

# 小児慢性甲状腺炎の疫学的及び臨床的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8630">http://hdl.handle.net/2297/8630</a>

## 小児慢性甲状腺炎の疫学的及び臨床的研究

金沢大学医学部小児科学教室 (主任: 中島博徳教授)

井 上 勝

(昭和51年3月5日受付)

1912年我国の橋本により最初に記載された Struma lymphomatosa<sup>1)</sup> は、後に lymphocytic thyroiditis、慢性甲状腺炎、橋本病などといわれ、近年脚光をあびつつある自己免疫疾患の原型として注目をあつめている。以前は中年以後の女子に多い疾患であり、小児では1938年第1例の報告<sup>2)</sup> 以後も稀なものと考えられていた。事実 Griebetz ら<sup>3)</sup> は1954年に6例の小児例を報告しているが、当時の文献を調べて11例の小児の集計をあげているにすぎない。しかし1959年以降欧米ではしだいに小児例の報告が追加され<sup>4)-8)</sup> Saxena ら<sup>9)</sup>、Leboeuf ら<sup>10)</sup>によれば、小児の non-toxic goiter の40~50%は慢性甲状腺炎であるとし、多くの報告がそれを支持している<sup>11)-14)</sup>。

本邦でも中島ら<sup>15)</sup>の本邦第1例の報告以来、小児でも決して稀な疾患でないことが認識されつつあるが<sup>16)</sup>、これらの集計はいずれも甲状腺疾患中に占める慢性甲状腺炎の頻度にすぎず、疫学的頻度とはいい難い。殊に小児の慢性甲状腺炎では機能低下をみることは少なく、殆どが機能正常で、軽度の甲状腺腫をみるにすぎず臨床症状を全く欠いている<sup>16)</sup>ために、思春期性甲状腺腫との区別がつき難い。従って積極的な検診によらなければ真の疫学的頻度を知ることは困難である。この事実を反映して文献上もこの問題に触れた調査は Rallison らの報告<sup>17)-21)</sup>が唯一のものにすぎない。しかし彼らの調査の主眼は放射線にさらされた地域における小児の甲状腺疾患一般、特に新生物の検索にあり<sup>19)-20)</sup>、慢性甲状腺炎の診断基準も厳密ではないので、疫学的研究としては不備な点がある。従って一般の集団における小児慢性甲状腺炎の有病率という点では未だ充分な調査は全く行われていないといつてよいであろう。

広汎な疫学的調査を行うにあたって最大の隘路は慢性甲状腺炎の確定診断が病理組織学的にしかつげな

いという点にある。しかし橋本病患者血中には極めて高い頻度で抗甲状腺自己抗体が存在することが知られており<sup>22)23)</sup>、近年タンニン酸処理羊赤血球を用いた凝集反応<sup>24)</sup>で極めて鋭敏かつ容易に抗甲状腺抗体のスクリーニングが可能となった。そこで著者は、甲状腺の触診、血中抗甲状腺抗体の検出、最後に針生検を組合わせず三段階のスクリーニングで効率よく、しかも最少限の侵襲で行いうる集団検診法を考案し、これによって多数の一般小児集団について慢性甲状腺炎の有病率を検討し、あわせて発見された患児の臨床検査所見、組織所見を総合して慢性甲状腺炎の初期像を明らかにせんと試みた。

## I. 検診方法

中島ら<sup>15)</sup>によれば外来で見出された小児の慢性甲状腺炎は次の如き特徴が指摘されている。すなわち、

1. 女子に圧倒的に多く、女子:男子比は11:1である。
2. 発病年齢は11才をピークとして思春期に広く分布する。
3. 甲状腺腫以外の症状は殆どなく、一過性に神経過敏、発汗、心悸亢進等の機能亢進症状がみられることがある。
4. 甲状腺腫の大きさは七條法<sup>25)</sup>(表1)の第3度が大部分であるが、2.5度以下のこともある。
5. 甲状腺腫の硬度は、成人で多くみられるような全体が慢性に硬く触れるものは少なく、一葉殊に辺縁が限局して硬いものが多い。
6. 患者は甲状腺腫を自覚していないことが多い。
7. 血中の抗甲状腺自己抗体の検出率は、わが国で広く用いられているサイロイドテスト(サイログロブリン-タンニン酸処理羊赤血球凝集反応、以下THA-テストと略す)、マイクロゾームテスト(マイクロゾーム-タンニン酸処理羊赤血球凝集反応(以下MH

A-テストと略す) (ともに富士臓器製) を用いた場合、いずれかが陽性のものが93%を占める。

8. 針生検で得られた組織像では、び慢性甲状腺炎は少なく、散在性甲状腺炎が93.3%と大部分を占める。

9. 血沈促進, 血清膠質反応, 高ガンマグロブリン

血症はみられないことが多い。

以上のような特徴に基づき、次のような検診方法を採用した。

1) 甲状腺腫は本人や周囲の人に気づかれないことが多いので、甲状腺の触診に習熟した医師の手により積極的検診を行ない、七條法で2.5度以上の甲状腺腫

表1 七條法による甲状腺腫の分類\*

坐位又は立位に於いて	
(1)	頭部を後方に曲げて甲状軟骨部を前方に突き出させ、甲状腺の触知を最も容易ならしめても尚之を触知し得ないもの……………0度
(2)	(1)の位置に於いて甲状腺を触れうるもので其の形状を (a) 視診し得ないもの……………Ⅰ度 (b) 僅かに視診しうるもの……………Ⅰ~Ⅱ度 (c) 明らかに視診しうるもの……………Ⅱ度
(3)	頭部を正常に保つ時甲状腺を (a) 僅かに視診しうるもの……………Ⅱ~Ⅲ度 (b) 明確に視診しうるもの……………Ⅲ度
(4)	頭部を正常位に保つ甲状腺腫大が著明で腫瘤状に隆起(前方に突出)しているもの……………Ⅳ度
(5)	甲状腺腫甚だしく大なるもの……………Ⅴ度

尚触診, 視診共に患者に唾液を嚥下せしめて嚥下運動を行わせながら甲状腺の形態を確認する事にしている。又頭部を後方にまげさせた時も、強く頸部筋肉を緊張さす事をさける等の注意を要する。

Ⅲ度とⅣ度との区別も勿論、其の中間型としてのⅢ~Ⅳ度と云ったものがありうるわけであるが、正常位に於いて側方より観察して頸部の曲線が前方に軽度の○曲を示すか、明確に著明な○曲を示すかを参考としている。現在迄の所では、Ⅲ度かⅣ度かの区別よりはⅢ度迄の腫大を示しているか否かが、我々の調査の上に必要な事柄であったので、上記の基準の中にⅢ~Ⅳと云う項目を特に掲げなかったわけである。

\*七条<sup>25</sup>より引用。

原著の分類でⅡ~Ⅲ度とあるものを本文では2.5度と表わした。

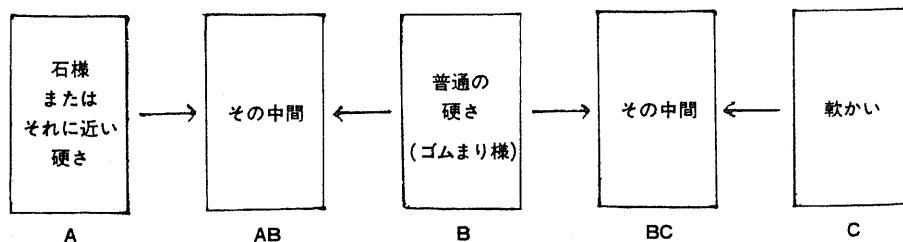


図1 甲状腺触診による硬度の分類

または2度以下でも甲状腺が硬く触れるものを選出する。甲状腺の硬度の分類法は図1に示すごとくであり、硬度AB以上のものを選ぶ。

2) 第2次のスクリーニングとして、これら触診による選出対象についてTHA-テスト、MHA-テストにより抗甲状腺抗体の有無を検査し、そのどちらか一方でも陽性を示すものを選出する。

3) 血中抗体陽性例についてFranklin-Silverman針を用いて針生検を行なう。

生検は甲状腺の両葉について施行し部位的な組織像の差から生ずる見落しをできるだけ少なくする。得られた材料は型のごとく10%ホルマリン固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行ない、Woolnerらの分類<sup>25)</sup>に従い最終的に慢性甲状腺炎と診断する。

なお、集団検診の実施に当っては学校当局、学校医、児童の父兄に本疾患の重要性、検診の意義を十分に説明し同意を求めめる必要があるが、幸い実際の検診の実施に当っては、これら関係者や児童の積極的な協力を得ることができた。

## II. 検診対象

できるだけ巾広い年齢層をカバーする意味から小学生3,377人(男子1,551, 女子1,626)中学生3,813人(男子2,080, 女子1,733)高校生3,030人(男子1,05

5, 女子1,975)計10,220人について検診を行なった(表2-3)。

また都市部と海浜地方の地域差をみる目的で都市部は金沢市内の小、中、高校を、海浜地区として輪島市内の小、中、高校生を選んだ。人数の内訳は金沢市内6,244人(男子3,413, 女子2,831), 輪島市内3,976人(男子1,921, 女子2,055)である(表2-3)。

### 〔抗甲状腺抗体検出法〕

富士臓器製のサイロイドテスト(THA-テスト), マイクロゾームテスト(MHA-テスト)キットを使用した。いずれもヒト甲状腺サイログロブリン, ろ胞上皮細胞のマイクロゾーム分画をRoittらの方法<sup>24)</sup>に従いタンニン酸処理羊赤血球にcoatingし, 間接血球凝集反応によって血清中の抗サイログロブリン抗体, 抗マイクロゾーム抗体を検出する方法である。検査血清は, ヒツジ赤血球膜成分, ウシ赤血球膜成分, 健康ウサギ血清, アジ化ナトリウムを含むリン酸緩衝食塩液(pH7.2)で100倍稀釈からはじめて倍々稀釈を行ない, その0.5mlに1%感作羊赤血球浮遊液又は対照としての未感作羊赤血球浮遊液2滴を加えて混合, 室温に一晩静置し終末凝集価を判定した。成績は10<sup>2</sup>倍以上の凝集価を陽性とした。

表2 金沢市における検診結果

		Girls			Boys			Total			
		Ages 6-12	Ages 12-15	Ages 16-18	Ages 6-11	Ages 12-15	Ages 16-18	Ages 6-11	Ages 12-15	Ages 16-18	
No. of Subjects Examined		811	1226	1376	904	1451	476	1715	2677	1852	
		3413			2831			6244			
		Goiter		Grade II-III to III	13	74	62	2	12	5	15
	1.6%			6.0%	4.5%	0.22%	0.85%	1.1%	0.87%	3.2%	3.6%
	149 (4.4%)			19 (0.67%)			168 (2.7%)				
Grade II or Less with Increased Consistency	0			8	36	0	8	10	0	16	46
	0%	0.65%	2.6%	0%	0.59%	2.1%	0%	0.60%	2.5%		
	44 (1.3%)			18 (0.64%)			62 (0.99%)				
No. of Positive Antithyroidal Antibodies		0	5	10	0	0	1	0	5	11	
		0%	0.41%	0.73%	0%	0%	0.21%	0%	0.19%	0.59%	
		15 (0.44%)			1 (0.04%)			16 (0.26%)			
No. of Patients of Chronic Thyroiditis		0	4	5	0	0	0	0	4	5	
		0%	0.33%	0.36%	0%	0%	0%	0%	0.15%	0.27%	
		9 (0.26%)			0 (0%)			9 (0.14%)			

### Ⅲ. 臨床検査法

血中サイロキシノイド ( $T_4$ -I) は Oxford column  $T_4$ , 血中トリヨードサイロニン値 ( $T_3$ ) はダイナボットRI研究所製ラジオイムノアッセイキット, 血清甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度は第一ラジオアイソトープ社製ラジオイムノアッセイキットを使用した. TSH放出ホルモン (TRH) の負荷試験は患児の体重1kg当り10 $\mu$ gの TRH を静脈内投与し, 0, 30, 60分に採血し, 血中 TSH を測定した<sup>27)</sup>. またヨード-パークロレート放出試験は武内らの方法<sup>28)</sup>により, 20%以上の放出率を陽性とした. なお, われわれの教室における正常値は $T_4$ -I 3.5~6.6 $\mu$ g/dl,  $T_3$  100~200ng/dl<sup>29)</sup>, TSH 基礎値10 $\mu$ U/ml以下, TRH 負荷後の頂値35 $\mu$ U/mlである<sup>27)</sup>.

#### (I) 疫学的調査成績 (表2, 3)

1. 甲状腺腫の頻度: 触診による甲状腺腫の頻度は表2~3に示すごとく, 2.5度以上のものが金沢市で2.7% (男子0.67%, 女子4.4%), 輪島市で3.0% (男子1.8%, 女子4.3%), 全体としては2.8%で両地域による差は認められなかった. また2度以下で一部が硬く触れるものは金沢市で1.0% (男子0.6%, 女子1.3%), 輪島市で2.5% (男子0.7%, 女子4.4%), 全体で1.6%であり輪島市の女子に多い傾向がみられた

が, 全体としての甲状腺腫の頻度については両地域間に有意の差はないものと考えられる.

Ⅱ. 血中抗甲状腺抗体陽性率: THA-テストおよびMHA-テストのいずれか一方または両方の陽性を示したものは, 金沢市では全検診対象数の0.26% (男子0.04%, 女子0.44%) であり, 輪島市では0.68% (男子0.29%, 女子1.09%), 全体としては0.42%の陽性率であった. 年令的に注目すべき点は, 金沢, 輪島両群とも小学生には抗体陽性者は1例も見出されなかったことである. また性別では女子は男子に比し金沢市で10倍, 輪島市で3.8倍の高率を示している. また地域差に着目すると金沢市と輪島市の陽性頻度は統計的に高度に有意である ( $P < 0.005$ ) 点が興味深い.

Ⅲ. 慢性甲状腺炎の頻度: 最終的に組織診断で確診された慢性甲状腺炎の頻度は, 金沢市で男子には小, 中, 高校生いずれも0であり, 女子では小学生0, 中学生4 (0.33%), 高校生5 (0.36%) 計9人 (0.26%) であった. 一方輪島市では, 男子にも認められ, 小学生0, 中学生1 (0.16%), 高校生3 (0.52%) 計4人 (0.19%), 女子では小学生0, 中学生6 (1.2%), 高校生11 (1.8%) 計17人 (0.89%) であった.

すなわち小児における慢性甲状腺炎の有病率は金沢

表3 輪島市における検診報告

		Girls			Boys			Total		
		Ages 6-12	Ages 12-15	Ages 16-18	Ages 6-11	Ages 12-15	Ages 16-18	Ages 6-11	Ages 12-15	Ages 16-18
No. of Subjects Examined		815	507	599	847	629	579	1662	1136	1178
		1921			2055			3976		
		Goiter		13	34	36	7	21	10	20
1.6%	6.7%			6.0%	0.83%	3.3%	1.7%	1.2%	4.8%	3.9%
83 (4.3%)				38 (1.8%)			121 (3.0%)			
Grade II or Less with Increased Consistency		67	4	14	12	1	2	79	5	16
		8.2%	0.79%	2.3%	1.4%	0.16%	0.35%	4.8%	0.44%	1.4%
		85 (4.4%)			15 (0.73%)			100 (2.5%)		
No. of Positive Antithyroidal Antibodies		0	8	13	0	3	3	0	11	16
		0%	1.6%	2.2%	0%	0.48%	0.52%	0%	0.97%	1.4%
		21 (1.1%)			6 (0.29%)			27 (0.68%)		
No. of Patients of Chronic Thyroiditis		0	6	11	0	1	3	0	7	14
		0%	1.2%	1.8%	0%	0.16%	0.52%	0%	0.62%	1.2%
		17 (0.89%)			4 (0.19%)			21 (0.53%)		

市では1,000人に対し1.4人、輪島市では1,000人に対し5.3人であり両地域の差は高度に有意であった ( $P < 0.005$ )。

またこの地域差の有意性は女子において一層明瞭で、1,000人に対し金沢2.6人、輪島8.9人 ( $P < 0.001$ )であった。両地域を通じて年長児ほど頻度が高い傾向が認められた。小学生では1例も見出せなかった点は注目に値する。両地域を通じてみた場合全体の有病率は1,000人当たり3.0人とかなり頻度の高い疾患であることが判明した。ことに思春期(高校生)女子に限ってみれば、1,000人に対し8.1人と極めて有病率の高い疾患と考えられる。また本調査で見出された男女比は1:6.5と明らかに女子に多い分布を示している。

#### 小 括

年齢6才~18才の健康小児10,220人について慢性甲状腺炎の集団検診を行ない、小児におけるその有病率を検討した。

1. 全体としての有病率は、1,000人当たり3.0であった。
2. 男女比は1:6.5と女兒に多く、思春期女子の有病率は1,000に対し8.1と高率を示した。
3. 年齢とともに有病率は増加し、小学生では1例も見出さなかった。
4. 都市部の金沢市と海浜地区の輪島市では高度に有意な地域差が認められ、前者では1,000人当たり1.4、後者では1,000人当たり5.3であった。

#### 〔Ⅱ〕小児慢性甲状腺炎の臨床像および組織像の特徴

本調査で見出された30例の慢性甲状腺炎患児について、家族歴、既往歴、身体計測、血中甲状腺ホルモン濃度 ( $T_4$ -I,  $T_3$ ), TSH 値および TRH に対する TSH の反応、ヨード-パークロレート放出試験、血中抗体価、臨床検査所見と組織学的病変の関連性を検討し、全く自覚症状を有していない小児期の慢性甲状腺炎の臨床的、組織学的特徴を明らかにせんと試みた。

##### I. 家族歴および既往歴

30例の慢性甲状腺炎患児の既往歴には、甲状腺疾患ないしは他の内分泌疾患および自己免疫疾患を思わせるものは見出されなかった。家族歴には3例に慢性甲状腺炎がみられ、バセドウ病および糖尿病が各1例にみられた。

##### II. 身体計測値

30例の体格に偏りは認められず、身長、体重の測定値は共に平均+1.8 SDから-2.0 SDに広く分布しており、身体発育に対する疾患の影響はほとんど認められなかった。

##### III. 甲状腺腫の性状

30例中26例(87%)に七條法で2.5度から3度の腫大が認められ、28例(93%)に辺縁の硬度増強がみられた。しかしながらほとんどの例で硬度の増強は軽度であり、表面が顆粒状に触れるものは5例(17%)にすぎなかった。この点、触診上から思春期性甲状腺腫

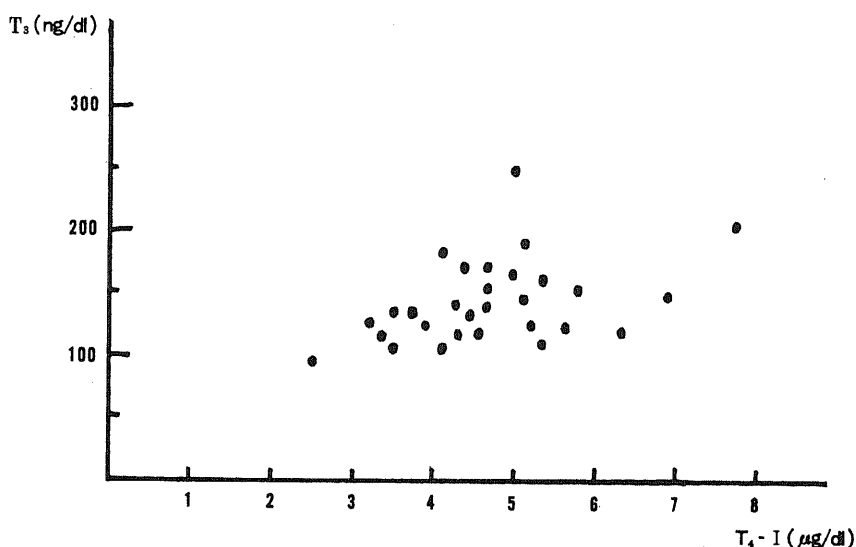


図2 慢性甲状腺炎30例の血中 $T_4$ -I,  $T_3$ 値

と初期の慢性甲状腺炎を区別することは熟練した医師でもかなり困難であると考えられる。

IV. 血中T<sub>r</sub>-IおよびT<sub>3</sub>値

図2に示すごとくT<sub>r</sub>-Iが高値を示すものは30例中2例、低値を示すもの1例、T<sub>3</sub>の高値を示すもの1例がみられた。しかしいずれの症例でも臨床症状としての機能亢進、機能低下症状は認められなかった。いわゆる masked hyperthyroidism ないし hypothyroidism であった。

V. 血中 TSH 濃度および TRH 負荷試験

30例中23例に TRH 負荷試験を施行した(図3)。血中 T<sub>r</sub>-Iが高値を示した2例では TRH に対する TSH の反応はみられなかった。また T<sub>r</sub>-I 低値を示した1例では TSH の基礎値は高く(320μU/ml)、TRH に対して過大反応を示し既に機能低下の状態が検査上明らかであった。他にT<sub>r</sub>-I 正常で TRH に過大反応を示す例が3例みられた。

VI. ヨード-パークロレート放出試験

慢性甲状腺炎ではヨードの有機化障害が存在することが知られている<sup>30-32)</sup>が、機能正常な小児期の慢性甲状腺炎の初期に既にホルモン合成障害が存在するの否かは興味ある問題である。30例中23例に本試験を実施したが、6例(26%)に陽性の結果(放出率20%以上)が得られた(図4)。従ってホルモン合成障害

は比較的早期から認められる機能異常と考えられる。

VII. THA-テストと MHA-テストの相関

図5に30例の抗サイログロブリン抗体価と抗マイクロゾーム抗体価の相関関係を示した。MHA-テストの陽性率が高く抗体価も高い傾向があるが MHA-テストが(-)で THA-テスト(+)の例も2例あるので、できれば両者の併用が望ましいと考えられる。

VIII. 病理組織像(写真1, 2. 表4)

組織学的には30例中24例(80%)が Woolner らの分類<sup>25)</sup>で散在性甲状腺炎であり、6例がび慢性に近いものであった。組織学的変化は主としてリンパ球形成とこれに伴う間質のリンパ球および形質細胞の浸潤と、種々の程度の甲状腺腺細胞の萎縮であり、成人の橋本病にみられる腺上皮の好酸性変化や、間質の線維化<sup>26), 33), 34)</sup>の著明なものは1例もみられなかった。

IX. 組織学的変化と臨床検査成績との相関

組織学的変化の程度と触診所見の間には特に相関は見出せなかった。しかし機能検査成績と組織像はよく一致しており、TSH の基礎値が上昇している例では組織学的変化もび慢性であり、また T<sub>r</sub>-I 高値で TRH に無反応の例では組織の上でも腺上皮の過形成

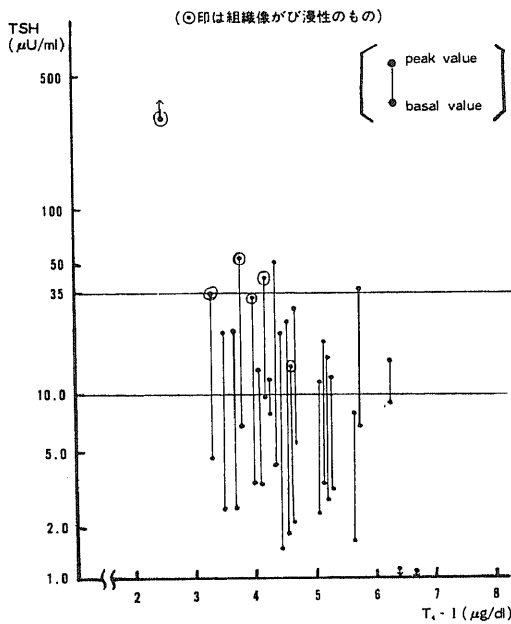


図3 TRH 負荷試験における TSH 反応

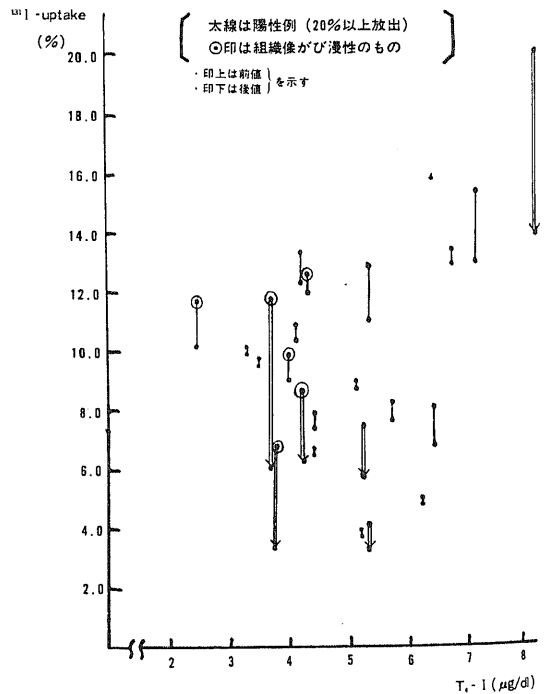


図4 ヨード・パークロレート放出試験

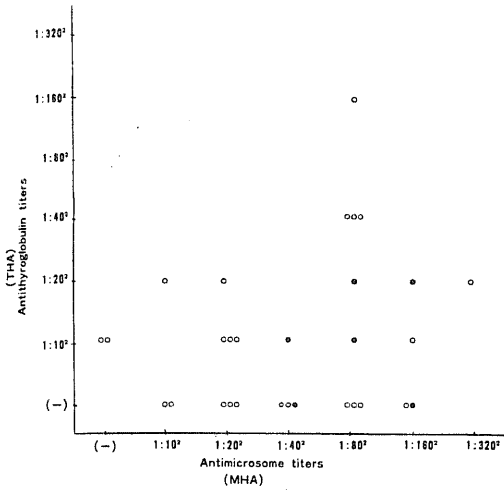


図5 検診で発見された30例の慢性甲状腺炎患者の血中抗体価（サイロイドテスト、マイクロソームテスト）の分布  
○印は散在性甲状腺炎  
●印はび慢性甲状腺炎を示す

が認められた。ヨード-パークロレート放出試験も組織像をよく反映し、陽性例では病変が高度であった。

組織上のリンパ球浸潤の程度とろ胞上皮の萎縮程度を3段階に分けて、血中マイクロソーム抗体価および血中 T<sub>r</sub>-I 値との相関を図6に示した。一般にろ胞上皮の病変が強い例では血中 T<sub>r</sub>-I 低値でマイクロソーム抗体価も高い傾向が認められた。

なお従来から小児慢性甲状腺炎の血清蛋白の異常については相反する見解がある<sup>9),12)</sup>が、今回見出された慢性甲状腺炎例では、血清蛋白、分画、血清膠質反応、血清コレステロール値等の一般検査で異常は認められず、これらの検査所見の異常は早期には出現しないものと考えられる。

考 按

我々の検診方法によればきわめて効率よく慢性甲状腺炎をスクリーニングできることを実証した。甲状腺の触診にはある程度の習熟を要するが、この点は血中抗体のスクリーニングを巾広く行なうことによりカバーしうると考えられる。我々の方法で最も問題となる点は血中抗体陰性の慢性甲状腺炎であるが、これは慢性甲状腺炎全体の10%以下であると推定され<sup>16)</sup>、有

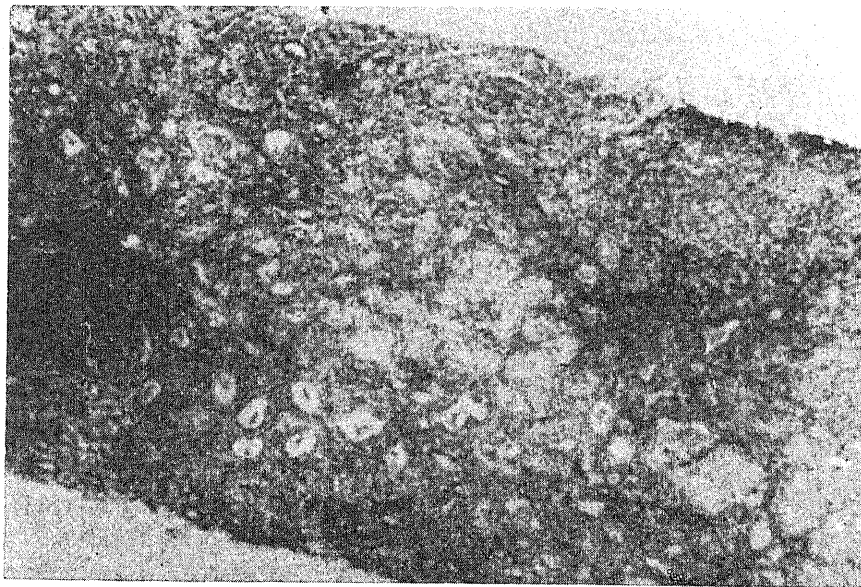


写真1 び慢性甲状腺炎例の組織像。間質に小円型細胞の広汎な浸潤がみられる。甲状腺ろ胞は著明に萎縮し健常なる胞はほとんど認められない  
(ヘマトキシリン・エオジン染色。×40)



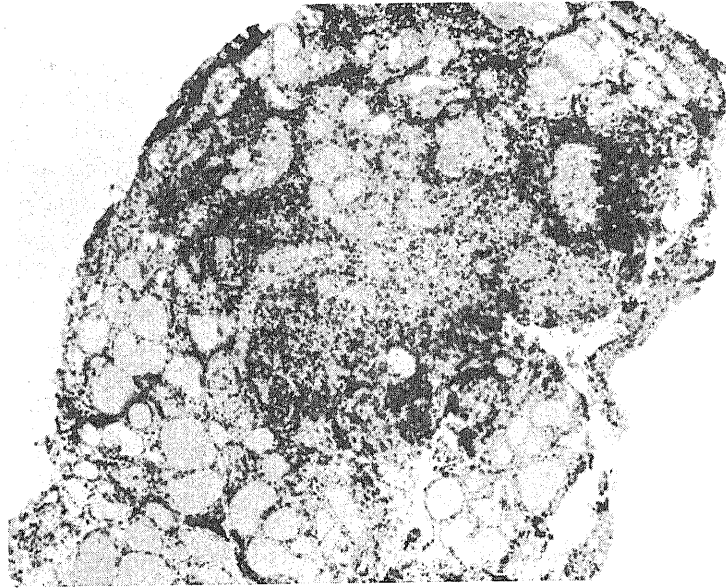


写真2 散在性甲状腺炎例の組織像。小円型細胞の浸潤巣が間質の処々に認められ、リンパ球形成もみられる。細胞浸潤巣の周囲の甲状腺ろ胞の萎縮がみられるが他の部分には健常ろ胞の集団が認められる。  
(ヘマトキシリン・エオジン染色。×40)

表IV 慢性甲状腺炎の組織像別の例数

	女子	男子	計
び漫性	6	0	6
散在性	20	4	24
計	26	4	30

病率に大きい影響を与えないと考えられる。疑わしい例では時期をおいて血中抗体の検索を反復することが必要であろう。今回の検診で注目されたのは甲状腺の硬度の増強がほとんど認められない例が5例(16%)も含まれていたことである。

すなわち触診は発見の精度の上で限界があり、教科書的な触診所見は少なくとも初期の慢性甲状腺炎にはあてはまらないことを銘記すべきであると思われる。また学校保健の面からも甲状腺の触診について一般医師の注意を喚起したい。

さて今回の調査結果によれば、対象全体を通じての有病率は一般学童1,000に対し3.0、女子のみでは4.8であった。また思春期(高校)女子に限ってみれば、1,000に対し8.1という高い有病率がえられ、この数字

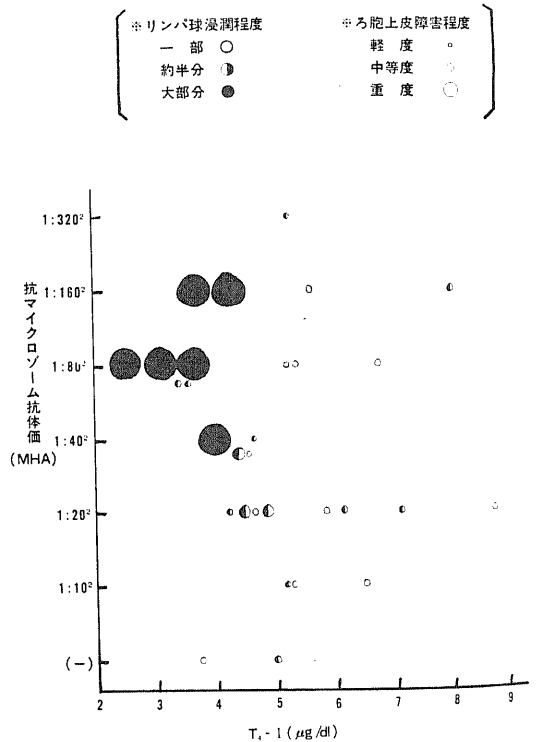


図6 抗甲状腺抗体 (MHA) と組織像との関係

は当初の予想をはるかに越えるものであった。

Rallison ら<sup>20)21)</sup>の報告によればアメリカ合衆国西部の学童5,179名についての検診調査で、1,000に対し12の高い有病率を報告している。この報告はネバダ州やユタ州の放射能汚染地域での甲状腺疾患を調査したものであるが、方法論的には慢性甲状腺炎の診断は触診所見と血中抗体等の血液検査のみによっており組織学的に確認されたものは62例中9例にすぎない。従って彼らの有病率を無条件に我々の成績と比較することはできないが、放射能汚染地域での慢性甲状腺炎の有病率が高い可能性は残されている。

有病率の性差についてはいずれの報告も女性に多いことで一致している<sup>11)14)16)21)</sup>。エストロゲンが甲状腺のTSHに対する感受性を高めることは知られているが<sup>25)</sup>、この事実と慢性甲状腺炎の発生とが直接、間接に関係しているか否かは明らかではない。なぜ女性に圧倒的に有病率が高いのかは今後の重要な問題であろう。

今回の調査で小学生には1例も慢性甲状腺炎を発見できなかったことは注目すべきである。我々の外来患者で家族性に慢性甲状腺炎の発生している家系では12才以下の症例は存在しているが、一般の頻度としてはやはり少ないものと思われる。今回の成績では有病率は年令とともに増加しており、中島らの外来患者の集計では11才にピークがあると報告されている<sup>16)</sup>が、より多数の小児の集計がなされると加齢とともに有病率は増加するのではないかと推定される。

さらに今回明らかにされた金沢市と輪島市における有病率の地域差はむしろ予想外の結果であった。輪島市での対象人数3,976人は金沢市の6,244人より少ないが、小、中、高校それぞれ2校づつ6校について検診を行っており、対象の抽出法に問題があるとは考え難い。また、我々の検診方法に準じた方法で行なわれた千葉市での新美らの成績<sup>28)</sup>、東京都での星ら<sup>39)</sup>の成績でも有病率は金沢市のそれと大差はないので輪島市の場合は何らかの地域的集積をきたす要因が想定される。この地域差が何に起因しているかは今後の課題であるが、1つの可能性としては、輪島市が海浜地帯であるので、海産物ことに海藻類の摂取が多いのではないかと考えられる。Weaver ら<sup>40)</sup>は地方性甲状腺腫の地域で予防ないしは治療にヨードを投与した後に慢性甲状腺炎の有病率が増大したと報告しており、Folliis<sup>41)</sup>は実験的にヨード欠乏食で前処置した後、過剰のヨードを摂取させたハムスターに甲状腺炎が多くみられると述べている。

これらの報告はヨードの過剰摂取が慢性甲状腺炎の

病因につながる因子の1つであることを示唆しており、今回の調査対象となった学童のヨード摂取量については目下検討中である。

もう一つの可能性としては、輪島市の住民に何らかの理由で慢性甲状腺炎に罹患しやすい素質が集積しているのではないかと考えられる。深瀬<sup>42)</sup>は能登半島ではSLE、ペーセット等の自己免疫疾患が多くみられることを指摘しており、慢性甲状腺炎を含めた類縁疾患に罹患しやすい素因というものは十分に考えられる。

次に、今回発見された30人の患者の甲状腺組織像では表4のごとく、び慢性甲状腺炎と散在性甲状腺炎の比が1:4であり、これは中島らの1:11.5<sup>16)</sup>よりび慢性が多く、また成人の1:2<sup>36)</sup>~2:1<sup>37)</sup>よりび慢性が少なかった。機能検査の上でも組織像を反映してTRH負荷試験やヨード-パークロレート放出試験で異常を示す例がみられたことは注目し値する。これらの例は全て臨床的には甲状腺機能は正常であり、恐らく早期の慢性甲状腺炎と考えられ、これら若年において既にヨード有機化障害や潜在性の機能低下の所見がみられる症例、あるいは、このような潜在性の機能異常も全く認められず組織学的にのみ慢性甲状腺炎の所見を示す症例が今後どのように変化してゆくのか、また成人にみられる古典的な橋本病とどのような関係にあるのか追跡調査の結果に興味もたれる。

## 結 論

小児期の慢性甲状腺炎の疫学的調査の方法を検討し、能率よく、また見落しを最少限にして一般集団から患者をスクリーニングするものとして次のような方法を考案した。

1. 医師による甲状腺の視、触診を行ない、七條法の2.5度以上の甲状腺腫を有するもの、または2度以下でも甲状腺が硬く触れるものを選び出す。

2. これら視、触診で選り出されたものについて血中抗甲状腺抗体の有無を検査する。

3. 血中抗体陽性のものに甲状腺の針生検を行ない組織学的に確認する。

これに基づいて金沢市と輪島市の一般学童を対象に疫学的調査を行い次のような結果を得た。

1. 対象となった学童10,220名全体における有病率は1,000に対し3.0であり男子:女子の比率は1:6.5と女子に圧倒的に多くみられた。また有病率は年令とともに増大する傾向がみられ、思春期女子に限ってみれば1,000に対し8.1という高いものであった。

2. 金沢市と輪島市では有病率が明らかに異なり、

前者では1,000に対し1.4であり、後者では1,000に対し5.3と著明に高かった ( $P < 0.005$ ).

3. 今回見出された慢性甲状腺炎の30例について次のような臨床所見がえられた.

1) 甲状腺の腫大や硬度の増強の程度は著明でないものが大部分であった.

2) 血液一般化学的検査や  $T_3$ ,  $T_4$ -I の値に異常がみられる例はほとんどなかったが, TRH 負荷試験およびヨードパークロレート放出試験で異常を示したものが各々23例中6例あった. TRH 負荷試験およびヨードパークロレート放出試験で異常を示した例全例において組織学的変化は強いものであった.

3) 甲状腺の組織学的所見は, 甲状腺ろ胞の萎縮, ろ胞上皮の変性および間質のリンパ球浸潤が主体であり, ろ胞上皮の好酸性変化や間質の線維化が著明なものは1例もなかった.

4. 以上の結果から小児期においても慢性甲状腺炎は高い頻度でみられ, 一般学童における本症の検診の重要性と, 若年例の追跡調査の重要性を示した.

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜りました恩師中島博徳教授に深く感謝の意を表します. 組織学的検索に御指導を賜りました本学中央検査部の松原藤継教授に深く感謝いたします. また種々のお世話になりました佐藤保講師に感謝の意を表し, 御協力いただきました教室の諸兄に感謝いたします.

本研究の臨床検査の面で絶大な御助力をいただきました本学中央検査部の山岸幸造氏に感謝いたします.

本論文の要旨は, 第47回日本内分泌学会総会 (1974), 第22回日本内分泌学会東部々会総会 (1974) および第9回小児内分泌研究会 (1975) において発表した.

なお本研究の一部は厚生省橋本病研究班研究費によった.

#### 文 献

- 1) Hashimoto, H. : Arch. Clin. Chir., 97, 219 (1912).
- 2) Helwig, C. A. : Arch. Path., 25, 838 (1938).
- 3) Griebetz, D., Talbot, N. B. & Crawford, J. D. : New Eng. J. Med., 250, 555 (1954).
- 4) Brown, H. & McGarity, W. C. : J. A. M. A., 171, 1182 (1959).
- 5) Lyday, R. O. : Amer. J. Surg., 94, 417 (1957).
- 6) Berglund, G., Broberger, O. & Zetterstrom, R. : Acta Paediat. 49, 663 (1960).
- 7) Clayton, G. W. & Johnson, C. M. : J. Pediat. 57, 410 (1960).
- 8) Davis, H. C. & Hanske, E. A. : Amer. J. Dis. Child., 90, 173 (1955).
- 9) Saxena, K. M. & Crawford, J. D. : Pediatrics, 30, 917 (1962).
- 10) Leboeuf, G. & Bongiovanni, A. M. : Advances in Pediat., 13, 183 (1964).
- 11) Nilsson, L. R. & Doniach, D. : Acta Paediat., 53, 255 (1964).
- 12) Hahn, H. B., Hayles, A. B. & Woolner, L. B. : J. Pediat., 66, 73 (1965).
- 13) Winter, J., Eberlein, W. R. & Bongiovanni, A. M. : J. Pediat., 69, 709 (1966).
- 14) Leboeuf, G. & Ducharme, J. R. : Pediat. Clin. N. Amer., 13, 19 (1966).
- 15) 中島博徳; 藤森宗徳 : 治療, 49, 1970 (1967).
- 16) 中島博徳, 佐々木望, 首村紀夫, 藤森宗徳, 新美仁男 : 小児科, 13, 705 (1972).
- 17) Rallison, M. L., Dobyns, B. M., Keating, F. R., Rall, J. E. & Tyler, F. H. : Amer. J. Pub. Health., 61, 241 (1971).
- 18) Rallison, M. L., Dobyns, B. M., Keating, F. R., Rall, J. E. & Tyler, F. H. : Pediat. Res., 6, 355 (1972).
- 19) Rallison, M. L. : 私信
- 20) Rallison, M. L., Dobyns, B. M., Keating, F. R., Rall, J. E. & Tyler, F. H. : Amer. J. Med., 56, 457 (1974).
- 21) Rallison, M. L., Dobyns, B. M., Keating, F. R., Rall, J. E. & Tyler, F. H. : J. Pediat., 86, 675 (1975).
- 22) Roitt, I. M., & Doniach, D. : Lancet, 2, 1027 (1958).
- 23) Doniach, D. & Roitt, I. M. : Ann. Rev. Med., 13, 214 (1962).
- 24) Fulthorpe, A. J., Roitt, I. M., Doniach, D. & Couchman, K. : J. Clin. Path., 14, 654 (1961).
- 25) 七條小次郎 : 日内会誌, 46, 1229 (1958).
- 26) Woolner, L. B., Macconahy, W. M. & Behrs, O. H. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19, 53 (1959).
- 27) Sato, T., Inoue, M., Masuyama, T., Suzuki, Y., Izumisawa, A., Taketani, N., Takata, I., Ishiguro, K., & Nakajima, H. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 39, 595 (1974).
- 28) Takeuchi, K., Suzuki, H., Horiuchi, Y. &

- Mashimo, K. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 31, 144 (1970).
- 29) 竹谷徳雄, 佐藤 保, 中島博徳 : ホルモンと臨床, 22, 987 (1974).
- 30) Morgans, M. E. & Trotter, W. R. : Lancet, 1, 553 (1957).
- 31) Nilsson, L. R. & Berne, E. : Acta Endocrinol., 47, 133 (1964).
- 32) Volpé, R., Row, V. V., Webster, B. R., Johnston, M. W. & Ezrin, C. W. : J. Clin. Endocrinol., 25, 593 (1965).
- 33) McClintock, J. C., Frawley, T. F. & Holden, J. H. : Ann. Surg., 27, 351 (1937).
- 34) Joll, C. A. : Brit. J. Surg., 27, 351 (1939).
- 35) Cidlowski, J. A., Black, J. B., Muldoon, T. G. & Mahesh, V. B. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 148, 33 (1975).
- 36) 鳥塚莞爾 : Modern Medicine, 6, 9 (1974).
- 37) 鈴木秀郎 : 臨床と研究, 47, 1050 (1970).
- 38) 新美仁男, 松本 生, 首村紀夫, 佐々木望, 中村陽子 : 日内分泌会誌, 50, 1483 (1974). (学会抄録)
- 39) 星 まり, 藤田幸子, 木下晴美, 福田由美子, 保科 清, 村田光範 : 日内分泌会誌, 51, 456 (1975). (学会抄録)
- 40) Weaver, D. K., Batsakis, J. G. & Nishiyama, R. H. : Arch. Surg., 98, 183 (1969).
- 41) Follis, R. H. Jr. : Lab. Invest. 13, 1590 (1964).
- 42) 深瀬政市 : 厚生省特定疾患橋本病研究班昭和49年度研究業績, 47 (1975).

## Abstract

An epidemiological survey on the incidence of juvenile chronic lymphocytic thyroiditis was performed in 10,220 apparently healthy school children in Ishikawa district, Japan, and some clinical findings of the cases who were detected in the survey were described.

The subjects of present study included 6,244 school children (2,831 boys and 3,413 girls, ages 6-18 years) in Kanazawa City and 3,976 children (2,055 boys and 1,921 girls, ages 6-18 years) in Wajima City.

Children who have goiter or firm thyroid were selected for testing antithyroglobulin and antimicrosomal antibodies in sera. Final diagnosis of chronic lymphocytic thyroiditis was made on histological specimen obtained by needle biopsy in the antibody positive subjects.

The overall incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in these children was 3.0 per 1,000, whereas the incidence in adolescent girls was as high as 8.1 per 1,000. There was a considerable sex difference in the prevalence, the ratio of female to male was 6.5 : 1, and the incidence increased with age. The incidence in Wajima was 5.3 per 1,000, that was significantly higher than in Kanazawa, 1.4 per 1,000 ( $p < 0.005$ ).

Histologically, 24 of 30 cases (80%) were classified as focal thyroiditis and 6 cases (20%) were almost diffuse thyroiditis. Serum  $T_4$  and  $T_3$  values of these cases were all within normal range, but resting TSH was elevated in 1 of 23 cases and TSH response to TRH was exaggerated in 3 of 23 cases. Impaired organification of iodide was observed in 6 of 23 cases by iodide-perchlorate discharge test.

The present study demonstrates that chronic lymphocytic thyroiditis is highly prevalent among apparently healthy school children and early recognition of the disease with preventive care for hypothyroidism in future should be stressed.