T₃優位型バセドウ病の形態学的特徴について

大阪医科大学第一内科

(主任：茂在敏司教授)

三 木 京 子, 高 松 順 太, 坂 根 貞 樹
馬 嶋 素 子, 北 岡 治 子, 北 沢 明 人
茂 在 敏 司

大阪大学病理学教室

片 山 正 一

隈病院

森 田 新 二, 小 林 彰, 松 塚 文 夫, 隈 寛 二

Pathological Characteristics of the Thyroid Gland in Patients with Triiodothyronine-Predominant Graves' Disease

**Kyoko MIKI¹⁾, Junta TAKAMATSU¹⁾, Sadaki SAKANE¹⁾,
Motoko MAJIMA¹⁾, Haruko KITAOKA¹⁾, Akito KITAZAWA¹⁾
Toshiji MOZAI¹⁾, Shoichi KATAYAMA²⁾, Shinji MORITA³⁾,
Akira KOBAYASHI³⁾, Fumio MATSUZUKA³⁾ and Kanji KUMA³⁾**

1) The First Division, Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

2) Department of Pathology, Osaka University

3) Kuma Hospital

Pathology of the thyroid gland tissue was characterized in patients with Triiodothyronine (T₃)-predominant Graves' disease who had normal levels of serum T₄ but increased levels of serum T₃ during antithyroid drug therapy. In order to compare this group of patients with an usual type of Graves' patients, age, sex, dietary intake of iodide, duration of antithyroid therapy and the dose of thionamide drugs were matched between the two groups of patients. Thyroid tissue was obtained from subtotal thyroidectomy. In examining the histology of the thyroid gland, integration eye piece plate II with regularly arranged 100 lattice points was set on eye lens of a microscope. The number of crossing points which were projected on each 4 histological elements was counted in randomly selected 10 fields of vision in each patient's thyroid. Assuming that the every histological element is arranged in a random manner, errors of each visual field by this method would be less than 12%. In consequence, the significant difference was demonstrated in the weight of subtotally resected thyroid and the ratio of each histological element except interstitial tissue occupied in the total thyroid tissue between T₃-predominant Graves' disease and control Graves' disease.

The volume composition of the epithelial cells and vacuoles in patients with T₃-predominant Graves' disease was significantly greater than that of patients with control Graves' disease (24.7 ± 10.6 vs $14.4 \pm 6.5\%$, 5.9 ± 3.9 vs $2.0 \pm 1.0\%$, Mean $\pm$ SD, respectively, $p < 0.05$). In contrast, the volume composition of colloid was significantly less in T₃-predominant Graves' disease than that in control Graves' disease (65.9 ± 13.4 vs $80.7 \pm 8.5\%$, $p < 0.05$). The mean height of 50 epithelial cells examined in each patient was significantly higher in T₃-predominant Graves' disease than in control Graves' disease (9.4 ± 1.5 vs $6.7 \pm 1.2\mu$, $p < 0.001$). The weight of the gland was greater in T₃-predominant Graves' patients (95.4 ± 39.0 vs 46.9 ± 16.8 g, $p < 0.01$). In addition, the activity of serum TSH receptor antibody was higher in T₃-predominant Graves' disease (60.5 ± 19.2 vs $22.6 \pm 17.7\%$, $p < 0.01$).

Although iodide contents in thyroid were not measured in this study, our results indicate that the function of epithelial cell in T₃-predominant Graves' disease is more accentuated than that in control Graves' disease, which may be mediated by the markedly increased serum TSH receptor antibody activity in T₃-predominant Graves' disease.

緒 言

抗甲状腺剤治療中のバセドウ病患者の中で血中T4値が正常化したにも拘らず、血中T3値が高値域のままとどまるものがかなり多数見られることが当教室の高松らによって報告され¹⁴⁾、さらに、経過を追跡すると、抗甲状腺剤中止後再発しやすいことが認められた¹⁵⁾。これら患者をT3優位型バセドウ病と命名し、通常のタイプのバセドウ病患者との相違について検討すると、T3優位型バセドウ病患者では、血中TSHレセプター抗体活性が高かった。さらに、甲状腺自身に注目すると、腫大度が強いこと、サイクログロブリン分子内のT4、T3含量が減少していること、甲状腺内T4→T3転換の亢進していることなどが認められた¹⁶⁾。これらの所見から、抗甲状腺剤治療中バセドウ病患者の予後を推測する指標の一つとして、血中T3/T4 ratioが有用であることが示唆された¹⁷⁾。本研究では、T3優位型バセドウ病患者について、甲状腺病理組織学上での特徴を調べることを目的とし、甲状腺亜全摘術を受けた当該患者の病理標本について検討した。その結果、通常のバセドウ病甲状腺に比べて特徴のある組織所見が見いだされたので、ここに報告する。

対 象

対象は、抗甲状腺剤にて治療中で、甲状腺亜全摘術を受ける前の検査成績が血中T4値正常、T3値高値、血中T3/T4 ratio (ng/ μ g) が20以上(正常値10-20)を示す、いわゆるT3優位型バセドウ病患者14例を集計した。また、対照に、手術を受ける前、抗甲状腺剤治療中に血中T4、T3値が正常で、血中T3/T4 ratioが正常範囲のバセドウ病患者13例についても検討した。

方 法

1) 甲状腺重量

各例において、手術時に得られた切除甲状腺の湿重量を測定した。さらに、残存甲状腺重量を推定し、切除量と残存量の和を、甲状腺重量とした。

Fig. 1. Fraction of test points lying on profiles estimates volume composition. (From Weibel et al. 1966)

2) 点解析による甲状腺組織成分の分析

ルーチンに作成されたHE標本(各例につき1枚)について, 400倍の光学顕微鏡下で甲状腺組織成分の計測を行なった。

甲状腺を構成する種々の成分の中, 濾胞上皮細胞, コロイド, コロイド内空胞, 濾胞間質が一視野内でいかなる割合で存在しているかを定量評価する方法として, Stereology^{2) 4) 18) 20)}の概念に基づく点解析法を利用して解析した。この方法の基本的理論は, ある空間中に偏りのない体積密度で配置されている立体の体積分率 V_v は, この空間を切るある試験平面上に落とした n 個の点のうち, 切り口に表われた平面図形の中に落ちる点の数の期待値が $\bar{n}_a$ であるとすれば, $V_v = \bar{n}_a / n$ (Fig. 1)という関係が成り立つことである。すなわち, 平面図形の点解析より立体の体積が推定できるという考え方である。実際の方法は, 接眼部にIntegration eye piece plate IIを装着し, 標本画面上に重ねた100個の格子交点が濾胞上皮細胞, コロイド, コロイド内空胞および間質のどの部位に存在しているかを調べ, 各部位に落ちる交点の数を計測した (Fig. 2)。

まず, 基礎検討として, 実際の病理組織標本について, 濾胞上皮細胞の体積分率を算出し, それぞれの領域内誤差, 領域間誤差および全領域誤差を計算した。さらに必要とされる予測測定視野数を計算した。

基礎的検討で得られた結果に基づき, 実際の該当症例の甲状腺標本について, 上記の点解析を行なった。この操作を任意に選んだ10個の異なる視野について行なった。

3) 濾胞上皮細胞の背の高さ,

対象症例の甲状腺標本について, 1箇所につき, 任意に選んだ5個の上皮細胞の背の高さを10箇所異なる部位で, スケールを用いて測定した。なお, 測定を公正にするため測定時, 検者にどちらの群に属する症例かを前もって知らせない, 盲検法にて行なった。

各例の血中T₄, T₃値は, ダイナボット社, RIA ビーズ法キットにより測定した。血中TSHレセプター抗体 (TRAb) の活性は, Rees Smithによって開発されたラジオレセプターアッセイキット (Clinical Assay 社¹³⁾) を用いて測定した。

統計処理は, Student の t 検定およびMann-Whitneyの U 検定を用いた。

Fig. 2. A schematic representation of Integration Eye Piece Plate II.

Table 1. Clinical features in patients with control type of Graves' disease and T_3 -predominant Graves' disease. The asterisks represent significant differences between the two groups ($P < 0.01$).

N	Age	Therapy		Serum T_3/T_4 (ng/ μ g)	TRAb (%)	Thyroid weight (g)
		Duration (month)	Doses MMI (mg) PTU (mg)			
Control	13 27 $\pm$ 7	21.2 $\pm$ 16.0	18 $\pm$ 12 260 $\pm$ 120	16 $\pm$ 3	22.6 $\pm$ 17.7	46.9 $\pm$ 16.8
T_3 -predominant	14 30 $\pm$ 11	19.2 $\pm$ 18.5	25 $\pm$ 22 275 $\pm$ 99	37 $\pm$ 14	60.5 $\pm$ 19.2*	95.4 $\pm$ 39.0*

結 果

1) 臨床検査成績

患者の年齢、手術施行までの抗甲状腺剤による加療期間、抗甲状腺剤の種類、手術直前の抗甲状腺剤の服薬量、血中 T_3 、 T_4 値、血中 T_3/T_4 ratio、TRAb の平均値を Table 1 に示した。なお、 T_3 優位型バセドウ病および対照バセドウ病の未治療時の検査成績を比較すると、 ^{123}I 摂取率、血中 T_3 、 T_4 値は、それぞれ 56.4 ± 8.3 vs $58.2 \pm 12.1\%$ 、 775 ± 343 vs 575 ± 234 ng/dl、 24.4 ± 6.1 vs 23.8 ± 5.0 μ g/dl (Mean $\pm$ SD) であった。また、両群の患者では、年齢、問診による食餌性ヨード摂取量、加療期間、抗甲状腺剤の種類、および手術直前の内服量、ヨード剤使用の有無に差を認めなかった。血中 TSH レセプター抗体活性は、 T_3 優位型バセドウ病では、平均 $60.5 \pm 19.2\%$ で、対照バセドウ病の $22.6 \pm 17.7\%$ に比ベ有意に ($p < 0.01$) 高値であった。

T_3 優位型バセドウ病の甲状腺重量は、 95.4 ± 39.0 g で、対照バセドウ病の 46.9 ± 16.8 g に比べて有意に ($p < 0.01$) 大きかった (Table. 1.)。

Fig. 3. Histology of thyroid gland in patients with T₃-predominant Graves' disease (A: ×40, B: ×400) and control type of Graves' disease (C: ×40, D: ×400).

2) 点解析による検討

T₃優位型バセドウ病および対照バセドウ病の典型例の甲状腺組織像を Fig. 3に示した。T₃優位型バセドウ病では、濾胞の小型化の傾向が見られた。

I) 基礎的検討

濾胞上皮細胞の分布がRandomであると仮定した時、本法による測定では、対照バセドウ病甲状腺の一標本では、領域内誤差、領域間誤差および全領域に対する誤差はそれぞれ0.056, 0.031, 0.064であった。領域間誤差を5%の水準におさえるために必要な部分領域は、約3.9視野であった。T₃優位型バセドウ病では、誤差はそれぞれ0.048, 0.102, 0.113, 必要部分領域は約4.2視野であった。

II) 実際の測定結果

各例に上記の点解析を行なった結果を Fig. 4に示す。即ち、個々の例での甲状腺組織の全体を100%とした時、甲状腺組織の構成成分である濾胞上皮細胞、コロイド、コロイド内空胞、間質が占める体積分率は、T₃優位型バセドウ病では、それぞれ平均 $24.7 \pm 10.6\%$, $65.9 \pm 13.4\%$, $5.9 \pm 3.9\%$, $3.4 \pm 1.9\%$, 対照バセドウ病では、 $14.4 \pm 6.5\%$, $80.7 \pm 8.5\%$, $2.0 \pm 1.0\%$, $2.9 \pm 2.4\%$ であった。すなわち、T₃優位型バセドウ病では、対照バセドウ病に比べ、濾胞上皮細胞およびコロイド内空胞の占める体積分率が有意に ($p < 0.05$) 大きく、コロイドの占める分率は有意に ($p < 0.05$) 小さかった。従って、単位コロイド体積当たりに占める濾胞上皮細胞の体積の割合(濾胞上皮細胞の体積分

率/コロイドの体積分率)は, T_3 優位型バセドウ病では, 対照バセドウ病に比べ, 有意に大きかった (0.42 ± 0.19 vs 0.27 ± 0.13 , $p < 0.05$)。

3) 濾胞上皮細胞の背の高さ

T_3 優位型バセドウ病の濾胞上皮細胞の背の高さは, 平均 $9.4 \pm 1.5 \mu$ で, 対照バセドウ病の $6.7 \pm 1.2 \mu$ に比べ, 有意に ($p < 0.001$) 高かった (Fig. 5)。

Fig. 4. Percent occupation of constructive elements of thyroid gland in patients with T_3 -predominant Graves' disease and control type of Graves' disease.

Fig. 5. The height of the follicular endothelial cells in patients with T_3 -predominant Graves' disease and control type of Graves' disease.

考 案

Stereology とは、三次元の空間中に存在する形態についての諸量を、より次元の低い面や線や点より得られる情報から推定する理論と方法で、近年、生物学系、医学系においてもその応用範囲が広がっている。著者らは、この理論に基づき、規則正しく配置された100個の格子交点が対象となる各組織成分のどこに落ちるかを計測することによって、各組織成分の全体に対する体積分率を算出することを試みた。

一般に、点解析では、格子の目を細かくする程、その領域における領域内誤差は小さくなる。そこで、全領域に対する誤差を小さくするには、領域間誤差を抑えることが問題となる。一方、対象が濾胞構造をなしていることを考慮すると、測定視野数が少ない時、症例によっては大きな領域間誤差を生じる可能性があり、これを抑えるためには多くの測定視野数が必要であると予測される。今回行なった基礎的検討で、領域内誤差が領域間誤差よりもむしろ大きい値となったのは、用いたPlateの格子交点の数が対象の大きさに比べると、未だ目の粗い格子であったためであると考えられる。しかし、基礎的検討において、濾胞上皮細胞の分布をRandomであると仮定した時に、領域間誤差を5%の水準におさえるために必要な部分領域は、5視野以下であったこと、および全領域に対する誤差も12%以内にとどまったことから、本法で10視野計測により生じ得る誤差は、両群間の組織構成成分の分率の比較を行なう目的としては、許容範囲のものと考えられた。

バセドウ病患者の甲状腺組織は、年齢、抗甲状腺剤の種類、量および治療期間、ヨード剤の使用によって、種々の影響を受けると考えられる^{1) 8) 11) 21)}。従って、T₃優位型バセドウ病と対照バセドウ病の2群間の比較検討は、これらの条件をマッチさせた上で行なった。

T₃優位型バセドウ病甲状腺では、対照バセドウ病に比べ、濾胞上皮細胞およびコロイド内空胞の占める体積分率が大きく、コロイドの占める体積分率が小さく、また、濾胞上皮細胞の背の高さが、有意に高かった。すなわち、対照バセドウ病甲状腺に比較して、濾胞上皮の背だけが増し、それに接したコロイド内に空胞出現が顕著となり、全体としてコロイド量が少ないという特徴が見られた。この組織学的特徴は、従来言われて来た光顕レベルでの濾胞上皮の過形成の所見に一致するものであり^{1) 5) 21)}、対照バセドウ病に比較して、T₃優位型バセドウ病の濾胞上皮細胞がより活発な活動亢進状態にあることをうかがわせるものである。

単位コロイド体積当たりの細胞の占める割合が、T₃優位型バセドウ病で有意に大きかったことは、濾胞が小型である傾向を反映していると考えられ、小型濾胞上皮細胞の活動性が高いことを示した報告¹²⁾と考え合わせ興味深い。また、T₃優位型バセドウ病では、濾胞上皮細胞成分の体積分率が大きいにも拘らず、間質の体積分率の増加は見られなかった。しかも甲状腺重量が大きかったことから、これらの例では、濾胞上皮細胞の増殖が強く、上皮細胞数の増加した状態にあることが考えられる。LATSやTRAb活性の高い例では甲状腺濾胞上皮細胞の増殖度が強いという報告は^{7) 9) 10)}、この推察を支持する。機序としては、高活性のTRAbが甲状腺を刺激している結果を示しているとも考えられる。しかしながら、TRAb自身にheterogeneityがあり、多様な作用を有する成績が報告されているので¹⁹⁾、本症のTRAbも、必ずしも刺激抗体を測定しているとは限らず、さらに、慎重な検討が必要となろう。また最近、甲状腺を増殖させる因子の一つとして、Thyroid growth stimulating immunoglobulin (TGI) の存在が指摘されているが^{3) 6)}、このような抗体がT₃優位型バセドウ病では強く作用している可能性もある。また、別の立場の考えとして、T₃優位型バセドウ病の甲状腺組織に、今回の研究に示されたような特徴ある組織学的所見が存在していることは、あるい

は、甲状腺自身が通常のバセドウ病と異なる性格を病初から有していたとも考えられる。

以上、これらの推論を明らかにするためには、さらに、多角的な検討を加える必要があろう。

結 語

T₃優位型バセドウ病の甲状腺は、対照バセドウ病に比べて、

- 1) 甲状腺重量が有意に大であった。
- 2) 点解析による各組織成分の甲状腺全体に対する体積分率測定では、濾胞上皮細胞およびコロイド内空腔の占める分率が大きく、コロイドの占める分率は小さく、いずれも有意の差を示した。
- 3) 濾胞上皮細胞の背だけは有意に高かった。

本研究に当たり、使用器械の御援助をいただいた本学第一病理学教室助教授、芝山雄老先生および統計学的考察に関する助言をいただいた当教室関庚燁先生に深謝致します。尚、本論文の要旨は、第57回日本内分泌学会秋季大会において発表した。

文 献

- 1) 青井宙三：甲状腺の電子顕微鏡的研究，とくにバセドウ氏病について，日本臨床電子顕微鏡学会誌，2: 341—347, 1969.
- 2) Bach, G.: Gründung einer internationalen Gesellschaft für Stereologie. Z. Wissenschaftl. Mikroskop., 6: 190—195, 1963.
- 3) Chivato, L., Hammond, L.J., Hanafusa, T., Pujol-Borrell, R., Doniach, D. and Bottazzo, G.F.: Detection of thyroid growth immunoglobulins (TGI) by [³H]-thymidine incorporation in cultured rat thyroid follicles. Clin. Endocrinol., 19: 581—590, 1983.
- 4) DeHoff, R.T. and Rhines, F.N.: Quantitative Microscopy. McGraw Hill Book Company, New York, St. Louis—San Francisco—Toronto—London—Sydney, 1968.
- 5) Doniach, I.: The thyroid gland, 1975—2038. Ed. by G. Payling Wright and W. St. Clair Symmers, Systemic Pathology, Endocrine System, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 1978.
- 6) Drexhage, H.A. and Bottazzo, G.F. and Doniach, D.: Evidence for thyroid-growth-immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. Lancet, 2: 287—292, 1982.
- 7) Endo, K., Kasagi, K., Konishi, J., Ikekubo, K., Okuno, T., Takeda, Y., Mori, T. and Torizuka, K.: Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 734—739, 1978.
- 8) Fujita, H.: Fine structure of the thyroid gland. International review of cytology, 40: 197—280, 1975.
- 9) Noguchi, A., Kurihara, H. and Sato, S.: Clinical studies on the long-acting thyroid stimulator. J. Clin. Endocr., 24: 160—165, 1974.
- 10) 小西淳二：甲状腺機能亢進症の¹³¹I療法に関する研究：第1編，¹³¹I療法の治療効果に関係する要因について，内科宝函，17: 313—327, 1970.
- 11) 水上勇治，松原藤継：慢性甲状腺炎及びグレブス病における酵素組織化学的及び電顕の研究，日内分泌会誌，56: 241—250, 1980.
- 12) Onaya, T. and Solomon, D.H.: Follicular heterogeneity of colloid droplet formation induced by thyrotropin (TSH) and dibutyryl cyclic-AMP (DBC) in canine thyroid slices. Clin. Res., 17: 108, 1969.
- 13) Shewring, G. and Rees Smith, B.: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. Clin. Endocrinol.,

- 17: 409—417, 1982. 14) Takamatsu, J., Kitazawa, A., Furukawa, K., Nakata, K., Mozai, T., Kobayashi, A., Matsuzuka, F. and Kuma, K.: Elevated serum T₃ to T₄ ratio in the course of antithyroid drug therapy for Graves' disease; follow up on forty two patients. Current problems in thyroid research. International Congress Series No. 605: 237—240, 1982. 15) 高松順太: 抗甲状腺剤にて治療中のバセドウ病患者に出現する血中 T₃/T₄ 比高値の臨床的意義, 日内分泌会誌, 59: 295—303, 1983. 16) Takamatsu, J., Sugawara, M., Kuma, K., Kobayashi, A., Matsuzuka, F., Mozai, T. and Herschman, J.M.: Ratio of serum triiodothyronine to thyroxine and the prognosis of triiodothyronine-predominant Graves' disease. Ann. Intern. Med., 100: 372—375, 1984. 17) Takamatsu, J., Kuma, K. and Mozai, T.: Serum triiodothyronine to thyroxine ratio; a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62: 980—983, 1986. 18) Underwood, E.E.: Quantitative Stereology. Addison-Wesley Publishing Company, Reading-Menlo Park-London-Don Mills, 1970. 19) Valente, W.A., Wittl, P., Yavin, Z., Yavin, E., Rotella, C.M., Grollman, E.F., Toccafondi, R.S. and Kohn, L.D.: Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor; stimulating and blocking antibodies derived from the lymphocytes of patients with Graves' disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 79 (21): 6680—6684, 1982. 20) Weibel, E.R.: Quantitative Methods in Morphology. Spriger-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1967. 21) 山崎元宥: 甲状腺機能亢進症の臨床病理学的研究, 東北医学雑誌, 60: 323—351, 1959.

(受付日: '86. 6. 27)