

## 抄録

会		長		講		演
特		別		講		演
懇	親	会	特	別	講	演
シ	ン	ポ	ジ	ウ		ム
一	般	演	題・症	例	演	題

# 会長講演

## 私の歩んだ臨床甲状腺病学—症例から学んだこと

上條桂一

上條内科クリニック、上條甲状腺研究所

30年以上の長きにわたり甲状腺の臨床を経験したが、その症例から学んだことは私の宝物であり、興味ある症例からいくつかの話題を提供したい。

最初の話は1991年に経験した一期一会の貴重な症例である。58歳女性で甲状腺右葉に髓様癌(2.5×2.7×2.0cm)、右葉下極の甲状腺乳頭癌(<0.5cm)、および左葉の濾胞癌(3.5×3.0×2.5cm)の併存例である。血清 calcitonin (CT)=2,570–2,970 pg/ml, katalcalcin (PDN-21)=1,551–1,742 pg/ml と著明高値、CEA は正常、Tg = 70.3 ng/ml と軽度上昇。髓様癌組織では CEA、CT、PDN-21、NSE、CGRP、cytokeratin、chromogranin A は陽性。Tg、Vimentin 陰性。Northern blot で腫瘍の CEA mRNA 証明、間質にアミロイド沈着。EM にて分泌顆粒を認めた。濾胞癌・甲状腺乳頭癌は Tg 陽性、CT、CEA 陰性。分化型腺癌を合併し、髓様癌組織に CEA を認めるにもかかわらず、血中に分泌されなかった1例である。3つの癌の最初の報告は1992年 Gonzalez-Campor らによるとされているが、本症例を publish しておれば世界最初の報告であり、私の怠慢が悔やまれる苦い思い出の1例である。

これまで甲状腺機能正常型バセドウ病 (Euthyroid Graves 病:EG) の甲状腺を病理学的に検討した報告は、ほとんど認められない。そこで EG に甲状腺乳頭癌を合併し、手術した症例を紹介する。1例目は濾胞上皮の乳頭状増殖、過形成などの甲状腺機能亢進症型バセドウ病類似の病理所見を示した。他の1例では典型的橋本病の病理所見を認めた。EG の甲状腺組織像はバセドウ病類似病変型、橋本病型、正常の組織像に分類されると思われる。

次に、日常の臨床ではバセドウ病との鑑別が重要な無痛性甲状腺炎について病理学的に検討し得た症例を紹介する。無痛性甲状腺炎の甲状腺中毒症後期に甲状腺乳頭癌のため手術した。本症例における非腫瘍部の病理所見は甲状腺濾胞構造の著明な破壊像、巨細胞 (CD68 陽性) の浸潤、リンパ球の著明な浸潤を示した。

最後に甲状腺腫瘍のため手術した症例の術前に調べた TPOAb、TgAb 測定による橋本病の診断感度そして正診率について検討した結果、および亜急性甲状腺炎の興味ある症例を紹介する。

# 特別講演 I

## Effects of treatment on the morphology of pituitary tumors

Kalman Kovacs

Department of Laboratory Medicine, Division of Pathology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Earlier surgery and irradiation were the only treatment modalities for patients with pituitary tumors. At present, drugs can be applied in the management of pituitary tumors which secrete GH, PRL or TSH. No pharmacotherapy is available for ACTH, FSH, LH, glycoprotein hormone-alpha subunit producing and non-secreting tumors.

Dopamine agonists in patients with PRL secreting pituitary tumors cause marked tumor shrinkage and fibrosis in approximately 90% of cases. Long-acting somatostatin analogs, effective in patients with GH and TSH secreting pituitary tumors, induce mild to moderate shrinkage and fibrosis in approximately 60% of patients. In patients treated with these drugs elevated blood hormone levels are reduced and the clinical symptoms improve. Permanent cure is not achieved in the substantial majority of cases. Blood hormone levels increase the clinical symptoms reappear and the tumors regrow after discontinuation of medical therapy.

Pegvisomant blocks the GH receptor. In pegvisomant treated acromegalic patients IGF-1 blood levels are low and the clinical/laboratory alterations improve. However, blood GH levels remain elevated and the tumors may continue to grow.

Gamma knife surgery damages pituitary tumor cells, improves the clinical and laboratory findings and may result in cure. Morphologically cell injury, necrosis, vascular impairment and fibrosis are apparent.

Temozolomide exerts an antitumor effect in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. It is an alkylating compound that depletes MGMT, a DNA repair enzyme, methylates DNA. It is rapidly absorbed after oral administration, easily crosses the blood-brain barrier and is effective in patients with various neoplasms. Temozolomide improves the clinical conditions, endocrine status and causes tumor shrinkage in patients with aggressive pituitary tumors. Histologic, immunohistochemical and electron microscopic study demonstrated marked morphologic differences in an aggressive prolactinoma exposed to temozolomide compared with the unexposed tumor. Necrosis, hemorrhage, fibrosis, focal inflammatory infiltration, neuronal transformation and reduction of growth potential were noted. Based on these findings temozolomide therapy is recommended in patients with aggressive pituitary tumors unresponsive to other treatment options. Obviously more cases have to be investigated before definitive conclusion can be drawn.

We are convinced that pharmacotherapy in patients with pituitary tumors will be expanded and considerable progress will be achieved. Novel drugs will be discovered which will target receptors, growth factors, cytokines, metalloproteinases and angiogenesis. Unprecedented molecular and genetic alterations will be revealed. New drugs will induce tumor cell injury, suppress tumor growth and hormone secretion. Time will come when all pituitary tumors can be cured by medical therapy.

## 特別講演 II

### **The value of ultrastructural investigation in pituitary pathology: emergence of a new paradigm**

Eva Horvath

Department of Laboratory Medicine, St. Michael's Hospital, University of Toronto,  
Toronto, Ontario, Canada

Investigation of pituitary adenomas by electron microscopy (EM) led to the documentation of individual features of a multitude of adenoma types. A new field of ultrastructural pathology emerged. A few important milestones are the subject of this presentation.

1. In the early 1970's a large percentage of supposedly non-functioning pituitary tumors proved to be prolactin (PRL)-producing. EM was essential to recognize the specific marker of the human PRL-cell and its tumors: secretory granule extrusion, exocytosis. It is detectable even if other characteristics are not obvious (treated or poorly differentiated tumors).
2. Immunohistochemistry enabled the recognition of plurihormonality, but immuno-EM was necessary to identify monomorphous adenomas, the cell type of which display both somatotroph and lactotroph differentiation (mammosomatotroph adenoma and the potentially aggressive acidophil stem cell adenoma). These findings, considered an affront to the reigning one cell-one hormone theory, met resistance. Nevertheless, owing to the increasing number of observations, plurihormonality soon became mainstream.
3. EM is credited with the documentation of the only sex-related structural dichotomy in a pituitary adenoma: the vacuolar transformation of the Golgi apparatus (honeycomb Golgi) in women's tumors otherwise indistinguishable from the polar type of gonadotroph cell adenoma. More than 20 years after its detection the cause and significance of this unique alteration is still enigma.
4. Most importantly, EM had a decisive role in the recognition of three apparently non-functioning adenoma types that are not related to any of the known five anterior lobe cell-types. Two of these tumors (silent "corticotroph" adenoma subtype 1 and subtype 2) are ACTH-immunoreactive POMC-producers and were assumed to derive from the cells of the intermediate lobe. The third tumor type has variable scanty immunoreactivities and by EM has features of glycoprotein hormone producing cells. Its parent cell is not known.

Our findings clearly indicate that the old pituitary model, -five anterior lobe cell types, a practically non-existent, vestigial intermediate lobe-, outlived its usefulness and it has to be replaced by a more realistic new paradigm. The human adenohipophysis (pars distalis) is a combination of the pars anterior and pars intermedia. It accommodates eight cell types: the five known anterior lobe types, two classes of pars intermedia cells giving rise to subtype 1 and 2 silent "corticotroph" adenomas and one unknown, possibly glycoprotein hormone producing cell type. The implications of the three yet functionally uncharacterized cell types are impossible to appreciate, but their existence has to be recognized by both pathologists and clinicians.

# 懇親会特別講演

## 橋本 策（はかる）の恩師

橋本 和夫

金沢大学名誉教授

第 11 回日本内分泌病理学会学術総会懇親会に当って、会長・上條桂一先生から父橋本策の恩師について述べる機会をいただき光栄です。策は 52 年の生涯で多くの師の薫陶を受けました。今回は大学時代の恩師、特に卒業後直接指導を受けた第一外科三宅速教授や基礎医学教授、また彼らを通じて間接的に影響を受けた師について触れます。

策は旧制津中学校、第三高等学校を経て、1903 年（明 36）に新設された京都帝国大学福岡医科大学に第一期生として入学しました。この際の学生選考に当たっては、初代学長の大森治豊外科教授が当時の全国高等学校から意欲的な学生を選んだとのこと。

大森学長は各講座の主任教授として当時の新進気鋭の学者を招聘し、その後の福岡医科大学の発展を導きました。創学の担い手として選ばれた教授、学生は共に意気盛んで、また両者の関係は互いに親しく密接でした。

策が 1907 年の卒業後に入局した第一外科の三宅教授は東大で外科学をスクリバ教授に学び、福岡に招聘されました。三宅教授はミクリッツ症候群で高名なドイツのミクリッツ教授の許に 2 度留学して、敬愛する師の深い学識と人柄に触れ、またミクリッツ教授を通じてドイツ腹部外科の権威ビルロート教授、その師であるランゲンベック教授等からドイツ外科学を吸収しました。三宅教授の主な研究は胆石症、胃癌外科などでしたが、弟子達には多領域の課題を与え自由に研究させました。一方指導は徹底的で懇切丁寧でした。教授在任中約 400 編の研究報告には、甲状腺疾患に関する論文も策の報告を含め 8 編あり、これはランゲンベック・ビルロート両教授の弟子であったスイスのコッヘル教授の影響もあったと考えられます。策や多くの門下生は、三宅教授を通じてミクリッツ教授や、多くの外科学泰斗の業績に触れました。策の研究は直接・間接の恩師らの恩恵が大きいと思われま

# シンポジウム 甲状腺疾患の病理と臨床のさらなる融合へ

## S-1. チェルノブイリ甲状腺組織バンクと小児甲状腺癌の病理像

伊東正博<sup>1</sup>、山下俊一<sup>2</sup>

国立病院機構長崎医療センター<sup>1</sup>、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科<sup>2</sup>

チェルノブイリ組織バンクは、貴重な甲状腺腫瘍組織を人類遺産としての国際的に共同管理運用することを目的として1999年に設立され、生体資料や患者データの登録・保存を行なってきた。現在までに2,600例におよぶ甲状腺腫瘍組織が登録され、現地施設にパラフィンブロック、凍結組織、核酸抽出物など生体試料が収集管理されている。これらの病理組織や核酸は申請された研究課題に対し提供され、多くの学術論文としてフィードバックされている。

チェルノブイリ原発事故から20年が経過し周辺地域での甲状腺癌の発生は小児から成人にシフトし依然高い発生率を呈している。同時に同地域の非被曝小児症例が集積されるようになり、同じ遺伝子背景・環境因子の対照症例との比較が可能になってきた。これまでの解析の結果、放射線誘発小児甲状腺癌に被曝特異的な組織型は存在しないことが明らかになってきた。甲状腺癌の約95%は乳頭癌が占め、乳頭癌の亜型（乳頭状、濾胞状、充実性）の頻度は被曝、非被曝群間で有意な差は見られていない。しかし被曝時年齢と潜伏期の視点から解析するとある種の形態発現が規定されている。充実性成分は被曝時年齢よりも短い潜伏期と関連しRET/PTC3変異が高率に観察された。高分化型形態を呈する乳頭癌ではRET/PTC1変異が優位であった。短い潜伏期ほど浸潤性が高く、長い潜伏期ほど腫瘍辺縁の線維化が目立った。BRAF変異は被曝歴より年齢と強い相関を示した。最近の解析では、潜伏期が長い症例に濾胞性腫瘍の頻度が高くなることが示されている。予後は概して良好で5年生存率が98.8%、10年生存率が95.5%と報告されている。

放射線誘発甲状腺癌に特異的な形態は見られず、形態変化はむしろヨード摂取など環境要因や遺伝的背景に規定されることが示唆される。チェルノブイリ原発事故による被曝と甲状腺癌発生機序の解析には長期の観察が不可欠と思われる。

## S-2. サイログロブリン遺伝子異常—細胞内輸送異常と甲状腺癌

菱沼 昭、家入蒼生夫

獨協医科大学臨床検査医学

先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子と考えられていたサイログロブリン遺伝子異常症は従来稀と考えられていたが、その病態が明らかになるにつれ多数の患者が発見されるようになった。現在、日本では41家系52症例報告されているが、この症例数は欧米の数倍にあたる。欧米の症例は重度の先天性甲状腺機能低下症としてのみ報告されている。日本でも1979年のマススクリーニング開始以降はスクリーニング時に発見されることが多いが、軽症例が多く、1979年以前出生の成人例では甲状腺機能正常の巨大甲状腺腫を特徴とする。これは、ヨード摂取が充足している日本では、甲状腺腫が巨大化することによりホルモン合成障害を補充しているものと考えられている。組織的には、濾胞は小さめで、細胞の丈は高く、何よりも特徴的なことは濾胞腔にコロイド物質がほとんど認められないことである。EMでは巨大化した小胞体が濾胞細胞の細胞質全体をほぼ占めている。これは、小胞体貯蔵病の特徴と考えられ、実際培養細胞にサイログロブリン蛋白を発現させると変異サイログロブリンは細胞外に分泌されることはない。細胞内に集積されるサイログロブリン上の糖鎖はhigh mannose小胞体型で、GRP78等の分子シャペロンも著名に増加している。また、もう一つ重要な点は、巨大甲状腺腫内に癌の発生を高率に認めることである。癌は多発性に発生することも多く、乳頭癌であることが多い。一部の癌組織にはBRAF遺伝子の活性化体細胞変異を認め、増殖する濾胞細胞に変異が入りやすいことが推察される。増大する甲状腺腫に対して、一部残存させる術式を選択すると、残存部は再び腫大し、さらに癌化の可能性もあるため、手術時には全摘術が推奨される。

### S-3. 若年者に発生する甲状腺乳頭癌の病理

加藤良平

山梨大学医学工学総合研究部人体病理学講座

若年者から若年成人に発生する甲状腺癌では、成人に比較して、濾胞癌の割合が高いことが特徴となる。頻度は極めて低いものの、10歳以下の癌も報告されている。若年発生の濾胞癌については、現在でも不明な点が多く見られるが、乳頭癌では、いくつかの組織亜型が知られるようになり、その臨床的な意義も明らかになってきた。ここでは、現在知られている乳頭癌の亜型のいくつかについて述べていくこととする。

#### 1) 乳頭癌充実亜型

この型の乳頭癌は、充実性増殖を主体にするもので、近年のWHO分類で、充実亜型 Solid variant として記載されている。一般に、20歳前後あるいはそれ以前に発生することが多く、広範な転移を示すにも関わらず、予後的には通常型とそれほど差が無いことが報告されている。遺伝子検索では、RET 遺伝子の再構成のなかでも、RET/PTC3 が高率であるとされている。日本の取り扱い規約では、低分化癌に分類される。

#### 2) 瀰漫性硬化型

20歳から30歳くらいの若年成人に発生する乳頭癌で、甲状腺全体を腫瘍で置き換える（癌性リンパ管症？）。組織学的には扁平上皮化生が目立ち、無数の砂粒小体をみる。またリンパ球の浸潤も豊富に認める。腫瘍が甲状腺全体に広がるものの、予後は良好である。

#### 3) 篩状モルレ型

20歳前から30歳までの若年成人に発生し、臨床的に家族性大腸腺腫症を合併することが知られている。報告された例は全て女性で、男性例はまだ無い。組織学的に、腫瘍は篩状構造を示し、しばしばモルレを伴う。本腫瘍は、APC 遺伝子の変異によることが知られ、免疫組織学的にはβカテニンが腫瘍細胞の核に陽性となる。臨床的にリンパ節転移が報告されているが、通常は転移することは無く、予後は極めて良好である。

以上、若年者あるいは若年成人に発生する甲状腺乳頭癌は、亜型によりその生物学的特性が異なるので、その点を十分に考慮して治療することが望ましい。

### S-4. 甲状腺微小癌の全身転移例の臨床的・病理学的特徴

伊藤公一

伊藤病院

甲状腺疾患発見において超音波診断の役割は極めて大きなものがある。近年の検診、人間ドックへの超音波検査導入により、初期診断の段階で甲状腺内のわずかな器質的変化までが容易に捕らえられるようになった。さらには超音波検査ガイド下穿刺吸引細胞診の技術向上により、微小腫瘍の乳頭癌診断が確実となってきた。

そこで議論的となっているのは診断が確定された後の治療方針についてである。甲状腺分化癌は生物学的悪性度が低く、予後が良いことが知られている。よって本邦では直径 10 mm 以下の微小癌に対しては手術を避け、あえて経過観察を方針とする専門医施設もある。しかしながら、我々の多数例の経験においては、たとえ微小癌であっても遠隔転移を伴い、時には死の転帰をたどる症例も存在する。今回、そのような甲状腺微小癌重症ケース 11 例について、その特殊性を検討した。

問題となった症例は 1987 年から 2002 年 1 月までに経験した男性 6 例、女性 5 例である。平均年齢は 53.5 歳 (36-73 歳)。9 例が乳頭癌、2 例が濾胞癌であり、原発巣の腫瘍径は 2 から 10 mm で 4 例に腺内転移が認められた。遠隔転移部位は肺、骨（頸・胸・腰椎、骨盤骨、頭蓋骨、大腿骨、肋骨）、腋窩リンパ節、肝であり、遠隔転移部位に対しては手術、放射線内照射、外照射治療が施行したが、うち 2 例は発症から、それぞれ 4 年、8 年の臨床経過で死亡に至った。

このように甲状腺微小癌の中にも遠隔転移を来す症例は確実に含まれ、腫瘍径が小さいからといっても、全てが良好な予後をもたらす訳ではない。これらの症例の臨床的・病理学的特徴が、通常予後をもたらす微小癌と、いかに異なるかを検討したが、現在のところでは、いかなる症例が顕性化するのかが不明であり、我々は微小癌であっても、決して油断することなく手術を行うべきと考えている。

## S-5. 甲状腺濾胞性腫瘍の病理学的特徴からみた臨床家への提言

亀山香織

慶應義塾大学医学部病理診断部

甲状腺腫瘍の病理診断学は 1990 年代にかなりの進歩を遂げたが、こと濾胞癌については病理診断と臨床所見との乖離がみられることが稀ではなく、未だ診断基準は確立されたとはいえない。今回のシンポジウムでは濾胞性腫瘍における病理学的な問題点のうち、私が重要であると感じている 3 点につき私見を述べる。

①濾胞性腫瘍の観察者による診断の相違について：現在の甲状腺癌取り扱い規約において、濾胞癌は 1) 腫瘍細胞の被膜を貫通する浸潤、2) 被膜内の脈管侵襲、3) 転移、のいずれかが証明される必要がある。一見、癌の病理診断は clear-cut であるように思えるが、実際にはかなりの割合で病理医による observer variation が認められる。この原因としては、①被膜浸潤があり濾胞癌とするか、あるいは浸潤は無いとし濾胞腺腫とするか、といった根本的なものから、②濾胞性腫瘍とするか、あるいは濾胞型乳頭癌とするか、③被膜浸潤を有する濾胞癌とするか、あるいは腺腫様甲状腺腫とするか、といったような様々な見解の相違があるのが現実である。

②濾胞性腫瘍の不均一性：濾胞癌を観察するとその構築に場所により差異があることがわかる。腫瘍内に細胞密度の高い部分が結節状に存在し、細胞形態も異なっている。おそらくは腫瘍内で progression が生じ、高い悪性度を獲得した clone が周囲組織へ浸潤するものと思われる。一見こうした heterogeneity の目立たない例でも、詳細に観察すると細胞形態に場所による相違があることがわかる。

③微小濾胞癌について：微小乳頭癌と比べ遭遇する頻度は少ないが、微小な濾胞癌も存在する（全濾胞癌の 1%弱）。興味深いことにこれらは通常のサイズの濾胞癌より遠隔転移を生ずる割合が高い傾向にあるようである。これをどう考えるか。同様の経験をお持ちの先生にご意見をいただきたい。

## S-6. 濾胞性腫瘍の画像診断—超音波検査

福成信博、新井一成、中村明央、樺沢由博、山崎智己、坂上聡史

昭和大学横浜市北部病院 外科

甲状腺超音波検査は、腫瘍性病変のスクリーニングおよび精査において欠くことのできない検査となっている。特に甲状腺癌の約 9 割を占める乳頭癌においては、90%を越える診断率が得られているが、濾胞癌においては、超音波診断のみならず、穿刺吸引細胞診でも未だ十分な成果は得られていない。ここでは濾胞性腫瘍における超音波診断能について述べる。濾胞癌の診断は切除された腫瘍から得られた永久病理標本によってのみ確定されるため、逆に「良性の濾胞腺腫である」という最終確認は手術を行わない限り得ることはできない。病理診断の確定した症例における超音波所見を Retrospective に検討し、その診断能を評価するわけであるが、全ての腫瘍性病変が手術される訳ではないため、対象となった良性濾胞腺腫症例は「腫瘍径」「増大傾向」「サイログロブリン高値」などの理由から「濾胞癌も否定できず」と診断され手術をうけ、診断が確定した症例が殆どである。そのため通常、外来等で良性甲状腺結節として経過観察されている濾胞腺腫に関しての所見とは異なる可能性があり得ることを十分考慮する必要がある。超音波上、乳頭癌においては微細多発石灰化像や周囲への浸潤像が特徴的であるが、濾胞癌では、充実性以外には特異的所見は少なく、超音波 B-mode による診断は困難とされている。一方、腫瘍内部の血流動態を評価可能な超音波ドプラ法は、濾胞癌診断に大きな可能性を有している。腫瘍内部を貫通する高速の拍動性腫瘍血管が多数同定できれば、80%以上の確率で濾胞癌と診断可能であり、細胞診より有用な結果が得られる。また、近年開発されてきた Elastography も濾胞癌内部の腫瘍密度の差を画像化可能であり、今後の臨床応用が期待されている。ドプラ法と Elastography は超音波における新たな手法であり、その現状、診断成績と病理学的な所見との対比を中心に述べる。

## S-7. 橋本病有痛性急性増悪

小澤安則

虎の門小澤クリニック

橋本病は一般には穏やかな臨床経過をたどる疾患であるが、稀に亜急性甲状腺炎の様に発熱や炎症反応陽性を伴った急性の激しい像を呈することがある。甲状腺が有痛性であることが多いので、同じく自己免疫性機序によって生じる無痛性甲状腺炎と対比し、橋本病有痛性急性増悪などと呼ばれる。しかし、この病態は症例数が乏しいため疾患概念として充分には確立していない。自験例を中心にその臨床像と病理像を報告する。

その臨床像は自験例6例と文献上の報告例もあわせ考えると、次の様にまとめることができる。1) 中高年の女性に発症。2) 発症前から橋本病が指摘されている。3) 抗TPO抗体、抗TG抗体は陽性で、強陽性のものが多い。4) 急性期には発熱、血沈、CRP上昇とともに急速にび慢性甲状腺腫大を呈する。5) ステロイドの全身投与または甲状腺内局所注入が甲状腺腫縮小、炎症反応沈静化に劇的に有効。6) しかし、減量または中止により容易に再燃する傾向がある。7) 甲状腺腫は炎症所見の増悪、軽快とともに増大、縮小を繰り返すがその変動の巾が大きい。変動の速度も速い。甲状腺腫の大きさの変動はTSHとは相関しない。8) 急性の炎症増悪期にはしばしば有痛性であるが、痛みが明確ではない場合もある。9) 放射性ヨード摂取率は炎症の増悪期には著しく低下し、破壊性甲状腺炎の像をとる。急性期を過ぎると正常値を回復しうる。10) 急性期の甲状腺機能は中毒症、euthyroid、低下症と様々で、罹病期間、過去の補充療法の有無などに規定され、腺内の甲状腺ホルモンreserveの多寡によるものと考えられる。11) HLAは亜急性甲状腺炎での特徴とは異なる。12) 再発、増悪を繰り返し、短期的には甲状腺機能を回復するが、長期的には次第に甲状腺機能が悪化する。13) 再発を繰り返すために甲状腺全摘に至る例がある。そのような例では術後に炎症所見は完全に消失する。

急性期に行った甲状腺生検と、全摘に至った例での甲状腺の組織像を分析した。急性期の所見は、繊維性隔壁の目立つ小葉構造を形成した組織像で、上皮の破壊がび慢性に見られた。胚中心を持ったリンパ球の浸潤があり、濾胞間に形質細胞の浸潤が目立つ所見であった。全摘での組織像では、小葉間結合織は硝子化した膠原線維にて厚くなっており、小葉は結節性に硬化していた。濾胞は小さく萎縮し、あるいは消失していた。濾胞内には少量のコロイドを認めるか、または全くない部分もある。やはりび慢性にリンパ球浸潤があり、多数のリンパ濾胞を伴っている。濾胞間への形質細胞の浸潤が目立つことが特徴的であり、形質細胞浸潤性甲状腺炎とも言うべき所見であった。

橋本病急性増悪は短期的には炎症像の回復、機能の回復を示すものの、繰り返し起こすことで組織の崩壊、線維化、機能の障害が累積・進行していく病態と考えられる。

## S-8. Riedel 甲状腺炎の病理

山下裕人

野口病院研究検査科

Riedel 甲状腺炎はその頻度が極めてまれなこと、ならびに有用な術前診断法がなかったために、悪性腫瘍として手術され術後の病理検査で Riedel 甲状腺炎と診断される場合がほとんどであった。しかし、最近の画像診断の進歩により Riedel 甲状腺炎を、術前に診断、あるいは、疑うことは可能となった。

Riedel 甲状腺炎をうたがう術前検査として

1. 触診で癌を疑わせる硬い solid hypoechoic nodule であるが、細胞診を複数回施行しても cancer cell は認められない。
  2. 低エコーの病変部はカラードプラーで血流に乏しい
  3. MRI:T2 強調画像で低信号を呈する
- の3点である。

最近我々が経験した Riedel 甲状腺炎の例をしめします。

患者は54才の女性である。近医耳鼻科受診一週間前に頸部の腫脹に気づいた。耳鼻科の触診で左葉に一致して、硬い、嚥下とともに上下する腫瘤を触知された。同院のCT検査にて腫瘤は左葉内にあり、低エコーで境界不明瞭、後方では気管食道に接していた。良性とは思いが悪性を否定できないと、当院へ紹介された。家族歴、既往歴に特記すべきことはない。

現症:左葉に単発性の硬い可動性不良の表面に凹凸のない約2.5cmの結節を触知した。超音波、カラードプラー、MRIは上記の特長をしめしていた。しかし、主に触診所見より悪性甲状腺腫として手術がおこなわれた。病変は左葉の大部分をしめる硬い結節であり周囲組織との癒着も著明であった。固定後の断面は白色であり、分葉はない。組織像では、病変中心部は線維化、硝子化した細胞が大部分であり濾胞組織はほとんどない。炎症細胞の浸潤は、まばらに認められ、focalには好酸球、好中球からなる結節も存在した。

病変近接部では、fibrosisはなく、かわって破壊されつつある甲状腺濾胞がみとめられた。遠位部になると破壊像もなく、慢性炎の像もなかった。

# クリニカルアワー 「副腎疾患の臨床と内分泌病理のさらなる融合へ」 — 内分泌病理が診断、治療方針の決定に重要であった症例の提示と解説 —

## C-1. 病理学的に低分化型を呈した左副腎褐色細胞腫の臨床的意義

立木美香<sup>1</sup>、田辺晶代<sup>1</sup>、大和田里奈<sup>1</sup>、木村伯子<sup>3</sup>、田邊一成<sup>2</sup>、高野加寿恵<sup>1</sup>  
東京女子医科大学第二内科<sup>1</sup>、同泌尿器科<sup>2</sup>、国立病院機構函館病院臨床研究部<sup>3</sup>

症例は35歳女性。生来健康で高血圧の指摘はない。2年前に第一子を出産したが、妊娠高血圧の既往はない。1年前から1ヶ月に数回程度の発作性の動悸が出現、半年前から左腹部腫瘍を自覚し増大傾向であった。精査、加療目的で当院を受診。血圧110/70 mmHg、脈拍84 bpm・整であったが、血中アドレナリン10 pg/ml、ノルアドレナリン1322 ng/ml、随時尿中メタネフリン0.14 µg/mg/Cr、ノルメタネフリン2.84 µg/mg/Crとノルアドレナリン優位の高値を認めた。CT・MRIで左側後腹膜の左腎前方に径21×15×11 cmの内部不均一で数箇所壊死巣を伴う巨大腫瘍を認め、<sup>131</sup>I-MIBGシンチで腫瘍部に一致する集積を認めた。以上より左副腎部の褐色細胞腫と診断し、開腹による腫瘍摘出術が施行された。腫瘍の外観は赤褐色で内部に赤褐色の液体が貯留する空洞形成を認めた。病理組織所見では副腎原発腫瘍で、HE染色で腫瘍細胞は小型・紡錘形で細胞密度が高く、異型核分裂像を認めた。また大型核もあり被膜静脈への浸潤も見られた。以上より低分化型褐色細胞腫と診断した。術後血中カテコラミンは正常化した。悪性が疑われることから全身の転移巣検索を行なった。<sup>131</sup>I-MIBGシンチ、骨シンチ、その他の画像検査で明らかな転移を疑う所見を認めず、現在は外来で経過観察を行っている。褐色細胞腫は病理学的に良悪性の鑑別が難しく、非クロマフィン組織への転移により初めて悪性と診断される。本症例は原発巣の病理検査で低分化型と診断され、現時点で明らかな転移を認めないことから今後も慎重な経過観察を行なう。今後、補助療法（化学療法や放射線療法）を行う必要があるか否か、また再発・転移時の治療法については検討が必要である。

## C-2. ミエロリポーマ様変化を伴ったプレクリニカルクッシング症候群の一例

塚本幸子<sup>1</sup>、森 栄作<sup>1</sup>、木村 崇<sup>1</sup>、萩原英恵<sup>1</sup>、玉那覇民子<sup>1</sup>、田中公貴<sup>1</sup>、臼井 健<sup>1</sup>、田上哲也<sup>1</sup>、  
島津 章<sup>1</sup>、奥野 博<sup>2</sup>、南口早智子<sup>3</sup>、相羽元彦<sup>4</sup>、成瀬光栄<sup>1</sup>  
京都医療センター 内分泌代謝科<sup>1</sup>、泌尿器科<sup>2</sup>、研究検査科<sup>3</sup>、東京女子医科大学東医療センター病理科<sup>4</sup>

【背景】 ミエロリポーマ様変化を伴った black adenoma によるクッシング症候群を呈した一例を報告する。【症例】 43歳男性【主訴】 左副腎偶発腫【既往歴】 アトピー性皮膚炎、20歳頃:高血圧、41歳:耐糖能障害、高脂血症【現病歴】 左腰背部痛のため近医を受診、腹部Xpで尿路結石を疑われ、当院泌尿器科を紹介受診。腹部CTにて左副腎腫瘍を認め、当科へ紹介、精査目的で入院。【身体所見】 身長174.2 cm、体重75.2 kg、BMI 24.8、腹囲88 cm、BP140/88 mmHg、脈拍81/整、クッシング兆候なし【検査所見】 WBC 7000/µl (Eo. 5.6%)、肝機能、腎機能、電解質異常なし、TG 211mg/dl、P-Glu 87 mg/dl、Hb A1c 6.1%、75g OGTT:IGT<内分泌学的検査>ACTH 11 pg/ml、コルチゾール 11.2 µg/dl (23時 10.6 µg/dl)、DHEA-S 52 µg/dl (正常 68-429)、尿中遊離コルチゾール 80.0 µg/日、17-OHCS 9.9 mg/日、17-KS 8.1 mg/日<デキサメサゾン抑制試験>1 mg、8 mgとも抑制(-)【副腎CT】 左副腎に3×2 cmの腫瘍。内部に低吸収部分と石灰化。右副腎は萎縮【腹部MRI】 左副腎に脂肪成分を含む29×16 mmの腫瘍【臨床経過】 画像上は左副腎ミエロリポーマ、機能的にプレクリニカルクッシング症候群と診断。その後6ヶ月の経過中にクッシング兆候が出現し、当院泌尿器科にて腹腔鏡下左副腎摘出術を施行。【病理所見】 <肉眼所見> 左副腎内部に3x2 cm大の結節病変。褐色調で一部に黄色の脂肪織、嚢胞性病変を伴う。<光顕所見> 褐色細顆粒状~小球状の lipochrome を有する副腎皮質緻密細胞の増殖を示す adenoma。多発性に脂肪織の増殖巣を認め、リンパ球浸潤や造血像を含み、狭義のミエロリポーマ様変化と考えられる。悪性所見(-)【考察】 ミエロリポーマは稀に機能性副腎腫瘍に合併することが報告されている。一方、機能性 black adenoma も稀であるが報告されている。本症例に認めた black adenoma とコルチゾール産生、ミエロリポーマ様変化の関連性につき文献的考察を加えて報告する。

### C-3. 左副腎偶発腫瘍で発見されたプレクリニカルクッシング症候群に原発性アルドステロン症を合併した一例

柴田洋孝<sup>1</sup>、横田健一<sup>1</sup>、武田彩乃<sup>1</sup>、三石木綿子<sup>1</sup>、中川 健<sup>2</sup>、大家基嗣<sup>2</sup>、笹野公伸<sup>3</sup>、伊藤 裕<sup>1</sup>  
慶應義塾大学医学部内科<sup>1</sup>、同泌尿器科<sup>2</sup>、東北大学医学部病理診断学<sup>3</sup>

症例 : 52 歳、男性

主訴 : 左副腎偶発腫瘍の精査

既往歴 : 高血圧症、2 型糖尿病、症候性てんかん（海綿状血管腫）、膀胱癌、睡眠時無呼吸症候群

現病歴 : 2005 年に症候性てんかんと診断されカルバマゼピン内服により経過観察中に、胸痛の精査のために施行した胸部 CT にて左副腎偶発腫瘍を発見され、精査入院となった。

入院時現症 : 明らかなクッシング徴候を認めなかった。検査所見にて、尿中遊離コルチゾールは正常範囲で、血清コルチゾール濃度は日内変動を認めたが、デキサメタゾン 1 mg 負荷後は 6.0 µg/dl で、8 mg 負荷後は 4.4 µg/dl と抑制を認めなかった。腹部 CT にて、径 20 mm の左副腎腫瘍を認め、<sup>131</sup>I-アドステロールシンチグラムでも同腫瘍に集積を認め、プレクリニカルクッシング症候群と考えられた。また、尿中アルドステロン高値 (19.2 µg/日)、血漿アルドステロン濃度高値 (210 pg/ml)、活性レニン濃度は正常下限 (7.3pg/ml) であり、原発性アルドステロン症の合併を認めた。さらに、副腎静脈サンプリングの結果、アルドステロン産生は両側病変と考えられた。2 型糖尿病の合併もあることから、左副腎摘出術が施行された。摘出副腎の病理組織所見を合わせて呈示予定である。

### C-4. 二度目の再発・転移が疑われる副腎外悪性褐色細胞腫の一例

方波見卓行<sup>1</sup>、松井智也<sup>1</sup>、松井貴子<sup>1</sup>、佐藤智子<sup>1</sup>、小田中美恵子<sup>2</sup>、中野 浩<sup>3</sup>、田中 逸<sup>1</sup>  
聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科<sup>1</sup>、同 診断病理<sup>2</sup>、同 消化器・一般外科<sup>3</sup>

【症例】44 歳、女性。【既往歴・家族歴】特記すべきことなし。【現病歴】平成元年より動悸を自覚、平成 5 年には頭痛と高血圧も伴い近医を受診。翌年、ノルアドレナリン (NA) 高値と画像所見から腹部大動脈交感神経節由来の褐色細胞腫 (Pheo) と診断、腫瘍切除術施行。摘出腫瘍は 7.0×5.5×5.5cm、剖面の一部に出血あり。光顕所見では比較的均一な核と弱酸性～明るい胞体を有する細胞のシート状増殖像が主体、グリメリウス・クロモグラニン A 染色陽性から Pheo と確定。腫瘍被膜明瞭、細胞密度増加は軽度、Ki-67 labeling index 1~3%、凝固壊死・sustentacular cell の細胞密度低下なし。一部に脈管侵襲あり、病理学的に悪性も示唆。術後ホルモン値は正常化しなかったが、自覚症状は消失し、8 年以降外来通院中止。15 年に手指振戦と発汗過多を自覚し、他院受診。腹部 CT で肝腫瘍を認め、当科入院。【身体所見】血圧 174/103、右季肋部腫瘍触知。【検査所見】血漿 NA 5.8 ng/ml、尿 NA 3050 µg/日、ノルメタネフリン (NMN) 7.1 mg/日。腹部 CT : 肝 S<sub>2</sub>、S<sub>4</sub> に腫瘍多発、同部への MIBG 集積なし。Pheo の肝転移と考え、肝左葉切除施行。【病理所見】計 4 個の肝腫瘍はいずれも Pheo と診断。腫瘍の病理組織所見は概ね初回と類似したが、一部に大型細胞増殖像、細胞密度中等度増加、凝固壊死・被膜浸潤あり。【術後経過】一時 NA は低下 (尿 NA 180 µg/日、NMN 0.33 mg/日) したが、その後漸増。画像検査でも左肺と腹腔動脈領域に多発する腫瘍を認めた。腫瘍への MIBG 集積なく、FDG-PET の集積あり。【考察】Pheo の良悪性鑑別は未だ困難で、遠隔転移により悪性と診断される例も多い。この例では初回手術時の良悪性判定、初回と 2 回目の摘出腫瘍の病理学的相違を中心に議論したい。

## 1. Culture system for studying thyroid biology

Shuji Toda<sup>1</sup>, Eisuke Koike<sup>2</sup>, Kazuyoshi Uchihashi<sup>1</sup>, Emiko Sonoda<sup>1</sup>, Nobuhisa Yonemitsu<sup>3</sup>, Hajime Sugihara<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pathology & Biodefense, Faculty of Medicine, Saga University, <sup>2</sup>Koike Hospital, <sup>3</sup>Department of Pathology, Sasebo Chuo Hospital, and <sup>4</sup>Department of Pathology, International University of Health & Welfare

The thyroid is composed of many ball-like structures called thyroid follicles, which are supported by the interfollicular extracellular matrix (ECM) and a dense network of fenestrated capillaries. The follicles consist of many thyrocytes and a few parafollicular cells (C cells). In this microenvironment, the component thyrocytes are highly integrated in their specific structural and functional polarization. In conventional monolayer and floating culture systems, thyrocytes are unable to organize themselves into the follicles with normal cellular polarity. By contrast, in a three-dimensional collagen gel culture, thyrocytes easily form stable follicle structures with normal polarity. cDNA microarray analysis showed the differential expression of genes more than 13 between monolayer and three dimensional cultures of thyrocytes, suggesting that gene expression of thyrocytes is critically regulated in response to two and three-dimensional microenvironments. However, these culture systems cannot reconstruct follicle structures that consist of both thyrocytes and C cells. To overcome this issue, we developed a new organotypic culture system of thyroid tissue fragments, which contain the two cell types, using a three-dimensional collagen gel culture with air-liquid interface (ALI). Our thyroid tissue-organotypic culture system retains three-dimensional follicle structures with both thyrocytes and C cells for a long term. In relation to our method, we propose a new approach to the cell type-specific culture systems on the basis of in vivo microenvironments of various cell types. This approach establishes the following classification of culture systems: 1) liquid-rich monolayer culture, 2) two-dimensional ALI culture and 3) three-dimensional ALI culture. Here we describe culture systems above to study thyroid biology.

## 2. 甲状腺癌における B-Raf 蛋白発現の変化に関する検討

近藤哲夫、中澤匡男、川崎朋範、中村暢樹、山根 徹、岩佐 敏、加藤良平  
山梨大学 医学工学総合研究部 人体病理学講座

*BRAF* (7q24) はセリン/スレオニンキナーゼをコードし、その遺伝子発現は各臓器・組織で異なることが知られている。*BRAF* 変異が甲状腺乳頭癌の発生に重要な役割を担うと考えられているが、甲状腺腫瘍における B-Raf 蛋白の発現の詳細についてはほとんどわかっていないため、今回我々は種々の甲状腺病変について B-Raf 蛋白の発現変化を免疫組織化学に調べ、合わせて *BRAF* 変異との関連性についても検討を行った。抗 B-Raf ポリクローナル抗体を用いた免疫組織化学では正常甲状腺及び過形成性病変で B-Raf 蛋白の発現は局所的かつ軽度であり、小型濾胞を形成する立方状の濾胞上皮細胞の細胞質で陽性となる傾向がみられた。対照的に B-Raf 蛋白のびまん性強発現が濾胞腺腫、濾胞癌、乳頭癌で観察された。ホルマリン固定パラフィン切片から抽出した DNA を用いた PCR ダイレクトシーケンスによる解析では *BRAF*V600E 変異が乳頭癌の 42% (13/31 症例)、未分化癌の 33% (5/15 症例) に認められ、濾胞腺腫、濾胞癌及び非腫瘍性病変では *BRAF* 変異は認められなかった。甲状腺腫瘍における B-Raf 蛋白のびまん性発現と *BRAF* 遺伝子変異には明らかな関連性はなく、このことは甲状腺癌培養細胞株を用いたウエスタンブロット法によっても確認された。牛胎児血清または線維芽細胞増殖因子で甲状腺癌培養細胞を刺激すると、*BRAF* 変異陰性の癌細胞のみならず、*BRAF* 変異陽性の癌細胞においても MAPK リン酸化の亢進が確認された。

非腫瘍性甲状腺組織における局所的な野生型 B-Raf 蛋白の発現は甲状腺濾胞の機能的多様性を反映し、甲状腺腫瘍における野生型もしくは変異型 B-Raf 蛋白のびまん性発現はシグナル伝達上流の遺伝子異常やさまざまなリガンド受容体シグナルと協調して MAPK シグナル伝達を制御していると考えられた。

## 3. 甲状腺腫瘍での 53BP1 フォーカス形成の意義:甲状腺癌化過程と遺伝子不安定性

成毛有紀<sup>1</sup>、中島正洋<sup>2</sup>、Serik Meirmanov<sup>2</sup>、松山睦美<sup>1</sup>、鈴木啓司<sup>4</sup>、伊東正博<sup>3</sup>、山下俊一<sup>3</sup>、関根一郎<sup>1,2</sup>  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・原研病理<sup>1</sup>、同・原研試料室<sup>2</sup>、同・原研細胞<sup>3</sup>、同・放射線生物<sup>4</sup>、国立病院機構長崎医療センター病理<sup>5</sup>

【目的】DNA 損傷応答 (DNA damage response: DDR) 異常は遺伝子不安定性 (genomic instability: GIN) を惹起しがん化につながる。DDR 分子 P53-binding protein 1(53BP1)は、DNA 二重鎖切断部に核内フォーカス(F)を形成することから、53BP1-F は GIN の細胞学的指標となる。今回、甲状腺癌化過程での GIN の意義を評価するために、甲状腺組織での 53BP1-F 形成を比較検討した。【方法】濾胞腺腫 (FA) 10 例、濾胞癌 (FC) 6 例、乳頭癌 (PC) 15 例、未分化癌 (AC) 7 例を用い 53BP1 とリン酸化 ATM (pATM) の蛍光染色を試行した。53BP1-F の陽性対照として放射線照射 (IR) マウス大腸を用いた。【結果】正常濾胞に 53BP1-F の形成は認めなかった。FA では 80%に核当り 2 個まで、高分化癌では FC、PC 各々 83.3%、66.7% に核当り 3 個以上の 53BP1-F を認めた。AC 全例に多数の微小 53BP1-F を伴う過剰発現を認めた。FA や高分化癌での 53BP1-F は、2Gy 照射 2 時間後に大腸で観察される 53BP1-F と類似し、pATM と共発現した。一方、AC での 53BP1 過剰発現は、7Gy 照射 12 日後に大腸で観察される 53BP1 の遅延性反応と類似し、pATM と共発現しなかった。【考察と結語】53BP1 発現様式は甲状腺癌化過程で変化する。FA や高分化癌では、IR 誘発性と同様に、腫瘍細胞での恒常的 DDR 活性化が示唆される。AC では、高線量 IR 誘発反応と類似し、DDR 異常亢進が示唆される。甲状腺癌化過程で、GIN は前癌病変からみられ、癌化により亢進し、低分化癌や AC では過剰亢進していると推察される。53BP1 蛍光免疫染色は、甲状腺腫瘍の GIN レベルの推定のみならず、FC を含む悪性腫瘍の鑑別に有用と思われる。

## 4. 甲状腺乳頭癌における FISH 法を用いた RET/PTC の検討

中澤匡男<sup>1</sup>、村田晋一<sup>2</sup>、近藤哲夫<sup>1</sup>、鈕東峰<sup>1</sup>、川崎朋範<sup>1</sup>、山根 徹<sup>1</sup>、中村暢樹<sup>1</sup>、岩佐 敏<sup>1</sup>、加藤良平<sup>1</sup>  
山梨大学大学院医学工学総合研究部・人体病理学講座<sup>1</sup>、埼玉医科大学国際医療センター・病理診断科<sup>2</sup>

*RET* 遺伝子は膜貫通型チロシンレセプターをコードし、第 10 番染色体長腕(10q11.2)に位置する癌原遺伝子である。甲状腺乳頭癌においては *RET* 遺伝子の再構成が発癌に関与していることが知られている。*RET* 遺伝子の再構成には様々な亜型が報告されているが、10 番染色体の長腕の逆位により生じる *RET/PTC1* および *RET/PTC3* が大部分を占める。

【材料と方法】症例は甲状腺乳頭癌 12 例。年齢は 48-67 才(平均 55.6 才)。いずれも腫瘍径は 1cm 以上の臨床的に明らかなものであり、組織学的には乳頭状増殖を主体とする通常型の乳頭癌であった。腫瘍組織から得られた塗抹細胞診標本上で、*RET* 遺伝子に対する特異的 DNA プローベを用いた FISH 法により腫瘍内における *RET* 遺伝子再構成をきたした癌細胞の有無および腫瘍全体に占める割合を検討した。FISH 染色を行う前に、同じ標本上で thyroid transcription factor-1(TTF-1)免疫蛍光染色を行った。また、同一腫瘍のパラフィンブロックから RNA を抽出し、*RET/PTC1*、*RET/PTC3* に対する特異的なプライマーを用いて RT-PCR を施行した。

【結果】蛍光免疫染色では不整な核をもつ細胞の核に TTF-1 がびまん性に陽性を示した。FISH 法では、12 例中 9 例に *RET* 遺伝子再構成を示す異常シグナルが検出され(75%)、そのいずれにおいても異常シグナルとともに正常シグナルをもつ細胞が混在しており、どちらも TTF-1 陽性であった。異常シグナルをもつ細胞の割合は 1.8-19.6%(平均 7.2%)であった。RT-PCR 法で *RET/PTC* 陽性例は 4 例とも *RET/PTC1* 陽性で、FISH にて異常シグナルが検出された症例であった。

【まとめ】甲状腺乳頭癌において *RET* 遺伝子再構成は癌細胞全体ではなく、部分的に生じている現象である可能性が示唆された。

## 5. 成熟脂肪細胞、前脂肪細胞及び間葉系幹細胞を有する多機能性脂肪組織の長期培養法

園田恵美子<sup>1</sup>、内橋和芳<sup>1</sup>、小池英介<sup>2</sup>、米満伸久<sup>3</sup>、杉原 甫<sup>4</sup>、戸田修二<sup>1</sup>  
佐賀大学・医学部・病因病態科学講座・病態病理学分野<sup>1</sup>、小池病院<sup>2</sup>、佐世保中央病院<sup>3</sup>、国際医療福祉大学・病理学<sup>4</sup>

白色脂肪組織は、エネルギー貯蔵及びアディポサイトカインを産生する内分泌臓器であるが、近年、間葉系幹細胞の供給臓器として認知された。しかし、多機能性組織である脂肪組織の細胞動態を解析するための長期培養法は確立されていない。今回、我々は、成熟脂肪細胞、前脂肪細胞、間葉系幹細胞等から成る脂肪組織の長期培養法を確立したので報告する。【方法】新生児ラットの皮下脂肪組織を細切（径 0.5 mm）し、コラーゲンゲル内に包埋し、4 週間 3 次元培養を行った。脂肪組織の形態学的変化を組織化学と電顕で、細胞増殖を 48 時間ウリジン（BrdU）の標識で解析した。機能解析をインスリン刺激によるアディポネクチン、レプチン、PPAR $\gamma$  の Real time PCR にて検討した。間葉系幹細胞は、CD105、CD44、c-kit の免疫組織化学で解析した。【結果】脂肪組織片内の成熟脂肪細胞の生存率は 90%以上であり、成熟脂肪細胞、前脂肪細胞の核に BrdU 核内摂取が見られ、増殖能を有していた。インスリン刺激反応性に脂肪細胞特異的遺伝子の発現が亢進した。脂肪組織片辺縁から小型脂肪滴（oil red O 染色陽性）を胞体内に有する前脂肪細胞や脂肪滴を有しない紡錘形細胞が出現した。この紡錘形細胞の中に、CD105、CD44、c-kit が陽性である間葉系幹細胞の性格を示す細胞が存在した。【結論】脂肪組織片の 3 次元コラーゲンゲル培養法は、脂肪組織の長期生存維持が可能であり、成熟脂肪細胞、前脂肪細胞や間葉系幹細胞等の細胞動態を解析するための有用な培養法である。

## 6. 成人甲状腺濾胞上皮における放射線感受性同定の試み

中島正洋<sup>1</sup>、Vladimir Saenko<sup>2</sup>、松山睦美<sup>3</sup>、成毛有紀<sup>3</sup>、鈴木啓司<sup>4</sup>、山下俊一<sup>2</sup>、関根一郎<sup>1,3</sup>  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・原研試料室<sup>1</sup>、同・原研細胞<sup>2</sup>、同・原研病理<sup>3</sup>、同・放射線生物<sup>4</sup>

【目的】原爆被爆者では甲状腺乳頭癌の罹患率の増加が知られている。そこに放射線の関与があるとすれば、正常甲状腺濾胞上皮は放射線外照射に感受性を有することになる。本研究は、甲状腺組織への放射線外照射に対する感受性を同定するための初歩的試みである。【方法】放射線は増殖細胞に効率よく DNA 二重鎖切断を惹起し、細胞死、細胞周期停止、損傷修復といった DNA 損傷応答を誘導する。DNA 損傷応答分子 P53-binding protein 1(53BP1)は、放射線誘発 DNA 二重鎖切断部に速やかに集簇し核内フォーカスを形成することから、53BP1 フォーカスは DNA 二重鎖切断の細胞学的指標となる。対象として外科的に摘出された Basedow 病甲状腺組織を用いた。摘出組織片を洗浄後、血清添加 DMEM : F12 (1:2 v/v) 培養液中で 24 時間培養した。新鮮培養液に移し 1 時間後に X 線 5Gy を外照射し、0、0.5、1、2、4、8、16、24 時間経過後にホルマリン固定した。各々より作製した切片において細胞死の指標としての TUNEL 法と DNA 二重鎖切断の指標としての 53BP1 蛍光免疫染色を試行し、TUNEL 陽性細胞と 53BP1 フォーカス形成の組織内発現を経時的に解析した。【結果】TUNEL 陽性細胞数は放射線照射後 0.5 時間より出現、1、2、4 時間では有意な差は認めず、8、16、24 時間では増加した。一方、53BP1 フォーカスは 8 時間後から出現し、16 時間後でピークとなり、24 時間後には多数の微小フォーカス型発現を示した。【考察と結語】Ex-vivo での甲状腺組織への放射線照射により、濾胞上皮に TUNEL 陽性細胞が出現し、それに対応した時間経過で 53BP1 フォーカス形成を認めた。初歩的検討段階ではあるが、甲状腺濾胞上皮の放射線感受性が示唆される。

## 7. 甲状腺平滑筋肉腫の 3 例

北川 亘<sup>1</sup>、伊藤公一<sup>1,2</sup>、渋谷 洋<sup>1</sup>、亀山香織<sup>3</sup>、赤石純子<sup>1</sup>、長浜充二<sup>1,2</sup>、杉野公則<sup>1</sup>、伊藤國彦<sup>1</sup>  
伊藤病院<sup>1</sup>、大須診療所<sup>2</sup>、慶応大学病理<sup>3</sup>

【はじめに】まれな甲状腺平滑筋肉腫を 3 例経験したので報告する。【症例 1】58 歳女性。20 年前より頸部腫瘍が存在したが、良性の診断で放置していた。平成 6 年に頸部の腫大傾向を認め、当院受診。穿刺吸引細胞診で甲状腺以外の悪性腫瘍が疑われ、甲状腺全摘術＋頸部リンパ節郭清術施行。Smooth muscle-actin 染色陽性で平滑筋肉腫の診断であった。術後約 3 年で、多発脳転移で死亡した。【症例 2】81 歳女性。橋本病で当院通院中、頸部の腫大傾向を認め穿刺吸引細胞診を施行した。結果は未分化癌の疑いで平成 11 年 12 月試験切除術施行。病理結果は、平滑筋肉腫の診断であった。平成 12 年 1 月甲状腺準全摘術施行後、経過良好であったが、平成 13 年 4 月頸部リンパ節転移を認め摘出術施行。同年 8 月呼吸困難が出現し、経気管的に腫瘍焼灼術施行。その後転院したが気管食道瘻を併発し、死亡した。【症例 3】59 歳女性。既往歴に 57 歳時子宮平滑筋肉腫にて手術および化学療法施行している。40 歳時より甲状腺腫瘍を指摘されていたが、近医で良性と診断され経過観察していた。平成 19 年 1 月より頸部の腫大を認め、当院受診。穿刺吸引細胞診は、濾胞性腫瘍もしくは他臓器の転移性腫瘍が疑われ、甲状腺全摘術を施行した。Smooth muscle-actin、desmin 染色陽性、S100、cytokeratin、CD34 染色陰性で、転移性平滑筋肉腫と診断された。現在他院で継続治療中である。【まとめ】症例 1、2 は手術時の全身検索で異常なく甲状腺原発平滑筋肉腫、症例 3 は転移性甲状腺平滑筋肉腫と考えられた。術前の穿刺吸引細胞診で平滑筋肉腫と診断をつけることは困難で、確定診断は術後の病理診断であった。画像所見、病理組織所見を供覧し、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 8. 乳癌の甲状腺転移と考えられた一例

森川裕子<sup>1</sup>、上掘勢位嗣<sup>1</sup>、仲谷 了<sup>1</sup>、野村雅宏<sup>1</sup>、森川秋月<sup>1</sup>、小幡雅彦<sup>2</sup>、安藤政克<sup>2</sup>  
旭川赤十字病院 内分泌代謝科<sup>1</sup>、同 病理部<sup>2</sup>

症例は 41 歳の女性。20 歳頃から甲状腺腫大あり 23 歳時に某病院で両側甲状腺から腫瘍核出手術を行い、follicular adenoma + adenomatous goiter の診断だった。1993 年にまた甲状腺の腫大あり当院外科を初診。腫瘍核出手術の結果、同じく adenomatous goiter と診断された。1996 年 6 月出産後甲状腺全体の腫大傾向を機に外科から当科へ紹介された。甲状腺ホルモン値は正常、抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体 は陽性だった。チラーゼン S 内服による TSH 抑制療法を開始し 1 年後には両葉とも明らかな縮小傾向を認め、以後も定期的に通院した。

左乳房に腫瘤を自覚し 2004 年 1 月当院外科を受診、3cm 大の嚢胞を認めた。細胞診では診断がつかず 2004 年 8 月乳房部分切除の結果、乳癌 (invasive ductal ca. solid-tubular ca.) で、断端 (+) のため根治手術を行い、以後化学療法を継続していた。

2007 年 1 月、1 ヶ月前からの嘔声を主訴として当院耳鼻科を受診。右半回神経麻痺がみられ、エコーにて右葉に約 4 × 5cm 大の嚢胞性腫瘍を認めたため、甲状腺全摘術が施行された。右葉の嚢胞周囲は灰白色を呈し、病理所見では微小な管腔を有する異形性の強い細胞が充実性に認められ、腫瘍は広範に壊死に陥っていた。免疫組織染色ではサイログロブリン陰性、TTF-1 陰性、CEA 陽性であり、2004 年の乳癌と組織像が酷似していることより、乳癌の甲状腺への転移と考えられた。転移性甲状腺腫瘍は臨床的にはまれなもので、特に乳癌の甲状腺転移は国内からは数例の報告しかみられず、文献も含め報告したい。

## 9. 原発性副甲状腺機能亢進症を呈した副甲状腺癌の2例

中山大子<sup>1</sup>、井下尚子<sup>1</sup>、大橋健一<sup>1</sup>、中西昌平<sup>2</sup>、高市憲明<sup>2</sup>、  
乳原善文<sup>2</sup>  
虎の門病院病理部<sup>1</sup>、虎の門病院分院腎センター<sup>2</sup>

[症例1]57歳男性。1997年10月に高Ca血症を指摘され、原発性副甲状腺機能亢進症と診断された(PTH 91.7 pg/ml、Ca 5.7 mg/dl)。CT・USにて甲状腺右葉を圧排する腫瘍が見られ、副甲状腺癌が疑われたため、甲状腺右葉・右上下副甲状腺切除術が施行された。病理では右下副甲状腺に一致して3.0×2.0×1.3cm大の硬い腫瘍を認めた。組織学的には線維性の隔壁を伴い分葉状に増生する腫瘍で、円形核と明い胞体を有する腫瘍細胞が均一に増殖していた。核分裂像が散見され、被膜外への浸潤や静脈侵襲、神経周囲浸潤が見られた。甲状腺への浸潤は見られなかった。右上副甲状腺には著変を認めなかった。4年後の2001年9月に頸部リンパ節への転移が見られた。[症例2]58歳男性。2003年より糖尿病性末期腎不全に対し血液透析が導入されていた。2005年頃よりPTHの上昇を認め(PTH>1000 pg/ml、Ca 12.1 mg/dl)、2006年12月副甲状腺切除術が施行された。病理では右上副甲状腺に一致して2.3×1.8×1.5cm大の硬い腫瘍を認めた。組織学的には線維性の隔壁を伴い分葉状に増生する腫瘍で、円形核と淡好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が均一に増殖していた。核分裂像が散見され、静脈侵襲が見られた。他腺には腫大は見られず、過形成性変化も明らかではなかった。[考察]副甲状腺癌は稀な疾患で、原発性副甲状腺機能亢進症例の1~5%程度を占めると報告されている。副甲状腺癌は通常の腺腫よりも大きく、表面の凹凸不整が目立ち、白色調で、硬度を増していることが多い。組織学的には核分裂像や被膜浸潤、静脈侵襲が見られるのが特徴とされている。本2例も通常の腺腫よりも大きく硬い腫瘍で、組織学的にも核分裂像、静脈侵襲等を認めたことから、副甲状腺癌と診断した。以上、希少な症例と考えたので報告する。

## 10. 下垂体GH産生細胞のmultipotentialityについての検討

池田秀敏  
大原医療センター脳外科

下垂体GH産生細胞には、系譜のかわった細胞が混在することを経験するが、自験症例でも、6例に於いて、このような系譜のかわった細胞の混在を認め、これらの症例におけるGH細胞の多分化能について検討した。

<対象>自験下垂体手術1211例中で、GH産生腺腫は、185例(15%)であり、この185例を検討した。すべての症例の手術標本にたいし、各種抗体(ACTH、GH、PRL、TSH-β、FSH-β、LH-β、α-SU、keratin、GFAP、vimentin、Ki-67)を用いて、免疫組織化学染色(ABC法)を行った。また、症例によっては電顕的検索を、分子生物学的手法(HUMERA法)によるclonalityの解析も行った。

<結果>GH産生細胞を主体とする腺腫像以外の要素を持つ腫瘍が存在した症例は、1) ACTH産生細胞へ分化したと思われる細胞集団(2例)、2) ganglion cellへと分化をしたと思われる細胞集団(2例)、3) 成熟した骨組織を形成した例(1例)、4) 神経繊維束を形成した例(1例)、の4種類であった。いずれの症例でも既存の腺腫細胞がmetaplastic processにより、系譜の違う細胞群に分化したものと考えられた。

<結語>GH産生腺腫を形成する腫瘍自体には、多分化能を備えた細胞が存在する場合があります、その細胞から様々な分化を獲得した細胞群が形成されるものと考えられる。

## 11. GH産生腺腫の自発分泌の病態生理と病理

高野順子<sup>1</sup>、高野幸路<sup>1</sup>、佐野壽昭<sup>2</sup>、高橋倫子<sup>3</sup>、河西春郎<sup>3</sup>、  
山田正三<sup>4</sup>、寺本明<sup>5</sup>、藤田敏郎<sup>1</sup>  
東京大学医学部 腎臓・内分泌内科<sup>1</sup>、徳島大学病理学<sup>2</sup>、東京大学大学院医学系研究科疾患生命科学<sup>3</sup>、虎の門病院間脳下垂体外科<sup>4</sup>、日本医科大学脳神経外科<sup>5</sup>

(目的) 先端巨大症では過剰なGH分泌が病態の主体で、代謝障害、臓器障害により生命予後、QOLの低下をもたらす。このGH過剰分泌はその一部が電位依存性カルシウムチャネルブロッカーで抑制されるため、調節性分泌である顆粒分泌の障害の関与が考えられてきたが、直接証明した報告はない。2光子励起法によりGH産生腺腫の自発分泌を解析しその存在を証明し、腫瘍ごとの自発分泌の違いをもたらす病理学的特徴を検討した。(方法) 24例のGH産生下垂体腺腫を術後5時間以内に2光子励起法で観察し、自発分泌とhigh Kによる脱分極刺激での顆粒分泌を記録し、各腺腫におけるホルモン染色性を調べた。fibrous body、gsp変異の有無、および臨床データとの関連については解析中である(後述)。(結果) 24例中11例に自発分泌を認めた。自発分泌のなかった13例中4例でhigh Kでの顆粒分泌があった。GHのみ染色される例とGHとPRLの両方が染色される例で自発分泌に差はなかった。分泌顆粒の大きさに腫瘍ごとの差は認めなかった。顆粒放出の時間経過でも差はなく、数秒以内の短いfull fusionであった。(考察) GH過剰分泌の一部が自発顆粒分泌によることを初めて直接証明した。GH腺腫は分泌顆粒の形態と分泌動態で共通の特徴を持つと考えられ、以前調べたpure prolactinomaと明らかに異なっていた。自発分泌をするGH腺腫の割合は41.7%であった。GH産生腺腫は臨床的性質の異なるdensely granulated adenomaとsparsely granulated adenomaがそれぞれ約半数を占める。また比較的性質が均一なgsp変異陽性例も約半数である。GHの過剰分泌様式がこれら病理上の特徴(fibrous bodyの有無で評価)や病因、臨床像と関連するかどうか解析中であり、併せて報告する。

## 12. 若年発症成長ホルモン産生腫瘍の臨床像ならびに病理所見の解析

大山健一<sup>1</sup>、山田正三<sup>1</sup>、福原紀章<sup>1</sup>、田中健太郎<sup>1</sup>、田口学<sup>2</sup>、  
竹下章<sup>2</sup>、竹内靖博<sup>2</sup>、井下尚子<sup>3</sup>、大橋健一<sup>3</sup>、佐野壽昭<sup>4</sup>  
虎の門病院内分泌センター間脳下垂体外科<sup>1</sup>、虎の門病院内分泌センター内科<sup>2</sup>、虎の門病院病理部<sup>3</sup>、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 人体病理学<sup>4</sup>

(目的) 若年例の成長ホルモン産生腫瘍は比較的稀で、当院でも20才以下の手術施行症例は7例(先端巨大症手術464例中の1.5%)のみである。当院例での臨床像、病理所見を解析したので報告する。

(対象) 7例(男性3例、女性4例、平均年齢19.0才)を対象とした。(結果) 男性例は全例下垂体性巨人症であったが、女性例の身体徴候は比較的軽微であった。男性例2例では性腺機能低下があり、女性例3例では月経異常があった。糖尿病合併は1例のみであったが、他の例でもインスリン抵抗性を認めた。腫瘍サイズは6例がmacroadenomaであり、3例では腫瘍の圧迫症状による視障害が診断の契機であった。また周囲へ浸潤増大している例が多かった。このため手術摘出困難な例が多く、手術のみで内分泌学的治癒(nadir GH<1 ng/ml、IGF-1正常化)が得られたのは4例のみ(57.1%)であった。腫瘍組織の免疫染色ではGH/PRL陽性例が4例と最も多く、その他はGH単独陽性例2例、GH/PRL/TSH陽性例1例であった。Mib-1 indexは1%前後と通常の腺腫例と同程度であったが、一例のみ3.5%と高かった。また電顕所見ではsparsely granulated adenoma例が多かったが、aggressiveな臨床経過を辿るとされるsubtype 3 adenomaの像を呈する例が2例あった。

(結語) 少数例での検討ではあるが、若年発症成長ホルモン産生腫瘍はmacroadenomaでありかつ浸潤性腫瘍であることが多く、手術治癒が得られにくいことが示された。病理所見ではGH/PRL陽性例が多く、またMib-1 index等は通常の腺腫例と大差ないが、なかにはMib-1 indexが高く、電顕像でsubtype 3 adenomaの像を呈する症例もあり、術後の適切な治療計画を立てる上でも病理所見の詳細な検討が重要であると思われる。

### 13. GH産生下垂体腺腫における octreotideによるGHの低下に関する多変量解析: Ki-67 staining index, gsp mutation, SSTR immunohistochemistry

松野 彰<sup>1</sup>、中島美智<sup>1</sup>、高野幸路<sup>2</sup>、高野順子<sup>2</sup>、水谷晃子<sup>3</sup>、長村義之<sup>3</sup>、竹井麻生<sup>4</sup>、田原重志<sup>4</sup>、寺本 明<sup>4</sup>、山田正俊<sup>5</sup>、山崎一人<sup>5</sup>、石田康生<sup>5</sup>、宇野健志<sup>1</sup>、井出冬章<sup>1</sup>、田中純一<sup>1</sup>、浅野修一郎<sup>1</sup>、長谷川功<sup>1</sup>、中口 博<sup>1</sup>、村上峰子<sup>1</sup>  
帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科<sup>1</sup>、東京大学医学部腎臓内分泌内科<sup>2</sup>、東海大学医学部基盤診療学系病理診断学<sup>3</sup>、日本医科大学脳神経外科<sup>4</sup>、帝京大学ちば総合医療センター病理学<sup>5</sup>

オクトレオチドは活動性の先端巨大症患者の薬物療法として頻用されるがその効果は症例によって異なる。特に長時間作用型のオクトレオチドを手術後の薬物療法として考慮する際にその効果をあらかじめ予測することを目的として、オクトレオチド負荷試験におけるGHの低下率に関する因子について解析を行った。対象はGH産生下垂体腺腫56例であり、オクトレオチド負荷試験やプロモクリプチン負荷試験におけるGHの低下率、GHRH負荷試験におけるGHの上昇率、増殖能(Ki-67 staining index)、gsp mutationの有無、ソマトスタチン受容体の発現様式について検討を行った。その結果、増殖能(Ki-67 staining index)は、オクトレオチドによるGHの低下率と逆相関の関係である、つまり増殖能の高い腺腫ほど有意にオクトレオチドでGHが低下しにくいことが明らかとなった。免疫組織化学での検討ではソマトスタチン受容体が細胞膜に認められる腺腫は、細胞質に染色性を示す腺腫に比し、有意にオクトレオチドでGHが低下しやすいことが示された。また、有意差を示しえなかったがgsp mutationを有する腺腫ほどGHが低下しやすい傾向が示された。これらの因子について多変量解析を行った結果、オクトレオチドによるGHの低下への関与は、ソマトスタチン受容体が細胞膜に認められること、増殖能が低いこと、gsp mutationがあること、の順であった。また、これらの因子の間に有意な相関式を導くことができ、オクトレオチドによるGHの低下を予測する相関式を導くことができた。

### 14. ヒトの正常膵組織、膵内分泌腫瘍、膵腺房細胞癌におけるReg I α 蛋白の発現

落合剛史、岩瀨三哉、渡辺 徹、池亀央嗣  
新潟大学大学院保健学研究科検査技術科学分野

背景と目的: Reg 遺伝子は、ラットの再生膵ランゲルハンス島細胞 cDNA ライブラリーからクローニングされた。その遺伝子産物である Reg 蛋白は、ヒトでは Reg I、III、IV の 3 種類が確認されている。その中で、Reg I 蛋白に属する Reg I α 蛋白の発現は、ラットでは膵の腺房細胞と再生 β 細胞に発現し、正常のランゲルハンス島細胞には発現しないとされている。しかし、ヒトの正常膵組織および膵腫瘍での Reg I α 蛋白の発現については十分に検討されていない。そこで我々は、正常膵組織および膵内分泌腫瘍、膵腺房細胞癌における Reg I α 蛋白の発現について検討した。

材料と方法: 外科的切除の膵内分泌腫瘍 20 個、膵腺房細胞癌 2 個を用いて、Reg I α 蛋白、内分泌マーカー、ホルモン、腺房細胞マーカーの免疫染色を検討した。

結果: 腫瘍周囲の正常および慢性膵炎の膵組織において、Reg I α 蛋白は腺房細胞(+), ランゲルハンス島細胞(-), 膵管上皮細胞(-)であった。膵内分泌腫瘍 20 個はインスリン細胞主体 6 個、ソマトスタチン細胞主体 2 個 (インスリン陽性 1 個)、グルカゴン・グリセニン細胞主体 2 個 (1 個)、PP 細胞主体 2 個 (1 個)、ホルモン細胞少数 5 個 (0 個)、ホルモン陰性 3 個であったが、全例が Reg I α 蛋白(-)であった。膵腺房細胞癌 2 個は Reg I α 蛋白(+)であった。

結論: Reg I α 蛋白は、ラットでは再生 β 細胞に発現するとされたが、ヒトでは正常・慢性膵炎におけるランゲルハンス島細胞および膵内分泌腫瘍には発現しなかった。一方、Reg I α 蛋白はヒトの正常腺房細胞および膵腺房細胞癌に発現し、これらの細胞の有用なマーカーと考えられた。

### 15. 膵島 β 細胞の小胞体—ゴルジ体間輸送に関するユビキチン連結酵素の分子病理

竹内 保<sup>1</sup>、足立義博<sup>1</sup>、大舘祐治<sup>2</sup>、降幡睦夫<sup>1</sup>  
高知大学医学部病理<sup>1</sup>、松山市民病院病理<sup>2</sup>

神経発生に重要な RING 型ユビキチン連結酵素 (E3)、Neutralized は従来より Northern blot 解析などで膵でも発現がみられることが知られていた。しかし Neutralized の膵での詳細な発現分布および機能は不明であった。

今回、我々は Neutralized が膵島 β 細胞に局在し p24 蛋白質 family をユビキチン化し小胞体—ゴルジ体間輸送に関係していること、各種のインスリン分泌の病態で異常発現がみられることを報告する。

Neutralized に対する特異抗体を作成し膵組織での分布を免疫組織学的に検討したところ膵 β 細胞の小胞体—ゴルジ体で Neutralized の局在と発現がみられた。ほぼ生理的な状態では膵 β 細胞の 30 パーセント前後に発現がみられたのに対して二次性糖尿病で脱落期前の膵 β 細胞、各種膵炎での再生、過形成性の膵島 β 細胞では発現が低下していた。それに対して、インスリンノーマ細胞では Neutralized は過剰に発現していた。膵 β 細胞での Neutralized の機能を検討するために yeast two hybrid によりスクリーニングしたところ Neutralized は小胞体-ゴルジ体間輸送に主導的な役割をはたす p24 蛋白質 family 分子と結合することが明らかになった。さらに *in vitro* で各分子を再構成したところ Neutralized は p24 蛋白質 family 分子をユビキチン化することが明らかになった。

p24 蛋白質 family 分子は小胞体-ゴルジ体間輸送において、COPI、COPII 小胞形成時の積み荷分子の選択に関与しており Neutralized は膵 β 細胞で分泌構成に関与している可能性が示唆された。

### 16. 多発膵内分泌腫瘍と腎細胞癌を伴った von Hippel-Lindau 病の剖検例

西上圭子<sup>1</sup>、森 一郎<sup>1</sup>、若狭朋子<sup>1</sup>、中村美砂<sup>2</sup>、尾崎 敬<sup>1</sup>、白 艶花<sup>1</sup>、覚道健一<sup>1</sup>  
和歌山県立医科大学第2病理<sup>1</sup>、大阪河崎リハビリテーション大学<sup>2</sup>

50代、女性。von Hippel-Lindau 病 (以後 VHL 病と記す) の家族歴があり、1985 年他院にて右副腎褐色細胞腫に対し摘出術を受け、その後腎細胞癌を指摘されるも医療機関を受診することなく放置していた。

【入院時の検査結果】血液検査: WBC 13100/μl、RBC 266 万/μl、Hb 5.0g/dl、血糖 96mg/dl、CRP 14.71mg/dl、NSE 96.2ng/ml、血中カテコールアミン(NA 0.94、A <0.05、DA<0.1 単位: ng/ml)。画像検査: 大脳や小脳に病変認めず。網膜に病変なし。両肺野、肝右葉に多発腫瘍を認める。左腎上極に内部不均一の腫瘍あり。縦隔リンパ節腫大なし。傍大動脈リンパ節腫大、脾門部リンパ節腫大を認める。膵頭部に後期相まで造影効果が遷延する 1.5cm 大の結節あり。左腎静脈より下大静脈→右房につながる腫瘍栓を認める。軽度肺高血圧症を認める。

【入院後の経過】入院時より 37℃台から 38℃台前半の発熱を認め、死亡 3 日前より 40℃に上昇し、治療の効果なく死亡に至った。経過中、低血糖発作等のホルモン過剰症状はみられなかった。

【病理解剖学的所見】左腎上極に腎細胞癌 (淡明細胞癌) を認め、両肺・肝・腎門部・腹部大動脈周囲リンパ節に転移、下大静脈に腫瘍血栓を認め、右心房内へ連続していた。膵には頭部を中心に最大径 2cm の被膜を持つ灰白色の腫瘍性病変を多発集簇性に認めた。体尾部には明らかな結節はなく、尾部 (下部) に腎から腎細胞癌の直接浸潤を認めた。膵頭部腫瘍はグリメリウス染色で陽性を示したため、ランゲルハンス島由来の内分泌腫瘍であると考えた。左副腎は剖検時確認され髄質の腫瘍性病変は認められなかった。

【問題点】膵内分泌腫瘍は膵頭部のみに見られたが、小型の腫瘍結節が数個集まった 1 つの塊を形成していた。これを、1 つの腫瘍と考え良性腫瘍としたが、1 つの原発腫瘍が膵内転移し周囲の結節を形成し集塊をなす悪性腫瘍と考えるべきなのか、遺伝子疾患である VHL 病を背景とした膵内の過形成病変の多発、もしくは内分泌腫瘍の多発と考えるべきかを御教示いただきたい。

## 17. 高ガストリン血症を伴う胃の多発性高分化型内分泌細胞癌の1例

王路<sup>1</sup>、佐野壽昭<sup>1</sup>、藤井義幸<sup>2</sup>、沖津 宏<sup>3</sup>

徳島大学大学院 HBS 研究部人体病理学<sup>1</sup>、徳島赤十字病院病理<sup>2</sup>、同外科<sup>3</sup>

(症例) 症例は 50 歳代女性。20 歳代後半から慢性腎不全にて透析治療を受けており、30 歳代後半に副甲状腺腫瘍で手術を受けた(病理診断は不明)。平成 18 年 9 月頃より上腹部不快感を自覚。内視鏡検査で胃体中部大湾側に径 15mm と 5mm の 2 個の隆起性病変を認めた。生検診断がつかなかったため、本年 3 月に腹腔鏡下胃部分切除が施行された。術後の検査で高ガストリン血症 (5150pg/ml) を認めた。胃体部粘膜に萎縮はなく、メネトリエ病を示唆する所見を欠くがやや厚ぼったい。MEN1 型の所見はない。

(病理組織所見) 腫瘍は粘膜下層に主座を持ち、漿膜下層に達している。腫瘍細胞の多くは短紡錘形を呈し、腫瘍細胞間には線維の増生が目立つ。腫瘍細胞は chromogranin A (CgA) と synaptophysin (SYN) に強く陽性を呈した。以上の所見から、多発性の高分化型内分泌細胞癌と診断された。興味深いことに、腫瘍周辺の粘膜筋板直上、直下には、CgA と SYN 陽性の小型円形細胞の小集団 (neuroendocrine cell micronest) が帯のように広範囲に分布していた。胃体部粘膜には組織学的にも萎縮は見られず、逆に壁細胞の増加が目立った。

(考察) 本例は、高ガストリン血症と micronest を伴った多発性の高分化型内分泌細胞癌 (カルチノイド) である。いわゆる胃カルチノイドは、自己免疫性胃炎に伴うもの、MEN1 型に伴うもの、散発性のものの 3 型に区分されている。前 2 者は高ガストリン血症を背景とし、本例には自己免疫性胃炎の所見が病理学的にも認められないことから MEN1 型に伴うタイプの可能性が高い。しかし、膵・十二指腸等に腫瘍は認めていない。最近、壁細胞自体の機能異常が原因と推測される多発性の胃高分化型内分泌腫瘍が報告されている。本例がこれに該当するのか、潜在性に MEN1 型病態を有するのか、さらに検討が必要と考えられる。

## 18. クッシング症候群を呈した多発性副腎皮質腺腫の一例

重松和人<sup>1</sup>、上杉憲子<sup>2</sup>、吉住秀之<sup>3</sup>、河合紀生子<sup>4</sup>

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理<sup>1</sup>、国立病院機構九州医療センター病理<sup>2</sup>、同内科<sup>3</sup>、長崎県健康事業団病理<sup>4</sup>

[症例] 44 歳、女性。2000 年頃より著明な高血圧を認めるようになり降圧剤投与を開始されたが、腹部 CT にて、両側副腎腫瘍を指摘され、クッシング症候群の疑いにて入院。[入院時所見] 満月様顔貌などが認められ、コルチゾールの高値、ACTH は感度以下に抑制、日内リズムの消失、デキサメタゾン抑制試験 (-) を示していた。腹部 CT では、左副腎に径 24 mm と 17 mm のダルマ状の、また、右副腎には径 11 mm 程の腫瘍が認められ、センチでは、両側副腎への集積がみられた。ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) が疑われ、今回、左副腎摘出術が施行された。[病理所見] 左副腎には黄色調主体で褐色部位を一部にまじえた結節が接するように存在しており、いずれも、線維性被膜を有し、clear-type cell 優位で compact-type cell が散在性に混在していた。核の多形成も幾分見られた。周囲皮質は萎縮性であるが、その中に、1 mm 前後の数個の小結節も散見され、PPNAD の結節に類似するものも存在していた。合成酵素 mRNA の発現では、大きな結節における発現は弱い、散在性および結節状に強い発現を示す箇所をまじえていた。一方、萎縮した皮質に存在していた結節性病変は、強い発現を示していた。[考察] ダルマ状にみられた結節は AIMAH の像とは異なり、いずれも副腎皮質腺腫の像であった。腺腫における細胞一個のホルモン産生量は少ないと思われるが、結節が大きいため、全体量とすれば、症状を呈するほどになったものと推察され、その意味では AIMAH にも類似していると言える。残存皮質は萎縮性であったが、その中にも合成酵素 mRNA 発現が ACTH 抑制による down regulation を受けていない結節が存在しており、この症例は多発性に機能を有する結節を形成する傾向にある症例と思われた。

## 19. 骨髄脂肪腫様変化を伴った副腎 black adenoma によるクッシング症候群の一例

田中 聡<sup>1</sup>、田辺晶代<sup>1</sup>、石垣沙織<sup>1</sup>、永井智仁<sup>1</sup>、相羽元彦<sup>2</sup>、

肥塚直美<sup>1</sup>、川真田明子<sup>3</sup>、飯原雅季<sup>3</sup>、小原孝男<sup>3</sup>、高野加寿恵<sup>1</sup>、東京女子医科大学第二内科<sup>1</sup>、同東医療センター病院病理科<sup>2</sup>、同内分泌外科<sup>3</sup>

副腎骨髄脂肪腫は骨髄成分と脂肪成分を合わせ持つ非機能性良性腫瘍であるが稀に機能性副腎腫瘍に合併する。今回我々は副腎癌を疑う所見を呈したが、病理学的に骨髄脂肪腫様変化が混在する black adenoma と診断されたクッシング症候群の一例を経験した。症例は 53 歳女性。糖尿病、うつ病の既往。47 歳頃より満月様顔貌、中心性肥満、座瘡が出現。52 歳時にコルチゾール(F)高値、ACTH 低値を認め精査目的で当院へ入院。身長 162 cm、体重 68.6 kg、血圧 130/78 mmHg。全身のクッシング徴候と、ひげ、下肢剛毛・多毛を認めた。血中 F 22.8μg/dl、日内変動消失、ACTH ≤5 pg/ml、17-OHCS 9.3 mg/day、17-KS 17.4 mg/day、テストステロン 189.6 pg/ml、DHEA-S 6020μg/dl、1mg DEX で F 22.4。CT では内部に石灰化と脂肪成分様の低吸収域散在を伴う径 3.0 cm の左副腎腫瘍と右副腎萎縮あり。以上よりクッシング症候群と診断、DHEA-S 高値、多毛、非典型的な画像所見から副腎癌も考慮した。腫瘍は 4.0×3.5 cm、22.6 g。剖面黒色で径 5mm の黄色の部位が島状、帯状に散在。腫瘍組織はリポフスチン顆粒に富む compact cell からなる black adenoma で、一部に骨髄成分、脂肪成分からなる骨髄脂肪腫様変化を認めた。adenoma の構成細胞は若干 heterogenous で N/C 比大の小型細胞も含まれていた。免疫組織学的には腫瘍部の 3β-HSD は陽性細胞と陰性細胞が混在、それぞれ F 産生と DHEA 産生を担うと考えられた。11β-HSD 陽性、P450 Aldo 陰性、インヒビリンαはステロイド産生細胞に陽性。Weiss の診断基準で悪性所見は認めず。術後ステロイド補充療法中でありテストステロン、DHEA-S は正常化した。機能性の black adenoma は比較的稀で、本邦では全例が F 産生腺腫である。一方、副腎腺腫内の骨髄脂肪腫様変化は散見され、出現機序として F、テストステロン刺激、局所的な虚血・壊死の影響などが推測されているが black adenoma との関連は不明である。本症例の black adenoma には DHEA 産生細胞が存在すると考えられ、アンドロゲン刺激が骨髄脂肪腫様変化の一因の可能性はある。

## 20. 巨大な副腎骨髄脂肪腫が契機となって発見された 21-水酸化酵素欠損症が疑われた 1 例

米満伸久<sup>1</sup>、富永 丹<sup>2</sup>、梶原啓司<sup>3</sup>、南 祐三<sup>4</sup>、堀上謙作<sup>5</sup>、酒井英樹<sup>6</sup>

医療法人白十字会佐世保中央病院・病理<sup>1</sup>、内科<sup>2</sup>、外科<sup>3</sup>、泌尿器科<sup>4</sup>、放射線科<sup>5</sup>、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 病態解析・制御学講座・腎泌尿器病態学<sup>6</sup>

巨大な副腎骨髄脂肪腫摘出のため入院した際、21-水酸化酵素欠損 (21-HD) と診断され対側副腎の結節を摘出された 60 歳男性症例を経験した。幼少時成長が早く二次性徴発現も早期であったが 10 歳頃伸びが停止。現在 147 cm、72 Kg、挙児なし。従来軟便や下痢など副腎皮質機能低下症状が示唆されていた。糖尿病で通院中 2 年前に後腹膜腫瘍を指摘、腹満や頻尿が増悪し精査を受けた。画像上左後腹膜に 12 cm の脂肪肉腫が疑われ、初診 2 か月後に摘出術施行、腫瘍は 1.6kg の左副腎骨髄脂肪腫であった。左副腎皮質には皮質の過形成も認めた。術後、対側副腎にもアドステロイド副腎センチで集積する結節がみとめられ精査加療目的に初回手術の 4 か月後に再入院。現症：身長 147.2 cm、体重 72 Kg、BMI 33.3 円形顔貌、腰椎骨密度：異常高値。CRH 試験：ACTH 過剰反応、コルチゾール低反応、下垂体 MRI 異常所見なし。ACTH 57.8 pg/ml。プロゲステロン 6.45 ng/ml、17αヒドロキシプロゲステロン(17OHP)130 ng/ml。尿中プレグナントリオール 26.65mg/日。DOC 0.36 ng/ml、コルチゾール 9.9 μg/dl。尿中コルチゾール 16.7μg/日。ACTH 試験にて 17OHP は過剰反応、11 デオキシコルチゾールは低反応。以上から 21-HD が疑われ、本人の希望で内視鏡下右副腎摘出術を初回手術の 5 か月半後に行った。右副腎は 21.6 g、中心部分に 35 mm の結節性過形成が見られた。結節では暗調細胞と一部明調細胞や褐色色素を有する網状帯型の細胞が充実性に増殖していた。副腎周囲には小型の骨髄脂肪腫が数個認められた。術後は副腎皮質不全となるもデキサメサゾン 0.25 mg/日にて症状や ACTH 値の改善を得ている。21-HD は、成人特に男性では本例のように中年以降まで指摘されないで経過する症例がある。

## 21. 腫瘍細胞が緻密細胞主体のアルドステロン産生副腎皮質腺腫の3例

佐藤文俊<sup>1</sup>、森本 玲<sup>1</sup>、石橋忠司<sup>2</sup>、荒井陽一<sup>3</sup>、鈴木 貴<sup>4</sup>、  
笹野公伸<sup>4</sup>、伊藤真嘉<sup>1</sup>  
東北大学病院腎高血圧内分泌科<sup>1</sup>、放射線部<sup>2</sup>、泌尿器科<sup>3</sup>、病理部<sup>4</sup>

アルドステロン産生副腎皮質腺腫 (APA)は一般に淡明細胞主体にアルドステロン産生が行われ、混在する緻密細胞はコルチゾール産生を有する。笹野等の報告では、一般に APA の大部分を占める淡明細胞では、免疫組織化学検討で 3bHSD の発現が陽性で P450c17a の発現は陰性であり、少数存在する緻密細胞においては両者の発現が陽性となる。APA に付随する副腎のよく過形成を示す球状層では 3bHSD の発現が陰性であり、アルドステロン産生の必要条件を満たさず paradoxical hyperplasia の根拠となっている。

しかし、今回我々は APA の主体が緻密細胞である原発性アルドステロン症 (PA)の3例を経験した。後腹膜腔鏡視下副腎摘出術にて切除された3症例の組織標本では、いずれも緻密細胞からなる APA は免疫組織化学検討で 3bHSD の発現が陽性で P450c17a の発現は陰性であり、アルドステロン産生の必要条件を満たす。3症例とも APA に付随する副腎の球状層では 3bHSD の発現が陰性であり、アルドステロン産生の条件を満たさない。以上より、3症例とも緻密細胞主体の APA においてアルドステロン過剰分泌がなされ、副腎球状層においてはアルドステロン産生が抑制された所見と考えられた。術後、PAC、PRA、血清 K いずれも正常化し、高血圧も改善している。

## 22. アルドステロン産生腺腫が片側副腎過形成か鑑別が困難な一症例

重松和人<sup>1</sup>、酒井英樹<sup>2</sup>、河合紀子<sup>3</sup>  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理<sup>1</sup>、同泌尿器科<sup>2</sup>、長崎県健康事業団病理<sup>3</sup>

[症例] 42歳、女性。30歳代前半から、収縮期血圧が160~170 mmHg と高値であった。2006年5月、近医にて、アルドステロン高値、腹部CTにて、左副腎に径1cm大の腫瘍を指摘され、本学循環器内科に入院。入院時、ホルモン値、血清K値に異常はなく、<sup>131</sup>I-アルドステロールシンチでも左右差は認められなかったが、副腎静脈サンプリングにて左副腎静脈でのアルドステロン値が高値であったことから原発性アルドステロン症(左副腎腫瘍)と診断された。本人の希望で、降圧剤(アルダクトン 50 mg)にて経過観察していたが、2007年2月、腹腔鏡下に左副腎摘出術が施行された。[病理所見] 摘出された左副腎には6~7 mm大の黄色調結節が認められ、索状、小胞巣状を示す小型の compact-type cell と大型および微細な脂肪滴を有する clear-type cell よりなっており、核の多形成は乏しかった。周囲副腎皮質球状帯は浮腫的だが過形成を示しており、束状帯外層と共に多くのスピロラクトン体が存在していた。また、被膜下に楔状やドーム状を示す微小結節も散見された。6~7 mm大の結節にはホルモン合成に必要な全ての合成酵素 mRNA 発現を示していたが、CYP17 が優位な発現であった。周囲皮質球状帯にも CYP17 以外の合成酵素 mRNA 発現が認められ、特に被膜下の微小結節に強く発現していた。[考察] 6~7 mm大の結節は、通常みられるアルドステロン産生腺腫とは異なった形態であり、非機能性結節に類似していた。合成酵素発現では、全ての mRNA 発現は認められるため、この結節が、アルドステロン産生の責任病巣としても否定は出来ないが、周囲皮質球状帯にもアルドステロンに必要な合成酵素発現は見られ、いわゆる paradoxical hyperplasia の像ではなく、機能性と考えられた。加えて、スピロラクトン体が異常に多数存在することを考え合わせれば、過形成を示す球状帯および束状帯外側も過剰のアルドステロンを産生していた病巣と推察される。

## 23. 肝硬変症に伴う腹水貯留例における副腎皮質球状層と腎レニン産生細胞の形態変化

木村伯子<sup>1</sup>、米沢一也<sup>1</sup>、三浦幸雄<sup>2</sup>  
独立行政法人国立病院機構函館病院臨床研究部<sup>1</sup>、独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院内科<sup>2</sup>

肝硬変症に伴う腹水貯留は二次性アルドステロン症の原因の一つとして知られているが、ヒトではアルドステロン産生の際である副腎皮質球状層と腎レニン産生細胞でどのような形態変化が起きているのか明らかにされていない。ヒトでは副腎皮質の層構造は時に不明瞭であるが、スピロラクトン体 (SPB) が存在する部分は球状層であると同定される。また、アルドステロン合成酵素の抗 cytochrome P450aldo (P450aldo) で免疫染色を行うのも有用と考えられている。私たちは腹水貯留に対してスピロラクトン投与された症例の副腎と腎の形態を観察した。対象と方法：肝硬変症+肝癌6例、肝硬変症1例、対照として腹水貯留のない肝硬変症以外の剖検例を用いた。組織は全て死後3時間以内の剖検例である。副腎は肉眼上、全例肥大例はなかった。副腎皮質の球状層の厚さはSPBの有無とP450aldoの抗体で免疫染色を行い、被膜から垂直の方向に顕微鏡のマクロメータで計測した。レニン細胞はヒトレニンに対する抗体で免疫染色を行い、一個の傍糸球体装置あたりの陽性細胞の数を数えた。結果：SPBを含む球状層が皮質の中層までもみられた。P450aldoの免疫染色の併用による球状層の厚さは平均150 μmで、対照例の約2倍の厚さだった。一個のJGAあたりのレニン産生細胞の数は30-100個あり、対照例の約2-3倍あり、レニン産生細胞の過形成がみられた。結語：低タンパク血症、循環血流量の減少に続発する二次性アルドステロン症における副腎皮質球状層の相対的肥厚とレニン細胞の過形成を形態学的に確認した。

## 24. 腎盂癌に合併した微小パラガングリオーマの一例

菅間 博<sup>1</sup>、藤原正親<sup>1</sup>、原 由紀子<sup>1</sup>、坂本穆彦<sup>1</sup>、木村伯子<sup>2</sup>  
杏林大学・医学部・病理<sup>1</sup>、国立函館病院・病理<sup>2</sup>

パラガングリオーマないし副腎外褐色細胞腫は稀な腫瘍で、最近の見解ではおよそ30%が遺伝性と考えられている。特に若年発症、多発、副腎外発症例では、多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 2型、von Hippel-Lindau (VHL) 症候群、神経線維腫症 (NF) 1型、家族性パラガングリオーマ (FP) 等との合併を検討する必要がある。今回、腎盂癌に合併した高齢発症の微小なパラガングリオーマを経験した。パラガングリオーマの組織発生を考える上で興味深い症例と考えられるため報告する。

【症例】61歳、男性。1995年に左腎結石にて経皮的腎砕石術を受けたが、その後結石が再び増大。2007年、腎盂造影にて腎盂内に腫瘍影を認め、尿細胞診にてClass V、扁平上皮癌の診断を受け、左腎尿管全摘術が施行された。

【病理】腎盂腫瘍は腎門部の脂肪結合織に浸潤する、角化型扁平上皮癌(最大径4 cm、pT3、n1)で、一部に移行上皮癌様の腎盂粘膜内病巣(G2-G3)を伴っていた。郭清された腎門部リンパ節付近に直径2 mmの被膜形成のない小腫瘍を認めた。腫瘍は多边形細胞の充実性増殖からなり、核は好色素性で大小不同を伴うが分裂像はほとんどみられない。腫瘍細胞はChromogranin A陽性、P53は陰性。以上から極めて微小であるが交感神経由来のパラガングリオーマと診断した。また、副腎周囲の神経組織に沿ってパラガングリオン細胞の集簇がみられた。

【考察】本例は高齢者の腎盂癌に合併した微小なパラガングリオーマで、周囲のパラガングリオン細胞の集簇巣との関連が議論となる。これまで調べた限りではMEN 2型、VHL 症候群、NF1 型に合併する腫瘍性病変はみられず、また明らかな家族歴はない。現在、高齢発症の個発例パラガングリオーマの早期像と考えている。Succinate dehydrogenase の変異についてさらに検討し考察したい。

## 25. 小腸粘膜下腫瘍として剖検された後腹膜パラガングリオーマの一例

木村伯子<sup>1,2</sup>、石館卓三<sup>1</sup>

独立行政法人国立病院機構函館病院臨床検査科<sup>1</sup>、臨床研究部・病因病態研究室<sup>2</sup>

パラガングリオーマ (PG) の転移部位としてはリンパ節、肝、肺、骨が多く、腸管への浸潤・転移は極めて珍しい。また、臨床的に高血圧を呈さず、偶発腫瘍として発見される非機能性の後腹膜 PG と膵臓や腸管の内分泌腫瘍との組織学的鑑別は時に困難なことがある。私たちは十二指腸粘膜下腫瘍の壁外進展として剖検されたが、組織学的には後腹膜 PG の十二指腸浸潤と診断された稀な一例を報告する。症例：88 歳男性。十二指腸下行部には穿孔する 1cm 大の潰瘍が生じ、その部を中心に 7.5×9.5cm 大、600g の結節状の粘膜下腫瘍が認められた。十二指腸の壁外への腫瘍の突出部には腸間膜は存在せず脂肪織に接していた。腫瘍に接して膵臓が存在しており、肉眼下、腫瘍と連続しているようにみえた。副腎は萎縮しており腫瘍との移行はなかった。断面では腫瘍は tan color、弾性硬、充実性結節状の腫瘍で、中央部に 5×2cm 大の液状変性がみられた。他の部位には腫瘍の転移は認められなかった。組織学的には腫瘍は十二指腸の粘膜の一部から全層性に深部に向かってびまん性に増殖している。腫瘍の辺縁には交感神経節細胞を多数含む肥大した神経組織がみられ、腫瘍と移行している。腫瘍細胞は好塩基性の豊かな胞体と濃染する核を持ち、びまん性ないし胞巣状に増殖している。大型でクロマチンに濃染する奇怪な核を有する腫瘍細胞もしばしばみられる。血管が豊富で、血管周囲の硝子化も目立つ。核分裂像は殆ど見られない。免疫染色では胞体はクロモグラニン A, Neural cell adhesion molecule, synaptophysin が強陽性である。S100 陽性細胞も上記の腫瘍細胞を取り囲んでいるのが見られる。免疫染色ではソマトスタチンは陽性だが、グルカゴン、インスリン、膵ポリペプチド、ガストリンは陰性である。Ki67 陽性細胞は 200 倍視野に 20 個以下と非常に少ない。組織学的には後腹膜 paraganglioma の小腸浸潤と考えられた。結語：腸管壁に直達性に浸潤した極めて珍しい後腹膜 PG の一例を報告した。

## 26. 直腸に多発性カルチノイド腫瘍と腺癌の合併した一例

池亀央嗣、岩淵三哉、渡辺 徹、落合剛史  
新潟大学大学院保健学研究科検査技術科学分野

【症例】 74 歳、男性。上部直腸癌の臨床診断で低位前方切除術が施行された。癌部分の全剖検索では、癌は下部直腸に主座し、I+IIa+I 型、70×52×10mm で、高分化管状腺癌を主体に粘液癌を混じて固有筋層に浸潤し、ly0、v1 で、粘膜内に管状腺腫を伴っていた。この腺癌・腺腫の深部の粘膜固有層から粘膜下層に、18×7.1mm (水平面) のカルチノイド腫瘍が共存していた。腺癌・腺腫の周囲の非腫瘍部分にも 3 個のカルチノイド腫瘍がみられた。切除標本の全剖検索では、16 個のカルチノイド腫瘍 (0.3~18mm) が主に上部-下部直腸にみられ、1 個は腺癌・腺腫部分の、15 個は非腫瘍部分の粘膜固有層から粘膜下層にみられた。腺癌・腺腫と非腫瘍腺管からのカルチノイド腫瘍の芽出像はなかった。リンパ節にカルチノイド腫瘍の転移がみられた。

免疫染色では、カルチノイド腫瘍 5 個と転移巣は chromogranin A, synaptophysin 陽性であり、glicentin、GLP-1、somatostatin、serotonin、PP、PYY、GIP が種々の程度に陽性、neurotensin、gastrin、ghrelin は陰性であった。腺癌・腺腫内には内分泌細胞は極少数であった。腺癌・腺腫とカルチノイド腫瘍に p53 蛋白過剰発現はなかった。

【考察】 腺癌とカルチノイド腫瘍が同一病巣に共存し、腺癌からカルチノイド腫瘍が形成されたと推測される直腸癌が報告されている。本症例は、カルチノイド腫瘍が非腫瘍部分にも多発していること、腺癌・腺腫部分と非腫瘍部分のカルチノイド腫瘍に差がないこと、腺癌・腺腫内に内分泌細胞過形成がないことから、多発性カルチノイド腫瘍と腺癌との合併例と考えられた。

## 27. 右肺中葉大半を占める carcinoid-tumorlet の 1 例

井坂光宏、奥村武弘、近藤晴彦、渡邊麗子、亀谷 徹  
静岡県立がんセンター

症例；69 歳女性。2006 年 4 月、近医受診。ホルモン症状なし。胸部レ線右下肺野に 24mm 大の結節影を発見される。CT で右 B4 根部に 24×21mm 大の円形結節。甲状腺右葉に 21mm 大の low density 結節影あり。

血液検査異常なし。腫瘍マーカー proGRP 91.9 と上昇。2006/7/31 右肺中葉切除及び ND2a 郭清、甲状腺右葉切除。甲状腺腫瘍は乳頭癌であった。切除された 4.8×3.0cm の右中葉には大きさ 24×21mm の境界明瞭な腫瘍を認めた。太い気管支の拡張が目立ち、正常に見える肺組織はほとんどない。気管支の内腔を閉塞する定型的カルチノイド、細気管支の上皮内に neuroepithelial body の形で多数の過形成巣、肺実質内に無数の tumorlet を認めた。以上の所見より本病変を multifocal carcinoid-tumorlet と診断した。気管支上皮内の神経内分泌細胞過形成巣や無数の tumorlet の所見はびまん性特発性神経内分泌細胞過形成 (DIPNECH) の部分所見のように見えるが、全体の画像所見からは右中葉のみに限局した病変の可能性が高い。本症例の病変部で多数の神経内分泌性 (NE) 物質の免疫染色を行った。NE 物質の General markers である NCAM, chromogranin A, PGP9.5, synaptophysin, NSE, bcl-2, vesicular monoamine transporter 2, histidine decarboxylase はすべて陽性であったのは当然であるが、その他に発現細胞の多少はあれ、gastrin releasing peptide, ACTH, βMSH, calcitonin gene-related peptide, growth hormone, prolactin (極少), hCGα が陽性であった。

## 28. 下垂体濾胞星状細胞の食作用に関する研究

大平公亮、板倉英祐、大砂まるみ、横山孝太郎、井上金治  
埼玉大学理工学研究科細胞制御学研究室

下垂体における非ホルモン産生細胞の代表として、濾胞星状 (FS) 細胞が知られている。FS 細胞はこれまでに、サイトカインを分泌し隣接したホルモン産生細胞の増殖や分化を調節すること、GAP 結合を介し細胞間での情報伝達を行うことなどが明らかになっている。また、GH 産生腫瘍細胞株を FS 細胞株と共に下垂体に移植することで、腫瘍形成が促進されることから、下垂体腫瘍形成と FS 細胞の何らかの関連が示唆されている。

一方、FS 細胞は発達したリソソームを持ち、下垂体内に生じた不要な物質や死細胞を食作用によって処理するスカベンジャー機能を持つことが知られている。また、我々は老化したブタ下垂体に多くのコロイドが蓄積され、FS 細胞がこれらのコロイドを取り囲むことや、このコロイド中にはクラステリンが多く含まれていることを明らかにした。クラステリンはアポトーシスに関連する分子とされている。このため、クラステリンを発現したままアポトーシスを起こした内分泌細胞を、FS 細胞が取り込み、消化、排出し、クラステリンを含む残渣を遺残体としてコロイドに溜め込むことが示唆されている。

我々はこのような FS 細胞の多様な機能を解明するために、FS 細胞に特異的に発現する S100β 遺伝子の組織特異的発現に関わるプロモータを同定した。そして、このプロモータ依存的に緑色蛍光を作る Tg ラットの作成に成功した。この Tg ラットから下垂体前葉細胞初代培養を得ることで、FS 細胞を生きたまま観察することが可能になった。また、セルソーターにより純粋な FS 細胞の分取ができるようになった。そして、このようにして単離した FS 細胞を使用し顕微鏡下で FS 細胞の食作用の観察に成功した。今後この系を使用し、FS 細胞とクラステリンを強制発現させたホルモン産生細胞株との関連などを明らかにし、FS 細胞の食作用の機構をより明確にしたいと考えている。

## 29. 下垂体腫瘍細胞から同定された新規の分泌タンパク質について

片岡太郎、楠田美枝、Sukumar Devnath、菊地博之、袋 公美、熊田裕子、大平公亮、板倉英祐、横山孝太郎、井上金治  
埼玉大学大学院理工学研究科細胞制御学研究室

当研究室では、下垂体前葉細胞の増殖や機能制御機構を探索的研究を行ってきた。この中で、F344 ラットのエストロゲン誘発プロラクチノーマから、腫瘍形成やホルモン産生能などの性質の異なる数種類の細胞株を樹立した。

これら細胞株のうち、ホルモン非産生の MtT/E-B3 細胞と、成長ホルモン産生の MtT/S 細胞に着目した。そして 2 次元電気泳動によって、MtT/S 細胞でのみ検出されたタンパク質スポットを MALDI-TOF MS による解析を行った結果、既知遺伝子の産物であるが、機能・性質が全く明らかになっていないタンパク質を同定した。以後、このタンパク質を spot2 タンパク質とする。

この spot2 タンパク質に特異的な抗体を作成し、免疫組織化学によってラット各臓器でのタンパク質の分布を調べた。その結果、この spot2 タンパク質は下垂体前葉と後葉、腎臓、大腸、など多くの組織に発現していることが明らかとなった。また、これら組織は、組織全体が spot2 タンパク質を発現しているのではなく、一部の細胞のみが免疫陽性を示していた。

さらに spot2 タンパク質は、アミノ酸配列の解析や培養系の実験によって、新規の分泌タンパク質であることが明らかになった。

spot2 タンパク質を発現している下垂体前葉において、どの下垂体前葉ホルモン産生細胞がこのタンパク質を産生しているかを調べた。その結果、下垂体前葉においてプロラクチン産生細胞によって作られることが明らかになった。

また、下垂体前葉における spot2 タンパク質の発現には雌雄差があり、雌における発現量は雄より非常に多く、雄の下垂体前葉の発現は、エストロゲン刺激によって増大する。同様に、卵巣摘除した動物の下垂体における発現量は激減するが、エストロゲン刺激によって顕著に回復した。

上記のように、spot2 タンパク質の下垂体前葉における発現はエストロゲンによるプロラクチン細胞の機能亢進と深い関連があるなど興味深い発現様式を示しており、組織や細胞の生理機能に大きく関与している可能性が考えられた。

## 30. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human pituitary adenomas in association with pituitary tumorigenesis through regulating HMGA2 expression

Zhi Rong Qian<sup>1</sup>, Toshiaki Sano<sup>1</sup>, Shozo Yamada<sup>2</sup>, Yun Feng Yuan<sup>1</sup>, Katsuhiko Yoshimoto<sup>3</sup>, Eiji Kudo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>2</sup>Department of Hypothalamic-Pituitary Surgery, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

MicroRNAs (miRNAs) are a recently discovered class of small (approximately 18-24 nt) nucleic acids that negatively regulate gene expression. Aberrant miRNA expression can contribute to tumorigenesis, but which of the many miRNA-target relationships are relevant to this process has been unclear. The molecular pathway leading to pituitary tumorigenesis is still largely unknown and is one of the challenges of the endocrine oncology. Here, we report that reduced expression of the let-7 microRNAs regulated HMGA2 over-expression in association with pituitary tumorigenesis.

At first, using Effective Size-based miRNA Cloning Technology and Northern blot, we identified about 60 miRNAs from a normal human pituitary gland and several pituitary adenomas. We found the frequency of let-7 family in normal tissues is higher than these in tumors. Then using real-time RT-PCR, we detected the expression of let-7 in 3 normal pituitary tissues and 60 pituitary adenomas. The reduced expression of let-7 was found in 33% (20 of 60) tumors. Next we searched for putative let-7 targets through several the most widely used programs to predict miRNA targets. We found that HMGA2 may be the number one target of let-7. Thus we examined HMGA2 expression in 90 pituitary adenomas. Specific nuclear immunostaining of HMGA2 protein was observed in 35 of 90 (39%) pituitary adenomas but not in all 4 normal adenohypophysial tissues examined. Interestingly, in 60 pituitary adenomas, HMGA2 over-expression was significantly related to low-expression of let-7. Such relation between let-7 and HMGA2 also was confirmed in some tumor cell lines. Thus, losing let-7-directed repression of HMGA2 provides a novel mechanism for pituitary tumorigenesis.

## 31. The pi-class glutathione S-transferase (GSTP1) may be a novel tumor suppressor gene in pituitary tumorigenesis

Yun Feng Yuan<sup>1</sup>, Zhi Rong Qian<sup>1</sup>, Toshiaki Sano<sup>1</sup>, Katsuhiko Yoshimoto<sup>2</sup>, Shozo Yamada<sup>3</sup>, Eiji Kudo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>2</sup>Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

<sup>3</sup>Department of Hypothalamic-Pituitary Surgery, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

Pi-class glutathione S-transferase (GSTP1) located on chromosome 11q13, codes for a phase II metabolic enzyme that detoxifies reactive electrophilic intermediates. GSTP1 is expressed in normal tissues at various levels in different cell types, and abnormal GSTP1 activity and expression have been reported in many tumors. Also GSTP1 DNA hypermethylation changes have been detected in many human cancers. The role of GSTP1 in pituitary adenoma has not been reported.

In this study, we aimed at evaluating the expression level and methylation status of GSTP1 in pituitary adenoma. We performed double-staining immunohistochemistry study to identify the expression of the GSTP1 in normal pituitary tissues. We found GSTP1 expressed in all kinds of pituitary cells. Then we examined the expression of GSTP1 in 52 pituitary adenomas. The low-expression of GSTP1 was detected in 23 of 52 tumors. Using Methylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR) we evaluate methylation status of GSTP1 promoter. Promoter hypermethylation of the 5' CpG island of GSTP1 was detected frequently in adenomas. In the adenomas with methylation, no and significantly down-regulated GSTP1 gene expression was found compared with in the normal pituitary tissues. These findings suggest that GSTP1 may play a role as tumor suppressor gene in the pituitary tumorigenesis.

## 32. 当院における下垂体疾患の病理診断

井下尚子<sup>1</sup>、中山大子<sup>1</sup>、野口寛子<sup>1</sup>、大田泰徳<sup>1</sup>、藤井丈士<sup>1</sup>、大橋健一<sup>1</sup>、山田正三<sup>2</sup>、佐野壽昭<sup>3</sup>

虎の門病院病理部<sup>1</sup>、虎の門病院脳下垂体外科<sup>2</sup>、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学<sup>3</sup>

当院には多数の下垂体病理検体がある。そこで検体の病理組織分類を検討するとともに、当院で日常業務として行っている検査の実態を紹介する。

症例は当院脳下垂体外科から提出された 2007 年 1 月から 6 月までの半年間に得られた 144 症例。病理学的（免疫染色を主とした）診断の内訳は下垂体腺腫 129 例（ACTH 産生腺腫 14 例、GH 産生腺腫 41 例、GH-PRL 産生腺腫 17 例、GH-TSH 産生腺腫 4 例、GH-PRL-TSH 産生腺腫 4 例、TSH 産生腺腫 3 例、PRL 産生腺腫 2 例、null cell adenoma 24 例、ゴナドトロピン産生腺腫 18 例、double adenoma 2 例）、嚢胞および炎症など 7 例、germinoma 2 例、craniopharyngioma 6 例であった。null cell adenoma の中には電顕で oncocytoma と判断した 2 例や、ACTH 産生腺腫の中には silent subtype 2 adenoma も含まれている。

術中迅速診断により組織診断（腺腫として矛盾しないか）、断端の評価も行っている。微小な検体であり、また変性の強いことも多いため、判断に苦しむことも多く、術中診断できないと伝えることもある。また、全例に ACTH, FSH, GH, LH, PRL, TSH, CAM5.2, MIB-1 の免疫染色を行っているが、これら免疫染色の判断は染色強度や陽性細胞の比率などに明確な基準などは明らかでなく、所見を総合的に判断し組織診断とする際には主観が入ることが多い。また、電顕所見を待つと報告が遅れてしまうことから、中間的な報告を行った後訂正することもある。

今後、細胞診の導入や新しい免疫染色のルーチン化などを含めて検討、改善していきたいと考えている。

### 33. 第三脳室の ameloblastic carcinoma の一例

西岡 宏<sup>1</sup>、渋谷 誠<sup>2</sup>、伊澤仁之<sup>1</sup>、池田幸穂<sup>1</sup>  
東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科<sup>1</sup>、病理診断部<sup>2</sup>

頭蓋咽頭腫は胎生期頭蓋咽頭管の遺残組織に由来するとされる。第三脳室の原発性悪性菌原性腫瘍と考えられる一例を経験した。悪性頭蓋咽頭腫との関連を検討した。【症例】56歳女性。約1年半前から頭痛を自覚。MRIで大きな嚢胞を伴い良く造影される第三脳室内腫瘍を認め、閉塞性水頭症を合併していた。1年前の脳ドックで「正常MRI」とされたが、茎部の腫大をすでに認めていた。下垂体機能は異常なし。開頭術（Trans-lamina terminalis approach）を行い弾性軟腫瘍を茎部を含めて肉眼的に全摘出した。術後は下垂体機能障害と一過性の記名力障害が出現。全身検査で他の悪性疾患は認められず、術後4ヶ月の現在再発なし。【組織所見】腫瘍は小型基底細胞様細胞の比較的密なシート状増殖からなり、間質に接する部分は柵状配列を示した。明るい細胞が密度を落とし渦を巻く小胞巣が散在して見られた。一部に壊死巣がみられ、核分裂像も散見された。嚢胞部ではこれらの組織を薄い重層扁平上皮が被覆していた。胞巣は周囲脳組織に不規則に入り込み、腫瘍細胞の索状浸潤像がみられた。免疫組織化学的に腫瘍細胞はCK19を含む各種cytokeratin陽性、前葉ホルモン陰性。電顕的に腫瘍細胞は比較的低分化の上皮性細胞からなり、少数の細胞間接着装置とそれに連なる少量のtonofilament様構造物がみられた。分泌顆粒は認めなかった。【考察】術前・術中所見からは頭蓋咽頭腫を強く疑ったが、組織に定型的な頭蓋咽頭腫やラクテ嚢胞の像はなし。未分化な上皮性腫瘍であったが、菌原性腫瘍に一致する所見の一部を認めた。組織学的に悪性の頭蓋咽頭腫はきわめて稀だが、過去の報告例はいずれも再発・放射線治療後の悪性転化例である。診断に難渋し、原発性の悪性菌原性腫瘍を考えているが、真の悪性型の頭蓋咽頭腫としてよいのか疑問である。諸先生方のご意見を伺いたい。

### 34. 臨床的に下垂体腺腫と鑑別困難で病理診断に難渋した極めてまれなトルコ鞍部腫瘍の一例

福原紀章<sup>1</sup>、大山健一<sup>2</sup>、臼井雅昭<sup>1</sup>、井下尚子<sup>3</sup>、大田泰徳<sup>3</sup>、大橋健一<sup>3</sup>、佐野壽昭<sup>4</sup>、山田正三<sup>2</sup>  
虎の門病院脳神経外科<sup>1</sup>、虎の門病院間脳下垂体外科<sup>2</sup>、虎の門病院病理部<sup>3</sup>、徳島大学医学部人体病理学<sup>4</sup>

【はじめに】今回、われわれはトルコ鞍内より発生し、画像上下垂体腺腫と鑑別が困難で、その病理診断に難渋したトルコ鞍部腫瘍の一例を経験したので報告する。

【症例】症例は35歳女性。特記すべき既往歴、家族歴なし。月経不順を主訴に近医を受診し、高PRL血症を指摘された。MRIでφ2cmの鞍上部伸展を伴うトルコ鞍部腫瘍が認められたため当院を紹介受診。血中PRL値が49.0ng/ml(基準値上限:31.2)と軽度高値を認める以外、他の前葉ホルモンには異常を認めず、stalk section effectによる高PRL血症を呈する非機能性下垂体腺腫と術前診断を行った。また視野検査にて両耳側上1/4に視野欠損を認めたため手術適応と考え経蝶形骨洞の腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は肉眼的に通常の下垂体腺腫とは異なり硬い腫瘍であった。術中腫瘍からの出血はそれほど強くなく、また強固に海綿静脈洞内側壁に癒着していたが明らかな海綿静脈洞内への浸潤は認められなかった。腫瘍は可及的に根治切除とした。

【病理所見】HE染色では腫瘍は好酸性の細胞質を有する紡錘状の細胞で索状配列を呈していた。核は類円形または多角形で異形成、分裂像はなく、免疫染色では既知の前葉ホルモンはすべて陰性で、Vimentin、S-100、GFAP、EMAに対し陽性像を呈していた。以上の病理所見からはFibrous meningioma、Pituicytoma、Schwannomaなどが鑑別診断として考えられたが、腫瘍細胞配列がAntoni type Aの組織構築に類似することを考慮し、免疫染色の所見も合わせてSchwannomaを最も考えた。

【考察】傍鞍部のSchwannomaの多くは第三、五脳神経などから発生する。一方トルコ鞍内から発生するSchwannomaは極めてまれで文献的には10例の報告があるのみで、明らかな発生母地は不明とされている。本症例もトルコ鞍内に主座をおき、臨床的には下垂体腺腫と鑑別は不可能であった。以上極めて稀なトルコ鞍部腫瘍につきその臨床、病理所見を報告する。

### 35. Preclinical Cushing 病を呈した Giant corticotroph atypical adenoma の1例

渡邊麗子<sup>1</sup>、中洲庸子<sup>2</sup>、三矢幸一<sup>2</sup>、村松浩二<sup>3</sup>、伊藤以知郎<sup>1</sup>、亀谷 徹<sup>1</sup>  
静岡県立静岡がんセンター 病理診断科<sup>1</sup>、脳神経外科<sup>2</sup>、診断技術開発研究部<sup>3</sup>

症例:32歳男性、臨床診断:下垂体腫瘍。20歳頃から頭痛、肩こり。半年前より右視力低下自覚。強度の頭痛と嘔気・嘔吐にて脳神経外科受診。CT、MRIで鞍上部巨大下垂体腫瘍(MRI:5.6×3.3×2.5cm)。急性水頭症のため緊急腫瘍部分摘出及び脳室ヘリザーパー留置、26日後に追加摘出手術を行った。身体所見:童顔、色白。中心性肥満なし。身長168cm、体重68.8kg。高脂血症あり、白血球数11520/μl、血糖120mg/dl、ACTH91.9pg/ml(7.4-55.7)。術後経過:ACTH(pg/ml)/cortisol(μg/dl):91.9/45.98(術前)、92.6/20.13(術後4日)、25.3/8.97(初回手術30日後、2回目手術4日後)、(測定なし)/3.71(初回手術33日後、2回目手術7日後)。腫瘍所見:2回の手術で腫瘍の柔らかい部分はほぼ摘出された。腫瘍は数石状に配列する腫瘍細胞から成る。核は大小不同と核小体が目立った。稀に核分裂像を認めた。明らかなmassive necrosisはなし。HE所見でpituitary giant adenoma with cellular atypiaと診断した。免疫染色では染色の強弱を伴うACTH陽性細胞が腫瘍の10%程度。電顕所見では渦巻き状のrough ER、smooth ERのfocalな集合がみられた。細胞質内に平均径150nmの小さい円形有芯顆粒が多数みられたが、膜に沿って配列しているものが多かった。Functioning microadenomaでよくみる核周をとりまくmicrofilamentsをまれながら認めた。silent corticotroph adenoma, subtype 2に似る。腫瘍の産生するPOMC-ACTHの分子サイズやprohormone convertaseについて検討中である。

### 36. プレクリニカルクッシング病の下垂体マクロアデノーマ組織における11β-hydroxysteroid dehydrogenase type2の発現に関する検討

海老澤高憲<sup>1</sup>、東條克能<sup>1</sup>、赤司俊彦<sup>1</sup>、田嶋尚子<sup>1</sup>、神尾正己<sup>2</sup>、沖 隆<sup>3</sup>、小野克彦<sup>4</sup>、笹野公伸<sup>4</sup>  
東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌科<sup>1</sup>、同脳神経外科<sup>2</sup>、浜松医科大学第二内科<sup>3</sup>、東北大学病理診断学<sup>4</sup>

プレクリニカルクッシング病(PCD)は、クッシング病(CD)と比較しマクロアデノーマを呈することが多く、成熟型のACTHに比べ、ACTH precursorを主に産生することが多い。我々は、マクロアデノーマを呈するPCDにおいて産生されるACTH precursorは、高容量(8mg)のデキサメサゾン投与においても抑制されにくいことを報告した。一方、近年、CDにおいて、グルココルチコイド(GC)を非活性化する酵素である11β-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD) type2が下垂体局所において強発現し、GCによるネガティブフィードバック作用が減弱していることが報告されており、11β-HSDが、CDの腫瘍形成・進展に関与している可能性が示唆されている。

我々は、PCDとCDにおけるGCによるネガティブフィードバック作用の相違、ならびに腫瘍形成・進展の相違が、11β-HSD type2の発現と関係している可能性を考えた。正常下垂体(剖検)3例を対照として、プレクリニカルクッシング病(マクロアデノーマ)2例、クッシング病(マイクロアデノーマ)2例、先端巨大症3例の下垂体組織における11β-HSD type2の発現を免疫組織学的に検討し、GRならびにACTHとの二重染色を行った。

現在までに、PCDの下垂体組織において、正常下垂体、CDと比較し11β-HSD type2の発現を検討した報告はなく、PCDの病態生理を考える上で重要と考え、報告する。

### 37. Combined supra-infraselar approachにより摘出したsub-clinical Cushing diseaseの一例

田中健太郎<sup>1</sup>、山田正三<sup>1</sup>、福原紀章<sup>1</sup>、大山健一<sup>1</sup>、井下尚子<sup>2</sup>、大橋健一<sup>2</sup>、館野透<sup>3</sup>、佐野壽昭<sup>4</sup>、沖隆<sup>5</sup>  
虎の門病院間脳下垂体外科<sup>1</sup>、同病理部<sup>2</sup>、東京医科歯科大学内分泌代謝内科<sup>3</sup>、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学<sup>4</sup>、浜松医科大学内分泌代謝内科<sup>5</sup>

症例は35歳男性。頭部外傷精査にて偶発的に下垂体部腫瘍を指摘された。MRIではトルコ鞍内から鞍上部にかけて38×34×24mm大の充実性の巨大腫瘍を認めた。ホルモン基礎値測定ではACTH: 81.5 pg/ml、コルチゾル 24.7 µg/dlと、ともに高値を示しクッシング病が疑われた。このためデキサメサゾン負荷試験を施行したところ、2mgで抑制不十分であったが、8mgでは抑制反応を認めた。またコルチゾル、ACTHの日内変動は消失しており、内分泌学的にはクッシング病に合致する所見であった。しかしながら、クッシング症候群に特異的な満月様顔貌、中心性肥満等の身体所見を呈しておらず、高血圧、糖尿病等の合併もなかった。以上より顕性のクッシング症候群に特異的な症候を示さない、sub-clinical Cushing diseaseと本症を考えた。腫瘍の形態が巨大かつ不整であり、開頭術あるいは経鼻術のみでの一期的な摘出は困難と思われ、より安全に一期的摘出を目指すべく経鼻術に開頭術を加えたcombined supra-infraselar approachにて腫瘍の摘出を行った。腫瘍の性状は比較的柔らかく、正常下垂体を温存しつつ腫瘍の全摘出が行い得た。術後神経学的に異常所見はなく、下垂体機能も保たれていた。病理組織所見ではACTH陽性細胞を半数以上認め、他のホルモンは免疫染色で陰性であり、ACTH産生腺腫の所見が得られた。

近年、下垂体腺腫からACTHが自律的に分泌されているが、クッシング病に特異的な臨床症候を示すに至らない病態として、sub-clinical Cushing diseaseという概念が提唱されている。我々が経験した一例も、内分泌検査所見はクッシング病に合致するものの、身体所見上、クッシング病に特異的な症候を認めなかった。本症例において、sub-clinical Cushing diseaseについて文献的考察を加えて報告する。

### 38. 下垂体TSH産生腺腫におけるSSTR subtypeの免疫組織化学的発現検討

竹井麻生<sup>1,2</sup>、鈴木雅規<sup>1</sup>、石井雄道<sup>1</sup>、田原重志<sup>1</sup>、山王なほ子<sup>1</sup>、長村義之<sup>2</sup>、寺本明<sup>1</sup>  
日本医科大学脳神経外科<sup>1</sup>、東海大学基礎診療学系病理診断学<sup>2</sup>

下垂体GH産生腺腫およびTSH産生腺腫に対するソマトスタチンアナログのホルモン抑制効果はよく知られており、これらのアナログの効果発現はソマトスタチンレセプター(SSTR)の発現に関与する。今回われわれは、TSH産生腺腫におけるSSTRのサブタイプの発現を免疫染色にて検討をしたので報告する。対象は下垂体TSH産生腺腫14症例(男性2症例、女性12症例)TSH 0.464~9.802 mU/ml (Average 6.28 mU/ml)。全症例で経蝶形骨洞腫瘍摘出術施行した。摘出病理標本に対して、下垂体ホルモン(GH、PRL、TSHβ、FSH、LH、ACTH、α-SU)とSSTR subtype 2Aと5の免疫染色を施行した。また全症例で術前にOctreotide負荷試験を施行し、OctreotideによるTSH抑制率との関連を検討した。免疫染色では、SSTR2Aは14症例(100%)で陽性であり、SSTR5は8症例(57.1%)で陽性であった。Octreotide負荷試験にて、50%以上の抑制率を呈した症例では、腫瘍細胞におけるSSTR2A染色陽性細胞は50%以上であり関連が認められた。SSTR5に関しては、陽性細胞の割合と抑制率との関連は認められなかった。これらの結果より、TSH産生腺腫におけるホルモン抑制効果はSSTR2Aの蛋白レベルでの発現と関連があると考えられた。

### 39. GHとGHRH同時産生下垂体腺腫の頻度と病理組織像

片上秀喜<sup>1</sup>、山田正三<sup>2</sup>、松野彰<sup>3</sup>  
帝京大学ちば総合医療センター内科臨床研究部<sup>1</sup>、同脳神経外科<sup>3</sup>、虎の門病院間脳下垂体腫瘍外科<sup>2</sup>

【背景】GH放出促進ホルモン(GHRH)はGH産生細胞の増殖を促進する。GHRHとGHの同時産生下垂体腺腫では腺腫が浸潤性で、薬物治療に抵抗性である。われわれは両者同時産生の稀な先端巨大症を報告しGH産生腺腫進展機序の一端を明らかにしてきた(JCEM1999)。【目的】GHomaと正常下垂体や他の下垂体腺腫組織型におけるGHRH産生と分泌を定量的に比較し、そのGH・GHRH同時産生下垂体腺腫の病態頻度と内分泌病理組織像を明らかにする。【対象ならびに方法】免疫組織学的に確定診断された下垂体腫瘍82例(GHoma33例やLHoma/FSHoma20例など。男性32例、女性50例、年齢13-75歳)と剖検下垂体(3例)。下垂体門脈血が高濃度で灌流すると想定される術野(海綿静脈洞)と末梢血中のGHRHとGH濃度を既報のICT-EIAで測定した。摘出腫瘍組織中のGHRHの遺伝子発現量とタンパク濃度はそれぞれABI7500とICT-EIAで定量し、EIAと同一特異血清を用いて免疫組織化学を行った。【結果】術野血中のGHRH濃度は一例(AM、64歳、女性、GHoma)を除く他のGHomaやその他の腫瘍組織型において、いずれも末梢血中のGHRH濃度と有意差を示さなかった(GHoma:術野4.0±0.7 vs 末梢5.3±0.4 pg/ml、P>0.1)。一方、症例AMではGHRHの術野/末梢血濃度はそれぞれ65.6/6.8 pg/mlを示し、腫瘍組織中のGHRH遺伝子発現量とタンパク含量も剖検時の対照下垂体(n=3)、他のGHoma症例やLH/FSHomaと比較して著明な高値を示し、GHRH免疫組織化学も強染色性であった。【結論】稀ではあるがGHRHとGH同時に産生し分泌するGHomaが存在する(頻度1/32例)。

### 40. ソマトスタチン(SRIF)産生のNull cell type下垂体腺腫の内分分泌像

片上秀喜<sup>1</sup>、奈須和幸<sup>1</sup>、山下佳代子<sup>2</sup>、大山健一<sup>3</sup>、山田正三<sup>3</sup>  
帝京大学ちば総合医療センター内科臨床研究部<sup>1</sup>、聖マリアンナ医科大学解剖学教室<sup>2</sup>、虎の門病院間脳下垂体腫瘍外科<sup>3</sup>

【背景】下垂体腺腫の5-10%は既知の下垂体ホルモンやそのサブユニットを産生せず、免疫組織学的に非活性で、null cell adenoma of the pituitary (NC)と定義されている。電子顕微鏡レベルでは粗面小胞体やGolgi装置をもち、分泌顆粒が認められるものがあるが、その細胞特性は不明である。我々はヒト視床下部機能を定量化するため、蝶形骨洞の下垂体腺腫摘除術中に術野あるいは海綿静脈洞血(Ce)と末梢血(Pe)中の視床下部ホルモンを同時測定したところ、SRIFが異常高値を示す症例を経験し、免疫組織学的にNCと判明した。【目的】NCの細胞生物学的特性を明らかにするため、症例数を増やし、Ce・Pe血中ならびに摘出腫瘍組織中のSRIF濃度ならびに遺伝子発現量を、それぞれ定量し、免疫組織化学的に検討した。【方法】対象は免疫組織学的に確定診断された下垂体腺腫82症例(年齢13~75歳、男性32例、女性50例、先端巨大症33例、ゴナドトロピン産生腺腫21例、クッシング病13例、NC10例、プロラクチノーマ3例、TSH産生腫瘍1例、くも膜嚢胞1例)。血中ならびに組織抽出液中のSRIF濃度は既報の高感度RIAで直接的に測定し、新鮮凍結腫瘍組織中の遺伝子発現量はreal time PCR (ABI 7500)を用いて、それぞれ定量した。免疫組織化学は摘出腫瘍組織のパラフィン切片を用いてABC法にて検討した。さらに、透過電子顕微鏡と免疫細胞化学的に検討を重ねた。【結果】NC 7/10例において、Ce血中のSRIF濃度が異常高値を示した(Ce: 19.4~589.4 pg/mL、Pe: 3.3~7.2 pg/mL、健常者のPeあるいは他の腫瘍組織型のCe・Pe血中濃度: 2~8 pg/mlで、NC以外の各下垂体腺腫間に有意差なし)。Ce血中のSRIFが高値を示したNC全例において、腫瘍組織中のSRIF組織含量(22.7~163.5 ng/g 質量)ならびに遺伝子発現量(1.1~5.9x10<sup>7</sup> コピー/µg 全RNA)はいずれも高値を示した。さらに、これらNCの腫瘍細胞内にSRIF免疫活性が強陽性を示し、透過電子顕微鏡では50-100 nmの分泌顆粒を認め、同顆粒上にSRIFを証明した。【総括】以上の成績から、従来のNCは多くの場合ソマトスタチノーマであることが明らかとなった。

# 演者索引

## あ

相羽元彦 19、C-2  
赤石純子 7  
赤司俊彦 36  
浅野修一郎 13  
足立義博 15  
新井一成 S-6  
荒井陽一 21  
安藤政克 8

## い

飯原雅季 19  
家入蒼生夫 S-2  
池亀央嗣 14、26  
池田秀敏 10  
池田幸穂 33  
石井雄道 38  
石垣沙織 19  
井坂光宏 27  
井出冬章 13  
井上金治 28、29  
井下尚子 9、12、32、34、  
37  
石舘卓三 25  
石田康生 13  
石橋忠司 21  
板倉英祐 28、29  
伊澤仁之 33  
伊藤以知郎 35  
伊藤國彦 7  
伊藤公一 7、S-4  
伊藤貞嘉 21  
伊藤裕 C-3  
伊東正博 3、S-1  
岩佐敏 2、4  
岩渕三哉 14、26

## う

上杉憲子 18  
上掘勢位嗣 8  
臼井健 C-2  
臼井雅昭 34  
内橋和芳 1、5  
宇野健志 13  
乳原善文 9

## え

海老澤高憲 36

## お

王路 17  
大砂まるみ 28  
大田泰徳 32、34  
大肱祐治 15  
大橋健一 9、12、32、34、  
37

大平公亮 28、29  
大家基嗣 C-3  
大山健一 12、34、37、40  
大和田里奈 C-1  
沖隆 36、37  
沖津宏 17  
奥野博 C-2  
奥村武弘 27  
尾崎敬 16  
長村義之 13、38  
小澤安則 S-7  
小田中美恵子 C-4  
小野克彦 36  
小幡雅彦 8  
小原孝男 19  
落合剛史 14、26

## か

覚道健一 16  
梶原啓司 20  
片岡太郎 29  
片上秀喜 39、40  
方波見卓行 C-4  
加藤良平 2、4、S-3  
樺沢由博 S-6  
神尾正己 36  
上條桂一 会長講演  
亀山香織 7、S-5  
亀谷徹 27、35  
河西春郎 11  
河合紀生子 18、22  
川崎朋範 2、4  
川真田明子 19

## き

菊地博之 29  
北川亘 7  
木村崇 C-2  
木村伯子 23、24、25、C-1

## く

楠田美枝 29  
工藤英治 30、31  
熊田裕子 29

## こ

小池英介 1、5  
近藤哲夫 2、4  
近藤晴彦 27

## さ

酒井英樹 20、22  
坂上聡史 S-6  
坂本穆彦 24  
笹野公伸 C-3、21、36  
佐藤智子 C-4

佐藤文俊 21  
佐野壽昭 11、12、17、30、  
31、32、34、37  
山王なほ子 38

## し

重松和人 18、22  
柴田洋孝 C-3  
渋谷洋 7  
渋谷誠 33  
島津章 C-2

## す

菅間博 24  
杉野公則 7  
杉原甫 1、5  
鈴木啓司 3、6  
鈴木雅規 38  
鈴木貴 21

## せ

関根一郎 3、6

## そ

園田恵美子 1、5

## た

高市憲明 9  
高野加寿恵 C-1、19  
高野順子 11、13  
高野幸路 11、13  
高橋倫子 11  
竹井麻生 13、38  
竹内保 15  
竹内靖博 12  
竹下章 12  
武田彩乃 C-3  
館野透 37  
田上哲也 C-2  
田口学 12  
田嶋尚子 36  
田中逸 C-4  
田中健太郎 12、37  
田中公貴 C-2  
田中純一 13  
田中聡 19  
田辺晶代 C-1、19  
田邊一成 C-1  
田原重志 13、38  
玉那覇民子 C-2

## ち

鈕東峰 4

<b>つ</b>	
立木美香	C-1
塚本幸子	C-2
<b>て</b>	
寺本 明	11、13、38
<b>と</b>	
東條克能	36
戸田修二	1、5
富永 丹	20
<b>な</b>	
永井智仁	19
中川 健	C-3
中口 博	13
中澤匡男	2、4
中島正洋	3、6
中島美智	13
中洲庸子	35
中西昌平	9
中野 浩	C-4
中村明央	S-6
中村暢樹	2、4
中村美砂	16
中山大子	9、32
仲谷 了	8
長浜充二	7
奈須和幸	40
成毛有紀	3、6
成瀬光荣	C-2
<b>に</b>	
西岡 宏	33
西上圭子	16
<b>の</b>	
野口寛子	32
野村雅宏	8
<b>は</b>	
白艶花	16
萩原英恵	C-2
橋本和夫	懇親会特別講演
長谷川功	13
原 由紀子	24
<b>ひ</b>	
菱沼 昭	S-2
肥塚直美	19
<b>ふ</b>	
福成信博	S-6
福原紀章	12、34、37
袋 公美	29
藤井丈士	32
藤井義幸	17
藤田敏郎	11

藤原正親	24
降幡睦夫	15
<b>ほ</b>	
堀上謙作	20
<b>ま</b>	
松井貴子	C-4
松井智也	C-4
松野 彰	13、39
松山睦美	3、6
<b>み</b>	
三浦幸雄	23
三石木綿子	C-3
三矢幸一	35
水谷晃子	13
南 祐三	20
南口早智子	C-2
<b>む</b>	
村上峰子	13
村田晋一	4
村松浩二	35
<b>も</b>	
森 一郎	16
森 栄作	C-2
森川秋月	8
森川裕子	8
森本 玲	21
<b>や</b>	
山崎一人	13
山崎智己	S-6
山下佳代子	40
山下俊一	S-1、3、6
山下裕人	S-8
山田正三	11、12、30、31、 32、34、37、39、40
山田正俊	13
山根 徹	2、4
<b>よ</b>	
横田健一	C-3
横山孝太朗	28、29
吉住秀之	18
吉本勝彦	30、31
米沢一也	23
米満伸久	1、5、20
<b>わ</b>	
若狭朋子	16
渡辺 徹	14、26
渡邊麗子	27、35

<b>E</b>	
Eva Horvath	特別講演 II
<b>K</b>	
Kalman Kovacs	特別講演 I
<b>S</b>	
Serik Meirmanov	3
Sukumar Devnath	29
<b>V</b>	
Vladimir Saenko	6
<b>Y</b>	
Yun Feng Yuan	30、31
<b>Z</b>	
Zhi Rong Qian	30、31

# 日本内分泌病学会

## 役員名簿

理事長 佐野 壽昭 (徳島大学)

理事 小澤 安則 (虎の門小澤クリニック) (財務担当)  
加藤 良平 (山梨大学) (庶務担当)  
成瀬 光栄 (京都医療センター) (庶務担当)  
井上 金治 (埼玉大学) (企画・学術担当)  
長村 義之 (東海大学) (企画・学術担当)  
覚道 健一 (和歌山県立医科大学) (企画・学術担当・広報担当)  
笹野 公伸 (東北大学) (企画・学術担当)  
高見 博 (帝京大学) (企画・学術担当)  
寺本 明 (日本医科大学) (企画・学術担当・広報担当)

監事 高野加寿恵 (東京女子医大)  
山下 裕人 (野口病院)

評議員 相羽 元彦 (東京女子医大・病理) 阿部 琢巳 (昭和大学・脳外)  
阿部 好文 (田名病院・内科) 井上 金治 (埼玉大学・理学部)  
岩渕 三哉 (新潟大学・病理) 梅村しのぶ (東海大学・病理)  
岡野 匡雄 ((財)東京都保健医療公社・  
東京都多摩がん検診センター) 長村 義之 (東海大学・病理)  
小澤 安則 (虎の門小澤クリニック・内科) 小原 孝男 (東京女子医大・内分泌外科)  
覚道 健一 (和歌山県立医科大学・病理) 片上 秀喜 (帝京大学・内科)  
加藤 良平 (山梨大学・病理) 上條 桂一 (上條甲状腺研究所・内科)  
亀山 香織 (慶応義塾大学・病理) 木村 伯子 (国立函館病院・病理)  
坂本 穆彦 (杏林大学・病理) 笹野 公伸 (東北大学・病理)  
佐野 壽昭 (徳島大学・病理) 重松 和人 (長崎大学・病理)  
島津 章 (京都医療センター・内科) 鈴木 貴 (東北大学・病理)  
高野加寿恵 (東京女子医大・内科) 高野 幸路 (東京大学・内科)  
高松 順太 (高松内科クリニック・内科) 高見 博 (帝京大学・外科)  
戸田 修二 (佐賀大学・病理) 寺本 明 (日本医科大・脳外)  
中島 正洋 (長崎大学・病理) 成瀬 光栄 (京都医療センター・内科)  
松野 彰 (帝京大学・脳外) 屋代 隆 (自治医大・解剖学)  
山口 建 (静岡がんセンター・内科) 山下 裕人 (野口病院・検査部)  
山田 正三 (虎の門病院・脳外) 吉本 勝彦 (徳島大学・歯科薬理)

(以上 36 名)

名誉会員  
笹野 伸昭 (東北大学・病理・名誉教授)  
松本 圭史 (大阪大学・病理・名誉教授)  
出村 博 (東京女子医大・内科・名誉教授)  
川生 明 (山梨大学・病理・名誉教授)  
亀谷 徹 (北里大学・病理・名誉教授・静岡がんセンター)  
松倉 茂 (宮崎大学・内科・名誉教授・泉和会千代田病院)  
杉浦 甫 (佐賀大学・病理・国際医療福祉大学)  
森 浩志 (大阪医科大学・病理)

#### 歴代学術集會会長

初代 笹野 伸昭 (東北大学)  
2代 川生 明 (山梨医科大学・病理)  
3代 亀谷 徹 (北里大学・病理)  
4代 森 浩志 (大阪医科大学・病理)  
5代 高橋 清之 (京都大学医療技術短期大学・病理)  
6代 杉浦 甫 (佐賀大学・病理)  
7代 相羽 元彦 (東京女子医大・病理)  
8代 高見 博 (帝京大学・外科)  
9代 長村 義之 (東海大学・病理)  
10代 小澤 安則 (虎の門病院・内科)  
11代 佐野 壽昭 (徳島大学・病理)  
12代 覚道 健一 (和歌山県立医科大学・病理)  
13代 寺本 明 (日本医科大学・脳外)  
14代 上條 桂一 (上條内科クリニック・内科)

#### 歴代事務局長

初代 長村 義之 (東海大学・病理)  
2代 佐野 壽昭 (徳島大学・病理)

(平成 19 年 8 月現在)

# 日本内分泌病理学会 会則

施行 平成13年9月16日

改訂 平成16年11月6日

改訂 平成17年10月26日

## (総則)

第1条 本会は日本内分泌病理学会 (Japan Endocrine Pathology Society: JEPS) と称する。

第2条 本会の事務局は理事会の指定する場所におく。

## (目的)

第3条 本会は内分泌病理学の進歩・向上並びに会員相互の交流と意見交換をはかることを目的とする。

## (事業)

第4条 本会は次の事業を行う。

1. 学術集会の開催
2. 内外の関連学術学会 (Endocrine Pathology Society を含む) との交流の促進
3. その他、本会の目的達成に必要な事項

## (会員)

第5条 本会の会員は次のようにわけらる。

1. 一般会員
2. 名誉会員
3. 賛助会員

第6条 一般会員は本会の目的に賛同し、所定の会費を納入した者で、その年度の学術集会での講演発表の権利を有する。また、3年連続して会費を納入しなかった者は会員の資格を失う。

第7条 名誉会員は本会の目的に関して特に功績のあった者で、理事会で推薦し、評議員会の承認を得て決定し、総会に報告する。

2. 名誉会員は一般会員と同等の資格および権利を有するが会費は免除される。

第8条 賛助会員は本会の目的に賛同し、賛助会費を納入した個人または団体とする。

第9条 一般会員及び賛助会員の会費は理事会で立案し、評議員会と総会の承認を得る。

## (役員)

第10条 本会に次の役員をおく。

1. 理事 若干名 (うち、理事長1名)
2. 監事 2名

## (役員を選任)

第11条 理事は、評議員の投票または理事長の推薦により評議員会及び総会の承認を得て選任する。

2. 必要に応じて理事長は若干名の理事を推薦することができるが、理事長推薦による理事は3名を超えないものとする。
3. 理事は互選で理事長を定める。
4. 監事は理事長が推薦し、評議員会および総会の承認を得るものとする。

### (理事の職務)

第12条 理事長は本会を代表し、会務を統括する。

2. 理事長に事故があるとき、または理事長が欠けたときは、あらかじめ理事長が指名した順序により、理事がその職務を代理し、またその職務を行う。
3. 理事は理事長の業務を補佐し、庶務（庶務理事）または会計（会計理事）など担当理事をおく。
4. 理事は理事長の業務を補佐する。
5. 理事長は必要に応じ、本会の運営に必要な研究賞選考委員会などの諸種委員会の設置および委員の委託を行うことができる。

### (監事の職務)

第13条 監事は、本会の業務および財産を監査する。

2. 監事は理事会に出席する。

### (役員任期)

第14条 理事長の任期は2年とする。連続する場合は1期に限り再任できる。

2. 選挙による理事の任期は2年とし、原則として1期に限り再任できる。任期満了後に被選挙権を有し、評議員の投票により再選された場合には、再任を妨げない。ただし、理事長推薦理事は1期2年の任期とする。
3. 監事の任期は4年とする。
4. 補欠または増員により選出された役員任期は、前任者または現任者の残任期間とする。
5. 役員任期は学術集会時の総会の日から始まり、それぞれ定められた任期を経た後の学術集会時の総会の日をもって終了とする。
6. 役員は満65歳の誕生日を迎えた後は、現在の任期を終了した後、更に再任されることはない。

### (理事会)

第15条 理事会は理事長が招集する。

2. 理事会の議長は理事長とする。

第16条 理事会は理事の現在数の3分の2以上の者が出席しなければ、議事を聞き議決することはできない。ただし、当該議事につきあらかじめ書面をもって意志表示した者は及び他の理事を代理人として表決を委任した者は出席者とみなす。

2. 理事会の決定は出席理事の過半数による。可否同数の時は、理事長が決する。

### (評議員の選出および任期)

第17条 評議員は、評議員2名以上の推薦に基づき、理事長が理事会に諮り、評議員の議を経て定め、学術集会時の総会の承認を得るものとする。

2. 評議員の任期は4年とし、再任を妨げない。ただし、再任は理事会において審議し、評議員会および総会の承認を得るものとする。
3. 評議員は満65歳の誕生日を迎えた後の学術集会時の総会の日をもって任期を終了する。

### (評議員の職務)

第18条 評議員は評議員会を組織し、理事長及び理事会の諮問事項、その他の本会の運営に関する事項を審議する。

### (評議員会)

第19条 評議員会は年1回、学術集会の総会に先立って、理事長が召集する。

2. 評議員会の議長は、出席議員の互選により定める。

第20条 評議員は評議員現在数の3分の2以上の者が出席しなければ、議事を聞き議決することは出来ない。ただし、当該議事につきあらかじめ書面を持って意志表示した者は及び他の評議員を代

理人として表決を委任した者は出席者とみなす。

2. 評議員会の決定は出席評議員の過半数による。可否同数の時は、議長が決定する。

#### (総会)

第21条 総会は会員をもって組織する。

第22条 総会は学術集会時を含めて少なくとも年1回、理事長が召集し開催する。

2. 臨時総会は理事会が必要と認めたとき、理事長が召集する。

第23条 総会の議長は出席会員の互選により定める。

第24条 総会は理事会と評議員会における審議事項を議決する。

第25条 総会は会員現在数3分の1以上のものが出席しなければ、議事を開き議決することは出来ない。

ただし、当該議事につきあらかじめ書面をもって意思表示した者は及び他の会員を代理人として表決を委任した者は出席者とみなす。

2. 総会の決定は出席会員の過半数による。可否同数の時は、議長が決定する。

#### (会長)

第26条 会長はその年度の学術集会に関わる任務を遂行すると同時に、日本内分泌学会との十分な連絡を図る。

2. 会長は本会の運営に必要なプログラム委員会または委員を設置委託することができる。

第27条 会長は、理事会において推薦し、評議員会および総会の承認を経て決定する。

第28条 会長の任期は1年とし、前回学術集会の終了翌日から学術集会終了の日までとする。

#### (学術集会)

第29条 学術集会は毎年1回、秋に開催する。会期を2日とする。またその内容は本会として特色あるものとする。

第30条 学術集会に発表する者は、会員であることを必要とする。ただし、本会の趣旨に賛同する非会員で会長が承認した場合には発表を行うことができる。

#### (研究賞)

第31条 関連分野における研究者に対して別に定める細則に基づき、研究賞を授与する。

#### (会計)

第32条 本会の運営には次の資金をあてる。

1. 会費

2. 寄附金

3. 資産から生ずる収入

4. その他の収入

2. 年度会計の報告は監事の監査を経た後、理事会、評議員会並びに総会に諮り、承認を得る。

3. 事業年度は毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

#### (会則の変更など)

第33条 本会則および細則の改訂は理事会及び評議員会の議を経て、総会の承認を得る。

#### (附則)

第34条 本会則は平成13年9月16日から施行する。