

甲状腺乳頭癌における ground glass nuclei の出現に関する研究

—パラフィン包埋標本における各種固定液の影響について—

清野 徳彦

甲状腺乳頭癌に高頻度に出現する ground glass nuclei (GGN) に関してその細胞核の形態学的特徴を解析し、ホルマリン固定の期間および固定液の差による出現頻度を検討し、さらに、他の結節性病変と比較することにより GGN の乳頭癌における特異性を研究した。

1) GGN の評価にあたっては、光学顕微鏡を用いた著者の視覚的判定と画像解析装置 IBAS を用いて数量化した成績はよく一致し、視覚的評価が客観性を有するものであることが示唆された。

2) 乳頭癌20例において腫瘍組織中に clear nucleus (CN) が認められたものは11例 (55%) であり、pseudoclear nucleus (PN) は100%に認められた。また、各疾患について細胞1,000個中の CN および PN の出現頻度をみると、乳頭癌では平均0.51%であった。一方、濾胞癌、濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫においては CN が出現したものは1例も認められなかった。また、PN の出現頻度は乳頭癌で平均18.3%、濾胞癌で平均1.5%、濾胞腺腫で平均2.8%、腺腫様甲状腺腫で平均1.8%であった。乳頭癌における PN の出現頻度は他の疾患群のそれと比して有意に高値であった ($p < 0.001$)。これらの成績より、CN と PN の両者を併せて GGN と規定した方が実際的であると思われた。

3) 20%ホルマリン液中に5年間保存されていた乳頭癌組織中の GGN の出現頻度は、同固定液中で24~48時間固定後の組織のそれに比べ有意に高値であった ($p < 0.01$)。

4) 固定液の種類による GGN の出現頻度の差を観察すると、乳頭癌ではホルマリン液の濃度が高くなるほど高頻度にみられ、複合固定液での出現頻度は20%ホルマリン液のそれに比して高値であった。また、非乳頭癌でも同様の成績であった。(平成6年2月25日採用)

A Study of the Presence of Ground Glass Nuclei in Papillary Carcinoma

—The Effect of Various Fixatives on Paraffin-Embedded Sections—

Tokuhiko Kiyono

It is universally accepted that the presence of ground glass nuclei is an important finding in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. However, they appear only in specimens in paraffin-embedded histological sections, and not in frozen sections or cytological specimens. This led to the conclusion that ground glass nuclei

are an artifact of fixation and/or embedding. However, if they are an artifact of fixation or embedding, a question arises as to whether or not such an artifact is of value as a definitive sign for establishing a diagnosis of papillary carcinoma. This study was undertaken to try to answer that question.

1) To confirm whether or not the author's microscopic observations were exact, we attempted to carry out automatic imaging analysis with the Interaktives Bild-Analysen System (IBAS). The author's microscopic observations consisted of data obtained by the IBAS.

2) Among 20 cases of papillary carcinoma, clear nuclei were observed in 11 cases (55%) and pseudoclear nuclei were noted in 20 cases (100%). When 1,000 papillary cancer cells were counted in 10 cases, the average incidences of clear nuclei and pseudoclear nuclei was found to be 0.51% and 18.3%, respectively. In 10 cases in which 1,000 cells were counted, the average incidence of pseudoclear nuclei was 1.5% in follicular carcinomas, 2.8% in follicular adenoma and 1.8% in adenomatous goiters. The incidence of pseudoclear nuclei in papillary carcinoma was higher than that for the other nodular lesions ($p < 0.001$). No clear nucleus was found in follicular carcinomas, follicular adenomas or adenomatous goiters. Therefore, it seems rational to consider pseudoclear nuclei to be ground glass nuclei.

3) The incidence of ground glass nuclei fixed with 20% formalin during a five year period was higher than that in 24-48 hours ($p < 0.01$).

4) The incidence of ground glass nuclei in compound fixatives was higher than that in 20% formalin. The incidence of ground glass nuclei increased with higher concentrations of formalin. This was also true in benign lesions. (Accepted on February 25, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20(2): 67-76, 1994

Key Words ① Papillary carcinoma of the thyroid ② Ground glass nuclei
③ IBAS ④ 20% Formalin ⑤ Compound fixatives

緒 言

スリガラス状核, ground glass nuclei (以下 GGN と略す)は甲状腺乳頭癌の診断基準の一つとして近年非常に重要視されるようになった^{1),2)}。しかしながら通常 GGN は, 固定標本において高頻度に出現し, 穿刺吸引細胞診もしくは凍結切片標本では殆ど認められないため, 永久標本製作過程によって生じる一種の人工産物ではないかとの意見もある²⁾。したがって, このように由来の明らかでない所見を用いて組織診断を行うことについては, 疑問が残る。また, GGN の形態学的定義について, どのような所見をどの程

度の範囲まで GGN と規定するかを明確に記載した文献は見当たらない。そこで, 著者は甲状腺乳頭癌に関して, その細胞核の形態的特徴を解析し, ホルマリン固定の期間および固定液の差によるこれらの特徴的所見を示す核の出現頻度を検討し, さらに, 他の結節性病変と比較することにより GGN の乳頭癌における特異性を研究した。

方法および対象

1) 細胞核の形態的解析

光学顕微鏡を用いた視覚的評価が検者の主観に影響されるか否かを検討する目的で, 画像解

析装置を用いて核形態の数量的解析を行った。

対象は乳頭癌、濾胞癌、濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫の各1例である。いずれも20%ホルマリン液で固定後、hematoxylin and eosin (HE) 染色による組織標本を作成し、400倍の顕微鏡写真を撮影し、無作為的に細胞核200個を視覚的に評価した。評価の方法は、細胞核を Hapke ら²⁾ の分類にしたがい、**Figure 1** に示すように、核膜の辺縁にクロマチンが分布して中心が透瞭像を示す核を clear nucleus (以下 CN と略す) とし、糸状あるいはビーズ状に凝集したクロマチンが核内に分布している核を pseudoclear nucleus (以下 PN と略す) とし、クロマチンがリンパ球の核のように均一に分布している核を ordinary nucleus (以下 ON と略す) とした。各疾患について、細胞核の形態を視覚的に評価し、それぞれの核所見の出現頻度をパーセントで表示した。次に、これらの細胞核について、Carl Zeiss 社製画像解析装置 IBAS-2000 (Interaktives Bild-Analysen System) を用いて細胞核内のクロマチン分布を数量化した。顕微鏡写真を cathode ray tube 上に入力し、デジタイザーを用いて、核膜の外縁を全周性にトレースした region of interest (ROI) を設定し、1 pixel 当たりの平均透過光量を w (whole) とした。また、核の中心部で核膜および核膜辺縁のクロマチンが含まれないように、外周面積の約80%の大きさの正円の ROI を設定し、1 pixel 当たりの平均透過光量を c (center) とした。それぞれの ROI 内の透過光量は核内のクロマチン量を反映するため、 w と c の比 (w/c ratio) は核全体と核中心部のクロマチン量の比を示す(**Fig. 2**)。 w/c ratio が大きい値を

示す核ほど中心部が明るい核、すなわち中心部のクロマチン量が少ない核を示し、1 に近付くほど中心部が暗い核、すなわち核内のクロマチンが均一に分布している核を示すことになる。

2) 各種甲状腺疾患における細胞核の形態的解析

甲状腺乳頭癌における、いわゆる GGN の出現頻度を検討する目的で、各種の甲状腺結節性病変の組織標本を視覚的に観察した。対象は乳頭癌10例、濾胞癌7例、濾胞腺腫10例、腺腫様甲状腺腫5例である。20%ホルマリン液を用いて、通常の固定期間である24~48時間固定した後、標本を作成し、HE 染色を行った。これらの各標本を400倍の光学顕微鏡下で観察し、無作為的に10視野を選択して細胞核1,000個の視覚的評価を行った。

3) 固定期間の核形態に及ぼす影響

ホルマリン液の固定期間による、いわゆる GGN の出現頻度に差があるか否かを検討する目

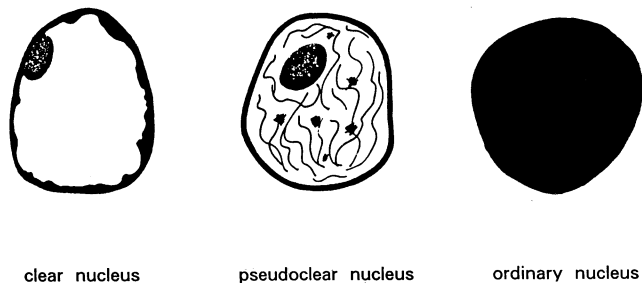


Fig. 1. Classification of clear nucleus, pseudoclear nucleus and ordinary nucleus

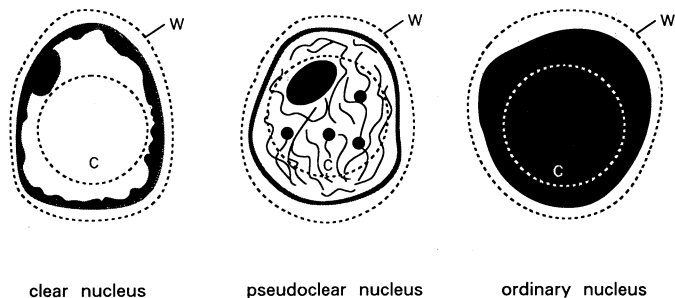


Fig. 2. The entire nucleoplasm (w) and the center part of the nucleoplasm (c) were traced to obtain a w/c ratio for classification of clear nucleus, pseudoclear nucleus and ordinary nucleus with the IBAS.

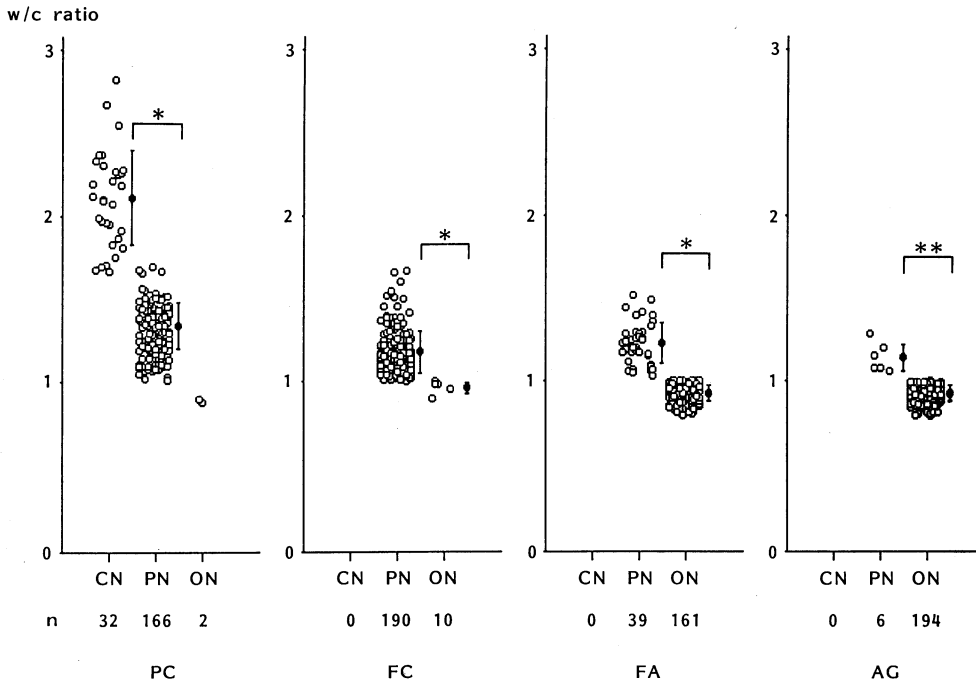
的で、乳頭癌10例を対象として、20%ホルマリン液で24~48時間固定した後作成した標本と、同一症例で5年間固定液中に保存されていた組織の標本とを比較検討した。各標本を400倍の光学顕微鏡下で観察し、無作為に10視野を選択して細胞核1,000個の視覚的評価を行った。

4) 固定液の核形態に及ぼす影響

固定液による、いわゆる GGN の出現頻度に差があるか否かを検討する目的で、種々の固定液を用いて標本を作成した。対象は乳頭癌10例および濾胞腺腫2例、腺腫様甲状腺腫5例の非乳頭癌7例である。各標本の全視野における細胞核(約1,000個)を視覚的に観察した。固定液は変性型固定液として1%, 5%, 10%, 20%,

50%, および100%ホルマリン液および10%リン酸緩衝ホルマリン液を、凝固型固定液として99.5%エタノールおよび冷アセトンを用いた。さらに、複合型固定液としてブアン溶液と B-5 固定液およびカルノア液を用いた。また、電子顕微鏡用固定液2.5%グルタルアルデヒドも使用した。

標本の作成は以下のように行った。手術時に切除された結節性病変の一部を直ちに細切し、一辺が2mmの小切片を各種の固定液に浸して固定した。1%, 5%, 10%, 20%, 50%, 100%ホルマリン液, 10%リン酸緩衝ホルマリン液および2.5%グルタルアルデヒドを用いた群では、約24時間固定後に標本を作成した。99.5%



PC: papillary carcinoma
 FC: follicular carcinoma
 FA: follicular adenoma
 AG: adenomatous goiter

*: p < 0.001
 **: p < 0.01

CN: clear nucleus
 PN: pseudoclear nucleus
 ON: ordinary nucleus

Fig. 3. Correlation between the w/c ratio and the author's microscopic observations

エタノール、冷アセトン、ブアン溶液およびB-5固定液を用いた群では、3～4時間固定した後70%エタノール液を20時間浸透させて標本を作成した。その後、アルコールによる脱水、クロロホルムによる脱アルコールおよびパラフィン浸透を経て、パラフィン包埋した後、4 μ mに薄切してHE染色を行った。

なお、すべての統計学的処理はStudent's *t*-testを用いた。

結 果

1) 細胞核の形態的解析

Figure 3に各種甲状腺疾患における著者の視覚的評価とIBASを用いて得られた数量的評価、すなわちw/c ratioを示した。乳頭癌の細胞核200個中32個(16%)が視覚的にCNと評価され、そのw/c ratioは 2.11 ± 0.29 (mean \pm S.D.)であった。また、166個(83%)がPNと評価され、そのw/c ratioは 1.32 ± 0.15 であり、CN群のそれとの間には有意の差がみられた($p < 0.001$)。また、ONと評価されたものは2個(1%)で、w/c ratioは0.88と1.00であった。

濾胞癌では、200個中CNは1個も認められず、195個(95%)がPNと評価され、そのw/c ratioは 1.18 ± 0.13 であった。また、5個がONと評価され、そのw/c ratioは 0.96 ± 0.03 であり、PN群のそれとの間に有意の差が認められた($p < 0.001$)。

濾胞腺腫では200個中CNは1個も認められず39個(19.5%)がPNと評価され、そのw/c ratioは 1.23 ± 0.12 であった。また、161個(80.5%)がONと評価され、そのw/c ratioは 0.93 ± 0.05 であり、PN群のそれとの間に有意の

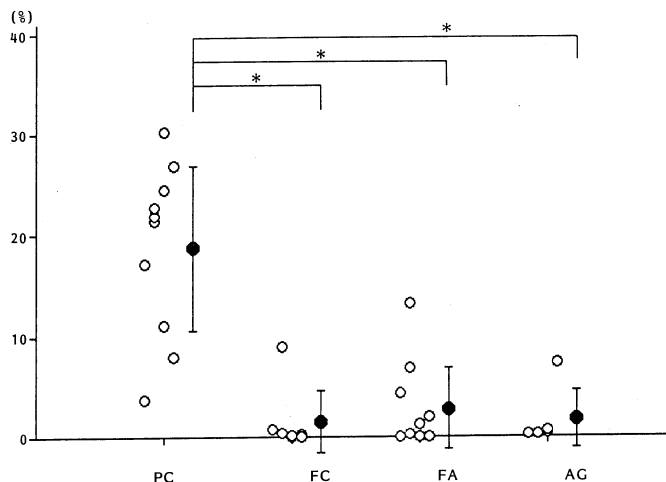
差が認められた($p < 0.001$)。

腺腫様甲状腺腫では200個中CNは1個も認められず6個(3%)がPNと評価され、そのw/c ratioは 1.14 ± 0.08 であった。また、194個(97%)がONと評価され、そのw/c ratioは 0.93 ± 0.05 であり、PN群のそれとの間に有意の差が認められた($p < 0.01$)。

これらの結果をまとめると、著者の視覚的評価でCNと判定した細胞核はすべて乳頭癌にのみ出現し、そのw/c ratioは2.82～1.67であった。また、PNと判定した細胞核はいずれの疾患にも認められたが、そのw/c ratioは1.14～1.32であった。さらに、ONは濾胞腺腫と腺腫様甲状腺腫に多く認められたが、そのw/c ratioは0.80～1.00で、いずれも1以下であった。いずれの疾患においてもCN、PN、ONの3群間にw/c ratioの重なり合いは殆ど認められず、視覚的評価に基づく細胞核の分類はIBASを用いて得られるw/c ratioとよく一致した。

2) 各種甲状腺疾患における細胞核の形態的解析

乳頭癌10例における細胞1,000個中のCNの出



*: $p < 0.001$

PC: papillary carcinoma

FC: follicular carcinoma

FA: follicular adenoma

AG: adenomatous goiter

Fig. 4. Incidence of pseudoclear nuclei in nodular lesions

現頻度は $0.51 \pm 0.96\%$ であった。一方、濾胞癌、濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫においては、細胞1,000個中にCNが出現したものは1例も認められなかった。PNの出現頻度をFigure 4に示す。乳頭癌は平均18.3%、濾胞癌は1.5%、濾胞腺腫は2.8%、腺腫様甲状腺腫は1.8%であり、乳頭癌におけるPNの出現頻度は他の疾患群のそれと比して有意に高値であった ($p < 0.001$)。

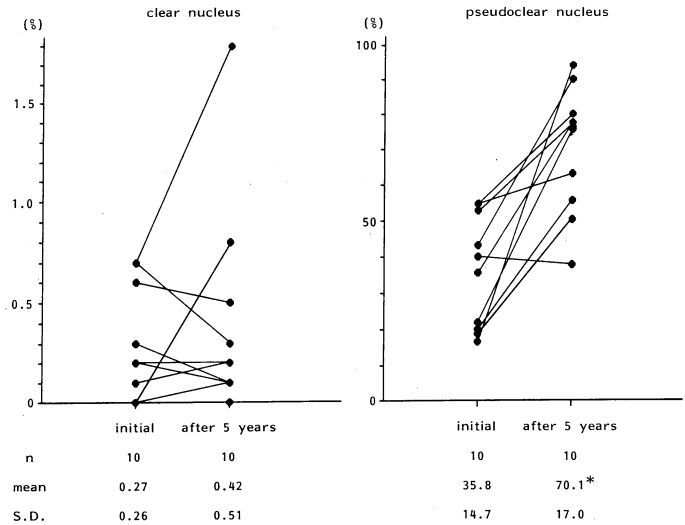
3) 固定期間の核形態に及ぼす影響

通常の固定期間と5年間固定された標本について、そのCNおよびPNの出現頻度をFigure 5に示す。通常の固定期間、すなわち、術後24~48時間20%ホルマリン液で固定された標本におけるCNの出現頻度は $0.27 \pm 0.26\%$ で、5年間固定された標本のそれは平均 $0.42 \pm 0.51\%$ であり、両者間に統計学的に有意の差は認められなかった。一方、PNの出現頻度は前者では $35.8 \pm 14.7\%$ で、後者では $70.1 \pm 17.0\%$ であり、統計学的に有意の差が認められた ($p < 0.01$)。

4) 固定液の核形態に及ぼす影響

13種類の固定液で固定した乳頭癌10例におけるCNの出現頻度はFigure 6に示す。CNの出現頻度は、20%ホルマリン液では $0.51 \pm 0.96\%$ であった。10%リン酸緩衝ホルマリン液ではCNは全く認められなかった。最も出現頻度

の高かった固定液はB-5固定液で $1.9 \pm 2.22\%$ であった。しかしながら、20%ホルマリン液を用いた群と、それ以外の12種類の固定液を用いた



(*: $p < 0.01$)

Fig. 5. Incidence of clear nuclei and pseudoclear nuclei in papillary carcinomas fixed by the routine process and the passage of five years

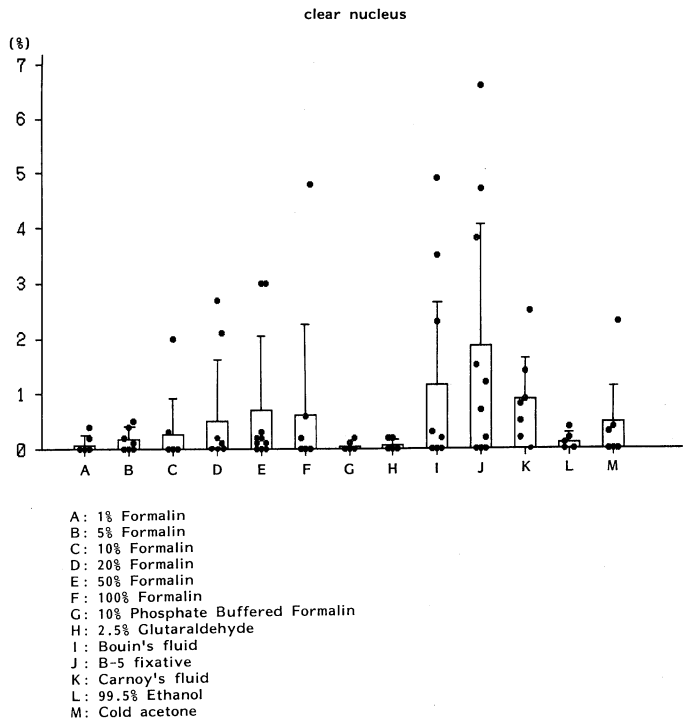


Fig. 6. The incidence of clear nuclei in papillary carcinomas fixed with various fixatives

た群との間には統計学的な有意差は認められなかった。なお、非乳頭癌の7例ではCNが出現したものは1例も認められなかった。

Figure 7 に、乳頭癌10例および非乳頭癌7例におけるPNの出現頻度を示す。棒グラフの左側および closed circle は乳頭癌を、棒グラフの右側および open circle は非乳頭癌を示す。乳頭癌におけるPNの出現頻度は、20%ホルマリン液では $18.3 \pm 7.92\%$ であった。出現頻度の最も低かった固定液は1%ホルマリン液で $7.9 \pm 7.86\%$ であり、最も出現頻度の高かったものはB-5固定液で $47.6 \pm 18.3\%$ であった。PNの出現頻度を20%ホルマリン液と、それ以外の12種類の固定液を用いた群とを比較すると、1%ホルマリン液、5%ホルマリン液、B-5固定液、ブアン溶液との間に統計学的な有意差が認められた(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.025$, $p < 0.01$ と $p < 0.01$)。

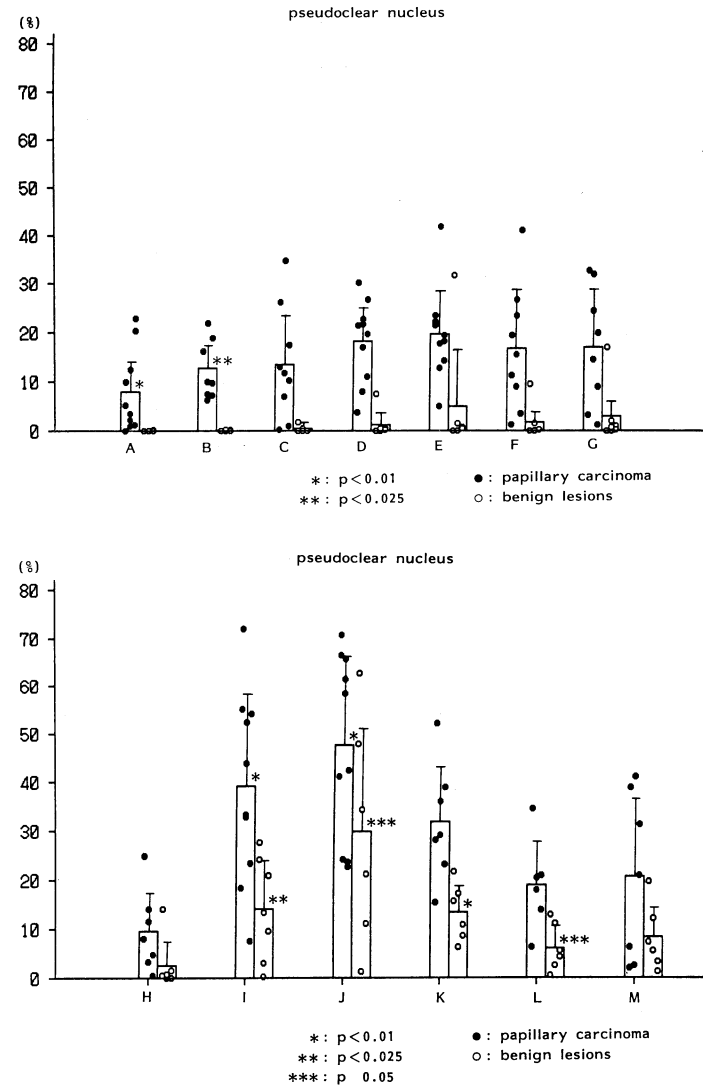


Fig. 7. The incidence of pseudoclear nuclei in papillary carcinomas and benign lesions fixed with various fixatives. The left column shows that in cases of papillary carcinoma. The right column shows that benign lesions

- A: 1% Formalin
- B: 5% Formalin
- C: 10% Formalin
- D: 20% Formalin
- E: 50% Formalin
- F: 100% Formalin
- G: 10% Phosphate Buffered Formalin

- H: 2.5% Glutaraldehyde
- I: Bouin's fluid
- J: B-5 fixative
- K: Carnoy's fluid
- L: 99.5% Ethanol
- M: Cold acetone

考 察

甲状腺癌の94.0%を占める

分化癌は、乳頭癌と濾胞癌に分類される^{4),5)}。乳頭癌はリンパ行性転移を来し易く、濾胞癌は血行性転移を来し易いため両者の予後には差があるとされ、その鑑別は臨床上重要である^{6),7)}。

乳頭癌の組織構築上の特徴は癌細胞の乳頭状構造にあるが、全腫瘍組織が乳頭状構造のみからなるものは極めて少なく³⁾、殆どの乳頭癌は乳頭状構造と濾胞状構造を併せ有する。この乳頭状構造と濾胞状構造が混在する癌腫は、かつては mixed papillary and follicular carcinoma^{8),9)}と診断された時期もあったが、現在では、癌組織の中に一部にでも乳頭状構造が存在すれば乳頭癌と診断されるようになった^{10),11)}。さらに、組織構築上癌組織がすべて濾胞状構造を呈し、従来は濾胞癌と診断されていた症例の中に、生物学的態度が乳頭癌と一致するものが見出され、これは乳頭癌の特殊型として濾胞型乳頭癌 (follicular variant) と分類されるようになった^{11),13)}。これらの濾胞型乳頭癌の組織学的診断は、重畳核 (overlapping nuclei)、スリガラス状核 (GGN)、核の溝 (nuclear groove)、核内細胞質封入体 (intranuclear cytoplasmic inclusion) および砂粒小体 (psammoma body) の存在などにより行われる¹⁾。したがって、細胞核の所見は乳頭癌の診断に際して重要な位置を占めている^{12),13)}。しかし、これらの特徴の1つである GGN は Hapke ら²⁾によるとパラフィン包埋による永久標本でのみ出現し、細胞診や凍結切片標本においては出現しないと報告されており、一種の人工産物とも考えられている。しかし、坂本ら³⁾はスリガラス状核が細胞診や凍結切片標本でも全く認められないわけではなく、きわめて不明瞭ではあるが類似の所見が認められることがあると述べている。

光学顕微鏡を用いた細胞核の分類は、検者の主観的評価に基づくため、その判定の客観性に疑問が残る。本論文では、まず、著者自身の視覚的評価が妥当性を有するか否かを検証する目的で、画像解析装置 IBAS を用いて細胞核の形態を数量化して解析した。IBAS は組織の形態的所見を定量化するのに広く用いられ^{14)~16)}、細

胞核の透過光量を計測して核内のクロマチン量を測定したり、肝細胞核の DNA の定量化などが行われている¹⁷⁾。著者は、乳頭癌、濾胞癌、濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫の細胞核について、核全体と核中心部のクロマチン量の比 (w/c ratio) を IBAS により算出した結果、視覚的評価により CN および PN と判定された細胞核の w/c ratio はすべて 1 以上であった。また、CN の w/c ratio は PN のそれより高値を示し、ON と判定された細胞核の w/c ratio はすべて 1 以下であった。三者間の w/c ratio の重なり合いは殆ど認められなかったことから、著者の視覚的評価が客観性を有するものであることが示唆された。よって、爾後の著者の視覚的評価による研究は妥当性があると考えられた。

乳頭癌における GGN の出現頻度は 51.5~88.2%と報告され^{2),18)~20)}、Chan ら²¹⁾は腫瘍細胞の大部分が GGN の所見を呈した症例は 22.5%にみられたと報告している。Hapke ら²⁾は GGN を clear nucleus (CN) と pseudoclear nucleus (PN) の 2 つに分類しており、CN の出現頻度は 83%、PN の出現頻度は 12.5%と述べている。本研究で観察した乳頭癌 20 例では腫瘍組織中に CN が認められたものは 11 例 (55%) であり、PN は 100%に認められ、欧米の報告とほぼ同様の値であった。

GGN は、乳頭癌組織中に均一に分布しているわけではなく、著者の観察でもすべての視野に認められる症例、分布に偏りがある症例あるいは所々に散見される症例が存在した。したがって、その出現頻度を論ずるためにはどのような算出方法をとるかを明らかにする必要があるが、上記の報告にはいずれにも明確な記載がない。そこで著者は、GGN の出現頻度を正しく把握するため、400 倍の光学顕微鏡下で腫瘍組織を観察し、無作為的に選択された 10 視野中の細胞核 1,000 個を評価し、その出現個数をパーセントで表した。その結果、CN のみを GGN と定義するとその出現頻度は 0.5%と極めて低値であり、CN と PN をともに GGN と定義するとその出現頻度は 18.8%となった。なお、IBAS による解析

に用いた乳頭癌の1例では、核形態を数量化するために、特徴的核が高頻度に認められた症例を選択したのでCNの出現頻度は16%、CNとPNを合わせた出現頻度は99%と高値を示した。また、非乳頭癌では、CNはいずれの疾患にも認められなかったが、PNは5%以下と低頻度であったがすべての疾患に認められた。したがって、GGNは乳頭癌に特異的なものとはいえないが、臨床的にはCNとPNの両者を併せてGGNと規定した方が実際的であると思われる。

固定期間がGGNの出現頻度に影響を及ぼすか否かについては、乳頭癌の切除後24-48時間固定後の標本と5年間固定液中に保存された標本とを比較検討したが、後者におけるGGNの出現頻度は前者におけるそれより高値であった。したがって、GGNにみられるような糸状あるいはビーズ状に凝集したクロマチンは、20%ホルマリン液による固定中に形態的に変化する可能性が示唆された。

固定液の種類によりGGNの出現頻度に差が生じるか否かを13種類の固定液を用いて検討した。一般に固定液は、タンパク質分子の結合が行われず巨大な網状の分子塊となる変性型固定液と、組織のタンパク質分子が結合して凝固が生ずる凝固型固定液、および種々の固定液を混合した複合固定液に大別される²²⁾。乳頭癌におけるCNの出現頻度は、変性型固定液であるホルマリン液の濃度が高くなるにしたがい、その出現頻度が高くなる傾向がみられた。また、複合固定液であるB-5固定液とブアン溶液およびカルノア液では、GGNの出現頻度は高い傾向がみられた。

また、PNの出現頻度も、ホルマリン液の濃度が高くなるにつれてその出現頻度は高値を示した。また、B-5固定液およびブアン溶液を用いた群の出現頻度は20%ホルマリンに比べてより高

値であった。また、非乳頭癌のPNの出現頻度も、同様の差異が認められた。したがって、GGNの出現は固定液の種類による影響を受ける可能性が示唆された。

結 語

甲状腺乳頭癌に特徴的といわれるGGNについて著者の光学顕微鏡を用いた視覚的判定が、画像解析装置IBASを用いて数量化した成績とよく一致したことを確認した後、種々の見地より検討した。CNとPNをGGNと規定したところCNが乳頭癌に特異的に出現しPNは非乳頭癌にも低頻度に出現したがその両者に明らかな差が認められた。また、GGNは固定期間が長期におよぼほど高頻度に出現し、複合固定液で固定された組織では高頻度に出現した。また、ホルマリン液の濃度が高くなるほど高頻度になる傾向を示した。しかも、非乳頭癌においてもPNの出現頻度は乳頭癌と同様の結果が得られた。したがって、乳頭癌におけるGGNの出現に関しては固定期間、ホルマリン液の濃度、複合固定液が影響する可能性が示唆された。HapkeらはGGNが一種の人工産物ではないかと述べたが、これらの結果よりGGNは乳頭癌の診断基準の1つとして重要であると思われた。

稿を終えるにあたり、終始懇切なるご指導とご校閲を賜りました川崎医科大学外科甲状腺部門 原田種一教授に深甚なる謝意を捧げます。また、ご指導、ご協力をいただきました川崎医科大学病院病理部 真鍋俊明助教授、同・外科甲状腺部門 片桐 誠講師、病理学教室各位ならびに山根和子さんをはじめとする組織・電子顕微鏡センターの各位に深謝いたします。そして、研究にご協力いただきました川崎医科大学内分泌・甲状腺外科教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Lindsay S: Follicular variant of papillary carcinoma. *In* Carcinoma of the thyroid gland. Illinois, Charles C Thomas Publisher, Thomas Books 1960, pp 41-43

- 2) Hapke MR, Dehner LP : The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid? *Am J Surg Pathol* 3 : 31—38, 1979
- 3) 坂本穆彦編著 : 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス甲状腺. 東京, 文光堂. 1991, pp 21—53
- 4) 第26回甲状腺外科検討会抄録集, 1993, 甲状腺悪性腫瘍登録集計 (1977~1991). 「第26回甲状腺外科検討会抄録集」(甲状腺悪性腫瘍登録委員会編). p 138, 1993
- 5) Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA : Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Series 3, Fasc. 5, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1992, pp 49—121
- 6) Hirabayashi RN, Lindsay S : Carcinoma of the thyroid gland : A statistically study of 390 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 21 : 1596—1610, 1961
- 7) Cady B, Ssdgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J : Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 184 : 541—553, 1976
- 8) Meissner WA, Warren S : Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology, Series 2, Fasc. 4, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., pp 82—83, 1969
- 9) Franssila KO : Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer* 32 : 853—864, 1973
- 10) Hedinger Chr : Histological Typing of Thyroid Tumours. 2nd ed. Geneva, WHO. 1988, pp 9—11
- 11) 甲状腺外科検討会編 : 外科・病理甲状腺癌取扱い規約, 第4版. 東京, 金原出版. 1991
- 12) Franssila KO : Prognosis in thyroid carcinoma. *Cancer* 36 : 1138—1145, 1975
- 13) Chen TK, Rosai J : Follicular variant of thyroid papillary carcinoma : A clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1 : 123—130, 1977
- 14) 小泉和三郎, 大井田正人, 西元寺克禮, 岡部治弥, 中 英男 : Pharmacoesndoscopy を用いた陥凹型早期胃癌の浸潤範囲診断の検討—特に内視鏡的色調と画像処理による癌巣粘膜内血管床との関連性について—. *Gastroenterol Endosc* 28 : 493—507, 1986
- 15) 西山裕康, 具 英成, 藤原澄夫, 大柳治正, 齊藤洋一 : 肝硬変の病理形態学的特徴の新しい定量評価法—三宅分類及び肝機能との関連について—. *日消病会誌* 85 : 1672—1680, 1988
- 16) 梶川 浩 : 実験的表皮嚢腫に関する研究. *川崎医会誌* 17 : 269—288, 1991
- 17) 趙 雲鵬, 増田友之 : パラフィン切片を用いた画像解析装置による核 DNA 定量の検討. *病理と臨* 9 : 1607—1612, 1991
- 18) Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J : Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55 : 805—828, 1985
- 19) Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML : Papillary carcinoma of the thyroid : A discussion of its several morphological expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol* 7 : 809—817, 1983
- 20) Selzer G, Kahn LB, Albertyn L : Primary malignant tumors of the thyroid gland : A clinicopathologic study of 254 cases. *Cancer* 40 : 1501—1510, 1977
- 21) Chan JKC, Saw D : The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 10 : 672—679, 1986
- 22) 春日 孟, 松原 修著 : 病理学/病理組織細胞学. 東京, 医歯薬出版. 1987, pp 233—240