

## 臨床病理検討会報告

## 多臓器不全を伴った甲状腺クリーゼの1例

臨床担当：阪田 敏聖（研修医）・堀本 啓大（消化器内科）

病理担当：工藤 和洋（病理診断科）・下山 則彦（病理診断科）

## A case of thyroid crisis with multiple organ failure.

Toshihiro SAKATA, Hiromasa HORIMOTO,

Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

**Key Words** : thyroid crisis — multiple organ failure — intrahepatic bile stasis  
— cholangiole

## I. 臨床経過および検査所見

【症 例】50歳代 男性

【主 訴】頻脈

【現病歴】来院3日前より下痢と全身倦怠感を自覚、咳も出るようになったため、1日前に近医受診。点滴を受けて帰宅するも症状改善せず、体動困難となったため自ら救急要請し当院救急搬送となった。

【既往歴】狭心症、頻脈症

【家族歴】Ⅱ型糖尿病家系

【生活歴】喫煙：1年前より禁煙（20本/日、20年間）、  
飲酒：機会飲酒、アレルギーなし【来院時現症】身長170cm、体重42.0kg（BMI 14.5）、  
呼吸数34回/分、SPO2 100%（マスク4L）、  
脈拍282回/分、血圧150/80mmHg、JCS 1、  
GCS 15（E4V5M6）、体温36.5℃、NYHA Ⅲ  
頸部：頸静脈怒張（－）

胸部：coarse crackles（Killip分類Ⅱ）、心雑音（－）

腹部：平坦・軟、圧痛（－）

四肢：浮腫（－）、末梢動脈触知良好

## 【入院時検査所見】

## &lt;生化学&gt;

T.bil 2.9mg/dl, D.bil 1.7mg/dl, TP 6.3g/dl,  
 Alb 3.4g/dl, AST 282U/L, ALT 320U/L,  
 ZTT 6.3U, Ch-E 143U/L, 血中アンモニア 65μg/dl,  
 ALP 361U/L, γ-GTP 28U/L, LDH 472U/L,  
 Amy 12U/L, Na 138mEq/L, K 4.2mEq/L,  
 CL 101mEq/L, Ca 9.1mg/dl, P 4.9mg/dl,  
 血清Cu 73μg/dl, セルロプラスミン 23mg/dl,  
 血清Fe 26μg/dl, フェリチン 27mg/ml,  
 BUN 36.6mg/dl, Cre 0.67mg/dl, 尿酸 9.5mg/dl,  
 CRP 0.36mg/dl, CK 129U/L, CK-MB 68.4U/L,  
 ミオグロビン 185.9ng/ml,  
 トロポニンI 0.1未満ng/ml, BNP 856.4pg/ml,

Glu 117mg/dl, インスリン 0.2μU/ml,

FreeT3 : 29.62pg/ml, FreeT4 : 7.77以上ng/ml,

TSH 0.005μU/ml, 抗核抗体±,

抗ミトコンドリア抗体－, IgG 1633mg/dl,

IgA 267mg/dl, IgM 105mg/dl,

TSH受容体刺激性抗体255%,

## &lt;血算&gt;

WBC 12300/μl, RBC 516万/μl, Plt 4.7万/μl,

Hb 11.3g/dl, Ht 36.2%

## &lt;凝固&gt;

PT 31.7sec, PT% 19.1%, INR 2.79,

APTT 42.9sec, ATⅢ 45%, Fib 162mg/dl,

D-dimer 1μg/ml, FDP 5以下μg/ml

## &lt;VBG&gt;

pH 7.394, pCO2 35.8mmHg, HCO3- 21.4mmHg,

BE 2.5mmol/l, AG 9.9mmol/l

## &lt;感染症&gt;

HBs抗原－, HBs抗体－, HBc抗体－,

IgM-HBc抗体－, HBV-DNA－, HCV抗体－,

HCV-RNA－, IgM-HA抗体－, IgA-HEV抗体－,

単純ヘルペスIgG－, 単純ヘルペスIgM－,

CMV-IgG－, CMV-IgM－, EB抗VCA-IgM－,

EB抗VCA-IgG 5.9, EB抗EBNA-IgG 2.2

## 【入院時画像所見】

心電図：HR164bpm（Af）、ST変化は、評価困難

心エコー：eyeball EF20%程度、左房拡大（－）、

IVC15mm程度（呼吸性変動なし）

頭部CT：明らかな異常なし

腹部エコー：胆嚢腫大（－）、肝腎コントラスト（＋）

胸部Xp：上肺野透過性低下、肺うっ血、

心拡大（CTR60%）、CPA dull

胸腹部単純・造影CT：甲状腺のびまん性腫

大、両上葉に炎症後変化あり、心拡大、脂肪

肝、胆嚢壁の浮腫状肥厚、胆管拡張（－）、

腸管壁がやや肥厚

頸部エコー：甲状腺のびまん性腫大，表面に軽度凹凸不整，実質エコーは粗雑，全体に小さな嚢胞性領域が多発，腫瘤性病変なし，ドップラーにて，血管豊富な印象（図2）

【入院後経過】（図3から図5）

入院時に頻脈性心房細動による心不全症状あり， $\beta$ ブロッカーによるレートコントロールを開始した。翌日よりMMI，無機ヨード，ステロイド補充療法により甲状腺クリーゼに対する治療開始した。循環呼吸状態が不安定であり，昇圧剤，IABP，CHDF，人工呼吸管理開始を行い，適宜輸血療法を行った。第9病日より高ビリルビン血症に対し，ビリルビン吸着療法を開始した。高ビリルビン血症の改善乏しく，第13病日より血漿交換を開始し，肝移植の検討を行った。甲状腺ホルモン値が改善傾向にあったため，第16病日に無機ヨード療法終了し，第19病日にメルカゾール減量した。第23病日に甲状腺ホルモン値再上昇したため，メルカゾール増量し，第26病日に無機ヨード療法再開。脳死移植に登録。第27病日に意識レベル低下（JCS200）し，肝不全昏睡型（亜急性）へ移行した。その後も血漿交換やCHDFやステロイド補充療法再開するも改善乏しく，第47病日に永眠となった。

## Ⅱ．病理解剖により明らかにしたい点

- 甲状腺機能亢進症の本体は，バセドウ病でよいのか？
- 肝臓の状態（ショック肝 or 甲状腺ホルモンによる肝

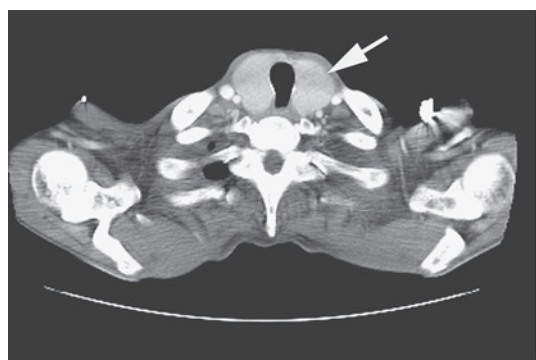


図1 甲状腺のびまん性腫大（CT）

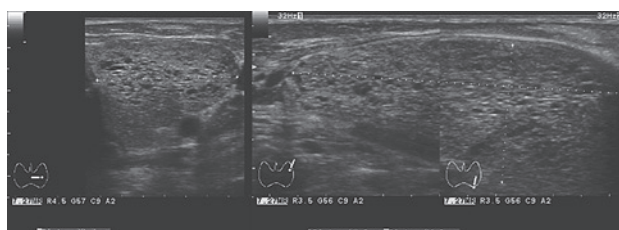


図2 左葉：幅33mm，厚さ24mm，長さ58mm

障害，線維化の有無）

- 肺の状態（肺炎，肺うっ血の有無）
- 心臓の状態（拡張の原因となる器質的疾患の有無）
- 感染症の有無

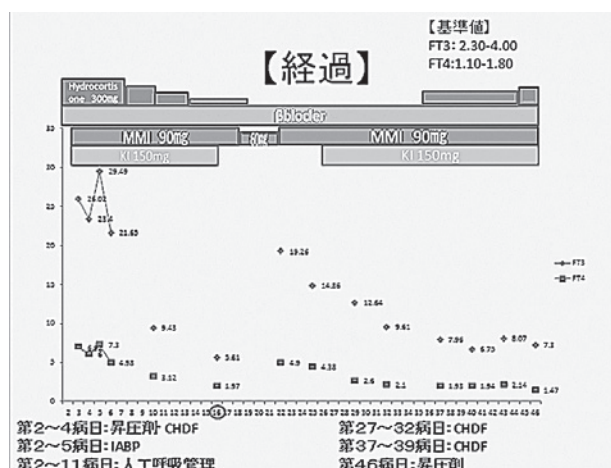


図3 甲状腺クリーゼに対する治療の経過

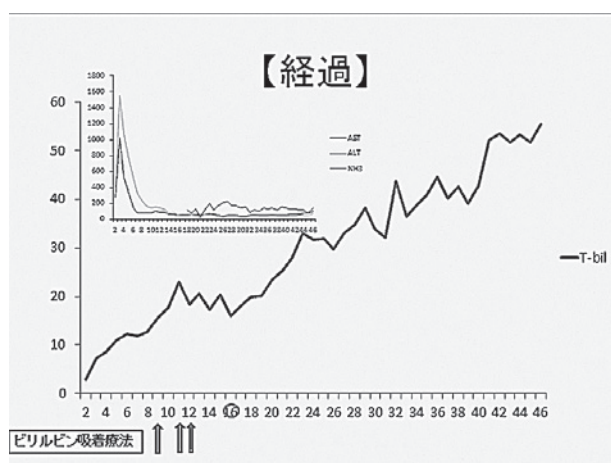


図4 肝逸脱酵素，ビリルビン値の経過

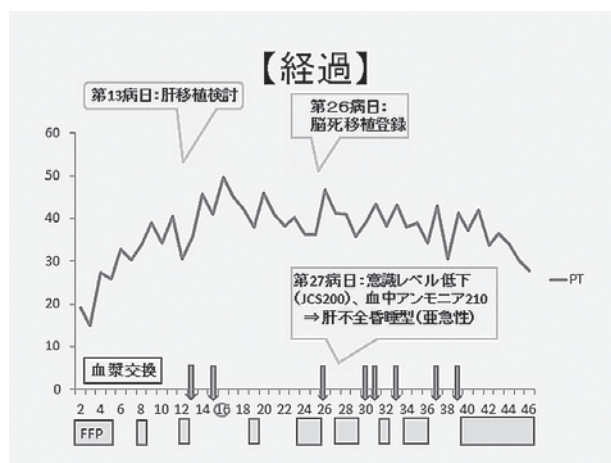


図5 PT 値，FFP 投与，血漿交換の経過

### Ⅲ. 病理解剖所見

#### 【所 見】

身長166cm, 体重50.5kg。体格正常。皮膚は黄褐色で全身に黄疸あり。また点状出血あり。瞳孔は散大し左右とも6mm。眼瞼結膜黄疸著明。体表リンパ節触知せず。死斑背部にごく軽度。死後硬直なし。陰嚢水腫, 足背部浮腫あり。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部0.3cm, 腹部1.0cm。腹水は血性で1000ml。横隔膜の高さ左第5肋骨, 右第4肋間。胸水は血性で左700ml, 右800ml(ただし血液混入あり)。心嚢液少量ml。屍血量200ml。

心臓410g, 10×11cm。左室壁厚1.2cm。心室中隔壁厚1.2cm。右室壁厚0.4cm。肉眼的には左右共に心拡大が見られたが, 明らかな器質的疾患の所見は見られなかった(図6)。組織学的には筋層内に好酸性が強い心筋細胞, 小型化した心筋細胞が散在しておりやや変性しているかと思われた。軽度の浮腫も見られた。また, 心外膜の脂肪織の軽度の萎縮を認めた。

左肺220g, 20×9cm。著変なし。右肺290g, 19×10cm。一部に出血あり。左右とも明らかな肺炎, 肺うっ血の所見は見られなかった。組織標本では気管支内に血痰又は誤嚥と見られる液体, 上葉で胸膜直下に肺胞の虚脱による線維化を認めたが, 肺炎や肺うっ血の所見は明らかでなかった。

肝臓920g, 19.5×15.5×7.5cm。軽度萎縮している様に見える。断面は暗緑色調の肝実質を背景に黄褐色の微細顆粒状の変化が認められた(図7)。肝内胆汁うっ滞の疑いとした。組織学的には肝細胞が帯状に脱落・消失する所見が肝全体に見られ, 約半分の肝細胞が消失していた(図8)。また, 細胆管(偽胆管)が増生し, さらに細胆管内に胆汁が鬱滞する所見が見られた(図9)。小葉中心部から小葉中間部の肝細胞壊死も見られる。細胞成分が消失している領域も見られる。門脈域周囲では細胆管(ヘリング管)の増加と胆汁うっ滞が見られる。甲状腺クリーゼ発症直後のAST, ALTが高値だった時期に肝細胞が広範に壊死, 脱落し, その後肝細胞の脱落が一旦治まった後に細胆管が増生し, その後細胆管内で胆汁がうっ滞してビリルビン値が上昇したと推定する。小葉間胆管内には胆汁は見られないことから, 何らかの原因で胆汁が細胆管でうっ滞してしまい, 小葉間胆管に流出できなかったと推定された。組織標本ではうっ血の所見は明らかではない。脾臓215g, 12×7.5×4cm。脾腫の所見。膵臓85g, 著変なし。胆汁流出は良好。

左腎臓245g, 右腎臓260g。左右共に腫大している様に見える。断面では胆汁色素の沈着が見られた。組織学的には尿細管内に胆汁と見られる褐色の円柱が見られ黄

疸腎とする。

甲状腺81.8g, 7×7.5×2.5cm。著明に腫大しており, バセドウ病としても矛盾のない肉眼所見(図10)。組織学的には大型化した濾胞が主体で, 小型の濾胞の集簇も伴っている所見である(図11)。濾胞上皮は丈の低いものが多い。大型濾胞内に小型濾胞の集簇が突出するSanderson polsterを認める。円柱状の濾胞上皮, 濾胞上皮に接する空胞, 乳頭状の上皮細胞, リンパ球浸潤といったBasedow病の教科書的な所見は不明瞭であり, 組織所見は非定型的であるが, TSHレセプター刺激性抗体が陽性で臨床診断基準を満たしているのであれば治療後状態のBasedow病である可能性は否定はできない。

小腸, 大腸では斑状, 線状の出血が散在していた。バウヒン弁から136cmの小腸には1cmの粘膜下腫瘍が見られた。

大動脈の粥状動脈硬化はごく軽度。

甲状腺クリーゼによる多臓器不全で死亡したものとして矛盾のない所見と思われる。臨床的には最終的には心不全死したとのことであった。肝臓では肝細胞脱落, 細胆管増生, 肝内胆汁うっ滞が見られた。肝内胆汁うっ滞が, 遷延する黄疸の原因と考えられた。小葉中心性の肝細胞壊死も見られる点から, 甲状腺クリーゼ発症時にショック肝あるいはうっ血肝だった可能性は否定できない。甲状腺ホルモンによる肝細胞障害なのかは不明である。肝臓には膠原線維の増加はほとんど見られなかったが, SMA陽性細胞が見られ, それが筋線維芽細胞となると早期の線維化を見ている可能性はあると思われた。肺で気管支内に血痰又は誤嚥と見られる液体, 上葉で胸膜直下に肺胞の虚脱による線維化を認めたが, 肺炎や肺うっ血の所見は明らかでなかった。心臓は拡張していたが器質的疾患の所見は見られなかった。TSHレセプター刺激性抗体が陽性で臨床診断基準を満たしているのであれば治療後状態のBasedow病の甲状腺を観察している可能性は否定はできない。

#### 【病理解剖学的最終診断】

主病変

甲状腺クリーゼ+甲状腺びまん性過形成(81.8g)

副病変

1. 心拡大+ [心不全] (直接死因)
2. 肝細胞脱落+細胆管増生+肝内胆汁うっ滞+黄疸+ [肝不全]
3. 出血傾向(血性胸腹水, 皮膚点状出血)
4. 浮腫(胸腹水, 陰嚢水腫, 足背部浮腫)
5. 黄疸腎
6. 脾腫215g+うっ血
7. 粥状動脈硬化症



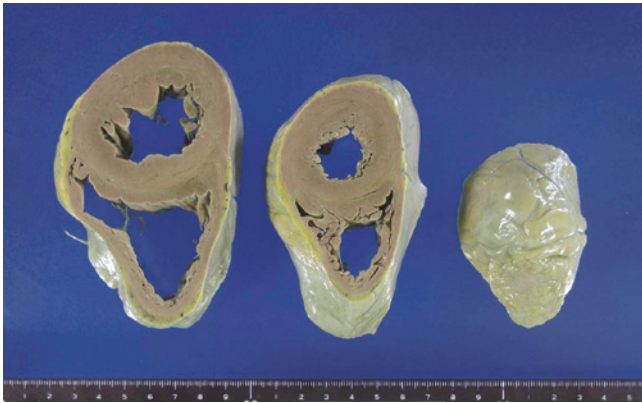


図6 心臓肉眼所見 心拡大

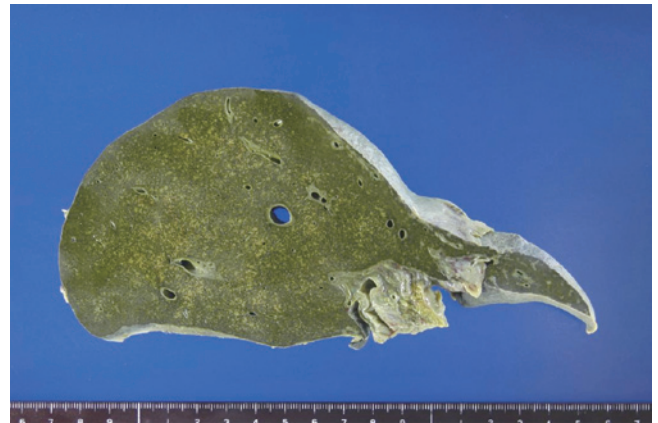


図7 肝臓肉眼所見 緑色調であるが黄色顆粒状の所見も混在

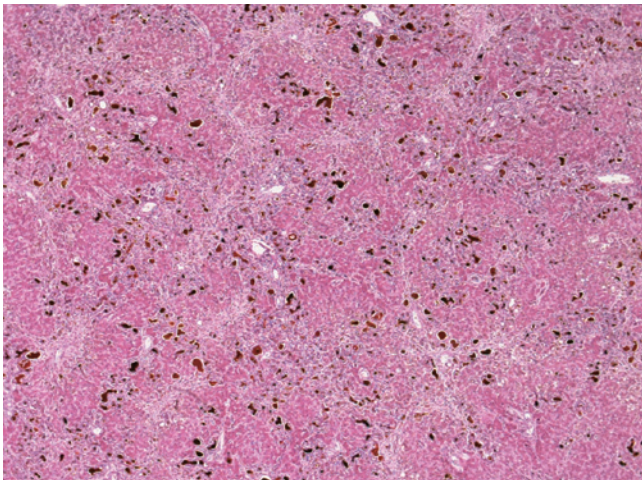


図8 肝臓組織像 帯状に肝細胞の消失。細胆管の増生 (HE 対物4倍)

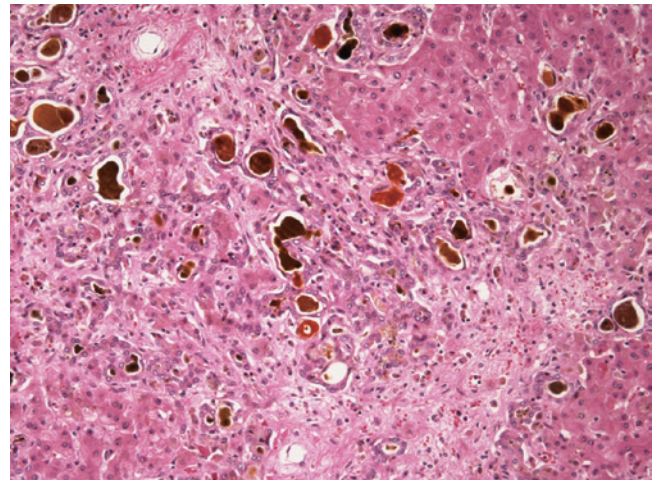


図9 肝臓組織像 細胆管内に胆汁うっ滞を認める (HE 対物20倍)

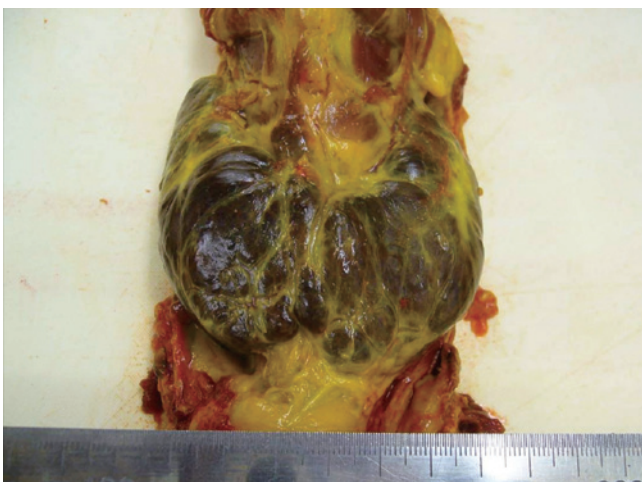


図10 甲状腺肉眼像 び漫性の過形成

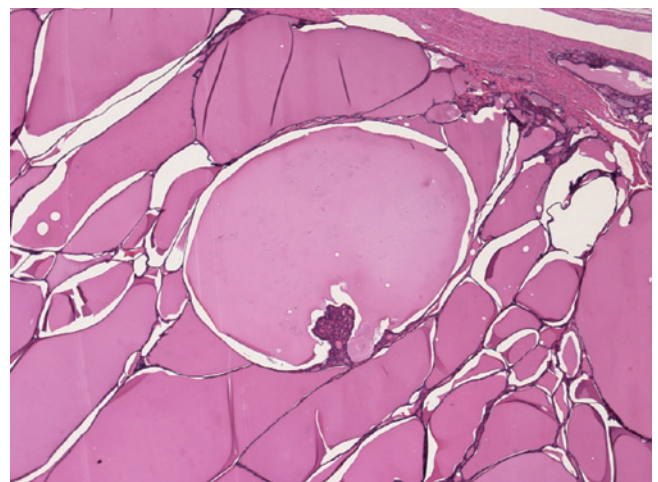


図11 甲状腺組織像 濾胞の過形成

#### Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 肝不全と甲状腺クリーゼの因果関係はどうだったのか。

臨床的には循環不全だけでなく、甲状腺ホルモンによる直接作用があったのではないかと考えていた。心不全がコントロールされていた症例でも肝不全を併発していたことから、なんらかの作用があると考えた。

- バセドウ病でいいのか。

顕微鏡所見はバセドウ病に典型的ではないが、臨床所見からバセドウ病でいいと思われる。肉眼所見は、バセドウ病に典型的であった。治療による影響で病理所見が変化しただけと考えられるが、どのように変化したかは不明である。

- 心臓に対する甲状腺ホルモンによる障害作用はあるのか。

甲状腺ホルモンによる心臓に対する直接的障害作用は分かっている。

- 心臓の病理所見について。

核が消失している心筋細胞もあるように見える。心筋の虚血があったのではないかと考えた。

- ビリルビン上昇と肝逸脱酵素の値の解離のメカニズムは。

第2病日から第4病日には広範な肝細胞壊死が生じて、AST、ALTとともにビリルビンが上昇したのであろう。第5病日以後は肝細胞の壊死は治まったのであろう。そして、残存した肝細胞が、本来なら肝細胞に再生してくれれば良かったのであるが、細胆管に化生してしまい、そこに胆汁が貯留してしまったためビリルビンだけが上昇し続けたのであろう。

#### Ⅴ. 症例のまとめと考察

本症例は、甲状腺クリーゼに対する治療に加え全身管理を行った結果、第16病日まで改善傾向であった。甲状腺ホルモンが正常域に近づいたため、第16病日より無機ヨード休薬、その後メルカゾール減量を行った。しかし、第23病日に甲状腺ホルモンの再上昇を認め、無機ヨード、メルカゾールを増量するもコントロール不良となってしまった。肝不全の悪化を中心に全身状態不良となり第46病日に永眠された。主な死因としては、全身状態の悪化が原因と思われるが、肝不全のコントロール不良の原因ははっきりしなかった。

甲状腺機能亢進症に肝障害を伴うことは、以前より知られておりその臨床像及び病理像は多彩である。その成因として、1) 肝の循環障害、2) 肝の代謝障害、3) 甲状腺ホルモンの直接肝障害、4) ウイルスや他の肝障

害因子に対する抵抗力の低下、5) 抗甲状腺薬を含む薬物代謝の異常などが考えられる。

本症例の肝臓の病理所見では、肝細胞の脱落・消失、細胆管増生、肝内胆汁うっ滞が見られた。甲状腺クリーゼ発症時のショック肝あるいはうっ血肝による肝障害と肝細胞壊死後に細胆管（偽性胆管）が増生し、そこに胆汁うっ滞を来したと考えられる。一般的に甲状腺クリーゼの場合には黄疸は肝細胞壊死の指標と考えられている。しかし、本症例では初期の黄疸は肝細胞壊死によるものと推定されるものの、第5病日以後の黄疸の遷延は肝細胞壊死ではなく細胆管内での胆汁うっ滞が主な原因であったと考えられる。

心不全状態改善後にも肝機能の悪化があり、甲状腺ホルモン再上昇に伴い肝障害の悪化を認めているため、甲状腺ホルモンによる直接肝障害の影響もあったと想定される。

本症例のような甲状腺クリーゼの剖検例に関して文献的考察を行った（表1, 2）。甲状腺クリーゼ症例の病理解剖の報告は、和文・英文合わせて原著論文10症例、会議録5症例と少ない（表1）。肝臓の病理組織像としては小葉中心性の肝細胞壊死とする報告がほとんどであり、本症例のような細胆管の著明な増生、高度の肝内胆汁うっ滞を報告する症例は認められなかった（表2）。このことから本症例は貴重な症例であると考えられる。

表 1

年	筆者	雑誌名	種類	性別	年齢
1977	Bendezu	Arch Intern Med	原著論文	F	64
1988	Howton	Annals of Emergency Medicine	原著論文	M	32
1990	大島	日法医誌	原著論文	F	45
1992	細島	ホルモンと臨床	原著論文	M	50
1997	北井	三重医学	原著論文	F	46
1998	北村	法医学の実際と研究	原著論文	F	34
2010	Kuo	J Chin Med Assoc	原著論文	M	63
2010	Hanterdsith	Am J Forensic Med Pathol	原著論文	F	20
2010	Hartung	Inr J Legal Med	原著論文	M	29
2011	三宅	徳島県立中央病院医学雑誌	原著論文	F	73
1997	池松	日本法医学雑誌	会議録	M	16
2004	岩楯	日本法医学雑誌	会議録	F	54
2005	伏屋	法医学の実際と研究	会議録	M	62
2006	館道	肝臓	会議録	M	38
2006	館道	肝臓	会議録	M	55
2015	本例	函館医学誌	症例検討会	M	55

表 2

年齢	筆者	雑誌名	性別	年齢	肝臓重量	肝臓肉眼	肝臓組織像
1990	大島	日法医誌	F	45	1000	血量は多いもののやや硬度を増し断面は微細顆粒状	小葉中心性の肝細胞壊死，一部出血，間質の線維も増生，中心静脈に代わってグリソン氏鞘が中心に位置する小型再生結節，NRH
1992	細島	ホルモンと臨床	M	50	NA	NA	小葉中心性に強い壊死像とうっ血
1998	北村	法医学の実際と研究	F	34	750	淡黄赤色及び赤褐色で不規則斑状	類洞拡張，うっ血を伴う肝細胞の消失
2006	館道	肝臓	M	38	970	萎縮	小葉中心性の肝細胞壊死あり，炎症細胞浸潤は乏しい
2006	館道	肝臓	M	55	760	NA	小葉中心性の肝細胞壊死，胆汁うっ滞。炎症細胞浸潤は乏しい。
2010	Kuo	J Chin Med Assoc	M	63	NA	NA	小葉中心性出血性壊死
2015	本例		M	55	920	微細顆粒状	肝細胞消失＋細胆管増生＋胆汁うっ滞

※ NA : Not Available.