低抗甲状腺マイクロゾーム抗体価例における 甲状腺機能異常の頻度について

島根医科大学第一内科

野 津 和 巳, 岡 暢 之
古 家 寛 司, 加 藤 讓

Incidence of Abnormal Thyroid Function in Patients with Low Titers of Thyroid Microsomal Antibodies

**Kazumi NOTSU, Nobuyuki OKA,
Hiroshi FURUYA and Yuzuru KATO**

First Division, Department of Medicine,
Shimane Medical University, Izumo 693, Japan

The incidence of abnormal thyroid function related to autoimmune disorders was examined in a district of Shimane Prefecture in 1988. Thyroid microsomal antibodies (MCPA) in sera were measured in a general population of 1,646, including 678 males and 968 females, aged 57.8 ± 14.8 (mean $\pm$ SD) yr. MCPA titer was defined as high ($<1:128$), low (1:16, 1:32, 1:64) or negative ($<1:16$) according to the highest dilution of test serum capable of agglutinating gelatin particles coated with the appropriate antigen. Test of MCPA revealed high titers in 141 subjects (group A), low in 43 subjects (group B) and negative in 1,462 (group C). Twenty-four patients with overt thyroid disorders were found in groups A and B: five with Graves' disease, two with Hashimoto's thyroiditis and 15 with goiter in group A, and two with goiter in group B. In the remaining 119 subjects in group A and 41 subjects in group B, serum free T₄ (FT₄) and TSH levels were measured. According to abnormalities in the levels of serum FT₄ and/or TSH, their thyroid function was divided into the following 3 subgroups: 1) hyperthyroid (FT₄ >2.0 ng/dl, TSH $<0.4 \mu$ U/ml), 2) latent hypothyroid ($0.8 < \text{FT}_4 < 2.0$ ng/dl, TSH $>5.0 \mu$ U/ml) and 3) hypothyroid (FT₄ <0.8 ng/dl, TSH $>5.0 \mu$ U/ml). The hyperthyroid group consisted of two patients in group A and one in group B. Ten latent hypothyroid patients were found in group A and two in group B. Hypothyroidism was found in four patients in group A. The incidence of abnormal thyroid function was not different between group A (16 out of 119, 13.4%) and group B (three out of 41, 7.3%). Graves' disease and primary myxedema were found in one patient each in group B; these patients had no subjective symptoms but showed low titers of MCPA. These findings suggest that not only high titers of MCPA but also low titers of MCPA are closely related to abnormal thyroid function.

緒 言

自己免疫性甲状腺疾患の指標となる血中抗甲状腺抗体は、日常臨床においては赤血球（あるいは人工担体）凝集反応を利用した抗甲状腺マイクロゾーム抗体（抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体）、抗サイログロブリン抗体により検出される。この血中抗甲状腺抗体価は、連続希釈血清により、一般に1:100以上の希釈倍率において凝集反応が認められた場合に陽性と判定される。血中抗甲状腺抗体陽性は、甲状腺組織への炎症性細胞浸潤を意味すると考えられている²⁾³⁾⁸⁾。しかしながら1:20程度の希釈倍率で凝集反応を示す低抗体価例において、甲状腺組織への炎症性細胞浸潤を認めた報告もある¹⁴⁾。

我々は以前に地域住民検診において、血中抗甲状腺抗体を検索し、甲状腺腫を認めず、その抗体価が希釈倍率1:100以上の陽性を呈したいわゆる無症候性自己免疫性甲状腺炎例に甲状腺機能異常を有する症例が存在し⁹⁾、臨床経過を追跡中にバセドウ病あるいは粘液水腫を発症する場合があることを報告した¹¹⁾¹²⁾。今回抗甲状腺マイクロゾーム抗体検査において低抗体価を示した症例の、血中甲状腺ホルモンを測定し、甲状腺機能異常症の出現頻度について従来の基準による陽性例と比較検討した。

対 象 と 方 法

昭和63年7月、島根県桜江町にて施行した地域住民検診受診者を対象とした。全受診者1,646例中男性は678例、女性は968例であった。年齢は19才から89才に分布し、その平均および標準偏差は 57.8 ± 14.0 才であった。全例に詳細な問診、診察を施行し、甲状腺疾患の有無、甲状腺疾患に関する既往歴の有無を検索した。空腹時に全例から採血し、採血後すみやかに血清に分離し、抗甲状腺抗体、甲状腺ホルモンなどの測定まで -20°C に血清を保存した。全例の血清について、血中抗甲状腺抗体を、市販の人工担体凝集反応を利用した抗甲状腺マイクロゾーム抗体（以下 MCPA）測定キット（富士レビオ）で測定した。希釈倍率は1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512, 1:1024とした。1:128以上の希釈血清で凝集反応が認められたものを陽性群（A 群）、1:16, 1:32および1:64の希釈血清で凝集反応の認められたものを弱陽性群（B 群）、1:16の希釈血清で凝集反応の認められないものを陰性群（C 群）とした。A 群、B 群については病歴、現症から明らかな顕性甲状腺疾患のあるものを除外し、残りの全例において血中遊離 T4（以下 FT4）と高感度 TSH（以下 TSH）を市販の RIA キットを用いて測定した（FT4；アマーシャム薬品、TSH；第一 RI 研究所）。C 群において甲状腺疾患の既往、甲状腺腫大などを欠き、一般血液検査（Hb, Ht, T.P., T-Chol, T.G., GOT, GPT, Al-P, γ -GTP）および心電図が正常で、肥満あるいはない（肥満度 $\pm 20\%$ 未満）症例51例を任意抽出し、正常対照群とした。これら対照群においても血中 FT4, TSH を測定した。いずれの群においても FT4, TSH の測定値より、甲状腺機能亢進症あるいは粘液水腫の疑われた症例については遊離 T3（以下 FT3）、抗 TSH 受容体抗体（以下 TBII）をそれぞれ市販の RIA キット（FT3；アマーシャム薬品）、RRA キット（TBII；バクスター社）にて測定した。TBII は $+10\%$ 以上を陽性と判定した。

（肥満度 $\pm 20\%$ 未満）症例51例を任意抽出し、正常対照群とした。これら対照群においても血中 FT4, TSH を測定した。いずれの群においても FT4, TSH の測定値より、甲状腺機能亢進症あるいは粘液水腫の疑われた症例については遊離 T3（以下 FT3）、抗 TSH 受容体抗体（以下 TBII）をそれぞれ市販の RIA キット（FT3；アマーシャム薬品）、RRA キット（TBII；バクスター社）にて測定した。TBII は $+10\%$ 以上を陽性と判定した。

甲状腺機能異常症の出現頻度は χ^2 検定にて有意差を判定した。各群間の血中 FT4 値、TSH 値については、一元配置分散分析後 t 検定にて有意差を判定した。なお血中 TSH 値の有意差の検定は、対数変換後に推計処理した。

成 績

MCPA が血清希釈倍率1:128以上で陽性を呈した A 群は, 男31例 (4.6%), 女110例 (11.4%) の計141例 (8.6%) であり, 年齢は 60.6 ± 12.1 (平均および標準偏差) 才であった。1:16, 1:32 あるいは1:64の希釈倍率で凝集反応の認められた B 群は男14例 (2.1%), 女29例 (3.0%) の計43例 (2.6%) であり, 年齢は 58.1 ± 12.3 (平均および標準偏差) 才であった。MCPA 陰性は1,462例であり, このうち今回の検診で通常採血項目, 現症を含め異常なしと判定された対照群51例 (C 群) は男16例, 女35例, 平均年齢およびその標準偏差は 54.3 ± 16.9 才であった。

問診により A 群のうち5例にバセドウ病の既往があり, 2例に橋本病の治療歴が認められた。その他診察時甲状腺腫大を認めた症例が A 群に15例, B 群に2例存在した。すなわち A 群141例中22例 (15.6%), B 群43例中2例 (4.7%) の計24例 (13.0%) に顕性甲状腺疾患が存在した。一方 MCPA 陰性の1,462例ではバセドウ病の既往が1例 (0.07%) に, 甲状腺腫大が22例 (1.5%) に認められた (表1)。

Table. 1 Incidence of overt thyroid disorders in individual group.
A: with high titers of thyroid microsomal antibodies in the sera, B: with low titers of thyroid microsomal antibodies, C: control subjects.

Group	number of cases	Overt Thyroid Disorders				Total (%)
		Past History	Under Treatment		Goiter (+)	
			Graves	Hashimoto		
A	141	2	3	2	15	22 (15.6)
B	43	0	0	0	2	2 (4.7)
C	1,462	1	0	0	22	23 (1.6)

A, B 群の残りそれぞれ119例, 41例と C 群51例について血中 FT 4 (図1), TSH (図2) を測定した。A, B, C 各群における FT 4 値 (平均±標準偏差) はそれぞれ 1.2 ± 0.6 ng/dl, 1.2 ± 0.3 ng/dl, 1.1 ± 0.2 ng/dl であり, 各群間に有意差を認めなかった。TSH 値の平均値 (-1SD - +1SD) は A 群 $2.4 (0.9-6.8)$ μ U/ml, B 群 $1.9 (0.7-5.0)$ μ U/ml, C 群 $1.6 (1.1-2.4)$ μ U/ml であり, A, B, C の順で平均値は漸減したが, 各群間に有意差を認めなかった。

TSH 値, FT 4 値について, 我々の施設におけるそれぞれの正常値 (0.4μ U/ml $\leq$ TSH $\leq 5.0 \mu$ U/ml, 0.8 ng/dl $\leq$ FT 4 ≤ 2.0 ng/dl) を逸脱する症例を抽出し, 表2のように分類した。すなわち TSH 値が 0.4μ U/ml 未満で FT 4 値が 2.0 ng/dl 以上の症例を甲状腺機能亢進, 同じく TSH 値が 0.4μ U/ml 未満で, FT 4 値が正常域のものを潜在性甲状腺機能亢進, TSH 値が 5.1μ U/ml 以上, FT 4 値が正常域のものを潜在性甲状腺機能低下, TSH 値が 5.1μ U/ml 以上, FT 4 値が 0.8 ng/dl 未満のものを原発性甲状腺機能低下と判定した。

その結果甲状腺機能亢進は A 群で2例 (1.7%), B 群で1例 (2.4%), 潜在性甲状腺機能亢進は両群で認められず, 潜在性甲状腺機能低下は A 群で10例 (8.4%), B 群で2例 (4.9%), 原発

性甲状腺機能低下は A 群で4例 (3.4%) 認められた。C 群51例の血中甲状腺ホルモン, TSH 値はいずれも全例正常域内にあった。

Fig. 1 Serum free T₄ levels in patients with high titers (group A: open circle) or low titers (group B: closed circle) of thyroid microsomal antibodies and control subjects (group C: open square).

Fig. 2 Serum TSH levels (log scale) in patients with high titers (group A: open circle) or low titers (group B: closed circle) of thyroid microsomal antibodies and control subjects (group C: open square).

以上より, 甲状腺機能に何らかの異常を認めた症例は, A 群119例中16例 (13.4%), B 群41例中3例 (7.3%) であった。これらの甲状腺機能異常の出現頻度を A, B 両群で χ^2 検定にて比較検討したが, 有意差は認められなかった。

上記の判定により抽出された甲状腺機能亢進症3例 (A 群2例, B 群1例), 潜在性甲状腺機能低下症12例 (A 群10例, B 群2例) および甲状腺機能低下症4例 (いずれも A 群) の年齢, 性, MCP A 抗体価, TSH 値, FT 4, FT 3値, TBII 値を表3に示した。症例1, 2, 3はいずれも TSH 値は測

Table. 2 Incidence of patients with abnormal thyroid function in individual group. Patients were divided into four groups according to serum free thyroxine and TSH levels.

Thyroid Function	Groups		
	A (%)	B (%)	C (%)
Hyperthyroid (TSH<0.4, FT4>2.0)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (0)
Latent Hyperthyroid (TSH<0.4, 0.8 $\leq$ FT4 $\leq$ 2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Latent Hypothyroid (TSH>5.0, 0.8 $\leq$ FT4 $\leq$ 2.0)	10 (8.4)	2 (4.9)	0 (0)
Hypothyroid (TSH>5.0, FT4<0.8)	4 (3.4)	0 (0)	0 (0)
Total	16* (13.4)	3** (7.3)	0 (0)

* vs. **, not significant (CHI-Square)

Table. 3 Serum thyroid hormone levels and titers of thyroid microsomal antibodies and anti - TSH - receptor antibodies in patients with abnormal thyroid function.

Hyperthyroid								
Pt	Age	Sex	MCPA	TSH(uU/ml)	FT4(ng/dl)	FT3(pg/ml)	TBII(%)	Group
1	50	W	<1:1,024	<0.01	2.5	6.0	+ 6.6	A
2	68	M	<1:1,024	<0.01	7.7	11.1	+34.0	A
3	68	M	1: 64	<0.01	2.4	5.9	+14.4	B
Pt; patients number								
Latent Hypothyroid								
Pt	Age	Sex	MCPA	TSH(uU/ml)	FT4(ng/dl)	FT3(pg/ml)	TBII(%)	Group
4	34	W	<1:1,024	8.7	1.0	3.4	n.t.	A
5	54	M	<1:1,024	7.8	1.0	2.8	n.t.	A
6	60	W	<1:1,024	5.6	1.0	3.3	<1.0	A
7	60	W	<1:1,024	5.8	1.1	4.4	<1.0	A
8	61	M	<1:1,024	6.3	1.0	3.9	<1.0	A
9	63	W	<1:1,024	6.5	0.9	3.7	<1.0	A
10	65	M	<1:1,024	10.2	0.8	4.9	<1.0	A
11	66	W	<1:1,024	8.1	0.8	2.8	+1.8	A
12	67	W	<1:1,024	5.4	0.8	2.7	n.t.	A
13	71	W	<1:1,024	7.2	1.0	3.2	<1.0	A
14	64	W	1: 64	12.1	0.9	3.0	<1.0	B
15	72	W	1: 32	5.6	0.9	2.6	n.t.	B
n.t.; not tested								
Hypothyroid								
Pt	Age	Sex	MCPA	TSH(uU/ml)	FT4(ng/dl)	FT3(pg/ml)	TBII(%)	Group
16	51	W	<1:1,024	37.8	0.7	2.7	<1.0	A
17	62	W	<1:1,024	12.1	0.7	3.0	<1.0	A
18	67	W	<1:1,024	45.5	0.5	2.5	<1.0	A
19	75	W	<1:1,024	61.6	0.4	2.2	<1.0	A

定感度以下であり、症例1および3は軽度のFT 4増加 (2.5ng/dl, 2.4ng/dl), 症例2はFT 4値7.7ng/dl, FT 3値11.1pg/mlと明らかな異常高値を示した。TBII 値は、症例1では陰性、症例2および症例3ではそれぞれ34.0%, 14.4%と陽性であった。しかしながらいずれの症例においても検診時明らかな甲状腺機能亢進症状、所見を認めなかった。

潜在性甲状腺機能低下症12例では、TSH 値5.4-12.1 μ U/mlと軽度上昇、FT 4値0.8-1.1ng/dl, FT 3値2.6-4.9pg/mlと共に正常域内であり、TBII はいずれも陰性であった。甲状腺機能低下症の4例はTSH 値12.1-61.6 μ U/mlと異常高値、FT 4値は0.4-0.7ng/dl, FT 3値2.2-3.0pg/mlであり共に低値あるいは正常下限値であった。TBII 値はいずれも陰性であった。

考 案

自己免疫性甲状腺疾患の指標となる赤血球（あるいは人工担体）凝集反応を利用した抗甲状腺抗体の検出に際して、連続希釈血清において1:100以上で凝集を認めたものを一般に陽性と判定している。しかしながら、血清希釈率1:20程度の低抗体価例においても甲状腺組織への炎症性細胞浸潤を認めた報告がある¹⁰⁾。従って1:100未満の低抗体価例においても自己免疫機序に伴う甲状腺機能異常症を認める可能性が示唆される¹¹⁾。また一般に抗サイログロブリン抗体陽性例は、ほとんど全例が抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性である⁷⁾¹⁴⁾。従って集団検診での抗体スクリーニングでは後者のみで十分目的に合致しようと推測される¹⁰⁾。

以上の観点から、今回集団検診で得られた血清について抗甲状腺マイクロゾーム抗体が1:16-1:64でのみ凝集反応を認めた症例を抽出し、一般に抗体陽性と判定される1:128以上で凝集反応を認めた症例と比較し、甲状腺機能異常症の出現頻度の差の有無について検討した。顕性甲状腺疾患は除外した。その結果、低抗体価例でも甲状腺機能異常症と診断される症例が通常の抗体陽性例と同様の頻度で見いだされた。無症候性自己免疫性甲状腺炎の自然経過を追跡する上で、これら機能異常例の注意深い経過観察が必要である⁵⁾⁶⁾¹³⁾。

甲状腺機能亢進症と診断した3症例のうち、症例1はTBII 陰性であり、問診時前頸部疼痛の訴えなどを欠くことから、無痛性甲状腺炎の可能性も示唆された。甲状腺シンチグラフィによる検索、血中サイログロブリンを含む血中甲状腺ホルモンなどの継続的測定が必要と推測された。症例2および3はTBII 陽性から、共にバセドウ病に伴う甲状腺機能亢進症と推測された。再度問診を施行したが、動悸、体重減少、手指振戦などの症状を欠き、甲状腺腫を認めないことから、検診時にバセドウ病の診断を下すことは困難であった。その後の甲状腺シンチグラフィやTRH 負荷テストにより診断は確定されたが、抗体スクリーニングにより初めて診断可能であったバセドウ病として極めて興味ある症例である。このことは一般に抗甲状腺抗体陰性として判定されているバセドウ病例の中に、低抗体価例が存在する可能性を示唆している。

潜在性甲状腺機能低下症と診断した症例4から15については、A 群の症例10, B 群の症例14でTSH 値は10.0 μ U/ml 以上の高値であり、原発性甲状腺機能低下症に近い状態と推測された。前述の如く、抗体陰性のバセドウ病同様、低抗体価の粘液水腫あるいは橋本病例の存在する可能性が示唆されたことは注目される。

甲状腺機能低下症の4例（症例16-19, いずれもA 群）はいずれも甲状腺ホルモン剤による補充療法が必要と判定された。今回の検索でTBII は潜在性を含めた甲状腺機能低下症においてすべて陰性であり、blocking type の抗体⁴⁾の存在は認められなかった。

以上のように, 今回の住民検診での検索成績から, 従来の抗体陽性例のみならず, 低抗体価例の甲状腺機能の検索と, 継続的経過観察が重要であると結論された。

結 語

1,646例の地域集団を対象として抗甲状腺抗体(MCPA)を測定し, 以下の成績を得た。

1) 抗体価が1:128以上の陽性例が141例(8.6%), 1:16-1:64で凝集反応の認められた弱陽性例が43例(2.6%)存在した。

2) 顕性甲状腺疾患を除く陽性119例, 弱陽性41例のうち, 潜在性を含めた甲状腺機能異常症の出現率は, 陽性16例(13.4%), 弱陽性3例(7.3%)であり, 両群の出現率に有意差は認められなかった。

なお本論文の要旨は, 第61回日本内科学会中国四国合同地方会(平成元年11月, 岡山市)にて報告した。

文 献

- 1) Amino, N., Hagen, S.R., Yamada, N. and Refetoff, S.: Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Clin. Endocrinol., 5: 115-125, 1975.
- 2) Anderson, J.W., McConahey, W.M., Alarcon-Segovia, D. and Warkin, K.G.: Diagnostic value of thyroid antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab., 27: 937-944, 1967.
- 3) Bastenie, P.A., Neve, P., Bonnyns, M., Vanhaelst, L. and Chailly, M.: Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis: A condition of latent hypothyroidism. Lancet, 1: 915-918, 1967.
- 4) Endo, K., Kasagi, K., Konoshi, J., Ikekubo, K., Okuno, T., Takeda, Y., Mori, T. and Torizuka, K.: Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' Disease and Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 734-739, 1978.
- 5) Gordin, A., Heinonen, O.P., Saarinen, P. and Lamberg, B.A.: Serum-thyrotropin in symptomless autoimmune thyroiditis. Lancet, 1: 551-554, 1972.
- 6) Hawkins, B.R., Cheah, P.S., Dawkins, R.L., Whittingham, S., Burger, H.G., Patel, Y., Mackay, I.R. and Welborn, T.A.: Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. Lancet, 2: 1057-1059, 1980.
- 7) 森 英光, 網野信行: 抗サイログロブリン抗体, 抗マイクロソーム抗体の検出. Medicina, 16: 1768-1769, 1979.
- 8) Mori, T. and Kriss, J.P.: Measurement by competitive binding radioassay of serum antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab., 33: 688-698, 1971.
- 9) 野津和巳, 桜美武彦, 平田正名, 後藤康生, 野手信哉, 野津吉友, 国司博行, 遠藤治郎: 特定集団における抗甲状腺抗体と血清 TSH. 日内分泌会誌, 59: 230-240, 1983.
- 10) 野津和巳, 岡 暢之, 野手信哉, 狩野賢二, 野津吉友, 国司博行, 遠藤治郎, 桜美武彦: TRH 試験による無症候性自己免疫性甲状腺炎の分類. 日内分泌会誌, 62: 141-148, 1986.

- 第67卷 第6号