膠原病及び辺縁疾患における間脳・下垂体・ 甲状腺機能に関する研究

岡山大学医学部第三内科学教室

(指導: 大藤眞教授)

三 好 正 規

Studies on Hypophyseal-Thyroid Function in Patients with Collagen Diseases.

Masanori MIYOSHI

Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School, Okayama, Japan

(Director: Prof. T. Ofuji)

It is well known that antithyroglobulin antibody is frequently found in patients with collagen diseases. Whether the positive anti-TG antibody test in these patients indicates the presence of subclinical thyroiditis or merely represents the serological overlap phenomenon is not certain. The purpose of present studies is to examine the hypophyseal-thyroid function in various collagen diseases to clarify this point. Anti-TG antibodies were positive in 45.9% of SLE, 61.5% of Sjögren's syndrome, 28.6% of RA, 30.0% of PSS, 14.3% of Behçet's disease. TRH-test was performed on 63 patients with various collagen diseases. Except for patients who were associated with overt thyroid disease (eg. chronic thyroiditis: 5, subacute thyroiditis: 1, thyroid adenoma: 1), ten patients (SLE: 6, RA: 1, PSS: 1, Sjögren's syndrome: 2) exhibited exaggerated TSH responses to TRH. In five out of these patients (50%), anti-TG antibody was positive and in six patients (60%) antimicrobial antibody was positive. This may indicate the presence of so-called asymptomatic autoimmune thyroiditis (AAT) in these patients.

In postmortal examination of the thyroid glands in 10 patients with collagen diseases, lymphocyte infiltrations were found in three patients with SLE who showed positive anti-TG antibodies and no evidence of overt thyroid diseases.

Therefore, in these cases AAT was proved histologically. The TRH-test may be helpful to detect the minimal abnormalities of pituitary-thyroid function, especially in patients such as those having asymptomatic autoimmune thyroiditis.

I. 緒 言

慢性甲状腺炎と他の自己免疫疾患との合併については既に多数の報告がある。^{9), 12), 21), 24)} 当教室における過

去6年間の約170例の慢性甲状腺炎のうち、Sjögren症候群5例、慢性関節リウマチ(RA)3例、全身性エリテマトーデス(SLE)3例、Discoid Lupus 1例、Preangiitis 症候群¹⁷⁾1例、アジソン病1例、mixed connective tissue disease(MCTD)²³⁾1例、糖尿病5例に慢性甲状腺炎との合併を認めている。一方膠原病の25~50%に抗サイログロブリン抗体等の自己抗体が認められており、“Serological overlap”という概念¹²⁾が提唱されているが、反面甲状腺自己抗体の出現は何らかの形で甲状腺自体の病変の存在を表現しているという考えからasymptomatic autoimmune thyroiditis¹¹⁾²⁾という概念もある。又内分泌学的には血中TSH及びT₃のradioimmunoassayの開発、更にthyrotropin releasing hormone(TRH)の人工合成及びその臨床応用と目覚ましい進歩をとげ、間脳・下垂体・甲状腺系の機能が更に詳細に把握できるようになった。著者は既に euthyroid の慢性甲状腺炎患者で basal TSH level の増加例はもちろん basal TSH level の正常範囲例も大部分 TRH に対し過剰・遅延反応を示すことを認め、TRH-test が甲状腺の minimal change を探る有力な手段となることを報告した。^{10), 15)} TRH-test 自体は甲状腺疾患及び内分泌疾患ではその障害部位の診断によく使われているが、膠原病及び辺縁疾患についての報告は殆ど無い。

今回著者は膠原病及び辺縁疾患において、甲状腺自己抗体の出現率、甲状腺機能、副腎皮質ステロイド(以下CS剤と略す)の下垂体TSHに及ぼす影響及びTRHに対するTSHの反応について検討した。又膠原病の剖検例の甲状腺組織と併せて asymptomatic autoimmune thyroiditis (以下AATと略す)の併発の可能性について検討を加えた。その結果、剖検例では甲状腺へのリンパ球系細胞の浸潤を認める症例もあり、AATの存在を組織学的に確認し、SLEを中心とした膠原病において潜在性の自己免疫性甲状腺炎の少ないことが示唆されたのでここに報告する。

II. 対象 及び 方法

(対象)

岡大第三内科外来及び入院患者の膠原病及びその辺縁疾患を対象とした。(年令19~56才、平均年令37.3才、男女比=1:3.2)

i) 抗サイログロブリン抗体検索例について。

その内訳は次の通りである。

○全身性エリテマトーデス(SLE)	37例
○慢性関節リウマチ(RA)	21例
○強皮症(PSS)	10例
○皮膚筋炎(DM)及び多発性筋炎(PM)	6例
○Sjögren 症候群	13例
○Behçet 病	14例
○対照	53例

ii) TRH-test 施行例について。

その内訳はSLE23例、PSS6例、DM1例、PA10例、Sjögren 症候群9例、Behçet 病14例の計63例である。

iii) 剖検例について

膠原病の剖検例のうち、甲状腺組織を検索したものはSLE10例、PSS3例の計13例である。剖検例のうち抗サイログロブリン抗体を検索したものは10例でこのうち6例(60%)が抗サイログロブリンが陽性であった。尚、陽性例はいずれもSLEであった。

(方法)

i) 抗サイログロブリン抗体

サイロイドテスト（富士臓器）を使用し、microtiter tray を用いて20倍希釈より倍数希釈を行い測定した。尚、 $2^2 \times 10$ 以上を陽性とした。

ii) 抗マイクロゾーム抗体

マイクロゾームテスト（富士臓器）を使用した。測定は抗サイログロブリン抗体と同様に測定した。

iii) 血中甲状腺ホルモン

total T_4 は Tetrasorb（ダイナボット R I 研究所）及び Res-O-mat T_4 （第一 R I 研究所）により、total T_3 は T_3 -RIA Kit（ダイナボット R I 研究所）によりそれぞれ測定した。又 T_3 -resine sponge uptake (T_3 -RSU) は Triosorb（ダイナボット R I 研究所）により測定した。free T_4 index は total T_4 と T_3 -RSU との積により求めた。

iv) 血中 TSH

TSH-radioimmunoassay kit（第一 R I 研究所）を用い、bound (B) と free (F) の分離は二抗体法により行った。測定はすべて duplicate で行い、その平均値を測定値とした。尚、本法による血中 TSH の測定限界は $2.0 \mu U/ml$ であり、それ以下を測定感度以下とした。本法での正常範囲は測定感度以下 $\sim 10.0 \mu U/ml$ であった。その他測定法の詳細については既に報告した。¹⁰⁾

v) TRH-test

通常成人には合成 TRH（田辺製薬） $500 \mu g$ を単回静注し、原則として負荷前、15分、30分、45分、60分、90分、120分の計7回経時的に採血し、血清分離の上、TSH 測定まで $-20^\circ C$ にて冷凍保存した。合成 TRH 静注時催尿感、軽度悪心、顔面紅潮、心窩部異和感等の副作用が認められたがいずれも短時間であり、かつ軽症であった。尚、TRH-test に対する TSH の判定については既に報告した。¹⁵⁾

vi) 慢性甲状腺炎の診断

抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体を測定し補助診断法としたが、最終的には針生検、aspiration biopsy¹⁰⁾ により診断した。

Fig. 1. Titers of antithyroglobulin antibody in patients with various collagen diseases.

III. 結 果

i) 各種膠原病の抗サイログロブリン抗体陽性率について

Fig. 1に示す如く各種膠原病における抗サイログロブリン抗体の陽性率はSLE 45.9% (37例中17例), RA 28.6% (21例中6例), PSS 30.0% (10例中3例), DM 及び PM 33.3% (6例中2例), Sjögren 症候群61.5% (13例中8例), Behçet 病14.3% (14例中2例), 対照18.8% (53例中11例)であり, Sjögren 症候群が最も陽性率が高く, Behçet 病では14.3%と対照とはほぼ同じであった。又 SLE, Sjögren 症候群の抗体価は他の膠原病に比して高く, 特に慢性甲状腺炎を合併した SLE 3例, RA 1例, Sjögren 症候群4例の抗体価はいずれも $2^7 \times 10$ 以上であった。

ii) 各種膠原病と甲状腺疾患の合併

各種膠原病と甲状腺疾患との合併は Table 1に示す如く SLEでは慢性甲状腺炎3例, 良性甲状腺腫1例, 計4例, RAでは慢性甲状腺炎3例, PSSでは良性甲状腺腫1例, Sjögren 症候群では慢性甲状腺炎5例, Behçet 病では亜急性甲状腺炎2例, その他の辺縁疾患において preangiitis syndrome,¹⁷⁾ MCTD²²⁾に各1例の慢性甲状腺炎の合併を認めた。甲状腺疾患では慢性甲状腺炎が13例と最も多く, 亜急性甲状腺炎2例, 良性甲状腺腫2例で甲状腺機能亢進症, 悪性甲状腺腫は認められなかった。

iii) SLE と合併した慢性甲状腺炎の甲状腺機能について

慢性甲状腺炎を合併した3例の SLE 患者の甲状腺機能は Table 2に示す通りである。甲状腺腫はいずれも慢性であるが, grade II~III と比較的小さい。しかし3例とも抗サイログロブリン抗体の抗体価は高く, γ グロブリンも増加していた。free T_4 index は2例で正常であったが, うち1例(KN例)は total T_3 が60ng/dl と低値で basal TSH も98 μ U/ml と高値であり, TRH-test でも過剰・遅延反応を示した。K・F例はfree T_4 index 0.5, total T_3 50ng/dl と低値で basal TSH は300 μ U/mlと甲状腺機能低下を示した。

Table 1. Incidence of thyroid diseases in patients with various collagen diseases.

	Hyperthyroid	Chronic thyroiditis	Subacute thyroiditis	Benign adenoma	Malignant adenoma	Total
SLE	0	3	0	1	0	4
RA	0	3	0	0	0	3
PSS	0	0	0	1	0	1
Sjögren	0	5	0	0	0	5
Behçet	0	0	2	0	0	2
Others *	0	2	0	0	0	2
Total	0	13	2	2	0	17

* Preangiitis syndrome (Ofuji)
Mixed connective tissue disease

Table 2. Thyroid functions in patients with SLE associated with chronic thyroiditis.

	goiter grade	anti thyrogl. ab.	total T ₄ μg/dl	T ₃ -RSU %	free T ₄ index	total T ₃ ng/dl	¹³¹ I uptake %	TSH μU/ml	ANF	anti DNA ab. %	CH 50	total prot. g/dl	r-glob. %
K.N ♀	(+) diffuse gr. III	2 ⁹ ₁₀	5.5	31.5	1.7	60	16.3	9.8	diffuse (+)	19.2	9	7.3	32.9
Y.M ♀	(+) diffuse gr. II	2 ⁷ ₁₀	8.9	24.5	2.2	105	37.3	10	diffuse (+)	24.5	25	9.2	40.8
K.F ♀	(+) diffuse gr. II	2 ⁹ ₁₀	2.0	23.8	0.5	50	/	300	diffuse (+)	23.0	31	7.8	29.0

iv) 各種膠原病及び辺縁疾患の血中 TSH レベル.

各種膠原病及び辺縁疾患の血中 TSH 値は Fig. 2 に示す通りである。67例中甲状腺疾患を合併したものは11例（慢性甲状腺炎9，亜急性甲状腺炎1，良性甲状腺腫1）であった。各疾患については，SLE では27例中21例（77.8%）は正常範囲で，6例（22.2%）が高値を示した。6例中2例は臨床的にも明らかな慢性甲状腺炎を合併したものである。PSS 及び DM では全例正常範囲であった。RA では慢性甲状腺炎を合併した1例以外いずれも正常範囲であった。Sjögren 症候群では5例が高値を示し，うち4例は euthyroid の慢性甲状腺炎を合併していた。Behçet 病では亜急性甲状腺炎を併発した1例を除きいずれも正常範囲であった。

Fig. 2. Basal TSH levels in various collagen diseases.

Fig. 3. TRH-test in patients with SLE.

v) 各種膠原病及び辺縁疾患の TRH-test.

① SLE

23例中7例(30.4%)に過剰・遅延反応が認められた(Fig. 3) 7例はいずれもCS剤の投与は受けておらず、このうち4例(57.1%)が抗サイログロブリンが抗体陽性であった。又7例中1例のみが小さな甲状腺腫を有し、抗サイログロブリン抗体陽性で、aspiration biopsy¹⁶⁾でリンパ球浸潤を確認し、慢性甲状腺炎の合併と診断された。しかし他の6例は甲状腺腫が認められなかった。残りの16例はいずれも正常ないし低下反応を示したが、CS剤の長期大量投与群では低下反応を呈した。尚SLEの病期、或は症状の程度による反応の差は認められなかった。

② RA

RA 10例中2例(20%)に過剰・遅延反応が認められた。1例は慢性甲状腺炎を合併したものであるが、他の1例は euthyroid であり、甲状腺腫は認められなかったが、抗サイログロブリン抗体は $2^7 \times 10$ 倍であった(Fig. 4)。

③ Sjögren 症候群

9例中6例(66.7%)に過剰反応を認めたが、うち4例は甲状腺腫があり、組織診、細胞診より慢性甲状腺炎と診断した。他の2例は甲状腺腫もなく、euthyroid であり、2例中1例は抗マイクロゾーム抗体が陽性であった。又、低下反応を示した1例は小さな甲状腺腫を有し、慢性甲状腺炎の疑いであるが、total T_4 も正常上限とやや高く、そのための低下反応と思われる(Fig. 5)。

Fig. 4. TRH-test in patients with RA.

Fig. 5. TRH-test in patients with Sjögren's syndrome.

Fig. 6. TRH-test in patients with PSS and DM.

④PSS及びDM

PSS 6 例中に 2 例過剰・遅延反応が認められた。2 例中 1 例は良性甲状腺腫を併発しており、そのための過剰反応と考えられた。他の 1 例は euthyroid であり、甲状腺腫は認められなかった。DM の 1 例は抗サイログロブリン抗体は陽性であったが、CS 剤を多量に服用していたためか、反応は正常範囲であった (Fig. 6)。

⑤Behçet 病

14 例中 1 例に過剰反応を認めたが、これは亜急性性甲状腺炎を合併した症例であり、その他の症例では正常ないし低下反応を呈した。又 CS 剤の投与を受けていない 2 例が低下反応を呈した。尚、不全型 Behçet 病と完全型 Behçet 病との間には反応の差は認められなかった。(Fig. 7)。

vi) Asymptomatic autoimmune thyroiditis (AAT) と思われる症例について。

TRH-test を施行した 63 例中 SLE 6 例、PSS 1 例、RA 1 例、Sjögren 症候群 2 例の計 10 例がいずれも TRH-test で過剰・遅延反応を呈し (Fig. 8)，抗サイログロブリン抗体は 10 例中 5 例 (50%)，抗マイクロゾーム抗体は 10 例中 6 例 (60%) で陽性であった。T₃-RSU，total T₄ は正常であり、従って free T₄ index はいずれも正常であった。又血中 TSH は 2 例のみ高値で、その他はいずれも正常範囲であった。このうち 9 例の甲状腺機能検査は table 3 に示す通りである。抗マイクロゾーム抗体 (MHA) の抗体価と TRH 注射後の TSH 最高値との関係は Fig. 9 に示す如く、最高値の高いものは MHA の抗体価が高かった。

Fig. 7. TRH-test in patients with Behçet's disease.

Fig. 8. TRH-test in patients with probable asymptomatic autoimmune thyroiditis.

Table 3. Thyroid functions in patients with asymptomatic autoimmune thyroiditis.

	Diag.	anti thyrogl. a.b.	anti micros. a.b.	total T_4 $\mu g/dl$	T_3 -RSU %	free T_4 index	total T_3 ng/dl	^{131}I uptake %	TSH $\mu U/ml$
T.N ♀	SLE	(-)	(-)	7.0	31.3	2.2	78	/	15.0
H.K ♂	SLE	(-)	(-)	6.8	29.1	2.0	58	/	8.0
E.H ♀	SLE	$2^3 \times 10$	$2^4 \times 10$	7.2	26.6	1.9	53	20.8	6.8
Y.N ♀	SLE	$2^7 \times 10$	$2^7 \times 10$	8.1	27.2	2.2	130	7.2	3.1
J.K ♀	SLE	(-)	$2^5 \times 10$	9.3	32.2	3.0	100	17.1	undet.
S.K ♀	PSS	$2^5 \times 10$	(-)	8.7	27.0	2.3	145	/	4.0
S.M ♀	Sjög.	(-)	$2^9 \times 10$	9.3	27.4	2.5	/	/	10.5
T.M ♀	Sjög.	(-)	(-)	7.2	28.5	2.1	/	/	4.4
Y.Y ♀	RA	$2^7 \times 10$	$2^7 \times 10$	7.0	24.4	1.7	90	/	7.5

Fig. 9. Correlation between MHA titer and max. TSH response in patients with AAT.

Fig. 10. Histology of the thyroid in a patient with SLE. (autopsy case)

Fig. 11. Histology of the thyroid in a patient with SLE. (autopsy case)

vii) 膠原病剖検例の甲状腺組織について.

剖検例13例のうち、甲状腺組織へのリンパ球浸潤を認めたものは3例でいずれも SLE であった。リンパ球の形成は認められなかったが、間質内へのリンパ球系の浸潤が認められ、一部はろ胞腔が狭少化しており散在性甲状腺炎の像を呈した (Fig. 10, 11.)。リンパ球系細胞の浸潤を示した3例のうち2例は生前抗サイログロブリン抗体が陽性であった。

Fig. 12. Correlation between maximum TSH responses in TRH-test and total doses of corticosteroids.

Fig. 13. Correlation between maximum TSH responses in TRH-test and monthly doses of corticosteroids.

Fig. 14. Changes of antithyroglobulin antibody titers after glucocorticoid treatment.

viii) CS 剤投与の影響

① Basal TSH level 及び TRH に対する TSH の反応について.

CS 剤投与量のはっきりした SLE 22 例について TRH-test 施行時点での basal TSH level 及び TSH の最高値と総投与量の関係について検討した. basal TSH level は全例 $10 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下であり, CS 剤の影響につ

いては言及できない。しかし TSH の最高値と総投与量との相関は $r = -0.2$ であり (Fig. 12), TSH の最高値が $15 \mu\text{U}/\text{mL}$ 以下に抑制されているものはいずれも総投与量が prednisolone (PSL) 900mg 以上であり, 総投与量が 900mg 以下ではいずれも正常ないし過剰反応を呈している。又 TSH 最高値と TRH-test 1 ヶ月間の CS 剤投与量との相関は $r = -0.3$ であり (Fig. 13), TSH 最高値が $15.0 \mu\text{U}/\text{mL}$ 以下に抑制されたものは P-PSL 300mg (1 日平均 10mg) 以上投与群であり, 特に 450mg (1 日平均 15mg) 以上投与群では 4 例中 3 例 (75%) に抑制反応が認められ, 正常反応であった 1 例は抗サイログロブリン抗体が陽性であった。

② CS 剤の抗サイログロブリン抗体に及ぼす影響。

SLE 3 例について抗サイログロブリン抗体を追跡した (Fig. 14)。Case 1 は SLE の急性期で入院し, 入院時 $2^{\circ} \times 10$ 倍陽性であったが PSL 60mg/day の大量投与より漸減し, 抗サイログロブリン抗体は 3 ヶ月で陰転化した。又 Case 2 は PSL 30mg/day より漸減し, 肺結核を合併したため CS 剤を休薬した患者であるが, PSL 投与により $2^{\circ} \times 10$ から $2^{\circ} \times 10$ まで抗体価が下がり, 投与を中止すると 2 ヶ月余りで $2^{\circ} \times 10$ まで増加した。Case 3 も同様に CS 剤投与により抗体価が低下した。

IV 考 按

膠原病及びその他の自己免疫疾患の各種自己抗体については, それが原因であるか或いは, 二次的現象であるか議論の多いところである。特に慢性甲状腺炎については最近細胞性免疫の関与が注目されているが, 古くから検出され, 液性抗体の代表である抗サイログロブリン抗体も甲状腺組織障害更に機能障害と無関係ではないと考えられる。⁽⁶⁾ 膠原病及び辺縁疾患における抗サイログロブリン抗体の陽性率は 25~50%⁽¹²⁾⁽¹³⁾ と報告されているし, 著者の検索した範囲でも Sjögren 症候群が 61.5% と最も陽性率が高く, 以下 SLE 45.9%, DM 33.3%, PSS 30.0%, RA 28.6% で Behçet 病は対照と殆んど同じであった。このように, 膠原病を中心とした自己免疫疾患に抗サイログロブリン抗体が高率に認められたことは, 甲状腺の組織障害の関与を示唆するものである。Hijmans ら⁽¹²⁾ は SLE, RA, 慢性甲状腺炎において各種自己抗体が出現することからこの現象を serological overlap と提唱し, 抗原側の異常及び抗体産生側の異常の二面性をもった広範囲の免疫障害によると報告しているが, 詳細についてはまだ不明の点も多い。

一方 Bastenie ら⁽¹⁾⁽²⁾ は各種自己免疫疾患の抗甲状腺抗体について検索し, 約 40% に抗甲状腺抗体の出現を認め, 自己免疫疾患の中にかなりの数の AAT のあることを報告している。

Bonnyns ら⁽⁴⁾ は AAT の criteria として ①甲状腺腫がなく臨床的にも euthyroid であること, ②抗サイログロブリン抗体が陽性であること, ③甲状腺組織へのリンパ球, 形質細胞の浸潤を認めることとしている。更に下垂体では組織学的には thyrotroph の数の増加, 肥大が認められ, 従って内分泌学的には血中 TSH が増加する例もあることが既に報告されている⁽³⁾⁽¹⁰⁾。

AAT は臨床的には無症状であるところから, prehypothyroidism, 又は latent hypothyroidism とも言われている。このような症例における甲状腺機能の異常が慢性甲状腺炎の病態と類似することが従来ヨード代謝より追求されており, Camus ら⁽⁷⁾ は AAT の PBI は増加し, 甲状腺ホルモンのヨード量を示す butanol extractable iodine (BEI) が減少しているところから, abnormal iodoprotein の存在を示唆し, ヨード有機化障害を疑わしめると報告しており, Buchanan ら⁽⁵⁾ は有機化障害判定の指標に perchlorate test を施行し, 慢性甲状腺炎の 27 例中 12 例に又 AAT の 28 例中 12 例に perchlorate test で陽性所見を認めている。教室の竹久ら⁽⁸⁾ は RA 患者に perchlorate test を施行したところ抗サイログロブリン抗体陽性の RA 患者 9 例中 3 例に陽性所見を認め, このうち 1 例については甲状腺腫もなく, euthyroid であり, AAT の合併が疑われたと報告している。著者は慢性甲状腺炎において, TRH-test が甲状腺の minimal change を探る有力な方法であることを既に報告しており,⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ AAT の診断にも本法が有用であると考え, 各種膠原病及び辺縁疾患に TRH-test を施行し, 検討した。Gordin ら⁽¹¹⁾ は甲状腺疾患患者家族及び自己免疫疾患患

者の中にかなりのSAT (symptomless autoimmune thyroiditis) を合併しており、そのうち29%はbasal TSH level が高値であり、43%がTRH-testに過剰反応したと報告している。

著者が検討した各種膠原病では、SLEにおいて最も多くTRH-testで過剰反応が認められたが、Sjögren症候群においても症例数は少ないが抗サイログロブリン抗体の陽性率が61.5%と慢性甲状腺炎と同程度の高い陽性率を示したことは興味がある。鈴木ら⁽²⁰⁾も同様に60%近い陽性率を認め、本症自体は自己免疫疾患を合併しやすく、自己免疫疾患のbridge的な位置を占めると報告している。一方Whaleyら⁽²¹⁾は抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体が本症に高頻度に出現するが、甲状腺腫の認められない所謂subclinical thyroiditisこそが本症の特徴であると報告している。このようにSLEやSjögren症候群が臓器非特異抗体や臓器特異抗体の出現しやすい疾患であることは言うまでもないが、中でも甲状腺自己抗体が出現しやすいことは、甲状腺が最も自己免疫現象の影響を受けやすい器官であることを示唆している。

AATの診断は最終的には組織学的基礎の上に成り立つものであるが甲状腺腫がないために生検が困難である。従って著者は当科における膠原病剖検例の甲状腺組織を参考にした。その結果SLE10例中3例にリンパ球系細胞の浸潤を認め、このうち2例は抗サイログロブリン抗体が陽性であったことより、生前TRH-testは施行していないが、AATの存在が確認された。ただ膠原病の場合、first choiceとしてもCS剤を使用する症例が多く、又重症時には更に大量に投与するため、甲状腺へのリンパ球系細胞の浸潤は相当抑制されるはずである。従って本来は甲状腺組織への浸潤ももっと著明であるかもしれない。

膠原病特にSLEの剖検例において、抗サイログロブリン抗体の陽性率に比して甲状腺組織へのリンパ球系細胞、形質細胞、好酸性変性等の所見を認める症例が少なかった原因の一つにこのようなCS剤の影響があったことは充分考えられる。事実、抗サイログロブリン抗体価の高いSLEに大量のCS剤を投与すると、慢性甲状腺炎の比較的少量のCS剤の投与時に見られるよりも、もっと短期間に抗体価が下がるのは前述した通りである。この他にCS剤の影響を受けやすいものにTSHがある。CS剤大量長期投与群ではCushing症候群と同様にTRHに対するTSHの反応が著しく抑制されるが、少量短期投与群ではTRHに対する反応がまだ残っているとされている。⁽²²⁾

このことよりCS剤の作用部位については短期投与群では視床下部を抑制し、長期投与群においては視床下部・下垂体を抑制すると考えられている。著者の検討した範囲では、SLEの場合総投与量よりむしろTRH-test施行前1ヶ月間の投与量の方がTRHに対するTSHの反応とより相関し、特にPrednisolone 15 mg/day以上の投与で著明に抑制されている。又CS剤大量投与患者においては、TRHに対するプロラクチンの反応も抑制されている。⁽²³⁾しかしCS剤の影響はいずれも可逆性であり、投与を中止すれば抑制もとれ、正常反応するようになる。以上のことより、CS剤の投与によりTRH-testのデータが修飾されるため、CS剤投与の有無を充分チェックする必要がある。

今回TRH-testを施行した膠原病及び辺縁疾患のうちAATのカテゴリーに入ると思われるものはSLE 6例、PSS 1例、RA 1例、Sjögren症候群 2例、計10例であった。前述した如く甲状腺腫がない場合、甲状腺の組織採取が困難であるために、著者は甲状腺の機能をよく反映すると考えられているTRH-testをAATの診断に利用した。AATの性差については、膠原病、慢性甲状腺炎の発生頻度から考えて当然なことであるが大部分は女性であった。又SLEにAATが多かったことはその抗サイログロブリン抗体の陽性率及び多彩な免疫現象からその頻度は充分予想されたものである。又AATにおいては抗マイクロゾーム抗体が60%に認められたことは、これが何らかの形で甲状腺組織障害に関与していることを示唆するものである。Goldsmithら⁽⁸⁾は慢性甲状腺炎の家族内発生の誘因に、thyrosuppressive factorの一つとして抗マイクロゾーム抗体が関係しているのではないかと報告しているし、嶋崎ら⁽²⁴⁾も甲状腺細胞毒性因子はマイクロゾームを抗原とする補体結合反応に関与する抗体と非常に近い関係にある抗体であろうことを示唆している。

以上各種膠原病及び辺縁疾患における下垂体・甲状腺系機能について若干の検討を加えたが、特にT R Hに対するT S Hの過剰・遅延反応群については既に報告したeuthyroid 慢性甲状腺炎の場合と同様にthyro-trophがhyperplasticになっていることは確実であるし、その誘因には組織学的にも証明されたように甲状腺へのリンパ球、形質細胞の浸潤が考えられる。ただ問題となるのは如何なる状態の時にA A Tが発症しやすくなるかである。TRH-test 施行例中overt の慢性甲状腺炎を合併したもの7例中6例(85.7%)が抗サイログロブリン抗体が陽性であったのに対し、A A Tの場合50%の陽性率であった。このようにovert の慢性甲状腺炎を合併した方が抗サイログロブリン抗体の陽性率が高かったことは、甲状腺の組織障害と甲状腺自己抗体が無関係でないことを示唆するものである。奥田⁽¹⁹⁾は液性免疫要素の強いS L Eに細胞性免疫異常が加わることによりS L Eに新たな疾患を併発する可能性があるとして述べているが、S L Eの発症自体に細胞性免疫の関与が主張されている昨今まだ未解決の問題である。以上述べたA A Tの症例が今後どのような過程でovert chronic thyroiditisに移行していくのか、或は甲状腺腫も発現せずこのままA A Tで経過するのか興味あるところである。

V 結 論

1. 各種膠原病及び辺縁疾患における抗サイログロブリン抗体の出現率はS L E 45.9%, Sjögren症候群61.5%, R A 28.5%, P S S 30%, Behçet 病14.3%であり、S L E, R A, Sjögren症候群, P S Sは対照より高い出現率を示した。

2. 各種膠原病及び辺縁疾患にTRH-testを施行し、S L E 6例, P S S 1例, R A 1例, Sjögren症候群2例, 計10例において既に報告したeuthyroid 慢性甲状腺炎と同様の過剰・遅延反応を示した。これらは甲状腺機能はいずれも正常であり、甲状腺腫も認められなかったが、10例中5例は抗サイログロブリン抗体が陽性で、又10例中6例が抗マイクロゾーム抗体が陽性でasymptomatic autoimmune thyroiditisの合併が示唆された。

3. 膠原病剖検例において、S L E 3例に甲状腺内へのリンパ球系の浸潤が認められた。3例中2例は生前抗サイログロブリン抗体が陽性であり、甲状腺腫もなく、A A Tの存在が組織学的に証明された。

謝辞

稿を終るに当たり、御指導・御校閲を賜った大藤眞教授並びに太田善介助教授に深く感謝致します。又本研究に対し終始御協力・御助言戴いた鈴木信也講師並びに甲状腺研究班の諸兄・教室員各位に厚く御礼申し上げます。又剖検例の検討に際し、御助言を戴いた第一・第二病理学教室各位に御礼申し上げます。合成T R Hを戴いた田辺製薬KKに御礼申し上げます。

本論文の一部は第21回日本内分泌学会西部部会総会(京都)において発表した。

尚、本研究の一部は厚生省特定疾患橋本病調査研究班の研究費により行なわれたものである。

文 献

- 1) Bastenie, P.A., Neve, P., Bonnyns, M. Vanhaelst, L. and Chailly, M.: Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis — a condition of latent hypothyroidism. — Lancet i) 915—918, 1967.
- 2) Bastenie, P.A. and Ermans, A.M.: Thyroiditis and thyroid function, 1st ed. Pergamon Press, Oxford, 1972, 229.
- 3) Bonnyns, M. and Bastenie, P.A.: Serum thyrotrophin in Myxedema and in asymptomatic atrophic thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 849—854, 1967.

- 4) Bonnyns, M., Pasteels, J. L., Herlant, M., Vanhaelst, L. and Bastenie, P.A.: Comparison between thyrotropin concentration and cell morphology of anterior pituitary in asymptomatic atrophic thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 722-728, 1972.
- 5) Buchanan, W.W., Harden, R. McG., Koutras, D.A. and Gray, K.G.: Abnormality of iodine metabolism in euthyroid, nongoiterous women with complement fixing antimicrobial thyroid autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 301-306, 1965.
- 6) Calder, E. A., Penhale, W.J., McLeman, D., Barnes, E.W. and Irvine, W.J.: Lymphocyte dependent antibody mediated cytotoxicity in Hashimoto thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.* 14: 153-158, 1973.
- 7) Camus, M., Ermans, A.M. and Bastenie, P.A.: Alterations of iodine metabolism in asymptomatic thyroiditis. *Metabolism* 17: 1064-1072, 1968.
- 8) Goldsmith, R.E., McAdams, A.J., Larsen, P.R., McKenzie, M. and Hess, E.V.: Familial autoimmune thyroiditis: Maternal-fetal relationship and the role of generalized autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 265-274, 1973.
- 9) 権田信之, 藤井俊宥, 藤森一平, 勝 正孝: 甲状腺腫を伴った慢性関節リウマチ15例の臨床的ならびに免疫学的検討. *リウマチ* 13: 183-191, 1973.
- 10) Gordin, A., Heinonen, O.P., Saarinen, P. and Lamberg, B.A.: Serum thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* i): 551-554, 1972.
- 11) Gordin, A., Saarinen, P., Pelkonen, R. and Lamberg, B.A.: Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. *Acta Endocrinologica* 75: 274-285, 1974.
- 12) Hijmans, W., Doniach, D., Roitt, I.M. and Holborow, E.J.: Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatic arthritis and thyroid autoimmune disease. *British Med. J.* ii) 909-914, 1961.
- 13) 畔柳武雄: 膠原病 2版 医学書院, 東京, 1973, 361.
- 14) 三好正規, 竹久義明, 鈴木信也: Radioimmunoassay Kitによる血中TSH測定とその臨床応用. *ホルモンと臨床* 21: 115-119, 1973.
- 15) 三好正規: 慢性甲状腺炎の下垂体・甲状腺機能に関する研究. *日本内分泌誌* 51: 193-201, 1975.
- 16) 三好正規, 鈴木信也, 竹久義明, 大藤 眞: Aspiration Biopsy による甲状腺炎の診断. *日本臨床* 33: 212-215, 1975.
- 17) 大藤 眞: 膠原病とその周辺——その分類の試みと preangiitis syndrome の概念. *Minophagen Medical Review* 13: 33-40, 1968.
- 18) 小川紀雄, 三好正規, 鈴木信也, 大藤 眞, 古野勝志: ヒトプロラクチン(hPRL)の, radioimmunoassay と各種内分泌疾患におけるhPRL分泌動態. *日本内分泌誌* 50: 1300-1309, 1974.
- 19) 奥田正治, 西戸孝昭, 橋本憲一: 甲状腺腫(橋本病)を併発する全身性エリテマトーデス症例の免疫血清学的検討. *最新医学* 28: 1603-1610, 1973.
- 20) Otsuki, M., Sakoda, M. and Baba, S.: Influence of glucocorticoids on TRF induced TSH response in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 95-102, 1973.
- 21) 齊藤慎太郎, 桜田俊郎, 山本蒔子, 山口 徹, 吉田克己, 塩路隆治, 小野寺清寿, 奥山牧夫: 慢性甲状腺炎 内科 34: 847-853, 1974.
- 22) Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., Gould, R.G. and Holman, H.R.: Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) — *American J. of Med.* 52: 148-159, 1972.
- 23) 嶋崎昌義, 三橋武弘, 森井浩世: 細胞毒性因子の検定法の検討, 橋本病調査研究班 昭和48年度研究業績集: 35-40, 1974.
- 24) 鈴木輝彦, 勝田保男: Sjögren 症候群とその他の自己免疫疾患の

- 合併例および自己抗体について, 臨床免疫 3: 379-385, 1971. 25) 竹久義明, 三好正規, 鈴木也, 寺見武人, 大原 敦, 江沢英光: 慢性関節リウマチにおける甲状腺自己抗体と甲状腺機能について, リウマチ 12: 342-347, 1972.
- 26) Whaley, K., Webb, J., McAvoy, B.A., Hughes, G.R.V., Lee, P., Macsween, R.N.M. and Buchanan, W.W.: Sjögren Syndrome. Quarterly J. Med. New Series 167: 513-548, 1973.