

## 異常値は“異常”の同義語か？

久野建夫・宮崎澄雄



最近各種ホルモンの検査キットが揃い、信頼性の高い内分泌学的データが、検査業者に外注しても得られるようになった。このため、内分泌学的データを目にする機会が増えている。その解釈に当たって注意すべき点を小児科領域を中心にまとめてみた。

### ■ アッセイ以前のミスによる異常値

検査室でアッセイに入る前のミスが、誤りの原因になることはよくある。絶食の指示を忘れて、食後のトリグリセリド高値を異常と判断したり、検体の氷冷、冷却遠心を怠ったために ACTH, ADH 低値やソマトメジン C 高値、アンモニアや一部のアミノ酸の高値を招いたり、酸洗浄していない注射器やゴムキャップ付きのガラス試験管を用いて得た検体で血中亜鉛を測定し低値を見逃したり、などがあげられる。次の例はどうだろうか。

〔例 1〕 臨床的にまったく正常な 10 歳男児のデータである。

AIP	測定感度以下 (IU/l)	Ca	1.0 (mEq/l)
無機リン	1.0 (mg/dl)		

これは、血液を抗凝固剤として EDTA-2 Na の入った採血管に入れてしまい、キレート剤の効果による異常データをきたした例である。

不安定なペプチドなどは、検体の取り扱いに十分注意するほかに手がないが、ソマトメジン C は、酸エタノール抽出後に測定する方法を用いれば、血清を材料にでき冷却遠心は不要となる。最近、チバコーニング社の抽出法キットが利用できるようになった。冷却処理を忘れた検体で血中ケトン体を測定するのはどうだろうか。アセト酢酸は低下しているだろうが、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の値は安定であり信頼できる。

血糖、アンモニアについては簡易測定器を用いて、ベッドサイドで測定することにより、フッ化ナトリウムを加えたり、冷却処理をしたりという手間を省くことができる。

### ■ 小児期では、“正常”という言葉は使いたくない

小児の検査結果に対して、病的でない判断した場合、“正常”という言葉はなるべく使わないようにしたい。年齢相当としたり、とくに思春期に大きく変動する骨、性腺関係の値については、二次性徴 (Tanner 分類) 相当、骨年齢相当などとするべきであろう。

〔例 2〕 33 週 1,640 g で出生した男児。17 生日に遷延性黄疸の検査を行った。体重増加良好で、甲状腺機能低下を思わせる症状はない。

$T_3$	68 ng/dl	$T_4$	4.2 $\mu$ g/dl
TSH	1.1 $\mu$ U/ml		

この児は、生後 7 週での検査で  $T_3$ 、 $T_4$  が成人の正常域に入ったこと、また一過性甲状腺機能低下も否定できることから、上記の値は、在胎週数 + 週齢相当であったといえる。中枢性甲状腺機能低下ではなかったと思われるのである。

### ■ 異常低値の判定

最近感度の高い新しい測定法、新しいキットが続々と開発され、実用に供されている。たとえばパセドウ病での TSH 低値は、IRMA 法開発前の古い方法では検出できず、測定感度以下という結果が、low normal range と abnormal low value を含んでいた。最近の FIA 法でも正常域の下限については信頼性に

乏しく、バセドウ病の診断や、サイロキシン投与過量の判定に、IRMA法 TSH は威力を発揮している。

episodic に分泌されるホルモン、とくに GH の分泌 episode 以外のときの血中濃度は、IRMA 法で感度以下であっても分泌低下があるとはいえないようである。やはり負荷試験を施行して、分泌刺激に対する反応をみる以外には手がない。低身長児の、スポット採血時の GH 値が測定感度以下でも、GH 分泌低下を意味しない。逆に異常高値なら、Laron 型の GH receptor 異常が疑われる。

GH が 10 ng/ml 前後のときはどうだろうか。たまたま分泌 episode をとらえたということで、分泌能がゼロでないということはいえようが、生理的分泌が保たれているかどうかはこれだけではわからない。

#### ■ 標的臓器が正常に機能しているときの、異常なホルモン値の解釈

〔例3〕 2歳5カ月，男児。

主訴：発育，発達の遅れ。

現病歴：38週，1,900 g で出生。Apgar 1分6点，5分10点。発育，発達の遅れの原因検査の目的で入院。

現症：多発小奇形あり。発育，発達の遅れ以外に甲状腺機能低下を思わせる理学所見はない。

検査成績：T <sub>3</sub>	185 ng/dl	fT <sub>4</sub>	0.5 ng/dl
T <sub>4</sub>	3.6 μg/dl	TSH	2.0 μU/ml 以下
TRH (10 μg/kg) 負荷時の TSH 頂値：9.8 μU/ml			
TRH 3日連続負荷時の TSH 頂値：15.9 μU/ml			
125I 摂取率：6.9 % (24 h)			

骨年齢：歴年齢相当

T<sub>4</sub>，fT<sub>4</sub>の低値，RIA法のデータでTSHが測定感度以下，という結果である。125I摂取率低下はあるが，これ以外に甲状腺機能低下の所見はなく，最終的な標的臓器である末梢の機能は正常である可能性が高い。TSHの上昇のない甲状腺機能低下，つまり中枢性甲状腺機能低下の証明はなかなか困難で，甲状腺機能が低下していること，rT<sub>3</sub>が高くないこと，TSH投与で125I摂取率が上

昇することなどをいわねばならない。この例ではそこまでみておらず、上記のデータから TRH, TSH, 甲状腺ホルモンの分泌異常があるということはできない。低栄養など何らかの原因による low  $T_3$ , low  $T_4$  症候群であり、間脳一下垂体—甲状腺系は正常である可能性が高い。

最近注目を集めている疾患の一つに、周期性 ADH, ACTH 分泌亢進症がある。嘔吐を繰り返す患児について、かならず鑑別に挙がる疾患だが、診断にあたって標的臓器の機能亢進の証明がポイントになる。乳児嘔吐下痢症でも、有機酸血症でも、ひどい嘔吐があれば ADH, ACTH の分泌が亢進する。これらは二次的な現象であり、病因につながる所見ではない。ADH, ACTH が高値でも、標的臓器の機能が正常なら周期性 ADH, ACTH 分泌亢進症という診断を下すのはさしひかえるべきであろう。

### 異常な“正常な結果”

内分泌データの解釈上最も重要な概念は、negative feedback である。この概念が実際にどのように適応されるか、みてみよう。

〔例 4〕 意識障害で来院した 5 歳男児。

血糖	35 mg/dl
インスリン(IRI)	20 $\mu$ U/ml (正常 4~24)
GH	20 ng/ml
ACTH	150 pg/ml (正常 80 以下)
グルカゴン	50 pg/ml (正常 23~197)

意識障害の原因は低血糖と考えられる。インスリンの値は、伝票に印刷されている“正常範囲”に入っているが、これは血糖が正常なときの“正常範囲”であって、negative feedback が効いていればもっと低くなってよいはずである。インスリンの値が血糖値に比して高値であることから、低血糖の原因が高インスリン血症である可能性が高い。次に臍の画像診断が必要になる。こういった意識障害の患児をみたら、冷却分離した EDTA 血漿を保存しておくせをつけることが、大切である。negative feedback の障害は、すべての臓器に同じように存在するとは限らず、甲状腺ホルモン受容体の異常である Refetoff 症

候群は臓器分布に基づいて3型に分類され、それぞれに negative feedback 障害の範囲が異なる。この場合上記のような判断はもっと複雑になる。

### ■ 別のホルモンの測り込みに注意

有名な例としては、 $\alpha$ -subunit を共有する下垂体前葉ホルモン同士の抗原性の重なりがある。hCG が LH 測定キットの抗体に反応するため、LH として測り込まれるということになる。検量線を読み取った値は、LH がいくらというデータとなるが、これをそのまま検査結果としてはならない。臨床的に判断して、hCG であるとか、LH 様の immunoreactivity があるなどとすべきである。もっとも最近の LH のキットは、この両者を区別することができ、hCG も  $\beta$ -subunit 特異的な抗体（特異性に多少問題あり）を用いて測定できる。

先天性副腎過形成の診断、とくに 21 水酸化酵素欠損症の診断には、血中 17 ヒドロキシprogesterone (17 OH-P) の上昇が重要な所見である。最近新生児マススクリーニングの一環として、濾紙血 17 OH-P が測定されるようになったが、未熟児では胎盤由来の 16 ヒドロキシprogesterone の血中濃度が高く、これが 17 OH-P 測定に測りこまれるため、偽陽性の結果をもたらす。また 17 OH-P 高値のもとでは血中コルチゾール測定値が高値を示す。これは 17 OH-P が、キットのコルチゾール抗体に反応するためであり、この場合にコルチゾールが高値であるとするのは誤りということになる。

### ■ 負荷試験の結果が、生理的分泌状態を反映しないことがある

成長ホルモン (GH) の分泌予備能についてとくに問題になっていることである。GH は睡眠時 (slow wave sleep stage) に分泌されることもあり、分泌能判定は日中の薬理的負荷試験に頼るところが大きかった。しかし 24 時間にわたって生理的な分泌を追ってみると、薬理的負荷試験で GH が分泌されるのに、生理的分泌の低下した neurosecretory dysfunction という病態が見いだされ、薬理的負荷試験だけでは判定できない例もあることがわかった。この場合にも GH の標的臓器での効果減弱、つまり低身長、骨成熟遅延、下位ホルモンであるソマトメジン C の低値などをみるのが重要なのはいうまでもない。GH の生理的分泌が大きい日差を示す例があり、また 24 時間にわたる採血はな

なかなか大変なので、neurosecretory dysfunction という診断を下すのは困難である。尿中 C ペプチド排泄量を測定してインスリン分泌能をみるのと同様に、尿中成長ホルモン値から生理的分泌を判定するという方法もある。分泌総量に対する尿中排泄量の比をみると、C ペプチドに比べ、GH ではずっとわずかであり、尿から分泌総量を推測するにはいろいろな要因が介在してくると思われる。

また episodic に分泌される GH の性格も、尿中 GH の意義付けをむずかしくしている。

### ■ 新しい測定法、キットに注意

高プロラクチン血症の定義を血中プロラクチン濃度 30 pg/ml 以上と記している書物があるが、それは NIH の標準品を用いた基準であり、現在は、WHO 1st IRP-PRL 75/504 を標準とした方法が主流となっているので、この基準は改めねばならない。上の値のほぼ 1/2 が正常上限になる。最近のように新しい測定法、新しい測定キットが続々と登場するようになると、値の判定には常に十分な注意が必要である。

ホルモンの測定を自分ですればそんな心配はまったくくないが、業者に外注する場合、どんな方法による値かは常におさえておかねばならない。測定法の変更はインフォメーションを流してくれるので注意しておく。

### ■ トリックに引っかからないようにするのも重要だが、してはならない検査をしないことはさらに重要

してはならない検査の代表としてはケトアシドーシス時の OGTT が挙げられる。高血糖とケトアシドーシスがあれば IDDM は間違いないので、インスリン治療を優先すべきであろう。NIDDM でも、診断確定後にむやみに OGTT をするのは、せつかくの血糖コントロールを乱してしまう。OGTT が高カリウム血症をひきおこした報告すらある。

最後に述べておきたいのは、小児の採血は量を控えるだけでなく、回数も最低限にすべきことである。頻回の採血は慢性的な造血刺激となり、悪性化の危険も考えられるのである。GH 投与児の白血病発症にはもちろん無関係ではあるが。