

臨床懇話会

第 511 回東京医科大学臨床懇話会

T4 低値・T3 高値を呈する甲状腺機能亢進症

Hyperthyroidism with increased serum T3 and decreased serum T4 concentrations

司 会：酒井 裕幸 准教授
担 当：東京医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学分野
武藤 綾
橋本 将汰
清水 宣博
関連診療科：東京医科大学病院皮膚科
鈴木 理紗
東京医科大学病院中央検査部
内田恵理香

酒井（司会）：こんばんは。511 回の臨床懇話会ということで、司会を務めさせていただきます糖尿病代謝内分泌内科の酒井です。

抄録にありますように、この症例は合併症の掌蹠膿疱症が先行した経過となっていますので、講演順番としては、合併症の掌蹠膿疱症について先に説明させていただきます。

担当は皮膚科の鈴木理紗先生です。よろしくお願いします。

鈴木（皮膚科）：よろしくお願いします。皮膚科での経過と掌蹠膿疱症と甲状腺機能障害についてお話しします。

54 歳の女性です。既往に喘息があります。

20 本/day の喫煙歴があり、禁煙を指示していますが、現在まで継続して喫煙されております。

X-30 年ごろから手掌足底の皮疹を繰り返しており、掌蹠膿疱症と診断されていました。

X-18 年 7 月に近医皮膚科から当科へ紹介となりました。

翌月、動悸の訴えがあったため、血液検査を行ったところ、FT3 7.7 pg/mL、FT4 3.6 ng/dL、TSH 0.1

μIU/mL 以下と甲状腺機能障害を認めたため、当日、糖尿病・内分泌内科へコンサルトしました。

X-15 年からは前胸部の疼痛を自覚し、骨シンチグラフィーで両側胸肋鎖部の集積上昇があり、掌蹠膿疱症による骨関節症状と考えられました。

掌蹠膿疱症は、手掌足底に無菌性の膿疱が繰り返し出現する疾患です。前胸壁をはじめとする骨関節症状（掌蹠膿疱症性骨関節炎）を伴います。

病巣扁桃や菌性の病巣、慢性副鼻腔炎などの病巣感染や、喫煙などが誘因などと言われていますが、機序は不明です。

欧米の掌蹠膿疱症の有病率は 0.01~0.05% と言われている一方、本邦の有病率は 0.12% 程度であり、やや高いと言われています。

次に、疫学報告のまとめです。

女性に多い傾向があり、発症年齢は 40 から 60 歳代に多いと言われています。骨関節症状は 17~50% で見られています。また、病巣感染については、扁桃炎 20~30%、歯科疾患に関しては 6~87% とばらつきはありますが、病巣感染は多数の患者に認められると考えられます。喫煙率は 6 割から 9 割程度と

高率に認められました。

掌蹠膿疱症の治療の概要です。

生活指導、悪化因子の除去、対症療法などが挙げられます。悪化因子の除去では、病巣感染や併存疾患の治療が重要です。

次に、当科での併存疾患の診療について説明します。

初診時には併存疾患のスクリーニングも含めて血液検査を施行します。糖尿病、病巣感染、甲状腺機能障害、脂質異常症、また、掌蹠膿疱症性骨関節炎などを含めてスクリーニングを行っています。

その後専門外来を受診した際には、喫煙があれば禁煙外来、副鼻腔炎の治療や扁桃摘出が必要な場合には耳鼻咽喉科、齲歯や歯周病精査の場合には歯科受診など、必要に応じて紹介しています。

次に、掌蹠膿疱症の患者数や合併症などの実態を把握するために、JMDC が提供する診療報酬データベースを利用して調査を行いました。(図 1)

合併症が多い順に、脂質異常症(高脂血症)、高血圧、糖尿病、甲状腺機能障害などが見られました。甲状腺機能障害を合併した 5.6% の内訳としては、甲状腺中毒症が 2.6%、甲状腺機能低下症が 1.8%、甲状腺腫が 1.5%、自己免疫性甲状腺炎が 1.2% に見られました。

掌蹠膿疱症と甲状腺機能障害についての報告をお話します。(図 2)

・欧米では掌蹠膿疱症患者の 13%¹⁾、21%²⁾ に甲状腺疾患を認めたという報告がある一方で、正常集団との有意差が認められなかったという報告もある³⁾。

・本邦では掌蹠膿疱症患者の 4.4%⁴⁾、5.5%⁵⁾ に自己免疫性甲状腺炎が合併するという報告がある。

・掌蹠膿疱症の類縁疾患と甲状腺機能障害の合併については、尋常性乾癬 25.7%、乾癬性関節炎 15.8%、膿疱性乾癬 37.5% であったという報告がある⁶⁾。

1) Eriksson MO, et al : Br J Dermatol. 138 : 390-8, 1998
2) H Trattner et al : J Eur Acad Dermatol Venereol 31(10):1681-5, 2017
3) Oktem A et al : An Bras Dermatol. 95(1), 2020
4) Hiraiwa T, Yamamoto T : Int J Dermatol 57 : e40, 2018
5) 小林里実 : 皮膚科診療 41(8): 708-713, 2019
6) Jianfeng Zheng : J Dermatol 47(9):1007-1012, 2020

図 2 掌蹠膿疱症と甲状腺機能障害

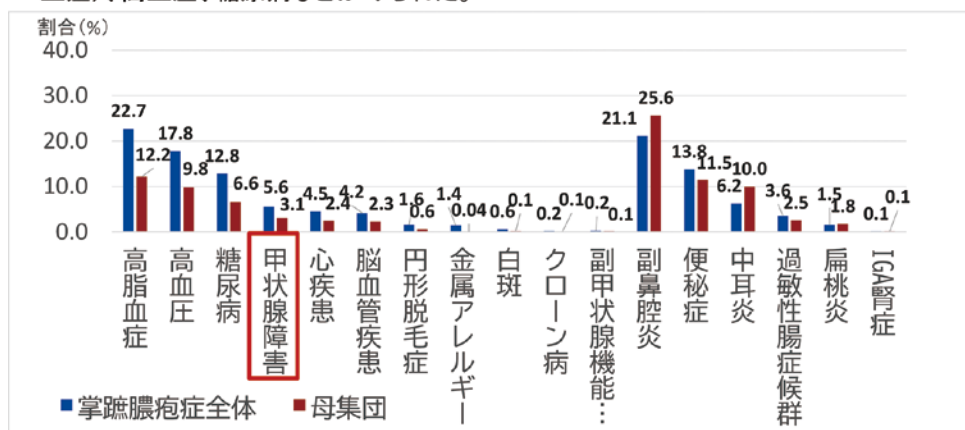
欧米では、掌蹠膿疱症患者の 13%、21% に甲状腺疾患を認めたという報告があります。その一方で甲状腺疾患の罹患率は正常集団と掌蹠膿疱症患者で有意差が認められなかったという報告もあります。本邦では、掌蹠膿疱症患者の 4.4%、5.5% に自己免疫性甲状腺炎が合併するという報告があります。

また、掌蹠膿疱症の類縁疾患と甲状腺機能障害の合併については、尋常性乾癬では 25.7%、乾癬性関節炎では 15.8%、膿疱性乾癬では 37.5% であったという報告があります。

まとめです。

掌蹠膿疱症は併存疾患が多数あり、診療に当たっては他科との連携が必要です。掌蹠膿疱症と甲状腺疾患の関連のメカニズムは不明ですが、今後も症例の蓄積が必要であると考えられます。

株式会社日本医療データセンター(Japan Medical Data Center JMDC)が提供する診療報酬データベースから抽出したデータによると、合併症の多い順に、脂質異常症(高脂血症)、高血圧、糖尿病などがみられた。



・掌蹠膿疱症患者に合併する甲状腺障害の内訳は、甲状腺中毒症(2.6%)、甲状腺機能低下症(1.8%)、甲状腺腫(1.5%)、自己免疫性甲状腺炎(1.2%)の順に多くみられる。

日本骨髄関節炎学会編:掌蹠膿疱症性骨関節炎診療の手引き, 110-111, 2022

図 1 掌蹠膿疱症患者における併存疾患

以上です。ありがとうございました。

酒井：皮膚科の鈴木先生、大変ありがとうございました。

我々のほうも、日頃から掌蹠膿疱症を合併している甲状腺疾患の患者さんを診させていただいている印象から、非常に、なるほどなという感じのパーセンテージでした。

それでは、当科の症例プレゼンテーションに入りますが、この症例は時間経過が長いので前半と後半に分かれています。

まず、前半の部分を当科の武藤先生に担当していただいていますので、よろしくお願いいたします。

武藤（糖尿病・代謝・内分泌内科学分野）：症例は53歳の女性で、主訴は動悸です。既往歴に関しては先ほど紹介があった掌蹠膿疱症（PPP）で、その他気管支喘息、頸椎ヘルニア、胃潰瘍です。X-18年7月にPPPのため当院皮膚科に紹介となり、その際の血液検査でTSH <0.1 μ IU/mL、FT3 7.7 pg/mL、FT4 3.6 ng/dLの甲状腺毒症を認めたため、当科に紹介となりました。その際TSHレセプター抗体（第1世代）は8.8%と、陰性でした。甲状腺エコーでは腫大や血流増加を認めず、甲状腺シンチグラフィを施行するも、甲状腺に取り込みを認めず、無痛性甲状腺炎と考えました。X-18年12月になるとTSH 16 μ IU/mLと上昇し、無痛性甲状腺炎後、一過性の甲状腺機能低下症になったと考え、レボチロキシシン 12.5 μ g/日で補充開始としました。その後も経過を見ておりましたが、X-15年に再度、甲状腺毒症に転じ、X-14年になっても甲状腺中毒の状態は遷延していました。TRAbは陰性でしたが、中毒症の遷延した経過からTRAb陰性のバセド

ウ病の可能性を考慮し、チアマゾール（MMI）10 mgで加療開始としました（図3）。その後妊娠の可能性を考慮し、プロピルチオウラシル（PTU）に変更し、PTUの量を徐々に漸増し、ヨウ化カリウム（KI）を追加としました。薬剤増量に対する反応不良の傾向であったため、異所性甲状腺機能亢進症の可能性も考慮して、全身の 131 Iシンチグラフィを施行しました。異所性の取り込みは認めませんでしたが、甲状腺に取り込みを認め、バセドウ病に矛盾しない像でした。そのため、本人希望も考慮し薬物療法の継続としました。治療は長期に及びましたが、X-8年には投薬中止可能となりました。X-6年になると、再度、甲状腺中毒症が出現しました。この際もTRAbは陰性であり、まずはKI 50 mg投与を開始し、容量を調節しておりました。X-4年になると甲状腺機能増悪を認めたため、KIに加えてMMIでの加療も再開としました。しかしX-3年になると再度、甲状腺機能低下となり内服薬は中止に至りました（図4）。その後、投薬なしでの経過観察を指示しましたが、患者様はX-3年2月の受診を最後に、当科通院を自己中断されました。X-1年9月に当科を再診された際、TSH 0.01 μ IU/mL、FT3 5.46 pg/mL、FT4 <0.10 ng/dLと、以前とは異なるFT3/FT4比でありました。明らかな甲状腺中毒症状や低下症状がなかったため、検査時の干渉による偽値の可能性を考え、検査値が真の値であるのか調べることにしました。

酒井：ここまでのところ、複雑で多彩な経過なので、ちょっと病態の把握が難しいと思いますが、押さえておいていただきたいのは、皆さんがドクターになって患者さんの採血結果を見た時、検査結果が

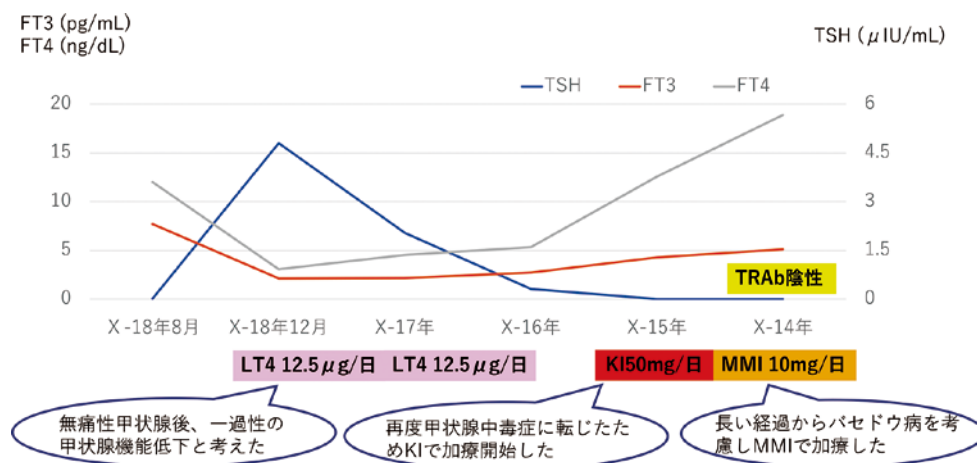


図3 臨床経過

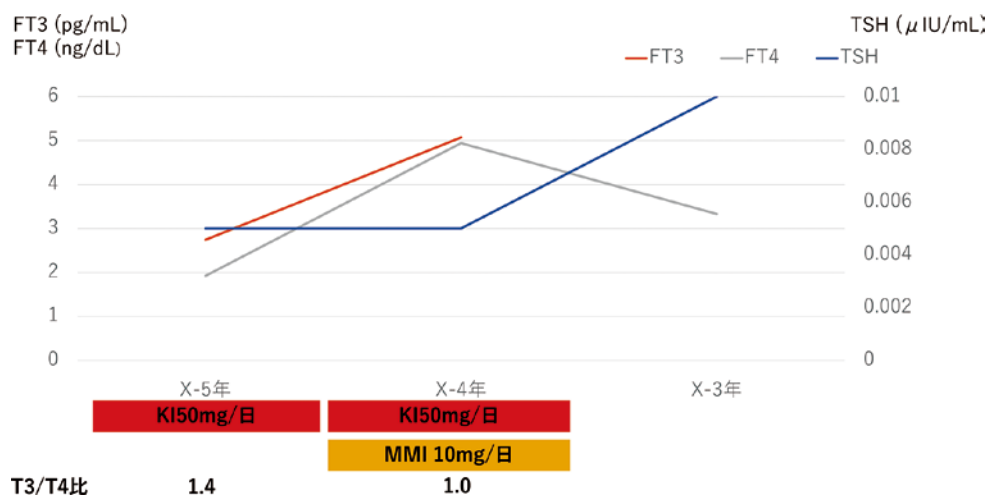


図 4 臨床経過

真値と大きく異なる場合があるということです。

数値がおかしいということに気づけるのは、ある程度臨床経験を経なければ難しいとは思いますが、偽値である可能性を考えたときに、どのような検索が必要か、そういうプロセスや偽値になるメカニズムについて、検査部の方から解説していただきたいと思っています。

担当していただくのは、東京医科大学病院の中央検査部の内田先生です。よろしくお願いいたします。

内田（中央検査部）：甲状腺の検査方法について発表させていただきます。甲状腺検査項目は、抗原抗体反応を利用した免疫測定法で検査をしています。検査部で用いている免疫測定法は、発光量を測定する化学発光がほとんどです。化学発光は、夜の暗闇の中で、ホタルが光っているようなイメージです。甲状腺検査項目の測定には、荷電による、励起状態と基底状態を利用した、電気化学発光免疫測定法（ECLIA 法）を用いています。

抗原抗体反応を用いる検査法では、偽低値、偽高値を示す結果を「ゼロ」にすることはできません。偽低値、偽高値が起こる原因には、抗体における干渉、検出における干渉、抗原抗体反応相互作用の親和性があります。

抗体における干渉は、測定試薬に用いられる抗体によって起こる反応です。試薬中の抗体作製には、多くの動物種が用いられています。Mouse のモノクローナル抗体の HAMA、他にも、Goat の HAGA、Sheep の HASA、Rabbit の HARA があります。ヒトの血液中に存在する動物種に対する抗体は、異好抗体（Heterophilic Antibodies : HA）と呼ばれ、試薬

中の抗体と反応することがあります（図 5）。多くの測定試薬中には、相互作用の機序や測定原理に応じた、異好抗体の干渉を軽減するためのブロッキング剤が含まれています。

検出における干渉は、測定試薬中の構成成分と患者血清中の交差反応により惹起されます。生化学免疫検査室で TSH を測定するために用いている構成成分には、ストレプトアビジン、ビオチン、ルテニウムなどが含まれています。抗原（TSH・FT3・FT4）が存在しない場合でも、測定試薬中の構成成分と反応し、発光シグナルとして認識されたときには、偽陽性または偽陰性の結果をもたらします。測定試薬中には、検出系試薬成分による干渉を抑えるためにデザインされたブロッキング剤が含まれています。ブロッキング剤は、コンジュゲートによって決まり、非活性型の変異酵素（mutin）が代表的なものです。

抗原抗体反応相互作用には、エピトープに対する

異好抗体 (Heterophilic Antibodies: HA)

Mouse= HAMA

Goat: HAGA

Sheep: HASA

Rabbit: HARA

図 5 抗体における干渉

抗体の親和性、抗原と抗体の結合力、相互作用する部位の立体配置があります。エピトープに対する抗体の親和性とは、目的とする抗原（TSH・FT3・FT4）に対して、抗体の結合活性又は特異性が低いことによって、もしくは、複数の異なる抗原が同一又は非常に類似したエピトープを持っていることによって起こります。抗原と抗体の結合力は、水素結合、疎水性相互作用、静電力、ファン・デル・ワールス力によるもので、これらの力はそれぞれ弱い非共有結合です。抗体と同様に、抗原も、同一のエピトープのコピーを複数持つ場合や、複数の抗体によって認識される複数のエピトープを持つ場合など、相互作用する部位を複数有していることがあります。複数の相互作用部位が関与する結合では、立体構造上の干渉が生じ、結合の可能性が低下することもあります。すべての抗原と抗体結合は可逆性で、可逆性の二分子相互作用に適用される基本的な熱力学的原理に従っています。

検査部では、免疫グロブリンと抗原（TSH・FT3・FT4）が結合し、マクロ体となった事例を経験しています。様々な要因で起こる偽低値、偽高値を確認する方法として、ポリエチレングリコール処理（以下：PEG 処理）を行っています。ポリエチレングリコール（polyethylene glycol、以下 PEG）は、エチレングリコールが重合した構造をもつ高分子化合物（ポリエーテル）で、沈殿剤の一種です。免疫グロブリンと抗原が結合したマクロ体が疑われる検体に PEG を添加し、遠心・沈降させることにより、検体中の免疫グロブリン分画も一緒に沈降させます。その後、上清を検体として測定することにより偽低値、偽高値を確認することができます。PEG 処理の原理は、ポリエチレングリコールによる誘電率や

疎水性によるタンパク質の溶解度低下効果に加えて、排除体積効果が働きます。検査部では、精査として最初に PEG 処理を行っています。使用している PEG6000 は、アルブミンより分子量が大きい免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM など）は、塩析効果により下に沈殿します。上清には、TSH、FT3、FT4 のような分子量のものは残ります（図 6）。

本症例の PEG 処理結果は、PEG 前と PEG 後の値に変化はなく、高分子タンパクによる偽低値・偽高値の可能性はないと考えられました。PEG 処理、再検査の結果から、抗体における干渉、免疫グロブリンと抗原が結合したマクロ体の可能性は否定されました。検出における干渉を確認するためには、試薬成分の異なる他法での特定が必要です。院内で用いている測定試薬は、エクルーシス試薬 TSHv2、エクルーシス試薬 FT4III、エクルーシス試薬 FT3III、測定機器は、cobas8000 <e801>（試薬、機器共にロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）です。他法の測定試薬は、アーキテクト®・TSH、フリー T4・アボット、アーキテクト®・フリー T3、測定機器は、ARCHITECT® アナライザー i 2000SR（試薬、機器共にアボットジャパン合同会社）です。他法の測定結果は、院内の結果と同等でした（図 7）。次の精査として、蛋白結合ホルモンである T3（T-T3）・T4（T-T4）の測定を行いました。測定試薬は、ルミパルスプレスト T3、ルミパルスプレスト T4 測定機器は、ルミパルス Presto（試薬、機器共に富士レビオ株式会社）です。測定の結果、T-T3 は、基準値より高値、T-T4 は、測定下限値未満でした（図 8）。

酒井：内田先生、ありがとうございました。

学生さん、研修医の皆さんには、かなり難解な部

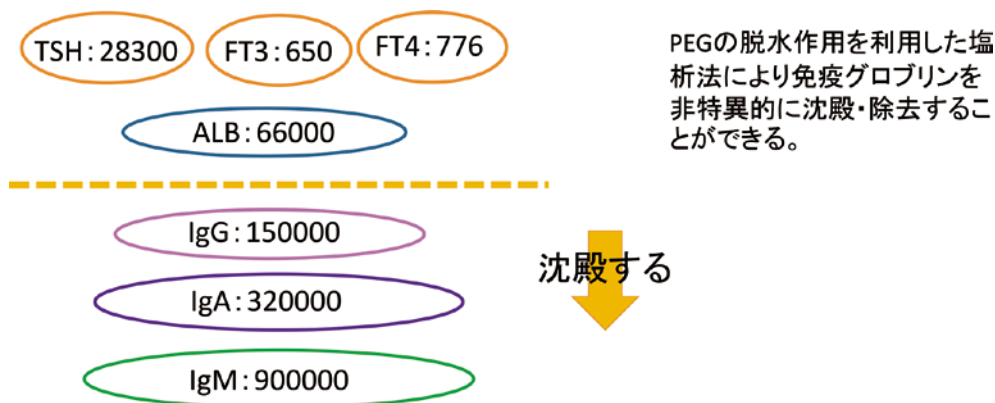


図 6 PEG 処理（PEG 沈降試験）

院内で用いている方法

項目	単位	cobas	
		基準範囲	測定値
TSH	μIU/mL	0.50-5.00	< 0.01
FT3	pg/mL	2.30-4.00	8.49
FT4	ng/dL	0.90-1.70	< 0.10

他法:アーキテクト

項目	単位	アーキテクト	
		基準範囲	測定値
TSH	μIU/mL	0.35-4.94	< 0.003
FT3	pg/mL	1.68-3.67	5.53
FT4	ng/dL	0.70-1.48	< 0.40

図 7 院内採用の測定法と他法（アーキテクト）との比較

T-T3・T-T4測定値

	基準値	当該検体
T-T3 (ng/mL)	0.62-1.16	3.61
T-T4 (μg/dL)	4.53-8.38	0.50未満

図 8 T-T3・T-T4 測定の結果

分はあったと思いますが、本症例は、ここまでは、偽高値・偽低値ではなく、ほぼ正しい数値であろう、というのが結論です。先ほど紹介されたマクロ TSH や抗体や干渉による偽値、比較的皆さんの予想より多く起こっています。全て検査値は間違いのないという前提で診断するために誤診してしまうことが、残念ながら、結構あることです。甲状腺に限らず、免疫測定法ではおこりえることですので、皆様知っておいていただきたい、懇話会の内容に加えました。

内田先生、ありがとうございました。

それでは、後半の症例プレゼンテーションを当科の橋本先生にお願いしたいと思います。

橋本（糖尿病・代謝・内分泌内科学分野）：発表させていただきます。糖尿病内科の橋本です。ここからは、ここまで発表していただいた内容を含めて、診断をすすめていきたいと思います。

現在のところ、考えられる疾患は下記の 5 つの可能性を考慮すべきと思われます。まず 1 つ目が Graves Disease、バセドウ病です。次に、先の検査部からの発表で否定された検査測定上の偽値、3 つ目に TSHoma（TSH 産生腫瘍）、4 つ目が HCG 過剰産生による機能亢進症、5 つ目が T3 の異常産生亢

進を伴う異所性甲状腺、になります。

この患者における X-2 年から直近 X 年 8 月までの甲状腺ホルモンの推移を見ていきたいと思います。

FT4 は、通院再開以降、感度未満で推移しています。対して、FT3 は左の軸と青色の線グラフになります。多少上下はしているものの、FT4 が常に感度未満を保っていることに対して、FT3 は一定以上の数値を維持していることが分かります。ここにはお示ししませんでした、TSH は常に感度未満の推移でした。T3/T4 比は異常に高く、FT3 と FT4 に通常では考えられないギャップが生じています。

先の発表者からも提示されたように、アーキテクト法でも FT3 高値、FT4 低値の結果は変わりありませんでした。蛋白結合ホルモンからの遊離化の問題も考え、T-T3、T-T4 も測定（CLEIA 法）を行いました、FT3・FT4 の結果と同様に T-T3 高値、T-T4 著明低値という結果でした。さらにその T-T3 値・T-T4 値が偽値でないかを、液体クロマトグラフ質量分析法（LC-MS/MS 法）で再検査を行っております。やはり T-T3 高値、T-T4 著明低値の結果は変わりませんでした。加えて、rT3 の測定を行っていますが、検出感度未満という結果でした。このことから、T4 低値の原因は T4 から rT3 への変換の促進ではないと考えられます。TSH 抑制状態でのシンチグラフィー（後述）の結果から、甲状腺での産生亢進（すなわち甲状腺機能亢進症）の存在が示唆されます。2 次性も含めた甲状腺機能亢進症に関連する内分泌学的検査及び自己抗体検査（図 9）を行いました。甲状腺刺激抗体（TSAb）、HCG、抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体、サイロキシン結合グロブリンは異常を認めませんでした。

甲状腺超音波では、甲状腺は腫大というよりはむしろ萎縮傾向を示しており、血流の増加が見られな

液体クロマトグラフ質量分析法 (LC-MS/MS)						
	測定値	単位	参考値			
rT3	<0.02	ng/mL	>0.5	甲状腺刺激抗体(TSAb)	97	%
T-T3	2.75	ng/mL		HCG	<2.0	mIU/mL
T-T4	0.191	μg/dL		抗TG抗体	15	IU/mL
CLEIA法				抗TPO抗体	<15	IU/mL
	測定値	単位	基準値	Alb	4.1	g/dL
T-T3	3.61	ng/mL	0.62-1.16	サイロキシン結合グロブリン	27	μg/mL
T-T4	<0.50	μg/dL	4.53-8.38			

図9 採血結果

いことが分かります (図10)。

全身¹³¹Iシンチグラフィーでは、TSH抑制状態にもかかわらず甲状腺内に核種が正常レベルに取り込まれており、また、生理的な取り込み部位以外は、

異所性の取り込みはないことが分かります。つまり正所性の甲状腺機能亢進症が存在することになります (図11)。

ここでもう一度鑑別診断につき整理したいと思い

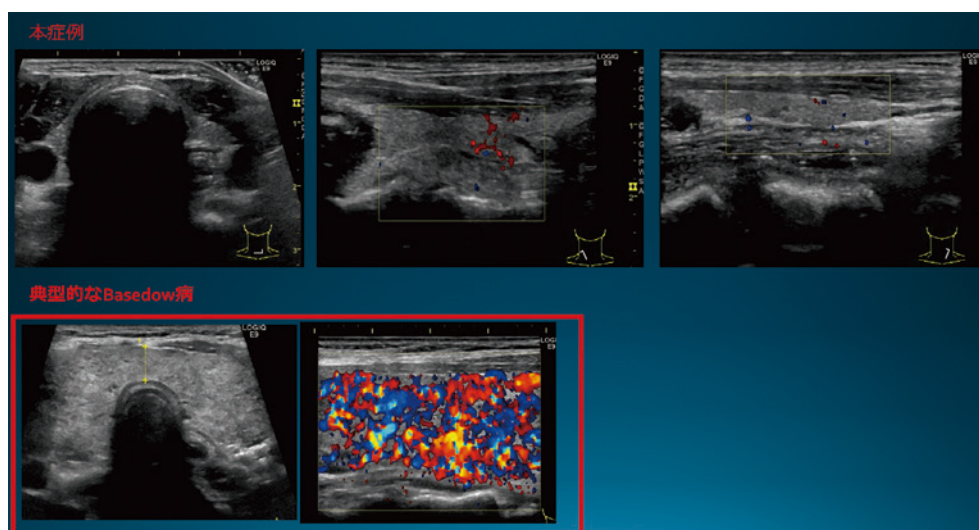


図10 甲状腺超音波

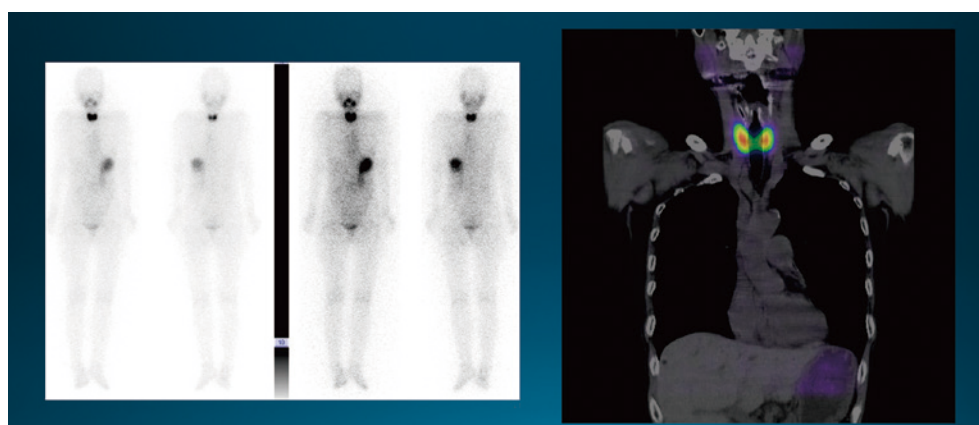


図11 I-131 甲状腺シンチグラフィー

ます。検査測定上で偽値が生じている可能性については、検査部の発表のように否定的と考えられます。TSHoma に関しては、TSH 感度未満であるため否定的です。バセドウ病に関しては、TSAb、TRAb 陰性で超音波所見も典型的ではありませんが、シンチでは正所性の取り込みであり、TRAb 陰性バセドウ病であることは否定できません。HCG 過剰産生による機能亢進症は、HCG が感度未満のため否定されます。異所性甲状腺についても、正所に取り込みがあるために異所には入りにくく過小評価となった点は否定できないものの、異所性の取り込みはなく、否定的と診断されます。

以上になります。

酒井：ここまでで症例のプレゼンテーションは終了ですが、ポイントとしては、FT3 が高いのに FT4 が低いところ、極めて稀な所見です。それをどのように考えるべきか、ここからいゆる考察の部分を発表していただきます。

では、当科の清水先生、お願いいたします。

清水（糖尿病・代謝・内分泌内科学分野）：橋本先生のお話のとおり、既知の甲状腺機能亢進症を呈する疾患で、今回の症例のように FT4 低値、FT3 高値は考えにくく、その上でどのような可能性がこの症例について考えられるか検討致しました。

まずヨウ素化反応の合成経路についての検討です。

チロシン残基のヨウ素化の過程で、ヨウ素 1 ケ所所結合することで MIT が生成、さらに十分なヨウ素がある場合に、2 ケ所結合して DIT の反応に進行いたします。

DIT 同士が縮合することで T4 が生成され、DIT と MIT が縮合することで T3 が生成されます。

チロシン残基のヨウ素化に関しては、TSH（甲状腺刺激ホルモン）によって促進され、抗甲状腺薬、スルホンアミド、大量のヨウ素、チオシアン酸塩により生成が阻害されます。

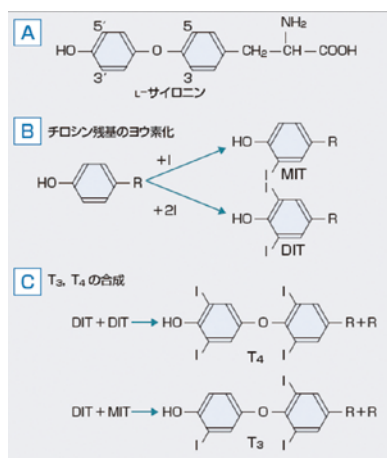
T3、T4 への縮合反応に関しては、甲状腺ペルオキシダーゼ、過酸化水素が関与しており、抗甲状腺薬やスルホンアミド、大量のヨウ素により、縮合反応が阻害されることが知られています。

甲状腺ホルモンの合成系において、T3 のみ高値となる異常はどのような機序によるものか考えてみました。症例のとおり T3 が大量に生成され、T4 が欠乏している状態は、1 つの可能性として、DIT と MIT の合成において、MIT の生成のみが進行することで、MIT が過剰となることで、DIT の不足状態から T4 欠乏になるという推測です（図 12）。しかし、一般的にはヨウ素化反応において、MIT の生成のみが進む場合はヨウ素が不十分のときであり、その場合は甲状腺機能低下症になるため、T3 が高値である本症例とは矛盾します。また、その他の T3/T4 バランスが異常を来すような縮合反応過程の異常については明らかになっていません。

次の可能性として、（後述する）D1・D2・D3 のような甲状腺ホルモンの代謝を調節する因子に異常をきたした場合、T4 の代謝促進により血中 T4 の低下を引き起こすことも考えられます。

その T4 および T3 の代謝経路について解説します。

甲状腺から分泌された T3 と T4 は、その一部が



朝倉書店 内科学（第 11 版）より引用

①ヨウ素が不十分の場合DITの生成に進まないため、MIT > DITの不均衡状態となる可能性がある。

→ヨウ素が不十分の場合に実際は甲状腺機能低下症となるため、T3のみ高値となるのは考えにくい。

②ヨウ素の有機化と縮合反応によるT3、T4の合成を調節する因子は明らかでない。

→何らかのT4合成障害を合併したことでT3、T4の合成の不均衡が起こった可能性は否定できない。

図 12 仮説その 1 合成系の異常

標的細胞で働くために蛋白結合していない遊離型 (FT3、FT4) になり、活性を有します。標的細胞の受容体に結合して作用した後に、脱ヨウ素化を受けて再吸収されます。また肝臓において T4 は肝細胞でグルクロン酸抱合を受けて、一部は便として排泄されます。大部分は腸肝循環により再吸収されます。脱ヨウ素反応において T3 は約 80% が末梢組織で、T4 の 5' の位置が脱ヨウ素反応を受けて産生されます。甲状腺から分泌された T4 の約 40% は、不活化を受けて、5 位の位置が脱ヨウ素反応を受けて、rT3 に変換されます。甲状腺ホルモンの活性化、不活性化を調節する脱ヨウ素酵素は D1、D2、D3 の 3 種類あります。D1 は、T4 から T3 の経路に関与し、さらに T3 を不活性化させる T2 のほうに転換する作用もあります。D1 は肝臓や腎臓、甲状腺に主に発現しています。D2 も、T4 から T3 に転換させます。発現する場所としては、下垂体や脳、血管内皮、筋肉に発現します。D3 は甲状腺の不活性化に関連するとされており、T4 を rT3 に転換して不活性化させます。また T3 を T2 へ変換させることでも不活性化に繋がります。D1・D2・D3 の総合的な働きにより、甲状腺のホルモンは調節を受けています。

さて、プレゼンテーションでも示されたように血中の rT3 が LC-MS/MS でも極めて低値を呈したことは、重要な所見です。図 13 に示すように、D3 の発現が低下もしくは欠損した場合、T4 から rT3 に転換する経路と、T3 から T2 へ不活性化する経路が停止することで、T4 から T3 への転換のみが促進されます。これにより T4 が低下傾向となり、T3 が増加するという可能性も考えられます。しかし動物で

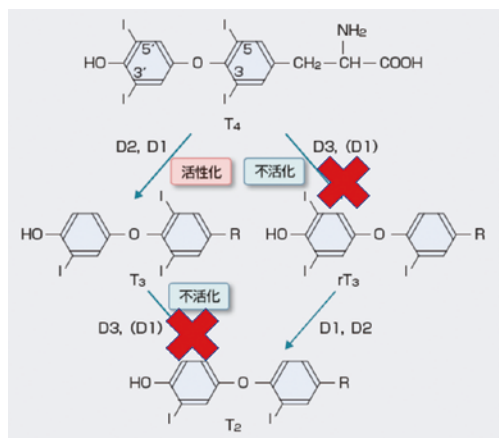
の知見ですが、先天的に D3 が欠損したマウスをつくった研究においては、マウスは中枢性甲状腺機能低下症 (T3 低値、T4 低値) を示しました。T3 が過剰になり、ネガティブフィードバックで TSH は抑制されることが原因と考えられているようです。ヒトにおいても、同様になるのかは、検索した限りでははっきりしませんでした。

既知の脱ヨードの障害を起こす疾患は、主に微量元素のセレンが欠乏することで起こるといわれています。脱ヨード酵素は、アミノ酸のセレノシステインを活性中心に持ち、セレンが欠乏することにより脱ヨード障害を起こして、甲状腺機能低下を起こすと言われています。臨床的にはその同義な状態と考えられる疾患として、先天性疾患の SBP2 遺伝子異常症があります。SBP2 遺伝子異常症はセレン挿入配列部への結合タンパク異常といわれており、常染色体劣性遺伝として知られています。日本において少数ですが報告があります。脱ヨード酵素の異常によって、同じように甲状腺機能低下症 (この疾患に関しては FT3 の減少、FT4 が増加、TSH は正常ないし軽度増加) となります。つまり本症例とは FT3・FT4 の結果は全く逆になります。

まとめますと、甲状腺のホルモンの合成系と脱ヨウ素反応の 2 点において異常が生じたら、と仮説をたててみました。

T4 のみの合成障害をきたす疾患、D3 のみの脱ヨード障害をきたす疾患も、ともに既知の疾患として報告はないと思われます。

本症例は一部保険診療を超えて様々な検索が成されましたが、FT3 高値・FT4 低値となる原因に関し



朝倉書店 内科学 (第 11 版) より引用

図 13 仮説その 2 脱ヨード化の異常

D3 の発現が低下、欠損した場合

T4⇒rT3、T3⇒T2 への経路がストップすることで不活性化が行われず、T3 への脱ヨード化のみ亢進する可能性がある。

ては解明できませんでした。

以上です。

酒井：以上で全ての発表が終わりました。

清水先生が述べたように、仮説・推論的にはいろいろ考えられるのですが、それぞれを今の保険診療レベルのところで解明していくのは非常に難しいです。もう少し研究的な要素、例えば一部の施設で研

究されている D1・D2・D3 活性の測定等、何か今後やっていけたら、この症例がさらに貴重な知見をもたらしてくれるかなと思います。

では、時間もかなり迫ってきましたので、これで今回の臨床懇話会を終了したいと思います。

(及川哲郎編集委員査読)