サルコイドーシスの経過中 橋本甲状腺炎を来した1例

和歌山赤十字病院第二内科

大嶋 憲三 羽山 恒人◇ 中江 遵義 天野 雅敏

A CASE OF HASHIMOTO'S THYROIDITIS OCCURED DURING THE COURSE OF SARCOIDOSIS

Kenzo OHSHIMA, MD, Tsuneto HAYAMA, MD, Yukinori NAKAE, MD
and Masatoshi AMANO, MD

The Second Department of Internal Medicine, Wakayama Red Cross Hospital, Wakayama

概要 サルコイドーシスにBasedow病や、又それより頻度は少ないが橋本甲状腺炎の伴うことが知られているが希であり、その際甲状腺内にサルコイド肉芽腫を認めぬ例も知られている。本報告は肉芽腫を甲状腺内に有しない橋本甲状腺炎を来した1症例であるが、この様な例は本邦報告中に見出し難い。近年はサルコイドーシスの病因に免疫が関与するとの見解が一般であるが、自己免疫疾患である橋本病との病因的関係に興味のある症例であつた。患者は29才の家婦で、経過観察中のサルコイドーシスのリンパ節腫脹の消失してゆく時期にmicrosome抗体の陽性であることを発見され、2カ月後その値がさらに高くなる頃急速に甲状腺腫脹を来し、いわゆるリンパ球性甲状腺炎の組織所見を呈したが、その後甲状腺機能低下症状を続け、1年後典型的な橋本甲状腺炎の生検所見を呈した。経過中、サルコイドーシスと甲状腺炎の病勢に関係をもちつつ、しかし病因的にはこの両疾患に直接的関係のないと思われる多発性の関節痛と皮疹の出現する事実があつた。

緒 言

サルコイドーシス（以下サ症）でサルコイド結節の生じうる臓器、組織は広範囲に亘っているが、甲状腺に発生することは希とされている。この際甲状腺内の肉芽腫の多寡に必ずしも関係せずに甲状腺機能亢進症や低下症を来しうるのであるが、興味のあることに甲状腺内に肉芽腫を認めない例でありながら、全身性サ症にBasedow病や橋本病の合併する例も希にあることが知られている。我々の経験した症例はその後者であつて、サ症の経過中甲状腺腫を来し、病理組織所見はいわゆるリンパ球性甲状腺炎であり、これが1年後に典型的な橋本甲状腺炎の病像に至つたものであ

つたが、この様な例は我国にその報告を見出し難い。サ症はその本態が今日なお不明のままであるが、これと自己免疫性疾患である橋本甲状腺炎とどういう関連があるかに興味があると共に、こういう症例の存在自体がそれぞれの疾患の理解の上に示唆を与えるものと思われる。

症 例

患者： 北○文子，29才，家婦。

家族歴： 祖父，食道癌。

既往歴： 幼少の頃から手足や顔に「しもやけ」を来し易かつた。レイノー現象は来した事はない。ツベルクリン反応（ツ反）は10才のころ疑陽性で高校のころも同様であつたと思うという。

現病歴（初診 昭和52年2月15日）： 初診の約3カ月前より両側の手足、膝などの関節に軽い

〔昭和53年9月9日 第96回近畿地方会推薦〕

痛みを来すことがあつた。初診の2日前の夜、感染その他誘因と思われるものなく、急に呼吸困難感を来し救急受診したが間もなく収つてそのまま帰り、2日後精査の目的で当院に来院、両側肺門リンパ節腫脹(BHL)を発見され、その後格別の自覚症のないまま、1カ月後入院した。

入院時現症(入院 昭和52年3月12日): 体格中等、やゝ肥満、脈拍80至整、顔面、口腔異常なく、リンパ節は頸部には左右共大豆大迄のものを2~3個触知するが、その他では触れ難い。胸、腹部異常なく肝脾は触れない。全身の諸関節には腫脹、変形は認めず、皮膚にも異常はない。

入院時検査成績: 入院の端緒となつた胸部X線写真は写真1の様で典型的なBHLが認められる。患者の入院4カ月前たまたまつた写真にはBHLは認められない。臨床検査成績は表1に示すが、血沈は1時間値45mmと促進、CRP (0.5)、RAテスト(-)、ASLO (50U)、ワッセルマン反応陰性、各種血清電解質も異常なく、Caも4.10 mEq/dlで高Ca血症は認めない。末梢血液像では貧血なく、白血球数3700、リンパ球26%でリンパ球実数は962/mm³とやや少なく、T細胞60.9%、B

写真1. 入院時胸部断層写真 (9cm) 典型的なBHLがみとめられる。

表1. 入院時検査成績

尿	異常なし	蛋白分画	
血沈 (1時間値)	45mm	T.P.	8.3g/dl
末梢血		A/G	1.07
R.B.C.	413×10 ⁴ /mm ³	Al.	51.4%
Hb.	13.9g/dl	α ₁ gl.	3.6%
Ht.	39%	α ₂ gl.	9.0%
Ret.	8%	βgl.	12.1%
C.I.	1.06	γgl.	23.6%
Thrombo.	22.9×10 ⁴ /mm ³		(1.96g/dl)
W.B.C.	3700/mm ³	免疫グロブリン	
stab.	17%	IgG.	2560mg/dl
seg.	49%	IgA.	326mg/dl
eos.	2%	IgM.	152mg/dl
bas.	0%	血清反応	
mon.	6%	RA-Test.	(-)
lymph.	26%	CRP.	(0.5)
血清化学		ASLO.	(50u)
G.O.T.	16u	Wa-R.	(-)
G.P.T.	7u	肺機能	
L.D.H.	497u	肺活量	2500ml
Al-P.	6.7K.A.u.	%肺活量	83.3%
Chole.	183mg/dl	1秒量	2080ml
Na	141mEq/l	1秒率	83.0%
K	4.9mEq/l	残気率	27.3%
Cl	102mEq/l	心電図	異常なし
Ca	4.10mEq/l	眼病変	なし
P	3.9mg/dl

写真2. 入院直後の頸部リンパ節生検所見。リンパ節は本来の構造が失はれ、類上皮細胞、ラングハンス巨細胞からなる肉芽腫によつておきかえられている。リンパ実質は多数の肉芽腫の間に僅かに残存するのみである。H-E染色 50×

細胞38.9%でT細胞の軽度減少があり、白血球遊走阻止反応(LMIT)はPPD 50μg/ml添加では陰性であつた。

血清蛋白ではγグロブリン(γ-gl) 1.96g/dlで、IgG 2560mg/dlとIgGの増加がある。

図1. 臨床経過表 北〇文子 女 29才

心電図、心音図、心放射図や、またPSP、レノグラムに著変なく、胃X線透視は無所見で、眼科的検査でも眼底その他に異常がない。

リンパ節生検所見；入院直後右頸部のリンパ節を摘出、生検を行なった(写真2)。所見はサ症の肉芽腫で病期は布施のⅢ期(極期)に相当すると考えられた。Kveim反応は取扱いのミスで注射量が不足し、陽性成績を得られなかった。

入院後の経過(図1)：上述より本例を、臨床所見(+), 生検所見(+), Kveim反応(未見)のサ症—第2回サ症国際会議(ワシントン)診断基準¹⁾ではⅢB—と診断し、ステロイドの投与は行なわず、glycyrrhizin 225mg/日の経口投与のみで経過の観察を行なった。しかし入院前より引続いて両側の手、足関節、右膝関節に鈍痛が交互に出没し、殊に左手関節の痛みが時には睡眠を妨げる程であったので、約1カ月間隔で同関節腔内に1回betamethasone懸濁液2.5mgを6回注入した。頸部のリンパ節は入院後次第に縮小し、初診

の1カ月後には殆ど触れなくなつた。BHLは初診38日後の第2回撮影時には明確に縮小し、初診約4カ月後の昭和52年6月1日の写真では殆ど判らなくなつていた。しかし、この4カ月間に注目すべきこととして、血沈値が45→60mm(1時間)、CRP 0.5→3.5、γ-gl値2.0→3.2g/dlという増悪があつた。他方同年5月28日より約1カ月間一過性ではあるが全身散布性発疹を来した。淡紅色で輪郭の不規則な、最大径2mm程度で皮膚面より僅かに隆起しており、内に少し硬結を有するがかゆみを伴はない発疹が、全身でも主として四肢、躯幹上部に目立たぬ程度に散発した。このものの生検では血管周囲炎の所見が僅かにある程度の特異的炎症所見であつた。肉芽腫は認めない(写真3)。

次いで初診約5カ月後の昭和52年7月20日に患者が全身倦怠感、軽度の発熱と共に前頸部の腫脹感と軽い痛みを訴え、視触診上甲状腺腫発来を疑っていたが急速に増大して来て同年8月13日には

写真3. 皮疹部の生検所見 小円形細胞を主とする血管周囲炎が僅かにみられる程度の非特異的炎症所見のみ。肉芽腫は認めない。H-E染色 200×

写真4. 第1回甲状腺針生検所見 画面のやゝ左上方に変性壊死に陥った甲状腺小胞上皮細胞の集塊をなした所がある。ザルコイド結節ではない。全体としてリンパ球浸潤が強く、いわゆる lymphocytic thyroiditis の所見である。H-E染色 50×

七条分類の2～3度の大きさに達した。同日行なった針生検による組織所見は、甲状腺の一部に強く変性した、汙胞上皮の集団が認められ、又全体にリンパ球浸潤が強く、いわゆる lymphocytic thyroiditis の所見であつた(写真4)。肉芽腫、類上皮細胞、巨細胞は全く認められない。甲状腺腫はこの時期に既に最大の大きさに達しており、その後4ヵ月間はほぼ同じ大きさを保ち、次いで漸次縮小して6ヵ月後には視診上では消失した。この腺腫発現の約3ヵ月前(昭和52年4月8日)甲状腺腫と

機能障害の症状はなかつたのであるが、過去の報告例に鑑みて念のため甲状腺機能検査を行なつたところ、 T_3 135ng/dl, T_4 9.7 μ g/dl, PBI 7.4 μ g/dl と正常範囲で、thyroid testは25×以下であつたがmicrosome testは1600×と高値を示した。このmicrosome test値は腺腫が最大となつた同年8月13日に6400×と上昇し、その後は多少の動揺を示しながら低値化をたどるのであるが、全経過中の最高値を示した。その同じ日の検査ではBMR -12%, T_3 135ng/dl, T_4 8.3 μ g/dl, TSH 180 μ U/mlであり、thyroid test 25×以下であつた(thyroid testはその後も終始陰性)。また同日の胸部写真ではBHLは全く消失していた。甲状腺機能低下は自覚症としては特記すべき程のことはなかつたが、 T_3 (チロナミン) 35 γ /日程度の内服持続投与を行なつた。検査成績上の最低時はBMR -18.5%, T_3 65 μ g/ml, T_4 0.4 μ g/dl, TSH 170 μ U/ml(昭和52年11月30日)であつた。

甲状腺腫発来後の1年後(昭和53年7月28日)第2回目の生検を外科的に行なつたが(腺腫は七条分類1度)典型的な橋本甲状腺炎の組織像を示し、肉芽腫は認めなかつた(写真5)。

ツ反応は、昭和52年3月の入院時は確認用ツ反応液を使用して陰性、以後は(一般用を使用して)昭和52年11月0/3×4mm, 昭和53年5月0/2×4mm, 昭和53年12月0/6×9mmという経過である。末梢血中リンパ球数は入院時960/mm³と

写真5. 第2回甲状腺生検(外科的)所見 著明な線維増生を来している。H-E染色 50×

減少していたが、昭和52年6月1日発疹の出始めたころ $1600/\text{mm}^3$ であつた。

関節痛のその後の経過は昭和52年9月まで左手関節腔内にステロイド注入を要する程度であつたが、同年末甲状腺腫の縮小するところよりそれに伴う様に次第に軽快し、又相伴つて昭和53年5月より消失した。昭和54年3月現在で、患者の橋本病による甲状腺機能低下症に対し、 T_3 25 γ /日程度の投与をつづけているが、関節痛、皮疹の再発はない。

考 案

本例はサ症のBHLを発見した6カ月後に甲状腺腫を来し、橋本病に到つた1症例であるが、この二つの疾患が偶然の合併であつたか、或いは病因上因果関係をもつたものか、が問題である。我々は、1) 過去の報告中に本例同様の症例を、例数は多くはないが発見できること、2) 分娩後に橋本病（をも含む甲状腺疾患）の発生する事実が知られているが、本例をそれに類推しうるかと思われること（後述）、この2点から両疾患を偶然の併発でなかつたものと考えたい。橋本病は勿論であるが、サ症もその発病過程に免疫が関与するとの見解が今日一般であるので、この面より先に両疾患の間のかかわり合いの存在が予断されそうであるが、その実証は勿論のこと、Speculationにしても左程容易とは思えない。従つて「免疫」が直ちには非偶発的合併との論拠にはならず、つまりはそれ自体が今後解明さるべき興味のある課題であろう。しかし、一応ここで両疾患間の関連をみるために、それぞれの病因論として述べられているものを列記して対比してみたい。サ症については岩井²⁾の要約したものより引用すると、

1) サ症病変は肺に吸いこまれたagentが出发点となつて発症する疑がある。2) それはphospholipidに関連をもち、又諸種の抗酸菌と共通、ないし類似の抗原をもっている可能性がある。3) 発症と前後して免疫学的異常がおこる。ことにリンパ球はKveim抗原と特異的に反応すると共に、PHAなどの非特異刺激には反応を低下させる。ま

た血清中にリンパ球に働く因子が出現している疑いがある。それは一方ではKveim反応陽性、他方では遷延型過敏反応の低下として現われる。

リンパ球のクローン別の動きを考えることが必要のようである。4) agentはウイルスのごとく直接細胞内に入り、または間接的にリンパ球の核酸代謝に変化を来すようなものかも知れない。5) サ症病変においても、Kveim反応においても抗原決定基と特異的に反応するクローンのリンパ球およびマクロファージとの相互作用により類上皮細胞肉芽腫が形成されると考えても矛盾はない。6) 類上皮細胞内に高い頻度でagentをみつけることは今日までの技術では不成功に終つている。（しかしその方向の検索が行なわれて来ている）。7) 本症の発症または発症した際の病変のひろがりに素因が影響を与えていることも十分考えられる。

橋本甲状腺炎については鳥塚³⁾のまとめより引用すると、a) 自己免疫性疾患である。b) 本病の病因、進展には体液性、細胞性免疫の関与が考えられる。その一つには、(i) 本病にADCC活性が認められる。(ii) 自己免疫の発現には（一応）T細胞、B細胞ともに寛容性が失われる必要がある。(iii) T細胞の寛容性を破る引金になるものは甲状腺の炎症など（不明感染、手術、放射線など）。(iv) 細胞性免疫が病因として重視されるが、thyroglobulin感作による実験的甲状腺炎作製可能の事実がある。(v) 一旦成立した自己免疫反応が慢性に進展して甲状腺炎にいたるのは免疫組織の異常、ことにsuppressor T cell (Ts) の欠陥が関与するものと考えられる。c) 遺伝的素因が漸次明らかにされつつある（家族内発生、HLAなど）。

上述より両疾患の病因論上の共通項目を拾い上げるとサ症の3), 5)と橋本病のb) の(i) から(v)のすべて、の免疫学上の問題；7)とc)の遺伝的素因の問題；1), 4), 6)とb)の(iii)の感染の問題がある。遺伝的素因に関しては、HLAなどを中心として今後の課題であろうし、感染（ないし外来因子）については橋本病における風疹

感染の問題などを考えても現在では共通因子を疑うことは難しい。しかし僅かに、北欧では*Yersinia enterocolitica* (YE) 感染を甲状腺疾患の病因として疑うと共に、この両者の間にサ症の介在することを予想する立場⁴⁾がある。すなわち、1) スカンディナヴィア人の間にはYE感染と共にサ症が多い。2) YE感染を甲状腺炎の病因として疑うべき、臨床的⁵⁾、統計的⁶⁾事実がある。3) YE感染例で甲状腺サ症と共に亜急性甲状腺炎を認める例⁶⁾がある、等よりの推論である。免疫の問題についてはサ症の3)は橋本病のb)の(i)と(ii)にどうかかわり合いがあるのであろうか。本例で、リンパ球実数の減少、T細胞比率減少、LMIT低下、ツ反応陰性化が、サ症の発見された当初にみられ、之は又サ症に通常の所見であるが、この様にT細胞の機能低下の、現象としてある中で橋本甲状腺炎を惹起すべきADCCなどの理解は容易でないが、3)に述べられている様にリンパ球のクローン別の動きを想定する必要があるかも知れない。b)の(v)の様に、本例にもTsの機能低下あり、それが自己免疫性甲状腺炎を来す主役となつたかも知れない。一方、いわゆるrebound theoryよりすると免疫機能の衰退を来したサ症でその回復期に反動的に免疫能過剰の状態に陥り、甲状腺侵襲の口火が何等かの方法で切られたと言うべきであろうが、これとても一層漠然とした憶測で、説明は今後に待たざるを得ない。視点をかえて、甲状腺炎の方がサ症に先行していたのではないかという問題があるが、本例では敢えてそれを疑わねばならぬ事実はなかつたし、文献的にも甲状腺疾患のサ症に先行したと明記した報告は見当らない。本例での甲状腺病変の発来は亜急性甲状腺炎といいうる程急速であつた事自体が、発病の時期を明示しているとも言えよう。その頃の血沈、CRP値、 γ -gl値の上昇は、元来これらはサ症ではその重篤度に平行するものであり、サ症としては寛解期であつた事を考えると、明らかに甲状腺炎発来に伴う変化であつたと考えられる。

出産後に発病する甲状腺障害については、網

野⁷⁾等の報告があるが、出産直後に来るものや、数カ月遅れて来るものもあり、必ずしも希なものではないが、発病機序はrebound theoryによつて説明されている。

妊娠中は母体の免疫能がある程度抑制されている事実が知られているが、受胎、妊娠継続ということは元来は異物の受容とその保存であるからその間の免疫抑制は必要であらう。

分娩によつてその解除された際に反動的に自己免疫性甲状腺炎が発来されたと考えるならば、こういう事実の存在は本例の解釈に向かつて示唆的である。

過去の報告例：剖検時に全身性サ症で、かつ甲状腺内にサ結節の存在を認めた最初の報告者はSpencer等⁸⁾(1938)で、その後同様例についてはWinneckerら⁹⁾のサ症総計145例中6.5%、Bransonら¹⁰⁾117例中4.2%の発見率などの報告がある。臨床的診断によるものはKarlisch等¹¹⁾(1972)の自験例を含む集計によると、サ症375例中橋本甲状腺炎5例、甲状腺機能亢進例7例となつており、うち甲状腺の組織標本をみた6例中2例にサルコイド結節を認めたとしている。Karlischは甲状腺内のサルコイド結節が自己免疫の引金をひくものと推測しているが、Bratic-Mikes等¹²⁾の様に、甲状腺内のサルコイド結節を必ずしも必要としないだろうとの考えもある。もつともKarlisch¹³⁾の集めた橋本病合併の5例をみると、サ症発見後全てが18カ月以上を経た後橋本甲状腺炎を発見されているが(全例共42~60才の女性)、実はその期間の長さが問題であるが、組織所見をみた4例で全例共甲状腺内にサルコイド結節を認めていない。この点については我々は分娩後の橋本病との類似性をも考えて、甲状腺内のサルコイド結節を必ずしも必要とせぬという立場も肯定したい。腺内に結節を認めかつ甲状腺機能低下症を伴つた例として、Buckle¹⁴⁾、Brunら¹⁵⁾の報告があるが、何れもがサルコイド結節の著しく多くできた例であり、又橋本病との記載はない。上記Karlischらの集計以外で、サ症と甲状腺疾患合併の臨床報告例の個

々について我々の集め得たものは、機能低下症（橋本病を含む）を伴うもの^{14)~17)}は4例、甲状腺機能亢進を伴うもの^{18)~20)}は13例あつた。

最後に本例で見られた多発性の関節炎についてであるが、サ症に発来するときは関節腔内にサ症病変の認められることが多いが、元来がサ症に関節炎の合併することは少なく、我国ではサ症で慢性関節症状を呈したものはない¹⁾といわれる。橋本病に慢性関節リウマチの合併することは知られているが、本例はRA(－)であつた。本例の皮疹は、その性状は既述の様なものであり、Leber, Funk, Scadding, 福代の分類の何れをみても皮膚サルコイドーシスに一致しない。病態上本例の皮疹と関節炎は同一の意味をもつものかと思われるが、既往歴中の「しもやけ」の出来やすいことと共に、これらの特異な症状の存在したことは注目に値する。

結 語

1) 29才、家婦のサ症経過中甲状腺腫脹を来し、リンパ球性甲状腺炎の病理組織像を示したが、後に典型的な橋本病に到つた1例を報告した。甲状腺組織中にサルコイド肉芽腫を発見していないが、この様な例は本邦報告中には見出し難い。

2) 上記2疾患併発の病因的関連について、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 泉 孝英：サルコイドーシスの臨床、その周辺と鑑別。金芳堂、東京、1975。
- 2) 岩井和郎：最新医学特集サルコイドーシス、病因論、その過去と現在。最新医学 27：1265, 1972。
- 3) 鳥塚莞爾：(注目の疾患、問題の領域)橋本病。日本臨床 36：(春季増刊)1198, 1978。
- 4) MacGregor, GA: Yersinia enterocolitica infection and thyroid disorders. Lancet i: 230, 1975.
- 5) von Bonsdorff M: Yersinia enterocolitica infection and thyroid disorders. Lancet xii:

1565, 1974.

- 6) Bech K, et al: Yersinia enterocolitica infection and thyroid disorders. Lancet x: 951, 1974.
- 7) 網野信行, 他: 慢性甲状腺炎の免疫学的研究, 潜在性自己免疫性甲状腺炎と増悪因子。第11回河口湖カンフェランス, 甲状腺, 医歯薬出版, 東京, 1977, p. 149.
- 8) Spencer J and Warren S: Boeck's sarcoid; report of case with clinical diagnosis confirmed at autopsy. Arch Intern Med 62: 285, 1938.
- 9) Winnacker JL et al: Endocrine aspects of sarcoidosis. N Engl J Med 278: 483, 1968.
- 10) Branson JH and Park JH: Sarcoidosis; hepatic involvement, presentation of case with fatal liver involvement, including autopsy findings and review of evidence for sarcoid involvement of liver as found in literature. Am Intern Med 40: 111, 1954.
- 11) Karlisch AJ, et al: La sarcoidose: Smp Europ, Geneve, 1971, p 147, Berlin, 1972. 文献 2)より引用。
- 12) Bratic-Mikes, V, et al: Sarcoidosis of the central nervous system associated with thyroiditis and cutaneous lupus erythematosus. Acta Med Lung 30: 407, 1976.
- 13) Karlisch AJ and MacGregor GA: Sarcoidosis; thyroiditis and addison's disease. Lancet viii: 330, 1970.
- 14) Buckle RM: Sarcoid Goitre. Proc roy Soc Med 56: 611, 1963.
- 15) Brun J, et al: Thyroidite scléreuse d'origine sarcoidosique avec myxoedème et fibrose pulmonaire diffuse. Lyon Médical 91: 179, 1959.
- 16) Lender M and Dolleeng L: Coincidence of sarcoidosis and hashimoto's thyroiditis. Am Rev Respir Dis 112: 113, 1975.
- 17) Stallard HB, et al: Boeck's sarcoidosis, a case record. Lancet ii: 440, 1939.
- 18) 山内康平, 他: 一過性甲状腺機能亢進症と顔面神経麻痺を伴つたサルコイドーシス。最新医学 32: 346, 1977.
- 19) Krause U: Sarcoidosis med tetani after operation for hyperthyreosis. Nordisk Med 1 XII: 1512, 1960.
- 20) MacGregor GA: Thyrotoxic vomiting. Brit Med J 16: 944, 1976.