臨床 甲状腺濃縮障害による甲状腺機能低下症の1例

自治医科大学内分泌代謝科

斎藤 公司[◇] 真鍋 重夫 山本 邦宏 増野 道子
高井 孝二 斉藤 寿一 葛谷 健 吉田 尚

A CASE OF HYPOTHYROIDISM DUE TO IODIDE TRAPPING DEFECT

Koshi SAITO, MD, Shigeo MANABE, MD, Kunihiro YAMAMOTO, MD,
Michiko MASUNO, MD, Takaji TAKAI, MD, Toshikazu SAITO, MD,
Takeshi KUZUYA, MD and Sho YOSHIDA, MD

Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical School, Tochigi

概要 ヨードの濃縮機構の障害による甲状腺機能低下症の1例を経験し、その甲状腺組織を用いて生化学的検索を行なつたので報告する。症例は32才の男性で甲状腺腫を主訴に来院した。入院時、 T_3 39ng/dl, T_4 0.1 μ g/dl, TSH 217 μ U/ml, 24時間 131 I摂取率0.05%と原発性甲状腺機能低下症の成績が得られた。ヨード14mg/d 10日間投与により T_3 228ng/dl, T_4 6.8 μ g/dl, TSH 24 μ U/mlと著明な改善が認められた。また唾液、胃液中へのヨードの濃縮障害も認められた。以上により先天性のヨード濃縮障害による甲状腺機能低下症と診断した。手術により得られた甲状腺組織を用いて生化学的検討を行なつた。本例での甲状腺スライスには特異的なヨードの濃縮能は認められなかつた。甲状腺ホルモン合成に関与するperoxidase活性の低下はなく、ヨードに対する見かけの K_m 値はむしろ低値であつた。本例において初めて検討された $Na^+-K^+-ATPase$ 活性はouabain-sensitive, ouabain-insensitive両者ともむしろ増加していた。本例ではヨード濃縮障害が存在したが、それ以降のホルモン合成過程には全く障害がなく、peroxidaseはむしろ低濃度のヨードにてのホルモン合成に好都合と言える変化を示した。さらに $Na^+-K^+-ATPase$ 活性は上昇していた。この所見から、本症ではヨードの能動輸送に関与する特異的なcarrierの欠損が根本に存在することが示唆された。

緒 言

ヨード濃縮障害による先天性甲状腺腫は極めて希な疾患で、1958年Federmanら¹⁾がTSHに反応して甲状腺腫が腫大するが、 131 I摂取率の増加が認められない例を報告して以来、現在まで世界でもわずかに14例^{1)~10)}の報告を見るのみである。本症におけるヨードの能動輸送機構の正確な障害部位は不明である。我々は本症の1例を経験し、その甲状腺組織を用いて若干の知見を得たので報告する。

〔昭和55年11月19日受稿〕

症 例

患者： 外○俊○ 32才，男，工員。

主訴： 右前頸部腫瘍。

既往歴： 17才頃より幻聴があり精神分裂症と言われている。

家族歴： 両親は血族結婚ではなく、調べ得た家族には甲状腺腫もなく甲状腺ホルモンの値も正常であつた（図1）。妹1人に T_3 、 T_4 の軽度の上昇をみたが妊娠中でありfree T_4 indexは正常であつた。調べ得なかつた同胞2人も健康で甲状腺腫を指摘されたことはなかつた。

現病歴： 正常産で、乳幼児期にははつきりし

図1. 家族の甲状腺機能検査

表1. 入院時検査所見

血算	白血球	4900/mm ³	生化学	GOT	30.7	mlU/ml
	赤血球	491×10 ⁴ /mm ³		GPT	17.4	"
	Hb	15.5 g/dl		Al-p	125.7	"
	Ht	44.9 %		LDH	545	"
	網状赤血球	11 %		CPK	196	"
	血小板	19.4×10 ⁴ /mm ³		BUN	16	mg/dl
赤沈	1時間値	4 mm		Creatinine	1.5	"
血清	TGHA (-)			Chol.	372	" ↑
	MCHA (-)			T.G.	131	"
ホルモン	T ₄	1.0 μg/dl ↓		T.P.	8.2	g/dl
	T ₃ U	0.93		A/G	1.9	"
	T ₃	39 ng/dl ↓		Glucose	94	mg/dl
	TSH	217 μU/ml ↑		Na	144	mEq/l
	¹³¹ I 摂取率 (24時間)	9.05%		K	4.1	"
尿検査	異常なし			Cl	107	"
心電図	右軸偏位			Ca	9.1	mg/dl
	T波平低化 (V ₁)			P	3.0	"
	2相性T波 (V ₄ ~ ₆)					

た発育障害はなかつた模様である。小中学校時代は身長が低く成績は不良であつたが、普通の生徒として生活していた。15才時頸部腫瘤を指摘され、近医にて甲状腺左葉摘出術を受けた。22才時再び甲状腺腫を自覚し、近医にて甲状腺薬を定期的に服用する様になつた。甲状腺腫は甲状腺薬服用時にはやや縮小し中止時増大する傾向にあつたが、結局徐々に増大してきたため32才時（昭和54年10月）当科受診し、12月13日精査目的にて入院した。

現症： 身長144.8cm, 体重64.5kg, 筋肉質の体格。顔面やや浮腫状。貧血黄疸なし。頸部では甲状腺右葉に一致して一部弾性硬の結節を伴つた比較的軟らかい8cm×5cmの腫瘤を触知。胸部、腹部は異常なし。アキレス腱反射の弛緩相の遅延を認めない。視野検査には異常なし。精神的には幻聴のみを伴う軽い精神分裂症で人格の崩壊は認められない。

入院時検査成績： 概要を表1に示す。甲状腺機能検査では、T₃, T₄, 24時間¹³¹I摂取率の低値

図2. 入院前後のTSH, T₃, T₄の推移とヨード投与の効果。 図3. 静注後の¹³¹Iの動態。

とTSHの高値が認められ原発性甲状腺機能低下症に合致した成績であつた。抗甲状腺抗体についてはサイロイドテスト、マイクロソームテストいずれも陰性であつた。下垂体ホルモンの基礎値は、成長ホルモン2.1ng/ml, 黄体化ホルモン19.6mU/ml, 卵胞刺激ホルモン11.4mU/ml, プロラクチン9.7ng/mlであり、cortisolは11.7μg/dlであつた。胸部X線像には異常がなかつた。トルコ鞍X線像では拡大が認められたが骨の吸収像、破壊像は認められなかつた。

入院前後のTSH, T₃, T₄の推移（図2）：入院前甲状腺薬を中止しており以後T₃, T₄は著明に低下しTSHは逆に上昇してきている。入院後、ヨード14mg/d10日間投与にてT₃は228ng/dl T₄

6.8 μ g/dl, TSH 24 μ U/mlと著明な改善を認めた。しかしヨード中止後は再び著明な原発性甲状腺機能低下症の値を呈した。

静注後の ^{131}I の動態： ^{131}I 50 μCi 静注後の甲状腺 ^{131}I 摂取率、および血中尿中の ^{131}I を測定した結果を図3に示す。24時間での ^{131}I の尿中排泄量は92%であり、甲状腺部のカウントは血清中の ^{131}I のカウントと全く並行して減衰していた。また蛋白結合 ^{131}I は全く増加しなかつた。 ^{131}I 投与後2時間での唾液中の ^{131}I 濃度と、血清中の ^{131}I 濃度との比は0.95と低値（対照：甲状腺機能亢進症例で61.7, 橋本病による甲状腺機能低下症例で30.3）を示し、胃液と血清中の濃度の比も0.97と低値であつた。

以上の結果により、本例をヨード濃縮障害による甲状腺機能低下症と診断した。甲状腺腫が一部結節性であるため悪性化を考慮して腫瘍摘出術を施行した。

病理組織所見（図4）：小濾胞が密集した部分あるいは濾胞構造のはつきりしない部分がほとんどでコロイドはほとんど認められなかつた。また核の著明な異型性多型性およびクロマチンの増加が認められ、核分裂像も散見された。しかし詳細な検討にても被膜の破壊象は認められなかつた。リンパ球浸潤は認められなかつた。

甲状腺組織を用いた生化学的検討

腫瘍摘出の際同時に得られた患者甲状腺組織を

図4. 甲状腺の組織像。

図5. 甲状腺スライスによるヨード濃縮能。A. 緩衝液中のヨード濃度とスライス中のヨード量の関係。B. Aより得られたLineweaver-Burk plot. 矢印は $-1/km$ を示す。

用い、対照にはヒト正常甲状腺組織が得られないため手術と同時に得られた豚甲状腺組織を用いた。スライスを用いた実験は新鮮な甲状腺組織にて術後3時間以内にインキュベーションを終了した。他の実験は -80°C に凍結保存した組織を用いた。

甲状腺スライスのヨード濃縮能：Ahn and Rosenberg¹¹⁾の方法に準じて、20mgの甲状腺スライスを種々の濃度のヨードと ^{131}I を含む緩衝液中で 38°C 30分間インキュベートした後、スライス中の ^{131}I を測定した。なお緩衝液中にはTSH 50mU/mlを加えたがメチマゾールを加えなかつた。図5Aは緩衝液中のヨードの濃度とスライス中のヨード量との関係を示しており、図5BはそのLineweaver-Burk plotである。ヨードに対する見かけのKm値は対照では $9.8 \times 10^{-5}\text{M}$, 患者甲状腺スライスでは $2.3 \times 10^{-2}\text{M}$ であつた。

Peroxidase活性：Taurog¹²⁾の方法にてウシ血清アルブミンのヨード化を指標として、甲状腺ミクロソーム分画中のperoxidase活性を測定した。図6に示す如く、ミクロソーム蛋白量当たりの活性は患者と対照とでほとんど差がなかつたが、DNA (Burton法¹³⁾にて測定) 量当たりの活性は患者の方が明らかに高かつた。この反応でのヨードに対するKm値は患者甲状腺で $3.7 \times 10^{-5}\text{M}$, 対照で $6.1 \times 10^{-5}\text{M}$ であつた。なお I_2 形成を指標としたperoxidase活性についても検討したが、患者甲状

図6. 甲状腺ミクロソーム分画のperoxidase活性.

図7. 甲状腺ホモジネート中のNa⁺-K⁺-ATPase活性.

腺の場合I₃形成の値は極めて低く計算不能であった.

Na⁺-K⁺-ATPase活性: 甲状腺ホモジネート中のATPase活性をBrunberg and Halmi¹⁴⁾の方法にて測定した. 患者甲状腺ではホモジネートの蛋白量当たりでもDNA量当たりでも, ouabain-sensitive, ouabain-insensitiveどちらの活性も上昇していた(図7).

考 案

甲状腺濾胞細胞はヨードを取り込み, これを血中濃度の25~100倍に濃縮することができる. このヨード濃縮能が能動輸送によることは明らかで, ouabainによつてヨード濃縮能が抑制される¹⁵⁾ことなどからNa⁺-K⁺-ATPaseが関与しており, さらにATPのエネルギーに依存した特異的な

ヨードのcarrierの存在¹⁶⁾¹⁷⁾が想定されている. しかしこの機構は必ずしも明らかではない.

先天性ヨード濃縮障害による甲状腺機能低下症は極めて希な疾患で, 本邦では木村ら²⁾, 浜田ら³⁾, 松浦ら⁴⁾, Toyoshimaら(5例)⁵⁾, の報告があるに過ぎず, 世界でもFedermanら¹⁾, Stanbury and Chapman⁶⁾, Gilboaら⁷⁾, Wolffら⁸⁾, Papadopoulosら⁹⁾, Medeiros-Netoら(2例)¹⁰⁾の報告を見るに過ぎない. このうちFedermanら¹⁾とWolffら⁸⁾の例は同一症例であり, 現在までの報告例は14例のみである. これらの例では言うまでもなく24時間¹³¹I摂取率は低値であるが, 0.9~1%⁵⁾から11%⁶⁾⁷⁾, 13%⁹⁾まで広く分布している. また血中甲状腺ホルモンはPBI 0.5~0.6μg/dl⁵⁾からT₄ 2.7~3.6μg/dl⁵⁾まで分布しており, 浜田ら³⁾の例では例外的と言うべきであろうがT₄は6.9μg/dlと正常であつた. 外国例では¹³¹I摂取率が比較的高い例が多いにもかかわらずPapadopoulosら⁹⁾の症例以外は生後1~2カ月の間に著明な甲状腺腫または甲状腺機能低下症に気づかれており, 比較的発見の遅れたStanbury and Chapman⁶⁾の例でも生後6カ月で臍ヘルニアを指摘されている. これに対して本邦例では半数の4例²⁾³⁾⁵⁾が10才を過ぎて初めて甲状腺腫または甲状腺機能低下症を指摘されており, ¹³¹I摂取率は外国例よりも低値である. 本例では低身長が認められ, トルコ鞍の拡大¹⁸⁾が認められることから早期から甲状腺機能低下症が存在していたものと推定されるが, 日常生活には目立つた支障なく15才で初めて甲状腺腫を指摘された. しかも¹³¹I摂取率は現在までのいずれの報告例よりも低値であつた. 本邦例での発症時期が比較的遅い理由は, Toyoshimaら⁵⁾がヨード禁食ではT₄ 3.6, 1.2μg/dlであつた例が普通食でそれぞれ11.9, 5.1μg/dlと改善したことを経験していることから, 本邦での食事のヨード含量が比較的多いことであろうと思われるが詳細は不明である.

本症では正常人では存在するはずの, 唾液, 胃液, 髄液中へのヨードの濃縮能も障害される⁶⁾こ

とが知られている。唾液中への濃縮能については全例について調べられており、唾液中の ^{131}I 濃度と血清中の ^{131}I 濃度の比は、Papadopoulosら(17.2)⁹⁾、Medeiros-Netoら(7.2, 5.9)¹⁰⁾の3例を除きすべて2未満であつた。本例でも唾液、胃液中へのヨードの濃縮能は全く欠除していた。

多くの例^{3) 5) 7) 8)}においてヨード投与により甲状腺機能低下症の改善が認められている。本例においてもヨード14mg/d10日間投与にて血中甲状腺ホルモンは著明に上昇し、しかも T_3 は正常域を越えて上昇した。甲状腺機能低下症では末梢組織での T_4 から T_3 への転換は低下している¹⁹⁾ため、またヨード不足の状態にある甲状腺は T_4 に比して T_3 を優位に合成分泌する²⁰⁾ことから、本例における正常域を越える T_3 の増加は、主として直接甲状腺から分泌された T_3 によるものであり、ヨード濃縮機構以降のホルモン合成分泌能は正常人よりもむしろ高まっていることを示している。

本例で認められたトルコ鞍拡大については、下垂体ホルモンの基礎値が正常であり、骨吸収像もないことから、Yamadaら¹⁸⁾の報告の如く原発性甲状腺機能低下症に基づくTSH分泌細胞の過形成の存在が考えられた。TSH産生下垂体腺腫についてはヨード投与にて T_3 、 T_4 の上昇に伴いTSHが短期間に改善されたことから否定的である。なお本例にみられた軽症の精神分裂症とヨード濃縮障害との因果関係は不明である。

病理組織像では報告例の共通所見として小細胞性の、または細胞構造のはつきりしない細胞増生とコロイド量が極めて少ない事が挙げられる。腺腫と診断されている例^{6) 7) 9)}もあり、Medeiros-Netoら¹⁰⁾の例では核の異型性、クロマチンの増加が指摘されている。本例における病理組織像もやはり同様の所見が認められたが、高度の核の異型性多型性や核分裂像なども認められ、癌を即座には否定できなかつた。しかし被膜の破壊像は見出し得ず慢性の強いTSHの刺激による良性の変化と判断された。

甲状腺スライスをを用いたヨード濃縮能の検討で

は図5で明らかな様に、本例の甲状腺では極めて低かつた。この系での患者スライスでは、ヨードに対する見かけの K_m 値が対照の約200倍の高値でありヨードに対する親和性が極めて低く、特異的な濃縮能の欠除が示された。メチマゾールを使用しなかつたためこの結果はスライス中の有機化ヨードも含まれた成績であるが、ペーパークロマトグラフィーにてスライス中に濃縮された無機ヨードのみを算出した場合も患者スライスでの K_m 値は対照の約250倍の値であつた。

甲状腺ホルモンの合成に直接関与すると考えられるperoxidaseについては、アルブミンのヨード化活性はDNA量当たりでは上昇していた。ミクロソーム蛋白量当たりでは対照と同程度であつたが、本例での甲状腺では組織像からもわかる様にコロイドもほとんど認められず細胞内構造もかなり変化していることが予想されるため、酵素活性はむしろ1個の細胞当たりすなわちDNA量当たりで表現するのが妥当であろう。アルブミンのヨード化反応でのヨードに対する見かけの K_m はむしろ低く、患者甲状腺peroxidaseは低濃度のヨードでのホルモン合成に適していると考えられた。また患者甲状腺peroxidaseには I_2 形成活性がほとんど認められなかつたことは、単なるヨードの酸化とtyrosineヨード化とが必ずしも同一の反応ではないことを暗示しており、興味深い所見である。

甲状腺のヨード濃縮に要するエネルギーは少なくとも一部は $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ に依存している¹⁵⁾が、ヨード濃縮障害例においてこの酵素活性について実際に検討されたことはない。本症例では甲状腺 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ はouabain-sensitive、ouabain-insensitive両者の活性とも増加していた。ATPaseがなければいかなる細胞も生きられないであろうとの考えから、本症の障害部位はATPaseではなく^{8) 9)}、ヨードのcarrierであろう⁸⁾と推測されている。我々は本症での甲状腺 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性の上昇の所見を世界で初めて提示するが、この所見はcarrier欠損のための代償性の変化と考えられ、今までのcarrier欠損説を一層強く支持するもので

あろう。

結 語

極めて希なヨード濃縮障害による甲状腺機能低下症の1例を報告した。本症例は甲状腺 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性について検討された、最初の例であり、本症における病因为特異的なヨードのcarrierの欠損である可能性を強く示唆した。

謝辞 組織像を検討して戴いた本学病理 森山伸一先生、手術を担当して戴いた本学外科 有馬進太郎先生、家族調査に際して御援助戴いた第一大病病院 宮良当益先生に感謝する。

文 献

- 1) Federman D, et al: Some observations on cretinism and its treatment. *New Engl J Med* 259: 610, 1958.
- 2) 木村和文, 他: ヨード濃縮能障害による甲状腺機能低下症. *日本臨床* 32: 2442, 1974.
- 3) 浜田 哲, 他: シトルリン血症を伴ったヨード濃縮障害性甲状腺症の1症例. *日本臨床* 32: 2439, 1974.
- 4) 松浦幹夫, 他: ヨード濃縮障害による甲状腺腫性甲状腺機能低下症の1乳児例. *ホト臨床* 23: 531, 1975.
- 5) Toyoshima K, et al: Five cases of absence of iodide concentrating mechanism. *Acta Endocrinol* 84: 527, 1977.
- 6) Stanbury JB and Chapman EM: Congenital hypothyroidism with goitre: Absence of an iodide-concentrating mechanism. *Lancet* 1: 1162, 1960.
- 7) Gilboa Y, et al: Goitrous myxedema due to iodide trapping defect. *Arch Intern Med* 112: 212, 1963.
- 8) Wolff J, et al: Congenital goitrous cretinism due to the absence of iodide-concentrating ability. *J Clin Endocr* 24: 699, 1964.
- 9) Papadopoulos SN, et al: A case of a partial defect of the iodide trapping mechanism. *J Clin Endocr* 30: 302, 1970.
- 10) Medeiros-Neto GA, et al: Partial defect of iodide trapping mechanism in two siblings with congenital goiter and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 370, 1972.
- 11) Ahn CS and Rosenberg IN: Iodine metabolism in thyroid slices: Effects of TSH, dibutyryl cyclic 3',5'-AMP, NaF and prostaglandin E_1 . *Endocrinology* 86: 396, 1970.
- 12) Taurog A: Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* 26: 189, 1970.
- 13) Burton K: Study of conditions and mechanism of diphenylamine reaction for colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. *Biochem J* 62: 315, 1956.
- 14) Brunberg JA and Halmi NS: The role of ouabain-sensitive adenosine triphosphatase in the stimulating effect of thyrotropin on the iodide pump of the rat thyroid. *Endocrinology* 79: 801, 1966.
- 15) Wolff J: Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 44: 45, 1964.
- 16) Vilkki P: An iodide-complexing phospholipid. *Arch Biochem Biophys* 97: 425, 1962.
- 17) Schneider PB and Wolff J: Thyroidal iodide transport. VI. On a possible role for iodide-binding phospholipid. *Biochim Biophys Acta* 94: 114, 1965.
- 18) Yamada T, et al: Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 817, 1976.
- 19) Inada M, et al: Estimation of thyroxine and triiodothyronine distribution and of the conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in man. *J Clin Invest* 55: 1337, 1975.
- 20) Abrams GM and Larsen PR: Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid gland of iodide-deficient rats. *J Clin Invest* 52: 2522, 1973.