

RELATIONSHIP BETWEEN HUMAN SERUM THYROGLOBULIN AND SERUM
 T_3 , T_4 , TSH, AND THYROID SIZE IN HYPERTHYROID AND
HYPOTHYROID PATIENTS

甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者における血清サイログロブリンと
甲状腺ホルモン (T_3 , T_4), 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び
甲状腺の大きさとの関係

MOTOMORI IZUMI, M.D. 和泉元衛
TADAHIKO ISHIMARU, M.D. 石丸忠彦
KUNIHICO TAKAMURA, M.D. 高村邦彦
TOSHITAKA USA, M.D. 宇佐利隆
RENJU MAEDA, M.D. 前田蓮十
KENSHI SATO, M.D. 佐藤賢士
ISAO MORIMOTO, M.D. 森本勲夫



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所

A cooperative Japan - United States Research Organization
日米共同研究機関

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors wish to thank Dr. Kelly H. Clifton, RERF Chief of Research, for his critical review of the manuscript.

本草稿を校閲していただいた放影研研究担当理事 Dr. Kelly H. Clifton に対し、感謝の意を表す。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

RELATIONSHIP BETWEEN HUMAN SERUM THYROGLOBULIN AND SERUM T_3 , T_4 , TSH, AND THYROID SIZE IN HYPERTHYROID AND HYPOTHYROID PATIENTS

甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者における血清サイログロブリンと
 甲状腺ホルモン (T_3 , T_4), 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び
 甲状腺の大きさとの関係

MOTOMORI IZUMI, M.D. (和泉元衛)¹; TADAHIKO ISHIMARU, M.D. (石丸忠彦)¹;
 KUNIHICO TAKAMURA, M.D. (高村邦彦)¹; TOSHITAKA USA, M.D. (宇佐利隆)¹;
 RENJU MAEDA, M.D. (前田蓮十)¹; KENSHI SATO, M.D. (佐藤賢士)²;
 ISAO MORIMOTO, M.D. (森本勲夫)²

*The first Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine¹
 and RERF Department of Medicine²*

長崎大学医学部第一内科¹ 及び放射線臨床部²

SUMMARY

Human serum thyroglobulin (HSTG) was measured in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism and compared to serum triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), thyroid stimulating hormone (TSH), and thyroid size. In untreated hyperthyroidism, HSTG is correlated with serum T_3 ($P < 0.05$) and with thyroid size ($P < 0.001$). Elevated HSTG levels decreased with antithyroid drug therapy, and this was associated with a reduction in thyroid size. None of the enlarged glands returned to normal size. In untreated hypothyroidism, no correlation occurred between HSTG and serum T_3 , T_4 , TSH, or thyroid size. This was attributed to varying degrees of thyroid impairment. Elevated HSTG levels in hypothyroid patients decreased with T_4 therapy. This change was also associated with a decrease in thyroid size to within the normal range in some patients. Normalization of elevated serum TSH values was noted on replacement therapy. These results suggest that a release of thyroglobulin is closely related to thyroid size and serum TSH.

INTRODUCTION

Since it became possible to measure HSTG by radioimmunoassay (RIA), it has become clear that normal subjects have detectable HSTG

要約

甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者の血清サイログロブリン (HSTG) を測定し、その値とトリヨードサイロニン (T_3), サイロキシン (T_4), 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び甲状腺の大きさとを比較検討した。未治療の甲状腺機能亢進症患者においては、HSTG は T_3 ($P < 0.05$) 及び甲状腺の大きさ ($P < 0.001$) と相関関係を示した。高 HSTG 値は、抗甲状腺薬物療法で低下した。これは甲状腺の大きさの減少と関連していたが、甲状腺肥大は正常の大きさに回復しなかった。一方、未治療の甲状腺機能低下症患者においては、HSTG と T_3 , T_4 , TSH 及び甲状腺の大きさとの間に相関関係は認められなかった。これは、甲状腺機能障害の程度の差によるものである。甲状腺機能低下症患者の高 HSTG 値は、 T_4 療法により低下した。この変化もまた、数症例においては甲状腺が正常な大きさの範囲内に減少したことと関連性があった。高 TSH 値の正常化は補充治療後に認められた。これらの所見から、血中サイログロブリンの放出は、甲状腺の大きさ及び TSH と密接な関係があることが示唆される。

緒言

ラジオイムノアッセイ (RIA) により血清サイログロブリン (HSTG) の測定が可能になって以来、正常

levels. HSTG is elevated in various thyroid disease, especially in metastatic and relapsing thyroid cancer patients.^{1,2} However the physiological role, mechanism for release, and peripheral fate of HSTG remain to be clarified. The relationship between HSTG levels and the pathophysiology of various thyroid diseases is also unclear.³

The relationship between HSTG and serum T_3 , T_4 , TSH, and thyroid size in hyperthyroid and hypothyroid patients was investigated in the current study to gain an understanding of the physiology and pathophysiology of HSTG. The serum titers of HSTG were found to be closely related to serum TSH and thyroid size.

MATERIALS AND METHODS

HSTG and anti-HSTG antibody were measured by a previously reported RIA method.⁴ Subjects with positive anti-HSTG antibody were excluded. Serum levels of T_3 , T_4 , and TSH were determined with an Eiken RIA kit. Thyroid size was expressed as multiples of normal size.⁵

Twenty-five hyperthyroid patients with Graves' disease and 18 hypothyroid patients with chronic thyroiditis showing abnormal high serum TSH values were chosen as subjects. HSTG, serum T_3 , T_4 , TSH, and thyroid size were measured in each patient before therapy and after normalization of thyroid hormones in sera of patients given maintenance doses of antithyroid drugs or T_4 .

RESULTS

There was no relationship between HSTG and serum T_4 , whereas a significant positive relationship between HSTG and serum T_3 was found in untreated hyperthyroidism (Figure 1). Similarly, a highly significant relationship between HSTG and thyroid size was apparent (Figure 2). There was also a significant relationship between serum T_3 and thyroid size.

In untreated hypothyroidism, there was no relationship between HSTG and either serum T_3 or T_4 , or between HSTG and TSH or thyroid size (Figures 3 and 4).

The effect of treatment is shown in Figures 5, 6, and 7. Elevated HSTG decreased in all hyperthyroid patients with propylthiouracil therapy,

者にも HSTG の存在が明らかになった。種々の甲状腺疾患、特に、転移性甲状腺癌及び再発性甲状腺癌の患者に HSTG の上昇がみられる。^{1,2} しかしながら、HSTG の生理学的役割、放出の機序及び末梢における代謝に関しては究明されていない。また、HSTG 値と種々の甲状腺疾患の病態生理との関係も明確ではない。³

本研究において、HSTG の生理学及び病態生理学を理解するため、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者における HSTG と T_3 , T_4 , TSH 及び甲状腺の大きさとの関係を調べた。HSTG 値と、TSH 及び甲状腺の大きさには密接な関係が認められた。

材料及び方法

HSTG 及び抗 HSTG 抗体を、既報の RIA を用いて測定した。⁴ 抗 HSTG 抗体を有する者は対象から除外した。 T_3 , T_4 及び TSH の血清値を Eiken RIA キットにより測定した。甲状腺の大きさは正常値の倍数で示した。⁵

Graves 病による甲状腺機能亢進症患者 25 名及び異常な高 TSH 値を示し、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症の患者 18 名を対象者に選んだ。各例について治療前、並びに抗甲状腺剤又は T_4 の維持量を投与して血清中の甲状腺ホルモンが正常化した後に、HSTG, T_3 , T_4 , TSH 及び甲状腺の大きさを測定した。

結果

両疾患患者群において HSTG と T_4 との間に相関関係は認められなかったが、未治療の甲状腺機能亢進症患者において、HSTG と T_3 との間に有意な正の相関関係が認められた (図 1)。同様に、HSTG と甲状腺の大きさの間にも極めて有意な相関関係が認められた (図 2)。また、 T_3 と甲状腺の大きさとの間にも有意な相関関係があった。

未治療の甲状腺機能低下症患者においては、HSTG と T_3 又は T_4 、あるいは、HSTG と TSH 又は甲状腺の大きさとの間に相関関係は認められなかった (図 3 及び 4)。

治療の効果を図 5, 6 及び 7 に示した。すべての甲状腺機能亢進症患者における高 HSTG 値はプロピルチオウラシル療法によって低下したが、対象者

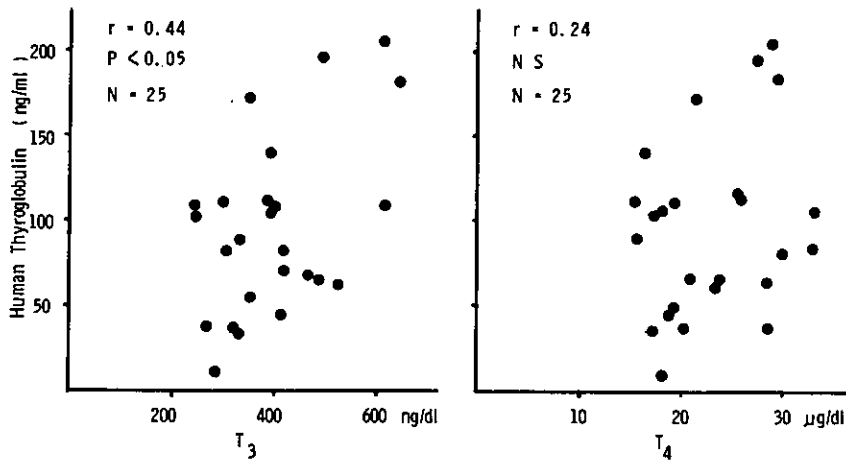


Figure 1. Relationship between HSTG and serum T₃ or T₄ in untreated hyperthyroid patients

図1. 未治療の甲状腺機能亢進症患者におけるHSTGとT₃又はT₄との関係

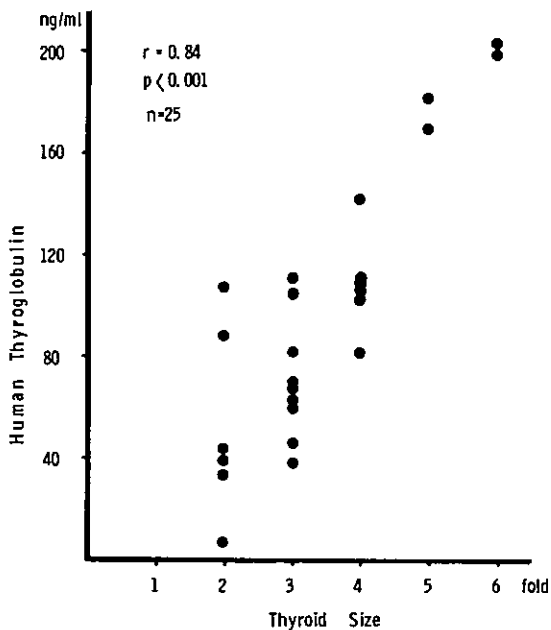


Figure 2. Relationship between HSTG and thyroid size in untreated hyperthyroid patients

図2. 未治療の甲状腺機能亢進症患者におけるHSTGと甲状腺の大きさとの関係

but only 3 of 11 subjects showed normalization (Figure 5). Higher than normal levels of HSTG persisted in the other eight patients. On the other hand, T₄ therapy for hypothyroidism led to normalization of HSTG in all subjects (Figure 5).

In most cases, the decrease in elevated HSTG with therapy was correlated with reduced

11名中3名しか正常化を示さなかった(図5)。その他の患者8名においては、正常値より高いHSTG値が持続した。一方、甲状腺機能低下症患者に対するT₄療法では、HSTG値は全例正常化した(図5)。

ほとんどの症例において、治療による高HSTG値の低下と、甲状腺の大きさの減少は相関関係を示した

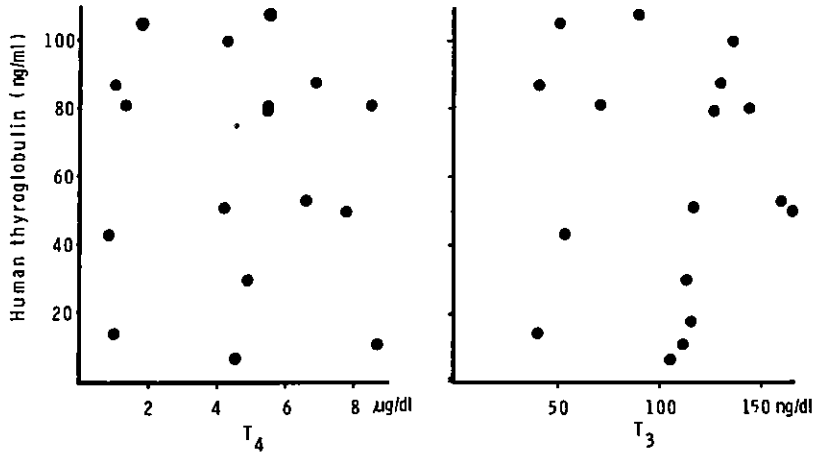


Figure 3. Relationship between HSTG and serum T₄ or T₃ in untreated hypothyroid patients

図3. 未治療の甲状腺機能低下症患者におけるHSTGとT₄又はT₃との関係

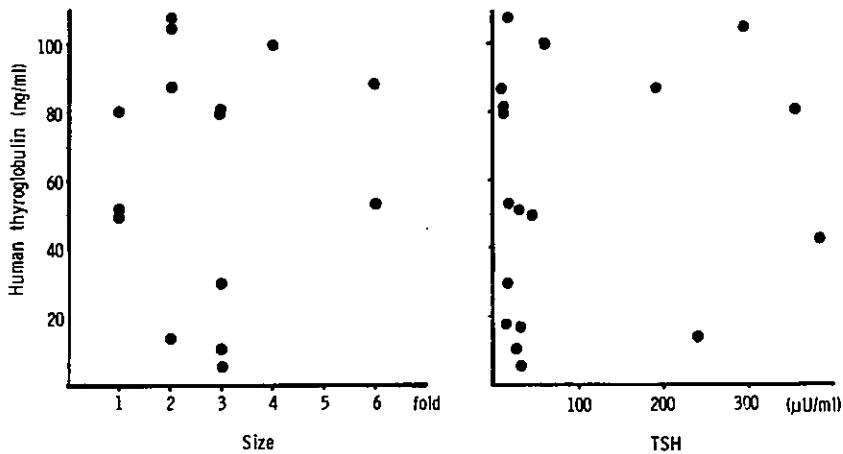


Figure 4. Relationship between HSTG and thyroid size or TSH in untreated hypothyroid patients

図4. 未治療の甲状腺機能低下症患者におけるHSTGと甲状腺の大きさ又はTSHとの関係

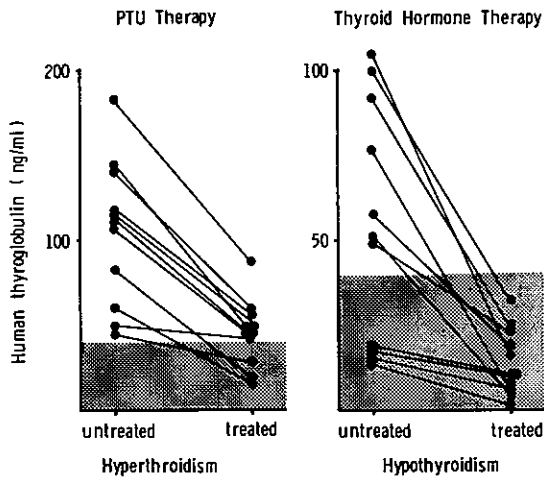


Figure 5. Effect of treatment on HSTG in hyperthyroid and hypothyroid patients. The shaded areas show HSTG normal range

図5. 甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者におけるHSTGに対する治療効果。暗部はHSTGの正常範囲を示す

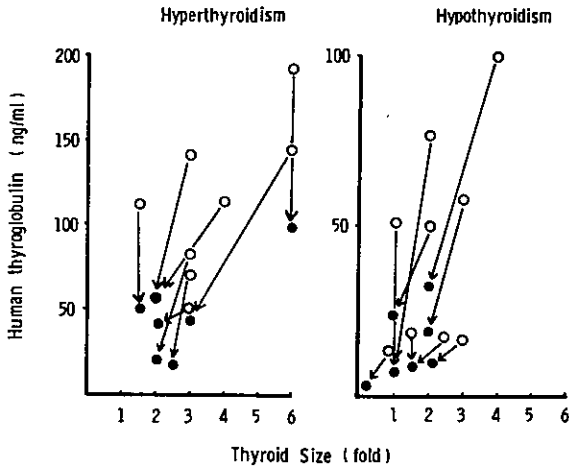


Figure 6. Changes of HSTG and thyroid size during treatment for hyperthyroid and hypothyroid patients

図6. 甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者に対する治療中に見られるHSTG及び甲状腺の大きさの変化

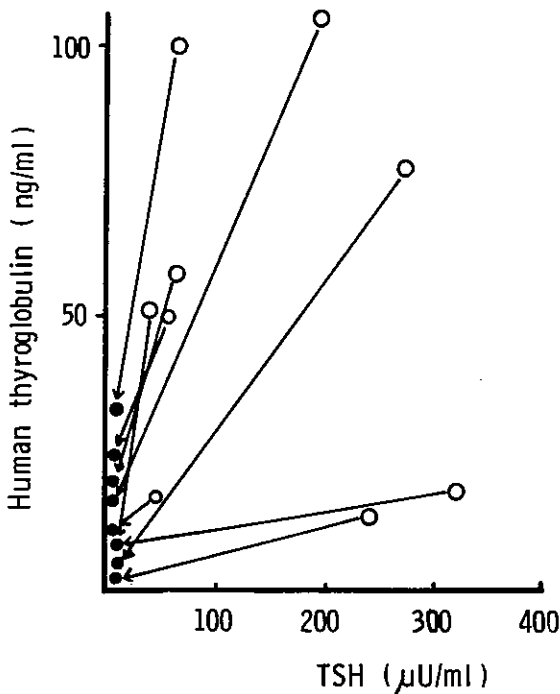


Figure 7. Changes of HSTG and TSH during treatment for hypothyroid patients

図7. 甲状腺機能低下症患者に対する治療中に見られるHSTG及びTSHの変化

thyroid size (Figure 6). The reduction in elevated HSTG in treated hypothyroid patients was also associated with TSH reduction to normal levels in all cases (Figure 7). In a typical case of methimazole-treated hyperthyroidism there was a close correlation among HSTG, TSH, and thyroid size (Figure 8). A transitory hypothyroid state developed associated with increases in HSTG, TSH, and thyroid size. They tended to return to normal range as T_3 and T_4 levels were brought to normal (Figure 8).

(図6). 治療により甲状腺機能低下症患者の高HSTG値が低下したが、これもまた、全例でTSH値の正常化と関連性があった(図7). メチマゾールの治療を受けた甲状腺機能亢進症の典型的な症例において、HSTG、TSH及び甲状腺の大きさとの間に密接な相関が認められた(図8). HSTG、TSH及び甲状腺の大きさの増大に伴い、一過性の甲状腺機能低下状態が認められた。 T_3 及び T_4 の値が正常化するに従って、それらは正常な範囲内に復帰する傾向を示した(図8).

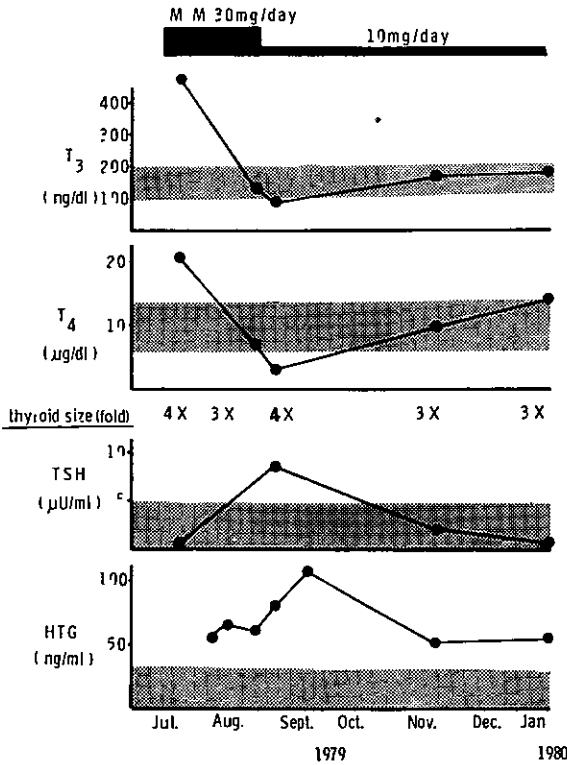


Figure 8. A typical course of overtreatment for hyperthyroidism which showed a transitory hypothyroid state presenting a parallel change among HSTG, TSH, and thyroid size

図8. 甲状腺機能亢進症に対する過剰治療の典型的経過. HSTG, TSH 及び甲状腺の大きさの間に平行的変化を示す一過性甲状腺機能低下状態が見られる

DISCUSSION

The thyroid gland is stimulated by thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) in hyperthyroid individuals with Graves' disease and by TSH in hypothyroid patients. Enlargement of the thyroid gland occurs in both diseases. Although not assessed here, TSI levels have been reported as positively correlated with thyroid size.⁶ The close correlation between HSTG and thyroid size observed here in hyperthyroid and hypothyroid patients suggests that thyroid stimulation and consequent thyroid enlargement are involved in the release of thyroglobulin from the thyroid gland into the circulation. This is consistent with results showing increases of serum thyroglobulin in humans stimulated with exogenous TSH⁷ and in rats treated with propylthiouracil.⁸

The mechanism underlying the release of thyroglobulin from the thyroid is not clear. We found no correlation between HSTG and T₄ in either disease, but serum T₃ correlated with HSTG in untreated hyperthyroidism. HSTG increased in association with TSH and thyroid size in spite

考 察

Graves 病による甲状腺機能亢進症患者の甲状腺は甲状腺刺激免疫グロブリン (TSI) によって刺激され、甲状腺機能低下症患者の甲状腺は TSH によって刺激される。甲状腺の肥大は両疾患ともに起こる。本研究では検討しなかったが、TSI 値は甲状腺の大きさと正の相関を示すことが報告されている。⁶ 本研究において、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者において HSTG と甲状腺の大きさに密接な相関関係が認められたことは、甲状腺刺激とそれに伴う甲状腺肥大が、甲状腺から循環系へのサイログロブリンの放出に関係することを示唆する。このことは、外因性 TSH で刺激されたヒト⁷ 並びにプロピルチオウラシルを投与されたラット⁸ において血清サイログロブリンが上昇した結果と一致している。

甲状腺からの血清サイログロブリン放出の機序は不明である。甲状腺機能亢進症及び低下症のどちらにおいても、HSTG と T₄ との相関関係は認められなかったが、未治療の甲状腺機能亢進症患者において、T₃ と HSTG は相関関係を示した。甲状腺機能亢進症に対する過剰治療では、T₃ 及び T₄ の値が低かった

of low levels of serum T_3 and T_4 during overtreatment for hyperthyroidism. HSTG was elevated with TSH elevation despite low levels of serum T_3 and T_4 resulting from the impaired synthesis and release of these hormones in hypothyroidism. These results strongly suggest that the mechanism for the release of human thyroglobulin into circulation is completely different from that of T_3 and T_4 .

We found no correlation between HSTG and TSH or thyroid size in untreated hypothyroidism. This is perhaps due to heterogeneity in the degree of thyroid damage caused by diffuse chronic thyroiditis. The close correlation between HSTG, TSH, and thyroid size became apparent when each case with hypothyroidism was analyzed individually before and after treatment.

In the thyroid gland of hyperthyroid patients the ratio of T_3 to T_4 in thyroglobulin is higher than that in the normal thyroid gland, and the ratio of T_3 to T_4 secretion in hyperthyroidism is preferentially high. Serum T_3 levels thus well reflect hyperthyroidism.⁹ Therefore it is conceivable that the significant positive relationship between serum T_3 and thyroid size observed here might lead to the close correlation between serum T_3 and HSTG in hyperthyroidism in spite of different mechanisms for the release of each.

Elevated HSTG values did not return to normal following treatment in most with hyperthyroidism despite normalization of thyroid hormones. This observation contrasted with the return to normal of HSTG levels in patients with hypothyroidism treated with replacement therapy. This suggests that TSI remains in circulation and that persistently elevated HSTG may be related to exacerbation or relapse of hyperthyroidism.^{10,11}

To completely understand variations in HSTG without knowledge of its metabolism is difficult. No study of HSTG clearance in both hyperthyroid and hypothyroid patients has been reported. However, the metabolic clearance rate of rat thyroglobulin has been reported to increase in hyperthyroidism and decrease in hypothyroidism.¹² This suggests that thyroglobulin release is closely related with TSH, TSI, and thyroid size, whether the turnover rate of HSTG increases or decreases.

にもかかわらず、HSTGはTSHと共に上昇し、それと共に甲状腺の大きさは増大した。甲状腺機能低下症では T_3 及び T_4 の合成及び放出異常により、これらのホルモンは低値であったけれども、HSTGはTSHの増加に伴い上昇した。これらの事実から、循環系へのサイログロブリン放出の機序は、 T_3 及び T_4 の放出機序と全く異なるものであるということが強く示唆される。

未治療の甲状腺機能低下症患者におけるHSTGとTSH又は甲状腺の大きさとの相関関係は認められなかった。このことは恐らく、慢性瀰漫性甲状腺炎に起因する甲状腺障害の度合いの異質性によるものと思われる。甲状腺機能低下症患者を、治療前及び治療後に個別に分析して初めて、HSTG及びTSHと甲状腺の大きさに密接な相関関係があることが明らかになった。

甲状腺機能亢進症患者の甲状腺においては、サイログロブリン中 T_4 に対する T_3 の割合が、正常な甲状腺における割合よりも高く、また甲状腺機能亢進症においては T_4 分泌に対する T_3 分泌の割合も高い。このように、 T_3 値は、甲状腺機能亢進症を良く反映するため、⁹ T_3 と甲状腺の大きさとの間に有意な正の相関関係が認められる。これがため甲状腺機能亢進症における T_3 とHSTG間に、それぞれの放出の機序は異なるが、密接な相関関係が生じるものと考えられる。

治療後、ほとんどの甲状腺機能亢進症患者において、甲状腺ホルモンの正常化は認められたが、高HSTG値は正常値に回復しなかった。この所見は、補充治療後の甲状腺機能低下症患者のHSTG値が正常化した事実と対照的であった。このことは、TSIが流血中に残存していること、また、HSTGの持続的な高値が、甲状腺機能亢進症の悪化及び再発に関係しているであろうということを示唆する。^{10,11}

HSTGの代謝について知らなければ、その変動を完全に理解することは困難である。甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症患者の両方におけるHSTGの血中消失速度に関する研究はない。しかしながら、ラットのサイログロブリンの血中消失速度は、甲状腺機能亢進症では上昇し、甲状腺機能低下症では低下するという報告がある。¹² このことは、HSTGの末梢代謝が上昇する場合でも低下する場合でも、サイログロブリンの放出はTSH、TSI及び甲状腺の大きさと密接に関係していることを示唆する。

REFERENCES

参考文献

1. VAN HERLE AJ, ULLER RP: Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 56:272-7, 1975
2. LO GERFO P, STILLMAN T, COLACCHIO D, FEIND C: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet* 1 (8017):881-2, 1977
3. VAN HERLE AJ, VASSART G, DUMONT JE: Control of thyroglobulin synthesis and secretion (second of two parts). *N Engl J Med* 301:307-14, 1979
4. SOLOMON DH, CHOPRA IJ, CHOPRA U, SMITH FT: Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 296:181-6, 1977
5. IZUMI M, LARSEN PR: Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine, and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* 27:449-60, 1979
6. ARIKAWA K, ICHIKAWA Y, ABE Y, SHINOZAWA T, OOSHIMA H, AIKAWA S, SUSUKI Y, SAITO E, HONMA M, ITO K: Study on anti-TSH receptor in thyroid disorders. Paper presented at the 53rd Annual Meeting of Japan Endocrine Society, 1980, Yokohama, Japan
7. ULLER RP, VAN HERLE AJ, CHOPRA IJ: Thyroidal response to graded doses of bovine thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 45:312-8, 1977
8. VAN HERLE AJ, KLANDORF H, ULLER RP: A radioimmunoassay for serum rat thyroglobulin. Physiologic and pharmacologic studies. *J Clin Invest* 56:1073-81, 1975
9. IZUMI M, LARSEN PR: Triiodothyronine, thyroxine, and iodine in purified thyroglobulin from patients with Graves' disease. *J Clin Invest* 59:1105-12, 1977
10. TENG CS, YOUNG RTT: Changes in thyroid stimulating antibody activity in Graves' disease treated with anti-thyroid drug and its relationship to relapse; a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 50:144-7, 1980
11. ULLER RP, VAN HERLE AJ: Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 46:747-55, 1978
12. IKEKUBO K, PERVOS R, SCHNEIDER AB: Clearance of normal and tumor-related thyroglobulin from the circulation of rats. Role of the terminal sialic acid residues. *Metabolism* 29:673-81, 1980