

勉強会 (問題)

2018.10.27 Kato Rui

1. 先天性甲状腺低形成症候群における、**pituitary** 及び **thyroid** における組織所見を述べてください。

(pituitary)

主に、[ ] 化した無顆粒の細胞で占められる。

(thyroid)

腺腔は、[ (大きさ) ]、コロイドは [ 多い・少ない ]。

2. 甲状腺腫とは、血中甲状腺ホルモンの低下により、視床下部や下垂体からの **TSH** 分泌が上昇し、甲状腺の過形成や肥大が起こる疾患である。組織学的には、初期病変は、[ ]、退行期は、[ ] と呼ばれる。後者は前者と比較してコロイドを多く含むことから、より透明感のあるように見える。

3. リンパ球性甲状腺炎の組織的所見を述べてください。

リンパ性甲状腺炎では、びまん性あるいは多巣性に [ ] の浸潤がみられる。また、[ ] は、変成や萎縮を起こす。また、繊維化も起こる。

4. 副腎皮質腺腫

腫瘍細胞は、やや好 [ ] 性の細胞質を有し、脂肪含量は少なく、[ ] や [ ] の細胞に類似する。腫瘍細胞は被膜を有しながら、[ ] 状に増殖する。

5. 先天性甲状腺低形成症候群における、pituitary 及び thyroid における組織所見を述べてください。

(pituitary)

主に、[ 空胞 ] 化した無顆粒の細胞で占められる。

(thyroid)

腺腔は、[ 小さく(大きさ) ]、コロイドは[ 少ない(またはほとんど含まない) ]。

6. 甲状腺腫とは、血中甲状腺ホルモンの低下により、視床下部や下垂体からの TSH 分泌が上昇し、甲状腺の過形成や肥大が起こる疾患である。組織学的には、初期病変は、[ hyperplastic goiter ]、退行期は、[ colloid goiter ] と呼ばれる。後者は前者と比較してコロイドを多く含むことから、より透明感のあるように見える。

7. リンパ球性甲状腺炎の組織的所見を述べてください。

リンパ性甲状腺炎では、びまん性あるいは多巣性に [ リンパ球 ] の浸潤がみられる。また、[ 甲状腺濾胞 ] は、変成や萎縮を起こす。また、繊維化も起こる。

8. 副腎皮質腺腫

腫瘍細胞は、やや好 [ 酸 ] 性の細胞質を有し、脂肪含量は少なく、[ 束状帯 ] や [ 網状帯 ] の細胞に類似する。腫瘍細胞は被膜を有しながら、[ 結節 ] 状に増殖する。

Endocrine System

ノーバウンダリーズ ラウンド#33 2018.10.27 Rina Nabeta

Q1. 甲状腺は発生学上( )と密接に関連し、そのため Accessory thyroid tissue は、成犬のおよそ 50%で縦隔内、特に心嚢内大動脈周囲の脂肪組織に埋まるように存在し、時に複数みられる。正常甲状腺との違いとして、( )を欠くことが挙げられる。その他の実質の構造と機能は正常甲状腺と同様である。発生時に形成される( )は出生後も残存して嚢胞を形成することがあり、Accessory thyroid tissue と同様、時折腫瘍化する。

Q2. ヨードイオンは NIS によって( )とともに濃度勾配に逆らって濾胞細胞へ取り込まれ、( )によって速やかに濾胞内へ( )と交換輸送されたのち、微絨毛膜に発現している( )の一種である TPO によってヨウ素へと変換される。ヨウ素は、濾胞細胞で合成され濾胞内に存在している( )のチロシン残基に結合して MIT や DIT を形成し、さらに TPO の存在下でそれらが重合して、生理活性を有する T3 や T4 となる。NIS は唾液腺や眼球の毛様体などにもわずかながら発現しているが、甲状腺濾胞細胞の NIS のみが( )依存性に機能する。

Q3. 下垂体から TSH が分泌されると、甲状腺濾胞細胞の微絨毛が延長して( )を形成し、近傍のコロイドをエンドサイトーシスによってとりこむ。濾胞細胞にとりこまれたコロイド滴は( )と融合し、タンパク分解酵素によって T3 (20%) と T4 (80%) がサイログロブリンから分離され、自身の( )の性質により近接する毛細血管へと分泌される。血中 T4 は結合性の強さの順に( )、( )、( )と結合して血中に存在する。

Q4. 甲状腺機能低下症は、( 犬 / 猫 / 牛 / 馬 / 豚 ) でしばしばみられる。原因として自己抗体によるものがあげられ、サイログロブリン、サイロペルオキシダーゼ、TSH レセプターなどに対する抗体がみられ、中でも抗サイログロブリン自己抗体が高率でみられるが、抗体力価と甲状腺炎重症度との関連性はみられない。リンパ球性甲状腺炎ではリンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤がみられ、甲状腺濾胞周囲の基底膜は( )により肥厚する。( 犬 / 猫 / 牛 / 馬 / 豚 ) では、リンパ球性甲状腺炎が長期にわたると、好酸性の細胞質を有する( )がしばしば出現し、細胞内呼吸と合成活動の不均衡を示唆する。甲状腺機能低下症でみられる高コレステロール血症は、( )からのコレステロール排出および脂質の( )への変換が減少することに起因する。

Q5. 副腎は、発生学的に（ ）由来の皮質と（ ）由来の髓質から構成され、生理学的には（ 皮質／髓質 ）がより重要である。皮髓比はおおよそ 1:1～2:1 であり、皮質は細胞質内に脂質滴を有するため肉眼的に髓質に比べ淡色にみえる。副腎皮質は球状帯、束状帯、網状帯に分かれるが、（ ）は ACTH の影響をあまり受けず、そのホルモン分泌は主に（ ）によって調節される。したがって、ACTH 分泌低下をもたらす下垂体の破壊性病変では、血液パラメータの中で（ ）は異常を示さないことが多い。

Q6. 副腎皮質の束状帯から主に分泌されるグルココルチコイドホルモンは、タンパク異化作用、抗炎症作用、免疫抑制作用など多様な作用をもたらす。高濃度の抗炎症ステロイドホルモンにより細胞性免疫が抑制されることで、副腎は細菌や真菌、原虫などの感染巣となりやすい。また抗炎症作用の内、（ ）を低下させる点は重要である。その他の作用として、（ ）に対して負の作用をもたらす。副腎皮質の石灰化を伴う腫大や空胞変性は、（ 犬 / 猫 / 牛 / 馬 / 豚 ）でしばしばみられるが、機序は不明であり、臨床的に副腎皮質機能低下症との関連性は通常確認されない。

Q7. ステロイドホルモンの重要な基質は（ ）であり、これはまず始めに細胞内器官の（ ）において（ ）へと変換される。その後、滑面小胞体およびミトコンドリアにおいて、（ ）による酸化反応が起こる。

Q8. 特発性副腎皮質機能低下症は、若齢の成犬でしばしばみられ、重度脱水による急性循環障害および（ ）を呈していることが多い。食欲不振に加え、一般的な臨床症状として（ ）と（ ）を呈することが多く、体重減少が重度である。また、グルココルチコイド産生の低下により、糖新生不足と（ ）感受性増大となり、中等度の低血糖に陥りやすい。およそ 30%の症例で（ ）の合併がみられるが、イオン化分画は変動が少なく、したがって臨床的に問題となることはない。

Q9. 傍神経節腫 Paraganglioma はケモデクトーマやグロムス腫瘍とも呼ばれる神経内分泌腫瘍の一種である。化学受容器は体の複数個所に存在するが、動物で腫瘍化するのは主に（ ）と（ ）であり、前者は後者に比べて良性であることが多く、複数発生することがある。後者は（ ）分岐部で発生し、両側性に発生することはほとんどない。しかしながら、両者の合併例は（ ）においてしばしばみられ、（ ）が要因として考えられている。

Pathology of DOMESTIC ANIMALS 6<sup>th</sup> ed, Vol.3 Ch.3 P. 310-357

Hematopoietic System

ノーバウンダリーズ ラウンド#33 2018.10.27 Rina Nabeta

A1. 大動脈嚢、C細胞、甲状舌管

A2. ナトリウムイオン、Pendrin、クロールイオン、ペルオキシダーゼ、サイログロブリン、TSH

A3. Pseudopodia (Pseudopodium) 仮足、ライソソーム、疎水性、Thyroxine-binding globulin (TBG)、prealbumin / Transthyretin(TTR)、アルブミン

A4. 犬、豚、免疫複合体、犬、Oncocyte、消化管、胆汁酸

A5. 中胚葉、神経堤外胚葉、皮質、球状帯、レニン、電解質

A6. 血管透過性、創傷治癒、猫

A7. コレステロール、ミトコンドリア、プレグネノロン、CYP450 (cytochrome P450)

A8. 腎不全、嘔吐、下痢、インシュリン、高カルシウム血症

A9. 大動脈小体、頸動脈小体、総頸動脈、短頭種犬、低酸素

Round #33 Pathology of domestic animals 6th ed, Vol.3, Chapter 3 “Endocrine Glands” p.310-357.

Q1. 傍神経節腫 paraganglioma/chemodectoma について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①副腎外に起こる傍神経節腫は、組織学的に典型的な神経内分泌腫瘍の形態を示す。
- ②馬の眼窩傍神経節腫は、おそらく毛様体神経節（眼球後方の視神経の外側にある神経節）が由来で、臨床的に眼球突出を起こす。
- ③動物の大動脈体由来の腫瘍の大半は機能性（ホルモン産生性）である。
- ④頸動脈小体由来の腫瘍は大動脈小体由来の腫瘍よりも悪性のことが多く、1/3 の症例で転移を伴う。
- ⑤クロム親和性顆粒は、傍神経節腫においては検出されないが、褐色細胞腫（副腎髄質由来）においては認められる。

Q2. 副腎髄質について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①副腎皮質と髄質が隣接しているのは単なる偶然ではなく、ノルエピネフリンをエピネフリンに変換する酵素（PNMT）は（皮質の）コルチコステロイドホルモン依存性である。
- ②褐色細胞腫（髄質由来の腫瘍）はエピネフリン産生細胞とノルエピネフリン産生細胞のどちらかあるいは両者から成るが、電子顕微鏡的に電子密度の高い偏心性のコアと広い空隙を有する分泌顆粒を持つのがノルエピネフリン産生細胞である。
- ③機能性褐色細胞腫を持つ動物において、徐脈、浮腫、心肥大、動脈硬化症、全身的な小動脈の中膜肥厚、発作性高血圧が見られることがある。
- ④神経芽細胞腫 neuroblastoma は若齢動物で発生が多く、組織学的にはリンパ球のような濃染核と狭小な細胞質を持ち、偽ロゼットを形成する。
- ⑤重クロム酸カリウムやヨウ素酸塩による「ヘンレ反応」は、褐色細胞腫の肉眼診断に有用である（カテコールアミンが暗褐色に染まる）。

Q3. 副腎皮質の病変について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①フェレットの副腎皮質腺腫や癌の腫瘍細胞は多形性を示すことが多く、紡錘形の「平滑筋様細胞」は $\alpha$ SMA や desmin の免疫染色で陽性となることがある。
- ②陰部腫脹や脱毛等を示すフェレットは副腎皮質増生（結節性過形成、腺腫、癌）を伴っていることが多く、ミトタン（mitotane, o,p'-DDD）による治療が有効である。
- ③副腎皮質機能亢進症の猫では表皮と真皮が萎縮して皮膚脆弱症候群 skin fragility syndrome を起こすことがある。
- ④副腎皮質機能亢進症の際の皮膚石灰沈着症は、コルチゾールの糖新生と蛋白異化作用が、真皮のコラーゲンやエラスチンの蛋白分子構造の再構成と、カルシウムを誘引・結合する

有機基質を形成することに関連していると推察されている。

⑤低カリウム血症と全身性高血圧を起こす原発性アルドステロン症 (Conn syndrome) はアルドステロン産生性の副腎皮質腺腫や癌に伴うもので、動物では猫で最もよく見られる。

Q4. 副腎皮質機能低下症について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

①特発性副腎皮質萎縮は自己免疫性の、リンパ球と形質細胞が主体の炎症によって起こると考えられており、束状帯と網状帯が顕著に萎縮あるいは消失する。

②副腎皮質不全のその他の原因には、肉芽腫性炎症、副腎血管における血栓形成、転移性腫瘍、出血や壊死および続発する線維化、アミロイド沈着がある。

③臨床徴候には繰り返し起こる胃腸炎、緩徐なボディーコンディションの低下、ストレスへの適切な反応の欠如等がある。

④血液検査では、重度の高カリウム血症、中等度の低血糖、好酸球増多症、時おり高カルシウム血症が認められる。

⑤皮膚の色素沈着は、負のフィードバックがかからずに ACTH 放出が増加し、これが皮膚のメラノサイトにあるメラノサイト刺激ホルモン (MSH) 受容体に結合することで起こる。

Q5. 副腎について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

①副腎皮質の幹細胞は皮髄境界に存在し、髄質→皮質へ移動する。

②球状帯におけるアルドステロン産生はレニン-アンジオテンシン系によって制御されている。アルドステロンはナトリウム保持 (カリウム排泄) に寄与する。

③副腎皮質は中胚葉、髄質は外胚葉由来である。

④異所性副腎は、副腎髄質細胞を含まない。

⑤副腎出血は過労、毒血症、敗血症等によって起こる。

Q6. 甲状腺の C 細胞由来の腫瘍について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

①雄牛で本腫瘍の発生が多いのは、雌牛用のカルシウム含有量の多い餌を与えられているからである。

②犬において、C 細胞が特定の部位 (甲状腺周囲の結合組織の門部付近、甲状腺内の甲状腺動脈の大き目の分枝の周辺) に集まる傾向があるため、「C 細胞過形成」の診断をする際は過剰診断をしないよう注意が必要である (左右の甲状腺の矢状断標本を鏡検する、年齢が一致したコントロール標本と比較する等)。

③C 細胞過形成と腺腫の区別は困難で、いくぶん恣意的である。

④局所的な C 細胞過形成は、ラットの甲状腺の基準によれば、コロイドを含む一般的な濾胞のサイズの 10 倍以下の大きさで、周囲の濾胞の圧迫が最小限の病変を指す。

⑤C 細胞由来の腫瘍にアミロイドが沈着することがあり、そのメカニズムは解明されていないが、他の臓器の慢性化膿性炎症に関連しているわけではない。

Q7. 犬で報告されたことがある悪性混合甲状腺腫瘍 malignant mixed thyroid tumor を構成する 2 種類の細胞成分とは何か？

Q8. 甲状腺濾胞上皮細胞由来の腫瘍について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

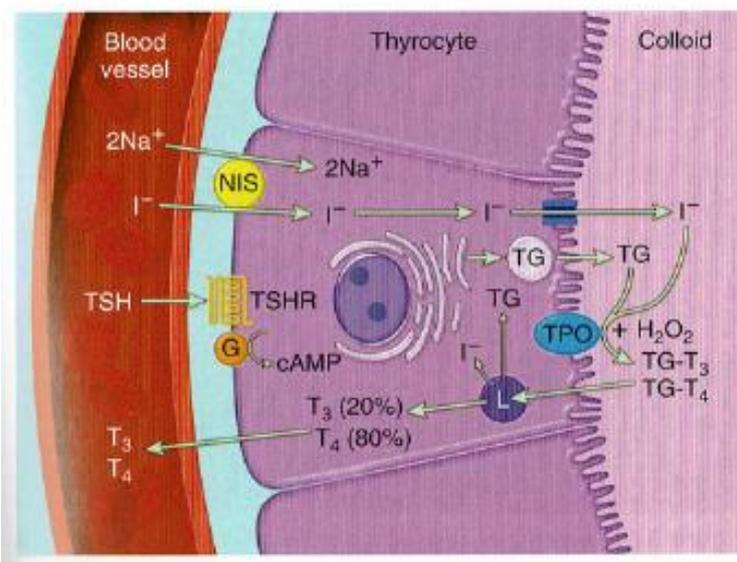
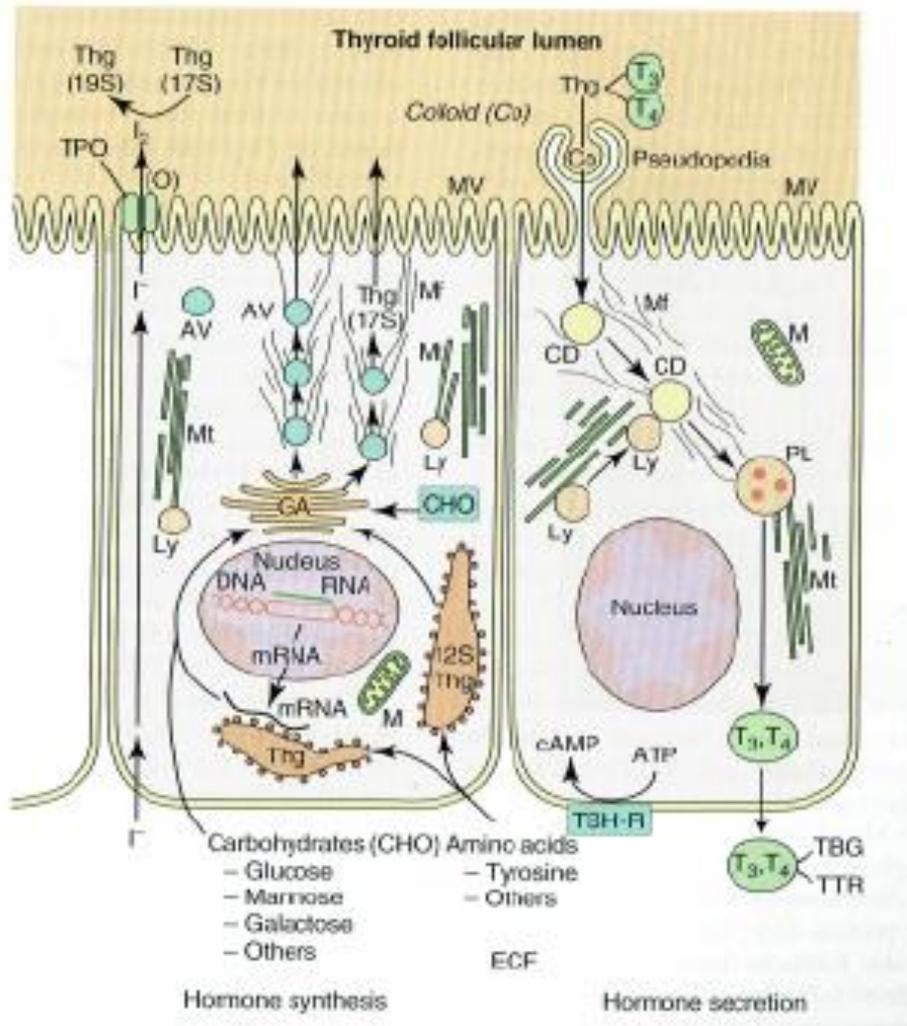
- ①腺腫は明白な被膜を有している。
- ②腺腫によって圧排された周囲の非腫瘍性濾胞は小型化し、コロイド退縮 colloid involution と呼ばれる。
- ③甲状腺腫瘍の際に犬で甲状腺機能亢進症がめったに見られないのは、腸管と肝臓からの甲状腺ホルモン排泄の効率が猫に比較してよいからである。
- ④甲状腺機能亢進症の猫ではしばしば、血中のイオン化カルシウム値が減少しており、上皮小体主細胞のびまん性過形成および肥大を呈する。
- ⑤異所性甲状腺由来の甲状腺癌は縦郭に生じたり（「心基部腫瘍」の鑑別診断として重要）、舌基部に生じたりする。

Q9. 甲状腺ホルモンの合成について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ（次頁の図参照）。

- ①ホルモンの最終アッセンブリーは濾胞上皮細胞の細胞質で起こる。
- ②甲状腺ホルモンの重要な構成要素であるアミノ酸はチロシンであり、これが甲状腺に独特の蛋白であるサイログロブリンに組み込まれる。
- ③モノヨードチロシン (MIT) とジヨードチロシン (DIT) は生物学的に不活性である。
- ④甲状腺ペルオキシダーゼは濾胞上皮細胞の頂側（コロイドに面する側）の微絨毛等に存在し、ヨードイオンを活性型のヨウ素に変換する。
- ⑤甲状腺ペルオキシダーゼは MIT と DIT から  $T_3$  を、2 個の DIT から  $T_4$  を生成する。

Q10. 甲状腺の疾患について述べた以下の項目のうち、誤っているものを選べ。

- ①コロイドの石灰化は甲状腺の機能に影響を及ぼさない。
- ②甲状腺機能低下症は犬で多く、リンパ球性甲状腺炎や特発性濾胞虚脱（崩壊）によって起こる。
- ③甲状腺機能低下症が長期化すると、精子形成上皮の重度の萎縮がしばしば起こる。
- ④Goiter（非腫瘍性、非炎症性の甲状腺腫大）を起こす物質としてスルホンアミド、チオウラシルがあるが、これらは甲状腺ペルオキシダーゼを抑制する。
- ⑤リチウムは  $T_3$ 、 $T_4$  の生成を阻害するため、躁病の治療薬として用いられる炭酸リチウムは goiter を起こすことがある。



- A1. ③ 非機能性で、空間占拠病変として様々な障害を起こす。
- A2. ③ 徐脈ではなく頻脈（頻拍）。
- A3. ② 血清のコルチゾールやコルチコステロンの増加はなく、エストラジオール-17 $\beta$ が増加している。病気のメカニズムが他の動物種とは異なる。
- A4. ① 球状帯も含め、3層全てが萎縮・消失する。
- A5. ① 被膜に存在し、皮質→髄質へ移動していく。
- A6. ④ 10倍ではなく5倍。
- A7. 悪性の甲状腺濾胞上皮細胞と、間葉系成分（通常は骨か軟骨） malignant thyroid follicular cells and mesenchymal elements usually osteogenic or cartilaginous
- A8. ② 濾胞は小型化ではなく大型化・拡張し、（腫瘍が活発に産生する甲状腺ホルモンの影響で生じた）TSHの減少によって濾胞上皮細胞は萎縮し、エンドサイトーシスがほとんど見られなくなる。
- A9. ① 細胞外、すなわち濾胞内（コロイド内）で起こる。
- A10. ⑤ 「生成」ではなく、甲状腺ホルモンの甲状腺からの「分泌・放出」を阻害する。