信州医誌，21(5，6)：561～593，1973

原　著

甲状腺クリーゼ剖検例の病理形態学的研究

勝　山　　努
信州大学医学部第二病理学教室（指導：那須　毅教授）

A PATHOLOGICAL STUDY OF SIX AUTOPSY CASES OF THYROID CRISIS

Tsutomu KATSUYAMA
Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director : Prof. T. Nasu)

Key word : thyroid crisis

1. 緒　言

甲状腺クリーゼ（以下クリーゼと略）とは，甲状腺中毒症ないし Basedow 病患者が，非特異的刺激に対して，異常に反応して，臨床的に発熱，発汗，白血球増多，頻脈，食欲不振，嘔吐，下痢，精神不安などの症状を示し，死亡することもある重篤な合併症である。やや古い統計であるが Keminger[1] によれば，1951年から1956年における甲状腺中毒症患者1244例中42例（3.62%）に，また最近の Nelson[2] 等の統計では625名の手術例中21名（3.4%）にクリーゼが発生している。しかし，十分管理された甲状腺機能亢進症においては，クリーゼに陥ることはないという（Waldstein[3]）。また最近は，患者の日常生活，術前，術後の管理などが進歩したので，このような症例に遭遇する機会も少なく，剖検例もきわめて珍らしいものとなってきた。

最近，第8回（1971年）日本臨床代謝学会において，「クリーゼの臨床と代謝」のシンポジウムが開催され，甲状腺クリーゼも取り上げられた。そのさい全国より数例の本症剖検例が供覧されたが，そのなかには心内膜炎や脳出血で死亡した Basedow 病患者も含まれているなど，甲状腺クリーゼの範疇も不明確な点がある。従って，その病態生理についての知見も甚だ乏しい現状である。

クリーゼの本態については，血中遊離甲状腺ホルモン上昇説，肝機能障害説，副腎皮質機能不全説，血中カテコールアミン上昇説など種々の見解が示されているが，現在なお不明の点が多い。そのために，従来，クリーゼは臨床症状および臨床経過を主体として枠づけられており，本論文においても，剖検所見について論ずる前に，まず，クリーゼの臨床的枠づけをできるだけ明確にしておきたい。

2. クリーゼの臨床的基準に関する文献摘要

現在と同様な内容を有する用語として crisis が使用されたのは，1928年の Lahey[4] の論文 "The crisis of exophthalmic goiter" からで，Lahey はその論文のなかで次のように述べている。

「眼球突出性甲状腺腫は不完全な緩解と再燃を特徴とする。再燃はこの疾患の natural course であって，疲労，精神的刺激，反復する急性感染，そのほか様々な精神的あるいは肉体的負荷によって病勢の再燃が促されると，非常に強い中毒症状が現われてくる。それが甲状腺中毒症の crisis として知られている状態である」。更に彼は言葉をついで，数日内に死亡するコントロール不能な acute crisis もあると述べている。Lahey 以後，このような状態を意味する診断名として，文献上用いられているものを列挙してみると，次のようになる。

Exophthalmic goiter crisis with coma (Barnes[5]), Thyroid crisis (Plummer and Boothby[6], Greene and Greene[7], Bayley[8], Rives[9]), Thyrotoxic crisis (Greene and Greene[7]), Thyreotoxische Krise (Wijnbladh[10], Bansi[11]), Thyroid storm (Bayley[8]), Thyrotoxic storm (Das[12]), Acute thyrotoxic encepalo- or myopathy (Waldenström[13])

一方，主としてドイツ学派では専ら Coma basedowicum (Zondek[14])，あるいは Encephalopathia thyreotoxica (Wüllenweber[15]) が使用されており，Zondek[14]はその主要症状として，高度な活力の低下，粘膜の乾燥，言語障害，強い昏迷ないし昏睡，180/分に及ぶ頻脈，白血球増多症及びしばしばみられる発熱をあげている。その用語からも明らかなように，神経症状に重点をおき，剖検所見の追求も脳に向けられている。しかし文献的にはクリーゼとみなし得る症例が多く，Bansi[11]のように，論文の表題として "Die thyreotoxische Krise : Das thyreotoxische Coma" と両者を並列している著者もみられるので，この論文では，症状，剖検所見を検討の上で，一部の症例を引用した。

甲状腺部分切除術後，しばしば高熱，著しい頻脈等のみられることは，古くから知られており，Postoperative reaction (Goetsch[16]), Acute postoperative Basedow reaction (Plummer and Boothby[17]), Tödlicher postoperativer Schock (Nicolaysen[18]) 等による報告がみられる。Greene 等は，術前に発症したクリーゼと術後に発症したクリーゼを同一の現象として認識し，両者を Thyroid crisis と総称した。

以上のような様々な流れをふまえて，1947年に McArthur[19]は thyrotoxic crisis を定義して「非特異的な刺激に反応して甲状腺中毒症状が生命を危くする程亢進した状態」と述べ，更に，甲状腺部分切除術後に生ずる surgical storm と，誘因が必ずしもはっきりしない medical storm に分類した。その定義，分類ともに，現在最も広く引用され，実際に多くの報告者が診断の基準としている。しかしこの定義も一面では抽象的で具体的にどのような症例がその範疇に属するのか，必ずしも明確ではない。従って，McArthur 以後の論文では，クリーゼのより具体的な枠づけに努力が払われてきた。

Rives[9]等は，surgical storm を単なる術後反応と区別するために，甲状腺部分切除術後，体温 103°F 以上，脈拍140/分以上，強い精神不安および甲状腺中毒症状の亢進のみられるものを thyroid crisis，また術後体温が 101°F 以上 103°F 以下，脈拍140/分以下，精神不安もより軽症なものを miniature storm と定義した。Malers[20]等もこの見解に賛成している。しかし，降旗[21]は，甲状腺亜全切除術を施行した症例のなかで脈拍数140/分以上に上昇した症例は 5.4％に及ぶが，生命の危険になった症例はなかったと述べて，脈拍，体温等の数値による定義の難かしさを指摘している。

一方山田[22]は，比較的最近発表された Lamberg[23], Nelson[2] の論文及び彼自身の経験例から，クリーゼの臨床症状を検討して，a) 流れる如き発汗，b) 著しい頻脈，c) 高熱，d) 下痢及び e) 精神不安の 5 症状を thyrotoxic crisis の症状と考えるべきであると述べ，McArthur による定義の抽象的な側面を補っている。

このように，クリーゼは個々の症状をとってみれば非特異的な臨床症状を主体として枠づけられているので，そこから次のような問題が生じてくる。すなわち，臨床的にクリーゼの枠づけに一致しながら，剖検によって脳出血，重篤な感染症あるいは急性肝萎縮等の合併が認められ，その臨床症状が合併症によって生じた可能性も十分あり得るような症例をどのように位置づけるか，という点などである。

3. 症　　例

筆者は検索対象とする症例を選択するにあたって，McArthur, Rives, 山田等の見解を参考にしたが，剖検で重篤な合併症の発見された症例は除いた。以下述べるように，ここに報告する症例は，臨床経過，症状ともに定型的で，いずれも臨床的な枠づけによく一致している。

本邦におけるクリーゼ剖検例は，永井[24]（竹内[25]も同一例），小沢[26]，脇坂[27]，田中[28]，和田[24]，浅野[30]，葉田[31]により，それぞれ 1 例づつの報告がある。筆者は今回，過去25年間に信州大学病理学教室において剖検された該当症例 4 例と横浜市立大学病理学教室（和田の報告例）及び慶応大学病理学教室（浅野の報告例）の御好意により検索することができた 2 例を追加検討するとともに，わが国および欧米の文献を総覧しながら，クリーゼにおける特有な病理形態学的所見を明確にし，併せて本症の本態とその発生病理について若干の考察を試みた。

症例 1　19才　女　紡績女工

臨床的事項

昭和31年1月（死亡の半年前），感冒様症状があり，その後全身倦怠感，動悸，多食等の症状が現われてきた。4月，他人より眼球突出を指摘され，某医よりメチオジールの投与を受けていたが，昭和31年6月17日，入院した。

入院時，上記のような機能亢進症状が強く，眼球突出も著明であったが，心機能，肝機能に異常は認められない。

検査所見（6月18日）：血液－赤血球462万，血色素量 Sahli 95%，白血球 5,000，分類に異常はない。甲状腺機能検査－PBI 7.7γ/dl，^{131}I U.R. 76.5%。7月21日，PBI 13.0γ/dl，^{131}I U.R. 86.2%。以後，術前までレゼルピンの投与を受けた。

昭和31年7月24日，甲状腺亜全摘出術（12時10分終了）をうけたが，術後脈拍数増加（160/分）し，興奮状態に陥った。7月25日，午前6時，著しい頻脈でかぞえきれない，体温 38.4°C，血圧 140～64mmHg。午前10時，cortisone 50mgを使用したが，12時に死亡した。

病理解剖学的事項（剖検番号－416）

体格中等で，栄養状態のよい女性死体である。

残存甲状腺：22g。表面は凹凸不平で，硬度を増している。組織学的には，膠質を殆んど容れない小胞の増殖が著しい。小胞上皮は高円柱状で，きわめて強い乳頭状増殖がみられる（図1）。間質は乏しく，血管は拡張し，一部では出血が認められる。

下垂体：萎縮している。組織学的に，前葉はびまん性に変性に陥り，前葉細胞は小型化して染色性の低下と核濃縮を伴い，個々の細胞はばらばらになっている（図2）。特に，大型の強い脱顆粒を示す原形質を持ち，β細胞様の性状を示す細胞群が多数認められる（図3）。前葉コロイドは全く消失している。細動脈及び類洞は著しく拡張し，血液の充盈がみられる。

副腎皮質：軽度に萎縮し，リポイドに乏しい。組織学的に全層の細胞は変性に陥り，細胞索の断裂と小壊死巣が認められる（表1，図5）特に球状帯と網状帯に著しい（図4，6）。細動脈の拡張と充盈がみられる。

副腎髄質：軽度に萎縮し，組織学的に，クロム親性細胞はしばしば巣状に空胞変性に陥り，その部分では核濃縮像を伴っている（図7）。

胸腺：106g。実質性で，明らかな小葉構造がみられる。組織学的に皮髄の境界は明瞭で皮質胸腺細胞及び髄質の上皮様細胞は軽度に増生しているが，濾胞の形成はみられない。Hassall 小体は豊富で，嚢胞化したもの，あるいは石灰化したものが多数認められる（図

表 1　副腎の組織学的所見

		atrophy	lipid depletion compact cell	sleeve degeneration	tubular formation	cytolysis	細胞索の断裂	necrosis
第1例	Zona glomerulosa	++	+++			++		
	Zona fasciculata		+++	+	++	+	+++	+
	Zona reticularis	+	+++	+			+++	++
第2例	Zona glomerulosa	+++		++	+			
	Zona fasciculata		++			++		
	Zona reticularis	++	++				+++	+++
第3例	Zona glomerulose	+	+++					
	Zona fasciculata	+++	+++	+	++	+		
	Zona reticularis	++					+	
第4例	Zona glomerulosa	+++	+					
	Zona fasciculata	++	+	++	++	+		
	Zona reticularis	++	++			++		
第5例	Zona glomerulosa	+++	+++	+		++		+
	Zona fasciculata	++	+++					
	Zona reticularis	++	+++					

8）。

心臓：300g。組織学的に筋線維はやや肥大し，核の形態，大きさが不規則となった部分もあるが，筋線維の変性あるいは間質線維の増生はみられない。内膜付近の筋層においては，筋線維間の著明な浮腫と，僅かなリンパ球浸潤を認める（図９）。また，筋層全体に亘る細血管の拡張と充盈が目立ち，一部細動脈壁の浮腫が認められた（図10）。

肝臓：950g。組織学的に肝細胞はびまん性に実質変性に陥っている（図11）。線維の増生はみられない。

腎臓：組織学的に尿細管腔の拡大が目立つ（図12）。また，細血管の拡張と充盈及び一部の輸入動脈において血行停止が認められた。

肺：全葉に亘る中等度の浮腫とうっ血，及び一部の肺小血管で硝子血栓の形成を認めた（図13）。また両肺下葉に軽度な気管支肺炎像がみられた。

大動脈，肺動脈：組織学的に，中膜平滑筋細胞はびまん性に壊死に陥り，異染性物質も僅かに増量している。しかし，弾性線維の走行に乱れはみられず，線維の増生もない。外膜では，栄養血管の著しい拡張と充盈が目立つ（図14）。

その他の臓器，特に腸管においても，強い細血管の拡張と充盈がみられた。

小括：死亡半年前より甲状腺中毒症状が現われ，甲状腺亜全摘出術２日目に死亡した定型的な術後クリーゼの症例である。病理学的には，下垂体，副腎の変性と，諸臓器における細血管の拡張をはじめとする急性循環障害の像がみられた。

症例２　28才　女　ミシン工

臨床的事項

昭和21年（死亡の８年前）頃より眼球突出，動悸，頸部腫脹等の所見のほかに，躁病様の症状も現われてきた。しかし，その後８年間治療を受けていない。

昭和29年１月27日（死亡の約４カ月前），入院。その際の所見では，振顫は舌だけにみられ，動悸と多食が著しかった。両側甲状腺は超鶏卵大に腫大し，眼球突出を認めた。

検査成績（１月30日）：血液－赤血球 422万，血色素量 Sahli 81%，白血球 8,200。肝機能－高田３本（＋），Gross 反応 1.2（＋），Lugol 反応（＋）。尿に異常所見を認めない。

入院後，メチオジールを４週間，ルゴール液を３週間投与して，５月23日甲状腺亜全摘出術を行った。術後２日目より発熱，３日目には 42°C に達し，脈拍数160/分で発汗と精神的興奮が著しく，翌日死亡した。

病理解剖学的事項（剖検番号－151）

栄養状態の比較的よい女性で，腹腔において細血管の充血性であるのが目立つ。

甲状腺：残存甲状腺は腫大して硬く，組織学的に小胞は大小不同で，膠質に乏しい比較的小型な小胞が増生している。間質においても，新生小胞や，小胞上皮の巣状増殖がみられる。

下垂体：萎縮しており，組織学的に前葉細胞はびまん性に強い空胞変性に陥り，一部の細胞では核濃縮像を伴っている（図15）。しかし，辺縁に存在する島状あるいは腺様に増殖したβ細胞の胞体内顆粒はよく保れている。類洞は拡張して充盈し，一部の細静脈では硝子血栓の形成がみられる。

副腎皮質：軽度に萎縮し，リポイドに乏しい。組織学的に全層に亘って，変性，壊死像が認められる（表1，図16）。特に球状帯の強い萎縮と（図17），網状帯における細胞索の断裂及び巣状壊死（図18）が目立つ。また，被膜の小動静脈，細動静脈の拡張及び網状帯類洞の充盈と小出血がみられた。

副腎髄質：軽度に萎縮し，クロム親性細胞はびまん性に空胞変性に陥り，核濃縮を伴っている（図19）。

胸腺：20g。脂肪織中に胸腺実質が島嶼状に小集簇をなして散在する。組織学的に皮髄の境界は明瞭で，Hassall 小体は豊富である。

心臓：260g。組織学的に内膜付近で間質の浮腫がみられるが，間質線維の増生や細胞浸潤はない。また，間質細血管の拡張と充盈に伴って，一部の小動脈における硝子血栓の形成と細動脈壁の浮腫（図20），更に左室筋層において筋線維の巣状脂肪浸潤が認められた（図21）。

肺：組織学的に全葉に亘るうっ血と軽度な肺浮腫，一部の肺静脈における硝子血栓の形成が認められた（図22）。

肝臓：門脈枝の拡張と多数の硝子血栓形成が認められ，肝実質では巣状の実質変性がみられた（図23）。

腎臓：強いうっ血と全般的な尿細管の拡張が認められた（図24）。

そのほか，膵臓，胃，腸管壁においても，強い血管の拡張と充盈及び少数の硝子血栓形成を認めた。脳には著変をみない。

小括：症例１と同様，術後クリーゼの定型的症例で，組織学的にも類似の所見，すなわち小血管の，しばしば硝子血栓形成を伴った著しい拡張と充盈，及び

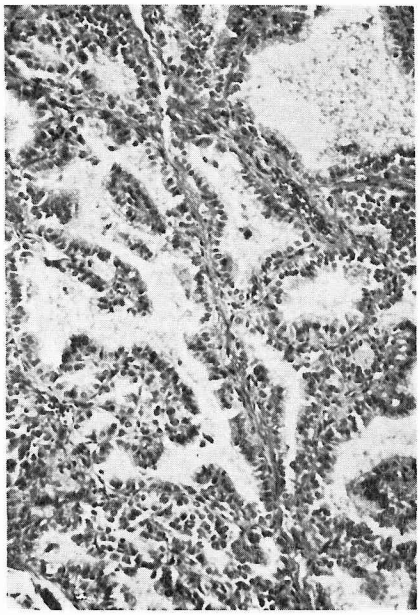
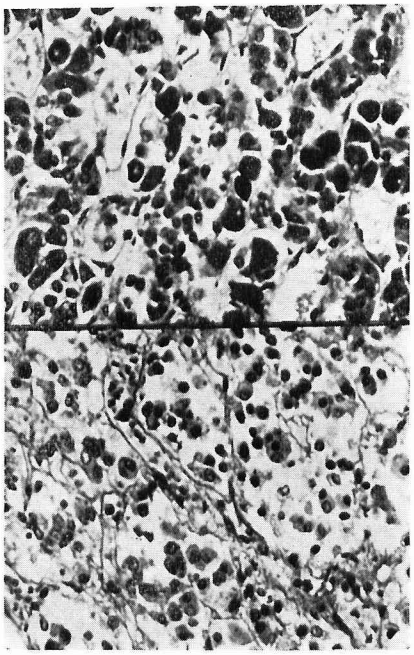


図 1 （症例Ⅰ）：甲状腺，濾胞は不規則で膠質に乏しく，小胞上皮は高円柱状で乳頭状増殖が著しい。



対照例

第1例

図 2 （症例Ⅰ）：下垂体，Goldberg-Chaikoff 染色，対照例に比べて腺細胞は小型化し，染色性が低下している。

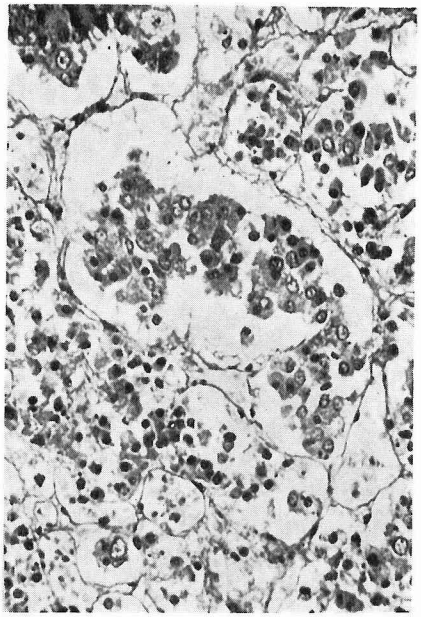


図 3 （症例Ⅰ）：同，ＰＡＳ染色，β細胞と思われる細胞群の脱顆粒。

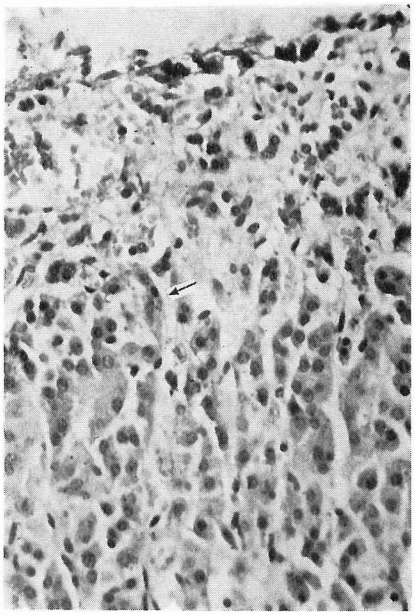


図 4 （症例Ⅰ）：副腎皮質球状帯～束状帯，球状帯における萎縮及び変性と束状帯におけるいわゆる tubular formation（矢印）。

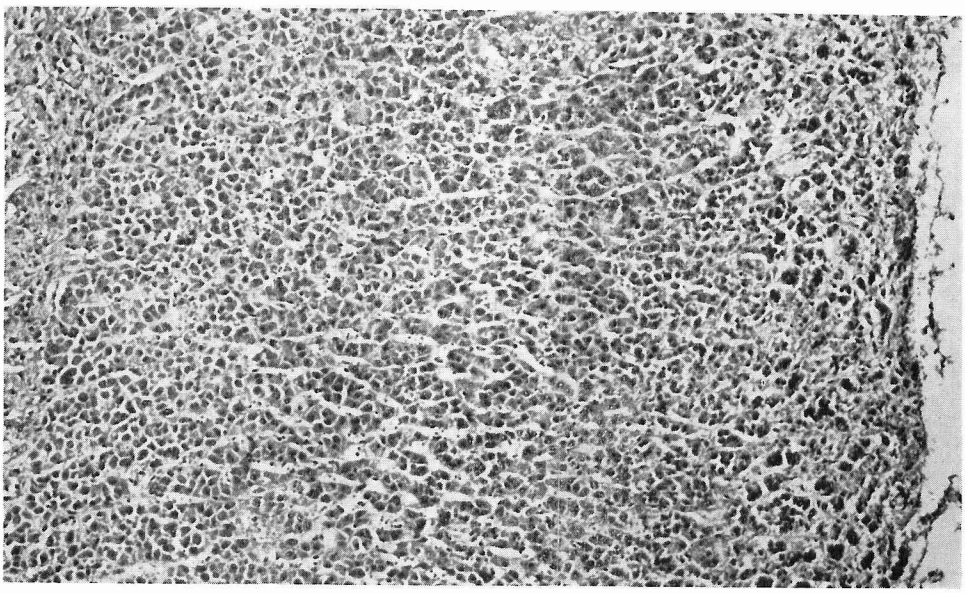


図 5 （症例Ⅰ）：副腎皮質，全層に亘るリポイドの減少と細胞索の断裂。

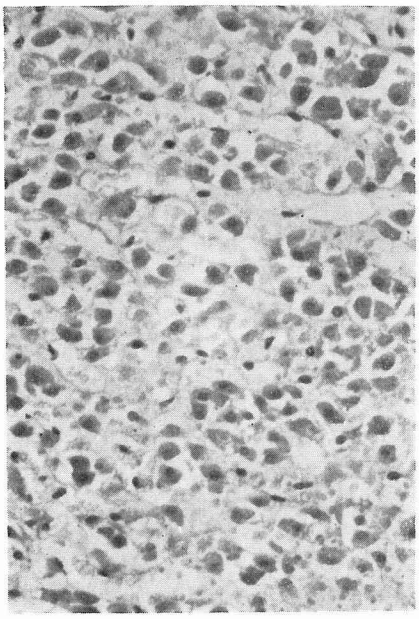


図 6 （症例Ⅰ）：同網状帯，細胞索の断裂と壊死。

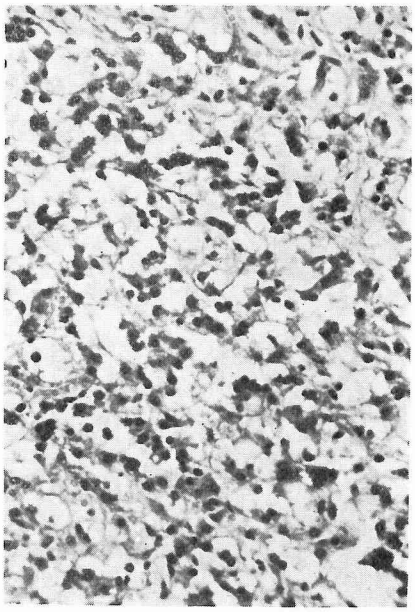


図 7 （症例Ⅰ）：副腎髄質，クロム親性細胞の空胞変性。

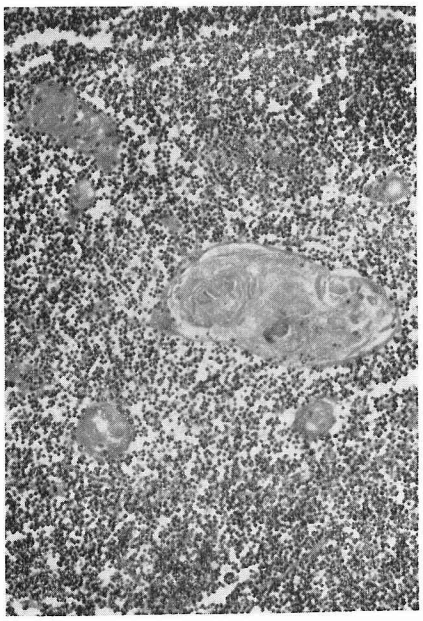


図 8 （症例Ⅰ）：胸腺，皮髄境界の明瞭化と Hassall 小体の増加。



図 9：（症例Ⅰ）：心内膜下筋層の浮腫。

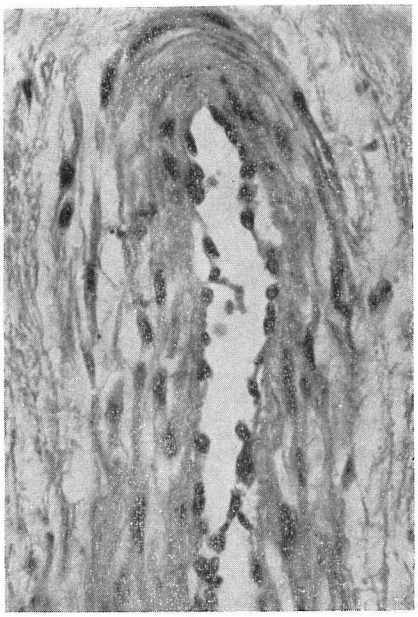


図10 （症例Ⅰ）：心筋層内細動脈壁の浮腫。

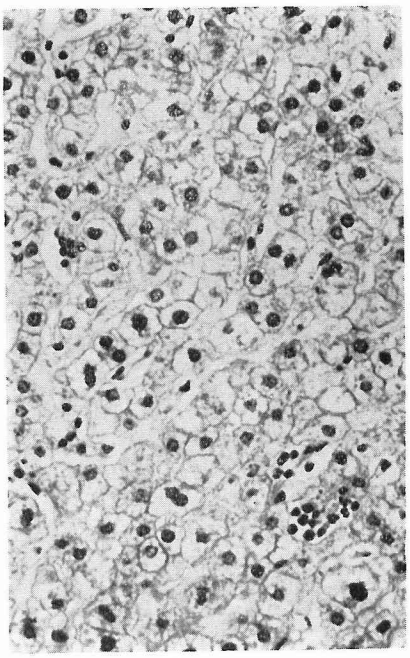


図11 （症例Ⅰ）：肝，びまん性実質変性。

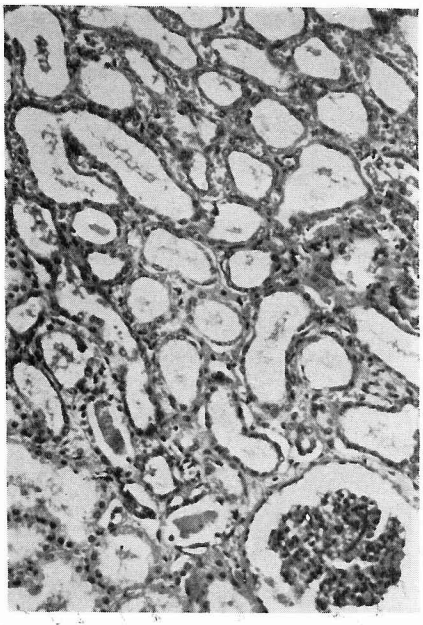


図12　（症例Ⅰ）：腎，尿細管の拡張。

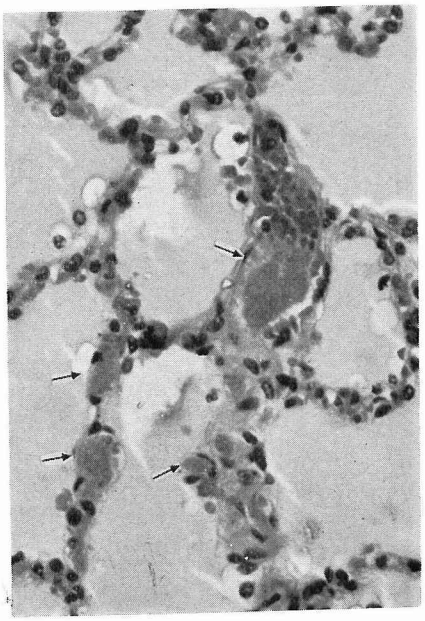


図13　（症例Ⅰ）：肺，小血管における硝子血栓形成（矢印）。

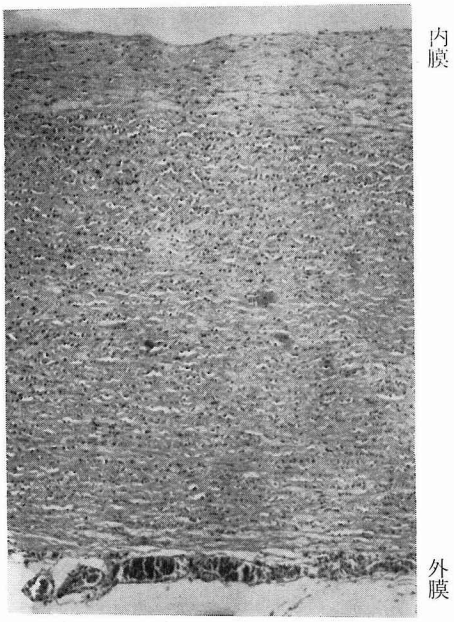


図14　（症例Ⅰ）：大動脈，中膜平滑筋のびまん性壊死及び外膜栄養血管の拡張と充盈。

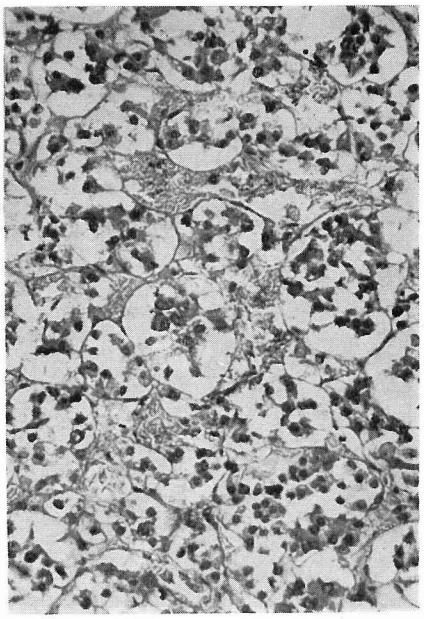
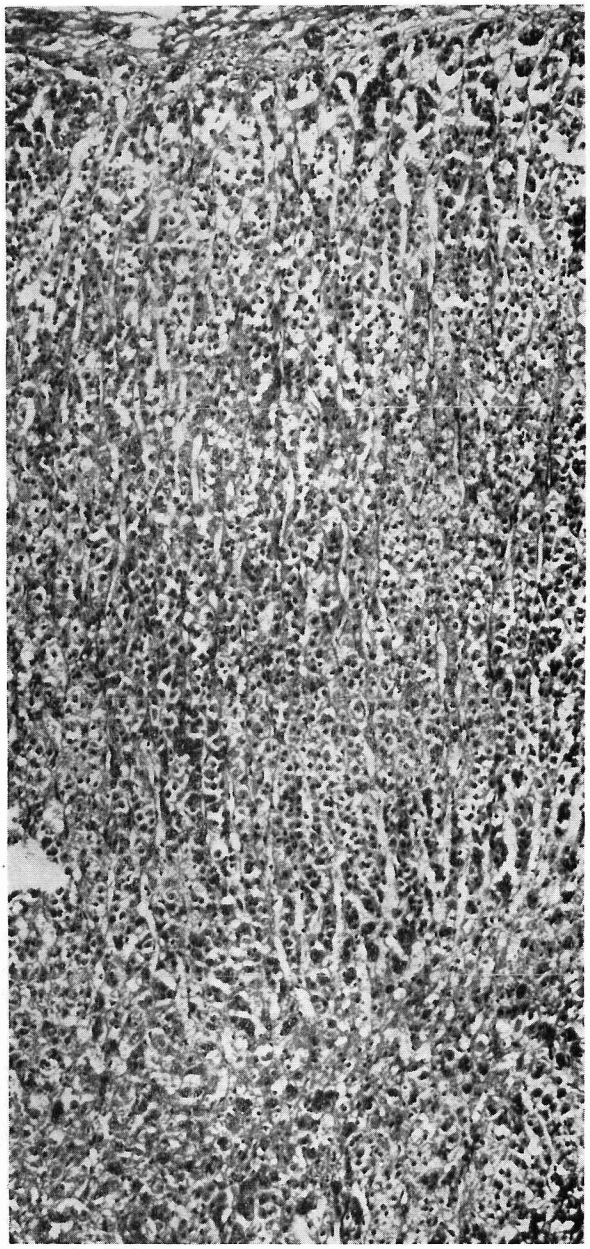


図15　（症例Ⅱ）：下垂体，前葉細胞の著明な空胞変性。

皮　　質



髄　　質

図16　（症例Ⅱ）：副腎皮質，全層に亘る変性と網状帯における巣状壊死。

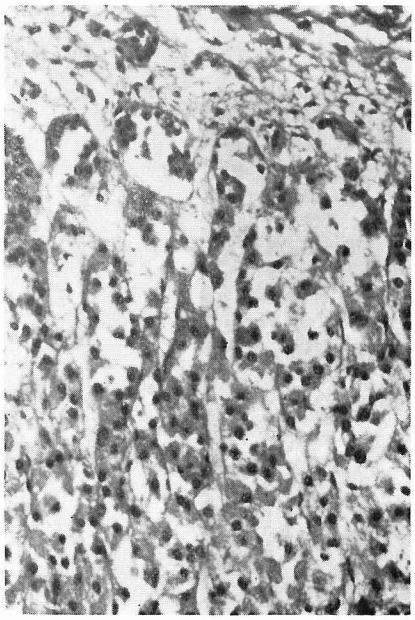


図17　（症例Ⅱ）：同球状帯～束状帯，球状帯の強い萎縮と束状帯における著明な変性像。

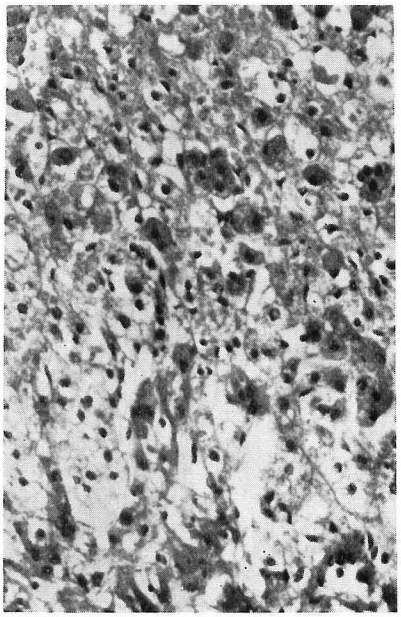


図18　（例症Ⅱ）：同網状帯，巣状壊死。

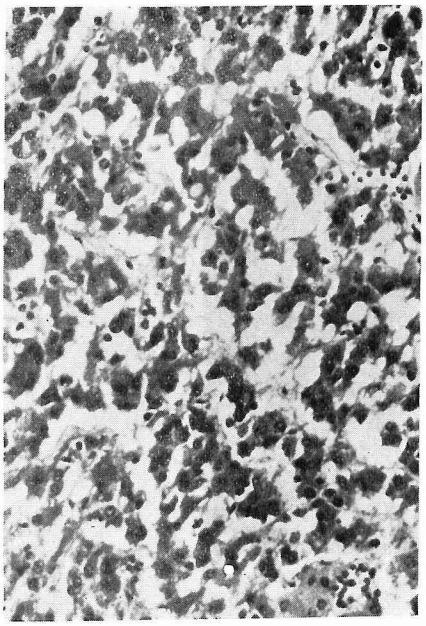
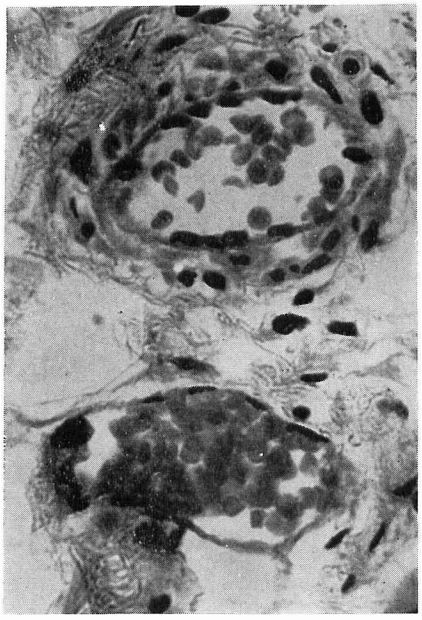


図19　（症例Ⅱ）：副腎髄質，クロム親性細胞の空胞変性。



細動脈

図20　（症例Ⅱ）：心筋層間質における細動脈の拡張と壁の浮腫。

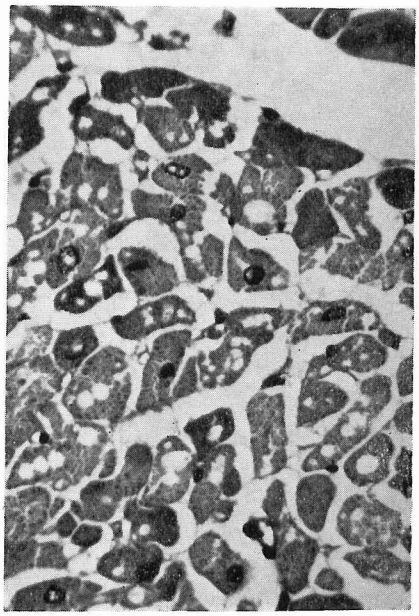


図21 （症例Ⅱ）：心筋，巣状脂肪浸潤。

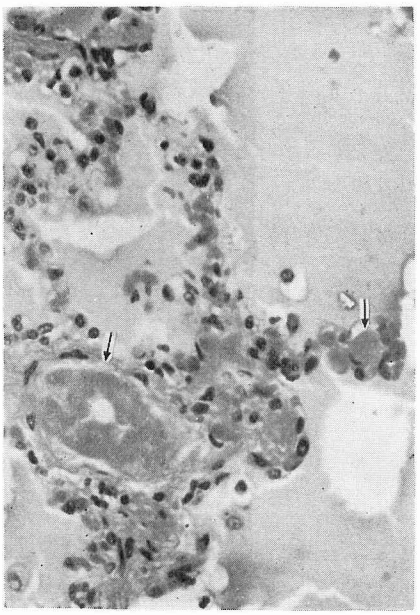


図22 （症例Ⅱ）：肺，細血管における硝子血栓形成（矢印）。

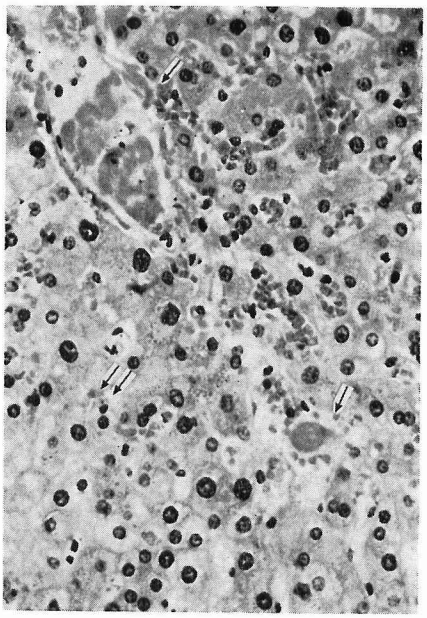


図23 （症例Ⅱ）：肝，硝子血栓形成（矢印）と巣状実質変性（↓↓）。

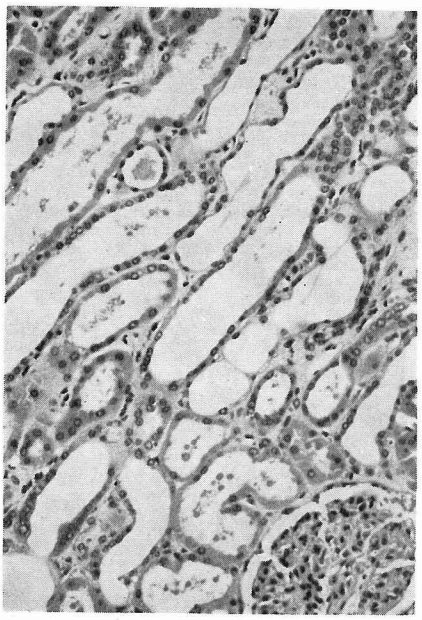


図24 （症例Ⅱ）：腎，著明な尿細管の拡張。

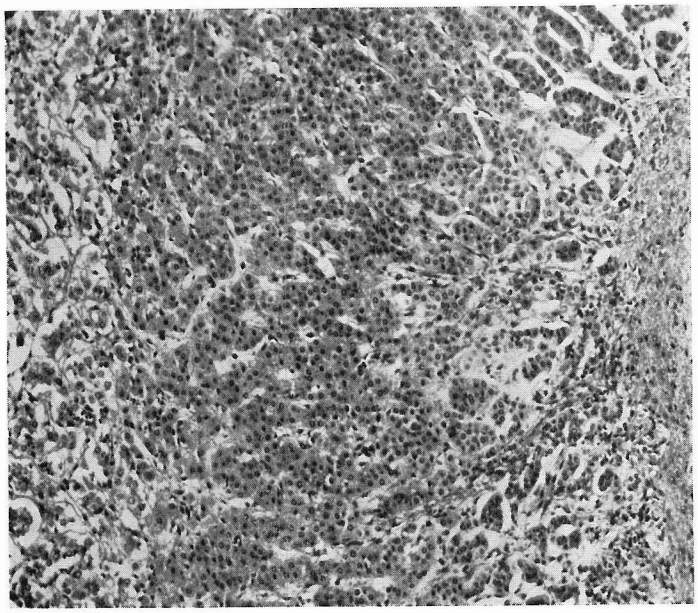


図25　（症例Ⅲ）：副腎皮質，萎縮とリポイド減少。

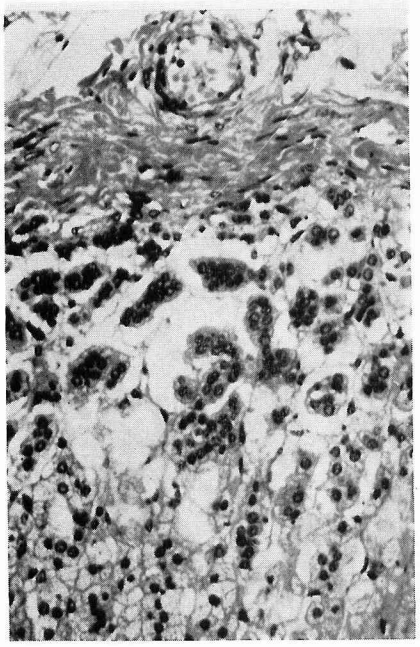


図26　（症例Ⅲ）：同球状帯～束状帯，いわゆる sleeve degeneration。

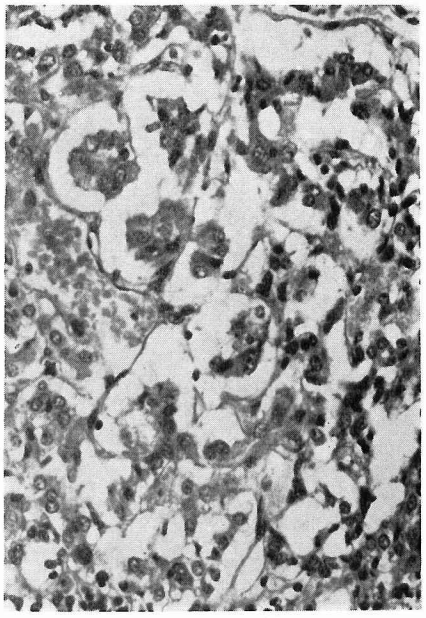


図27　（症例Ⅲ）：副腎髄質，クロム親性細胞の空胞変性。

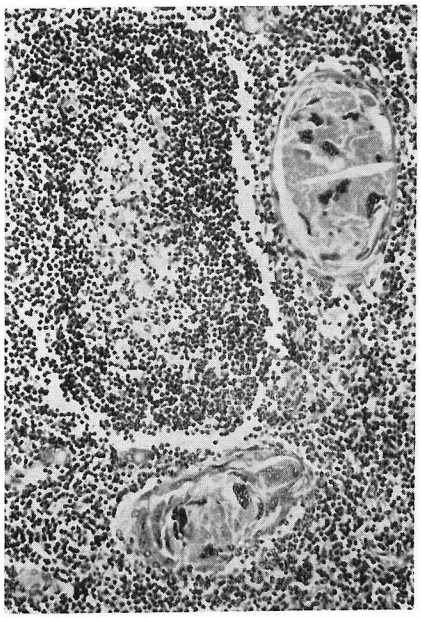


図28 （症例Ⅲ）：胸腺，髄質における濾胞の形成と Hassall 小体の嚢胞化及び石灰化。

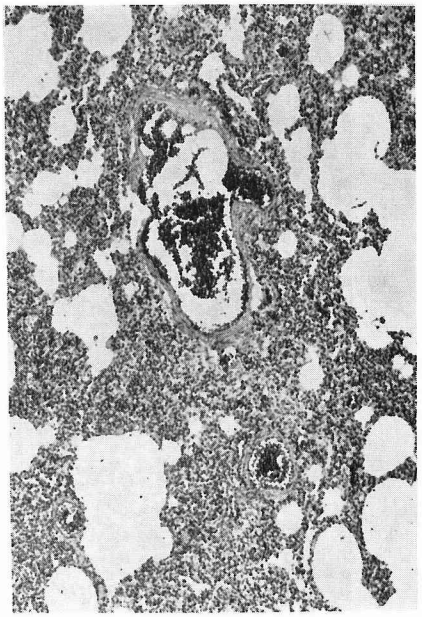


図29 （症例Ⅲ）：肺，高度のうっ血。

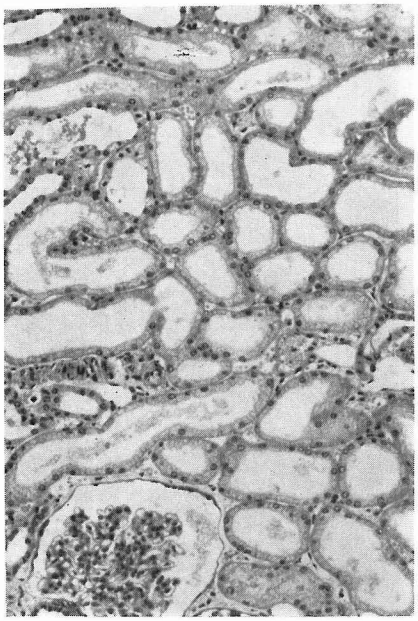


図30 （症例Ⅲ）：腎，尿細管の拡張。

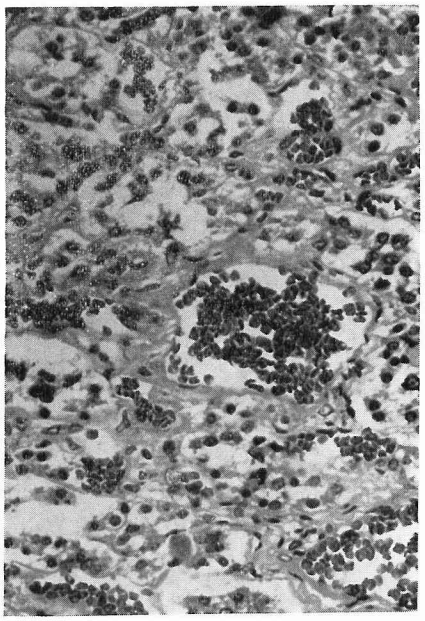


図31 （症例Ⅳ）：下垂体，小血管の拡張と充盈及び局所的にみられる前葉細胞の空胞変性。

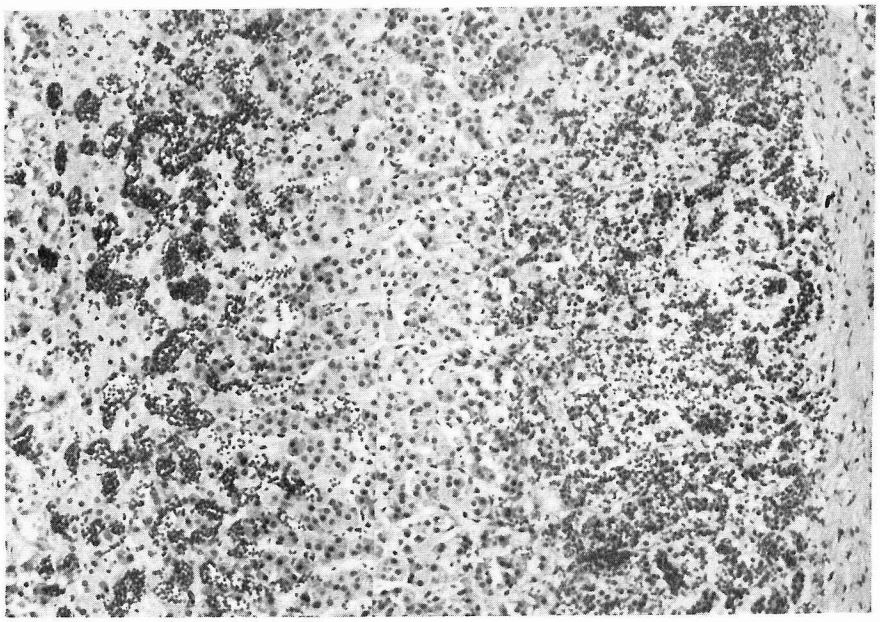


図32　（症例Ⅳ）：副腎皮質，一部皮質における出血と網状帯のうっ血。

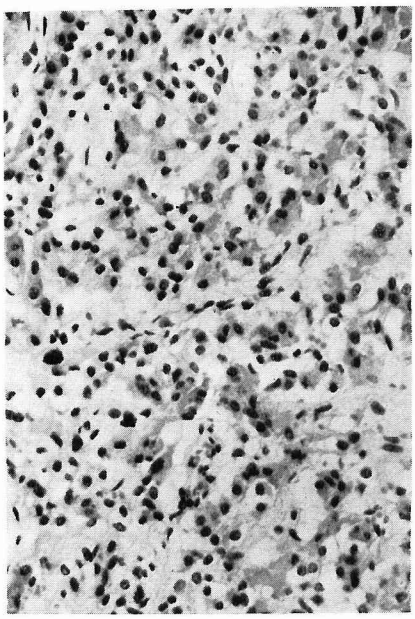


図33　（症例Ⅳ）：副腎髄質，クロム親性細胞の空胞変性と核濃縮。

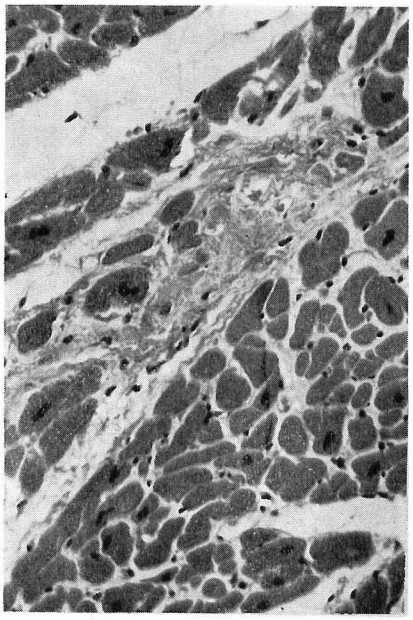


図34　（症例Ⅳ）：心筋層の軽度な結合織増生。



図35 （症例Ⅴ）：甲状腺，濾胞上皮の乳頭状増殖と上皮に接した膠質内に空胞の出現をみる。

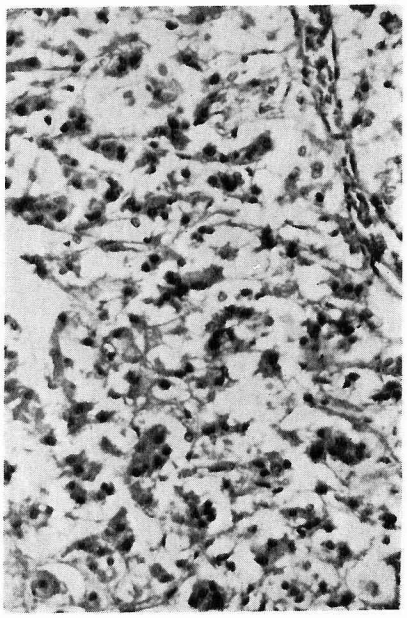


図36 （症例Ⅴ）：副腎髄質，クロム親性細胞の変性の強い部分を示す。

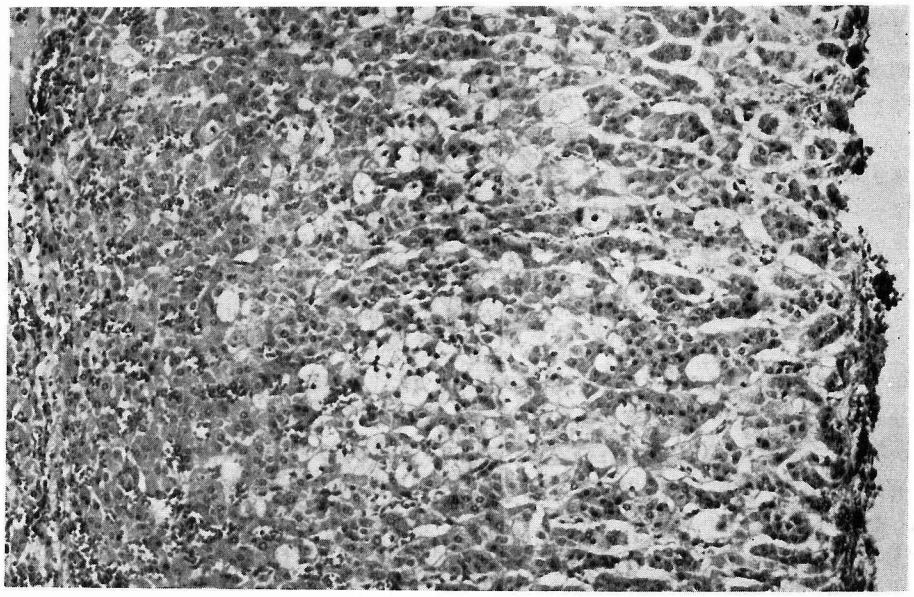


図37 （症例Ⅴ）：副腎皮質，特に球状帯の萎縮が目立ち，全層に亘って単一細胞性の細胞融解像がみられる。

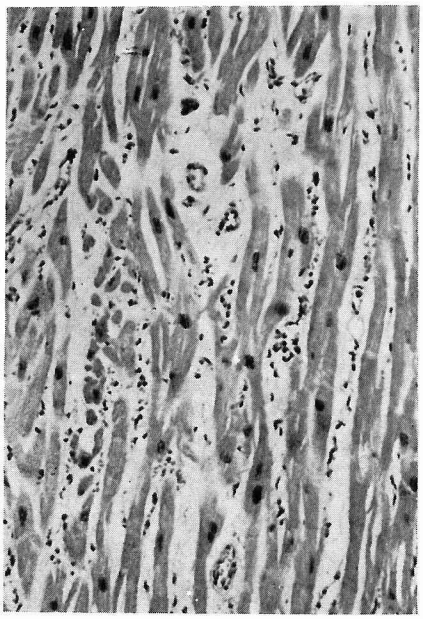


図38　（症例Ⅴ）：心内膜下筋層の間質浮腫。

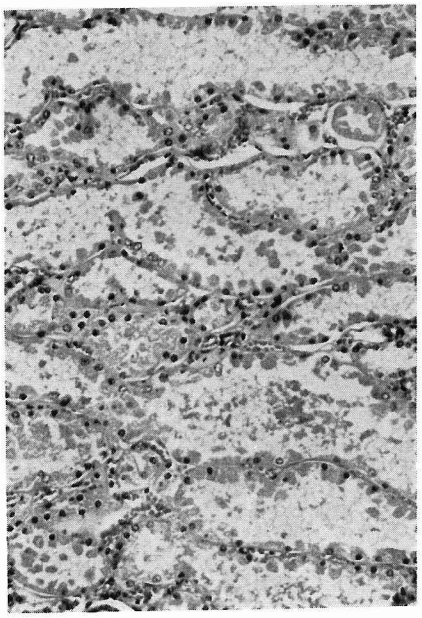


図39　（症例Ⅴ）：腎，尿細管の拡張と，上皮の脱落。

副腎の変性ないし壊死が認められた。

症例 3　29才　女　主婦

臨床的事項

昭和43年１月（死亡の１年半前），甲状腺中毒症と診断され，メルカゾールの投与を受けて諸症状は軽快した。同年９月，正常分娩で男児を出産したが，この間メルカゾール服用を中止していた。

昭和43年10月，両側眼瞼下垂に気付き，重症筋無力症と診断され，外来でマイテラーゼの投与を受けていた。なおこの時，PBI 11$\gamma/d\ell$，triosorb test 50％であった。

昭和44年７月15日（死亡の１週間前），PBI 6.0$\gamma/d\ell$，triosorb test 32.7％。７月19日，37.5°C に発熱し，呼吸困難が現われ，20日，入院した。入院時，体温 37.5°C，脈拍数 140/分，血圧 150～90$mmHg$。意識はやや混濁している。21日にはチアノーゼも出現し，脈拍数 170/分，体温 38.5°C と上昇して意識混濁が強くなり，クリーゼと診断してデカドロン，エンドヨージン，ジギタリスを投与した。呼吸抑制もみられ，補助呼吸を行っていたが翌日死亡した。

検査成績（７月21日）：血液－赤血球 445 万，白血球 20,600，核左方移動がある。甲状腺機能検査は行なわれていない。そのほかの検査所見に異常を認めない。

病理解剖学的事項（剖検番号－2396）

体格，栄養状態ともに普通の女性で，前頸部に腫大した甲状腺をふれる。

甲状腺：68g。著しく腫大してやや硬く，膠質に富む。組織学的に小胞は大型で膠質に富み，上皮細胞は扁平ないし骰子状で，部分的に乳頭状増殖もみられる。間質は乏しい。

下垂体：萎縮している。組織学的に，前葉細胞は小型で，色素嫌性細胞の軽度の減少がみられる。また，細動脈，類洞の拡張と充盈が認められる。

副腎皮質：高度な萎縮とリポイドの減少がみられる（表１，図25）。組織学的には，特に球状帯における萎縮が著しい（図26）。

副腎髄質：萎縮性で，クロム親性細胞の空胞変性が認められる（図27）。

また，皮髄ともに細血管の拡張と充盈がみられた。

胸腺：34g。実質性で小葉構造が明瞭。組織学的に皮髄の境界は明瞭であるが，皮質は巾狭く，髄質では

胚中心を伴った濾胞の形成と，上皮様細胞の増生及び豊富な Hassall 小体の形成が目立つ（図28）。

心臓：320g。やや大で，組織学的に，筋線維は軽度に肥大し，内膜下筋線維間浮腫がみられる。

肺：組織学的に，漏出性出血を伴ったうっ血と，両下葉の一部に軽度な気管支肺炎像を認める（図29）。

肝臓：組織学的に，びまん性の小脂肪滴浸潤がみられる。

腎臓：組織学的に，尿細管のびまん性の拡張を認める（図30）。また，特に髄質細血管が拡張，充盈して，硝子血栓の形成を伴っている部分もある。

脾臓：急性脾炎の像を認める。

筋肉：場所により血管周囲に少数のリンパ球浸潤を認めるが，筋線維の変性はみられない。

小括：重症筋無力症を伴った甲状腺中毒症で，内科的クリーゼに陥って死亡した。組織学的には，副腎の著しい萎縮とともに，様々な急性循環障害を思わせる所見がみられた。

症例 4　40才　女　農業

臨床的事項

昭和26年1月（死亡の3カ月前）頃から，動悸，全身倦怠感が現われてきた。

3月初旬，諸症状が著明となり，甲状腺腫を指摘され，内服薬（抗甲状腺剤ではない）の投与をうけたが，食欲不振，手指振顫も強くなったので4月19日入院した。

入院時，患者は非常に痩せており，やや興奮状態であった。脈拍数101/分で整。血圧140～60mmHg，眼球突出と振顫が著しい。入院後，興奮状態が次第に甚しくなり，意識の混濁や項部強直も出現してきた。入院2日目，脈拍数160/分，血圧160～80mmHg，体温37.5°C，3日目，脈拍数200/分，血圧170～79mmHg，体温38.4°C。入院4日目には脈拍数140～170/分，体温39～41°Cに上昇し，昏睡状態に陥って死亡した。治療としてヨード類，あるいは抗甲状腺剤の使用はない。

検査成績（4月22日）：血液－赤血球327万，血色素量 Sahli 90%，白血球9,200，分類に異常なし。肝機能－高田4本（＋），Cobalt 反応 $R_{3(3)}$。

病理解剖学的事項（剖検番号－15）

羸痩の目立つ女性で，前頸部においては著しい甲状腺の腫大がみられる。

甲状腺：55g。びまん性に腫大している。組織学的に小胞は大小不同で，膠質に乏しい新生小胞の増生が目立つ。

下垂体：萎縮性で，前葉細胞は一般に小型であるが，その構成比率はほぼ正常範囲内にある。前葉膠質は豊富で，また細血管の拡張と充盈が目立ち，前葉細胞の巣状空胞変性と一部被膜への出血がみられた（図31）。

副腎：萎縮性でリポイドに乏しい。被膜細動脈の拡張と充盈とともに，球状帯の一部で出血がみられた（表1，図32）。髄質でも，細血管は充盈して，クロム親性細胞は強い変性に陥っている（図33）。

胸腺：40g。著しく大きく実質性で，点状出血がみられた。組織学的には皮髄の境界が明瞭で，Hassall 小体は豊富であった。

リンパ節：系統的に腫大し，ところによっては，リンパ球及び細網細胞の増生がみられる。また，少数の点状出血も認められた。

心臓：300g。組織学的に，びまん性軽度の結合織線維の増生をみる（図34）。また，全般的に細動脈，静脈の拡張と充盈を認め，しばしば内膜付近での巣状出血と，筋線維間浮腫を伴っている。

肝臓：小葉内，中心静脈周囲，Glisson 鞘などに，軽度な線維の増生を認めた。

肺：全葉に亘る強いうっ血と下葉の一部に気管支肺炎像を認めた。

小括：甲状腺中毒症に対する治療を全く受けることなく死亡した症例で，ここに報告した症例のなかで，心臓及び肝臓に結合織線維の増生をみたのは本例のみである。また，細血管の拡張と充盈，副腎及び下垂体における変性所見等，症例1及び2と同様の所見を認めた。

症例 5（横浜市立大学の症例）　34才　女

主婦

臨床的事項

20年前より前頸部の腫脹があり，自覚症状として動悸，振顫もあったが，特に治療を受けることなく経過していた。

昭和39年8月6日，午後，右下腹痛が現われ，急性虫垂炎と診断された。開腹したところ，すでに限局性腹膜炎の状態であったという。

8月8日，脈拍140/分，体温38°C。8月10日，胸部苦悶感を訴える。脈拍140/分，体温38°C。8月11日，心悸亢進甚しく，発汗も多量で，体温は39°Cに上昇した。8月12日，午前中やや興奮状態で，午後より意識混濁し，応答が不明瞭となる。体温39°C，脈

拍160/分，輸血200mℓ。8月13日，譫妄状態が続き，体温40.3°Cに上昇，横浜市立大学和田外科へ転院した。

入院時，譫妄状態で脈拍160/分，整，体温41°C。皮膚は乾燥し，血圧150～70mmHg。検査所見では，PBI 11.3γ/dℓ，Na 163mEq/dℓ，K 5.0mEq/dℓ，Ca 10.6mEq/dℓ。そのほか特に異常所見は認められない。以上の所見からthyroid crisisと診断し，補液とともに人工冬眠麻酔を施行した。レゼルピン，メルカゾール，副腎皮質ホルモンも併用したが，全く反応せず，体温41°C，脈拍160/分を保ったまま脈拍の緊張が次第に弱くなり，入院20時間後の8月14日に死亡した。

病理解剖学的事項（剖検番号－横浜市立大学2285）

小柄な栄養状態のよい女性で，前頸部の腫脹がみられる。右下腹の手術創では，肉眼的にも組織学的にも，すでに化膿性炎症は消褪している。

甲状腺：110g。やや硬度をまし，表面は凹凸不平である。組織学的に，小胞は大小不同で，比較的大型の小胞は膠質に富み，上皮に接して膠質内空胞の出現をみる。これ等の小胞間に，膠質をいれない，上皮の乳頭状増殖の著しい新生小胞やあるいは上皮の充実性増殖がみられる（図35）。間質には，リンパ濾胞が形成されている。

下垂体：検索されていない。

副腎：両側合計8g。但し周囲の脂肪織も含んでおり，相当な萎縮とリポイドの減少をみる。組織学的に特に球状帯と網状帯の萎縮を認め，主として束状帯に散在する細胞融解像を伴っていた（表1，図37）。髄質も萎縮し，クロム親性細胞は著明な空胞変性に陥り，髄質静脈付近ではしばしば核濃縮を伴っている（図36）。また，被膜及び髄質小血管の拡張と充盈がみられる。

胸腺：記載なし。

心臓：340g。組織学的に，筋線維の軽度の肥大とともに，内膜付近の間質浮腫（図38）及び細動脈，細小静脈の拡張と充盈がみられる。

肺：うっ血と，右肺に軽度な気管支肺炎像を認める。

肝臓：組織学的に不規則びまん性の脂肪浸潤を認める。

腎臓：やや大きく血量に富む。組織学的に尿細管の著しい拡張と少数の上皮の脱落を認める（図39）。

脾臓：430g。組織学的には，リンパ細網組織の著明な増生が認められる。

小括：虫垂炎切除術をきっかけとしてクリーゼに陥り，8日間という比較的長い経過をたどって死亡した症例である。病理学的には信州大学例と類似の所見を示しているが，ただ胸腺の肥大はみられず，かわってリンパ細網系組織の著しい増生による脾腫を伴っていた。

症例6　56才　男　公務員（慶応大学症例）

臨床的事項

死亡する2年前，高血圧症で2カ月間他院に入院していたことがある。6カ月前，心悸亢進があり，やはり高血圧症として治療を受けていた。当時の血圧は180～76mmHg程度であった。昭和39年1月初旬，集団検診にて胃潰瘍の診断を受け，慶応病院へ入院した。

入院時，体格，栄養状態とも普通，脈拍84/分で整，血圧152～86mmHg。手指の振顫（+）。左眼裂がやや大きく，睡眠時にも閉じない。術前検査では特に異常所見を認めず，入院10日目にエーテル全身麻酔のもとに胃切除術を施行した。手術直前，血圧160～76mmHg。脈拍84/分。手術中に血圧220～90mmHg，脈拍170/分と上昇し，不整脈を認めた。手術後もこの状態が続き血圧200～80mmHg，脈拍160/分，体温37.5°C，手術18時間後，体温は39°C以上に上昇したが，血圧172～90mmHg，脈拍は不整であるが124/分とやや減少。その後体動激しく，脈拍も200/分と再び上昇したが，血圧は急速に下降し，麻酔開始後約18時間で死亡した。

病理解剖学的事項（剖検番号－慶応大学6878）

やや小柄で栄養状態は普通の男性。甲状腺及び胸腺の著しい肥大，副腎の萎縮がみられた。

甲状腺：61g。小胞は全般に大小不同で，大きな小胞の上皮は扁平であり，一部に上皮の乳頭状突出がみられ，小さいものではコロイドが乏しく，著しい乳頭状増殖や上皮の脱落像がみられる。間質では，リンパ球の著しい浸潤を認め，濾胞も形成されている。

下垂体：やや小さく，組織学的にβ細胞のPAS陽性顆粒，特にその微細な顆粒が非常に減少し，胞体の大部分が空胞化している。

副腎：両側合計6.8g。萎縮して，リポイドはびまん性に減少している。組織学的には全層が薄く，特定層の萎縮はない。

胸腺：70g。著しく大きく分葉状で，中心部は実質性。組織学的に皮質の巾ひろく，髄質もやや拡大して

濾胞様構造もみられるが，明らかな胚中心の形成はない。Hassall 小体には好中球浸潤，石灰化，コレステリン結晶がみられる。

心臓：組織学的に，筋線維はやや肥大し，心内膜下筋層には，間質の浮腫及び一部の筋線維に軽度な脂肪化を認めた。また中隔内膜下には新鮮な出血巣がみられた。

肝臓：うっ血が強く，肝細胞索が小葉中心域で萎縮性の部分もある。また，全般に微細滴状のびまん性脂肪変性を示す。一部の間質で線維の増生がみられる。

そのほかの臓器に，特記すべき所見はない。

小括：第5例と同様，甲状腺中毒症の存在に気付かれないまま，胃切除術をきっかけとしてクリーゼに陥り，18時間の経過で死亡した。病理学的に，バセドウ甲状腺腫が確認され，副腎，下垂体の萎縮および胸腺の肥大が認められた。

4. 剖検所見の総括と文献的考察

ここに報告した6例は，前述したクリーゼの臨床的枠づけにほぼ一致している。すなわち，いずれの症例においても 38.4～42°C に及ぶ高熱，160/分～200/分以上に及ぶ頻脈，最高血圧の上昇，興奮から昏睡に到る精神症状等が認められている。しかも，これ等の症状に関連したと考えられるような重篤な合併症は，臨床的にも病理解剖学的にも認められていない。ただ第3例においては，発症前の甲状腺機能検査が正常値を示している点と，呼吸抑制が強く，補助呼吸を停止すると呼吸停止がみられたとの記載もあるので，直接死因としては重症筋無力症の急性増悪も考えられる。しかし，甲状腺クリーゼにはしばしば筋無力症状を伴うとの報告もあり[13]，組織学的に特異的な筋病変は全く認められなかったので，甲状腺クリーゼ症例として扱った。

これ等の症例には，クリーゼの代表的な型がほとんど含まれている。つまり症例1，2は甲状腺亜全摘出術によって発症した術後クリーゼであり，症例3，4は誘因がはっきりせず，さらに症例5，6は甲状腺中毒症の症状がありながら，治療を受けずに経過し，外科手術をきっかけとして発症している。

甲状腺クリーゼの発症には，大多数の症例において誘因と考えられる条件が存在する。McArthur も述べているように，それは非特異的で，様々な刺激が誘因になり得るが，大別すると次の2群になる。1つは，甲状腺部分切除術あるいは ^{131}I 投与のように甲状腺自体に侵襲が加わったり，あるいは甲状腺製剤の大量服用や抗甲状腺剤の中止のように甲状腺ホルモン代謝の急激な変動が予測される場合であり，もう1つは全く非特異的な刺激による場合で，誘因を確認し得ない症例もある。

表2にクリーゼの発生頻度，死亡率，性比を示した。報告者によってクリーゼの枠づけに多少の差がみられるが，比較的多数の症例を扱っている論文を選択してある。予想外に，必ずしも発生率，死亡率ともに，顕著に減少しているとは言えない。また，性比及び年令分布はほぼ甲状腺中毒症と一致している。自験例のそれも従来の報告の範囲内にある。

最近，甲状腺中毒症及びクリーゼの形態学的研究に関する論文は減少している。一つには症例の減少していることにもよるが，より大きな原因は，甲状腺中毒症が，Hoch[35][36]の表現を借りると mitochondrial disease として認識され，剖検時における肉眼的，光顕的病変の追求にあまり期待がかけられていないこと

表 2　　クリーゼの死亡率と性比

		No. of cases	No. of deaths	%	性比
Bayley[8]	1934	51*	51	100	
Ransom[32]	1934	37*	37	100	
Maddock[33]	1937	88*	88	100	
Bansi[11]	1937	32	25	78	
McArthur[10]	1947	36	24	67	27♀/9♂
Rives[9]	1951	25	10	40	
Waldstein[3]	1959	21	6	28	4♀/1♂
Mazzaferri[34]	1969	22	4	18	14♀/6♂
Nelson[2]	1969	21	16	76	16♀/5♂

* 死亡例のみ報告（Mazzaferri より一部改編して引用）

も一因であろう。しかし，次のような理由から，クリーゼ剖検例の吟味は重要な意味を持っていると言える。第1に，一旦クリーゼが発症してしまうと，救急処置に追われて pathogenesis 追求のための資料が，生前には十分得られていないことが多く，そのために，なかには脳出血や肝炎が死因となっている症例もクリーゼとして取扱われるようなことがある。第2に，クリーゼを実験的に発生させる手段が発見されていないので(Roberts[37]の実験は大量の sodium phosphate を必要とする点で，人間の甲状腺クリーゼとは明らかに異る)，その面からの追求にも現段階では大きな期待を寄せ得ないからである。

しかし，クリーゼ剖検例の系統的研究は，Keminger[1]によるものを除いてほとんど発表されていない。彼以前にも剖検所見に多少ともふれている著者は数多いが，その記載は心臓及び肝臓に偏っており，最近の剖検例と同一に論ずることはできない。おそらく，不十分なコントロールのために重篤な中毒症が長期にわたって存在した症例が多いためであろう。

一方，過去20数年来の治療技術の向上によって，甲状腺中毒症患者が natural course を辿って死亡したような症例は非常に稀で，その結果クリーゼの基礎疾患としての甲状腺中毒症についても系統的な形態学的研究は全くなされていないのが現状である。実験的甲状腺中毒症についても，1958～59年に Lohtka[38][39][40][41]等によって簡単な報告がなされているのみである。

以下，著者が観察することができた6症例の各臓器の剖検所見について，文献を総覧しながら，甲状腺中毒症例の剖検所見との対比により，クリーゼに特有な所見を明らかにし，その経時的な位置づけと意味づけを試みたい。

なお，欧米のクリーゼ関係の論文で，剖検所見に多少とも触れている著者は，Keminger[1]，Waldenström[13]，McArthur[19]，Waldstein[3]のほか，Klien[42]，Margolis[43]，Foss[14]，LeCompte[45]，Levitt[46]，Nelson[2]等である。

Ⅰ　内分泌臓器

甲状腺：自験例では，ヨード剤や抗甲状腺剤によって変化した Basedow 甲状腺腫の像を示すものが多く，クリーゼに特有な所見といえるものはみられなかった。

文献的には，Greene 等[7]が，組織像によってクリーゼの発生率に差があると主張したため，その後の報告者はいずれも詳細な所見を記載している。しかし，腫大の程度，組織像とも様々である。そのほか，悪性甲状腺腫によるクリーゼも報告されている[47]。

下垂体：自験例では，様々な程度の萎縮がみられた。組織学的には，主体をなす所見は急性循環障害の像で，細動静脈の拡張と充盈，及び一部の症例においては硝子血栓の形成や被膜出血を伴っていた。前葉細胞は全体に小型で，症例1，2では広範に変性に陥っており，第4例では巣状の空胞変性を認めた。各種細胞の比率は，正中断面で計測したために，Pearse[48]の述べているような各種細胞の複雑な分布を十分反映しているかどうか問題は残るが，第3，4例では明確な傾向は得られなかった。ただ，第1，2，6例で塩基好性細胞の島状，あるいは腺様の増殖を認めた。

文献的に，下垂体の所見にふれている報告は少ない。Levitt[46]によると，4例中1例で下垂体前葉の肥大と浮腫及び塩基好性細胞の著しい増生がみられたという。また，Keminger[1]は，下垂体について記載のある3例中，萎縮とともに1例で強い充血と塩基好性細胞の増生を，また2例に，充血あるいは血量の増加がみられたと述べている。竹内[25]の報告には詳細な記載はないが，塩基好性細胞の空胞形成を認めている。

甲状腺中毒症においても下垂体の重量，前葉細胞の構成比率に様々な変化があるといわれている。しかし，大きさ，組織学的所見ともに，一定の傾向はみられない（Wegelin[49]，鷹橋[50]，Russfield[51]）。しかし，その報告例のなかに多数のクリーゼ症例を含んでいる可能性の大きい Wegelin[49]は，それまで（1925年）の報告例及び彼自身の症例を通じての印象的な所見として，著しい充血をあげている。一方，Lhotka[41]による実験的中毒症の動物においては下垂体に特別な変化は生じなかったという。

結局，自験例，文献例を通じて，クリーゼ剖検例では萎縮とともに急性循環障害によると思われる病変，及び塩基好性細胞系の様々な変化を示す症例が多い。

副腎皮質：検索例の所見は表1に示すとおりである。萎縮とリポイド減少が全例に認められるほか，特に，第1例と2例では変性と壊死が，また第4例では出血が認められた。更に表1に示したように，副腎皮質に対する負荷を示すといわれる脂質減少，sleeve degeneration，tubular formation，cytolysis 等の所見が全例でみられる点も注目に値する。最近の症例では，クリーゼと診断されると，比較的早期より副腎皮質ホルモンが使用されており，剖検所見にも影響を与えていると思われる。事実検索例においても，早期

より使用した，第3，5，6例には，重篤な変化がみられない。

文献的にも，萎縮やリポイド減少が認められることが多く，甲状腺機能亢進症剖検例の副腎皮質の厚さを調べた LeCompte[45]によると，萎縮はクリーゼによって死亡した症例に特有な変化と考えられるという。Keminger[1]も，萎縮とリポイド減少を記載している。さらに，Levitt[46]の症例では変性が，また Waldstein[3]の症例では出血が認められている。

甲状腺中毒症では，Russfield[51]は，全く逆に肥大あるいは腺腫を認めており，動物実験では常に肥大が生ずるといわれる[52][53]。

従って，副腎皮質の萎縮，変性，出血等の所見は，クリーゼ剖検例の最も特徴的所見の一つと考えられる。

副腎髄質：自験例では第6例を除き，萎縮している。組織学的にクロム親性細胞は減少して小型化し，6例中4例で，びまん性ないし巣状に核濃縮像を伴った空胞変性が認められた。しかし，Keminger[1]は髄質の肥大，クロム親性細胞の増生及び空胞の出現をあげている。

甲状腺中毒症においては，Wegelin[49]によると，やはり萎縮が目立つという。また実験的中毒症では，巣状変性がみられたとする報告もある[40]。

検索例にみられた変性所見は通常のショックの剖検例ではみられず，クリーゼの症例にかなり特有の所見と言える。副腎髄質についての形態学的知見は非常に乏しく，所見の読みには難かしい面がある。著者は，クリーゼ時に異常な興奮状態にあるとされる交感神経系を介しての急激な機能的負荷によるものと考えたい。

胸腺：検索例では第5例を除き6例中5例に胸腺肥大がみられ，第1例のように，実質性で106gという巨大な胸腺を認めた症例もある。組織学的には，皮髄境界の明瞭化と胸腺細胞及び上皮性細胞の増生，Hassall 小体の増加がみられた。

文献的にも，クリーゼの症例ではほぼ例外なく胸腺肥大を伴っている。Keminger[1]は6例中3例に，大動脈の低形成がみられたところから，胸腺肥大を副腎の萎縮とともに胸腺リンパ体質として意味づけ，クリーゼ発症症例に特有な所見として重視している。しかし，彼以外に大動脈についての同様の報告はない。

胸腺の肥大は，甲状腺中毒症の剖検所見として最も早くから注目され，1858年 Markham[54]によってすでに報告されている。Mackenzie[55]は36例の眼球突出性甲状腺腫の剖検例で，甲状腺腫についで頻度の高い所見であると述べ，更に Gierke[56]及び Matti[57]は，胸腺肥大が，甲状腺部分切除術後の死亡例には，その他の死因による甲状腺中毒症剖検例に比べて高い頻度でみられることを見出した。Margolis[43]は，中毒症剖検例の胸腺を観察し，胸腺肥大を，眼球突出性甲状腺腫で55例中47例に，また腺腫様甲状腺腫では30例中数例にのみ認め，前者の胸腺に特徴的な所見として，皮髄境界の明瞭化と，皮質では著しい胸腺細胞の増生を，また髄質では Hassall 小体の数と大きさの増加をあげ，全体として小児様胸腺であると述べている。彼の報告した症例のなかで，10例がクリーゼによる死亡と記載されているが，そのほかの死亡群との間に差はみられない。最近 Gunn[58](1965) は，甲状腺部分切除術と同時に胸腺の生検を行い，結論として次のように要約している。1) 髄質リンパ濾胞の形成は甲状腺中毒症及び橋本氏病で有意に高いが，血中抗甲状腺抗体との相関は認められない。2) 胸腺の変化は甲状腺でのリンパ濾胞形成と相関する。3) 甲状腺中毒症の一部は自己免疫疾患の可能性がある。Sloan[59]も，筋無力症を伴った Basedow 病では，髄質リンパ濾胞を認める症例が特に多いと述べており，第3例の所見も同様な解釈ができよう。

一方，胸腺と副腎との関係も古くから指摘されているところで，両者の間に相互作用のあることは，現在確実視されている[60]。前述の Wegelin[49]は，甲状腺機能亢進症及び Basedow 病で，胸腺重量と副腎重量の間に逆の相関のみられる点を重視している。実験的中毒症においては，胸腺の肥大は生ぜず，その際副腎の肥大を常に伴っているという事実は，その点で示唆的である。臨床的に，甲状腺中毒症の一部の症例において，副腎皮質機能低下の存在が認められ，また，クリーゼの剖検例では，胸腺肥大の頻度は著しく高く，かつ副腎皮質の萎縮は特徴的な所見の一つとみなされるので，著者は，クリーゼ症例の胸腺肥大を，むしろ副腎皮質機能と関連づけてとらえたい。Gierke[56]及び Matti[57]等の結論も同様な理解ができよう。

Ⅱ　その他の臓器

心臓：検索例では軽度の肥大とともに，組織学的には，内膜下筋層の筋線維間浮腫と毛細血管内皮の腫大および少数の単核球浸潤，また全例で筋層全体に及ぶ細血管の拡張と充盈を認めた。特に第1，2例では，細動脈血管壁の浮腫もみられた。そのほか第2例で

は，巣状に筋線維の核消失と脂肪変性を，また第4例では軽度な線維症を認めた。

文献的には，軽度ないし中等度の心肥大のほか，心筋の脂肪変性（McArthur[19]），巣状核消失（Keminger[1]），瘢痕形成ないし線維化（McEachern[61]，Foss[41]，Lamberg[23]），Myokardose（Foss[44]，Keminger[1]）等の報告がみられる。

甲状腺中毒症の剖検例では，うっ血性心不全を死因としている症例が多い。心肥大はもちろん伴っていることが多いが，組織学的には，間質性心筋炎（Fahr[2]），壊死（Fahr[62]，Goodpasture[63]），脂肪変性（Simonds[64]，Askanazy[65]）等が認められている。また鈴江等は，京大病理学教室の明治36年から昭和28年の間における Basedow 病，16剖検例を詳細に検索し，その結果10例の心臓の間質小血管周辺に Aschoff 結節を認め，これを間質性心筋炎と記載し，その発生には少くともアレルギー性機序が関与しているのであろうと示唆している。

検索例に認められた細血管の拡張と充盈，内膜下筋層の浮腫等の所見は，やはり循環障害を示す所見と思われるが，クリーゼ時の心の異常な機能亢進状態とも関連しているのであろう。

肺：検索例では，大多数の症例でうっ血と浮腫が認められ，症例1，2においては，少数の肺動脈枝に硝子血栓の形成がみられた。そのほか，第6例を除き，軽度な気管支肺炎を伴っていた。

文献的にも，やはりうっ血，肺浮腫の認められる症例が多いようである（Keminger[1]，Nelson[2]）。また，気管支炎，気管支肺炎を併発している頻度も高いが，死因と言えるような重篤な症例はみられない。

肝臓：検索例は，抗甲状腺剤の使用が開始されてからの症例が多いためか，線維症は症例4を除いて認められず，症例1でびまん性の実質変性，症例2で一部肝動脈枝の硝子血栓形成と巣状実質変性及び全例で軽度な脂肪浸潤がみられた。

肝臓は，甲状腺中毒症の際における病変が最もよく研究された臓器で，また肝機能障害がクリーゼの原因ではないかという推測もある。

文献的には，Beaver[67]によると，クリーゼに陥った症例では，脂肪変性，中心壊死及び巣状壊死が高頻度にみられ，しかも強い所見を示す例が多いという。一方，Keminger[1]は6例中5例で混濁腫脹と小脂肪滴変性を，また Levitt[46]も小脂肪滴変性を認めている。後者の所見は後にも述べるように，急性循環障害の結果と考えられる。

中毒症の際の病変は，肝硬変症が主体で Moschcowitz[68]（1946）によると，剖検例31例のうち11例において肝硬変症を認め，肝線維症の発生病理として，肝における血流速度の増加，肝動脈枝と門脈枝部の血行停止を想定している。しかし最近の症例で肝線維症あるいは肝硬変症は稀にみられるにすぎない。日常のコントロールの効果が最もよく現われる臓器の1つなのであろう。また Cameron[69]によると，高度な脂肪変性やうっ血性心不全による中心壊死もしばしば生ずるという。甲状腺中毒症と急性肝萎縮の合併も Raab[70]（1923）の報告以来，注目されており，臨床的にクリーゼとまぎらわしい症状を呈する場合が多い。

腎臓：検索例では4例で尿細管の拡張を主とする所見がみられた。急性循環障害の表現と考えられる。Keminger[1]は6例中3例で尿細管の混濁腫脹を認めている。

甲状腺中毒症においては，Wegelin[49]によると混濁腫脹，上皮の壊死，脂肪化等を認めることが多いという。

大動脈：検索例では第1例で，大動脈及び肺動脈中膜のびまん性壊死を認めた。先にも述べたように，増殖性の変化は全くみられず，しかも外膜栄養血管が叢状に拡張して著しく充盈しており，やはり急性循環障害の一表現と思われる所見である。一方，Keminger[1]は6例中4例で大動脈の狭小を認め，胸腺リンパ体質の表現と理解している。大動脈について同様な記載は Wegelin[49]にもみられる。

Lhotka[38]は実験的中毒症で，そのほかの臓器の結合織成分に変化がみられないのにもかかわらず，大動脈中膜の線維症を認めている。しかし，その成り立ちにはふれていない。

脾臓，リンパ節：胸腺肥大と関連して，リンパ系臓器の腫大もしばしばみられる。検索例では，明らかな胸腺肥大を確認し得なかった第5例で著明なリンパ細網組織の増生による脾臓の腫大を認めている。

胃，腸管：検索例では，壁の細血管の拡張と充盈がみられた。Wegelin[49]によると，胃，腸管の粘膜出血は稀ならず認められる所見であるという。

脳：自験例では十分な検索ができなかった。ドイツにおける初期の Basedowkoma の研究は，脳を中心として始まっており，1904年 Klien[42]は38例の症例を綜説している。しかし，そこにみられる様々な変化は，特異的なものではない。

Ⅲ　血管系，特に細血管の拡張と充盈について

各検索例剖検所見の項で述べたように，いずれの症例においても細血管の拡張と充盈がみられ，本症における1つの特徴的な剖検所見ではないかと思われた。そこで，この点をより明確にするために，信州大学の4例について血管を計測し，対照症例と比較してみた。拡張は，小動静脈，細動静脈と毛細血管の範囲にみられるが，特に動脈系のそれが目立つ。一方，静脈系及び毛細血管の拡張の程度を表現するのは容易ではなく，ここでは動脈系のみを対象としてある。

方法：拡張の程度を数値として表現するために，動脈内弾性板の全長Lと，それに囲まれた図形の面積Sを測定し，形態係数C（shape factor）の概念を摘用して，L^2とSについての相関を検討した。具体的には全ての組織標本にWeigertの弾性線維染色を施し，標本内の全動脈の横断面を紙面に拡大投影して，内弾性板をトレースした。そのさい，次に述べるような条件を満たさない動脈は除いてある。まず，弾性板がよく保たれて明確に追跡し得るもの，次に，なるべく真円に近く，傾きは30°以下にとどまると推測されるもの。各断面についてプラニメーターを用いてSを測定した後，弾性板の屈曲に沿って糸をはりつけ，直接その長さを測った。

対照とした剖検例は4例で，20才（S-2602），36才（S-2606），40才（S-2776）及び32才（S-597）の女性である。前3者の死因はそれぞれ肺炎，乳癌，乳癌で，第4例は，甲状腺部分切除術を受けて約1カ月後に，はっきりした症状がないままに死亡し，剖検時にも直接死因とみなすべき所見のみられなかった症例である。いずれの症例においても死亡前に出血あるいは外傷等による急性循環障害の徴候は認められていない。これら4例に加えて，脳腫瘍手術後，ショック状態に陥って死亡した一例も同様に検索してみた。

結果：計測し得た細動脈は各症例ともに大部分が内径約15μ～60μの細動脈に集中し，それより太い血管は，たとえ標本内に認めても計測に適しないものが多かった。各症例の結果を図40～49に示した。この範囲内ではL^2とS（μ^2）は直線性を保っているとみなすことができる。各図中の直線はそれぞれの回帰式を示

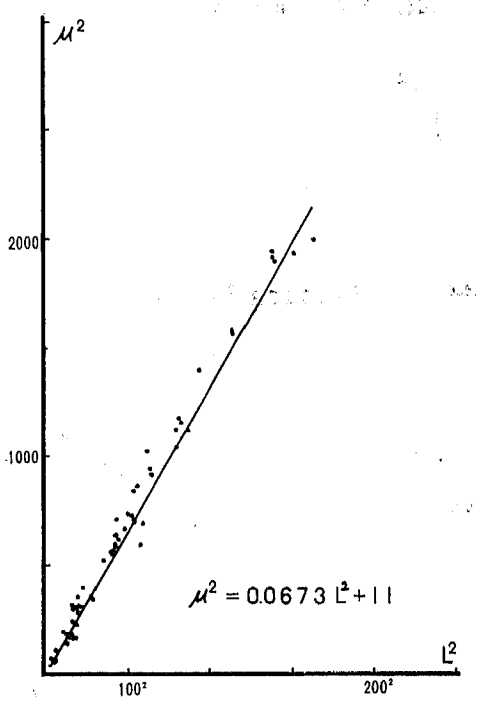


図40：第1例　19才　女

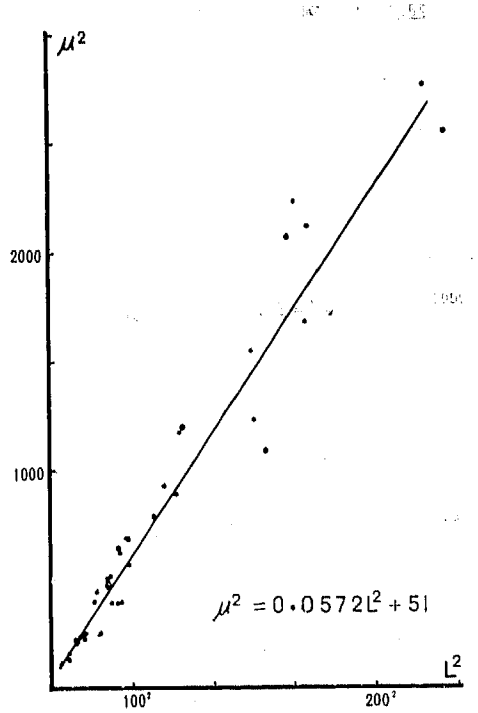


図41：第2例　28才　女

図40～49：縦軸は内弾性板に囲まれた面積S，単位μ^2。横軸は内弾性板の長さLの平方，単位μ^2。

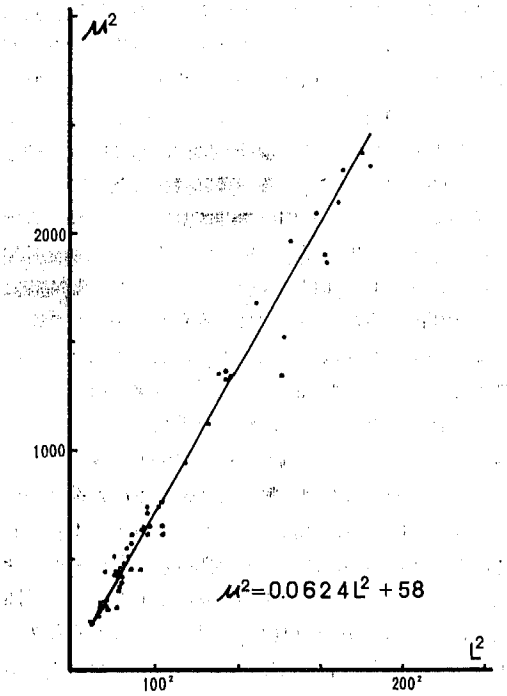


図42：第3例　29才　女

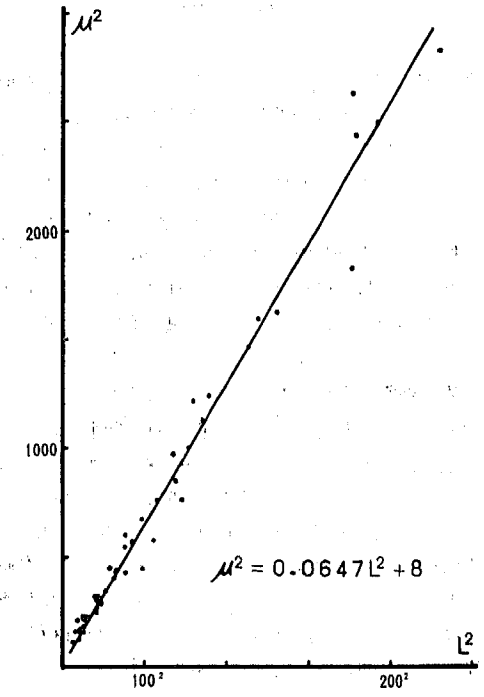


図43：第4例　40才　女

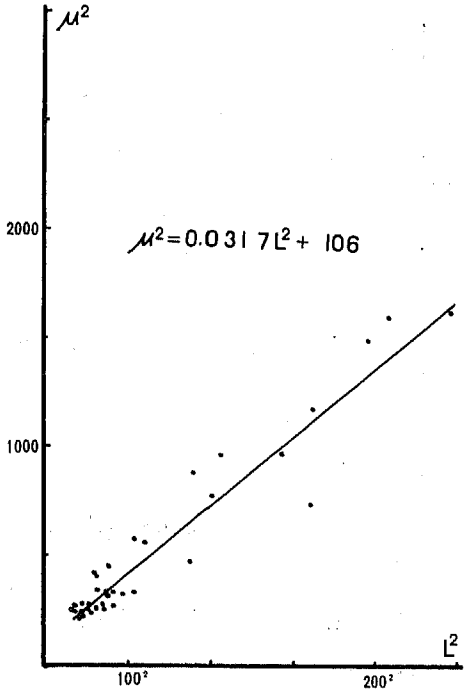


図44：対照例　20才　女性　肺炎

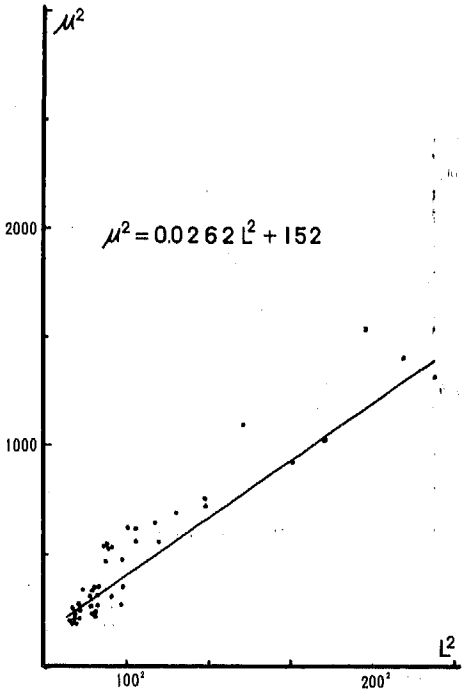


図45：対照例　36才　女性　乳癌

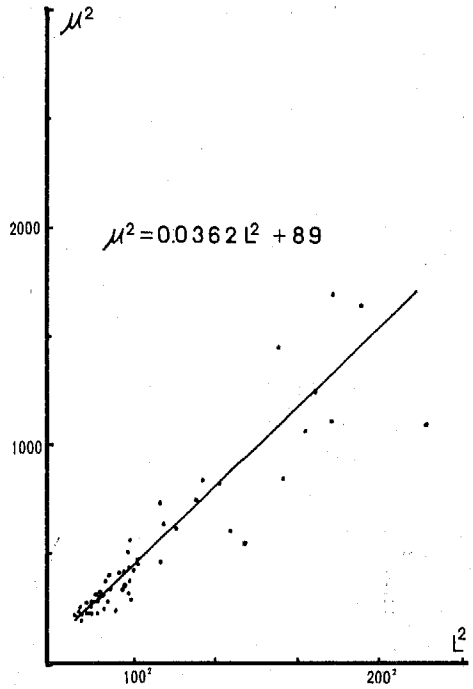


図46：対照例　40才　女性　乳癌

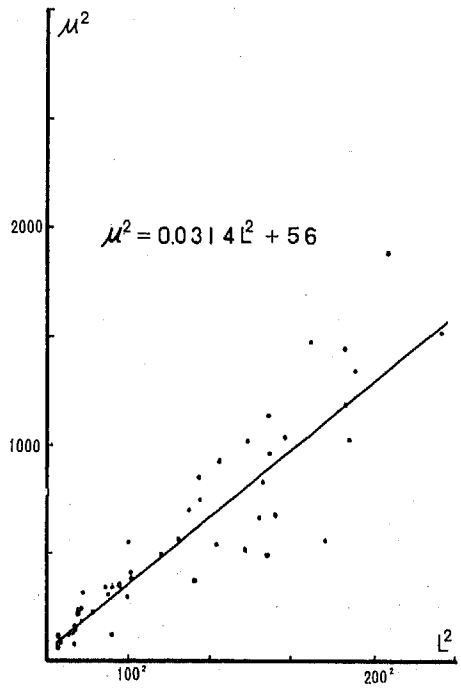


図47：対照例　32才　女性

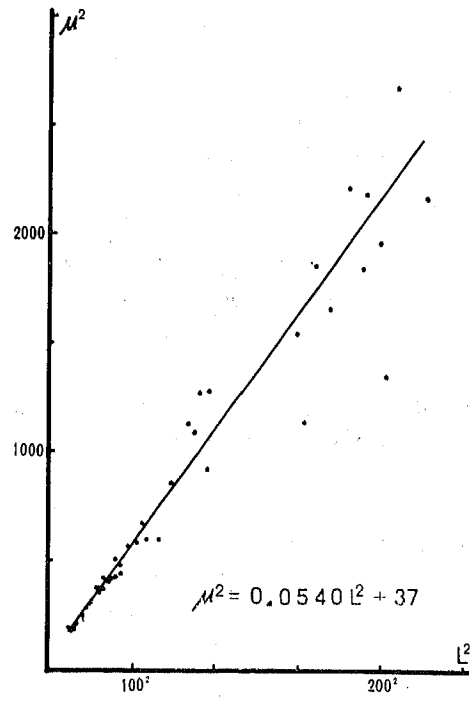


図48：参考例　44才　女性　脳腫瘍術後ショック

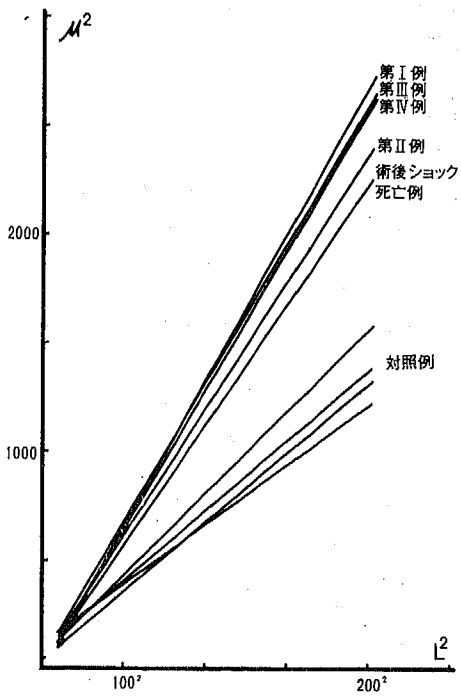


図49：

す。図49に全症例及び対照例の回帰式を重ねて示した。

クリーゼ症例と対照症例の回帰係数は危険率1%で一様とはみなしがたく，クリーゼ症例及び対照症例の各グループ内では危険率5%で一様とみなし得る。従って，回帰係数（＝拡張の程度）にはグループ間で明らかに有意の差があり，クリーゼ症例のそれがより大きい。

クリーゼ症例では，各臓器間に有意の差はみられなかった。

術後ショックの症例は，両者の中間の値を示した。

考察：自験例では，細血管の拡張と充盈がみられ，動脈系の計測によってそれを確認することができた。諏訪[71]は死後の血管断面は，おそらく生前の状態とかなりの隔りがあり，そこに示された現象を解析するのは容易でないという意味のことを述べている。しかし，検索例の場合，対照症例に対して明らかな有意差があり，症例Ⅰ，Ⅱの心細動脈中膜の浮腫像のみられること等からも，血管系にみられた所見が，生前の状況を反映しているという点には疑問の余地がない。

文献的に，このような所見を記載している報告者はみられないが，Keminger[1]は数例において，主要診断の1つとしてVenostasis terminalis viscerumを挙げており，心不全にふれていない点からも，あるいは著者と同様な所見をみたのではないかとも想像される。そのほか，数編の論文で，下垂体，心，副腎等の臓器で，充血を認めたとの記載がある。

まず，このような血管系の状態が，クリーゼのどの時点で生じたものなのか，この問題の解析に役立つと思われる臨床所見から考察を加えてみよう。

クリーゼ発症後の血圧について，七条[72]は，クリーゼの特徴の一つとして，最高血圧の上昇と最低血圧の下降を指摘し，浅野[30]も同様な意見を述べている。Waldstein[3]は21例のクリーゼ症例を分析し，脈圧が60～100$mmHg$に達する症例13例中，拡張期圧の上昇は1例のみであったと報告している。Mazzaferri[34]も，脈圧の平均が80$mmHg$に及ぶと指摘している。Lamberg[23]の報告している17例についても，発症以前の血圧との比較はできないが，最高血圧の上昇に比べて最低血圧の上昇は軽度かあるいは全く認められない。またHill[73]等はクリーゼ時に血圧が下降すると述べている。以上，クリーゼ時の血圧に特にふれている文献を一覧すると，通常，発症以前に比べて最低血圧は変化がないか，あるいは下降しているものと考えてよいであろう。最低血圧は，細動脈域抵抗によって主として決定されることから[74]，クリーゼで，収縮期血圧が上昇している時点ですでに，細動脈は拡張しているのではないかと考えられる。従って，このような血管系の反応態度を前提とすると，臨床的に，クリーゼに陥った患者の高血圧状態が，急激にショック様状態に移行するという事実は，きわめて当然の現象と言える。検索例における回帰係数が，わずか1例ではあるが，対照とした急性循環障害ーいわゆるショックーの剖検例と比べてもより大きな値を示したことも興味深い。

5. 甲状腺クリーゼ屍の形態学的変化の総括と考按

クリーゼ剖検例でみられる病理形態学的所見は，次の3群に要約することができる。まずBasedow病剖検例に共通の所見，次に，クリーゼ剖検例に特有と言える所見，及び偶発病変である。

第1群に属するものとしては，

1. 下垂体，副腎に様々な病変が認められること。
2. 胸腺，リンパ系の肥大。しかし，この所見はクリーゼの剖検例で，より高頻度に認められる。
3. 心，肝等における線維症等。もっとも，最近の症例で，高度な線維症を認めることは少くなっている。

以上の3点があげられる。

第2群に属する所見としては，

1. 下垂体の萎縮，β細胞の増生，巣状ないし全葉に亘る強い変性。
2. 副腎皮質及び髄質の萎縮，変性，出血および壊死。
3. 急性循環障害に帰因すると思われる諸臓器における細血管の拡張と充盈，硝子血栓形成，間質浮腫，肝実質変性及び腎尿細管拡張等。

があげられる。

更に偶発病変としては，肺炎，急性肝萎縮等が含まれるが，その意味づけには十分な注意が必要であろう。

次に，これ等の所見をクリーゼの時間的経過と関連づけて再整理を試みると，

甲状腺中毒症 …… 下垂体，副腎の肥大，心，肝等の線維症，胸腺，リンパ系の肥大

クリーゼ準備状態 …… 下垂体，副腎の萎縮，β細胞増生（下垂体前葉）

クリーゼ発症後 …… 下垂体，副腎の変性，諸臓

器の血管拡張，充盈及び実質細胞の変性

と考えることができよう。

まず，クリーゼ発症後に位置づけた所見について考察を加えてみよう。そのなかでも，下垂体，副腎皮質にみられた変性，壊死あるいは出血などの所見は，むしろショック剖検例で認められる所見ときわめて類似しており，再々述べているように急性循環障害の形態学的表現と言える。例えばショック剖検例の下垂体について検索した de Faria[75]によると，主として下垂体の前葉に血液の充盈や巣状の変性，Nekrobiose，壊死が，また重症例においては下垂体全葉に亘るびまん性の壊死が認められたという。そしてこのような所見がショック発生後4時間から9日以内に死亡した症例にみられたと述べ，その原因として血流減少による栄養障害をあげている。一方，Reinert[76]はラットで，いわゆる "elavated reservoir 法" によって可逆的あるいは不可逆的ショックを作製して，各臓器を観察している。それによると下垂体は肝，腎等と並んで最も変化の強い臓器で，充血，浮腫，及び mucoide Zellen の空胞化等が認められている。

副腎については，Mallory[77]によると，皮質はむしろ軽度に腫大して，著明な脂質の減少としばしば pseudoacinar type の変性及び出血を伴っており，これ等の所見は2，3日で最も高度になる。また，やはり剖検例の副腎を検索した Skelton[78]は，副腎皮質が重篤な感染，火傷，及び出血のような強いストレスにさらされると，束状体及び球状帯の脂質の減少，境界の不鮮明化，cytolysis，細胞索の sleeve degeneration，tubular formation，巣状あるいはびまん性の壊死及び出血等の所見が出現すると述べている。

その他の臓器にみられる所見の多くも，急性循環障害の結果として理解し得るように思われる。例えば，ショックを直接死因とする剖検例の血管病変としては，細血管の拡張，充血，うっ血とともに，最も特徴的な所見の一つとして硝子血栓形成がみられるという (Sandritter[79]，Remmele[80])。Remmele は，ショック発生後4時間以内に死亡した症例の50%に，また24時間ないし48時間以内に死亡した症例の殆んど全てに硝子血栓形成を認めているが，48時間以上経過したやや軽症例においては，見出し難くなってくると述べている。また，動脈壁自体には，しばしば浮腫，平滑筋細胞の変性，壊死が認められている[81]。大動脈中膜の壊死も稀ならずみられる所見で，de Faria[82]による家兎の実験的虚脱においても高い頻度で発生している。第1例にみられた中膜壊死では，その部の外膜で著しい細血管の拡張と充盈が認められており，循環障害による可能性もある。心臓，肝臓，腎臓においては，Mallory[77]によると，ショック発生後18時間以降に，実質細胞内に微細な脂肪顆粒が出現し，96時間以降には次第に減少する。しかし，Reinert[76]によると，肝臓ではむしろ実質変性が認められるという。腎臓では，硝子血栓形成とならんで，ショック剖検例の特徴的所見の一つである尿細管の拡張をみることが多く，Remmele[80]は70%の症例に認めている。また，肺においては，多くの場合，漏出性出血を伴ううっ血がみられ，うっ血の割合に浮腫の程度が軽いといわれている[77]。腸管においては，充血，停血とともに，しばしば絨毛壊死による出血がみられる[76]。個々の臓器に以上のような所見が，様々に組合されて出現するほか，第4例のように，諸臓器に小出血巣を認める症例もある[83]。

以上，クリーゼの剖検所見のなかで，発症後に発現した病変は，急性循環障害の形態学的表現と考えるのが妥当であろう。

次に，クリーゼ準備状態に想定した，下垂体の萎縮，胸腺の肥大及び副腎の萎縮などについては，その存在に疑問の余地はない。これ等はクリーゼの発症に最も関与しているはずの所見であり，従って病理形態学的には，クリーゼの発症に下垂体及び副腎皮質系の機能低下の関与していることが推測される。

以上の総括を参考にして，クリーゼ剖検例の診断の目安となる所見を列挙してみると，次のようになる。

1. バセドウ甲状腺腫の存在。
2. 多くの場合，重篤な合併症を認めない。
3. 下垂体及び副腎の萎縮。
4. 細血管の拡張と充盈，及び急性循環障害性変化。
5. 胸腺リンパ系の肥大。

これ等の所見群を一応，クリーゼ剖検例の病理解剖学的な基準ということができよう。

最後に，甲状腺クリーゼの発生病理についてなされた様々な報告を要約して，病理学的立場から批判を加えてみたい。

1）肝機能障害説

古くから，甲状腺中毒症にしばしば肝機能障害を伴うことが知られており，また急性肝炎の併発によって甲状腺中毒症患者がクリーゼ様症状を呈するようにな

ることも注目されていた。Ficarra 等[84]はこれ等の経験的事実から，肝機能障害をクリーゼの原因と考えた。しかし，先にも述べたように，最近の症例では，臨床的にも病理形態学的にも，肝に強い病変をみることは殆んどなく，この仮説はすでに過去のものといえる。

2）血中カテコールアミン上昇説

最近，Brewster[85]等によって，甲状腺中毒症の血行動態及び代謝における変化が，単に甲状腺ホルモンによるというよりむしろ，カテコールアミンを介しての結果であり，甲状腺ホルモンと副腎髄質及び交感神経末端との間に密接な関係のあることが明らかにされた。また，カテコールアミンの過剰状態が甲状腺中毒症の臨床症状によく似ていること[86][87]，甲状腺中毒症においてはカテコールアミンに対する生体の感受性が著しく高まっていること[83][88][89][90]，様々なストレスにより，血中カテコールアミンの上昇がみられること[83][91]，などから，クリーゼもカテコールアミンの過剰によるのではないかとする考え方もある。しかし，臨床的に発症中の血中カテコールアミンの定量がなされた症例は少く，上昇しているとの報告が僅かに数編ある[83][89]。ただ前述のように検索例にみられた所見から，クリーゼの副腎髄質には強い負荷がかけられていたものと推測され，カテコールアミンの大量放出の可能性が十分考えられる。このことは，クリーゼ時の諸症状に Reserpine 及び beta-blocker が著効を示すという臨床的事実に一致するものであろう。しかしこれ等の事実がクリーゼ極期の最低血圧とどのように対応しているのか明らかではない。

3）下垂体－副腎皮質系機能低下説

Selye の adaptation theory[92]の発表と相前後して，クリーゼの発症にはなん等かのストレスが関与していることが注目され，副腎皮質機能低下が発症の基盤として重大な意味を持つと考えられるようになった。その後，下垂体前葉－副腎皮質系の機能と甲状腺中毒症の関係あるいは副腎皮質ホルモンと甲状腺ホルモンの相互作用については数多くの研究がなされ，結論的には，様々の実験的及び臨床的知見から，甲状腺中毒症状態と皮質ホルモンがなん等かの意味で拮抗していると考えられる。先にも述べたように，形態学的所見からもクリーゼ準備段階では副腎皮質が相対的あるいは絶対的機能低下状態にあるものと推定され，その意味で，山田[22]の述べているように，甲状腺クリーゼ時には副腎クリーゼも生じているものと思われる。

4）血中甲状腺ホルモン上昇説

甲状腺クリーゼを血中甲状腺ホルモンの異常上昇による甲状腺中毒症の極限状態とみなす説がある。Schottstaedt[93]及び Levy[94]は自殺の目的で甲状腺製剤を多量に服用した症例を報告し，クリーゼと同様な症状を認めている。クリーゼの発症中に PBI の測定された症例はわずかで，七条[95]，Mazzaferri[34]，Herrmann[96]等による上昇の確認，Wahlberg[97]，Wiener[98]による上昇なし等の報告がみられる。最近，Herrmann[96]等は，クリーゼ症例に腹膜灌流を行って甲状腺ホルモンの除去をはかり好結果を得るとともに，遊離型甲状腺ホルモンの測定を行って結合型に比べ遊離型の上昇がより著しいことを見出し，クリーゼの研究に新しい視点をもたらした。一方，ストレスによって triiodthyronine の分泌上昇がみられるとの報告もある[99]。

以上代表的な4つの仮説を要約し，批判を加えてみた。しかしいずれの立場に立つにしても甲状腺中毒症患者にのみ発症するという必然性が十分明らかにされたとはいい難く，またクリーゼの発症因子ではあっても，クリーゼの全てを説明するものでもない。今後の追求が期待される点である。ただ，血中カテコールアミン上昇説，下垂体－副腎皮質系機能不全説及び血中甲状腺ホルモン上昇説等は決して相互に矛盾するものではなく，むしろクリーゼ発症という現象のなかで経時的に位置づけられるべきであろう。すなわち，形態学的には下垂体－副腎の萎縮で代表されるクリーゼ準備段階の中毒症患者にストレスが加わり，恐らくは遊離型甲状腺ホルモンの上昇，ついでカテコールアミンの大量放出が生じてクリーゼ発症に到るのであろう。

結　論

1）甲状腺クリーゼの診断基準について，文献的考察を行った。

2）定型的な甲状腺クリーゼに陥って死亡した6例の甲状腺中毒症剖検例を検討し，クリーゼ症例に特徴的な形態学的所見を次のように総括した。a）下垂体の萎縮，β細胞の増生，巣状ないし全葉に亘る変性，b）副腎皮質の萎縮，変性，出血および壊死，c）諸臓器における細血管の拡張と充盈及び急性循環障害性病変。

3）クリーゼ発症症例に特徴的な，下垂体及び副腎

の萎縮は，下垂体－副腎皮質系の機能低下状態が，クリーゼ発症の重要な因子であることを示唆するものと考えられる。

4）検索例における細動脈の内弾性板の長さ（L）と，それに囲まれた図形の面積（S）を測定して，SとL²についての回帰式を導き，対照群と比較して明らかに検索群に著しい動脈の拡張の存在することを確認した。

謝　辞

稿を終るに当り，これまで懇切なる御指導，御鞭撻をたまわった恩師那須毅教授に対し，深甚なる謝意を表します。同時にこの研究に対して深い理解と暖かい御援助をいただいた発地助教授および永原現杏林大学教授および病理学教室の諸兄に感謝します。また，こころよく症例の利用を許してくださった第一病理学教室河合教授，横浜市立大学吉村教授，慶応大学影山教授，及びクリーゼについて様々に御教示いただいた第二外科学教室降旗教授，牧内講師，さらに計測値の統計的な処理方法について御教示いただいた衛生学教室広沢講師に深く感謝します。

文　献

1) Keminger, K. und Piribauer, J.: Morphologische Befunde bei tödlich verlaufenden postoperativen thyreotoxischen Krisen, Langenbecks Arch. Klin. Chir., 286: 351－367, 1957

2) Nelson, N. C. and Becker, W. F.: Thyroid crisis: diagnosis and treatment, Ann. Surg., 170: 263－273, 1969

3) Waldstein, S. S., Slodki, S. J., Kaganiec, G. I. and Bronsky, D.: A clinical study of thyroid storm, Ann. intern. Med., 52: 626－642, 1960

4) Lahey, F. H.: The crisis of exophthalmic goiter, New. Eng. J. Med., 199: 255－257, 1928

5) Barnes, A. R.: Exophthalmic goiter crisis with coma, Proc. Mayo Clin., 2: 162－163, 1927

6) Plummer, H. S. and Boothby, W. M.: The value of iodin in exophthalmic goiter, J. Iowa St. med. Soc., 14: 66－73, 1924

7) Greene, E. I. and Greene, J. M.: Thyroid crisis, Ann. Surg., 95: 537－543, 1932

8) Bayley, R. H.: Thyroid crisis, Surg. Gynec. Obstet., 59: 41－47, 1934

9) Rives, J. D. and Shepard, R. M.: Thyroid crisis, Amer. Surg., 17: 406－418, 1951

10) Wijnbladh, Hj.: Über die thyreotoxischen Krisen, Chirurg, 9: 380－383, 1937

11) Bansi, H. W.: Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma, Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., 56: 305－371, 1939

12) Das, G. and Krieger, M: Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol, Ann. intern. Med., 70: 985－988, 1969

13) Waldenström, J.: Acute thyrotoxic encephalo- or myopathy, its cause and treatment, Acta med. scand., 121: 251－294, 1945

14) Zondek, H.: Coma basedowicum, Klin. Wschr., Ⅱ: 1999－2002, 1930

15) Wüllenweber, G.: Beitrag zur Frage der "Encephalopathia thyreotoxica", Klin. Wschr., Ⅰ: 775－776, 1931

16) Goetsch, E. and Browder, E. J.: Studies on thyroid disorders. Ⅳ. the intravenous administration of glucose solution in the treatment of acidosis following thyroid operations (preliminary report), N. Y. St. J. Med., 22: 469－475, 1922

17) Plummer, H. S. and Boothby, W. M.: The administration of thyroid preparations, J. Amer. med. Ass., 83: 1333－1335, 1924

18) Nicolaysen, J.: Die prä- und postoperative Jodbehandlung bei Morbus Basedowii, Dtsch. med. Wschr., 52: 616－618, 1926

19) McArthur, J. W., Rawson, R. W., Means, J. H. and Cope, O.: Thyrotoxic crisis: an analysis of the thirty-six cases seen at the Massachusetts general hospital during the past twenty-five years, J. Amer. med. Ass., 134: 868－874, 1947

20) Malers, E., Werner, I. and Löf, B. A.: Treatment of postoperative thyroid crisis with trimetaphan camphorsulphonate, Lancet, Ⅱ: 641－642, 1963

21) 降旗力男，牧内正夫，宮崎忠昭：甲状腺機能亢進症の併存－とくに甲状腺クリーゼについて－，臨牀外科，24：1651－1657，1969

22) 山田隆司：Thyrotoxic crisis，最新醫学，25：607－613，1970

23) Lamberg, B. A.: The medical thyroid crisis, Acta med. scand., 164: 479－496, 1959

24) 永井俊夫，森　　甫，竹内三郎，細川禎正，杉下功，加地保道，奥田　正，高橋清之：^{131}I 治療により重篤な経過をとった甲状腺機能亢進症の1例，日内会誌，52：844，1963

25) 竹内三郎，細川禎正，加池保道，奥田　正：^{131}I 治療後に出現した甲状腺クリーゼの1症例－とくに肝障害との関連について－，内科，18：163－166，1966

26) 小沢鉄二郎：Thyrotoxic crisis を思わせる一症例，日内会誌，52：845，1963

27) 脇坂行一，市田文弘，山本俊夫，永田　格，今井幸夫，日下昌平，中久木和也，狭間章忠，淡河秀光：甲状腺クリーゼ様症状を来たし死亡せるバセドウ氏病の1例及び本学バセドウ氏病剖検例の統計的観察，日本内分泌学会雑誌，37：1153，1963

28) 田中祥裕，堤　俊夫，若林　明，芝田宗定：Thyroid storm の2例，日内会誌，54：372，1965

29) 和田達雄，五島英迪，五十嵐捷介，佐藤　順：Thyroid crisis，手術，20：115－120，1966

30) 浅野誠一，松木　駿，小林忠義：死亡例の検討，（2）甲状腺発症（Thyroid Storm），現代の臨床，1：73－77，1967

31) 葉田　裕，秋元勇二：甲状腺クリーゼの一症例，精神神経学誌，69：192，1967

32) Ransom, H. K. and Bayley, R. H.: Thyroid crisis, West. J. Surg., 42: 464－475, 1934

33) Maddock, W. G., Pedersen, S. and Coller, F. A.: Studies of the blood chemistry in thyroid crisis, J. Amer. med. Ass., 109: 2130－2135, 1937

34) Mazzaferri, M. E. L. and Skillman, T, G.: Thyroid storm, Arch. intern. Med., 124: 684－690, 1969

35) Hoch, F. L.: Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria, New Engl. J. Med., 266: 446－454, 1962

36) Hoch, F. L.: Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria, New Engl. J. Med. 266: 498－505, 1962

37) Roberts, K. E., Firmat, G., Prunier, J., Schwartz, M. K. and Rawson, R. W.: Effect of phosphate in enhancing the action of triiodothyronine, Endocrinology, 59: 565－570, 1956

38) Lhotka, J. F., McArthur, L. G. and Hellbaum, A. A.: Histopathological effects of thyroid administration on the tissues of aged male rats. I. Cardiovascular system, Anat. Rec., 130: 426－427, 1958

39) Lhotka, J. F., McArthur, L. G. and Hellbaum, A. A.: Histopathological effects of thyroid administration on the tissues of aged male rats. II. connective tissues, Anat. Rec., 130: 427, 1958

40) Lhotka, J. F., McArthur, L. G. and Hellbaum, A. A.: Effect of prolonged thyroid administration on aged male rats, Nature (Lond.), 184: 1149－1150, 1959

41) Lhotka, J. F., McArthur, L. G. amd Hellbaum A. A.: Histopathological effects of thyroid administration on the tissues of aged male rats. III. Epithelial tissues, Anat. Rec., 133: 406, 1959

42) Klien, H.: Über die Bedeutung der bei Morbus Basedowii im Zentralnervensystem nachgewiesenen pathologisch-anatomischen Befunde, Dtsch. Z. Nervenheilk., 25: 431－455, 1904

43) Margolis, H. M.: The possible significance of the thymus gland in the syndrome of hyperthyroidism, Ann. intern. Med., 4: 1112－1133, 1931

44) Foss, H. L., Hunt, H. F. and McMillan, R. M.: The pathogenesis of crisis and death in hyperthyroidism, J. Amer. med. Ass, 113: 1090－1094, 1939

45) LeCompte, P. M.: Width of adrenal cortex in lymphatic leukemia, lymphosarcoma and hyperthyroidism, J. clin. Endocr., 9: 158－162, 1949

46) Levitt, T.: The thyroid, pp. 271－281, E. and

S. Livingstone, London, 1954

47) Raith, L., Locher, D., Engelhardt, D. und Karl, H. J.: Thyreotoxische Krise bei Schilddrüsenmalignom, Internist (Berl.), 11: 146−148, 1970

48) Pearse. A. G. E.: The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic acid-Schiff method, J. Path. Bact., 64: 811−826, 1952

49) Wegelin, C.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. Ⅶ, Drüsen mit innerer Sekretion, pp. 385−403, Verlag von Julius Springer, Berlin, 1926

50) 鷹橋靖幸：重症筋無力症を合併したバセドウ氏病の1剖検例，日病会誌，46：817−825，1957

51) Russfield, A. B.: Histology of the human hypophysis in thyroid disease − hypothyroidism, hyperthyroidism, and cancer, J. clin. Endocr., 15: 1393−1408, 1955

52) Deane, H. W. and Greep, R. O.: A cytochemical study of the adrenal cortex in hypo- and hyperthyroidism, Endocrinology, 41: 243−257, 1947

53) Pekkarinen, A., Koivusalo. M. and Pyörälä, K.: Investigations on the effect of thyroid preparations and of methylthiouracil on the adrenal glands and chemistry, as well as on some other organs, Acta endocr. (Kbh.), 6: 233−244, 1951

54) Markham, : Affection of the heart, with enlargement of the thyroid and thymus glands, and prominence of the eyes, Trans. path. Soc. Lond., 9: 163−164, 1858

55) Mackenzie, H.: Exophthalmic goiter, Lancet, Ⅱ: 815−821, 1916

56) Gierke, E.: Die Persistenz und Hypertrophie der Thymusdrüse bei Basedowscher Krankheit, Münch. med. Wschr., Ⅰ: 775−777, 1907

57) Matti, H.: Über die Kombination von Morbus Basedowii mit Thymushyperplasie, Dtsch. Z. Chir., 116: 425−486, 1912

58) Gunn, A. and Michie, W.: Biopsy of the thymus, Brit. J. Surg., 52: 957−963, 1965

59) Sloan, H. E.: The thymus in myasthenia gravis, Surgery, 13: 154−174, 1943

60) 松倉豊治：疾病と体質，p. 18，診断と治療社，東京，昭和41年

61) McEachern, D. and Rake, G.: A study of the morbid anatomy of hearts from patients dying with hyperthyroidism, Bull. Johns Hopk. Hosp., 48: 273−314, 1930

62) Fahr, T.: Histologische Befunde an Kropfherzen, Cbl. allg. Path. path. Anat., 27: 1−5, 1916

63) Goodpasture, E. W.: Myocardial necrosis in hyperthyroidism, J. Amer. med. Ass., 76: 1545−1550, 1921

64) Simonds, J. P. and Brandes, W. W.: The effect of experimental hyperthyroidism and of inanition on the heart, liver and kidneys, Arch. Path., 9: 445−460, 1930

65) Askanazy, M.: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung, Dtsch. Arch. klin. Med., 61: 118−186, 1898

66) 鈴江 懐，高橋 進：Basedow 氏病心及び Basedow氏病病理機転に関する一考察，ホルモンと臨床，2：1401−1406，1954

67) Beaver, D. C. and Pemberton, J.: The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter, Ann. intern. Med., 7: 687−708, 1933

68) Moschcowitz, E.: Pathogenesis of cirrhosis of the liver occurring in patients with diffuse toxic goiter, Arch. intern. Med., 78: 497−530, 1946

69) Cameron, G. R. and Karunaratne, W. A. E.: Liver changes in exophthalmic goitre, J. Path. Bact., 41: 267−282, 1935

70) Raab, W. und Terplan, C.: Morbus Basedowii mit subakuter Leberatrophie, Med. Klin., 19: 1154−1156, 1923

71) 諏訪紀夫：器官病理学，朝倉書店，東京，1968

72) 七条小次郎，山田隆司，小林 功：Thyroid crisis，診断と治療，52：2068−2077，1964

73) Hill, S. R. and Selenkow, H. A. : Principles of internal medicine, pp. 593−594, McGraw-Hill Book Company, New York, 1962

74) Keele, C. A. and Neil, E. : Samson Wright's applied physiology, p. 123, Oxford university press, London, 1962

75) de Faria, J. L. und de Oliveira, N. R. B. : Hypophysennekrose nach Schockzuständen, Beitr. path. Anat., 127 : 213−231, 1962

76) Reinert, M., Piroth, M., Höer, P. W. und Görsch, H. : Morphologische Veränderungen an den inneren Organen der Ratte im standardisierten reversiblen und irreversiblen Schock, Virchows Arch. path. Anat., 338 : 21−29, 1964

77) Mallory, T. B., Sullivan, E. R., Burnett, C. H., Simeone, F. A., Shapiro, S. L. and Beecher, H. K. : Ⅶ. The general pathology of traumatic shock, Ourgery, 27 : 629−644, 1950

78) Skelton, F. R. : The adrenel cortex, pp. 176−200, Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1961

79) Sandritter, W. : Pathologische Anatomie des Schocks, Dtsch. med. J., 18 : 408−411, 1967

80) Remmele, W., Gille, J. und Harms, D. : Vergleichende Untersuchungen zur histologischen Schockdiagnostik beim Menschen, Verh. dtsch. path Ges., 52 : 281−288, 1968

81) 森　吉臣，小沢尚男子，竹内　正：出血性ショック家兎腎の Angiospasmus，第62回日本病理学会，千葉，1973

82) de Faria, J. L. : Medionekrose der grossen und mittelgrossen Arterien nach orthostatischem Kollaps des Kaninchens, Beitr. path. Anat., 115 : 373−404, 1955

83) McGovern, V. J. : Pathology annual, pp. 279−298, Appleton-Century Crofts, New York, 1971

84) Ficarra, B. J. and Naclerio, E. A. : Thyroid crisis : pathogenesis of hepatic origin, Amer. J. Surg., 69 : 325−337, 1945

85) Brewster, W. R., Isaacs, J. P., Osgood, P. F. and King, T. L. : The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones, Circulation, 13 : 1−20, 1956

86) Goetsch, E. and Ritzmann, A. J. : Thyroid disorders : Ⅵ. the suprarenal facter in reactions to thyroidectomy, Arch. Surg., 29 : 492−510, 1934

87) Rosenberg, I. N. : Thyroid storm, New Engl. J. Med., 283 : 1052−1053, 1970

88) Harrison, T. S. : Adrenal medullary and thyroid relationships, Physiol. Rev., 44 : 161−185, 1964

89) Harrison, T. S., Siegel, J. H., Wilson, W. S. and Weber, W. J. : Adrenergic reactivity in hyperthyroidism, Arch. Surg., 94 : 396−402, 1967

90) Waldstein, S. S. : Thyroid-catecholamine interrelations, Ann. Rev. Med., 17 : 123−132, 1966

91) Malmejac, J. : Activity of the adrenal medulla and its regulation, Physiol. Rev., 44 : 186−218, 1964

92) Selye, H. : Textbook of endocrinology, p. 873, Université de Montreal, Montreal, Canada, 1947

93) Schottstaedt, E. S. and Smoller, M. : "Thyroid storm" produced by acute thyroid hormone poisoning, Ann. intern. Med., 64 : 847−849, 1966

94) Levy, R. P. and Gilger, W. G. : Acute thyroid poisoning, New Engl. J. Med., 256 : 459−460, 1957

95) 七条小次郎，中山欣司：メルカゾール投与中発生した甲状腺発症の1例，内科，7 : 127−130, 1961

96) Herrmann, J., Krüskemper, H. L., Grosser, K. D., Hübner, W. and Böhm, W. : Peritonealdialyse in der Behandlung der Thyreotoxischen Krise, Dtsch. med. Wschr., 96 : 742−745, 1971

97) Wahlberg, P. and Lamberg, B. A. : Iodine metabolism in a case of thyrotoxic crisis, J. clin. Endocr., 23 : 397−400, 1963

98) Wiener, J. D. and Lindeboom, G. A. : Studies of iodine metabolism in thyrotoxic crisis,

current topics in thyroid research, Proc. 5th Int. Thyroid Conference (Wien, 1965), p. 1175

99) Johnston, I. D. A. and Bell, T. K. : The effect of surgical operation on thyroid function, Proc. roy. Soc. Med., 58 : 1017－1020, 1965

(1974. 1. 17 受稿)