亜急性甲状腺炎の発症要因に関する研究

九州大学心療内科

小林 伸行, 玉井 一, 長井 啓介, 松林 直
隈病院

松塚 文夫, 隈 寛二

東京医科歯科大学難治疾患研究所人類遺伝学部門

五島 寛, 宇野 久光, 笹月 健彦

長崎大学第一内科

長滝 重信

Studies on the Pathogenesis of Subacute Thyroiditis

**Nobuyuki KOBAYASHI, Hajime TAMAI,
Keisuke NAGAI and Sunao MATSUBAYASHI**

Department of Psychosomatic Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka, Japan

Fumio MATSUZUKA and Kanji KUMA

Kuma Hospital
Kobe, Japan

Hiroshi GOTO, Hisamitsu UNO and Takehiko SASAZUKI

Department of Human Genetics, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University,
Tokyo, Japan

Shigenobu NAGATAKI

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Nagasaki University,
Nagasaki, Japan

Despite the fact that subacute thyroiditis (SAT) is a common disease, its pathogenesis is still uncertain. At present, viral infection is simply thought to be a possible pathogenic factor. In Caucasians and Chinese, however, a strong association has recently been found between HLA-Bw35 and SAT. Therefore, genetic factors are also thought to participate in the onset of SAT. In this study we have further attempted to clarify the pathogenesis of this disease in this regard.

Protocol: 1) HLA typing for A, B and C loci (class I antigens) was performed on 89 patients with SAT (males: 7, females: 82) aged from 23 to 66 years, and DR and MT loci (class II

antigens) were investigated in 55 patients.

2) In 12 patients, viral antibody titers were measured as soon as possible after onset and two weeks later. The viral antibodies evaluated were those of Influenza A and B, Coxsackie A9, B1, B2, B3, B4, B5 and B6, Echo 3, 7, 11 and 12, Parainfluenza 1, 2, 3 and 4, and Adeno 8 virus.

The following results were obtained: 1) In class I HLA typing, the frequency of HLA-Bw35 in SAT was 67.4%, which was significantly ($p<0.0001$) higher than that in the control (14.1%). On the other hand, the frequency of Cw1 in SAT (14.6%) was significantly ($p<0.01$) lower than that of the control (32.1%), and that of Cw3 (65.2%) was significantly ($p<0.01$) higher than that of the control (46.5%). In class II HLA typing, the frequency of DRw8 in SAT was 38.2%, which was significantly ($p<0.05$) higher than that of the control (21.9%). Other antigens showed no significant changes.

2) In all of the 12 patients whose viral antibodies were measured, positive viral antibodies for Parainfluenza III virus were present at onset, but no titer change was seen after two weeks in any of the patients. Other viral antibodies were not found.

Conclusion: 1) It was shown that genetic factors participate in the pathogenesis of SAT in the form of a major gene which is in linkage disequilibrium with HLA-Bw35 and DRw8 in the Japanese population.

2) It is suggested that infection with Parainfluenza III might be related to the onset of SAT, but further investigation will be necessary to confirm this.

I は じ め に

亜急性甲状腺炎は日常臨床においてしばしば経験する疾患であるが、現在のところ原因は不明である。しかし、本症が上気道感染に引き続き起こりやすい事、白血球増多のみられない事などから発症の引き金としてウイルス感染説が有力になっている¹⁰⁾。また一方では、抗甲状腺抗体の一過性の出現^{10) 21)}や、甲状腺抗原に対する末梢白血球遊走阻止試験で一過性に陽性を示す事^{2) 20) 23)}、TSH レセプター抗体の一過性の出現⁴⁾などの免疫異常が知られているが、いわゆる autoimmune process によるものではないと考えられている。さらに、白人では本症と HLA Bw35 との間に強い相関を示す事が明らかにされ^{5) 20) 21)}、その発症に遺伝的な背景が関与している事も推察されている。しかし HLA 抗原分布には著しい人種差が認められており、Basedow 病⁸⁾や橋本病⁸⁾の様に、人種により関連する HLA 抗原が異なる疾病も知られている。そこで、本症と日本人における HLA との関連を中心に、本症の病因を解明する事を目的として検討し、若干の知見を得たので報告する。

II 対 象 と 方 法

対象は23～66歳までの亜急性甲状腺炎患者（男性：7例，女性：82例）89例である。これらの症例の HLA を A, B, C 抗原について NIH 標準法により typing した。そのうち55例については第8回国際組織適合性ワークショップの方法を用いて、DR 抗原についても検索した。

また、12例では発症比較的初期の血清と約2週間後の血清を用いて補体結合反応と赤血球凝集抑制反応により19種類のウイルス抗体価（インフルエンザ A, B, コクサッキー A 9, B1, B2, B3,

B4, B5, B6, エコー3, 7, 11, 12, パラインフルエンザ1, 2, 3, 4, アデノ8ウイルス)を測定した。

III 結 果

1. HLAについて

Table 1, 2に本症患者とControl間で、出現頻度に有意差のみられるHLA抗原を示した。Table 1に示すように、本症患者ではHLA-Bw35がControl 14.1%に比し、67.4%と明らかに増加しており、その相対危険度は12.6と強い相関を示した($p < 0.0001$)。HLA-B blankの頻度については、Control 22.7%に対し、34.8%と有意な増加($p < 0.03$)をみた。またCw 1がControl 32.1%に比し、14.6%と有意に減少($p < 0.01$)し、Cw 3はControl 46.5%に比し、65.2%と有意な増加($p < 0.01$)をみた。DR抗原、MT抗原ではTable 2に示す様に、DRw 8のみがControl 21.9%に比し、38.2%と有意に増加($p < 0.05$)していた。

Table 1. Association between subacute thyroiditis and HLA.

HLA	Patient n=89 a.f. (%)	Control n=475 a.f. (%)	r.r. **	P ***
Aw24	44.9	58.5	0.58	<0.03
B 5	21.3	36.4	0.47	<0.01
Bw35	67.4	14.1	12.6	<0.0001
B 40	16.9	29.5	0.48	<0.03
B blank	34.8	22.7	1.82	<0.03
Cw 1	14.6	32.1	0.36	<0.01
Cw 3	65.2	46.5	2.15	<0.01

*a.f.: antigen frequency **r.r.: relative risk

***corrected by Yates' method

Table 2. Subacute thyroiditis and HLA-DR, MT.

HLA	Patient n=55 a.f. %	Control n=100 a.f. %	r.r. **	P ***
DRw8	38.2	21.9	2.19	<0.05 ***

*a.f.: antigen frequency **r.r.: relative risk

*** corrected by Yates' method

2. ウイルス抗体価について

ウイルス抗体価を測定した12例全例で、発症比較的初期のパラインフルエンザ3型の抗体価は陽性だった。(9例では初稀釈倍数を32倍とした時256倍で、残りの3例では512倍だった。)2週間後のパラインフルエンザ3型の抗体価は全例で変動を認めなかった。他のウイルス抗体価については、1例でエコーウイルス3型と11型が初稀釈倍数を8倍とした時64倍であった以外は、すべて陰性であった。

IV 考 案

亜急性甲状腺炎の原因は不明であるが、種々の因子の関与が示唆されている。今回我々は日本人における本症とHLA抗原との関係、及びウイルス抗体価の測定を通してウイルス感染の関与の可能性について検討した。

本症とHLAの関係については、1975年にNyulassyらにより始めて報告されて以来²⁰⁾、白人において本症患者中にBw35が有意に増加している事が知られている^{5) 8) 21)}。また中国人においても同様な成績が報告されている²⁹⁾。日本人の本症とHLAの関係については、西川らがHLA-Bw35の出現頻度が高率であったと述べているが¹⁸⁾、有意差の有無など詳細な記述はみられない。我々の成績でも本症患者中にHLA-Bw35が明らかに増加し、相対危険度は12.6で、 $p < 0.0001$ と統計学的に有意の強い相関を示していた。従来報告でのHLA-Bw35の相対危険度は白人では0.8～17.8であり¹⁾、中国人では13.6で²⁹⁾、我々の成績はこれにほぼ一致したものであった。また、HLA-Bblank抗原の有意な増加をみたが、これはBw35ホモ接合体の増加によると思われる。そしてCw1が有意に減少し、Cw3が有意に増加しているが、この事実は日本人集団において、Cw1、Cw3がBw35とそれぞれ負及び正の連鎖不平衡にあたるためと考えられる。

さらに、DR抗原、MT抗原についても検討した。DR抗原、MT抗原は、A、B、C抗原が、HLA-class I抗原とされるのに対し、HLA-class II抗原に分類されている。HLA-class II抗原は自己・非自己の認識と免疫応答に関与すると考えられており、慢性関節リウマチ²⁵⁾、原田病¹⁵⁾、Basedow病^{4) 8)}、若年性糖尿病^{3) 13)}などHLA-class II抗原と強く相関をもつ疾患の存在が明らかになってきている。この様に、HLA-class II抗原は各種疾患とその疾患感受性について、新たな研究対象となってきている。本症とHLA-class II抗原であるDR抗原との関係を論じた報告では、Bech³⁾らの成績でDw6の有意な上昇を認める他は、有意差を認めたという報告は見当らない^{5) 8) 9)}、我々の成績ではDRw8が有意に増加していたが、相対危険度は2.19で $P < 0.05$ とBw35に比較して弱い相関を示した。DRw8はMT-1と相関するものとししないものがあるが、MT-1と相関しないDRw8はBw35と連鎖不平衡にあること¹²⁾が知られており、本症におけるDRw8の増加もBw35の増加に伴う二次的なものかもしれない。

以上述べたごとく日本人の亜急性甲状腺炎においても、白人、中国人と同様にBw35との間に特に強い相関を認めた。このように人種の差を越えて本症とHLA-class I抗原であるBw35が強い相関を有することは、本症の発症要因を考える上で非常に興味深く思われる。強直性脊椎炎²³⁾やペーシェット病²²⁾などもHLA-class I抗原と著明な相関を有し、しかも異なった人種間で同一抗原と同程度の相関を有している。従って本症もこれらと同一の背景をもった疾患グループに含まれる可能性が考えられる。特にclass I抗原はウイルス感染細胞をキラーT細胞が傷害排除する際の遺伝的拘束分子となっていること¹⁹⁾を考えると以下に述べるウイルスとの関わりを考える上で非常に興味深い。

本疾患とウイルス感染の関係は1952年に報告されて以来、1)本疾患が上気道感染にひきつづき起こる事、2)筋痛や全身倦怠感などの前兆がある事、3)本疾患が特殊なウイルス病の発生と同時に生じる事、4)通常数週間～数か月で治癒する事、5)しばしばleucocytosisがみられない事などの根拠よりウイルス感染との関係が考えられている¹⁴⁾。Eylanら⁷⁾及びStancekら²⁴⁾は本症からある種のウイルス分離に成功したと述べているが、その他のウイルス分離の試みはすべて失敗に終わっている。亜急性甲状腺炎とウイルス抗体については、種々のウイルス抗体価の上昇がみられ、

経過とともに低下する事が確認されているが⁶⁾¹⁰⁾²⁷⁾、未だ特定のウイルスとの関係は明らかでない。

今回ウイルス抗体価を測定した全例でパラインフルエンザ3型抗体価が陽性であった。しかし、同時期、同地域での正常健康成人におけるパラインフルエンザ3型の抗体価について検索しえなかったため、この成績の解釈には慎重を要する。日本人一般集団におけるパラインフルエンザ3型の感染については生後1年以内に50%が感染し、5歳までに90%が抗体を獲得するとされている。石田らの報告では13～15歳の健康人でのパラインフルエンザ3型の抗体陽性率は約80～90%で、都市及び郡部で同様の成績で地域差が少ないとされている¹¹⁾。すなわち、我々の調査地域におけるパラインフルエンザ3型の抗体陽性率もかなりの高率である事が予想され、12例全例でパラインフルエンザ3型が抗体陽性であったのも偶然であった可能性を否定しえない。しかしながら、健康成人でパラインフルエンザ1型は30%～40%、4型に到っては70～80%に抗体価を有するとされる¹¹⁾¹⁶⁾にもかかわらず、今回は1例も両ウイルス抗体陽性者を認めず、パラインフルエンザ3型にのみ高率に陽性を示した事実は、やはり特異な結果とも考えられる。この事は亜急性甲状腺炎の発症にパラインフルエンザ3型の感染が関与する可能性を示唆するものかもしれない。またパラミクソウイルス感染症においては共通抗原のため、他のウイルス抗体価が同時にまたは他のウイルス抗体価のみが上昇する異型反応が出現する事がある¹⁷⁾。パラインフルエンザ3型の抗体価が高率に上昇している事実は、亜急性甲状腺炎とムンプスとの関係を論じた報告⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾²⁴⁾²⁷⁾が多い事を考え合わせると興味深い。今回ウイルス抗体価を測定した12例中ムンプス様症状を呈した者は存在しなかったが、残念ながらムンプス抗体価の測定は行わなかったため、異型反応の有無についての検討は行いえなかった。ムンプスウイルスとの異型反応の有無も含め、今後パラインフルエンザ3型ウイルスの亜急性甲状腺炎の発症への関与についてさらに検討を要するものと思われる。以上本症とHLAの関係及びパラインフルエンザ3型の関与の可能性について述べてきた。

V 結 語

亜急性甲状腺炎患者89例につき、HLA typing及びウイルス抗体価の測定を行い次の結果を得た。

- 1) 亜急性甲状腺炎の発症には遺伝要因が関与し、HLAと連鎖し、Bw 35及びDRw 8と連鎖不平衡にある主遺伝子が同定された。
- 2) 亜急性甲状腺炎の発症にはパラインフルエンザ3型の先行感染が関与している可能性が考えられるが、なおさらに詳細な検討が必要である。

本研究の一部は厚生省特定疾患、難病の宿主要因に関する調査研究班の調査研究費によった。また、第57回日本内分泌学会学術総会に報告した。

文 献

- 1) Aiginger, P., Weissel, M., Fritzsche, H., Kroiss, A., Hofer, R. and Mayr, W.R.: HLA antigens and De Quervain's thyroiditis. *Tissue Antigens*, 11: 59–60, 1978.
- 2) Allison, A.C.: Unresponsiveness to self antigens. *Lancet*, 25: 1401–1403, 1971.
- 3) Bech, K., Nerup, J., Thomsen, M., Platz, P., Ryder, L.P., Svejaard, A., Siersbaek-Nielsenk and mólholm-Hansen, J.: Subacute thyroiditis De Quervains. A disease associated with HLA-B antigen. *Acta Endocrinol.*, 86: 504–509, 1977.
- 4) Bech, K., Lumholtz, B.,

- Nerup, J., Thomsen, M., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A., Siersbaek-Nielsen, M., Møhlholm-Hansen, J. and Larsen, J.H.: HLA-antigens in Graves' disease. *Acta Endocrinol.*, 86: 510–516, 1977.
- 5) Buc, M., Nyulassy, S., Hnilica, P., Bušova, B. and Štefanovič, J.: The frequency of HLA-Dwl determinant in Subacute (De Quervain's) Thyroiditis. *Tissue Antigens*, 14: 63–67, 1979.
- 6) Davies, F.D.: Autoimmunisation in subacute thyroiditis. Associated with evidence of infection by Mumps virus. *Lancet*, 26: 880–883, 1958.
- 7) Eylan, E., Zmucky, R. and Sheba, C.H.: Mumps virus and Subacute thyroiditis. Evidence of a causal association. *Lancet*, 1: 1062–1063, 1957.
- 8) Farid, N.R. and Bear, J.C.: The human major histocompatibility complex and endocrine disease. *Endocrine Reviews* 2: 50–86, 1981.
- 9) Farid, N.R., Hawe, B.S. and Walfish, P.G.: Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: Evidence for an autoimmune aetiology. *Clin. Endocrinol.*, 19: 699–704, 1983.
- 10) Greene, J.N.: Subacute thyroiditis. *Am. J. Med.*, 51: 97–108, 1971.
- 11) 石田名香雄, 沼崎義夫, 今野二郎, 白取剛彦, 須藤恒久: パラインフルエンザの血清疫学—都市と農山村におけるカゼウイルス伝播の相違—, *日本医事新報*, 2356: 12–16, 1969.
- 12) 十字猛夫, 徳永勝士: HLA 抗原系の分類, *日本臨床 (臨増)* 42: 328–334, 1984.
- 13) 小坂樹徳: 糖尿病の発症機序, *糖尿病学の進歩 (第14集)*, 診断と治療社, 東京, 1980, P20.
- 14) 満間照典: Subacute thyroiditis. *日本臨床*, 38: 1716–1726, 1980.
- 15) Moriuchi, J., Katagiri, K. and Wakisaka, A.: Association of B cell alloantigenic determinant Hon7, with Harada's disease. *Immunogenetics*, 9: 487, 1979.
- 16) 西川文雄: パラインフルエンザの疫学, *臨床とウイルス*, 3: 129–135, 1975.
- 17) 西川文雄: パラインフルエンザ, 微生物学のめざすもの, 栄研化学株式会社, 東京, 1980, P.54.
- 18) 西川義彦, 吉田 明, 沖 卓央, 大井俊孝, 浜田 昇, 百溪尚子, 三村 孝, 伊藤国彦, 丸地信弘: 亜急性甲状腺炎の臨床疫学的研究, *日内分泌会誌*, 59: 1347, 1983.
- 19) 西村泰治, 笹月健彦: HLA 抗原の生物学的機能, *病態生理*, 2: 115–122, 1983.
- 20) Nyulassy, Š., Hnilica, P. and Štefanovic, J.: The HLA system and subacute thyroiditis. A preliminary report. *Tissue Antigens*, 6: 105–106, 1975.
- 21) Nyulassy, S., Hnilica, P., Buc, M., Guman, M., Hirschova, V. and Štefanovic, J.: Subacute (De Quervain's) thyroiditis: Association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 270–274, 1977.
- 22) Ohno, S., Ohguchi, M., Hirose, S., Matsuda, H., Wakisaka, M. and Aizawa, M.: Close association of HLA-Bw51, MT2 and Behçet's disease, 73–80. Ed. by Inaba, G., Behçet's disease. University of Tokyo Press, Tokyo, 1982.
- 23) 白倉良太: HLA 抗原系と疾患感受性—Ankylosing spondylitis における HLA-A27 の遺伝学的意義—*臨床免疫*, 7: 1165, 1975.
- 24) Stancek, D. and Gressnerova, M.: A viral agent isolated from a patient with subacute De Quervain type thyroiditis. *Acta Virol.*, 18: 365, 1974.
- 25) Stanstny, P.: Rheumatoid arthritis, 681. Ed. by P.I. Terasaki, Histocompatibility testing, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1980.
- 26) Strakosh, C.R., Joyner, D. and Wall, J.R.: Thyroid stimulating antibodies in patients with subacute thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46: 345–348, 1978.
- 27) Volpe, R., Row, V.V. and Erzín, C.: Circulating viral and

- thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27: 1275–1284, 1967.
- 28) Wall J.R., Fang, S.L., Ingbar, S.H. and Braverman, L.E.: Lymphocyte transformation in response to human thyroid extract in patients with subacute thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 587–590, 1976.
- 29) Yeo, P.P.B., Chan, S.H., Aw, T.C., Lui, K.F., Rauff, A., Mathew, T., Chang, C.H., Dorasingham, S., Lim, P. and Cheah, J.S.: HLA and Chinese patients with subacute (De Quervain's) Thyroiditis. *Tissue Antigens* 17: 249–250, 1981.
- (受付日: 59. 11. 26)