Clinical Studies on Chronic Thyroiditis in Respect to Thyroid Antibodies in the Serum

Tadao TAMURA

The Second Department of Internal Medicine, Medical School of Osaka University, Osaka, Japan
(Director : Professor Mitsuo Nishikawa, M.D.)

The effects of treatment with desiccated thyroid, glucocorticoid and chloroquine on patients with chronic thyroiditis were observed. The clinical course of the disease was studied with special attention to changes of goiter and thyroid antibody in the serum. The titer of circulating antibody was determined by tanned red cell agglutination technique using thyroglobulin as antigen (TRC) and complement fixation test using thyroid microsome as antigen (CF).

With desiccated thyroid, the goiter was less reduced and antibody titer was not decreased. With glucocorticoid, the goiter was reduced and the complement fixation antibody decreased significantly, but these were restored to their original state when this drug was discontinued. With chloroquine, the complement fixation antibody decreased to some extent, goiter however was not reduced. Thyroglobulin antibody was not changed by either therapy.

For the purpose of investigating the immunological effect of these drugs, the changes in the complement fixation ability of aggregated r-globulin, which was shown to be a cytotoxic effect, under the influence of these drugs were studied in vitro. When chloroquine was administered (32~128mg/100ml), its complement fixation ability was decreased remarkably.

As the treatment of chronic thyroiditis, use of glucocorticoid was effective, but was not practical because of the rebound phenomena after discontinuance of the drug. Therefore, chloroquine was used at the same time when glucocorticoid was decreased. By this combined use of glucocorticoid and chloroquine, rebound phenomena of CF titer and goiter were suppressed when glucocorticoid was discontinued. Accordingly, the administration of chloroquine to chronic thyroiditis was effective clinically and immunologically.

As mentioned above, in the treatment of chronic thyroiditis, TRC antibody titer remained constant, but CF titer changed in accordance with changes of the goiter. When a patient with hyperthyroidism was treated with ^{131}I , TRC titer did not change, while CF titer elevated temporarily as the goiter became smaller. In the experimental thyroiditis which was produced by prolonged sensitization with thyroidextract in rat, TRC titer rose in all cases, but CF titer tended to elevate in rat which showed marked histological findings.

These results suggested that CF antibody titer indicates the presence of active inflammatory change in thyroid tissue, while TRC antibody titer reflects sensitized state in antibody producing tissue.

(pp. 884~895)

血中抗甲状腺抗体より見た慢性甲状腺炎の臨床的考察

大阪大学医学部第二内科教室 (指導 西川光夫教授)

田 村 忠 雄

(昭和42年2月21日受付)

緒 言

慢性甲状腺炎の病因に自己免疫機序が関与する事は、Witebsky¹⁾, Roitt, Doniach²⁾の研究に端を発し、自己免疫疾患研究の最尖端として探求されて来た。すなわち慢性甲状腺炎は Mackey³⁾ や Witebsky⁴⁾ がそれぞれ別個に提唱した自己免疫疾患である条件を満たしている。ところで本症で証明される血中自己抗体が病因と密接な電係をもつものと考えられたが⁵⁾、その後否定的な見解⁶⁾⁷⁾⁸⁾が多く、最近 McMaster⁹⁾, Felix-Davies 及び Waksman¹⁰⁾らの研究により、遅延型過敏反応を示す細胞性抗体が甲状腺組織障害の重要な因子である事が示唆された。しかし一方では Pulvertaft¹¹⁾によつて報告された cytotoxic factor の研究があり、Halberg¹²⁾は cytotoxic factor と補体結合抗体の同一性を指摘しているの、血中自己抗体の意義もまた無視出来ないものがある。

慢性甲状腺炎に於ては、高率に血中自己抗体が証明されるとは云え、thyroglobulin を抗原とする抗体と甲状腺 microsome を抗原とする抗体とは必ずしも平行関係がなく、それぞれの抗体が慢性甲状腺炎の病因や病勢に如何に関係しているかについては尚明確でなく、従つて慢性甲状腺炎治療に際する臨床的指標としての血中抗甲状腺抗体の評価がなされていない。本研究に於ては、慢性甲状腺炎(橋本病)の血中自己抗体検出法として、タンニン酸処理赤血球凝集反応及び補体結合反応を、それぞれ thyroglobulin 及び甲状腺 microsome を抗原とする抗体の検出のために用いたが、これらによつて検出される抗体のもつ意義について、臨床的立場より特に慢性甲状腺炎の治療を通じて、治療薬剤により抗体価が如何に変動するかを検討し、更に甲状腺機能亢進症の¹³¹I治療後の血中抗体価の変動や、ラットの長期感作による甲状腺炎作製実験に於ける血中抗体価の変動の態度から考察を加えた。

治療薬剤としては従来より用いられている甲状腺製剤、glucocorticoid の他、chloroquine 剤を試用し、慢性甲状腺炎治療のあり方を検討した。特に甲状腺 microsome を抗原とする補体結合抗体に関しては甲状腺組織障害の進行と消長を共にするのではないかと知る知見を得、この観点より治療薬剤の免疫化学的効果を aggregated γ -globulin のもつ補体結合能に対する試験管内での態度から検討した。

研究対象及び研究方法

免疫学的検査法として、タンニン酸処理赤血球凝集反応、及び補体結合反応を用いた。thyroglobulin に対する抗体の検出には、タンニン酸処理赤血球凝集反応(以下 TRC と略す)を、Stavitsky 変法¹³⁾に従い実施した。抗原は法医解剖より得た死後10時間以内の正常ヒト甲状腺の生理的食塩水粗抽出液を Derrien 法¹⁴⁾により精製して用いた。動物実験では、Wistar 系ラット甲状腺の生理的食塩水粗抽出液を用いた。甲状腺 microsome に対する抗体の検出には、補体結合反応(以下 C F と略す)を Kolmer 変法¹⁵⁾により実施した。抗原は甲状腺機能亢進症患者より手術により得たヒト甲状腺の生理的食塩水粗抽出液を用いた。動物実験での補体結合反応の抗原として、Wistar 系ラット甲状腺の生理的食塩水粗抽出液を用いた。被検血清は-20℃に保存し、使用に際しては56℃、30分で非働化した。

1. 血中抗甲状腺抗体価の変動の態度についての検討

(1) 治療薬剤投与時の慢性甲状腺炎患者(橋本病)の経時的観察

治療薬剤として乾燥甲状腺末、prednisolone 及び chloroquine を使用した。対象とした慢性甲状腺炎患者

は、乾燥甲状腺末のみ使用したもの12例、prednisolone を用いたもの11例、chloroquine を用いたもの14例であつた。12例については prednisolone と chloroquine を併用した。薬剤の投与方法として、乾燥甲状腺末は50~100mg/日を連続投与した。prednisolone は初回20~30mg/日より初め、甲状腺腫の縮少軟化を目標として漸減する方法をとり、4~6ヶ月間続けた。chloroquine は100mg/日より漸増又は直ちに300~400mg/日を2~4ヶ月間維持し、漸減した。又 prednisolone を甲状腺腫の縮少軟化の時期より漸減し、chloroquine に置き換えていく方法は、各薬剤それぞれ単独使用の場合に準じて投与した。臨床経過は甲状腺腫の縮少軟化を目標とした。甲状腺腫は Dieterle の分類¹⁰⁾に準じ、腫大度の軽いものより順にⅠ、Ⅰ~Ⅱ、Ⅱ、Ⅱ~Ⅲ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴに分類し、更に硬さを加味し、硬をa、やや硬（やや軟化）をb、軟（軟化）をcとして例えばⅢcの如く記載した。

(2) ¹³¹I 治療時の甲状腺機能亢進症患者の経時的観察

¹³¹I 4~9 mci の投与を受けた甲状腺機能亢進症16例を対象とした。抗甲状腺抗体価の測定は ¹³¹I 投与後大略1ヶ月毎に行ない、12ヶ月まで続けた。臨床経過は症状及び ¹³¹I T₃ Resin Sponge Uptake 値を目標として判定したが、16例はすべて著効例であつた。

2. 慢性甲状腺炎に於ける TRC 抗体及び CF 抗体相互間の関係及び甲状腺組織像との関係についての検討

(1) 臨床例

慢性甲状腺炎（橋本病）41例を対象とし、血清を用い、TRC 及びCFを施行した。うち9例については甲状腺組織の検索を Biopsy により行なつた。

(2) 動物実験

実験開始時体重約150gの Wistar 系純系ラットを用い、同種ラットより得た甲状腺粗抽出液と complete Freund's adjuvant の emulsion で連続感作し、甲状腺炎を作製した。感作方法は上記の emulsion 0.1ml を尾基底皮下に注射し、その期間は第1回注射より21日目に第2回注射を行ない、以後15日目毎に同様感作を行ない、最高9回まで注射を続けた。第2回注射後、1週間目に採血し免疫学的検査に供し、甲状腺組織を採取し組織像を検索した。以後第3回注射より第9回注射まで、それぞれ1週間後に同様に採血、甲状腺組織の採取を行なつた。対照として食塩水と complete Freund's adjuvant の emulsion を注射したものをを用いた。それぞれの実験時期に於て感作ラット5匹、対照2匹を一群とした。組織学的変化は Miescher の criteria¹⁷⁾ に基づいて判定した。

(3) 慢性甲状腺炎（橋本病）血清のカラムクロマトグラフィーによる分画

慢性甲状腺炎患者7例の血清を Shinka らの方法¹⁸⁾により Sephadex G-200 カラムクロマトグラフィーにより分画し、19S 及び 7S γ -globulin を分別し、それぞれにつき TRC 及びCFを施行した。

3. 慢性甲状腺炎治療薬剤の免疫学的効果に関する in vitro 実験での検討

慢性甲状腺炎に於て、血中自己抗体が甲状腺組織障害に関与するとすれば、組織に於て抗原抗体複合物或は抗体の aggregate が補体と結合し、cytotoxic に働くと考えられる。aggregated γ -globulin は抗補体性を有する事が知られている¹⁹⁾が、これに及ぼす薬剤の影響を観察した。 γ -globulin は正常ヒト γ -globulin (The Blood Plasma Corporation of Japan, Cohn Fr. II) を使用し、aggregated γ -globulin は63°C、20分の heating¹⁹⁾により作製した。使用薬剤として thyroxine は l-thyroxine の 0.1N NaOH 溶液を原液として、所定濃度に生理的食塩水で希釈、又 prednisolone は prednisolone hemisuccinate を生理的食塩水で所定濃度に希釈、chloroquine は chloroquine diphosphate を用い、所定濃度への希釈は生理的食塩水で行なつた。試験管内に於ける aggregated γ -globulin の補体結合能は Kolmer 変法に準じて測定した。薬剤の添加は、被検 aggregated γ -globulin、薬剤、補体の順に行ない、4°C、12時間 incubate 後、感作血球を加え、溶血の判定を行なつた。

研 究 成 績

1. 血中抗甲状腺抗体価の変動の態度についての検討

(1) 治療薬剤投与時の慢性甲状腺炎患者の経時的観察

1 乾燥甲状腺末による治療

甲状腺製剤単独投与により、6ヶ月以上経過を観察し得た12例の慢性甲状腺炎患者について、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価、甲状腺 microsome を抗原とする CF 抗体価の推移を調べた結果、Fig. 1 及び Fig. 2 の如く、TRC 抗体価については有意の変動を認め難く、CF 抗体価についても、長期の経過

Fig. 1. Successive observation of TRC titers of chronic thyroiditis treated with desiccated thyroid

Fig. 2. Successive observation of CF titers of chronic thyroiditis treated with desiccated thyroid

中、1例に於て320倍陽性より40倍陽性に低下、他の1例に於て80倍陽性から320倍陽性にかえつて上昇したが、大略変動は見られなかつた。甲状腺腫は3例に於て IIIa→IIIb となつた他は腫大度硬度共に不変であつた。

ii prednisolone による治療

prednisolone 治療を行なつた11例の慢性甲状腺炎患者について、治療前後の抗甲状腺抗体価の変動及び甲状腺腫の状態を Table 1 に示した。治療経過を通じ、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は変動

Table 1. Changes of TRC and CF titer and goiter of chronic thyroiditis treated with prednisolone
() Titers after discontinuance

Case	TRC		CF		Goiter	
	Before	After	Before	After	Before	After
H. N.	10^7	10^7	—	—(—)	IVa	IIc
I. H.	10^6	10^6	160	80(160)	IIIa	I ~ IIc
A. Y.	10^3	10^3	—	—(—)	IVa	II ~ IIIc
T. N.	10^7	10^7	40	—(40)	Va	IIIb
F. I.	10^7	10^7	320	80(1280)	Va	IIIb
K. O.	10^7	10^7	—	—(—)	Va	IIIc
T. T.	10^7	10^7	640	160(160)	IVa	I ~ IIc
T. F.	10^7	10^7	160	80(160)	IIIa	Ic
S. I.	10^4	10^4	640	160(160)	IVa	I ~ IIc
A. K.	10^3	10^3	20	—(10)	IIIa	I ~ IIc
S. T.	10^4	10^4	—	—(—)	IVa	I ~ IIc

TRC antigen : thyroglobulin

CF antigen : thyroid microsome

を示さなかつたが、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は、甲状腺腫の縮少軟化に伴ない、全例に於て低下した。しかし薬剤の減量又は中止により、甲状腺腫は再び急速に増大硬化し、C F 抗体価は再び上昇、治療前より高値を示すものも見られた。

iii chloroquine による治療

chloroquine 治療を行なつた14例の慢性甲状腺炎患者について、治療前後の抗甲状腺抗体価の変動及び甲状腺腫の状態を Table 2 に示した。thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は治療後2カ月間の経過中

Table 2. Changes of TRC and CF titer and goiter of chronic thyroiditis treated with chloroquine
chloroquine 400 mg/day 2 months

Case	TRC		CF		Goiter	
	Before	After	Before	After	Before	After
T. S.	10^2	10^3	—	—	no change	
K. O.	10^7	10^7	—	—	〃	
I. H.	10^7	10^6	160	160	〃	
F. I.	10^7	10^7	320	320	〃	
H. H.	10^7	10^7	80	40	〃	
E. Y.	10^3	10^4	40	—	〃	
T. N.	10^7	10^7	80	—	〃	
H. N.	10^7	10^7	—	—	〃	
S. Is.	10^7	10^7	80	80	IVa→IIIb	
S. Im.	10^3	10^3	640	640	no change	
T. T.	10^4	10^3	80	40	〃	
T. F.	10^7	10^7	160	80	〃	
E. M.	10^3	10^3	320	320	〃	
K. T.	10^7	10^7	—	—	〃	

TRC antigen : thyroglobulin

CF antigen : thyroid microsome

殆んど変化なく、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は5例に於て低下が見られた。しかしこれらの例に於て、甲状腺腫の縮少軟化は殆んど見られなかつた。

iv Prednisolone 及び chloroquine の併用治療

前述の如く、prednisolone 投与による甲状腺の縮少軟化の時期より chloroquine を併用する治療を試みた12例の慢性甲状腺炎患者の成績を Fig. 3, Fig. 4 及び Table 3 に示した。Fig. 3 に示す如く、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は、経過中殆んど不変であつたが、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は、Fig. 4 の如く、prednisolone 及び chloroquine の併用により、1例を除き著明に低下した。両薬剤の減量又は中止により、C F 抗体価は再び上昇したが、prednisolone 単独投与時に比し、上昇速度は緩慢であつた。甲状腺腫は prednisolone 単独投与時と同様、治療初期より著明に縮少軟化し、prednisolone 減最又は中止により増大硬化傾向が見られるが、chloroquine を併用する事により、この傾向は Table 3 に示す如く、全例に於てかなり抑制された。

(2) ^{131}I 治療時の甲状腺機能亢進症患者の経時的観察

^{131}I 治療を受けた甲状腺機能亢進症 16例について、 ^{131}I 治療後の抗甲状腺抗体価の変動を Fig. 5 及び Fig. 6 に示した。Fig. 5 に示す如く、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は有意の変動を示さず、殆んど不変と云つてもよいが、Fig. 6 に示す如く、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は治療効果の

Fig. 3. Successive observation of TRC titers of chronic thyroiditis treated with prednisolone and chloroquine

Fig. 4. Successive observation of CF titers of chronic thyroiditis treated with prednisolone and chloroquine

Table 3. Changes of goiter of chronic thyroiditis treated with prednisolone and chloroquine

Case	before	Prednisolone	Chloroquine	after discontinuance
T. N.	Va	IIIb	IIIb	IIIa
Y. F.	IVa	IIIb	IIIb	IIIb
T. F.	IIIb	IIc	Ic	IIb
N. T.	IVa	IIIb	IIIb	IIIb
E. M.	Va	IIIb	IIb	IIIb
I. T.	IVb	IIIb	IIc	IIb
H. K.	IVb	IIIc	IIIc	IIIb
A. Y.	IVa	IIc	IIc	IIIb
K. O.	Va	IVc	IIIc	IVb
H. N.	IVa	IIc	IIc	IIIb
F. I.	Va	IIIb	IIIb	IVa
A. K.	IIIa	Ic	IIc	IIb

Fig. 5. Successive observation of TRC titers of hyperthyroidism treated with radioactive iodine

Fig. 6. Successive observation of CF titers of hyperthyroidism treated with radioactive iodine

現れる¹³¹I投与後2～3ヶ月頃より一過性に上昇する傾向が認められた。これらの患者の臨床症状は、治療後2～3ヶ月後には略 euthyroid の状態に復し、¹³¹I T₃ Resin Sponge Uptake 値によつても確認された。

2. 慢性甲状腺炎（橋本病）に於ける TRC 抗体及び CF 抗体相互間の関係及び甲状腺組織像との関係についての検討

(1) 臨床例

慢性甲状腺炎（橋本病）41例について、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体と甲状腺 microsome を抗原とする CF 抗体の相互関係を Fig. 7 に示した。TRC 抗体は95.1%と高頻度に見られ、しかも高い titer を示すものが多かった。一方 CF 抗体の陽性率は65.8%で、その titer はまちまちであった。各症例に於ける TRC 抗体価と CF 抗体価の関係は、必ずしも相関関係は見られなかった。以上の症例のうち9例については甲状腺の組織像が検索されたが、組織変化の状態と血中抗体価との関係を Table 4 に示した。組織変化については、Fig. 8 に示した症例の如く、上皮細胞の障害及び細胞浸潤を主とする型と、Fig. 9 に示した症例の如く、間質の線維化を主とする型に分けて考えたが、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価と上記二つの組織変化の様相とは特に関係は見られなかった。これに反し、甲状腺 microsome を抗原とする CF 抗体価については、抗体陽性例は前者の変化が強く、陰性例は後者の変化が強い傾向が見られた。

(2) 動物実験

Wistar 系ラットを甲状腺組織粗抽出液で長期感作して得た成績を Fig. 10 に示した。甲状腺粗抽出液を抗原とした TRC 抗体価は3回感作、初回注射より45日目頃より上昇し始め、5回感作、初回注射より75日目以後は18例中2例を除き陽性化した。同様抗原に対する CF 抗体も TRC 抗体と同様、3回感作、初回

Fig. 7. Relation between TRC and CF titers in chronic thyroiditis

Table 4. Relation between histological findings and antibody titer in chronic thyroiditis

Case	Histological Findings		Antibody titer	
	Desquamation of epithel cell + Cell infiltration	Fibrosis	TRC	CF
T. T.	+	++	10 ⁴	(-)
S. S.	++	+	10 ⁴	320
S. I.	++	+	10 ⁴	640
E. Y.	+	++	10 ³	160
I. H.	++	+	10 ⁷	160
F. I.	++	+	10 ⁷	640
K. O.	+	++	10 ⁷	(-)
T. N.	++	+	10 ⁷	320
H. H.	++	+	10 ⁷	80

TRC antigen : thyroglobulin

CF antigen : thyroid microsome

Fig. 8. Histological picture of thyroid gland in case T.N. (cell infiltration type of chronic thyroiditis $\times 100$ H.E. Staining)

Fig. 9. Histological picture of thyroid gland in case T.T. (fibrous type of chronic thyroiditis) $\times 100$ H.E. Staining

Fig. 10. Polonged sensitization with thyroid crude extract (Wistar Strain Rats)

TRC	640			+	+	+	+	+	+
	320								
	160								
	80								
	40								
	20								
	10								
	(-)	●	●	●	●	●	●	●	●
Injection No.	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
Days after 1st inj.	30	45	60	75	90	105	120	135	
CF	(-)	●	●	●	●	●	●	●	●
	10								
	20								
	40								
	80								
	160								
	320								
	640								

● : immunized + : marked histological findings
○ : control Antigen : thyroid crude extract

Fig. 11. Histological picture of thyroid gland of rat sensitized with rat crude thyroid extract (Miescher's criteria : ++) $\times 100$ H.E. Staining

注射より45日目頃より検出される様になるが、検出率は TRC 抗体に比し低かった。対照例では、全例抗体は検出されなかつた。この際、感作ラットの甲状腺組織像は、抗体の出現する頃より、多少共組織変化が見られるが、Fig. 11 に示す様な Miescher の criteria ++以上の組織変化を呈したのは5例のみであつた。このうち4例はCF抗体陽性であり、40倍以上のCF抗体陽性例6例中の4例を占めている。

CF抗体価と組織変化の強さは、完全には一致しなかつたが、ある程度相関する事が示唆された。

(3) 慢性甲状腺炎(橋本病)血清のカラムクロマトグラフィーによる分画

Sephadex G-200 カラムクロマトグラフィーにより、7例の慢性甲状腺炎血清を19S及び7S γ -globulin に分画し、それぞれについて、thyroglobulin を抗原として TRC を、甲状腺 microsome を抗原として CFを行なつたが、その結果を Table 5 に示した。表に於て抗体陽性例を+及び++で表したが、++は+に比し抗体価が明かに高い事を示している。19S及び7Sが相互に contamination のない事に関しては超遠心分析及び electrophoresis により確かめた。TRC 抗体は主として7Sに存在するが、19S分画中にも検出される例があつた。一方CF抗体は7S分画に検出された。

Table 5. Distribution of antithyroid-antibody in serum of chronic thyroiditis

Case	TRC		CF	
	19S	7S	19S	7S
F. I.	+	++	—	+
S. I.	—	+	—	+
K. T.	+	++	—	+
H. M.	—	+	—	+
Y. O.	+	+	—	+
I. H.	+	++	—	+
M. K.	+	++	—	+

TRC antigen : thyroglobulin

CF antigen : thyroid microsome

Fig. 12. Effects of various drugs on CF titers of heated γ -globulin (10g/dl)

3. 慢性甲状腺炎治療薬剤の免疫学的効果に関する in vitro 実験での検討

aggregated γ -globulin のもつ補体結合能に及ぼす薬剤の効果を観察したが、この結果を Fig. 12 に示した。薬剤の添加方法は、aggregated γ -globulin 0.25ml に薬剤 0.25ml を加え、室温にて30分間 incubate した後、補体 0.5ml を加え、12時間4℃にて incubate し、感作赤血球を加えて溶血の有無を観察した。Fig. 12 の如く 10g/100ml の濃度の aggregated γ -globulin は1280倍まで抗補体性を示すが、これに種々の濃度の薬剤を添加した場合、thyroxine 及び prednisolone は何ら影響を与えなかった。しかし chloroquine の添加により、その濃度が 32mg/100ml~128mg/100ml の範囲に於て感作赤血球は溶血した。尚この範囲の chloroquine 濃度では溶血系そのものには影響を及ぼさなかった。

考 按

慢性甲状腺炎は Mackey³⁾ や Witebsky¹⁾ の提唱した自己免疫疾患としての条件を満たしており、代表的な自己免疫疾患と目され、Witebsky¹⁾, Roitt, Doniach²⁾ 以来、多くの研究がなされ、血中自己抗体の検出が、その病因或は病勢進行因子として重視されて来たが、血中抗体が受身免疫出来ない事実⁶⁾⁷⁾⁸⁾や、血中抗体が遅延型過敏反応を示す細胞性抗体に比し組織所見との相関が低い事²⁰⁾、或は慢性甲状腺炎以外の疾患に於ても血中抗甲状腺抗体が証明される事実²¹⁾などより、血中抗甲状腺抗体の役割について疑問が生じて来ている。しかしながら血中抗甲状腺抗体が慢性甲状腺炎に於ける何らかの病態を反映している事は否定出来ない。

本研究に於ては慢性甲状腺炎の病像に血中抗体が如何に反映しているかを検討し、臨床的指標としての血中抗体の役割を考察し、慢性甲状腺炎治療に資するものにしたと考えた。

慢性甲状腺炎の治療としては、従来より甲状腺製剤が使用されているが甲状腺腫の縮小効果は不充分であり、又本症が自己免疫疾患である事より glucocorticoid の使用が試みられているが、中止時の rebound のため実質的でないといわれている。本研究に於ては更に chloroquine 製剤の使用を試み、この際、血中抗体価が如何に変動するかについて、甲状腺腫の状態を目安として検討した。乾燥甲状腺末による治療例は、6~10カ月の投与では血中抗体価は、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体、甲状腺 microsome を抗原とする CF 抗体共、一般に不変であり、この際甲状腺腫の縮小効果も軽微であつた。慢性甲状腺炎は甲状腺組織へのリンパ球浸潤、濾胞の破壊のため、末期には甲状腺ホルモンの産生が阻害され、特発性粘液性水腫との関係も重視されており²²⁾²³⁾²⁴⁾、この観点より甲状腺製剤の使用は、甲状腺ホルモンの血中レベルを維持し、エネルギー代謝を代償すると共に、TSH 分泌を抑制する事により、甲状腺腫の縮小効果を期待出来るのであるが、免疫学的効果は期待出来ず、従つて抗体価に変動が見られなかつたものと思われる。次に prednisolone

使用例について見ると、Blizzard²⁵⁾も指摘する如く、甲状腺腫は prednisolone 使用の極く初期より著明に縮少軟化するが、薬剤の中止により再び急速に増大し、旧に復する難点があつた。この際経過中 thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は殆んど変動を見なかつたが、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は甲状腺腫の縮少と平行して低下し、薬剤中止により再び上昇した、glucocorticoid は抗体産生を抑制する事が知られているか²⁶⁾、抗原投与前でなければ抗体産生の抑制はなく²⁷⁾、又産生された抗体を減少させる事もないと云われている²⁸⁾²⁹⁾。TRC 抗体価の減少しないのはこの理由によるかも知れない。治療薬剤として chloroquine の使用については、慢性甲状腺炎とリウマチ様関節炎やその他の膠原病との合併する例についての多くの報告があり³⁰⁾³¹⁾³²⁾、又自己免疫疾患の2つの category、すなわち橋本病で代表される disturbed antigen disease と SLE で代表される disturbed tolerance disease の相互に移行し得るという概念³³⁾³⁴⁾から、最近膠原病治療に繁用されている chloroquine 製剤の使用を試みた。chloroquine 投与によつて甲状腺腫は殆んど縮少しないが、症例によつては非常に徐々に縮少するものもあつた。この場合 thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は殆んど不変で、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は症例によつては低下した。chloroquine による C F 抗体価の抑制は様でなかつたが、chloroquine は自己抗体産生抑制、抗原抗体反応の抑制³⁵⁾³⁶⁾、線維化の抑制作用をもつと云われており、免疫学的な効果が期待出来る。

本研究に於て用いた治療薬剤のうちでは、prednisolone が甲状腺腫の縮少効果、C F 抗体価の抑制作用共に最も強かつたが、中止時の rebound が強く、単独使用の際の欠点となつており、長期使用による iatrogenic disease の発生を考えて、上記三薬剤併用による治療すなわち甲状腺製剤を投与しつつ、glucocorticoid で甲状腺腫を縮少軟化せしめ、これを目安として glucocorticoid を漸減して chloroquine に置き換えて行く治療法を試みたが、glucocorticoid 中止時の甲状腺腫の再増は可成り抑制され、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価の再上昇も緩慢であつた。すなわち chloroquine 単独では甲状腺腫の縮少効果は少いが、その免疫反応抑制作用により、glucocorticoid 中止時の rebound を抑えるのではないかと考えられた。甲状腺腫の縮少効果は C F 陰性例でも見られたが、これは glucocorticoid、chloroquine の抗炎症作用、線維化抑制作用が大きい役割を果していると考えられる。

以上の治療経過中に於ける抗体価の変動を概括して見ると、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は、甲状腺腫の変動の如何を問わず常に不変であり、一方甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は不安定であり特に甲状腺腫の縮少時には著明な低下が見られた。

抗甲状腺抗体の変動に関して、甲状腺機能亢進症の¹³¹I 治療時の抗体価の変動を見ると、¹³¹I 治療により甲状腺組織は障害を受けると考えられるが、この際、患者血中に証明される TRC 抗体価は殆んど変動しないが、C F 抗体価は¹³¹I 投与後2~4ヶ月後に一過性に上昇するのが見られた。この場合にも慢性甲状腺炎の治療経過に於けると同様に、thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価は、病勢の如何を問わず、比較的安定しており、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価は変動し易い事が知られた。

次に、慢性甲状腺炎に於ける thyroglobulin を抗原とする TRC 抗体価、甲状腺 microsome を抗原とする C F 抗体価の相互関係、更にこれらと甲状腺組織所見との関係を検討したのであるが、TRC 抗体価と C F 抗体価は必ずしも相関を示さず、これらの抗体が慢性甲状腺炎の病像を何らかの形で反映すると考えるならば、両抗体は質的に異なるものを反映すると推察される。慢性甲状腺炎の甲状腺組織変化は、濾胞上皮の障害、細胞浸潤と線維化が特徴的であるが、末期に至り fibrotic type の変化が強くなると考えられる³⁷⁾。組織変化を濾胞上皮の障害及び細胞浸潤の強い type と線維化の強い type に分けて抗体価との関係を見ると、C F 抗体陽性例では前者の変化が強く、陰性例では後者の変化が強かつた。TRC 抗体価については、抗体価の差による組織像の特徴は見られなかつた。甲状腺炎作製のための動物実験としては、Witebsky³⁸⁾、Terplan³⁹⁾、Roitt⁴⁰⁾、Miescher¹⁷⁾ら多くの報告があるが、彼等にならい、免疫感作による甲状腺炎の作製実験を、ラットを用いて行ない、甲状腺組織変化と血中抗体価の関係を検討した所、TRC 抗体価は殆んど全例に陽性化し、C F 抗体は一部のもののみにみ検出された。そして強い慢性甲状腺炎様組織変化を示す例は

C F抗体が陽性であつた。慢性甲状腺炎血清を Sephadex G-200 を用い、7S 及び 19S γ -globulin に分別し、それぞれにつき、thyroglobulin を抗原とする TRC 及び甲状腺 microsome を抗原とする C Fを行うと、C F抗体は 7S 分画に検出され、TRC抗体は Fahey⁴¹⁾も指摘する如く、主として 7S 分画にあるが、19S 分画にも検出される例を認めた。

以上の如く、thyroglobulin を抗原とする TRC抗体は、臨床例に於ても、動物実験に於ても検出率が高く、しかも高い titer を示すものが多いが、甲状腺組織変化との関連性が少なく、又治療経過を通じ、病勢との関連性が少なく、安定しており、この事より、TRC抗体は何らかの原因により thyroglobulin が血中へ漏出し、免疫産生組織が長期に亘り感作された結果であり、甲状腺組織に於ける慢性炎症性変化の存在を間接的に表現すると考えられる。一方甲状腺 microsome を抗原とする C F抗体は甲状腺組織変化との関連が推察され、慢性甲状腺炎の治療に際して甲状腺腫の縮小と平行して低下するが、これは治療薬剤の免疫反応抑制作用と共に抗炎症作用による組織の修復の結果と考えられ、又甲状腺機能亢進症の¹³¹I治療経過中 C F抗体が一過性に上昇するのは、¹³¹Iにより甲状腺濾胞上皮が破壊され、抗原物質が遊出して来るためと思われる。従つて C F抗体の検出は甲状腺組織の障害が、active である事を示し、C F抗体の cytotoxic factor としての問題はさておくとしても、少くとも病勢を反映するものであると考えられる。従つて臨床的指標としてこれらの抗体を論ずるならば、TRC抗体は慢性甲状腺炎診断の補助的手段として有用であり、C F抗体は、病勢判断の指標となると考えられる。

次に慢性甲状腺炎治療薬剤の免疫学的効果に関する問題であるが、近年自己抗体のもつ補体結合能と組織障害因子が相関する事実が明らかになつており、治療経過中の抗体価の変動よりもうかがわれる如く、glucocorticoid, chloroquine は C F抗体価を低下せしめる事実より、免疫学的効果を期待出来るのであるが、この点を検討するために、aggregated γ -globulin は補体結合能をもち、補体の結合には抗体蛋白の aggregate が重要な意味をもつと云う Ishizaka らの成績⁴²⁾より、aggregated γ -globulin のもつ補体結合能に対する治療薬剤の作用を検討した。l-thyroxine, prednisolone は補体結合能を抑止せず、抗体蛋白の aggregate への補体の結合阻止と云う面での効果は見られなかつた。しかし aggregated γ -globulin に 32~128mg/100 ml の濃度の chloroquine が加えられた場合には、溶血系の感作赤血球は溶血した。この場合 aggregated γ -globulin は加熱により作られたものであるが、bis-diazotized benzidine 処理により作られた aggregated γ -globulin に対しては、chloroquine は影響を及ぼさなかつたので、chloroquine は、加熱による様な物理的処理による loose な aggregate に対しては、それを解離せしめる事により、補体の結合を阻止するのではないかと考えられる。慢性甲状腺炎に於て、自己抗体が組織病変との関係をもつためには、それが cytotoxic に働く事を証明しなければならないが、組織に於て抗体の aggregate が起り、補体を結合し、それが cytotoxic に働くかと仮定すると、aggregate への補体の結合阻止は、その組織障害性を抑えた事になると考えられるので、aggregated γ -globulin に何らかの変化、恐らく aggregate の解離を起し、補体の結合を阻止する chloroquine は慢性甲状腺炎治療に有効であり、prednisolone 治療時に chloroquine を併用する事により、prednisolone 中止時の rebound を抑えるのは、この様な作用も関与しているのではないかと思われる。

結 語

1) 慢性甲状腺炎を乾燥甲状腺末、prednisolone, chloroquine を用いて治療し、治療経過中の血中抗甲状腺抗体を経時的に観察すると、thyroglobulin を抗原とする TRC抗体価は、いずれの薬剤によつても変動を示さず、甲状腺 microsome を抗原とする C F抗体価は、prednisolone 治療により、甲状腺腫の消長に一致して変動し、chloroquine 治療に際しては、甲状腺腫の縮小を見ないにも拘らず、低下する症例を認めた。prednisolone, chloroquine 併用により、C F抗体の低下、甲状腺腫の縮小効果は著しく、prednisolone 中止後も、その rebound は chloroquine により抑制された。

2) 甲状腺機能亢進症の¹³¹I治療に際する抗甲状腺抗体の変動を観察すると、TRC抗体価は変動を示さ

ず, C F抗体価は一過性に上昇する傾向を認めた.

3) 慢性甲状腺炎に於ける thyroglobulin を抗原とする T R C抗体価と甲状腺 microsome を抗原とする C F抗体価の関係並びに組織像との関係を検討したが, T R C抗体価と C F抗体価の間には必ずしも相関はなく, 一方組織像と C F抗体価に関連が見られ, C F陽性例では濾胞上皮の崩壊, 細胞浸潤が強く, C F陰性例では線維化の傾向が強かった.

4) ラットの感作実験に於て, 慢性甲状腺炎を作製したが, T R C抗体は一率に上昇するのに反し, C F抗体は組織変化の強いものに上昇する傾向を認めた.

5) 慢性甲状腺炎血清を Sephadex G-200 により分画すると, 甲状腺 microsome を抗原とする C F抗体は 7S γ -globulin にあり, thyroglobulin を抗原とする T R C抗体は 7S γ -globulin の他, 19S γ -globulin にも少量存在する事を認めた.

6) 慢性甲状腺炎治療薬剤の免疫学的効果を検討するため, aggregated γ -globulin のもつ抗補体作用に対する l-thyroxine, prednisolone, chloroquine の影響を観察すると, 32mg/100ml~128mg/100ml の濃度の chloroquine は, aggregated γ -globulin のもつ補体結合能を抑制する事を認めた.

以上の結果, thyroglobulin を抗原とする T R C抗体は比較的安定しており, T R C抗体は抗体産生組織の遷延感作された結果であり, 甲状腺組織に於ける慢性炎症の存在を間接的に示すと考えられ, 一方甲状腺 microsome を抗原とする C F抗体は変動し易く, 慢性甲状腺炎の病勢を反映する. 臨床的指標として, T R C抗体価は慢性甲状腺炎診断の補助的手段として有用であり, C F抗体価は病勢判断の手段として役立つと考える. 又慢性甲状腺炎の治療を免疫化学的に検討したが, 組織障害性と関連のある C F抗体価を低下させる意味より, chloroquine の使用は有意義であり, 且つ glucocorticoid との併用により更に効果が期待出来る. 乾燥甲状腺末はホルモンレベルの維持に意義があり, 免疫学的効果は認められない.

本論文の要旨は第36回, 第38回日本内分泌学会総会, 第13回日本内分泌学会西日本地方会に於て発表した.

稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師西川光夫教授に衷心より感謝します, 又終始御助言, 御協力を載いた伊藤周平博士に謝意を表します.

文 献

- 1) WITEBSKY, E., ROSE, N.R., SCHULMAN, S., J. Immunol., 75 : 269, (1955).
- 2) ROITT, I.M., DONIACH, D., CHAMBELL, P.N. and R.V. HUDSON : Lancet 2 : 820 (1956).
- 3) MACKEY, I.R., BURNET, F.M. : Autoimmune Disease, (1963). Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A..
- 4) WITEBSKY, E., ROSE, N.R., TERPLAN, K., PAINE, J.R. & R.W. EAGAN, : J.A.M.A., 159 : 1339, (1957).
- 5) DONIACH, D., ROITT, I.M. : J. Clin. Endocrinol., 17 : 1393, (1957).
- 6) ROITT, I.M., DONIACH, D. : Lancet, 2 : 1027, (1958).
- 7) IRVINE, W.J. : Scottish Med. J., 5 : 511, (1960).
- 8) CHANDLER, R.W., BLIZZARD, R.M., HUNG, W. & KYLE, M., : New Eng. J. Med, 267 : 376, (1962).
- 9) MCMASTER, P.R.B., LERNER, E.M., EXUM, E.D. : J. Exp. Med., 113 : 611 (1961).
- 10) FELIX-DAVIES, D., WAKSMAN, B.D. : Presented of American Association, (1961), New York City.
- 11) PULVERTAFT, R.J.V., DONIACH, D., ROITT, I.M. : Brit. J. Exp. Path., 42 : 496, (1961).
- 12) HALBERG, P. : Acta Med. Scand., 175 : 559, (1964).
- 13) STAVITSKY, A.B. : J. Immunol., 72 : 360, (1954).
- 14) DERRIEN, Y., MICHEL, R.J. : Biochem. Biophys. Acta, 2 : 454, (1948).
- 15) 伝染病研究所学友会編 : 細菌学実習提要, 第4刷, (1959), 261, 丸善, 東京.
- 16) DIETERLE, TH, HIRSCHFELD, L., KLINGER, R : Arch. Hygyne, 87 : 128, (1913).
- 17) MIESCHER, P., GORSTEIN, F., BENACERROF, B., GELL, P.G.H. : P.S.E.B.M., 107 : 12, (1961).
- 18) SHINKA, S., IMANISHI, M., KUWAHARA, O., FUJIO, H., AMANO, T. : Bikens Journal, 5,

- 3 : 181, (1962). 19) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., J. Immunol., 85 : 163, (1960). 20) ROITT, I.M., JONES, M.E.H., DONIACH, D. : Mechanism of Tissue Damage in Human and Experimental Autoimmune Thyroiditis. 2nd International Symposium on Immunopathology, (1962), 176, Benno Schwabe & Co, Publishers, Basel and Stuttgart. 21) DONIACH, D., HUDSON, R.V., ROITT, I.M. : Brit. Med. J. 5170 : 365, (1960). 22) BASTENIE, P.A. : Bull. Acad. Med. Berg. 9 : 179, (1944). 23) DOUGLASS, R.C., JACOBSON, S.D. : J. Clin. Endocri & Metab., 17 : 1354, (1957). 24) TORIZUKA, K. : Endocrinol., 64 : 746, (1964). 25) BLIZZARD, R.M., HUNG, W., CHANDLER, R.W., ACETO, T, KYLE, M., WINSHIP, T : New Eng. J. Med., 267 : 1015, (1962). 26) MCMASTER P.D., FRANZ, R.F. : Metabolism, 10 : 990, (1961). 27) BIΦRENEHOE, M, FISCHER, E.E., STOERK, H.C. : J. Exp. Med., 93 : 37, (1951). 28) FISCHER, E.E., STOERK, H.C., BIΦRENEHOE, M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66 : 303, (1947). 29) GERMUTH, F.G.JR., OYAMA, J., OTTINGER, B. : J. Exp. Med., 94 : 139, (1951). 30) ROITT, I.M., DONIACH, D. : Lancet, 2 : 1027, (1958). 31) 大森清彦, 吉田 茂, 堀内成人, 伊藤岡平, 田村忠雄 : 臨床病理, 12 : 60 (1964). 32) BECHEL, K.L., FERGUSON, R.H., MCCONAHEY, W.M. : New Eng. J. Med., 268 : 277, (1963). 33) 伊藤周平 : 日内分泌誌, 40 : 1180, (1964). 34) 伊藤周平, 田村忠雄, 西大条靖子 : 最新医学, 20 : 891, (1965). 35) HURNITZ, D., HIRSCHHORN, K : New Eng. J. Med. 273 : 23, (1965). 36) KALMANSON, G.M., GUZE, L.B. : J. Lab & Clin. Med., 65 : 484, (1965). 37) WOOLNER, L.B., MCCONAHEY, W.M., BEAHR, O.H. : J. Clin Endocrinol., 19 : 53, (1959). 38) WITEBSKY, E. : J. Immunol., 76 : 408, (1956). 39) TERPLAN, K.L., WITEBSKY, E., ROSE, N.R., EGAN, R.W. : Am. J. Path., 36 : 213, (1960). 40) JONES, H.E.H., ROITT, I.M. : Brit. J. Exp. Path., 42 : 446, (1961). 41) FAHEY, J.L., GOODMAN, H.C. : J. Clin. Invest., 39 : 1259, (1960). 42) ISHIZAKA, T., ISHIZAKA, K., BORSOS, T. : J. Immunol., 87 : 433, (1961).