

## 報 告

## 成長率低下により診断された抗 TSH 受容体阻害抗体陽性の甲状腺機能低下症の 1 例

東京女子医科大学医学部小児科学

ナガキ	シゲル	タニ	ユミ	マツマル	シゲト
永木	茂	谷	諭美	松丸	重人
ヨシイ	ケイスケ	ヒラサワ	キョウコ	オオサワ	マキコ
吉井	啓介	平澤	恭子	大澤	眞木子

(受理 平成 24 年 12 月 26 日)

## A Case of Hypothyroidism with Thyroid Stimulating Blocking Antibody Positive with a Reduced Growth Rate

Shigeru NAGAKI, Yumi TANI, Shigeto MATSUMARU,  
Keisuke YOSHII, Kyoko HIRASAWA and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

11-year-2-month-old boy was referred to our outpatient clinic because of a reduced growth rate. His growth failure first appeared about 3 years and 9 months earlier. His serum TSH was 563.8  $\mu$ U/ml,  $fT_3$  1.66 pg/ml, and  $fT_4$  0.32 ng/dl and thyroid stimulating blocking antibody (TSBAb) was positive. Ultrasonography showed an atrophied thyroid gland. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) revealed an enlarged pituitary. Consequently, he was diagnosed with hypothyroidism with TSBAb positive and treated with L-thyroxine. After 3 months of replacement therapy, his thyroid function was maintained in the normal range and his pituitary enlargement disappeared. His growth rate improved after L-thyroxine replacement, but the long-standing hypothyroidism might lead to a markedly short adult height. The early diagnosis and treatment is necessary to improve the adult height.

**Key Words:** thyroid stimulating blocking antibody (TSBAb), hypothyroidism, short stature, L-thyroxine

## 緒 言

自己免疫性慢性甲状腺炎は橋本病（広義）と同義語であり甲状腺腫を有するものとなないものがある。前者を狭義の橋本病といい、後者には萎縮性甲状腺炎が含まれる。この萎縮性甲状腺炎（autoimmune atrophic thyroiditis: AAT）は、甲状腺機能低下に陥った橋本病の末期の病態と考えられている。AATの一部には抗 TSH 受容体阻害抗体（thyroid stimulating blocking antibody: TSBAb）が陽性になる。この TSBAb が甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone: TSH）受容体に作用して内因性 TSH を block するため、甲状腺は萎縮し甲状腺機能低下症をきたす。特発性粘液水腫と同義語として用いられている<sup>1)</sup>。臨床的には身長伸びの低下などにより気づかれることが多い<sup>2)~4)</sup>。その他には、肥満、便秘、易疲労感、徐脈などを呈する。今回我々は、成長率が低下し抗 TSH 受容体阻害抗体陽性の甲状

腺機能低下症と診断した症例を経験したので報告する。

## 症 例

**患者:** 12 歳 3 ヶ月, 男子。

**主訴:** 成長率の低下。

**家族歴:** 甲状腺疾患なし。

**既往歴:** 新生児期のマススクリーニングで TSH 42.5 $\mu$ U/ml,  $fT_4$  1.47ng/dl. その後、生後 8 ヶ月までに徐々に TSH 値は低下した。

**現病歴:** 新生児期に高 TSH 血症みられたが、生後 8 ヶ月までしか check されていなかった。身長、体重の増加は良好であった。また、独歩 1 歳 3 ヶ月、有意語 1 歳、2 語文 2 歳と運動面、精神面の発達は順調であった。Fig. 1 に示したように身長は 7 歳 6 ヶ月頃までは平均を推移していたが、それ以降、成長率の低下がみられ、11 歳 2 ヶ月時に紹介された。

初診時身長 133.2m (-1.47SD), 体重 28.6kg

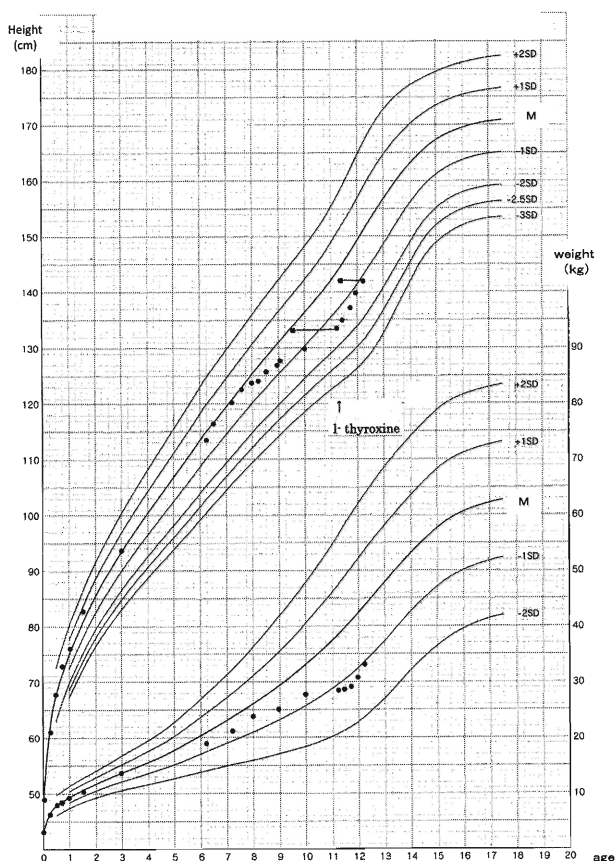


Fig. 1 Growth curve (Cross-sectional growth chart for Japanese male)

(-1.04SD). 食欲あり. 易疲労感なし. 頭痛なし. 視野狭窄なし. 甲状腺腫大なし. 精神運動発達正常. 日本人標準化 TW-2 法による骨年齢 9 歳 7 ヶ月と遅延.

外性器は Tanner stage GI, PI. 血液検査 (Table) では, TSH 563.8 $\mu$ U/ml, fT<sub>3</sub> 1.66pg/ml, fT<sub>4</sub> 0.32ng/dl と甲状腺機能低下症の所見を認め, AST 41U/L, ALT 30U/L, CK 235U/L, 総コレステロール 165 mg/dl であった. TSH 受容体抗体 (TRAb) 0.7IU/L 以下, 抗サイログロブリン抗体 (TgAb) 16IU/ml, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (TPOAb) 5IU/ml 以下と陰性. 抗 TSH 受容体阻害抗体 (TSBAAb) 87.6 と陽性. 甲状腺エコーでは正常の位置に描出され, 右葉 12 $\times$ 7 $\times$ 3mm, 左葉 4 $\times$ 4 $\times$ 4mm, 総甲状腺容積は, 0.084ml (正常値 2.0ml)<sup>5)</sup> と萎縮していた. 他のホルモンには異常なかった. 頭部 MRI (Fig. 2A, 2B) では下垂体の腫大がみられた.

甲状腺機能低下を呈し, 甲状腺腫大みられず TSBAAb が陽性の甲状腺機能低下症と診断し, 甲状腺剤 (L-サイロキシン) を 12.5 $\mu$ g/日で開始し 1 週間毎に 25 $\mu$ g/日, 50 $\mu$ g/日, 75 $\mu$ g/日と増量し, 75 $\mu$ g/日

にて維持量とした. 3 ヶ月後の甲状腺機能は TSH 3.73 $\mu$ U/ml, fT<sub>3</sub> 4.13pg/ml, fT<sub>4</sub> 1.54ng/dl と正常化した. しかし, 1 年後の TSBAAb は 50.3 と陽性が持続した. 一方, 治療開始 2 ヶ月後の頭部 MRI では下垂体の腫大の改善をみた (Fig. 2C, 2D). この 1 年間で 8.8cm の身長増加がみられた.

### 考 察

自己免疫性慢性甲状腺炎の中で甲状腺腫大を伴わないものには AAT が含まれ橋本病 (広義) の中に含まれる. 一部には TSBAAb が陽性となる. 一方, 甲状腺腫大を呈する橋本病と小児期発症の AAT との比較では発症年齢, 身長, 体重, 甲状腺ホルモン値などに有意差がみられる<sup>6)</sup>. さらに, 小児期発症の AAT の発症頻度はまれで, TSBAAb 陽性例は少ないといわれている<sup>6)</sup>. 我々の症例は原発性甲状腺機能低下症を呈し, 甲状腺エコーにて甲状腺の萎縮を認めたため TSBAAb を測定したところ陽性であった. AAT の甲状腺の組織像は, 橋本病と同様にリンパ球浸潤と甲状腺濾胞の萎縮と甲状腺濾胞上皮細胞の縮小と平坦化がみられる. これは, TSBAAb により内因性の TSH の作用が抑制され, 甲状腺機能が抑制されることによるものといわれている<sup>7)</sup>. AAT の 5~10 年間の甲状腺組織像においては, 甲状腺の線維化の促進傾向はみられず安定化している<sup>6)</sup>. 小児期発症の TSBAAb 陽性の甲状腺機能低下症は, 成長率の低下, 低身長で受診することが多い<sup>2)~4)</sup>. この成長率の低下は, 甲状腺ホルモンの欠乏による軟骨周囲の石灰化の障害と甲状腺ホルモンの欠乏による成長ホルモン分泌の低下が原因とされている. この受診時の低身長には, TSBAAb 陽性の甲状腺機能低下症発症から L-サイロキシン治療までの期間の長さが関係しているといわれている<sup>2)8)</sup>. 頭部 MRI 所見では, 下垂体の腫大が多くみられる<sup>2)9)</sup>. これは TSH 過剰分泌によるもので, L-サイロキシンの治療により改善する. TSH 過剰による下垂体の腫大は L-サイロキシン治療により, 数ヶ月で腫大は消失するといわれている<sup>9)10)</sup>. 我々の症例も治療開始 2 ヶ月後には正常化した. しかし, 甲状腺機能低下した状態が長期間継続した場合, L-サイロキシンの治療により, 下垂体が empty sella となり, 下垂体機能低下症を併発した症例も報告されている<sup>2)</sup>. TSBAAb 陽性の甲状腺機能低下症の治療には, L-サイロキシンが用いられているが, この治療により初期には身長の改善がみられるがその後は成長率の低下がみられ, 70% に catch up がみられるのみとされ, TSBAAb 陽性の甲状腺機能

Table Results of laboratory findings

WBC	$3.88 \times 10^3 / \mu\text{l}$	TSH	563.8 $\mu\text{U/ml}$	
RBC	$4.15 \times 10^6 / \mu\text{l}$	fT3	1.66 $\text{pg/ml}$	
Hb	12.7 $\text{g/dl}$	fT4	0.32 $\text{ng/dl}$	
Plt	$24.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$			
AST	41 U/L	TRAb	0.7 IU/L below	(2.0 below)
ALT	30 U/L	TSBAbs	87.6	(45.6 below)
ALP	943 U/L	TPOAb	5 IU/ml below	(16 below)
CK	235 U/L	TgAb	16 IU/ml	(28 below)
Tchol.	165 $\text{mg/dl}$			(normal range)
IGF-I	139 $\text{ng/ml}$			
Prol.	27.3 $\text{ng/ml}$			
LH	0.8 $\text{mIU/ml}$			
TSH	3.7 $\text{mIU/ml}$			

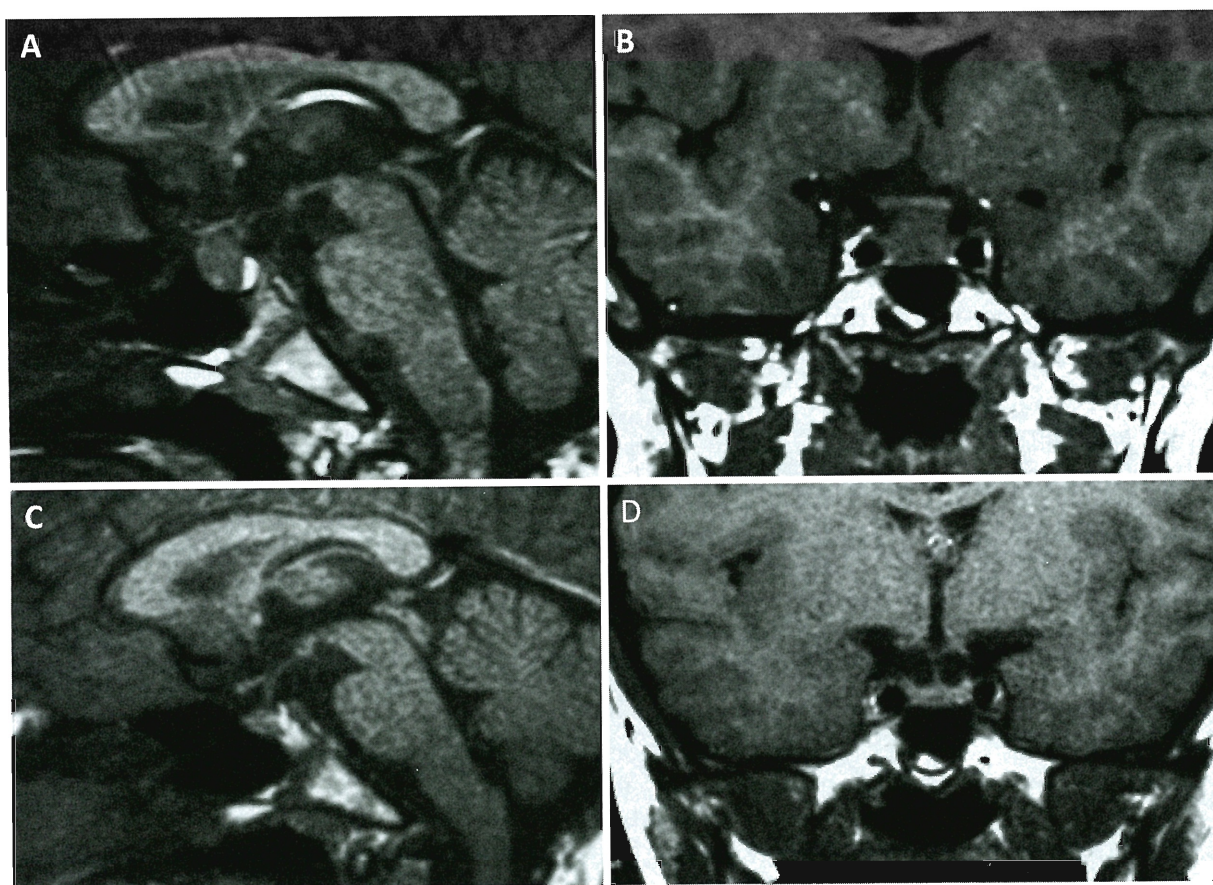


Fig. 2 MRI findings (Sagittal T1 weighted image (A) and coronal T1weighted image (B) show enlarged pituitary. (before treatment). Sagittal T1 weighted image (C) and coronal T1 weighted image (D) show normal pituitary. (after treatment).

低下症の最終身長は必ずしも良好でないと報告されている<sup>8)11)</sup>。その理由として、診断ならびに治療の遅れにより、甲状腺機能低下の状態が長期におよび受診時に重度の低身長を呈していること。また、治療により骨年齢の過度の促進がみられたりすることによるとされている<sup>8)11)</sup>。そのために、L-サイロキシンに加えてLH-RHアナログ製剤治療、成長ホルモン

(GH)治療が必要となってくる場合がある。Minamitaniらは、L-サイロキシンにLH-RHアナログ製剤、GH製剤の追加治療を行い身長の改善を報告している<sup>2)</sup>。我々の症例は、現在、L-サイロキシンのみで治療中であるが、身長の伸びは良好(142cm, -0.97SD)な経過をとっている。現在、治療から1年が経ち骨年齢11歳4ヵ月、精巣4ml、テストステロン

35.9ng/dlで Tanner stage II となった。発症から受診時まで4年くらい経過しているが現在の身長が順調に推移している原因は、発症時までの身長が平均を推移し、受診時の身長が-2SD以下でなかったことによるものと思われる。いずれにしてTSBA陽性の甲状腺機能低下症の場合は、早期に発見し、甲状腺機能低下状態をできる限り短くすることが重要である。TSBA陽性の甲状腺機能低下症の早期発見、早期治療のために成長曲線の評価が重要で、日常診療、学校保健における身長測定の必要性がそこにあると思われる。今後、甲状腺剤の治療において身長の伸び、骨年齢、IGF-1、甲状腺ホルモン、甲状腺自己抗体値の推移を注意深くみていく必要がある。

### 結 論

成長率の低下で発症したTSBA陽性甲状腺機能低下症の症例を経験した。甲状腺剤の治療で身長の伸びの改善が見られた。また、治療前の下垂体腫大の改善も見られた。TSBA陽性の甲状腺機能低下症の最終身長は必ずしも良好でないとの報告もあり今後、甲状腺剤のみの治療でいか慎重に判断してゆく必要があると思われた。

開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) 野村恵巳子, 豊田長興, 西川光重: 甲状腺機能低下症 特発性粘液水腫・萎縮性甲状腺炎. 日臨別冊内

分泌症候群 I 333-336, 2006

- 2) Minamitani K, Murata A, Ohnishi H et al: Attainment of normal height in severe juvenile hypothyroidism. Arch Dis Child **70**: 429-431, 1994
- 3) 会津克哉, 望月 弘: 低身長を主訴に来院した萎縮性甲状腺炎の1女児例. 埼玉小児医療センター医誌 **23**: 58-62, 2006
- 4) 山田悠司, 山口哲司, 水野裕介ほか: 著しい低身長によって診断された萎縮性甲状腺炎の1例. 小児科 **52**: 259-262, 2011
- 5) Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L et al: New reference values thyroid volume by ultrasound in iodine sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. Am J Clin Nutr **79**: 231-237, 2004
- 6) Matsuura N, Konishi J, Yuri K et al: Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. Eur J Pediatr **149**: 529-533, 1990
- 7) Sugeno A, Itoh N, Kasuga Y et al: Histopathological features of atrophic thyroiditis with blocking type-TSH binding inhibitor immunoglobulins. Endocr J **42**: 277-281, 1995
- 8) Rivkees SA, Bode HH, Crawford JP: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. N Eng J Med **318**: 599-602, 1988
- 9) 石川 丹, 福島直樹, 高瀬愛子ほか: 下垂体腫大と心嚢液貯留を認めた萎縮性甲状腺炎の1例. 小児臨 **43**: 2401-2404, 1990
- 10) Passeri E, Tufano A, Locatelli M et al: Large pituitary hyperplasia in severe primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab **96**: 22-23, 2011
- 11) 原田正平, 松浦信夫, 由利賢次ほか: 萎縮性甲状腺炎(特発性粘液水腫)における長期予後に関する研究. 日小児会誌 **95**: 1782-1788, 1991