

第42回 日本臨床検査自動化学会
ランチョンセミナー

甲状腺疾患と抗TSHレセプター抗体 — 診療前検査の意義 —

【講演者】 浜田 昇 先生 (すみれ病院 院長)

【座長】 村上 正巳 先生 (群馬大学大学院医学系研究科 教授)



東ソー株式会社

TOSOH

ご略歴

1971年 大阪市立大学医学部卒業

- ・臨床研修後、内分泌学特に甲状腺学を専攻し、
- ・東京都渋谷区の伊藤病院
- ・東京大学第三内科で甲状腺学の臨床および研究を積む

1980年 大阪市立大学医学部第二内科助手

- ・在職中に米国シカゴ大学内科（甲状腺学）に2年間留学。この間に甲状腺マイクロゾーム抗原を同定し、その本体が甲状腺ペルオキシダーゼであることを明らかにした。

1989年 大阪市立大学第三内科講師

1991年 大阪福祉事業財団すみれ病院院長

2010年 一般社団法人すみれ甲状腺グループ代表理事

2010年 日本甲状腺学会 三宅賞 受賞



浜田 昇

(はまだ・のぼる)

すみれ病院 院長

日本内科学会 認定内科医、日本内分泌学会 内分泌・代謝科専門医、
日本甲状腺学会専門医、日本内分泌学会 代議員、日本甲状腺学会 評議員、
米国内分泌学会 会員、米国甲状腺学会 会員、

主な著書

- ・甲状腺疾患診療パーフェクトガイド
- ・甲状腺の病気パーフェクトアンサー 106

(いずれも診断と治療社)

はじめに

TSHレセプター抗体（TRAb）検査は、バセドウ病の診療に非常に大事な検査です。薬を始めるかどうか、中止するか、あるいは、薬以外の治療法、手術やアイソトープ治療に変更するかといったような様々な場面で治療方針の決定に使われます。そのTRAbが短時間にフルオートで測定できるようになり診療前にTRAb値がわかるようになりました。その有用性をお話ししたいと思います。

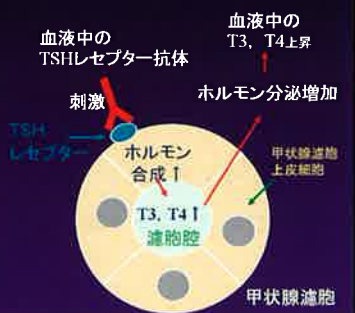
I 診療前TRAb検査の有用性を理解するための基礎知識

TRAbとは？

TRAbは、濾胞細胞膜にあるTSHレセプターに対する抗体です。レセプターに結合して甲状腺を刺激します。甲状腺ホルモンの合成が上がって分泌が増加して血液中の濃度が上がることから、バセドウ病の甲状腺機能亢進症の原因と考えられている抗体です。

抗TSHレセプター抗体とは

- TSHレセプター抗体は、甲状腺濾胞細胞膜にあるTSHレセプターに対する抗体で、
- レセプターに結合して、甲状腺を刺激する。
- バセドウ病の甲状腺機能亢進症の原因になっている抗体と考えられている。



バセドウ病とは？

よく、甲状腺機能亢進症というとバセドウ病、甲状腺ホルモンが高いからバセドウ病と間違われることがありますが、図に示す通り、血液中の甲状腺ホルモンが過剰になる疾患は非常にたくさんあります。その中でTRAbが甲状腺を刺激して機能亢進になる疾患が

バセドウ病です。バセドウ病は甲状腺機能亢進によって血液中の甲状腺ホルモンが過剰になる疾患の中で代表的な疾患です。

バセドウ病とはどんな病気？

- 甲状腺機能亢進症＝バセドウ病ではなく、また甲状腺ホルモンが高いからバセドウ病でもない。
- 血液中の甲状腺ホルモンが過剰になる疾患が沢山あって、その中には、甲状腺機能の亢進によるものと、亢進によらないものがあるが、
- **バセドウ病は、TSHレセプター抗体が甲状腺を刺激する為に甲状腺ホルモンの合成が高くなって血液中のホルモンが過剰になる疾患である。**

甲状腺機能亢進によるもの

- バセドウ病
- 機能性結節性甲状腺腫
- 胎状奇胎、絨毛上皮腫
- 妊娠甲状腺中毒症
- 機能性悪性腫瘍
- 非自己免疫性常染色体優性甲状腺機能亢進症
- 原発性甲状腺腫

甲状腺機能亢進によらないもの

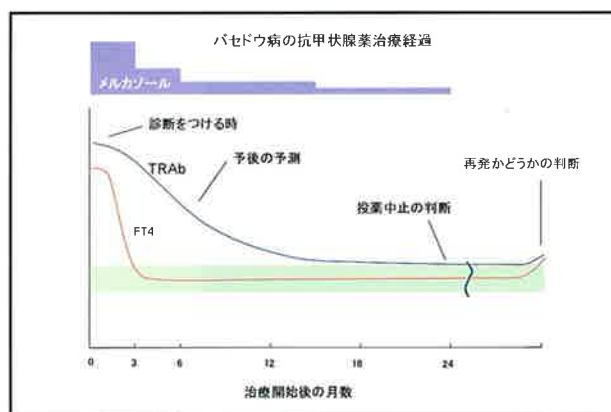
- 無痛性甲状腺炎
- 亜急性甲状腺炎
- 医原性甲状腺中毒症
- 薬剤性甲状腺炎、甲状腺腫瘍の梗塞、放射線性甲状腺炎

TRAbを測定して何がわかるか？

TSHレセプターに対する自己免疫があるかどうか、その程度の強さがわかります。つまり、バセドウ病の診断に使われますし、バセドウ病の活動性の強さがわかるということです。

TRAb測定の有用性について

これを実際の臨床経過を挙げて具体的にみます。



この図はバセドウ病の抗甲状腺薬治療の経過を簡単に示したものです。メルカゾールという抗甲状腺薬を服用しますと高くなっていった血中のFT4は、1～2カ月で大体正常になります。その後メルカゾールの投与量を調節することによって、甲状腺機能は正常の状態がずっと続いていきますが、TRAbは、なかなか正常

甲状腺疾患と抗TSHレセプター抗体 —診療前検査の意義—

値にならないで、ゆっくり、ゆっくりと下がっていきます。そして、2年くらい経って、うまくいくケースでは、TRAbが陰性に近くなりまして、そこでお薬を中止します。うまくいく人は、薬を中止した後も甲状腺機能は正常を保ち寛解に入りますが、中には甲状腺ホルモンが上昇してくることもあります。

TRAbをどんな場面で測るのか、どこにTRAb測定の有用性があるかといいますと、まず、①バセドウ病かどうか診断をつけるときです。次に、②半年ぐらい治療してしまっていて、このバセドウ病は薬で治りそうなのかどうかということ予測するとき。それから、③バセドウ病がよくなって来て薬を中止していかどうかを判断するとき。あと1つは、④お薬を中止して様子を見て急に甲状腺ホルモンが上がってきたときにバセドウ病が再発したのかそうではないのかを判断するときです。そういう主に4つの場面①鑑別診断、②予後の予測、③投薬中止の判断、④再発かどうかの判断に使われます。

Eテスト「TOSOH」II (TRAb) の測定原理



固相化されたTSHレセプターを封入した凍結乾燥された試薬があります。この試薬に患者の血清を加えます。そうすると患者の血清中のTRAbがTSHレセプターに結合します。10分間インキュベーションの後、洗浄工程で干渉物質を洗い流します。次に、アルカリ性ホスファターゼを標識したヒト抗TSHレセプターモノクローナル抗体であるM22を加えますと、患者のTRAbが結合していないTSHレセプターに結合します。ここでまた10分間インキュベーションし

ます。そして、余分なものを洗い流しまして、残った、標識したM22の量を測定するアッセイ法になります。

Eテスト「TOSOH」II (TRAb) の特徴

このアッセイの特徴ですが、非常にいい点があるのではないかと思っています。1つは、2ステップであり検体成分の影響を受けにくいということです。そして、トータル35分間という短い時間で測れること、それから、凍結乾燥した試薬を直接フルオートの測定系に用いることができるので試薬調製の必要がないことです。もう1つ、1検体ごとの測定が可能であることで、これは、我々が患者さんを診ていまして、非常にありがたいことです。

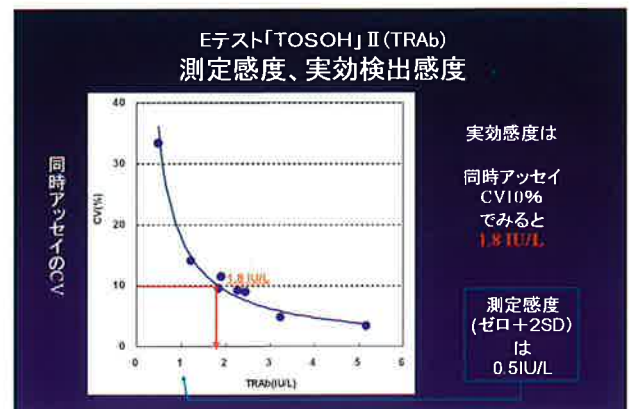
診療前TRAb測定 (TOSOH TRAb) の特徴

- 2ステップ、検体成分の影響を受けない
- 35分という短い時間で測定できる
- 試薬調製の必要がない*
- 一検体ごとの測定が可能*

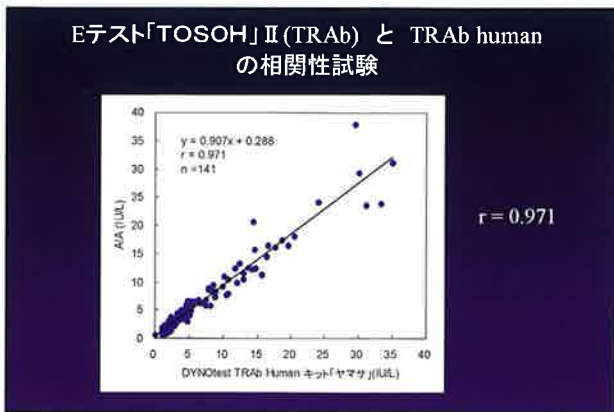
*凍結乾燥した試薬を直接フルオートの測定系に用いることができるため

Eテスト「TOSOH」II (TRAb) の感度と相関性

試薬の測定感度と実効検出感度ですが、測定感度は、ゼロ+2SDが0.5 IU/L。同時アッセイのCV = 10%を実効感度としますと、実効感度は1.8 IU/Lになります。



TRAb Humanとの相関をみたものです。相関係数が非常に高く、 $r = 0.971$ です。



II 診療前 TRAb 検査の有用性 実際のデータの紹介

① 『鑑別診断』への適用検討

それでは、いよいよ本題に入ります。甲状腺ホルモンが過剰な患者さんが来られますと、図に示すような症状が非常に強いものですから、早く治療して欲しいと言われます。

甲状腺ホルモンが過剰 (FT3 ↑、FT4 ↑、TSH ↓) の患者さんが受診されました

- 患者さんは症状が強いため早く治療を開始して欲しい、
- しかし、血中甲状腺ホルモン値を上昇させる疾患はたくさんあります。
- 甲状腺がびまん性に腫れていれば、バセドウ病として、これまですぐに治療されたりしていましたが、
- バセドウ病と言える確証はありませんし、無痛性甲状腺炎の鑑別は絶対に必要です。

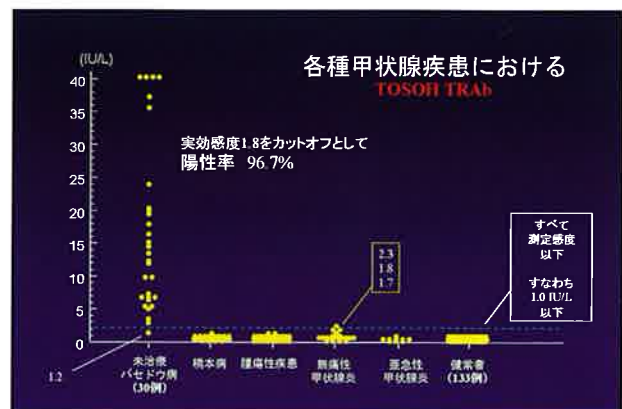
でも、血中甲状腺ホルモンを上昇させる疾患は、たくさんあるわけです。直ぐに治療を開始するわけにはいきません。特に、治療方針の異なる無痛性甲状腺炎の鑑別は絶対にしないといけません。

バセドウ病と無痛性甲状腺炎はどうして間違われやすいかといいますと、両方とも血液中の甲状腺ホルモンは上昇していて、甲状腺はびまん性に腫れています。それと、両方とも甲状腺を触っても痛みがありません。

このように良く似ているので、見ただけではわかりません。無痛性甲状腺炎なのにメルカゾールを投与されて、無顆粒球症が発症して凄く重症になって入院されたり、あるいは、肝障害が出たりして大変なことになった患者さんを見ることがあります。必要のない薬を投与して副作用が出ますと、大変なことになります。

バセドウ病と無痛性甲状腺炎の一番の違いはヨードを取り込むかどうかですが、これを見る検査はちょっと面倒です。ヨード制限を1週間くらいしてから、アイソトープを扱える施設に行って検査を受けないといけません。ですから、もう1つの違いであるTRAbが有るか無いかということを見て両者の鑑別をします。

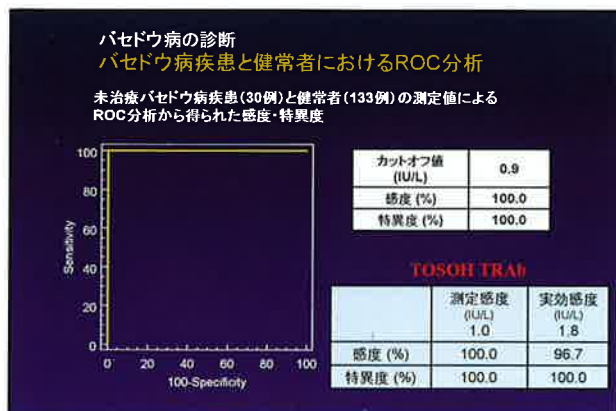
甲状腺中毒症の鑑別診断にこの東ソーのTRAb測定キットが有用なのかどうか、一定期間にすみれ病院を受診した未治療の甲状腺中毒症の患者さんを全て集めてチェックしてみました。



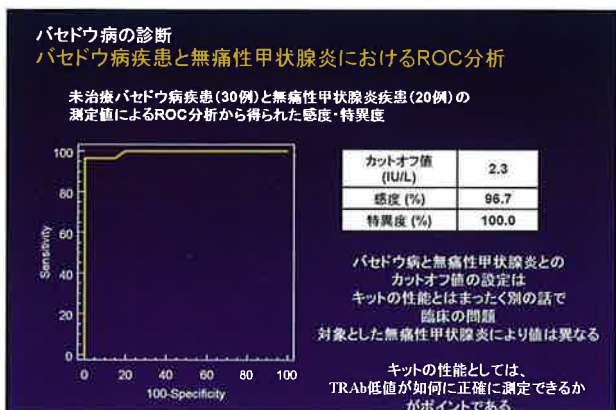
そうしますと、バセドウ病は33例中1例だけ1.2 IU/Lの人がいましたが、他はすべて実効感度の1.8 IU/Lのラインを超える値でした。実効感度1.8 IU/Lをカットオフ値とした場合、陽性率が96.8%で非常に高い値です。これに加えて、このキットの優れた点は、健康者は、全て1.0 IU/L以下であったことです。そうしますと、1.2 IU/Lの値も陽性と言えなくはないということです。橋本病は全例低い値ですし、腫瘍も低い値です。亜急性甲状腺炎は甲状腺が破壊されるため一時的にTRAbが陽性になることはありますが、今回の対象では陽性の人はいませんでした。無痛性甲状腺炎も、あまり高い人はいませんでした。当然のこととして、1.7 IU/Lから2.3 IU/Lくらいの値はみられま

した。

バセドウ病と健常者におけるROC分析をしてみると、カットオフ値が0.9 IU/Lで感度100%、特異度100%になっています。測定感度を1.0 IU/Lとしますと、感度、特異度は100%ということになりますし、実効感度1.8 IU/Lでも、感度は96.8%と非常にいい値になっています。



バセドウ病と無痛性甲状腺炎の分離ができるかどうか、ROC分析してみますと、カットオフ値を2.3 IU/Lとした時に感度が96.8%、特異度100%になりました。

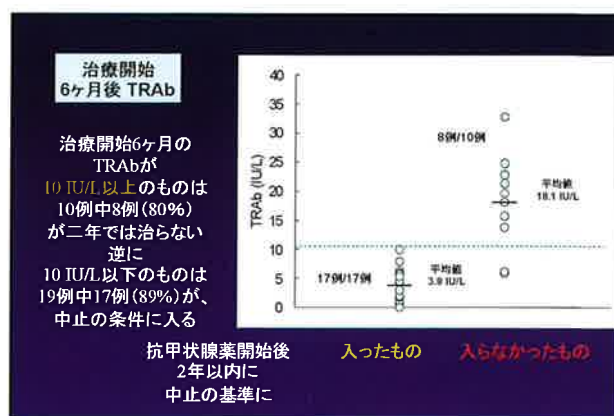


我々のような専門家でも、バセドウ病と無痛性甲状腺炎の鑑別は実際に診ていて悩むことが多く、以前はFT₃とFT₄の比とか、甲状腺の中の血流量で判断していましたが、なかなか難しいことがありました。でも、TRAb検査がきちんとできますと治療はし易くなります。

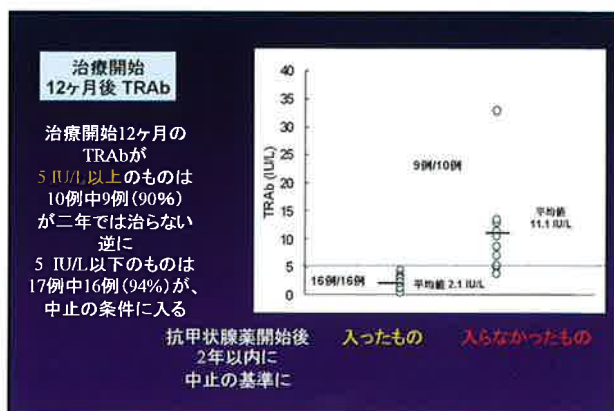
②『予後の予測』への適用検討

抗甲状腺薬を開始したとき、バセドウ病の患者さんで、このまま薬を続けて寛解する可能性があるのかわかを判断できるということは、治療方針を考える上で大変重要なことです。

この図は、抗甲状腺薬治療開始後2年以内にガイドラインの投薬中止の条件に入った19名と入らなかった20名の治療開始後6カ月のTRAb値を比較したものです。



両者には、明らかな差がありまして、抗甲状腺薬開始後2年以内に中止の基準に入ったものは治療開始後6カ月のTRAb値の平均が3.8 IU/L、入らなかったものでは18.1 IU/Lでした。TRAb 10 IU/Lのところを線を引きますと、これ以下のものでは、19例中17例、89%が2年以内に抗甲状腺薬中止の基準に入ることが言えるわけです。



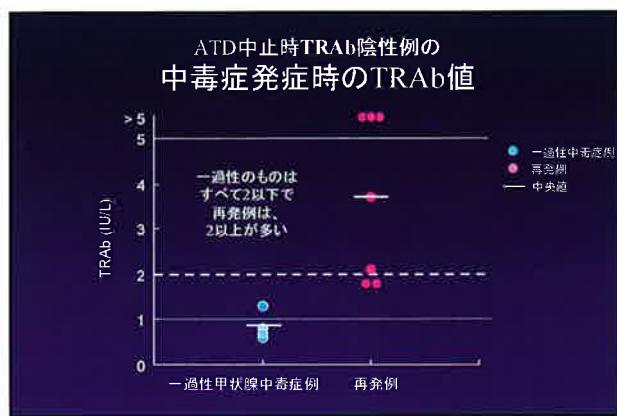
治療開始12カ月後のTRAb値を見ても、やはり抗甲状腺薬開始後2年以内に中止の条件に入ったものは平均が2.1 IU/L、入らなかったものが11.1 IU/Lと明

らかに差がありました。これも5 IU/Lのところを線を引きますと、これ以下のものは17例中16例、94%が中止の条件に入るといことです。逆に言いますと、抗甲状腺薬治療開始後6カ月で10 IU/L、12カ月で5 IU/L以上のものは、寛解し難いということでもあります。このように抗甲状腺薬治療中にTRAb値が分かると、予後予測することが出来るのですが、そのTRAbが診察しているときわかれば、患者さんの治療方針をその場で決定することができます。患者さんと、薬で治りにくい可能性が高いから他の治療法を選ぶかどうかを相談できるわけです。

③『再発かどうかの判断』への適用検討

薬をやめて様子を見てみると、FT₃、FT₄が上昇してくることがあります。この場合、治療の再開が必要なバセドウ病の再発なのか、経過観察でよい一過性のホルモン上昇なのかの鑑別は、治療方針を考える上で極めて重要なことです。

今年6月から8月21日までに受診したバセドウ病1,021名の中で、薬を中止した後、バセドウ病が再発した人が7例、一過性の甲状腺中毒症の人が4例いたのですが、TRAbの値を見ますと、こんなにはっきり差が出ました。



すなわち、一過性のもは、すべて2 IU/L以下で、再発例は2 IU/L以上が多いという結果でした。ということで、再発か一過性の甲状腺ホルモンの上昇かの判断は、TRAbによって可能なことが多いのです。診察時にTRAbがわかることは、患者さんを診察する上で非常に有用性が高いと思います。

④『投薬中止の判断』への適用検討

薬を中止してよいかどうかの判断とは、バセドウ病の寛解の指標に使えるかどうかですが、一般的にバセドウ病の薬を中止する判断はどのようにされているかということをお話ししてみたいと思います。

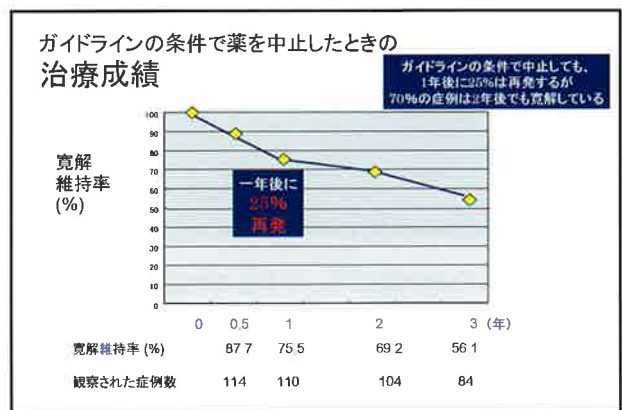
バセドウ病薬物治療ガイドライン「中止の目安」
ステートメント

1. バセドウ病が寛解しているかどうかを正確に判断する方法はまだ見つかっていない。現時点で実際的な方法は、最少量の抗甲状腺薬で一定期間、甲状腺機能が正常であることを確かめた後に、投薬中止を検討することである。
2. 薬物治療中止の目安として簡便さと有用性で、TSH受容体抗体が参考にされている。

TRAbはどの程度有用なのか

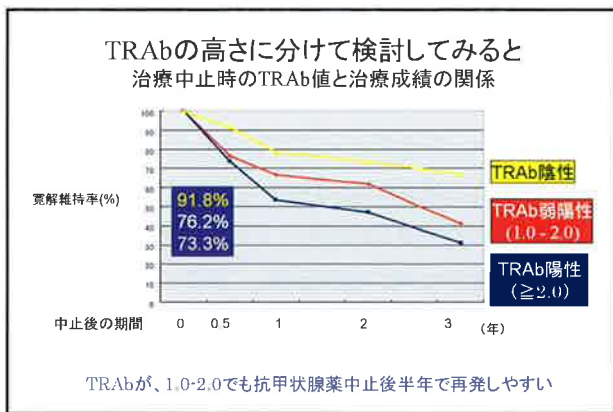
バセドウ病薬物治療のガイドラインで投薬中止の目安としているのは、メルカゾールを隔日1錠で、一定期間、甲状腺機能が正常であることを確かめた後に、投薬中止を検討することです。その時に、ひとつの指標として、簡便さと有用性で、TRAbを参考にしていくわけです。ではTRAbはどのくらい有用なのか。

まず、治療成績です。図に示す通り、ガイドラインの条件で中止しても、25%が1年後に再発するという事です。



このときに、投薬中止時のTRAbの値の高さで寛解率に差が出るかどうかです。中止のときTRAbが、2 IU/L以上の方は再発率が高いのですが、TRAbが1 IU/L~2 IU/Lの人でも、やはりこのように再発率が高いということが言えるわけです。

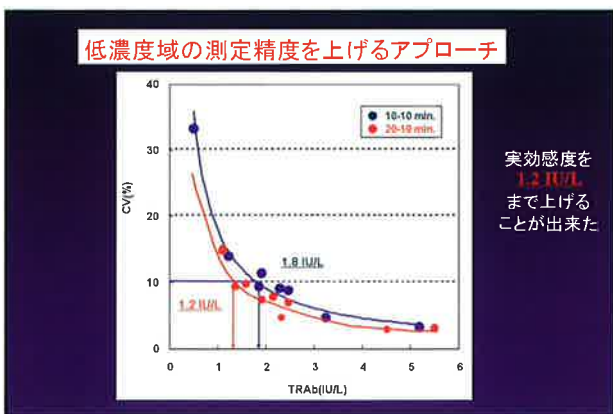
甲状腺疾患と抗TSHレセプター抗体 —診療前検査の意義—



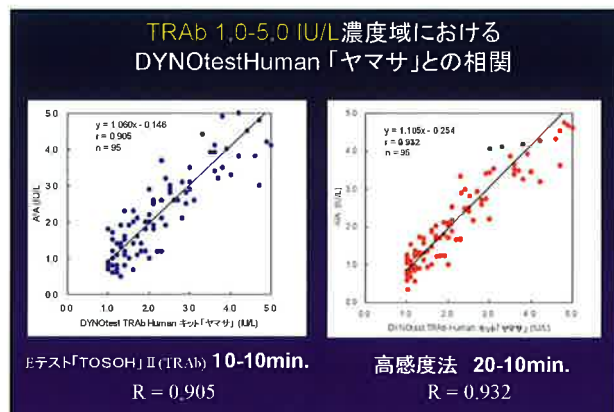
すなわち、中止の判断には、1 IU/L～2 IU/Lのかなり低濃度の TRAb が測定できたほうが良いということになります。

高感度測定キットの検討

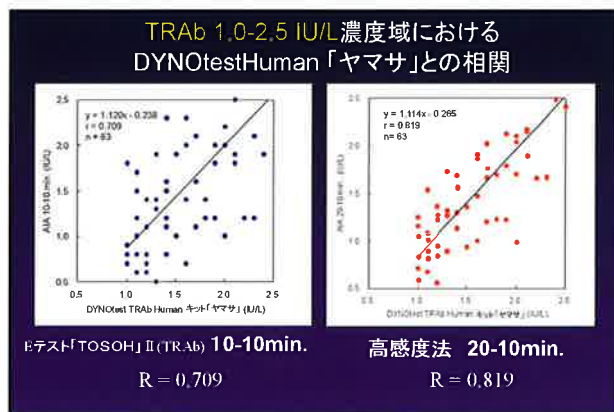
そこで、現行の測定システムで、さらに感度を上げることができないか考えてみました。既に感度を上げる工夫はいろいろとしてきていますので、あとできることとして、患者血中の TRAb との反応時間を2倍の20分間に長くしてみました。合わせて反応液の組成も最適化した結果、実効感度を1.8 IU/Lから1.2 IU/Lまで上げることができました。



TRAb 1.0 IU/L～5.0 IU/Lのかなり低いところの TRAb Human との相関ですが、 $R = 0.905$ から更になくなって $R = 0.932$ 。



それでは、もっと低いところをやってみようと、1.0 IU/L～2.5 IU/Lの相関を見てみますと、高感度法では $R = 0.819$ という凄くきれいな値になりました。



まとめ

TRAb を診療前検査するには4つの有用性があります。

- ①『鑑別診断』甲状腺中毒症の患者を診るとき、バセドウ病かどうかの鑑別診断に使えます。
- ②『予後の予測』バセドウ病の抗甲状腺薬治療開始後に予後予測するときに使えます。
- ③『投薬中止の判断』バセドウ病を抗甲状腺薬で治療中に薬をやめていいかの判断をする。
- ④『再発かどうかの判断』抗甲状腺薬中止後の経過観察中に、ホルモンが上がってきたときに再発かどうかの判断に有用です。

TSHレセプター抗体 (TRAb) 測定が
治療方針を決定する4つの場面における
Eテスト「TOSOH」II (TRAb) の有用性

1. 鑑別診断
2. 予後の予測
3. 投薬中止の判断
4. 再発かどうかの判断

東ソーの TRAb キットは①『鑑別診断』、②『予後の予測』、④『再発かどうかの判断』の場面で有用なキットだと思います。③『投薬中止の判断』にも対応可能なキットであると思いますが、さらに現在検討中の高感度法が完成すれば、投薬中止の判断にも十分使えるようになると思います。

TRAb の診療前検査というのは、バセドウ病における TRAb 測定の有用性のすべてをカバーするのはなかなか難しい方法だと考えられていますが、これであらゆる場面に対応できる診療前 TRAb 検査ができてきたのではないかとということで、大変うれしく思っています。

ご清聴ありがとうございました。

座長 (村上先生)

浜田先生、ありがとうございました。先生には、バセドウ病の基礎的な事柄から始まりまして、今回開発された TRAb のキットの有用性について、最初にバセドウ病の鑑別診断、予後の予測、再発の判断、あるいは、投薬中止の判断等のさまざまな場面で TRAb の測定は非常に有用であるというお話をして頂きました。特に、投薬中止の判断に関しましては、できれば高感度のものが望ましいということでしたが、高感度の測定法も 45 分間で結果が出る方法ということで、非常に期待できそうですね。

浜田先生

そうですね。結果報告までそんなに長くありませんし、僕の考えているアイデアは、もうそろそろ薬をやめようかなと思って診ている患者さんが来られたときは、機械でちょっとスイッチを変えたら高感度のデータも出るようになっていけば、大変有用なのではないかと思っています。

座長 (村上先生)

ありがとうございました。我々も、キットが改良されてきてまして、かなり期待できるのではないかという感触を持っております。

では、ご質問もあるかと思いますが、ちょうど時間ですので、これもちましてランチョンセミナーを終えさせていただきたいと思います。

浜田先生、本当にわかりやすいご講演をありがとうございました。



TOSOH

製造発売元

東ソー株式会社

バイオサイエンス事業部

東京本社 営業部	☎(03)5427-5181	〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
大阪支店 バイオサイエンスG	☎(06)6209-1948	〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-4-9
名古屋支店 バイオサイエンスG	☎(052)211-5730	〒460-0003 名古屋中区錦1-17-13
福岡支店	☎(092)781-0481	〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
仙台支店	☎(022)266-2341	〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
山口営業所	☎(0834)63-9888	〒746-0015 山口県周南市清水1-6-1
カスタマーサポートセンター	☎(0467)76-5384	〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川12743-1
バイオサイエンス事業部ホームページ	http://www.tosoh.co.jp/science/	