

バセドウ病と破壊性甲状腺炎を
濾胞破壊の面から鑑別するマーカーとしての
ジヨードチロシン（DIT）の有用性

ふじた なおや
藤田 直也

（総合内科学専攻）

防衛医科大学校

令和5年度

目 次

第 1 章 背景と目的

- 第 1 節 2 種類の甲状腺ホルモン過剰症 1 頁
- 第 2 節 これまでに提案されてきた 2 病態の鑑別法 1 頁
- 第 3 節 ジヨードチロシン (DIT) とモノヨードチロシン (MIT) 3 頁

第 2 章 対象と方法

- 第 1 節 研究デザインと参加者 6 頁
- 第 2 節 試料の分析方法 8 頁
- 第 3 節 統計解析 10 頁
- 第 4 節 倫理承認 11 頁

第 3 章 結果

- 第 1 節 各群における DIT と MIT の解析 12 頁
- 第 2 節 DIT と MIT の最適診断カットオフ値の算出 12 頁
- 第 3 節 DIT と MIT の診断的正確度の算出 13 頁
- 第 4 節 DIT と MIT の経時的変化を觀た症例について 13 頁

第 4 章 考察

- 第 1 節 結果のまとめ 17 頁

第2節	DIT と従来鑑別法との比較	17 頁
第3節	産後甲状腺炎診療における DIT	18 頁
第4節	濾胞破壊の経時的指標としての DIT	18 頁
第5節	DIT の基準範囲	19 頁
第6節	DIT 測定の利点、研究の限界、今後の展望	19 頁
第5章	結論	21 頁
	謝辞	22 頁
	略語一覧	23 頁
	引用文献	25 頁
	図 表	33 頁

第1章 背景と目的

第1節 2種類の甲状腺ホルモン過剰症

甲状腺ホルモン過剰症は老若男女を問わずに起こり、主な特徴は代謝亢進症状で、適切な治療が行われないと死亡率約10%の甲状腺クリーゼに至ることもあり(1, 2)、早期の適切な治療が必要な疾患である。その原因として最も多いのは自己免疫機序によるホルモン過剰産生、すなわちバセドウ病だが、甲状腺濾胞の破壊によって貯蔵ホルモンが漏出する破壊性甲状腺炎もある(3, 4)。これら二つの疾患は治療法が大きく異なるため、早急かつ正確に鑑別診断を行うことが重要である。

破壊性甲状腺炎のうち、ウイルス感染による濾胞破壊が原因の亜急性甲状腺炎では特徴的な頸部痛を伴うことから診断確定は一般的に困難ではないが、橋本病を基盤とし、頸部痛を伴わない無痛性甲状腺炎はバセドウ病との鑑別がしばしば困難である(図1)。バセドウ病の治療には主にホルモン合成を阻害する抗甲状腺薬が用いられるが、同剤は無顆粒球症や抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎という重篤な副作用を惹起することがある(5, 6)ため、治療介入に先立つ鑑別は大変重要である。

第2節 これまでに提案されてきた2病態の鑑別法

両疾患の鑑別法としていままでに、抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体(TRAbs)、核医学検査、トリヨードサイロニン(T3)/サイロキシン(T4)比、尿中ヨウ素

排泄量、甲状腺超音波検査などが提唱されてきた(7-18) (表 1)。

TRAb はバセドウ病に対する高い診断能を有しており (感度 96.2%、特異度 95.2%)、広く普及してはいるものの、弱陽性 (0.8–3.0IU/L) の場合には診断予測精度が低く、約 50%まで低下する(13)。このような症例は分別能からみて約 20 人に 1 人だが、甲状腺ホルモン過剰症は有病率が高い疾患であるため、TRAb で鑑別不可能な症例は無視できない数になる。核医学検査は、日本甲状腺学会のガイドライン(19)上、両疾患ともに診断基準 (表 2) として含まれている。しかし、この方法は放射性同位体を用いる検査であるために実施可能な施設は限られており、実際に全国の専門医施設のうち実施している施設は半分に満たない(20)。また、出産を契機に濾胞破壊が起きる産後甲状腺炎の患者への実施は、ヨウ素制限・授乳中断・乳児との接触中断などを強いるため、患者およびその家族への負担が大きく、殆ど実施されない。かような現況にあるので、鑑別が難しい症例は、専門家が経過観察による後方視的な臨床診断を行うほかなく、適宜治療方針を修正しているのが実状である。

破壊性甲状腺炎を診断するには、濾胞破壊で起きる「甲状腺内特異的な物質の血中漏出」を検出するのが感度、特異度ともに最も高い方法と考えられる。従来鑑別法 (表 1) のうち、この方法に該当するのが、血中サイログロブリンと尿中ヨウ素である。

甲状腺内で特異的に合成される糖蛋白「サイログロブリン」は、濾胞破壊で血中濃度が上昇するが、バセドウ病における合成亢進も反映されてしまうため、疾患特異度は低い(21)。そして逆にサイログロブリンに対する自己抗体を有する患

者においては偽低値を示す問題（表 1）がある(22)。そのうえ、サイログロブリンの自己抗体保有例は健常人でも 10%前後に存在するため(23)、実臨床での使用には不安が残る。

従来鑑別法の中で、尿中ヨウ素排泄量測定だけが濾胞破壊の直接的評価に近いと言える。しかし、尿中ヨウ素排泄量は食物に含まれるヨウ素の影響を受けるため、検査を受ける前の 1 週間はヨウ素の摂取を制限する必要がある。ヨウ素制限食のもとでは健常成人の尿中ヨウ素排泄量は 150–200 μg /日である(24)。また、杉本らの研究(16)では、1 週間ヨウ素制限を行った破壊性甲状腺炎 39 例の平均尿中ヨウ素排泄量は 482.4 \pm 296.4 μg /日と報告されている。しかし、ヨウ素摂取量が多い地域（北海道沿岸部）の健常成人の場合では、尿中ヨウ素排泄量は平均 3405 μg /L という値に達することが報告されている(25)。従って、ヨウ素摂取量が多いバセドウ病患者の場合、検査前のヨウ素制限が行われなければ、尿中ヨウ素排泄量からでは破壊性甲状腺炎と鑑別できない可能性が高い。さらに、ヨウ素は海藻や魚介類だけでなく、鶏卵・牛乳・インスタント食品・一部の清涼飲料水など多くの食品に含まれており、入院以外でヨウ素制限を遵守させることは現実的に困難である。

従って、従来鑑別法は、分別能が低かったり、放射線に被曝したり、利便性が悪かったりといった欠点があり、何れも信頼できる評価方法・指標とは言い難いものであった。

第 3 節 ジヨードチロシン (DIT) とモノヨードチロシン (MIT)

このような状況の中、今回我々は甲状腺ホルモン合成の中間代謝産物である、ジヨードチロシン (DIT) とモノヨードチロシン (MIT) という物質に着目した (図 2)。甲状腺ホルモンの原料である無機ヨウ素が甲状腺に取り込まれ、これが濾胞内サイログロブリンのチロシン基に 1 個結合すると MIT、2 個結合すると DIT になる。DIT と MIT が縮合することで T3 (実効型の甲状腺ホルモン)、DIT 同士が縮合することで T4 (前駆体型の甲状腺ホルモン) が合成される。縮合に関与しなかった DIT と MIT は脱ヨウ素酵素によって分解されるので(26)、DIT と MIT は甲状腺濾胞内に限局して存在するとみなせる。

食品の中でヨウ素含有量が最も多いことで知られている昆布でさえもヨード化チロシン (DIT、MIT) の含有率は 0.6%以下であり、含まれるヨウ素の大部分 (90%以上) が無機ヨウ素として存在している(27)。そのため、他の食品中のヨード化チロシン含有率はこれより低いと考えられる。従って、健常なヒトにおいては血中に DIT と MIT は殆ど存在せず、その血中濃度は摂取する食物の影響を受ける可能性が低いと考えられる。

もし濾胞破壊があったときにのみ DIT、MIT が血中に放出されるようであれば、従来鑑別法で診断困難であった破壊性甲状腺炎の症例を後方視的ではなく初療時に診断できる。特に近年増加中の抗癌化学療法や免疫チェックポイント阻害療法の副作用として併発することの多い薬剤性甲状腺障害(28)や、核医学検査の実施が困難な産後甲状腺炎の症例にとって福音になり得る。

血中、尿中の DIT、MIT 濃度は、1970–80 年代を中心に健常者および種々の甲状腺疾患で放射免疫分析法 (RIA) を用いて測定されたが、破壊性甲状腺炎とバ

セドウ病の分別能は検討されていなかった(29-32)。その後液体クロマトグラフなどを用いた分析法の研究開発が進んだが(33-36)、そもそも「血中 DIT、MIT を破壊性甲状腺炎のマーカーとして用いる」という発想がなかったためか、濾胞破壊の指標としての有用性は不明のままであった。また、血中 DIT、MIT が超微量であることや交差反応のためか、酵素免疫測定法 (EIA) による分析も登場しなかった。

近年の技術革新により、液体クロマトグラフタンデム質量分析法 (LC-MS/MS) が登場し、血中に存在する非常に少量のヨード化チロシンの濃度を高精度に測定できるようになった(37)。

我々は、この新しい測定法を用いることにより、RIA と比較して次の 2 つの利点が得られると考えている。第一に、LC-MS/MS 法ではわずか 50 μ L の血清から、DIT と MIT を高い精密で測定できる。第二に、LC-MS/MS 法は免疫反応を使わないため、目的とする化合物以外の物質との間で何かしらの反応が起きることを考慮する必要がない。

以上の背景を踏まえ、我々は破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別における血清ヨード化チロシンの有用性を検証するため、破壊性甲状腺炎とバセドウ病の症例を対象に臨床研究を企画・実施した。

第 2 章 対象と方法

第 1 節 研究デザインと参加者

研究の流れ図を示す (図 3)。2019 年 11 月から 2021 年 8 月の間に、甲状腺ホルモン過剰症の疑いで防衛医科大学校病院総合臨床部を受診し、TSH が測定感度未満で、遊離サイロキシン (FT4) が基準値以上であった 49 例を本研究の対象疾患である破壊性甲状腺炎、バセドウ病として適切か検討した。我々は日本甲状腺学会のガイドライン(19)に記載のある診断基準 (表 2) および慎重な経過観察に基づき、この 49 例のうち、破壊性甲状腺炎 13 例 (無痛性甲状腺炎 8 例、産後甲状腺炎 2 例、亜急性甲状腺炎 3 例)、バセドウ病 22 例の計 35 例を最終的に本研究に登録した。各疾患の具体的な診断要領を以下に示す。

無痛性甲状腺炎は、頸部痛を伴わない一過性の甲状腺ホルモン過剰および甲状腺ホルモン過剰によって起こる諸症状、TRAb の陰性、甲状腺機能正常あるいは機能低下への自然移行から診断した。また、産後 1 年以内に発症した無痛性甲状腺炎のケースは産後甲状腺炎と診断した。亜急性甲状腺炎は、頸部の自発痛・圧痛・腫脹、発熱などの臨床所見があり、C 反応性蛋白 (CRP) や赤血球沈降速度 (ESR) の上昇、甲状腺の局所低エコー領域がある場合に診断した。バセドウ病は、典型的な身体所見 (頻脈・体重減少・手指振戦・発汗増加・びまん性甲状腺腫大・眼球突出など) を伴う甲状腺ホルモン過剰、TRAb の陽性、抗甲状腺薬による治療反応を認める場合に診断した。

一方で、以下に示す症例を本研究対象から除外した。研究への参加を拒否した

バセドウ病 1 例、妊娠一過性甲状腺機能亢進症 2 例、データ異常がレボチロキシンの補充量が過剰（概ね 100 μ g/日以上）であったことに起因する甲状腺機能低下症 9 例、原因不明の甲状腺ホルモン過剰症 2 例の合計 14 例を除外した。

破壊性甲状腺炎とバセドウ病の診断ガイドライン(17)上の必須項目の一つに挙げられている核医学検査ではあるが、第一に患者への被曝、第二に患者にヨウ素摂取制限を強いること、第三に半数以上の専門医療施設で実施されていないなどの理由から当院では定型的には実施しておらず、今回の研究でも行わなかった。

DIT、MIT を除く全臨床データを用いて、3 人の日本内分泌学会内分泌代謝科専門医（藤田直也、大野洋介、田中祐司）が、慎重な経過観察のもと、症例に対して破壊性甲状腺炎またはバセドウ病の最終診断を後方視的に行った。それぞれの症例群を、「破壊性群」・「バセドウ群」と名付けた。また、対照群としては、2019 年 11 月から 2021 年 8 月の間に甲状腺機能異常を疑う症状（浮腫、動悸、悪寒、発汗、体重減少など）または甲状腺機能異常を示唆する検査所見（高クレアチンキナーゼ血症、高アルカリフォスファターゼ血症、高コレステロール血症、頻脈性心房細動など）で総合臨床部を受診したが、FT4 および TSH は正常範囲内にあった患者（54 例）とした。本研究プロトコルは、過去の研究(38)に従ってデザインし、後述する統計手法を用いて DIT、MIT の 3 群間の比較、破壊性群とバセドウ群を鑑別するカットオフ値の算出を行い、対照群の 5–95 パーセントイルから基準範囲を設定した。

破壊性群およびバセドウ群からそれぞれ 4 例・2 例、合計 6 例を対象に、DIT、

MIT の経時的変化を追跡した。破壊性甲状腺炎 4 例では濾胞破壊の急性期が示唆される TSH 分泌抑制がみられる時点から DIT、MIT の測定を開始、バセドウ病 2 例では抗甲状腺薬投与前から測定を開始し、FT4 が正常範囲内で安定するまで DIT、MIT の測定を継続した。

第 2 節 試料の分析方法

血清中の TRAb、TSH、FT4 の濃度測定方法を以下に示す。検体を採取した後、速やかに分析を実施した。検体は室温 (22–26°C)、2518g で 5 分間遠心し、血清を分離した。血清中の TRAb (正常範囲 : 2.0IU/L 未満)、TSH (正常範囲 : 0.61–4.68 μ IU/mL、検出下限 : 0.02 μ IU/mL)、FT4 (正常範囲 : 0.76–1.65ng/dL) 濃度を市販の化学発光酵素免疫測定キット (ルミパルス ; 富士レビオ社製) を用いて測定した。TRAb が 2.0IU/L 以上の場合を陽性とした。DIT、MIT の濃度分析を後日行うために、残余検体を–70°Cで凍結保存した。

LC-MS/MS 法による DIT、MIT 濃度の測定方法は以下の通りである。内部標準のための DIT-¹³C₉¹⁵N および MIT-¹³C₆ を症例から採取した血清 0.05mL に添加した。0.1mL の 25mg/mL ジチオスレイトール溶液と混合して、室温 (22–26°C) で 30 分間静置した。その後、1.0mL の蒸留水と 4.0mL のメチル tert-ブチルエーテルを添加して 5 分間振とう混和したのち、遠心分離 (20°C、1100g で 3 分間) を行って水層を分取した。分取した水層をアセトニトリル/酢酸 (100 : 1、%v/v) 0.5mL で希釈したのち、予めメタノール 3.0mL、蒸留水 1.0mL、1.0%酢酸溶液 1.0mL を通液した固相抽出カラム (HyperSep Retain-CX cartridges ; Thermo Fisher

Scientific 社製)に通した。その後、固相抽出カラムに蒸留水 1.0 mL 及びメタノール 3.0mL を順次通液して固相抽出カラムを洗浄後、30%メタノール/アンモニア溶液 (20 : 1、%v/v) 1.0mL を固相抽出カラムに通液して DIT と MIT を含む溶出液を試験管に採取した。溶出液から遠心エバポレーターを用いて液体成分を留去 (53°C、1.5 時間) し、残渣を 20mM ギ酸アンモニウム溶液に溶解し、0.02mL を LC-MS/MS で分析した。

エレクトロスプレーイオン化源と LC システム (1290 Infinity ; Agilent Technologies 社製) を備えた 3 段式質量分析計 (API-5000 ; AB Sciex 社製) を使用した。分析用カラム (2.0 μ m、2.1 \times 100mm) (Capcell Pak ADME ; 大阪ソーダ社製) を分析カラムオープンで 50°C に平衡化して使用した。移動相として 0.1% ギ酸 (溶媒 A) およびメタノール (溶媒 B) を用い、A : B=80 : 20–70 : 30 (0.0–0.3 分)、70 : 30–60 : 40 (0.3–1.0 分)、60 : 40–20 : 80 (1.0–2.0 分)、20 : 80–0 : 100 (2.0–2.5 分)、0 : 100 (2.5–3.0 分)、で流量は 0.4mL/分でグラジエント溶出した。検出には選択反応モニタリング(39) を用い、使用したプリカーサーイオン (Q1) 及びプロダクトイオン (Q3) の組み合わせは以下の通りである。DIT : 431.9/126.9、DIT-¹³C₉¹⁵N : 441.9/126.8、MIT : 306.1/126.9、MIT-¹³C₆ : 312.0/126.9。DIT と MIT の測定可能範囲は 60–20000pg/mL であった。添加回収率は DIT が 106.2–111.8%、MIT が 93.6–102.2% であった。同時再現性は DIT が 4.5% 以下、MIT が 7.5% 以下であった (表 3)。

添加回収率 (%) = { (MIT および DIT を添加した血清中濃度) – (未添加の血清中濃度) } / (MIT または DIT 添加濃度) \times 100 (85.0–115.0% が合格基準)

同時再現性 (%) = { (MIT および DIT 血清中濃度の標準偏差 (n=5)) } / ((MIT および DIT 血清中

濃度の平均値 (n=5) × 100 (15.0%以下が合格基準)

第3節 統計解析

連続変数は、正規分布 (Shapiro-Wilk 検定で p 値が 0.05 以上) の場合は平均値 ± 標準偏差で、非対称分布 (Shapiro-Wilk 検定で p 値が 0.05 未満) の場合は中央値 ± 四分位範囲で表した。2 群とも正規分布している 2 群間の比較には対応のないサンプルの t 検定、2 群のうち 1 群以上が非正規分布している 2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定、全ての群が正規分布している 3 群間以上の比較には一元配置分散分析、1 群以上が非正規分布している 3 群間以上の比較には Kruskal-Wallis 検定をそれぞれ使用した。カテゴリ変数は χ^2 二乗検定を使用した。

破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別マーカーとしての DIT、MIT の感度と特異度を決定するために、受信側動作特性 (ROC) 曲線分析を行った。そして、ROC 曲線上で感度が 1.0、「1-特異度」が 0.0 の座標から最も近い点をカットオフ値として採用した。次に、DIT と MIT の診断精度を判定するために、陽性・陰性的中率、陽性・陰性尤度比、正診率 ((真の陽性例+真の陰性例)/全症例) を算出した。

統計解析のため、アッセイの測定感度未満の症例には具体的な数値を与えた。DIT、MIT がそれぞれ 60pg/mL 未満の場合は 30pg/mL、TRAb 0.5IU/L 未満の場合は 0.25IU/L、TSH 0.02IU/L 未満の場合は 0.01IU/L とした。

全ての統計解析とグラフ作成は、Statistical Package for the Social Sciences Statistics version 27.0 (IBM Corporation) または GraphPad Prism version 9.0 (GraphPad

Software Inc) を用いて行った。両側 p 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意とみなした。

第 4 節 倫理承認

研究の計画にあたり、我々は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得た（承認番号：4321）。2013 年に改訂されたヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。研究対象であり、かつ研究への参加に同意した全症例から書面によるインフォームドコンセントを得た。

第4章 結果

第1節 各群におけるDITとMITの解析

破壊性群、バセドウ群、対照群の3群における年齢・性別・血液学的データなどの特徴を表4に示す。性別は各群間に有意差はなかったが、年齢の中央値は対照群が他の2群より有意に高かった ($p=0.028$)。FT4はバセドウ群が他の2群より有意に高値を示した ($p<0.001$)。TRAb、FT3/FT4比、血流パターンは破壊性群、バセドウ群での2群間比較になるが、何れも有意差が示された (それぞれ $p<0.001$ 、 $p<0.009$ 、 $p<0.001$)。

破壊性群、バセドウ群、対照群のDIT、MITの散布図を示す(図4A、図4B)。各群のDITの中央値(四分位範囲)はそれぞれ、1058.8(683.3–1301.0)、117.1(61.5–170.0)、30.0(30.0–96.0) pg/mLだった ($p<0.001$ 、図4A)。また、図4Bに示すように、各群のMITの中央値(四分位範囲)はそれぞれ、144.0(125.8–233.3)、75.8(30.0–130.6)、30.0(30.0–90.3) pg/mLであり ($p<0.001$ 、図4B)、DITとMITは極めて大きな有意差を以て破壊性群において高値を認めた。対照群におけるDITとMITの基準範囲(5–95パーセンタイル)は、それぞれ、30.0–315.4、30.0–256.8pg/mLだった(図4A、図4B)。

第2節 DITとMITの最適診断カットオフ値の算出

DITとMITが破壊性甲状腺炎とバセドウ病を識別できるかどうかをROC曲線分析で検討した。DITとMITの曲線下面積(95%信頼区間)はそれぞれ0.993

(0.975–1.000)、0.830 (0.695–0.966) だった (図 5)。破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別に最適な DIT と MIT のカットオフ値は、ROC 曲線において左上隅の座標に最も近い点から算出し、それぞれ 359.9pg/mL (感度 100.0%、特異度 95.5%、 $p<0.001$)、119.4pg/mL (感度 84.6%、特異度 77.3%、 $p=0.001$) だった。

第 3 節 DIT と MIT の診断的正確度の算出

破壊性群とバセドウ群の鑑別診断における DIT と MIT の診断的正確度 (陽性的中率、陰性的中率、陽性尤度比、陰性尤度比、正診率) を図 5 に示す。

陽性適中率は DIT が 92.9%、MIT が 68.8%であった。陰性適中率は DIT が 100.0%、MIT が 89.5%であった。陽性尤度比は DIT が 22.00、MIT が 3.72 であった。陰性尤度比は DIT が 0.00、MIT が 0.20 であった。正診率 ((真の陽性例+真の陰性例) / 全症例) は DIT が 97.1%、MIT が 80.0%であった。

第 4 節 DIT と MIT の経時的変化を観た症例について

症例 1 : 80 歳男性 亜急性甲状腺炎 (図 6A)

右頸部の自発痛と圧痛、微熱を訴えて当院を受診した。初診時、FT4、CRP、ESR が高く (それぞれ 2.11 ng/dL、11.9 mg/dL、65mm)、TRAb は測定感度未満であった (0.5IU/L 未満)。甲状腺超音波検査では、右葉の腫大と局所的な低エコー領域を認めた。従って亜急性甲状腺炎と診断した。初診時の DIT、MIT はそれぞれ 1058.8pg/mL、209.0pg/mL であった。その後、プレドニゾロンを投与したところ、上記症状と炎症反応は消失した。初診から 38 日目には DIT、MIT はそれ

ぞれ 223.4pg/mL、82.0pg/mL に低下した。

症例 2 : 77 歳男性 薬剤性甲状腺障害 (図 6B)

小細胞肺癌へのアテゾリズマブ (免疫チェックポイント阻害薬) の 4 コース (3 ヶ月間) 投与後に下垂体前葉機能低下症を発症し、紹介受診した。アテゾリズマブを中止のうえ、レボチロキシンなどのホルモン補充療法を開始し、FT4 の推移を確認していたが、その後一過性かつ TRAb 測定感度未満 (0.5IU/L 未満) の甲状腺ホルモン過剰が生じた。甲状腺ホルモン過剰期には発熱や前頸部痛は認めなかった。これらの経過から一過性の甲状腺ホルモン過剰の原因はアテゾリズマブによる薬剤性甲状腺障害と考えた。この症例では FT4 の上昇前から血清を保存していたため、FT4 上昇前からの DIT、MIT の推移を追うことができた。FT4 低下時の DIT は 100–200pg/mL、MIT は 50–100pg/mL 程度であった。その後 FT4 の上昇に先行して DIT、MIT は 1400pg/mL、200pg/mL 前後に上昇した。さらに FT4 の低下に伴って DIT、MIT も低下した。

症例 3 : 44 歳女性 産後甲状腺炎 (図 6C)

妊娠の約 2 年前からバセドウ病に対してメチマゾール (抗甲状腺薬) とレボチロキシンの併用治療を受けていたが、妊娠後はレボチロキシン単独で治療していた。出産約 2 ヶ月後に FT4 は 3.54ng/dL に上昇し、レボチロキシンは中止した。出産約 5 ヶ月後の DIT、MIT はそれぞれ 388.6pg/mL、138.2pg/mL であった。FT4 は出産後約半年で 0.66ng/dL まで自然に低下し、レボチロキシンの再開・増

量を要した。この間、TRAb は正常範囲内 (0.5–2.0IU/L) から、わずかに高値 (2.0–3.0IU/L) で推移していた。これらの所見から、産後甲状腺炎と診断した。出産約 1 年後の DIT、MIT はそれぞれ 78.8pg/mL、60.2pg/mL に低下していた。

症例 4 : 32 歳女性 産後甲状腺炎 (図 6D)

妊娠前からバセドウ病でプロピルチオウラシル (抗甲状腺薬) による治療を受けていた。出産約半年後に FT4 が 1.82ng/dL に上昇した。その時点の TRAb は正常範囲内 (1.1IU/L) で、DIT、MIT はそれぞれ 764.8pg/mL、336.8pg/mL であった。出産約 8 ヶ月後の血液検査で FT4 は 0.77ng/dL、TSH は 4.97 μ IU/mL に低下した。これらの所見から、この時の FT4 の上昇を産後甲状腺炎と診断した。出産から約 1 年後に FT4 が 1.50ng/dL に再上昇 (TSH は 0.02 μ IU/mL 未満) したが、その時点の TRAb は 5.1IU/L と高値を示し、DIT は 205.6pg/mL、MIT は 116.0pg/mL であった。これらの所見から、FT4 の再上昇はバセドウ病の再発と診断した。

症例 5 : 21 歳女性 バセドウ病 (図 6E)

下痢、倦怠感、振戦、動悸、甲状腺腫、発熱で受診した。FT3、FT4、TRAb がそれぞれ 30.0pg/mL 以上、6.62 ng/dL 以上、34.7IU/L 以上であった。DIT、MIT はそれぞれ 182.0pg/mL、72.4pg/mL であった。バセドウ病と診断し、抗甲状腺薬を開始した。以降も DIT はカットオフ値 (359.9pg/mL) より増加することはなかった。

症例 6 : 39 歳男性 バセドウ病 (図 6F)

FT3、FT4、TRAb がそれぞれ 23.59pg/mL, 5.86ng/dL、76.7IU/L で紹介された。DIT、MIT はそれぞれ 193.4pg/mL、71.6pg/mL であった。甲状腺ホルモン過剰の自覚症状は、体重減少、外眼筋麻痺、発汗、食欲亢進であった。甲状腺超音波検査ではびまん性に不均一なエコー領域を伴う甲状腺腫を認めた。カラードップラーでは甲状腺の血流亢進も認めた。以上よりバセドウ病と診断し、抗甲状腺薬を開始した。以降も DIT はカットオフ値 (359.9pg/mL) より増加することはなかった。

以上のように、破壊性甲状腺炎症例では、FT4 の低下とともに DIT、MIT も低下する傾向が見られた (図 6A–D)。さらに、無痛性甲状腺炎発症前に DIT、MIT を測定した症例では、DIT、MIT の上昇が FT4 の上昇に先行していた (図 6B)。バセドウ病症例では、長期経過観察後も DIT はカットオフ値 (359.9pg/mL) を超えていなかった (図 6E、F)。

第4章 考察

第1節 結果のまとめ

本研究では、甲状腺ホルモン合成過程の中間代謝産物であり濾胞に蓄積されるヨード化チロシン、とりわけ DIT が MIT よりも破壊性甲状腺炎において血中濃度が上昇する一方で、甲状腺ホルモンの合成亢進が主病態で濾胞破壊を伴わないバセドウ病、および対照群では低値のままであることが示された。また、破壊性甲状腺炎を発症の極早期から追跡できる経時的指標になり得ることも示された。

第2節 DIT と従来鑑別法との比較

破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別のための従来鑑別法と DIT を、感度と特異度で比較した（表 5）（13, 14, 16, 38, 40-51）。殆どの研究は「バセドウ病を他の甲状腺ホルモン過剰症や対照症例から分別する」という視点で ROC 分析が行われており、健常者やプランマー病などの疾患も分析に含まれている。よって、各検査の感度と特異度は本研究と単純な比較ができないが、DIT は現在の主流である TRAb と遜色ないかそれ以上の分別能を示したことが表 5 より示唆される。

一方で、DIT も単独では完全な分別指標ではないことが本研究を通じて分かった。各種パラメーターを組み合わせることでバセドウ病と破壊性甲状腺炎のより分別能の高い指標を構築する取り組みがあり(52)、我々も同じような観点から、DIT を他の指標と組み合わせることを考えた。DIT が「濾胞破壊の直接表現」

であり、TRAb が「(自己免疫性の) 合成亢進の原動力」であることから、DIT を TRAb で除した値 (DIT/TRAb 比と称する) がより分別能の高い指標になり得るかを検討した。DIT/TRAb 比を以て破壊性・バセドウ群間の ROC 分析を行うと、感度に加えて特異度も 100.0%になることが分かった (表 5)。まだサンプルサイズが少ない中での検討だが、例数を重ね、DIT と従来鑑別法を組み合わせた指標を構築する作業は個々の指標の弱点を補完するという意味で重要と考える。

今回我々は、被験者に一例も検査前のヨウ素制限を課していなかった。それに関わらず、「破壊性群」「バセドウ群」「対照群」の 3 群で DIT は明らかな有意差を示した。このことから、DIT は尿中ヨウ素排泄量と異なり、日本人だとしても食餌中のヨウ素の影響を受ける可能性が低い検査法なのかもしれない。

第 3 節 産後甲状腺炎診療における DIT

バセドウ病あるいは橋本病を合併した妊婦が出産した後は、妊娠中に抑制されていた甲状腺に対する自己免疫が再活性化されるため、出産後 3 ヶ月前後をピークに破壊性甲状腺炎の一種である産後甲状腺炎が、半年後をピークにバセドウ病の症例ではその再発・悪化が起きやすい(53, 54)。核医学検査は患者に放射線被曝のリスクを伴うため、DIT の測定が特に有用となるのは、産後甲状腺炎という特定の破壊性甲状腺炎である。

第 4 節 濾胞破壊の経時的指標としての DIT

今回、4 例と少数での観察ではあるが、DIT は破壊性甲状腺炎を早期に発見す

る指標としても期待できることが分かった。特に図 6B の破壊性甲状腺炎（薬剤性甲状腺障害）の症例では、FT4 の上昇に先立ち DIT の上昇が見られたので、DIT は破壊性甲状腺炎の発症予測マーカーとなり得る可能性もあり、破壊性甲状腺炎の発症リスクが高い特定の患者群（例えば橋本病の患者、アミオダロンや免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬を使用している患者など）において、DIT を追跡することで、破壊性甲状腺炎の早期発見につながる可能性がある。

第 5 節 DIT の基準範囲

Meinhold ら(31)は、健常人 41 例の DIT の平均値を $7.0 \pm 5.8 \text{ ng/dL}$ ($70 \pm 58 \text{ pg/mL}$) と報告しており、Faber ら(55)は健常人 8 例の DIT の中央値を 0.27 nmol/L (約 116.9 pg/mL) と報告していた（何れも RIA での測定）。これは我々の研究における対照群の DIT 値（中央値： 30.0 pg/mL 、四分位範囲： $30.0\text{--}96.1 \text{ pg/mL}$ ）に近い。さらに、本研究で算出した DIT の基準上限値 (315.4 pg/mL) は、バセドウ病と破壊性甲状腺炎の診断カットオフ値 (359.9 pg/mL) よりもわずかに低かった（図 4A、図 5）。以上より、本研究で算出した DIT の基準範囲は、真の健常者の基準範囲に近似している可能性がある。

第 6 節 DIT 測定の利点、研究の限界、今後の展望

従来鑑別法と比較した DIT の利点をまとめる。第一に、破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別において極めて高い分別能があること、第二に、放射線被曝がなく、産後の症例でも心配なく実施できることである。特に、今後は産後甲状腺炎

の症例数を増やし、その結果を検証することで、より影響力のある研究に発展させることが期待できる。これらの利点は本法が従来鑑別法とは異なり、直接的に甲状腺濾胞の破壊を評価していることに起因すると考えている。

本研究にはいくつかの限界が存在する。第一に、単一施設の研究であったためにサンプルサイズが少ないこと、第二に、我々の結果は、人種、地域、他の基礎疾患のような交絡因子の影響を受けている可能性があること、第三に LC-MS/MS 法は大量の検体の処理には向かないことである。

従って、今後は以下に挙げる研究・開発を進めていきたいと考えている。

- ・ 特定の破壊性甲状腺炎（抗体陽性の無痛性甲状腺炎・産後甲状腺炎・薬剤性甲状腺障害）を含めた多施設共同研究
- ・ ヨウ素が不足している地域での臨床研究
- ・ 正常範囲を確立するための健常者データの収集
- ・ LC-MS/MS よりも簡便に大量の検体を処理できる測定法（免疫アッセイなど）の開発

第5章 結論

血中 DIT は、濾胞破壊の直接的な指標として、高い分別能（感度 100%、特異度 95.5%）を以て、破壊性甲状腺炎とバセドウ病とを識別できた。血中 DIT はまた、濾胞破壊の存在を初期から収束期に至るまで、経時的に示すバイオマーカーとしても期待できることが分かった。

謝辞

本研究を行うにあたって御指導、御鞭撻を賜りました防衛医科大学校病院総合臨床部、田中祐司教授に謹んで感謝申し上げます。

血中 DIT、MIT の濃度分析にあたって、多大なる御支援をいただきました、あすか製薬株式会社、工藤優彦様、佐藤郁也様、株式会社あすか製薬メディカル、宮代好通様、藤方明様に深く感謝申し上げます。

論文作成指導にあたって、多大なる御指導をいただきました、総合臨床部、大野洋介准教授・2等陸佐、橋本賢一講師に御礼申し上げます。

本研究は、一般財団法人防衛医学振興会からの助成金により実施致しております。また、第 63 回日本甲状腺学会学術集会において、コスミック研究創成賞最優秀賞を受賞しました。関係各位に御礼申し上げます。

略語一覧

ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody (抗好中球細胞質抗体)

AUC : area under curve (曲線下面積)

CRP : C-reactive protein (C 反応性蛋白)

DIT : diiodotyrosine (ジヨードチロシン)

DT : destructive thyroiditis (破壊性甲状腺炎)

EIA : enzyme immunoassay (酵素免疫測定法)

ESR : erythrocyte sedimentation rate (赤血球沈降速度)

FT3 : free triiodothyronine (遊離トリヨードサイロニン)

FT4 : free thyroxine (遊離サイロキシン)

GD : Graves' disease (バセドウ病)

KI : potassium iodide (ヨウ化カリウム)

LC-MS/MS : liquid chromatography-tandem mass spectrometry (液体クロマトグラフ
タンデム質量分析装置)

LT4 : L-thyroxine (レボチロキシン)

MIT : monoiodotyrosine (モノヨードチロシン)

MMI : methimazole (メチマゾール)

PTU : propylthiouracil (プロピルチオウラシル)

RIA : radioimmunoassay (放射免疫分析法)

ROC : receiver operating characteristics (受信側動作特性)

Tg : thyroglobulin (サイログロブリン)

T3 : triiodothyronine (トリヨードサイロニン)

T4 : thyroxine (サイロキシン)

TRAb : thyrotropin receptor antibody (抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体)

TSH : thyroid stimulating hormone (甲状腺刺激ホルモン)

引用文献

1. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Factors Associated With Mortality of Thyroid Storm: Analysis Using a National Inpatient Database in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2848. doi:10.1097/md.0000000000002848
2. Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid*. 2018;28(1):32-40. doi:10.1089/thy.2017.0243
3. 日本甲状腺学会. II 甲状腺の臨床 総論 1. 疫学. 甲状腺専門医ガイドブック 改訂第2版 2018. p. 43-6.
4. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-18. doi:10.1016/s0140-6736(16)00278-6
5. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4776-83. doi:10.1210/jc.2013-2569
6. Balavoine AS, Glinoe D, Dubucquoi S, Wémeau JL. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? *Thyroid*. 2015;25(12):1273-81. doi:10.1089/thy.2014.0603
7. Amino N, Yabu Y, Miki T, Morimoto S, Kumahara Y, Mori H, Iwatani Y, Nishi K, Nakatani K, Miyai K. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(1):113-6. doi:10.1210/jcem-53-1-113
8. Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, Isotani H, Takamatsu J, Kuma K, Miyauchi A,

Hanafusa T. High diagnostic value of a radioiodine uptake test with and without iodine restriction in Graves' disease and silent thyroiditis. *Thyroid*. 2004;14(7):531-5. doi:10.1089/1050725041517011

9. Osaki Y, Sakurai K, Arihara Z, Hata M, Fukazawa H. Prediction of late (24-hour) radioactive iodine uptake using early (3-hour) uptake values in Japanese patients with Graves' disease. *Endocr J*. 2012;59(2):173-7. doi:10.1507/endocrj.ej11-0279

10. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Accuracy considerations when using early (four- or six-hour) radioactive iodine uptake to predict twenty-four-hour values for radioactive iodine dosage in the treatment of Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10(9):779-87. doi:10.1089/thy.2000.10.779

11. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2247-55. doi:10.1210/jc.2012-4309

12. Kamijo K, Murayama H, Uzu T, Togashi K, Kahaly GJ. A novel bioreporter assay for thyrotropin receptor antibodies using a chimeric thyrotropin receptor (mc4) is more useful in differentiation of Graves' disease from painless thyroiditis than conventional thyrotropin-stimulating antibody assay using porcine thyroid cells. *Thyroid*. 2010;20(8):851-6. doi:10.1089/thy.2010.0059

13. Kamijo K. Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocr J*. 2010;57(10):895-902. doi:10.1507/endocrj.k10e-199

14. Yoshimura Noh J, Miyazaki N, Ito K, Takeda K, Hiramatsu S, Morita S, Miyauchi A, Murakami T, Inomata K, Noguchi S, Satoh T, Amino N. Evaluation of a new rapid and fully automated electrochemiluminescence immunoassay for thyrotropin

receptor autoantibodies. *Thyroid*. 2008;18(11):1157-64. doi:10.1089/thy.2008.0119

15. Amino N, Yabu Y, Miyai K, Fujie T, Azukizawa M, Onishi T, Kumahara Y. Differentiation of thyrotoxicosis induced by thyroid destruction from Graves' disease. *Lancet*. 1978;2(8085):344-6. doi:10.1016/s0140-6736(78)92943-4

16. Sugimoto T, Momotani N, Iino S, Ito K. [Clinical significance of the measurement of the urinary concentration of iodine in differentiating silent thyroiditis from Graves' disease]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994;70(10):1083-92. doi:10.1507/endocrine1927.70.10_1083

17. Ota H, Amino N, Morita S, Kobayashi K, Kubota S, Fukata S, Kamiyama N, Miyauchi A. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(1):41-5. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02832.x

18. Uchida T, Shigihara N, Takeno K, Komiya K, Goto H, Abe H, Sato J, Honda A, Fujitani Y, Watada H. Characteristics of patients with graves disease and intrathyroid hypovascularity compared to painless thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 2014;33(10):1791-6. doi:10.7863/ultra.33.10.1791

19. 日本甲状腺学会. 甲状腺疾患診断ガイドライン 2021 [Available from: https://www.japanthyroid.jp/doctor/guideline/japanese.html#kaitei_kiroku].

20. (公社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会. 第9回全国核医学診療実態調査報告書. *RADIOISOTOPES*. 2023;72(1):49-100. doi:10.3769/radioisotopes.72.49

21. 原 義, 谷川 俊, 柳沢 守. 各種甲状腺疾患におけるヒト血中サイログロ

グリーン値に関する研究. 日本内科学会雑誌. 1984;73(10):1451-60.

22. Rosário PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(4):487-92. doi:10.1590/s0004-27302004000400008
23. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99. doi:10.1210/jcem.87.2.8182
24. 桂 英, 中道 律. 日本人のヨード摂取量. 栄養と食糧. 1960;12(5):345-7. doi:10.4327/jsnfs1949.12.345
25. 今野則道. 北海道在住成人における甲状腺疾患の疫学的調査 : ヨード摂取量と甲状腺機能との関係. 北海道医誌. 1994;69:614-26.
26. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. *Werner & Ingbar's The Thyroid 10th ed*2013. p. 48-74.
27. 吉田 宗, 森田 凌, 佐藤 巧. 食用海藻に含まれるヨウ素の分子種の同定. 微量栄養素研究. 2022;39:8-12. doi:10.51029/jtnrs.39.0_8
28. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC,

- Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016
29. Nelson JC, Weiss RM, Palmer FJ, Lewis JE, Wilcox RB. Serum diiodotyrosine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(06):1118-24. doi:10.1210/jcem-41-6-1118
30. Tan SA, Lewis JE, Berk LS, Wilcox RB. Extrathyroidal physiology of monoiodotyrosine in humans. *Clin Physiol Biochem*. 1990;8(3):109-15.
31. Meinhold H, Beckert A, Wenzel KW. Circulating diiodotyrosine: studies of its serum concentration, source, and turnover using radioimmunoassay after immunoextraction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(6):1171-8. doi:10.1210/jcem-53-6-1171
32. Meinhold H, Olbricht T, Schwartz-Porsche D. Turnover and urinary excretion of circulating diiodotyrosine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(4):794-800. doi:10.1210/jcem-64-4-794
33. Doorn L, Jansen EH, Van Leeuwen FX. Comparison of high-performance liquid chromatographic detection methods for thyronine and tyrosine residues in toxicological studies of the thyroid. *J Chromatogr*. 1991;553(1-2):135-42. doi:10.1016/s0021-9673(01)88481-8
34. Gika HG, Samanidou VF, Papadoyannis IN. Development of a validated HPLC method for the determination of iodotyrosines and iodothyronines in pharmaceuticals and biological samples using solid phase extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;814(1):163-72. doi:10.1016/j.jchromb.2004.10.025
35. Koestra PR, van den Broek HH, Hogendoorn EA, Goewie CE, de Vijlder JJ. Automated high-performance liquid chromatographic method for the determination of

iodotyrosines and iodothyronines. *J Chromatogr.* 1988;458:175-83. doi:10.1016/s0021-9673(00)90562-4

36. Michalke B, Schramel P, Witte H. Method developments for iodine speciation by reversed-phase liquid chromatography-ICP-mass spectrometry. *Biol Trace Elem Res.* 2000;78(1-3):67-79. doi:10.1385/bter:78:1-3:67

37. Afink G, Kulik W, Overmars H, de Randamie J, Veenboer T, van Cruchten A, Craen M, Ris-Stalpers C. Molecular characterization of iodotyrosine dehalogenase deficiency in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4894-901. doi:10.1210/jc.2008-0865

38. Uchida T, Suzuki R, Kasai T, Onose H, Komiya K, Goto H, Takeno K, Ishii S, Sato J, Honda A, Kawano Y, Himuro M, Yamada E, Yamada T, Watada H. Cutoff value of thyroid uptake of (99m)Tc-pertechnetate to discriminate between Graves' disease and painless thyroiditis: a single center retrospective study. *Endocr J.* 2016;63(2):143-9. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0441

39. 浅沼 尚. 質量分析計のイオン計測方式. *Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan.* 2021;69(6):190-6. doi:10.5702/massspec.S21-42

40. Scappaticcio L, Trimboli P, Keller F, Imperiali M, Piccardo A, Giovanella L. Diagnostic testing for Graves' or non-Graves' hyperthyroidism: A comparison of two thyrotropin receptor antibody immunoassays with thyroid scintigraphy and ultrasonography. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(2):169-78. doi:10.1111/cen.14130

41. Bell L, Hunter AL, Kyriacou A, Mukherjee A, Syed AA. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test. *Endocr Connect.* 2018;7(4):504-10. doi:10.1530/ec-18-0082

42. Roggenbuck JJ, Veiczi M, Conrad K, Schierack P, Wunderlich G, Kotzerke J, Roggenbuck D, Zöphel K. A novel third-generation TSH receptor antibody (TRAb) enzyme-linked immunosorbent assay based on a murine monoclonal TSH receptor-binding antibody. *Immunol Res.* 2018;66(6):768-76. doi:10.1007/s12026-018-9062-z
43. Jin M, Ahn J, Jo SG, Park J, Jeon MJ, Kim WG, Kim TY, Kim WB, Shong YK, Ryu JS. Comparison of (99m)Tc Pertechnetate Thyroid Uptake Rates by Gamma Probe and Gamma Camera Methods for Differentiating Graves' Disease and Thyroiditis. *Nucl Med Mol Imaging.* 2022;56(1):42-51. doi:10.1007/s13139-021-00734-2
44. Fadime D. Cut off value of technetium uptake in the differential diagnosis of Graves(,) disease and subacute thyroiditis. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2020;8(1):54-7. doi:10.22038/aojnmb.2019.14241
45. Zuhur SS, Ozel A, Kuzu I, Erol RS, Ozcan ND, Basat O, Yenici FU, Altuntas Y. The Diagnostic Utility of Color Doppler Ultrasonography, Tc-99m Pertechnetate Uptake, and TSH-Receptor Antibody for Differential Diagnosis of Graves' Disease and Silent Thyroiditis: A Comparative Study. *Endocr Pract.* 2014;20(4):310-9. doi:10.4158/ep13300.Or
46. Narkar RR, Mishra I, Baliarsinha AK, Choudhury AK. Rapid Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis Using T3/T4 Ratio, FT3/FT4 Ratio and Color Doppler of Thyroid Gland. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(3):193-7. doi:10.4103/ijem.ijem_137_21
47. Tura Bahadır Ç, Yılmaz M, Kılıçkan E. Free triiodothyronine to free thyroxine ratio in the differential diagnosis of thyrotoxicosis and hyperthyroidism: A retrospective study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e14003. doi:10.1111/ijcp.14003
48. Chen X, Zhou Y, Zhou M, Yin Q, Wang S. Diagnostic Values of Free

Triiodothyronine and Free Thyroxine and the Ratio of Free Triiodothyronine to Free Thyroxine in Thyrotoxicosis. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:4836736. doi:10.1155/2018/4836736

49. Yoshimura Noh J, Momotani N, Fukada S, Ito K, Miyauchi A, Amino N. Ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine in Graves' hyperthyroidism and thyrotoxicosis caused by painless thyroiditis. *Endocr J.* 2005;52(5):537-42. doi:10.1507/endocrj.52.537

50. Peng X, Wu S, Bie C, Tang H, Xiong Z, Tang S. Mean peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a diagnostic meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):56. doi:10.1186/s12902-019-0388-x

51. Fujita N, Ono Y, Sano A, Kimata M, Oyama S, Hashimoto K, Sato I, Kudo M, Miyashiro Y, Fujikata A, Tanaka Y. Serum diiodotyrosine - a biomarker to differentiate destructive thyroiditis from Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):245-53. doi:10.1530/eje-21-0901

52. Cui Z, Wang Z, Liu X, Cai Y, Xu X, Yang T. Establishment of clinical diagnosis model of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Transl Med.* 2019;17(1):11. doi:10.1186/s12967-018-1765-3

53. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543-65. doi:10.1210/jc.2011-2803

54. Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Nakamura H, Miyauchi A. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum

destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid*. 2014;24(6):1027-31. doi:10.1089/thy.2013.0585

55. Faber J, Kirkegaard C, Meinhold H, Bregengaard C. Metabolic clearance and production of diiodotyrosine in healthy man. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988;48(8):747-50. doi:10.3109/00365518809088755

図表

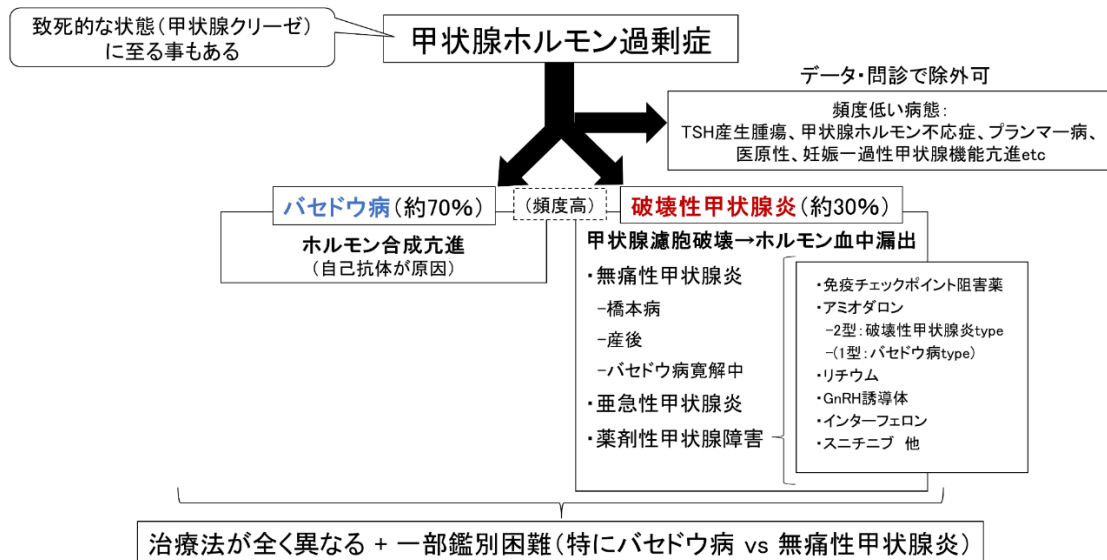


図 1. 甲状腺ホルモン過剰症の 2 大原因

DITとMIT

- DIT: ジヨードチロシン、MIT: モノヨードチロシン
甲状腺ホルモン合成の中間代謝産物
基本的に甲状腺内にのみ存在
食物中には殆どない

- ↓
- 破壊性甲状腺炎で
血中濃度が上昇する？
- ↓
- 尿中ヨウ素よりも
甲状腺特異性が高いため

「濾胞破壊を直接反映するバイオマーカー」になり得る？

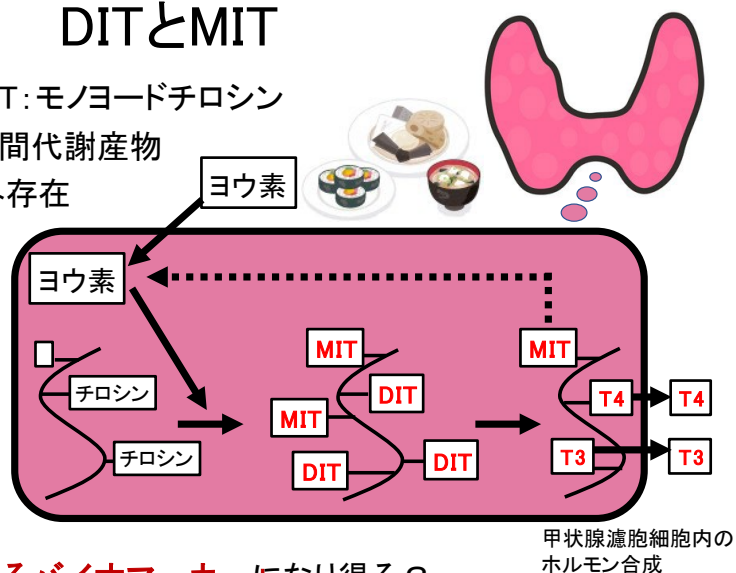


図 2. DIT と MIT

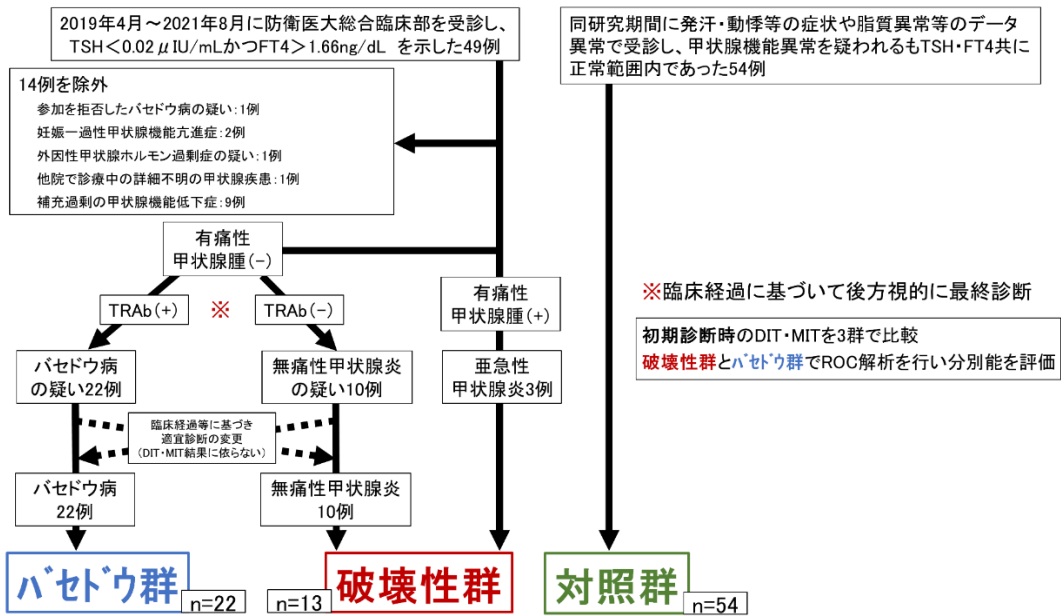


図 3. 研究の流れ図

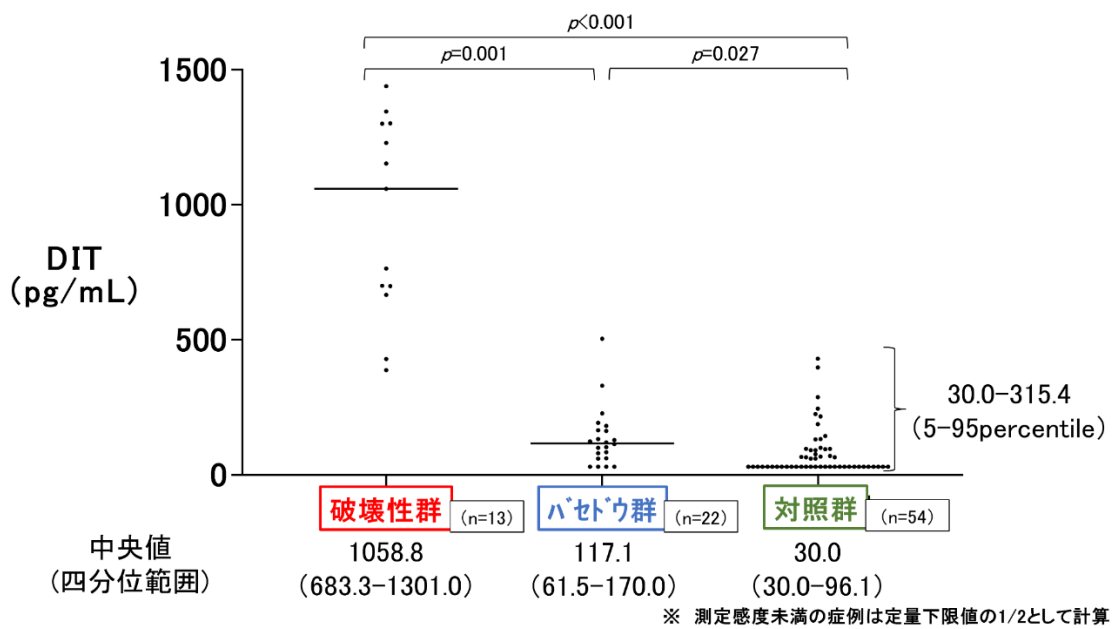


図 4A. 各群における DIT の分布

横棒は中央値を示す。破壊性群の DIT は、他の 2 群より有意に高値であった。

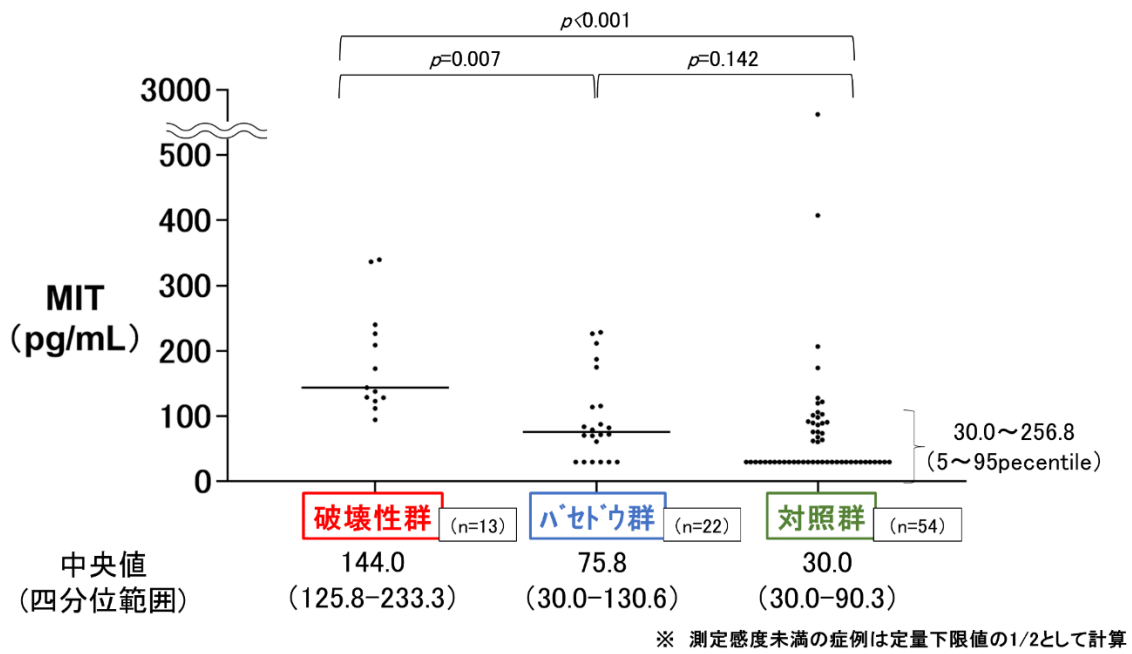


図 4B. 各群における血中 MIT 濃度の分布

横棒は中央値を示す。破壊性群の MIT は、他の 2 群より有意に高値であった。

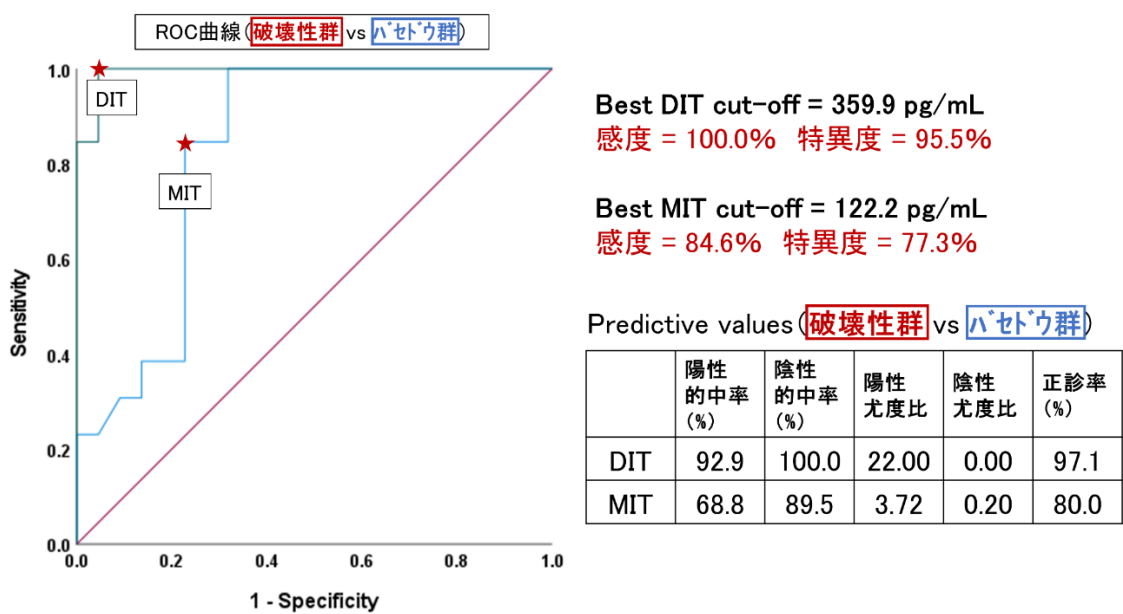


図 5. DIT と MIT の ROC 分析

DIT と MIT の曲線下面積 (95%信頼区間) はそれぞれ 0.993 (0.975–1.000)、0.830 (0.695–0.966) であった。ROC 曲線において左上隅の座標に最も近い点から算出した DIT と MIT のカットオフ値は、359.9pg/mL、122.2pg/mL であった。

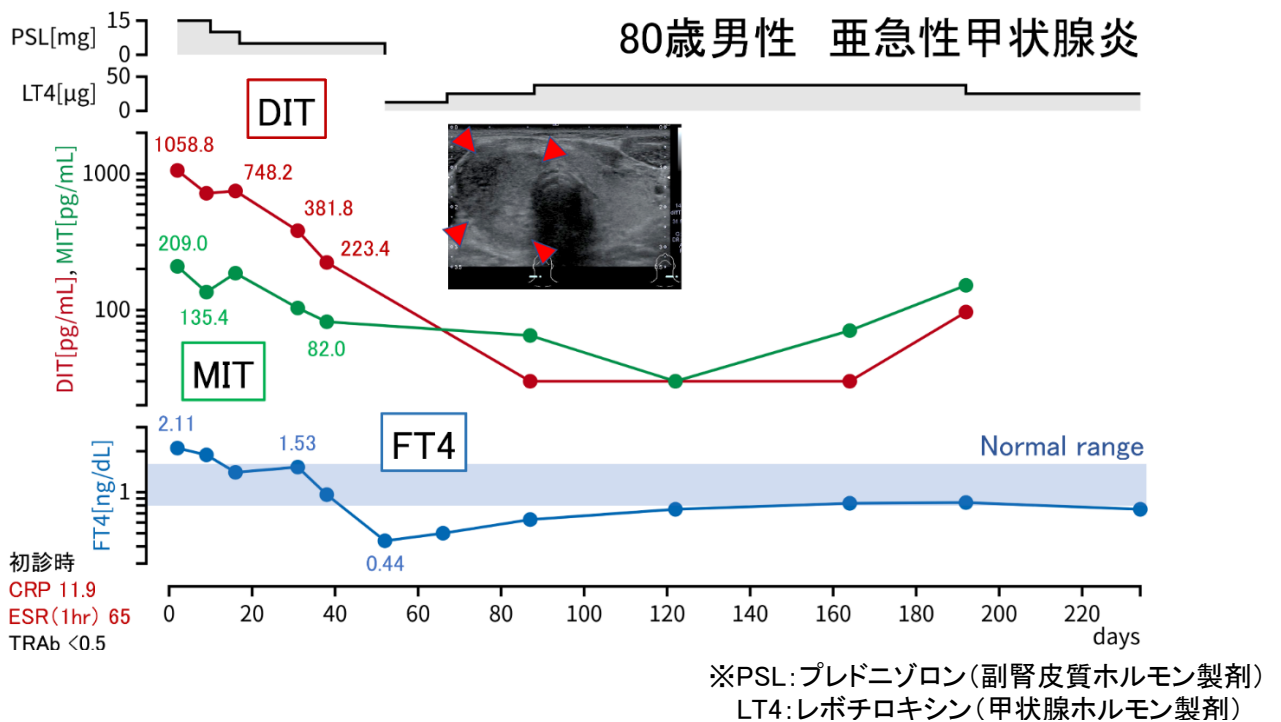
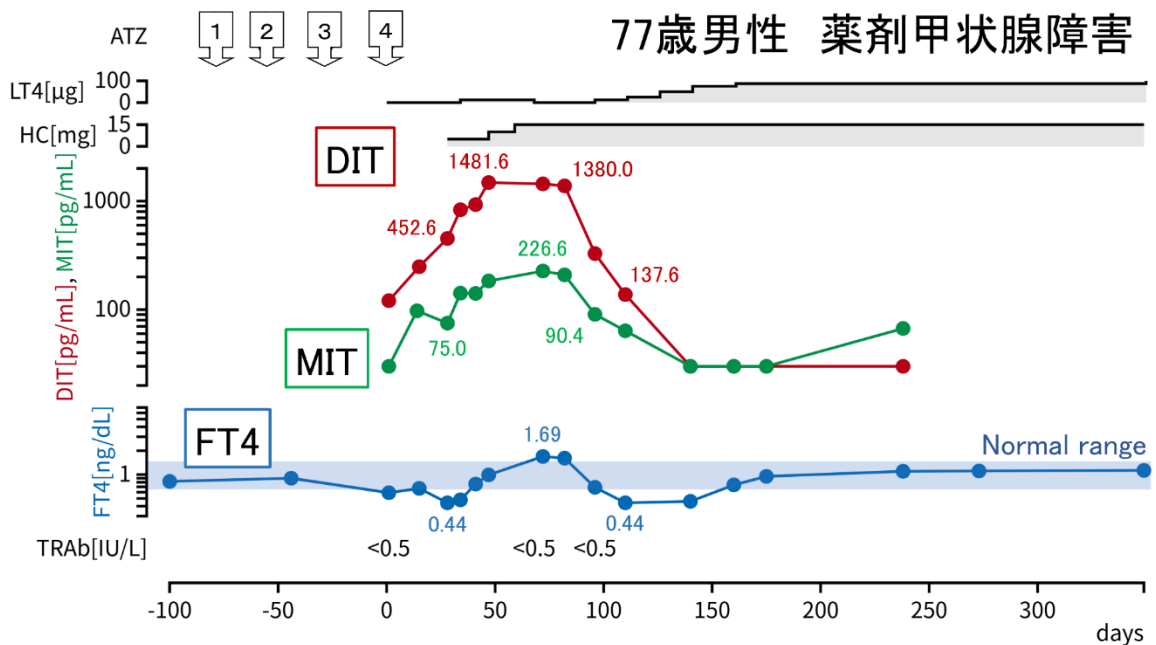


図 6. 破壊性甲状腺炎とバセドウ病の代表症例における DIT と MIT の時間経過

図 6A. 症例 1 : 80 歳男性 亜急性甲状腺炎

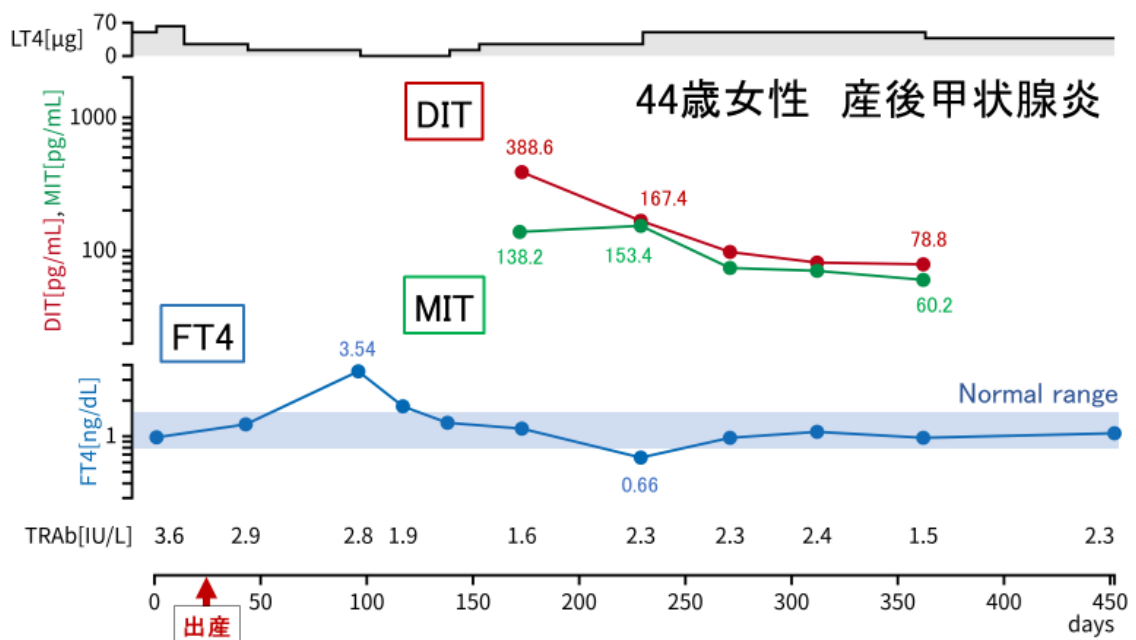
右頸部痛と圧痛、微熱を訴えて受診した。FT4、CRP、ESR が高く、TRAb は測定感度未満 (0.5IU/L 未満) であった。甲状腺超音波検査では、右葉に局所的な低エコー領域を認めた。従って亜急性甲状腺炎と診断した。プレドニゾンを投与したところ、上記症状と炎症反応は消失し、治療開始から約 3 ヶ月後には DIT と MIT は測定感度未満まで低下した。



※ATZ: アテゾリズマブ(免疫チェックポイント阻害薬)
 LT4: レボチロキシン(甲状腺ホルモン製剤)
 HC: ヒドロコルチゾン(副腎皮質ホルモン製剤)

図 6B. 症例 2 : 77 歳男性 薬剤性甲状腺障害

小細胞肺癌へのアテゾリズマブ（免疫チェックポイント阻害薬）投与による下垂体性副機能低下症への治療を開始後、一過性の甲状腺ホルモン過剰とそれに続く甲状腺機能低下を発症した。甲状腺ホルモン過剰期には発熱や前頸部痛は認めず、TRAb は測定感度未満（0.5IU/L 未満）であった。従って薬剤性甲状腺障害と診断した。



※LT4:レボチロキシン(甲状腺ホルモン製剤)

図 6C. 症例 3 : 44 歳女性 産後甲状腺炎

妊娠前にバセドウ病に対して抗甲状腺薬とレボチロキシンを内服していたが、妊娠後はレボチロキシンのみを内服していた。出産約 2 ヶ月半後に FT4 が 3.54ng/dL に上昇したが、半年後には 0.66ng/dL まで自然低下した。この間、TRAb は正常範囲内 (0.5–2.0IU/L) から、軽度高値 (2.0–3.0IU/L) で推移していた。これらの所見から、産後甲状腺炎と診断した。

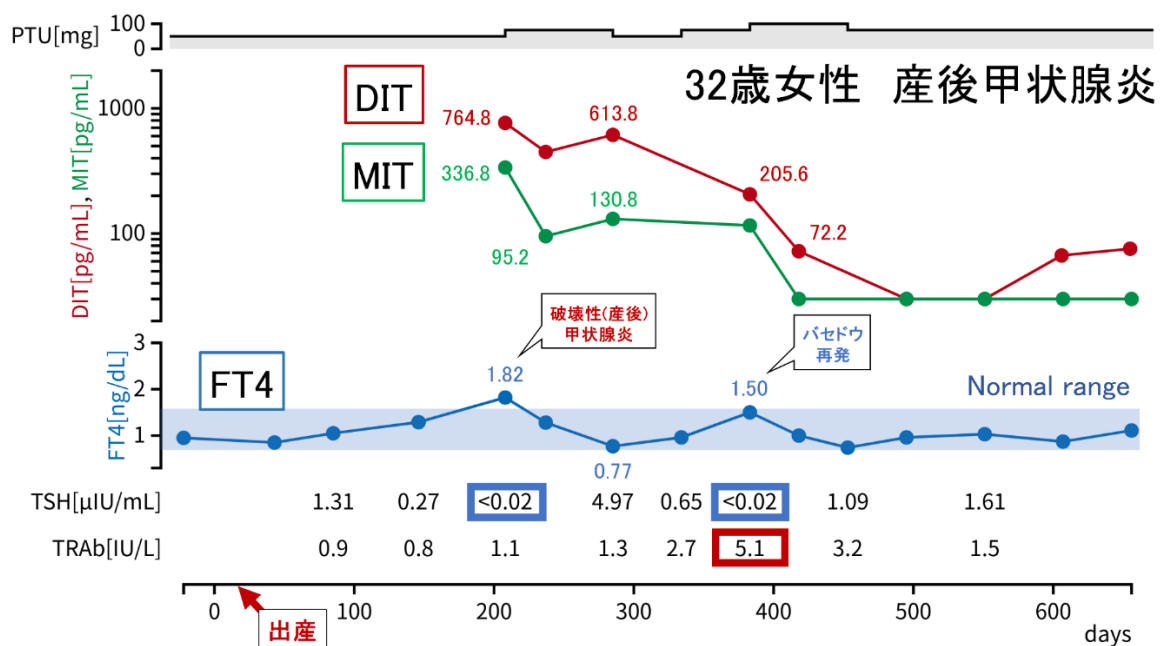
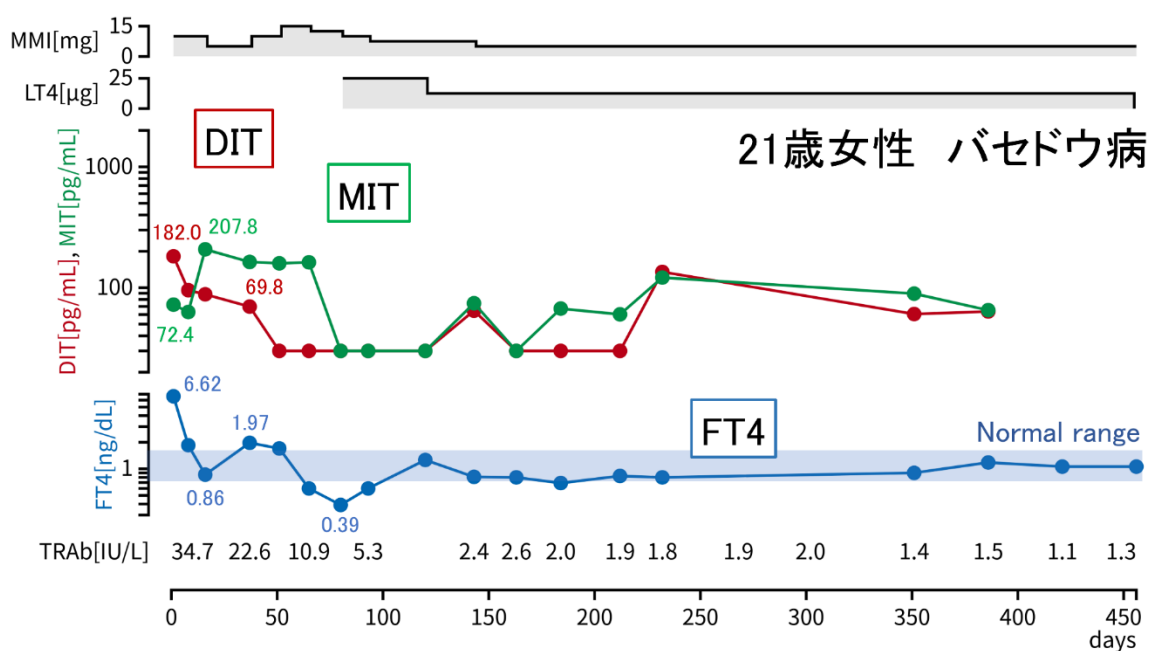


図 6D. 症例 4 : 32 歳女性 産後甲状腺炎

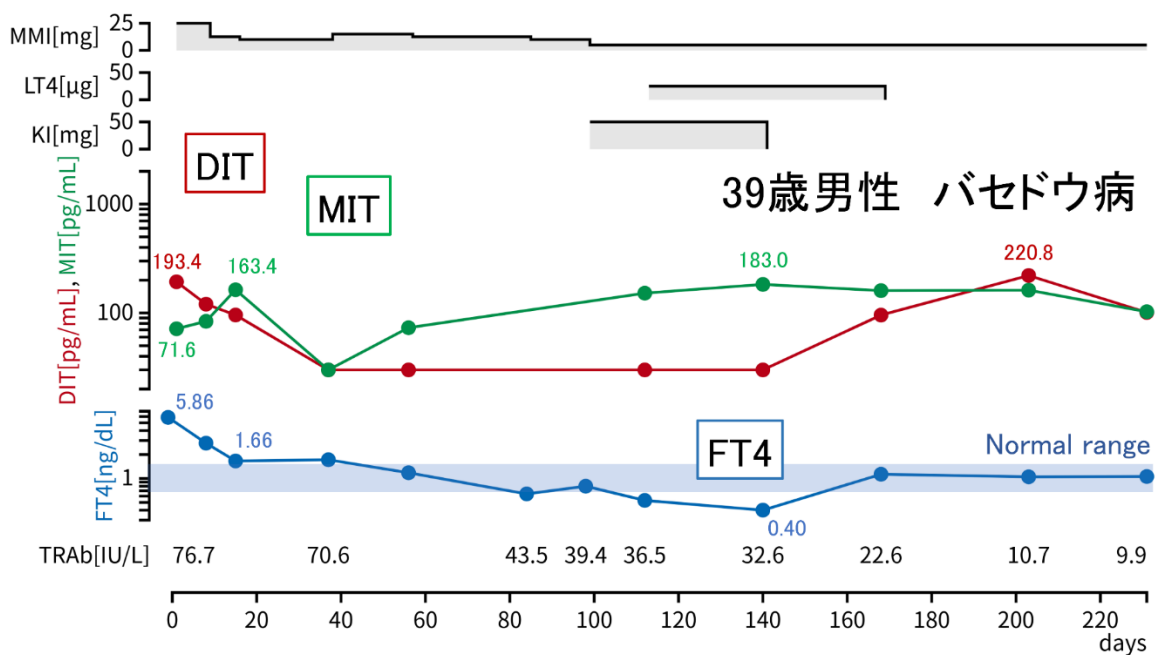
妊娠前からバセドウ病で抗甲状腺薬による治療を受けていた。出産約半年後に FT4 が上昇した (TRAb は 1.1IU/L で正常範囲内)。出産約 8 ヶ月後の血液検査で FT4 と TSH は正常範囲内であった。これらの所見から、この時の FT4 の上昇を産後甲状腺炎と診断した。出産 1 年後の TRAb 陽性 (5.1IU/L) を伴う FT4 上昇 (1.50ng/dL) はバセドウ病の再発と判断した。



※MMI:メチマゾール(抗甲状腺薬)
 LT4:レボチロキシン(甲状腺ホルモン製剤)

図 6E. 症例 5 : 21 歳女性 バセドウ病

下痢、倦怠感、振戦、動悸、甲状腺腫、発熱で受診した。FT3、FT4、TRAb がそれぞれ高値であった。バセドウ病と診断し、抗甲状腺薬を開始した。



※MMI:メチマゾール(抗甲状腺薬)
 LT4:レボチロキシン(甲状腺ホルモン製剤)
 KI:ヨウ化カリウム(ホルモン合成&分泌抑制)

図 6F. 症例 6 : 39 歳男性 バセドウ病

FT3、FT4、TRAb がそれぞれ高値で紹介された。甲状腺ホルモン過剰の自覚症状は、体重減少、外眼筋麻痺、発汗、食欲亢進であった。甲状腺超音波検査ではびまん性に不均一なエコー領域を伴う甲状腺腫を認めた。カラードップラーでは甲状腺の血流亢進も認めた。以上よりバセドウ病と診断し、抗甲状腺薬を開始した。

表 1. 破壊性甲状腺炎とバセドウ病の従来鑑別法、判定基準、長所と短所

	バセドウ病	破壊性甲状腺炎	長所	短所	「濾胞破壊」の反映
自己抗体 (TRAb)	陽性	陰性	簡便、迅速 分別能が高い	TRAb(-)バセドウ病および TRAb(+)破壊性甲状腺炎が存在 (20人に1人程度)	なし
核医学検査 (放射性同位体摂取率)	高い	低い	分別能が高い	被曝がある 時間がかかる	なし
FT3/FT4比	高い	低い	簡便、迅速	分別能低い	なし
エコーで血流測定	亢進	低下	侵襲性が低い	分別能やや低い 破壊性でも時に亢進 検者の技量に依存	なし
血中サイログロブリン (Tg)濃度	高い	高い	簡便、迅速	分別能かなり低い (バセドウ病→合成亢進でも上昇) 自己抗体で偽低値	あり
尿中ヨウ素排泄量	少ない	多い	侵襲性が低い	食餌中ヨウ素に影響される(特に海藻) 1週間のヨウ素制限が必要	あり

表 2. バセドウ病、破壊性（無痛性・亜急性）甲状腺炎の診断基準（甲状腺疾患ガイドライン 2021 を一部変更）

バセドウ病	破壊性（無痛性）	破壊性（亜急性）
<p>a)臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加等の甲状腺ホルモン過剰症 2. びまん性甲状腺腫大 3. 眼球突出 or 特有の眼症状 <p>b)検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FT4 and/or FT3高値、TSH低値 2. TRAb(自己抗体)陽性 3. 放射性同位体摂取率高値 <p>1)バセドウ病</p> <ol style="list-style-type: none"> a)の1つ以上+b)の3つ 2)確からしいバセドウ病 a)の1つ以上+b)の1、2 <p>【付記】 FT3/FT4高値、甲状腺血流増加</p>	<p>a)臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 頸部痛のないホルモン過剰症 2. ホルモン過剰の自然改善 <p>b)検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FT4 and/or FT3高値、TSH低値 2. TRAb陰性 3. 放射性同位体摂取率低値 <p>1)無痛性甲状腺炎</p> <p>a)とb)の全てを有する</p> <p>除外規定 甲状腺ホルモン過剰摂取例を除く</p> <p>【付記】 TRAb陽性例が稀にある</p>	<p>a)臨床所見</p> <p>有痛性甲状腺腫</p> <p>b)検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CRP or 赤沈高値 2. FT4高値、TSH低値 3. 疼痛部に一致した低エコー域 <p>1)亜急性甲状腺炎</p> <p>a)とb)の全てを有する</p>

表 3. 血中 DIT および MIT 濃度の LC-MS/MS 分析の検証結果

検証項目	DIT	MIT
直線性 (pg/mL)	60–20000	60–20000
定量下限 (pg/mL)	60	60
添加回収率 (%)	106.2–111.8	93.6–102.2
同時再現性 (%)	3.3–4.5	3.2–7.1
日差再現性 (%)	6.2–7.5	4.8–5.6

データは range (最小値–最大値) で表示

添加回収率 (%) = {(MIT および DIT を添加した血清中濃度) – (未添加の血清中濃度)} / (MIT または DIT 添加濃度) ×100 (85.0–115.0%が合格基準)

同時再現性 (%) = {(MIT および DIT 血清中濃度の標準偏差 (n=5)) / ((MIT および DIT 血清中濃度の平均値 (n=5)) ×100 (15.0%以下が合格基準)

表 4. 破壊性群、バセドウ群、対照群の臨床的特徴

	破壊性群 (n=13)	バセドウ群 (n=22)	対照群 (n=54)	<i>p</i> 値*
年齢 (歳)	47.0 (34.5–72.5)	42.0 (32.0–60.0)	60.0 (38.8–77.0)	0.028
性別 (女/男)	7/6	15/7	27/27	0.350
TSH (μ IU/mL)	0.01 (0.01–0.01)	0.01 (0.01–0.01)	1.23 (0.84–2.01)	<0.001
FT4 (ng/dL)	1.81 (1.57–2.39)	3.04 (1.89–5.89)	1.03 (0.92–1.14)	<0.001
TRAb (IU/L)	0.25 (0.25–1.00)	9.55 (4.6–33.4)	N/A	–
FT3/FT4	2.64 \pm 0.47	3.74 \pm 0.48	N/A	–
血流パターン (エコー)	亢進：4人 低下：7人	亢進：8人 低下：0人	N/A	–

連続変数は中央値 (四分位範囲)、平均値 \pm 標準偏差で表示

* Kruskal-Wallis 検定で算出した 3 群の *p* 値

表 5. 従来鑑別法と DIT の比較

	参考文献	感度	特異度	GD	non-GD			
					non-GD thyrotoxicosis		Control	
					DT	Other		
TRAb	(40)	93.0	86.8	86	12	26	0	
	(41)	87.5	65.8	98	62		0	
	(42)	M22-based*	91.0	97.6	89	56	73	100
		T7-based**	92.1	96.3				
	(13)	96.2	94.6	186	109	0	109	
(14)	97.0	99.1	298	220	0	332		
核医学検査	(43)	93.4	94.8	167	115	0	89	
	(44)	92.0	87.0	39	30	0	0	
	(40)	95.3	96.4	86	12	26	0	
	(38)	96.6	97.1	59	35	0	0	
	(45)	90.7	89.9	150	79	0	71	
FT3/FT4 比	(43)	55.1	84.9	167	115	0	89	
	(46)	72.7	59.1	61	22	0	0	
	(47)	71.7	88.6	318	140	0	0	
	(48)	87.3	91.4	126	54	0	63	
	(49)	隈病院	77.1	58.8	48	34	0	0
伊藤病院		61.9	80.4	126	92	0	0	
エコー	(50)	86.0	93.0	706	346	0	0	
Tg	感度、特異度を検討した文献はみつからず							
尿中ヨウ素	(16)	記載なし		40	39	0	0	
DIT	(51)	100.0	95.5	22	13	0	0	
DIT/TRAb 比		100.0	100.0					

*抗ヒトモノクローナル TSH 受容体抗体

**抗マウスモノクローナル TSH 受容体抗体