成長因子としてのトランスフェリン測定 of 臨床的意義

第二報: 各種内分泌状態における変化

市立小樽病院内科

松 原 三八夫, 小田柿 栄之輔, 森 岡 時 世

北海道大学医学部第二内科

中 川 光 二

The Clinical Significance of the Measurement of Plasma Transferrin as a Growth Factor II. The Changes in Various Endocrine Status

Miyao MATSUBARA, Einosuke ODAGAKI and Tokiyo MORIOKA

Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital, Otaru, Japan

Koji NAKAGAWA

Second Department of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

The clinical significance of the measurement of plasma transferrin (Tf) in patients with hypophysial disorders was reported in our previous papers. In the present study, we determined plasma Tf levels in 55 patients with various endocrine states and considered their clinical significance compared with plasma somatomedin-C (SM-C) levels.

Plasma Tf levels decreased significantly in patients with anorexia nervosa ($p<0.02$), hyperthyroidism ($p<0.05$), primary hypothyroidism ($p<0.05$) and Cushing's syndrome ($p<0.05$), while they were elevated significantly in pregnancy ($p<0.01$) or females using estrogens ($p<0.05$). The former two declines were considered a reflection of the malnutritional state of the patients since a significant negative correlation was observed between plasma Tf levels and the percentile deficit from the ideal body weight in patients with anorexia nervosa ($p<0.01$), or between plasma Tf levels and elevated T_3 levels which induce hypermetabolism in patients with hyperthyroidism ($p<0.01$). A significant correlation was observed between the SM-C and Tf levels in these subjects (including normal controls and patients with hypophysial disorders) as a whole ($r = 0.79$, $p<0.001$). These data indicate that plasma Tf is changeable according to the endocrinological and nutritional conditions with good correlation to the SM-C, and it is suggested that Tf also operates as a growth factor *in vivo*.

緒 言

成長因子の 1 つである somatomedins (SMs) は各種内分泌疾患において種々変動する事が知られている反面⁸⁾¹⁰⁾, これは個体の栄養状態をも反映するマーカーになりうると考えられる様になった⁹⁾。

一方, トランスフェリン (Tf) は元来鉄代謝への関与の他に血清蛋白の 1 つとして栄養状態をも反映するマーカーと考えられてきたが¹⁾, 1976年 *in vitro* で生理的量の growth promoting activity が指摘され, その後これは細胞増殖には不可欠の要素として確認されているに至り³⁾, 成長因子としての意義が注目される様になった⁵⁾。以前より我々は血中 Tf あるいは total iron binding capacity (TIBC) 値と各種内分泌疾患との関連について報告して来たが⁶⁾⁷⁾, 今回は下垂体疾患以外の各種内分泌, 特に低栄養を伴う内分泌疾患における血中 Tf 値を測定し, その意義および他の諸因子との関連について検討し若干の考察を加えた。

方 法

15~45 (平均 26) 才のクッシング症候群男性 1・女性 8 の計 9 例, 17~34 (平均 24) 才の理想体重に比し平均 -31% のいそ度を認める神経性食思不振症女性 8 例, 15~61 (平均 33) 才の甲状腺機能亢進症男性 4・女性 20 の計 24 例, 19~57 (平均 44) 才の甲状腺機能低下症男性 1・女性 5 の計 6 例, 妊娠女性 5 例さらには避妊薬としてエストロゲン製剤使用中の女性 3 例の計 55 例を対象とした。いずれの場合も血液疾患の合併例はみられなかった。これらの症例で血中 Tf を測定するとともにクッシング症候群, 神経性食思不振症, 甲状腺機能亢進症の 3 者では血中コルチゾール, GH, T_3 , 血清総蛋白量, いそ度等を測定して Tf との関連を検討した。さらに甲状腺機能亢進症ではその治療前後での変動をも検討した。

血中 Tf と SMs との関連を知るため上記症例の一部 (神経性食思不振症 3, 甲状腺機能亢進症 7, 同低下症 3, 妊娠 3, 避妊薬使用例 2 例) と前報の症例⁶⁾ (健常人 22, 末端肥大症 10, 下垂体機能低下症 6 例) を合わせた計 56 例で血中 somatomedin-C (SM-C) 値を測定し, 両者の相関を検討した。

Tf は前報のごとく免疫拡散法 (ハイランド社製キット, USA) にて測定し, 血中 SM-C, T_3 測定もそれぞれ市販の radioimmunoassay キットによった⁶⁾。また統計処理は t 検定にて行なった。

結 果

1). 各種内分泌疾患における血中 Tf 値

各種内分泌疾患における血中 Tf 値を Fig.1 に示したが (健常人の平均値 $\pm$ 標準誤差は 269 ± 3 mg/dl であり⁹⁾, Fig.1 の正常域は平均 ± 2 標準偏差で表わした), 前報では血中 Tf は末端肥大症で高値, 下垂体機能低下症で低値を示したが⁶⁾, 今回のクッシング症候群 (236 ± 11 mg/dl, 平均値 $\pm$ 標準誤差), 神経性食思不振症 (231 ± 13), 甲状腺機能亢進症 (245 ± 13), 同低下症 (281 ± 23) でも有意の低下が認められ (それぞれ $P < 0.02, 0.05, 0.05, 0.05$), 妊娠時 (382 ± 25), 避妊薬使用例 (365 ± 29) で高値が認められた (それぞれ $P < 0.01, 0.05$)。

2). 各種内分泌疾患における血中 Tf と各種因子との関連

低値を示した神経性食思不振症における Tf 値と理想体重に対するいそ度との間には $r = -0.84$ で有意の ($p < 0.01$) 負の相関関係が認められた (Fig.2)。また本症の Tf 値と血中 T_3 , GH, コルチゾール, 空腹時血糖, 総蛋白値との間には有意の関係は認められなかった。

Fig. 1. Plasma Tf levels in various endocrine states.

Fig. 2. Correlation between plasma Tf and the extent of the deficit from the ideal body weight in 8 patients with anorexia nervosa.

甲状腺機能亢進症での血中 Tf 低下は機能亢進が高度の例程著明であり、その血中 T_3 と Tf 値との間には $r = -0.60$ で有意の ($p < 0.01$) 負の相関関係が認められた (Fig. 3)。また、この T_3 高値例での Tf 低下は本症治療後正常化を認めた (Fig. 3 の白丸)。さらに本症の Tf と血清総蛋白量との間には有意の関係は認められなかった。

クッシング症候群での血中 Tf 低値と血中コルチゾール、総蛋白量、肥満度との間には有意の関係は認められなかった。

Fig. 3. Correlation between plasma Tf and T_3 levels in patients with hyperthyroidism. Before (●) and after treatment (○).

Fig. 4. Correlation between plasma Tf and SM-C levels in 22 normal subjects (○) and 34 patients with endocrine diseases (●).

3). 血中 Tf と SM-C 値との関連

健常人と種々内分泌疾患を合わせた56症例の血中 Tf と SM-C 値との間には $r=0.79$ と良好な正の相関関係が認められた ($p<0.001$) (Fig. 4)。

考 察

我々は前報⁹⁾で下垂体疾患において血中 Tf と SMs はほぼ平行して変動する傾向を持つ事を示したが、今回その他の各種内分泌状態においても両者はほぼ同様の変動傾向⁸⁾¹⁰⁾を持つ事が明らかとなった。すなわち血中 Tf はクッシング症候群、神経性食思不振症、甲状腺機能亢進症、同低下症において低下を、妊娠、高エストロゲン状態では高値を示した。しかも全体の症例を合わせて血中 Tf と SM-C 値との関連を検討した結果、両者間には良好な正の相関関係が認められた。

神経性食思不振症では血中 GH、コルチゾールは高値を、T₃、性ホルモンは低値を示す事が知られているが¹²⁾、ここで検討した本症症例では血中 Tf 値はこれらホルモンとの関連よりもいそぐ度との間に有意の逆相関を認めた。すなわち低栄養に基づくいそぐ度の割合が高い症例程血中 Tf は低かったため、この場合 Tf は SMs の場合と同様²⁾⁹⁾¹⁰⁾内分泌状態よりも全身の栄養状態をより強く反映するものと推測された。

甲状腺機能亢進症では血中 T₃ と Tf 値との間には負の相関関係があり、亢進が強い本症例程血中 Tf の低下が著明であった。しかも本症治療後消耗状態の解除でその正常化が認められるので、甲状腺ホルモン高値による代謝亢進が低栄養状態をひき起こし、ひいては Tf の低下を招いたと解釈できよう。しかし代謝亢進による Tf の半減期の短縮等が関与する可能性も考えられ、今後の検討が必要であろう。甲状腺機能亢進症での SMs に関しては一定の見解が出されていないが、これは本症の様な二次的消耗状態を伴う疾患では本来の内分泌状態の反映としての SMs の変動が前述のごとく栄養状態によって修飾を受けその判定を困難とするためと推測できる。また甲状腺ホルモンの欠乏状態では SMs は低下しておりその補充後正常化するとされているが¹⁰⁾、本研究でも甲状腺機能低下症で成長因子の一種と考えられている Tf の低下が認められ、それを裏付けている。

妊娠時の Tf 増加は従来より知られているが、その機序として本状態では潜在的にでも鉄欠乏性貧血 (IDA) を合併する可能性が推測されるためそれによるか¹¹⁾、あるいは妊娠でみられる高エストロゲン血症による上昇⁹⁾等が考えられて来た。しかし、ここでの妊娠例では赤血球数、ヘモグロビン、血清鉄値は正常で IDA の合併はみられず、しかも避妊薬としてのエストロゲン製剤服用例でも Tf の上昇があり、さらに両者とも SM-C 値の上昇が認められる事もあり妊娠時の Tf 上昇には高エストロゲン状態の影響がより強いと推測される。

Tf が真に mitogen であるか、あるいは細胞の基本的活性を支えるものであるかは今なお不明であるが⁵⁾、どちらにしても Tf は *in vivo* で他の成長因子、特に SMs と同様の変動をして、内分泌、栄養状態を反映する事はここで示した成績からも確実と思われる。

結 論

血中 Tf は神経性食思不振症、甲状腺機能亢進症、同低下症、クッシング症候群で低下し、妊娠、高エストロゲン状態では上昇したが、前二者での低下は低栄養状態に基づくものと解釈された。前報の下垂体疾患の場合も合わせ、これら症例での Tf は SM-C とほぼ平行して変動する傾向があり、両者間には高い正の相関が認められた。この成績から Tf は *in vivo* で内分泌・栄養状態の両者を反映する成長因子の1つとして働いている可能性が強く示唆され、血中 Tf 測定は臨床的に成長因子の評価に有用と考えられる。ただし、血液疾患等の Tf の鉄結合性に由来する変動を伴う疾患の合併時には注意を要する。

文 献

- 1) Baker, J.P., Detsky, A.S., Wesson, D.E., Wolman, S.L., Stewart, S., Whitewell, J., Langer, B. and Jeejeebhoy, K.N.: Nutritional assessment — A comparison of clinical judgment and objective measurements. *N. Engl. J. Med.*, 306: 969–972, 1982.
- 2) Grant, D.B., Hambley, J., Becker, D. and Pimstone, B.L.: Reduced sulphation factor in undernourished children. *Arch. Dis. Child.*, 48: 596–600, 1973.
- 3) Hayashi, I. and Sato, G.H.: Replacement of serum by hormone permits growth of cells in a defined medium. *Nature*, 259: 132–134, 1976.
- 4) Horne, C.H.W., Mallinson, A.C., Ferguson, J. and Goudie, R.B.: Effects of oestrogen and progestogen on serum levels of α_2 -macroglobulin, transferrin, albumin and IgG. *J. Clin. Path.*, 24: 464–466, 1971.
- 5) 木村一郎: トランスフェリン, *日本臨床*, 44: 156–162, 1986.
- 6) 松原三八夫, 中川光二, 秋川和聖: 成長因子としてのトランスフェリン測定 of 臨床的意義 第一報: 下垂体疾患治療前後での変化, *日内分泌会誌*, 62: 1259–1265, 1986.
- 7) 松原三八夫, 中川光二, 秋川和聖, 浪岡正行, 久保光正, 小原孝雄: 内分泌疾患における TIBC 値の意義, *医学のあゆみ*, 124: 835–837, 1983.
- 8) 松崎 震: 成長ホルモン依存性成長因子(ソマトメジン関連物質), 新内科学大系追補 3, 吉利和, 山村雄一編, 中山書店 p.103–127, 1981.
- 9) Phillips, L.S. and Vassilopoulou-Sellin, R.: Nutritional regulation of somatomedin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 1082–1096, 1979.
- 10) Phillips, L.S. and Vassilopoulou-Sellin, R.: Somatomedins. *New Engl. J. Med.*, 302: 438–446, 1980.
- 11) 斉藤 宏: トランスフェリン, 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査(上巻), *日本臨床*1985年秋季増刊, p.546–549, 1985.
- 12) Vigersky, R.A. and Loriaux, D.L.: Anorexia nervosa as a model of hypothalamic dysfunction. *Anorexia nervosa*. Edited by R.A. Vigersky, Raven Press, New York, p.109–121, 1977.

(受付日: '86. 8. 29)