

一番多いのはレセプター活性が全くない negative type
で。

司会 negative type が一番多いんですね。

三井田 はい。

司会 どなたか他にございますでしょうか。……、特に

ないようでしたら、また最後に時間がとれると思います
ので、一応、次の演題に移りたいと思います。どうもあ
りがとうございました。次は「TSH レセプターと Basedow
氏病」、第一内科の高沢先生。

4) TSH レセプターと Graves 病

新潟大学医学部第一内科学教室 高澤 哲也・五十嵐一雅
山本 至・中澤 朝生
伊藤 正毅・柴田 昭

TSH receptor in Graves' disease

Tetsuya TAKASAWA, Kazumasa IGARASI
Itaru YAMAMOTO, Asao NAKAZAWA,
Seiki ITO and Akira SIBATA

*Department of Internal Medicine (I),
Niigata University School of Medicine*

This report is referred to the recent knowledge of the TSH receptor antibody, which concerned with pathophysiological character of Graves' disease.

1) Method of measurement

TSH receptor antibodies are usually classified as two classes according to method of measurement. One class, the TSH binding inhibitor antibody (TBIAb) or TSH binding inhibitor immunoglobulins (TBII), blocks the binding of TSH to receptor and may impede subsequent TSH regulated events. The second class, the thyroid stimulating antibodies (TSAb), mimics the effect of TSH, causing hyperthyroidism.

2) Relationship between TBII and TSAb

In patients with untreated Graves' disease, there was no correlation between activity of TBII and that of TSAb. Furthermore, the mean value of TBII and TSAb activities in serum from two different patients with Graves' disease coincided with their activities in mixed serum from theirs respectively. These results support that TBII and TSAb show different activity respectively.

3) Clinical symptoms of Graves' disease and TSH receptor antibody

a. Hyperthyroidism

Reprint request to: Tetsuya TAKASAWA,
Department of Internal Medicine (I),
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科

高澤 哲也

1987, Nagataki et al. found that Graves' IgG increase secretion of T₄ from thyroidal epithelial cells only when use own thyroid. This result supported the hypothesis that TSH receptor antibody have individual specificity about hyperthyroidism.

b. Graves' ophthalmopathy

In studies, using the collagen biosynthesis assay involving measurement of [³H] proline incorporation into fibroblast, either IgG prepared from patients with Graves' ophthalmopathy or TSH receptor monoclonal antibody were shown to stimulate collagen biosynthesis, whether these antibodies are TSAb positive or not. But Graves' ophthalmopathy has been inexplicable only by this result. Recently, evidence was presented to suggest that antithyroglobulin antibodies are cross reacting with an orbital muscle.

4) Clinical application

a. Decision of remission

Clinical usefulness of TSH receptor antibodies for was evaluated as to the predicting the prognosis in patients with Graves' disease after cessation of antithyroid drug treatment, and compared with that of T₃ suppression test. Among 43 patients who had been euthyroid on a maintenance dose of antithyroid drugs for at least 6 months, 28 patients had positive T₃ suppressibility (group A) and 15 patients had not (group B). In group A, 1 patient relapsed within one year, and other remained in remission for more than 1 year. Mean of TBII activity was significant higher in group B than in group A. But both activity were overlapping in each groups completely. This result mean that TSH receptor antibody is less useful than T₃ suppressibility for decision of remission.

b. Other clinical application

Recent studies suggested that TSH receptor antibodies are available for the prediction of occurrence of neonatal thyrotoxicosis before delivery.

Finally, TSH receptor antibodies may be available to analyze the cause of the Graves' disease.

Key words: TSH receptor antibody, Graves' disease,
TSH レセプター抗体, Graves 病

TSH receptor 抗体の研究は、1956年 Adams が Graves 病患者血中に TSH とは異なる甲状腺刺激物質を発見したことに始まる¹⁾。McKenzie によってこの物質は TSH と同様の作用を有するが作用時間が TSH より長いことが証明され long acting thyroid stimulator (LATS) と名づけられた²⁾。さらに、1964年 Kriss らにより LATS が IgG であることが確認され Graves 病が自己免疫疾患であると考えられるようになった³⁾。現在では、この TSH receptor 抗体が Graves 病の原因物質であるこ

は、広く認められているが、その詳細はなお不明な点が多い。TSH receptor 抗体の性質や Graves 病との関連、さらに臨床応用の可能性について最近の知見を紹介する。

1. 甲状腺刺激抗体の測定法

甲状腺刺激抗体の測定は種々の方法で試みられ、表 1 に示すごとく、それぞれが違った名称で呼ばれている。この中で、上段は TSH receptor を介した細胞への刺激活性を測定しており、下段は TSH receptor に対す

表 1 Graves 病原因物質

略 称	原 因 物 質	提 唱 者	年
LATS	long acting thyroid stimulator	Adams	1956
HTS	human thyroid stimulator	Onaya	1973
HTACS	human thyroid adenyl cyclase stimulator	Orgiazzi	1976
TSAb	thyroid stimulating antibody	Smith	1982
LATS-P	LATS-protector	Adams	1971
TSI	thyroid stimulatig immunogloblin	Smith	1974
TRAb	TSH receptor antibody	Hall	1975
TDA	TSH displacement activity	O'Donnell	1976
TBII(TBIAb)	TSH binding inhibitor immunogloblin	Endo	1978

表 2 バセドウ氏病における TBII の陽性率
(施設間の差)

	陽 性 率		臨床応用に対する
	未治療時 (%)	寛 解 時 (%)	意 見
東 北 大	81	26	治療の参考になる 診断的価値が高い 診断的価値が高い
千 葉 大	85	0	
慶 大	83		
東 女 大	76	20	治療の参考になる 治療の参考になる 診断的価値が高い
虎 の 門	75	5	
信 州 大	80	0	
京大二内	92	20	治療の参考になる 診断的価値が高い 治療の参考になる
京大核医	86	0	
関 西 医	85		
阪 大	94		診断的価値が高い 治療の参考になる
長 崎 大	90	15	

(厚生省ホルモン受容体異常調査研究班甲状腺分科会，
長瀧ら)

る TSH の結合の阻害活性を測定している．現在ではそれぞれを総称して TSAb, TBII (TBIAb) と一般的に呼んでいる．それぞれの測定法に関しては，現在おもに行われている方法のみを示す．厚生省ホルモン受容体異常調査研究班甲状腺分科会のアンケート調査の結果を表 2, 3 に示す．まず TBII に関しては，各施設とも用いられる材料は主にブタの可溶性甲状腺細胞膜で，receptor assay の手法を用いて Graves 病患者の IgG による ¹²⁵I-TSH の置換実験を行う方法を採用している．この測定法では，Graves 病の未治療時の陽性率には大きな差はなく，診断的価値が高いと回答している施設が多い(表 2)．それに対し，TSAb の測定法に関し

表 3 バセドウ氏病における TSAb の陽性率
(施設間，材料間の差)

	細胞膜成分		細 胞		ろ 胞	スライス
	ヒト	ブタ	ヒト	ブタ	ラット	ブタ
東 北 大	50					37.5
千 葉 大						
慶 大	80				90	90
東 女 大						
虎 の 門	50					
信 州 大						
京大二内						
京大核医			83	95		
関 西 医				94		
阪 大						
長 崎 大	60	40				80

(厚生省ホルモン受容体異常調査研究班甲状腺分科会，
長瀧ら)

ては，Adenyl cyclase の活性化の指標として C-AMP を測定する点で施設間の差はないが，それに用いる材料は施設間でさまざまであり，未治療 Graves 病の陽性率も 37.5%から95%と大きな差があった．その中でも，培養甲状腺細胞を用いた系が最も高い陽性率を示し診断的価値が比較的高いと思われる(表 3)．

2. TBII と TSAb の関係

TBII, TSAb 双方ともその測定法から TSH receptor 抗体を検出していることは間違いないと思われるが，実際に Graves 病患者血清中の TBII, TSAb 活性を測定してみると，両者の間には相関関係は認められない．さらに，2つの異なる Graves 病患者の検体を混和し

て測定してみると、それぞれ別個に測定して得られた値から求めた予測値（平均値）と高い相関が得られ、両者は互いにその測定値に影響を及ぼされないことが示唆されている⁴⁾。このことは、TBII と TSAb は全く別の活性を測定していることを示しており、TSH receptor 抗体に多様性が存在することが推定される。

3. TSH receptor 抗体と Graves 病臨床症状の関係

a. 甲状腺機能亢進症

これまで示したような測定法で測定された TSH receptor 抗体が真に Graves 病の原因物質かどうかという疑問がのこされる。なぜなら、原因物質であるためには実際に甲状腺細胞からのホルモンの分泌増加を確認しなければならない。しかし、これまでの測定法は TSAb においても adenyl cyclase の活性化を介して間接的に TSH 受容体を介する細胞への刺激を見ているにすぎず、直接ヒト甲状腺細胞からのホルモンの分泌を確認したものはなかった。その点を明らかにするために、1987年長瀧らは、培養甲状腺細胞を用いてホルモン分泌の検索を行った結果 Graves 病患者の IgG が自己甲状腺の場合にのみホルモン分泌を促進することを確認し、刺激抗体の自己特異性を確認した⁴⁾。この機序に関しては現在なお不明で今後の研究が待たれる。

b. Graves 病の眼症状

Graves 病の眼球突出は、病理学的には眼球後部結合組織の線維細胞の増加、リンパ球、単球などの浸潤などが主な変化である。線維細胞の増加に関しては、ヒト線維芽細胞を眼球突出のある Graves 病患者の IgG を加えて培養すると、TSAb 活性の有無に関係なく [³H]-proline の取り込みが増加することが報告されている。このことは、眼球突出のある Graves 病患者の IgG の中に線維芽細胞の生合成を刺激する活性があることを示している。さらに TSH receptor に対するモノクロナル抗体を作成し同様の活性を測定してみると、同じ刺激活性が認められた⁵⁾。以上より、TSH receptor 抗体の一部に甲状腺刺激活性の有無に関係なく線維芽細胞の生合成を高める活性があり、眼球突出と深く関係していることを示している。しかし、なぜ眼球後部のみ強い変化を現れるのかという問題は TSH receptor 抗体のみでは説明できない。最近では抗 thyroglobulin 抗体の眼球後部筋肉細胞膜に対する免疫学的交差性が報告されており、この面からの説明も試みられている⁶⁾。

4. TSH receptor 抗体の臨床応用

a. 寛解の判定

これまでの Graves 病の寛解の判定には主に T3 suppression test が用いられてきた。しかし、この test は時間がかかるうえ isotope 施設も必要となるためこれに変わるより簡便な指標が求められている。そこで TSH receptor 抗体が寛解の指標となりうるかどうかを調べる目的で、TBII, TSAb と T3 75 μ g 14 days suppression 時の ¹²³I 摂取率とを比較してみた。抗甲状腺剤維持量にて6カ月以上 euthyrid を維持している Graves 病患者43名を対象とし、T3 75 μ g days suppression 時の ¹²³I 摂取率の測定と TBII, TSAb の測定を同時に行った。さらに ¹²³I 摂取率20%以下の者（抑制群）については治療を中止し、その後1年間再発の有無を観察した。T3 抑制群と非抑制群とにわけそれぞれの TBII, TSAb を比較してみると、TBII では両群間で $p < 0.02$ でかろうじて有意差を認めたが、TSAb では両群間に有意差を認めなかった（図1）。このことより、TSAb より TBII の方が寛解予測の精度が高いと考えられる。しかし、TBII 低値の者の中にも再発者がかかりあり、T3 抑制群と非抑制群との間にかんりの重複が見られ、これのみでは寛

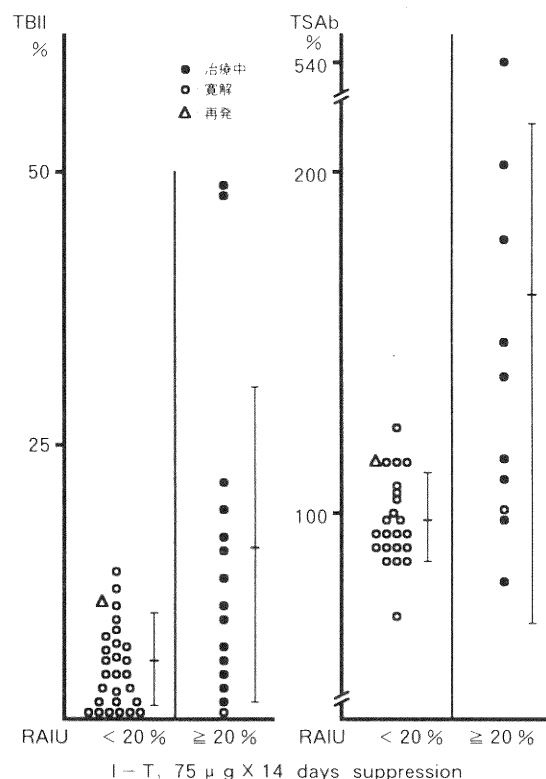


図1 TBII, TSAb による寛解の判定

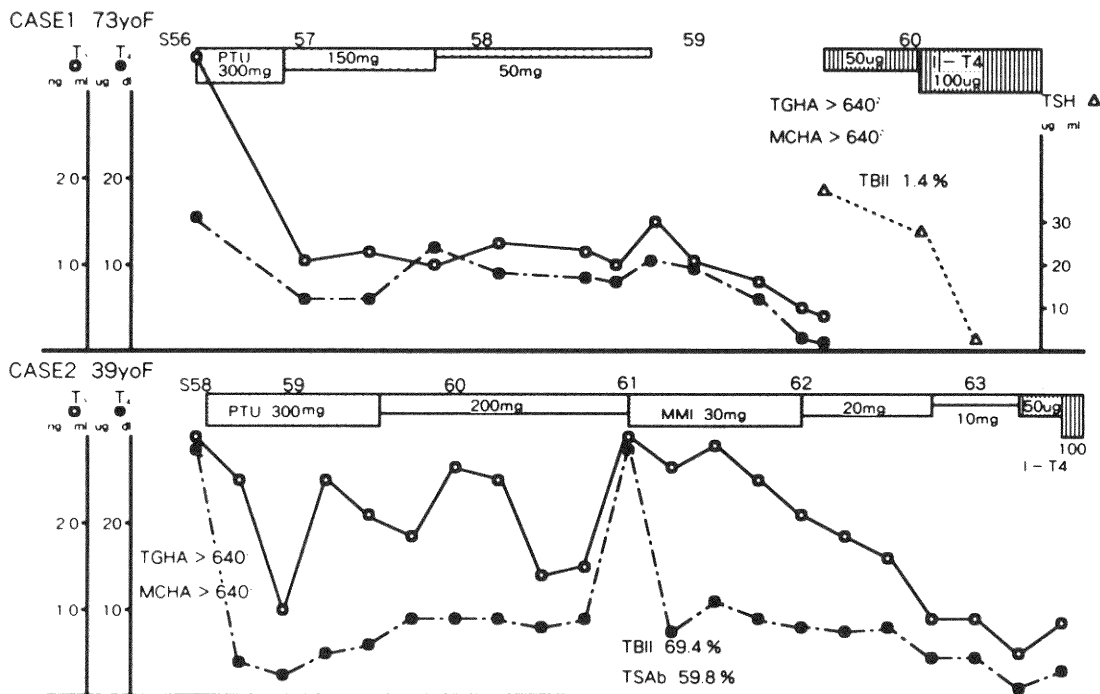


図2 Graves病からHypothyroidismに移行した2例

解の予測は不十分と考えられた。さらに、T3抑制群の中にも再発例が見られT3 suppression test自体が完全な寛解の指標となっていないことより、当面はTBIIとT3 suppression test及び他の指標の組合せにより寛解予測の精度をあげることが重要と思われる。

b. Neonatal thyrotoxicosis (新生児バセドウ病)の予測

Graves病の母親が稀にthyrotoxicosisの児を分娩することは以前より知られている。この場合健康児を分娩した母親よりもTBII活性が有意に高いこと及びthyrotoxic infantの血中からも母親と同程度のTBII活性を認めることが報告されている⁷⁾⁸⁾。このことより、その発症にはTBIIが重要な役割を果たしていると考えられる。したがって、出産前のTBIIの測定によりある程度の発症の予測が可能と思われた。

c. 境界例、特異例の病態解析

稀にGraves病が治療中hypothyroidismに移行する例があることが知られている。図2に当科自験例を提示する。上段はGraves病の治療により一時寛解に達したと思われた後hypothyroidismとなった例で、下段は最初は治療抵抗性を示したがその後急速に

hypothyroidismに移行した例である。上段の症例の場合、hypothyroidismとなったときのTBII活性は低値で橋本病への移行も考えられるが、下段の症例の場合はTBII活性が高値にもかかわらずTSAb活性が低値を示している。最近このような例でblocking antibodyすなわちTSHによる甲状腺細胞の活性化を阻害する抗体が発見された⁸⁾⁹⁾。このような症例はblocking antibodyの消失にともない急速に甲状腺機能が回復する例が報告されており注意を要する。

以上、TSH receptor抗体とGraves病の関係について最近の知見を紹介してきた。receptorに対し刺激活性を持った抗体は甲状腺以外では発見されておらず、なぜこのような抗体が甲状腺の場合にのみ存在するのかはわかっていない。この点に関する解明、すなわちGraves病の発病のメカニズムの解明が今後の重要な課題と思われる。

参考文献

- 1) Adams, D.D.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 18: 699, 1958.
- 2) McKenzie, J.M.: J. Clin. Endocrinol. Metab.,

- 62: 865, 1958.
- 3) Kriss, J.P.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 24: 1005, 1964.
- 4) 長瀧重信, 和泉元衛: 日本内分泌会誌, 63: 1527, 1987.
- 5) Rotella, C.M. et al.: Acta Endocrinol. (Copenh), 281: 344, 1987.
- 6) Tao, T.W. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 63: 577, 1986.
- 7) 猪股弘明, 他: 日本小児会誌, 91: 3516, 1987.
- 8) 笠木寛治, 他: ホルモンと臨床, 35: 71, 1987.
- 9) Orgiazzi, J.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 341, 1976.

司会 どうもありがとうございました。それでは、只今の御発表に関する discussion をお願いします。

永井 橋本病と Basedow 氏病について（音声記録無し）

高沢 橋本病と Basedow 氏病の境界は、このレセプター抗体を含めまして、すべての検査できれいに分けることはできません。従って、一部の研究者では、単に表現型が違うだけで、同一疾患ではないかと言っている人もいます。

司会 それでは次の演題に移ります。次の演題は「モノアミンレセプターと精神病」です。精神科学教室、富樫先生、どうぞ。

5) モノアミンレセプターと機能精神病

新潟大学医学部精神医学教室（主任：飯田 真教授）

富 樫 俊 二

Monoamine receptors and functional psychosis

Shunji TOGASHI

Department of psychiatry, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Shin IIDA)

Several lines of evidence link the dopaminergic neurotransmitter system to schizophrenia. The antipsychotic action of neuroleptic drugs is correlated well with the blockade of D₂ dopamine receptors. Amphetamines, which elevate synaptic dopamine levels, can induce psychotic states resembling schizophrenia. Increased numbers of D₂ dopamine receptors have been reported in vitro radioreceptor assay in postmortem studies and in vivo PET studies of the brains of schizophrenic patients. But, in some studies, these increases were attributed to prior neuroleptic treatment of the patient, while in other PET study increases were not found in schizophrenic patients. Hence, interpretation of the elevation in dopamine receptor of schizophrenia has remained controversial.

Animal studies have shown that all effective antidepressant treatment act to

Reprint requests to: Shunji TOGASHI,
Department of Psychiatry, Niigata
University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部精神医学教室
富 樫 俊 二