

未治療バセドウ病における 抗サイログロブリン抗体と抗ペルオキシダーゼ抗体

中村重徳¹⁾ 飯沼奈穂²⁾ 棚橋ゆずほ³⁾

要旨：未治療バセドウ病113例（男性20例，18%）で，抗サイログロブリン抗体（TgAb）と抗ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）を測定し，各種甲状腺パラメーターとの関係や性別，喫煙の有無，花粉症の有無などとの関係を検討した．TgAb陽性は113例中65例（58%），陰性は48例（42%），TPOAb陽性は113例中86例（76%），陰性は27例（24%）であった．TgAb陽性群では甲状腺重量は陰性群より有意に重く，TPOAb抗体価は有意に高値であった．一方，他の検討項目（body mass index (BMI)，年齢，free T3，free T4，TSH受容体抗体（TRAb），甲状腺刺激抗体（TSAb），Tc-甲状腺摂取率，IgE）はTgAb陽性群と陰性群では差を認めなかった．TPOAb陽性群と陰性群との比較では，TPOAb陽性群のTgAb抗体価は有意に高値であったが，甲状腺重量を含め他の項目では差を認めなかった．また，TgAb陽性・陰性またTPOAb陽性・陰性と性別，喫煙の有無や花粉症の有無との関係は認めなかった．未治療バセドウ病では，TgAbとTPOAbはほとんどの甲状腺関係のパラメーターとは関係は認められず，臨床的にはほぼ独立した因子と考えられた．

【はじめに】

自己免疫性の甲状腺疾患としてはバセドウ病と慢性甲状腺炎の存在がよく知られている．これら疾患の自己免疫の指標としては甲状腺ホルモンの合成に欠かせないサイログロブリン（Tg）やペルオキシダーゼ（TPO）に対する抗体（それぞれTgAb，TPOAb）の測定が臨床の場面で広く行われており，慢性甲状腺炎の診断にはそれら抗体の測定が必須とされている，一方，バセドウ病の診断基準にはそれらの測定を必要としていない（表1）．

2013年8月，当院ではこれまで外注であったTgAbとTPOAb，TSH受容体抗体（TRAb）が院内の中央検査部で測定されるようになり，採血から約1時間でこれらの抗体価を得ることが可能になり，通常診療に有益な情報を与えてくれている．

今回，2018年8月以降に経験した未治療バセドウ病におけるTgAbとTPOAbと各種甲状腺パラメーターとの関係を検討したので報告する．

【対象および臨床像】

2013年8月から2018年8月の期間に経験した未治療バセドウ病患者116例の内，TgAbとTPOAbを当院で測定した113例を対象とした（男性20例，18%）．甲状腺学会の診断基準（表1）のバセドウ病（または確からしいバセドウ病）の基準を満たした症例である．

今回の検討例ではfree T4が正常範囲であった例は113例中7例（6.2%），TSH受容体抗体（TRAb）陰性例は113例中4例（3.5%，全例，甲状腺刺激抗体（TSAb）陽性（後述する測定法（2））であった．後述するTSAb測定（1）が陰性であった例は21例中3例（14%），測定（2）では90例中1例（1.1%），合計4例がTSAb陰性であったが，この4例のTRAbは全例陽性であった．今回の検討ではTRAbとTSAbが共に陰性であった例は認めなかった．Tc甲状腺摂取率が正常範囲（0.4-3.0%）であった例は85

1) 岐阜赤十字病院 甲状腺・糖尿病内科

2) 岐阜赤十字病院 看護部(看護師)

3) 岐阜赤十字病院 看護部(医師事務補助:DA)

表1 ガイドライン

バセドウ病の診断ガイドライン (2013) 日本甲状腺学会

a) 臨床所見

1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺中毒症所見
2. びまん性甲状腺腫大
3. 眼球突出または特有の眼症状

b) 検査所見

1. 遊離 T4、遊離 T3 のいずれか一方または両方高値
2. TSH 低値 ($0.1 \mu\text{U/ml}$ 以下)
3. 抗 TSH 受容体抗体 (TRAb, TBII) 陽性、または刺激抗体 (TSAb) 陽性
4. 放射性ヨード (またはテクネシウム) 甲状腺摂取率高値、シンチグラフィでびまん性

1) バセドウ病

- a) の1つ以上に加えて、b) の4つを有するもの

2) 確からしいバセドウ病

- a) の1つ以上に加えて、b) の1、2、3を有するもの

3) バセドウ病の疑い

- a) の1つ以上に加えて、b) の1と2を有し、遊離 T4、遊離 T3 高値が3ヶ月以上続くもの

慢性甲状腺炎 (橋本病) の診断ガイドライン (2013) 日本甲状腺学会

a) 臨床所見

1. びまん性甲状腺腫大
但しバセドウ病など他の原因が認められないもの

b) 検査所見

1. 抗甲状腺ミクロゾーム (または TPO) 抗体陽性
2. 抗サイログロブリン抗体陽性
3. 細胞診でリンパ球浸潤を認める

1) 慢性甲状腺炎 (橋本病)

- a) および b) の1つ以上を有するもの

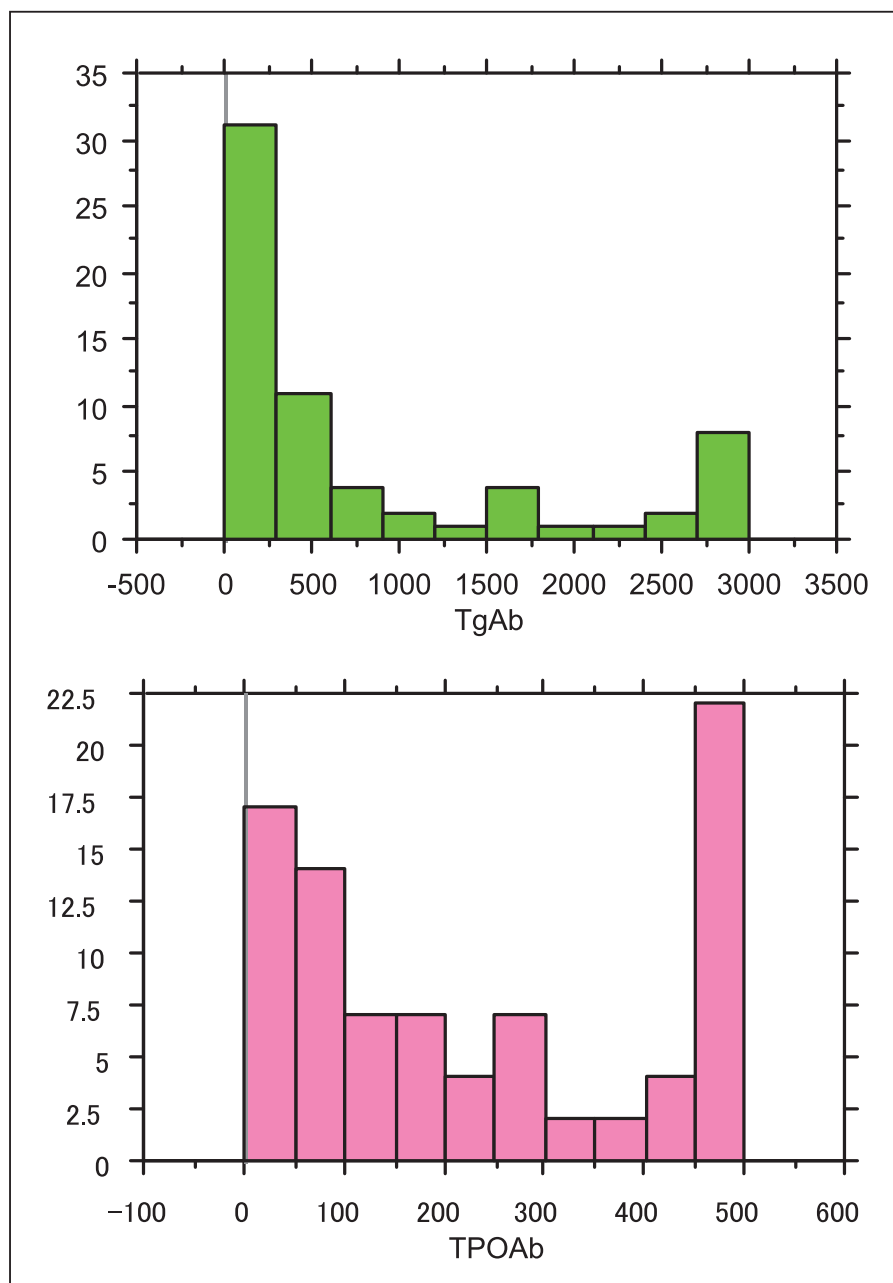


図1 TgAbとTPOAbの度数分布

例中9例（11%）であった。問診表による喫煙は「ある」が27例（24%）,「なし」が85例（76%）, また花粉症は「ある」が51例（47%）,「なし」が57例（53%）であった。

【測定方法】

free T 3（正常範囲 2.2-4.10 pg/mL）, free T 4（0.70-1.80 ng/dL）, TRAb（<2.0 IU/L）, TgAb（=<546 IU/mL）, TPOAb（=<94 IU/mL）は院内でCLEIA法（ルミパルス・プレストII

で測定した。TSAb（2014年7月初旬までは正常範囲=<180%（測定法1；TSAb（1））, 中旬以降は正常範囲=<120%（測定法2；TSAb（2）¹⁾とIgE（=<173 IU/mL）はSRLで測定した。甲状腺重量の測定は既報の方法^{2,3)}で行った。

【統計的検討】

分割表の検定はカイ2乗検定を、2群間の比較はノンパラメトリック分析のマン・ホイットニーU検定を用いた。データ解析はスタットビ

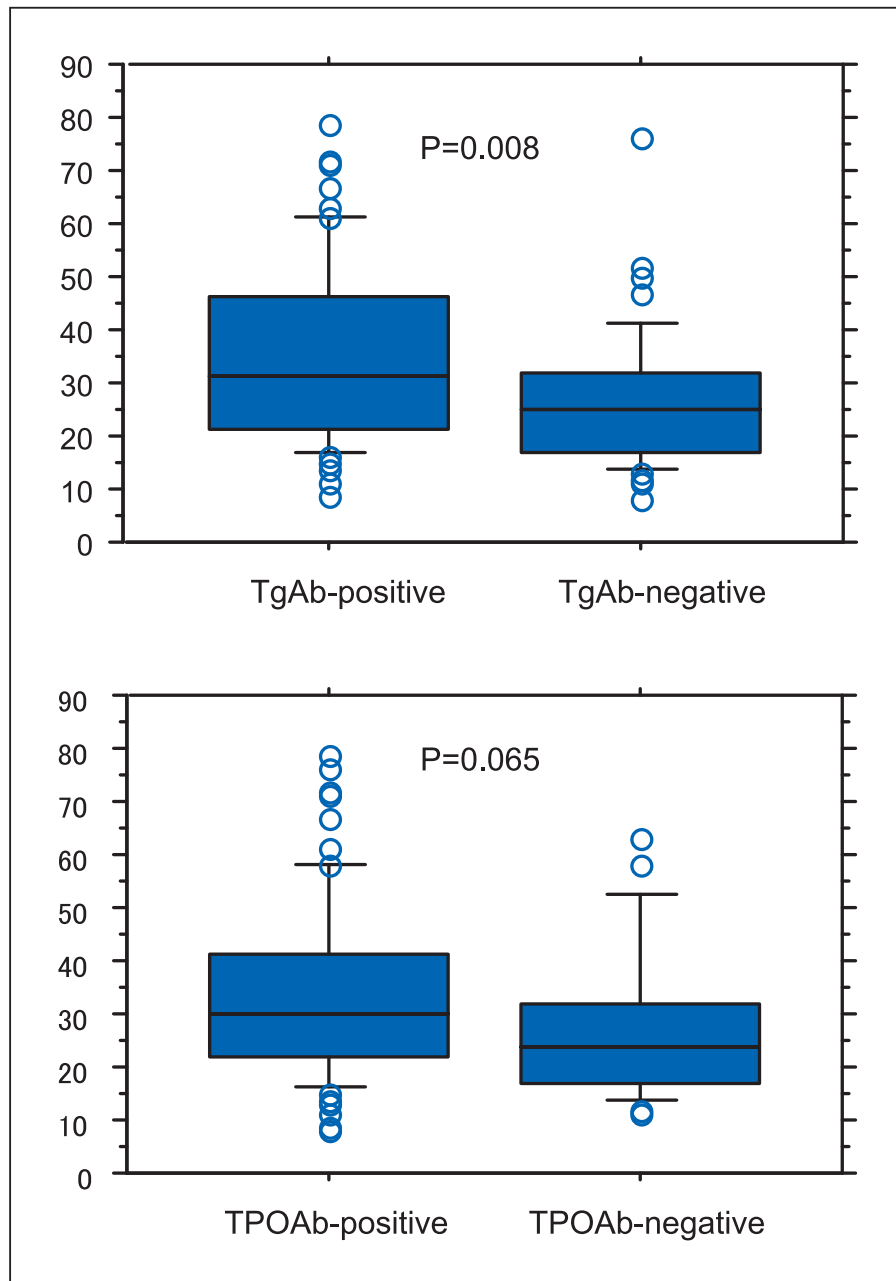


図2 TgAb/TPOAb 陽性・陰性群における甲状腺重量

ュー5.0 (SAS Institute Inc.) を用い、 $p < 0.05$ の時、有意と判定した。

free T₃, TRAb, TgAb, TPOAbが測定上限 (それぞれ30 pg/mL, 50 IU/L, 3,000 IU/mL, 500 IU/mL) を超えた例では, 30.1 pg/mL, 50.1 IU/L, 3,001 IU/mL, 501 IU/mL, の値を用いて統計処理を行った。またTgAbの測定下限 (10 IU/ml) 未満の例は 5 IU/mLの値を用いた。

【結 果】

1) TgAbとTPOAb

TgAb陽性は113例中65例 (58%), 陰性は48例 (42%) であった。また, TPOAb陽性は113例中86例 (76%), 陰性は27例 (24%) であった。TgAbとTPOAbの抗体価の度数分布を図1に示す。TgAbでは低い抗体価を示す例が多いが, TPOAbではTgAbほどの偏りは示さなかった。TPOAbでは高抗体価を示す例がTgAbと比較

表2 TgAb陽性・陰性とTPOAb,性別,タバコ,花粉症(A), TPOAb陽性・陰性と性別,タバコ,花粉症(B)

(A)TgAb				(B)TPOAb			
				TPOAb			
				positive		negative	
positive	57	8	p = 0.008				
negative	29	19	n = 113				
				男女別			
		male	female			male	female
positive	10	55	p = 0.45	positive	17	69	p = 0.30
negative	10	38	n = 113	negative	3	24	n = 113
				タバコ			
		(+)	(-)			(+)	(-)
positive	15	49	p = 0.84	positive	21	64	p = 0.79
negative	12	36	n = 112	negative	6	21	n = 112
				花粉症			
		(+)	(-)			(+)	(-)
positive	29	33	p = 0.91	positive	37	46	p = 0.32
negative	22	24	n = 108	negative	14	11	n = 108

すると明らかに多かった。TgAbとTPOAbが共に陽性は57例(50%)、共に陰性は19例(17%)、TgAbのみ陽性は8例(7.1%)、TPOAbのみ陽性29例(26%)であった。カイ2乗検定では有意の関係であった(表2)。

2) TgAb陽性群とTgAb陰性群の臨床的比較(表3, 図2)

表に示したごとく、TgAb陽性群での甲状腺重量は陰性群より有意に重く(図2)、TPOAb抗体価もTgAb陰性群との比較では高値を示した。一方、body mass index (BMI)、年齢、free T3、free T4、TRAb、TSA b、Tc-甲状腺摂取率、IgEはTgAb陽性群とTgAb陰性群では差を認めなかった。

3) TPOAb陽性群とTPOAb陰性群での臨床的比較(表4, 図2)

TPOAb陽性群ではTgAb抗体価がTPOAb陰性群より高値を示したが、他の検討項目では両群間に差は認めなかった。

4) 性別、喫煙の有無、花粉症の有無でのTgAbとTPOAb(表2)

カイ2乗検定での結果ではTgAb陽性群と陰性群では性別、喫煙の有無、花粉症の有無との間に有意な関係は認めなかった。TPOAb陽性群と陰性群でも同様の結果であった。

【考 察】

今回のバセドウ病113例の検討では、TgAb陽性は65例(58%)、TPOAb陽性は86例(76%)であった。バセドウ病患者82例を、ルミパレスfで検討した吉村ら成績でもTgAbとTPOAbの陽性率はそれぞれ73%、80%と報告されている。

表3 TgAbと各種甲状腺パラメーターとの関係

TgAb		TgAb-positive				TgAb-negative				p value##
		中央値	IQR#	範囲	n	中央値	IQR#	範囲	n	
BMI	kg/m ²	20.905	4.185	14.6 - 33.05	64	20.64	3.31	13.48 - 30.00	48	0.31
年齢	YR	42	26.75	12 - 73	65	47.5	25.5	9 - 80	48	0.18
thyroid weight	g	31	25.25	9 - 79	59	25	15	8 - 76	42	0.008
free T3	pg/mL	14.5	11.125	4.33 - >30	64	14.66	10.785	4.02 - >30	48	0.96
free T4	ng/dL	4.14	3.393	1.02 - 8.42	65	3.72	2.305	1.36 - 9.65	48	0.55
TRAb	IU/L	12.03	24.748	0.97 - >50	65	10.915	16.08	0.4 - 49.5	48	0.28
TSAb (1)	%	659	622	110 - 1,735	14	425	792.5	143 - 2,525	7	0.55
TSAb (2)	%	551	1,128	111 - 5,095	50	619.5	1,201.50	170 - 3,356	40	0.61
Tc-uptake	%	7.67	7.053	1.25 - 29.38	49	9.43	9.045	1.25 - 34	36	0.64
IgE	IU/mL	162	481.025	2.5 - 3,750	63	164	379.4	9.9 - 1,480	46	0.86
TgAb	IU/mL	384.2	1,177.20	59.2 - >3,000	65	12.9	19.1	<10 - 52.9	48	<0.001
TPOAb	IU/mL	218.9	421.2	1.9 - >500	65	22.05	80.55	1.7 - >500	48	<0.001

#: 四分位間の範囲, ##: マン・ホイットニーU検定

表4 TPOAbと各種甲状腺パラメーターとの関係

TPOAb		TPOAb-positive				TPOAb-negative				p value##
		中央値	IQR#	範囲	n	中央値	IQR#	範囲	n	
BMI	kg/m ²	20.95	4.462	14.6 - 33.05	85	20.5	3.12	13.48 - 27.47	27	0.082
年齢	YR	44	25	12 - 73	86	44	28.5	9 - 80	27	0.77
thyroid weight	g	30	19.25	8 - 79	77	24	15	11 - 63	24	0.065
free T3	pg/mL	14.56	11.225	4.33 - >30	85	14.23	10.462	4.02 - >30	27	0.97
free T4	ng/dL	4.135	2.92.	1.18 - 8.1	86	3.66	2.313	1.02 - 9.65	27	0.75
TRAb	IU/L	11.5	19.26	0.4 - >50	86	9.82	22.55	1.25 - >50	27	0.44
TSAb (1)	%	653	756.25	110 - 2,525	17	484.5	734.5	143 - 1,007	4	0.53
TSAb (2)	%	580	1,225.75	111 - 5,095	67	513	1038	167 - 2,057	23	0.44
Tc-uptake	%	8.19	12.758	1.25 - 34	67	7.29	5.53	1.25 - 25.89	18	0.28
IgE	IU/mL	163	385.025	7.9 - 3,750	83	190	450.5	2.5 - 1,060	26	0.81
TgAb	IU/mL	171	546.3	<10 - >3,000	86	13.1	50.525	<10 - >3,000	27	<0.001
TPOAb	IU/mL	178.6	383.9	10.8 - >500	86	2.9	2.85	1.7 - 9.2	27	<0.001

#: 四分位間の範囲, ##: マン・ホイットニーU検定

未治療バセドウ病ではTPOAb陽性の頻度はTgAbより高いと考えられる。

今回の検討では、未治療バセドウ病ではTgAb陽性群では陰性群より甲状腺重量が重い成績であった。しかしながら、甲状腺重量以外の甲状腺関連パラメーター（TPOAbを除く）との関連はTgAb陽性・陰性では認めなかった。しかしながら、甲状腺重量とTgAbが直接影響しているとは考えにくい。以前、我々は、バセ

ドウ病の血中アドレノメデュリンを検討した多変量解析で、アドレノメデュリン濃度を規定する因子としてfree T3と甲状腺重量であることを報告²⁾し、甲状腺重量測定が臨床上大切であることを強調した。今回、データに示さなかったが、男性の甲状腺重量は女性の甲状腺重量より有意に重かった（中央値；男 33g, 女26g, p=0.0020, マン・ホイットニー検定）。しかし、男女間でTgAb抗体陽性・陰性頻度（および

TPOAb抗体陽性・陰性頻度)に差を認めていない。今後、症例を追加し更に検討したい。カイ2乗検定からもTgAbとTPOAbの両抗体の産生(代謝)には密接な関係があることが考えられた。

バセドウ病と喫煙^{4,5)}、またバセドウ病と花粉症^{6,7)}との関係は良く知られているので、問診票による喫煙の有無、花粉症の有無とTgAb陽性・陰性、またTPOAb陽性・陰性との関係をカイ2乗検定で検討した。その結果、これらに間では有意の関係は認められず、これらの生活習慣や病態がTgAbやTPOAbに対して影響を与えていないと考えられた。また、バセドウ病のIgEとの関連も報告^{8,9)}されているが、TgAbやTPOAbとの関係は認められなかった。

TgAbとTPOAbが生体内でどのような役割を果たしているか、詳細は明らかに解明されていない。血中のTPOAbやTgAbと甲状腺内へのリンパ球浸潤の間には密接な関係があると報告¹⁰⁻¹²⁾されている。また、TPOAbやTgAbの有無や治療による推移が、バセドウ病の寛解や再発と関係するとの報告も見られる。古くは、1989年、Takaichiら¹³⁾は、メルカゾール®で2年間治療したバセドウ病患者の再発を、凝集法で測定したTGHA(TgAb)とMCHA(抗マイクロゾーム抗体)の推移から3グループに分けて検討している(グループ1は33名、TGHAとMCHAは全経過陰性、グループ2は48名、全経過TGHA陰性、MCHA陽性、グループ3は36名、全経過TGHAとMCHA陽性)。その結果、再発率はグループ1では13/33、39%、グループ2は13/48、27%、グループ3は4/36、11%であり、治療前、治療中にこれらの抗体が陰性であると再発率が高く、陽性だと再発率が低いと報告した。測定法が進歩した近年の、2014年、Stefanicら¹⁴⁾は、治療前のTPOAb陽性がバセドウ病患者の長期寛解を示唆する一つの指標であると報告し、2017年、Katahiraら¹⁵⁾は治療前のTgAbが比較的低値だと抗甲状腺治療で寛解に入りやすく治療抵抗性であると報告した。KatahiraらのFigure 2(治療抵抗性100例と反応性61例の2群でのTgAbの治療前基礎値を打

点で示した図)から、TgAb陰性は総数161例中30例。その内、27例(90%)が抵抗性の群であった。TgAb陽性は図の打点の詳細が分からないが、抵抗性群の総数100名からするとTgAb陽性は計算上73名、また反応群総数61例からはTgAb陽性は計算上58名となる。その仮定ではTgAb陽性131例中58名(44%)が治療反応群となる。TgAb陰性では治療抵抗性であるが、TgAb陽性では一概に治療反応性とは言えない成績と思われる。また、Lantz Mら¹⁶⁾はバセドウ病診断時、TRAb高値 および/またはTPOAbが低値の時、その後バセドウ病眼症を発症しやすいとも報告している。TgAb陰性ではサイログロブリン測定に影響は無いので、TgAb陰性群での、抗甲状腺剤治療に伴うサイログロブリン値の推移と治療抵抗性や反応性についても興味をもたれる。

【最後に】

今回の検討から、未治療バセドウ病でのTgAbとTPOAbはほとんどの甲状腺関係のパラメーターとは関係は認められず、臨床的にはほぼ独立した因子と考えられた。今後、これら抗体の有無、また抗体価、また治療に伴う推移、また他の項目と合わせた検討が、バセドウ病の病態や治療に対して、更なる有益な情報を臨床の場面に提供する可能性があり、今後検討していきたい。

文 献

- 1) 上條佳一, 村山寛, 富樫和美: ブタ甲状腺細胞を用いたTSAbバイオアッセイ - 改良法の基礎的・臨床的研究. 医と薬 71(5): 903-911, 2014
- 2) Nakamura S, Isaji M, Ishimori M: Plasma adrenomedullin concentration in patients with Graves' disease. Intern Med 43(7): 628-629, 2004
- 3) Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, et al: Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. J Clin Endocrinol Metab 81(9): 3257-3260, 1996
- 4) Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk

- of Graves' disease. *JAMA* 269(4) : 479-482, 1993
- 5) Wiersinga WM : Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79(2) : 145-151, 2013
- 6) Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, et al : Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 77(6) : 1667-1670, 1993
- 7) Amino N, Hidaka Y, Takano T, et al : Association of seasonal allergic rhinitis is high in Graves' disease and low in painless thyroiditis. *Thyroid* 13(8) : 811-814, 2003
- 8) Sato A, Takemura Y, Yamada T, et al : A possible role of immunoglobulin E in patients hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 84(10) : 3602-3605, 1999
- 9) Yamada T, Sato K, Komiya I, et al : An elevation of serum immunoglobulin E provides a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 85(8) : 2775-2778, 2000
- 10) Paschke R, Vogg M, Swillens S, et al : Correlation of microsomal antibodies with the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 77(4) : 939-943, 1993
- 11) Maagoe H, Reintoft I, Christensen HE, et al : Lymphocytic thyroiditis. I. correlation between morphological, immunological and clinical findings. *Acta Med Scand* 201(4) : 299-302, 1977
- 12) Yoshida H, Amino N, Yagawa K, et al : Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland : studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 46(6) : 859-862, 1978
- 13) Takaichi Y, Tamai H, Honda K, et al : The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 68(6) : 1097-1100, 1989
- 14) Stefanic M, Karner I : Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients. *J Endocrinol Invest* 37(1) : 71-77, 2014
- 15) Katahira M, Ogata H : Thyroglobulin autoantibodies are associated with refractoriness to antithyroid drug treatment for Graves' disease. *Intern Med* 55(12) : 1519-1524, 2016
- 16) Lantz M, Planck T, Asman P, et al : Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 122(2) : 113-117, 2014