

《ノート》

血中サイログロブリン濃度測定の臨床的有用性

Clinical Significance of Serum Thyroglobulin Measurement

飯田 泰啓* 小西 淳二* 高坂 唯子* 中島 鉄夫*
御前 隆* 遠藤 啓吾* 鳥塚 莞爾*

Yasuhiro IIDA*, Junji KONISHI*, Tadako KOUSAKA*, Tetsuo NAKASHIMA*,
Takashi MISAKI*, Keigo ENDO* and Kanji TORIZUKA*

Department of Nuclear Medicine and Radiology, Kyoto University School of Medicine

I. はじめに

血中サイログロブリン(Tg)濃度は種々の甲状腺疾患、とりわけ甲状腺腫瘍において上昇することが知られている^{1,2)}。最近、Tumor markerとしてのTgの意義が特に注目されているが、Tg濃度による甲状腺腫瘍の良・悪性の鑑別には限界がある³⁾。しかし、手術や放射線療法を行った甲状腺癌の再発や転移の際には、一度低下した血中Tg値が再上昇することが知られており、臨床的に有用な指標と考えられている^{2~6)}。従来Tgのradioimmunoassay(RIA)による測定には二抗体法が用いられてきたが、最近 [¹²⁵I]標識抗Tg抗体を利用したimmunoradiometric法によるsandwichアッセイが開発され使用可能となった⁷⁾ので、これを用いて各種甲状腺疾患、とりわけ甲状腺癌の診断および再発・転移の指標としてのTg濃度測定の有用性につき再評価を試みた。

II. 対象および方法

対象は健常者29例と京大病院甲状腺外来を受診したバセドウ病4例、慢性甲状腺炎15例、単純性

* 京都大学医学部放射線核医学科

受付：58年9月5日

最終稿受付：58年11月15日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54（☎ 606）

京都大学医学部放射線核医学科

小 西 淳 二

甲状腺腫5例、亜急性甲状腺炎4例、甲状腺腺腫26例および甲状腺癌49例（未治療17、術後32）である。このほか腺腫および癌患者で術後の短期経過を観察することのできた症例が、それぞれ8および3例、また甲状腺癌で術後の経過を6~19か月にわたり観察できた症例が12例である。

血清Tg濃度の測定は、CIS（フランス原子力庁）社により開発されたimmunoradiometric法を用いるRIAを行った。この測定法の詳細についてはすでに報告した⁷⁾が、本法は抗Tg抗体結合試験管に検体血清を反応させ、洗浄後 [¹²⁵I]標識抗Tg抗体を反応させ、再度洗浄して試験管の放射能を測定する方法である。なお、この方法では抗Tg自己抗体が患者血清中に存在する場合、Tg濃度を正確に測定することができないため、あらかじめチログロブリン抗体I-125キット(CIS)を用いて自己抗体を測定し陽性例は対象より除外した。有意差検定はカイ自乗検定およびWilcoxonのU検定を用いて行った。

III. 結 果

1. 各種甲状腺疾患患者の血清Tg濃度

各種甲状腺疾患患者の血清Tg濃度をFig.1に示した。

Key words: thyroglobulin, thyroid disease, tumor marker.

健常者29例におけるTg濃度は1.8~22.0 ng/mlに分布し、その平均値は 10.1 ± 6.1 (S.D.) ng/mlであった。平均値 $\pm 2SD$ を正常範囲とすると正常域は、0~22.3 ng/mlであった。未治療バセドウ病では3例が16.2~89 ng/mlに分布し、1例が1,000 ng/ml以上を示した。慢性甲状腺炎では0~231.3 ng/ml(平均値 42.9 ± 64.3 (S.D.) ng/ml)と広範囲に分布し、高値を示すものが15例中6例(40.0%)であった。単純性甲状腺腫では0~77.8 ng/mlに分布し5例中2例(40%)が高値であった。亜急性甲状腺炎では14.1~920.4 ng/mlに分布し4例中3例(75%)が高値を示した。未治療の甲状腺腫瘍におけるTg値の分布をみると、濾胞腺腫では3.7~3,764 ng/ml(平均値 489.3 ± 913.8 (S.D.) ng/ml)に分布し、22例中19例(86.4%)が高値を示した。乳頭腺腫では3例が0.2~56 ng/mlに分布し、1例が3,694 ng/mlを示した。両者を合せた平均値は $581.4 \pm 1,064.8$ (S.D.) ng/mlであった。乳頭腺癌では13.9~2,461 ng/mlに分布し平均値 309.3 ± 604.6 (S.D.) ng/mlであり、17

例中15例(88.2%)が高値であった。甲状腺腺腫と甲状腺癌との間でTg濃度に著差はみられなかった。

2. 甲状腺腫瘍手術後における血清Tg濃度の短期変動

甲状腺濾胞腺腫および乳頭腺癌の手術(甲状腺片葉切除)に際して、術前より経時に最長25日目まで血清Tg濃度の変動を観察した11例の結果をFig. 2に示した。術後第1日目には11例中8例で術前に比べて血清Tg濃度の上昇がみられ、術前の平均値 406.5 ± 362.4 (S.D.) ng/mlに対し術後第1日目の平均値は 601.9 ± 338.5 (S.D.) ng/mlと高値であった($p < 0.01$)。その後Tg濃度は漸次低下を示した。術後1日目よりのTg濃度の低下の割合よりTgの血中より消失する半減期を求めるとき、腺腫では0.8~3.0日に分布し、平均値は 1.79 ± 0.86 (S.D.)日であった。癌では1.0~2.9日に分布し、平均値は 2.1 ± 0.98 (S.D.)日となり、良性と悪性でTgの半減期には著差を認めなかつた。

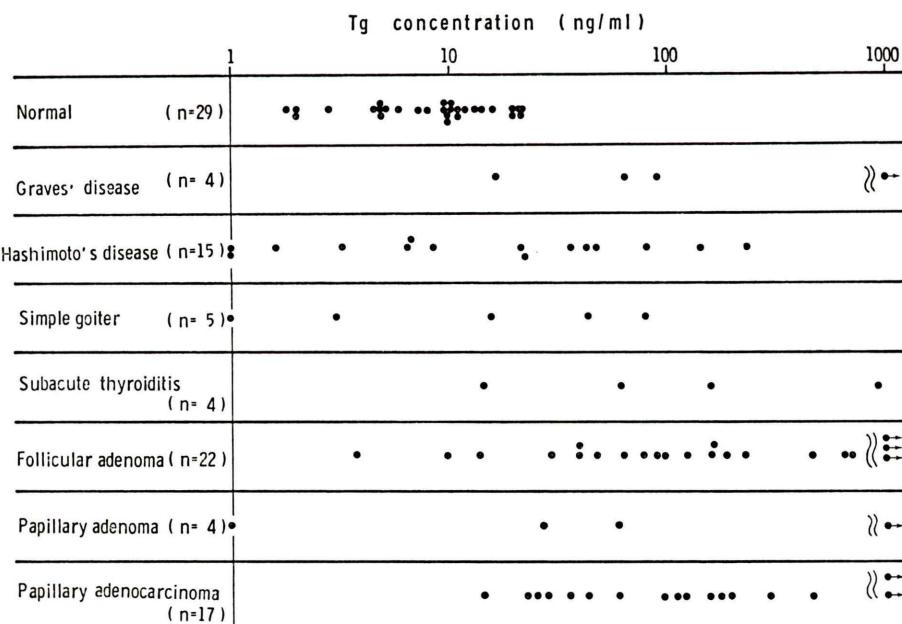


Fig. 1 Distribution of serum Tg concentration in normal controls and in patients with various thyroid disorders.

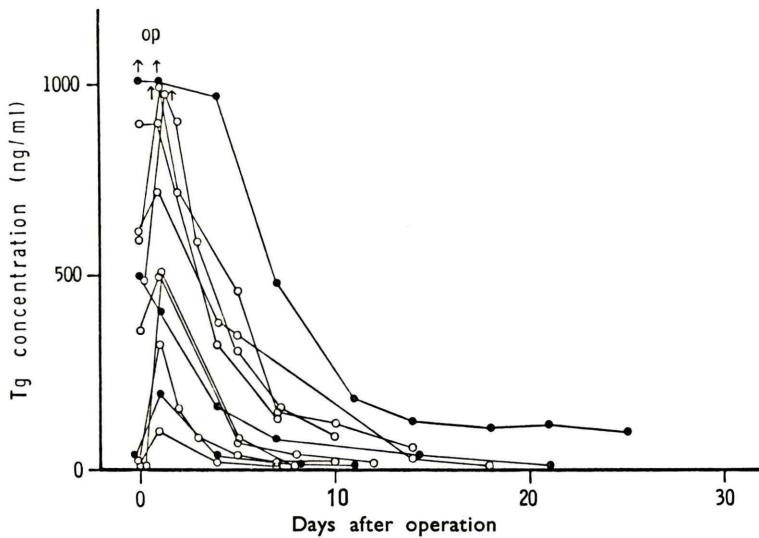


Fig. 2 Effect of hemi-thyroidectomy on serum Tg concentration in patients with thyroid adenoma or cancer. ○—○; adenoma, ●—●; cancer.

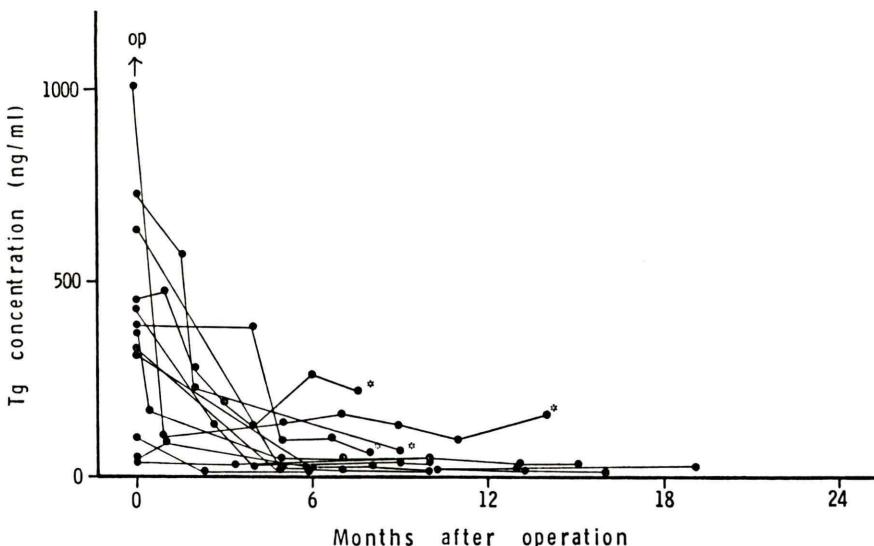


Fig. 3 Serum Tg concentration in patients with thyroid cancer before and after thyroidectomy.
*: relapsed cases

3. 甲状腺癌における術後血清 Tg 濃度の長期変動

甲状腺乳頭腺癌で遠隔転移を認めず手術療法(全摘または片葉切除、頸部郭清)をうけた12例について、6か月以上にわたって血清 Tg 濃度の変

動を観察した成績を Fig. 3 に示した。術前血清 Tg 濃度は 27.7~1,000 ng/ml 以上(平均値 399.3 ± 284.5 (S.D.) ng/ml) に分布したが、手術後は漸次低下を示し 4か月後には $20.1 \sim 379.6$ ng/ml に分布し(平均値 112.9 ± 98.8 (S.D.) ng/ml), 有意の低

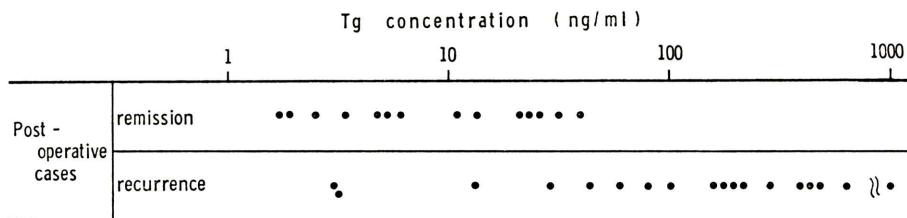


Fig. 4 Distribution of serum Tg concentration in the post-operative patients with thyroid cancer.

下を認めた($p<0.001$)。その後再発した症例ではTg値の低下が遅れるものが多く、6か月以上経過しても血清Tg濃度は依然として50 ng/ml以上の高値を保っていた。また、そのうち2例では、術後低下した血清Tg濃度の再上昇が認められた。

4. 甲状腺癌手術後の予後と血清Tg値(Fig. 4)

手術後6か月～3年の経過観察ののち、触診および胸部X線、甲状腺シンチ、骨シンチ、 ^{201}Tl による腫瘍シンチ等にて再発を認めない寛解例14例においては、Tg濃度は平均値 12.6 ± 12.2 (S.D.) ng/mlで4例(28.6%)が高値を示すのみで未治療患者に比しTg高値例の割合は有意に低率であった($p<0.01$)。一方、手術後の経過観察により再発を確認した18症例においては、Tg濃度は平均値 237.6 ± 264.6 (S.D.)で、18例中15例が高値であり寛解例に比べ高値例が有意に高率であり($p<0.01$)、未治療例とほぼ同頻度であった。

IV. 考 案

甲状腺疾患とりわけ甲状腺腫瘍患者の血清Tg濃度をimmunoradiometric法を用いて測定し、その臨床的意義を検討した。

血清Tg濃度の正常範囲は0～22.3 ng/mlであり、これは従来二抗体法RIAを用いて報告されている正常域とほぼ一致する成績であった^{5,8～10}。

バセドウ病では4例中3例が高値域に分布したが、これはバセドウ病患者血中に存在する異常甲状腺刺激物質の作用によると考えられた⁸。一方、慢性甲状腺炎においては、0～231.3 ng/mlと広範な分布を示したが、Tgは血清TSHにより分泌調節をうけていることにより^{1,8,11,12}、血清TSH濃

度の相違が大きな影響を有するほか、甲状腺腫の大きさ¹¹や組織変化の程度の相違などにより変化するものと考えられた。亜急性甲状腺炎では正常域から高値域に分布したが、これはVan Herleらの報告と一致している⁸。これは甲状腺の破壊性変化によるTgの流出によると考えられた。

甲状腺の腫瘍性疾患では、腺腫が平均値 $581.4 \pm 1,064.8$ (S.D.) ng/mlの血清Tg濃度を示したのに對し、乳頭腺癌は平均値 309.3 ± 604.6 (S.D.) ng/mlの値を示し、良性腫瘍と癌との間にTg濃度の分布に著差は認められなかった。これはSchneiderら³、Schlossbergら⁶の報告と一致する成績であり、血中Tg濃度が甲状腺腫瘍の良性、悪性の鑑別診断には直接役立たないことを示すものと思われる。

甲状腺腫瘍の患者ではこのように血中Tg濃度が高値を示すが、腫瘍を摘出すると手術操作により一過性の上昇を示した後、急速な低下が認められた。術後の血中Tg濃度の推移よりTgの血中半減期を推定することができるが、ここでは甲状腺片葉切除例における血中Tg濃度の変化よりTgの半減期を求めた。したがって、基礎値の関与を除くため、術後1日目よりのTg値低下のカーブの第1相を利用して半減期を算出した。腺腫および腺癌のTgの半減期はそれぞれ0.8～3.0日、1.0～2.9日に分布し個々の症例で、その半減期に相違が認められた。しかし、良性と悪性の間に差は認められなかった。Lo Gerfoら¹³は、Tgの半減期は8.0～22時間に分布し、平均13.8時間であるとし、Feldt-Rasmussenら¹⁴は、19S Tgの半減期は1.0～6.0日に分布し、平均4.3日であつ

たとしている。著者らのデータは、Lo Gerfo らの値よりも長く、Feldt-Rasmussen らのそれよりもやや短い値であった。手術操作によって遊出した Tg が、Tg の半減期の 7~10 倍の期間で完全に消失するとすると¹³⁾、長いものでも手術 1か月後の Tg 値を測定することにより、その値が高値であれば、腫瘍の残存を示唆していると考えられる。

甲状腺癌術後 6 か月以上にわたり経時的に血中 Tg 値を測定すると、再発の認められない症例では少なくとも 6 か月後には 50 ng/ml 以下になっていた。一方、手術にて取り残しのあったと考えられる局所再発では Tg 値は十分に低下せず、一部の症例では血中 Tg 値の再上昇が認められた。手術後 6 か月以上を経て再発が認められない症例では未治療例に比して高値を示す症例が有意に低率であった。これに対し、経過観察中に臨床上腫瘍の転移や再発が認められた症例では、Tg 値が高値を示すものが有意に高率であった。このように、血中 Tg 濃度の測定は甲状腺癌と診断がついた症例において手術後の経過観察に際し有用な情報を与えることが示された。同様の成績は Van Herle ら以来報告されているが^{2~6)}、再発例と寛解例の血清 Tg 濃度の絶対値には重なりがみられることにより、特に個々の症例での Tg 値の経過観察が有用と考えられた。

V. 結 論

甲状腺疾患における血中 Tg 濃度を immuno-radiometric 法を用いて測定した。

1) 健常者の Tg 値は平均 10.1 ± 6.1 (S.D.) ng/ml で正常域は 0~22.3 ng/ml であった。バセドウ病で 4 例中 3 例が高値を示し、慢性甲状腺炎では 0~231.3 ng/ml、亜急性甲状腺炎では 0~77.8 ng/ml に分布した。

2) 甲状腺腫では平均値 $581.4 \pm 1,064.8$ (S.D.) ng/ml、甲状腺癌では平均値 309.3 ± 604.6 (S.D.) ng/ml を示し両者の分布に著差はみられなかった。

3) 腺腫、癌の Tg の半減期はそれぞれ平均値 1.79 ± 0.86 (S.D.) 日、 2.1 ± 0.98 (S.D.) 日であった。

4) 甲状腺癌に対する手術後、血中 Tg 値は低下

を示し、6 か月以上経過した寛解例では 71.4% が正常範囲にあった。しかし、再発例では未治療例と同様な Tg 値の分布を示した。個々の症例における Tg 値の推移は再発の有無とよく相関し、Tg 値の測定は術後経過の観察にきわめて有用と考えられた。

稿を終えるにあたり、キットをご提供頂きましたミドリ十字株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) Torrigiani G, Doniach D, Roitt IM: Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* **29**: 305-314, 1969
- 2) Van Herle AJ, Uller RP: Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Invest* **56**: 272-277, 1975
- 3) Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, et al: Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma after childhood head and neck irradiation. *Ann Intern Med* **86**: 29-34, 1977
- 4) Lo Gerfo P, Stillman T, Colacchio D, et al: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet* **1**: 881-882, 1977
- 5) 池窪勝治、浜崎利子、山田明子、他：甲状腺腫瘍患者の血中サイログロブリン濃度測定の有用性。核医学 **20**: 313-319, 1983
- 6) Shlossberg AH, Jacobson JC, Ibberston HK: Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* **10**: 17-27, 1979
- 7) 高坂唯子、飯田泰啓、御前 隆、他：CIS チログロブリン ^{125}I キットの検討。Radioisotopes **32**: 494-497, 1983
- 8) Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, et al: Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* **52**: 1320-1327, 1973
- 9) Pezzino V, Cozzani P, Filetti S, et al: A radioimmunoassay for human thyroglobulin: methodology and clinical applications. *Eur J Clin Invest* **7**: 503-508, 1977
- 10) Van Herle AJ, Vassert G, Dumont JE: Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *New Engl J Med* **301**: 307-314, 1979
- 11) Unger J, Van Heuverswyn B, Decoster C, et al: Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin

- in man. *J Clin Endocrinol Metab* **51**: 590-594, 1980
- 12) Uller RP, Van Herle AJ, Chopra IJ: Comparison of alterations in circulating thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* **37**: 741-745, 1973
- 13) Lo Gerfo P, Colacchio T, Colacchio D, et al: Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer* **42**: 164-166, 1978
- 14) Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Nielsen H, et al: Thyroglobulin of varying molecular sizes with different disappearance rates in plasma following subtotal thyroidectomy. *Clin Endocrinol* **9**: 205-214, 1978