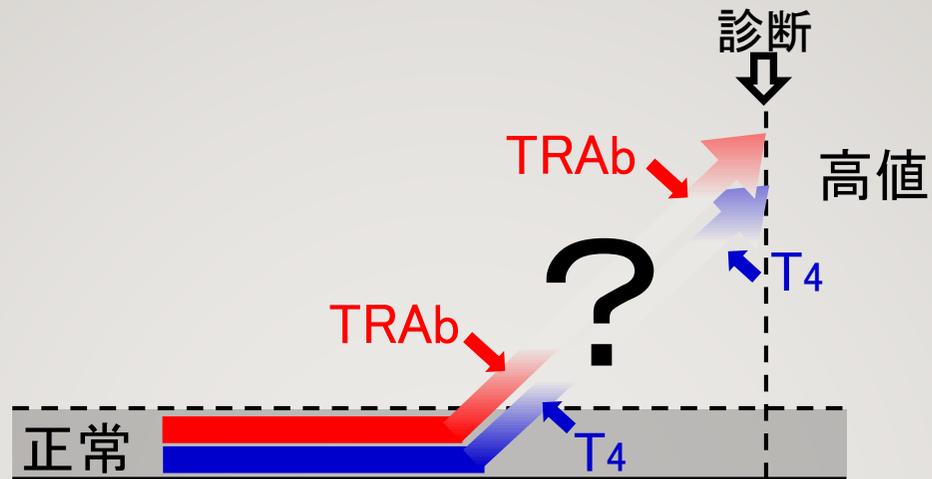


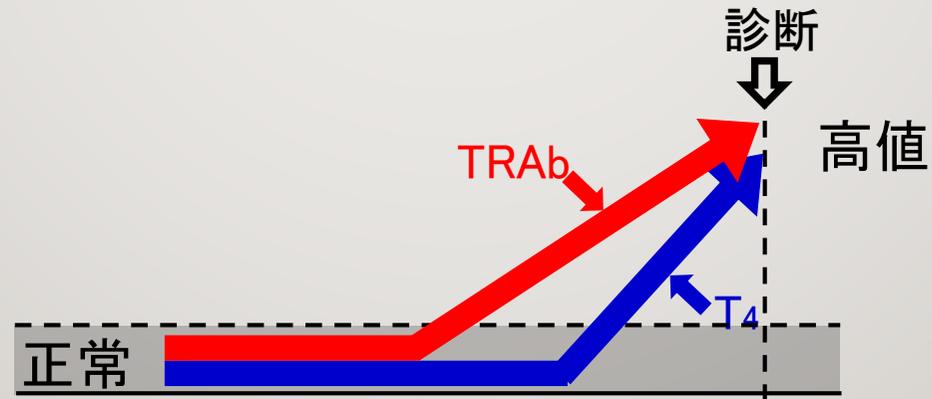
血中TSHレセプター抗体がバセドウ病発症時に  
検出されず、後日に陽性化した14例の分析  
— 本抗体は甲状腺機能亢進症の原因蛋白質か —

高松 順太, 村上 康弘, 谷本 啓爾,  
酒井 聡至, 稲葉 惟子, 小西 慎吾

# バセドウ病の成立過程



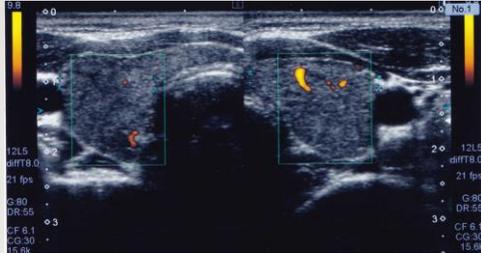
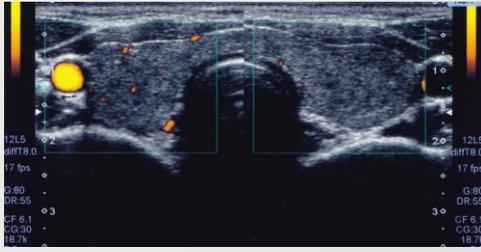
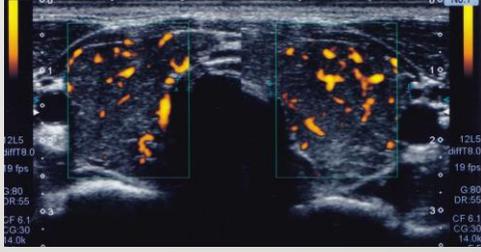
一般的な考え：  
TRAbがT4上昇に先行する。



# 甲状腺ホルモン上昇がTRAbより先行した患者 51y.o. F

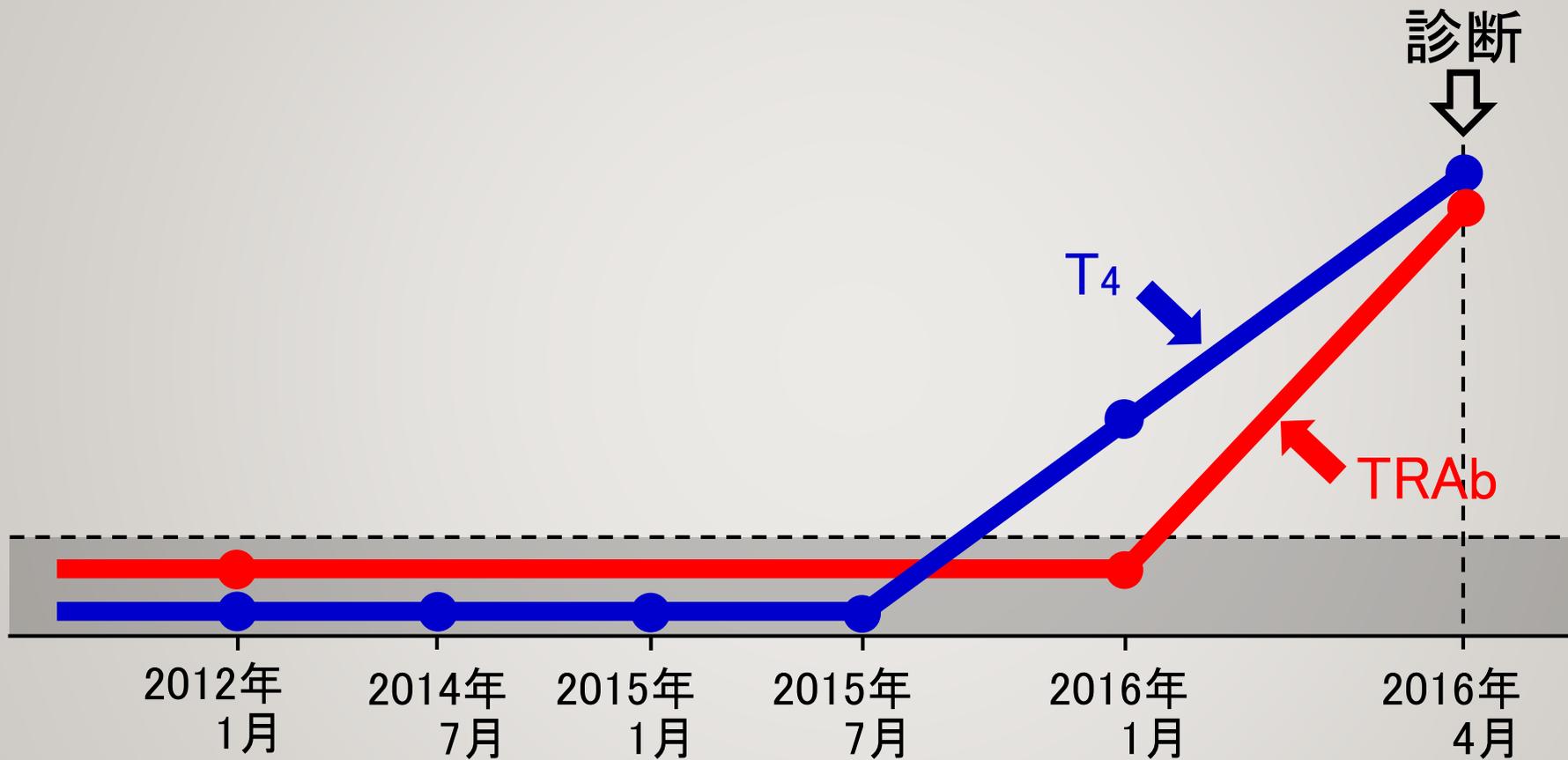
Time	FT4	FT3	TSH	TRAb	TgAb	TPOAb	Tg	TSAb
2009. 4.27	1.13	—	2.84	—	269	498	—	—
2010. 7.16	1.20	3.23	2.04	—	347	443	—	—
2011. 7.15	1.16	2.88	1.62	—	302	402	—	—
2012. 1.25	1.19	—	1.61	< 0.3	269	420	—	—
2013. 1.21	1.23	3.00	1.46	—	177	346	—	—
2014. 7.14	1.18	—	1.96	—	170	391	—	—
2015. 1.26	1.24	2.75	1.45	—	—	—	2.0	—
2015. 7.13	1.13	—	1.90	—	231	313	—	—
2016. 1.25	2.47	6.62	0.02	< 0.3	163	—	—	—
2016. 4.06	7.77	25.66	< 0.01	10.6	—	—	—	—
2016. 5.16	1.08	3.95	0.01	14.4	—	—	2.3	—
2016. 6.10	1.27	4.34	0.01	—	—	355	—	1623
2016. 9.23	0.87	2.47	10.32	1.6	258	—	—	—

# 発端症例(51y.o F)の甲状腺エコー

年月日	FT4	TRAb	
2015.07.13	1.13	0.3<	
2016.01.25	2.47	0.3<	
2016.04.06	7.77	10.6	

# 本研究の発端症例 51y.o. F

T4上昇がTRAbより先



# TRAb陽性化が甲状腺ホルモン上昇より先行した2例

Patient No.	Age	M/F	FH	FT4	FT3	TSH	TRAb	TgAb	TPOAb	Tg	
1	955	34	F	(-)	1.45	3.40	0.75	0.7	16	18	16
					1.40	2.81	1.09	1.9	-	-	15
					4.17	14.69	0.01	7.3	-	20	-
2	2727	55	M	(+)	1.50	3.10	0.96	0.4	111	42	4
					1.31	3.21	0.88	1.4	70	40	3
					2.09	4.52	0.02	1.3	-	-	17

# 甲状腺ホルモンとTRAbが同時に上昇した7例

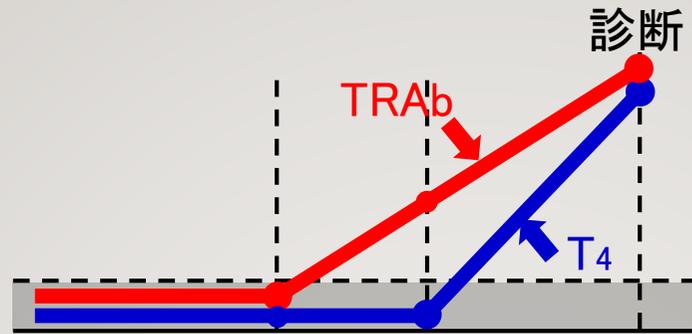
Patient No.	Age	M/F	FH	FT4	FT3	TSH	TRAb	TgAb	TPOAb	Tg	
1	5640	51	F	(-)	1.30	2.73	0.05	0.5	319	331	13
					6.28	18.47	< 0.01	21.8	44	-	231
2	8571	58	F	(-)	1.42	3.36	0.82	< 0.3	1354	197	2
					4.49	13.15	< 0.01	4.3	1276	343	10
3	2167	58	F	(-)	1.39	2.51	4.49	< 0.3	39	600<	-
					1.98	4.84	< 0.01	3.6	34	600<	-
4	7487	27	F	(-)	1.20	3.32	1.28	0.7	22	14	-
					5.15	19.93	< 0.01	10.1	24	11	-
5	7822	49	F	(-)	1.51	2.95	2.22	0.7	22	11	-
					1.87	4.86	0.05	1.7	65	7	-
6	9636	28	F	(+) )	1.12	3.56	3.04	0.7	230	36	-
					1.65	4.66	0.09	2.5	-	-	-
7	3771	43	F	(-)	1.08	2.36	2.22	0.6	137	151	-
					1.25	3.51	0.01	14.4	543	129	-

# 甲状腺ホルモン上昇がTRAbより先行した14例

Patient No.	Age	M/F	FH	FT4	FT3	TSH	TRAb	TgAb	TPOAb	Tg	
1	2190	51	F	(-)	2.47 7.77	6.62 25.66	0.02 < 0.01	< 0.3 10.6	163 258	313 355	2 2
2	8784	34	F	(-)	2.28 7.77	6.27 32.55	< 0.01 < 0.01	0.4 3.8	282 345	187 172	0 0
3	10102	34	F	(-)	2.00 6.08	4.14 -	0.13 < 0.01	< 0.3 40.0	244 430	10 17	14 17
4	629	45	F	(+)	1.87 5.15	4.02 14.37	0.03 < 0.01	< 0.3 5.2	575 -	254 600<	125 -
5	4731	32	F	(-)	2.74 2.15	6.06 5.60	< 0.01 < 0.01	0.3 1.1	690 891	600< -	10 14
6	12182	35	F	(-)	2.39 2.32	6.32 6.20	0.01 < 0.01	0.7 2.1	469 406	12 11	11 190
7	10751	29	F	(-)	7.30 3.58	14.68 12.99	< 0.01 < 0.01	0.5 6.4	417 996	491 186	7 12
8	2721	63	M	(-)	1.65 7.77	4.34 32.55	0.04 < 0.01	< 0.3 7.1	315 626	- -	19 196
9	5810	29	F	(-)	1.82 2.72	4.35 6.99	< 0.01 < 0.01	0.6 4.0	23 -	21 -	21 -
10	4908	66	F	(-)	2.76 3.44	7.36 11.20	< 0.01 < 0.01	0.6 1.9	220 200	505 600<	6 28
11	7389	42	F	(+)	2.24 2.50	5.91 -	0.01 0.01	< 0.3 2.2	417 2191	26 20	1 5
12	6294	75	F	(-)	1.83 5.45	3.72 12.47	0.04 < 0.01	< 0.3 6.2	4000< 4000<	102 186	1 9
13	8425	40	F	(+)	2.36 4.13	5.67 9.55	< 0.01 < 0.01	< 0.3 6.2	3664 4000<	24 61	1 -
14	K828	58	F	(-)	1.90 1.01	4.80 3.35	0.01 0.01	0.5 2.8	- -	- -	- -

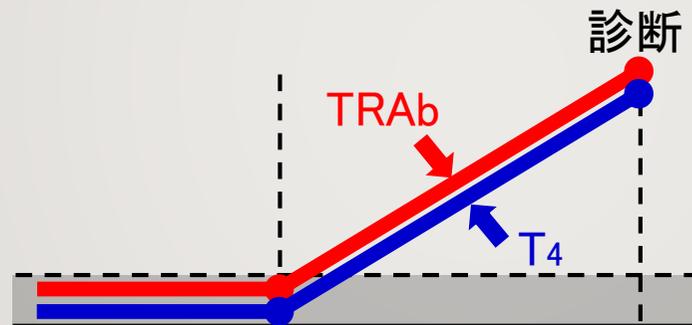
# 発症に至る経過をつぶさに見れた23例

TRAbがT4上昇より先



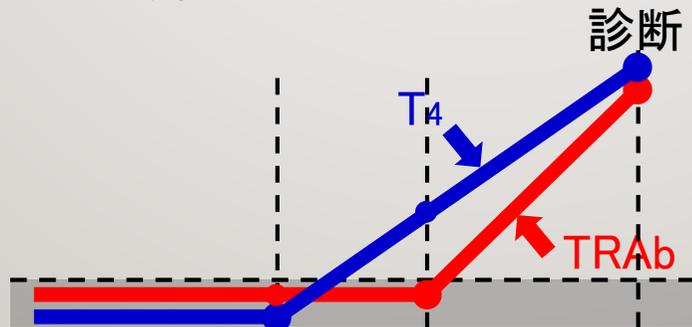
2例

T4とTRAbが同時に上昇



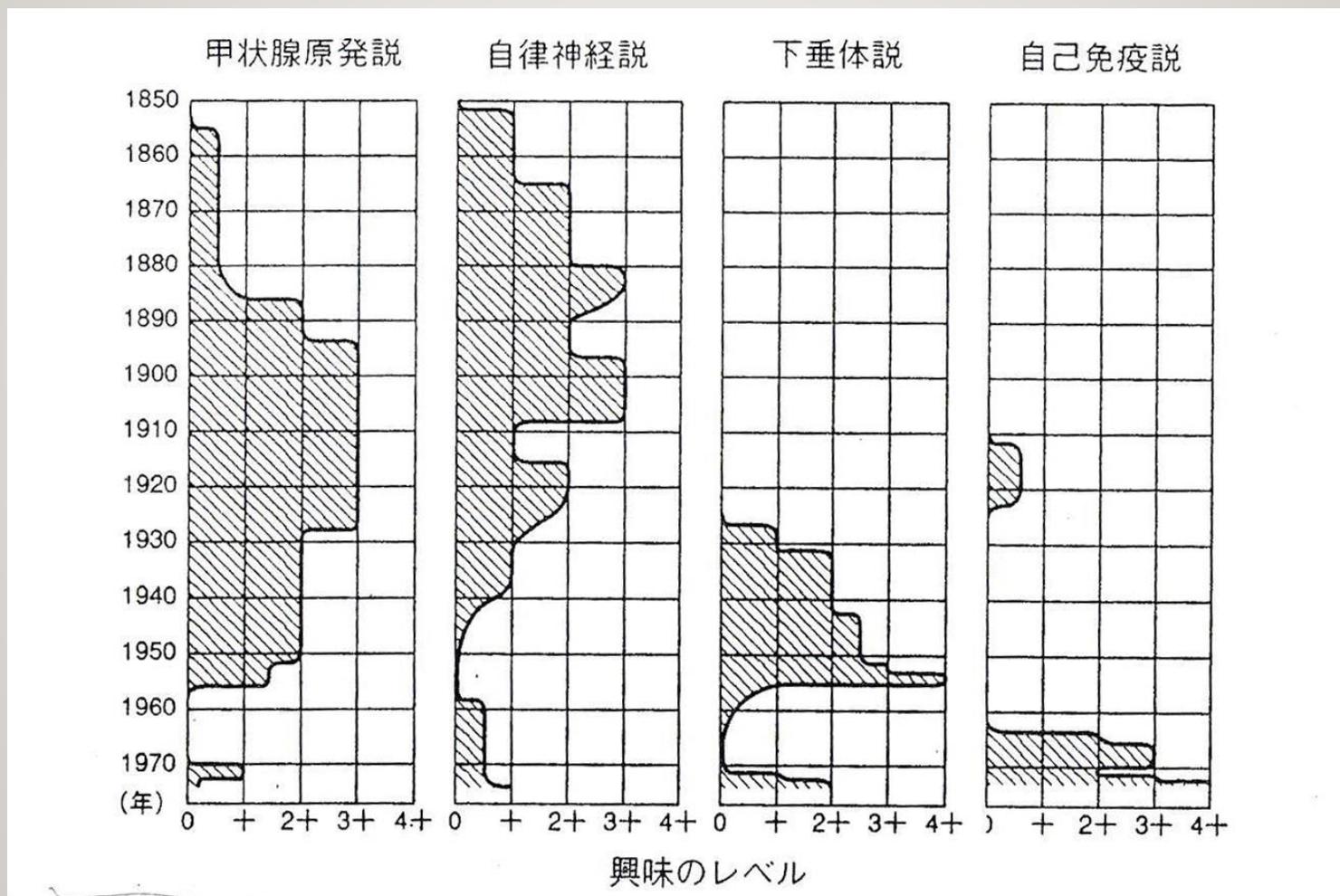
7例

T4上昇がTRAbより先



14例

# バセドウ病の成因に関する諸説の盛衰 ( Solomon and Kleeman )



# バセドウ病の発症に関連する因子

## 環境因子

食物中ヨード  
喫煙  
感染症（Yersiniaなど）  
精神的ストレス

## 免疫遺伝因子

サイログロブリン  
甲状腺ペルオキシダーゼ  
TSHレセプター  
HLA  
PTPN 22  
IL-2 レセプター  
CTLA-4

# 成書に記されているバセドウ病の発症機序

著書	著者	免疫遺伝因子 と環境因子	病気の始まり	TRAbが先か後かの 症例報告文献引用
・ Williams Textbook of Endocrinology 13th edition	Davies Laurberg Bahn	詳説	不明。	なし
・ Endocrinology 5th edition	Marino Chivato Pinchera	詳説	TRAbが主原因。 しかし甲状腺細胞自身も 独立した役割を持つ。	なし
・ Endocrinology 6th edition	Weetman	詳説	不明。	なし
・ The Thyroid 9th edition	Davies	詳説	不明。	なし
・ Clinical Endocrinology	Kendall-Taylor	詳説	不明。 感染症かもしれない。	なし
・ Harrison's Endocrinology	Jameson Mandel Weetman	詳説	ストレスからコルチゾール とカテコールアミン分泌し 免疫システムを活性化。	なし
・ Textbook of the Autoimmune Diseases	Herold Sarne	詳説	不明。 ストレスかもしれない。	なし
・ 「バセドウ病の研究」	赤水尚史	概説	不明。	なし
・ New England J. Med. 2016	Terry J. Smith L. Hegedus	詳説	おそらくTRAbが先行し ホルモン上昇が後。	なし

# バセドウ病の成立機序(自分の説)

遺伝的素因をもつ甲状腺がある。

ストレス、感染症、ヨード → ↓

甲状腺が刺激されホルモン分泌が高まる(T4上昇)



TSH分泌が抑制される。



甲状腺細胞のTSHレセプター蛋白が増加する。

免疫遺伝因子の活性化 → ↓

TRAbの産生が始まる(TRAb陽性化)



甲状腺ホルモン値がさらに上昇する。



バセドウ病甲状腺機能亢進症が完成する。