

《ノート》

TSH レセプター抗体測定用キット“TRAK”の基礎的 検討ならびにその臨床的有用性について

Fundamental and Clinical Studies on Measurement of TSH-Binding
Inhibitor Immunoglobulins by Using a TSH-Receptor-Antibody Kit

笠木 寛治* 高坂 唯子* 小西 淳二* 新井 圭輔*
御前 隆* 中島 鉄夫* 遠藤 啓吾* 鳥塚 荒爾*

Kanji KASAGI, Tadako KOSAKA, Junji KONISHI, Keisuke ARAI,
Takashi MISAKI, Tetsuo NAKASHIMA, Keigo ENDO and
Kanji TORIZUKA

*Department of Nuclear Medicine and Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University,
Shogoin, Kyoto, Japan*

I. はじめに

バセドウ病においては患者血中に含まれる異常甲状腺刺激物質により甲状腺が刺激され、そのため甲状腺機能亢進症状が発現するものと考えられている。1956年 Adams ら¹⁾により LATS が発見されて以来、現在までに種々の甲状腺刺激物質^{2~6)}の測定法が開発されてきている。これらのうち TSH の radioreceptor assay 系において標識 TSH と甲状腺膜 レセプターとの結合を阻害する作用を利用して検出されるバセドウ病患者血中免疫グロブリン分画を Smith ら⁴⁾は Thyroid Stimulating Immunoglobulins (TSI) と名づけた。しかし、その後著者らは⁷⁾原発性粘液水腫の患者の血中にも同様の標識 TSH 結合阻害作用を認め、この活性を有する Immunoglobulin が必ずしも甲状腺を刺激しないことを明らかにした。そこで TSI

という呼称は不適当ということになり著者らは TSH-Binding Inhibitor Immunoglobulins (TBII) と呼ぶように提唱したが、現在この名前が世界中で広く使用されるに至っている。近年この TBII は TSH レセプター抗体ではないかと考えられており、バセドウ病、橋本病の病因における意義が注目されている。また臨床的にもバセドウ病の寛解の指標として役立つことが報告され^{8,9)}、ついに TBII アッセイは Smith らによりキット化されるに至った^{10~12)}。今回 Smith らは以前のキットをさらに改良し、ポリエチレングリコール(PEG)抽出粗免疫グロブリン分画を用いずに、血清をそのままアッセイに供する簡易法を開発した。そこで著者らは日本トラベノール社より血清をそのまま用いる TBII 測定用キットを入手し、基礎的ならびに臨床的検討を行うとともに、従来よりの甲状腺細胞内の cAMP 上昇を指標とする TSAb (Thyroid Stimulating Antibodies) 活性^{6,13,14)}との関係等についても検討を加えてみた。

* 京都大学医学部放射線核医学科

受付：59年11月16日

最終稿受付：60年3月22日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54（番606）

京都大学医学部附属病院核医学科

笠木 寛治

Key words: Radioreceptor assay, Graves' disease, TSH-binding inhibitor immunoglobulins, Thyroid stimulating antibodies.

II. 測定方法

(1) TBII 測定用キットに添付されている陰性または陽性コントロール 50 μl または被検血清 50 μl に、1% Lubrol によって可溶化されたブタ甲状腺粗膜分画を含む TSH レセプター溶液 50 μl を加え、ゆっくり振とう混和して室温で15分間のインキュベーションを行う。

(2) ^{125}I -TSH 溶液 100 μl を加え、ローターによる mixing を行いながら 37°C, 1 時間のインキュベーションを行う。

(3) 4°C に冷却したアッセイ緩衝液 (10 mM Tris-HCl, 50 mM NaCl, 0.1% BSA, pH 7.5) 800 μl と 4°C に冷却した 30% PEG (#4000) 1,000 μl を加え、充分攪拌した後 1,500×g, 30 分間、4°C で遠心分離を行う。

(4) 上清を吸引して除き、沈殿の放射能をガンマーカウンターで測定する。

(5) 陰性コントロール 50 μl , 1% Lubrol 溶液 50 μl に ^{125}I -TSH 溶液 100 μl を加えた場合の沈澱の放射能を non specific binding (NSB) として次式に示すとく標識 TSH の結合阻害率、すなわち TBII 活性を計算する。

$$100 \times \left(1 - \frac{\text{検体試料存在下における } ^{125}\text{I-TSH 結合率} - \text{NSB}}{\text{陰性コントロール試料存在下における } ^{125}\text{I-TSH 結合率} - \text{NSB}} \right)$$

粗免疫グロブリン分画を用いてアッセイを行う場合、既報の方法に従い^{10~12)}、15% PEG を用い血清より粗免疫グロブリン分画を抽出して行った。

III. 対象

京大病院甲状腺外来を訪れたバセドウ病患者、未治療例34例、再発例8例、治療中および寛解中の症例おのおの33例および26例、バセドウ病と同様の眼症状を呈しながら血中甲状腺ホルモンレベルが正常の Euthyroid Graves' 病患者27例、橋本病患者45例、健常人25例について TBII 活性を測定した。さらに臨床的検討としてバセドウ病治療中(6例)および再発時(3例)の TBII 活性の変動、

投薬中止後の予後との関係(23例)についても検討を加えた。その他新生児バセドウ病の患児(5例)とその母親(8例)、コントロールとしてバセドウ病患者で健常児を出産した母親(11例)についても TBII 活性を測定した。

IV. TSAb 活性の測定法

培養ブタ甲状腺細胞に PEG 抽出免疫グロブリン分画を加え、cAMP 産生量を指標として甲状腺刺激活性を測定した^{13,14)}。

V. 成績

1. 基礎的検討

1) インキュベーション時間および温度の影響
キットに添付されている陰性および陽性コントロール、著者らが選んだ健常人血清、TBII 弱、中および強陽性のバセドウ病患者血清合計6種類の検体と NSB につき第1または第2インキュベーションの時間または温度を一つずつ変化させ、他は原法どおりにして5重測定を行い、その B/T (%) の平均の変化を検討した。

第1インキュベーション時間を 10, 15 および 30 分と変化させてみたところ、全体として 30 分まではほとんど変化は認められなかった (Fig. 1a)。
第1インキュベーション温度を 4, 25, 37°C と変化させてみたところ、温度の上昇とともにおののおのの specific binding は低下の傾向を示した (Fig. 1b)。
一方第2インキュベーションについては、時間を 30, 60, 90 分と変化させた場合、60 分において最も高値を示し (Fig. 1c)、温度を 4, 25, 37, 42°C と変化させた場合、おののおのの specific binding は 4, 42°C に比較して 25, 37°C においてより高値を示した (Fig. 1d)。

2) 精度、再現性の検討

陽性コントロール、健常人血清、TBII 弱、中等度および強陽性のバセドウ病血清合計5種類の検体につき測定値の再現性を検討したところ、Table 1 に示すとく、同一検者による Intraassay および Interassay、複数の異なる測定者による Interassay、いずれにおいてもその再現性は満足

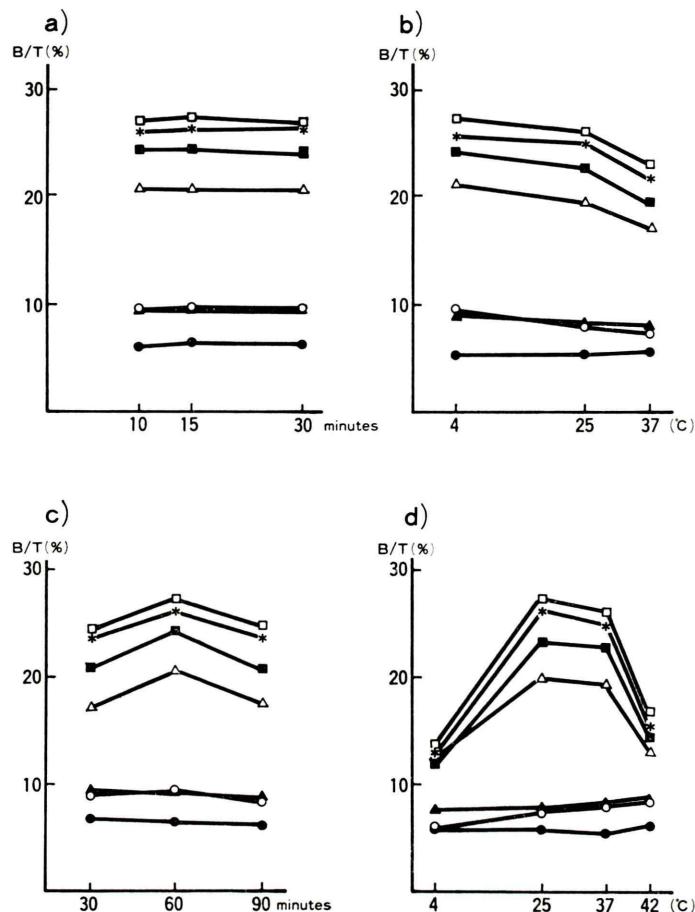


Fig. 1 Effect of incubation time and temperature on ^{125}I -TSH binding to thyroid membranes. Effect of a) the first incubation time, b) the first incubation temperature, c) the second incubation time, and d) the second incubation temperature.

□—□ normal subject; *—* negative control; ■—■ Graves' serum (weakly positive); △—△ Graves' serum (moderately positive); ○—○ Graves' serum (highly positive); ▲—▲ positive control; ●—● non specific binding.

すべきものであり、変動係数(C.V.)は TBII 弱陽性の血清では 5.5~13.6%、中等度陽性のものでは 7.6~11.9%、強陽性のものでは 2.3~2.4%、陽性コントロールでは 0.4~0.6% に分布した。TBII 活性の強いものほどその C.V. (%) は低く、逆に低いものはやや高い傾向が得られた。健常人血清で高い C.V. (%) が得られたのは計算式で求められる値がきわめて低いためであり、元の結合 ^{125}I -TSH のカウントの C.V. 値は 3.4% 以下であった。

3) 希釈による影響

4 種類のバセドウ病血清を正常人血清で 2~40 倍段階希釈を行い、TBII 活性の変化を観察したところ、Fig. 2 に示すごとく、希釈に伴い活性は低下したが、その変化は必ずしも直線的でなく、TBII 活性が 70% 以上の強陽性を示すものは、それ以下の中等度陽性のものに比べて希釈による変動の少ない傾向が認められた。一方 bovine TSH (Sigma) を緩衝液にて希釈してアッセイ系に添加してみると、バセドウ病血清の場合と同様高濃度

Table 1 Reproducibility of the assay results

	Intraassay variation (n=10)		Interassay variation among different days (n=3)		Interassay variation among different examiners (n=3)	
	TBII [%] (mean±SD)	CV[%]	TBII [%] (mean±SD)	CV[%]	TBII [%] (mean±SD)	CV[%]
positive control	90.2±0.5	0.6	90.2±0.4	0.4	85.7±0.3	0.4
normal subject	0.1±2.0	2000.0	1.8±2.4	133.3	-5.0±1.6	32.0
Graves' serum (weakly positive)	11.8±1.6	13.6	11.4±0.8	7.0	10.9±0.6	5.5
Graves' serum (moderately positive)	18.4±1.7	9.2	19.4±2.3	11.9	25.1±1.9	7.6
Graves' serum (highly positive)	70.2±1.7	2.4	71.4±1.7	2.4	82.9±1.9	2.3

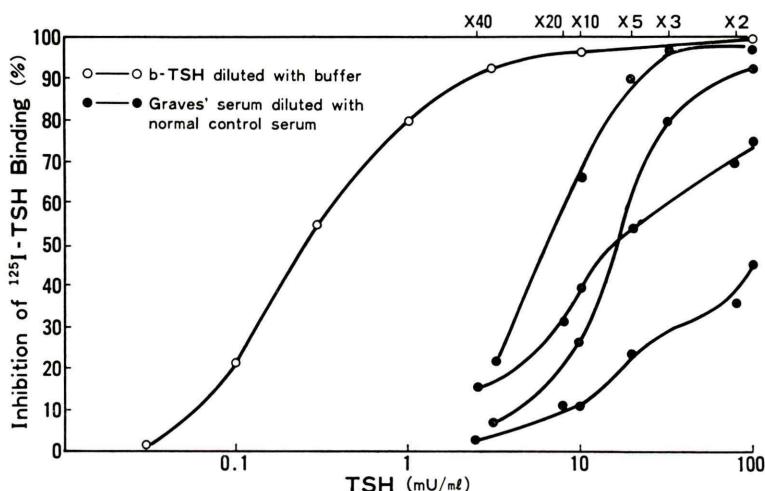


Fig. 2 Inhibition of ^{125}I -TSH binding by various concentrations of b-TSH and effect of dilution with normal control serum on TBII activities detected in various Graves' sera.

では ^{125}I -TSH の結合阻害の低下は少なく、1から0.1 mU/ml にかけて急激に結合阻害度は低下した。50% inhibition を示す TSH の濃度は 0.24 mU/ml であった。

4) PEG 抽出粗免疫グロブリン分画を用いて得られた TBII 活性との比較

健常人22例とバセドウ病患者20例において血清 100 μl より、15% PEG にて粗グロブリン分画を抽出し、TBII 活性を測定し、上述の方法により血清を直接用いて得られた TBII 活性と比較してみると、Fig. 3 に示すごとく両者間には $r = 0.93$ と良好な正相関関係が認められた。

5) 患者血中 TSH のアッセイへ及ぼす影響

血中 TSH 濃度が 153, 270 および 436 $\mu\text{U}/\text{ml}$ と高値を示す原発性甲状腺機能低下症の 3 症例における TBII 活性はおのおの -2.3, -13.1 および 9.0% でありほぼ正常範囲内に分布した。

2. 臨床的有用性に関する検討

1) 健常人および各種甲状腺疾患患者における TBII 活性

健常人および各種甲状腺疾患患者の TBII 活性を Fig. 4 に示す。健常人 25 人の TBII 活性は平均土標準偏差 (SD) が $-1.5 \pm 5.0\%$ であり正常範囲を平均土 2 SD とすると $-11.5 \sim 8.5\%$ に分布し

た。未治療バセドウ病では34例中32例(94.1%), バセドウ病再発例では8例中全例(100.0%), Euthyroid Graves'病では27例中8例(29.6%)でTBIIが陽性を示した。一方寛解中のバセドウ病では26例中20例(76.9%)が陰性であり、陽性を

示した6例中3例は弱陽性、他の3例中2例は手術後の症例であった。抗甲状腺剤により治療中のバセドウ病の症例では、陰性のものから陽性のものまで広い範囲に分布したが、最小維持量の抗甲状腺剤投与で euthyroidism の症例では陰性または弱陽性のものが多く、最小維持量となる前の抗甲状腺剤投与群では高活性を示す傾向が認められた。同じ維持量の抗甲状腺剤投与群でも手術後、アイソトープ治療後の症例は比較的高活性のものが多かった。一方橋本病では45例中9例(20.0%)においてTBIIが検出され、そのうち原発性粘液水腫の症例に限った場合、22例中8例(36.4%)が陽性であり、陽性例8例中6例は著しく高活性であった。

2) 抗甲状腺剤治療による TBII 活性の変動

6例のバセドウ病患者において抗甲状腺剤治療によるTBII活性の変動を観察した。治療はmethimazole 30 mg/日より開始し、甲状腺機能の正常化に伴い、維持量にまで減少した。Fig. 5a に示すごとく6例ともTBII活性は次第に低下し、うち3例は4, 6および11か月後に正常化した。

3) バセドウ病再発時における TBII 活性の変動

抗甲状腺剤投与中止後、少なくとも6か月間寛

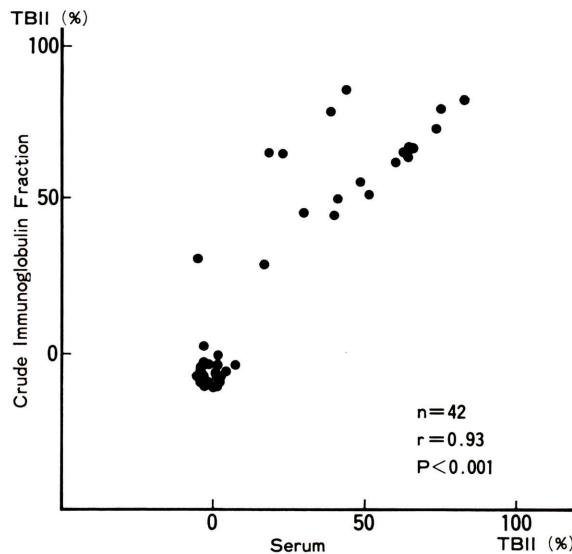


Fig. 3 Relation between TBII activities measured by using crude immunoglobulin fractions sedimented with polyethylene glycol and those measured by using serum.

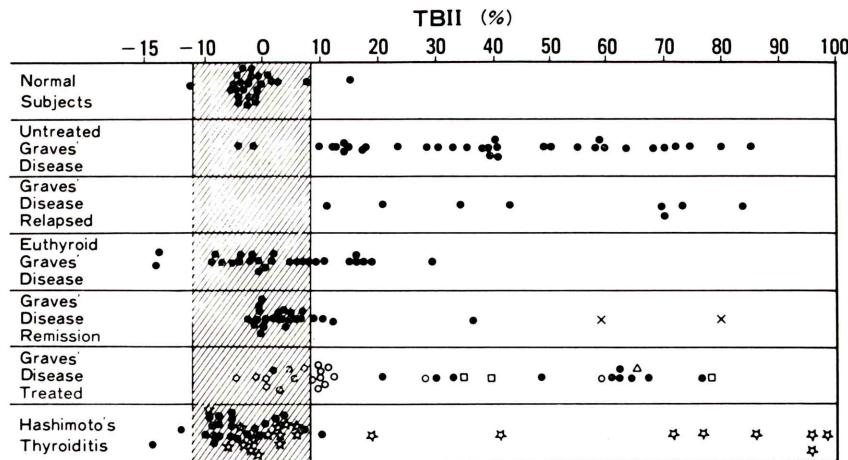


Fig. 4 TBII activities in normal subjects and various thyroid diseases.

× after operation; ○ euthyroid with maintenance dose of antithyroid drugs (ATD); △ euthyroid with maintenance dose of ATD after operation; □ euthyroid with maintenance dose of ATD after ^{131}I treatment; ☆ primary myxedema.

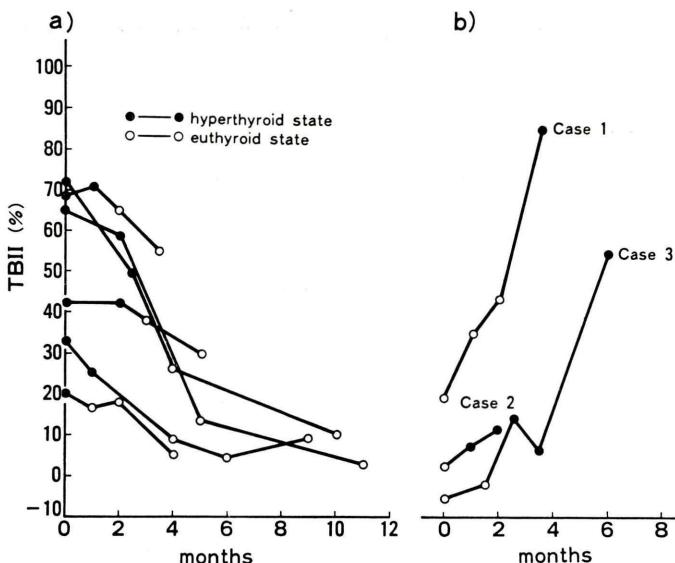


Fig. 5 a) Changes in TBII activity after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. b) Increase in TBII activity at the time of relapse in patients with Graves' disease.

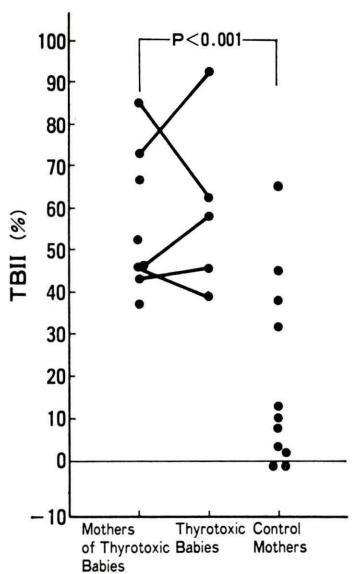


Fig. 6 TBII activities in patients with neonatal Graves' disease, their mothers and control pregnant mothers with Graves' disease.

解の状態で経過し、その後再発をきたしたバセドウ病3例において、再発時のTBII活性の変動を観察した(Fig. 5b)。症例1はTBII陽性化が先

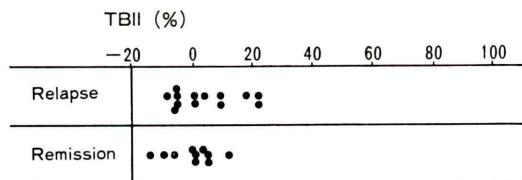


Fig. 7 Relation of TBII activities in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs with the patients' outcome after discontinuation of the therapy.

行し、上昇傾向を示しながら数か月後に再発をきたしたと同時にTBIIが強陽性となった症例。症例2は再発時TBIIは陰性でその後1か月経過して弱陽性となった症例、症例3は再発時弱陽性と正常高値の間を変動しながら、3か月半後に中等度陽性となった症例である。いずれの症例においても再発に伴い活性が徐々に上昇しているのが特徴である。

4) 新生児バセドウ病患児とその母親のTBII活性

新生児一過性甲状腺機能亢進症をきたした症例につき、母親8例と患児5例のTBII活性を測定したところFig. 6に示すごとく母児ともに高

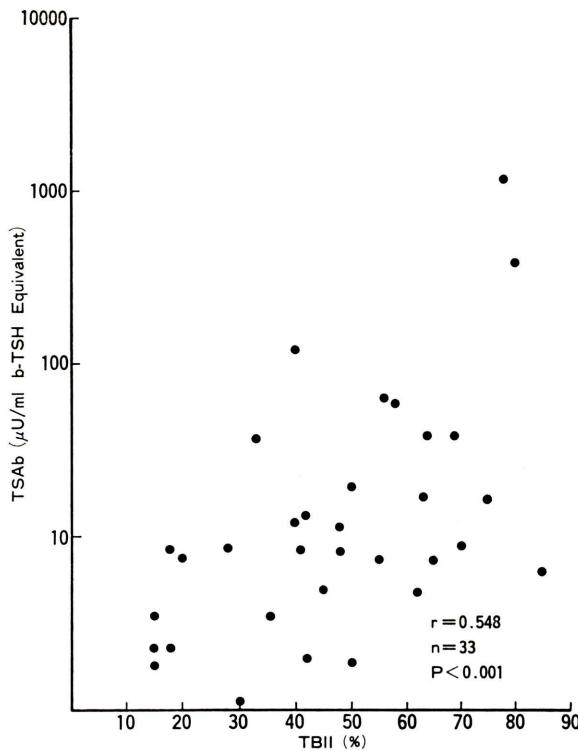


Fig. 8 Relation between TBII and TSAb activities in patients with untreated Graves' disease.

TBII 活性が認められ、母親の TBII の平均 $55.9 \pm 15.8\%$ は児が甲状腺機能亢進症状をきたさなかった抗甲状腺剤治療中のバセドウ病の母親11例の TBII 活性 ($20.8 \pm 19.8\%$) に比べて有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

5) バセドウ病患者と健常者における NSB の比較

健常者22人、未治療バセドウ病患者20人につき NSB を求め比較したところ、健常者 22人の NSB の平均土標準偏差は $7.40 \pm 0.58\%$ (B/T) であり、未治療バセドウ病患者では、著しく高値 (46.5%) を示した 1 例を除き、他の19例の NSB は $8.36 \pm 0.92\%$ であり、健常者群に比べて有意の高値を示した ($p < 0.001$)。なお NSB が 46.5% を示した症例の TBII 活性は -43.1% であった。

6) バセドウ病患者における抗甲状腺剤投与中止後の予後と TBII との関係

維持量の抗甲状腺剤治療を少なくとも 1 年以上

続けたバセドウ病患者で投薬を中止しその後再発した群と寛解を続けている群とに分け、投薬中止時のおおのの TBII 活性を比較してみると、寛解群では10例中 1 例が弱陽性であったのに比べて再発群では13例中 5 例 (38.5%) において TBII が検出された (Fig. 7)。逆に TBII が陽性の時の再発率は 83.3 (5/6)%、陰性の時の再発率は 47.1 (8/17)% であった。

7) TSAb 活性との比較

33 例の未治療バセドウ病患者において TBII と TSAb 活性とを比較したところ、Fig. 8 に示すごとく、両者間に有意の正相関関係が認められた ($r=0.548$, $t=3.647$, $p < 0.001$)。

VI. 考 察

今回著者らが検討した Smith の TBII 測定用キットでは以前のキットのように血清より PEG で粗免疫グロブリン分画を抽出^{10~12)}するという操作がなく、血清を直接ブタ甲状腺膜と反応させる点で、以前のキットより手技が簡易化されているのが特徴である。

インキュベーション時間および温度の影響を検討した結果、原法どおり第1インキュベーションでは室温 15 分、第2インキュベーションでは 37°C 、1 時間が適当と考えられた。測定値の再現性を検討した結果、同一アッセイ内、異なるアッセイ間、異なる測定者間の測定値の変動は少なく、臨床検査法として満足すべきものと考えられた。TBII 活性が低くなるにつれて C.V. が増大する傾向を示したが、もしも TBII 活性を従来どおり標識 TSH の結合率で表わした場合にはその逆のことが起こるわけであり測定値の計算方式に起因するものである。

数例のバセドウ病患者血清につき希釈試験を行った結果、TBII 活性の高いものについては希釈の割に TBII 活性の低下度が低く、TBII が TSH レセプターにおいて標識 TSH と競合していることを考えれば、活性を $B_0 - B/B_0 \times 100(\%)$ で表わす限り、希釈により活性が直線的に低下しないのはむしろ当然であると考えられる。したがって TBII

活性が非常に強い場合には段階希釈を行い、50% inhibition を示す血清量または IgG 量で示す方がより正確な表現法であると考えられる。

標識 TSH のレセプター分画への結合は非標識 TSH の添加により阻害されることより患者血中に高濃度の TSH が含まれている場合には TBII が陽性を示す可能性が考えられる。そこで TSH 濃度が 153~436 μU/ml を示す 3 例の原発性甲状腺機能低下症患者の血清につき TBII 活性を測定したところ、ほぼ正常範囲内に分布し、通常の臨床検査において 400 μU/ml 程度までの血中 TSH では偽陽性を呈することはないと考えられた。

次に臨床的有用性につき検討を行った。健常人 25 人の TBII 活性より得られた正常範囲は -11.5~8.5% であり、PEG 抽出免疫グロブリン分画を用いた場合とほぼ同様の結果が得られた^{10~12)}。未治療バセドウ病患者における TBII の検出率は 94.1%，再発例では 100% と非常に高く、感度においても非常に優れた検査法であると考えられた。治療中のバセドウ病患者では維持量となる以前の抗甲状腺剤投与群、euthyroid になっていない症例等では高活性のものが多く、維持量の抗甲状腺剤投与中で euthyroid の症例、寛解中の症例では陰性または弱陽性のものが多くみられ、甲状腺機能異常、免疫異常としてのバセドウ病の活動性をよく反映していた。一方過去にアイソトープ治療または手術を受けた症例では寛解中のもの、維持量の抗甲状腺剤投与で euthyroid のもの、いずれも弱~中等度陽性例のものが多く、特に TBII 活性の高い症例で TSAb 活性を測定したところいずれも陽性であり、これらの症例では甲状腺刺激物質は存在していても甲状腺側にそれに反応しないような変化があり、そのために甲状腺機能亢進症状をきたさないものと考えられた。Euthyroid Graves' 病では 29.6% に TBII が検出され、診断にある程度役立つものと考えられた。橋本病における TBII の検出率は 20.0% であり、特に原発性粘液水腫の症例では 36.4% に検出され、これらはすべて培養甲状腺細胞において TSH 刺激による cAMP 上昇を阻害する作用のある blocking-

type の TBII であることが確認され^{15,16)} さらに TBII 隆性の IgG でも TSH による cAMP 上昇反応抑制作用があることが報告されており原発性粘液水腫における病因的役割が現在注目されている^{15,16)}。

数例のバセドウ病患者において抗甲状腺剤治療による TBII 活性の変動を観察したところ、従来よりの報告どおり、治療により活性の低下が認められた^{17~19)}。一方 3 例の再発例において再発の前後における TBII 活性の変動を観察したところ、再発前より陽性を示すもの、再発と同時に陽性化するもの、再発時に陰性でその後遅れて陽性化するものと 3 つに分類できた。たとえ血中に TBII が検出されない時でも、TBII が甲状腺内に産生され、Local に甲状腺を刺激している可能性も考えられ²⁰⁾、また一方このような分類が、個々の症例間における TBII 検出の感度差を反映しているにすぎないという可能性も考えられる。興味深い点は、いずれの症例においても TBII 活性が再発の前後で上昇し続けていることである。完全に甲状腺ホルモン値が上昇してからでも治療をせずに放置した場合次第に TBII 活性が上昇した症例もあり(症例 3)、TBII 活性の上昇が先行した場合、あるいは TBII の data がまだ得られない場合、陰性の場合でも、再発を確認した時点で TBII 活性が上りきらいうちになるべく早期に治療を開始した方がよいように思われる。

新生児バセドウ病では母親の血中に含まれる甲状腺刺激物質が胎盤を通して胎児に移行し、それが胎児の甲状腺を刺激し、そのために患者は甲状腺機能亢進症状を呈するものと考えられている^{21,22)}。そこで TBII も胎盤を通じて胎児の血中に移行しているものと考え、新生児バセドウ病患者およびその母親の出産前の血中の TBII 活性を測定したところ、患児、母親とも強活性の TBII が検出され、母親より胎児へ TBII が移行していることが確かめられた。さらに患児の母親の TBII は健常児を出産した抗甲状腺剤治療中のバセドウ病の母親の TBII より有意に高値を示したことより、強い活性を有する TBII が母親から胎児に移

行した時にはじめて新生児が一過性甲状腺機能亢進症状を呈するのではないかと考えられた。したがって母親が将来新生児バセドウ病の患児を出産するかどうかを母親の TBII 活性の強さよりある程度推測できる可能性が示唆され臨床上非常に興味深い。TBII アッセイの臨床応用として最も興味深いのはバセドウ病患者において投薬中止後の予後の予測に TBII の測定が役立つかどうかという点である。今回の検討の結果では、再発例の 38.5%，寛解例の 10% に投薬中止時に TBII が陽性であり、陽性時の再発率(83.3%)は陰性時の再発率 47.1% より高く、このことから少なくとも陽性例においては投薬を続けた方が良いのではないかと考えられた。

一例の未治療バセドウ病患者で TBII が -43.1% と異常低値を示したが、本症例ではレセプターの非存在下でも 46.5% の ^{125}I -TSH の結合が認められ、患者血中に TSH 結合蛋白の存在が示唆された。そこで健常者と未治療バセドウ病患者とでレセプター非存在下での ^{125}I -TSH 結合率すなわち NSB を比較したところ、バセドウ病患者における NSB は健常者に比べて有意に高値を示した。近年 TSH レセプター抗体は TSH 抗体に対する antiidiotype 抗体ではないかという説を示唆する報告があり²³⁾、そのような意味でバセドウ病において NSB が有意の高値を示したことは抗 TSH 抗体の存在を示唆して興味深い。今後の研究の発展が望まれる。臨床測定において各症例ごとに NSB をとって補正すべきかどうかという点に関しては両群における NSB の差は約 1% とわずかであり、必ずしも全例において NSB で補正をする必要はないと考えられるが、TBII が異常低値を示す症例はもちろん、borderline の値を示す場合、TBII が予想外に低値を示す場合等にはむしろ積極的に NSB の測定を行った方が良いのではないかと考えられる。

未治療バセドウ病患者において TSAb と TBII 活性を比較したところ、既報のごとく^{24,25)}両者間に有意の正相関関係が認められ、両者間にわずかの解離は認められるものの、未治療バセドウ病

においては TBII は甲状腺剤激作用を持っていると考えて差しつかえない結果が得られた。

VII. まとめ

Smith によって開発された TBII 測定用キットについて、

1. インキュベーションの温度および時間は原法どおり第 1 インキュベーション室温 15 分、第 2 インキュベーション 37°C 、1 時間が適当と考えられた。
2. 測定値の精度、再現性等については満足すべき結果が得られた。
3. TBII 活性の強い検体では希釈して測定し、標識 TSH の 50% 結合阻害を示す検体量で活性を比較した方がよいと考えられた。
4. PEG 抽出粗グロブリン分画を用い測定した TBII 活性と本法により血清をそのまま用い測定した TBII 活性との間に良好な相関関係が得られた ($r=0.93$, $n=42$, $p<0.001$)。
5. 原発性甲状腺機能低下症の患者血中に含まれる $400 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下の TSH では偽陽性を呈することはなかった。
6. TBII は未治療バセドウ病の 94.1%，再発例の 100%，Euthyroid Graves' 病の 29.6%，橋本病の 20.0%，原発性液水腫の 36.4% に検出された。維持量の抗甲状腺剤治療中で euthyroid のもの、寛解中のバセドウ病では陰性または弱陽性であった。
7. バセドウ病において TBII 活性は抗甲状腺剤治療により低下し、また、再発時には再発に伴い徐々に TBII が上昇し続け、症例により再発前、同時あるいは後に陽性化した。
8. 抗甲状腺剤により治療中のバセドウ病において TBII 陽性のものは陰性のものに比べて投薬中止後の再発率が高く、陽性の症例は治療を継続した方が望ましいと考えられた。
9. 新生児バセドウ病の患児および母親の TBII 活性は高く、特に母親の TBII 活性は健常児を出産したバセドウ病の母親の TBII 活性より有意に高値を示した。

10. バセドウ病で1例 NSB の著しく高い症例を認めた。バセドウ病群の NSB は $8.36 \pm 0.92\%$ で健常者群の NSB $7.40 \pm 0.58\%$ より有意に高かった ($p < 0.001$)。

11. 未治療バセドウ病において TBII 活性と TSAb 活性の間に統計学的に有意の正相関関係が認められた ($r = 0.548$, $n = 33$, $p < 0.001$)。以上のように本キットは臨床検査法として充分使用可能であり、臨床上特に Euthyroid Graves' 病の診断、新生児バセドウ病発症の予測、バセドウ病患者の予後判定等に有用であると考えられた。

文 献

- 1) Adams DD, Purves HD: Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proc Univ Otago Med Sch 34: 11-12, 1956
- 2) Adams DD, Kennedy TH: Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland. J Clin Endocrinol 33: 47-51, 1971
- 3) Onaya T, Kotani M, Yamada T, et al: New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. J Clin Endocrinol Metab 36: 859-866, 1973
- 4) Smith BR, Hall R: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 2: 427-431, 1974
- 5) Orgiazzi J, Williams DE, Chopra IJ, et al: Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 42: 341-354, 1976
- 6) Zakarija M, McKenzie JM, Banovack: Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves' disease. Ann Intern Med 93: 28-32, 1980
- 7) Endo K, Kasagi K, Konishi J, et al: 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
- 8) Davies TF, Yeo PPB, Evered DC, et al: Value of thyroid stimulating antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. Lancet 1: 1181-1182, 1977
- 9) O'Donnell J, Trokoudes K, Silverberg J, et al: Thyrotrophin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 48: 381-387, 1978
- 10) Shewring G, Smith BR: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. Clin Endocrinol 17: 409-417, 1982
- 11) 飯田泰啓, 小西淳二, 高坂唯子, 他: TSH radio-receptor assay による TSH 結合阻害性抗体の測定に関する基礎的検討. 核医学 20: 1415-1423, 1983
- 12) 飯田泰啓, 小西淳二, 高坂唯子, 他: バセドウ病における TSH 結合阻害性抗体測定の臨床的有用性に関する検討——抗甲状腺剤治療による変化および予後との関連について——. 核医学 20: 1425-1431, 1983
- 13) Kasagi K, Konishi J, Iida Y, et al: A new in vitro assay for human thyroid stimulator using cultured thyroid cells: Effect of sodium chloride on adenosine 3',5'-monophosphate increase. J Clin Endocrinol Metab 54: 108-114, 1982
- 14) 笠木寛治, 小西淳二, 新井圭輔, 他: 甲状腺刺激抗体測定法の簡易化について. 核医学(抄録) 21: 1077, 1984
- 15) Konishi J, Iida Y, Endo K, et al: Inhibition of thyrotropin-induced adenosine 3',5'-monophosphate increase by immunoglobulins from patients with primary myxedema. J Clin Endocrinol Metab 57: 544-549, 1983
- 16) Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al: Thyrotropin-receptor blocking antibodies. Endocrinology, Proceedings of the 7th International Congress of Endocrinology, F. Labrie and L. Proulx (eds.), Quebec, 559-562, 1984
- 17) Fenzi G, Hashizume K, Roudebush CP: Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during anti-thyroid therapy. J Clin Endocrinol Metab 48: 572-576, 1979
- 18) Teng CS, Yeung RTT: Changes in thyroid stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drugs and its relationship to subsequent relapse: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 50: 144-147, 1980
- 19) McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, et al: Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. N Eng J Med 303: 302-307, 1980
- 20) Yabu Y, Amino N, Mori H, et al: Postpartum recurrence of hyperthyroidism and changes of thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 51: 1454-1458, 1980
- 21) Munro DS, Dirmikis SM, Humphries H, et al: The role of thyroid stimulating immunoglobulins of Graves' disease in neonatal thyrotoxicosis. Br J Obstet Gynaecol 85: 837-843, 1978
- 22) Rapoport B, Greenspan FS, Filetti S, et al: Clinical experience with a human thyroid cell bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulin. J Clin Endocrinol Metab 58: 332-338, 1984
- 23) Islam MN, Pepper BM, Briones-Urbina R, et al:

- Biological activity of antithyrotropin anti-idiotypic antibody. *Eur J Immunol* **13**: 57–63, 1983
- 24) Borges M, Ingbar JC, Endo K, et al: A new method for assessing the thyrotropin binding inhibitory activity in the immunoglobulins and whole serum of patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **54**: 552–558, 1982
- 25) Bliddal H, Beck K, Petersen PH, et al: Evidence of a correlation between thyrotrophin receptor binding inhibition and thyroid adenylate cyclase activation by immunoglobulins in Graves' disease before and during long-term antithyroid treatment. *Acta Endocrinol* **101**: 35–40, 1982