

高齢者における黒色甲状腺の臨床病理学的研究

鈴木幹三・山本和英・足立 暁・山本俊幸・白井智之¹⁾名古屋市厚生院* 内科, 同 ¹⁾ 病理

(昭和 63 年 3 月 19 日受付)

最近, 剖検で経験した黒色甲状腺 8 例を臨床病理学的に検討し, minocycline (MINO) 投与との関連について考察した。

1. 黒色甲状腺 8 例における MINO の投与期間は 27~613 日 (平均 151.1 日), 総投与量は 5.3~110.6 g (平均 24.9 g) であった。
2. 甲状腺機能は 6 例で測定され, T₃ 低下 2 例, T₃ および T₄ 低下 1 例, T₃ 低下および TSH 上昇 1 例, 正常範囲 2 例であった。
3. 病理学的には, 甲状腺濾胞上皮細胞内に無数の微小顆粒状褐色色素を認め, 組織化学的にメラニンまたはメラニン類似物質と考えられた。電顕では濾胞上皮細胞の胞体内に脂肪滴と混在して電子密度の高い顆粒状物質が多数みられた。
4. 黒色甲状腺組織中の MINO の検出を 5 例で行ない, 3 例は定性分析で証明され, 他の 2 例の組織内濃度は 1.76 µg/g, 1.73 µg/g であった。

以上, 黒色甲状腺と MINO 投与の因果関係が強く示唆され, 黒色甲状腺の発現には MINO の投与が一定量以上必要で, さらに宿主側の要因の関与が推察された。

Key words: 黒色甲状腺, Minocycline, 甲状腺機能, 高齢者

甲状腺に色素沈着が認められることはまれなことであるが, 最近テトラサイクリン系抗生物質である minocycline (MINO) 投与により, 甲状腺に黒色の色素沈着 (black thyroid) が起こることが報告され¹⁻¹²⁾, その原因および甲状腺機能に及ぼす影響が注目されている。私どもはすでに報告した 1 例¹³⁾を含め, 最近 4 年間の剖検で 8 例の黒色甲状腺を経験した。甲状腺の色素沈着と MINO 投与との関連および甲状腺機能に及ぼす影響について検討し報告する。

I. 対象および方法

1983 年 1 月から 1986 年 12 月までの 4 年間に, 名古屋市厚生院で行なった連続剖検 269 例中 MINO が投与された症例は 138 例であり, このうち甲状腺に黒色の色素沈着を認めた 8 例を対象とした (Table 1)。性別は男性 4 例, 女性 4 例, 年齢は 77 歳から 91 歳, 平均 83.5 歳であった。全例が基礎疾患を有し, 寝たきりの状態で, 体重は 28 kg から 54 kg, 平均 35.1 kg であった。これら 8 例の患者背景, MINO 投与歴, 甲状腺機能, および甲状腺病理組織像について検討した。

黒色甲状腺の病理組織学的検索は, 10% ホルマリンで固定後, ヘマトキシリン-エオジン染色 (H-E 染色),

ペルリン青染色, PAS 染色, 抗酸菌染色, シュモール染色, マッソン-フォンタナ染色, およびマッソン-フォンタナ染色後過マンガン酸カリ-シュウ酸による漂白法を行なった。

電顕的観察は 3 例 (症例 1, 3, 7) に行なった。試料をリン酸緩衝ホルマリン (pH 7.2, 4°C) で前固定し, 次に 1.0% のオスミウム酸で後固定した後, 通常の方法によりエポン包埋標本を作製した。超薄切片を酢酸ウラニルと酢酸鉛で染色後¹⁴⁾, 透過型電子顕微鏡による観察を行なった。

凍結保存した黒色甲状腺組織中の MINO の検出を 5 例 (症例 1, 3, 4, 7, 8) で行なった。

II. 成績

1. 臨床的検討

1) MINO の投与期間および総投与量

MINO の投与期間と総投与量を, 非黒色甲状腺, 黒色甲状腺別に比較した (Table 2)。非黒色甲状腺 130 例では投与期間は 1~120 日 (平均 23.3 日), 総投与量は 0.1~21.4 g (平均 3.9 g) であり, 一方, 黒色甲状腺 8 例では MINO 投与期間は 27~613 日 (平均 151.1 日), 総投与量は 5.3~110.6 g (平均 24.9 g) であ

* 名古屋市中東区勢子坊 2-1501

Table 1. Characteristics of 8 patients with black thyroid

Patient no.	Age (yrs)	Sex	B.W. (kg)	Underlying disease	Administration of MINO		Other antibiotic use
					Duration (days)	Total dose (g)	
1	86	M	32	Parkinson's disease RTI pneumonia	613	110.6	+
2	90	F	28	CVD pneumonia	115	14.9	+
3	86	F	54	CVD hydronephrosis	27	5.3	+
4	78	M	32	CVD RTI pneumonia	82	15.2	+
5	77	M	35	CVD RTI pneumonia chronic pyelonephritis	93	9.3	+
6	91	M	32.5	CVD RTI pneumonia	174	27.8	+
7	82	F	37.5	CVD RTI	44	6.8	+
8	78	F	30	CVD pneumonia	61	9.4	+

RTI: respiratory tract infection, CVD: cerebral vascular disease

Table 2. Duration and total dose of minocycline therapy

	No. of patients	Duration (days)	Total dose (g)
Non-black thyroid	130	1~120 (23.3)	0.1~21.4 (3.9)
Black thyroid	8	27~613 (151.1)	5.3~110.6 (24.9)

(): mean

た。

MINO 総投与量を非黒色甲状腺、黒色甲状腺別にみると、黒色甲状腺例は総投与量が全例 5g 以上で、非黒色甲状腺例に比べ総投与量が多い傾向がみられた (Fig. 1)。しかし、非黒色甲状腺例においても総投与量 5g 以上の症例が 36 例 (28%) 存在した。

2) 甲状腺機能

甲状腺機能は症例 3, 7 を除く 6 例で測定した (Table 3)。T₃ 低下 2 例 (症例 1, 8), T₃ および T₄ 低下 1 例 (症例 6), T₃ 低下および TSH 上昇 1 例 (症例 5), 正常範囲 2 例 (症例 2, 4) であった。

2. 病理組織学的検討

1) 甲状腺病理組織学的所見

甲状腺の形態は尋常で、外表面 (Fig. 2) および剖面は一樣に著明な黒色調を呈していた。H-E 染色では、甲状腺濾胞の大きさは大小に富み、全体に萎縮性である。濾胞上皮細胞内には無数の微小顆粒状褐色色素を入れ、一部の濾胞内に剝離した細胞の中にも同様の色素を認められた。

症例 1 では甲状腺右葉に被膜で囲まれた小型の好酸性細胞腺腫と濾胞状腺腫を、また左葉にも濾胞状腺腫を認めた。しかし、いずれの腺腫内にも褐色色素は認められなかった。

濾胞上皮細胞内に沈着した顆粒状色素の組織化学的所

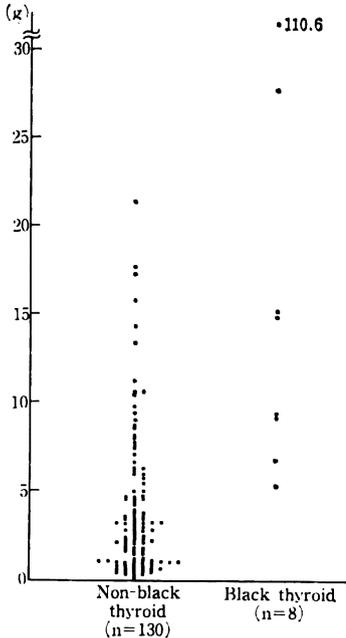


Fig. 1. Total dose of minocycline

見を Table 4 に示す。ベルリン青の鉄染色、PAS 染色、抗酸菌染色はいずれも陰性で、シュモール染色は(++)~(±)の染色性を示し、マッソン-フォンタナのメラニン染色はすべて陽性で (Fig. 3)、過マンガン酸カリ-シュウ酸法で漂白されたことより、これらの色素はメラニンまたはメラニン類似物質と考えられた。

2) 電子顕微鏡所見

電顕では 3 症例とも、濾胞上皮細胞の胞体内に、大小さまざまな大型の脂肪滴と混在して電子密度の高い顆粒状物質が多数みられた (Fig. 4)。これらの顆粒が褐色色素に相当するものと考えられた。

3) 甲状腺組織内の MINO の分析

症例 1 は薄層クロマトグラフ法により MINO を検出できたが、定量は不可能であった。症例 3, 4 は紫外線照射法により MINO の定性分析を行なった。2 例とも MgCl₂ 処理後照射で、MINO-Mg キレートに起因する黄色蛍光が感知され、その蛍光強度は肉眼による比較から、4 μg/ml の MINO-MgEtOH 液とほぼ同じと判定された。

症例 7, 8 は HPLC 法により甲状腺組織内 MINO 濃度の測定を行ない、それぞれ 1.76 μg/g, 1.73 μg/g の結果を得た。

III. 考 察

1976 年 ATTWOOD ら¹⁾はヒトにおける黒色甲状腺を最初に報告した。その後黒色甲状腺の報告例が重ねられ、1986 年 OHAKI ら²⁾は 1 剖検例を報告するとともに、それまでに報告された 15 例を要約した。これらの症例においては、黒色甲状腺と MINO 投与の因果関係が推定されているが、MATSUBARA ら³⁾の症例では MINO 投与の有無が明らかでない。甲状腺手術時あるいは剖検時に発見され、MINO 投与期間は 46 日~11 年の長期にわたり、総投与量は 9~244.5 g と多量であった。

今回の高齢者を対象とした剖検例における検討では、MINO 投与歴のある 138 例中 8 例 (5.8%) に黒色甲状腺が認められ、MINO 投与に起因すると考えられる黒

Table 3. Thyroid-function tests

No.	Dose of MINO (g)	T ₃	T ₄	TSH
1	4.9	62	5.5	5.9
	16.7	53	9.1	
2	7.3	80	7.7	
3*				
4	5.9	72	6.7	2.2
	7.4	<25	6.8	12.5
5	9.3	<25	7.1	9.2
	21.8	54	5.6	1.9
6	26.2	28	3.5	3.0
7*				
8	9.4	67	7.4	5.3
Normal range		(70-180 ng/dl)	(4.6-12.2 μg/dl)	(2-10 μU/ml)

* Not tested



Fig. 2. Thyroid gland from case 8 showing black discoloration. (Scale: 5 mm)



Fig. 3. Granular pigments deposited in the thyroid (case 8) are strongly positive by Masson-Fontana stain. ($\times 200$)

色甲状腺は、決して希なものではないことが判明した。これら8例におけるMINO投与期間は27~613日、総投与量は5.3~110.6gであり、従来の報告例より投与期間が短く、総投与量が少なくとも発症している点が注目される。

MINOと因果関係が推定された黒色甲状腺症例における甲状腺機能は、正常範囲内とする報告が多い。甲状腺機能低下は2例で指摘され、田島ら⁶⁾は T_3 、 T_4 低下およびTSHの上昇を、ALEXANDERら¹¹⁾は T_4 、thyroid-binding capacityの低下、およびTSHの上昇を報告している。私どもの症例では6例中4例に異常を認め、1

例で軽度の甲状腺機能低下が示唆され、他の3例では T_3 の低下傾向がみられた。老年者の甲状腺機能について考察を加える前に、甲状腺機能の加齢に伴う変化について、血中 T_3 値は加齢により減少するという報告¹²⁾があり、また慢性疾患ではしばしば T_4 から T_3 への転換の障害によりlow T_3 syndromeを呈する。したがって、私どもの症例で認められた T_3 の減少が、MINOそのものの影響であったのか否かは断定しえなかった。MINOの甲状腺機能への影響は、今後解決すべき課題と考えられ、MINO長期投与例では甲状腺機能検査を行なうことが必要と思われる。

Table 4. Characteristics of deposited pigment

No.	Berlin blue	PAS	Acid-fast stain	Schmorl	Masson-Fontana	Bleaching*
1	(-)	(-)	(-)	(#)-(±)	(+)	(-)
2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
3	(-)	(-)	(-)	(#)	(+)	(-)
4	(-)	(-)	(-)	(#)-(±)	(+)	(-)
5	(-)	(-)	(-)	(#)-(±)	(+)	(-)
6	(-)	(-)	(-)	(#)	(+)	(-)
7	(-)	(-)	(-)	(#)-(±)	(+)	(-)
8	(-)	(-)	(-)	(#)-(±)	(+)	(-)

* Masson-Fontana following bleaching

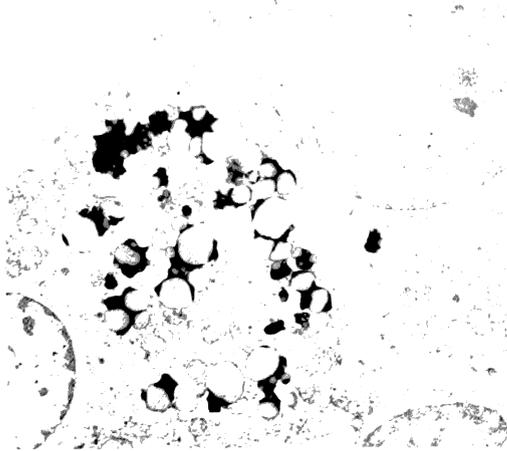


Fig. 4. Case 3. Electronmicrograph of follicular epithelium showing many electron-dense granules, some of which are associated with lipidic material. (×7,400)

甲状腺濾胞上皮細胞内に沈着した色素顆粒について、リポフスチンとするもの、メラニンまたはメラニン類似物質とするもの、あるいはこれら両者のいずれかとも見解が異なるが、私どもの症例では種々の組織化学的検索の結果からメラニンまたはメラニン類似物質と考えられた。電顕所見より濾胞上皮細胞内の色素顆粒は、リソソーム⁵⁾あるいはファゴリソソーム内⁴⁾に存在すると考えられ、REID⁴⁾は薬剤、とくにMINOが誘導したリソソーム・基質レベルでの局所的な障害を反映すると結論づけている。

MINOによるヒトの甲状腺における色素沈着の機序ははまだ解決されていないが、ラット、イヌ、サルにMINOを1か月間投与後、甲状腺の黒色化がみられたこと¹⁰⁾。ヒトにおいてMINOは内服後甲状腺組織に高濃度に移行し、蛍光顕微鏡下では主として甲状腺の上皮の位置に沈着すること¹⁷⁾、*in vitro*でヨード、過酸化水素、およびMINOの相互作用により黒色沈殿物を生

じること¹⁾、黒色甲状腺よりMINOが検出されたこと^{8,9,18)}などから、黒色甲状腺とMINO投与の因果関係が強く示唆される。

黒色甲状腺の発現にはMINOの投与量が一定量以上、今回の検討からは少なくとも5g以上が必要と考えられたが、一方、非黒色甲状腺例にも5g以上の投与例が28%認められたことから、MINOの投与量のみで黒色甲状腺の発症を説明することは困難である。したがって、その他の要因の関与が推察され、それらの一つとして患者の全身状態の低下が考えられる。ALEXANDERら¹¹⁾は、黒色甲状腺の発症機序について、リソソーム機能の不均衡を推測し、電顕上有意な炎症性変化を伴わない電子密度の高い沈着物を認めたことから、免疫学的な結果がリソソーム機能欠損を引き起こす一つの要因であると考えた。

以上、高齢者にMINO治療を行なう際は、総投与量に注意し、黒色甲状腺の発現を予防する必要がある、黒色甲状腺を発症した場合は甲状腺機能低下をおこす可能性があることを銘記すべきである。

稿を終るに臨み、甲状腺組織よりMINOを検出していただいた日本レダリー株式会社品質管理部西村英輝氏に深謝する。

本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会(1987年、盛岡)において発表した。

文 献

- 1) ATTWOOD, H D and DENNETT X: A black thyroid and minocycline treatment. *Br Med J* 2: 1109~1110, 1976
- 2) MATSUBARA, F MIZUKAMI Y and TANAKA Y: Black thyroid. *Acta Pathol Jpn* 32: 13~22, 1982
- 3) BILLANO, R A WARD W Q and LITTLE W P: Minocycline and black thyroid. *J A M A* 249: 1887, 1983
- 4) REID, J D: The black thyroid associated with minocycline therapy. *Am J Clin Pathol* 79:

- 738~746, 1983
- 5) SAUL, S H DEKKER A LEE R E and BREITFELD V : The black thyroid. Arch Pathol Lab Med 107 : 173~177, 1983
 - 6) 田島幸児, 他 : 全身の皮膚色素沈着を伴った black thyroid の一例. 日内分秘会誌 59 (増) : 1547, 1983
 - 7) WHITE, S W and BESANCENEY C : Systemic pigmentation from tetracycline and minocycline therapy. Arch Dermatol 119 : 1~2, 1983
 - 8) 覚道健一, 他 : 黒色甲状腺の3剖検例. 病理と臨床 3 : 525~529, 1985
 - 9) 松塚文夫, 他 : Black thyroid の1例. 内分泌外科 1 : 245~248, 1984
 - 10) MEDEIROS, L J FEDERMAN M SILVERMAN M L and BALOGH K : Black thyroid associated with minocycline therapy. Arch Pathol Lab Med 108 : 268~269, 1984
 - 11) ALEXANDER, C B HERRERA G A JAFFE K and YU H : Black thyroid. Clinical manifestations, ultrastructural findings, and possible mechanisms. Human Pathol 16 : 72~78, 1985
 - 12) OHAKI, Y MISUGI K and HASEGAWA H : "Black thyroid" associated with minocycline therapy. Acta Pathol Jpn 36 : 1367~1375, 1986
 - 13) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 白井智之, 増井恒夫 : Minocycline 治療に伴う黒色甲状腺の1例. 内科 58 : 877~879, 1986
 - 14) SATO, T and TAKAGI I : An electron microscopic study of specimens fixed for longer periods in phosphate buffered formalin. J Electron Microsc 31 : 423~428, 1982
 - 15) 中井瑠美子, 岡野一年, 原沢道美 : 健常者における甲状腺機能指標の加齢による変動—とくに性差の面からの検討. 日老医誌 18 : 417~423, 1981
 - 16) BENITZ, K F ROBERTS G K S and YUSA A : Morphologic effects of minocycline in laboratory animals. Toxicol Appl Pharmacol 11 : 150~170, 1967
 - 17) 石山俊次, 他 : 外科領域における Minocycline. J J Antibiotics 22 : 463~469, 1969

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF BLACK THYROID IN THE ELDERLY

KANZO SUZUKI, KAZUHIDE YAMAMOTO, SATORU ADACHI,
TOSHIYUKI YAMAMOTO and TOMOYUKI SHIRAI*

Departments of Internal Medicine and *Pathology, Nagoya-shi
Koseiin, Geriatric Hospital, 2-1501 Sekobo, Meito-ku,
Nagoya 465, Japan

We investigated clinicopathologically eight autopsy cases of black thyroid in the elderly and discuss here the role of minocycline in the pathogenesis of black discoloration of the thyroid.

Minocycline treatment in 8 cases of black thyroid ranged from 27-613 days (mean 151.1) and the total dosage from 5.3-110.6 g (mean 24.9 g).

Histopathologically, a large number of microgranular brown pigment was observed in the follicular epithelial cells of the thyroid which were thought to be melanin or melanin-like material. Electron-microscopically, electron-dense granules were observed in the follicular epithelial cells, some of which were associated with lipidic material. Minocycline in thyroid tissue was detected qualitatively in 3 cases, and quantitatively in another 2 cases : 1.76 and 1.73 $\mu\text{g/g}$.

These results strongly suggest a relationship between black thyroid and the administration of minocycline. We consider the administration of more than a certain dosage of minocycline to be necessary for the development of a black thyroid. Other unknown factors relating to individual patients may be involved.