多結節性中毒性甲状腺腫の3症例

神戸中央市民病院 内科

石井 均, 森 徹, 高山 英世

京都大学放射線科, 放射線部および核医学科

小西 淳二, 笠木 寛治

遠藤 啓吾, 鳥塚 莞爾

Three Cases of Multinodular Toxic Goiter

Hitoshi ISHII, Toru MORI, Hideyo TAKAYAMA

Department of Internal Medicine,
Kobe Central Municipal Hospital,
Kobe, Japan

Junji KONISHI, Kanji KASAGI, Keigo ENDO, Kanji TORIZUKA

Department of Radiology and Nuclear Medicine,
Kyoto University School of Medicine,
Kyoto, Japan

In 1913 Plummer presented the concept of two distinct types of hyperthyroidism: exophthalmic goiter and adenomatous goiter. Thereafter the latter was divided into two; these are multinodular toxic goiter (MTG) and toxic nodular goiter. MTG is known to be somewhat prevalent in foreign countries; however, the incidence of MTG in Japan is extremely low.

In this paper, we present three cases of MTG disclosed by clinical and laboratory findings. The main features of these patients are as follows:

- 1) They were all young females with no apparent exophthalmos and no history of antecedent non toxic multinodular goiter.
- 2) On palpation, their goiters were found to be multinodular and soft, and cyst formation was found in two of them.
- 3) On thyroid scintiscanning, two of them showed diffusely irregular uptake patterns, and one of them had a cold nodule simultaneously; however, the remainder showed uniform accumulation.
- 4) Serum T_4 concentrations were normal or slightly elevated, but serum T_3 values were markedly elevated (T_3 toxicosis). Positive suppression by oral T_3 administration was observed in two of them, but TRH tests were negative in all.
- 5) LATS and HTACS (Human Thyroid Adenyl Cyclase Stimulator) levels were normal

in all, but an abnormal TBII (Thyrotropin Binding Inhibitor Immunoglobulin) level was found transiently in one.

6) Histopathologic examinations revealed pictures of adenomatous goiter with hyperplastic epithelium in all. But in one case with transient TBII, chronological observations of a needle biopsied specimen revealed gradual resemblance to that of Graves' disease.

7) From the above findings, we concluded that the patients had MTG, but that it was slightly different in nature from that frequently seen in foreign countries. Furthermore, we would like to propose the possibility that MTG might develop into Graves' disease.

緒 言

甲状腺機能亢進症状を呈する疾患には、①バセドウ病 ②中毒性甲状腺腫(toxic adenoma: プランマー病) ③中毒性多結節性甲状腺腫(multinodular toxic goiter: 以下MTGと略す。)④亜急性甲状腺炎 ⑤橋本病 ⑥異所性ホルモン産生腫瘍、下垂体腫瘍などがある。本邦ではバセドウ病が大部分を占めており、プランマー病はその1/300程度で、MTGは殆んど報告を見ない。

著者らは甲状腺腫を主訴として来院した3名の患者につき、触診、血中ホルモンレベル、針生検像、シンチグラム、自己抗体等について検索を行い、MTGと診断した。これらの所見を示すとともに、バセドウ病との関連等につき考察を加える。

方 法

^{99m}Tc 摂取率は ^{99m}Tc パーテクネート 2 mCi 静注30分後にガンマカメラとデータ処理装置を用いて行った⁽⁴⁾。正常値は0.4~2.5%である。Long Acting Thyroid Stimulator (LATS)はMcKenzie法⁽⁶⁾により、Human Thyroid Adenyl Cyclase Stimulator (HTACS)はOrgiazzi⁽¹⁰⁾に準じ、またThyrotropin Binding Inhibitor Immunoglobulin (TBII)はEndo⁽³⁾らの方法で測定した。 T_4 はテトラソルブ、 T_3 は T_3 リア、TSHはTSH第1の各キットにて測定し、抗サイログロブリン及び抗マイクロゾーム抗体は富士臓器サイロイドテスト、マイクロゾームテストによった。

症例 I

13才の女性。昭和46年10月甲状腺腫の為京大小児科受診、記載によれば甲状腺腫は弾性軟でびまん性、径3.6cm。当初単純性甲状腺腫、ついでバセドウ病として薬物治療を受けるも軽快せず、51年8月京大甲状腺外来受診。甲状腺腫は数個の結節から成り弾性軟、径5.5cm、左葉下極にのう腫触知、眼球突出なし。

初診時検査成績(51.8)

T_4 : $5.4\mu\text{g}/\text{dl}$, T_3 : $260\text{ng}/\text{dl}$, TSH: $<0.5\mu\text{U}/\text{ml}$, 抗サイログロブリン抗体及び抗マイクロゾーム抗体は陽性。LATS, HTACS 及び TBII はともに陰性であった。

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ によるシンチグラムではびまん性の均等な摂取像を認め、摂取率13.4%。 T_3 投与後摂取率は2.7%と有意の抑制を認めた(Fig. 1. top)。TRH $500\mu\text{g}$ 静注によりTSHは無反応であった。

Fig. 2aは本症例の生検組織像であるが、中心部は小型から中型の濾胞から成り、上皮は増殖性で、一部に乳頭状増殖を認める。一方、周辺部には細胞浸潤や濾胞構造の破壊を認める。

小 括

Fig. 3に本症例の臨床経過を示す。当初単純性甲状腺腫として甲状腺末の投与を受けたが、 T_4 上昇とともに ^{131}I 摂取率も上昇したためバセドウ病としてメルカゾール(MMI)を投与された。 T_4 上昇は一過性であり、MMI投与中もかえって甲状腺腫は増大したため49年9月投薬を中止。 T_3 測定が可能となつてからは、 T_3 高値が持続しており T_3 中毒症である。これらの所見並びに組織所見より本症例はMTGと診断された。

Fig. 1. Thyroid scintigraphies by ^{99m}Tc pertechnetate (Top and bottom) or ^{131}I (middle), before (left) and after T_3 suppression test.

症例 2

23才女性。昭和51年6月より易労感あり。8月甲状腺腫、甲状腺機能亢進を指摘されMMI 30mg投与を受けていたが改善せぬため、10月神戸中央市民病院内科入院。甲状腺腫は数個の結節から成り弾性軟、径7cm。頻脈、稀発月経、体重減少を認めるが、眼球突出なし。家族歴では母親が橋本病。

入院時検査成績 (51. 10)

T_4 : $16.2\mu\text{g/dl}$, T_3 : 800ng/dl , TSH: $1.9\mu\text{U/ml}$, 抗サイログロブリン抗体陰性。LATS, HTACS は陰性であったが、TBIIは一過性に40%と有意の上昇を示した。

シンチグラムでは部分的に摂取の少ないところが認められ、びまん性不均一摂取像を呈している (Fig. 1, middle)。 T_3 投与前の ^{131}I 摂取率は76.4%と亢進。 T_3 抑制試験, TRH試験はともに陰性であった。

Fig. 2bは51年8月に行った生検像である。増殖性上皮を伴う小型から大型の濾胞から成り、小濾胞に至るまでコロイドが認められる。細胞浸潤は認められない。

Fig. 2c に51年11月に行った生検組織像を示す。濾胞上皮の増殖は進行、濾胞周辺の空胞化がめだち、乳頭状増殖が顕著である。

小 括

本症例の生検組織像は当初 MTG，3ヵ月後にはバセドウ病に近いものとなり，LATS，HTACS は陰性であるが，TBII が一過性に陽性を示した。本症例は MTG からバセドウ病への移行過程と考えられた。

2a: Case 1, obtained by needle biopsy in Aug. '76.

2b: Case 2, obtained by needle biopsy in Aug. '76.

2c: Case 2, obtained by needle biopsy in Nov. '76.

2d: Case 3, surgically obtained in Nov. '77.

Fig. 2. Histological findings.

症例 3

20才女性、昭和52年2月甲状腺腫を指摘され、3月京大甲状腺外来受診。甲状腺は数個の結節から成り弾性軟、右葉下極にのう腫形成を認めた。径7.5cm。易疲労感、発汗過多を認めるも眼球突出なし。

初診時検査成績(52.3)

T_4 : $12.4\mu\text{g/dl}$, T_3 : 418ng/dl , TSH: $<0.5\mu\text{U/ml}$, 抗サイログロブリン抗体及び抗マイクロゾーム抗体陰性。LATS, HTACS 及び TBII もともに陰性。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 摂取率は4.8%と軽度上昇、シンチグラムは均一な摂取像を認めるが、のう腫に一致して欠損像あり。(Fig. 1. bottom) T_3 投与後摂取率は2.8%と抑制がみられたが、TRH試験は陰性であった。

52年11月別府野口病院において甲状腺全摘を行った。組織像をFig. 2dに示す。甲状腺組織は小型から大型の濾胞から成り大小不同が著明である。上皮の増殖は殆んど認められない。無構造な間質が多く、コロイド周辺の空胞形成も見当らない。

小 括

本症例はLATS, HTACS, TBII はともに陰性で T_3 抑制試験は陽性であった。針生検像及び切除標本組織像よりMTGと診断した。

考 按

多結節性甲状腺腫を有し、甲状腺機能亢進症状を呈した3症例につき、組織学的所見及び他の検査所見からMTGと診断した。

Plummer は、1913年⁽¹²⁾ 及び1928年⁽¹³⁾ の論文で、甲状腺機能亢進症を、“突眼を有する甲状腺腫”と“甲状腺機能亢進症を伴う腺腫様甲状腺腫”とに分類している。後者については局所的な肥大あるいは小葉性増殖が認められるものと定義し、これに腺腫あるいは腺腫様甲状腺腫が相当するとしている。この論文がMTGに関する最初の報告である。

その後MTGに関する多くの報告がなされているが、その特徴はほぼ次のようである⁽⁵⁾。①長期にわたる非中毒性多結節性甲状腺腫(NMGと略す)にひき続いて起り、50才以上の女性に多い。②眼症状を伴うことはなく、心血管症状が主である。③シンチグラムでは、びまん性不均一な摂取像を呈する。④ T_3 中毒症をとりやすい。⑤組織像では、機能亢進を示す領域が明らかに周囲から分界され増殖した上皮を有する大濾胞から成る型と、殆んど全ての甲状腺組織が機能亢進を呈し、小濾胞から大濾胞まで大小さまざまな濾胞が存在する型の2型がある。などである。

Fig. 3. Clinical course of case 1, M.I., 13 yrs., Female.

Table 1. Clinical and laboratory findings in 3 patients with multinodular toxic goiter.

	Age	Sex	Goiter	Scintigram	T ₄ (ng/dl)	T ₄ (μg/dl)	TSH (μU/ml)	⁹⁹ mTcO ₂ uptake (%)	T ₃ suppression test	TRH test	LATS (%)	HTACS (%)
M. I.	13	Female		diffuse uniform	260	5.4	< 0.5	13.4	(+)	(-)	98	79.2
Y. K.	23	Female		diffuse irregular	800	16.2	1.9	76.4*	(-)	(-)	91	96
M. N.	20	Female		diffuse uniform with defect	418	12.5	< 0.5	4.8	(+)	(-)	72	120.4

LATS : Long Acting Thyroid Stimulator

HTACS : Human Thyroid Adenylate Cyclase Stimulator

* : ¹³¹I uptake ● : Cystic lesion

著者らの症例はともに若い女性で、NMGの既往も明らかではない。しかしながら、4才女兒のMTG例の報告⁽⁴⁾や、Miller⁽⁷⁾による結節性中毒性甲状腺腫の分類など必ずしもMTGの疾患概念について一致した見解は得られていない。さらに、ブランマー病が欧米に比して極端に少ない本邦ではNMGやMTGの病態もかなり異質でありうるとも考えられる。

組織学的にはいづれの例でも被覆された構造をもたず、また正常部分もなく、ほぼ全標本に増殖性変化を伴った腺腫様甲状腺腫の像を呈しブランマー病とは異なる。

症例1, 2においては組織検査時に抗甲状腺剤療法の既応があるが、抗甲状腺剤は上皮の増殖、変性、間質の細胞浸潤や繊維化を来しうるが、提示例にみられるような腺腫様増殖像はおこさない。

次にバセドウ病との鑑別が問題となるが、全例眼球突出がなく、症例2以外はT₃中毒症を呈し、T₃抑制性がみられ、しかも甲状腺刺激性自己抗体も陰性で、組織学的にもう腫形成を含め、バセドウ病とは異っていた (Table 1)。なお、症例1, 3においてTRH負荷でTSHの上昇を認めず、摂取率がT₃で抑制された。T₃負荷後のTSHは活動性バセドウ病のレベルまで低下するが⁽¹⁾⁽¹¹⁾橋本病などで軽い機能亢進があっても、TRHテストは無反応になりうる。また汎下垂体機能低下症でも甲状腺摂取率は極端な低値を示さない。したがってTRHに無反応でT₃抑制がかかりうるのは、後者がより鋭敏なためとも考えられるし、さらにはT₃の直接甲状腺への抑制作用⁽⁸⁾によるとも考えられる。症例2については、一過性ではあるがTBIIが陽性になったこと、組織像がバセドウ病に近くなったことなどからバセドウ病への移行が考えられたが更に経過観

察の必要があろう。なお本例では眼球突出を認めていないが、本邦におけるバセドウ病患者の眼球突出陽性率は30%~40%に過ぎず、また最近では眼球突出は甲状腺とは独立した自己免疫機序によっておこるとの見解もある⁽⁹⁾。

最近 Brown ら⁽²⁾は、NMG 10例中5例、MTG 14例中10例に TSI が陽性であったと報告しており、MTG の病因、NMG、バセドウ病との関連において興味深い所見である。

結 語

MTG と考えられた3症例につき次のような所見を得た。

- ① 3症例はともに若い女性で、NMG の既往は明らかではなかった。
- ② 甲状腺腫は触診上多結節性かつ弾性軟であり、2例にのう腫形成を認めた。眼球突出は全例で認められなかった。
- ③ 甲状腺シンチ像は1例が均一、1例が不均一摂取像、1例が cold nodule を呈した。
- ④ T_4 は正常から軽度上昇に止り、 T_3 は高度に上昇し T_3 中毒症を呈した。 T_3 抑制試験は2例に陽性、TRH 試験は3例とも陰性であった。
- ⑤ LATS、HTACS は3例とも陰性であった。TBII は1例で一過性に陽性であった。
- ⑥ 組織像では基本的には上皮増殖を伴う腺腫様甲状腺腫の像をとっていたが、経過中バセドウ病に近い像をとったものが1例あった。
- ⑦ 以上から、本邦にも MTG が稀ではあるが存在し、欧米のものとは若干異なる病態を示すと考えた。また、本症はバセドウ病への移行の可能性があることを示唆した。

本論文の要旨は昭和52年9月、第25回日本内分泌学会西部部会（京都）で報告した。

文 献

- 1) Adams, D.D., Kennedy, T.H. and Utiger, R.D.: Comparison of bioassay and immunoassay measurements of serum thyrotropin (TSH) and study of TSH levels by radioimmunoassay of serum concentrates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 1074-1078, 1972.
- 2) Brown, R.S.: Thyroid Stimulating Immunoglobulins (TSI): an etiological factor in non-toxic and toxic multinodular goiter? *Proc. 53rd annual meeting American Thyroid Association*, 1977, Chicago, p.8.
- 3) Endo, K., Kasagi, K., Konishi, J., Mori, T. and Torizuka, K.: Detection and properties of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46: 734-739, 1978.
- 4) 藤田 透, 森 徹, 高坂唯子, 小西淳二, 森田陸司, 笠木寛治, 奥野龍興, 遠藤啓吾, 竹田洋祐, 池窪勝治, 鳥塚莞爾: ^{99m}Tc pertechnetate による甲状腺ルチン検査. *核医学*, 14: 827-840, 1977.
- 5) Ingbar, S.H. and Woeber, K.A.: *Textbook of Endocrinology*, Saunders Company, Philadelphia, 1974, p. 185-186.
- 6) McKenzie, J.M.: The bioassay of thyrotropin in serum. *Endocrinology*, 63: 372-382, 1958.
- 7) Miller, J.M.: Plummer's disease. *Medical Clinics of North America*, 59: 1203-1216, 1975.
- 8) 森 徹, 遠藤啓吾, 池窪勝治, 小西淳二: バセドウ病の病因と TSH 受容体. *最新医学*, 30: 2197-2204, 1975.
- 9) 森 徹: 眼球突出の成因と自己免疫. *医学のあゆみ*, 102: 363-368, 1977.
- 10) Orgiazzi, J., Williams, D.E., Chopra, I.J. and Solomon, D.H.: Human thyroid adenyl cyclase stimulating activity in immunoglobulin

G of patients with Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 341–354, 1976.

11) Petersen, V., Smith, B.R. and Hall, R.: A study of thyroid stimulating activity in human serum with the highly sensitive cytochemical bioassay. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41: 199–205, 1975.

12) Plummer, H.S.: Clinical and pathological relationships of simple and exophthalmic goiter. Trans. Assoc. Amer. Phys., 28: 588–594, 1913.

13) Plummer, H.S.: The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue. Trans. Assoc. Amer. Phys., 43: 159–167, 1928.

14) Rosenbloom, A.L.: Nodular toxic goiter (Plummer's disease) in a child. J. Pediat., 84: 104–107, 1974.