顕性黄疸と肝脾腫を呈したGraves病の1例

筑波大学臨床医学系内科

永瀬 宗重◇ 小出 義信 久貝 信夫 山下 伸樹
 藤田 敏郎 板倉 光夫 川井 紘一 井廻 道夫
 三田村圭二 山下亀次郎

A CASE OF GRAVES' DISEASE WITH VISIBLE JAUNDICE
AND HEPATOSPLENOMEGALY

Sohji NAGASE, MD, Yoshinobu KOIDE, MD, Nobuo KUGAI, MD
 Nobuki YAMASHITA, MD, Toshiro FUJITA, MD, Mitsuo ITAKURA, MD
 Koichi KAWAI, MD, Michio IMAWARI, MD, Keiji MITAMURA, MD
 and Kamejiro YAMASHITA, MD

Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba
 Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaraki-ken

概要 Graves病に、顕性黄疸を主徴とする肝機能異常と肝脾腫を伴い、抗甲状腺薬治療により著明な改善をみた1例を報告する。患者は35才、男性で、約10年前より甲状腺機能亢進症の症状に伴い、病初期より黄疸が出発していた。入院時、著明な甲状腺腫と手指振戦、湿潤な皮膚、眼球結膜と皮膚の黄染、心濁音界の拡大、肝脾腫大と下腿浮腫を認めた。検査では血中甲状腺ホルモンおよび¹³¹I甲状腺摂取率の高値に加え、総ビリルビン、ICGの高値、コリンエステラーゼ、フィブリノーゲンの低値、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間の延長など、肝硬変症を示唆する成績を得た。しかし抗甲状腺薬による甲状腺機能の正常化とともに肝機能は正常化し、肝脾腫も徐々に縮小、消失した。甲状腺機能正常化後に施行した肝生検所見では肝硬変像はなく、慢性活動性肝炎の像を得た。しかも肝細胞の障害像は極く軽度で血液生化学検査所見と分離した。2年後に施行した肝生検所見では炎症性細胞浸潤は軽減し、線維化の進展は認められなかった。以上より本例の肝機能異常は、甲状腺機能亢進症に伴い生じたと考えられた。Graves病に伴う肝機能異常は一般に軽度とされているが、まれには本例のごとく、一見肝硬変症を示唆する検査成績を呈する事があり、かかる症例の肝固有疾患との鑑別診断には、肝機能と甲状腺機能の相関および肝機能検査と肝組織所見の分離の有無を考慮した総合的判断が重要と思われる。

緒 言

甲状腺機能亢進症に肝機能異常が合併することはよく知られているが、一般にその程度は軽いとされている。しかしまれには比較的高度となる場合もあり¹⁾²⁾、診断、治療上の問題となることがある。しかしかかる症例の多くは、甲状腺および肝

疾患に関する系統的知見および治療が不十分であった時代のものであり、肝固有疾患の合併も考えられる。また肝組織所見に関する報告の多くも、当時の剖検例によるものであり、本症に固有の肝組織像としての特異性を欠いている。さらに、肝細胞の代謝、機能に対する甲状腺ホルモンの作用が明らかにされていないこともあわせ、本症の肝機能異常の成因については、未だ一定の見解が

〔昭和57年6月7日受稿〕

得られていない。

最近私達は、持続性顕性黄疸と蛋白合成能低下を主徴とする肝機能異常と肝脾腫を伴ったGraves病の1例を経験した。しかしこれらの異常は、抗甲状腺剤による甲状腺機能の正常化と平行して改善、消失した。また肝生検所見は軽微な慢性活動性肝炎の像を呈するにとどまり、血液生化学所見との解離を示したが、これらの肝組織所見の変化は2年後にはほぼ消失していた。本例の臨床経過、肝組織所見の変化は、甲状腺機能亢進症に合併する肝機能異常の成因、診断を考えるうえで示唆に富むと思われるので、若干の考察を加え、ここに報告する。

症 例

患者： 35才、男性、農業。

主訴： 息切れ、手指振戦、黄疸。

家族歴： 叔母がGraves病にて手術。

既往歴： 特記すべきものなし。

現病歴： 約10年前より、体重減少、手指振戦、息切れ、黄疸がほぼ同時に出現した。近医にて肝疾患として経過を観察されていたが、体重に多少の変動をみたものの他の症状はほぼ不変であった。しかし入院3カ月前より労作時呼吸困難、下腿浮腫が出現し、さらに甲状腺腫を自覚したため、精査を希望し当科を受診した。

現症： 身長162cm、体重60.5kg、脈拍88/分、整、血圧156/70、皮膚は湿潤、暖で、軽度の黄疸を認めたが、くも状血管腫、手掌紅斑なく、手指振戦を認めた。眼球結膜に黄疸を認めたが、眼症状はなかった。び慢性で軟かく、表面平滑な甲状腺腫（右葉6×4cm、左葉5×3.5cm）を触知した。心濁音界は拡大しLevine III/VIの収縮期雑音お

表1. 一般検査所見

Complete Blood Cell Count			
RBC	4.92 $\times 10^3/\text{mm}^3$	Chol	76
Hb	13.8 g/dl	Total Bil	3.1
Ht	42.5 %	Direct Bil	1.8
Reticulo	11 %	Indirect Bil	1.3
WBC	4.1 $\times 10^3/\text{mm}^3$	GOT	28 U
Seg	64 %	GPT	14
Band	8	LDH	358
Eos	4	ALP	18.9
Baso	0	TTT	2.2
Lym	20	ZTT	10.5
Mono	4	Ch. E	0.20 Δ pH
PLT	139 $\times 10^3/\text{mm}^3$	γ -GTP	31 IU/l
Coagulation Study		CPK	34 mU/ml
APTT	40.0 sec. (cont. 26.9)	LAP	192 G. R. U
PT	12.7 sec. (cont. 10.8)	Na	141 mEq/l
TT	13.8 sec. (cont. 10.8)	K	4.0
Fibrinogen	150 mg/dl	Cl	105
ESR	15 mm/h	Ca	4.1
Urinalysis		P	3.0 mg/dl
Sugar	(-)	Serological Examination	
pH	7.0	CRP	(-)
Ketone	(-)	RA	(-)
Bilirubin	(-)	ASO	$\times 166$
Occult blood	(-)	HB Ag	(-)
Urobilinogen	1.0 E. U.	HB Ab	(-)
Protein	10mg/dl	TPHA	(-)
Biochemical Examination		ANF	(-)
TP	6.9 g/dl	ADNA	(-)
Alb	3.3	Chest X-ray	
BUN	12.2 mg/dl	CTR	64%
Cre	0.5	right pleural	effusion (+)
UA	4.1	ECG	
TG	52	normal	

よびIII音奔馬調律を聴取した。腹部では右季肋下に辺縁鈍で比較的硬い肝を1横指、左季肋下に硬い脾を3横指触知したが、腹水はなかつた。神経学的には、深部腱反射の亢進とアキレス腱反射弛緩相の短縮を認めた。

入院時一般検査成績(表1): 血算では、血小板数は正常下限であるが貧血はなく、尿所見も正常であつた。血液生化学検査ではコレステロール低値の他に、高ビリルビン血症、骨型アルカリフォスファターゼの上昇およびコリンエステラーゼの著明な低下を認めたが、GOT, GPT, LDH等の肝細胞性酵素活性は正常範囲内であつた。また血液凝固系ではフィブリノーゲン低値およびプロトロンビン時間(以下PT)、部分トロンボプラスチン時間(以下PTT)の延長を認め、蛋白合成能低下が示唆された。胸部X線像では心拡大(CTR 64%)および右胸腔内に軽度の胸水貯留を認めた。心電図所見は正常であつた。

内分泌その他の検査成績(表2): 内分泌学的

には、血中甲状腺ホルモン濃度が高値で、 ^{131}I -20分摂取率が高値であることからGraves病と診断した。サイロイドテストは陰性、マイクロゾームテストは2560²倍で陽性であつた。

循環系に関しては、心拍出量の増加にくわえ、末梢静脈圧の上昇を伴うことから、高拍出性心不全の存在が考えられた。しかし心エコーグラムでは、左室内腔の拡大を認めるが、弁の動きや形態は正常であつた。また心音図では、第3肋間胸骨左縁に最強点を有する、Levine III/VIの駆出性収縮期雑音を聴取するのみであつた。胸部X線像、心電図所見ともあわせ、弁膜症等の器質性心疾患の存在は否定され、本例の高拍出性心不全は、長期間の甲状腺機能亢進のために生じたものと考えられた。

肝機能に関しては、ICG, BSPともに停滞率は高値を示したが、Dubin-Johnson症候群の特徴的所見とされるBSPの再上昇はみられなかつた。 ^{99m}Tc 肝シンチグラムでは、肝脾腫大および骨髓

表2. 特殊検査所見

Thyroid function		
T ₄	24	μg/dl
T ₃ RSU	52	%
T ₃	456	ng/dl
¹³¹ I -20' uptake	52.6	%
Thyroid test	(-)	
Microsome test	1:2560 ²	
Circulatory system		
Cardiac Output	15.0	l/min (dye dilution method)
PVP	19.5	cm H ₂ O
Echo Cardiography	LV enlargement	(+)
	valvular abnormality	(-)
Phono Cardiography	systolic ejection murmur at Erbs area	
Liver		
ICG	15' retention rate	31%
BSP	45' retention rate	14%
	late rise	(-)
Scintigraphy		
	hepatosplenomegaly	(+)
	bone marrow uptake	(+)

への核種のとりこみを認めたが、肝硬変症にみられる肝への不規則なとりこみや、space occupying lesionはみられなかった。またHBs抗原、抗体は陰性であった。

入院後経過(図1): Graves病に対し、プロピルサイオウラシル450mg/日、およびルゴール液9滴/日を投与した。血中甲状腺ホルモン値は治療により急速に低下し、第14病日には正常範囲内にまで低下した。

心不全はフロセマイド40mg/日、およびジゴキシン0.25mg/日投与により約1週間で改善傾向を示し、X線像上胸水の消失、聴診上III音の消失、末梢静脈圧の低下傾向がみられ、自覚的にも息切れ等の心不全徴候は消失した。

肝機能異常は、甲状腺機能の正常化に伴って約1カ月間で総ビリルビンは3.1mg/dlから1.3mg/dlまで低下し、コリンエステラーゼは0.20 Δ pHか

ら0.63 Δ pHまで上昇、PTは12.7秒(対照10.8秒)から10.2秒(対照10.8秒)に、またPTTは40.0秒(対照26.9秒)から20.6秒(対照27.6秒)まで改善した。また全経過を通じてGOT、GPT、LDHは正常であり、有意な変動はみられなかった。甲状腺機能が正常化した第40病日に腹腔鏡検査、肝生検を施行した。腹腔鏡所見では、肝はほぼ正常大で白色調がやや強く、肝表面は軽度の凹凸はあるが、肝硬変を積極的に示唆する所見は認めなかった。脾は軽度に腫大していた(図2)。肝の組織学的検査所見は図3に示すように、Glisson鞘は拡大し、リンパ球を主とする炎症性細胞の浸潤が軽度に認められ、部分的にpiecemeal necrosisも存在した。また、肝小葉内には局所的に炎症性細胞浸潤がみられたが、好酸球はみられず、一般に肝細胞の障害像は軽度であった。肝実質の改変はなく、極く

図1. 臨床経過

図2. 腹腔鏡所見

軽度の細胞周囲の線維化がGlisson鞘周囲にみられるとともに、中心静脈周囲の線維化も軽度ながら存在した。肝細胞のオルセイン染色は陰性であり、胆汁うつ滞所見もなかつた。以上のごとく本例の肝組織所見は明らかに肝硬変症のそれとは異なり、むしろ軽度の慢性活動性肝炎の所見であつた。またうつ血肝の影響と考えられる中心静脈周囲の線維化は存在したが、その程度は著しく軽微であつた。

退院後経過： 甲状腺機能、肝機能の正常化と心不全徴候の消失をみたため、患者は第47病日退院し、以後外来管理とした。抗甲状腺薬により甲状腺機能は正常域に維持され、肝機能の有意の変

動もなく、肝脾腫は徐々に縮小し、退院6ヵ月後には触知不能となつた。

第1回目の肝生検より約2年後、腹腔鏡検査および肝生検を再度施行した。腹腔鏡検査では肝脾腫大は認められず、肝表面は前回と同じく軽度の凹凸はあるものの、結節形成や毛細血管の拡張はなかつた。組織学的には炎症性細胞浸潤はほとんどなく、Glisson鞘、小葉内ともに炎症所見は消失していた。なおただ、小葉中心性の脂肪変性が認められた(図4)。

考 案

甲状腺機能亢進症に肝機能異常を伴うことは古くから知られており、伊藤ら³⁾は、本症患者の40%にBSP異常停滞、20%にGOT上昇、15%にGPT上昇、78%に血清総蛋白の低下、80%に血清アルブミンの低下を認めている。しかしこれらの変化は、いずれも軽度にとどまるのが通常である。また伊藤らは、本症患者の18%に高ビリルビン血症を認めているが、顕性黄疸については上原ら⁴⁾は118例中わずか3例(2.5%)に認めているにすぎない。したがって、甲状腺機能亢進症に顕性黄疸を伴うことはまれであり、かかる場合には、Greenberger⁵⁾ら、玉井⁶⁾らの報告のごときビリルビン代謝異常の合併を考慮する必要がある。1964年、Greenbergerらは黄疸を合併した甲状腺機能亢進症の4例を報告しており、それらでは甲状腺機能の正常化後もビリルビン負荷試験にて異常を示したが、対照とした甲状腺機能亢進症のみの群では正常であつた。また玉井らは甲状腺機能亢進症と非溶血性間接型高ビリルビン血症の合併例を報告し、その機序として、Gilbert病などのビリルビン代謝の潜在的欠陥が存在する症例に甲状腺機能亢進症が合併した場合、甲状腺ホルモンが肝細胞内におけるビリルビンの抱合と取り込みに競合するため、黄疸が生じると推論している。本例に潜在的ビリルビン代謝異常が存在したか否かは、グルクロン酸抱合能を測定していないため不明だが、ICG、BSP試験、肝生検所見および臨床経過からは、少なくともDubin-Johnson症候群、Gilbert病の合併は否定しうる。また、たとえかかる異常が

図3. 治療初期の肝生検像： Glisson鞘(P)の拡大、軽度の炎症性円形細胞浸潤があり、piecemeal necrosis(*)もみられる。矢印は小葉内の限局性細胞浸潤を示す。HE染色、200倍

図4. 治療後期の肝生検像(第1回より2年後)： 小葉中心性の脂肪変性以外にほとんど変化はみられない。P: Glisson鞘, HE染色、200倍

合併したにせよ、コリンエステラーゼ活性低下や、PT, PTTの延長などの蛋白合成能の障害は説明しえない。

本例では、肝機能異常のみならず肝脾腫を合併した。Baldridge⁷⁾らは、本症患者の約30%に脾を触知したとしているが、椎名ら⁸⁾は、252名中わずか2名(0.8%)にのみ脾腫大を、15%に肝腫大を認め、そのうち1例では、本例と同じく、抗甲状腺薬による甲状腺機能の正常化とともに、肝脾腫は著しく縮小した。したがって、本症患者に甲状腺機能亢進状態に基づく肝脾腫を合併することはあるものの、その頻度はまれと思われる。以上のように、本例の肝機能異常は甲状腺機能亢進状態に基づき発現したと考えられるが、本症に合併する肝機能異常としてはまれな持続性顕性黄疸、肝実質機能障害、さらに肝脾腫を伴った点で特徴的である。

甲状腺機能亢進症の肝組織所見に関する報告は多いが、そのほとんどは本症の診断、治療法が確立されるより以前の時代の剖検例によるものであり⁹⁾、本症固有の肝組織所見を論ずるに十分な一定の特徴的所見は得られていない。さらに、肝炎、肝硬変等の肝疾患や他臓器疾患により修飾されていた可能性が高い。一方、より特異性の高い肝生検所見については、Movitt¹⁰⁾らは13例中、肝細胞の大小不同、Glisson鞘の好酸球浸潤、グリコーゲンの減少を各2例に、Glisson鞘の線維化、原形質の空胞化、中心静脈の拡大を各1例に認めているが、これらの変化はいずれも軽微で非特異的であり、生化学的肝機能検査所見を説明しえないと結論している。本例の初回肝生検組織像でも、Glisson鞘の拡大、炎症性細胞浸潤はあるが、肝機能検査から示唆される肝硬変症の所見は認められなかった。また初回の肝生検組織所見では、軽度の非A・非B型肝炎に由来する慢性活動性肝炎の合併の可能性が残された。しかし2年後の肝生検では上記変化の明らかな改善を認め、線維化の進展がないこと、この間血液生化学検査が正常であったことから、この可能性については、ほぼ否定しうると考えた。以上より、本例の肝機能異常および

肝組織所見は、甲状腺機能亢進症自体に由来すると判断した。また本例の肝組織所見の内容はMovittらの報告にはほぼ一致しており、血液生化学検査に比し軽微な肝の非特異的組織学的変化は、本症における肝機能異常の特徴的所見と考えられた。

甲状腺機能亢進症に伴う肝障害の成因としては、1) 代謝亢進による酸素需要の増加にもかかわらず肝血流の増加がないためとする肝循環障害説¹¹⁾¹²⁾、2) 肝グリコーゲンや¹³⁾¹⁴⁾全身的な蛋白、ビタミン等の不足による栄養障害説¹⁵⁾、3) 感染、肝障害毒、anoxiaに対する抵抗力の低下¹⁶⁾などが挙げられているが、未だ一定の見解が得られていない。本例では、入院前後にうつ血性心不全を伴っていたので、肝うつ血に起因するanoxiaが肝機能異常の発現に関与した可能性は十分考えられる。しかし黄疸が病初期から持続しており、肝組織所見では心臓性肝硬変症のごとき長期うつ血による不可逆性変化を欠いていた。したがって、うつ血性心不全に基づくanoxiaは、増悪因子の一つではあるとしても、これのみで本例の病態を説明することはできない。以上のごとく本例の肝機能異常の成因を明らかにすることはできなかったが、今後は甲状腺ホルモン過剰の肝循環系に対する影響や肝細胞代謝への直接作用などに関する詳細な検討が重要と考えられた。

以上のごとく、本例は病初期よりの持続性顕性黄疸、蛋白合成能低下、肝脾腫を合併したGraves病の1例であり、これらの異常は、甲状腺機能の正常化と平行して消失した。治療初期の肝生検所見では、比較的軽度の慢性活動性肝炎の像を呈したが、その後、甲状腺機能および肝機能の正常化した2年後の生検では、ほぼ正常の肝に回復していた。本例のごとく甲状腺機能亢進症では、まれに肝硬変症類似の肝機能異常を伴いうるが、この場合、特徴的肝組織像はなく、軽度の非特異性変化を示し、血液生化学所見と解離することが特徴と考えられる。それゆえ、本症患者に肝機能異常を伴う場合、その鑑別診断には、臨床経過、肝組織所見を含めた総合的な判断が必要であろう。こ

の肝機能異常の成因を明らかにしえなかつたが、今後、臨床家の鋭い洞察力による同様症例の累積が期待されるところである。

結 語

Graves病によりもたらされたと考えられた、顕性黄疸、蛋白合成能低下および肝脾腫を呈した興味ある 1 例を報告し、あわせて甲状腺機能亢進症における肝機能異常に関して若干の文献的考察を加えた。

謝辞 肝の病理組織学的所見について御教示いただいた筑波大学病理 小形岳三郎教授ならびに帝京大学第一内科 鳥居正男講師に深謝いたします。

文 献

- 1) 井廻道夫, 他: 乾燥性角結膜炎, 汎血球減少, 肝脾腫を伴ったBasedow病. 診断と治療 67: 777, 1979.
- 2) 井廻道夫, 他: 甲状腺疾患と臓器障害—とくに神経・筋, 心, 肝障害について—. 診断と治療 66: 794, 1978.
- 3) 伊藤憲一, 他: 内分泌疾患と肝障害. 内科 44: 15, 1979.
- 4) 上原昭夫, 他: 甲状腺機能亢進症における肝機能障害及びこれに関連した酵素的变化. 最新医学 26: 2406, 1971.
- 5) Greenberger NJ, et al: Jaundice and thyrotoxicosis in the absence of congestive heart failure. A study of four cases. Amer J Med 36: 840, 1944.
- 6) 玉井義朗, 他: 甲状腺機能亢進症に随伴した非溶血性間接型高ビリルビン血症の 1 例. 代謝 10: 965, 1973.
- 7) Baldrige CW and Peterson FR: Splenic enlargement in hyperthyroidism. JAMA 88: 1701, 1927.
- 8) 椎名裕朗, 他: 肝脾腫を伴った甲状腺機能亢進症の 1 例. 日内会誌 61: 631, 1972.
- 9) Schaffer JM: Disease of the liver in hyperthyroidism. Arch Path 29: 20, 1940.
- 10) Movitt ER, et al: Needle liver biopsy in thyrotoxicosis. Arch Intern Med 91: 729, 1953.
- 11) Myers JD, et al: A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism. J Clin Invest 29: 1069, 1950.
- 12) Anthonisen P, et al: Determination of cardiac output and other hemodynamic data in patients with hyper- and hypothyroidism, using dye dilution technique. Scand J Clin & Lab Invest 12: 472, 1960.
- 13) McIver MA and Winter EA: Further studies on increased susceptibility to chloroform poisoning produced in the albino rat by injection of crystallin thyroxin. J Clin Invest 21: 191, 1942.
- 14) Coggeshall HC and Green JA: The influence of disiccated thyroid gland, thyroxin, and inorganic iodine, upon the storage of glycogen in the liver of the albino rat under controlled conditions. Amer J Physiol 105: 103, 1933.
- 15) 三宅 儀, 他: 甲状腺機能亢進症の肝障害. 最新医学 18: 2769, 1963.