

鉄様硬の腫大した甲状腺を有し IgG4 が 高値を示した橋本病の 1 例

の 野 津 和 巳¹⁾ なか 仲 田 典 子¹⁾²⁾ い 伊 藤 和 行³⁾
 か 川 北 恵 美¹⁾⁴⁾ こ 小 林 茉莉子¹⁾⁴⁾ の 野 津 雅 和⁴⁾
 や 山 本 昌 弘⁴⁾ かな 金 崎 啓 造⁴⁾

キーワード：IgG4 関連疾患，橋本病，リーデル甲状腺炎

要 旨

極めて硬く，腫大した甲状腺を有する症例を経験した。40代の女性で，主訴は甲状腺腫大の精査加療。腫大した甲状腺の手術適応について当クリニックを紹介され受診した。抗甲状腺抗体強陽性で橋本病と診断した。画像検査で腫瘍は認めなかった。甲状腺超音波での著明な低エコー領域と鉄様硬の所見から，IgG4 を測定し，高値であることを確認した。IgG4 関連疾患が注目されているが，甲状腺疾患も例外ではなく，橋本病の一部に IgG4 高値例が認められている。全身性の線維化病変などは認めず，甲状腺限局型と考えられる症例であり報告する。

はじめに

IgG4 関連疾患という疾患群があることが提唱されて久しい¹⁻³⁾。特に自己免疫性膵炎，耳鼻科領域におけるミクリッツ病などが代表的疾患とされている。甲状腺領域では，内部およびその周辺に線維化が進行して，橋本病とはその所見・臨床像が異なると考えられているリーデル甲状腺炎が，

IgG4 関連疾患に該当する可能性を指摘されている⁴⁻⁵⁾。今回，鉄様硬の甲状腺腫大を呈し，IgG4 の上昇を認めた橋本病の 1 例を報告し，その10年後の経過についても言及する。

症 例

症例は40代，女性。主訴は甲状腺腫大の精査加療。家族に甲状腺疾患はない。自己免疫性膵炎などもない。既往歴に特記すべきものはない。現病歴は，数年前から甲状腺腫大あり。近医で甲状腺ホルモン剤による内服治療を受けていた。腫大の程度が強く，また異常に硬く（鉄様硬），悪性疾患を懸念され，手術目的で総合病院を紹介された。

Kazumi NOTSU et al.

1) 大学前のつ内科クリニック

2) 松江生協病院内科

3) 松江赤十字病院耳鼻咽喉・頭頸部外科

4) 島根大学医学部附属病院内分泌代謝内科

連絡先：〒690-0825 松江市学園2丁目27-17

大学前のつ内科クリニック

表1 受診時検査成績

血液一般検査		血液一般検査		甲状腺関連検査	
WBC	8900 / μ L	Alb	4.2 g/dL	TSH	3.8 μ IU/ml
RBC	433 \times 10 ⁴ / μ L	AST	23 IU/L	FT3	2.9 pg/ml
Hb	14.5 g/dL	ALT	14 IU/L	FT4	1.6 ng/dl
Ht	41.3 %	ALP	331 U/L	甲状腺グロブリン (Tg)	0.04 ng/mL
PLT	23.6 \times 10 ⁴ / μ L	γ GTP	<u>123</u> IU/L	Tg抗体	<u>\geq4000</u> IU/mL
検尿		Amy	62 U/L	TPO抗体	<u>\geq600</u> IU/mL
Gluc (-)	Prot (-)	Cr	0.52 mg/dL	免疫グロブリン	
		eGFR	90 mL/min	IgG4	<u>203</u> mg/dl (正常5~117mg/dl)
		T-chol	230 mg/dL	IgG	1683 mg/dl (正常820~1740mg/dl)
		HDL-chol	78 mg/dL	腫瘍マーカー	
		LDL-chol	92 mg/dL	sIL2R	273 U/ml (正常122~496U/ml)
		TG	<u>168</u> mg/dL		
		PPG	102 mg/dL		
		HbA1c	4.5 %		

同院での精査の結果、橋本病にともなう甲状腺腫大と診断された。また異常な硬さと気管の狭窄所見から、手術適応の相談依頼で当クリニックを紹介され受診となった。

現症では、脱毛傾向、眼球突出などはなく、前頸部のびまん性腫大（七条分類V度）を認めた。触診で鉄様硬の著明な硬さであった。頸部リンパ節は触知しなかった。胸腹部に異常所見を認めず、下肢浮腫などもなかった。

来院時の一般検査成績を表1に示した。末梢血では貧血はなく、生化学検査では γ GTPと中性脂肪の軽度高値を認めた。膵酵素の上昇はなかった。甲状腺関連検査では、甲状腺ホルモン剤補充中で、TSHが3.8 μ IU/ml、FT3が2.9 pg/ml、FT4が1.6 ng/dlで甲状腺機能は正常であった。抗甲状腺抗体の検索では、抗サイログロブリン抗体 (Tg抗体) が4,000 IU/ml以上、抗甲状腺ペルオキシターゼ抗体 (TPO抗体) も600 IU/ml以上で測定可能範囲を免脱して、いずれも抗体価は著明に高値であった。またTSH受容抗体 (TRAb) は1.0 IU/L未満で陰性であった。

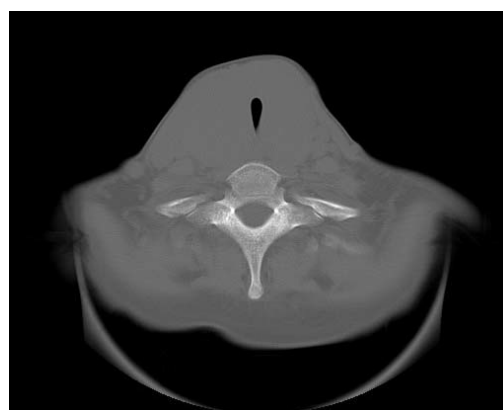


図1 頸部単純CT検査

初診時の頸部単純CT像を示す。内部均一で、腫大した甲状腺を認める。気管の狭窄をとともなうが、腫瘍は認めていない。

甲状腺が顕著に硬いことから、強い線維化を疑い、血中のIgGおよびIgG4を検索した。血中IgGは1.683 mg/dl (正常820~1.740 mg/dl)で正常、血中IgG4値は203 mg/dl (正常4~108 mg/dl)で著明な高値を示した (表1)。

図1に前頸部CT所見を示した (図1)。全般に腫大した甲状腺と、内部均一なCT像で、気管の狭窄をとともなっていた。また甲状腺超音波では、著明な低エコー像を呈していた。これらは線維化

の強い橋本病 (fibrous variant: FV) の所見であった。悪性リンパ腫の除外が必要であり、可溶性 IL-2 受容体を測定したが、273 U/ml (正常 122~496 U/ml) で正常域であった (表1)。

以上の成績から、組織診断による IgG4 陽性形質細胞の浸潤所見は証明できていないが、IgG4 関連疾患の一部としての橋本病と診断し、結果的に原発性甲状腺機能低下症と著明な線維化をともなっている (FV) と結論し、甲状腺ホルモン剤による補充療法を継続した。その後、甲状腺の増大傾向は認めず、ステロイドの使用は不要と判断し、手術適応はなしとして引き続き外来での観察加療中である。IgG4 高値を認めてから本年度10年が経過しているが、その後、全身性の線維化疾患、自己免疫性膵炎などの症状・徴候は認めていない。血中 IgG4 値は、初診時に IgG4 高値 (203 mg/dl) を認めてから、10年後となる本年、142 mg/dl で低下傾向を示しているが、依然高値であった。甲状腺ホルモン剤の補充量に変化はなく、あらたに全身性線維化疾患の合併を認めていない。

考 察

リードル (Riedle) 甲状腺炎は、著明に硬い甲状腺で、線維化が顕著に進行した甲状腺の炎症性疾患として理解されている。日本では橋本病の亜型として解釈されている場合もあるが、欧米では橋本病とは異なる病態として捉えているものもある。すなわち低カルシウム血症を合併するなど、甲状腺と副甲状腺さらにはその周囲への著明な線維化を特徴とし、呼吸困難、嚥下障害など全身性の臨床状態を合併し、橋本病とは明らかに異なる疾患としている。このリードル甲状腺炎が最近、IgG4 関連疾患であるとの報告がある^{4,5)}。IgG4 関連疾患は、自己免疫性膵炎などに代表される線

維化の強い全身性疾患である。甲状腺については橋本病やバセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患の一部に IgG4 高値の症例が報告されている。甲状腺内に、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、線維化が進行しているという特徴がある⁶⁾。橋本病の一部を IgG4 関連疾患として分類している場合がある。IgG4 高値をともなう場合とともなわない場合で、临床上差異が生ずるか否かについて議論がある。IgG4 関連橋本病では、男性に多く、非常に硬い甲状腺を有し、甲状腺超音波所見ではびまん性の低エコー像を示し、抗甲状腺抗体価が著明に高値で、甲状腺機能低下症も合併するケースが多いとするものである^{7,8)}。また、最近、橋本病と診断した症例に IgG4 を測定し、IgG4 高値となった橋本病では、甲状腺乳頭癌の合併例が多く報告されており⁹⁾、その意味では、IgG4 の測定には意味があると考えられる。

IgG4 陽性形質細胞が甲状腺に浸潤して、临床上橋本病の所見を呈した場合、より線維化が進行し、原発性甲状腺機能低下症を呈しやすいことがこれまでの報告で明らかとなっている。IgG4 高値の橋本病とそうでない橋本病の差異についてはさらに症例を蓄積して検討する必要がある。著明な線維化とそれに伴う著明に硬い甲状腺の所見と、甲状腺機能正常の橋本病症例を経験した場合に、IgG4 を測定することにより、今後線維化の進行とともに、原発性甲状腺機能低下症に移行する可能性を念頭において、日常診療を実践する必要がある。さらに、IgG4 関連甲状腺疾患の長期予後についての報告はまだ蓄積されていない。本症例は10年経過して、IgG4 高値は継続しているものの、その値は低下傾向にあり、全身の線維化をともなう疾患の発症や、甲状腺乳頭癌の合併症なども認めていない。これらの点に注意しながらさら

に慎重に経過を観察する必要があると考える。

結 語

IgG4 関連疾患としての橋本病の1例を報告し

た。リーデル甲状腺炎とは異なる, 甲状腺限局のFV (fibrous variant) の症例であった。さらに今後の慎重な経過観察加療が重要であると結論された。

文 献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis: *N Engl J Med*, 344: 732-8, 2001
- 2) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. et al. IgG4-related disease. *N Engl J Med*, 366: 539-51, 2012
- 3) 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝美, 他. IgG4 関連疾患包括診断基準2011: 日内会誌, 101: 795-804, 2012
- 4) Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J et al. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med*, 66: 884-92, 1967
- 5) Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP et al. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 1312-18, 2010
- 6) Li Y, Bai Y, Liu Z et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 59: 636-641, 2009
- 7) 覚道健一, 李亜瓊, 尾崎敬, 他. 橋本病と IgG4 関連硬化性疾患. *臨床検査* 55: 789-92, 2011
- 8) Li Y, Nishihara E, Hirokawa M et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J clin Endocrinol Metab* 95: 1309-17, 2010
- 9) Pusztaszeri M, Triponez F, Pache JC et al. Riedel's thyroiditis with increased IgG4 plasma cells: evidence for an underlying IgG4-related sclerosing disease? *Thyroid* 22: 964-8, 2012