

若年女子健常者における 抗甲状腺ホルモン抗体の追跡調査

西野 素子* 齊藤 郁夫* 和井内英樹* 大西 祥平*
狸塚 隆** 竹下 栄子** 大黒 登美***

1956年 Robbins ら¹⁾が甲状腺癌患者の血中に thyroxine (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、甲状腺ホルモンに対する自己抗体の存在が報告されるようになった。この甲状腺ホルモン抗体は、radioimmunoassay (RIA) による甲状腺ホルモン測定値に直接干渉し、しばしば甲状腺機能の判定を困難にすることから近年注目を集めているが、健常者に関する成績は少ない。そこで若年女子健常者において抗甲状腺ホルモン抗体を検索し、さらに抗体陽性者に対して追跡調査を行い、抗甲状腺ホルモン抗体および甲状腺機能の変動を検討した。

例 (31例) と陰性者100例につき、血中 free triiodothyronine (FT_3), FT_4 , T_3 , T_4 , TSH, および血中抗 T_3 抗体、抗 T_4 抗体を測定した。これらのうち、抗甲状腺ホルモン抗体陽性者9例と陰性者14例につき4ヶ月ないし2年後に追跡調査を行い、抗甲状腺ホルモン抗体、TGHA, MCHA, および FT_3 , FT_4 , T_3 , T_4 , TSH の変動について検討した。

測定方法は、 FT_3 , FT_4 , T_3 , T_4 , TSH はRIA法を用いて測定し、TGHA, MCHA は受身赤血球凝集反応により測定した。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

<対象ならびに方法>

対象は年齢15~18歳(平均17歳)の女子健常者758名で、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)を測定し、TGHAまたはMCHA陽性者全

sample 100 μ l
 ^{125}I - T_3 (or ^{125}I - T_4) analog 200 μ l
 ↓ mixing
 Incubate for 20hrs at 25°C
 ↓
 Add 25% PEG 300 μ l
 ↓ mixing
 Centrifuge 3000rpm for 30min at 4°C
 ↓
 Count precipitate

図1 ^{125}I - T_3 または ^{125}I - T_4 analog を用いた PEG沈澱法

* 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泌
 *** 伊藤病院

若年女子健常者における抗甲状腺ホルモン抗体の追跡調査

表 1 TGHA, MCHA の有無による抗 T₃ 抗体または抗 T₄ 抗体の陽性率

	TGHA and, or MCHA		Test
	(-) (n=100)	(+) (n=31)	
Anti T ₃ Ab(+) and, or Anti T ₄ Ab(+)	4例(4%)	13例(43%)	p<0.001

表 2 抗 T₃ または抗 T₄ 抗体陽性者 9 例の追跡調査結果の比較

		抗T ₃ 抗体 (%)	抗T ₄ 抗体 (%)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (μU/ml)	TGHA	MCHA
① Y. I.	第1回	6.9	10.3*	3.9	1.1	4.3	<100	100
	第2回	9.0	15.2*	3.8	1.4	3.3	<100	400
② K. O.	第1回	7.6	44.4*	4.9	1.8	2.6	100	6,400
	第2回	7.7	23.6*	3.6	1.2	3.4	400	1,600
③ Y. K.	第1回	15.9*	5.9	4.8	1.3	1.9	100	<100
	第2回	8.9	30.4*	3.4	1.5	1.0	400	100
④ N. K.	第1回	7.1	16.1*	4.2	1.4	6.0	1,600	400
	第2回	8.0	9.1*	3.7	1.2	3.1	1,600	1,600
⑤ H. O.	第1回	12.3*	42.6*	3.6	1.4	1.4	400	<100
	第2回	11.6*	39.7*	3.8	1.6	1.1	400	<100
⑥ Y. M.	第1回	33.7*	58.0*	4.5	3.9	0.3	400	6,400
	第2回	36.7*	60.6*	4.5	4.3	2.5	1,600	6,400
⑦ A. S.	第1回	28.1*	56.1*	4.8	2.3	3.2	100	<100
	第2回	13.2*	46.6*	4.0	2.1	1.4	100	<100
⑧ M. N.	第1回	8.0	9.1*	3.7	1.3	3.0	100	100
	第2回	8.2	15.4*	4.3	1.5	2.1	100	100
⑨ K. N.	第1回	7.9	9.1*	3.5	1.4	2.8	6,400	400
	第2回	12.1*	11.6*	4.3	1.3	3.1	6,400	400

*抗 T₃ または抗 T₄ 抗体陽性 (抗 T₃ 抗体 ≥ 10)
(抗 T₄ 抗体 ≥ 8)

する結合率 (bound count / total count × 100)

で求め、T₃ は結合率 10% 以上、T₄ は結合率 8% 以上をそれぞれ抗体陽性とした (図 1)。

< 成 績 >

1. 若年女子健常者における抗 T₃ 抗体または抗 T₄ 抗体陽性率

若年女子健常者 758 例中、TGHA または

MCHA陽性者は31例(4%)であった。抗T₃抗体または抗T₄抗体陽性例は、TGHAまたはMCHA陽性者31例中13例(42%)であり、TGHAまたはMCHA陰性者100例中4例(4%)であった(表1)。TGHAまたはMCHA陽性例では、陰性例に比し抗甲状腺ホルモン抗体陽性率が有意(P<0.001)に高かった。

2. 追跡調査による抗甲状腺ホルモン抗体および甲状腺ホルモンの変動

追跡調査の結果を表2に示した。追跡調査を行えた甲状腺ホルモン抗体陽性者9例では、4ヶ月ないし2年後にも全例抗甲状腺ホルモン抗体は陽性であった。また、抗甲状腺ホルモン抗体価には変動がみられ、1例では抗T₃抗体は陽性から陰性となり、抗T₄抗体は陰性から陽性となった。血中甲状腺ホルモンおよびTSH値は追跡調査時にも全例正常範囲であった。

抗甲状腺ホルモン抗体価の変動が比較的大きい症例では、抗甲状腺ホルモン抗体の増減に伴ってFT₃、FT₄もしくはT₃、T₄の値に若干の変動が見られる傾向があった。しかしTGHAまたはMCHAの変動と抗甲状腺ホルモン抗体の変動の間には一定の関連はみられなかった。なお抗T₄抗体が高値であった症例⑥では、初回検査時および追跡調査時のいずれにおいてもFT₄値の異常高値が認められたが、その他の症例については明らかな甲状腺ホルモンの異常値は認められなかった。

つぎに抗甲状腺ホルモン抗体陰性者14例では、追跡調査時にも全例抗甲状腺ホルモン抗

表3 抗甲状腺ホルモン抗体陰性者14例の追跡調査結果

抗T ₃ 抗体：全例陰性
抗T ₄ 抗体：全例陰性
FT ₃ 、FT ₄ 、T ₃ 、T ₄ 、TSH値：全例正常範囲
TGHAまたはMCHA：陽性13例、陰性1例 (初回検査時と同様)

体は陰性であり、抗甲状腺ホルモン抗体価にもほとんど変動は認められなかった。また甲状腺ホルモン、TSH値も正常範囲内であり、大きな変化はみられなかった(表3)。

<考 査>

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TGHAまたはMCHAなどの血中抗甲状腺抗体が認められる。一方、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)}であると報告されているが、若年者のみを対象とした成績は少ない。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陽性が認められ、これまでの報告とほぼ一致する結果が得られた。

次に抗甲状腺ホルモン抗体に関しては、Robbinsら¹⁾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。様々な甲状腺疾患を対象とした抗甲状腺ホルモン抗体の大規模なスクリーニング検査では、2,400例中5例(0.2%)⁵⁾、10,000例中6例(0.06%)⁶⁾に抗甲状腺ホルモン抗体を認めたという報告がある。また、橋本病では20~40%、バセドウ病では13~16%と高率に抗

若年女子健常者における抗甲状腺ホルモン抗体の追跡調査

甲状腺ホルモン抗体を認めたという成績^{7)~9)}もあれば、橋本病でも0~2.6%にしか抗甲状腺ホルモン抗体を認めなかったとする報告¹⁰⁾¹¹⁾もあり、必ずしも一致しない。一方、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。西ら⁹⁾によれば、橋本病25例中20%、バセドウ病23例中13%に抗T₄抗体を認めたのに対し、正常人18例には抗T₄抗体は認められていない。また、Desaiら¹²⁾の成績でも正常人116例中抗甲状腺ホルモン抗体を認めたものはなかったとしている。しかし若年女子健常者を対象とした本成績においては、TGHAまたはMCHA陰性者100例中4例(4%)に、またTGHAまたはMCHA陽性者では31例中13例(43%)に抗T₃抗体または抗T₄抗体が認められた。

さらに本研究において抗甲状腺ホルモン抗体の追跡調査を行ったところ、初回検査時に抗甲状腺ホルモン抗体陽性であった9例では抗体価に多少の変動がみられたものの、追跡調査時にも全例抗T₃抗体または抗T₄抗体陽性が持続していた。一方、初期検査時に抗甲状腺ホルモン抗体陰性であった14例は追跡調査時にも全例抗体陰性であった。

抗甲状腺ホルモン抗体はしばしばradioimmunoassayによる甲状腺ホルモン測定値に干渉し、甲状腺ホルモンの異常高値または異常低値が認められ、臨床所見やTSH値との解離から、その存在を疑われて発見されることが多い。本成績においては、抗T₄抗体が著明に高値であった1例(表2の症例⑥)では、初回検査時と追跡調査時のいずれもFT₄の

異常高値を認め、抗T₄抗体がその測定値に影響を及ぼしていると考えられた。しかし、その他の抗甲状腺ホルモン抗体陽性例では、甲状腺ホルモンは正常範囲であった。坂田ら¹³⁾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、甲状腺ホルモン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例のみであったと報告している。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しては詳細は明らかではないが、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¹⁴⁾¹⁵⁾。また抗甲状腺ホルモン抗体の産生には、遺伝子レベルでの認識機構が重要な因子であるとする報告¹⁶⁾もある。さらに抗甲状腺ホルモン抗体の生理的意義についてはまだ不明であり、今後の検討が望まれる。

< 総 括 >

若年女子健常者758例を対象として、血中TGHAまたはMCHAおよび抗甲状腺ホルモン抗体の検索を行い、さらにこのうち4ヶ月ないし2年後に追跡調査を行いえた抗甲状腺ホルモン抗体陽性者9例と陰性者14例について抗甲状腺ホルモン抗体および甲状腺ホルモンの変動について検討し、以下の成績を得た。

1. TGHAまたはMCHA陽性例は758例中31例で、陽性率は4%であった。
2. TGHAまたはMCHA陽性者31例中、

抗T₃抗体または抗T₄抗体陽性例は13例(43%)認められ, またTGHAまたはMCHA陰性例100例中抗T₃抗体または抗T₄抗体陽性例は4例(4%)認められた。

3. 追跡調査では, 初回検査時抗甲状腺ホルモン抗体陽性であった9例では抗体価の多少の変動がみられたものの, 追跡調査時にも全例抗甲状腺ホルモン抗体陽性が持続していた。また初回検査時に抗甲状腺ホルモン抗体陰性であった14例は追跡調査時にも全例抗体陰性であった。
4. 抗甲状腺ホルモン抗体陽性例のうち, 抗T₃抗体または抗T₄抗体が甲状腺ホルモン測定値に直接干渉して, 甲状腺ホルモンが異常高値を示したと考えられたのは1例のみであった。 (平成4年4月6日受付)

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 haemagglutination 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) Hermann, J. et al. : Antibody binding of thyroid hormone in juvenile goitrous hypothyroidism. *Horm. Metab. Res.*, 9 : 394-400, 1977
- 6) Fielding, A. M. : Prevalence of serum autoantibody binding of Amarelx thyroxine analog. *Clin. Chem.*, 39 : 501-502, 1984
- 7) Premachandra, B.N. and Blumental, H. T. : Abnormal binding of thyroid hormone in sera from patients with Hashimoto's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27 : 931-936, 1967
- 8) Staeheli, V. et al. : Detection of human anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in different thyroid conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41 : 669-675, 1975
- 9) 西 啓子, 他 : T₄-analogを用いた血中サイロキシン自己抗体の測定について。臨床病理, 32 : 1133-1136, 1984
- 10) Ikekubo, K. et al. : A case report of Hashimoto's disease with anti-thyroxine autoantibody. *Folia. Endocrinol. Jpn.*, 52 : 1020-1032, 1976
- 11) Okita, N. et al. : Various autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Kurume Med. J.*, 25 : 283-289, 1978
- 12) Desai, R. K. et al. : Autoantibodies to thyroxine and triiodothyronine. *Clin. Chem.*, 34 : 944-946, 1988
- 13) 坂田茂樹, 他 : 抗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
- 14) Pearce, C. J. et al. : Autoantibodies to thyroglobulin cross reaction with iodothyronines. *Clin. Endocrinol.*, 15 : 1-10, 1981
- 15) 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
- 16) 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