

## 2) 甲状腺の自己免疫疾患—バセドウ病を中心に

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任: 柴田 昭教授)

江部 直子・谷 長行

伊藤 正毅

Autoimmune Thyroid Disease  
—Especially Graves' Disease

Naoko EBE, Nagayuki TANI, Seiki ITO

*Department of 1st Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

To elucidate the clinical significance of autoantibodies found in Graves' disease, 56 patients with Graves' disease diagnosed between 1986 and 1990 were retrospectively studied.

(1) Before medical treatment, 89.1% of patients had TSH binding inhibiting immunoglobulin (TBII), 72.7% had thyroid stimulating antibody (TSAb), 76.7% had antithyroidal microsomal antibody (MCHA) and 18.2% had antithyroglobulin antibody (TGHA). (2) Positive correlation was not found between level of TSAb and free thyroxin (FT<sub>4</sub>) concentration, but between level of TBII and FT<sub>4</sub> concentration. (3) The efficacy of antithyroid drugs and the prognosis were not related to the TBII, TSAb and MCHA levels respectively. (4) 68.8% of patients negative for TBII and 72.7% of patients negative for TSAb were non-suppressible by T<sub>3</sub> suppression test after long term (more than 1 year) maintenance therapy of anti thyroid drugs.

In conclusion, the measurement of TBII and TSAb seems to be useful for diagnosis of Graves' disease, but not for the prediction of the clinical course or prognosis by medical therapy.

---

Key words: Graves' disease, auto antibody  
バセドウ病, 自己抗体

## 1. はじめに

バセドウ病や橋本病, 甲状腺腫を伴わない原発性甲状腺機能低下症には甲状腺に対する自己抗体が高頻度に検出され自己免疫性甲状腺疾患として知られている。成因については他の自己免疫疾患と同様に環境要因, 遺伝要

因, 免疫学的異常が考えられているが十分に解明されたとはいえない。一方, 免疫異常の結果生ずる自己抗体測定は臨床の場で利用されている。本稿ではバセドウ病にみられる自己抗体について説明した後, 当科外来のバセドウ病診療における自己抗体測定の有効性について検討した成績を報告する。

---

Reprint requests to: Naoko EBE,  
Department of 1st Internal Medicine,  
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学教室  
江部 直子

## 2. バセドウ病にみられる自己抗体

### 1. TSH 受容体抗体

1956年に Adams らはバセドウ病患者血清中に TSH より作用時間の長い甲状腺刺激物質が存在することを発見し long acting thyroid stimulator (LATS) と命名した。その後、バセドウ病患者 IgG 中に TSH 受容体に対する抗体が存在することが報告され、バセドウ病

における甲状腺機能亢進は TSH 受容体抗体の持つ甲状腺刺激作用により発現すると考えられている。TSH 受容体抗体の測定法<sup>1)</sup>には抗体の受容体に対する結合を指標とする方法と抗体の生物活性を指標とする方法がある(図 1)。

患者血清と  $^{125}\text{I}$ -TSH と甲状腺細胞膜とを反応させると、 $^{125}\text{I}$ -TSH は細胞膜の TSH 受容体と結合するが、患者血清に TSH 受容体抗体が存在する場合この結合

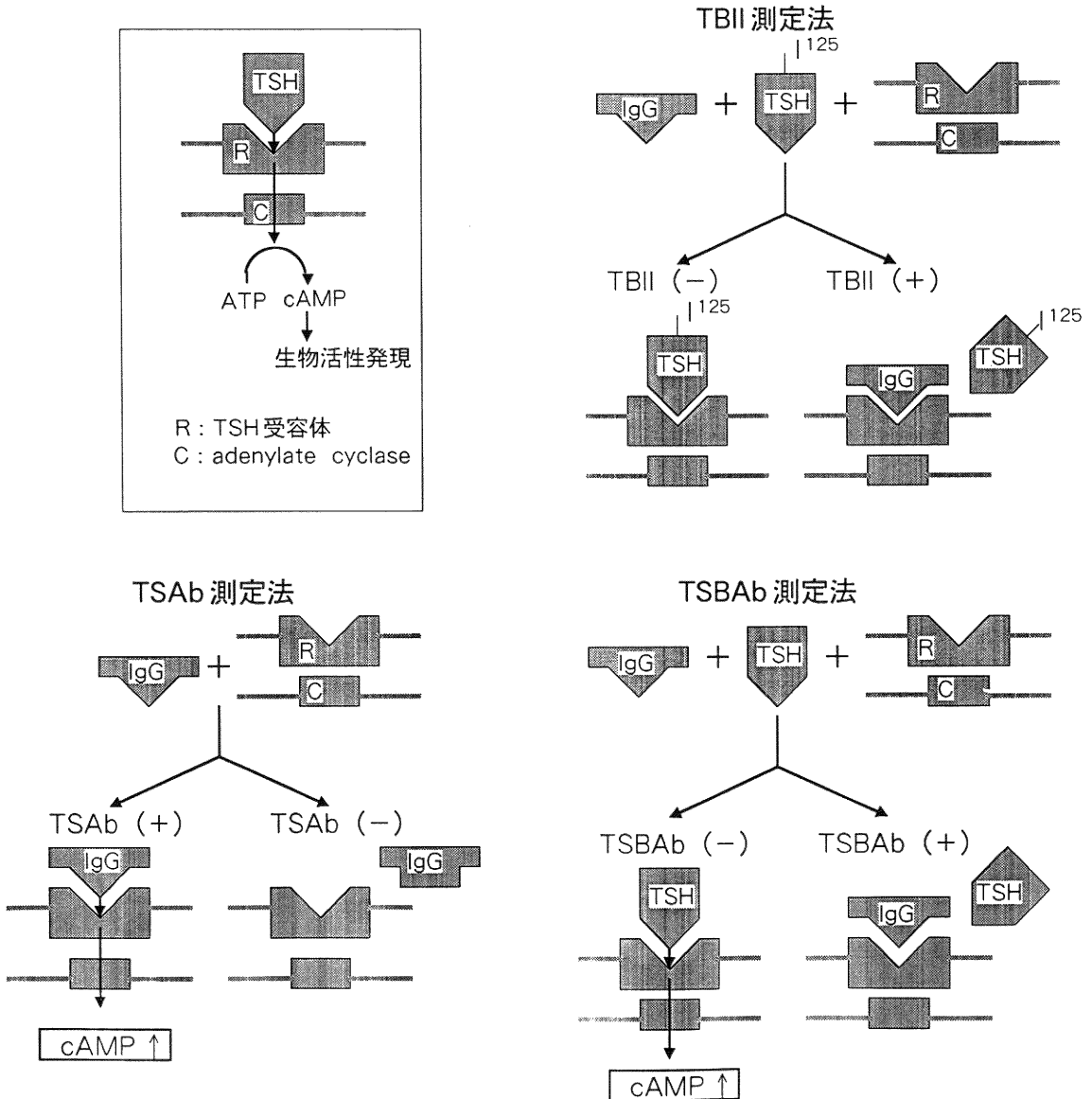


図 1 TSH 受容体抗体測定法

を競合阻害する。 $^{125}\text{I}$ -TSH の受容体結合への阻害率で測定される抗体を TSH binding inhibiting immunoglobulin (TBII) または TSH receptor antibody (TRAb) と呼んでいる。

TSH は受容体に結合すると adenylate cyclase を介して cAMP を産生し生物活性を発現するが、バセドウ病患者 IgG と培養甲状腺細胞を反応させても、TSH 受容体と結合し刺激して cAMP を産生する。産生された cAMP 濃度を測定することにより TSH 受容体の刺激活性を知ることができる。この刺激活性により測定された TSH 受容体抗体が、thyroid stimulating antibody (TSAb) である。

Thyroid stimulation blocking antibody (TSBAb) は TSH の生物活性に対する阻害作用を測定している。患者血清と一定量の TSH とを添加して甲状腺細胞を培養すると、TSBAb 陽性の場合、TSH の結合と競合したり、TSH 受容体以後に抑制的に作用したりして cAMP の上昇を阻害する。患者血清添加時の cAMP 上昇の阻害率で TSBAb 活性を表している。

TSH 受容体抗体は測定法により TBII, TSAb, TSBAb 等の名称で呼ばれている。これらが同一の抗体の異なる側面をみているのか、異なる抗体であるのかは興味深い問題であるが、TBII と TSAb の相関をみると解離した症例を認めることから TSH 受容体抗体の多様性が示唆されている。TBII 陰性のバセドウ病患者でも免疫沈降反応を用いて測定すると TSH 受容体抗体が検出されたとの報告<sup>2)</sup>があり TSH 受容体の TSH 結合部以外に対する抗体が存在すると考えられる。また、TSAb に比して TBII の高い症例では TSBAb の混在の可能性が考えられる。バセドウ病の様に TSAb 活性が強いとき TSBAb の検出は困難であるが、抗甲状腺剤治療中あるいは治療後に甲状腺機能低下症に移行した症例の 1/3 に TSBAb が検出されたという報告<sup>3)</sup>や、TSBAb 陽性の甲状腺機能低下症から亢進症に移行した症例が存在するという報告<sup>4)</sup>、バセドウ病患者リンパ球から TSBAb が産生されたといった報告<sup>5)</sup>から、バセドウ病患者における TSBAb の存在が示唆される。

## 2. 甲状腺細胞成分に対する抗体

抗サイログロブリン (Tg) 抗体は甲状腺濾胞コロイドの主成分であるサイログロブリンを抗原とする抗体である。バセドウ病において抗 Tg 抗体と病態の間に明確な相関は認められていない。

抗マイクロゾーム (Mc) 抗体は甲状腺濾胞細胞ホモジネートより得られるマイクロゾーム分画に対する抗体

だが、近年その抗原の本体が甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) である<sup>6)</sup>ことが明らかにされた。TPO はヨードの有機化とホルモン合成に重要な役割を示す酵素である。in vitro では抗 TPO 抗体は甲状腺細胞に対し補体依存性細胞障害<sup>7)</sup>や抗体依存性細胞媒介性細胞障害を生じるとの報告が多い。一方、甲状腺細胞障害因子は抗 TPO 抗体以外の因子によるとする意見もある。又、抗 TPO 抗体の TPO 活性に対する影響についても、抗 TPO 抗体で TPO 活性が抑制されたとの報告<sup>8)</sup>や、これを否定する報告<sup>9)</sup>もあり、自己免疫性疾患の甲状腺機能障害に関しての抗 TPO 抗体の役割については一致した見解は得ていない。

## 3. 当科のバセドウ病症例について

【目的】自己抗体測定の臨床における有用性について検討した。

【対象】1986～1990年に当科外来で、甲状腺ホルモン高値、TSH 抑制、24時間摂取率上昇、甲状腺シンチで取り込み均一の条件をみたしバセドウ病と診断された56例(男性11例、女性45例)を用いた。

【方法】以下の項目につき retrospective study を施行した。

- (1) 未治療時各自己抗体陽性率
- (2) TBII, TSAb と甲状腺ホルモンの相関関係
- (3) 抗甲状腺剤治療効果と自己抗体の関係

抗甲状腺剤 (PTU, MMI) は最大使用量である6錠/日で開始し、末梢 FT4 が正常化した後漸減し1錠/日の維持量としている。①治療開始後甲状腺ホルモンが正常化までの期間が1カ月以内であった短期有効群と3カ月以上要した短期非有効群、②治療開始後3年目で維持量まで減量できていない治療抵抗群と3年以内に治療中止または維持量まで減量できた治療有効群とで、治療開始前の FT4, TBII, TSAb, MCHA, 24時間摂取率を比較した。

- (4) 寛解判定時の自己抗体測定の有効性

当科では抗甲状腺剤の維持量で1年以上治療し TBII 陰性の症例に対して T3 抑制試験を施行している。T3 抑制試験はチロナミン 75  $\mu\text{g}/\text{day}$  を8～14日服用後の24時間摂取率を測定する。15%以下の場合、甲状腺が正常のフィードバックコントロールに戻っていると判断し寛解の指標としている。TBII, TSAb 陰性症例の中での寛解率を求めた。

【結果】

- (1) 未治療時の各自己抗体陽性率 (図 2)

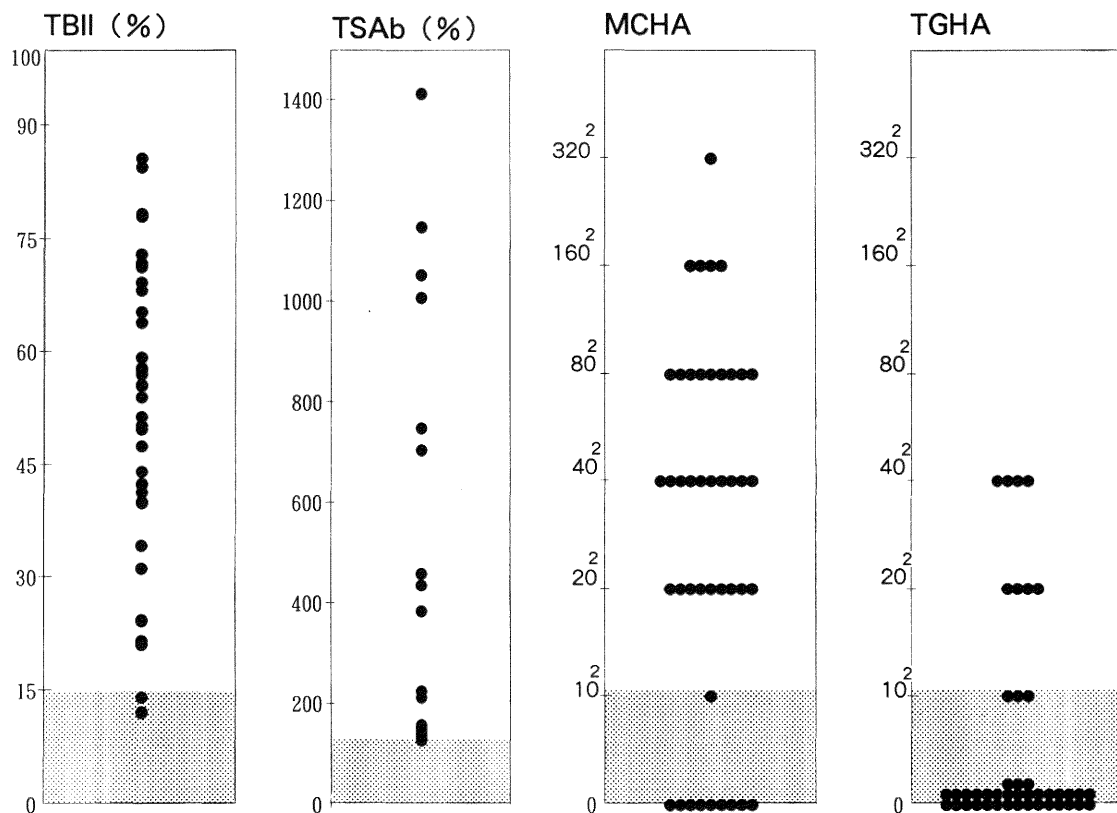


図2 未治療時各自己抗体陽性率

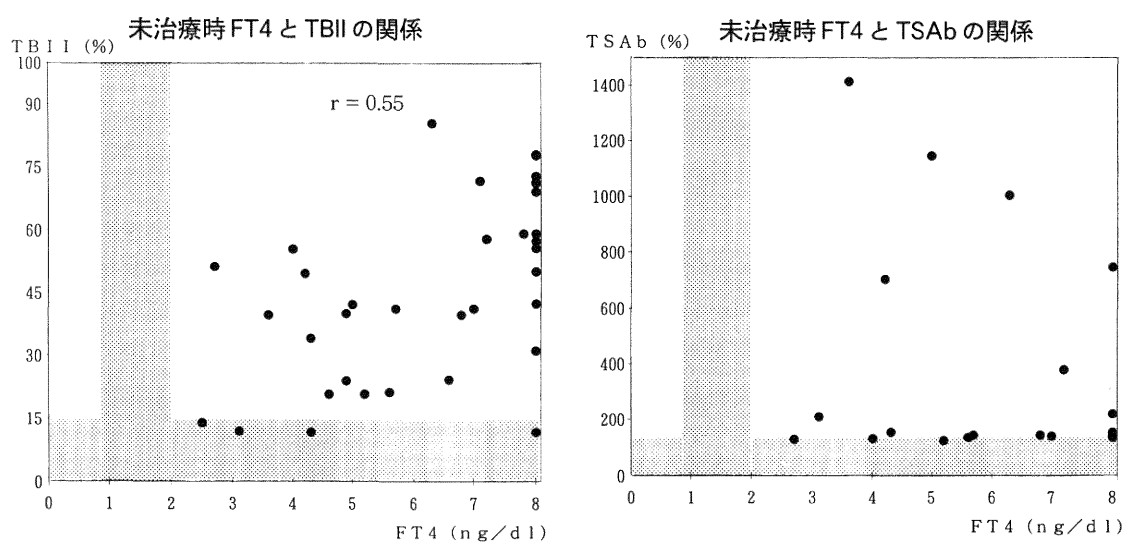


図3 TSH 受容体抗体と甲状腺ホルモン値の関係

未治療時の陽性率は TBII 89.1%, TSAb 72.7%, MCHA 76.7%, TGHA 18.2%であった。

## (2) TBII, TSAb と甲状腺ホルモンの関係 (図 3)

未治療時の TBII と FT4 の間には  $r=0.552$  の弱い相関を認めたが、一部に解離する症例もみられた。未治療時の TSAb と FT4 の間には相関は認められなかった。

## (3) 抗甲状腺剤治療効果と自己抗体の関係

① 短期有効群と非有効群とで FT4, TBII, TSAb, MCHA, 24時間摂取率に有意差は認められなかった。

② 治療抵抗群と有効群で比較すると24時間摂取率が治療抵抗群で有意に高い値を示したが、それ以外のパラメーターでは有意差は認められなかった (図 4)。

## (4) 寛解判定時の自己抗体測定の有効性

56例の中で、T3 抑制試験を施行したのは、のべ18例で、T3 抑制試験で抑制ありとされたのは18例中5例であった。TBII が陰性であった症例の68.8%, TSAb が陰性であった症例の72.7%で T3 抑制試験で抑制が認められなかった。

## 【考案】

甲状腺中毒症を起こす疾患としてはバセドウ病の他に、一過性破壊性甲状腺炎である亜急性甲状腺炎や慢性甲状腺炎の急性増悪がある。鑑別診断のためには放射性ヨード摂取率を検査する必要があるが、TBII は一過性破壊性甲状腺炎ではほとんど陰性となるため、バセドウ病診断においては TBII 測定は有用とされる。当科でも、放射性ヨード摂取率の上昇を認めず今回の検討から除いた症例の中で TBII が陽性のものは、ヨード制限不足や抗甲状腺剤投与の影響が摂取率低下の原因であり、経過からバセドウ病と診断可能であった。放射性ヨード摂取率が上昇しバセドウ病と診断された症例では高率に (89.1%) TBII が陽性であり、バセドウ病診断において TBII 測定は有用であると考えられた。ただし、橋本病を背景とした無痛性甲状腺炎で機能亢進期から低下期を経て正常化した群で20.8%の高頻度で陽性となったとの報告<sup>10)</sup>もみられ、診断時における放射性ヨード摂取率検査を完全に省略することは現時点では無理と思われる。

TSAb の未治療時陽性率は今回低かったが、理由として測定感度の問題が考えられる。現在測定している TSAb

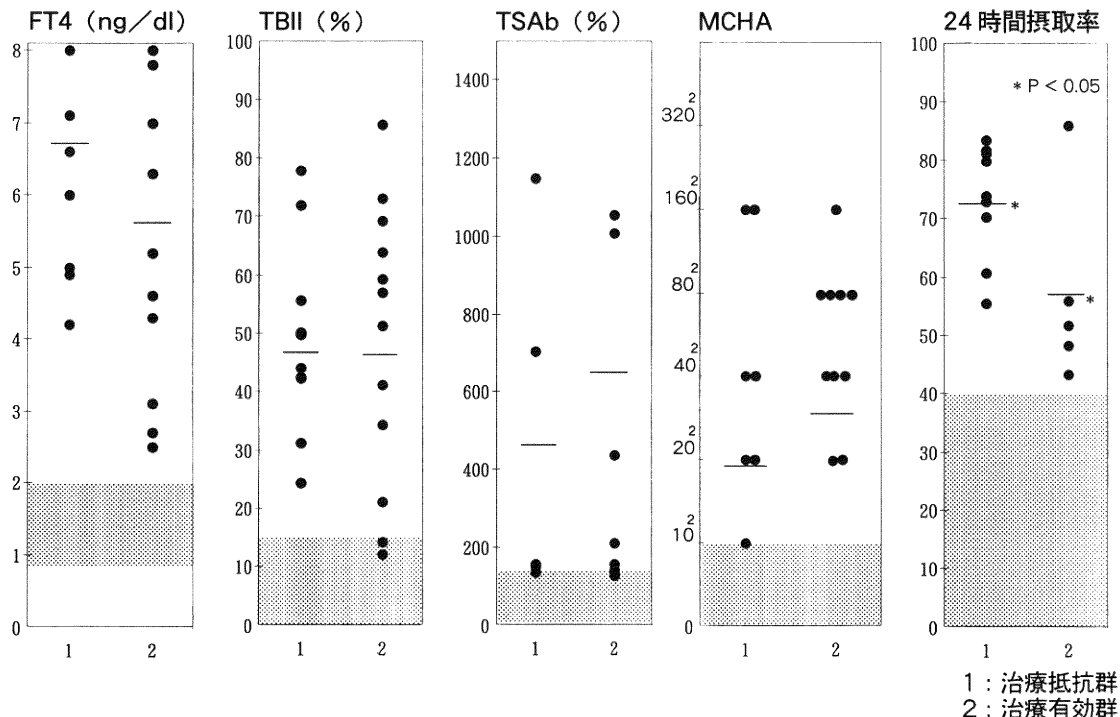


図 4 抗甲状腺剤への治療抵抗性と各パラメーターの関係

はブタ甲状腺細胞を使用しているが、FRTL5 細胞を用いた高感度測定での TSAb の成績<sup>11)</sup>では、未治療バセドウ病で 100 %陽性のほか、再発例、euthyroid Graves 病でも 100 %陽性であったとの報告もある。今後、高感度測定法の普及により診断時における TSAb 測定の有用性が増すものと期待される。

バセドウ病の甲状腺機能亢進の原因が TSH 受容体抗体にあるにもかかわらず、TBII や TSAb と末梢甲状腺ホルモンとが必ずしも相関していない。理由として、cAMP 上昇反応以降に影響する因子の存在、cAMP 以外の刺激因子の存在<sup>12)</sup>、甲状腺細胞の反応性の相違、その他の因子の存在などが考えられる<sup>13)</sup>。TSH 受容体抗体の正常甲状腺への作用を示すモデルとして、バセドウ病妊婦の血中 TSH 受容体抗体と、胎盤を通過した抗体により刺激を受けていた新生児の甲状腺ホルモンの関係をみてみると、両者の間には非常によい相関が得られ、正常の甲状腺においては TSH 受容体抗体が甲状腺機能を決定していると考えられるとの報告<sup>14)</sup>がある。バセドウ病患者において TSH 受容体抗体と甲状腺ホルモンの間に同様の相関が得られないことと比較すると、甲状腺細胞側に TSH 受容体抗体への反応性を左右する何らかの要因があるものと推察される。TSH 受容体抗体への反応の少ない症例に MCHA が高値を示す傾向にあるとの報告<sup>14)</sup>があり、甲状腺側の因子の一つに甲状腺細胞の障害が考えられるが、これ以外にもっと大きな反応障害因子が存在すると思われる、今後の検索が必要と考えられる。

バセドウ病治療は欧米ではアイソトープ療法が多いのに比べ日本では抗甲状腺剤療法を第一選択とすることが多い。抗甲状腺剤は甲状腺ホルモン合成阻害、T4 から T3 への転換抑制のほか免疫抑制作用を持ち甲状腺における抗体産生の抑制したり、細胞性免疫に影響したりすることが知られている。TBII、TSAb は抗甲状腺剤投与により徐々に低下したが高値が持続したままの症例もみられ、自己抗体低下速度は個人差が大きかった。抗甲状腺治療効果に影響する因子について今回検討したが、未治療時 24 時間摂取率が高値であった他は有意な因子はなく、自己抗体の値のみでは治療経過の予測は困難であった。

バセドウ病では治療中止後の再発が多いため寛解の判定が重要な問題となっている。TSH 受容体抗体が陽性のまま治療中止した場合は高率に再発することが知られているが、陰性であっても今回検討したように T3 抑制試験からみた甲状腺機能の正常化は得られていないこ

とが多く、TSH 受容体抗体を寛解の指標とすることは単独では困難である。TSH 受容体抗体と放射性ヨード摂取率、甲状腺重量、サイログロブリンを組み合わせで評価する<sup>15)</sup>、TRH 試験における FT3 反応性<sup>16)</sup>で評価するなどの方法により再発を予測する試みがなされているが予測的中率には限度があり、完全な寛解を保証する指標は今のところない。TGHA と MCHA の両方が陰性の症例でバセドウ病の再発率が高い<sup>17)</sup>との報告や、バセドウ病の完全寛解を橋本病への移行と考える説などがあり、今後、細胞性免疫検査などをとり入れた新しい寛解判定の指標が望まれる。

#### 4. お わ り に

自己抗体産生機序については主として末梢血レベルで研究が進められていたが、1983 年に Hanahusa と Bottazzo ら<sup>18)</sup>によりバセドウ病患者甲状腺濾胞細胞膜表面にクラス II 主要組織適応抗原が異常発現していることが発見され、甲状腺組織内における免疫応答が自己抗体産生に重要な役割をはたしていると考えられている。

実際の臨床の場では、自己免疫異常の結果生じた自己抗体からの情報、それも TSAb に代表される甲状腺機能刺激因子の情報为主であり、TSBAb などの甲状腺機能阻止因子や MCHA や細胞性免疫などによる甲状腺障害因子についての情報が少ないのが現状である。しかし、これまで述べて来たように甲状腺刺激因子のみではバセドウ病の病態を説明することは困難であり、今後甲状腺機能阻止因子や甲状腺障害因子についての研究が進むとともに正しいバセドウ病の病態の把握が可能となると期待される。

#### 参 考 文 献

- 1) 小西淳二, 笠木寛治: 液性免疫異常, 甲状腺疾患, 209~216, 南江堂 (東京)
- 2) 市川陽一ら: 抗 TSH 受容体抗体と自己免疫性甲状腺疾患, ホと臨床, 31: 1185~1190, 1983.
- 3) Tamai, H. et al: Development of spontaneous hypothyroidism in patient with Graves' disease treated with antithyroidal drugs, J. Clin. Endocrinol. Metab., 69: 49~53, 1989.
- 4) Takeda, K. et al: Development of hyperthyroidism following primary hypothyroidism, Clin. Endocrinol., 28: 341, 1988.
- 5) 吉田 正: 抗 TSH レセプターモノクローナル抗

- 体に関する研究. 抗 TSH レセプター抗体の多様性及び病因的意義, 日内泌会誌, **62**: 1384, 1986.
- 6) **Hamada, N. et al**: Characterization and isolation of thyroid microsomal antigen., *J. Clin. Invest.*, **79**: 819~825, 1987.
- 7) **Yokoyama, N. et al**: Thyroid peroxidase and thyroid microsomal autoantigen, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68**: 766~773, 1989.
- 8) **Okamoto, Y. et al**: Thyroid peroxidase activity inhibiting immunoglobulins in patients with autoimmune thyroid disease., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68**: 730~734, 1989.
- 9) **Saller, B. et al**: Heterogeneity of autoantibodies against thyroid peroxidase in autoimmune thyroid disease., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **72**: 188~195, 1992.
- 10) **Morita, T. et al**: The occurrence of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins and thyroid stimulating autoantibodies in patients with silent thyroiditis., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **71**: 1051~1055, 1990.
- 11) **Kasagi, K. et al**: A sensitive and practical assay for thyroid-stimulating antibodies using FRTL5 thyroid cells., *Acta. Endocrinol.*, **115**: 30~36, 1987.
- 12) **Cerbo, AD. et al**: Immunoglobulins from Graves' patients stimulate phospholipase A2 in FRTL-5 thyroid cell., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **74**: 585~592, 1992.
- 13) **笠木寛治**: TSH 受容体抗体, ホと臨床, **37**: 909~918, 1989.
- 14) **網野信行ら**: 妊娠と自己免疫疾患: バセドウ病の病因, 病態解析の自然実験モデル, ホと臨床, **37**: 919~929, 1989.
- 15) **Ikenoeu, H. et al**: Prediction of relapse in drug-treated Graves' disease using thyroid stimulation indices., *Acta. Endocrinol.*, **125**: 643~650, 1991.
- 16) **Notsu, K. et al**: Plasma free triiodo-thyronine response to thyrotropin releasing hormone to predict the remission of Graves' disease treated with antithyroid drugs., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **73**: 396~400, 1991.
- 17) **Takaichi, Y. et al**: The significance of antithyroidal microsomal antibodies in patients with antithyroidal drugs., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **68**: 1097~1100, 1989.
- 18) **Hanafusa, T. et al**: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease; relevance for autoimmunity., *Lancet*, **II**: 1111~1115, 1983.