妊婦, 肝疾患, 糖尿病および甲状腺疾患における FT_3 の変動

名古屋保健衛生大学医学部 内科

外科¹⁾, 産婦人科²⁾

大 山 隆 子, 青 野 敏 弘, 中 井 晃,
中 川 ひふみ, 片 岡 邦 孝, 長 坂 顕 雄,
岩 瀬 克 己¹⁾, 米 谷 国 男²⁾

Circulating Free T_3 in Pregnancy, Liver Diseases,
Diabetes Mellitus and Thyroid Diseases

**Takako OHYAMA, Toshihiro AONO, Akira NAKAI,
Hifumi NAKAGAWA, Kunitaka KATAOKA, Akio NAGASAKA,
Katsumi IWASE¹⁾ and Kunio KOMETANI²⁾**

Department of Internal Medicine, ¹⁾Surgery and ²⁾Obstetrics and Gynecology,
Fujita Gakuen University School of Medicine,
Toyoake, Aichi 470-11, Japan

Measurement of serum concentrations of free triiodothyronine(FT_3) is considered to be an accurate index of thyroid function in the patient. In this study, we measured serum concentrations of FT_3 , free thyroxine(FT_4) and reverse triiodothyronine(rT_3) by radio-immunoassay in blood samples taken from the navel cord of 20 newborns as well as 20 non-pregnant women, 20 pregnant women, 10 patients with liver diseases, 25 patients with diabetes mellitus, 65 patients with hyperthyroidism, 30 patients with primary hypothyroidism and 29 normal subjects.

In pregnant women, serum FT_3 and FT_4 levels gradually decreased as the pregnancy progressed. In cord blood, FT_3 levels were less than a quarter of the values found during the first trimester of pregnancy or that of non-pregnant women, whereas serum rT_3 levels were drastically increased.

In chronic hepatitis, liver cirrhosis and diabetes mellitus, serum FT_3 and FT_4 levels were significantly lower than that in the controls.

In thyroid diseases, serum FT_3 levels varied parallel to other thyroid hormone levels. In primary hypothyroidism, however, serum FT_3 levels were still lower than these in the controls after treatment with 1-thyroxine, whereas other thyroid hormone levels and TSH levels returned to control levels.

The remarkable decrease in serum FT_3 and the increase in serum rT_3 observed in pregnant women and especially in fetuses may imply that even a low serum FT_3 level is enough to keep intracellular metabolism in a euthyroid state. Still lowered FT_3 levels in

primary hypothyroidism even after treatment with 1-thyroxine suggest that in order to treat the hypothyroid patient sufficiently, it is necessary to normalize the serum FT_3 levels and that, in fact, the serum FT_3 level is a more useful indicator for medication in primary hypothyroidism.

I, 緒 言

血中遊離トリヨードサイロニン (FT_3) は、遊離サイロキシシン (FT_4) とともに、末梢甲状腺ホルモン作用を直接反映するものと思われるが、従来その測定 of 複雑さにより、日常検査として用いられることが少なかった¹⁰⁾。本研究では、妊婦、肝疾患、糖尿病および甲状腺疾患患者における血中 FT_3 濃度を測定し、同時に血中 T_3 , T_4 , FT_4 , reverse T_3 (rT_3), thyroxine binding globulin (TBG), TSH の濃度も測定し、その動態を比較検討した。

II, 対象および方法

対象は、健常人29例 (男性8例, 女性21例; 年令18歳~48歳); 正常非妊婦, 正常妊婦, 臍帯血各20例 (年令18歳~35歳); 慢性肝炎7例 (男性4例, 女性3例; 年令16歳~82歳); 肝硬変3例 (男性1例, 女性2例; 年令48歳~52歳); 糖尿病25例 (男性12例, 女性13例; 年令29歳~78歳); 甲状腺機能亢進症65例 (男性24例, 女性41例; 年令16歳~71歳) うち未治療群15例, 治療群50例; 原発性甲状腺機能低下症30例 (男性3例, 女性27例; 年令18歳~72歳) うち未治療群12例, 治療群18例である。治療群については euthyroid state (b) とそうでないもの (a) に分け検討した。また、亜急性甲状腺炎1例 (女性; 年令50歳) について血中 FT_3 値を測定した。

採血は、早朝時名古屋保健衛生大学内科、産婦人科外来受診者および入院患者に行い、臍帯血は、胎児娩出後直ちに臍静脈より採取した。

血中甲状腺ホルモン、TSH、 rT_3 は radioimmunoassay kit を用いて測定した (FT_3 ・ FT_4 ; アマシャム: T_3 ・ T_4 ・ rT_3 ; ダイナボット: TSH; 第1 RI: TBG; ヘキスト)。統計学的検討は Student's t-test により行った。

III, 結 果

1) 健常人と甲状腺疾患の血中 FT_3 濃度

健常人の血中 FT_3 値は 4.59 ± 0.82 pg/ml (mean $\pm$ SD) で、mean $\pm$ 2 SD を正常範囲とすると、その値は 2.95~6.23 pg/ml であった。甲状腺機能亢進症の未治療群では 21.57 ± 12.38 pg/ml と健常者に比べ有意に高値を示し、抗甲状腺剤治療中で血中 T_3 , T_4 , FT_4 がまだ高値をとっており、亢進症状の存在するものでは、血中 FT_3 も 9.41 ± 5.13 pg/ml と健常者に比べ有意に高値であったが、治療により症状の消失と他の血中甲状腺ホルモンの正常化に伴ない、血中 FT_3 も正常値となった。

原発性甲状腺機能低下症の未治療群では 3.62 ± 1.59 pg/ml と健常者に比べ有意に低値を示し、治療として甲状腺ホルモン 1-thyroxine 経口投与による血中 FT_3 の反応は悪く、血中 T_4 , FT_4 および T_3 値が正常化し症状が改善しても、血中 FT_3 は 3.83 ± 1.01 pg/ml と依然として健常者に比べ有意に低値のままであった (表1, 図1)。

Table 1. Serum concentrations of thyroid hormones in patients with thyroid diseases, diabetes mellitus and liver diseases.

	number of cases	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μg/dl)	TSH (μIU/ml)	TBG (μg/ml)
control	29	4.59±0.82	1.58±0.25	1.11±0.22	9.70±1.53	2.75±1.76	21.55±4.92
hyperthyroidism	non-therapy	15	21.57±12.88*	5.43±3.91*	5.00±2.47*	20.89±10.74*	2.06±2.06
	therapy a	24	9.41±5.13*	2.69±1.55*	2.45±1.13*	15.76±4.52	1.64±0.87
	b	26	4.15±2.62	1.03±0.36*	1.28±0.38****	7.06±2.77****	7.03±11.98
	non-therapy	12	3.62±1.59****	1.08±0.38*	1.07±0.47	7.16±3.04**	23.22±50.10****
hypothyroidism	therapy a	10	3.35±0.97****	1.14±0.37*	1.03±0.32	6.80±2.57*	6.23±3.75*
	b	8	3.83±1.01***	1.68±0.42	1.28±0.22	11.15±2.69	2.00±1.02
	non-therapy	25	3.15±0.71*	1.30±0.32*	1.11±0.33	10.11±1.99	2.45±1.02
diabetes mellitus	7	3.34±1.20**	1.21±0.32*	1.30±0.44	10.90±2.48	3.29±1.80	26.16±9.82
chronic hepatitis	3	1.14±0.37*	0.57±0.17*	0.80±0.04*	4.50±1.13*	3.00±0.82	11.70±3.73**
liver cirrhosis	3	1.14±0.37*	0.57±0.17*	0.80±0.04*	4.50±1.13*	3.00±0.82	11.70±3.73**

(mean ± SD)

a: T₃ T₄ FT₄ abnormal range b: T₃ T₄ FT₄ normal range

*: p < 0.001 **: p < 0.005 ***: p < 0.01 ****: p < 0.05

statistically significant (Student's t-test)

Fig. 1. Serum FT₃ levels in patients with thyroid diseases, diabetes mellitus and liver diseases.

2) 甲状腺疾患における FT₃ 濃度と血中各甲状腺ホルモン値との相関および治療経過における血中 FT₃ 濃度

甲状腺疾患における血中 FT₃ と T₃ 値との間には $r=0.88$ ($p<0.001$) と有意な正の相関がみられ、回帰直線 $y=0.18x+0.63$ を得た。血中 FT₃ と T₄, FT₄ 値の間にもそれぞれ、 $r=0.68$ ($p<0.001$, $y=0.59x+7.11$), $r=0.83$ ($p<0.001$, $y=0.22x+0.5$) と有意な正の相関がみられた (図 2)。

Fig. 2. Concentrations between serum FT_3 levels and serum T_3 , FT_3 or FT_4 levels in patients with thyroid diseases.

各種甲状腺疾患未治療患者で、治療経過を追えた例の血中 FT_3 値は、甲状腺機能亢進症では、メチマゾール投与により FT_3 は他の甲状腺ホルモンと同様な変化をとり正常値へ復した。3ヶ月目に血中 FT_4 の上昇を認めた1例は、2ヶ月目に副作用のためメチマゾールからプロピルサイオウラシルに治療を変更したものである。慢性甲状腺炎の1例で、l-thyroxine 経口投与による経過をみると、他の甲状腺ホルモンが正常化しているのに、血中 FT_3 は依然低値を示した。亜急性甲状腺炎の1例では、未治療時各甲状腺ホルモンとも高値を示し、 FT_3 も高値を示したが、ステロイド治療後3週間目で各甲状腺ホルモンは正常域に復し、血中 FT_3 も同様の傾向を示した(図3)。

1) 糖尿病と肝疾患患者の血中 FT_3 濃度

糖尿病の症例は、主にスルフォニル尿素剤を使用している比較的軽症者が対象である。血中 FT_3 、 FT_4 値は健常者に比べ有意に低値を示したが、 T_3 、 T_4 、TSH、TBG 値は正常であった。慢性肝炎は血中 FT_3 、 FT_4 値のみ有意に低値をとったが、肝硬変では血中 FT_3 、 FT_4 、 T_3 、 T_4 、TSH、TBG 値とも有意に低値を示した(表1、図1)。

Fig. 3. Changes of serum levels of thyroid hormones in patients with thyroid diseases during the treatment (●—●, hyperthyroidism; ○---○, chronic thyroiditis; △----△, subacute thyroiditis. shaded area, normal range).

Table 2. Thyroid hormone concentrations in sera of pregnant women and in cord blood.

	number of cases	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μg/dl)	TBG (μg/ml)	rT ₃ (pg/ml)	number of cases
non-pregnancy	20	4.48±0.82	1.52±0.20	1.03±0.19	9.43±1.46	21.00±3.06	894±258	(20)
pregnancy 1st trimester	20	2.98±0.60*	1.23±0.23*	1.49±0.31	12.30±2.77*	31.90±9.39*	529±128	(17)
2nd	20	2.70±0.33*	1.10±0.27*	1.59±0.67**	12.20±4.11**	46.50±22.80*	370±118	(16)
3rd	20	2.35±0.31*	0.97±0.07*	1.48±1.88	12.40±2.37*	49.50±12.52*	465±140	(20)
cord blood	20	1.13±0.41*	1.09±0.12*	0.59±0.18*	9.10±2.41	28.80±4.92***	3808±2473	(9)*

(mean ± SD)

* : P < 0.001

** : P < 0.005

*** : P < 0.05

statistically significant (Student's t-test)

4) 妊婦，臍帯血の血中FT₃濃度

正常非妊婦の血中FT₃値は4.48±0.82pg/ml (mean ± SD) でmean ± 2 SDを正常範囲とすると，2.84~6.12pg/mlとなった。妊婦の血中FT₃，FT₄値は，妊娠初期より正常非妊婦に比べ有意に低値をとり，妊娠週数が進むに従がいさらに低値を示した。血中T₃，T₄濃度は妊娠初期より高値に固定し，血中TBGは漸増した。臍帯血ではFT₃濃度は1.13±0.41pg/mlと著明な低値を示したが，FT₄濃度は低値ではあるが，妊娠後期に比べるとむしろやや上昇傾向を認めた。また，臍帯血のT₃濃度は妊婦に比べ有意に低値を，T₄は有意差がなく，TBGは有意に高値を示した。rT₃濃度は，妊婦においては正常非妊婦と有意差はなかったが，臍帯血では著明な高値を示した(表2，図4)。FT₃については，アマシャムおよびコーニング社のキットを用いて測定比較したが，いずれも同様な結果が得られた。

Fig. 4. Changes of FT_3 and FT_4 levels in sera of pregnant women and in cord blood.

IV, 考 察

妊娠による血中遊離ホルモン濃度の変化は FT_3 , FT_4 とも妊娠週数が進むに従って低値をとり Avruskin¹⁾, Franklyn^{4) 5)}, 木村ら¹³⁾ の報告と一致する。血中 T_3 , T_4 値は妊娠週数が進むにつれ上昇し, rT_3 は不変なことから, 脱ヨード化に変化なく, 血中 TBG の増加に起因するものと思われる^{3) 13)}。

しかし, 臍帯血における血中甲状腺ホルモンの変化で, T_4 値は正常非妊婦血清に近く FT_4 がやや低値なのは TBG がやや高値であることより説明されたとしても, T_3 値は正常非妊婦血清値の 50% であり, FT_3 にいたっては 25% とかなり低値を示したことについては, 木村ら¹³⁾ の報告と一致し, これは TBG の変化では説明できず, rT_3 濃度が正常非妊婦血清値のそれと比べ著しく上昇していることより¹⁰⁾, T_4 から rT_3 への脱ヨード化が著しく亢進していることによるものと推定できる。

FT_3 の変化は, アマシャム社の代わりにコーニング社のキットを用いて行っても同様の結果を得, キットの特性により生じた結果とは考えられない。したがって 臍帯血中 FT_3 の低値は, 胎児は, 母体内ではごくわずかの FT_3 で十分細胞内代謝をコントロールしていることを推定させ, 出生後に TSH や酸素等の作用により¹³⁾, 急速に血中 T_3 値は上昇するものと思われる。

慢性肝炎では, 血中遊離ホルモンは低値であり, T_3 , T_4 , TBG は有意差はなかったが正常に比べ高値をとり, また肝硬変では, 全ての甲状腺ホルモンと TBG 濃度は低値をとり⁹⁾, ほぼ従来の報告と一致する^{11) 17)}。肝疾患における血中甲状腺ホルモンの異常には, 血中 TBG 濃度や, 末梢での T_4 の代謝異常が関与するものと推定される。

糖尿病における血中甲状腺ホルモンの動態は, 糖尿病の重症度や治療法の違いにより, 現在までの報告で一致をみておらず^{2) 8) 14)}, その代謝機序は栄養状態や代謝異常が関与するとされ, 視床下部下垂体系の機能異常の存在を示唆する報告もあり^{6) 12)}, 詳細は不明である。今回われわれは, スルフォニール尿素剤の治療を受けている比較的軽症の糖尿病患者を対象としたが, その結果は, 血中遊離ホルモンのみ低値を示し, スルフォニール尿素剤の何らかの関与が示唆される。

甲状腺疾患における血中 FT_3 濃度の変化は T_3 , T_4 , FT_4 と平行して変動し、甲状腺機能を良く反映した⁷⁾。しかし、原発性甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン ($l-T_4$) の治療により血中 T_3 , T_4 , FT_4 , TSH 値が正常化しても、血中 FT_3 濃度は依然として低値を示し、満足すべき治療としては血中 FT_3 値の正常化も必要と思われ、血中 FT_3 濃度の測定は治療の良い指標になるものと考えられる。プロピルサイオウラシルで治療した症例で、血中 T_4 , FT_4 が一時上昇したのは、プロピルサイオウラシルによる脱ヨード酵素の阻害が原因と推定される。

V, 結 語

妊婦、肝疾患、糖尿病および甲状腺疾患において血中 FT_3 濃度を測定することにより、以下の結果を得た。

(1) 妊娠週数が進むに従って血中遊離ホルモンが低値をとるのは、血中 TBG の増加に起因するものと推定された。

(2) 臍帯血中の FT_3 値の著明な低値と rT_3 値の上昇は、末梢組織で T_4 の脱ヨード化の際、 rT_3 への移行が亢進しているものと推定され、妊婦および胎児においては、低濃度の FT_3 で十分細胞内代謝をコントロールし得るものと考えられる。

(3) 原発性甲状腺機能低下症では、治療の指標に血中 FT_3 濃度の正常化も考慮すべきものと思われる。

(4) 血中 FT_3 は、肝疾患や糖尿病においても興味ある結果を示し、これらの疾患で甲状腺ホルモンの代謝および作用機序に変化の存在することが想定され、今後検討されるべきものと思われる。

稿を終えるにあたり、終始有益な御指導御助言をいただいた内科、水野康教授に感謝致しますとともに、本研究に御協力いただいた内科、神間修先生、放射線科、古池隆明氏および立木秀一氏に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Avruskin, T.W., Mitsuma, T., Shenkman, L., Sau, K. and Hollander, C.S.: Measurements of free and total serum T_3 and T_4 in pregnant subjects and in neonates, *Am. J. Med. Sci.*, 271: 309–315, 1976.
- 2) Charles, M.A., Elaine, M.K., Steven, M.C.L., Carole, A.S., Dinesh, K. and John, T.N.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices associated with treatment of diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 362–366, 1982.
- 3) Coorer, E., Aickin, C.M. and Burke, C.W.: Serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) in normal pregnancy, *Clin. Chim. Acta*, 106: 347–349, 1980.
- 4) Franklyn, J.A., Sheppard, M.C. and Ramsden, D.B.: Serum free thyroxine and free triiodothyroxine concentrations in pregnancy, *Br. Med. J.*, 287: 394, 1983.
- 5) Franklyn, J.A., Sheppard, M.C., Ramsden, D.B. and Hoffenberg, R.: Free triiodothyronine and free thyroxine in sera of pregnant women and subjects with congenitally increased or decreased thyroxine-binding globulin, *Clin. Chem.*, 29: 1527–1530, 1983.
- 6) 浜田 哲, 湯川三希子, 吉政康直, 山田 秩: 糖尿病性腎症の下垂体・甲状腺系の異常について, *Diabetes J.*, 9: 111–115, 1981.
- 7) 原田裕美子, 坪井久美子, 関東 繁, 入江 実: Immophase $F \cdot T_3$ RIA キットの基礎的ならびに臨症的検討, ホルモンと臨床, 31: 801–808, 1983.

- 8) Inada, M., Okabe, J., Kazama, Y., Takayama, H., Nakagawa, T. and Torizuka, K.: Thyroxine turnover and transport in diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 501–511, 1974.
- 9) Inder, J.C., David, H.S., Usha, C., Roy, T.Y. and Guadalupe, N.C.T.: Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 501–511, 1974.
- 10) Inder, J.C., Joseph, S. and Delbere, A.F.: Circulating 3, 3', 5'-triiodothyroxine (reverse T₃) in the human newborn, *J. Clin. Invest.*, 55: 1137–1141, 1975.
- 11) Iwasaki, M., Satoh, H., Ikeda, H., Uchimura, H., Ohkubo, A. and Nagataki, S.: An evaluation of factors which affect circulating thyroid hormone levels in liver disease, *核医学* 18: 601–607, 1981.
- 12) 川東正範, 中村 肇, 柳瀬英明, 宮本 進, 今村順記, 瀬田 孝, 坂戸俊一, 吉光康平, 竹田亮祐: 糖尿病性ケトアシドーシスにおける血中 T₃, rT₃, T₄ 及び TSH の変動, *糖尿病*, 24: 995–1002, 1981.
- 13) 木村孔右: 妊娠母体・胎児・新生児における甲状腺機能の研究, *日本産婦人科学会誌*, 30: 1385–1394, 1978.
- 14) Sheppard, M.C. and Ramsden, D.B.: Thyroid hormone in non-insulin-dependent diabetes before and after dietary treatment, *Clin. Endocrinol.*, 18: 593–597, 1983.
- 15) 鈴木 明, 大蔵健義, 正岡 薫, 袁 信義, 熊坂高弘, 斎藤 幹: 妊娠および非妊婦の血中 TBG, T₃, T₄ の動態, *ホルモンと臨床*, 28: 969–973, 1980.
- 16) Thomas, O.: Free T₄, free T₃ and free reverse T₃ in dialysates of serum, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 39: 53–59, 1979.
- 17) Yamanaka, T., Ido, K., Kimura, K. and Saito, T.: Serum levels of thyroid hormones in liver disease, *Clin. Chim. Acta*, 101: 45–55, 1980.

(受付日: 59. 4. 4)