

PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND
SEX AND SIZE RELATED FEATURES

甲状腺乳頭状癌

性および大きさとの関係を示した特徴について

A STUDY OF 525 CASES DIAGNOSED AT AUTOPSY, HIROSHIMA AND NAGASAKI

剖検で診断された525例の研究，広島および長崎

RICHARD J. SAMPSON, M.D.

CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.

C. RALPH BUNCHER, Sc.D.

HISAO OKA, M.D. 岡久雄

SOICHI IJIMA, M.D. 飯島宗一



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所—原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

Approved 承認 24 April 1969
Research Project 研究課題 2-68

PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND SEX AND SIZE RELATED FEATURES

甲状腺乳頭状癌
性および大きさとの関係を示した特徴について

A STUDY OF 525 CASES DIAGNOSED AT AUTOPSY, HIROSHIMA AND NAGASAKI
剖検で診断された525例の研究，広島および長崎

RICHARD J. SAMPSON, M.D.^{1†}
CHARLES R. KEY, M.D., Ph.D.^{1†}
C. RALPH BUNCHER, Sc.D.²
HISAO OKA, M.D.¹ 岡 久雄
SOICHI IJIMA, M.D.³ 飯島宗一



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米国原子力委員会，厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

ABCC Departments of Pathology,¹ and Statistics,² and First Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine, Advisor to ABCC³

ABCC 病理部¹ および統計部，² ならびに広島大学医学部病理学教室第一講座，ABCC 顧問³

Surgeon[†] and Senior Surgeon,[†] U.S. Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Division of Biological Effects, assigned to ABCC

米国公衆衛生局放射線保健部生物学的影響研究部門所属医師[‡]，同先任医師[†]で ABCC へ派遣

CONTENTS

目 次

Introduction	緒 言	1
Materials and Methods	材料および方法	1
Results	結 果	2
Discussion	考 察	15
Summary	要 約	17
References	参考文献	18

Table 1	Number of foci	
表	病巣の数	3
2	Location of the largest focus of carcinoma 最大の癌病巣の部位	3
3	Location of multiple foci 多発病巣の部位	3
4	Comparison of histologic features and gross recognition 組織学的特徴と肉眼的発見との比較	13
5	Frequency of certain histologic features 組織学的特徴の頻度	14
6	Frequency of certain histologic features vs tumor size 組織学的特徴の頻度と腫瘍の大きさ	15

Figure 1	Cumulative frequency vs the logarithm of the greatest dimension	
図	累積頻度と最大直径の対数	5
2	Theoretical distributions corresponding to the Figure 1 図 1 に対応する理論的分布	5
3	Size of carcinoma vs age at death 死亡時年齢と癌の大きさ	6
4	Cumulative frequency vs the logarithm of the greatest dimension by radiation dose 最大直径の対数と累積頻度：放射線量群別	6
5- 9	Gross photographs 肉眼的臓器写真	7-9
10-14	Microphotographs 顕微鏡写真	10-12

PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID GLAND SEX AND SIZE RELATED FEATURES

甲状腺乳頭状癌

性および大きさとの関係を示した特徴について

A STUDY OF 525 CASES DIAGNOSED AT AUTOPSY, HIROSHIMA AND NAGASAKI
剖検で診断された525例の研究、広島および長崎

INTRODUCTION

The marked preponderance of clinically evident papillary carcinoma of the thyroid in females suggest that this neoplasm, thought to be endocrine dependent,^{1,2} is affected differently by the internal environment of males and females. Sloan's³ finding that the sex difference in incidence of the tumor is far less in children and in the aged than in the reproductive years supports this concept. Little information has been published about differences in the size and histologic features of the papillary carcinomas of the thyroid found in each sex. This report focuses on some important and interesting differences in a series of 525 cases.

MATERIALS AND METHODS

Of 525 cases of papillary carcinoma diagnosed in a special study of the thyroid gland in the ABCC-JNIH autopsy series in Hiroshima and Nagasaki, 251 were found in 1614 males and 274 were found in 1453 females. This series is drawn from the JNH-ABCC Life Span Study, a population sample of approximately 100,000 residents of Hiroshima or Nagasaki, including both atomic bomb survivors and a comparison group of persons who were not in the cities at the time of the bombs (ATB). It is estimated that about half of the total sample received one or more rad total body radiation ATB.

In 2035 (66%) of the autopsy cases the formalin fixed thyroid glands were reexamined by careful visual inspection of slices of the gland at 2-3 mm intervals. Sections for microscopic study were made of grossly abnormal areas and at least one section was made from each lobe of the thyroid even if no gross lesions were seen. In the remaining 1032 cases the method was modified because in some, all or part of the thyroid gland was not available for review, and in others, the entire gland had previously been embedded for sub-serial

緒言

甲状腺乳頭状癌が臨床的に発見される頻度は、女性に著しく高いが、このことは、内分泌依存性^{1,2}があると考えられているこの新生物に、男女の体内条件による影響の差があることを示唆している。この腫瘍の有病率にみられる男女差が、妊娠可能な年齢にある者よりも子供および高齢者においてはるかに小さいと認めた Sloan³の所見は、この概念を支持している。男女に発見された甲状腺乳頭状癌の大きさや組織学的特徴の差については、ほとんど報告されていない。この報告では、525例の調査で認められたいくつかの重要な興味ある差について述べる。

材料および方法

広島および長崎のABCC—予研病理学的調査における剖検例について甲状腺の特別研究を行なった結果、525例が甲状腺乳頭状癌と診断され、男性は1614例中251例、女性では1453例中274例あった。今回の調査例は、原爆被爆生存者と原爆時市内にいなかった比較群合わせて約10万人の広島・長崎の人口集団を対象とする予研—ABCC寿命調査を通じて入手した。この調査人口の約半分が原爆時に1 rad以上の全身放射線照射を受けたと推定されている。

全剖検例中の2035例(66%)について、ホルマリン固定甲状腺を、2—3 mm間隔で切片をとって、注意深い肉眼検査を行なった。肉眼検査で異常が認められた部位について顕微鏡標本を作成した。肉眼的に異常が認められない場合も、甲状腺の各葉について顕微鏡標本を少なくとも1枚作成して検査した。その他の1032例については、これらが甲状腺の一部または全部が検査できなかったものや、以前に亜連続切片作成のために封埋されているもの

histologic sectioning. The original histologic sections and blocks were available for reexamination in nearly all cases. The term "grossly identified carcinomas" refers to those carcinomas that were recognized and provisionally diagnosed at the gross examination and subsequently confirmed at the microscopic examination.

All microscopic slides of the thyroid glands, whether made at the time of autopsy, during previous projects, or as part of the present project, were arranged in autopsy number order, and reexamined separately by two pathologists. Histologic abnormalities were coded and recorded. Recuts and elastica stains were routinely made in cases in which carcinoma was suspected. After this systematic examination, all cases of carcinoma and cases suspected of carcinoma were examined again by two pathologists simultaneously through a two-headed microscope, and final diagnoses and decisions of a cancer's type, measurements and other histologic features were made.

The "greatest dimension" was the largest dimension of thyroid carcinoma present in any section in the case. The "second dimension" was the largest measurement perpendicular to the greatest dimension. Tumors less than 0.1 cm in greatest dimension were measured to the nearest 0.01 cm with a stage micrometer; tumors greater than 0.1 cm were measured to the nearest 0.1 cm with a transparent rule. All measurements were made on the histologic section.

Additional information about the population sample, the pathologic material available, the methods of study, and the criteria of diagnoses has been presented elsewhere.⁴

RESULTS

Multiplicity More than one focus of carcinoma was found in 170 (32%) of the 525 cases of papillary carcinoma (Table 1), 36% in the female cases and 28% in the males.

Location There was no significant predilection for the carcinomas to be found in either lobe in either sex (Table 2). In some cases, mostly discovered in unmarked routine autopsy or previous special study slides, the location was not known. If a tumor had multiple foci, both lobes were frequently involved (Table 3). The location of the tumors within a thyroid lobe showed no particular predilection for any region although almost half the neoplasms extended to the capsule of the thyroid gland.

であるために、方法を修正した。ほとんど全例について最初の組織切片および組織ブロックの再検査ができた。肉眼検査で発見されて予備診断を行ない、その後に顕微鏡検査で確認したものを「肉眼的に発見された癌」とした。

甲状腺のすべての顕微鏡標本は、剖検時に作成したもの、以前の研究のために作成したもの、および今回の研究において作成したものを含めて、剖検番号順に配列して、ふたりの病理学者が別々に再検査を行なった。組織学的な異常は符号化して記録した。癌の疑いのある例については、あらためて切片を求めて弾力線維染色を行なった。このように系統的に検査を行なった後に、すべての癌症例およびその疑いのある症例について、ふたりの病理学者が双頭顕微鏡で同時に検査を行ない、最終診断ならびに癌の種類、大きさおよびその他の組織学的な特徴の決定を行なった。

「最大直径」は、その症例の各切片における甲状腺癌について得られた最も大きい計測値である。「2次直径」は、「最大直径」に対して垂直方向における最も大きい計測値である。最大直径が0.1 cm未満の腫瘍については、マイクロメーターで0.01 cm単位で測った；0.1 cm以上の腫瘍については透明定規で0.1 cmの単位で測った。すべての測定は、組織切片について行なった。

調査人口集団、利用できた病理材料、研究方法および診断基準などに関する詳細は別に報告した。⁴

結 果

多発性 癌病巣が二つ以上認められたものは、乳頭状癌525例中に170例(32%)あり(表1)、女性では36%、男性では28%であった。

部位 男女のいずれにおいても、甲状腺葉のいずれか一方に癌が有意に多く発生するとは認められなかった(表2)。剖検標本あるいは以前の特別研究で作成された標本に、部位の記録がないものがあり、その数例において発見された癌は部位不明であった。多発性腫瘍がある場合は、両葉に認められることが多い(表3)。甲状腺葉内のどの部位に腫瘍が存在するかについては、特別な傾向は認められなかったが、新生物のほとんど半分は甲状腺被膜に達するものであった。

TABLE 1 NUMBER OF FOCI OF PAPILLARY CARCINOMA

表1 乳頭状癌病巣の数

Sex 性別	1	2	3	4	5	6+	Total 合計
Male 男	180	39	13	7	5	7	251
Female 女	175	57	23	12	2	5	274

TABLE 2 LOCATION OF THE LARGEST FOCUS OF CARCINOMA

表2 最大の癌病巣の部位

Sex 性別	Left Lobe 左葉	Right Lobe 右葉	Isthmus 峡部	Unknown 不明
Male 男	79	87	18	67
Female 女	108	101	17	48

TABLE 3 LOCATION OF MULTIPLE FOCI OF PAPILLARY CARCINOMA

表3 乳頭状癌多発病巣の部位

Sex 性別	All Tumors in One Lobe すべての腫瘍が一方 の腺葉にある	One Lobe and Isthmus 一つの腺葉および 峡部	Both Lobes 両葉	Unknown 不明
Male 男	18	6	28	19
Female 女	23	6	48	22

Size When the logarithm of the greatest dimension of the tumor is plotted against the cumulative frequency, (i.e., the percent of all tumors of a given size or more) on normal probability paper, a straight line results. If the tumors are then subdivided by sex, parallel straight lines result which indicates that the logarithms of the greatest dimension of the papillary carcinomas found in this study are normally distributed for each sex (Figure 1).

The theoretical normal distributions corresponding to the straight lines of Figure 1 are shown in Figure 2 where it is seen that the female distribution is shifted towards larger sizes on the logarithmic scale compared to the males. The mean greatest dimension for the males was 0.13 cm and theoretically 95% of the tumors were from 0.02 to 0.92 cm in size, while for the females the mean was 0.20 cm and 95% limits were from 0.03 to 1.45 cm. The greater size of the female papillary tumors was highly significant ($P < .001$) by the t test which makes use of the normal distribution for the size.

大きさ 正規確率紙に、累積頻度、すなわち、ある大きさ以下の全腫瘍の占める百分率と腫瘍の最大直径の対数をとってみると、直線が得られた。腫瘍をさらに性別に分けると、平行した2本の直線になり、このことは、本研究における乳頭状癌の最大直径の対数が、男女において正規分布していることを示す(図1)。

図1の直線に対応する理論的正規分布を図2に示した。ここでは、男性と比較して女性における大きさの対数の分布が大きい方へ移動していることがわかる。男性における腫瘍の最大直径の平均値は0.13cmで、理論的には腫瘍の95%が0.02cmから0.92cmの範囲である。一方、女性においては、その平均値が0.20cmで、腫瘍の95%は0.03cmから1.45cmの範囲であった。大きさが正規分布に従うことを利用して t 検定を行なった結果、女性の乳頭状癌が大きいことは非常に有意であった($P < .001$)。

Since such factors as the amount of thyroid material available for reexamination, and the amount of radiation received ATB could possibly affect the size distribution and normality of the tumors found in this series, various subgroups uniform for thyroid material or radiation dose were tested for a difference in tumor size between males and females. The Wilcoxon-Mann-Whitney rank test,⁵ which assumes only an ordering of the tumors by size and is less powerful for normally distributed data than the t test, was used. The ordering was by greatest dimension and within the same greatest dimension by second dimension, e.g., 0.2 x 0.2 cm, 0.3 x 0.2 cm, 0.3 x 0.3 cm, etc. The greater size in females was found to hold regardless of thyroid material or radiation dose group.

Figure 3 shows that the mean of the logarithms of the greatest dimension of the papillary carcinomas in this series decreases with increasing age at death in the females, but remains constant in the males. The difference in average size of these tumors between males and females is greater in the younger people than in the older.

Figure 4 shows the cumulative frequency of the tumors in this series when separated by sex and by estimated dose of direct radiation ATB. The tumors in the 50 or more rad category are larger in the females than the tumors in the lower dose categories ($P=.05$), and slightly smaller in the males ($P=.16$).

Gross Features The gross appearance of the papillary tumors was fairly uniform. Most of the tumors were firm, pale lesions often just beneath the capsule of the gland. The margins of these tumors were usually infiltrative, although partial or complete encapsulation was sometimes seen. In a few very papillary lesions the cut surfaces were friable. Calcification was present within the neoplasm in some cases. Figures 5-9 illustrate the gross appearance of some of these tumors.

Of the 525 papillary carcinomas in the series, 376 were found in the 2035 autopsies in which the entire gland was available for gross reexamination. Of the 197 cases in females, 92 (47%) were found at gross examination of the thyroid, while in comparison, of the 179 cases in males, 52 (29%) were found at gross examination. This macroscopic identification was significantly more likely in females than males ($P<.001$). Since gross identification was highly dependent on the size of the tumor, the more frequent recognition in the females could be explained by the larger size of tumors in females.

In the size range of 0.2-0.5 cm, about half of the tumors were identified at gross examination.

今回の調査で認められた腫瘍の大きさの分布や正規性が、再検査に利用した甲状腺材料の量や原爆時に受けた放射線量などの要因の影響を受けることがあるかもしれない。そこで、甲状腺材料の量または放射線量が一様になるような細分類を設けて男女間の腫瘍の大きさの差について検討を加えた。Wilcoxon-Mann-Whitney 順位検定法⁵を用いたが、この方法では、腫瘍の大きさのみに基づく順序を想定するものであり、正規分布に従う資料の場合は、t 検定法よりは検定力が低い。順序は最大直径に従って決定し、同じ最大直径のものについては、2次直径によって分類した。たとえば、 0.2×0.2 cm, 0.3×0.2 cm, 0.3×0.3 cmなどの順序である。女性における腫瘍が大きいことは、いずれの甲状腺材料群または放射線量群においても変わらなかった。

図3に示したように、今回の調査例における乳頭状癌の最大直径の対数の平均値が、女性では死亡時年齢が高くなるにつれて減少するのに対して、男性においては一定である。腫瘍の大きさの平均値の男女差は、高齢者よりも若年齢者が大きい。

図4には、腫瘍の累積頻度を性別および原爆時の直接放射線量推定値別に示した。女性では、被曝線量が50 rad以上の群における腫瘍は、低線量群の腫瘍より大きく($P=.05$)、男性では小さい($P=.16$)。

肉眼的特徴 乳頭状癌の肉眼的特徴はかなり一様である。ほとんどの腫瘍は、硬固な薄い色の病変であり、甲状腺被膜の直下にあることが多い。これらの腫瘍は部分的または完全な被膜形成を示す場合があるが、辺縁部は通常浸潤性であった。乳頭状構造の著しい病変の中には、切断面が脆弱なものがごく少数あった。いくつかの症例において、新生物に石灰化がみられた。図5-9に、腫瘍数例の肉眼像を示した。

今回の調査における乳頭状癌525例中の376例は、甲状腺全体の肉眼的再検査ができた剖検2035例中に発見された。甲状腺の肉眼検査で発見されたのは、女性では197例中92例(47%)、一方、男性では179例中52例(29%)であった。肉眼検査による発見は、男性よりも女性が有意に多かった($P<.001$)。肉眼検査による発見は、腫瘍の大きさに大きく左右されるので、女性において発見率が高いのは、女性における腫瘍が大きいことによって説明できるであろう。

大きさが0.2 cmから0.5 cmの範囲の腫瘍では、その約半

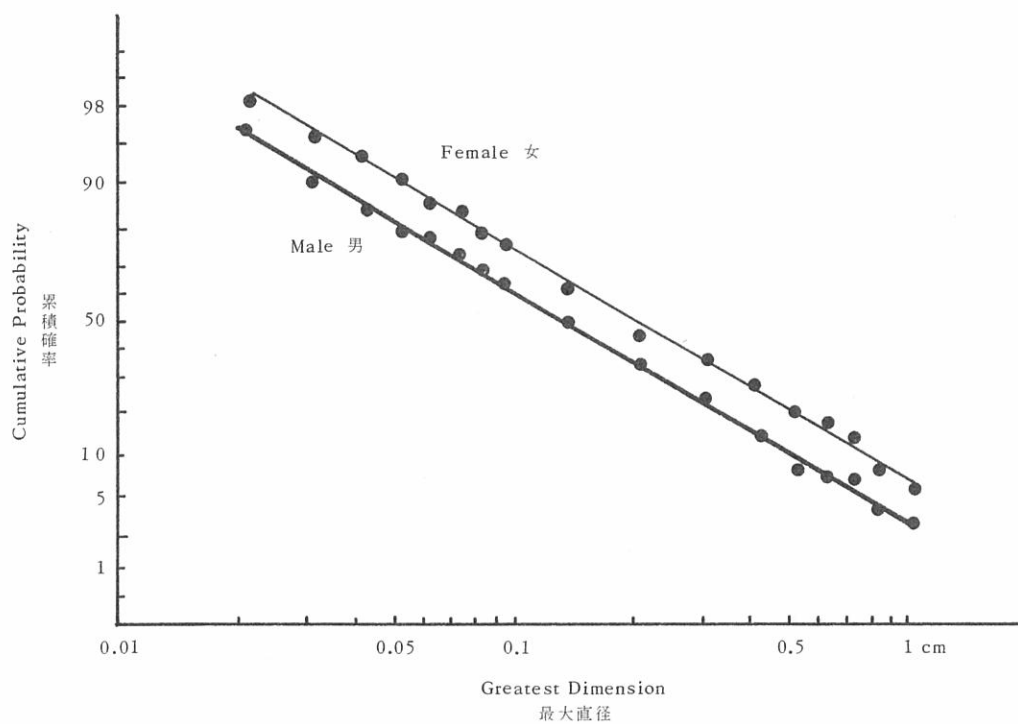


FIGURE 1 CUMULATIVE FREQUENCY OF THYROID CARCINOMA vs THE LOGARITHM OF THE GREATEST DIMENSION OF THE TUMOR

図1 甲状腺癌の累積頻度と腫瘍最大直径の対数

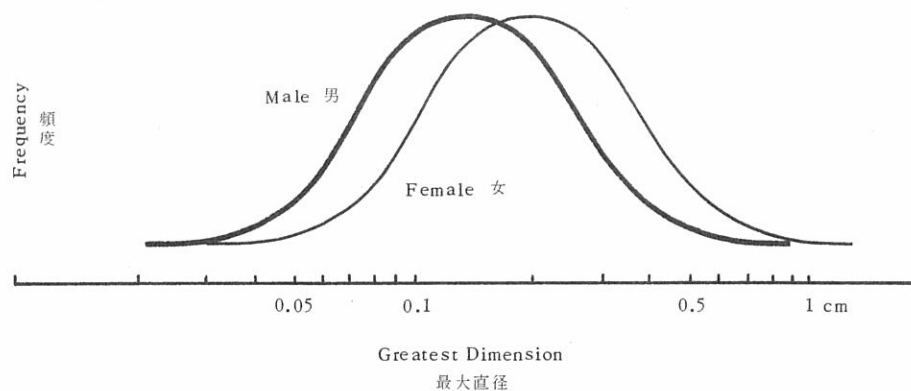
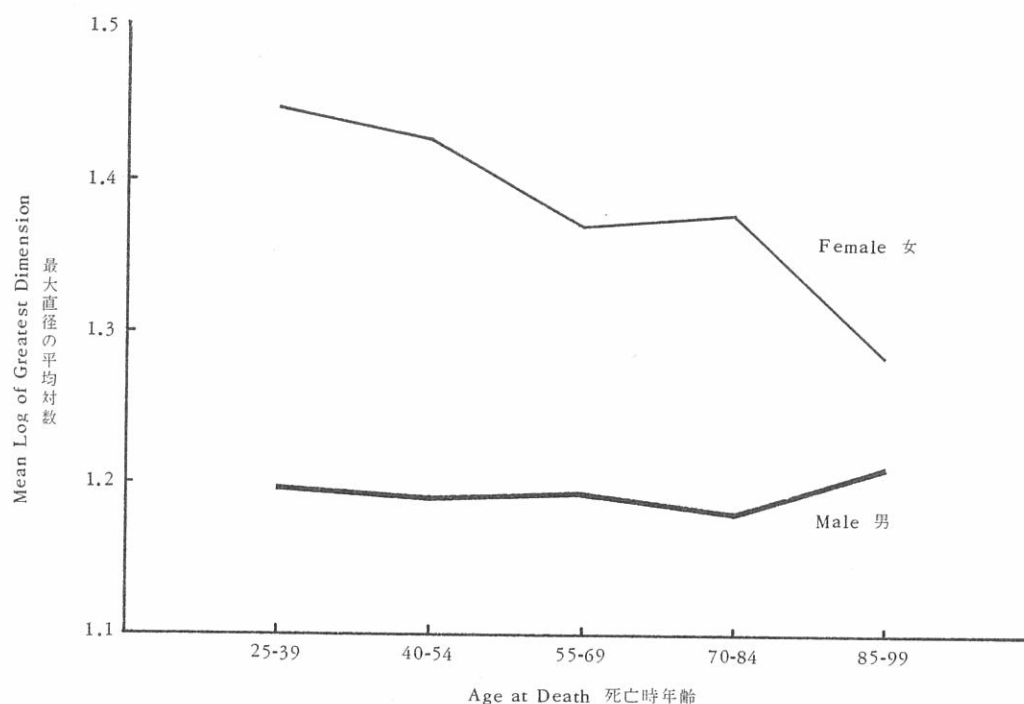


FIGURE 2 THEORETICAL NORMAL DISTRIBUTIONS CORRESPONDING TO THE STRAIGHT LINES OF FIGURE 1

図2 図1の直線に対応する理論的正規分布



One 18-year-old male a 1.5 cm tumor not included 1.5 cmの腫瘍の認められた18歳の男性1名は除外

FIGURE 3 SIZE OF PAPILLARY CARCINOMA vs AGE AT DEATH

図3 死亡時年齢と乳頭状癌の大きさ

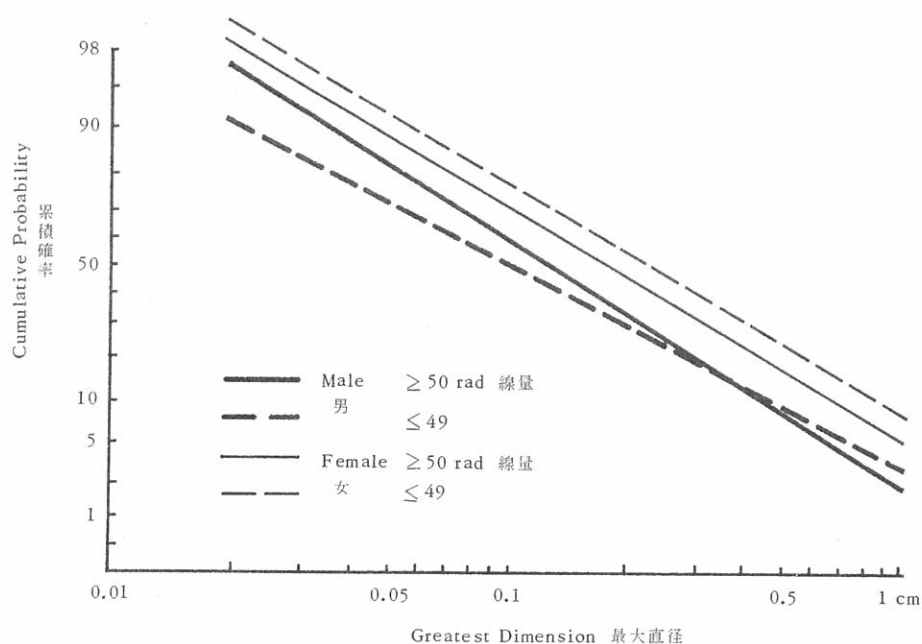


FIGURE 4 CUMULATIVE FREQUENCY OF THYROID CARCINOMA vs THE LOGARITHM OF THE GREATEST DIMENSION OF THE TUMOR, BY RADIATION DOSE CATEGORIES FOR EACH SEX

図4 腫瘍最大直径の対数と甲状腺癌の累積頻度：性別・放射線量群別

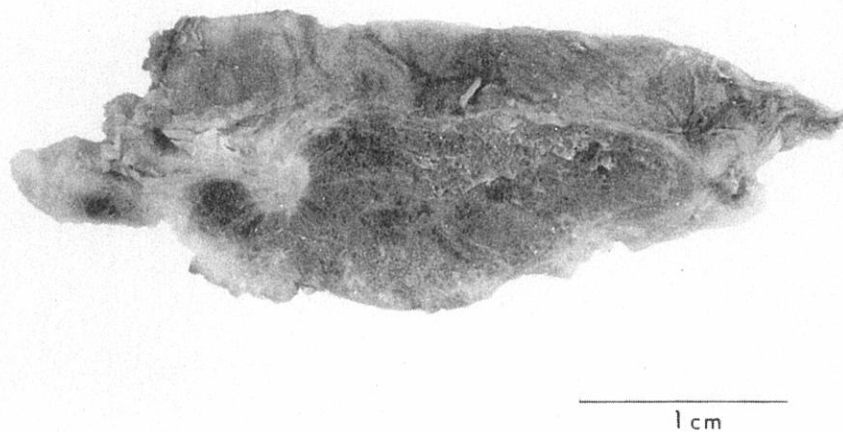


FIGURE 5 51-year-old male. 0.4 x 0.3 cm papillary carcinoma. The lesion has no capsule and is infiltrative at the margin. There is marked sclerosis but no gross calcification ().

図5 51歳の男性. 0.4 × 0.3 cmの乳頭状癌. 病変は被膜形成がなく, 辺縁部に浸潤がある. 顕著な硬化があるが, 肉眼的に石灰化はない().



FIGURE 6 61-year-old female. 0.4 x 0.4 cm papillary carcinoma. The tumor extends to the thyroid capsule ().

図6 61歳の女性. 0.4 × 0.4 cmの乳頭状癌. 腫瘍は甲状腺被膜に達している().

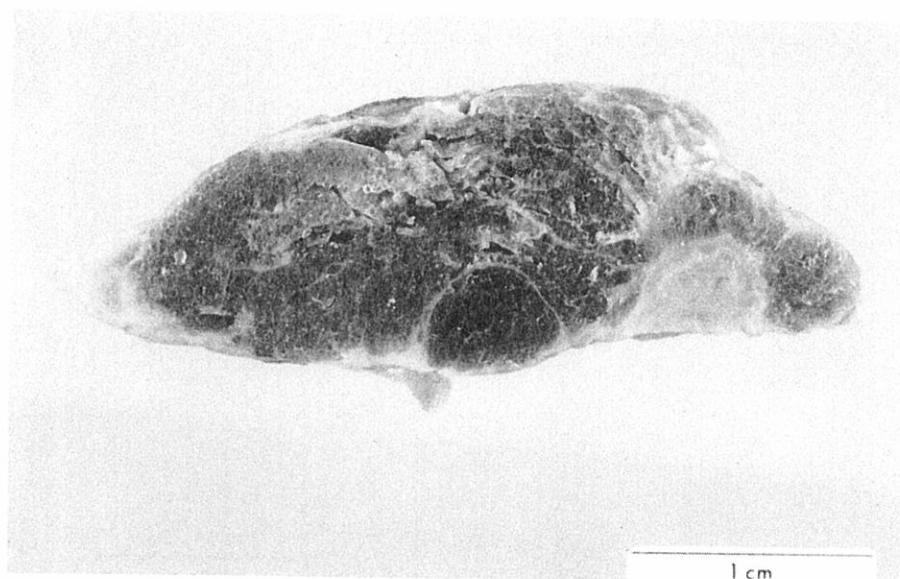


FIGURE 7 43-year-old female. 0.5 x 0.4 cm papillary carcinoma. The tumor is partially encapsulated, has marked sclerosis but no calcification (■■■■■).

図7 43歳の女性. 0.5 × 0.4 cmの乳頭状癌. 腫瘍は部分的に被膜形成があり, 顕著な硬化があるが石灰化はみられない(■■■■■).

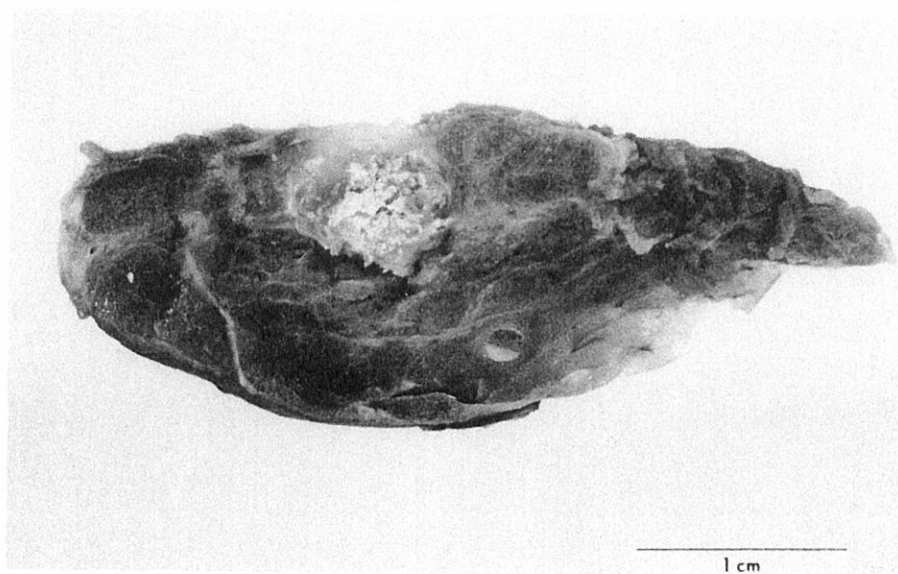


FIGURE 8 73-year-old female. 0.8 x 0.7 cm papillary carcinoma with marked calcification and ossification (■■■■■).

図8 73歳の女性. 0.8 × 0.7 cmの乳頭状癌. 顕著な石灰化および化骨形成あり(■■■■■).

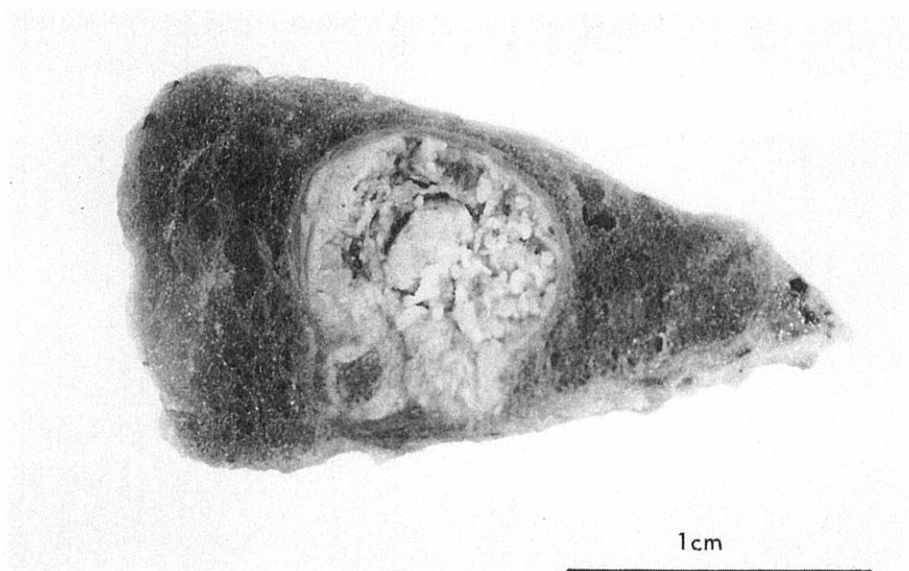
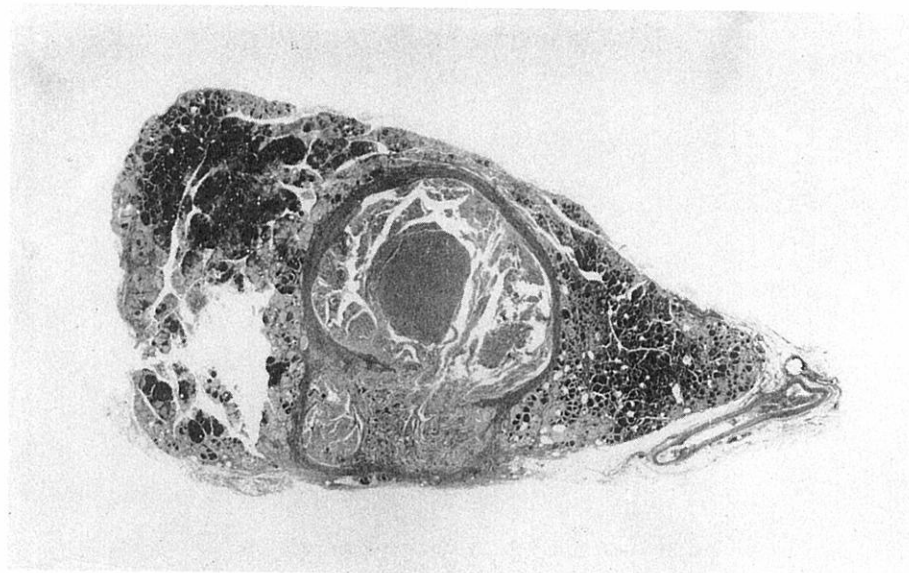


FIGURE 9 68-year-old female. 1.0 x 0.8 cm papillary carcinoma. This highly papillary tumor has a soft friable cut surface and partial encapsulation ().

図9 68歳の女性. 1.0 × 0.8 cmの乳頭状癌. この強度の乳頭状構造を示す癌は, 切断面が脆弱であり, 部分的な被膜形成がある().

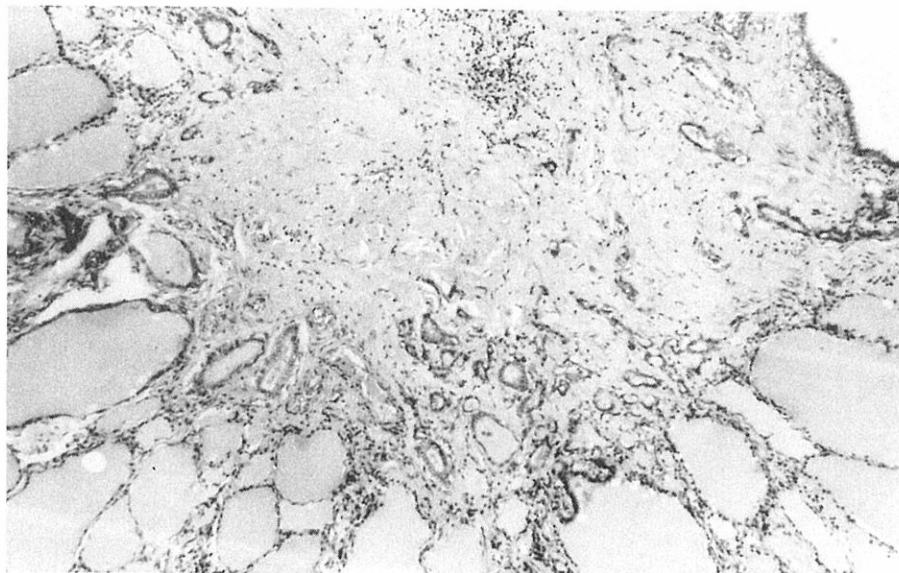


FIGURE 10 58-year-old male. 0.2 x 0.2 cm papillary carcinoma. A typical sclerotic, non-encapsulated tumor with slight lymphocytic infiltration () H-E Original magnification 40 x.

図10 58歳の男性, 0.2×0.2cmの乳頭状癌, 軽度のリンパ球浸潤を示す被膜形成のない典型的な硬化性腫瘍 () H-E染色標本の40倍拡大.

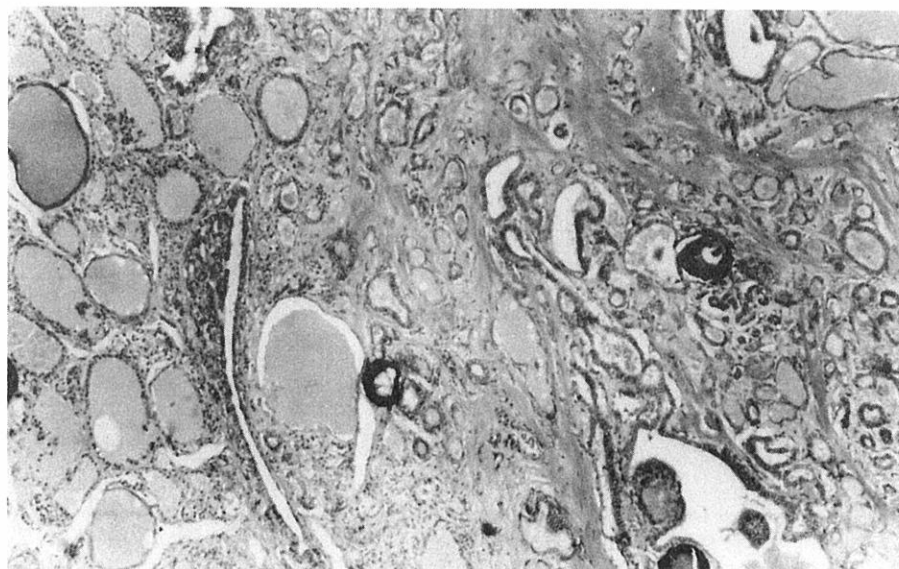


FIGURE 11 51-year-old male. From the tumor pictured grossly in Figure 5. There is marked sclerosis and numerous psammoma bodies () H-E Original magnification 40 x.

図11 51歳の男性, 図5にこの腫瘍の肉眼像を示した. 顕著な硬化および多数の砂腫体がみられる () H-E染色標本の40倍拡大.



FIGURE 12 38-year-old female. The margin of a highly papillary 0.3 x 0.2 cm carcinoma () H-E Original magnification 100 x.

図12 38歳の女性、強度の乳頭状構造を示す0.3×0.2cmの癌の辺縁部() H-E染色標本の100倍拡大。

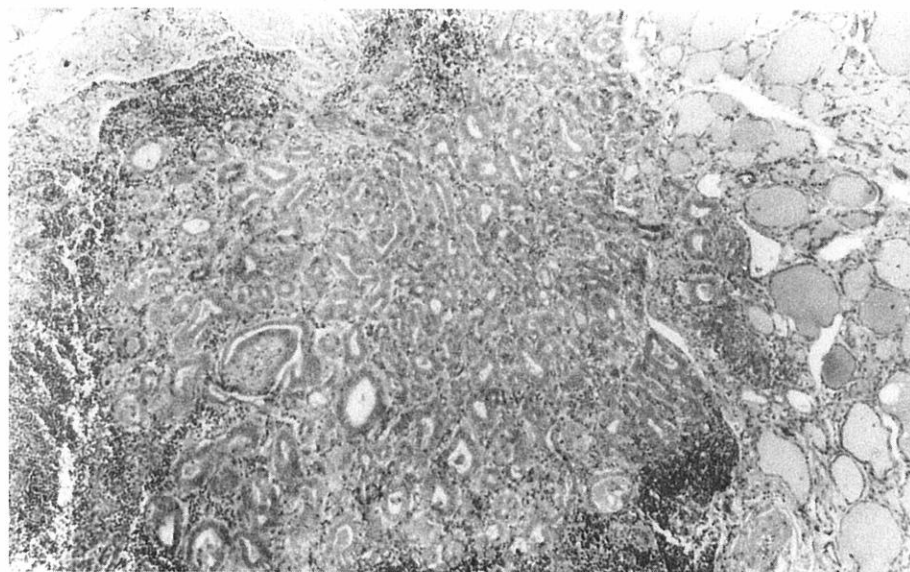


FIGURE 13 67-year-old male. Papillary carcinoma with mainly follicular differentiation. There is marked lymphocytic infiltration () H-E Original magnification 40 x.

図13 67歳の男性、主として濾胞状分化を示す乳頭状癌、顕著なリンパ球浸潤がみられる() H-E染色標本の40倍拡大。

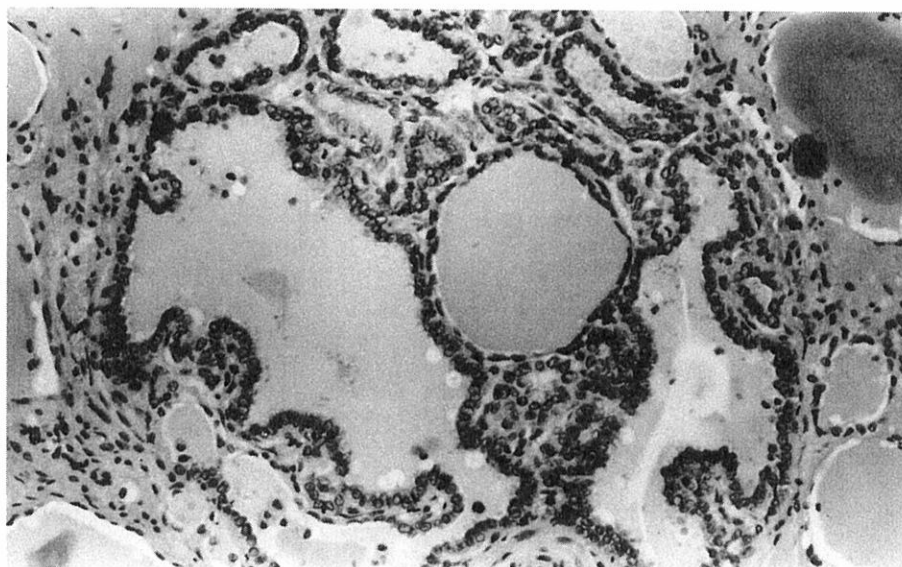


FIGURE 14 89-year-old male. A 0.05 x 0.05 cm nonencapsulated, nonsclerosing noninfiltrative tumor, with the typical cytologic features of papillary carcinoma () H-E Original magnification 100 x.

図14 89歳の男性。被膜形成のない、非硬化性、非浸潤性の0.05×0.05cmの腫瘍で、乳頭状癌の典型的な細胞学的特徴を示す() H-E染色標本の100倍拡大。

TABLE 4 COMPARISON OF HISTOLOGIC FEATURES AND GROSS RECOGNITION OF PAPILLARY THYROID CARCINOMAS
0.2 cm - 0.5 cm in GREATEST DIMENSION

表4 組織学的特徴と最大直径 0.2 - 0.5 cm の乳頭状癌の肉眼的発見との比較

Histologic Features 組織学的特徴	Grossly Identified 肉眼的に発見されたもの	Not Grossly Identified 肉眼的に発見されなか	Significance 有意性検定
	84 cases 例	98 cases 例	
Multiple foci of carcinoma 多発性癌病巣	42 %	34 %	NS (>.05)
Associated nodular thyroid 甲状腺結節併発	42	38	NS
Greater than 50% papillary pattern 50%以上の乳頭状像	33	28	NS
Fibroplasia 線維増殖 - Slight 軽度	17	20	NS
Moderate 中等度	39	34	
Marked 強度	44	46	
Tumor psammoma bodies 腫瘍砂腫体	18	17	NS
Calcification or ossification 石灰化および化骨形成	32	9	<.001
Extent to capsule 被膜への伸達	56	60	NS

Table 4 compares some histologic features of tumors in this size range to indicate whether any features other than size make it more likely to be found grossly. In the comparison, the only feature apparently associated with gross identification is calcification or ossification in the neoplasm.

Histologic Features The carcinomas in this series were classified according to Hazard's criteria.⁶ Papillary carcinomas were defined as tumors with certain characteristic cytologic features: irregular, rather clear nuclei, and pale cytoplasm. Most were a mixture of papillae and follicles in varying proportions, although a few purely follicular forms were seen. An estimate was made in each case whether the amount of papillary differentiation was greater than 50%.

About one quarter of the cases had histologic evidence of partial or complete encapsulation. In cases with partial encapsulation, the pattern within and outside of the capsule was the same; thus there was no evidence to indicate that these neoplasms originated from a previously benign nodule. The remaining three quarters of the cases had no capsule and consisted of neoplastic cells radiating from a sclerotic center or of neoplastic cells in a sharply demarcated focus within the thyroid parenchyma. Most of the smaller tumors in this series were unencapsulated.

The amount of fibroplasia was graded on a three point scale. A complete lack of fibrous stroma was found in only the smallest neoplasms. The maximum grade of fibrosis indicated a scar-like

数が肉眼検査で確認された。表4では、大きさ以外に、いずれかの組織学的特徴によって肉眼検査による発見が多くなるかどうかを調べるために、若干の比較を行なった。この比較によると、肉眼的確認と関連しているように思われる特徴は、新生物における石灰化あるいは化骨形成だけである。

組織学的特徴 この調査で認められた癌は、Hazard⁶の基準に従って分類した。乳頭状癌は、ある特定の細胞学的な特徴をもった腫瘍である。すなわち、細胞核が不整形でかなり透明であり、淡い色の原形質を持っているものである。濾胞構造のみを示すものが少数あったが、大部分では乳頭構造と濾胞構造が種々の割合で混在している。各例について、乳頭状分化が50%以上であるかどうかの推定を行なった。

症例の約4分の1は、組織検査で部分的または完全な被膜形成の所見があった。部分的被膜形成を示した症例では、被膜内外の組織像は同じであった。したがって、これらの新生物が良性の結節に由来することを示す形跡は認められなかった。症例の残りの4分の3では、被膜形成がなく、硬化性の中心部から新生物性細胞が放射状に配列されているか、甲状腺実質内に境界の鮮明な新生物性細胞巣があった。今回の調査における小さな腫瘍のほとんどには、被膜形成が認められなかった。

線維増殖の程度は、3段階に分類した。線維性基質の完全な欠如は、小さな新生物のみにみられた。線維症が最も強度なものでは瘢痕様の病変があり、上皮成分が少な

lesion which frequently had few epithelial elements. Calcification was present as amorphous deposits, psammoma bodies or in ossified foci. The diagnosis of psammoma bodies required the presence of a laminated histologic structure. The diagnosis of ossification required only the presence of bone spicules and not bone marrow.

In some cases the tumor epithelium infiltrated into the normal thyroid at numerous points along the periphery of the neoplasm without intervening fibrous tissue, allowing close contact of the tumor epithelium with the normal thyroid parenchyma. Hazard⁶ showed that a greater degree of contact of the epithelial elements of thyroid carcinomas with the surrounding thyroid was associated with increased lymph node metastases. The same result was found in this series.⁷ Lymphocytes were present in some of the neoplasms. Figures 10 to 14 illustrate some of the histologic features discussed.

Table 5 shows the frequency of these features for the tumors in males and females. Three features, encapsulation, fibroplasia, and calcification, are found significantly more frequently in females; they are also closely related to the size of the tumor. Table 6 compares the same features for the tumors by four different size categories. Each of the features is significantly ($P < .001$) more frequent in association with larger tumors. The same relationships between size and histologic features are found when each sex is considered separately.

いことが多かった。石灰化は、無定形性の沈着物、砂腫体あるいは化骨形成の病巣として認められた。砂腫体の診断には、積層状の組織構造があることが必要である。化骨形成の診断には、骨片の存在だけが必要で、骨髓がある必要はない。

若干例では、新生物周辺部のいたるところで腫瘍上皮が正常な甲状腺内へ浸潤し、その間に線維組織の介在がないため、正常な甲状腺実質と腫瘍上皮は密接に連絡していた。Hazard⁶は、甲状腺癌の上皮成分と周囲の甲状腺との接触が強いほど、リンパ結節転移が多いと認めている。今回の調査でも同様の結果が得られた。⁷ いくつかの新生物にリンパ細胞の存在が認められた。ここで説明した組織学的な特徴の若干を、図10から14に示した。

表5は、男女における腫瘍について、これらの特徴の頻度を示している。被膜形成、線維増殖および石灰化の三つの特徴は、女性の方に有意に多い。これらは、腫瘍の大きさにも密接に関連している。表6で、大きさの異なる四つの群に分けて、腫瘍のこれらの特徴について比較した。いずれの特徴も、大きな腫瘍に有意に多い($P < .001$)。性別に検討した場合も、大きさと組織学的特徴の間に同様の関係がみられる。

TABLE 5 FREQUENCY OF CERTAIN HISTOLOGIC FEATURES OF PAPILLARY CARCINOMAS IN MALES AND FEMALES
表5 男性および女性における乳頭状癌の組織学的特徴の頻度

Histologic Features 組織学的特徴		Male 男		Female 女		Significance 有意性検定
		251 cases 例		274 cases 例		
Greater than 50% papillary pattern	50%以上の乳頭状像	65	26 %	60	22 %	NS (> .05)
Encapsulation of tumor - complete 腫瘍の被膜形成	complete 完全	17	7	24	9	< .001
	partial 部分的	30	12	71	26	
	no capsule 被膜形成なし	204	81	179	65	
Blood vessel invasion	血管侵襲	17	7	31	11	NS
Fibroplasia 線維増殖 -	slight 軽度	104	41	70	26	< .001
	moderate 中等度	77	31	97	35	
	marked 強度	70	28	107	39	
Tumor psammoma bodies	腫瘍砂腫体	31	12	37	14	NS
Calcification or ossification	石灰化または化骨形成	24	10	61	22	< .001
Much contact of tumor epithelium with surrounding thyroid	腫瘍上皮と周囲の甲状腺との接触が多いもの	34	14	45	16	NS
Lymphocytes present	リンパ球の存在	91	36	116	42	NS
Multiple foci of carcinoma	多発性癌病巣	71	28	99	36	NS

TABLE 6 FREQUENCY OF CERTAIN HISTOLOGIC FEATURES OF PAPILLARY CARCINOMA vs TUMOR SIZE

表 6 乳頭状癌の組織学的特徴の頻度と腫瘍の大きさ

Histologic Features 組織学的特徴	Tumor Size 腫瘍の大きさ				Significance 有意性
	< 0.1 cm	0.1-0.2 cm	0.3-0.5 cm	≥ 0.6 cm	
Number of Tumors 腫瘍数	141	176	142	66	
Greater than 50% papillary pattern 50%以上の乳頭状像	13 %	18 %	34 %	41 %	< .001
Encapsulation of tumor - complete 完全 腫瘍の被膜形成	3	5	14	12	} < .001
partial 部分的	1	12	35	45	
no capsule 被膜形成なし	96	83	51	42	
Blood vessel invasion 血管侵襲	1	3	15	30	< .001
Fibroplasia 線維増殖 - slight 軽度	74	23	15	12	} < .001
moderate 中等度	21	42	37	27	
marked 強度	4	35	49	61	
Tumor psammoma bodies 腫瘍砂腫体	1	8	19	38	< .001
Calcification or ossification 石灰化または化骨形成	0	3	28	61	< .001
Much contact of tumor epithelium with surrounding thyroid 腫瘍上皮と周囲の甲状腺との接触が多いもの	0	5	31	39	< .001
Lymphocytes present リンパ球の存在	12	37	55	71	< .001
Multiple foci of carcinoma 多発性癌病巣	9	30	48	55	< .001

DISCUSSION

Papillary carcinomas are larger in females than in males. In this series the association of larger tumor size with females can be made with a high degree of certainty. No previous reports of this association have been found in the literature. One can speculate that there is some factor associated with females which promotes or permits the growth of a papillary carcinoma. The further observation that the average size of the neoplasms seems to decrease in the more advanced age groups (Figure 3) suggests that this hypothetical factor is less active in females with advanced age.

Such a relationship to age and sex in an endocrine neoplasm suggests a hormonal influence. The only recognized relationship of a hormone to thyroid carcinoma is the dependence of many of these neoplasms on thyroid stimulating hormone (TSH) which has been demonstrated in several ways. Thyroid carcinomas have been produced in experimental animals by procedures, such as iodine deficient diets and administration of goiterogens, which increase the production of TSH by the pituitary.⁸ In humans, thyroid carcinomas grow larger when TSH is administered prior to radioiodine therapy.⁹ Conversely, the growth of thyroid carcinoma is reduced and frequently reversed when endogenous TSH is reduced by pituitary ablation¹⁰ or pituitary-suppressive doses of thyroid hormones.²

考 察

乳頭状癌は、男性より女性が大きいの。今回の調査では、女性における腫瘍が大きいのことは、かなり明確に認められた。従来の文献では、この種の関連性は報告されていない。女性には、乳頭状癌の成長を促進または可能にするなんらかの因子があると想像できる。さらに、新生物の大きさの平均値は、高年齢群において減少するようであるが(図3)、このことはこの理論的な因子の作用が高年齢の女性では低下することを示唆している。

内分泌依存性の新生物にそのような年齢および性との関係があることは、ホルモンの影響を示唆している。ホルモンと甲状腺癌との関係は、甲状腺刺激ホルモン(TSH)についての確認されており、いろいろな方法を通じて、このホルモンとこの種の新生物との関係があることが多いと認められている。実験動物では、ヨウ素の欠乏した食餌や造甲状腺腫物質の投与など下垂体におけるTSH生成を増加させる方法で甲状腺癌が誘発されている。⁸ 人間では、放射性ヨウ素治療に先だってTSH投与を行なうと甲状腺癌の発育が早くなる。⁹ 他方、下垂体切断¹⁰ または甲状腺ホルモンによる下垂体抑制² で内因性TSHが減

The plasma levels of TSH¹¹ and the cells of the pituitary thought responsible for TSH production¹² have both been found increased in patients with thyroid cancer. The multicentricity of papillary carcinomas of the thyroid, demonstrated in this and other studies¹³ has been interpreted as evidence for hormonal dependence of these neoplasms. The tumors which are associated with this endocrine dependence are usually well differentiated and of the papillary type, similar to the cases in the present series, but TSH dependence of other types of thyroid tumors has also been reported.¹⁴

Higher levels of TSH in females than in males have been reported. However, the amounts of TSH in the serum are very small and the assay methods are not yet standardized.¹⁵ Bottari¹⁶ concluded that the hormone was present in much higher levels in the serum of premenopausal women than in either postmenopausal women or in men. Assays based on an immunofluorescent technique showed that the normal levels of serum TSH are 2 to 2.5 times higher in females than in males.¹⁷ This method was also used in the studies which found high levels of serum TSH in patients with thyroid carcinoma.¹¹ One could hypothesize that papillary carcinomas, which are dependent on TSH levels, would grow larger in females who have higher TSH levels. The evidence from this study is in agreement with this hypothesis.

A decline in TSH levels with age has been found in Bottari's data.¹⁶ This was also suggested by McGavick and Seegers¹⁸ as the explanation for a finding in elderly patients of a low I-131 uptake which became normal in response to exogenous TSH administration. These findings could explain the smaller size of the tumors found in the older females in this series, if those tumors began at an age when a low level of thyrotropin was present. Also, the tumors might have shrunk in size when the TSH levels diminished with advancing age, as hormone-dependent thyroid carcinomas shrink after pituitary suppression.²

Alternative explanations based on sex hormone levels or non-endocrine factors could be postulated for the age and sex differences in the size of these tumors. However, an explanation based on age and sex difference in TSH production seems likely from the evidence currently available. It should be emphasized that the data presented here do not suggest that TSH is the cause of these neoplasms, but rather that it may be a factor in promoting the growth of neoplasms already present.

The differences cited between the males and females with respect to gross and histologic features are all closely related to the size of the

少すれば、甲状腺癌の成長は遅れる。血漿中のTSH値¹¹や、TSH生成に関係があると思われる下垂体細胞¹²は、甲状腺癌患者に増加していると認められている。今回の研究やその他の研究¹³で、甲状腺の乳頭状癌の多発性が認められていることは、これらの新生物のホルモン依存性に対する証拠であると解釈できる。内分泌依存性と考えられる腫瘍は、今回の調査で認められたように、分化が良好で、乳頭型のものであることが多いが、その他の型の甲状腺腫瘍もTSH依存性があると報告されている。¹⁴

TSH値は、男性より女性が高いと報告されている。しかし、血清中のTSH量は非常に少なく、その分析方法も一定ではない。¹⁵ Bottari¹⁶は、血清におけるこのホルモン値は、閉経後の女性や男性よりも閉経前の女性が高いと結論している。免疫蛍光法による検査では、女性における血清TSH量の正常値は、男性より2ないし2.5倍も高いと認められている。¹⁷ この検査方法によって、甲状腺癌患者のTSH値も高いと認められている。¹¹ TSH依存性を示す乳頭状癌は、TSH値の高い女性において大きく成長するであろうと想像できる。今回の研究の結果は、この仮説に合致している。

Bottariの資料では、TSH値が年齢とともに減少することが認められた。¹⁶ また、McGavickおよびSeegers¹⁸は、高齢患者におけるI¹³¹摂取率の低下が外因性のTSH投与によって正常に回復したという所見を説明するために同様のことを示唆している。今回の調査で高齢の女性の腫瘍が小さいと認められたことについては、もし、その腫瘍が向甲状腺ホルモンが低値になった時発生したものであれば、前記の所見によって説明できるであろう。他方、ホルモン依存性の甲状腺癌が下垂体抑制後に縮小すると認められていると同様に、TSH値が年齢とともに減少するに従ってこれらの腫瘍も小さくなったのかもしれない。²

腫瘍の大きさが年齢および男女の別によって異なることについては、ほかにも、性ホルモン値または非内分泌因子に基づく説明も考えられる。しかし、現在までの知見によれば、TSH生成に年齢および男女の差があるためであると説明することが最も妥当であるように思われる。ここに示した資料は、これらの新生物の原因がTSHであることを示唆するものでないことを強調したい。むしろ、このホルモンは、すでに存在している新生物の成長を促進する因子であるかもしれない。

ここに説明した肉眼的および組織学的な特徴における男女間の差は、患者の性別以外に、腫瘍の大きさにも密接に関連している。したがって、男性および女性の腫瘍の

tumor as well as to the sex of the patient. The differences between the tumors in males and females thus could be explained as primarily due to the greater growth in the females of essentially similar neoplasms. The evidence from this study is in agreement with the hypothesis that the only difference between the papillary carcinomas of the thyroid in females and males is the greater size of the tumors in females.

Previous calculations⁴ suggest that almost one-third of the carcinomas in those patients with 50 or more rad exposure ATB can be attributed to that exposure in 1945 whereas less than 1 in 20 of the tumors in patients with 1-49 rad can be attributed to radiation. Figure 4 shows that in females the tumors in the 50 or more rad category tend to be larger ($P = .05$) than those in patients with either a smaller or no measurable dose. In males there is no such effect and in fact the tumors in the 50 or more rad category tend to be smaller ($P = .16$) than those exposed to lower doses. The differing relations between size of tumor and radiation dose in each sex suggest that initiation by radiation does not influence the growth of papillary carcinoma. The growth of a radiation induced neoplasm seems to be promoted or permitted by the same sex-related factors as effect spontaneous neoplasms. This is similar to Doniach's experimental results^{19,20} in which radiation-initiated neoplastic cells required stimulation by TSH in order to be "promoted" to tumor formation. The slight exaggeration of the sex-related differences in tumor size in the higher radiation dose category may be explained by the long time interval in the radiation-initiated cases between the presumed initiation of the neoplasm ATB (1945) and the discovery and measurement of the neoplasm at autopsy (1957-68). In this interval the sex-related difference in growth promoting factors could become manifest. The spontaneous tumors have an unknown and presumably variable time of induction.

SUMMARY

Among 525 cases of papillary carcinoma of the thyroid diagnosed at autopsy in Hiroshima and Nagasaki, gross and microscopic features were investigated for differences between the sexes; 274 cases were found in 1453 females and 251 in 1614 males. The sizes (greatest dimension) of the tumors in each sex were observed to have a log-normal distribution with a mean of 0.20 cm for the females and 0.13 cm for the males. The tumors in females were significantly ($P < .001$) larger than the tumors in males. Frequency of gross identification and three histologic features, encapsulation,

差については、その他の本質的に同様な新生物にもみられているように、女性においてその成長が大きいことによって説明できるかもしれない。今回の調査から得た所見は、女性の腫瘍が大きいこと以外に男女の甲状腺乳頭状癌に差はないであろうという仮説に合致している。

以前の計算⁴によると、原爆時に50 rad以上の線量を受けた患者における癌のほとんど3分の1は、1945年の被曝に起因していると考えられた。一方、1-49 radに被曝した患者の腫瘍の中で放射線に起因していると考えられたのは20例中1例にも満たないことが示唆された。図4は、女性における50 rad以上の群の腫瘍には、低線量群や測定できない程度の線量の患者よりも大きい傾向があることを示している($P = .05$)。男性ではそのような影響はなく、実際は、50 rad以上の群の腫瘍は低線量群より小さい傾向がある($P = .16$)。腫瘍の大きさと被曝放射線線量との関係で男女間に差があることは、放射線によって誘発された乳頭状癌のその後の成長に線量は影響しないことを示唆している。放射線誘発性の新生物は、自然発生の新生物の場合と同じように性別に関連した因子によって成長が促進されるか、または成長が可能になるように思われる。このことは、放射線によって誘発された新生物様細胞が腫瘍形成に「促進される」ためにTSHによる刺激を必要としたというDoniachの実験結果^{19,20}と類似している。高線量群における腫瘍の大きさの男女間の差がやや著しいのは、放射線誘発性の症例においては、原爆時(1945年)に新生物が誘発されたと考えられる時から剖検時(1957-68年)に新生物が発見され、計測されるまでの間に長い時間があつたことによって説明できるかもしれない。この期間に、成長促進因子による男女間の差も現われてきたのであろう。自然発生の腫瘍の場合は、その発生時期は不明であり、おそらくはさまざまであろう。

要 約

広島および長崎で剖検によって診断された甲状腺乳頭状癌525例の肉眼的および顕微鏡的特徴について男女間の差を調査した。女性1453人中274例に乳頭状癌を認め、男性1614人中251例を発見した。腫瘍の大きさ(最大直径)は、男女ともに対数正規分布を示し、女性における平均値は0.20cmで、男性では0.13cmであつた。女性の腫瘍は、男性におけるものより有意に大きかった($P < .001$)。肉眼的確認の頻度ならびに被膜形成、線維増殖、石灰化の三つの組織学的特徴の認められた頻度は、女性において有意に高い。これらの因子も、男女ともに腫瘍

fibroplasia, and calcification, were significantly associated with the females. These factors are also associated with larger tumors regardless of sex suggesting that the only difference between tumors in males and females is the greater size in females. The mean size of tumors in the females decreased with increasing age at death while those in males were constant in size and smaller than tumors in females for all age categories. Comparison by atomic bomb radiation dose showed that the tumors in the 50 or more rad category (in which previous analysis had shown that almost one-third were attributable to radiation) were somewhat smaller in the males and larger in the females than in the lower dose groups. The data are in agreement with the presence of a growth promoting factor which is greater in the females than in the males and greater in younger than older females. Tumors initiated by radiation and those initiated by other causes seem to be equally affected by this growth promoting factor.

REFERENCES

1. THOMAS CG: The dependency of thyroid cancer: A review. *Ann Surg* 146:879-91, 1957
2. CRILE G: Endocrine dependency of papillary carcinomas of thyroid. *JAMA* 195:721-4, 1966
3. SLOAN LW: Of the origin, characteristics and behavior of thyroid cancer. *J Clin Endocr* 14:1309-35, 1954
4. SAMPSON RJ, KEY CR, et al: Thyroid carcinomas in Hiroshima and Nagasaki. I. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969
5. SNEDECOR GW, COCHRAN WG: *Statistical Methods*. 6th ed. Ames, Iowa, Iowa State University Press, 1968. p 130
6. HAZARD JB: Small papillary carcinomas of the thyroid. A study with special reference to so-called non-encapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest* 9: 87-97, 1960
7. SAMPSON RJ, OKA H, et al: Metastases from occult carcinoma of the thyroid. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 16-69
8. SICHUK G, MONEY WL, et al: Cancer of the thyroid, goiterogenesis and thyroid function in Syrian (golden) hamsters. *Cancer* 21:952-63, 1966
9. STURGEON CT, DAVIS FE, et al: Treatment of thyroid cancer metastasis with TSH and ¹³¹I during thyroid hormone medication. *J Clin Endocr* 13:1391, 1953
10. BUCALOSSI P, VEROISI V, et al: Pituitary ablation with ⁹⁰-Y implant in advanced thyroid cancer. *Cancer* 20:724-6, 1967

の大きさに関連しているもので、男女の腫瘍は、女性の方が大きいこと以外には差がないように思われる。女性における腫瘍の大きさの平均は、死亡時の年齢が高くなるにつれて小さくなった。一方、男性では大きさは一定で、各年齢とも女性におけるものより小さかった。原爆放射線線量との比較では、被曝線量が50 rad以上の群における腫瘍は、それ以下の線量群の腫瘍に比べて、男性ではやや小さく、女性では大きかった(以前の解析では、この高線量群における腫瘍のほとんど3分の1が放射線に起因するという結果が得られた)。これらの資料は、成長促進因子の存在を支持するものであり、この因子が男性におけるより女性における方が大きく、また女性においては高年者よりも若年者の方が大きいことを示している。放射線によって誘発された腫瘍も、他の原因で誘発された腫瘍も同程度にこの成長促進因子に影響されるようである。

参考文献

- (甲状腺癌の依存性: 再検討)
- (甲状腺乳頭状癌の内分泌依存)
- (甲状腺癌の由来, 特徴および態度)
- (広島および長崎における甲状腺癌. 1. 剖検時における甲状腺癌の有病率)
- (統計的方法)
- (甲状腺の小さな乳頭状癌, 特にいわゆる非被膜形成性硬化性腫瘍に関する研究)
- (甲状腺癌の転移)
- (シリア朝鮮鼠亜種における甲状腺癌, 甲状腺腫発生および甲状腺機能)
- (甲状腺ホルモン投与中のTSHおよびI-¹³¹による甲状腺癌転移の治療)
- (進行した甲状腺癌における⁹⁰-Y移植による下垂体離断)

11. GREENSPAN FS, HARGADINE JR, et al: Circulating and tissue levels of thyrotropic hormone in human thyroid cancer. American Thyroid Association, Annual Meeting, September 14-16, 1967. Abstracted in: The Year Book of Cancer, 1967-1968 Series, ed by CLARK RL, CUMLEY RW. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1968. pp 288-9
(人間の甲状腺癌における血中および組織中の向甲状腺性ホルモン値)
12. RUSSFIELD AB: Histology of the human hypophysis in thyroid disease. Hypothyroidism, hyperthyroidism and cancer. J Clin Endocr 15:1393, 1955
(甲状腺疾患における人間の下垂体の組織学. 甲状腺機能減退, 甲状腺機能亢進症と癌)
13. BLACK BM, KIRK TA, WOOLNER LB: Multicentricity of papillary adenocarcinoma of the thyroid: Influence on treatment. J Clin Endocr 20:130-5, 1960
(甲状腺乳頭状癌の多発性. 治療への影響)
14. WAHNER HW, CUELLO C, ALJURE F: Hormone induced regression of medullary (solid) thyroid carcinoma. Amer J Med 45:789-94, 1968
(髄様甲状腺癌のホルモン投与による退縮)
15. KIRKHAM KE: The detection and measurement of thyrotropic substances in health and disease. Vitamins Hormones (NY) 24:173-266, 1966
(健康時および疾病時の向甲状腺性物質の検出および測定)
16. BOTTARI PM: Blood concentration of thyrotropic hormone in normal subjects and in patients with thyroid disease. In *CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology. Vol 13. Human Pituitary Hormones*, ed by WOLSTENHOME GEW, O'CONNOR CM. Boston, Little Brown & Co., 1960. pp 275-92
(健常者および甲状腺疾患患者における向甲状腺ホルモンの血中濃度)
17. BLUM AS, GREENSPAN FS, et al: Simultaneous detection of thyroid stimulating hormone (TSH) and long acting thyroid stimulator (LATS). Metabolism 16:960-3, 1967
(甲状腺刺激ホルモン (TSH) および長期活性甲状腺刺激剤 (LATS) の同時発見)
18. MCGAVICK TH, SEEGER W: Status of the thyroid gland after age 50. Metabolism 8:136-50, 1959
(50歳以上における甲状腺の状態)
19. DONIACH I: Sensitivity of the weanling rat thyroid to radiation. Brit J Cancer 11:253-7, 1957
(離乳期ラットの甲状腺の放射線感受性)
20. DONIACH I: Experimental induction of tumors of the thyroid by radiation. Brit Med Bull 14:181-3, 1958
(放射線による甲状腺腫瘍の実験的誘発)