

TSH 受容体阻害型抗体 TSBAb が陰性化し、刺激型抗体 TSAb が出現して甲状腺機能低下症が改善した自己免疫性甲状腺疾患の1例

野 津 和 巳¹⁾⁴⁾ なか た のり こ¹⁾³⁾ やま もと かず ひこ²⁾
あ だち な お こ⁴⁾ な が さ わ あ つ し⁴⁾ な び か さ と し⁴⁾
足 立 奈 緒 子⁴⁾ 永 澤 篤 司⁴⁾ 並 河 哲 志⁴⁾

キーワード：TSH 受容体阻害型抗体 TSBAb, 原発性甲状腺機能低下症,
TSH 受容体抗体 TRAb, TSH 受容体刺激型抗体 TSAb

要 旨

成人における原発性甲状腺機能低下症の原因は、その多くが橋本病である。今回、TSH 受容体阻害型抗体 (TSBAb) による原発性甲状腺機能低下症を呈したまれな症例を経験した。TSBAb の消長については、その症例数が少ないこともあり、十分には明らかになっていない。本症例は14年間の経過観察中に、TSBAb が陰性化し、刺激型抗体 (TSAb) 陽性化と甲状腺機能が改善するという極めて興味深い経過を呈した症例であった。

はじめに

日常診療において、血液中の甲状腺ホルモンが低値を示した場合、甲状腺機能低下症として、甲状腺ホルモン剤による補充療法を開始することが一般的である。病名を甲状腺機能低下症として、そのまま生涯、甲状腺ホルモン剤を継続する臨床医も多い。しかしながら、甲状腺機能低下症を呈する場合、原発性あるいは続発性を鑑別すると同時に、病因論的に橋本病にともなうものか、薬剤

性などその他の原因によるものかなど追及すべき問題点が多い。そのことによって、単なる甲状腺機能低下症として甲状腺ホルモン剤による加療継続のみでよいかが問題となる。一般に、成人の原発性甲状腺機能低下症では、橋本病 (慢性甲状腺炎) にともなうものが最も多いことは周知のごとくである。他に、バセドウ病や甲状腺腫瘍での甲状腺切除術にともなうもの、あるいは放射性ヨード治療によるものなどがある。橋本病と診断することは、将来的に悪性リンパ腫¹⁾などを発症する可能性があること、その他の自己免疫性疾患を合併することがあることなどに注意して、継続観察加療をすることとなる。薬剤性²⁾の場合には、原因となる薬剤を中止することにより改善する可能性がある。また最近よく注目されるように

Kazumi NOTSU et al.

1) 大学前のつ内科クリニック

2) 同 婦人科

3) 松江生協病院内科

4) 島根県立中央病院内分泌代謝科

連絡先：〒690-0825松江市学園2丁目27-17

医療法人 大学前のつ内科クリニック

なってきた免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫性甲状腺疾患³⁾, 下垂体疾患などにも注意が必要となっている。

今回の症例は, TSH 受容体阻害型抗体 TSBAb が陽性であり, なおかつ抗甲状腺抗体が陽性であった。橋本病の一亜型として, TSBAb 陽性の原発性甲状腺機能低下症がある。今回経過観察中にこれらの抗体が陰性化し, なおかつ刺激型抗体 (TSAb) が陽性となった興味ある症例を経験したので報告する。

症 例

症例は20代の女性で, 主訴は顔面および四肢の浮腫。母親に甲状腺疾患があるが, 詳細は不詳であった。既往歴としては子宮頸癌円錐切除術がある。200×年4月(20歳代)より, 顔面及び四肢浮腫を認め近医受診。TSH 高値, FT4 低値と臨床症状をともなった, 顕著な原発性甲状腺機能低下症を認めたため, 紹介受診となった。耐寒性の低下をともない, 精査加療目的に入院となった。入院時現症では, 身長が156.2cm, 体重54.8kg, BMI は22.5kg/m² で肥満はなかった。体温は36℃, 血圧115/80mmHg で正常, 脈拍76/分で不

整脈もなかった。貧血や黄疸も認めなかった。甲状腺の腫大も認めなかった。手指振戦はなかったが, 手背および下肢に軽度の浮腫を認めた。

表1に初診時の甲状腺関連検査を示した。TSH は 357 μIU/L で著明に上昇し, FT3 は0.4 pg/ml, FT4 は 0.3 ng/dl で著明に低下していた。抗甲状腺サイログロブリン抗体 TgAb, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 TPOAb のいずれもが陽性であった。TSH 受容体抗体 (TRAb) は 93.8% (正常 15.0%未満) で陽性であった。刺激型抗体 (TSAb) は 139%で陰性であった。TRAb が阻害型抗体 (TSBAb) を反映している可能性があり, さらに検査したところ, TSBAb は99.6%で強陽性であった。甲状腺超音波では腫瘍はなく, 軽度委縮しており, この時点で, 橋本病で TSBAb 陽性の原発性甲状腺機能低下症と診断した。臨床経過は, 副腎皮質機能が正常であることを確認して, 甲状腺ホルモン剤を開始, 漸増し, 最終的に150 μg のレボチロキシン (L-T4) で, TSH 0.3-8.8 μIU/ml, FT3 2.5-3.6pg/ml, FT4 1.3-2.1ng/ml で改善し, 良好に推移した。TRAb は継続して陽性を維持していた。その後, 2回の出産を経て, 200x+9年後に, TSBAb が

表1 初診時の甲状腺関連検査成績

TSH	357	(0.44-3.78)	μIU/L
FT3	0.4	(2.1-4.1)	pg/ml
FT4	0.3	(1.0-1.7)	ng/dl
サイログロブリン	19.5	(0-30)	ng/ml
Tg-Ab	6.6	(0-0.3)	U/ml
TPO-Ab	129	(0-0.3)	U/ml
TRAb	93.8	(0-14.9)	%
TSAb	139	(0-179)	%
TSBAb	99.6	(0-45.6)	%

表2 甲状腺関連検査の推移

年	200X	+5	+9	+12
TSBAb	+	+	-	-
TRAb	+	+	+	-
TSAb	-	-	+	+
TgAb	+	-	-	-
TSH/FT4	357/0.3	0.4/1.4	<0.1/2.4	2.6/1.4
l-T4	150	125	0	0

陰性化した(表2)。それとともに甲状腺機能は徐々に改善してきたため、L-T4の補充量を漸減し、最終的には治療不要となった。TSBAbが陰性化したにも関わらず、TRAb陽性が継続したため、念のため刺激型抗体TSAbを測定したところ、1,210%で陽性であった。その時点で、TSHは測定感度未満、FT4値が2.4と軽度上昇し、甲状腺ホルモン剤を完全に中止した。しかしながら、その後、抗甲状腺剤を必要とするまでには甲状腺ホルモン値の上昇は認められなかった。甲状腺ホルモン剤、抗甲状腺剤はいずれも不要のまま現在に至っている。現在甲状腺関連抗体ではTSAbのみが残存しているが、抗体価は160%台で低値を維持している。また表2に示したごとく、抗Tg抗体も経過観察5年目で陰性化していた。

考 察

原発性甲状腺機能低下の中には、阻害型TSH受容体抗体TSBAb陽性の症例がまれに存在する。われわれは以前、TSBAb陽性の母親から生まれた新生児は、出産回数が進むにつれて甲状腺機能がさらに低下して重症化すると報告した⁴⁾。一方

で、TSBAbが1-5年程度の経過で消失する報告も認められた⁵⁾。Takasuら⁶⁾は34例のTSBAb陽性の甲状腺機能低下症を10年にわたり経過観察し、17例が継続、15例が抗体陰性化とともに機能回復、2例が抗体陰性化の後、TSAb陽性となりバセドウ病を発症したと報告した。今回報告したわれわれの症例では、TSBAbが消失した後で、TSAbが陽性化している。Takasuらの34例中の2例に相当するが、今回の症例ではバセドウ病ともなう甲状腺機能亢進症を発症するまでには至っていない。経過中、本症例は2回の妊娠・出産を経験しているが、産後からの経過が長く、直接的に妊娠出産はTSBAbからTSAbへの抗体変化とは関連していないと推測した。これら一連の病態を説明できる理由は明らかではない。TSBAbが長期間存在した影響で、甲状腺濾胞細胞の、TSAbに対する反応性が低下してしまっていた可能性は推測された。本症例では、最終的にTSBAb継続と消失、TRAb継続と消失、TSAbの発現と継続を14年間にわたり観察しえた。さらにまた、発症当初認めた、TgAbもまもなく陰性化して、以後陰性を継続している。TRAbが陰

性化してもなお、TSAb が陽性を継続している理由も明らかではなかったが、TSAb の抗体価が陽性ではあるものの、やや低値であったことが関係している可能性があった。このような症例を橋本病と診断してよいかどうかについては、異論のあるところではあるが、現時点では橋本病の一亜型として捉えられている。橋本病、バセドウ病を含む自己免疫性甲状腺疾患の臨床経過を考えるうえで、非常に貴重な症例であり報告した。

結 語

発症時、TRAb・TSBAb 陽性、TgAb 陽性を認めた原発性甲状腺機能低下症（橋本病）の1例

を経験した。本症例について14年間にわたり臨床経過を追跡した。TSBAb 陰性化、TSAb 陽性化を認め、甲状腺ホルモン剤による補充療法が不要となった。最終的に TRAb も陰性化し、TSAb 弱陽性が継続している。現時点でなお、甲状腺機能亢進症にいたらず、無治療で正常甲状腺機能を維持している。

なお本症例の一部は、第63回日本甲状腺学会学術集会（2020年奈良市 WEB 開催）で報告した。

開示すべき COI はありません。

参 考 文 献

- 1) Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review: *J clin Endocrinol Metab*, 98: 3131-8, 2013
- 2) Rizzo LFL, Mana DL, erra HA. Drug-induced hypothyroidism: *Medicina*, 77: 394-404, 2017
- 3) Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis: *JAMA Oncol*, 4: 173-182, 2017
- 4) Notsu K, Ito Y, Hasegawa A, et al. Clinical courses and thyroid conditions in three infants born to a mother with thyroid stimulating-blocking antibodies: *Endocr J*, 44: 233-7, 1997
- 5) Tamai H, Kasagi K, Hara T, et al. Follow-up study of thyroid stimulating-blocking antibodies in hypothyroid patients: *Clin Endocrinol (Oxf)*, 33: 699-707, 1990
- 6) Takasu N, Matsushita M. Changes of TSH-stimulation blocking antibody (TSBAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) over 10 years in 34 TSBAb-positive patients with hypothyroidism and in 98 TSAb-positive Graves' patients with hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH-Receptor-Antibody (TRAb)-positive patients: *J Thyroid Res*; doi: 10.1155/2012/182176