Inorganic Iodide Therapy for T_3 -thyrotoxicosis

**Toshiro SAKURADA, Makiko YAMAMOTO, Toru YAMAGUCHI,
Katsumi YOSHIDA, Reiko DEMURA, Naoya MATOBA*
and Shintaro SAITO**

Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan.

*Sendai City Hospital, Sendai.

A 46-year-old housewife was admitted to Tohoku University Hospital on June 2, 1972, because of fatigability, palpitation, weightloss and sweating. She had been administered orally 3.0 mCi of radioactive iodide under the diagnosis of hyperthyroidism on November, 1971.

Physical examination; Body weight 43.3 kg, body length 146.5 cm. Blood pressure was 128/80, pulse rate 104 and regular. Skin was warm and moist. Exophthalmos and eye signs were not observed. Thyroid gland was slightly enlarged and systolic murmur was audible on it. No abnormalities were found in physical examination of heart, lung and abdomen. Reflexes were normal. Mild finger tremor was noted.

Laboratory findings showed no abnormalities, except that electrocardiogram showed a sinus tachycardia.

Thyroid function tests; Both BMR and thyroidal 24-hour ^{131}I -uptake were high, +30% and 52%, respectively. Resin sponge ^{131}I - T_3 -uptake was 38%, serum total and free T_4 were 11.8 $\mu\text{g/dl}$ and 5.1 ng/dl, binding capacity of TBG and TBPA were 17.0 and 254 $\mu\text{g/dl}$, respectively (all these values were within normal range). T_3 suppression test was negative. Plasma TSH was not detectable by radioimmunoassay. Normal plasma TSH response was observed by the intravenous injection of 500 μg of TRH. Radioimmunoassay of T_3 revealed elevated total and free T_3 , their values were 365 ng/dl and 2,800 pg/dl, respectively.

Under the diagnosis of T_3 -thyrotoxicosis, daily dose of 10 drops of Lugol's solution was administered to the patient. Twelve days after the commencement of the therapy, BMR, serum total T_4 and T_3 reduced to normal range, +17%, 6.8 $\mu\text{g/dl}$ and 50 ng/dl, respectively. No signs of hyper- and hypothyroidism had been observed in this patient four months after the continuous administration of Lugol's solution.

The findings that plasma TSH was not detectable might show that T_3 -hypersecretion was not caused by TSH stimulation in this patient. But the responsiveness of plasma TSH to TRH may indicate that the suppressed TSH secretion was improving by radioactive iodine administration to normal.

There is a report that radioiodine therapy for T_3 -thyrotoxicosis seems to induce hypothyroidism easily (Ivy, H.K. et al.: Arch. Int. Med., 128: 529, 1971). In this respect,

inorganic iodide therapy for T_3 -thyrotoxicosis seems to be reasonable, because the inorganic iodide reduces the serum T_3/T_4 ratio effectively without causing any irreversible damage to the thyroid gland.

(See pp. 876~881)

T₃-thyrotoxicosis の1例と本症に対する無機ヨード治療法

東北大学第2内科

桜田 俊郎, 山本 蒔子
山口 徹, 出村 黎子
吉田 克己, 斉藤 慎太郎

仙台市立病院外科

的 場 直 矢

(昭和48年1月13日受付)

血中甲状腺ホルモンのうち, triiodothyronine (T₃) の増量している T₃-secretor は, 1959年ころから報告されているが, 甲状腺機能亢進症状を示した例は T₃-thyrotoxicosis とよばれるようになった。われわれは, T₃ を radioimmunoassay によつて測定することによつて T₃-thyrotoxicosis の1例を見だし, これに無機ヨード療法を試みたので報告する。

I. は じ め に

血中 T₃ が増量している, いわゆる T₃-secretor のなかで, 甲状腺機能亢進症状を呈するものは T₃-thyrotoxicosis と呼ばれ, その報告例も最近散見されるようになった。我々も, 甲状腺機能亢進症の1例について, radioimmunoassay によつて T₃ を測定することにより, 本例が T₃-thyrotoxicosis であることを見出した。本例では無機ヨードの投与が有効であり, これにより甲状腺機能亢進症状の改善がみられた。本症に対する無機ヨード療法の意義を検討し, あわせて本症例について若干の考察を試みた。

II. 症 例

患者: 46才の農婦。家族歴および既往歴に特別のことはない。

現病歴: 昭和46年8月ころから, 体重減少, 動悸, 全身倦怠感, 手指振顫, 多汗および下痢があり, 某病院で甲状腺機能亢進症と診断され, 同年9月よりメルカゾール1日30mgの投与を受けた。しかし, 投与開始25日目に39℃の発熱と咽頭痛が出現し, 白血球の減少が認められたために, メルカゾールの服用を中止した。同年10月に他の病院に入院した。当時, 甲状腺¹³¹I-24時間摂取率(以下¹³¹I 摂取率)80%, トリオソルブ試験40%, 血清サイロキシン(T₄)23.2μg/dlであつたため, 同年11月に¹³¹I 3.0mCiの投与を受け, 症状は一時軽快した。47年1月初旬には, トリオソルブ試験は27%, 血清T₄は13.0μg/dlと正常化した。1月下旬から全身倦怠感や体重減少が再び出現したので, 同年5月, 仙台市立病院外科を訪れ, 東北大学第2内科へ紹介され, 同年6月2日に同科に入院した。

入院時現症: 身長146.5cm, 体重43.3kg。脈拍は104/分で皮膚は湿潤し, 軽度の色素沈着が認められたが, 浮腫はなかつた。眼球突出およびGraefe症状その他の眼症状は認められなかつた。甲状腺は軽度に腫大し, 収縮期雑音が聴取された。心および肺には, 理学的にもレ線的にも異常がなかつた。手指振顫が認められた。血圧128/80mmHg

一般検査成績(Table 1)では, 心電図に洞性頻脈が認められた他には, とくに異常はなく, 血清総コレ

Table 1. Laboratory findings

Urine and stool ; no abnormal findings
Sedim. rate : 10mm/hr.
RBC : 510×10^4 , Hb : 103%, WBC 4,800
Differential count : no abnormalities
Serologic test for syphilis : negative
Fasting blood sugar : 83mg/dl
Serum total cholesterol : 184mg/dl
Serum electrolytes :
Na 146, K 4.7, Cl 99mEq/L
Ca 9.2, P 2.1mg/dl
Serum total protein : 7.0g/dl
albumin 64.3%
α_1 -globulin 3.1
α_2 -globulin 7.1
β -globulin 8.2
γ -globulin 17.3
Blood urea nitrogen : 19mg/dl
CRP : negative, RA-reaction : negative
ASLO : 12 Todd Unit
Liver function tests : no abnormal findings
ECG : Sinus tachycardia

ステロールも 184mg/dl と正常であつた。

甲状腺機能検査成績 (Table 2), BMR および ^{131}I 摂取率は高値であつたが, トリオソルブ試験および血清 total T_4 (テトラソルブキットによる) は正常であつた。 T_4 の elutable fraction¹⁾ (percent of free T_4)²⁾, および血清 free T_4 ¹⁾ も正常範囲内にあつた。そこで, トリヨードサイロニン (T_3) 1 日 75 μg の 8 日間投与による抑制試験を行なつたが, ^{131}I 摂取率は, 前値が 53% で後値は 44% と抑制されなかつた。またサイロキシン結合グロブリン (TBG) の T_4 結合能³⁾ およびサイロキシン結合ブリアルブミン (TBPA) の T_4 結合能⁴⁾ も正常であつた。入院当時の血漿 TSH⁵⁾ は検出されなかつた。また, その後に行なつた TRH 500 μg 静注による TRH 試験は正常の反応を示した。

以上のように, 本症例では, トリオソルブ試験および血清 T_4 がともに正常であるのにもかかわらず, 明らかに甲状腺機能亢進症状があり, しかも, BMR および ^{131}I 摂取率が 高く, ^{131}I 摂取率が T_3 によ

Table 2. Thyroid function tests

		normal value
BMR	+30	-10~+15%
Thyroidal ^{131}I -uptake (24hr)	52	10~40%
^{131}I - T_3 resin sponge uptake	38	25~40%
Serum total T_4	11.8	5~15 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Elutable fraction of T_4	4.36×10^{-4}	$3 \sim 4.5 \times 10^{-4}$
Serum free T_4	5.1	1.4~6.3 ng/dl
Serum total T_3	365	70~180 ng/dl
Elutable fraction of T_3	7.80×10^{-3}	$3 \sim 4.5 \times 10^{-3}$
Serum free T_3	2,800	250~420 pg/dl
Binding capacity of TBG	17.0	15~30 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Binding capacity of TBPA	254	250~350 $\mu\text{g}/\text{dl}$
T_3 suppression test	negative	
Plasma TSH	0	0~10 $\mu\text{U}/\text{ml}$
TRH test (500 μg , i.v.)		
	Plasma TSH $\mu\text{U}/\text{ml}$	
Before injection	12	
10 min. after inj.	16	
20	30	8~50 $\mu\text{U}/\text{ml}$
40	15	
60	16	
90	5	

つても抑制されなかつたところから, 血清 T_3 を radioimmunoassay⁶⁾ によつて測定したところ, 365ng/dl と正常の 60~180ng/dl にくらべて明らかに高い値を示した。

そこで, 本症例は T_3 の増量にもとづいて代謝亢進状態が惹き起こされたものと診断した。治療として同

Fig. 1. The changes of serum T₃ and T₄ after the administration of Lugol's solution in the present case.

年7月18日より、Lugol 液1日10滴の投与を試みたところ、Fig. 1. に示したように、投与開始12日後には血清 T₄ の低下とともに BMR および血清 T₃ も正常値にまで低下し、以後 Lugol 液の投与を継続しているが、臨床的にも、動悸、手指振顫および多汗が消失し、体重も 52kg と約 9 kg 増加した。11月17日現在、血清 T₄ 9.0μg/dl、血清 T₃ 85ng/dl および BMR+8% といずれもひきつづき正常範囲内にあり、その後も経過を観察中である。

III. 考 察

一般に血中の T₄ は T₃ よりはるかに多く、その比は約 50 : 1-3¹²⁾とされて来た。最近、radioimmunoassay によつて容易にしかも正確に血中 T₃ を測定できるようになったが、本法による測定の結果では、T₄ : T₃ はほぼ 100 : 1^{6)~9)}といわれている。これと逆に、T₃ が T₄ より多く血中に存在する例は、1963年に Shimaoka¹⁰⁾によつて T₃-secretor と呼ばれたが、同じような例はそれより以前にも数例報告されている^{10)~13)}。T₃ の生物学的活性は、T₄ のその 3-5 倍¹⁴⁾¹⁵⁾とされており、T₃ が T₄ より多い例にあつては代謝の亢進がみられるはずであるのにもかかわらず、これまでに報告された T₃-secretor の臨床診断名をみると、中毒性甲状腺腫とされたものの⁹⁾¹³⁾他にも、単に結節性⁹⁾¹¹⁾あるいはビマン性甲状腺腫¹⁰⁾とされたもの、あるいは甲状腺癌¹²⁾などと多様であり、必ずしも甲状腺機能亢進症状を伴うとは限らないところが興味深い。Werner ら¹¹⁾は、この点を説明するために、彼らの多発性結節性甲状腺腫において認められた T₃ は、一般に生体内に存在する l-型とは異なり、生物学的活性の低い d-型ではないかと推論した。

1968年に、Hollander¹⁶⁾は、甲状腺機能亢進症状を示す T₃-secretor を T₃-thyrotoxicosis と呼んだが、その後同じような名称のもとに、いくつかの症例報告がみられるようになった²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。我々も以前、同様な例を経験し、T₃ 優位型の甲状腺機能亢進症としてすでに報告した¹⁹⁾。

T₃-thyrotoxicosis の診断基準について、Sterling ら²⁰⁾は、血中 total T₃ が増加していることの他に、甲状腺機能亢進症状のあること、血中 total T₄ が正常なこと、¹³¹I 摂取率が T₃ によつて抑制されないこと、および TBG の T₄ 結合能が正常であることをあげた。Hollander ら¹⁶⁾は、さらに血中 free T₄ や TBPA の T₄ 結合能も正常であることを加えた。われわれの例はこれらの criteria を満たしていた。

一方、われわれは、甲状腺機能低下症状を示す例の、血中および甲状腺組織中の両方において、T₃ は証明されたが、T₄ が認められなかつた例を経験した²²⁾。Wahner ら²³⁾および Lieblich ら²⁴⁾は、甲状腺機能低下症状を呈し、血中 T₄ 値が低いにもかかわらず、血中 T₃ 値が正常かやや高い例のあることを指適し、

このような例のなかに血中 TSH 濃度が高いものがあることから、生理的範囲内の TSH の feed back 機構には、おもに血中 free T_4 が働らくのではないかといつている²³⁾。

以上のように、現在は T_3 -thyrotoxicosis のみが注目を集めているが、 T_3 -secretor のなかに、代謝が正常状態にあるものや、さらには機能低下状態にあるものが存在するということは、 T_3 の病態生理学的意義を解明するために、重要な手がかりの1つを与えるものと思われる。

本症例における血漿 TSH は、正常例における血漿 TSH と同じように、TRH の投与によつて、静注20分後に最高に達して以後漸減した。これに対して、われわれが通常の甲状腺機能亢進症において試みた TRH 試験の結果では、Fig. 2 のように TSH の反応はみられなかつた。これは諸家の成績と一致している²⁵⁾。 T_3 -thyrotoxicosis における TRH 試験についてはまだ報告がなく、これからの検討がまたれるところである。

Fig. 2. TRH test in thyroid diseases.

Fig. 3. The changes of serum T_3 and T_4 in euthyroid subjects after the intramuscular injection of TSH (10U.S.P.).

Sterling ら²⁶⁾は、 ^{131}I 治療後に血清 T_4 の低下をきたした甲状腺機能亢進症について、血中 T_3 を測定したところ、正常かやや高目であり、さらにこれらの例における血中 TSH 濃度は高値であることを見出し、この成績から、 ^{131}I 治療後に惹き起こされた TSH 分泌は、 T_4 よりも T_3 の分泌を増加させる可能性があるとして述べている。Fig. 3. は、正常者に TSH 10U.S.P. を3日間連続筋注したときの血清 T_3 および T_4 値の変動をみたものであるが、血清 T_3 は T_4 よりも早期に増加し、しかも peak に達する時間も T_3 の方が T_4 よりはやい傾向にあった。同じ結果は、Lieblich らによつても得られている。われわれの例においては、血漿 TSH 濃度は高くなかつたことより、Sterling ら²⁶⁾の例において考えられたような TSH の刺激によつて T_3 の分泌亢進がおこつたという可能性は少ないものと思われる。しかし、われわれの例において、TRH に反応して TSH の分泌がおこつているので、 ^{131}I 治療によつて甲状腺機能が正常化するにつれて、それまで抑制されていた TSH の分泌が正常状態に向かいつつあつたという可能性も否定はできない。この

点からは, free T₄ の方が T₃ よりも TSH の feed back に強い影響を与えるのではないかという Wahner ら²⁹⁾の意見も考慮に値すると考えられる。

T₃-thyrotoxicosis の治療方針については, これまでにとくに論議されたことはない。この点に関して Ivy ら¹⁷⁾の報告をみると, ¹³¹I 治療を行なった 5 例の T₃-thyrotoxicosis のうち, 4 例は甲状腺機能低下症になっており, 80% という異常に高い発生率を示した。また他の 2 例中の 1 例は, 放置していたのにもかかわらず症状の改善がみられ, 残りの 1 例ではヨードカリの投与によって甲状腺機能が正常化したという。

これらの事実より, T₃-thyrotoxicosis における甲状腺は放射能に敏感であること, およびその機能の変化は可逆的なものであることなどが考えられる。したがって, ¹³¹I 治療のように甲状腺機能を恒久的に抑制するような治療法が, 本症の治療法として果して適当であるか否かは一考を要する問題であると思われる。

一方, 甲状腺機能亢進症の約 70% の症例では, 無機ヨードの投与によって, 血清 PBI や BMR が低下すると同時に, 臨床症状も改善することが知られている²⁷⁾。この場合, 無機ヨードは甲状腺ホルモンの合成²⁸⁾または分泌²⁹⁾を阻害するといわれている。Greer ら³⁰⁾は, ヨード不足のラットでは, 血中 T₃:T₄ 比が上昇することを認め, また Lamas ら³¹⁾は, 甲状腺内無機ヨード量が増加するにつれて, T₃:T₄ 比は低下することを報告している。さらに, Pineda ら³²⁾は, 甲状腺機能亢進症患者をヨード不足の状態にすると, 血清 PBI が正常値となり, かつ内因性の ¹³¹I 標識 T₃ が上昇することを見出し, ヨード不足の状態は T₃-thyrotoxicosis の原因となり得るのではないかと推測した。われわれは, 正常者に 1 日 10 滴の Lugol 液を投与すると, Fig. 4 に示したように, 血清 T₃ は血清 T₄ が最低値に達する以前に最低値になり, しかもその後は, Lugol 液投与前値よりもさらに高い値になる傾向を示すことを認めた。すなわち, Lugol 液投与によって血中 T₃:T₄ 比は低下した。なお, Lugol 投与をつづけている間に, 比較的早期に, 血清 T₃ 値が前値に回復または, それ以上になる傾向がみられたが, この点は本症例における血中 T₃ 値の推移とは異なっており, 正常例における無機ヨードの影響については更に検討を重ねたい。

以上の諸家およびわれわれの観察結果から, T₃-thyrotoxicosis においても, 外因性にヨード過剰状態として, 血中甲状腺ホルモン量, ひいては血中の T₃:T₄ 比を低下させると, これによって T₃ 過剰は是正され, 甲状腺機能も正常化されるのではないかと考えられる。そこで, T₃-thyrotoxicosis の治療にあたっては, いつでも投与中止が可能であり, しかも血中有機ヨード, とくに T₃ の低下を来たすことが期待される無機ヨード (Lugol 液) の投与は, 試みるべき価値があると考えられる。われわれの例における血中 T₃:T₄ 比は, Lugol 液投与により, 投与前の 1:31 から, 投与開始 12 日後には 1:118 と低下し, 臨床的にも甲状腺機能亢進症状は改善された。

無機ヨード治療を行なうときに問題となることは, Volpé ら²⁷⁾が指摘しているように, escape 現象がおきて持続投与にもかかわらず甲状腺機能が再び増悪してくること, およびまれではあるが甲状腺機能低下症に陥り入ってしまう場合のある³³⁾ことである。escape 現象は, 無機ヨード投与約 2 ヶ月後でおきるといわれ²⁷⁾, また iodine myxedema は約 3 ヶ月後におきることが知られている³³⁾。われわれの例では, Lugol 液

Fig. 4. Effect of inorganic iodide on serum T₃ and T₄ in euthyroid subjects.

投与開始後4ヶ月を経た現在でも、血清 T_3 , T_4 量および BMR は正常値を保ち、臨床的にも甲状腺機能亢進症または機能低下症の発現はみられていない。ひきつづき Lugol 液を継続投与しながら経過を観察中である。

IV. お わ り に

甲状腺機能亢進症の1例において、 T_3 の radioimmunoassay により、 T_3 -thyrotoxicosis であることを確認し、これに無機ヨード療法を試みたところ有効であつたところから、 T_3 -thyrotoxicosis について考察を加えると共に本例における無機ヨード療法の意義について論じた。

御校閲をいただいた恩師、鳥飼能生教授に深謝します。

本文の要旨は、昭和47年10月、第20回日本内分泌学会東部部会総会において発表した。

文 献

- 1) Sakurada, T., S. Saito, K. Inagaki, S. Tayama & T. Torikai : *Tohoku J. exp. Med.*, **99** : 179, (1969).
- 2) Sterling, K. & A. Hegedus : *J. clin. Invest.*, **41** : 1031, (1962).
- 3) Tanaka, S. & P. Starr : *J. clin. Endocr.*, **19** : 84, (1959).
- 4) Sakurada, T., S. Saito, K. Inagaki, S. Tayama & T. Torikai : *Tohoku J. exp. Med.*, **93** : 339, (1967).
- 5) 出村 黎子, 斎藤慎太郎, 出村 博, 桜田俊郎, 田山澄夫, 布川 喬, 三浦 清 : *日内分泌誌*, **45** : 1400, 1969.
- 6) 桜田俊郎, 山口 徹, 山本蒔子, 出村 黎子, 出村 博, 福知総逸, 斎藤慎太郎 : *日内分泌誌*, **48** : 559, (1972).
- 7) Gharib, H., W.E. Mayberry & R.J. Ryan : *J. clin. Endocr.*, **31** : 709, (1970).
- 8) Mitsuma, T., M. Gershengorn, J. Colucet & C.S. Hollander : *J. clin. Endocr.*, **33** : 364, (1971).
- 9) Shimaoka, K. : *Acta Endocrinol. (Kbh)*, **43** : 285, (1963).
- 10) Rupp, J.J., C. Chavarria, K.E. Paschkis, E. Chublarian : *Am. Int. Med.*, **51** : 359, (1959).
- 11) Werner, S.C., V.V. Row & I. Radichevich : *J. clin. Endocr.*, **20** : 1373, (1960).
- 12) Mack, R.E., K.T. Hart, D. Bruet & M.A. Bauer : *Amer. J. Med.*, **30** : 323, (1961).
- 13) Rupp, J.J. & K.E. Paschkis : *Amer. J. Med.*, **30** : 472, (1961).
- 14) Gross, J. & R. Pitt-Rivers : *Biochem. J.*, **53** : 652, (1953).
- 15) Rawson, R.W., J.E. Rall, O.H. Pearson, J. Robbins & C.D. West : *Am. J. Med. Sci.*, **226** : 405, (1953).
- 16) Hollander, C.S. : *Trans. Ass. Amer. Physicians*, **81** : 76, (1968).
- 17) Ivy, H.K., H.W. Wahner & C.A. Gorman : *Arch. Int. Med.*, **128** : 529, (1971).
- 18) 稲田満夫 : *内科*, **28** : 42, (1971).
- 19) 桜田俊郎, 斎藤慎太郎, 田山澄夫, 阿部志志, 本間一男, 的場直矢, 阿部末三郎 : *最新医学*, **25**, 482, (1970).
- 20) Sterling, K., S. Refetoff & A. Selenkow : *J.A.M.A.*, **213**, 571, (1970).
- 21) Hollander, C.S., T. Mitsuma, N. Nihei, L. Shenkman, S.Z. Burday & B. Manfred : *Lancet*, **I**, 609, (1972).
- 22) Sakurada, T., T. Yamaguchi, R. Demura, S. Onodera, S. Saito & N. Matoba : *Tohoku J. exp. Med. in press*.
- 23) Wahner, H.W. & C.A. Gorman : *New Engl. J. Med.*, **284** : 225, (1971).
- 24) Lieblisch, J. & R.D. Utiger : *J. clin. Invest.*, **51** : 157, (1972).
- 25) Adlkofer, F., H. Schleusener & A. von zur Müller : *Acta Endocr. (Kbh)*, Suppl. **159** : 5, (1972).
- 26) Sterling, K., M.A. Brenner, E.S. Newman, W.D. Odell & Bellabarba : *J. clin. Endocr.*, **33** : 729, (1971).
- 27) Volpé, R. & MacA.W. Johnston : *Am. Int. Med.*, **56** : 577, (1962).
- 28) Feinberg, W.D., D.L. Hoffman & C.A. Owen : *J. clin. Endocr.*, **19**, 567, (1959).
- 29) Nagataki, S., K. Shizume & K. Nakao : *J. clin. Endocr.*, **30** : 469, (1970).
- 30) Greer, M.A., Y. Grimm & H. Studer : *Endocrinology*, **83** : 1193, (1968).
- 31) Lamas, L. & G.M. de Escobar : *Acta Endocr.*, **69** : 473, (1972).
- 32) Pineda, G., E. Silva, A. Giantetti, C. Stevenson & J. Barzelatto : *J. clin. Endocr.*, **30** : 120, (1970).
- 33) Thompson, W.O., P.K. Thompson, A.G. Brailey & A.C. Cohen : *Am. J. Med. Sci.*, **179** : 733, (1930).