遊離甲状腺ホルモン濃度とTSH濃度間に解離を認める 病態に関する検査方法と臨床について

昭和大学藤が丘病院内科内分泌代謝科¹⁾, 伊藤病院²⁾

久岡俊彦¹⁾, 飯野史郎¹⁾, 斎藤一二三²⁾, 吉村弘²⁾,
石川直文²⁾, 百溪尚子²⁾, 伊藤國彦²⁾

Studies on Patients with a Discrepancy between Free Thyroid Hormones and Thyrotropin Values

Toshihiko HISAOKA, Shiro IINO, Hifumi SAITOH*, Hiroshi YOSHIMURA*,
Naofumi ISHIKAWA*, Naoko MOMOTANI* and Kunihiro ITO*

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama and *Ito Hospital, Tokyo, Japan

Thyroid function has been almost exactly evaluated by the measurement of serum free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) and thyrotropin (TSH) concentrations. However, we occasionally experience patients who show a discrepancy between free thyroid hormones and TSH values, and the assessment of thyroid function in such cases is extremely difficult. Thyroid hormone autoantibodies (THAA) interfere with radioimmunoassay (RIA) of FT4 and FT3 by giving inappropriate values. To investigate the incidence of THAA, immune precipitation of patients' sera after incubation with labelled T4 (¹²⁵I-T4) or T3 (¹²⁵I-T3) analog tracer was done in 394 patients with thyroid diseases. 9 patients (2.3%) showed an increased binding of ¹²⁵I-T4 or ¹²⁵I-T3 analog. Heterophilic antimouse antibodies in a patient's serum (human antimouse immunoglobulin antibodies: HAMA) can interfere in two-site immunometric assays (IMA) using mouse monoclonal antibodies and result in spuriously increased serum TSH concentrations. Manufacturers now customarily add nonspecific mouse immunoglobulins into their assay kits to absorb HAMA and prevent such interference. This approach may not always be enough to prevent HAMA interference in all samples. In 14 thyrotoxic patients with inappropriately high TSH measured by an IMA kit, we measured the levels of TSH by the further addition of mouse serum into this kit. Their serum TSH levels were fully suppressed except for 2 patients with a syndrome of inappropriate secretion of TSH (SITSH). The presence of abnormal albumin in the serum also interferes with RIA of FT4 and FT3. We experienced a female case of Graves' disease treated with methimazole who showed an inappropriately high serum FT3 measured by an analog tracer RIA kit, whose serum FT4, FT3 and TSH were 1.31ng/dl, 19.3pg/ml and 1.9 μ U/ml respectively. Although the anti-T3 autoantibody was considered to be present initially, immune precipitation of her serum with ¹²⁵I-T3 analog tracer gave a negative result. In order to elucidate this finding, Sephadex-G200 chromatography of her serum after incubation with ¹²⁵I-T3 analog tracer was done. Radioactivity of her serum in albumin fraction was significantly higher than that of normal control serum to indicate the presence of abnormal albumin in the serum.

In conclusion, to assess the thyroid function of a patient with a discrepancy between free thyroid hormones and TSH values, it is important to consider the presence of THAA, HAMA, or rarely, an abnormal albumin.

Keywords: THAA, HAMA, abnormal albumin, discrepancy, interference

はじめに

遊離甲状腺ホルモン (FT₄およびFT₃) が一般に測定されるようになり, また, 甲状腺刺激ホルモン(TSH)の測定法が高感度アッセイになった今日, FT₄, FT₃, TSHの3項目を測定することにより甲状腺機能をほぼ正確に評価できるようになった。しかし, 時折, 遊離甲状腺ホルモンとTSHの各測定値間に解離を認める症例に遭遇し, その検査値の評価に苦しみ場合がある。

latent hyperthyroidism, latent hypothyroidism, TSH分泌のtime lagについては, 臨床経過から解離の原因を知ることができる。しかし, 測定系に影響を与える物質が存在して, 測定値が見掛上異常値を示すために生じる解離は, その原因を臨床経過から判断するのは困難である。測定系に影響を与える物質としては, 抗甲状腺ホルモン抗体 (thyroid hormone autoantibodies:THAA¹⁾) や家族性異常アルブミン血症高T₄血症 (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia:FDH) に代表される異常アルブミンの存在があるが, これらの物質はFT₄あるいはFT₃の測定値に見掛上の異常値を生じさせる^{2,3)}。また, 高感度TSH測定キットに用いられているマウスモノクローナル抗体に反応する抗マウスIgG抗体 (human antimouse immunoglobulin antibodies:HAMA⁴⁾) が血中に存在する場合には, TSHの測定値は見掛上高値となる⁵⁾。解離の原因として, これらが除外された後にTSH産生腫瘍, 甲状腺ホルモン不応症などのいわゆるTSH分泌過剰症(SITSH)についての検索を行うことになる。こうすることによって, 遊離甲状腺ホルモン値とTSH値との間に解離を示す症例に対する合理的なアプローチができると考えられる。

我々は, 遊離甲状腺ホルモン値とTSH値の間に解離を認める症例に対するアプローチとして, THAA, HAMA, 異常アルブミンの検出法について検討するとともに, 各種甲状腺疾患におけるTHAAの出現頻度についても検討を行ったので報告する。

対象および方法

FT₄およびFT₃はアナログ法を用いた市販のRIAキット (アマレックスM-FT₄およびFT₃; アマシャム社) で測定し, TSHはtwo-site immunometric assayによる高感度測定法 (デルフィアTSH; フェルマシア社) で測定した。抗サイログロブリン抗体(TGHA)および抗甲状腺マイクロゾーム抗体(MCHA)は受身凝集反応 (富士レビオ) で, TSH receptor antibody(TRAb)はradioreceptor assay (バクスター社) でそれぞれ測定した。正常値は, FT₄ 0.8-1.9ng/dl, FT₃ 2.5-5.5pg/ml, TSH 0.3-3.5 μ U/ml, TGHA(-), MCHA<100 $\times$, TRAb -10-10%である。

1) THAAについて

a) THAAの検出法

THAAの存在は, 患者血清とアマレックスM-FT₄またはFT₃のキットに使用されているanalog tracer (¹²⁵I-polyaminocarboxy T₄またはT₃; アマシャム社) との結合率で検討した。

患者血清50 μ lにanalog tracer 100 μ lを加えて混和し, 37℃で60分間インキュベートした後, アッセイ緩衝液 (10mM Tris-HCl, 50mM NaCl, pH7.5) を350 μ l加え, 総量を500 μ lとする。そこへ, 30% polyethylene glycol(PEG)溶液 (10mM Tris-HCl, 1M NaCl, pH7.5) を500 μ l加え, 遠沈 (3000rpm, 4℃, 15min.) した後, 沈渣の放射活性を測定し, 加えたanalog tracerの総放射活性に対する割合 (bound/total%) を結合率とした。この¹²⁵I-T₄ analog tracerまたは¹²⁵I-T₃ analog tracerとの結合率を我々はABR4またはABR3として表現した。

ABR4 (%) : $^{125}\text{I-T}_4$ analog tracer binding ratio

ABR3 (%) : $^{125}\text{I-T}_3$ analog tracer binding ratio

b) THAAの発現頻度

1991年11月の1ヶ月間に伊藤病院を受診した初診甲状腺疾患患者394例全例においてABR4およびABR3を測定することにより、THAAのスクリーニングを行った。その内訳は、バセドウ病129例（未治療47例）、橋本病63例（未治療47例）、結節性甲状腺腫118例、単純性甲状腺腫73例、亜急性甲状腺炎11例であった。また、正常対照として正常者29例の血清について同様の検討を行い、正常者結合率の $\text{mean}+4\text{SD}$ 以上を有意な結合率とした。

2) HAMAについて

a) HAMAの検出法

2種のマウスモノクローナル抗体を用いるimmunometric assay(IMA)法でTSHを測定する場合、2種の抗体すなわち固相抗体と標識抗体がHAMAによってリンクされ、測定値が見掛け高値となる症例がある。そこで、マウス全血清（Cappel社）を測定系に添加し、HAMAの影響を取り除く以下の検討を行った。

マウス全血清を測定系で用いる緩衝液2mlで溶解する。マウス全血清溶解液と患者血清を等量混合し、患者血清中に存在するHAMAを吸収する。この等量混合液から測定したTSH濃度を2倍し、患者原血清中のTSH濃度と比較する。前者が後者より有意に低下した場合HAMA陽性と判定した。

b) HAMAの臨床的検討

FT_4 または FT_3 値が高値であるにもかかわらずTSH値が十分抑制されておらず解離を示したバセドウ病12例、TSH産生下垂体腫瘍、甲状腺ホルモン不応症（全身型）各1例の計14例の血清について、マウス全血清添加前後におけるTSH値の変化を検討した。マウス全血清添加後にTSH値が十分抑制されればHAMA陽性と判定した。

3) 異常アルブミンについて

バセドウ病で抗甲状腺剤による治療の経過中に、 FT_4 とTSH値が正常化したにもかかわらず FT_3 値は高値が持続し、解離を示した27歳女性例の血清について検討した。この症例では前記の方法によるTHAAの検索結果は陰性であった。

患者血清500 μl と $^{125}\text{I-T}_3$ analog tracer 500 μl を混合し、37℃で2時間インキュベートした後、室温に戻して、Sephadex-G200のカラムにてゲル濾過を行った。

上記と同様の方法で、正常血清および抗 T_3 抗体保有血清をゲル濾過し、 $^{125}\text{I-T}_3$ analog tracer単独のものもゲル濾過した。

分光光度計にて分画の蛋白定量を行うとともに、分画の放射活性を測定した。また、アルブミン分画はアルブミン発色試液を用いたBCG法（A/GB-テストワコー；和光純薬）で確認した。

結 果

1) THAAの発現頻度

甲状腺疾患患者394例と正常対照29例におけるABR4およびABR3の測定結果はFig.1およびFig.2に示す如くで、正常対照のABR4は $9.4 \pm 1.4\%$ （ $\text{mean} \pm \text{SD}$ ）、ABR3は $6.6 \pm 0.6\%$ 、 $\text{mean}+4\text{SD}$ 以上の有意な結合率は $\text{ABR4} \geq 15\%$ 、 $\text{ABR3} \geq 9\%$ となった。

ABR4が陽性を示した例は、バセドウ病129例中5例（内未治療1例）、橋本病63例中1例で合計6例に認められ、ABR3が陽性を示した例は、バセドウ病129例中1例、橋本病63例中2例で合計3例に認められた。

Fig. 1 Binding of $^{125}\text{I-T}_4$ analog tracer to sera in 394 patients with thyroid disease. (mean + 4SD in 29 normal controls: 15%)

Fig. 2 Binding of $^{125}\text{I-T}_3$ analog tracer to sera in 394 patients with thyroid disease. (mean + 4SD in 29 normal controls: 9%)

これら9例の陽性例中、バセドウ病は1例を除いていずれも抗甲状腺薬による既往治療があり、橋本病はいずれも未治療の症例であった。その他の甲状腺疾患においては、ABR₄、ABR₃ともに陽性例は認められなかった。以上の結果から、THAAの頻度は甲状腺疾患全体で394例中9例（2.3%）、バセドウ病と橋本病のいわゆる自己免疫性甲状腺疾患では192例中9例（4.7%）であった。疾患別にみると、バセドウ病では129例中6例（4.7%）、橋本病では63例中3例（4.8%）であった。

Table1 に ABR₄ 陽性例6例と ABR₃ 陽性例3例の検査データを示す。ABR₄ または ABR₃ が陽性の場合アナログ法で測定した甲状腺ホルモン値は見掛上の高値を示すが、今回スクリーニングを行って陽性と判定されたとは言っても、FT₄ または FT₃ 値と TSH 値との間に明らかな解離があると認識できるほどの症例はなかった。TGHA との関係は、THAA 陽性例9例中 TGHA 陰性例は5例、陽性例は4例であった。

2) HAMAの検討成績 (Fig.3, Table2)

バセドウ病の例では、1例を除いていずれもマウス全血清添加後に TSH 値は $0.05 \mu\text{U/ml}$ 未満に抑制され、残る1例もマウス全血清添加前後で TSH $1.0 \mu\text{U/ml}$ から $0.08 \mu\text{U/ml}$ まで十分抑制された。この結果から、FT₄ または FT₃ 値が高値であるにもかかわらず、TSH 値が十分抑制されずに解離を示した原因は HAMA であると判定された。解離の原因として THAA を除外するために、ABR₄ と ABR₃ も一部の例で測定したが、Case 9 を除いていずれも陰性であった。Case 9 は、FT₃ 6.6pg/ml に比較して、FT₄ 5.94ng/dl と高値であり、

Table 1 Data on 6 patients with an increased binding of ^{125}I -T₄ analog (upper table) and 3 patients with an increased binding of ^{125}I -T₃ analog (lower table). FT₄ and FT₃ were measured by analog tracer RIA kit.

Case No.	diag-nosis	ABR 4 (%)	FT ₄ (ng/dl)	FT ₃ (pg/ml)	TSH (μU/ml)	TGHA ×	Therapy
1	HD	20.9	0.60	1.7	145.2	(-)	no
2	GD	20.5	1.32	3.2	6.9	400000	MMI
3	GD	18.5	1.53	5.9	<0.05	(-)	PTU
4	GD	16.5	2.78	8.8	<0.05	6400	no
5	GD	15.5	1.02	6.2	<0.05	(-)	MMI
6	GD	15.2	1.55	5.7	4.8	(-)	MMI
Normal range		< 15	0.8~1.9	2.5~5.5	0.3~3.5	(-)	

Case No.	diag-nosis	ABR 3 (%)	FT ₄ (ng/dl)	FT ₃ (pg/ml)	TSH (μU/ml)	TGHA ×	Therapy
1	HD	12.1	0.30	2.2	88.0	(-)	no
2	HD	11.1	1.60	4.4	1.4	100000	no
3	GD	10.3	0.61	5.0	0.07	100	MMI
Normal range		< 9	0.8~1.9	2.5~5.5	0.3~3.5	(-)	

ABR 4: ^{125}I -T₄ analog tracer binding ratio
 ABR 3: ^{125}I -T₃ analog tracer binding ratio
 HD: Hashimoto's disease, GD: Graves' disease
 MMI: methimazole, PTU: propylthiouracil

FT₄値とFT₃値の間にも解離が認められ、HAMAと抗T₄抗体 (ABR4:57.0%)を同時に保有していた症例であった。

Case 13とCase 14は、それぞれマウス全血清添加前後でTSH値が3.0 μU/mlから3.1 μU/ml、1.6 μU/mlから1.5 μU/mlと有意な変化はみられなかった。また、ABR4はそれぞれ10.2%、7.0%、ABR3は6.9%、5.4%といずれも陰性であり、HAMAとともにTHAAも除外された。その後検索をすすめ、Case 13はTSH産生下垂体腫瘍、Case 14は甲状腺ホルモン不応症 (全身型)と診断された。Case 13は、下垂体腫瘍をHardyの手術で摘出し、甲状腺機能は正常化した。興味あることに、その1年後にTRAb 62.4%と陽性化し、びまん性甲状腺腫を伴ってFT₄ 7.81ng/dl、FT₃ >15.0pg/ml、TSH <0.05 μU/mlとバセドウ病を発症した。

3) 異常アルブミンの検出結果

検討したバセドウ病患者血清のデータは、メチマゾール15mg/day服用時FT₄ 1.31ng/dl、FT₃ 19.3pg/ml、TSH 1.9 μU/mlとFT₃値に解離が認められたが、ABR3は6.5%と陰性であった。また、TRAbは24.0%であった。

Fig.4に正常血清、患者血清、抗T₃抗体保有血清および ^{125}I -T₃ analog tracerの各チャートにおける蛋白分画 (実線)とそれに占める放射活性 (点線部)の分布を示した。BCG法で確認したアルブミン分画は、Fraction number 38付近すなわち第3ピークにあった。なお、 ^{125}I -T₃ analog tracerチャートのFraction number 38付近にあるピークはアルブミンであり、analog tracer製造時に添加されたBSA (Bovine serum albumin)が検出されたものである。

正常血清と患者血清の各チャートで、アルブミンピークに占める放射活性の割合を計算した結果、正常血清で28%、患者血清で41%であった。 ^{125}I -T₃ analogは、本来アルブミンとある程度は結合するため⁶⁾、正常血清でも結合が認められたが、それ以上に患者血清において有意に高い結合率を示した。抗T₃抗体保有血清のチャートでは、放射活性の殆どが第2ピークに集まっており、従ってこれがグロブリン分画であると

Fig. 3 Changes in serum TSH levels measured before and after the further addition of mouse serum into immunometric assay kit in 14 thyrotoxic patients with inappropriately high TSH measured by this kit. Closed circles are Graves' disease (●), open triangle is TSH-secreting pituitary tumor (△) and open square is generalized resistance to thyroid hormone (□). Shaded area is normal range.

考えられた。患者血清のチャートで第2ピークに放射活性が検出されていないことは、THAA 検索陰性の結果と一致するものである。

以上の結果から、患者血清中のアルブミンは¹²⁵I-T₃ analog と高い結合率を示し、このことがFT₃値の解離した原因であったと考えられた。このことを別な方法で確認するために、正常血清と患者血清をそれぞれアマレックスM-FT₃のキットでアッセイした上清のゲル濾過を試みた。その結果、アルブミンピークに占める放射活性の割合は、正常血清で5%、患者血清で21%であり顕著な差異が認められた。

考 察

遊離甲状腺ホルモン値とTSH値の間に解離を認める症例に遭遇した場合、様々な可能性を考えなくてはならないが、なかでも測定系に影響を与える物質が原因している可能性を考慮することで合理的なアプローチができる。

THAAの存在は、これを検出するために行われるスクリーニング検査以外では、甲状腺ホルモン値が臨床所見やTSH値と解離を示すことから、その存在が推定され、さらに検索をすすめて見出される場合がほとんどである。

我々の行ったTHAAスクリーニングの結果は、THAAの発現頻度をまとめた報告²⁾からみれば多い方では

Table 2 Data on 14 patients in Fig. 3.

Case No.	diag-nosis	FT ₄ (ng/dl)	FT ₃ (pg/ml)	TSH (μU/ml)	TSH* (μU/ml)	TRAb (%)	ABR4 (%)	ABR3 (%)
1	GD	2.12	5.6	0.20	<0.05	27.4	9.6	6.7
2	GD	2.10	6.8	0.13	<0.05	17.8	8.5	6.7
3	GD	3.78	11.1	0.18	<0.05	40.9	—	—
4	GD	2.06	7.6	0.52	<0.05	60.6	9.0	8.3
5	GD	>10.0	22.8	0.45	<0.05	45.4	—	—
6	GD	4.33	11.1	0.22	<0.05	5.5	6.0	5.7
7	GD	2.38	7.2	0.41	<0.05	72.9	10.2	7.6
8	GD	3.83	8.6	0.44	<0.05	22.7	—	—
9	GD	5.94	6.6	0.24	<0.05	77.1	57.0	7.5
10	GD	4.43	14.0	1.0	0.08	46.6	—	—
11	GD	1.30	8.6	0.19	<0.05	39.7	—	—
12	GD	2.45	7.7	6.9	<0.05	59.8	6.7	5.2
13	Δ	2.76	6.6	3.0	3.1	8.2	10.2	6.9
14	□	2.94	6.2	1.6	1.5	1.4	7.0	5.4
Normal range		0.8~1.9	2.5~5.5	0.3~3.5	0.3~3.5	-10~10	<15	<9

ABR 4: ¹²⁵I-T₄ analog tracer binding ratioABR 3: ¹²⁵I-T₃ analog tracer binding ratio

GD: Graves' disease

Δ: TSH-secreting pituitary tumor

□: generalized resistance to thyroid hormone

TSH*: TSH measured by the further addition of mouse serum into IMA kit

Fig. 4 Sephadex-G200 chromatography of normal control serum, patient's serum and anti-T₃ autoantibody positive serum after incubation with ¹²⁵I-T₃ analog tracer, and Sephadex-G200 chromatography of ¹²⁵I-T₃ analog tracer only.

なかった。また、従来の報告¹⁾⁷⁸⁾⁹⁾にみられるように、バセドウ病では免疫系に影響を及ぼすと言われている抗甲状腺薬による既往治療例に陽性例が多く、橋本病では外因性甲状腺ホルモン剤の影響がない未治療例に陽性例が多くみられた。

今回スクリーニングを行ってTHAA陽性と判定された症例の中には、FT₄またはFT₃値とTSH値との間に明らかな解離があると認識できるほどの症例はなかった。このことは、THAA陽性と判定されたとはいっても、甲状腺ホルモン値とTSH値との間に明らかな解離を生じさせるようなTHAA陽性例は、甲状腺疾患の中にあってもきわめて稀である¹⁰⁾と言われていることと一致する。それでは、実際にFT₄またはFT₃値とTSH値との間に明らかな解離を生じさせるようなTHAAの頻度はどれ位かを検討してみた。1991年の1年間に伊藤病院で、FT₄またはFT₃値が臨床所見やTSH値と解離を示すことからTHAAの存在が疑われ検索が行われた結果、陽性と判定された症例は、抗T₄抗体40例 (ABR4:37.5±16.1%, 15.7~68.2%), 抗T₃抗体39例 (ABR3:36.2±23.4%, 9.9~94.3%)であり、抗T₄またはT₃抗体陽性は61例であった。これを1991年の1年間に来院した外来患者の頭数41,587人で除すと0.15%という頻度になり、甲状腺疾患専門外来受診者の600人に1人はこのようなTHAAをもっていると考えられた。

1985年頃から、マウスモノクローナル抗体を用いるIMA法の測定系に干渉を及ぼし、TSHの測定値に見掛上の高値を生じさせる物質としてHAMAが注目されるようになった⁵⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。マウスモノクローナル抗体が、主として癌患者の検査や治療の目的で静脈内投与された場合、約半数の患者の血清中にHAMAが出現する¹⁴⁾。特にこのような患者の血清でTSHを測定した場合、高頻度にHAMAが干渉してくる⁴⁾。

HAMAは、ほとんどが異好抗体 (Heterophilic antibody) であり、このHAMAの干渉を阻止する目的でマウスのγグロブリンが市販の測定キットに添加されているが、それでも阻止しきれなくて¹¹⁾¹⁵⁾¹⁷⁾、TSHの測定値が見掛上高値となってしまう症例がある。こういう症例が発見される糸口は、甲状腺ホルモン値が高値で甲状腺中毒症の症状を呈しているにもかかわらず、TSH値が十分抑制されないで解離を示す時であり、特に未治療のバセドウ病患者で発見されやすい。こういう場合には、まずHAMAの干渉を疑い、マウス全血清を測定系に添加してTSH値の変化を検討する。この検討を行ってもTSH値に変化がなかった場合は、SITSHの可能性を考えなくてはならない。ただし、今回のHAMAの検討成績からは、TSH値が正常値以下に抑制されてはいるものの、なお抑制不十分の症例は全例HAMA陽性であった。

HAMA陽性例は未治療のバセドウ病患者で発見されやすいことから、1989年の1年間に伊藤病院を受診した未治療バセドウ病患者812例を対象に、初診時のTSH値が十分抑制されていなかった症例を選び、これが全例HAMAの干渉と仮定して、臨床上におけるHAMAの陽性頻度を推定した。このような症例は812例中15例認められ、頻度は約1.8%と推定された。この15例の初診時のTSH値は $0.34 \pm 0.21 \mu\text{U/ml}$ であった。

異常アルブミンを発見する糸口は、THAAの時と同様、甲状腺ホルモン値が臨床所見やTSH値と解離を示すことからであるが、本症はきわめて稀な疾患である。今回の異常アルブミンの症例も、当初は抗T₃抗体を疑い、ABR3を測定したが6.5%と陰性であり、検索をすすめた結果¹²⁾I-T₃ analogに高い結合性を示す異常アルブミンであることが示唆された。なお、この異常アルブミンによってFT₄の測定値が干渉を受けなかったのは、アマレックスM-FT₄のキットに添加されているアルブミンブロッカーが一因と考えられる。

この症例は過去に2児を出産しているが、興味あることに、出産時の臍帯血で第1子、第2子それぞれFT₄ 0.84, 0.97 (N:0.8-1.6ng/dl), FT₃ 4.3, 5.7 (N:0.3-1.1pg/ml), TSH 9.0, 19.4 (N:1.8-21.1 $\mu\text{U/ml}$)と母親同様FT₃値とTSH値の間に解離を示した。このため家族性の異常アルブミン血症を疑い、3歳と2歳になる子供の甲状腺機能検査を行ったところ、それぞれFT₄ 1.50, 1.41 (N:0.6-2.2ng/dl), FT₃ 5.5, 5.3 (N:3.6-6.4pg/ml), TSH 3.0, 0.86 (N:0.3-3.5 $\mu\text{U/ml}$)と臍帯血で認められたような解離は消失していた。Gitlinら

¹⁸Iは、¹³¹Iでラベルした種々の濃度のヒトアルブミンを妊娠マウスに静脈内投与して、母体血清中の濃度に相関した量のアルブミンが胎児組織に検出されたと報告している。このことから、本症例の異常アルブミンは胎盤を通過した可能性が示唆され、この異常アルブミンの干渉によって臍帯血のFT₃値が解離を示したと考えられる。

FT₄またはFT₃値とTSH値の間に解離を認めた場合のアプローチの手順をFig.5に示した。

Fig. 5 遊離甲状腺ホルモン値と TSH 値間に解離を認める場合の鑑別診断

THAAまたは異常アルブミンが存在した場合、これらの干渉を受けない実際の臨床像に見合ったFT₄、FT₃値を得るためには、被検血清とtracerが接触しない測定法、すなわちtwo-step assayで測定するか、または25%のPEG（最終濃度12.5%）で血清を処理し、 γ -グロブリン¹⁹あるいは異常アルブミン²⁰を沈澱させた上清で測定するのがよい。今回の異常アルブミンの症例においても、干渉を受けたFT₃値が19.3pg/mlであったのに対して、two-step assay（IMx-FT₃；ダイナボット社）のFT₃ 4.1pg/ml（N:3.2-5.5）、PEG処理血清のFT₃ 4.2pg/mlとこの時のTSH 1.9 μ U/mlに見合った値が得られた。

結 語

遊離甲状腺ホルモン値とTSH値間に解離を認める症例に対するアプローチとして、THAA、HAMA、異常アルブミンの検出法について検討し、それをもとに臨床的検討を行った。

- 1) ABR4、ABR3を測定することにより求めたTHAAの頻度は、甲状腺疾患全体で2.3%、自己免疫性甲状腺疾患で4.7%であったが、実際FT₄またはFT₃値に明らかな解離を生じさせるようなTHAAの頻度はわずかであると考えられた。
- 2) TSH値に解離が認められた場合は、まずHAMAの干渉を疑い、マウス全血清を測定系に添加してTSH値の変化を検討し、HAMAが否定されたならばSITSHの可能性を考える。ただし、HAMAの検討成績からは、TSH値が抑制不十分の症例は全例HAMA陽性であった。また、HAMAの頻度は約1.8%と推定された。

- 3) FT₃値とTSH値の間に解離が認められた27歳のバセドウ病患者血清について検討し, ¹²⁵I-T₃ analogに高い結合性を示す異常アルブミンの存在が示唆された。
- 4) 遊離甲状腺ホルモン値とTSH値の間に解離が認められた場合は, THAA, HAMAまたは異常アルブミンのように測定系に影響を与える物質が存在している可能性を考慮することで合理的なアプローチができる。

文 献

- 1) Premachandra BN, Walfish PG. Effects and clinical significance of exogenous thyroxine therapy in patients with circulating thyroid hormone autoantibodies. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 63—8
- 2) Sakata S, Nakamura S, Miura K. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. *Ann Intern Med* 1985; 103: 579—89
- 3) Rajatanavin R, Fournier L, DeCosimo D, Abreau C, Braverman LE. Elevated serum free thyroxine by thyroxine analog radioimmunoassays in euthyroid patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1982; 97: 865—6
- 4) Zweig MH, Csako G, Reynolds JC, Carrasquillo JA. Interference by iatrogenically induced anti-mouse IgG antibodies in a two-site immunometric assay for thyrotropin. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 164—8
- 5) Bock JL, Furgiuele J, Wenz B. False positive immunometric assays caused by anti-immunoglobulin antibodies: a case report. *Clin Chim Acta* 1985; 147: 241—6
- 6) Wilkins TA, Midgley JEM, Stevens RAJ, Caughey I, Barron N. Assay performance and tracer properties for two analog-based assays of free triiodothyronine. *Clin Chem* 1986; 32: 465—9
- 7) Jørgensen PH, Skovsted L, Jensen KA. Abnormal gamma globulin binding of thyroid hormones. *Acta Med Scand* 1979; 205: 375—8
- 8) Pudek MR, McIntosh HW. Triiodothyronine-binding immunoglobulin in a euthyroid patient. *Clin Biochem* 1981; 14: 142—5
- 9) Konishi J, Iida Y, Kousaka T, Ikekubo K, Nakagawa T, Torizuka K. Effect of anti-thyroxin autoantibodies on radioimmunoassay of free thyroxine in serum. *Clin Chem* 1982; 28: 1389—91
- 10) Sakata S, Nakamura S, Komaki T, Kojima N, Takuno H, Kimata Y, Miura K. Prevalence of anti-thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects and thyroid disorders. In: Lee M, Koh CS, Eastman CJ, Nagataki S, eds, *Progress in Thyroidology*. Seoul: Korean Medical Publishers 1989; 155—8
- 11) Boscatto LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays. *Clin Chem* 1986; 32: 1491—5
- 12) Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34: 27—33
- 13) Kahn BB, Weintraub BD, Csako G, Zweig MH. Factitious elevation of thyrotropin in a new ultrasensitive assay: implications for the use of monoclonal antibodies in "Sandwich" immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 526—33
- 14) Reynolds JC, Del Vecchio S, Sakahara H, Lora ME, Carrasquillo JA, Neumann RD, Larson SM. Anti-murine antibody response to mouse monoclonal antibodies: clinical findings and implications. *Nucl Med Biol* 1989; 16: 121—5
- 15) Zweig MH, Csako G, Spero M. Escape from blockade of interfering heterophile antibodies in a two-site immunoradiometric assay for thyrotropin. *Clin Chem* 1988; 34: 2589—91
- 16) Wickus GG, Caplan RH, Mathews EA, Pehling GB. Sudden appearance and subsequent disappearance of interference in immunometric assays of thyrotropin neutralizable with purified mouse IgG. *Clin Chem* 1991; 37: 595—6
- 17) Harvey RD, McHardy KC, Trainer PJ, Reid I. Interference in modified immunoradiometric assay for thyrotropin. *Lancet* 1988; 1: 716
- 18) Gitlin D, Koch K. On the mechanisms of maternofetal transfer of human albumin and γ G globulin in the mouse. *J Clin Invest* 1968; 47: 1204—9
- 19) Sakata S, Komaki T, Nakamura S, Miura K. Measurement of free triiodothyronine in serum in the presence of autoantibodies to it. *Clin Chem* 1985; 31: 1252—3
- 20) Stockigt JR, Topliss DJ, Barlow JW, White EL, Hurley DM, Taft P. Familial euthyroid thyroxine excess: an appropriate response to abnormal thyroxine binding associated with albumin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 353—9

(受付日: '93.11.15)

(採択日: '94. 1.17)