橋 本 病

小西 淳二

橋本病（慢性甲状腺炎）は前頸部不快感などの不定愁訴や、硬い頸部腫瘍のために耳鼻咽喉科で初診されることが多い甲状腺疾患である。最近の甲状腺機能検査法の進歩や甲状腺自己抗体検査の普及に伴ない、この疾患は従来考えられていたよりも高頻度に存在することが明らかとなっており、日常臨床において注意すべき疾

患である。また、病変の高度な場合には多結節性の極めて硬い甲状腺腫を呈し、時には腫瘍との鑑別が困難なことがあり、手術を受けた例も過去にはみられる。しかし、元々甲状腺機能低下症に陥る傾向をもつ疾患であり、一般的には手術の適応とはならないので鑑別診断が重要である。

橋本病の概念と頻度

1912年九州帝大の外科医、橋本策（はかる）が4名の中年以降の女性の硬く、びまん性に腫脹した甲状腺腫を病理組織学的に検索して、濾胞上皮細胞の好酸性変性、高度のリンパ球浸潤および線維の増殖を共通の所見として認め、“struma lymphomatosa”と呼んで報告した¹⁾。これが本症の最初の病像記載である。

1950年代の後半以後、本症に関する免疫学的検討が進められ、血中抗体の証明、実験的甲状腺炎の作成などにより、自己免疫機序の関与が明らかにされた。本症は現在、代表的な臓器特異性自己免疫疾患と考えられており、その定義も古典的な病理組織変化に基づく定義から広く「自己免疫に基づく甲状腺の慢性炎症」とされるに至っている。

発見者橋本博士の名を冠して広く世界的に知られたこの疾患は、おそらく甲状腺疾患の中で最も多いものと考えられる。丸地らの長野県の一部での実態調査では人口1,000人あたり1.2人と、甲状腺疾患の中で最も高頻度であった²⁾。

厚生省の橋本病調査研究班による調査では男女比は1:15と圧倒的に女性に多く、好発年齢は20~50才で年とともに高率となっており、中年女性に多発する疾患といえる³⁾。しかし、一方若年者の比較的軟かい甲状腺腫の中にも橋本病によるものが多いことが報告されており、中学、高校の女子では平均0.7%の高頻度に見出されている⁴⁾。したがって本症は思春期における機能正常の甲状腺腫の病因としても重要である。

症状および臨床所見

初診時の症状は大部分の症例で、びまん性の甲状腺腫が主徴であり、甲状腺腫以外になら自覚症状のないものが多い（図1）。その他、全身倦怠感、浮腫、前頸部不快感、嚥声が15%以上にみられ、以下易疲労性、心悸亢進、便

秘、寒がりなどの順である⁵⁾。病変の進展したものでは嚥声をしばしば訴え、さらには浮腫などの機能低下症状を呈する。経過中に軽度の機能亢進症状を呈することもある。時にはバセドウ病の合併をみることもあり、Hashitoxicosis

と呼ばれている。軽度の亢進症状に引続いて、機能低下症に陥り、その後自然に回復するという臨床経過も時に観察される。特に出産後このような経過を示す症例が多いことが知られ、出産後一過性甲状腺機能低下症と呼ばれている⁶⁾。

一般に発熱はみられないが、時に発熱と甲状腺部の疼痛を伴って急性増悪を示すことがあり、このような時に初診すると亜急性甲状腺炎とまぎらわしい。炎症所見の消褪後、後者では甲状腺腫が全く消失するのに対し本症では甲状腺腫が残存している点より鑑別される。

甲状腺腫の性状は図2に示すごとくであり、典型的な例では触診のみで診断が可能である。通常両側性でびまん性に腫脹し、表面には小葉

図1 橋本病の初診時臨床症状
橋本病調査研究班1,619例の集計による⁵⁾

甲状腺腫の形状 (1,551例)

甲状腺腫の硬さ (1,417例)

甲状腺腫の表面の性状 (1,368例)

シンチグラフィー所見 (1,032例)

図2 橋本病における甲状腺腫の性状とシンチグラフィー所見
橋本病調査研究班による⁵⁾

構造を思わせる凹凸に触れる。左右は必ずしも対称的には腫大せず、部分的に結節性、もしくは多結節性を呈することもある。ことに両葉の先端部のみが結節状に触れることが多く、その部分に軽い圧痛を認めることもある。中央部に腫大した錐体葉をふれることも多い。通常無痛性で嚥下運動によってよく動く。硬度は一般に弾性硬と表現されるが、若年者では上に述べた様に軟かく、触診では単純性甲状腺腫と区別出来ない場合も多い。

時には非常に硬く癌との鑑別を要することがある。鑑別点としては①よく触診してみると、

甲状腺腫が両側性であること、②周囲組織との癒着が少ない、③気管の圧排や反回神経麻痺による嚥声がみられないこと、④頸部にリンパ腺を触知しないこと、⑤軟X線または超音波にて石灰沈着を認めないことなどがあげられる。

一方、広い意味の「自己免疫性甲状腺炎」の中には上に述べたような甲状腺腫を有する古典的な橋本病のほかに、甲状腺腫大のみられないものも含めている。橋本病調査研究班による橋本病の診断基準（表1）の中にも「広義の橋本病」としてこのようなものが加えられている。原発性粘液水腫とも呼ばれるこれらの症例の大

表1 橋本病の診断基準〔厚生省特定疾患橋本病調査研究班1976年3月改訂〕

A. 確実な橋本病

びまん性の硬い甲状腺腫を有し、他に甲状腺腫の原因が認められず、下記の基準の一つまたはそれ以上満足するもの

- 1) 病理組織所見で橋本病の特徴（リンパ球浸潤、汙胞上皮細胞の変性、崩壊、線維化など）を認める。
- 2) サイログロブリンまたは甲状腺抽出液を抗原とする沈降反応が陽性を示す。

なお、甲状腺腫を触知せず、上記の基準の一つまたはそれ以上を満足するものは「広義の橋本病」としてここに含める。

B. 確からしい橋本病

- 1) びまん性の硬い甲状腺腫を有し、他に甲状腺腫の原因が認められず、甲状腺組織構成成分に対する体液性（または細胞性）抗体を認めるもの。
- 2) 甲状腺機能低下症（甲状腺腫はあってもなくてもよい）で、ほかに機能低下の原因が認められず、体液性（または細胞性）抗体を認めるもの。

（注：甲状腺腫を触知しないもの＝広義の橋本病）

C. 橋本病の疑い

- 1) びまん性の硬い甲状腺腫を有し、ほかに甲状腺腫の原因が認められず、ほかに異常がないのに血沈促進、膠質反応異常上昇、高γ-グロブリン血症を認めるもの。
- 2) 甲状腺機能低下症で、ほかに機能低下の原因が認められず、ほかに異常がないのに血沈促進、膠質反応上昇、高γ-グロブリン血症を認めるもの。

（注：甲状腺腫を触知しないもの＝広義の橋本病）

〔除外規定〕

A B Cのいずれの場合も既往歴を含めバセドウ病の除外を要する。とくに機能亢進、眼球突出または前脛骨粘液水腫などを認める場合は放射性ヨードまたは $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の甲状腺摂取率に対する T_3 抑制試験、TRHに対するTSHの反応、LATSの測定などによる鑑別が必要である。さらに、両疾患の合併は組織所見および沈降抗体など、Aのいずれかが満されなければ診断確定できない。

〔参考所見〕

自覚症状としては前頸部不快感、肩こりなどが認められることがある。また幼児、若年者の橋本病の甲状腺腫は比較的軟らかいので、注意を要する。

部分には何らかの甲状腺自己抗体が検出される

からである。

検 査

1) 甲状腺機能検査

橋本病を疑う時には甲状腺機能検査を必ず行わなければならない。その目的は甲状腺機能低下症の早期発見にある。通常、血清サイロキシン (T_4) と TSH の測定が行われる。血中 T_4 結合蛋白の変化が考えられる場合 (妊娠など) には T_4 とともに T_3 摂取率または T_4 結合グロブリン (TBG) の測定を行って遊離 T_4 指数を求めるか、または遊離 T_4 濃度を測定するのがよい。血中 T_4 が正常でも TSH の軽度上昇がみられることがあり、これは late-*hypothyroidism* の状態と考えられている。血中トリヨードサイロニン (T_3) は T_4 が低値となっても正常範囲に止まることがしばしばみられるので機能低下症の検出には適当でない。

一方、前項に述べたように甲状腺機能亢進症状を伴うような病型では、血中 T_4 、 T_3 とも上昇している。この場合、Hashitoxicosis による場合と急性増悪による甲状腺中毒症の場合とがあるが、この2つを鑑別するには甲状腺摂取率検査が有用である。前者では摂取率は増加しているのに対し、後者では著しい低値を示す。

一般の橋本病における甲状腺摂取率は正常、低値、高値のさまざまに診断的価値に乏しいが、過塩素酸カリ負荷による放出試験ではヨードの有機化障害が高率に認められる。

甲状腺シンチグラムでは一様な取り込みを示すものが約半数であるが、取り込みが不均一である場合には診断の一助となる。

2) 免疫学的検査

血清蛋白分画では γ グロブリンが増加し、A/G 比の低下、膠質反応の異常、赤沈の促進などがみられる。

甲状腺に対する自己抗体の検査としてはサイログロブリン (Tg) に対する沈降反応が本症に特異的であり、診断基準 (表1) にあげられ

ているが、その検出率は低い。現在ルチン検査として広く用いられているサイロイドテストおよびマイクロゾームテストは Tg およびマイクロゾームを抗原とした感作赤血球凝集反応による抗体測定法である。これらを用いると橋本病では抗 Tg 抗体、抗マイクロゾーム抗体がそれぞれ55%および68%に検出され、両テストを併せ行くと78%でいずれかが陽性である⁷⁾。これらの抗体は甲状腺自己免疫現象の存在を示すものであるが、橋本病に特異的ではなく、バセドウ病でもほぼ同様に検出される。従って診断にはバセドウ病の除外が必要である。

最近バセドウ病ではより特異的な抗体として TSH 受容体抗体の存在が明らかにされてきたが、橋本病でも少数例に TSH 受容体抗体が検出される⁸⁾。これらは特発性粘液性腫に属する患者の約20%にみられるもので、バセドウ病患者の抗体が甲状腺刺激活性を持つものに対し、これら患者の抗体は生物活性を持たないブロッキング抗体であることが判明している⁹⁾。このような抗体の存在がこれら患者での TSH の作用を阻害し、甲状腺腫大のない機能低下症を発現させるものと考えられている¹⁰⁾。

細胞性免疫異常に関しては甲状腺組織抗原に対する白血球遊走阻止試験などで感作 T リンパ球の存在が検出されているが、手技が簡単でないため広く用いられるには至っていない。

表2 橋本病の病理組織学的診断基準と病理分類¹¹⁾

<必要条件>

- 1) リンパ球系細胞の浸潤
- 2) 甲状腺濾胞上皮細胞の変性

<病型分類>

- 1) 散在型: 正常に近い甲状腺濾胞が数個以上集団をなして残存しているもの
- 2) びまん型: 上記所見の残存していないもの

3) 甲状腺組織検査

橋本病は元来病理組織学的に定義された疾患であるので、確定診断は今日でも通常組織所見

によっている(表1)。針生検もしくは吸引生検法により検査が行われているが、病理組織学的診断基準は表2に示す通りである。

診 断 基 準

Table 1 の診断基準は橋本病調査研究班により作成されたものである。確定診断のためには上記のごとく沈降反応陽性の場合を除き組織検査を必要とするわけであるが、実際には臨床な

らびに検査所見をもとに、生検を行わないでも“確からしい橋本病”の診断が可能である。ただし抗体陰性例では組織診によらない限り診断がつかず疑診に止まる。

治 療

甲状腺腫が大きい場合、あるいは小さくても甲状腺機能低下症の認められる場合には甲状腺ホルモン製剤(乾燥甲状腺末またはサイロキシン)による補償療法を行う。これにより甲状腺腫は徐々に縮小し、自覚症状も消失してくるの

が普通である。特に甲状腺の腫大傾向が著しく圧迫症状を呈する場合や急性増悪期にはステロイドホルモンの甲状腺内局所注入も行われることがある。

参 考 文 献

- 1) Hashimoto H: Zur Kenntniss der Lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 97: 219~248, 1912.
- 2) Maruchi N, Furihata R and Makiuchi M: Population surveys on the prevalence of thyroid cancer in a non-endemic region. Nagano, Japan, Japan Int J Cancer 7: 575~583, 1971.
- 3) 鳥塚莞爾: 甲状腺疾患患者実態調査の集計報告。厚生省特定疾患橋本病調査研究班, 昭和50年度研究業績, p. 1~4, 1975.
- 4) 中島博徳, 他: 小児慢性甲状腺炎の疫学的研究。厚生省特定疾患橋本病調査研究班, 昭和49年度研究業績, p. 1~5, 1974.
- 5) 鳥塚莞爾: 橋本病調査個人票の集計成績および他の甲状腺疾患との鑑別に関する検討。厚生省特定疾患橋本病調査研究班, 昭和50年度研究業績, p. 5~29, 1975.
- 6) Amino N, et al: Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 42: 296~301, 1976.
- 7) 鳥塚莞爾: 橋本病. 臨床病理 23: 250~254, 1975.
- 8) Endo K, et al: 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.
- 9) Konishi J, et al: Inhibition of thyrotropin-induced adenosine 3'5'-monophosphate increase by immunoglobulins from patients with primary myxedema. J Clin Endocrinol Metab 57: 544~549, 1983.
- 10) Konishi J, et al: Primary myxedema with thyrotrophin-binding inhibitor immunoglobulins. Clinical and laboratory findings in 15 patients. Ann Intern Med 103: 26~31, 1985.
- 11) 嶋崎昌義: 病理組織学的診断基準について。厚生省特定疾患橋本病調査研究班, 昭和50年度研究業績, p. 31~36, 1975.