同胞 2 名に舌下部甲状腺の認められた 原発性甲状腺機能低下性侏儒症の 1 例

東京大学医学部中尾内科（教授 中尾喜久）

中 尾 喜 久 内 村 英 正 関 原 久 彦
青 木 洋 祐 長 滝 重 信 鎮 目 和 夫

A CASE OF DWARFISM DUE TO NON-GOITROUS
PRIMARY HYPOTHYROIDISM WITH SUBLINGUAL THYROID.
WHICH WAS ALSO OBSERVED IN TWO SISTERS

Kiku NAKAO, Hidemasa UCHIMURA, Hisahiko SEKIHARA
Yosuke AOKI, Shigenobu NAGATAKI and Kazuo SHIZUME

The Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 19才の女，侏儒症のため入院した。妊娠出産は正常で，生下時体重2800gであつたが入院時，身長 120.9cm，体重 29kgと 8 才相当であつた。学業成績は高校まで進み中等度で，IQは78であつた。体格は小児様で皮膚は黄色貧血様で，あらく乾燥し，顔面は浮腫様で鞍鼻を認め，頭髮は濃く乾燥している。頸部に甲状腺腫をふれない。腹部は膨隆し軽度の臍ヘルニアがある。アキレス腱反射の戻りがきわめて遅い。検査所見は中等度の貧血，血清コレステロール高値を示し，さらにBMRは暦年令で+3%，身体年令で-20%，骨年令では-25.5%であつた。PBI 1.0 γ /dl, ^{131}I uptake 2.4%，シンチグラムは舌下部甲状腺を示した。TSHに反応しなかつた。他の内分泌学的検査はほぼ正常であつた。同胞 3 名中 2 名の姉は一卵性双生児であり，双方に舌下部甲状腺を確かめた。一方の姉に精神障害を認めた。また本家系で全身性脱ヨード酵素の異常を思わせる所見をえた。

甲状腺腫性クレチンと異なり非甲状腺腫性クレチンが家族的に出現することは，比較的稀なことでとされているが¹⁾²⁾，われわれは，原因不明とされる sporadic cretinism で，位置異常，家族的出現を伴なう例，すなわち，原発性甲状腺機能低下による侏儒症で，その同胞 2 名に，患者と同様，甲状腺シンチグラムにより，舌下部甲状腺を確認し，かつ一方に甲状腺機能の低下を認めた例を経験した。同様の症例が今後も報告されれば，その原因の究明の手がかりとなることと思う。

症 例

T.T., 19才，女子。

主訴： 侏儒症の精査。

既往歴： 特記すべきことはない。

現病歴： 妊娠出産時異常なく，生下時体重は 2800g と正常であつたが，以後歯牙萌出 1 年，立上り 1 年 3 カ月，歩行 1 年 6 カ月と遅れる傾向を示し，7 才では正常身長 114cm に対して 98cm，体重は正常 20kg に対して 16.5kg であり，15 才では 147cm の正常値に対して 117cm，体重は同じく 38kg に対して 24.5kg と成長に従って一層遅延傾向は顕著

となった。入院時の身長は120.9cm、体重は29.0kgであった。幼児のころから皮膚は乾燥しがちで発汗少なく、ざらざらしていたと言う。また出産時から毳毛は多く、とくに背部に著明であり、頭髪は濃くあらかつたと言う。

眼瞼はepicanthus様であった。知能は乳幼児期には同年月出生のものに比してやや発語等がおそく、就学後は、中学までは中等度、高校では中の下の成績を収めている。3～4年前から寒さに特に敏感となつている。現在まで、月経は未だ認められていない。また幼児期から食欲は正常であったが、摂取量は比較的少なく、便秘の傾向を示し、3日に1回位の排便しかなかったとのことである。

入院時主要所見

体格は倭小で頭が大きく胸が太く、かつ下肢は短い小児様である。

皮膚は黄色を帯び、やや貧血様で、背部に生毛が著明である。触れるとざらざらと荒く、乾燥している。四肢伸側では表皮の落屑傾向を示している。恥毛、腋窩毛は認められない。声は太く低音である。

顔面は蒼白であり、口唇は厚く浮腫様、puffyである。鞍鼻を示す。頭髪は乾燥して濃く、眼瞼結膜は軽度の貧血を示しているが、眼球結膜に黄疸を認めない。瞳孔正円、対光反射は正常であった。眼底に異常はなかった。口腔内に巨舌を認めない。頸部は甲状腺腫をふれず、またリンパ節の腫脹もなかった。胸部では、乳房の発達悪く、肋骨弓が下に開いている。心臓の拡大はないが、心尖部に軽度の収縮期雑音がきかれた。

肺野は正常肺泡音であった。

腹部は著明に膨隆しており、きわめて軟らかく、軽度の臍ヘルニアを認めた。肝は鎖骨中線で1.5横指ふれ、きわめて軟らかい。脾、腎はふれなかった。四肢に浮腫なく、腱反射はアキレス腱反射の戻りがきわめて遅い以外は正常であり、病的反射は認めなかった。

脈拍68/分、血圧96/72であった。

写真1. 患者

入院後諸検査

尿尿；異常なし。血液；Hb 8.8g/dl、赤血球 227×10^4 、白血球4400(桿状球 4.0、多核球51.0、好酸球 1.0、好塩球0、単球 2.0、リンパ球42.0%)。網状赤血球7%、血小板 23.9×10^4 、Ht 27%。血液生化学；TP 8.4g/dl、A/G 1.1、Na 138、K 3.9、Cl 101、Ca 8.7、P 2.8、urea N 12.5、creatinine 0.7、total cholesterol 262mg/dl、amylase 8、creatine phosphokinase 9.1。肝機能；MG 6、ALPase 3.0、TTT 4、ZnST 6、BSP (45分) 2.5%、GOT 69、GPT 44。腎機能；Fischberg 1020、PSP 15分25% 2時間55%、GFR 93、RPF 414、RBF 618、FF 0.224。心電図；right ventricular preponderance。ベクトル心電図；within normal limits。胸部X線写真；異常なし。血清フォレーゼ；TP 7.7、alb 58.4、 α -gl 6.6、 β -gl 14.4、 γ -gl 20.6。血清学的検査；ASLO 100以下、CRP (—)、Wasserman R (—)、Coomb's test (—)、RA test (—)。胃透視；異常なし。頭蓋X線写真；トルコ鞍等すべて正常。身体計測；身長120.5cm、体重28.2kg、坐高71.3cm、頭囲54.7cm、比坐高59.29cm (8才では55.28cm)、躯幹に比して下肢が短かく、また頭が大きい所見で、8才に相当する。

写真2. 2名の姉（左姉A，右姉B）

骨年令； 手根骨，橈骨，尺骨の骨端出現の程度から5才に相当するものであつた。

歯牙年令； $\frac{621}{6421} \mid \frac{1246}{126}$ の永久歯萌出

$\frac{EDC}{C} \mid \frac{C}{CDE}$ の乳歯残存， $\frac{7543}{753} \mid \frac{359}{3457}$ の永久歯歯牙埋伏を示し，9～10才相当のものである。

I Q (W A I S)； 78 (字語性87，動作性72)。

記銘力； 有関係語 8—10—10，無関係語 2—5—7。

ロールシャッハテスト； 反応数，反応時間ともに正常，把握力やや弱く自己中心傾向，平板傾向あり．とくに遅鈍は著明ではない。

脳波； basicに7c/sのslow alpha patternが認められ，ときに孤立した4～5c/sの徐波を混入するが，spike等は認めず，また左右差もない。

甲状腺機能； BMRは暦年令（19才）の計算では+3%，骨年令（5才）では-25.5%，身体年令（8才）では-20%，歯牙年令（9才）では-18%．PBI 1.0 γ /dl. ^{131}I uptake 2.4% (24時間)． T_3 resin uptake 23.6%．scintigram 舌下部甲状腺を思わせるもの．TSH負荷試験（チトロパール10units, i.m.投与）前 2.4%，TSH 5単位2日投与後の ^{131}I uptake 3.7%．

写真3. 患者と2名の姉たちの甲状腺シンチグラム

抗甲状腺抗体(抗サイログロブリン抗体)陰性．耳鼻科的検査で，舌根部に甲状腺を認なかつた． ^{131}I 標識diiodotyrosine (D^{131}IT) 静注投与後の尿中 D^{131}IT 排泄量；1時間14.5%，2時間7.1%，4時間2.1%とほぼ正常値が得られた。

^{131}I 標識 thyroxine (T_4^{131}I) 静注投与後の T_4^{131}I 崩壊量 (triiodothyronine 30 γ /day 投与中)， $\text{T}_4^{1/2}$ 3.5日．daily volume turn over 2.2 l/day. T_4 degradation rate 22 γ /day. その他の内分泌学的検査； growth hormone 早朝空腹時4.0, 3.5 $\text{m}\mu\text{g}$ /ml とほぼ正常である。

Regular insulin 3単位投与後のGHの変動，30分 2.1 $\text{m}\mu\text{g}$ /ml, 60分 9.0, 90分 7.5, 著明な上昇はないが，反応は認められる．少なくとも pituitary dwarfism は否定できる。

メトロピンテスト； 前 2.2 mg /day (urine 17-OHCS) 1日 4.2, 2日 13.4.

ACTHテスト ($\beta^{1-24}\text{ACTH}$ -Z50 γ i.m.)； 前 1.2 mg /day (urine 17-OHCS), 1日 11.6, 2日 64.0.

Rapid ACTHテスト (250 γ , i.v.)； 前 7.2

γ /dl (plasma cortisol) 30分33.1, 60分42.0等, 以上いずれも正常に近い反応を示している.

Dexamethasone 2mg静注投与後のplasma cortisolの変動.

前 9.5 γ /dl, 30分 5.6, 2時間 5.8とcortisolのdegradationの延長がみとめられた.

尿中ゴナドトロピン 4単位以下. 尿中17-KS 3.7mg/dayとほぼ正常である.

副甲状腺機能: 血清Ca, P, al-P-ase, urea N等正常, 燐クリアランス10.7, 燐再吸収率85.3%.

Ca負荷テスト;

第1日目尿中燐<第2日目尿中燐.

第2日目血漿燐<第1日目血漿燐.

副甲状腺機能のいちじるしい障害はない.

糖負荷試験: 前 87mg/dl, 30分167, 60分124, 2時間 119, 3時間 114と正常な曲線を描いている.

血液学的検査: 血清鉄49 γ /dl, 総鉄結合能407, 不飽和鉄結合能 358, 飽和率12.1%と鉄欠乏性貧血を思わせる所見, 骨髓穿刺所見, 細胞数正

常, 盛んな赤芽球の増殖が認められた. 鉄染色ではsideroblastを認めなかった.

胃液酸度曲線は無酸症であつたがヒスタミンによく反応し, 総酸度は60まで上昇している.

ヒスチジン負荷(15g経口)後の尿中formiminoglutamic acid排泄(Tabor and Wyngardenの方法による30 μ g/ml以下で), 葉酸代謝異常を認めることができなかった.

以上まとめると,

1) 中等度貧血があり, 血清鉄は49 γ /dlと低値である.

2) 血液生化学で総コレステロール 262mg/dlと高値である.

3) 身体計測では8才, 骨年齢で5才に相当する.

4) IQ78と精神薄弱に近いが学業は中等度で高校まで進み, いちじるしい知能障害はない. しかし, 脳波に軽度の異常が認められている.

5) 甲状腺機能は原発性の機能低下を示し, 甲状腺そのものの発生異常が認められる.

6) その他の内分泌機能はほぼ正常であるが,

表1. 患者とその家族の検査所見

	患 者	父	母	兄	姉A	姉B
身 長cm	120.9	165.0	150.0	178.0	150.0	145.0
体 重kg	29.0	58.0	43.0		48.0	41.5
現 在	侏儒症	健康	健康	健康	健康	精神障害
甲 状 腺 機 能	BMR%	*+3			-4	-8
	PBI γ /dl	1.0		5.8		2.6
	¹³¹ I uptake (24時間)%	2.4		17.2		11.0
	T ₃ resin uptake%	23.6	29.1	28.4		28.0
	T. cholesterol mg/dl	262	180	216		190
	Scintigram	Sublingual thyroid	正常	正常	正常	Sublingual thyroid

* 暦年で計算したもの

骨年齢(5才) -25.5%

身体年齢(8才) -20.0%となっている.

原発性無月経がある。

家族歴； 母方の家系に双生児が2対認められる。すなわち、患者の祖父は双生児の一方であり、また患者の母親の叔父が双生児である。しかし、父母両家系に甲状腺疾患を思わせるものではなく、また血族結婚もみとめられない。患者は5人兄弟姉妹の末子であり、3名の姉のうち長女は生後2カ月で死亡（死因不明）している。下2名の姉は互いに一卵性双生児である。姉Aは外見上全く健康であるが、姉Bは18才の時に関係妄想が出現、以後精神分裂症として治療をうけていた。しかし、臨床的に身長 145cm、皮膚は貧血様かつ乾燥して荒く、また頭髮は濃く乾燥しており、月経不順を認める。また腱反射でアキレス腱反射の戻りが遅いことなどから甲状腺機能低下症を示した。さらに甲状腺機能検査で機能低下の所見がえられ、最近、甲状腺機能低下による精神障害であると考えられている。兄は全く健康である。表1にみられるごとく患者の両親は正常と考えられるが同胞の双生児の姉たちは、AはBにやや体格で優っている。また臨床的にも検査所見でも甲状腺機能は正常範囲に入っている。姉Bについてはその他の検査で、尿中17-KS 6.4mg/day, growth hormone 早朝空腹時 1.5m μ g/ml, insulin 負荷 (0.1

単位/kg) 30分後 5.0, 60分後 6.0, 90分後 1.0。

ACTHテストでは前 0.8 mg/day, 40単位筋注で1日目 5.2, 40単位追加2日目 5.55, 3日目 5.48 という値がえられている。さらに本家系について、¹³¹I標識diiodotyrosine静注投与後の尿中D¹³¹I排泄量をみると表2に見られるごとく、母親と2名の姉については、正常人の尿中排泄%より多いという結果をえた。患者ではほぼ正常の値であった。姉Bについては患者と同様に¹³¹I標識thyroxine(T₄ ¹³¹I)静注投与後の血清T₄ ¹³¹Iの測定から、その崩壊状態をみたところ T_{1/2} が 6.5日, daily volume turn over は40.7r/dayとT₃で治療中であるためかほぼ正常の値がえられた。

考 案

本例が甲状腺の発生異常を伴う原発性甲状腺機能低下症であることは、以上のべて来たことから明らかである。sporadic non-goitrous cretinの範疇に入るものと考えられる。また成長の障害は諸検査成績から甲状腺機能低下によるものであることは確かである。とくに歯牙、骨の发育障害等にはつきりあらわれている。つぎに以下いくつかの点について考察を行なつてみたい。

1. 甲状腺は、胎生期第3週に咽頭上部の腹壁上皮から突出した原基が甲状腺結節となり漸次下降し、胎生第4週に両側方に膨隆し両葉を形成し中央部は峽部を形成する。下降の際に、心臓、大血管の下降と変位に関連し、正常の第一気管軟骨輪の高さをとらずに種々の高さに来ることがあり、舌下部甲状腺もその例であると考えられる。機能低下症や圧迫症状の出てこない正常人での甲状腺の位置異常がどのくらいの頻度であるかを知することは困難であり、偶然の機会に発見されるくらいであろう。

2. 本症例が原発性甲状腺機能低下による侏儒症であることは確かであるが、甲状腺の位置異常とそのホルモン産生能力の障害とは、舌根部甲状腺や胸腔内甲状腺が発見される端緒が、その機能低下ではなく、むしろ圧迫症状であることが多いことから、必ずしも並行するものではないと

表2. Urinary excretion of ¹³¹I labeled L-diiodotyrosine (LD¹³¹IT) after intravenous administration.

subject	%labeled iodine in urine as LD ¹³¹ IT		
	collection period, hs		
	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4
normal*	15.36	7.09	4.17
患 者	14.5	7.1	2.1
母 親	26.1	12.1	6.6
姉 A	37.1	32.0	27.9
姉 B	28.3	17.6	11.5

* T. Kusakabe and T. Miyake.: J. clin. Endocr. より。

考えられる⁸⁾。散発性非甲状腺腫性クレチン35例について、シンチグラムで調べた Garb の報告によると athyrosis 18例 (51%), dysgenesis 9例 (26%), maldescent 8例 (23%) であり、本例は maldescent に該当するものと思われる⁴⁾。maldescent に入るものは、他の group においては、男女の出現率がほぼ同じであるのに、圧倒的に女子に多く、甲状腺シンチグラムを利用した舌下部甲状腺の報告例19例 (1953年～1953年まで) のうち16例が女性であること、さらに Neel, Carrらの54例の報告を検討しても女性に多いことは確かであろうと考えられる¹⁾²⁾⁵⁾。

3. 甲状腺腫性クレチンが家族的に出現することはよく知られており、このことはその病因が多分に遺伝学的問題を含んでいることを考えさせるが¹⁾⁶⁾、非甲状腺腫性クレチンが家族的に出現することはまれとされており、血族結婚のある家系に、時にみられる¹⁾。Warkanyらによれば、一卵性双生児の一方のみにクレチンを生じた例があり、報告者らは遺伝的原因よりは、母親の妊娠時の身体状況にその病因を求めている⁷⁾。Warkanyの例は母親は妊娠時に甲状腺機能低下の状態にあり、また本患者と同様母方の家系に2対の双生児がみとめられていることは興味深い。

4. 甲状腺腫性の機能低下症についてはそのホルモン産生過程における先天性の異常が見出され、その病因の説明も、遺伝的に受継がれた先天性代謝障害であることが次第に明らかにされているのであるが⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾、本例のごとく甲状腺腫のない発生異常によるクレチンの病因についてはこれまでも明らかでないことが多い。しかし、本患者、またその家族について全身性の脱ヨード酵素の異常を思わせる所見を考えると、やはり本例においては先天性の代謝障害が存在するのではないかと推定される。さらに、この代謝障害が甲状腺組織が正常に発生しなかつたことと関連していることも考えられる⁸⁾。

5. 甲状腺組織の発生を妨げる因子は依然明らかでないが、本例のごとく、両親、またその家系

に全く異常は見出されていないが、その子供に突然発生し、かつ同胞女子に多く出現していることは、母親の妊娠時の状況が重要な因子であると思われるが、一卵性双生児の双方に異常が出現していることを考え合せると遺伝的な因子も考慮すべきであると考えられる¹⁾。さらに他の内分泌疾患、トキソプラズマ症などの感染症、橋本病などの自己免疫疾患と考えられている病気などが考えられるが、本例では現在までの検索のところそのような原因的事項は見当らない。

6. ホルモン欠乏による症状発現については、甲状腺の発生が妨げられ、その結果ホルモン産生過程に障害が起こればホルモンの欠乏状態が発生する。胎児期、出産後の成長に必要な甲状腺ホルモン量とホルモン産生可能な甲状腺組織が、その量に応じきれなくなつたときに症状があらわれて来るものと考えられる⁸⁾。したがって胎生期にすでに不足、または欠如していれば、生下時すでに甲状腺機能低下の状態を示し、また生後その成長に従って不足が起こって来れば、その時に症状が出るものと考えられる。本例においては、生後間もなく甲状腺機能低下の存在を思わせる症状が認められているが、知能の発達がいちじるしくは侵されていない点、また、甲状腺がわずかながら¹³¹Iを摂取する点より、甲状腺ホルモンの欠如は完全でなく、ある程度のホルモン分泌が行なわれていたものと思われる。

以上、いずれにしても本例のごとき甲状腺発生異常による原発性甲状腺機能低下症に伴なう侏儒症において、

1) 甲状腺が何故に正常に発生しえなかつたのか。

2) 甲状腺の発生が正常でなかつたことが、何故そのホルモン産生能に障害を起こしたのか。

3) ホルモンを全く産生しないことはない点から、産生過程は正常人のそれと同じなのか。等が問題として今後も残されると思う。したがって同様症例が多数集められ、遺伝的、発生学的、生化学的に解明されることが期待される。

なお本患者は、診断確定後 triiodothyronine 30 γ /day による治療を開始し、約 1 カ月の経過で、顔貌、腹部膨隆、腱反射の正常化、血清コレステロールの低下、BMR の著明な上昇がみられ、現在も外来的に経過観察中である。

文 献

- 1) J.V. Neel, E.A. Caar, W.H. Beierwaltes, and R.T. Davidson: Genetic Studies on the congenitally Hypothyroid. *Pediatrics*, 27 : 269, 1961. —
- 2) E.A. Carr, W.H. Beierwaltes, J.V. Neel, R.T. Davidson, G.H. Lowrey, V.N. Dadson, and J.H. Tanton: The various types of thyroid malfunction in cretinism and their relative frequency. *Pediatrics*, 28 : 1, 1961. —
- 3) E.M. McGirr and V.H. Hutchinson: Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxedema. *J. clin. Endocr.*, 15 : 668, 1955. —
- 4) M. Garb: The role of thyroid dysgenesis and maldevelopment in the etiology of sporadic cretinism. *J. Pediat.*, 60 : 830, 1962. —
- 5) H.J. Andersen: Studies on Hypothyroidism in Children. Suppl. 125, *Acta paediat.*, 50 : 50, 1961. —
- 6) J.H. Hutchinson, E.M. McGirr: Hypothyroidism as an inborn error of metabolism. *J. clin. Endocr.*, 14 : 869, 1954. —
- 7) J. Warkany and T.K. Selkirk: Discordant monozygotic Twins. *Amer. J. Dis. Child.*, 89 : 144, 1955. —
- 8) J.B. Stanbury and A. Querido: Genetic and environmental Factors in cretinism: a classification. *J. clin. Endocr.*, 16 : 1522, 1956. —
- 9) J.B. Stanbury, J.W.A. Meijer and A.A.H. Kassenaar: The Metabolism of iodotyrosine. The Metabolism of mono- and di-iodotyrosine in certain patients with familial goitre. *J. clin. Endocr.*, 16 : 848, 1956. —
- 10) R.H. Parker and W.H. Beierwaltes: Inheritance of Defective Organization of iodine in familial goitrous cretinism. *J. clin. Endocr.*, 21 : 21, 1961.