

TSH受容体抗体を検出とその 臨床的意義について

女屋 敏正 高沢 賢次 柴田 圭一

山梨医科大学第3内科学教室

Detection of TSH Receptor Antibodies and its Clinical Significance

Toshimasa ONAYA, Kenji TAKAZAWA and Kei-ichi SHIBATA

Department of Internal Medicine, University of Yamanashi Medical School

An improved receptor assay for TSH receptor antibodies (TRAb), according to the method of Shewring and Smith, was evaluated for its positivity and clinical significance in patients with thyroid diseases, especially with Graves' disease. All of twenty-nine patients with untreated Graves' disease were TRAb positive and these titers gradually decreased to the normal range with antithyroid drug therapy. In contrast, TRAb were negative in all of 32 normal subjects. Five out of 43 cases with Hashimoto's thyroiditis (11.6%) were TRAb positive, with some of them showing very strong positivities. TRAb titers in other thyroid diseases such as transient hyperthyroidism were almost negligible. A significant correlation was noted between TRAb titers and serum T₃, presumably a reflection of thyroid-stimulating activity, in patients with untreated Graves' disease. Detection of TRAb in patients with Graves' disease after antithyroid drug therapy was not always correlated with positivity of TRH tests, which is often used to predict a relapse of Graves' disease. Considering the pathophysiological role of TRAb in Graves' disease, however, the present data indicate that detection of TRAb using this improved receptor assay is very useful for the diagnosis and treatment of thyroid diseases, especially of Graves' disease. *Shinshu Med. J.*, 31: 223-227, 1983

(Received for publication March 1, 1983)

Key words : TSH receptor antibodies, Graves' disease, hyperthyroidism

TSH 受容体抗体, バセドウ病, 甲状腺機能亢進症

I はじめに

バセドウ病の成因との関連において、バセドウ病患者血中に見出される甲状腺刺激物質研究の歴史は長い¹⁾。この異常甲状腺刺激物質が抗体ではないかと考えられ²⁾、ついには TSH 受容体抗体ではないかと推論されるに至った³⁾のは受容体異常症という概念が導入された時代の流れを考えれば当然とも言える。しかしながら、現在までのところ、甲状腺疾患患者の血中

に見出される TSH 受容体抗体の検出法は多数の研究により追試されて来たが、その方法と結果とは、その理論を決定的にするほどまでにはいかなかったのである。したがって、その臨床的意義も確立されたものではなく、多くの問題が残されている。今回、われわれは Smith の TSH 受容体抗体検出用のキットを試みる機会を得、非常な好成績を得たのでその一部を報告する。

II 対象と方法

対象としては正常人32例, 未治療バセドウ病患者29例, 抗甲状腺剤投与中のバセドウ病患者58例, 抗甲状腺剤を中止している者41例, 一過性甲状腺機能亢進症患者11例, 橋本病患者43例, 単純性甲状腺腫4例の計218例であった。血中 TSH 受容体抗体の検出には B. R. Smith 作製によるキットを用いた。キットにしたがい, 患者血清は PEG で処理し, TSH 受容体としては Lubrol で溶解したブタ甲状腺膜成分を用いた。また, TSH 結合阻害値は下式により算出し, その15以上を陽性とした。

$$\text{TSH 結合阻害値} = 100 \times \left[1 - \frac{\text{検体存在下の } ^{125}\text{I-TSH の 特異的結合能}}{\text{正常人プール血清存在下の } ^{125}\text{I-TSH の 特異的結合能}} \right]$$

なお, 各群測定値間の有意差検定は Student t テストによった。

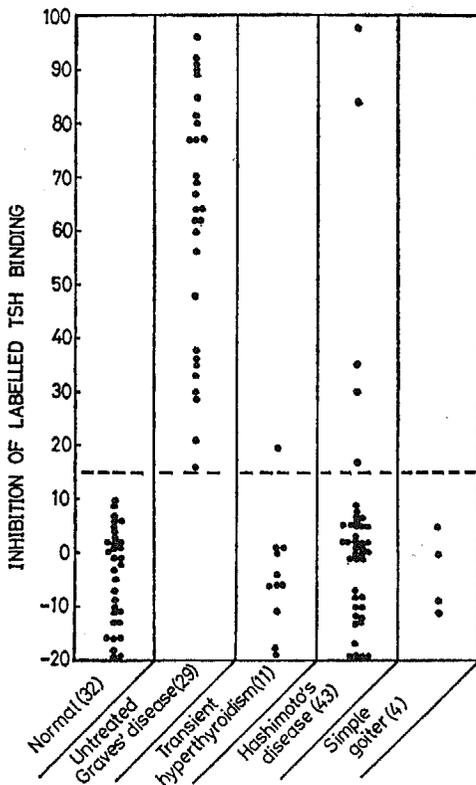


図1 各種甲状腺疾患患者における TSH 結合阻害値

III 結果

A TSH 受容体抗体の陽性率

各種甲状腺疾患における TSH 結合阻害値を図1に示した。正常人32例では全例に陰性であった。ところが, 未治療バセドウ病患者では29例中29例(100%)に陽性で, その平均値は61.9±4.4 (Mean±S. E.)であった。一過性甲状腺機能亢進症では亜急性甲状腺炎の1例に弱陽性のものが認められたにすぎなかった。橋本病患者では43例中5例(11.6%)に陽性で, そのうち強陽性を示すものが2例認められた。単純性甲状腺腫では4例ともに陰性であった。

B 抗甲状腺剤治療による TSH 結合阻害値の低下

バセドウ病患者を抗甲状腺剤であるメチルメルカプトイミダゾール (MMI) またはプロピルサイオユラシル (PTU) で治療すると図2に示すように, 血中 TSH 受容体抗体は著明に減少した。抗甲状腺剤投与中の者では58例中21例(36.2%)に陽性であったが, 休薬中の者では41例中5例(12.2%)に陽性を示した

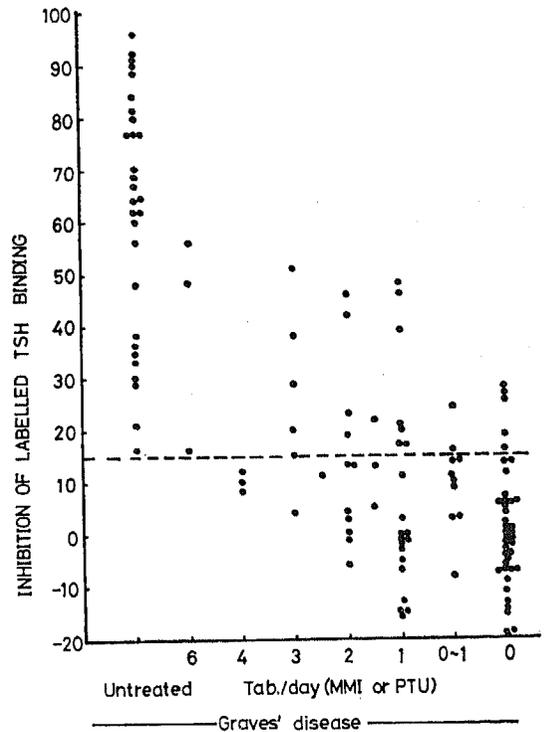


図2 抗甲状腺剤治療による TSH 結合阻害値の低下 (バセドウ病患者について)

にすぎなかった。

C MMI 投与期間と TSH 結合阻害値の変動

未治療バセドウ病患者を抗甲状腺剤で治療した場合の TSH 受容体抗体の変動を見たのが図 3 である。TSH 結合阻害値が比較的低いものでは抗甲状腺剤投与により急激にその低下が認められたが、未治療時に TSH 結合阻害値が非常に高いものでは最初の数カ月間はその減少があまり著明でなく、その後、急速に低下する状態が観察された。

D バセドウ病患者の血中 T_3 レベルと TSH 結合阻害値との相関

TSH 受容体抗体が甲状腺刺激物質そのものであるかどうかということはバセドウ病の成因を考える上で興味深い。その可能性を考える上で検討したが、甲状腺刺激のよい指標ともいべき血中 T_3 レベルと TSH 結合阻害値との相関である (図 4)。図 4 に示したのはバセドウ病患者の未治療のものと同薬中のものであつた ($r=0.811$, $p<0.01$)、未治療バセドウ病患者のみとの相関をみても、有意の相関関係が認められた ($r=0.540$, $p<0.01$, $n=23$)。

E TRH テストと TSH 結合阻害値との関連

TRH テストはバセドウ病の治療判定にもしばしば用いられるが、TSH 結合阻害値との比較を試みたのが図 5 である。休薬中のもものでは TRH テスト陽性のものと陰性のものとの間に TSH 結合阻害値とし

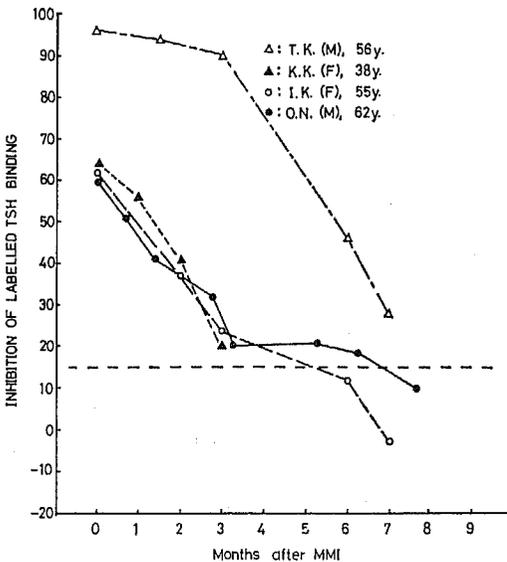


図 3 未治療バセドウ病患者における MMI 投与期間と TSH 結合阻害値の変動

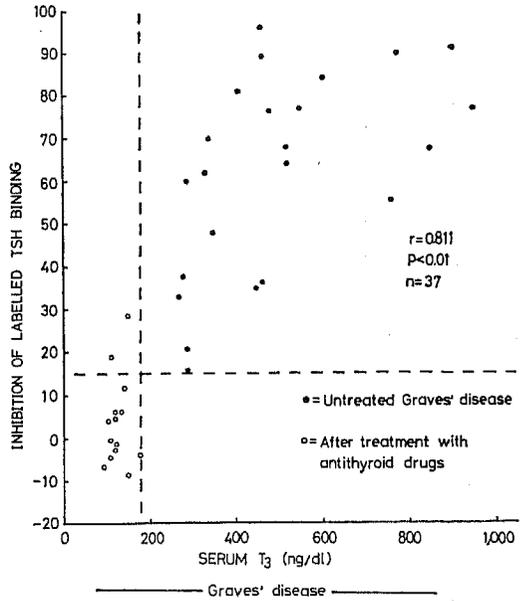


図 4 バセドウ病患者の血中 T_3 レベルと TSH 結合阻害値との相関

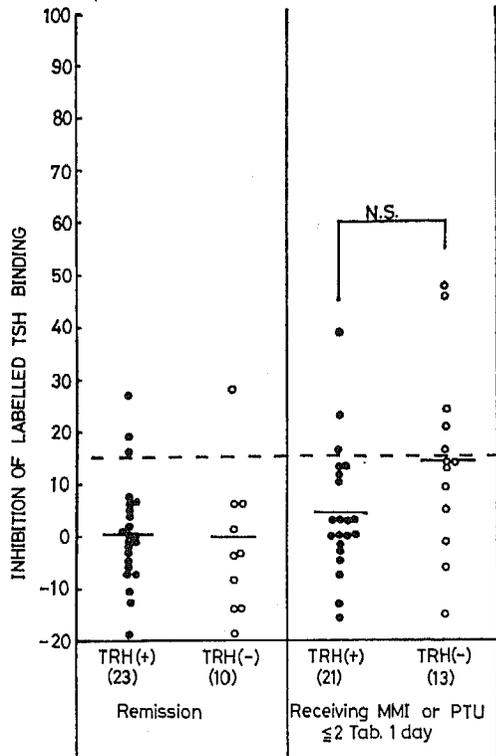


図 5 バセドウ病患者における TRH テストと TSH 結合阻害値との関連

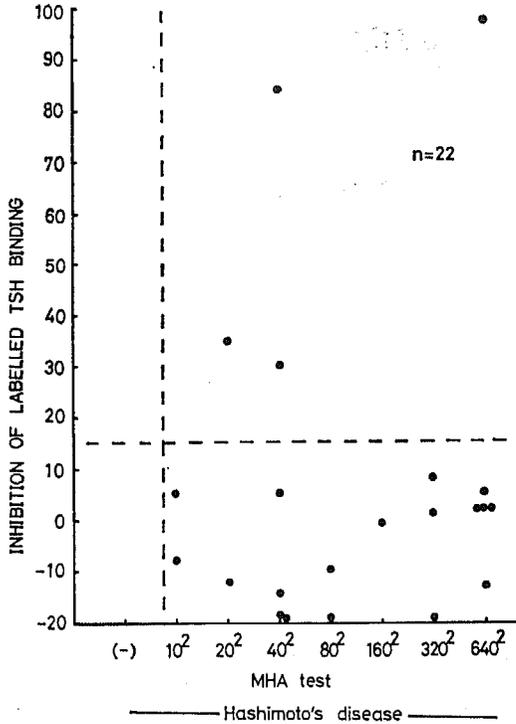


図6 橋本病における甲状腺抗体と TSH 結合阻害値との相関

て相異を認めなかった。抗甲状腺剤1日2錠以下投与中のものでは TRH テスト陰性のものに TSH 結合阻害値がやや高値であったが、TRH テスト陽性群との間に有意差を認めなかった。

F 甲状腺自己抗体と TSH 結合阻害値との関係

いわゆる甲状腺自己抗体であるマイクロゾームテスト (MHA) と TSH 結合阻害値との相関を橋本病において検討したのが図6である。

図6に示すように、これらの間にはまったく相関が認められなかった。

IV 考 察

バセドウ病患者の血中に見出される異常甲状腺刺激物質がバセドウ病病因論の主人公であることは昔も今も変わらない。1956年の Adams と Purves による long-acting thyroid stimulator (LATS) の発見以来⁵⁾、常に問題にされて来たのは、その bioassay の手技の複雑さと検出率の低さとであった⁶⁾。その後、1971年になって、human thyroid stimulator (HTS)

の出現を見てからの⁷⁾、種特異性という点が注目されるようになり、これらの甲状腺刺激活性が免疫グロブリン (IgG) に存在することから、この点がさらに強調されるようになった。1974年になり、バセドウ病患者の免疫グロブリンが甲状腺膜成分への TSH 結合を阻害することから、この免疫グロブリンは TSH 受容体抗体ではないかと推論されるようになった³⁾⁹⁾¹⁰⁾。この TSH 結合阻害による検出法も多数の研究者により追試されたが、検出率も60~80%程度とするものが多く、さらに検討を必要とするものと考えられていた。今回、われわれが用いたキットではその点が改良され、図1に示すように未治療バセドウ病患者29例全例 (100%) が陽性を示し、32例の正常人が全例 (100%) 陰性であった事実は驚くべきである。慢性甲状腺炎や亜急性甲状腺炎による一過性甲状腺機能亢進症でも1例を除いて陰性であった。橋本病では11.6%に陽性であるが、すでに報告されているように TSH 結合阻害値の高いものは blocking antibody と考えられ、甲状腺機能低下症の原因にもなると推論されるようになった¹¹⁾¹⁵⁾。しかしながら、橋本病を有する EMO 症候群では LATS が陽性であるから¹⁶⁾、これらが blocking antibody かどうかは1例ごとに検討を要するものと考えられる。図2および図3で示すように、抗甲状腺剤により TSH 結合阻害値がバセドウ病患者のほとんど全例で低下する事実は治療経過を観察する上で興味深い。特に、抗免疫作用を有するメチルメルカプトイミダゾール¹⁷⁾のみならずプロピルサイオユラニルにもその作用が認められる事実は注目値する。さて、それでは TSH 結合阻害値が TSH 受容体抗体レベルを示しているとした場合、この抗体は甲状腺刺激物質であろうか。その手がかりとして血中 T₄ レベルとの相関をみたのが図4であるが、これらに有意の相関が認められたため、この抗体が甲状腺刺激物質であり、バセドウ病の成因に関係している可能性は強いと思われる。なお、ここには示さなかったが、著者らは血中 T₄ レベルおよび血中サイログロブリンレベルとの相関をも認めている。そこで、次に問題になるのが TSH 受容体抗体の臨床的有用性であるが、TRH テストの関連を図5に示した。少量の抗甲状腺投与中の患者および休薬中の患者で、TRH テスト陽性群と陰性群との間に有意な TSH 結合阻害値の変化を認めなかった事から、TSH 受容体抗体の検出はバセドウ病の治療と予後の判定にはあまり有用でないと考えられる。最後に、TSH 結合阻害値は血中サイ

ログロブリン抗体およびマイクロゾーム抗体とは無関係であることを示した(図6)。

V おわりに

未治療バセドウ病患者の陽性率が100%という優れた

TSH 受容体抗体検出用のキットを用いて、その臨床的意義の再検討を試みた。主として Smith らによって提唱された TSH 受容体抗体の概念は、Smith らによって改良されたこの検出法により、かなりの決着をみた感じである。

文 献

- 1) 女屋敏正：バセドウ病と甲状腺刺激物質。信州医誌，25：99-109，1977
- 2) Kriss, J.P., Pleshakov, V. and Chien, J.R. : Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab*, 24 : 1005-1028, 1964
- 3) Smith, B.R. and Hall, R. : Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet*, II : 427-340, 1974
- 4) Shewring, G. and Smith, B.R. : An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 17 : 409-417, 1982
- 5) Adams, D.D. and Purves, H.D. : Abnormal responses in the assay of thyrotropin. *Proc Univ Otago Med Sch.*, 34 : 11-12, 1956
- 6) McKenzie, J.M. : The bioassay of thyrotropin in serum. *Endocrinology*, 63 : 372-382, 1958
- 7) 女屋敏正：バセドウ病の原因と LATS. 医研新報，1：24-25，1971
- 8) Onaya, T., Kotani, M., Yamada, T. and Ochi, Y. : 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
- 9) Manley S.W., Bourke, J.R. and Hawker, R.W. : The thyrotrophin receptor in guinea pig thyroid homogenate : Interaction with the long-acting thyroid stimulator. *J Endocrinol*, 61 : 437-445, 1974
- 10) Mehdi, S.Q. and Nussuy, S.S. : A radioligand receptor assay for the long-acting thyroid stimulator. Inhibition by the long-acting thyroid stimulator of the binding of radioiodinated thyroid stimulating hormone to human thyroid membranes. *Biochem J*, 145 : 105-111, 1975
- 11) Endo, K., Kasagi, K., Konishi, J., Ikekubo, K., Okuno, T., Takeda, Y., Mori, T. and Torizuka, K. : 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
- 12) Kuzuya, N., Chiu, S.C., Ikeda, H., Uchimura, H., Ito, K. and Nagataki, S. : 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
- 13) Ozawa, Y., Maciel, R.M.B., Chopra, I.J., Solomon, D.H. and Beall, G.N. : Relationships among immunoglobulin markers in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 48 : 381-387, 1979
- 14) Sugeno, A., Kidd, A., Row, V.V. and Vople, R. : 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
- 15) Matsuura, N., Yamada, Y., Nohara, Y., Konishi, J., Kasagi, K., Endo, K., Koshima, H. and Wataya, K. : Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med*, 303 : 738-741, 1980
- 16) 多和田真人, 岩佐 寧, 原田 暁, 佐藤 晁, 女屋敏正, 山田隆司, 久保田康暉：甲状腺機能低下症および LATS を伴った EMO 症候群の 2 例。内科，38：890-894，1976
- 17) McGregor, A.M., Ibberston, H.K., Smith, B.R. and Hall, R. : Carbimazole and autoantibody synthesis in Hashimoto's thyroiditis. *Br Med J*, 281 : 968-969, 1980

(58. 3. 1 受稿)