

《ノート》

バセドウ病患者における治療経過中の TSH レセプター抗体 (TRAb) の変動の臨床的有用性について

Clinical Evaluation of TSH Receptor Antibodies in Graves' Disease

中村佐栄子* 小池 幸子* 青山 昭* 栗原 重子*
地曳 和子* 小田桐恵美* 出村 黎子* 出村 博*

Saeko NAKAMURA, Sachiko KOIKE, Akira AOYAMA, Shigeko KURIHARA,
Kazuko JIBIKI, Emi ODAGIRI, Reiko DEMURA and Hiroshi DEMURA

Department of Radioassay, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

I. はじめに

Adams と Purves¹⁾ によりバセドウ病患者の血清中に long acting thyroid stimulator (LATS) が発見されて以来、本症では種々の甲状腺刺激物質の存在が知られ、それが IgG であることが明らかにされた。この IgG はなんらかの甲状腺抗原に対する抗体であろうと推測され、現在に至るまで種々の方法で測定されている。その一つであるラジオレセプター・アッセイ (RRA) は Manley ら²⁾ によって甲状腺受容体と標識 TSH との結合が非標識 TSH で置換されることを利用して行われ、その感度の良さや未治療バセドウ病における陽性率の高さから病因解明や治療効果の判定に有用とされてきている。しかし高純度 TSH の標識や甲状腺細胞膜分画の調整が必要であり、日常的な臨床検査として応用することは困難であった。しかし近年 Smith ら³⁾ により可溶化ブタ TSH レセプターを用いた TSH レセプター抗体 (TRAb) 測定キットが開発され、今回われわれも本キット (日

本トラベノール株式会社) を使用する機会を得たのでバセドウ病患者について種々の観点から臨床上の有用性について検討した。

II. 対象および方法

1. 対象

健常者20例、未治療バセドウ病67例、治療経過中バセドウ病259例、未治療慢性甲状腺炎10例および単純性甲状腺腫12例を対象とした。

2. “TSH レセプター抗体キット”の内容と調整

- 1 M NaCl 含有30%ポリエチレングリコール (PEG) (100 mL 1 バイアル)
- アッセイ用緩衝液 (100 mL 1 バイアル)
- 1% Lubrol (コントロール レセプター)
- ^{125}I 標識 TSH (凍結乾燥品、3 バイアル)
……各バイアルをアッセイ用緩衝液 3 mL で溶解
- レセプター抗体陰性血清
- レセプター抗体陽性血清
- TSH レセプター (凍結乾燥品、3 バイアル)
……各バイアルをアッセイ用緩衝液 1.5 mL で溶解

Key words: TSH receptor antibody, Graves' disease, TRH test, MMI, PTU.

* 東京女子医科大学ラジオアッセイ科

受付：59年3月26日

最終稿受付：59年7月9日

別刷請求先：東京都新宿区市谷河田町10 (郵162)

東京女子医科大学ラジオアッセイ科

中村佐栄子

3. "TSH レセプター抗体キット" 操作法

- レセプター抗体陽性血清、陰性血清および被検血清 50 μl を試験管に採取する。
- TSH レセプター 50 μl を各試験管に加え十分混和後、室温で15分間第1反応を行う。この際 TSH レセプターのかわりにコントロールレセプターを加える試験管をつくり、非特異的結合を測定する。
- 反応終了後 ^{125}I 標識 TSH 100 μl を各試験管に加え、37°Cにて1時間第2反応を行う。
- 反応終了後、各試験管にアッセイ用緩衝液 800 μl と 30% PEG 1,000 μl を加え、4°C, 2,500

r.p.m. で30分間遠心分離を行う。

- 終了後アスピレーションで上清除去する。
- 各試験管の放射能をウェル型シンチレーションカウンターで測定する。
- 結果を下記の式で計算し、標識 TSH の結合阻害率を求めて TRAb 値(%)とする。

$$100 \times$$

$$\left(1 - \frac{\text{被血清の標識 TSH 結合 \%}}{\text{レセプター抗体陰性血清の標識 TSH 結合 \%}} \right)$$

Smith らの報告³⁾から TSH の結合阻害率 10% 以上を TRAb 陽性とする。

4. TRH 負荷試験

TRH 負荷試験は合成 TRH (Thyrotropin releasing hormone) 500 μg を静注後、経時的に血中 TSH 値を TSH 栄研キット(栄研化学株式会社)を用いて測定し、頂値 5 $\mu U/ml$ 以上の場合を正常反応⁴⁾とした。

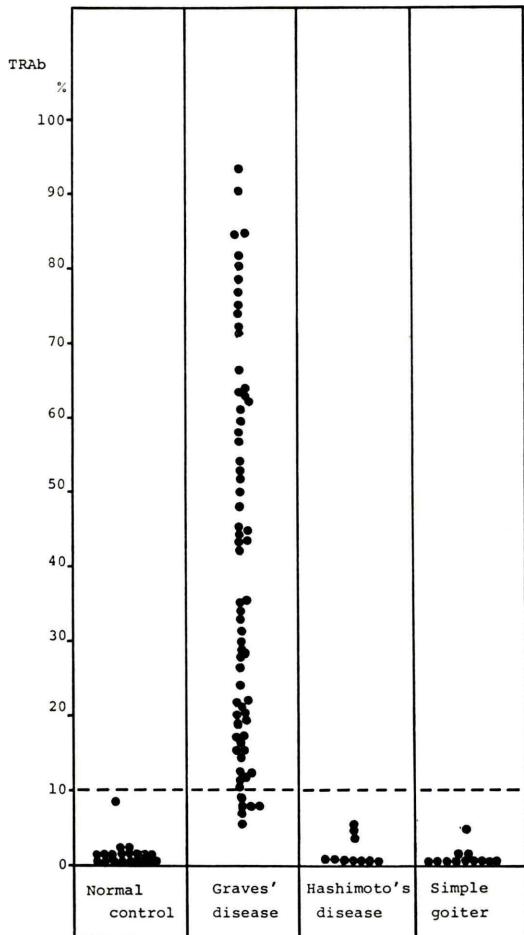


Fig. 1 Serum TRAb levels in normal subjects and patients with various thyroid diseases.

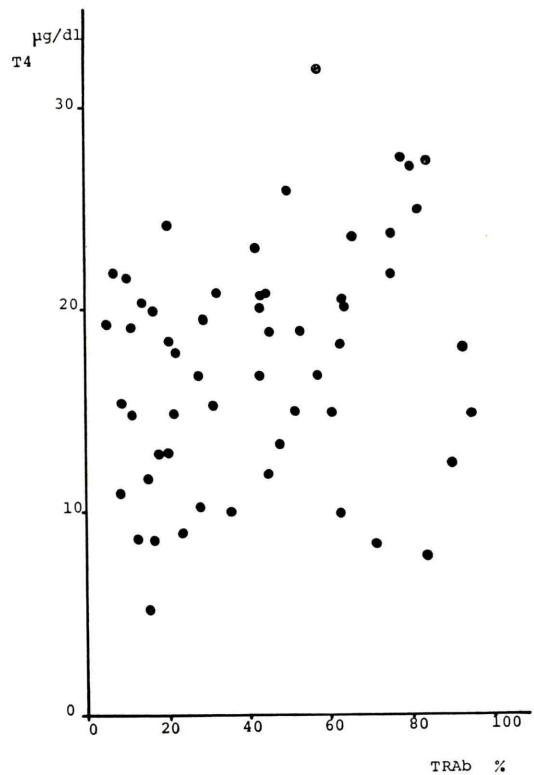


Fig. 2 Correlation between serum TRAb and T₄ levels in untreated Graves' disease.

5. T₄ および Free T₄ (FT₄) 値の測定

T₄ 値はアマレックス T₄ キット(アマシャム薬品株式会社), FT₄ 値はアマレックスフリー T₄ キット(アマシャム薬品株式会社)を用いて測定した。FT₄ は測定上限が 5 ng/dl のため 5 ng/dl 以上の値は 5 ng/dl として統計処理を行った。

III. 結 果

1. 健常者および未治療患者における TRAb (Fig. 1)

健常者20例では全例 TRAb 値は10%未満に分布した。バセドウ病67例では TRAb 値は5.5～93.2% (41.6±26.3% (S.D.)) に分布し, 67例中61例(91%)に陽性であった。慢性甲状腺炎10例および単純性甲状腺腫12例では全例陰性であった。

2. 未治療バセドウ病における血中甲状腺ホルモン値と TRAb 値の相関 (Figs. 2,3)

バセドウ病67例のうち血中 T₄ 値の測定された56例について血中 T₄ 値 (μg/dl) と TRAb 値の相

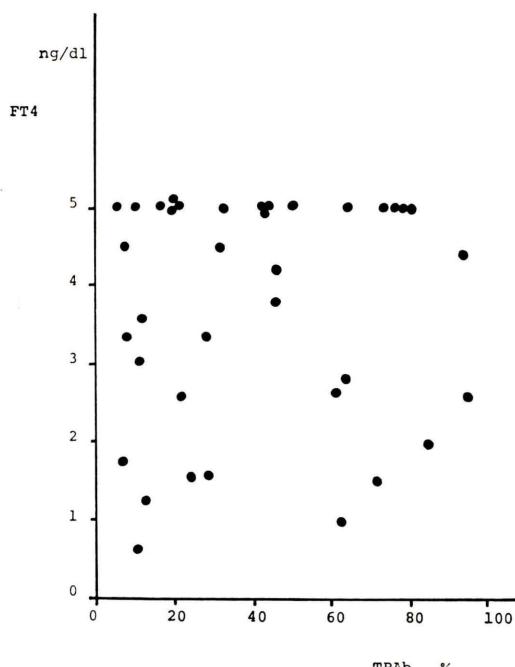


Fig. 3 Correlation between serum TRAb and FT₄ levels in untreated Graves' disease.

関を調べたが相関係数 $r=0.27$ で相関性は認められなかった (Fig. 2)。同様に血中 FT₄ 値の測定された37例について血中 FT₄ 値 (ng/dl) との相関を調べたがこれも相関係数 $r=0.12$ で相関性は認められなかった (Fig. 3)。

3. バセドウ病における治療経過年数と TRAb 値 (Fig. 4)

抗甲状腺剤服用中のバセドウ病患者を治療期間ごとに分け TRAb 値を検討した。まず治療期間3.5年未満の94例について、治療期間0.5年以上1.5年未満 (n=50) では 23.7 ± 23.0 (S.D.) %, 1.5年以上2.5年未満 (n=30) では 9.7 ± 11.7 (S.D.) %, 2.5年以上3.5年未満 (n=14) では 4.3 ± 9.1 (S.D.) % と治療期間が長くなるほど TRAb 値が低下した。また TRAb 値は未治療群と治療期間0.5年以上1.5年未満群の間および治療期間0.5年以上1.5年未満群と1.5年以上2.5年未満群の間には有意の差異(それぞれ, $p<0.01$ および $p<0.005$) があった。

TRAb 値測定時の甲状腺機能別に TRAb の陽性率を調べると、治療期間0.5年以上1.5年未満では甲状腺機能亢進患者 7 例中全例 (100%), 正常患者40例中20例 (50%), 低下患者 3 例中全例(100%) が TRAb 陽性であった。治療期間1.5年以上2.5年未満では亢進患者 3 例中 2 例 (67%), 正常患者27例中 9 例 (33%) が TRAb 陽性であった。治療期間2.5年以上3.5年未満では亢進患者 1 例が陽性、正常患者11例中全例および低下患者 2 例が TRAb 陰性であった。

さらに3.5年以上の長期の治療例を含めた総数164例については亢進患者20例中19例 (95%), 正常患者138例中 40 例 (29%), 低下患者 6 例中 4 例 (66.7%) が TRAb 陽性で、甲状腺機能正常者の TRAb の陽性率は機能亢進および低下患者より著しく低く、TRAb は甲状腺機能コントロール状態によく対応していた。

4. 抗甲状腺剤服用中の TRAb の変動 (Figs. 5, 6)

バセドウ病27例において初診時より抗甲状腺剤服用中の血中 TRAb 値および血中甲状腺ホルモン値の変化をみた。メチマゾール (MMI) 群にお

いて初診時のTRAb値40%未満の患者は治療開始後6か月以内で4例中(症例2, 4, 7, 11)3例(75%)がTRAbの陰性化をみたのに対し、TRAb値が40%以上の高値群の7例(症例1, 3, 5, 6, 8, 9, 11)では全例陰性化がみられなかった(Fig. 5)。一方プロピルチオウラシル(PTU)群でTRAb値40%未満群6例中(症例1, 2, 8, 9, 13, 14)5例(83%)が治療開始後6か月以内で陰性化したのに対し、40%以上の高値群8例中(症例3, 4, 5, 6, 7,

10, 11, 12)1例(12.5%)のみが陰性化した(Fig. 6)。また両群合わせるとTRAb値40%未満群10例中8例(80%)が治療開始後6か月以内でTRAbが陰性化し、40%以上群15例中1例(6.7%)がTRAbが陰性化した。抗甲状腺剤服用により甲状腺機能がコントロールされなかった症例は初診時のTRAbが高値であった例や治療経過中にTRAb値の上昇がみられた例であった(Figs. 5, 6)。

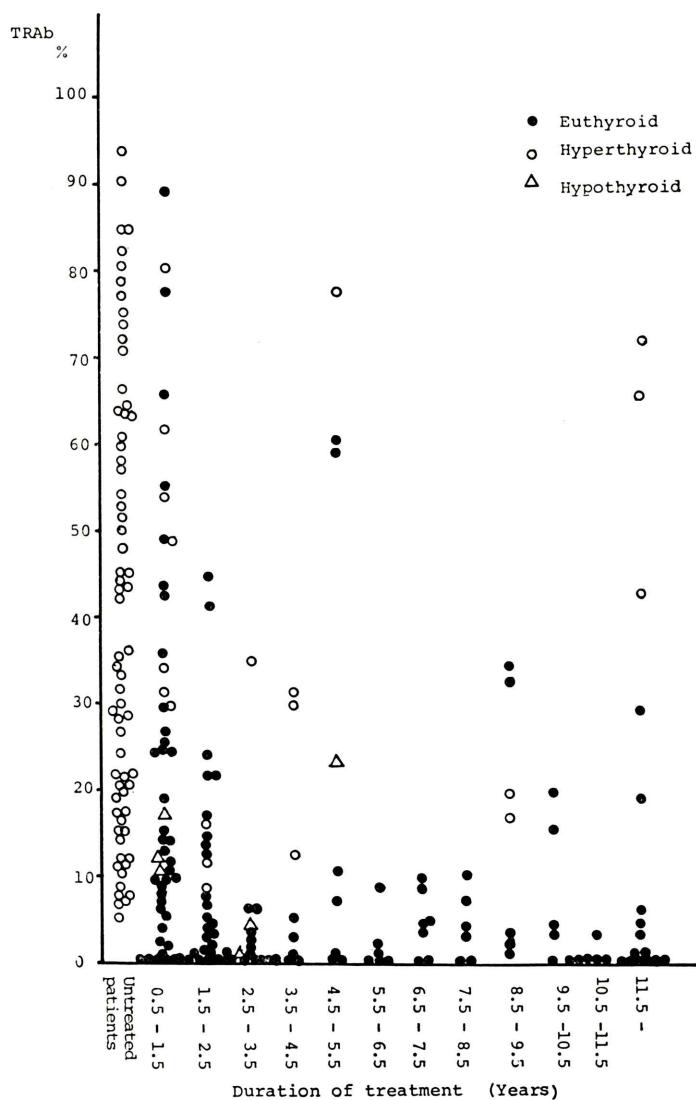


Fig. 4 Serum TRAb levels in Graves' disease treated with anti-thyroid agents.

5. TRH 負荷による血中 TSH の反応性と TRAb の関係 (Table 1)

治療経過中のバセドウ病95例において TRH 負荷試験をおこない TSH の反応性と TRAb との相関をみたが、TSH の反応性と TRAb との間に $\chi^2=14.07$ ($p<0.005$) で有意の相関があった。

IV. 考 察

今回われわれは Smith ら³⁾により開発された可溶化ブタ TSH レセプターを用いた TSH レセプター抗体測定キットを用いて、TRAb を測定し臨床上の有用性について検討をおこなった。未治療バセドウ病における TRAb 陽性率は 91% と高率であり、IgG および血清を用いて測定した Smith ら^{3,5)}の成績とほぼ同頻度であった。また初診時

Table 1 Correlation between serum TRAb and TSH response to TRH in Graves' disease

TSH response	TRAb		
	(+)	(-)	Total
(+)	5	38	43
(-)	26	26	52
Total	31	64	95

($\chi^2=14.07$, $p<0.005$)

の血中 T₄ および FT₄ 値と TRAb には有意な相関性はなく臨床的検査との相関が必ずしも高くなかった諸家の報告^{6~9)} と同様の結果を示した。しかし抗甲状腺剤治療経過中においては、甲状腺機能正常群の TRAb 陽性率は機能亢進あるいは低下状態の患者より著しく低く、TRAb は甲状腺機能コントロール状態によく対応していた。船

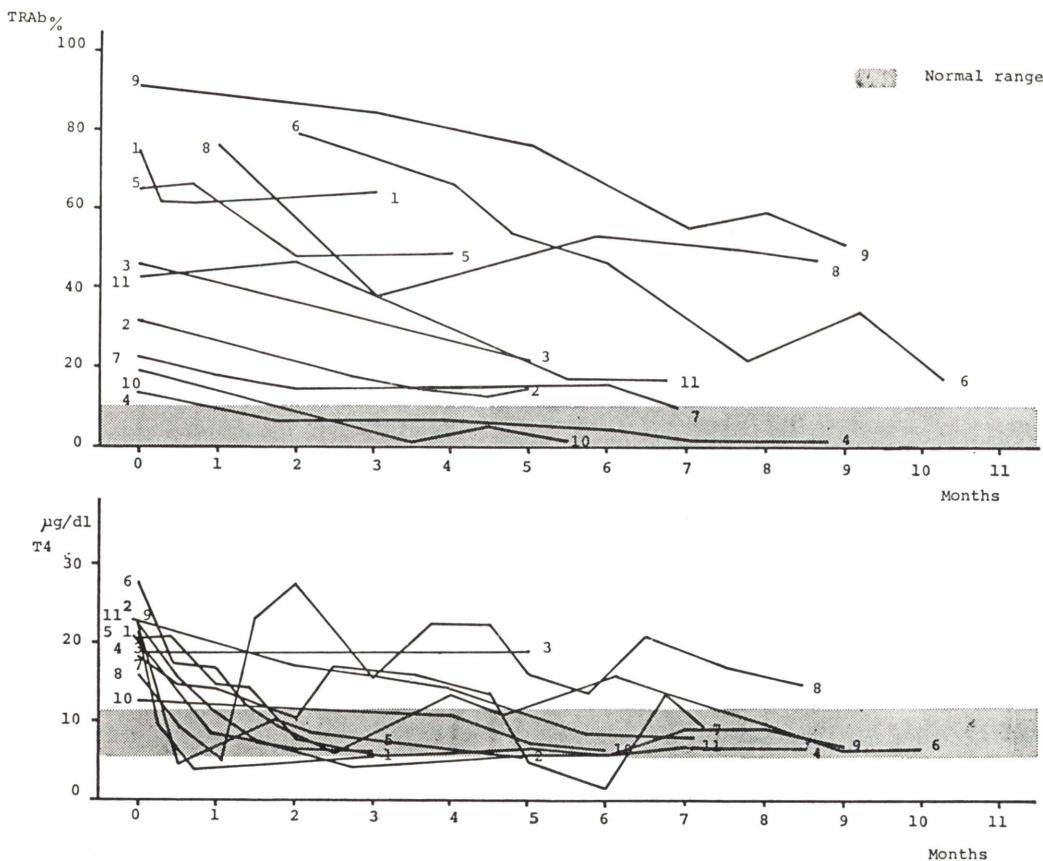


Fig. 5 Changes of serum TRAb and T₄ levels in Graves' disease during MMI treatment.

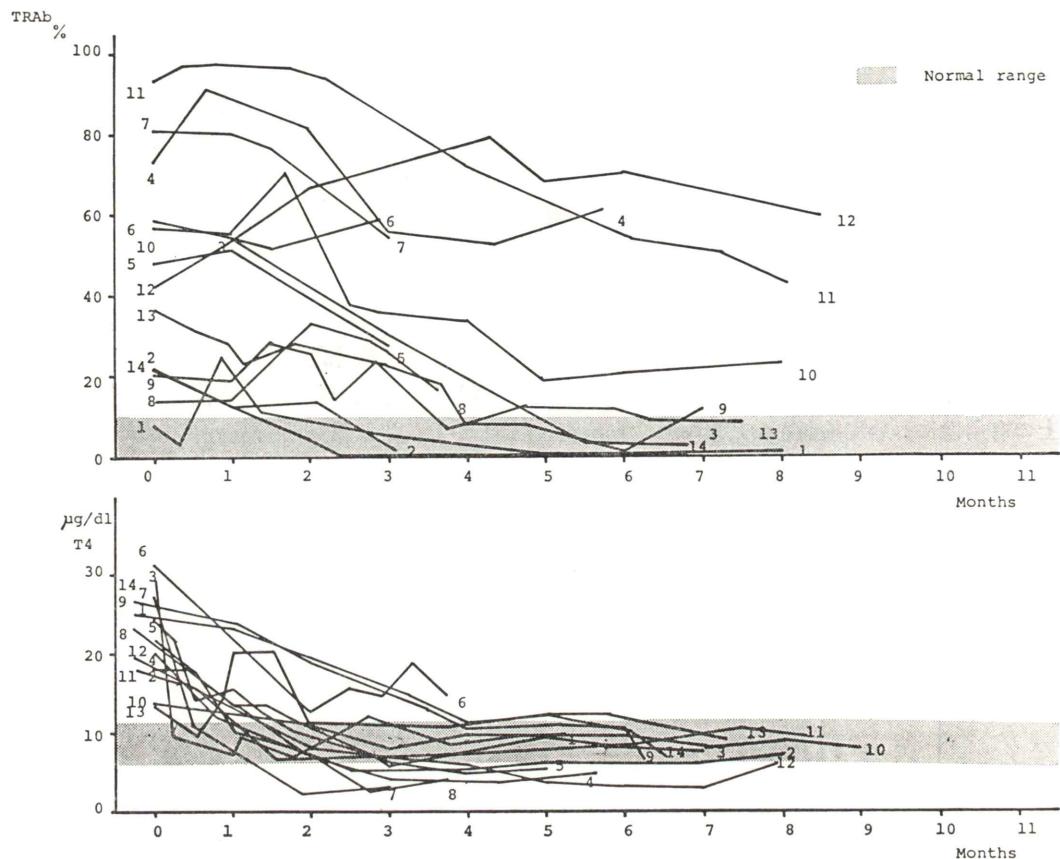


Fig. 6 Changes of serum TRAb and T₄ levels in Graves' disease during PTU treatment.

内¹⁰⁾は抗甲状腺剤服用中のTRAb値の低下はBリンパ球機能の低下によるものであり、抗甲状腺剤が甲状腺ホルモンの合成を阻害するだけでなく免疫調整剤として働く可能性を示唆している。今回の検討で抗甲状腺剤服用中の経過を詳細にみた症例では、抗甲状腺剤で甲状腺ホルモン値を正常に維持することが困難な症例の多くが初診時のTRAb値が高値であったり、治療経過中にTRAbが逆に上昇した例であり、治療に対する反応性をよく表わしていると考えられた。

バセドウ病は細胞性免疫機能の異常を背景に持ち^{11~14)}TRAbはその異常状態を反映し、かつ病因の一つと考えられているが、今回の検討においても治療経過中の血中甲状腺ホルモン値の変動とTRAbに関連性があるとの結果が得られ、臨床上

TRAbの測定は有用であると考えられた。

バセドウ病におけるTRH負荷試験に対するTSHの反応性は治療効果の判定上有用であるとされている¹⁵⁾。われわれの検討では治療経過中のバセドウ病においてTRAbとTRH負荷試験の反応性に有意の相関があったが、一方ではTRAbの陰性化している患者の半数で反応性の回復がみられず、それ以前にTRAbの陰性化する患者の多いことから、バセドウ病の病態の維持にはTRAb以外の要因が関与しているとも考えられた。

V. 結 論

今回の検討からTRAbはバセドウ病の一因であり、TRAbの測定はバセドウ病の診断、抗甲状腺剤による治療の経過観察および効果判定に臨床

上有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、キットをご提供頂いた日本トラベノール株式会社に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Adams DD, Purves HD: Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch* **34**: 11-12, 1956
- 2) Manley SW, Bourk JR, Hawker RW: The thyrotropin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: general properties. *J Endocrinol* **61**: 419-436, 1974
- 3) Shewring G, Smith BR: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. *Clin Endocrinol* **17**: 409-417, 1982
- 4) 野村武則, 出村黎子, 出村 博, 他: 下垂体機能検査における性差および性周性差. *医学と薬学* **6** (3): 603-609, 1981
- 5) Southgate K, Creagh F, Smith BR: Assay of TSH receptor antibodies in unextracted serum. *私報*
- 6) Caluge R, Mukhter ED, Pule GA, et al: Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* **43**: 550-556, 1976
- 7) Sugeno A, Kidd A, Row VV, et al: Correlation between thyrotropin displacing activity and human thyroid stimulating activity by immunoglobulins from patients with Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* **48**: 398-402, 1979
- 8) Macchia E, Fenzi GF, Monzani F, et al: Comparison between thyroid stimulating and TSH binding inhibiting immunoglobulins of Graves' disease. *Clin Endocrinol* **15**: 175-182, 1981
- 9) Kuzuya N, Chiu S, Ikeda H, et al: Correlation between thyroid stimulators and 3, 5, 3'-triiodothyronine suppressibility in patients during treatment for hyperthyroidism with thionamide drugs: comparison of assays by thyroid-stimulating and thyrotropin-displacing activities. *J Clin Endocrinol Metab* **48**: 706-711, 1979
- 10) 船内正憲: バセドウ病における流血中免疫複合体の研究. *日内分泌誌* **59**: 1912-1927, 1983
- 11) Aoki N, Pinnamaneni KM, DeGrott LJ: Studies on suppressor cell function in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* **48**: 803-810, 1979
- 12) Kriss JP, Pleshakov V, Clien JR: Isolation and identification of long-acting thyroidostimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *J Clin Endocrinol* **24**: 1005-1028, 1964
- 13) Drexhage HA, Bottazzo GF, Doniach D: Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *Lancet* **2**: 287-292, 1980
- 14) Thielemans C, Vanhaelet L, Dewacle M, et al: Auto immune thyroiditis: a condition related to a decrease in T-suppressor cells. *Clin Endocrinol* **15**: 259-263, 1981
- 15) 野村武則, 出村黎子, 出村 博, 他: 甲状腺機能亢進症の治療経過中の TRH に対する TSH の反応について. *医学と薬学* **7** (1): 188-192, 1982