抗甲状腺ホルモン抗体陽性 Graves 病 4 例における 長期治療経過中の抗サイログロブリン抗体価と 抗甲状腺ホルモン抗体価の推移

岐阜大学医学部第三内科学教室

(指導: 三浦 清教授)

小 牧 卓 司, 坂 田 茂 樹, 中 村 重 徳, 松 田 雅 文
小 嶋 範 子, 宅 野 洋, 三 浦 清

Fluctuations in the Titers of Anti-Thyroid Hormone and
Anti-Thyroglobulin Antibodies in 4 Cases of Graves' Disease
during Long-Term Treatment Period

**Takashi KOMAKI, Shigeki SAKATA, Shigenori NAKAMURA,
Masafumi MATSUDA, Noriko KOJIMA,
Hiroshi TAKUNO and Kiyoshi MIURA**

The Third Department of Internal Medicine,
Gifu University School of Medicine,
Gifu, Japan

We studied 4 cases of Graves' disease with anti-thyroid hormone antibodies. Changes in the serum levels of triiodothyronine(T3), thyroxine(T4), free T4, thyrotropin(TSH), and thyroglobulin(Tg), as well as titers of anti-Tg antibodies, anti-thyroid hormone antibodies, anti-TSH receptor antibodies(TRAb) and anti-microsomal antibodies(MCHA) during 2-10 years' treatment periods were examined in each case.

Case 1; A woman, who was diagnosed as having Graves' disease when she was 10 years old, had been treated with methimazole(MMI) or propylthiouracil(PTU). Treatment with the antithyroid drug had been discontinued by herself when she was 19 years old until she was 24 years old, when she was pregnant and consulted our hospital. Since her serum levels of T3 were unusually high, examination of her serum for the presence of anti-T3 antibodies was done. The presence of anti-T3 antibodies in her serum was confirmed.

Case 2; A woman, who was diagnosed as having Graves' disease at the age of 41, had been treated with MMI or PTU. Presence of serum anti-T3 antibodies was found in a screening test for the antibodies. Serial sera were obtained during the 5 year observation period when she was treated with MMI, PTU, and subtotal thyroidectomy. Titers of anti-Tg antibodies in her sera were in the normal range.

Case 3; A woman, who was diagnosed as having Graves' disease at the age of 11, had

been treated with MMI or PTU. Presence of anti-T3 and anti-T4 antibodies were found in her sera in a screening test. Serial sera obtained during the 4 year treatment period were tested.

Case 4; A woman, who was diagnosed as having Graves' disease at the age of 14, had been treated with MMI. Presence of anti-T3 and anti-T4 antibodies was found in her sera in a screening test. Serial sera obtained during the 2 year treatment period were tested.

Titers of anti-Tg were increased when the levels of TSH or titers of TRAb were increased. The results suggested that TSH and TRAb, which are thyroid stimulating substances, increased serum levels of Tg, which resulted in the increase of titers of anti-Tg.

Because of the possibility that administration of PSL could modify B lymphocyte functions, periods during which PSL was administered were excluded from the examination of the correlation between Tg concentrations or titers of anti-Tg and titers of anti-thyroid hormone antibodies, as in Cases 2 and 4, respectively. In all of the 4 cases, titers of anti-thyroid hormone antibodies fluctuated simultaneously with those of anti-Tg antibodies during the period of antithyroid drug treatment or subtotal thyroidectomy. There were no correlations between titers of anti-Tg and anti-T3 antibodies in Case 1 or anti-T4 antibodies in Case 4. However, positive correlations were observed between titers of anti-Tg and anti-T3 and/or anti-T4 antibodies in Case 2 (anti-T4, $r=0.41$, $p<0.05$), Case 3 (anti-T3; $r=0.72$, $p<0.01$, anti-T4, $r=0.58$, $p<0.01$) and Case 4 (anti-T3; $r=0.52$, $p<0.05$). In Case 2, there was a positive correlation between concentrations of serum Tg and anti-T4 antibodies. These results suggest that Tg could be an antigen of anti-thyroid hormone antibodies in Cases 2, 3 and 4, and that the recognition of antigenic sites of a particular antigen changes with time. On the other hand, the fact that there were no correlations between titers of anti-Tg and anti-T3 antibodies in Case 1 or anti-T4 antibodies in Case 4 suggested that Tg may not be an antigen of anti-thyroid hormone antibodies.

は じ め に

前回我々は、長期間経過を追うことができた抗甲状腺ホルモン抗体陽性橋本病 3 例で、甲状腺ホルモン単独治療時、或は prednisolone (PSL) 単独治療時の血清 triiodothyronine (T_3) 値, thyroxine (T_4) 値, 抗甲状腺ホルモン抗体価, 抗サイログロブリン (Tg) 抗体価の変動を検討した。その結果、抗甲状腺ホルモン抗体価と抗 Tg 抗体価とは、治療法の異なった場合でも 3 例共に長期の有効な治療期間にわたり正の相関を示し、抗甲状腺ホルモン抗体産生が抗 Tg 抗体産生と長期にわたり強い関連を示すことを報告した⁹⁾。今回は抗甲状腺ホルモン抗体陽性 Graves 病 4 例で、長期間抗甲状腺剤或は甲状腺全摘術により治療を行い、その経過中、血清甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値, T_3 値, T_4 値, TSH 受容体抗体 (TRAb) 価, 抗マイクロゾーム抗体 (MCHA) 価, 抗甲状腺ホルモン抗体価, 及び抗 Tg 抗体価の変動を経時的に測定し、抗甲状腺ホルモン抗体価と抗 Tg 抗体価の相関及びそれらの治療経過との関連を検討し、興味ある成績を得たので報告する。

I 対 象

1) Graves 病対象群；以下の4症例を対象とした。

症例1：日○弘○， 24才， 女性

既報のごとく¹⁴⁾，1971年（10才時）某院にて甲状腺機能亢進症と診断され，1976年8月当科に転科した。Graves 病と診断し，途中5年間患者が来院しなかった時期を除き，1986年1月まで methimazole (MMI) 或は propylthiouracil (PTU) による治療を行った。1985年4月，抗 T_3 抗体の存在が見いだされたため，検討を行った。

症例2：和○貞○， 47才， 女性

既報のごとく⁷⁾⁸⁾，1973年（41才時）某院にて Graves 病と診断され，抗甲状腺剤による治療が開始された。1980年8月当科を紹介され，MMI 或は PTU による治療が行なわれ，1983年11月には，甲状腺垂摘術を受けた。1982年抗 T_3 ，抗 T_4 ，主として抗 T_4 抗体の存在に気づき，検討を行った。

症例3：中○真○， 11才， 女性

既報のごとく⁷⁾⁸⁾，1982年4月当科受診し，Graves 病と診断され，PTU による治療が開始された。1982年9月，血清中に抗 T_3 ，抗 T_4 抗体の存在が認められ検討を行った。

症例4：古○美○子， 16才， 女性

既報のごとく¹⁴⁾，1984年（14才時）Graves 病と診断され，MMI による治療が開始された。1986年2月，当科を紹介され，以後2年間 MMI，PSL による治療が行われた。1986年2月，血清中に抗 T_3 および抗 T_4 抗体両者の存在が示唆され検討を行った。

2) 正常対照群：健康者⁴⁾7例の血清を用い， $^{125}\text{I}-T_3$ ， $^{125}\text{I}-T_4$ ，或は $^{125}\text{I}-\text{Tg}$ の血清 γ -グロブリンとの結合率（％）を求め正常対照群とした。

II 実験材料及び方法

1) 実験材料

症例1では，MMI，PTU 治療中の1978年2月より，8年間の治療経過中21回，症例2では，MMI，PTU 治療中の1980年8月より5年間の治療経過中に38回，症例3では，1982年4月から5月までの治療前の血清と，その後4年間の PTU，MMI 治療経過中に26回，症例4では，MMI 治療中の1986年2月より2年間の治療経過中16回，それぞれ採血した。4例の血清は何れも -20°C で凍結保存し，TRAb 抗体価，MCHA 抗体価，抗甲状腺ホルモン抗体価，抗 Tg 抗体価及び高感度 TSH 値は，いずれも，それぞれ一回の測定系で同時に測定し直した。ただ，4例共， T_3 値及び T_4 値，また症例1の FT_4 値等は採血の都度測定した。

2) 実験方法

2-A) 血清 T_3 値， T_4 値， FT_4 値，TSH 値及び Tg 値の測定

症例1，2，3，4いずれの例でも，血清 T_3 値， T_4 値は市販の2抗体法 RIA キット (T_3 ；トリヨードサイロニン栄研，栄研化学，正常範囲90～210ng/dl， T_4 ；サイロキシン栄研，栄研化学，正常範囲5～13 μg /dl)を用いて測定した。血清遊離甲状腺ホルモンのうち， FT_4 の経過が，症例1の1985年3月から1986年1月の間に検討されたが，この FT_4 は市販の T_4 アナログを用いた RIA キット（アマレックス FT_4 ，アマーシャム社製，正常範囲0.8～2.1ng/dl）を用いて測定された。血清 TSH 値は4症例共，市販の高感度 TSH 測定キット（ELSA-TSH，ミドリ十字，正常範囲0.26～3.50 μU /ml）にて，凍結保存した血清を用い測定し直した。血清 Tg 値は抗 Tg 抗体価の低かった症

例 2 でのみ測定できたが, この例の Tg 値は市販の 2 抗体法 RIA キット (サイログロブリン栄研, 栄研化学, 正常範囲16~24ng/ml) を用いて測定した。

2-B) 抗 Tg 抗体価, TRAb 抗体価, MCHA 抗体価の測定

抗 Tg 抗体は50倍希釈した血清50 μ l を市販の RIA キット (サイログロブリン栄研, 栄研化学) を用いて測定し, 抗体価を 125 I-Tg の血清 γ -グロブリンとの結合率 (%) として示した (正常範囲5.5~7.2%)。TRAb 抗体価は市販の RIA キット (TSH レセプター抗体キット, バクスター社, 正常範囲10%以下), MCHA 抗体価はマイクロゾームテスト (富士臓器, 正常範囲10²倍未満) にて測定した。

2-C) 抗甲状腺ホルモン抗体価の測定

25 μ l の血清に10 μ g/ml の 8-anilino-1-naphthalene-sulfonic acid (ANS, 和光純薬工業社製) を含む0.06M バルビタール緩衝液 (pH8.6) 875 μ l を加え, 更に同じバルビタール緩衝液で希釈した 125 I-T₃ (40pg, New England Nuclear 社製, 比放射活性1200 μ Ci/ μ g) 或は 125 I-T₄ (40pg, New England Nuclear 社製, 比放射活性1250 μ Ci/ μ g) を100 μ l 加え総量を1000 μ l とし, 37°C 15時間インキュベートした。その後, 25%ポリエチレングリコール (PEG 6,000, 和光純薬工業社製) を1000 μ l 加え, よく混和の後, 遠心 (2500G, 4°C, 30分) し B/F 分離を行い, 沈渣の放射活性を測定し, 加えた 125 I-T₃或は 125 I-T₄の総放射活性に対する割合を結合率 (%) として求め, それぞれの抗体価 (正常範囲, 125 I-T₃結合率: 3.2~5.3%, 125 I-T₄結合率: 4.3~6.0%) とした。

2-D) 抗甲状腺ホルモン抗体価と抗 Tg 抗体価あるいは血清 Tg 値の関連の検討

それぞれの関連の検討は直線回帰計算を用いて行った。症例 2 と 4 で PSL が投与されていたが, 抗甲状腺剤や甲状腺垂全摘術と各種抗体価との推移ならびに抗甲状腺ホルモン抗体価と抗 Tg 抗体価との関連を検討する目的で, PSL 投与中の抗体価は除外して検討した。

III 実 験 結 果

A: 各症例での抗 Tg 抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価の検討 (Fig. 1, 2, 3, 4)

A-①: 症例 1 (Fig. 1)

PTU 治療中の1985年に抗 T₃抗体の存在が気付かれた。MMI 治療中の1978年 2 月の時点では血清 TSH 値は0.28 μ U/ml, T₄値は7.3 μ g/dl, T₃値も181ng/dl と, いずれも正常値を示していた。この後1980年 6 月までの 2 年間, MMI 治療にもかかわらず, 血清 T₄値のみならず T₃値もしだいに上昇した。また, この間の1978年 2 月~1979年 7 月の抗 T₃抗体価は3.0~5.7%と、正常範囲内の値であったが, 一方抗 Tg 抗体価は74.8~80.4%の範囲の高値を示した。即ち抗 Tg 抗体価が高い時期でも抗 T₃抗体が陰性の時期 (1978年 2 月~1979年 7 月) があった。

1985年 3 月に妊娠第31週で当科を再度受診した際には妊娠中毒症を合併し, 胎児死亡が確認され死産となった。この時期患者は, 理学所見上, 著明な甲状腺機能亢進症状を示していた。また, T₃, T₄, FT₄値はいずれも高値を示していた。血清 TSH 値は0.2 μ U/ml以下と低値を示した。この際の抗 T₃抗体価は13.6%であった。死産直前の1985年 3 月より PTU450mg/日にて治療を開始したが, その後, 抗甲状腺剤の服用が不確実となり甲状腺機能は再び亢進した。1985年11月, 患者は 2 度目の妊娠をしたが妊娠中毒症が悪化し妊娠第 8 週で人工妊娠中絶を受けた。甲状腺機能は抗甲状腺剤の服用が確実となるにしたがい正常化した。

抗 Tg 抗体価は全経過を通じ高値を示していた。しかし, 1985年 3 月妊娠31週で死産直前には66.

8%と最低値を示したものの、死産後の1985年5月には77.9%と再上昇した。その後1985年7月には69.4%にまで低下したが、1985年10月、再度甲状腺機能亢進状態となった時期には78.6%まで上昇した。前述したごとく、抗T₃抗体価は1979年6月までの検討では3.0%から5.7%であり陰性であった。しかし、1985年3月には13.6%と高値を示し、その後抗Tg抗体価の上昇が一層著しくなるのと時期を同じくして上昇し、1985年4月には16.4%と最も高い値を示した。その後、抗T₃抗体価は低下し1985年9月には6.1%となったが、1985年10月には8.5%、同年12月には10.0%まで上昇した。即ち、1985年3月以後の抗T₃抗体価の変化は抗Tg抗体価の変動に平行したと考えられた。抗T₄抗体は全経過を通じて陰性であった。

全経過を通じて、TSH 値は低値又は正常下限値を示し、また TRAb 抗体価及び MCHA 抗体価は著明な高値を持続し、共に大きな変化は認められなかった。

Fig. 1. Serial changes in concentrations of serum TSH (second panel), serum T_3 , T_4 and FT_4 (third panel), TRAb and MCHA (fourth panel) and titers of anti-Tg, anti- T_3 and anti- T_4 antibodies (fifth panel) in Case 1 for 8 years period when antithyroid drugs (first panel, : period in which taking PTU or MMI was not certain) was given.

A-②: 症例 2 (Fig. 2)

MMI 治療中の1982年9月の時点で、主として抗 T_4 抗体の存在が見いだされた。1982年11月頃よりは MMI 或は PTU 治療中にもかかわらず甲状腺機能亢進症状が出現し、血清 TSH 値は $0.2\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下と抑制され、 T_3 値は $428\text{ng}/\text{dl}$ と高値を示した。この際の T_4 値は $25.5\mu\text{g}/\text{dl}$ と、同様に上昇していた。1983年1月抗甲状腺剤の投与を増量したところ、血清 T_4 値は血清 T_3 値と共に正常ないしやや低値まで低下した。また、抗 T_4 抗体の減少を期待して1983年8月から9月まで PSL40 $\sim$ 5mg/日の漸減経口投与を行った。しかし、その後も甲状腺は依然として腫大しており、1983年11月甲状腺亜全摘術が施行された。術後抗甲状腺剤を中止したが、 T_3 値のみならず T_4 値も正常ないしやや低値に低下した。

抗 T_4 抗体価は初めて測定された1982年9月以来、変動はあったものの高値を継続していたが、1983年7 $\sim$ 8月には更に上昇し、19.2%となった。この上昇時期は、TRAb 抗体価の上昇時期と一

Fig. 2. Serial changes in concentrations of serum TSH and Tg (second panel), serum T_3 and T_4 (third panel), TRAb and MCHA (fourth panel) and titers of anti-Tg, anti- T_3 and anti- T_4 antibodies (fifth panel) in Case 2 for 5 years period when antithyroid drugs, PSL and/or Iodide was given, and subtotal thyroidectomy was done (first panel).

致していた。1983年8月、PSL40mg/日より漸減投与時には、抗 T_4 抗体価はTRAb抗体価と共にしだいに低下し、1983年11月には抗 T_4 抗体価は10.1%、TRAb抗体価は9.8%となった。甲状腺全摘術直後には、抗 T_4 抗体価は一時的に上昇した後、再び低下し1985年2月には6.0%となった。しかし、TRAb抗体価は更に低下し続け1984年1月には2.6%となった後、再び上昇し、33.0~44.9%の高値を持続した。血清Tg値は、1983年11月の甲状腺全摘術以前には412~598ng/mlの高値を持続した。甲状腺全摘術直後、血清Tg値は抗 T_4 抗体価と共に一過性に上昇し、721ng/mlとなった後、急速に低下し、その後は20~65ng/mlの範囲を推移した。

MCHA抗体価は測定し得た1982年11月以降、 $40^2 \sim 320^2$ 倍と高値を示したが一定の傾向は示さず、他の抗体とのはっきりした関係は認められなかった。抗 T_3 抗体価は、測定し得た1982年9月以降、5.5~10.0%と正常対照群に比べやや高い値で推移したにとどまり、血清と ^{125}I -Tgとの結合率は、測定し得た1982年9月以降、正常範囲にとどまった。

A-③：症例3 (Fig. 3)

1982年9月抗 T_3 及び抗 T_4 抗体の存在に気付かれたが、1982年4月の治療前には理学的に著明な

Fig. 3. Serial changes in concentrations of serum TSH (second panel), serum T_3 and T_4 (third panel), TRAb and MCHA (fourth panel) and titers of anti-Tg, anti- T_3 and anti- T_4 antibodies (fifth panel) in Case 3 for 4 years period when antithyroid drugs (first panel) was given.

甲状腺機能亢進症状を呈し、血清 TSH 値は $0.2\mu\text{U/ml}$ 以下、 T_3 値、 T_4 値は、それぞれ 452ng/dl 、 $17.2\mu\text{g/dl}$ と高値を示した。直ちに PTU 300mg/日 より治療が開始され、血清 TSH 値、 T_3 値、 T_4 値はすみやかに正常域に入り、甲状腺機能は正常化した。以後、PTU あるいは MMI による治療が行なわれたが、1982年12月と1983年9月～10月に、PTU 又は MMI を減量した所、甲状腺機能亢進症状が出現し、血清 TSH 値は抑制され、 T_3 値、 T_4 値も上昇した。1985年4月～8月の間は、MMI 15mg/日 投与中で、血清 T_3 値、 T_4 値の低下、TSH 値の上昇が認められ、甲状腺機能低下の状態であった。

TRAb 抗体価は、1982年8月には 66.1% であったが、しだいに低下し1983年6月には 31.9% となった。この時期の MCHA 抗体価は、 10^2 倍未満から 10^2 倍の間で推移した。その後、TRAb 抗体価及び MCHA 抗体価は共に上昇し、1983年12月にはそれぞれ 82.0% 、 40^2 倍となった。その後 TRAb 抗体価は漸減し1985年12月には 12.4% となり、MCHA 抗体価は1984年6月以後再び 10^2 倍未満から 10^2 倍の間で推移した。

Fig. 4. Serial changes in concentrations of serum TSH (second panel), serum T_3 and T_4 (third panel), TRAb and MCHA (fourth panel) and titers of anti-Tg, anti- T_3 and anti- T_4 antibodies (fifth panel) in Case 4 for 2 years period when antithyroid drugs and PSL (first panel) was given.

抗 Tg 抗体価は1983年12月～1984年3月と1985年4月～8月に上昇したが、これらは抗 T₃, 抗 T₄ 抗体価の上昇時期と一致し、しかも前者の時期は TRAb 抗体価及び MCHA 抗体価の、後者の時期は血清 TSH 値の、上昇時期とそれぞれほぼ一致していた。それ以外の時点では、血清と¹²⁵I-Tg との結合率は低値にとどまった。

A-④：症例4 (Fig. 4)

1986年2月抗 T₃, 抗 T₄抗体の存在が発見されたが、MMI 単独あるいは MMI と PSL 併用治療中の1986年2月から1987年11月まで全経過を通じて理学的には euthyroid であった。この間、血清 TSH 値は正常ないしやや高値、T₃値と T₄値は、いずれも正常範囲で推移した。

抗 Tg 抗体価は1986年2月には58.8%であったが、しだいに低下し同年10月には41.6%となった。1986年10月より抗 Tg, 抗 T₃, 抗 T₄抗体価の減少を期待し、PSL40～5mg/日漸減投与を4週間行なったところ、抗 Tg 抗体価には一定の影響は認められなかったが、抗 T₃, 抗 T₄抗体価は投与前後で、それぞれ25.6%から18.7%へ、44.0%から38.5%へと低下した。しかし、PSL の減量、中止後、同年11月下旬より、抗 Tg 抗体価は再上昇し、同年12月下旬には59.1%となった。同時期に抗 T₃抗体価も18.7%から25.7%へ再上昇した。その後、抗 Tg 抗体価は一時的にやや低下したが、1988年1月までの間、45.1～59.1%の高値を持続した。抗 T₃, T₄抗体価は1986年2月には、それぞれ57.6, 47.0%であったが、治療経過と共に、1987年9月には、それぞれ16.1, 22.4%となった。しかし、依然として高値に留まった。

TSH 値は、一時高値を示した時期もあったが、ほとんどの時期は正常範囲内の値を示し、抗 Tg, 抗 T₃, 抗 T₄抗体価との関係ははっきりしなかった。全経過を通じ、TRAb 抗体価は陰性であり、MCHA 抗体価は陽性であったが、共に大きな変化なく推移した。

Fig. 5. A; Correlation between titers of anti-Tg and anti-T₃ antibodies in Case 1 (○: Negative anti-T₃ antibodies (1978–79). ●: Positive anti-T₃ antibodies (1985–86)).

B; Correlation between titers of anti-Tg and anti-T₃ (upper panel) or anti-T₄ (lower panel) antibodies in Case 3.

C; Correlation between titers of anti-Tg and anti-T₃ (upper panel) or anti-T₄ (lower panel) antibodies in Case 4.

Period during PSL administration was excluded from the study (see text).

B: 各症例での抗 Tg 抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価の相関の検討 (Fig. 5)

B-①: 症例 1 の抗 T₃抗体価と抗 Tg 抗体価の相関 (Fig. 5A)

抗 T₃抗体が陽性であった時期 (II: ●) 及び抗 T₃抗体が陰性であった期間 (○) を含めた全経過観察期間 (I: ○&●) の血清で, それぞれの抗 T₃抗体価と抗体価の相関を検討したところ, いずれの期間でも両者間に有意な相関関係は認められなかった (I: 相関係数 $r = -0.34$, II: $r = -0.23$)。

B-②: 症例 3 の抗 T₃或は抗 T₄抗体価と抗 Tg 抗体価の相関 (Fig. 5B)

全経過観察期間中 (●) の抗 T₃或は抗 T₄抗体価と抗 Tg 抗体価の相関を検討したところ, 共にそれぞれ, 有意な正の相関が認められた (それぞれ, 相関係数 $r = 0.72$ ($p < 0.01$), 0.58 ($p < 0.01$))。

B-③: 症例 4 の抗 T₃或は抗 T₄抗体価と抗 Tg 抗体価の相関 (Fig. 5C)

PSL 投与期間中を除く経過中 (●) の抗 T₃抗体価と抗 Tg 抗体価の間には, 有意な正の相関が認められた (相関係数 $r = 0.56$, $p < 0.05$)。しかし, 抗 T₄抗体価と抗 Tg 抗体価の間には, 有意な相関関係は認められなかった (相関係数 $r = -0.13$)。

C: 抗 Tg 抗体の陰性であった症例 2 の抗 T₄抗体価と血清 Tg 値の相関 (Fig. 6)

PSL 投与期間中を除く経過観察期間中 (●) の抗 T₄抗体価と血清 Tg 値の相関を検討したところ, 両者間に有意な正の相関が認められた (相関係数 $r = 0.75$, $p < 0.01$)。

Fig. 6. Correlation between concentrations of serum Tg (B; lower panel) and titers of anti-T₄ antibodies in Case 2. Period during PSL administration was excluded from the study (see text).

IV 考 案

抗甲状腺ホルモン抗体陽性橋本病や Graves 病例において, 抗甲状腺ホルモン抗体価の変動と治療効果との関連を長期にわたり検討した報告は, 内外共にこれまで全く認められない。以前我々は, 橋本病 3 例において長期間にわたる甲状腺ホルモン治療中の抗 Tg 抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価の相関を検討し, 治療法に無関係に両者間に正の相関があることを認めた⁹⁾。本研究において, 我々は, 長期間抗甲状腺剤 (3 例) 或は甲状腺全摘術との併用 (1 例) による治療の経過を追うことができた抗甲状腺ホルモン抗体陽性 Graves 病 4 例で, 同様の検討を行った。

現在まで, Tg 以外の抗甲状腺ホルモン抗体の抗原として, T₃-免疫グロブリン複合物⁹⁾, 細胞核の甲状腺ホルモン受容体¹⁵⁾の可能性も提唱されているが, いずれも実験的事実を伴わず, その根拠

は希薄であり、Tg が現在最も可能性の高い抗原と考えられている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。今回の対象例4例では、症例2と4で経過中の一時期 PSL が投与された。今回我々は、抗甲状腺剤や甲状腺全摘術と各種抗体価との推移ならびに抗甲状腺ホルモン抗体価と抗 Tg 抗体価との相関を検討することを目的としたため、この PSL 投与期間中の各種抗体価の変動は除外して検討を加えた。うち症例2では、抗 Tg 抗体が陰性であり、したがって、この症例2を除くと、症例3の抗 T₃、抗 T₄抗体価、及び症例4の抗 T₃抗体価と抗 Tg 抗体価の間には、有意の正の相関が認められた。即ち、少なくともこれら症例3、4の抗甲状腺ホルモン抗体は Tg 分子内の甲状腺ホルモンを含んだ抗原決定基を認識した抗体であることがかなりに示唆された。ただ、症例1の抗 T₃抗体価及び症例4の抗 T₄抗体価と抗 Tg 抗体価の間には、それぞれ有意な相関は認められなかった。うち、症例1の抗 T₃抗体価の変動は抗 Tg 抗体価と概略は似た変動を示しはしたが、抗 Tg 抗体価が高値を示していた経過初期でも抗 T₃抗体価は陰性で、また5年後抗 Tg 抗体価が同じ高値を持続していた時期に抗 T₃抗体価が高値を示しはしたが、一時的であった。症例4では、抗 Tg 抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価の長期経過中、両者が明らかに解離する時期も認められた。これら症例1、4の結果は、症例によっては、① Tg が抗甲状腺ホルモン抗体の抗原でない可能性、② Tg が抗甲状腺ホルモン抗体の抗原ではあるが、個体の側の免疫系による Tg の抗原決定基の認識が長期間のうちには変化したためという可能性、等を示唆する。更に興味あることには、抗 T₄抗体が陽性であった症例2の全経過中、及び抗 Tg 抗体価と抗 T₃及び抗 T₄抗体価が正に相関した症例3の経過中の一時期、抗甲状腺ホルモン抗体が陽性であったにもかかわらず、抗 Tg 抗体価は陰性であった。この成績も、① Tg が抗甲状腺ホルモン抗体の抗原でない時期のある可能性、② Tg が抗甲状腺ホルモン抗体の抗原ではあったが、¹²⁵I-Tg の結合率が低いため、今回我々が使用した測定キットでは検出できなかった抗 Tg 抗体が存在し、その一部が抗甲状腺ホルモン抗体となっていた可能性、等をも示唆する。

前回我々は、橋本病において、抗甲状腺ホルモン抗体価と血清 TSH 値が平行して変動する事を見だし、TSH による血中 Tg の上昇と抗甲状腺ホルモン抗体産生との関係について言及した⁶⁾。今回の Graves 病での検討では、症例2或は3で、甲状腺機能が低下した時期に、血清 TSH 値の上昇のみならず、抗甲状腺ホルモン抗体価も上昇した。しかし、これらの症例2或は3でも、血清 TSH 値と抗甲状腺ホルモン抗体価の変動が一致しない時期が認められた。また症例1或は4では、両者は無関係に変動した。Graves 病では、甲状腺に対する刺激物質として、TSH の他に TRAb も考えられている²⁾。症例2或は3では、TSH 値の上昇とは異なる時期に、TRAb 抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価が共に上昇した時期があり、うち症例3では、この時期、抗 Tg 抗体価も同時に上昇していた。また抗 Tg 抗体が陰性であった症例2でも、血清 Tg 値は高値を持続していた。これらの成績は、TSH や TRAb の甲状腺に対する刺激作用により Tg が血中に流出し、その結果抗 Tg 抗体価が、更には抗甲状腺ホルモン抗体価が、上昇したという機序を示唆する。しかし、TRAb には、TSH 様作用を持つ刺激性抗体の他に作用を抑制する阻害型抗体の存在も報告されており¹¹⁾²⁾断定はできない。しかも、症例1、4では、TRAb 抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価は、一致した動きを示さなかった。

症例2と4において、MMI との併用で PSL が投与された。症例2(抗 Tg、抗 T₃抗体は陰性)では、抗 T₄抗体価が PSL 投与により一時的に低下し、症例4では抗 T₃、抗 T₄抗体価共に PSL 投与により一時的に低下したが、抗 Tg 抗体価は必ずしも低下しなかった。これらの2症例の結果は、うち症例4では抗体価の自然経過による変動の可能性も否定できないが、PSL 投与により抗甲状腺ホ

ルモン抗体産生は抑制されたが, 抗 Tg 抗体産生は抑制されなかったため, という可能性を示唆する。

抗 T_3 抗体の T_3 測定のアッセイ系への干渉について考察すれば, 次のようである。主として抗 T_3 抗体が認められた症例 1 では, 1985 年 4 月にのみ抗 T_3 抗体が 16.4% と高値を示し, この時期に一致して T_3 値が高値を示した。この症例 1 では, この時期の抗 T_3 抗体の結合定数或は結合能の測定を行ってはいないが, おそらくは, これらが大きいため T_3 測定のアッセイ系に干渉し, T_3 測定値が見かけ上, 実際より高値を示したものと考えられる。この例のその他の時期では, 血清 T_3 値は抗 T_3 抗体による影響は受けていなかったと考えられる。症例 2, 3, 4 では, 血清 T_3 値, T_4 値は共に臨床症状や血清 TSH 値に見合った値を示し平行して推移した。このことは, これらの症例では, 抗 T_3 或は抗 T_4 抗体は, T_3 或は T_4 測定キットに第 1 抗体として使用されている抗 T_3 或は抗 T_4 抗体に比べて, 結合定数, 結合能, 又はそれら両者が小さく, 治療経過によってこれが変わらなかったため, 全経過にわたり測定成績に大きい影響を及ぼさなかったものと思われた。実際我々が経験した抗甲状腺ホルモン抗体陽性例 26 例中, 甲状腺ホルモンの RIA への明かな干渉が認められたのは 12 例 (46.2%) であり⁵⁾, 抗体の存在は, 必ずしも RIA での甲状腺ホルモン測定値の異常値をひきおこすとは限らないと考えられる。

V 結 語

抗甲状腺ホルモン抗体陽性 Graves 病 4 例の治療経過中の抗甲状腺ホルモン抗体価と抗 Tg 抗体価の変動を検討した。その結果, 2 例において, 抗 Tg 抗体価と抗 T_3 , 抗 T_4 抗体価が共に (1 例), 或は抗 T_3 抗体価のみ (1 例) が正に相関した。後者の例では抗 T_4 抗体価は相関しなかった。他の抗 T_3 抗体陽性例 (1 例) では, 抗 Tg と抗 T_3 抗体価は相関しなかった。残りの 1 例では抗 Tg 抗体陰性で, Tg 値と抗 T_4 抗体価が正に相関した。これらの結果より, 少なくとも 4 例中 3 例での抗甲状腺ホルモン抗体と抗 Tg 抗体或は Tg との関連が示唆された。

本論分の要旨は, 第 61 回日本内分泌学会秋期大会 (昭和 63 年 11 月, 大阪) にて発表した。

本研究は, 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 (班長 竹田亮祐教授), 厚生省特定疾患「間脳下垂体機能障害」調査研究班 (班長 清水直容教授) の研究助成金によった。

文 献

- 1) 網野信行, 玉置治夫: TSH レセプターとバセドウ病。臨床科学。23: 1105—1111, 1987.
- 2) Burman, K.D. and Baker, J.R. Jr.: Immune Mechanisms in Graves' Disease. *Endocrine Rev.*, 6: 183—232, 1985.
- 3) Hehrmann, R., Höffken, B., von zur Mühler, A., Creutzig, H., Thiele, J. and Hesch, R.-D.: Anti thyroid hormone autoantibodies under experimental and clinical conditions. *Horm. Metab. Res.*, 9: 326—332, 1977.
- 4) Kojima, N., Sakata, S., Nakamura, S., Kamikubo, K., Okuyama, M. and Miura, K.: Age- and sex-related differences of serum thyroxine binding globulin (TBG) in healthy subjects. *Acta Endocrinol.*, 104: 303—306, 1983.
- 5) Kojima, N., Sakata, S., Nakamura, S., Nagai, K., Komaki, T., Matsuda, M., Takuno, H., Takamatsu, J., Tokimitsu, N. and Miura, K.: Clinical features of patients with thyroid hormone autoantibodies. 163—

166. Ed. by S. Nagataki and K. Torizuka, *The Thyroid 1988*, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford, 1988.

6) 小牧卓司, 坂田茂樹, 中村重徳, 松田雅文, 小嶋範子, 三浦清: 抗甲状腺ホルモン抗体陽性橋本病3例における甲状腺ホルモン或は糖質ステロイド長期治療経過中の抗サイログロブリン抗体価と抗甲状腺ホルモン抗体価の推移。日内分泌会誌。65: 615-626, 1989.

7) 中村重徳, 村山正憲, 小嶋範子, 上久保啓太, 坂田茂樹, 安田圭吾, 三浦清: 橋本病, 甲状腺機能亢進症における抗甲状腺ホルモン自己抗体の検討。日内分泌会誌。59: 1597-1607, 1983.

8) Nakamura, S., Sakata, S., Shima, H., Komaki, T., Kojima, N., Kamikubo, K., Yasuda, K. and Miura, K.: Thyroid hormone autoantibodies (THAA) in two cases of Graves' disease: Effect of antithyroid drugs, prednisolone, and subtotal thyroidectomy. *Endocrinol. Japon.*, 33(6): 751-759, 1986.

9) Pearce, C.J., Byfield, P.G.H., Edmonds, C.J., Lalloz, M.R.A. and Himsworth, R.L.: Autoantibodies to thyroglobulin crossreacting with iodothyronines. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 15: 1-10, 1981.

10) Pudek, M.R. and McIntosh, H.W.: Triiodothyronine-binding immunoglobulin in a euthyroid patient. *Clin. Biochem.*, 14: 142-145, 1981.

11) 坂田茂樹, 中村重徳, 小嶋範子, 奥山牧夫, 三浦清, 樽谷修, 相原雄幸, 奥田研爾: 抗甲状腺ホルモン抗体産生機序に関する研究1. ヒトthyroglobulinを抗原とした家兎およびマウスでの抗体産生について。日内分泌会誌。59: 67-71, 1983.

12) Sakata, S., Okuda, K., Aihara, Y., Tanaka, Y., Nakamura, S., Komaki, T., Tarutani, O. and Miura, K.: Genetic control of the production of anti-thyroid hormone antibodies in mice immunized with human thyroglobulin. *Immunol. Invest.*, 15: 481-492, 1986.

13) Sakata, S., Nakamura, S., Komaki, T., Matsuda, M., Kojima, N., Tarutani, O. and Miura, K.: Autoimmune recognition of thyroglobulin and thyroid hormone in rabbits. *J. Prot. Chem.*, 5(6): 407-415, 1986.

14) 坂田茂樹, 小牧卓司, 松田雅文, 伊藤康文, 堀谷登美子, 足立佳代子, 三浦清: 抗甲状腺ホルモン抗体陽性Graves病の2例。日臨免誌。10: 301-308, 1987.

15) Young, D. W., Kemppainen, R. J. and Sartin, J. L.: Characterization of canine triiodothyronine (T3) autoantibodies and their effect on total T3 in canine serum. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 188: 219-228, 1988.

(受付日: '88. 9. 9)