咽喉頭異常感症患者の甲状腺スクリーニング

— RIA 法による抗甲状腺抗体測定 —

阿部 晃治・秋月 裕則・中村 克彦*・幸田 純治*
記本 晃治*・近藤 昭男*・小池 靖夫*

Screening for Thyroid Disease in Patients with an Abnormal Sensation in the Throat

Kouji Abe and Hironori Akizuki

(Kochi Nokyo General Hospital)

Katsuhiko Nakamura, Junji Koda, Kohji Kimoto,
Akio Kondo and Yasuo Koike

(The University of Tokushima School of Medicine)

Thyroid antibodies have typically been measured by the passive agglutination method (PA method) until now but this method it is semiquantitative and development of a more objective method has been awaited. Recently, a method measuring thyroid antibodies by radioimmunoassay (RIA) was developed and this method has increased sensitivity in the measurement of antibodies. Moreover, in cases, of abnormal sensations in the throat (AST) this method facilitates, screening for thyroid disease.

In the present study, thyroid antibodies were measured by the RIA method in patients who complained of AST and the results were compared with those obtained by the PA method. The subjects were 26 patients (7 males and 19 females) with AST as the major complaint. There were 4 patients (16%) who were judged negative by the PA method but determined to be positive by the RIA method. One patient among these was treated with levothyroxine sodium, and was suspected to be euthyroid due to the presence of Hashimoto's disease. The AST in this patient was improved by this treatment. Thus, it seems possible that latent Hashimoto's disease may be the cause of AST in patients having this symptom. Measurement of anti-thyroid antibodies by the RIA method was considered to be useful in the detection of these patients.

Key words : thyroid antibody, radioimmunoassay, abnormal sensation in the throat, Hashimoto's disease

はじめに

甲状腺疾患の中でも橋本病は咽喉頭異常感を訴える割合が比較的高く、耳鼻咽喉科を初診する事も少なからず見られる。しかし、異常感を訴える患者全員に甲状

腺の徹底的な検査を行うことは実際上不可能であり、当科ではスクリーニング検査として抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体を測定している。これらの抗体測定は、従来、間接凝集反応法(PA法)で行われてき

たが、半定量的であるため、より客観的な測定方法の確立が望まれていた。一方、マイクロゾーム抗体の抗原は甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) である事が明らかにされ、本抗体の測定はより病因論的な意味を含むようになった¹⁾²⁾。しかも最近、ラジオイムノアッセイ法 (RIA 法) による抗甲状腺抗体の測定法が開発され、抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体、抗サイログロブリン抗体が高感度に測定できるようになった³⁾⁴⁾。今回、PA 法と RIA 法による抗甲状腺抗体を測定する機会を得たのでそれらの結果を比較検討するとともに、症例を提示し報告する。

対象、方法

対象は咽喉頭異常感を主訴として当科を受診した26例 (平均年齢54.7歳) で、男性7名 (平均年齢54.4歳)、女性19名 (平均年齢54.8歳) である (図1)。これらの症例に PA 法による抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体、RIA 法による抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体の測定を行った。同時に咽喉頭異常感症研究会で定められた診療指針の異常感スコア表を用いて求めた異常感値⁵⁾ との比較検討も行った。

RIA 法における測定原理であるが、これは1989年、イギリスの Beever ら⁶⁾ によって開発、報告された。図

図1 対象

2のように、希釈血清サンプル 50 μ l に、¹²⁵I で標識したサイログロブリン抗体や甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 50 μ l を加えて室温で60分間インキュベーションを行い、プロテインA懸濁液 50 μ l を加えた後、再び室温で60分間インキュベーションを行う。その後、アッセイ緩衝液 1 ml を加えて混和後、(1500 $\times$ g で)20分間、4 $^{\circ}$ C で遠沈を行い、その沈殿物について ¹²⁵I のカウントを行う。正

図2 RIA 法による抗甲状腺抗体の測定法

常値は 0.3 U/ml 未満である。

結 果

図 3 に PA 法による抗マイクロゾーム抗体と RIA 法による抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体の測定結果の比較を示す。26 例中 PA 法で陽性を示したものは 7 例あった。しかし、抗 TPO 抗体を測定した結果では PA 法で陽性を示した 7 例に加え、さらに 1 例陽性を示す症例を認めた。RIA 法が陰性で PA 法が陽性の症例は認めなかった。

図 4 に PA 法による抗サイログロブリン抗体と RIA 法による抗サイログロブリン抗体の測定結果の比較を示す。26 例中 PA 法で陽性を示すものは 6 例認めた。また、RIA 法で測定した結果では 9 例陽性を示し、PA 法よりも 3 例多く陽性を認めた。

図 5 に咽喉頭異常感値と抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体の結果の比較を示す。抗体価と異常感値との間に相関は認めなかった。

今回検討した 26 例中、抗体価が PA 法にて陰性を示し、RIA 法にて陽性を示した症例が 4 例認められた。そのうちの 1 例につき症例呈示する。

症例呈示

症例：54 歳，男性。

主訴：咽喉頭異常感。

既往歴：2 年前より慢性関節リウマチに罹患している。

現病歴：平成 7 年 7 月頃より咽喉頭異常感が出現し、放置するも改善しないため平成 8 年 2 月 20 日当科初診した。

現症：耳；著変認めず 鼻；両中鼻道軽度閉塞

咽喉頭；声帯可動性良好

頸部；甲状腺腫大(+)，弾性やや硬

検査：異常感値；3.9 点

鼻 X-P；著変なし

血液検査；ESR 49 mm/hr CRP 0.40 mg/dl

TP 7.6 g/dl (γ-glob. 13.5%)

図 3 抗マイクロゾーム抗体 (PA 法) と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (RIA 法) の比較

図4 抗サイログロブリン抗体(PA 法)と抗サイログロブリン抗体(RIA 法)の比較

図5 抗甲状腺抗体と異常感値の比較

TSH 1.56 μ U/ml (0.65~5.55)
 FT4 1.15 ng/dl (0.93~1.75)
 FT3 3.19 ng/dl (2.31~3.67)
 抗サイログロブリン抗体 (PA 法)
 <100 (<100)
 抗マイクロゾーム抗体 (PA 法)
 <100 (<100)
 抗サイログロブリン抗体 (RIA 法)
 <0.3 (<0.3)
 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (RIA 法)
 0.5 (<0.3)

甲状腺エコー：軽度の右葉腫大あり，内部エコーに異常所見を認めず。

図 6 にこの症例における経過図を示す．初診時スクリーニング処方としてメダゼパム(商品名：レスミット)と塩化リゾチーム(商品名：ノイチーム)を2週間投与したが異常感の改善は認められなかった．血液検査にて抗甲状腺抗体価が RIA 法で陽性を示し，エコーにて甲状腺のびまん性腫大を認めたため，橋本病による咽喉頭異常感を疑いレボチロキシンナトリウム(商品名：チラージン S)を投与した．投与後2週間で軽度異常感は改善し，4週後には異常感はほぼ消失した．エコーにて甲状腺の縮小が認められ，それにより異常感は改善してきたものと考えられた．血液検査にて TSH が 0.39 μ U/ml と減少してきたため，レボチロキシンナトリウムの投与を一時中止し現在経過観察中である．

考 察

抗甲状腺自己抗体(抗サイログロブリン抗体，抗マイクロゾーム抗体)の測定には従来から PA 法が広く用い

られていたが，橋本病やバセドウ病においても検出されない症例があり検出感度は必ずしも十分ではなかった．PA 法で抗体の検出率は橋本病が抗サイログロブリン抗体で約50%，抗マイクロゾーム抗体で約70%と報告しているものもある⁷⁾．そのため，最近ではより高感度な RIA 法による測定が行われるようになってきている．RIA 法で測定すると，橋本病では抗サイログロブリン抗体で約90%，抗 TPO 抗体で約89%の陽性率を示し，PA 法と比較してより高感度である⁸⁾．また，健常者での測定でも RIA 法では抗サイログロブリン抗体で約20%，抗 TPO 抗体で約9%が陽性を示しているとの報告¹⁰⁾¹¹⁾もあり，これらの被検者も潜在性に橋本病を有している可能性もあると考えられている⁸⁾．このように，RIA 法による抗甲状腺自己抗体の測定は高感度であり，橋本病の検出には有用であると考えられる¹²⁾．

橋本病の初診時の臨床症状としては前頸部腫大が高率に占めているが，耳鼻咽喉科的症状である咽喉頭異常感，嚥声なども約20%認められる．また，耳鼻咽喉科(当科)を初診した橋本病患者の主訴としては咽喉頭異常感が54.7%，嚥声が12.5%認められる¹³⁾．また，当科において咽喉頭異常感を主訴に受診した患者のうちその原因として甲状腺疾患が見いだされたものは約10%認められる．これは決して少ない数ではない．このように耳鼻咽喉科においては，咽喉頭異常感を訴える患者には常に甲状腺疾患を念頭におく必要があると考えられる．また，咽喉頭異常感を主訴に耳鼻咽喉科を初診する橋本病患者は比較的軽度なものが多く，検査にても典型的な所見を呈するものは少ない．今回の結果よりも咽喉頭異常感を主訴に当科を受診した患者のうち，PA 法では抗マイクロゾーム抗体で26例中7例，抗サイログロブリン抗体で

図 6 経過図

26例中6例が陽性であったが、RIA法では抗TPO抗体で26例中8例、抗サイログロブリン抗体で26例中9例が陽性であり、RIA法の方がPA法よりもより高感度であった。しかし、絶対値としてはいずれの症例も軽度陽性を示すものであった。

このように咽喉頭異常感を訴える不顕性の橋本病患者の検出には、RIA法における抗甲状腺抗体測定がきわめて有用であると考えられる。このような患者に対し甲状腺ホルモン剤を投与することは、腺腫の縮小や異常感の軽減に効果的であると考えられている。今回提示した症例においても、RIA法にて橋本病が示唆され甲状腺ホルモン剤の投与にて良好な結果が得られた。武市ら¹³⁾は、甲状腺疾患における咽喉頭異常感の発症は甲状腺腫による機械的圧迫を指摘しているが、ホルモン値の異常のみの患者でも咽喉頭異常感を訴える症例が見られるため、内分泌的な因子が咽喉頭異常感の発現に関与している可能性もあると考えられる。

まとめ

今回、咽喉頭異常感症患者にRIA法にて抗甲状腺抗体の測定を行い従来のPA法と比較し検討を行った。

1. PA法では陰性を示したがRIA法では陽性を示す症例が認められた。その症例は、euthyroidではあったが橋本病の存在も疑われたため、レボチロキシンナトリウム(商品名:チラージンS)を投与し、異常感の改善を認めた。

2. 咽喉頭異常感症患者の中には潜在性に橋本病が存在し、異常感の原因となっていることがあると思われ、そのような患者を発見するためにもRIA法による抗甲状腺抗体の測定は有用であると考えられた。

本論文の要旨は第14回咽喉頭異常感症研究会、第59回耳鼻咽喉科臨床学会において口演した。

参考文献

- 1) Crarnocka B, Ruf J, Ferrand M, et al : Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid

- diseases. FEBS Lett **190** : 147~152, 1985.
- 2) Portmann L, Hamada N, Heinrich G, et al : Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease : identity with anti-microsomal antibody. J Clin Endocrinol Metab **61** : 1001~1003, 1985.
- 3) 長宗輝彦, 梶田芳弘, 中嶋良行, 他 : 直接法による抗甲状腺抗体測定キットの基礎的, 臨床的検討 — I. 甲状腺マイクロゾーム(ペルオキシダーゼ)抗体 —. 核医学 **26** : 1335~1342, 1989.
- 4) 中嶋良行, 梶田芳弘, 長宗輝彦, 他 : 直接法による抗甲状腺抗体測定キットの基礎的, 臨床的検討 — II. サイログロブリン抗体 —. 核医学 **26** : 1343~1350, 1989.
- 5) 幸田純治, 小池靖夫 : 症状から見た耳鼻咽喉科・頭頸部外科シリーズ③咽喉頭異常感症. 耳喉頭頸 **68** : 820~823, 1996.
- 6) Beever K, Bradbury J, Phillips D, et al : Highly sensitive assays of autoantibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase. Clin Chem **35** : 1949~1954, 1989.
- 7) 吉田克己, 海瀬和郎, 海瀬信子, 他 : 直接法による抗甲状腺抗体測定キットの検討. ホルモンと臨床 **38** : 491~496, 1990.
- 8) 玉置治夫, 網野信行, 岩谷良則, 他 : 甲状腺マイクロゾーム抗体・サイログロブリン抗体の高感度ラジオイムノアッセイ. ホルモンと臨床 **38** : 47~52, 1990.
- 9) 由利賢次, 原田正平, 細田昭夫, 他 : 高感度ラジオイムノアッセイ法を用いた甲状腺抗マイクロゾーム抗体, 抗サイログロブリン抗体の検討. 日児誌 **95** : 1313~1319, 1991.
- 10) 今野則道 : 高感度抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体および抗サイログロブリン抗体測定による自己免疫性甲状腺疾患のスクリーニング. 日内分泌会誌 **73** : 451~461, 1997.
- 11) 内村英正, 青野悠久子, 大久保昭行, 他 : 高感度RIAによる抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の測定法. 医学と薬学 **32** : 319~323, 1994.
- 12) 笠木寛治, 高坂唯子, 宮本信一, 他 : 橋本病の診断における抗サイログロブリンおよび抗甲状腺ペルオキシダーゼ自己抗体測定の意義 —病理組織像との対比—. ホルモンと臨床 **43** : 727~731, 1995.
- 13) 武市佳代子, 山下利幸, 大津信也, 他 : 主訴から見た甲状腺疾患と咽喉頭異常感. 耳鼻臨床 補24 : 117~122, 1988.

(別刷請求先: 阿部晃治
〒783-8509 高知県南国市大埴甲1571)
高知県農協総合病院耳鼻咽喉科