

## 《原 著》

## 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

池窪 勝治*	濱崎 利子*	山田 明子*	尾藤 早苗*
朽尾 人司*	才木 康彦*	伊藤 秀臣*	森本 義人*
赤水 尚史**	沢田 賢三**	石原 隆**	森 徹**
石川 稔晃***	高坂 唯子****	御前 隆****	飯田 泰啓****
遠藤 啓吾****	小西 淳二****	鳥塚 莞爾****	

**要旨** 未治療および治療後の甲状腺分化癌74例と腺腫53例の血中 Tg 濃度を 2 抗体 RIA キット (栄研) により測定し, 臨床的意義を検討した. また, 一部の症例について腫瘍重量と血中 Tg 値の関係および甲状腺剤投与の血中 Tg 値への影響を観察した. 正常者 (31) で血中 Tg は 93% に検出され, 0~30 ng/ml に分布し, 平均  $11.4 \pm 7.6$  (S.D.) ng/ml であった. 未治療分化癌 (22) および腺腫 (47) の血中 Tg 値は 85~86% で高値であった. 術後, 再発や転移のある分化癌 (13) の全例が高値を示し, 転移の証明されないものの Tg 値は全摘 (17) 症例で  $6.7 \pm 15.4$  ng/ml, 亜全摘 (14) 症例で  $34.0 \pm 27.0$  ng/ml であった. 分化癌 (5) と腺腫 (2) の治療後の観察では再発例で高値を示した. 腫瘍の大きさと Tg 値の関係は, 統計上有意な相関は認めなかった. Tg 値は甲状腺剤投与で抑制され, 術後の補償療法中止で上昇し, TSH により制御されていることが示唆された. 以上 Tg 値の測定は甲状腺腫瘍の診断と治療後の観察に有用であり, ルチンに行うべきであると考えられた.

## I. はじめに

サイログロブリン(Tg)は甲状腺で合成され, 甲状腺ホルモンの前駆体として, ろ胞内に貯蔵されている分子量約 67 万, 沈降係数 19S の糖蛋白である<sup>1)</sup>. Tg は通常の状態では血中へは流出しないものと考えられてきたが, 1969 年 Roitt ら<sup>2)</sup>により Tg の RIA が開発され, 正常者の血中にも微量の Tg が存在することが認められた. 血中への Tg の放出は TSH によってコントロールされるとする知見<sup>3~6)</sup>はあるが, 末梢での Tg の機能

についてはなお不明である.

血中 Tg 濃度は甲状腺分化癌をはじめ各種の甲状腺疾患で高値となる. Tg は甲状腺組織でのみ産生されるため, その濃度の測定は甲状腺分化癌の治療後の follow-up に腫瘍マーカーとして有用である<sup>4,7~14)</sup>. 著者らもすでに高感度の Tg の RIA<sup>15)</sup>を開発し, 甲状腺腫瘍患者の血中 Tg 濃度の測定の有用性につき報告<sup>16)</sup>し, 甲状腺分化癌患者の治療には血中 Tg 濃度測定のルチン化が望ましいと考えてきた.

著者らは先に栄研サイログロブリンキットの基礎検討<sup>17)</sup>を行い, ルチン検査に十分使用できうと思われる成績を得た. そこで今回は, 血中 Tg 濃度の測定が甲状腺腫瘍の診断や治療後の follow-up にどのように役立つかを知る目的で未治療および治療後の甲状腺腫瘍患者の血中 Tg 濃度を測定した. これらのうち一部については手術時に得られた腫瘍の重量を測定し, 腫瘍の大きさと血中

\* 神戸市立中央市民病院核医学科

\*\* 同 内科

\*\*\* 同 外科

\*\*\*\* 京都大学医学部核医学科

受付: 57年12月6日

最終稿受付: 58年2月18日

別刷請求先: 神戸市中央区港島中町4-6 (☎ 650)

神戸市立中央市民病院核医学科

池 窪 勝 治

Tg 濃度, 内因性 TSH 濃度と腫瘍重量および血中 Tg 濃度の関係を検討した。また, 血中 TSH 濃度の変化と Tg 濃度の関係を観察した。

## II. 対象と方法

対象は甲状腺の手術または針生検による組織検査により診断の確定した甲状腺腫瘍患者で, 未治療の分化癌30例, 腺腫64例, 甲状腺の全摘, 亜全摘または,  $^{131}\text{I}$  治療を受けた分化癌 52 例および亜全摘や甲状腺剤による補償治療を受けた腺腫 6 例の合計 152 症例である。また, 甲状腺に異常を認めない病院勤務の職員31例を正常対照とした。

Tg の測定は栄研サイログロブリンキットによる 2 抗体法 RIA<sup>17)</sup> により行った。患者血清中に抗サイログロブリン自己抗体 (anti-Tg) が存在する場合には正しい Tg 値が得られないため<sup>18)</sup> キットの順に従ってまず anti-Tg を測定した。anti-Tg の測定は被検血清に  $^{125}\text{I}$ -Tg (T) を加えて, インキュベート後に抗ヒト  $\gamma$ -グロブリンを加えて遠沈し, 沈渣中の放射能 (B) を測定し, B/T (%) を算出した。anti-Tg の存在は B/T が 10% 以上では Tg の測定値に影響する<sup>17)</sup> ため 10% 以下のもののみについて Tg を測定した。

TSH の測定は第一ラジオアイソトープ社のキットを用いた高感度アッセイ法<sup>19)</sup> により測定した。また TSH 高値の血清はキット添付のリン酸緩衝剤で希釈して通常の測定法で測定した。

## III. 結 果

### 1. 正常者および未治療甲状腺腫瘍患者の anti-Tg の陽性率

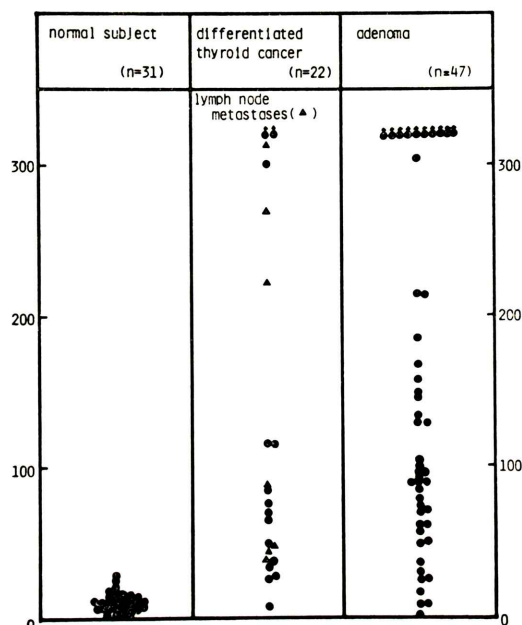
B/T (%) が 10% 以上のものを anti-Tg 陽性とした場合, Table 1 に示すように, 正常者 31 例は全例が陰性であった。未治療の甲状腺分化癌30例では 8 例 (26.7%) が, 腺腫では64例中17例 (26.6%) が陽性であった。

### 2. 未治療甲状腺腫瘍患者の血中 Tg 値

正常者, 未治療の甲状腺分化癌および腺腫患者の血中 Tg 値を Fig. 1 に示す。正常者 (31例) では 0~30 ng/ml に分布し, 平均  $11.4 \pm 7.6$  (S.D.) ng/ml

**Table 1** Anti-Tg antibodies in patients with differentiated thyroid cancer, thyroid adenoma, and normal subjects

	Total No.	Anti-Tg	
		Positive (%)	Negative (%)
Cancer	30	8 (26.7)	22 (73.3)
Adenoma	64	17 (26.6)	47 (73.4)
Normal	31	0 (0)	31 (100.0)



**Fig. 1** Serum thyroglobulin levels in normal subjects, in patients with untreated differentiated thyroid cancer and thyroid adenoma.

であった。また, 29 例 (93%) に Tg が検出された。分化癌の 22 例 (乳頭腺癌 20, 嚢胞腺癌 1, 混合型腺癌 1) では 6.2~320 ng/ml 以上と広い範囲に分布し, 19 例 (86.4%) が 30 ng/ml 以上であった。また, 7 例は頸部リンパ節転移を伴っていたが, 転移のない患者群との間に特に Tg 値が異なる傾向はみられなかった。一方, 腺腫 (47 例) でも 0~320 ng/ml 以上と広い分布を示し, 40 例 (85.1%) が 30 ng/ml 以上の高値であった。組織型は約 80% は嚢胞型であったが, 組織型の違いにより Tg 値が異なるといった傾向はみられなかった。

### 3. 腫瘍の重量と血中 Tg 値および内因性 TSH 濃度と Tg 値の関係

36例につき腫瘍重量と血中 Tg 値の関係を Fig. 2 に示す。癌および腺腫ともに重量と Tg 値の間には一定の関係がみられなかった。すなわち 10g 以上の大きい腫瘍でも Tg 値が高値とならないものが認められた。また、Tg 値が 320 ng/ml 以上と以下の症例間についても腫瘍重量(それぞれ  $34.9 \pm 23.3$  g および  $25.8 \pm 25.9$  g)に明らかな差を認めなかった ( $p < 0.4$ )。一方、320 ng/ml 以下の症例について、腫瘍重量と Tg 値の関係を統計的に検討すると重量 - Tg 値の相関は癌 ( $n=10$ ) で  $r=0.75$  ( $p < 0.02$ )、腺腫 ( $n=16$ ) では  $r=0.59$  ( $p < 0.02$ ) であった。

内因性 TSH 値と腫瘍重量の間には癌 ( $n=12$ ) では  $r=-0.38$ 、腺腫 ( $n=24$ ) では  $r=-0.14$  と正の相関はみられなかった。また、TSH と Tg 値についても癌 ( $n=10$ ) および腺腫 ( $n=15$ ) でそれぞれ  $r=-0.25$  および  $r=-0.32$  で有意の相関を認めなかった。

### 4. 甲状腺癌および腺腫の治療後の血中 Tg 濃度

甲状腺癌患者 44 例の手術後の血中 Tg 値を Fig. 3 に示す。再発や転移のみられない症例のうち全摘群の Tg 値 ( $6.7 \pm 15.4$  ng/ml) は、亜全摘群の Tg 値 ( $34.0 \pm 27.0$  ng/ml) に比較して低い傾向がみられ、両者の平均値に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。临床上、再発や転移のある症例の血中 Tg 値はいずれも 30 ng/ml 以上の高値を示し、それらを認めない症例に比べて有意に高値であった (全摘  $p < 0.001$ , 亜全摘  $p < 0.001$ )。全摘例で 320 ng/ml 以上の 4 例は骨および肺への遠隔転移例でこのうち 3 例が嚢胞型腺癌であった。また、亜全摘例で異常高値の 1 例は脳へ転移した嚢胞型腺癌であった。全摘例 17 例中 10 例は Tg 値が 0 であったが、6 例に低値ながら Tg が認められ、1 例は 64 ng/ml と高値を示した。また、亜全摘群の 14 例では 8 例が正常範囲であり、6 例が高値を示した。

治療の前後にわたって血中 Tg 濃度を観察し得た症例のうち、Fig. 4(a) に示す癌の 4 例は術前の

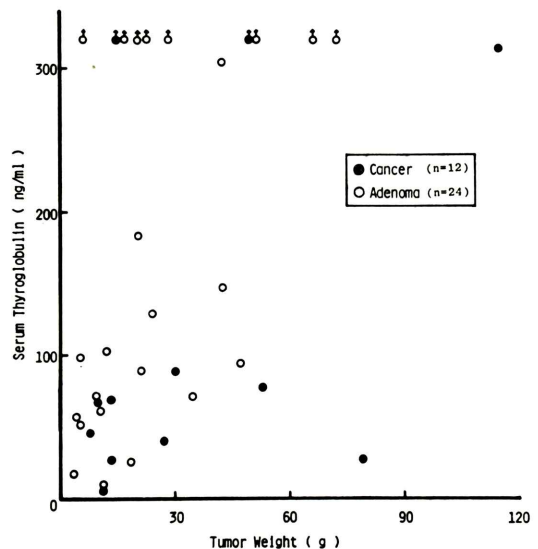


Fig. 2 Relationship between tumor weight and serum thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer (●) and adenoma (○).

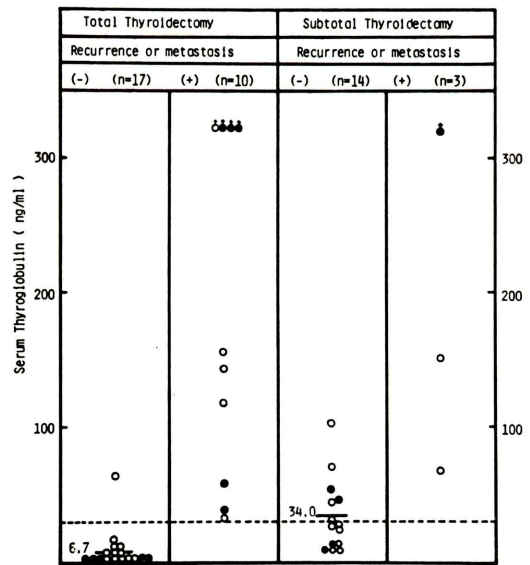


Fig. 3 Postoperative thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer (papillary adenocarcinoma (○), follicular or papillo-follicular adenocarcinoma (●)). The broken horizontal line represents the upper limit of the normal range.

血中 Tg 値はいずれも高値であり、術後 3 例の Tg 値はすみやかに低下し、以後は临床上、再発や



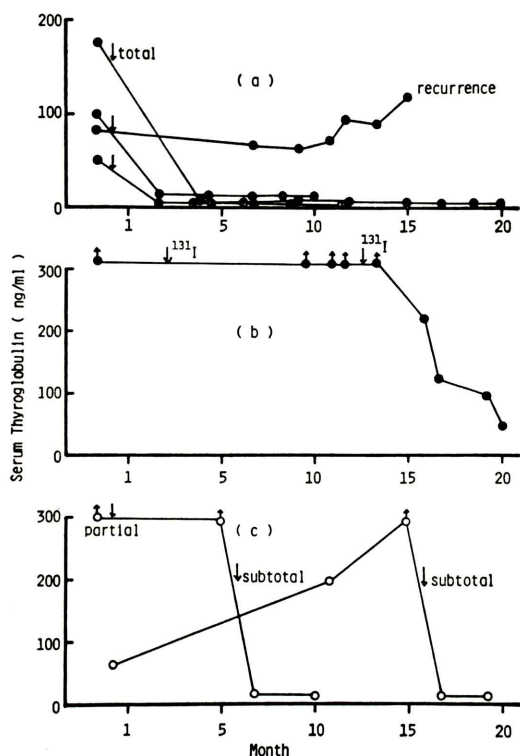


Fig. 4 Time course change of serum thyroglobulin levels in 5 patients with differentiated thyroid cancer (●) and in 2 patients with adenoma (○) after treatment.

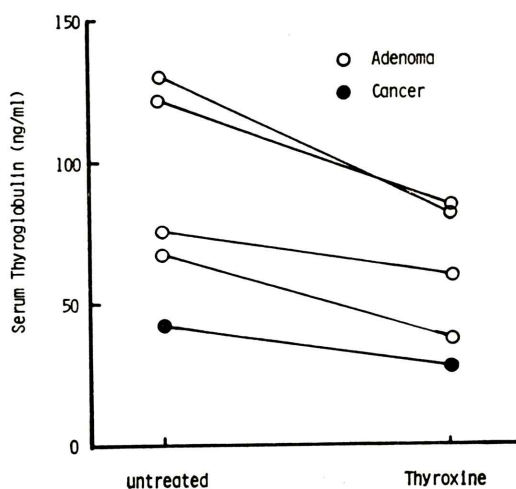


Fig. 5 Serum thyroglobulin levels in 5 patients with thyroid tumor before and after administration of thyroid hormone.

転移を認めず, Tg 値も低値であった. 他の 1 例は術前高値であった Tg 値は術後も低下せず, 13 か月後には上昇し, 癌の残存によるものと診断された. Fig. 4(b) は 9 か月前に全摘術に続いて  $^{131}\text{I}$  治療を受けているが血中 Tg 値が高く, 骨転移が認められた患者で,  $^{131}\text{I}$  の再治療を行い, Tg 値

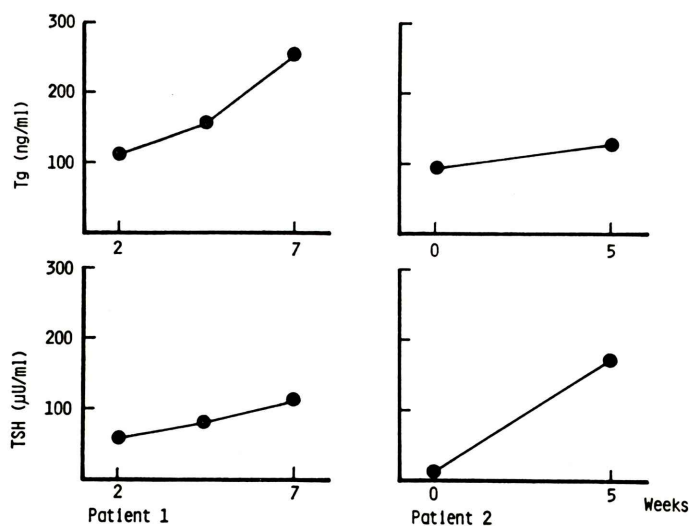


Fig. 6 Serum thyroglobulin and TSH levels in two patients with total thyroidectomy following the withdrawal of  $\text{T}_3$ .

は徐々に低下し、臨床症状も改善している。Fig. 4(c) は腺腫の2症例で、1例は数年前に部分切除術を受けたが再発し、血中 Tg 値は異常高値を示した。亜全摘術後は血中 Tg 値は低値となり、再発も認めていない。他の1例は15か月間の経過で腫瘍は徐々に増大し、血中 Tg 値も高値となったが亜全摘術後は血中 Tg 値は低値となり再発はみられていない。

#### 5. 腫瘍患者における内因性 TSH の変化による血中 Tg 濃度への影響

腺腫4例に1か月以上の長期間(平均3か月間)、また、癌1例については手術までの3週間にわたって、サイロキシシン(25 µg/日)を投与した場合の血中 Tg 値は Fig. 5 に示すようにいずれも投与前に比べて低下した。またこのうち腺腫2例については血中 TSH を測定し、サイロキシシン投与の前後で TSH の有意の低下が認められた。

また Fig. 6 に甲状腺分化癌で全摘手術を受けたが術後血中 Tg 値が高く、臨床上也再発および転移の疑われる2例について、甲状腺剤を中止し、<sup>131</sup>I(2 mCi)による全身スキャンを行った場合の血中 TSH と Tg 値の変化を示した。血中 Tg 値は TSH の増加に伴い上昇した。全身スキャンでは症例1が癌の再発および縦隔転移、症例2が再発を示した。2例とも <sup>131</sup>I の大量投与を行い、経過観察中である。

### IV. 考 案

血中 Tg 値が甲状腺分化癌の腫瘍マーカーとして使用できることが報告<sup>7,8)</sup>されて以来、主として治療患者の観察に Tg の測定が有用であることが報告されてきた<sup>4,9-14)</sup>。従来は Tg の測定はもっぱら限られた施設においてのみ測定され広く普及するに至らなかった。その理由としては標識 Tg が不安定なことと同時に自己抗体(anti-Tg)のチェックが必須であるため手数がかかる点にあったと推察される。本キットは標識 Tg が安定であり、これを用いて anti-Tg の測定も行える利点がある。

未治療の甲状腺癌および腺腫の患者の約30%は anti-Tg が陽性的ため、Tg 測定ができなかった。

anti-Tg 陰性患者の血中 Tg 値は癌では86%、腺腫では85%が高値であった。血中 Tg 濃度は腫瘍以外の甲状腺疾患でも高値となるため、Tg 値のみから腫瘍の診断や癌と腺腫を鑑別することは困難である。しかしながら血中 Tg 値が高値であることは甲状腺の異常を示唆するものであり、臨床症状や各種画像診断に加えて、補助診断として有用な情報を提供するものと思われる。特に、嚥声、反回神経麻痺、頸部リンパ腺腫大および遠隔転移の症状が先行し、甲状腺腫がはっきりしないような甲状腺癌の場合には Tg 高値は画像診断と合わせて診断上、役立ちうるものと考えられる。

腫瘍の重量と Tg 値の間には Tg 値が 320 ng/ml 以下の範囲では癌、腺腫ともに統計的に正相関を認めたが、全体としては有意の相関があるとは考えられない。その理由としては、Fenzi ら<sup>20)</sup>が報告しているように、腫瘍が正常 Tg とは抗原性の異なる Tg を産生している可能性や血中への流出の状況が個々の症例で異なることも推察される。

内因性の basal TSH 値と腫瘍の大きさおよび血中 Tg 値の間には明らかな相関は見出せなかったが、個々の腫瘍患者の経過観察では内因性 TSH の増減に相応して Tg 値が増減し、血中への Tg の流出は TSH によってコントロールされていると考えられ、従来の報告<sup>3-6)</sup>と一致した。

術後患者の血中 Tg 値は再発や転移を認める患者の大部分で高値を示した。一方、臨床上再発や転移のない患者では全摘群の Tg 値は亜全摘群に比較して低値の傾向がみられ、Tg 値が残存する甲状腺組織の量を反映しているものと考えられた。全摘患者の中には 10 ng/ml 前後の低値を示すものがみられたが、アッセイの最少検出濃度が 10 ng/ml 程度であることから、腫瘍の残存であるとは断定できず、経過観察を要する。また、全摘および亜全摘群で 30~100 ng/ml の Tg 値を示しながら臨床症状を欠いた若干例については、腫瘍の残存および再発を十分考えて follow-up する必要があると思われる。

甲状腺腫瘍患者の血中 Tg 濃度の測定の意義はその診断よりはむしろ治療後の経過観察において

特に有用であると思われる。治療の前後にわたって Tg 値を観察し得た症例では癌、腺腫ともに Tg 値が腫瘍マーカーとして使用し得る。ことに、手術後は術後の癒痕などのため甲状腺やリンパ腺の触診が困難なことがあり、また、遠隔転移がありながら無症状である場合には Tg 値はひとつのよい指標になる。そのためには治療前の Tg 値を知っておくことが follow-up の上で重要であると考えられた。全摘例で再発や転移が疑われる場合は、 $^{201}\text{Tl}$  や骨シンチグラムを行う以外に補償療法を中止し、内因性 TSH 高値のもとで、Tg の測定と  $^{131}\text{I}$  全身スキャンを行うことが望ましいと思われる。

## V. 結 論

栄研サイログロブリンキットにより甲状腺腫瘍患者の血中 Tg 濃度の測定を行い以下の成績を得た。

1) 未治療の甲状腺分化癌および腺腫の患者の 30% は anti-Tg が陽性であるため、Tg の測定ができなかった。

2) 正常者の血中 Tg 濃度は 0~30 ng/ml に分布し、93% に Tg が検出された。Tg の平均値は  $11.4 \pm 7.6$  (S.D.) ng/ml であった。

3) 未治療甲状腺癌 (22 例) の 86%、腺腫 (47 例) の 85% が Tg 高値であった。

4) 腫瘍重量と Tg 値の関係は推計学的に有意の相関を示さなかった。

5) 腫瘍患者の血中 Tg 値は内因性 TSH の増減に応じて変化し、Tg 値は TSH によってコントロールされていると考えられた。

6) 血中 Tg 濃度測定は腫瘍の補助診断および治療後の経過観察に有用と考えられた。

最後にサイログロブリンキットをご提供下さいました栄研化学株式会社に深謝致します。

## 文 献

- Edelhoc H, Robbins J: Thyroglobulin chemistry and biosynthesis. *The Thyroid*. Werner SC, Ingbar SH. eds. Harper and Row, Hagerstown, 1978, p 62
- Roitt IM, Torrigiani G: Identification and estimation of undergraded thyroglobulin in human serum. *Endocrinology* **81**: 421-429, 1967
- Pezzino V, Cozzani P, File S, et al: A radioimmunoassay for human thyroglobulin. Methodology and clinical application. *Eur J Clin Invest* **7**: 503-508, 1977
- Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, et al: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma. Relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* **51**: 513-519, 1980
- 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
- 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
- Van Herle AJ, Uller RP: Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* **56**: 272-277, 1975
- Lo Gerfo P, Colacchio D, Stillman T, et al: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet* **2**: 881-882, 1977
- 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
- Charles MA, Dodson Jr LE, Waldeck N, et al: Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Med* **69**: 401-407, 1980
- DeGroot LJ, Hoyer K, Refetoff S, et al: Serum antigens and antibodies in the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **45**: 1220-1223, 1977
- Schlossberg AH, Jacobson JC, Ibbertson HK: Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* **10**: 17-27, 1979
- McDougall IR, Bayer MF: Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer using serum thyroglobulin measured by an immunoradiometric assay. Comparison with I-131 total body scans. *J Nucl Med* **21**: 741-744, 1980
- Baschieri L, Giani C, Taddei P, Lari R, Pinchera A: Advances in thyroid neoplasia 1981, Andreoli M, Monaco F, and Robbins J. Field educational Italia, 1981, p 189



- 15) Ikekubo K, Jutton J, Schneider AB: Radioimmunoassay of human thyroglobulin with use "Thyroglobulin-Free" plasma prepared by ultracentrifugation as diluent. Clin Chem 26: 1566-1568, 1980
- 16) Ikekubo K, Yamada A, Bito S, et al: Clinical evaluation of serum thyroglobulin levels in patients with thyroid tumors. The second Asia & Oceania thyroid association meeting. Aug 19-22, Tokyo Japan p 64 (abstract) 1982
- 17) 小西淳二, 御前 隆, 高坂唯子, 他: サイログロブリンの Radioimmunoassay kit に関する基礎的検討. (核医学投稿中)
- 18) Schneider AB, Pervos P: Radioimmunoassay of thyroglobulin. Effect of antithyroglobulin antibodies. J Clin Endocrinol Metab 47: 126-137, 1978
- 19) 森 徹, 玉木長良, 石原 隆, 他: TSH ラジオイムノアッセイにおける高感度測定法の検討ならびにその臨床的意義. 日本内分泌学会雑誌 56: 1231-1239, 1980
- 20) Fenzi GF, Refetoff S, Asteris G, et al: Immunologically abnormal thyroglobulin in thyroid cancer. A potential diagnostic marker. Acta Endocri (Kbh) (Suppl) 204, Abstract 63

## Summary

### Clinical Usefulness of The Measurement of Serum Thyroglobulin in Patients with Thyroid Tumors

Katsuji IKEKUBO\*, Toshiko HAMASAKI\*, Akiko YAMADA\*, Sanae BITO\*,  
Hitoshi TOCHIO\*, Yasuhiko SAIKI\*, Hidetomi ITO\*, Yoshito MORIMOTO\*,  
Takashi AKAMIZU\*\*, Kenzo SAWADA\*\*, Takashi ISHIHARA\*\*, Toru MORI\*\*,  
Toshiaki ISHIKAWA\*\*\*, Tadako KOUSAKA\*\*\*\*, Takashi MISAKI\*\*\*\*,  
Yasuhiro IIDA\*\*\*\*, Keigo ENDO\*\*\*\*, Junji KONISHI\*\*\*\* and Kanji TORIZUKA\*\*\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Internal Medicine,

\*\*\*Department of Surgery, Kobe Central Municipal Hospital

\*\*\*\*Department of Nuclear Medicine, Kyoto University

Measurements of serum thyroglobulin (Tg) were performed in 74 patients with differentiated thyroid cancer and in 53 patients with thyroid adenoma.

Serum Tg was determined using double antibody Tg RIA kit (Eiken Co., Tokyo)

The correlation of serum Tg with tumor weight removed at operation was examined in 12 patients with differentiated cancer and 14 patients with adenoma.

The effects of thyroid suppressive or replacement therapy on Tg levels in 7 tumor patients were also studied.

Serum Tg was detectable in 93% of 31 normal subjects, with a mean value of  $11.4 \pm 7.6$  (SD) ng/ml (range, 0 to 30 ng/ml).

Serum Tg levels were elevated in 85-86% in untreated 22 differentiated cancer and 47 adenoma. High Tg levels were found in all 13 thyroidectomized cancer patients with evidence of recurrence or metastases. Of 31 thyroidectomized cancer patients without evidence of residual tumor, mean serum Tg level for the total thyroidectomy group

(n=17,  $6.7 \pm 15.4$  ng/ml) was significantly different from the mean of subtotal thyroidectomy group (n=14,  $34.0 \pm 27.0$  ng/ml) ( $p < 0.05$ ).

Tg levels were followed after treatment of surgery or radioiodine ablation in 5 patients with differentiated cancer and 2 patients with adenoma. A patient with residual cancer had increased Tg levels.

There was no statistically correlation between serum Tg concentrations and tumor weight.

A marked reduction of serum Tg was observed in tumor patients during thyroxine suppression therapy. In 2 patients with residual cancer, serum Tg and TSH levels increased after  $T_3$  withdrawal. These results suggest that Tg release is controlled by TSH.

We concluded that serum Tg determination is very useful and should be used as a routine test in the evaluation and management of patients with differentiated thyroid cancer.

**Key words:** Serum thyroglobulin, double-antibody RIA, differentiated thyroid cancer, thyroid adenoma.