教 育 講 演

内科診療の進歩 内科疾患と甲状腺ホルモン*

長崎大学医学部第一内科

長瀧 重信

EDUCATIONAL LECTURE ON NONTHYROIDAL ILLNESS
AND THYROID HORMONES

Shigenobu NAGATAKI, MD

Prof., The First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

甲状腺疾患以外の多くの内科疾患で、血中甲状腺ホルモン濃度、甲状腺ホルモンの代謝や作用の異常が発見され、low T_3 syndrome, euthyroid sickness, low T_3 and T_4 syndromeなどという言葉が数年前から提唱されている¹⁾。本講演では、非甲状腺疾患患者の甲状腺機能について自験例を中心に報告する。

1. 内科疾患患者の血中甲状腺ホルモン濃度

図1は長崎大学第一内科に入院中の非甲状腺疾患患者の血中甲状腺ホルモン濃度を示したものである。甲状腺疾患患者は含んでいないにもかかわらず、 T_3 濃度は約半数で異常低値を示していることに注目頂きたい。図2には関連病院の患者も含め、重症内科疾患患者として採血後1ヵ月以内に死亡した13名の結果を示した。13名全例が T_3 の異常低値、 rT_3 の異常高値を示し、 T_4 やTBG（サイロキシン結合蛋白）も30%の患者で異常低値になっている。いずれにしても一般内科の患者の大多数が、血中甲状腺ホルモン濃度の異常を示すことを強調したい。

現在このような血中甲状腺ホルモン濃度の異常を来す原因として、TBGの異常、 T_4 から T_3 への転換の異常等が提唱されている。血中の T_4 や T_3 の99%以上はTBGに結合しており、 T_4 、 T_3 の血中濃度はこの結合した T_4 、 T_3 の濃度を示しているため

図1. 長崎大学第一内科入院非甲状腺疾患患者の血中甲状腺ホルモン濃度 (n=44)

TBGの質的量的変化あるいはTBGとの結合阻害物質が存在する場合には血中 T_4 、 T_3 濃度が異常値を示すことがある。血中TBG濃度の変化は、日常の内科疾患でもしばしば認められ、例えば肝炎ではGOTと有意に相関して変動する²⁾。

表1に血中TBG濃度の変動をきたす病態、疾患、薬物を示す。このような状態では遊離 T_4 、 T_3 濃度の測定が重要で³⁾、図2のようにTBGの低下による T_4 の異常値を示した患者でもFT $_4$ の値はほとんどの例で正常範囲に入っている。しかしながら、TBGの変動を補正してもFT $_3$ に関してはなお70%の患者が異常低下を示し、他の原因を考えなければならない。このように T_4 は正常値なのに

*本講演は1985年4月6日、名古屋市千種区吹上2-6-3、名古屋市中小企業振興会館にて行われた。

図2. 重症非甲状腺疾患患者（1ヵ月以内に死亡）の血中甲状腺ホルモン濃度（n=13）

注：ホルモン濃度の単位はそれぞれの正常範囲を+1から-1として表現してある。

表1. 血中TBG濃度の変動をきたす病態・疾患・薬物

	増加	減少	結合阻害
病態	高エストロゲン状態 新生児 妊娠		
疾患	遺伝性TBG増多症 伝染性肝炎 急性間欠性ポルフィリア 甲状腺機能低下症 骨髄腫 膠原病 TBG産生肝癌 胎状奇胎 エストロゲン産生腫瘍	遺伝性TBG欠損（減少）症 肝硬変 ネフローゼ症候群 蛋白喪失性腸炎 甲状腺機能亢進症 先端巨大症（活動期） クッシング症候群 重症疾患	CO2蓄積疾患
薬剤	エストロゲン 経口避妊薬 ペルフェナジン ヘロイン	テストステロン 蛋白同化ステロイド 糖質ステロイド（大量投与） レーアスバグナーゼ	ジフェニルヒダントイン サリチル酸 フェニルブタゾン ペニシリンG ヒドロフルメチアジド

T₃が減少し、rT₃の上昇する状態はT₄からT₃への変換の異常と呼ばれている。甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンの大部分はT₄であり、T₄は末梢組織で5'の位置のヨードが一つ取れるとT₃（3,5,3'-T₃）になり、5'の位置のヨードが取れると生物学的活性のないreverse T₃（3,3',5'-T₃）になる。したがって同じ量のT₄が甲状腺から分泌されても、末梢組織でT₃になるかrT₃になるかによつてホルモン作用としては非常に異なることになる。rT₃の測定法は、我が国で最初に我々が開発し⁴⁾、飢餓、神経性食欲不振症、肝疾患、妊娠、糖尿病などにおいてrT₃濃度が上昇することを報告した^{5,6)}。その後の報告も含めT₄からT₃への転換異常

表2. T₄からT₃への転換異常をきたす病態・疾患・薬物

病 態	栄養不良状態 絶食、糖質摂取不良（数週以上） 老人（？）	
疾 患	重症消耗性疾患 感染症 肝硬変症 糖尿病 尿毒症 心筋梗塞急性期 T4 -Toxicosis	低蛋白血症 外傷 外科の手術後 悪性腫瘍 神経性食欲不振症
薬 剤	PTU プロプラノロール 糖質ステロイド アミオダロン（抗不整脈剤） ヨード造影剤	

をきたす病態、疾患、薬物を表2に示す。

2. 甲状腺ホルモンの代謝経路

T₄からヨードが1個ずつ取れて行くmono-deiodination(脱ヨード反応)以外にも、T₄は図3に示すようにエーテル結合が切れてタイロシンになる経路⁷⁾、脱カルボキシル反応、脱アミノ反応など多くの代謝経路が存在する。また脱ヨード反応もT₃、rT₃からさらにヨードが取れ、3,3'-T₂、3,5-T₂、3',5'-T₂また3-T₁、3'-T₁からT₀にまで代謝される。この各ステップにおける脱ヨード酵

図 3. T₄の代謝経路

表 3. Classification of Monodeiodinase

	Type I	Type II	Type III
Hypothyroidism	↓	↑	↓
P T U	inhibit	no effect	no effect
Organs	Liver Kidney Thyroid	Pituitary CNS Brown adipose tissue	CNS

素は至適pHも異なり、前駆体の種類、脱ヨードの起こる場所によつて異なる多くの酵素が存在し、しかも表3に示すように酵素活性の変化する条件も、主として存在する器官も異なっていることが明らかにされて来た。しかしながら前述の内科疾患の際の甲状腺ホルモン代謝異常が、この膨大なT₄の代謝経路のどの部分に、またどのような機序で関与しているのかといふことはいまだ不明である。

3. 重症患者は甲状腺機能低下症か

重症患者の大部分で血中T₃濃度が低下していることは明らかであり、このような患者は甲状腺機能低下症と診断するのか、また甲状腺ホルモンの補充療法を必要とするのかということが次の問題である。甲状腺機能低下症として具合の悪いことは原発性甲状腺機能低下症としてはTSHが上昇していないことであり⁸⁾、下垂体性としては図4に示すように高感度測定によつても血中TSH濃度が低下していないことである。重症患者では

図 4. 高感度測定法による血中TSH濃度とT₄、T₃の相関 (長崎大学第一内科入院非甲状腺疾患患者)

ないが多数の高令者について調べると図5に示すように加齢と共にT₃は有意に減少し、rT₃は有意に増加する。しかし、TSH濃度には変化がない。このように血中の甲状腺ホルモン濃度とTSH濃度の不一致を解明するには甲状腺ホルモンの作用機序と代謝の関係、またTSHの分泌機序について考えなければならない。

現在甲状腺ホルモンの作用は核におけるtranscriptionが主なものであると考えられており、核にはT₄ではなくT₃に特異的な受容体が存在する⁹⁾。したがって甲状腺から分泌されたT₄は細胞内でT₃に転換し、そのまま細胞の外に出ないで直接核に結合する場合と、一度細胞外に出て血液中

図5. 加齢による甲状腺ホルモン濃度の変化

の T_3 となり、再び細胞の中に入つて核に結合する
 場合がある(図6)。細胞の中で出来て直接核に結
 びつく T_3 の量と、血液中から細胞に入つて核に結
 びつく T_3 の量の比率は器官によつて非常に異な
 り、肝、腎などは細胞内で転換された T_3 の大部分
 を血液中に放出し、核に結合して作用を発揮する
 T_3 の大部分を血液から取り込んでいる。したがつ
 てこのような細胞における甲状腺ホルモン作用
 は、血液中の T_4 濃度よりは T_3 濃度の影響を受けや
 すい(図6のA)。一方下垂体では核に結合する T_3
 の大部分は細胞内で転換されたもので、血液中の
 T_3 はほとんど利用されない。したがつて下垂体
 における甲状腺ホルモン作用は、血液中の T_3 濃度
 より T_4 濃度の影響を受けやすい(図6のB)¹⁰⁾。さ
 らに表3に示したように酵素活性の変化する条件
 も非常に異なり、血中濃度が同じであつても甲
 状腺ホルモン作用の現れ方が器官によつて異なる
 場合は少なくない。

以上のように考えれば、重症患者では血中の T_3
 濃度が低く、肝臓や腎臓は甲状腺機能低下状態に
 なつていますが、下垂体では甲状腺機能正常の状態
 にあり、そのためにTSHの分泌は正常になつてい

図6

表4. Refetoff症候群(甲状腺ホルモン不応症)

- (1) 甲状腺ホルモン増加
 (抗甲状腺ホルモン抗体(-))
- (2) 活性型TSH増加
- (3) 臨床的には、甲状腺機能低下症
- (4) 甲状腺ホルモン剤投与に対する
 反応低下
- (5) 全身型、下垂体型、末梢型など
 不応症に臓器特異性も示唆され
 ている

るという解釈も成立する。

しかしながら、甲状腺ホルモンの作用は決して
 細胞内の T_3 濃度のみで決定されるものではない。
 核レセプターあるいはポストレセプターにおける
 異常は、勿論ホルモン作用の変化を伴う。事実
 小数例ではあるが核レセプターの欠損した患者も
 発見されており(甲状腺ホルモン不応症)、しかも
 レセプターの欠損が全身におよぶもの、下垂体
 のみに発見されるものなどの型も報告されている
 (表4)。ちなみにホルモン受容体異常症研究班の
 調査では、わが国ですでに8例の報告がある。一
 方TSHの分泌は下垂体におけるfeedbackのみな
 らず視床下部からのTRHによつて調節されるが、

核レセプターの異常, TRHの異常などについての研究結果は少なく, 現在なお重症患者が甲状腺機能低下症かどうかについては結論は出せない状況にある。

4. 診 断

以上内科疾患と甲状腺ホルモンについて調べたところ, その正確な機序については不明であるが, 臨床的に重症患者に共通して認められる異常は, 1) low T_3 , 2) high rT_3 , 3) normal TSH, 4) low to normal T_4 である。

現在, 非甲状腺疾患で上記のような甲状腺ホルモン濃度の変化を示す場合に, low T_3 syndrome, euthyroid sicknessなどという診断名が使われている。しかしながら原因疾患の如何によつては必ずしもすべての条件を満足するとは限らない。例えば肝炎などTBGが増加している場合にはhigh T_4 , normal T_3 になることもあるし, 腎疾患では rT_3 の上昇しないことも多い。また薬物の影響として, ステロイド, ドーパミン, β 遮断薬, ヘパリン, 造影剤などに注意しなければならない。

もう一つ診断にあたって注意すべきことは, 意外にsubclinicalの低下症が多いことである。血清のTSH濃度が上昇している場合には, low T_3 syndromeよりは甲状腺機能低下症を疑うべきである。

5. まとめ, low T_3 syndromeの意義

a) 原因疾患の如何によらず重症患者に共通した異常であり, 血中の甲状腺ホルモンが減少していても甲状腺機能低下症とは言えない。しかし, 重症患者のエネルギー代謝を減少させ, 消耗を防ぐという意味では目的にかなった状態である。

b) 現在機序は不明である。甲状腺ホルモンの代謝の異常が症候群の定義にはなっているが, おそらく間脳下垂体を含め全身の細胞の異常が関与していると思われる。

c) 内科疾患における「重症」とは何かという問題を解明する重要な症候群である。我々の経験でもlow T_3 のみならずlow T_4 を伴った患者は2週間以内に70%は死亡し, 数は少ないが T_4 が $2.0\mu\text{g}/$

dl以下になった症例は1ヵ月以内に全例死亡した。このように検査結果として重症患者に共通して認められる異常は他に例を見ない。今後の研究の成果が期待されるところである。

稿を終えるにあたり, 長崎大学第一内科の和泉, 岡本講師, 大財, 久保医員, 森田, 横山, 掛園大学院学生の諸君に深甚な謝意を表する。

文 献

- 1) Wartofsky L and Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "Euthyroid sick syndrome". *Endocrine Rev* 3: 164, 1982.
- 2) Iwasaki Y, et al: An evaluation of factors which affect circulating thyroid hormone levels in liver disease. *Jpn J Nuclear Med* 18: 601, 1981.
- 3) Nagataki S, et al: Values for serum free thyroxine by various methods. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Amsterdam 1982, p161.
- 4) Takagi A, et al: A radioimmunoassay for measurement of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3). *Jap J Nuclear Med* 15: 275, 1978.
- 5) Takagi A, et al: Serum concentrations, metabolic clearance rates, and production rates of reverse triiodothyronine, triiodothyronine, and thyroxine in starved rabbits. *Endocrinology* 103: 1434, 1978.
- 6) Nagataki S, et al: Serum concentrations of thyroxine-metabolites in various disorders: Relation between reverse triiodothyronine and 3,3',-diiodothyronine. Program of World Federation of Nuclear Medicine and Biology, September 17-21, Washington, DC, USA, 1978, p132.
- 7) Kubota K, et al: Effects of intrathyroidal metabolism of thyroxine on thyroid hormone secretion: Increased degradation of thyroxine in mouse thyroids stimulated chronically with thyrotrophin. *Acta Endocrinologica* 105: 57, 1984.
- 8) Maeda M, et al: Changes in serum triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism. *J Endocrinology Metabolism* 43: 10, 1976.
- 9) Oppenheimer JH: Thyroid hormone action at the nuclear level. *Ann Intern Med* 102: 374, 1985.
- 10) Larsen PR, et al: Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and clinical implications. *Endo Rev* 2: 87, 1981.