

HUMAN SERUM THYROGLOBULIN IN SUBACUTE THYROIDITIS

亜急性甲状腺炎におけるヒト血清サイログロブリン

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  
KENSHI SATO, M.D. 佐藤賢士  
ISAO MORIMOTO, M.D. 森本勲夫  
RENJU MAEDA, M.D. 前田蓮十



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, Chief of Research, RERF for his critical review of the manuscript.

原稿への批評及び検討をしていただいた放影研研究担当理事 Kelly H. Clifton 博士に謝意を表す。

## 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 not 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もので、その経費は日米両政府の平等分担により、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運営されている。



## HUMAN SERUM THYROGLOBULIN IN SUBACUTE THYROIDITIS

亜急性甲状腺炎におけるヒト血清サイログロブリン

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

*First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine<sup>1</sup> and  
 RERF Department of Medicine<sup>2</sup>*

長崎大学医学部第一内科<sup>1</sup>, 放射研臨床部<sup>2</sup>

### SUMMARY

Five patients with subacute thyroiditis diagnosed by thyroid biopsy and two patients with possible subacute thyroiditis who visited us after improvement of typical symptoms were studied. Human serum thyroglobulin (HSTG), triiodothyronine ( $T_3$ ), thyroxine ( $T_4$ ), and thyroid stimulating hormone were measured serially during the courses of all seven cases. Serum reverse triiodothyronine ( $rT_3$ ) was also measured in some. HSTG,  $T_3$ ,  $T_4$ , or  $rT_3$  levels obtained at the first visit were elevated in all five cases with confirmed subacute thyroiditis. Linear sucrose density gradient centrifugation studies of serum from one patient showed that immunoassayable thyroglobulin migrates as 19S thyroglobulin itself. Serum  $T_3$ ,  $T_4$ , and  $rT_3$  levels obtained at the first visit were normal in the two cases with possible subacute thyroiditis. The only clearly abnormal laboratory finding was elevated HSTG level. These results suggest that the measurement of HSTG is useful for the diagnosis of subacute thyroiditis especially in cases similar to the latter two, and that elevated immunoassayable HSTG is 19S thyroglobulin.

### 要約

本研究では、甲状腺生検によって亜急性甲状腺炎と診断された患者5名と、典型的症状の消失後来院した診断不確実の亜急性甲状腺炎患者2名を対象に検討を行った。7症例全員の経過中、ヒト血清サイログロブリン(HSTG)、トリヨードサイロニン( $T_3$ )、サイロキシン( $T_4$ )及び甲状腺刺激ホルモンを連続して測定した。数例においては、血清リパーセントリヨードサイロニン( $rT_3$ )も測定した。診断確実の亜急性甲状腺炎患者5名では、初診時に測定したHSTG、 $T_3$ 、 $T_4$ 及び $rT_3$ の値は上昇を示した。患者1名の血清を用いて行ったスクロース密度勾配沈降遠心分離検査の結果では、免疫測定可能なサイログロブリンは19Sサイログロブリンとして遊走する。診断不確実の亜急性甲状腺炎患者2名を対象に行った初診時の検査では、 $T_3$ 、 $T_4$ 及び $rT_3$ の測定の結果は正常であった。唯一の明確な異常検査所見は、HSTG値の上昇であった。これらの結果は、HSTGの測定は特に後者2例のような症例における亜急性甲状腺炎の診断に有用であり、また免疫測定可能なHSTGの上昇値は19Sサイログロブリンであることを示唆した。

## INTRODUCTION

HSTG increases in various thyroid disorders,<sup>1</sup> including subacute thyroiditis. However, there have been few reports in which HSTG and serum thyroid hormone levels were measured during a course of subacute thyroiditis.<sup>2,3</sup> We have serially measured human thyroglobulin in sera of patients with subacute thyroiditis and have related the findings to the serum thyroid hormones measured concomitantly. The results show that HSTG remains elevated after elevated serum thyroid hormones return to normal, and the measurement of HSTG is useful for the diagnosis of subacute thyroiditis.

## MATERIALS AND METHODS

Five female patients aged 29 to 59 years with a typical clinical course of subacute thyroiditis confirmed with thyroid gland biopsy were chosen (Cases 1-5). All had developed fever and common cold-like symptoms followed by pain over the thyroid gland, palpitation, and sweating, and presented at Nagasaki University Hospital with these symptoms.

Two other female patients, aged 59 and 40 years, with typical clinical courses of subacute thyroiditis which were not, however, confirmed with thyroid gland biopsy were also studied (Cases 6 and 7). They visited the Hospital after all symptoms had improved.

HSTG, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured serially in all seven cases and serum rT<sub>3</sub> in Cases 1-3, 6, and 7. HSTG was measured by radioimmunoassay (RIA),<sup>3</sup> and T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, and TSH were measured using Eiken RIA Kits. rT<sub>3</sub> was assayed using Dainabot RIA Kits. Sucrose linear density gradient centrifugation of serum obtained at the first visit to the Hospital was carried out in Case 1.<sup>4</sup>

## RESULTS

Serum T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> levels determined at the first visit were increased in all five cases confirmed by biopsy (Figures 1-5). Serum rT<sub>3</sub> levels were also elevated in Cases 1-3. The 24-hour thyroidal <sup>131</sup>I uptakes measured in Cases 1, 2, 4, and 5 were found to be suppressed to less than 1.5% of the administered dose. The increased serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, or rT<sub>3</sub> returned to normal within the first two weeks with no medication. The thyroid pain completely improved within these two weeks in Cases 2-5. Case 1 showed so-called creeping

## 緒言

亜急性甲状腺炎を含む様々な甲状腺疾患において、HSTGの増加がみられる。<sup>1</sup>しかし、亜急性甲状腺炎の経過中に、HSTG及び血清甲状腺ホルモン値を測定した報告は少ない。<sup>2,3</sup>我々は、亜急性甲状腺炎患者の血清中のヒトサイログロブリンを連続して測定し、その所見と、付随して測定した血清甲状腺ホルモンとを関連させて検討した。結果として、上昇した血清甲状腺ホルモンが正常値に戻ってもHSTGは上昇したままであり、HSTGの測定は、亜急性甲状腺炎の診断に有用であることが分かった。

## 材料及び方法

甲状腺生検によって確診された亜急性甲状腺炎の典型的な臨床経過をもつ29歳から59歳の女性の患者5人が選ばれた(症例1～5)。全症例において、発熱及び通常のかぜ様の症状がみられ、それに続いて甲状腺の痛み、動悸、発汗等の症状が現れたため、長崎大学病院に来院した。

亜急性甲状腺炎の典型的な臨床経過をもつが、甲状腺生検によって確診されていない59歳と40歳の別の2人の女性患者についても検討した(症例6と7)。両者は、症状がすべて消失した後、大学病院を訪れた。

7症例全員のHSTG、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)を連続して測定し、症例1～3、6及び7については血清rT<sub>3</sub>を測定した。HSTGは放射性免疫測定法(RIA)<sup>3</sup>で測定し、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>及びTSHはEiken RIA Kitによって測定した。rT<sub>3</sub>はDainabot RIA Kitによって測定した。病院での初診時に得られた血清のスクロス密度勾配沈降遠心分離検査が症例1に対して行われた。<sup>4</sup>

## 結果

初診時に測定された血清T<sub>3</sub>値及びT<sub>4</sub>値は、甲状腺生検によって確診された5症例全員において増加した(図1～5)。血清rT<sub>3</sub>値もまた症例1～3において上昇を示した。症例1、2、4及び5において測定された24時間甲状腺<sup>131</sup>I摂取は、投与量の1.5%以下に抑制されることが分かった。増加した血清T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>又はrT<sub>3</sub>は、最初の2週間で投薬なしに正常に戻った。症例2～5における甲状腺の痛みはこの2週間で完全に消失した。症例1はいわゆる creeping

thyroiditis and it took 3½ months for the thyroid pain to improve completely. The elevated serum  $T_3$ ,  $T_4$ , or  $rT_3$ , once restored to normal, decreased temporarily to low normal or below normal, and this was associated with a concomitant transitory increase in serum TSH. The patients developed hypothyroid symptoms during this period, the degree of which well correlated with the degree of increase in serum TSH.

HSTG levels were elevated in all five cases at the first visit to the Hospital, as were serum  $T_3$ ,  $T_4$ , or  $rT_3$  levels in Cases 1-5. However HSTG remained increased after serum  $T_3$ ,  $T_4$ , or  $rT_3$  returned to normal in all five cases, and did not return to normal until 1-2 weeks later in Cases 2-4. Case 4 showed transitory increase in HSTG concomitantly with the transitory increase in serum TSH. Case 1 with creeping thyroiditis showed a highly elevated human thyroglobulin level, which decreased but did not return to normal during the follow-up period and did not show a transitory increase associated with the transitory high serum TSH level. HSTG returned to normal approximately three months later in Case 5.

The result of human thyroglobulin measurements by RIA of centrifugation fractions of a sucrose linear gradient showed that immunoassayable human thyroglobulin in the serum of patients with subacute thyroiditis migrated as 19S thyroglobulin itself (Figure 6).

In Cases 6 and 7 serum  $T_3$ ,  $T_4$  or  $rT_3$  obtained at the first visit to our outpatient clinic were normal and 24-hour thyroidal  $^{131}I$  uptakes were 7.2% and 12.2% of the administered dose, slightly below and in the low normal range (Figures 7 and 8). However, HSTG levels were found to be elevated in both cases. The elevated HSTG returned to normal approximately four months later in Case 6 and at least two weeks later in Case 7.

Antihuman thyroglobulin antibody and anti-microsome antibody were not detected in sera of the seven patients during the course of these studies.

甲状腺炎で、甲状腺の痛みが完全に消失するまでに 3½ か月かかった。上昇した血清  $T_3$ ,  $T_4$ , 又は  $rT_3$  は一度正常に戻り、一時的にやや低い正常値か、正常値以下に減少した。これは、付随する血清 TSH の一時的増加に関連していた。患者はこの期間甲状腺機能低下の症状を示したが、その程度は、血清 TSH の増加の度合いとよく相関していた。

HSTG 値は症例 1~5 の  $T_3$ ,  $T_4$ , 又は  $rT_3$  値と同様、大学病院での初診時に 5 症例全員が上昇していた。しかし、5 症例全員の血清  $T_3$ ,  $T_4$ , 又は  $rT_3$  が正常に戻った後も HSTG は増加したままであり、症例 2~4 では、1~2 週間後までは正常に戻らなかった。症例 4 は、血清 TSH の一時的増加に伴い、HSTG の一時的増加を示した。Creeping 甲状腺炎の症例 1 においては、ヒトサイログロブリン値が高度に上昇し、その値は後に減少はしたが追跡期間中は正常に戻らず、一時的に増加した血清 TSH 値に伴う一時的増加は示さなかった。症例 5 の HSTG は、約 3 か月後に正常に戻った。

スクロース密度勾配沈降遠心分離分画の RIA によるヒトサイログロブリン測定の結果は、亜急性甲状腺炎患者の血清中の免疫測定可能なヒトサイログロブリンが 19S サイログロブリンとして遊走することを示した(図 6)。

症例 6 と 7 では、外来における初診時に得られた血清  $T_3$ ,  $T_4$ , 又は  $rT_3$  は正常であり、24 時間甲状腺  $^{131}I$  摂取は、投与量の 7.2% と 12.2% であって、前者は正常値よりやや低く、後者は低いながら正常範囲内である(図 7 と 8)。しかし、HSTG 値は両症例において上昇した。上昇した HSTG は症例 6 で約 4 か月後に、症例 7 は少なくとも 2 週間後に正常に戻った。

抗ヒトサイログロブリン抗体及び抗マイクロソーム抗体は、これらの研究を通じ、7 人の患者の血清中には検出されなかった。

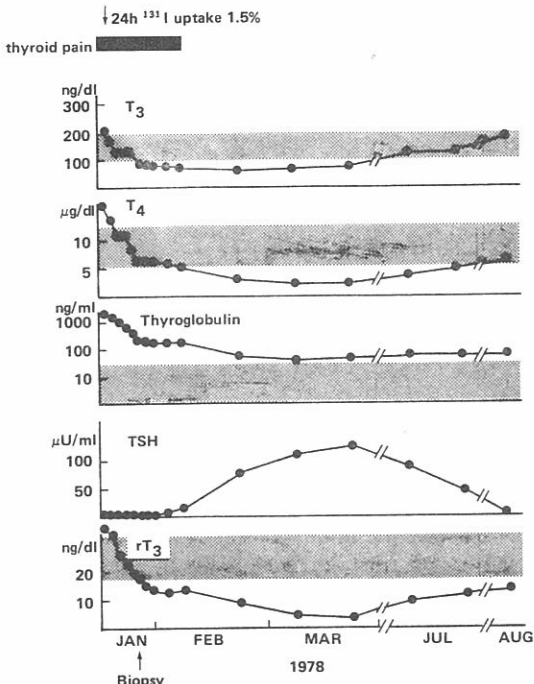


FIGURE 1 Case 1, 56-year-old female  
 図1 症例1, 56歳女性

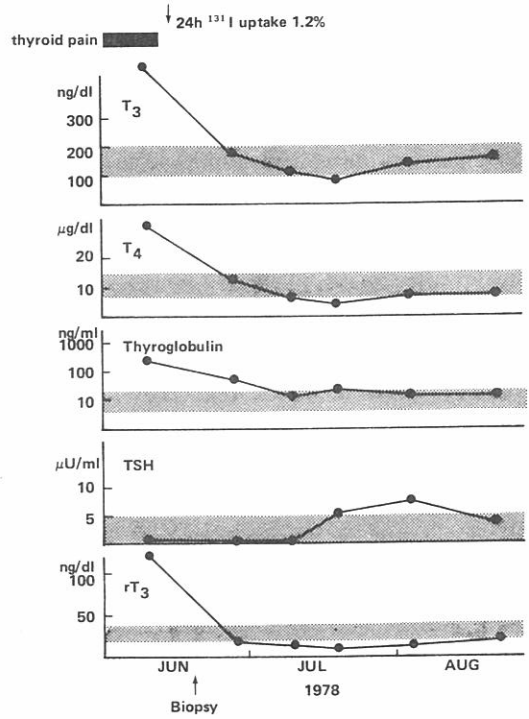


FIGURE 2 Case 2, 31-year-old female  
 図2 症例2, 31歳女性

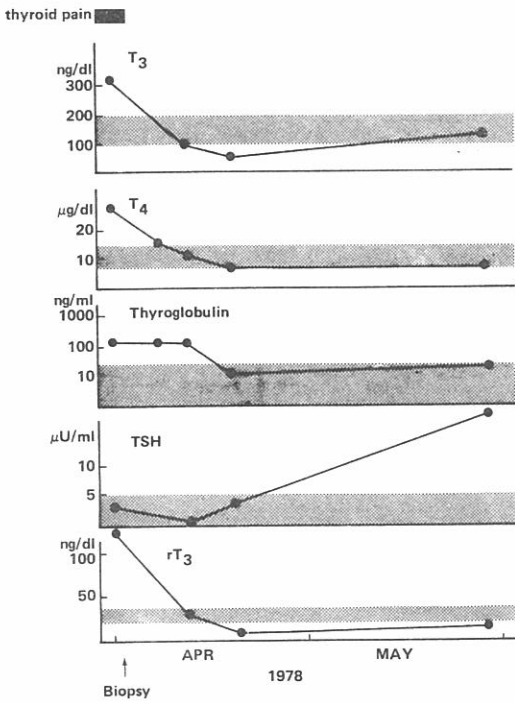


FIGURE 3 Case 3, 29-year-old female  
 図3 症例3, 29歳女性

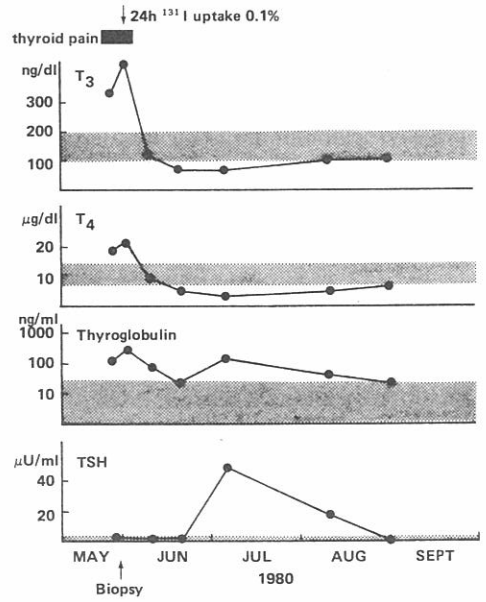


FIGURE 4 Case 4, 45-year-old female  
 図4 症例4, 45歳女性

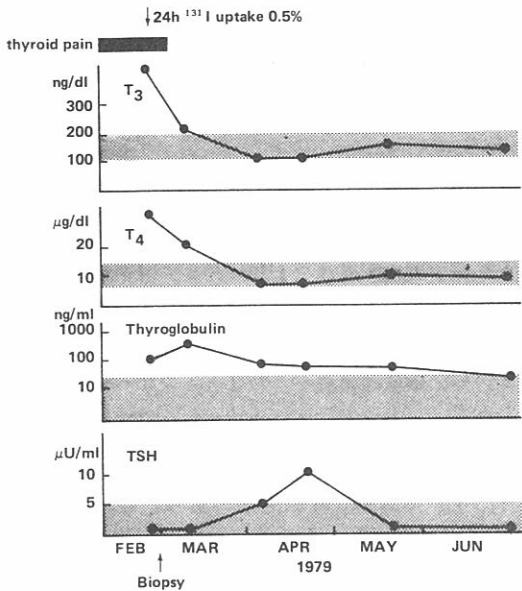


FIGURE 5 Case 5, 37-year-old female

図5 症例5, 37歳女性

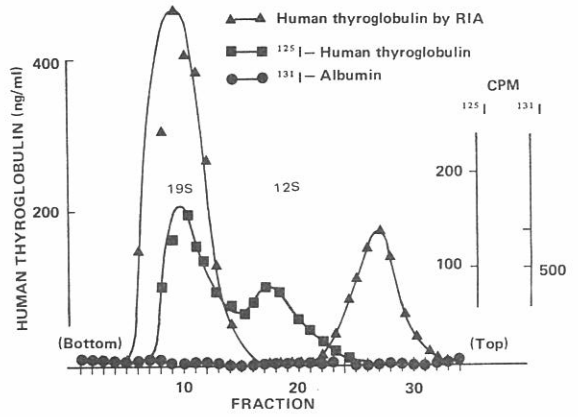


FIGURE 6 Centrifugation pattern of Case 1 serum in linear sucrose density gradient

図6 症例1の血清のスクロース密度勾配沈降遠心分離パターン

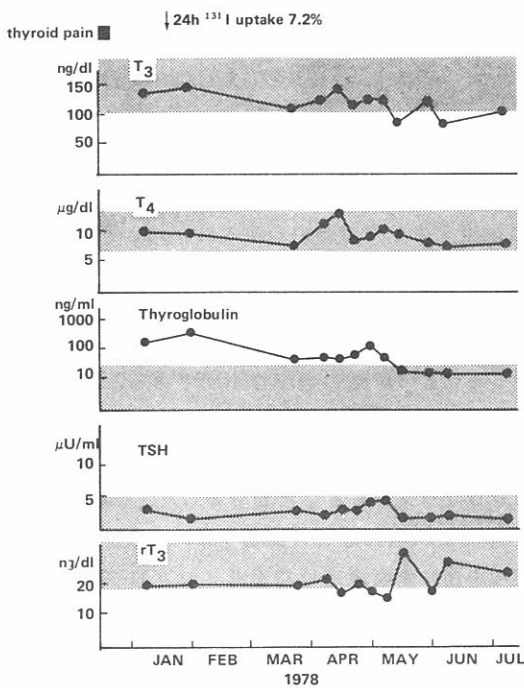


FIGURE 7 Case 6, 59-year-old female

図7 症例6, 59歳女性

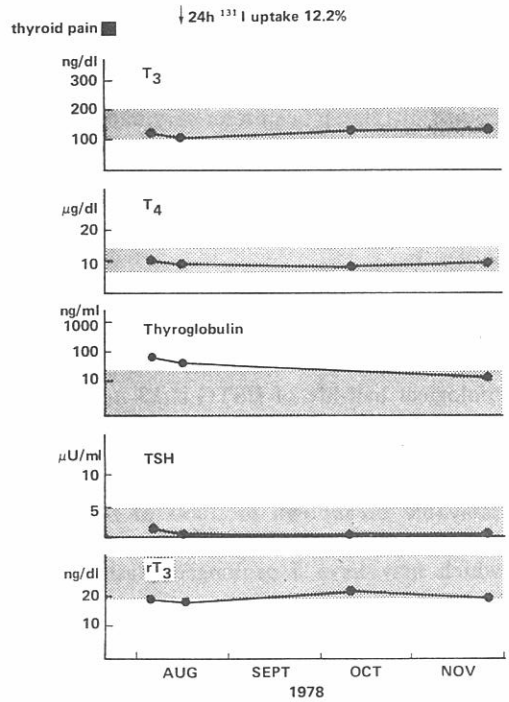


FIGURE 8 Case 7, 40-year-old female

図8 症例7, 40歳女性

## DISCUSSION

The diagnosis of subacute thyroiditis is based on typical clinical course and laboratory data. However, the usual laboratory tests are inadequate when patients delay consultation with a doctor, and diagnosis is difficult.

Cases 6 and 7 are considered to be such examples. Both were thought to have had a typical clinical course on the basis of history. However, the physical findings were almost normal including palpation of the thyroid gland. Almost all laboratory results including thyroid function were also normal, except the elevated HSTG, when they first consulted us. The HSTG levels remained elevated after the serum  $T_3$ ,  $T_4$ , or  $rT_3$  levels had returned to normal and symptoms and signs improved completely in all five cases of subacute thyroiditis diagnosed by thyroid biopsy. This strongly suggests that Cases 6 and 7 had had subacute thyroiditis and that measurement of HSTG is useful for diagnosing this condition. The transitory increase in serum TSH in Case 4, as often seen in the course of subacute thyroiditis, was concomitantly associated with an increase in HSTG. This suggests that human thyroglobulin release from the thyroid gland is related to endogenous serum TSH.<sup>1</sup> On the other hand, such a concomitant increment of HSTG was not observed in the course of Case 1 in spite of very high serum TSH levels. Case 1 showed so-called creeping thyroiditis which might cause impairment of the whole thyroid gland resulting in no response of HSTG to high endogenous serum TSH.

The mechanism for the dissociation between HSTG and thyroid hormones during the early stage of subacute thyroiditis is unknown. The biological half-life of HSTG is 13 hours,<sup>5</sup> which is clearly shorter than that of  $T_4$  and  $T_3$ .<sup>6</sup> The elevated HSTG was found to be 19S thyroglobulin. The possibility of immunoassayable breakdown products of thyroglobulin in the serum of patients with subacute thyroiditis which may have a prolonged plasma clearance rate was thus excluded.

Operations on the thyroid such as subtotal or total thyroidectomy cause a large increase in HSTG and no increase in serum thyroid hormone levels.<sup>2</sup> The breakdown of thyroid follicles per se seems to cause an increase in HSTG but not in

## 考 察

亜急性甲状腺炎の診断は、典型的な臨床経過と臨床検査資料に基づいている。しかし、医師の診察を受けるのが遅れた場合、通常の臨床検査は不十分であり、診断が困難になる。

症例6と7は、このような例であると考えられる。いずれの症例も病歴からすれば典型的な臨床経過であったと思われる。しかし、身体的所見は甲状腺の触診も含めほぼ正常であった。初診時にはHSTGの上昇以外、甲状腺機能を含むほとんどすべての臨床検査結果が正常であった。甲状腺生検によって診断された亜急性甲状腺炎の5症例におけるHSTG値は $T_3$ ,  $T_4$ , 又は $rT_3$ 値が正常に戻り、症状や徴候が完全に消失した後も上昇したままであった。このことは、症例6と7が亜急性甲状腺炎に罹患していたこと、並びにHSTGの測定は同疾患の診断に有用であることを強く示唆する。症例4の血清TSHの一時的増加は、亜急性甲状腺炎の経過でしばしばみられるように、HSTGの増加と付随的に関連していた。これは、甲状腺からのヒトサイログロブリン放出が内因性の血清TSHと関連していることを示す。<sup>1</sup> 一方、このようなHSTGの付随的な増加は、高い血清TSH値にもかかわらず、症例1の経過では観察されなかった。症例1は高い内因性の血清TSHに対し、HSTGが反応しなくなるような、甲状腺全体の損傷を生じさせるいわゆるcreeping甲状腺炎であった。

亜急性甲状腺炎の初期段階におけるHSTGと甲状腺ホルモンとの解離の機序は不明である。HSTGの生物学的半減期は13時間であり、<sup>5</sup>  $T_4$ 並びに $T_3$ に比べると明らかに短い。<sup>6</sup> 上昇したHSTGは、19Sサイログロブリンであることが分かった。したがって、亜急性甲状腺炎患者の血清中に、血漿からの消失速度の遅い免疫測定可能なサイログロブリン損傷生成物が存在する可能性は除外された。

甲状腺部分摘出又は全摘出術のような甲状腺手術は、HSTGを大きく増加させるが、血清甲状腺ホルモン値を増加させることはない。<sup>2</sup> 亜急性甲状腺炎患者



serum thyroid hormones in patients with subacute thyroiditis. Other mechanisms should be considered for the increase in serum thyroid hormones such as activation of lysosomal enzymes which may be caused by inflammation, and which may result in release of thyroid hormones from thyroglobulin. A time lag is conceivable between the repair of such abnormal thyroid hormone release mechanisms and the return of thyroglobulin to normal levels during subacute thyroiditis.

において、甲状腺小胞の損傷自体はHSTGを増加させるが、血清甲状腺ホルモンは増加させないようである。炎症によって生じ、サイログロブリンからの甲状腺ホルモンの放出を誘発すると思われるリソゾーム酵素の活性化などの、血清甲状腺ホルモンにおける増加については、その他の機序を考察すべきである。このような甲状腺ホルモン異常放出機序の修復と、亜急性甲状腺炎経過中のサイログロブリンの正常値への回復の間には、時間的なずれがあると考えられる。

## REFERENCES

### 参考文献

1. VAN HERLE AJ, VASSART G, DUMONT JE: Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N Engl J Med* 301:307-14, 1979
2. 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, 1978
3. GLINOER D, PUTTEMANS N, VAN HERLE AJ, CAMUS M, ERMANS AM: Sequential study of the impairment of thyroid function in the early stage of subacute thyroiditis. *Acta Endocrinol (Kbh)* 77: 26-34, 1974
4. IZUMI M, CAHNMANN HJ, ROBBINS J: Characterization of abnormal thyroglobulin in a transplantable rat thyroid tumor. *Endocrinology* 100:1448-60, 1977
5. LO GERFO P, COLACCHIO T, COLACCHIO D, FEIND C: Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer* 42:164-6, 1978
6. NICOLOFF JT: The thyroid hormone transport and metabolism: Pathophysiological implications. In *The Thyroid*, ed by Werner SU, Ingbar SH. Maryland, Harper & Row, 1978. p 90