＜原 著＞

高齢者における甲状腺ホルモンの基準値および非甲状腺疾患に伴う低 T_3 血症についての検討

李 英世* 井藤 英喜* 中尾 純子* 山田 英夫**

＜要 約＞ 60歳以上の健常者用老人ホーム在住者($n=313$)の血清 TSH, T_3 , T_4 および TBG 値と年齢との相関関係を検討した。その結果, T_3 および TBG 値と年齢との間にはそれぞれ有意な負の相関関係(いずれも $p<0.01$)を認めたが, TSH および T_4 値と年齢との間には, 有意な相関関係を認めなかった。そこで, TSH および T_4 値に関しては全症例を一群とし, T_3 および TBG 値に関しては60, 70, 80 および90歳の各年代を一群として, それぞれの平均値 ± 2 標準偏差を求め, それぞれの年代の基準値とした。

この基準値を用いて, 1980年1月から6月迄の間に, 東京都養育院附属病院を受診した非甲状腺疾患症例($n=127$)の甲状腺機能を判定したところ, 69例(54%)に低 T_3 血症を見出した。低 T_3 血症69例中62例は血清 T_4 値が正常(低 T_3 群)であり, 7例は T_4 も低値(低 T_3 低 T_4 群)であった。両群の背景疾患に有意な差異を認めなかったが, 低 T_3 低 T_4 群においては, 低 T_3 群あるいは T_3 正常群に比べ, Hb, 血清総蛋白および総コレステロール値が低値, かつ死亡率も高値であり, より重症な病態を反映していると考えられた。

key words: 高齢者, 甲状腺ホルモン, 基準値, 低 T_3 血症, 非甲状腺疾患

緒 言

種々の非甲状腺疾患で低 T_3 血症を来す場合のあることはよく知られているが^{1)~3)}, 一方加齢に伴って血中 T_3 値が低下するとする報告もある⁴⁾⁵⁾。従って高齢者において低 T_3 血症の病態を検索するにあたっては, まず高齢者における甲状腺ホルモン値の基準値を定める必要があると考えられる。そこで今回我々は, まず健常高齢者を対象として血中甲状腺ホルモン値の基準値を定め, 次いでその基準値を用いて高齢者における低 T_3 血症の内分泌学的検索および臨床的意義につき検討を行うこととした。

対象および方法

60歳以上の健常者用老人ホーム在住者313名を対象として, 血清 TSH, T_3 , T_4 および TBG 値を測定し, それらの値の加齢変化につき検討し, 各年代における妥当な基準値(正常範囲)を定めた。次に東京都養育院附属病院に, 1980年1月から6月までの間に受診し

た患者のうち, 血清 TSH, T_3 , T_4 および TBG 値を測定し, TSH 値が正常($<6.2\mu\text{IU/ml}$)であり, かつ3カ月の経過観察が可能であった127例の臨床的検索を行った。

血清 TSH は第一ラジオアイソトープ TSH kit, T_4 は Gamma Coat T_4 Clinial Assay, T_3 は Dainabot T_3 RIA kit, TBG は Hoechst TBG RIA Gnost, free T_4 は RIA 固相法, free T_3 は平衡透析 RIA 法, reverse T_3 (以下 rT_3 と略す) は RIA PEG 法をそれぞれ用いて, 血清生化学検査は Autoanalyzer を用いて測定した。

統計学的有意性の検討は Student's t-test および χ^2 test で行った。

成 績

1) 健常老人の血清 TSH, T_3 , T_4 および TBG 値: 血中 TSH, T_3 , T_4 および TBG 値と年齢との相関関係を検討した。そのうち, T_3 および TBG 値(図1)と年齢との間にはそれぞれ有意な負の相関関係($r=-0.32$; $p<0.01$ および $r=-0.27$, $p<0.01$)を認めた。しかし図には示さないが TSH および T_4 値と年齢との間には, 有意な相関関係を認めなかった。以上の結果から TSH および T_4 値に関しては, 全症例を一群とし, T_3 および TBG 値に関しては60歳, 70歳, 80歳お

L. Yeisei, H. Ito, J. Nakao: 東京都養育院附属病院
内分泌代謝科*

H. Yamada: 同核医学放射線科**

受付日. 1985. 3. 1.

図1 年齢と血清 T₃ (上段) および TBG 値 (下段) との相関関係

表1 健康者用老人ホーム在住者による甲状腺ホルモンの基準値

	Number	Age(yr.)	Range*
TSH(μIU/ml)	313	≥60	— 6.2
T ₄ (μg/dl)	313	≥60	6.3—13.1
T ₃ (ng/dl)	99	60—69	101—165
	98	70—79	96—168
	100	80—89	83—159
	16	≥90	79—151
TBG(μg/ml)	70	60—69	16—36
	98	70—79	16—32
	100	80—89	16—28
	16	≥90	19—27

*Mean±2SD

および90歳の各年代を一群として、それぞれの平均値±2標準偏差 (Mean±2SD) を求め、基準値 (正常範囲) とした。結果は表1に示すように TSH 値の基準値は 6.2μIU/ml (n=313) 以下で、T₄ 値のそれは 6.3—13.1 μg/dl (n=313) であった。60歳代、70歳代、80歳代および90歳代の T₃ 値は、それぞれ 101—165 (n=99)、96—168 (n=98)、83—159 (n=100) および 79—151 ng/dl (n=16) であった。各年代における TBG 値の基準値は 60歳代、16—36 (n=70) ; 70歳代、16—32 (n=98) ; 80歳代、16—28 (n=100) および 90歳代、19—27

図2 年代別低 T₃血症の頻度

表2 低 T₃血症症例の背景疾患

Underlying diseases*	Low T ₃	Low T ₃ &T ₄
Infectious diseases	18	3
Cerebrovascular disorders	18	0
Diabetes mellitus	10	1
Malignant diseases	7	2
Congestive heart failure	5	1
Renal failure	4	1
Normal pressure hydrocephalus	3	0
Others	25	2

*Some patients are with more than one disease

μg/ml (n=16) であった。

次いで、該当する年代の基準値の下限よりも T₃ 値が低値であり、かつ TSH 値の上昇 (6.2μIU/ml 以上) を認めない症例を低 T₃血症症例と定義し、以下の検討を行った。

II) 低 T₃血症症例についての検討：

1) 頻度：1980年1月から6月までに養育院附属病院を受診し、甲状腺ホルモンの測定を行った非甲状腺疾患127例中、血清 T₃ 値が基準値の範囲にとどまったもの (以下 T₃ 正常群と略す) は 58例 (46%) で、T₃ 値が基準値より低値であった症例は 69例 (54%) であった。図2に示す如く、低 T₃血症の頻度に年代間の差異は認めなかった。低 T₃血症 69例中、62例は血清 T₄ 値が基準値の範囲にあったが (以下低 T₃群と略す)、7例においては血清 T₄ 値が基準値下限より低値であった (以下低 T₃低 T₄群と略す)。

2) 低 T₃群と低 T₃低 T₄群の比較：

① 背景疾患：表2の如く、低 T₃血症症例では、低 T₄血症の合併の有無に拘らず、背景疾患は多岐に亘った (感染症、脳血管障害、糖尿病および悪性腫瘍など)。すなわち低 T₄血症の合併の有無と背景疾患の間には

図3 低T₃血症症例における検査所見 図4 低T₃血症症例の死亡率

ことを認めた。

③ 予後 (図4) : 三群間の3ヵ月以内の死亡率を比較したところ, T₃正常群は3%, 低T₃群は16%, 低T₃低T₄群は43%と, 順次に高値となり, 低T₃低T₄群の死亡率はT₃正常群のそれに比し, 有意に高値であった。

考 察

一般に血清T₄値には加齢の影響を認めないが, 血清T₃値は加齢とともに低下するとする報告が多い⁴⁾⁵⁾。60歳以上の老年者のみを対象とした今回の検討結果もそれを支持する結果であった。一方種々の疾患, 栄養状態の悪化あるいはステロイド剤などの薬剤の使用により, 血清T₃値が低下することもよく知られている。高齢になる程このような低T₃血症を来たとされる種々の疾患を合併する機会が多く, そのため一見加齢とともに血清T₃値が低下するという結果が得られた可能性も除外出来ない。また健康状態の良好な老年者, 養護老人ホームに在住している老年者および病院に入院している老年者の順に, 血清T₃値が低下するという事実⁶⁾も, 加齢と甲状腺ホルモン値との関係の解析の困難さを示唆している。今回老年者における甲状腺ホルモンの基準値を定めるために用いた対象は, 健康者用老人ホームの在住者であり, 全員日常生活を自力で支障なく行える。その意味で今回の解析で得られた値は, hospital sampleを用いて得られた値より基準値として, より妥当なものと考えられる。事実参考のためこれらの対象から得た結果を, 先に報告した⁷⁾東京都養育院附属病院を受診した非甲状腺疾患者の値と比較検討した結果を図5に示したが, 全ての年代のTSH値および60歳台のT₄値をのぞき, 病院受診症例のT₃, T₄およびTBG値はいずれの年代においても, 健康者用老人ホーム在住者のそれらより低値であった。しかしながら, 今回対象とした健康者用老人ホーム在住者の中には既に慢性疾患の存在を診断され現在外来通院中である例, あるいは病院を受診せずに診断はついていないものの種々の疾患を有している例の存在することも当然予想される。その意味で今回提出した基準値も, 将来的には老年者における正常値とは何かという問題も含めて再検討されるべき問題であるといえる。

老年者非甲状腺疾患における低T₃血症の頻度に関しては, Burrowsら³⁾は59%と報告している。今回の検討では54%であり, Burrowsらの報告とほぼ同頻度であった。一般にどの様な疾患であれ, 低T₃血症をきた

有意な関係は見い出せなかった。

② 検査所見 (図3) : この検討では参考のため, T₃正常群での値も示すが, Hb値はT₃正常群, 低T₃群および低T₃低T₄群の順に有意な低下を認めた。低T₃群および低T₃低T₄群の血清総蛋白濃度はT₃正常群のそれに比し, 有意に低値であった。低T₃低T₄群の総コレステロール値は, 他の二群のそれに比し, 有意に低値であった。しかし三群間のCPK値には有意差を認めなかった。低T₃血症6例において, free T₃, free T₄およびrT₃値を測定した (それぞれの正常範囲は250~310pg/dl, 0.85~2.15ng/dl および190~375pg/mlであった)。表3に示した如く, 低T₃血症症例のfree T₄値は正常, free T₃値は低下, rT₃値は増加する

表3 低 T_3 血症症例における甲状腺機能検査結果

	Age (yr.)	Sex	Diagnosis	TSH (μ IU/ml)	T_4 (μ g/dl)	T_3 (ng/dl)	TBG (μ g/ml)	FT (ng/dl)	FT $_3$ (pg/dl)	r T_3 (pg/ml)
1	77	♂	DM Prostatic Ca	1.9	7.2	43	16.4	1.70	und*	270
2	75	♀	CHF Liver cirrhosis	1.8	8.6	42	24.9	1.10	und*	340
3	71	♂	Prostatic hypertrophy	2.6	9.4	50	21.1	1.45	137	480
4	85	♂	DM Anemia	4.3	6.6	35	16.9	1.40	und*	480
5	66	♀	Chronic renal failure	5.0	9.7	24	19.9	1.50	130	580
6	81	♂	TIA Hypokalemia	5.5	7.9	45	17.5	1.35	114	640
M $\pm$ SD				3.5 $\pm$ 1.5 →	8.2 $\pm$ 1.1 →	40 $\pm$ 8 ↓	19.5 $\pm$ 3.0 →	1.42 $\pm$ 0.18 →	127 $\pm$ 10 $\diamond$ ↓	465 $\pm$ 128 ↑

*und: undetectable

 $\diamond$ undetectable cases are excluded

→, within normal limit; ↑, increased; ↓, decreased

図5 健康者用老人ホーム入居者と病院受診中非甲状腺疾患患者における甲状腺機能の比較

すとされているが、今回の検討でも低 T_3 血症に特定の背景疾患は見い出されなかった。

低 T_3 血症 6 例においてなされたより詳細な甲状腺機能検査の結果、表 3 に示すように低 T_3 血症においては free T_4 値は正常であるものの、free T_3 値は低下し、一方 reverse T_3 値は増加していた。低 T_3 血症時の free T_3 値を正確に測定しているかという問題は残るが、上

記の結果は低 T_3 血症の基本病態が末梢での T_4 から T_3 への変換の低下にあることを示唆している。この場合 TRH に対する TSH 反応は遅延傾向を示すものの反応の頂値は正常域にあり、低 T_3 血症は甲状腺機能低下症とは全く異なった病態であると考えられた。

重症な非甲状腺疾患に低 T_3 および低 T_4 血症が同時に出現し⁸⁾、それらの症例における死亡率は高いと報告されている⁹⁾。今回の検討でも低 T_3 群と比べ、低 T_3 低 T_4 群の背景疾患に特に異なったところはみられないものの低 T_3 低 T_4 群は低 T_3 群に比し、血液生化学パラメーターあるいはその予後成績から、同じ背景疾患であってもより重症な一群と考えられた。低 T_3 低 T_4 群は低 T_3 群から移行する可能性があるが、異なった病態に基く可能性もあり、今後の検討が必要と考えられる。

以上、①加齢に伴って血清 T_3 値は低下すること、②老年者非甲状腺疾患患者に、低 T_3 血症あるいは低 T_3 低 T_4 血症が高頻度に見られること、③低 T_4 血症を伴う低 T_3 血症は同じ背景疾患であってもより重篤な病態時に生じ、予後不良の徴候であることを明らかにした。

文 献

- 1) Carter JN, Eastman CJ, Corcoran JM, Lazarus L: Effect of severe, chronic illness on thyroid function. Lancet 2 : 971-974, 1974.

- 2) Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JH : High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 41 : 27—40, 1975.
- 3) Burrows AW, Shakespear RA, Hesch RD, Cooper E, Aickin CM, Burke CW : Thyroid hormones in the elderly sick : "T₄ euthyroidism". *Br Med J* 4 : 437—439, 1975.
- 4) Rubenstein HA, Butler VP Jr, Werner SC : Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging : Radioimmunoassay following extraction of serum. *J Clin Endocrinol Metab* 37 : 247—253, 1973.
- 5) Westgren U, Bueger A, Ingemansson S, Melander A, Tibblin S, Wåhlin E : Blood levels of 3, 5,3'-triiodothyronine and thyroxine : Differences between children, adults, and elderly subjects. *Acta Med Scand* 200 : 493—495, 1976.
- 6) Olsen T, Laurberg P, Weeke J : Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age : AN Effect of disease not age. *J Clin Endocrinol Metab* 47 : 1111—1115, 1978.
- 7) 折茂 肇, 山田英夫, 井藤英喜, 白木正孝, 中尾純子 : 老年者検査所見の正常値と異常値 : 5. 内分泌機能. *日老医誌* 19 : 459—464, 1982.
- 8) Kaptein EM, Grieb DA, Spencer CA, Wheeler WS, Nicoloff JT : Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 53 : 764—771, 1981.
- 9) Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB : Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 245 : 43—45, 1981.

Abstract

Low Serum Triiodothyronine in Elderly Subjects with Non-Thyroidal Diseases

Yeisei Lee*, Hideki Ito*, Junko Nakao* and Hideo Yamada**

The serum TSH, T₃, T₄ and TBG values were measured in 313 elderly subjects with the age of 60 years or more who lived in the home for the healthy aged. The serum T₃ and TBG values showed a negative correlation ($p < 0.01$, both) with the age, but the serum TSH and T₄ values did not. Consequently the normal range was determined as, the mean $\pm$ 2SD of the TSH and T₄ values of the total subjects, and those of the T₃ and the TBG values of each decade (60, 70, 80 and 90). When compared with the

reported data measured in the hospital samples, the present results (home samples) showed higher values in T₃, T₄ and TBG levels. According to the normal range determined, 69 (54%) of the 127 patients with non-thyroidal illness were noted to have low T₃ value. In the 69 low T₃ patients, normal serum T₄ values were noted in 62 (low T₃ group) and low T₄ values in 7 patients (low T₃, low T₄ group). The underlying diseases were not different between the two groups but hemoglobin, total serum protein and total cholesterol values were lower and the mortality was higher in the low T₃, low T₄ group when compared with the low T₃ group.

key words: *elderly subjects, thyroid hormones, normal range, low T₃, non-thyroidal diseases*
(*Jpn J Geriatr* 22: 536—540, 1985)

* Department of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

** Department of Nuclear Medicine and Radiological Sciences, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital