

## 橋本氏病の臨床病理学的研究

昭和40年2月2日受付

信州大学丸田外科教室

助教授 降旗力男

飯田 太 丹羽康平 丸山智道

大塚満洲雄 野村節夫

信州大学中央検査部

丸山雄造

Clinico-pathologic Studies on Hashimoto's Disease  
byRikio Furihata, Futoshi Iida, Yasuhei Niwa,  
Tomomichi Maruyama, Masuo Otsuka and  
Setsuo Nomura

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

Yuzo Maruyama

Central Clinical Laboratory, Shinshu University Hospital

橋本氏病は1912年九州大学三宅(速)教授の門下橋本策氏<sup>①</sup>によつて報告されてから、その病因については種々の論議がなされて来た。ことに Ewing<sup>②</sup>とGraham<sup>③</sup>との論争は有名である。最近には本症を自己免疫疾患とみなす見解<sup>④⑤⑥</sup>が多くなり、Auto-immune Thyroiditis なる名称が登場して来たが、橋本氏病の病因は今日なお明らかでない。

著者らは過去14年間に経験した橋本氏病45例について臨床病理学的観察を行ない、二三の知見を得たのでその成績を述べる。

## I 臨 床

橋本氏病は中年以後の女性に多く、男性には稀であるとされているが<sup>⑦⑧</sup>、著者らの症例は30才以後、とくに50才代に多く(図1)、性別頻度は男性5例、女性40例であつて、男女比は1:8となり、他の甲状腺疾患の場合とくに差異を認めない。

橋本氏甲状腺腫は、つねに左右両葉が硬く腫脹して彌漫性甲状腺腫の形をとり、表面は顆粒状で周囲とは癒着がない。甲状腺腫以外には著しい臨床症状を示さないことが多く、著者らの調査した成績では表1の如く、局所症状として圧迫感、軽度の嚥下障害、圧痛等を認めることがあるが、多くはなんらの症状も訴えない。また全身症状としては軽度の貧血が42.2%、粘液水腫症状が15.5%にみられる。その他、倦怠感、肩こり、心悸亢進、発汗等がみられたが、これらは中年以

図1 年 令 分 布

—初診時—

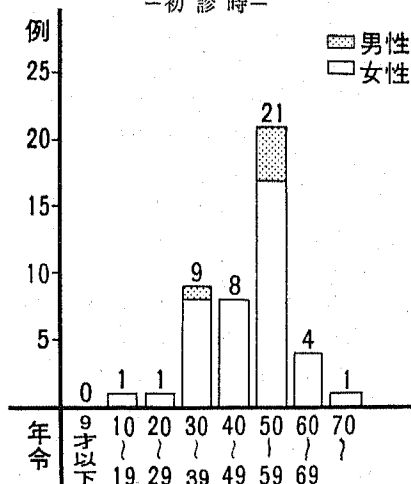


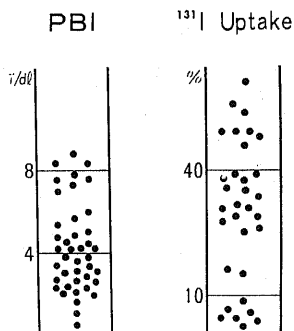
表1 臨 床 症 状

局 所 症 状	%	全 身 症 状	%
圧 迫 感	8.8	貧 血	42.2
嚥 下 障 害	8.8	粘液水腫症状	15.5
圧 痛	4.4	倦 怠 感	13.3
		肩 こ り	11.1
		心 悸 亢 進	11.1
		発 汗	6.6

後の女性にみられたものであつて、橋本氏病に特有の症状とはみなしがたい。すなわち、橋本氏病は硬い瀰漫性甲状腺腫を有するのみで、局所症状も全身症状もともに欠如するものが多いが、ときとして粘液水腫状態を示すものがあることは注目すべきである。

橋本氏病の甲状腺機能については、 $^{131}\text{I}$  摂取率は普通は正常値を示すが、しばしば高値を示し、またときとして低値を示すこともある<sup>⑥⑧⑨⑩⑪</sup>。Wayne<sup>⑩</sup>は  $^{131}\text{I}$  摂取率の4時間値は高く、48時間値は正常であると述べている。一方、PBIは低値か、正常低値を示すことが多く、臨床的に機能低下症状がなくとも低値を示すことがある<sup>⑥⑩⑪</sup>。しかし例外的にはPBIが高値を示すことがあるが、これは非ホルモン性のヨウ素化合物の混在によるとされている<sup>⑩⑪</sup>。著者らの成績は図2に示すようにPBIは低値、または正常低値を示すものが多く、 $^{131}\text{I}$  摂取率24時間値は広範にわたって分布しているが、正常高値ないし高値を示すものが多い。すなわち、この成績によつてみれば橋本氏病においてはヨウ素の摂取は良好であつても、これをホルモンに生合成する機能が低下しているものがある如く解される。

図2 甲状腺機能検査成績



そこで橋本氏病においては、ヨウ素の有機化障害がある否かを検討するために Perchlorate test を行なつてみた。Morgans<sup>⑩</sup>の法にしたがつて過塩素酸カリウム 400mg を経口投与し、50分後における甲状腺の  $^{131}\text{I}$  が20%以上減少した場合に有機化障害があるものとすれば、図3に示すように橋本氏病10例中5例にヨウ素の有機化障害がある如くである。

さらに橋本氏病における甲状腺機能低下が甲状腺の原発性のものか、或いは下垂体性のものかを検討する

ために、TSH test を行なつてみた。すなわち Jeffries<sup>⑩</sup>の法にしたがつて Amour 製 Thytropar 5U.S.P. を注射し、24時間後における  $^{131}\text{I}$  摂取率並びにPBIの変動を測定して判定すると、図4に示すように  $^{131}\text{I}$  摂取率では20例中12例、PBIでは6例中4例がTSHに反応しない。

図3 Perchlorate Test

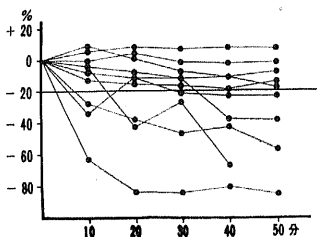
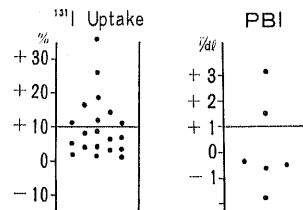


図4 TSH Test



すなわち、以上の検査成績によつてみると、橋本氏病の約半数は原発性の甲状腺機能低下を有する如く解される。

橋本氏病の治療には甲状腺ホルモンの投与<sup>⑩⑪⑫</sup>、レ線照射<sup>④⑤⑥</sup>、副腎皮質ホルモンの投与<sup>⑩</sup>、甲状腺腫切除<sup>⑫</sup>等があるが、著者らは表2に示すような治療法を行なつた。甲状腺腫の全摘を行なつた1例、及び腺葉切除の3例中

2例はいずれも癌と誤つて手術したものであるが、かかる手術は術後粘液水腫を招くので、本症の治療としては採るべき方法ではない。腺部切除の1例は気管

表2 治療

			例数
全		別	1
腺	葉	切	3
腺	部	切	1
試	験	切	14
試験切除+ホルモン治療			26
計		合	45

に対する圧迫症状を除くために行なつたものであるが、前述の如く一般に圧迫症状は軽微であるから、峡部切除を必要とすることは実際には少ないことである。著者らは最近ではもつぱら試験切除による病理組織学的検査によつて診断を確めたのち、甲状腺ホルモンを投与することになっている。橋本氏病においては、しばしば甲状腺機能低下が認められるので、甲状腺ホルモンを投与してホルモンの欠乏を補い、かつ亢進していると推測されるTSHの分泌を抑制することは合理的な治療法と考えるからである。

このような甲状腺ホルモンによる治療を行なつた26例中、1953年末までに取扱つた21例について甲状腺腫に対する治療成績を調査してみると、表3に示すごとく甲状腺腫の消失したものの、及びわずかに触知する

表3 甲状腺ホルモンによる治療成績

甲状腺腫	例数	%
著効	9	42.9
有効	5	23.8
無効	7	33.3
合計	21	

る程度に縮小したものを著効とすれば、著効例は21例中9例、42.9%である。また甲状腺腫は明らかに縮小したが未だ甲状腺腫を判然と触知するものを有効とすれば、有効例は21

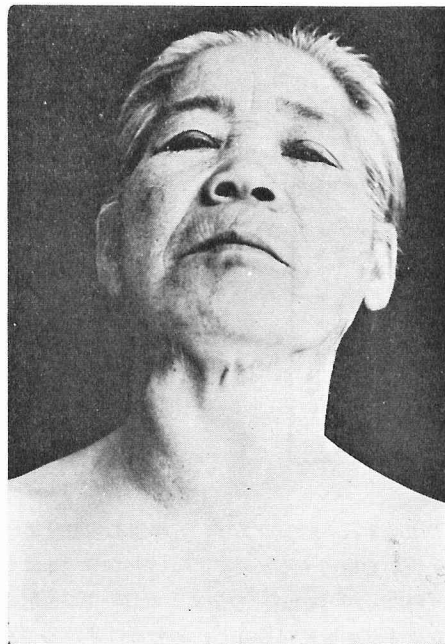
例中5例、23.8%である。無効は33.3%であつた。すなわち、橋本氏甲状腺腫の過半数は甲状腺ホルモンの投与により縮小することが判る。一般に橋本氏甲状腺腫は甲状腺ホルモンの投与によつて縮小するまでには長い期間を必要とすることがよくない。したがつて無効例33.3%の中には治療期間の短いものがあるので、もつと長く経過を観察すれば治療成績はさらに向上するものと考えている。

いま、甲状腺ホルモンの投与によつて治療した1例を紹介すると、図5に示す症例は典型的な橋本氏病で、1950年当時には硬い瀰漫性甲状腺腫を持っていた。本例は粘液水腫症状があつたので、甲状腺ホルモンを持続的に服用していたが、2年後の1952年には図6に示す如く甲状腺腫は縮小したが、この時期にはまだ判然と甲状腺腫を触知している。4年後の1954年には図7に示す如く甲状腺腫はさらに縮小した。12年後の1962年になると図8に示す如く甲状腺腫は完全に触れなくなつた。しかしながら、本例は甲状腺腫の消失した今日においても、甲状腺ホルモンの服用を止めると再び粘液水腫症状が現われるので、橋本氏病は甲状腺腫の消失を以つて治癒とみなすことはできないと考えられる。ともかく、甲状腺ホルモンの投与によつて甲状腺腫が縮小するという事実は橋本氏病における甲

図5



図6



状腺腫の発現にはTSHが関与していることを示すものであろう。

図 7



図 8



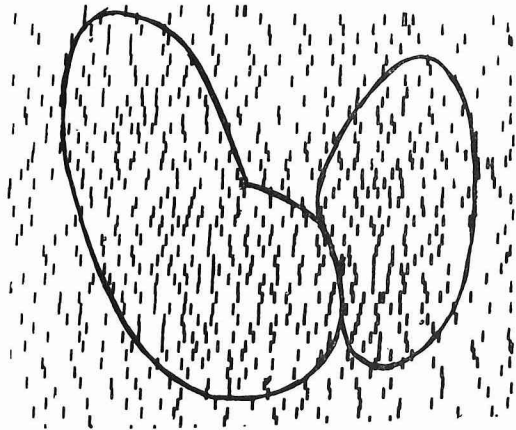
## Ⅱ 甲状腺内のヨウ素代謝

橋本氏病はしばしば甲状腺機能低下を伴うという臨床的事実にもとづいて著者らは橋本氏甲状腺腫におけるヨウ素の摂取並びに有機化、さらに脱ヨウ素反応等

の一連のホルモン生成に関するヨウ素代謝について検討した。

まず、橋本氏甲状腺腫の Scintigram では図9に示すように  $^{131}\text{I}$  は甲状腺腫の全体にほぼ均等に分布し、欠損像はみられない。すなわち橋本氏甲状腺腫に

図 9 橋本氏甲状腺腫の Scintigram



おけるヨウ素の摂取は、甲状腺腫の全体にわたってほぼ一様に行なわれ、局所的な差異はほとんどないものと推測される。さらに、 $^{131}\text{I}$  の経口投与24時間後に甲状腺腫組織を切除して Microradioautography によつて濾胞の  $^{131}\text{I}$  摂取能を観察すると、橋本氏甲状腺腫における  $^{131}\text{I}$  の摂取は図10に示す如くで、図11に示す正常甲状腺組織に較べて、さほど低下していないが、 $^{131}\text{I}$  をよく摂取する濾胞と余り摂取しない濾胞とがみられる。一般に濾胞上皮細胞がよく好酸性で、コロイド形成の少ない濾胞ほど  $^{131}\text{I}$  の摂取がすくなく、ときとして上皮細胞にそつて  $^{131}\text{I}$  が輪状に集積し、コロイド内に入らない所がみられる (図10)。通常、 $^{131}\text{I}$  の投与24時間後には  $^{131}\text{I}$  はコロイド内に入り、Thyroglobulin  $^{131}\text{I}$  として示されるが、橋本氏甲状腺腫における  $^{131}\text{I}$  の輪状の集積は注目すべきもので、なお今後詳細に研究する必要があると考えている。

つぎに著者らは橋本氏甲状腺腫におけるヨウ素化合物の分画を測定した。すなわち  $^{131}\text{I}$  1mc を経口投与して24時間後に切除した組織について鈴木氏<sup>(2)</sup>の法に従つて Pronase で酵素分解し、Paperchromatography によつてヨウ素化合物を分析した。図12は正常甲状腺組織及び橋本氏甲状腺腫の Paperchromatogram の1例を示したものである。図13は Paperchromatogram から各ヨウ素化合物の分画を測定し

図 10 橋本氏甲状腺腫の  $^{131}\text{I}$   
Microradioautograph

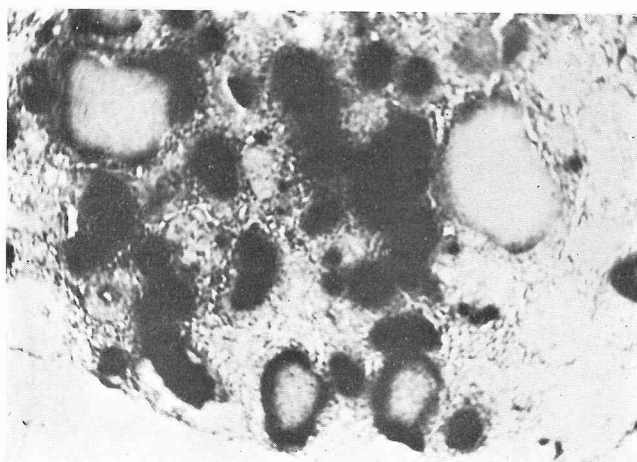


図 11 正常甲状腺組織の  $^{131}\text{I}$   
Microradioautograph

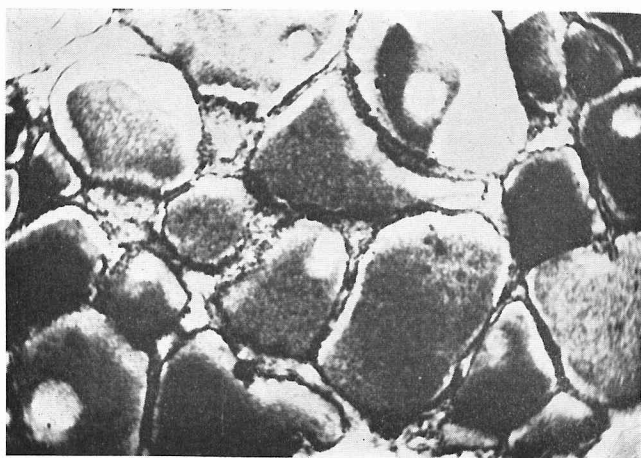


図12  $^{131}\text{I}$  Paperchromatogram  
 $^{131}\text{I}$  1mc 投与例

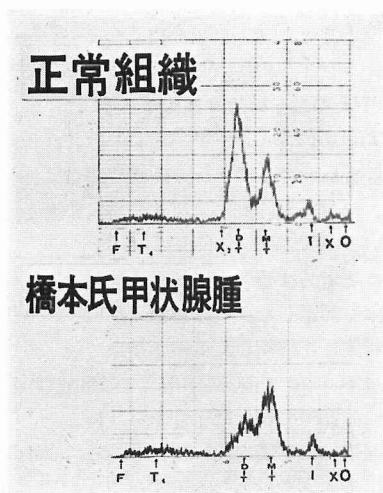
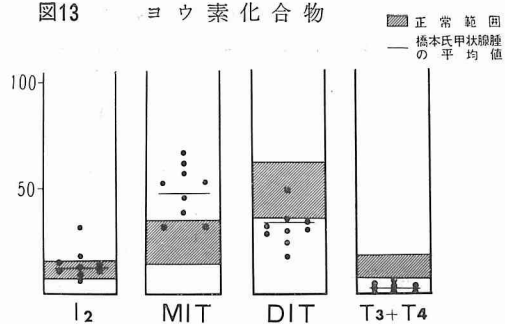
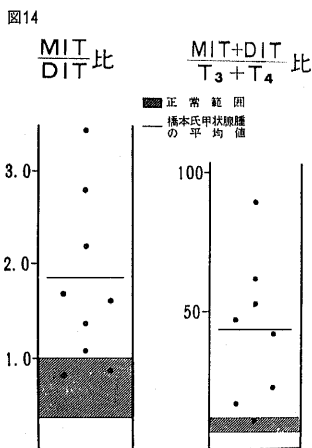


図13 ヨウ素化合物



て%で表わしたものであつて、斜線の部は各ヨウ素化合物の正常範囲である。Pitt-Rivers<sup>20)</sup>によれば正常甲状腺におけるヨウ素化合物の分画は無機ヨウ素平均13%, Monoiodotyrosine (MIT) 平均20%, Diiodotyrosine (DIT) 平均46%, Thyroxine ( $\text{T}_4$ ) 及び Triiodothyronine ( $\text{T}_3$ ) 平均21%であるとされ

ているから、斜線で示した著者の正常範囲は大体これに一致している。黒点は橋本氏甲状腺腫の測定値、横線はその平均値を示したものであつて、この成績によれば、橋本氏甲状腺腫における無機ヨウ素量はほぼ正常、MITは明らかに増量しているが、DITはほとんど全例において減少し、とくに  $T_3$  と  $T_4$  の含有量は全例において減少している。したがつて、図14に示す如くMIT対DIT比、並びに Iodotyrosine (MIT+DIT) 対 Iodothyronine ( $T_3+T_4$ ) 比はともに著しく上昇している。すなわち、橋本氏甲状腺腫においてはMITの生成には障害はないが、DITの生成がおくれ、さらに Iodotyrosine の縮合反応に抑制がある如くで、 $T_4$  と  $T_3$  の減少が目立つている。



一方、手術によつて切除した組織について in vitro で Iodotyrosine の脱ヨウ素反応を検討した。すなわち、200mg (wet weight) の組織片を  $^{131}\text{I}$  標識 Iodotyrosine  $1\mu\text{C}$  並びに  $1/100$  M-KSCN,  $1/1000$  M-Mercaptoazole 等を加えた Krebs-Ringer phosphate 液中で、 $38^\circ\text{C}$  に保温振盪し、その溶液中に放出される無機  $^{131}\text{I}$  を図15, 16に示す如く時間を追つて測定し、脱ヨウ素活性を検討すると、橋本氏甲状腺腫における脱ヨウ素活性はMITの場合でも、DITの場合でも正常甲状腺組織に較べて明らかに低下している。

以上の橋本氏甲状腺腫におけるヨウ素分画の測定並びに脱ヨウ素活性の成績から、橋本氏病における甲状腺ホルモンの生成機能は全例において低下しているも

図15  $^{131}\text{I}$  標識 L-MIT の脱ヨウ素反応 (in vitro)

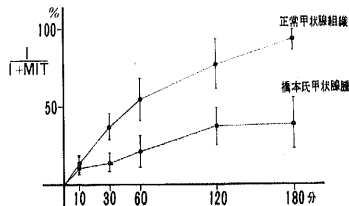
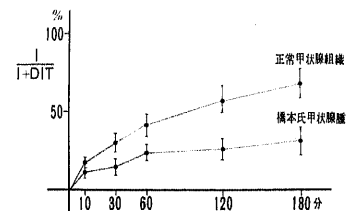


図16  $^{131}\text{I}$  標識 L-DIT の脱ヨウ素反応 (in vitro)



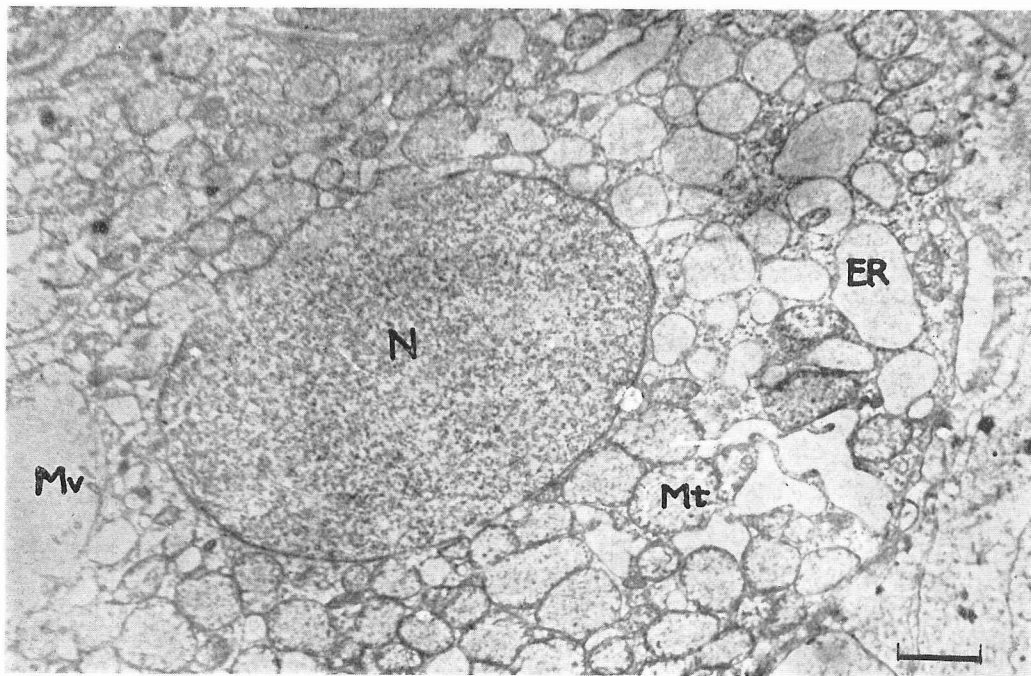
のと考えられる。

### Ⅲ 病理組織像

橋本氏甲状腺腫における組織像は橋本氏<sup>④</sup>の記載によれば、間質におけるリンパ球の浸潤、リンパ濾胞の形成、結合繊の増殖とともに濾胞上皮細胞の立方状腫大並びに胞体の好酸性化に要約することができると。すなわち、橋本氏甲状腺腫においては間質の変化とともに濾胞上皮細胞の所見に注目する必要がある。なお、このような所見は常に甲状腺の全体にわたつてみられる。したがつて、橋本氏甲状腺腫は甲状腺内の局所的な病変ではなく、甲状腺の全体に作用するなんらかの因子によつて発生するものと解される。

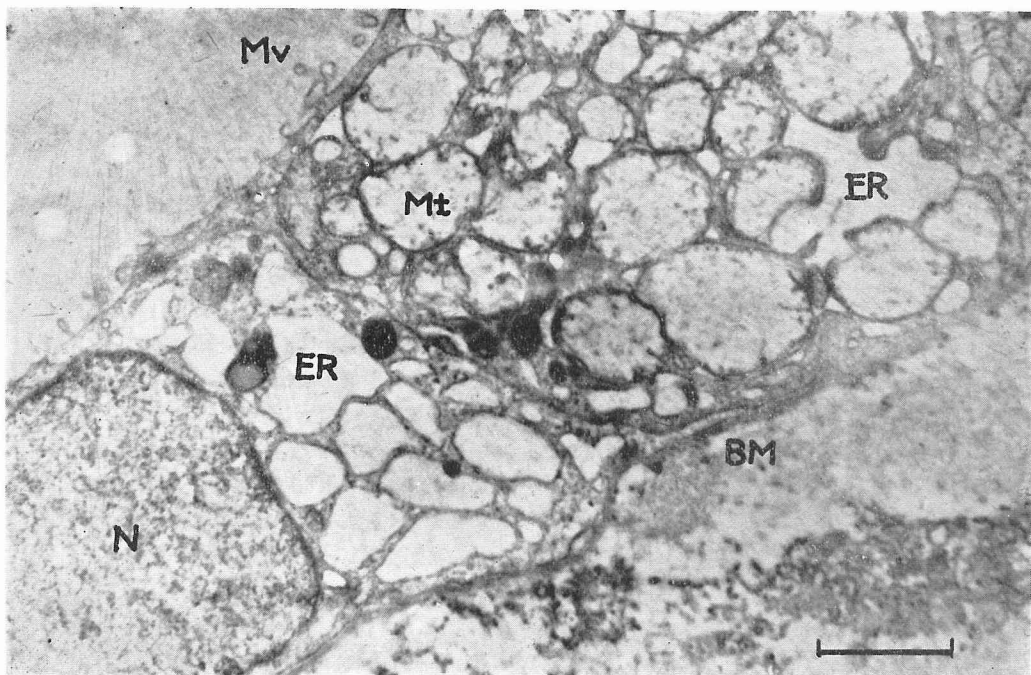
さらに、濾胞上皮細胞の電顕像について観察すると、上皮細胞は腫大し、そのほぼ中央に類円形の核があり、核質は均等で、核小体には網状構造がみられ、核にはとくに変性像をみとめない。これに対して、胞体にはよく腫大した多数の糸粒体と空胞状に拡張した小胞体が充満し、Golgi 体等の小器管はほとんどみられない(図17)。このように腫大した糸粒体は一般に明るく、Cristae の著明な短縮、或いは消失がみられる(図18)。また小胞体上の Palade 顆粒が減少、脱落している(図19)。以上の胞体における一連の変化は一種の変性像とみなされる。また Microvilli の発

図 17



N: 核, ER: 小胞体, Mt: 糸粒体, Mv: マイクロビライ

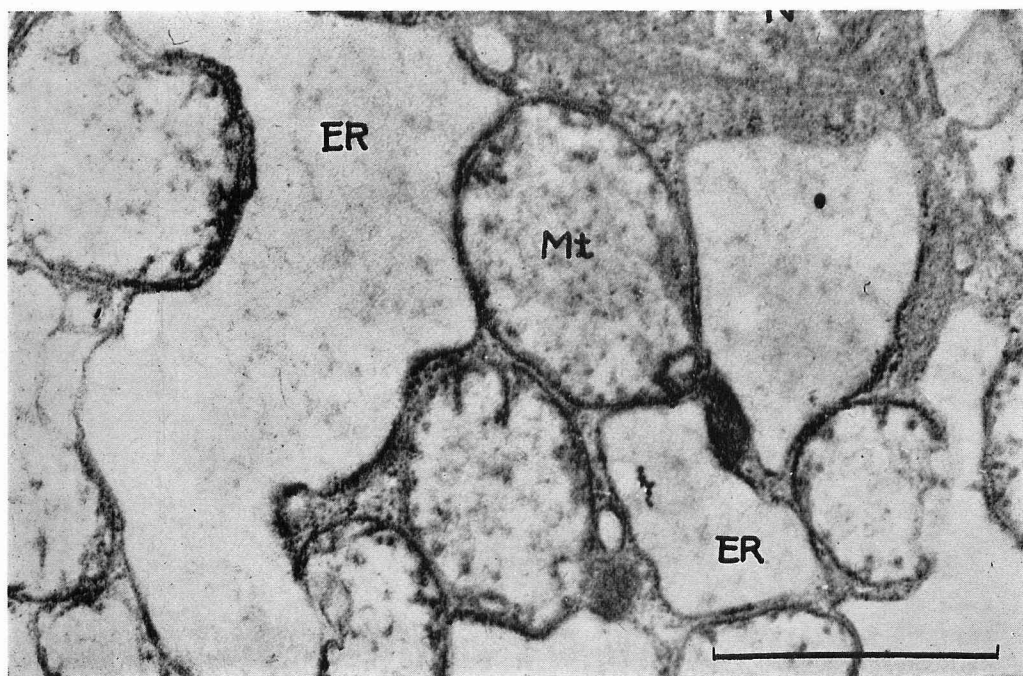
図 18



N: 核, ER: 小胞体, Mt: 糸粒体, Mv: マイクロビライ, BM: 基底膜

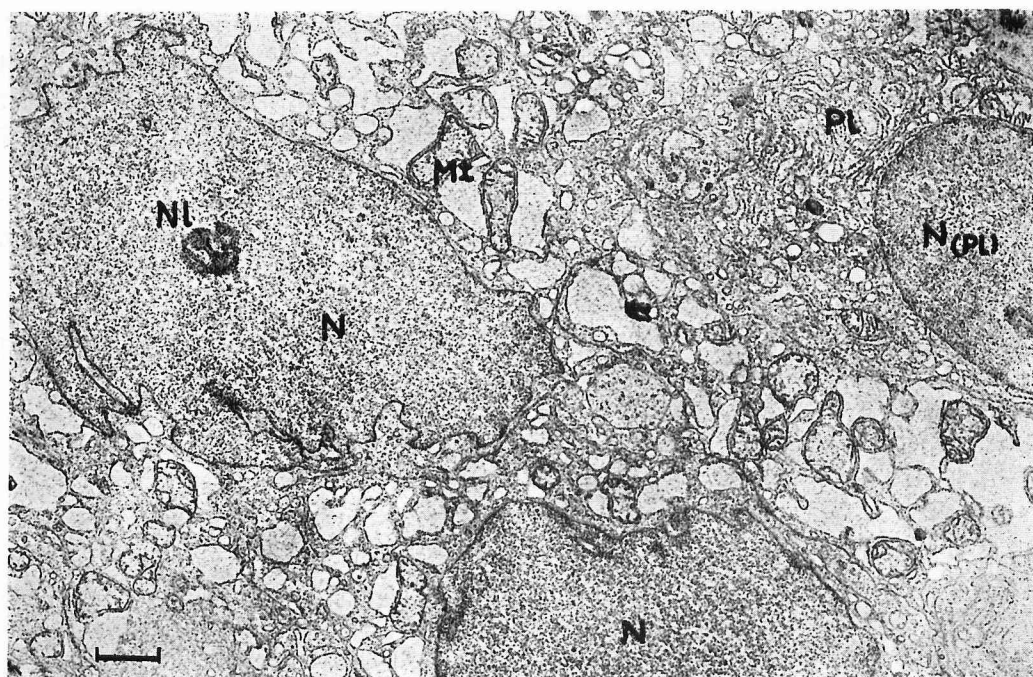


図 19



N : 核, ER : 小胞体, Mt : 糸粒体

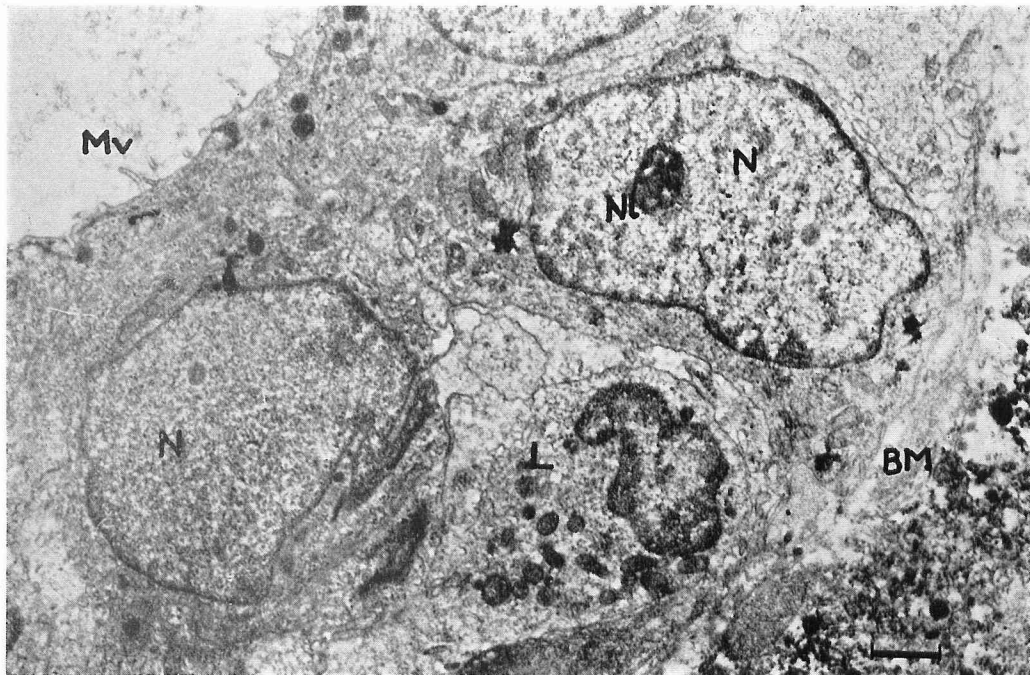
図 20



N : 核, NI : 核小体, Mt : 糸粒体, PL : プラズマ細胞, N (PL) プラズマ細胞核



図 21



N : 核, Nl : 核小体, Mv : マイクロビライ, BM : 基底膜, L : リンパ球

達は正常か、やゝわるい程度であるが、基底部嵌入はほとんどみられず、これに接している基底膜の走行には迂曲がなく(図17, 18)、正常甲状腺組織、或いはバセドウ氏病甲状腺腫における所見<sup>23)</sup>とは異つている。これらの所見は細胞膜を介する物質の移動が活発でないことを示すものであつて、橋本氏病におけるホルモン生成機能の低下を支持する所見の一つであると考えられる。

なお、注目すべき事実として抗体の産生に關与するプラスマ細胞(図20)や、抗体の担架体であるリンパ球(図21)が濾胞内に侵入し、濾胞上皮細胞に密接している所見がみられる。Irvine<sup>24)</sup>も同様の所見を電顕像において認め、とくにリンパ球を Cell-bound antibody の担架体として重視している。Hall<sup>25)</sup>は橋本氏甲状腺腫の病理組織学的変化を生ぜしめるものは流血中の抗体ではなく、むしろ遅延過敏反応型のリンパ系細胞であろうと述べている。したがつて、橋本氏甲状腺腫におけるリンパ球の役割は本症における自己抗体産生の問題と関連して、今後なお検討を要する重要な問題であると考えている。

## むすび

著者らは橋本氏病の臨床、甲状腺内のヨウ素代謝、病理組織像等について研究した成績を報告した。橋本氏病はホルモン生成機能の低下を基盤とする疾患であつて、その甲状腺腫の発現にはTSHが關与しているものとする。ただし、ホルモン生成機能の低下ないし本症に特有の病理組織学的変化を生ぜしめる原因についてはなお明らかでなく、今後の研究によらねばならない。

(本論文要旨は第37回日本内分泌学会総会において発表した。)

## 引用文献

- ①Hashimoto, H.: Arch. f. klin. Chir., 97: 219, 1912.
- ②Ewing, J.: Neoplastic Diseases, Ed. 2, Saunders Co., Philadelphia, 908, 1922.
- ③Graham, A. et al.: Arch. Surg., 22: 548, 1931.
- ④Roitt, I. A. et al.: Lancet, 2: 820, 1956, Lancet, 2: 1027, 1958.
- ⑤Goudie, R. B. et al.: Lancet, 2: 976, 1957.
- ⑥Doniach, D. et al.: Brit. med. J., 1: 365, 1960.
- ⑦Marshall, S. F.: Ann.

Surg., 141: 737, 1955. ⑧Statland, H. et al.: A. M. A. Arch. Int. Med., 88: 659, 1951.  
 ⑨Furr, W. E. Jr. et al.: J. Clin. Endocrinol., 14: 79, 1954. ⑩Skilern, P. G. et al.: J. Clin. Endocrinol., 16: 35, 1956 ⑪Murray, I. P. C. et al.: Brit. med. J., 1: 84, 1958. ⑫Wayne, E. J.: Clinical Aspect of Iodine Metabolism, Blackwell, Oxford, 1964. ⑬Owen, C. A. Jr. et al.: J. Clin. Endocrinol., 20: 1570, 1956. ⑭Griebetz, D. et al.: New Engl. J. Med., 250: 255, 1954. ⑮Morgans, M. E. et al.: Lancet. 272: 553, 1957. ⑯Jefferies, W. et al.: New Engl. J. Med., 249: 876, 1953. ⑰Mc Conahay, W. M. et al.: J. Clin. Endocrinol., 19: 45, 1959.  
 ⑱Crile, G. Jr.: Ann. Surg., 127: 640, 1948.  
 ⑲Murray, I. P. C.: Scot. Med. J., 3: 341, 1958.  
 ⑳Lahey, F. H.: Surg. Gynec. & Obst., 60: 969, 1935. ㉑鈴木光雄: 内分泌と代謝, 1: 40, 1958.  
 ㉒Pitt-Rivers, R. et al.: Endocrinol., 68: 309, 1961. ㉓丹羽康平: 信州医誌, 12: 207, 1963.  
 ㉔Irvine, W. J.: The Thyroid and its Diseases, Pitman Medical Publishing Co., London, 129, 1963. ㉕Hall, R. et al.: Lancet, 11: 187, 1960.

### AESTRACT

Although more than fifty years have passed since Hashimoto's disease was first described by Hashimoto in 1912, the cause of this disease is still not known. The purpose of this paper is to present clinical, biochemical and cytologic observations to discuss the pathogenesis.

The results obtained are summarized as follows:

1. Hashimoto's disease occurs most commonly in women between the age of 30-60 years. Although it is rarely seen in men, five such cases were reported in this series of 45 cases (Fig 1).

2. The most common symptom of the patient with Hashimoto's disease is the presence of a goiter, which is bilaterally enlarged and has a uniformly firm consistency. Slight obstructive symptoms due to the goiter were seen in only 3.8 per cent of the

patients. The symptoms of hypothyroidism were observed in 15.5 per cent, and anemia was also in 42.2 per cent (Table 1).

3. The thyroid radiiodine uptake, showing wide variation, was high or high-normal in many cases, while the serum PBI was low or low-normal in many cases (Fig. 2). Therefore, it may be considered that the thyroid glands of these patients take up a normal quantity of iodide, but they produce a subnormal quantity of thyroid hormone.

4. An impairment in the ability of the thyroid cells to convert trapped iodide into organic iodine was shown by perchlorate test in 5 of 10 cases (Fig. 3).

5. TSH test was performed in two ways: The thyroid uptake was measured before and after TSH administration and an increase of 10 per cent or more of the initial value was found in 8 of 10 cases. The serum PBI also showed an increase of 1 gamma/dl or more after TSH administration in 2 of 6 cases.

It thus appears that hypothyroidism in Hashimoto's disease is induced primarily by thyroid cell failure rather than secondarily by the failure of the pituitary (Fig. 4).

6. Forty-five patients were treated as follows: Thyroidectomy was performed in 5 cases, biopsy only was performed in 14 cases, and thyroid hormone was given to 26 cases after confirmation of the diagnosis by biopsy (Table 2).

The treatment of choice in the patients is believed to be an adequate dosage of thyroid hormone, because such a therapy decreases the size of the goiter significantly in most of the patients by suppressing TSH production and it corrects both symptomatic and asymptomatic thyroid failure. The results of thyroid hormone medication in this series are shown in Table 3: The goiter was decreased in size remarkably in 42.1 per cent of the patients and moderately in 23.5 per cent. But the size did not vary in 33.3 per cent.

7. Since the thyroid scintigram of the patient presents a uniform enlargement of

both lobes without cold area, the thyroid is believed to concentrate  $^{131}\text{I}$  uniformly throughout both lobes (Fig. 9). Microradioautogram of thyroid tissue of the patient (Fig. 10) shows no defective concentration of  $^{131}\text{I}$  in each follicle as compared with that of the normal thyroid (Fig. 11).

Therefore, the thyroid of the patients has nearly normal ability of concentrating iodide.

8. The results of chromatographic fractionation of iodinated compounds in thyroid tissues of the patients revealed normal amounts of iodine, increased amounts of MIT, decreased amounts of DIT and little or no  $\text{T}_3$  and  $\text{T}_4$  (Fig. 12, 13). Consequently, MIT/DIT ratios and iodotyrosine/iodothyronine ratios were together elevated, sometimes to very high values (Fig. 14).

From these results, it may be assumed that biosynthesis of DIT is somewhat reduced, while biosynthesis of MIT is not so impaired, and that there is a failure in formation of  $\text{T}_3$  or  $\text{T}_4$ , presumably because of a difficulty in the coupling of molecules of MIT and DIT.

9. Investigating by in vitro techniques, the defective deiodination of MIT or DIT was revealed in the thyroid of the patient (Fig. 15, 16).

It appears, therefore, that hypothyroidism of the patient results from the defects of such steps of intrathyroidal iodine metabolism as organification of iodine, coupling of iodotyrosine and deiodination of iodotyrosine.

10. In the electron microscopic studies the following cytologic findings were observed: Epithelial cells reached tall columnar in height, in the center of which spheroidal nuclei lied. Nucleoplasm was comprised of a relative homogenous density of dispersion of fine granules. Nucleoli showed the state of nucleolonema, but were not so enlarged. In the cytoplasm of epithelial cells, increased numbers of swelled mitochondria and endoplasmic reticulum were distributed (Fig. 17). Cristae mitochondriales were not so well developed (Fig. 18, 19). Most of endoplasmic

reticulum were also dilated cystically with poor Palade granules (Fig. 19). Golgi complexes appeared only infrequently (Fig. 17). Microvilli were normally or subnormally developed (Fig. 18, 21). Basal intussusception of the epithelial cell was rarely observed and basement membrane of the thyroid follicle was generally smooth (Fig. 18).

These cytologic findings may support the viewpoint that there exists thyroid cell failure in the patient with Hashimoto's disease.

Furthermore, lymphocytes or plasmacytes were observed to lie within thyroid follicles commonly (Fig. 20, 21). Since lymphocytes are regarded as carriers of cell-bound antibody, these findings arouse interest in investigating the etiology of Hashimoto's disease which is recently believed to actually result from auto-immunization.