サイログロブリン合成障害による家族性甲状腺腫の1例

信州大学医学部順応医学研究施設内分泌内科

相澤 徹[◇] 佐藤 晃 多和田真人 小泉 陽一
四元 正一 池尻 研治 雪村八一郎 橋爪 潔志
岩佐 寧 原田 暁 大竹 正夫 小島 章
高須 信行 小谷 雅宜 女屋 敏正 山田 隆司

京都市民病院内科

日下部恒輔

北里バイオケミカルラボラトリーズ

佐藤 誠也

A CASE OF CONGENITAL GOITER DUE TO IMPAIRED THYROGLOBULIN SYNTHESIS

Toru AIZAWA, MD, Akira SATO, MD, Masato TAWATA, MD, Yoichi KOIZUMI, MD,
Shoichi YOTSUMOTO, MD, Kenji IKEJIRI, MD, Yaichiro YUKIMURA, MD,
Kiyoshi HASHIZUME, MD, Yasushi IWASA, MD, Akira HARADA, MD,
Masao OHTAKE, MD, Akira KOJIMA, MD, Nobuyuki TAKASU, MD,
Masanobu KOTANI, MD, Toshimasa ONAYA, MD
and Takashi YAMADA, MD

Department of Medicine, Institute of Adaptation Medicine, School of Medicine, Shinshu University
Tunesuke KUSAKABE, MD

Section of Endocrinology, Kyoto City Hospital

Seiya SATO, PhD

Kitasato Biochemical Laboratories

概要 近親婚の子弟で、20才の男性が構音障害と嗄声を主訴として来院した。身長145cm、体重45kg、IQ 63と明らかに身心共に発育障害があり、甲状腺腫は中等度で柔かく両葉に数個の腫瘤を触れた。甲状腺機能検査では血中T₄ 1.7μg/dl、BEI 1.8μg/dlと低値にも拘らず、血中PBIは8.6μg/dlと正常域にあつた。TRHテストではTSHの過剰分泌が認められ、甲状腺ヨード摂取率は高値で血中T₄は114ng/dlと正常域に保たれていた。甲状腺ホルモン合成障害の部位を明らかにする目的で行なつたパークロレイトテストは陰性、¹²⁵I-DITを用いた脱ヨード化テストは正常であつた。さらに甲状腺組織内の可溶性蛋白を分析したところ、サイログロブリンが15.8%と著明に少なく、サイロアルブミンが84.2%と異常高値であつた。一方甲状腺中のペルオキシダーゼ、蛋白分解酵素の活性は共に正常域にあつた。以上の検査結果より、本例の甲状腺ホルモン合成障害はサイログロブリン合成障害によるものと判明した。また、両親は健康で、同胞は性別の如何を問わず甲状腺腫と発育障害のあるところから、本例は常染色体性劣性遺伝である事が明らかとなつた。

〔昭和50年10月19日 第57回信越地方会推薦〕

緒 言

家族性甲状腺腫は1897年Osler¹⁾により初めて報告され、その後研究が進められた結果、甲状腺癌(髄様癌)、腺腫、慢性甲状腺炎、食餌性因子等による家族性甲状腺腫が除外され、今日「先天性酵素欠損による甲状腺腫」として総括されている²⁾。酵素欠損にも幾つかのタイプがあり、その程度も極めて軽度のものから重篤なものに到る迄様々である。このため小さな甲状腺腫を有し、Eumetabolicなもの³⁾から巨大な甲状腺腫が有り、明らかにhypothyroidになつているもの⁴⁾迄臨床症状は実に多彩である。このような臨床症状の多彩さに加えて、酵素欠損そのものを直接証明する事が困難であるため、「先天性酵素欠損による甲状腺腫」は全く見逃されているか、あるいは推論されているが診断されずに放置されている事が多い。

われわれは最近近親婚の子弟4人全員に甲状腺腫を認め、しかも甲状腺腫が癌、慢性甲状腺炎、食餌性因子によるものではないと考えられるに到つたため、各種の生化学的分析を行ない、その病態をより明らかにする事ができたのでここにその概略を報告する。

症 例

患者： 20才、男性、印刷工。

主訴： 構音障害、嚔声。

家族歴： 両親の両親が兄弟同志という単なるいとこ婚より、さらに濃厚な近親婚の子弟である。他の同胞3人には何れも患者と同様に甲状腺機能低下症、発育障害、および甲状腺腫があるが、両親も含めて他の血縁者には甲状腺疾患はない(図1)。

既往歴： 13才時単径ヘルニア修復術、19才時虫垂切除術が行なわれた。その他に特記すべき事はない。著しい便秘や寒がりの傾向はない。

現病歴： 生下時体重3.5kg、生下時甲状腺腫には気づかれず、歩行開始、発語に遅滞はなかつた。しかし小学校入学前既に体格は目立つて小さく、小中学校を通じて学業成績は極めて振わなかつた。小学校低学年時より徐々に発語が不明瞭となり、16才頃から嚔声も加わり耳鼻科医を経て

図1. 家族歴. 1) 本症例, 2) 22才, 甲状腺ホルモン服用中, 3) 24才, 甲状腺ホルモン服用中, 8才時甲状腺腫摘除, 4) 26才, 甲状腺ホルモン服用中, 8才時甲状腺腫摘除, 5) 早産で生直後死亡, 6) 生後10ヵ月で死亡(死因不明)

当科に紹介された。甲状腺腫の出現時期は明らかでない。

入院時現症： 身長145cm, 体重45kg, 脈拍毎分90で整, 緊張良好で血圧は102~60mmHgであつた。発音は構音障害と嚔声のために聞きとりにくい。皮膚は正常で著しい乾燥や粘液水腫様変化はなく, 粘液水腫反射は認められない。甲状腺腫は中等度で柔らかく, 血管雑音を聴取せず, 自発痛, 圧痛なく, 癒着もない。左葉小指頭大のやや硬い腫瘍を触知するほか, 両葉に散在性に小豆大またはそれ以下の小さな硬い腫瘍を数コ触知した(図2)。腋毛を全く欠き, 恥毛は少なく顔面には殆どひげを認めない。頸部, 腋下, 単径部にリンパ節を触知

図2. 甲状腺腫. 左葉の腫瘍は, 外観からも判然としている。

表1. Laboratory data.

Peripheral Blood	
RBC	416×10 ⁴ /mm ³
WBC	4500 /mm ³
Hgb	12.6 g/dl
Ht	35.9 %
Platelet	14.8×10 ⁴ /mm ³
Wa-R (-)	
Urinalysis	
Protein	(-)
Sugar	(-)
RBC	(-)
PH	7.5
EKG	n.p.
EEG	n.p.
IQ	63
Blood Chemistry	
Na	145 mEq/l
K	4.1 mEq/l
Cl	106 mEq/l
Ca	4.2 mEq/l
P	3.7 mg/dl
Fe	120 µg/dl
TP	6.7 g/dl
Alb	63.1 %
α ₁ -Glob	2.8 %
α ₂ -Glob	7.9 %
β-Glob	9.9 %
γ-Glob	16.2 %
BUN	13 mg/dl
Uric Acid	4.8 mg/dl
GOT	12 unit
GPT	19 unit
LDH	216 unit
alk-P-ase	10.8 unit
ZTT	5.4 unit
TTT	3.2 unit
Cholesterol	96 mg/dl
T.Bil.	0.9 mg/dl
Triglyceride	48 mg/dl
Amylase	50 unit

せず、胸部理学的所見では心拡大、心雑音等の異常所見なく、腹部では肝、脾、腎を触知しない。声帯は耳鼻科的に異常なく、極めて軽度の職業性難聴があるものの、日常生活に必要な聴力は充分保たれている。眼底、視野、視力に異常なし。X線写真でトルコ鞍の容積は 688mm³と正常範囲であつた（正常値250～800mm³）⁵⁾。しかし先天性甲状腺機能低下症に良く見られるという、大腿骨頭の不規則な複数の骨化中心が右側に認められた。

入院時検査所見（表1）

一般的検査：末梢血、血清電解質、蛋白分画等は全て正常範囲内にあり、肝機能および腎機能正常。便、尿に異常なかつた。コレステロールは常にやや低値を示した。心電図は正常で低電位なく、脳波は正常であつたが、患者は明らかな知能発達の障害を有し、IQも63と著明に低値を示し

表2. Endocrinological data.

Thyroid			
T ₃	114 ng/dl	I-131 uptake	57.3% (24h)
T ₄	1.7 µg/dl	Perchlorate test	(-)
BEI	1.8 µg/dl	MHA	(-)
PBI	8.6 µg/dl	TA	(-)
TBC	22.4 µg/dl	BMR	-18.2%
Adrenal			
Urinary	17-OHCS	4.6 mg/d	Serum 11-OHCS
	17-KS	5.8 mg/d	8:00 am 14.3 µg/dl
			12:00 am 11.5 µg/dl
			6:00 pm 4.1 µg/dl
			12:00 pm 0.7 µg/dl
Pancreas			
50 g OGTT			
	Blood Sugar	IRI	
before	75 mg/dl	15 µU/ml	
30'	120 mg/dl	29 µU/ml	
60'	126 mg/dl	38 µU/ml	
90'	105 mg/dl	20 µU/ml	
120'	115 mg/dl	34 µU/ml	
180'	99 mg/dl	26 µU/ml	
Pituitary			
TRH test			
	TSH		
before	100 µU/ml		
15'	more than 320 µU/ml		
30'	more than 320 µU/ml		
45'	more than 320 µU/ml		
60'	more than 320 µU/ml		
LH-RH test			
	LH	FSH	
before	11.0 mIU/ml	12.5 mIU/ml	
15'	37.0 mIU/ml	12.5 mIU/ml	
30'	37.5 mIU/ml	16.5 mIU/ml	
45'	44.0 mIU/ml	13.3 mIU/ml	
60'	31.0 mIU/ml	13.5 mIU/ml	
HGH secretion test-1			
Insulin 4.4 U I V		HGH	Blood Sugar
before		2.0 ng/ml	78 mg/dl
15'		1.0 ng/ml	53 mg/dl
30'		1.5 ng/ml	50 mg/dl
45'		3.5 ng/ml	55 mg/dl
60'		3.5 ng/ml	65 mg/dl
HGH secretion test-2			
L-DOPA 750 mg P O		HGH	
before		1.5 ng/ml	
15'		2.7 ng/ml	
30'		2.7 ng/ml	
45'		4.3 ng/ml	
60'		3.0 ng/ml	
90'		3.7 ng/ml	
120'		2.5 ng/ml	
ACTH level			
8:00 a.m.		49.8 pg/ml	
11:00 p.m.		22.6 pg/ml	

た。

内分泌学的検査（表2）：甲状腺機能検査では、血中T₄ 1.7µg/dl, BEI 1.8µg/dlと明らかに低値を示すにも拘らず、PBIが 8.6µg/dlと正常値を示した事は極めて特徴的な事実であつた。TRHテストでは、血中TSH濃度が刺激前 100 µU/ml, 刺激後15分, 30分, 45分, 60分は全て320 µU/ml以上と著しい過剰反応を示した。マイクロ

ゾーム抗体 (MHA), サイログロブリン抗体 (TA), 共に陰性で甲状腺腫の硬度も橋本病の甲状腺腫とは全く異なつたものであつた。以上のデータが甲状腺機能低下を示すにも拘らず, 血中 T_4 は 114ng/dl と正常下界にあり普通の甲状腺機能低下症とは異なつていた。また ^{131}I 摂取率は 57.3% と高く, パークロ・レイトテストでヨードの遊出が殆どなかつたことからヨードの取込み, および有機化の著しい障害はない事が知れた。TBG結合能は $22.4\mu\text{g/dl}$ と正常範囲にあり, TBG欠損は除外できた。また, 全身の脱ヨード化酵素活性を判定する目的で, ^{125}I -DITを静注後, 尿中へのヨード分画の排泄を検討した結果殆どの ^{125}I -DITは脱ヨード化されて遊離のヨードとして検出されたため, 脱ヨード化酵素活性は正常である事が判明した。これらの検査結果からサイログロブリン合成障害および縮合障害が最も疑われるところから, 後述する検討を行なつた。

その他の内分泌学的検査ではHGH分泌がregular insulin 4単位静注に対して前 2.0ng/ml , 15分後 1.0ng/ml , 30分後 1.5ng/ml , 45分後 3.5ng/ml , 60分後 3.5ng/ml と低値であつた事を除けば正常範囲内であつた。次いで甲状腺ホルモン合成障害の存在する段階を明らかにする目的で甲状腺腫の生検を行なつた。

甲状腺組織の検診: 組織学的には索状または管状の排列を示す幼若な腺腫の部分が多くを占

図3. 甲状腺組織の光顕像。幼若な腺腫の部分が殆どを占めている。

め, 一部に濾胞状腺腫が認められたが正常部分は殆ど認められなかつた (図3)。

生化学的分析としてまず可溶性蛋白の分析を行なつたところ著明な異常が判明した。すなわち患者甲状腺可溶性蛋白の電気泳動では, サイログロブリン分画に泳動する蛋白が, 僅か 15.8% に過ぎずアルブミン分画の蛋白が 84.2% と殆どを占めていた (図4)。さらに免疫電気泳動法によつて, このアルブミン分画の蛋白の性状を検討した。その結果, 泳動度は正常ヒト血清アルブミンと等しく,

ELECTROPHORETIC PATTERNS OF SOLUBLE PROTEIN IN THYROID GLAND

図4. 甲状腺可溶性蛋白の電気泳動。患者甲状腺では, TG (thyroglobulin) の分画が非常に少ない。Hgb: hemoglobin, Alb: albumin

図5. 免疫電気泳動 (1)。N-HuS: normal human serum. Anti-Alb: anti-albumin antigen. P-Thy: soluble protein of the patient's thyroid gland. Anti-HuS (H): anti-human serum antigen

図6. 免疫電気泳動 (2). Anti-Thyroglobulin: anti-thyroglobulin antigenを 10^6 に含む橋本病患者血清, N-Thy: soluble protein of normal thyroid gland, その他の略号は図5に同じ.

抗ヒト血清アルブミン抗体に対する沈降線も正常ヒト血清アルブミンに対するものと一線に繋がった(図5). これらの事実から, 患者甲状腺内のアルブミン分画の蛋白と正常ヒト血清アルブミンとが少なくとも免疫電気泳動法では区別できない事が知られた. さらに抗サイログロブリン抗体を 10^6 倍の濃度を含む橋本病患者血清との間に, このアルブミン分画の蛋白は全く沈降線を形成せず, サイログロブリンとは抗原性の点でも全く共通点のない事が判明した(図6, 7).

次いで甲状腺組織内の酵素活性を検討したところ, ペルオキシダーゼ, 蛋白分解酵素の酵素活性は共に正常範囲内であつた.

血中ヨードの分析: 患者血清中の総ヨード量 $8.2\mu\text{g}/\text{dl}$ で B E I は $1.8\mu\text{g}/\text{dl}$ であつたところから, 血中に異常ヨード化蛋白の存在が考えられた. ヨード化蛋白を加水分解した後カラムクロマトグラフィで分析したところ M I T ヨードは 5.9

図7. 免疫電気泳動 (3). 略号は図5, 6に同じ.

$\mu\text{g}/\text{dl}$, DIT ヨードは $1.1\mu\text{g}/\text{dl}$ であつた.

同胞および両親の甲状腺機能(表3): 同胞には程度の差はあるものの全員に甲状腺腫と甲状腺機能低下症とがあり, すぐ上の姉を除く全員に著しい発育障害が認められる. 両親は臨床的にも, また検査結果からも本疾患を疑わせるものは全くない.

考 案

先天性酵素欠損による甲状腺腫は, Stanbury²⁾により, 1) ヨードの取込みの障害, 2) ヨードの有機化の障害, 3) ベンドレッド症候群, 4) ヨード化チロジン縮合障害, 5) 脱ヨード化酵素異常, 6) サイログロブリン合成障害, 7) 異常血中ヨード化蛋白を認めるもの, 8) T S H に対する甲状腺の感受性の低下, 9) レフェトフ症候群, 10) その他, と障害されている部位がどこかという事に基づいて分類されている.

ここに報告した例は, 1) 両親が血族結婚である, 2) 兄弟姉妹全員に甲状腺腫がある, 3) 血中 T S H が高値で¹³¹I 摂取率が高い, 4) M H A, T A が共に陰性である, 5) 甲状腺腫の硬度は軟

表3. Thyroid function of his family members.

	Farther	Mother	Eldest Sister	Elder Sister
T ₃ ng/dl	85	102	120	91
B E I $\mu\text{g}/\text{dl}$	4.3	3.5	0.8	1.4
T ₄ $\mu\text{g}/\text{dl}$		7.0	0.6	
T S H $\mu\text{U}/\text{ml}$	2.9	2.4		
TRH test				
before				13.0
15'				120.0
30'				170.0
45'				195.0
60'				205.0

で癌は考えられない、6) 同じ食餌を摂取している両親に甲状腺腫がない、等の点から先天性酵素欠損による甲状腺腫が強く疑われる。

本例における障害の部位についてみると、i) 甲状腺¹³¹I摂取率が高い、ii) パークロレイトにより甲状腺に摂取されたヨードが遊出しない、等からホルモンの原料であるヨードの取り込み、取り込んだヨードの酸化、有機化はほぼ正常であると推論された。この考えを支持する如く、甲状腺内のペルオキシターゼは正常活性を示した。幾つかの論議はあるが、ペルオキシターゼはヨード化チロジンの縮合にも関与するとされ⁸⁾⁷⁾、多分縮合反応にもさしたる異常はないものと思われる。さらに¹²⁵I-DITを用いた検査成績から脱ヨード酵素系に異常があるとも考えられなかつた⁸⁾⁹⁾。こうした一連の事実から、酵素欠損によるサイログロブリン産生障害が最も強く疑われる^{10)~12)}。この考えに一致して、電気泳動法および免疫電気泳動法によつて甲状腺内にサイログロブリンが極く僅かしか存在しない事が明らかとなつた。他の兄弟姉妹について同様な追究を行なつていないが、多分これら兄弟姉妹全員に酵素欠損によるサイログロブリン産生低下があり、このsubstrateの減少のために他の酵素活性が正常にも拘らず甲状腺ホルモン産生量が低下して、その結果多量のTSHが分泌されて甲状腺腫を引き起こしたものと思われる。ただ本例の場合問題となる事は、BEI、T₄が低値にも拘らず血中T₃はほぼ正常に保たれており、T₄とT₃の間に大きな相違のみられる事であろう。しかし動物実験などからTSH刺激により、T₃産生の著増する事¹³⁾、また抗甲状腺剤¹⁴⁾やヨード欠乏¹⁵⁾によりT₃産生の著増する事も知られている。またヒトでも¹³¹I治療後のバセドウ病患者、橋本病患者などでホルモン産生障害が生ずると、T₄が低下するにも拘らずT₃は正常に保たれ、いわゆる「T₃-euthyroidism」の状態になる事が知られている¹⁶⁾。従つて本例では、T₄産生障害の代償としてTSHに過剰刺激された甲状腺でT₃が多量に産生されているものと思われる。

このようなサイログロブリン産生障害がある場合、甲状腺内のサイロアルブミンが増量し、これがヨード化されるのみならずさらに血中に迄ヨード化蛋白の出現する事が知られている¹⁰⁾¹¹⁾。本例においても甲状腺サイロアルブミンは明らかに増量し、ヨード化されて血中に放出される結果BEIとPBIとの間に6 μg/dl以上の差を生じていた。さらにこのヨード化アルブミンを分析するとその大部分がMITであり、ヨード化の充分な基質となり得ない事が判明した。われわれの限られた研究から、このサイロアルブミンは免疫学的に血清アルブミンと区別できない事が判明した。従つてこのサイロアルブミンは血清アルブミンに由来する可能性もあるが、同時に甲状腺内で産生される可能性も否定できない。何れにしてもサイロアルブミンがヨード化の充分な基質となり得ない事は明らかである。

本例でのコレステロールの低値は患者の食餌からみて低栄養によるものとは考え難く、同胞にも同様にコレステロールの低値がみられるところから、家族性低βリポ蛋白血症の合併も疑われ、現

図8. 患者血清の免疫電気泳動。抗血清は上から抗全血清蛋白、抗βリポ蛋白、抗セロアルブミン、抗α₁アンチトリプシン、抗ハプトプロテインの順。上から二段目がβリポ蛋白の泳動。正常人血清に比べて患者血清ではβリポ蛋白に対する沈降線が弱い。P: 患者血清 N: 正常人血清

在検索中である (図8)。

最後に本例の遺伝型式であるが、従来のサイログロブリン合成障害による甲状腺腫にかんする報告では必ずしも遺伝型式が明らかとはいえない^{10)~12)17)}。われわれの症例では同胞は男性も女性も発症し、両親および他の血縁者が健康である事から、常染色体性劣性遺伝と判明した。

結 語

家族性甲状腺腫の1例を報告し、そのホルモン合成過程における障害部位を詳細に検討した結果、サイログロブリン合成障害が基本的な病態である事を明らかにし、遺伝型式が常染色体性劣性遺伝である事を確認した。

文 献

- 1) Osler, W: Sporadic cretinism in America. Trans Congr Amer, Physicians Surg 4: 169, 1897.
- 2) 引用。—2) Stanbury, JB et al(ed): The Metabolic Basis of Inherited Diseases. 3rd ed. McGraw Hill, New York, 1972, Familial Goiter. pp 223~265. —3) Clayton, GW et al: Familial goiter with defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroidism. J Pediatr 52: 129, 1958. —4) Furth, ED et al: Secretion of iodoalbumin and iodoprealbumin by a congenital goiter containing thyroglobulin and the iodoalbumins. J clin Endocr 31: 60, 1970. —5) 津久井知道, 山田隆司: 各種内分泌疾患とトルコ鞍容積. 1. 甲状腺及び下垂体疾患におけるトルコ鞍容積の検討. 診断と治療, 59: 2161, 1971. —6) Blasi, F et al: Enzymic pathway for thyroxine synthesis through

- p-hydroxy-3,5-diiodophenylpyruvic acid. Endocrinol 85: 542, 1969. —7) Taurog, A: Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. Rec Prog Hormon Res 26: 189, 1970. —8) Stanbury, JB et al: The metabolism of iodotyrosines. I. The fate of mono- and di-iodotyrosine in normal subjects and in patients with various diseases. J Clin Endocr Metab 16: 735, 1956. —9) Stanbury, JB et al: The metabolism of iodotyrosines. II. The metabolism of mono- and di-iodotyrosine in certain patients with familial goiter. J Clin Endocr Metab 16: 848, 1956. —10) Riddick, FA et al: Familial goiter with diminished synthesis of thyroglobulin. Z Ges Exp Med 150: 203, 1969. —11) Alexander, NM et al: Thyroxine biosynthesis in human goitrous cretinism. J Clin Endocr Metab 30: 308, 1970. —12) Lissitzky, S et al: Congenital goiter with impaired thyroglobulin synthesis. J Clin Endocr Metab 36: 17, 1973. —13) Rabello, MM et al: Effects on the pituitary-thyroid axis and prolactin secretion of single and repetitive oral doses of thyrotropin-releasing hormone (TRH). J Clin Endocr Metab 39: 571, 1974. —14) Langer, P: Antithyroid action in rats of small doses of some naturally occurring compounds. Endocrinol 79: 1117, 1966. —15) Greer, MA et al: Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. Endocrinol 83: 1193, 1968. —16) Williams, RH(ed): Textbook of Endocrinology. 5th ed. Saunders, Philadelphia, 1974, The Thyroid Gland p 141. —17) Werner, SC et al(ed): The Thyroid. 3rd ed. Harper & Row, New York, 1971. Genetic Factors in Thyroid Disease. pp 383~405.