と背の高い上皮細胞の乳頭状増生であり、これは上皮細胞の肥大、増生傾向を示す因子と解釈される。次に第3因子は同様に上皮細胞の再生とその退行性傾向を示す因子と考えられる。それら因子の寄与率は第1因子が23.5%、第2因子が16.8%、第3因子が10.1%となり、第3因子までで50.4%の累積寄与率が得られる。このことから各症例を仮にこの3次元の因子空間内での座標として表せば、これら症例の組織像は半分以上がこの空間内の位置により表現されることが知られる。しかし、3次元空間の表出は困難であるので、ここでは2種の2因子平面への投影図を用いて表出することにする。第1因子と第2因子軸からなる平面上への投影図からは組織像の40%以上の情報が得られ、第1因子と第3因子軸平面上の投影図から33.6%の情報が得られることになる。

Table 11. Factor loading matrix.

	F - 1	F - 2	F - 3	F - 4	F - 5
1. L. Follicle, H.	-0.14	-0.70	-0.23	-0.01	0.24
2. L. Follicle, M.	-0.24	-0.21	0.17	-0.85	0.12
3. L. Follicle, L.	-0.52	0.46	-0.44	0.19	-0.41
4. M. Follicle	-0.08	0.16	0.46	0.30	0.26
5. S. Follicle, H.	0.49	-0.44	0.29	0.06	-0.41
6. S. Follicle, L.	-0.12	0.47	0.16	0.33	0.47
7. Solid	0.67	-0.38	0.01	0.27	-0.03
8. Regenerative	0.56	0.28	-0.46	-0.20	0.27
9. Lymphocyte	0.72	0.43	0.21	0.12	0.02
10. Lymph follicle	0.61	0.42	0.09	0.01	-0.03
11. Plasma cell	0.78	0.18	-0.31	-0.10	-0.03
12. Fibrosis	0.41	-0.02	0.36	-0.04	-0.10
13. Papillary, H.	0.08	-0.67	-0.28	0.36	0.31
14. Papillary, L.	-0.12	0.35	0.43	-0.16	0.38
15. Colloid	-0.57	0.61	-0.15	0.05	-0.15
16. Oxyphilic	0.21	-0.01	0.47	-0.03	-0.30
17. Destruction	0.75	0.31	-0.36	-0.21	0.08

Contribution of factors

F - 1	F - 2	F - 3	F - 4	F - 5
23.5 %	16.8 %	10.1 %	7.6 %	6.6 %

III-1 クラスター分析による分類グループの第1・第2因子軸平面および第1・第3因子軸平面上での分布

以上の理由からクラスター分析によって得られたグループの分布を第1・第2因子軸平面および第1・第3因子軸平面上で視覚的にとらえたものがFig. 3, 4, 5, 6, 7, 8である。この平面上でこれらグループはあるまとまりをなして存在していることが知られる。

III-2 手術前の投与薬剤による甲状腺組織像への影響

術前投与薬剤による影響を比較するためチアマゾール単独とPTU単独投与例をまとめ、一方チアマゾールとヨウドレシチンまたはルゴールとの併用例とPTUとヨウドレシチンまたはルゴールとの併用例およびその他の症例にまとめて、これら症例が第1・第2因子軸平面でどのように分布しているかを示したものがFig. 9, 10, 11である。この平面上で見る限り術前投与薬剤が組織像に及ぼす影響は著しいものとは考え難い。

Fig. 3. Distribution of 7 groups obtained by cluster analysis in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 – Factor 2 plane.

Fig. 4. Distribution of 7 groups obtained by cluster analysis in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 – Factor 2 plane.

Fig. 5. Distribution of 7 groups obtained by cluster analysis in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 2 plane.

Fig. 6. Distribution of 7 groups obtained by cluster analysis in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 3 plane.

Fig. 7. Distribution of 7 groups obtained by cluster analysis in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 3 plane.

Fig. 8. Distribution of 7 groups obtained by cluster analysis in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 3 plane.

Fig. 9. Distribution of cases on various preoperative drug treatments in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 2 plane.

Fig. 10. Distribution of cases on various preoperative drug treatments in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 2 plane.

Fig. 11. Distribution of cases on various preoperative drug treatments in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1—Factor 2 plane.

Fig. 12. Distribution of cases with various lengths of pre-operative course in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1—Factor 2 plane.

Fig. 13. Distribution of cases with various lengths of pre-operative course in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 - Factor 2 plane.

III-3 初診から手術までの経過期間の長短による影響

初診から手術までの経過期間を便宜的に短いものから順に、3ヶ月未満、3ヶ月以上6ヶ月未満、6ヶ月以上1年未満と1年以上の4群に分け、これを6ヶ月未満と6ヶ月以上の2グループに分けて、それぞれの症例が第1・第2因子軸平面でどのように分布しているかを示したものがFig. 12, 13である。右下隅に位置する術後機能低下症を来した特殊例を除けば、経過の短いものから長いものへとその分布はほぼ段階的に、下方から左上方へと移動していることが知られる。これは組織像において小胞上皮細胞の肥大、増生の目立っていたものから順次小胞上皮細胞の背の低いコロイド貯溜の多いものに移っていることを示している。

III-4 手術時の甲状腺機能と甲状腺組織像との関連

手術時の甲状腺機能検査において血清 T_3 、 T_4 値がなお高値を示している症例の甲状腺を一応甲状腺機能亢進状態にある甲状腺と考え、これら症例を第1・第2因子軸平面にプロットしたものがFig. 14である。この図からこれら症例は組織像において一定の傾向を示すものに偏っていることが判る。すなわち炎症性反応を多少とも伴っていても小胞上皮細胞にはむしろ肥大増生の傾向が少なく、コロイドを多く貯溜した大型小胞の優勢となっているものに甲状腺の機能亢進状態との関連の深いことが知られる。

III-5 血中抗甲状腺抗体価との関連

抗サイログロブリン抗体および抗マイクロゾーム抗体陽性の症例をそれぞれ第1・第2因子軸平面にプロットするとFig. 15, 16となる。この分布から炎症性反応の目立ったものに抗体価の高いものの多いことが知られる。

Fig. 14. Distribution of cases with high serum levels of thyroid hormones at operation in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 - Factor 2 plane.

Fig. 15. Distribution of cases with serum antithyroglobulin antibody before operation in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 - Factor 2 plane.

Fig. 16. Distribution of cases with serum antimicrosomal antibody before operation in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 2 plane.

Fig. 17. Distribution of cases with postoperative hypothyroidism in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 2 plane.

Fig. 18. Distribution of cases with postoperative subclinical hypothyroidism in 118 surgically treated cases with Graves' disease on 2-dimensional Factor 1 — Factor 2 plane.

III—6 甲状腺切除術後の甲状腺機能低下症発生との関連

甲状腺切除術後，臨床的に明らかな機能低下症状を呈した症例をプロットするとFig・17となる。これら症例は全症例の中で右下隅から右縁に近く分布しており，これらの甲状腺組織像は炎症反応が強いものか，あるいは炎症反応を伴いながら，相対的に上皮細胞の肥大，増生傾向の少ないものであることを示している。

III—7 術後甲状腺機能低下傾向（subclinical hypothyroidism）との関連

術後，明らかな臨床的甲状腺機能低下症状を呈してはいないが，血清中 T_3 ， T_4 が正常値以下である症例をプロットするとFig・18となる。甲状腺機能正常化症例との間に著明な分布の差を認め難い。

考 察

Graves病では薬物療法と並んで，一部症例では手術療法も行われている。しかし症例によっては，術後機能低下状態に陥るものもあり，甲状腺へのリンパ球浸潤との関連が指摘されていた²⁾。従ってその点の確認とともに，新しい知見をも加えて術前の生検，あるいは手術時の病理組織像から，術後の甲状腺機能の推移が予見できれば，その意義は大きい。

I Graves病甲状腺組織像について

I—1 治療による組織像の修飾

一般にGraves病甲状腺の組織像としては，背の高い上皮細胞が小胞を囲み，あるいは小胞内に乳頭状に増生することが基本であると考えられてきた⁷⁾。一方，間質にリンパ球浸潤やリンパ濾胞の形成の見られることも時々みられる所見であり，Graves病と橋本病の合併としてのHashitoxicosisの概念が導入されるとともに，これら炎症性反応に関する考え方が，Hashitoxicosisを一つ

の疾患単位と考えるか否かの判断にも大きくかわってくることとなった。またこれに関連して、当初炎症細胞浸潤の少ない甲状腺過形成の症例においても抗甲状腺剤 (carbimazol や propranol) の投与によってリンパ球の浸潤が惹起されるとする報告¹²⁾も見られ、動物実験においては thyroxine がリンパ球の増生を促すとする報告¹¹⁾もあり、リンパ球浸潤の解釈に関しても、被投与薬剤への考慮が必要であることを思わせる。しかし今回の検索結果からは、短期間の前処置についてのものではあるが、抗甲状腺薬剤が Graves 病甲状腺内の炎症性反応を増強させるとの明らかな成績は得られなかった。

I-2 Graves 病甲状腺の組織型について

Graves 病甲状腺の組織像については上に記した組織所見の外にも小胞の大きさや小胞内のコロイド含量についても、種々の意見が述べられている。しかし、これらいわゆる Graves 病甲状腺の組織像とされているものは単一研究者が多数の症例について同一判定規準のもとに検索して得られた成績に基づいて得られたものとはいえず、このような異質の成績を引用し比較検討し考察しても、そこに新しい解釈が得られるということは困難と言わなければならないであろう。

そこで今回、著者らは 118 例の臨床的に Graves 病と診断された手術症例について、その組織像を検討するにあたり、できるだけ客観的にそれを把握することを留意した。すなわち、まず従来から得られている甲状腺の機能形態学的研究の成果を背景にして橋本病甲状腺の病理組織像を分類するに際してクラスター分析を適用した経験⁹⁾を参考に組織所見として 17 項目を選び出し、これらを数量化してクラスター分析を行った。その結果得られた 7 グループをその特徴的組織像から整理すると、大型小胞群 (Ⅲ₁, Ⅲ₂) と非大型小胞群 (Ⅰ, Ⅱ₁~Ⅱ₄) に、また比較的炎症細胞浸潤の強い群 (Ⅱ₁, Ⅱ₂, Ⅱ₃) と比較的乏しい群 (Ⅰ, Ⅱ₄, Ⅲ₁, Ⅲ₂) に、またさらに上皮細胞の背が高く乳頭状の増生を伴う群 (Ⅱ₄) と上皮細胞の背が中等度の群 (Ⅰ, Ⅱ₁, Ⅱ₃)、背の低い群 (Ⅲ₁, Ⅲ₂) にまとめることもできるが、ここに得られた分類は単一所見が強調されたグループではなく、これらの特徴を互に組合せ、さらに他の所見をも含めての複合的かつ多角的なグループ分けになっていることが知られる。

I-2-1 Graves 病甲状腺の組織型と臨床像との対応

殊に術後の甲状腺機能低下症の発症とも関連して、ここに得られた組織型が臨床像と関連を持っているならば、その臨床的意義は大きいと考えられる。そこで初診から手術までの期間、血清抗甲状腺抗体価、手術時の甲状腺機能検査成績を術後の機能低下症の発症と関連して、対比検討すると、グループ間にある程度の特異性が認められる。殊に術後の甲状腺機能低下症例は Ⅱ₁, Ⅱ₃ のグループに頻度高く認められ、これらは組織学的には炎症所見を伴う小型小胞型の像を持つものである。特に、個々の症例について検討すると、リンパ球浸潤、リンパ濾胞の形成、形質細胞浸潤の見られる症例は機能低下を来すことが多く、この点に関しては従来の報告^{4) 6) 11)}においても同様の傾向の認められていることが多い。また、これら症例では抗甲状腺剤による薬物療法によっても機能低下をきたし易いと云われている⁵⁾。またリンパ球性甲状腺炎の中には、一過性の hyperthyroidism の症例がみられるとされている³⁾が、そのような症例は Graves 病の症状を呈し、手術後機能低下に陥いる可能性があるだろう。一方小胞上皮細胞については、背の高い上皮細胞を多く含む症例は術後機能低下を起し難いことが知られ、上皮細胞の性状への配慮が臨床面から見て重要なものと考えられる。

I—2—2 甲状腺機能亢進と関連する組織像

甲状腺組織型のうち、III₂型に機能亢進の症例が集中している。この型は低上皮細胞に囲まれた大型小胞を主とするコロイド貯溜型として理解される組織像をもつ。また第1・第2因子軸平面上での症例の分布位置からも、甲状腺機能亢進状態と関連の深い組織像は、上に述べたと同様の組織像であることが示されている。しかしこのような組織像は一般にはむしろ甲状腺の機能は抑制された像であるとして理解されてきたものである。従ってこの知見は、今後甲状腺の組織像からその機能状態を推測する際に新しい視点を提供するものであるとも考えられるが、以下の点についての考察も必要であろう。すなわち、III₂型にはヨード剤を前処置されている症例が多いところから、これがここで云う機能亢進状態と関連している可能性も否定できない。しかし Table 8 からこれら二者の間には直接の深い相関を認めることはむづかしい。またこれら症例ではヨード剤を投与されたために、何らかの径路を経て T₄、T₃ が増加し、この T₄、T₃ の増量が甲状腺をむしろ feedback 機構を介して抑制していると推察することも可能であろう。とすれば、甲状腺のこの時の像は亢進像を表しているというより、抑制像を表していると解釈すべきものとなる。ところが Graves 病の際の甲状腺刺激因子は TSH でなく、T₄、T₃ による feedback 抑制を免れているものとすれば、このよう解釈も成り立ち難い。とすればやはり上に述べた甲状腺組織像は機能亢進と関連した像であり、又ヨード剤は Graves 病甲状腺に直接働いて、コロイドの貯溜と小胞の大型化、細胞の扁平化をもたらす傾向を持っているものと解釈すべきであろう。

II クラスタ分析による分類グループの第1・第2因子軸平面上での分布

クラスタ分析によって得られた各グループは因子平面上で、あるまとまりを持って分布していることが知られるが、一面、一方向に引き伸ばされたように分布していることも判る。これは組織所見の評点からクラスタ分析を行う際にはそのままの値で処理したのに反して、因子分析の際には、まず基準化したのち計算しているため、炎症性反応所見のように相対的変動の大きいものは、絶対的変動は小さくても表に現れてくるからである。このような評点の扱い方については前回⁸⁾にも検討したところではあるが、その優劣については簡単に結論付けることはむづかしい。また因子分析は観測値から一次の線型結合によって因子を抽出してくるものであるから、初めの観測項目が適当なものでない限り、所詮は高次の複合的所見が抽出されてくることは期待できない。ここでは組織学的観測項目として方法の部に記載した17項目の所見を選び、その評点を用いて計算を進めたものであるが、これらは著者らが今までに行ってきた機能形態学的な観察から有意義なものであらうと推測したものであり、従来 Graves 病や Hashitoxicosis で重視されている所見はすべて含まれている。その結果すでに述べたように、臨床像との間に深い関連性が得られたことから、これら組織学的所見の選択はある程度正鵠を得ていたものと考えられる。

III Graves 病甲状腺組織像のクラスタ分析から見た型分け

クラスタ分析によって得られた各グループすなわち I、II₁、II₂、II₃、II₄、III₁、III₂ の各型は、それぞれの型に属する症例の組織学的所見の集計ヒストグラムから、順に大、中型小胞・中高上皮型、伴炎症コロイド減少型、伴炎症増生上皮退行型、伴炎症コロイド貯溜型、上皮肥大増生型、大型小胞低上皮型、低上皮コロイド貯溜型として理解することができる。

元来クラスタ分析による分類とは、相互に位置の近いものをまとめてゆくことによって出来上ってくるものであり、今回の研究に関して云えば、甲状腺組織像の17の組織所見を軸とする17次元空間内での各症例の位置の相互距離の近いものがまとめられてきて型分けが行われたものである。

この結果が臨床所見とも関連性を示し、殊に術後の機能低下を来し易いグループをまとめ出したことは興味深く、今後とも一つの分類法として試みる価値のある手法であると考えられる。

なお術後機能低下症を来した症例は一方に片寄って分布しているとはいうものの、他の症例と明確に隔たった一群として存在しているとも認め難かった点から、これらも Graves 病の中広い括りの中での辺縁部症例と考えて特に矛盾があるとは考えられず、今回の組織学的研究からは、Hashitoxicosis を疾患単位として明確化するには至らなかった。今後さらに多方面からの検討が必要であろう。

結 語

今回、臨床的に Graves 病と診断された症例118例の手術切除甲状腺を病理組織学的に検索した。この際、17項目の組織所見を選び、これを数量化し、クラスター分析の手法を用いて分類し、また因子分析の手法によって組織学的な概観像をとらえようとした。クラスター分析の結果では I, II₁, II₂, II₃, II₄, III₁, III₂ の7群が得られたが、これらは大型小房型と非大型小房型に2大別され、また炎症像の多寡によっても2大別されるものであるが、これら特徴像のほかに上皮細胞の性格などをも含めた多角的分類となっている。

そして各群は臨床像との対比において、ある程度の特徴を示し、中でもリンパ球浸潤やリンパ濾胞の形成、さらに形質細胞浸潤を認める小型小房型において、術後機能低下を示す率が高く、一方大型小房型には術後の機能低下例は少ないことが確認された。これら分類は実際治療面に役立つものであり、臨床病理学的に意義のあるものと考えられる。

文 献

- 1) Fisher, E.R.: Pathology of the thymus and its relation to human disease, 676—726. Ed. by R.A. Good and A.E. Gabrielsen, The thymus in immunology, Harper and Row, New York, 1964.
- 2) Hargreaves, A.W. and Garner, A.: The significance of lymphocytic infiltration of the thyroid gland in thyrotoxicosis. Brit. J. Surg., 55: 543—545, 1968.
- 3) Inada, M., Nishikawa, M., Naito, K., Ishii, H., Tanaka, K. and Imura, H.: Reversible changes of the histological abnormalities of the thyroid in patients with painless thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52: 431—435, 1981.
- 4) Levitt, T.: Evolution of the toxic thyroid gland. A clinical and pathological study based on 2114 thyroidectomies. Lancet, 261: 957—965, 1951.
- 5) 水上勇治, 松原藤継: 慢性甲状腺炎, Graves 病の臨床病理学的研究。—その組織分類と機能との関連—日内会誌, 69: 321—329, 1979.
- 6) Olsen, R.O., Nishiyama, R.H. and Graber, L.W.: Thyroidectomy for hyperthyroidism. Arch. Surg., 101: 175—180, 1970.
- 7) Rosai, J.: Diffuse hyperplasia (in thyroid gland), 340—343. Ed. by J. Rosai, Ackerman's surgical pathology, The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1981.
- 8) 嶋崎昌義, 三橋武弘, 北畠 暁, 鈴木 尊志: 疾患の調査研究を目的とする病型分類のためのクラスター分析の適用。1. 慢性甲状腺炎の病理組織学的病型分類をモデルとして。阪市医誌, 25: 247—258, 1976.
- 9) 嶋崎昌義, 安村兆仙: 病理組織診断の基準について (特集/慢性甲状腺炎)。ホルモンと臨床, 25: 481—492, 1977.
- 10) Welsum, M.V., Feltkamp, T.E.W., De Vries, M.J., Doctor, R., Vanzijl, J. and Henne-mann, G.: Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. A search for an ex-

- planation. Brit. Med. J., 4: 755–756, 1974.
- 11) Whitesell, F.B. Jr. and Black, B.M.: A statistical study of the clinical significance of lymphocytic and fibrocytic replacements in the hyperplastic thyroid gland. J. Clin. Endocr., 9: 1202–1215, 1949.
- 12) Young, R.J., Sherwood, M.B., Simpson, J.G., Nicol, A.G., Michie, W. and Swanson, Beck, J.: Histometry of lymphoid infiltrate in the thyroid of primary thyrotoxicosis patients. Relation of extent of thyroiditis to preoperative drug treatment and postoperative hypothyroidism. J. Clin. Path., 29: 398–402, 1976. (受付日: 57. 8. 23)