

若年女子健常者における血中抗甲状腺抗体 および抗甲状腺ホルモン抗体に関する研究

西野 素子* 齊藤 郁夫* 大西 祥平*
狸塚 隆** 竹下 栄子** 大黒 登美***

自己免疫性甲状腺疾患の血中には、抗サイログロブリン抗体 (TGHA)、抗マイクロゾーム抗体 (MCHA)、抗TSHレセプター抗体 (TBII) などの抗甲状腺抗体の他に、抗甲状腺ホルモン抗体が認められることが知られている。

1956年Robbinsら¹⁾が甲状腺癌患者の血中に thyroxin (T_4) と結合する γ -globulin を発見して以来、橋本病やバセドウ病をはじめとする甲状腺疾患患者の血中においても、抗甲状腺ホルモン抗体の存在が数多く報告されるようになった。しかし健常者においてはこれらの自己抗体、とくに抗甲状腺ホルモン抗体に関する報告は少ない。そこで若年女子健常者を対象として甲状腺腫および血中抗甲状腺抗体、抗甲状腺ホルモン抗体、さらにこれら自己抗体と血中甲状腺ホルモン値との関連について検討を行った。

対象と方法

年齢15~18才の健常女子 758 例を対象とした。全例に甲状腺の触診を行い甲状腺腫の有無を診断するとともに、血中抗サイログロブリン抗体 (TGHA) と抗マイクロゾーム抗体 (MCHA) を受身赤血球凝集反応を用いて測定した。

つぎに TGHA または MCHA 陽性者全例と、陰性者の中から無作為に選択した 100 例につき、血中遊離トリヨードサイロニン (FT_3)、遊離サイロキシン (FT_4)、総 T_3 (T_3)、総 T_4 (T_4) と TSH を測定し、また、血中抗 T_3 抗体、抗 T_4 抗体、および抗 TSH レセプター抗体 (TBII) を測定した。

測定方法は、 FT_3 、 FT_4 、 T_3 、 T_4 、TSH は RIA 法を用いて測定した。血中抗 T_3 抗体と抗 T_4 抗体は、それぞれ ^{125}I - T_3 analog、 ^{125}I - T_4 analog を用いた PEG 沈澱法により、総標識 T_3 、 T_4 誘導体に対する結合率 (bound count/total count $\times 100$) で求め、 T_3 は結合率 10% 以上、 T_4 は結合率 8% 以上をそれぞれ抗体陽性とした (図1)。また TBII は RRA

* 慶應義塾大学保健管理センター、同スポーツ医学研究センター

** 慶應義塾大学病院中検内分秘

*** 伊藤病院

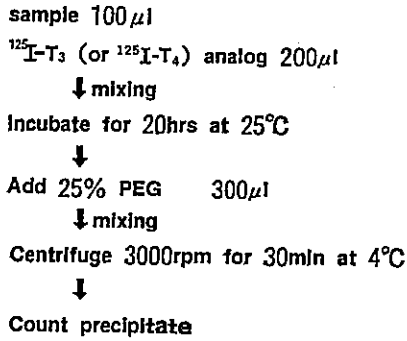


図1 125 I-T₃または 125 I-T₄ analogを用いたPEG沈澱法

法にて測定した。

成績

1. 甲状腺腫および抗甲状腺抗体の陽性率
 若年女子健常者758例における甲状腺腫および抗甲状腺抗体の陽性率を表1に示した。甲状腺腫の陽性率は54%で約半数に認められた。また抗甲状腺抗体の陽性者(TGHA, MCHAの両方またはいずれかが陽性の者)は31例で、陽性率は4%であった。抗甲状腺抗体陽性者31例のうち甲状腺腫を有する者は23例、

表1 若年女子健常者758例における甲状腺腫およびTGHA, MCHA

		例数	(%)
甲状腺腫	(+)	412	(54)
	(-)	346	(46)
TGHA and, or MCHA	(+)	31	(4)
	(-)	727	(96)

74%であり、全症例における陽性率54%に比べ有意に高値であった (P<0.05)。

2. TGHA, MCHAの有無と、抗T₃抗体、抗T₄抗体、TBII, および甲状腺腫の陽性率との関係

TGHAまたはMCHA陽性者全例(31例)と陰性者の中から無作為に選択した100例につき、抗T₃抗体、抗T₄抗体、TBIIを測定した。表2は、症例をTGHA, MCHA陰性例(A群, n=100), MCHAのみの陽性例(B群, n=9), TGHAのみの陽性例(C群, n=3), TGHA, MCHAともに陽性であった例(D群, n=19)の4群に分類し、各群におけるこれらの陽性率と甲状腺腫の陽性率とを比較したものである。

表2 TGHA, MCHAの有無と抗T₃抗体, 抗T₄抗体, TRAb, 甲状腺腫の陽性率との関連

Group	A	B	C	D	χ^2 Test
TGHA MCHA	(n=100)	(n=9)	(n=3)	(n=19)	
Anti T ₃ Ab (+) and, or Anti T ₄ Ab (+)	4%(4/100)	11%(1/9)	100%(3/3)	47%(9/19)	p<0.001
Anti T ₃ Ab (+)	3 (3/100)	0 (0/9)	100 (3/3)	11 (2/19)	p<0.001
Anti T ₄ Ab (+)	1 (1/100)	11 (1/9)	67 (2/3)	47 (9/19)	p<0.001
TBII (+)	1 (1/100)	0 (0/9)	0 (0/3)	5 (1/19)	n.s.
Struma (+)	51 (51/100)	77 (7/9)	75 (3/4*)	68 (13/19)	n.s.

*n=4

若年女子健常者における血中抗甲状腺抗体および抗甲状腺ホルモン抗体に関する研究

抗 T_3 抗体, 抗 T_4 抗体の陽性率は, 抗 T_3 抗体, 抗 T_4 抗体いずれかが陽性, 抗 T_3 抗体のみ陽性, 抗 T_4 抗体のみ陽性の3項目に分けて検討したところ, いずれにおいても, TGHAのみ陽性であるC群と, TGHA, MCHAともに陽性であるD群において高い陽性率を示した。またこれらTGHA, MCHAの陽性率と, 抗 T_3 抗体, 抗 T_4 抗体の陽性率の間には有意の ($P < 0.001$) 関連があることが認められた。TBIIと甲状腺腫の陽性率には一定の傾向はみられず, 4群間で有意の差は認められなかった。

3. TGHA, MCHAの有無と血中 FT_3 , FT_4 , T_3 , T_4 , TSH値

前述のごとく, TGHA, MCHAの有無により, 症例をA, B, C, Dの4群に分け, それぞれについて, 血中 FT_3 , FT_4 , T_3 , T_4 , TSH値を比較した。図2は FT_3 , FT_4 , T_3 , T_4 , TSHの平均値を表したものであるが, いずれの平均値も正常範囲内であった。群間で比較すると, FT_3 値には差はみられなかったが, FT_4 値ではA群に比べてC, D群が有意 ($P < 0.05$) に高値であった。また T_4 , TSH値は群間に差はなかったが, T_3 値はA群に

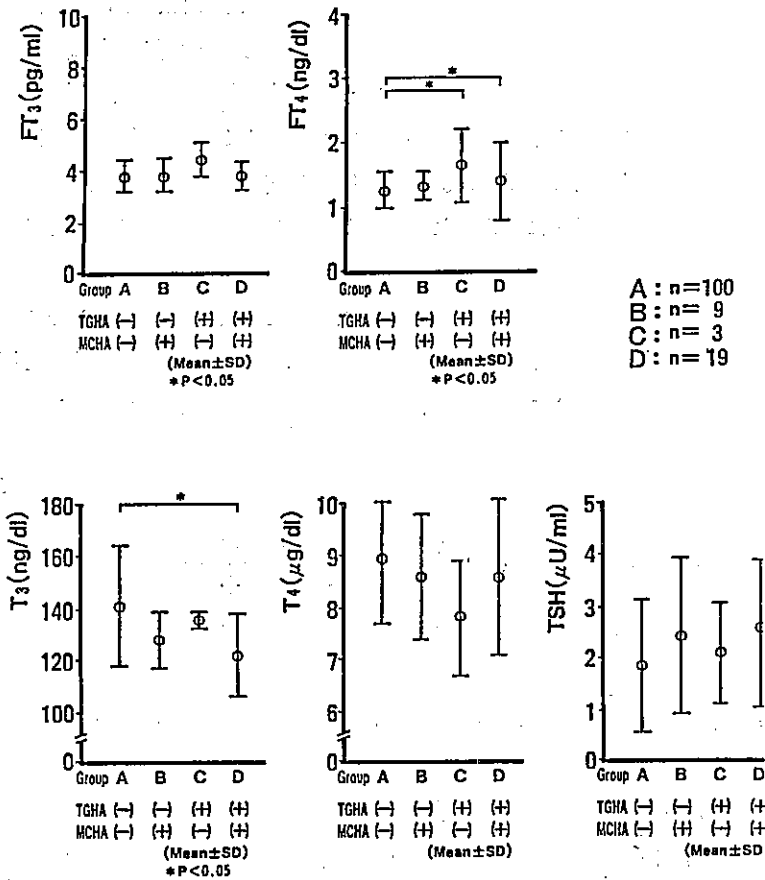


図2 TGHA, MCHAの有無による血中 FT_3 , FT_4 , T_3 , T_4 , TSH値

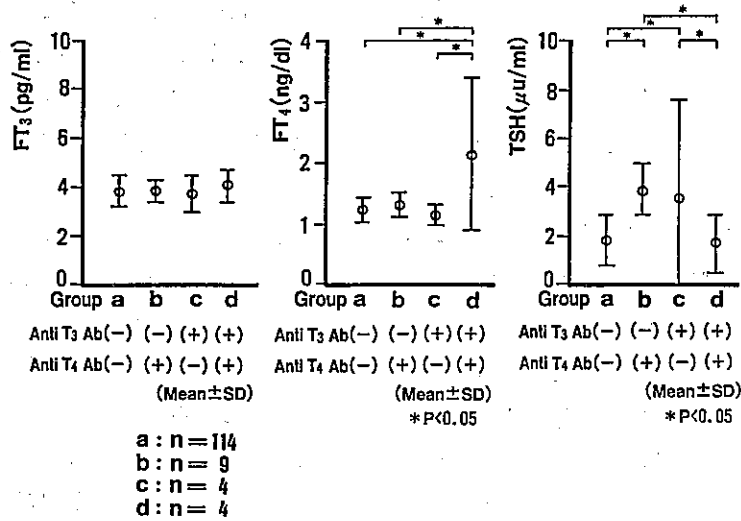


図3 抗T₃抗体, 抗T₄抗体の有無による血清FT₃, FT₄, TSH値

比べてD群が有意 ($P < 0.05$) に低値であった。

4. 抗T₃抗体, 抗T₄抗体の有無と血清FT₃, FT₄値

抗T₃抗体, 抗T₄抗体陽性者では, 甲状腺機能が正常であるにもかかわらず, しばしば血清FT₃, FT₄値が異常高値を示すことが知られている。そこで, 抗T₃抗体, 抗T₄抗体の有無による血清FT₃, FT₄値の変化を検討した。

抗T₃抗体, 抗T₄抗体の有無により, 症例を以下の4群に分類した。すなわち, 抗T₃抗体, 抗T₄抗体いずれも陰性例をa群, 抗T₄抗体のみ陽性例をb群, 抗T₃抗体のみ陽性例をc群, 抗T₃抗体, 抗T₄抗体いずれも陽性例をd群とし, それぞれについて血清FT₃, FT₄値を比較した(図3)。

FT₄値は, d群が他の3群にくらべて有意 ($P < 0.05$) に高値を示したものの, FT₃値では, a, b, c, d各群ともほとんど変化は

なく, 抗T₃抗体, 抗T₄抗体陽性者で必ずしも, 血清FT₃, FT₄値が異常高値を示すとは限らなかった。

考 按

橋本病やバセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患では高率に血中抗甲状腺抗体を認める。一方, 明らかな甲状腺腫や甲状腺疾患を認めない健常者においても血中抗甲状腺抗体が認められることがあると報告されている。これまでに報告されている健常者あるいは一般人口における抗甲状腺抗体の陽性率は約2~11%^{2)~4)}であり, 女性は男性の約3倍の陽性率を示すこと, また, 女性では加齢により陽性率が高くなること⁵⁾が指摘されている。しかしこれらの報告の多くは, 高齢者を含む成人を対象としたものであり, 10代の若年者多教例を対象とした成績はほとんど見られない。若年女子を対象とした本成績では, 758例中

31例, 4%にTGHAまたはMCHAを認め
た。

健常者における血中抗甲状腺抗体と甲状腺
ホルモンおよびTSH値との関連について,
Tajiriら⁹⁾は, 抗体陽性群と陰性群では甲状
腺ホルモン値には有意差が見られなかったが,
TSH値は抗体陽性群で有意に高値であつた
と報告している。また小嶋ら¹⁰⁾は, 抗甲状腺
抗体陽性例では陰性例に比して血清T₃, T₄
は低値傾向, TSHは高値傾向を認めたとし
ている。本成績では抗甲状腺抗体陰性例に比
べて, FT₃はTGHA陽性例で有意に高値を
示し, T₃はTGHA, MCHAともに陽性例
で有意に低値であり, FT₃, T₄, TSH値に
は有意な差を認めなかった。野津ら⁷⁾は甲状
腺ホルモン値が正常の抗甲状腺抗体陽性者64
例を6年間追跡調査した結果, 4例に甲状腺
機能低下症を認めたと報告している。したが
って抗甲状腺抗体陽性者については長期の経
過観察を行う必要があると考えられた。

次に抗甲状腺ホルモン抗体に関しては,
Robbinsら¹¹⁾の報告以来, 1987年までにおよ
そ120例以上の抗体陽性例の報告がなされて
いる。これらの約80%は橋本病またはバセド
ウ病の症例であり, 約5%が非甲状腺疾患で
ある⁹⁾。甲状腺疾患患者における抗甲状腺ホ
ルモン抗体のスクリーニング検査では, 2400
例中5例(0.2%)⁹⁾, 1000例中6例(0.06%)¹⁰⁾
に抗甲状腺ホルモン抗体を認めたという報告
があるが, 健常者における抗甲状腺ホルモン
抗体陽性例はごく稀であると考えられており,
健常者を対象とした成績はほとんど見られな
い。本成績においては, 抗甲状腺抗体陰性者
100例中4例(4%)に, また抗甲状腺抗体陽

性者31例中13例(43%)に抗T₃抗体または抗
T₄抗体を認めた。また, 抗甲状腺ホルモン抗
体と抗甲状腺抗体には有意の関連があり, と
くにTGHA陽性例で抗甲状腺ホルモン抗体
陽性率が高かった。

抗甲状腺ホルモン抗体は, しばしば Radio-
immunoassay (RIA)系に干渉し, FT₃,
FT₄, T₃, T₄, TSHの測定値が異常高値ま
たは異常低値となり, 臨床所見やTSH値と
の解離などから, その存在を疑われて発見さ
れることが多い。しかし, 本成績においては,
抗甲状腺ホルモン抗体陽性17例中1例でFT₄
の異常高値を認めたが, 他の16例では甲状腺
ホルモン値は正常範囲であつた。また坂田
ら¹²⁾は, 抗甲状腺ホルモン抗体陽性の甲状腺
疾患患者26例(橋本病10例, バセドウ病16例)中,
RIAによる甲状腺ホルモンの測定値に抗甲
状腺ホルモン抗体が影響を及ぼしたと考えら
れた症例は12例のみであつたと報告している。
したがって, 抗甲状腺ホルモン抗体の存在は
必ずしも甲状腺ホルモン値の異常を伴うとは
限らず, とくに健常者においては稀であると
考えられた。

抗甲状腺ホルモン抗体の産生機序に関する
詳細はまだ明らかではないが, 現在のところ,
甲状腺ホルモンはハプテンであつて, それ自
体は抗原性を持たないことから, 抗甲状腺ホ
ルモン抗体の抗原として thyroglobulin が
注目されている¹²⁾¹³⁾。さらに坂田ら¹⁴⁾は, 抗
甲状腺ホルモン抗体の産生には個体側の遺伝
子レベルでの認識機構も重要な因子であると
推測している。また, 抗甲状腺ホルモン抗体
の生理的意義についても未だ解明されておら
ず, 今後の研究が待たれる。

ま と め

若年女子健常者 758 例を対象として、血中抗甲状腺抗体および抗甲状腺ホルモン抗体の検索を行い、以下の成績を得た。

1. 若年女子健常者758例中412例(54%)にびまん性甲状腺腫を触知した。
2. TGHAまたはMCHA陽性例は758例中31例で、陽性率は4%であった。
3. TGHAまたはMCHA陽性者31例中、抗 T_3 抗体または抗 T_4 抗体陽性例は13例(43%)、TBII陽性例は1例(3%)、甲状腺腫陽性例は23例(74%)認められた。TGHAまたはMCHA陰性例100例中、抗 T_3 抗体または抗 T_4 抗体陽性例は4例(4%)、TBII陽性例は1例(1%)、甲状腺腫陽性例は51例(74%)認められた。
4. TGHA, MCHAの有無と、抗 T_3 抗体、抗 T_4 抗体陽性率の間には有意な関連が認められたが、TBIIおよび甲状腺腫の陽性率との間には有意な関連はなかった。
5. FT $_4$ 値は、TGHA陽性群で、TGHA, MCHA陰性群に比べて有意に高値を示した。 T_3 値は、TGHA, MCHAともに陽性群で、陰性群に比べて有意に低値であったが、FT $_3$, T_4 , TSH値には、TGHA, MCHAの有無による有意差は認められなかった。
6. FT $_4$ 値は、抗 T_3 抗体および抗 T_4 抗体陽性群では、抗体陰性群、抗 T_3 抗体のみ陽性群、抗 T_4 抗体のみ陽性群の3群に比

べて有意に高値を示したが、FT $_3$ 値では、抗 T_3 抗体、抗 T_4 抗体の有無による有意差は認められなかった。

文 献

- 1) Robbins, J. et al. : An unusual instance of thyroxine-binding by human serum gamma globulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 16 : 573-579, 1956
- 2) Gordin, A. et al. : Serum thyrotropin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet*, (i) : 551-554, 1972
- 3) Amino, N. et al. : Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemoagglutination technique : Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.*, 5 : 115-125, 1976
- 4) 野津和巳, 他 : 特定集団における抗甲状腺抗体と血清TSH. *日本内分泌会誌*, 59 : 230-240, 1983
- 5) Tajiri, J. et al. : Thyroid antibodies in healthy Blood Donors. *Endocrinol. Japon.*, 31 : 837-843, 1984
- 6) 小嶋範子, 他 : 加齢と甲状腺機能—健常者における抗甲状腺抗体陽性率, 並びに、より厳選された健常者における血清TBG, T_3 , T_4 , 及びTSH値. *岐阜大医紀*, 37 : 256-271, 1989
- 7) 野津和巳, 他 : 無症候性自己免疫性甲状腺炎の臨床疫学的研究. *日内会誌*, 76 : 689-696, 1987
- 8) Sakata, S. et al. : Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine, Implications in diagnosis, thyroid function, treatment, and pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 103 : 579-589, 1985
- 9) Herrmann, J. et al. : Antibody binding of thyroid hormone in juvenile goitrous hypothyroidism. *Horm. Metab. Res.*, 9 : 394-400, 1977
- 10) Fielding, A. M. : Prevalence of serum autoantibody binding of Amerlex thyroxine analog. *Clin. Chem.*, 39 : 501-502, 1984

若年女子健常者における血中抗甲状腺抗体および抗甲状腺ホルモン抗体に関する研究

- 11) 坂田茂樹, 他: 甲状腺ホルモン抗体陽性26例の臨床像。日臨免会誌, 12: 282-288, 1989
- 12) Pearce, C. J. et al.: Autoantibodies to thyroglobulin cross reaction with iodothyronines. Clin. Endocrinol., 15: 1-10, 1981
- 13) 坂田茂樹, 他: 抗甲状腺ホルモン抗体産生機序に関する研究1。日内分泌会誌, 59: 64-71, 1983
- 14) Sakata, S. et al.: Genetic control of the production of anti-thyroid hormone antibodies in mice immunized with human thyroglobulin. Immunol. Invest., 15: 481-492, 1986