

甲状腺ホルモンの末梢代謝に関する研究-1-サイロキシナーモノ脱ヨード反応に関する容量反応関係

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8770

甲状腺ホルモンの末梢代謝に関する研究

〔I〕サイロキシン-モノ脱ヨード反応に関する容量反応関係

金沢大学小児科学教室 (主任：谷口 昂教授)

才 田 耕 基

(昭和54年2月1日受付)

甲状腺ホルモンは熱量産生、蛋白合成を促進し、生体の代謝レベルの維持に不可欠なホルモンとしてその幅広い作用が知られている。その末梢代謝経路については高感度ラジオイムノアッセイ法の開発や、放射性ヨードラベルホルモンを利用した血中消失率曲線などの数力学的解析手段により詳細が明らかにされてきた。それによると、サイロキシン (T_4) は主に肝において5-monodeiodinationにより、 T_4 の4-5倍の活性を有する3,3',5'-トリヨードサイロニン (T_3) に変換される。また5-monodeiodinationにより不活性な3,3',5'-トリヨードサイロニン (reverse T_3 , rT_3) となり代謝される。そしてこれらの active pathway (T_3 系) および inactive pathway (rT_3 系) は、種々の生理的病的動態で選択的に亢進または抑制され、腎におけるビタミン D_3 代謝系の如く、ホルモン調節に関与することが知られている。

これまでに、種々の生理的変動 (新生児¹⁾、高齢者²⁾、飢餓³⁾、疾病 (甲状腺機能低下⁴⁾ 並びに亢進症⁵⁾、肝硬変⁶⁾、腎不全⁷⁾、神経性食欲不振症⁷⁾) における T_3 , rT_3 の変化が報告されている。しかしながらこの両系の変換のメカニズムについては殆んどわかっていない。そこで本論文は、 T_4 - T_3 系、 T_4 - rT_3 系につき、正常人における外因性 T_4 並びに T_3 投与時の急性変動、クレチン症およびバセドウ病患児における治療中の長期変動と下垂体性小人症における GH 治療時の変動を検討し、その相互変動の動態から甲状腺ホルモン末梢代謝の調節機序に考察を加えた。

I 正常人における外因性 T_4 または T_3 負荷時の T_3 , rT_3 系の変動とその容量反応関係

対象および方法

成人男子4例について l -thyroxine (l - T_4) を3

日間連続投与4日間休業とし、一週毎に l - T_4 量を、100, 200, 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ と段階的に増量した。 l - T_4 内服は午前9時1日1回とし内服後4時間目と休業日午前11時に採血し T_4 , T_3 , rT_3 , TSH, cortisol を測定した。また正常女子1例に T_3 75 μg を1日3回に分けて7日間連続投与し隔日間隔で午前9時に1回採血し T_4 , T_3 , rT_3 , TSH を測定した。 T_4 は RIAMat T_4 Kit (第1 RI), T_3 は T_3 RIA kit II (Dinabott), rT_3 は rT_3 Kit (Dinabott), TSH は phadebas TSH kit (第1 RI), cortisol は RIA kit (第1 RI) を使用した。

成 績

図1-4に個人別に血中 T_4 , T_3 , rT_3 , TSH の変動を示した。 l - T_4 内服に応じて血中 T_4 濃度は段階的に上昇減衰を示すが、これに対する T_3 , rT_3 の動きに注目すると個人により対照的な差異が認められた。すなわち case 1, 2, では l - T_4 開始とともに T_4 の動きと平行した rT_3 の変動をみたが T_3 値には殆んど変化がみられない。一方 case 3, では l - T_4 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時、 T_4 の上昇とともにまず T_3 が上昇し、3日遅れて rT_3 が上昇した。そして l - T_4 量の増量に従い T_3 , rT_3 の時間的な差は消失し、 T_4 , T_3 , rT_3 とも同様に変動した。case 4, では l - T_4 200 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時 rT_3 値は変動なく、 T_3 が T_4 に遅れて上昇し、 l - T_4 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時 rT_3 は T_4 とほぼ同時に上昇した。上記の結果から、 T_3 の変動には変化しない type (T_3 stable type とよぶ) と、上昇する type (T_3 labile type とよぶ) を認めた。次に TSH についてみると、 T_3 stable type では case 1, の l - T_4 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与時に、 T_4 頂値に一致して抑制がみられた他は有意の低下はみられない。一方 T_3 labile type では T_3 , T_4 の上昇時に全例に低下が認められた。また l - T_4 量と血

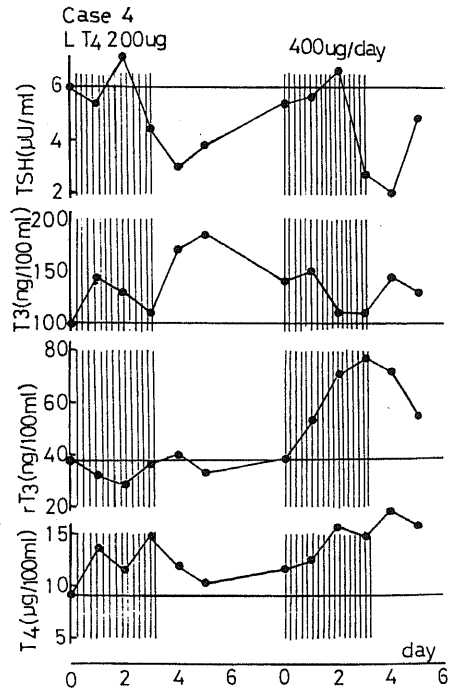
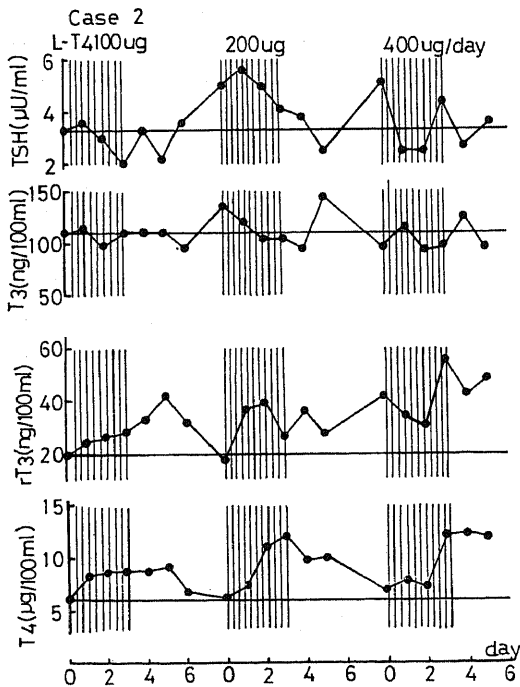
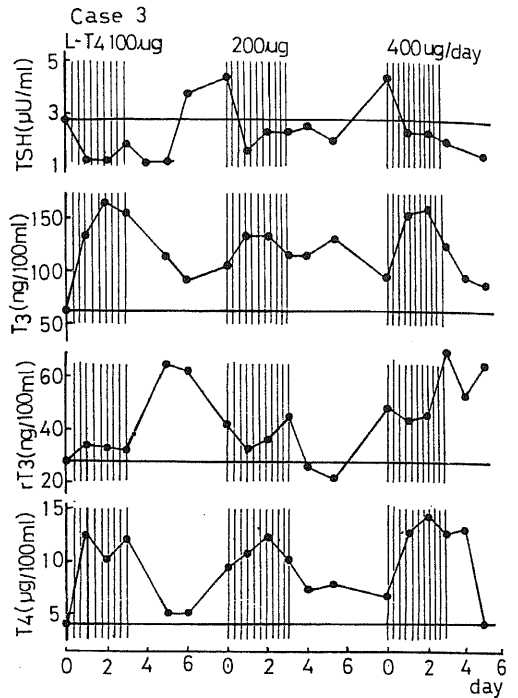
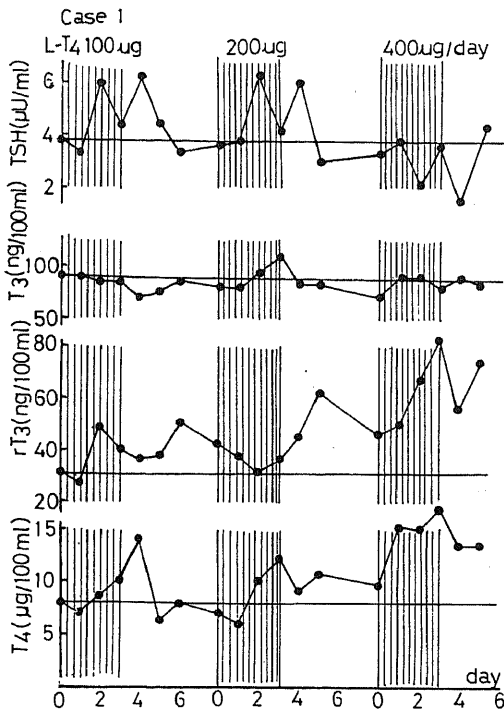


図1-4 正常人 L-T₄ 投与時の血中 T₄, T₃, rT₃, TSH の変動-個人経過

中 T_4 濃度との間には dose-response 関係はみられなかった。以上の結果から $T_4 - rT_3$ の関係を図5に示した。 T_3 stable type では $T_4 - rT_3$ 間に正の相関 ($r = 0.709, p < 0.001$) が認められた。一方 T_3 labile type では、 T_4 正常域で rT_3 上昇の時間的ズレのためにばらつきを示したが、 T_4 上昇域では $T_4 - rT_3$ 間に正の相関 ($r = 0.691, p < 0.001$) を認めた。従って両群ともに T_4 の増量域で T_4 と rT_3 は平行した変動を示すことがわかる。図6に $T_3 - TSH$ の関係を示した。 T_3 stable type では $T_3 - TSH$ 間に相関はなく、 T_3 labile type では、case 3, 4. にそれぞれ負の相関が認められた ($r = 0.592, p < 0.02, r = -0.540, p < 0.05$)。なお $rT_3 - TSH$ 間には相関を認めなかった。また個人差を説明する要因として全てのサンプルについてコルチゾールを測定したが、case 1, 10.1 ± 3.8 (mean \pm SD) case 2, 14.5 ± 4.9 , case 3, 11.9 ± 5.4 case 4, $14.9 \pm 6.8 \mu\text{g/dl}$ と有意の差はみられなかった。図7に T_3 投与に伴う血中 T_4, T_3, rT_3, TSH の変動を示した。 T_3 値は T_3 投与開始とともに漸増し、逆に T_4, rT_3 は平行した低下を示した。 T_3 投与7日目では T_4 は 10.9 から $4.4 \mu\text{g/dl}$ に、 rT_3 は 38 から 14 ng/dl に低下した。

以上の成績から外因性 T_3 投与に対する個体の反応には個人差があり、主として rT_3 が直ちに反応して T_3 系が stable な個人と、一旦 T_3 が上昇し約3日の適応

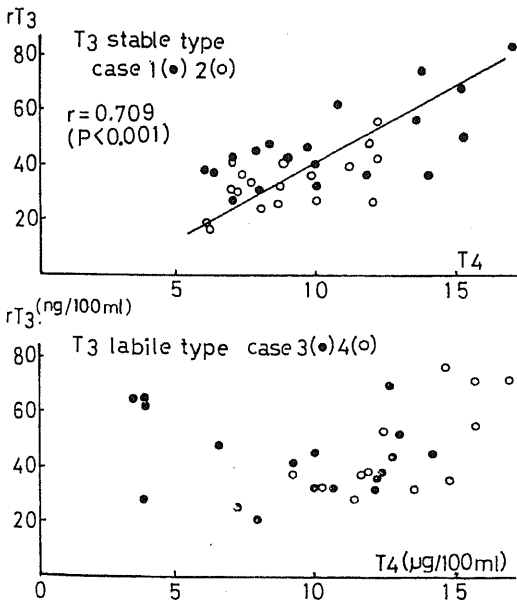


図5 T_4 と rT_3 の関係

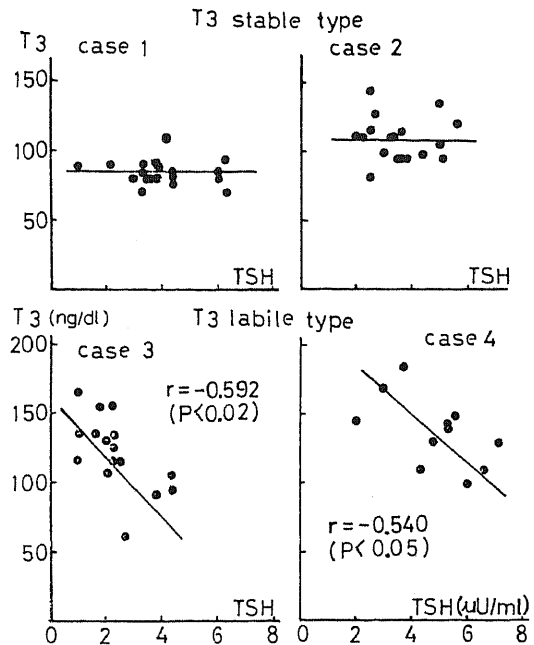


図6 T_3 と TSH の関係

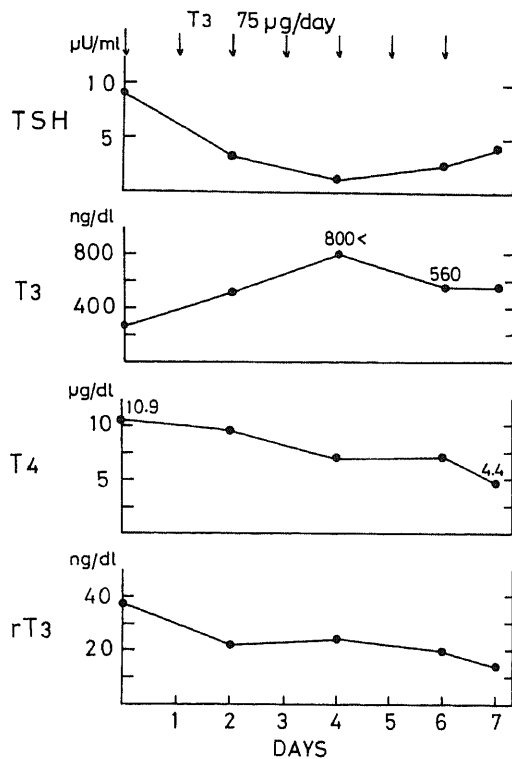


図7 正常人 T_3 負荷時の血中 T_4, T_3, rT_3, TSH の変動

期において rT_3 が反応する type がみられる。すなわち T_3 系, rT_3 系の作動閾値には個体差のあることが示唆される。そしてこの個体差は、外因性 T_4 投与量の増量に従い次第に消失する傾向を示した。また外因性 T_4 投与では、 rT_3 は血中 T_4 濃度の漸減に伴い平行した低下を示した。

II 外因性 T_4 長期投与と内因性 T_4 変動の際の T_3 , rT_3 の反応の差異

対象および方法

$l-T_4$ 補充中のクレチン症 8 例 (男児 3 例, 女児 5 例, 年令 2 ヶ月 ~ 15 才), propylthiouracil (PTU) 治療中のバセドウ病 7 例 (男児 2 例, 女児 5 例, 年令 4 才 ~ 15 才) につき 2 ~ 4 週間隔で採血し血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 濃度を測定した。経過は約 1 年。 T_4 補充量は TRH 負荷時の TSH が正常または軽度抑制されるレベルで維持したが、乳児期では T_4 高値 (T_4 -I 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$) を 1 ~ 2 ヶ月継続した時期もあった。PTU は初期量 200 ~ 300 mg/day , 維持量 100 ~ 150 mg/day 投与し、 T_4 -I 低下, TSH 上昇をきたした例では 50 mg/day に減量した。 T_4 -I はカラム T_4 法 (Oxford), T_3 は T_3 RIAkit II (Dinabott),

rT_3 は rT_3 kit (Dinabott) を使用した。血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 正常値はそれぞれ $5.5 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ (mean \pm SD), $140 \pm 30 \text{ ng}/\text{dl}$ $22 \pm 6 \text{ ng}/\text{dl}$ である。

成 績

表 1 に治療前のクレチン症の血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 値を示した。 T_4 -I 値は症例 3 を除く全例で 0.1 ~ 1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を示し、内因性 T_4 分泌が極めて低い症例であり、症例 3 のみが T_4 -I 2.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で軽症例で

表 1 クレチン症の治療前血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 値

症 例	T_4 -I $\mu\text{g}/100\text{ml}$	T_3 $\text{ng}/100\text{ml}$	rT_3 $\text{ng}/100\text{ml}$
1	0.1	58	ND
2	0.3	41	ND
3	2.9	150	30.6
4	0.1	135	4.2
5	1.0	143	0.6
6	0.1	32	ND
8	0.8	72	ND

表 2 $l-T_4$ 治療中のクレチン症患者の血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 値及び T_3/rT_3 比 ($M \pm SD$)

症例	年令及び性別	$l-T_4$ 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	検体数	T_4 -I ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	T_3 ($\text{ng}/100\text{ml}$)	rT_3 ($\text{ng}/100\text{ml}$)	T_3/rT_3
1	3m, F	3.5	2	1.9 ± 0.4	175 ± 42	19.0 ± 2.2	9.3 ± 3.3
		9.2	8	$6.9 \pm 0.8^{***}$	240 ± 60	90.4 ± 55.9	$3.3 \pm 1.6^{**}$
		10.8	5	$10.4 \pm 1.7^{***}$	286 ± 83	$140.5 \pm 43.2^{**}$	$2.0 \pm 0.3^{**}$
2	3m, M	3.5	1	3.2	286	29.4	9.5
		10.3	6	$6.4 \pm 1.2^*$	264 ± 86	50.8 ± 29.0	6.7 ± 3.9
		12.2	3	$10.0 \pm 0.3^{***}$	271 ± 91	114.0 ± 77.3	$3.0 \pm 1.5^*$
3	2m, F	2.5	9	5.3 ± 0.7	224 ± 37	34.2 ± 8.0	6.4 ± 1.8
		5.3	6	8.2 ± 1.1	184 ± 32	$60.0 \pm 24.0^{**}$	$3.7 \pm 1.7^*$
4	10m, M	6.5	1	3.6	325	21.9	14.8
		7.0-8.0	16	$6.9 \pm 1.3^{***}$	216 ± 56	34.1 ± 11.6	$6.6 \pm 2.0^{***}$
5	1y11m, M	6.9	5	7.9 ± 1.0	339 ± 24	16.1 ± 2.4	21.4 ± 4.0
		6.0	4	$6.6 \pm 0.4^*$	209 ± 43	18.2 ± 3.4	$11.5 \pm 1.4^{***}$
		8.8	4	9.0 ± 0.2	262 ± 38	$29.2 \pm 2.0^{***}$	$8.9 \pm 0.7^{***}$
6	7y, F	3.4	7	7.4 ± 0.8	191 ± 18	37.9 ± 4.7	5.0 ± 0.7
		4.2	5	$9.0 \pm 1.2^{**}$	136 ± 27	49.0 ± 15.3	$2.8 \pm 0.6^*$
7	12y, F	3.6	12	4.8 ± 0.7	188 ± 40	17.7 ± 6.0	12.3 ± 7.8
8	15y, F	3.3	13	5.3 ± 0.8	169 ± 39	11.2 ± 2.9	15.4 ± 3.3

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs initial value of T_3/rT_3 ratio

ある。T₃値は症例6で32 ng/dl, 症例2で41 ng/dlと低値を示したが, 他は60~150 ng/dlと軽度低下域から正常域にあることがわかる。rT₃値は症例1,2,6,8,の4例で測定感度以下を, また症例4,5,でも極めて低値を示した。表2に個々の症例別の l-T₄投与中の血中 T₄-I, T₃, rT₃の変動を l-T₄量の体重kg当り投与量の変化に従い示した。一般に血中 T₄-I, T₃, rT₃値はいずれも l-T₄量の増量に従い上昇を認めた。T₃/rT₃比は逆に l-T₄増量に伴い低下した。また T₃/rT₃比が血中 T₄-I レベルからみて高い値を示す個人があることがわかる(症例5,8)。表3にPTU治療中のバセドウ病患児の個人別の血中 T₄-I, T₃, rT₃, T₃/rT₃比を, T₄-I 値の血中レベルにより高値, 正常, 低値域に分けて示した。全体を通じて T₄-I 高値域で T₃, rT₃は高く, 治療により各々正常化するが, T₄-I が正常域以下に低下した場合 T₃/rT₃比は, クレチン症と同様に上昇する傾向がうかがわれた。

以上の測定結果に基づき両群において血中 T₄-I レベルと T₃, rT₃, T₃/rT₃比の関係につきさらに検討を加えた。

a) T₄-I と T₃ の関係 (図8)

クレチン症では治療初期 T₄-I 低下域でも T₃値は正常範囲にあり, 高値域でもさほど上昇せず 140~325 ng/dlの間に分布し, 変動幅は比較的大きく一

定のプラトーが認められた。一方バセドウ病では T₄-I 値0~8.5 μg/dl で, T₄-I 間に直線的な正の相関が認められた (r = 0.784, p < 0.001)。そしてこの T₃値は, T₄-I 値 8.5 μg/dl前後で急上昇を示した。

b) T₄-I と rT₃ の関係 (図9)

クレチン症では l-T₄投与量の増量に伴い T₄-I と rT₃は平行的に増加し, T₄-I 値0~7.5 μg/dl で全例に原点を通る直線的な相関関係が成立した (r = 0.888, p < 0.001)。また症例7は T₄-I 値がこの閾値以上でも相関を示した。一方症例1,2,3,には T₄-I 値の正常上限である 7.5 μg/dlをこえると rT₃の急増を認め, rT₃上昇閾値に個人差がみられた。バセドウ病ではPTU治療に伴い, rT₃は T₄-I 値 12.0~9.0 μg/dlで急激な低下を示した。また T₄-I と rT₃間に原点を通る直線的な正の相関関係が成立した (r = 0.916, p < 0.001)。そして両群の直線の勾配はクレチン症 5.123, バセドウ病 5.179 とほぼ同一値を示した。

c) T₄-I と T₃/rT₃ の関係 (図10)

両群とも T₄-I 値0~1.5 μg/dlの低下域では, T₃/rT₃比が極めて高値を示すため図には T₃/rT₃比が20までを表示した。クレチン症では l-T₄増量に伴い T₃/rT₃比は10~13から2~3へと減少し, T₄-I と T₃/rT₃間に直線的な負の相関関係が成立した (r = -0.801, p < 0.001)。バセドウ病では T₄-I 低

表3 PTU 治療中のバセドウ病患児の血中 T₄-I, T₃, rT₃ 値及び T₃/rT₃ 比 (M±SD)

症例	年齢及び性別	検体数	T ₄ -I (μg/100ml)	T ₃ (ng/100ml)	rT ₃ (ng/100ml)	T ₃ /rT ₃
1	12y, M	6	8.7 ± 2.1	566 ± 176	78.2 ± 32.1	9.0 ± 6.5
2	12y, F	4	11.0 ± 4.7	702 ± 195	72.8 ± 29.0	10.2 ± 3.2
3	4y, F	9	5.4 ± 1.1**	184 ± 43***	26.7 ± 12.7**	8.6 ± 4.1
		5	8.1 ± 1.6	414 ± 154	44.1 ± 21.4	11.3 ± 4.0
4	11y, F	9	5.4 ± 0.6***	214 ± 39**	25.9 ± 9.6*	9.5 ± 4.4
		3	8.4 ± 1.0	323 ± 49	42.4 ± 0.7	7.6 ± 1.2
5	9y, F	6	4.2 ± 1.0***	205 ± 23**	20.7 ± 3.8***	10.1 ± 1.7
		5	7.4 ± 1.1	375 ± 86	32.5 ± 8.4	11.8 ± 2.6
6	10y, F	6	2.3 ± 0.8***	197 ± 47**	10.7 ± 3.1***	18.9 ± 4.0**
		8	5.8 ± 1.9	233 ± 68	30.3 ± 10.8	8.4 ± 3.9
7	14y, M	5	1.3 ± 1.1***	176 ± 46	6.0 ± 5.1***	47.1 ± 33.3**
		4	8.9 ± 2.3	580 ± 167	81.3 ± 63.3	9.6 ± 5.9
		8	4.1 ± 1.0***	215 ± 62***	23.9 ± 66.6	9.1 ± 2.1
		3	1.5 ± 0.5***	154 ± 27***	9.8 ± 2.2	16.5 ± 6.3

*P<0.05 **P<0.01 vs previous value of T₃/rT₃ ratio

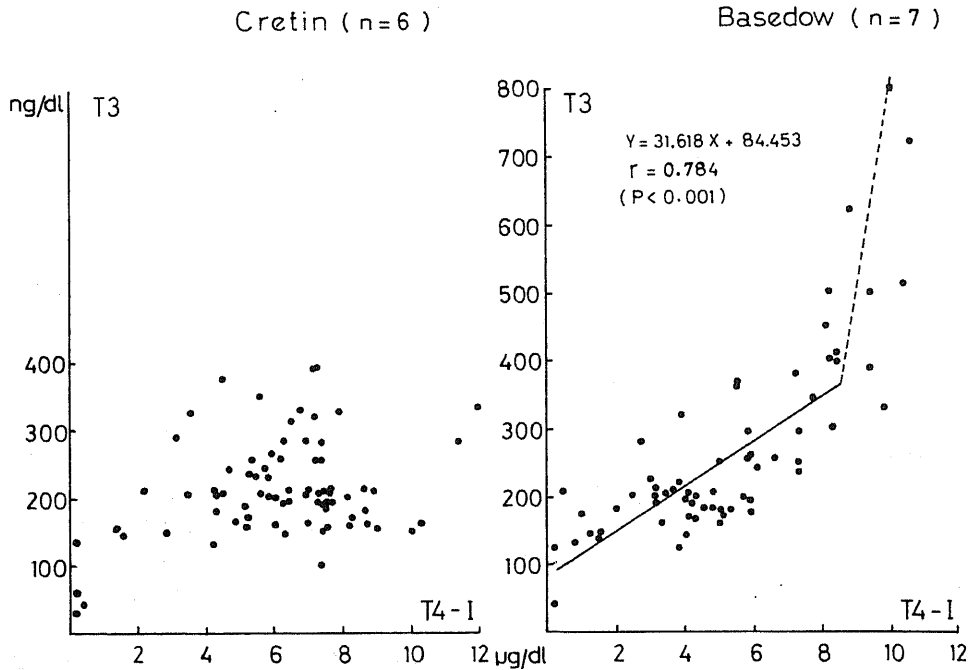


図8 クレチン症及びバセドウ病の治療中のT₄とT₃の関係

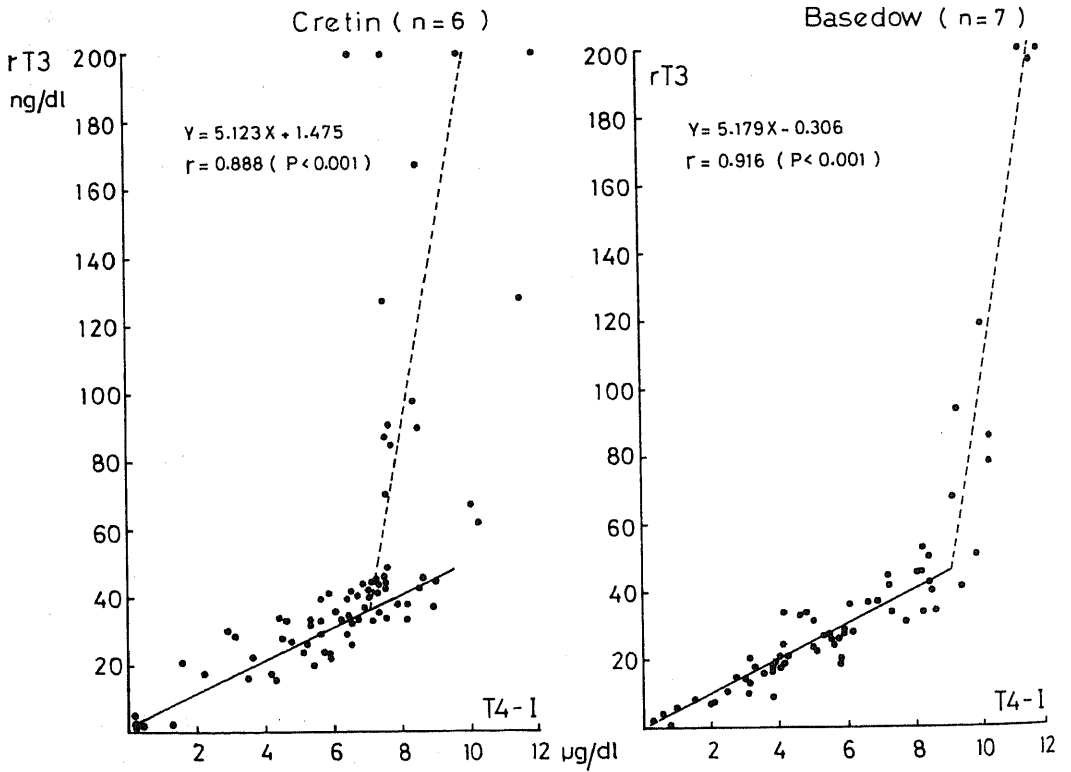


図9 T₄とrT₃の関係

下域で T_3/rT_3 比は 9~20 と高く、 T_4-I 正常域で 6~15 と低下をみたが、 T_4-I 上昇域においても 6~10 とクレチン症の如く低値は示さなかった。しかし全体としては有意の負の相関を認めた ($r = -0.533, p < 0.001$)。

次にクレチン症 8 例全例について、 $T_4 - rT_3, T_4 - T_3/rT_3$ の関係を示した(図 11)。表 2 より症例 5, 8 の 2 例では T_4-I 値の上昇に比し rT_3 の上昇が緩徐で T_3/rT_3 比が高値であった。そこで、この 2 例について $T_4 - rT_3$ の関係を見ると、他の症例と同様両者には直線的な正の相関関係が成立した ($r = 0.863, p < 0.001$)。また回帰直線の勾配は他の症例の約 1/2 であった。さらに T_4-I と T_3/rT_3 比の関係についてみると、やはり負の相関が認められた ($r = -0.512, p < 0.01$)。それは他の 6 例で得た回帰直線に比して有意の高値 ($F = 1.748, p < 0.005$) であり、クレチン症において個人差が認められた。

以上外因性 T_4 長期投与(クレチン症)の場合と内因性 T_4 変動(バセドウ病)の場合を比較要約すると、 $T_4 - rT_3$ 間には T_4-I 低下~正常域において、両群とも正の直線的関係が成立し、またその勾配は一致してお

り、それを越えると rT_3 が急増する閾値が認められた。その閾値はクレチン症では T_4-I 7.5 $\mu g/dl$ 、バセドウ病では 9.0 $\mu g/dl$ であった。 $T_4 - T_3$ 間には、クレチン症で一定の相関はなく、バセドウ病では T_4-I 値 0~8 $\mu g/dl$ で直線的な正の相関が認められ、それ以上では T_3 は急上昇した。 $T_4 - T_3/rT_3$ 間には両群で直線的な負の相関がみられたが、 T_4-I 高値域でバセドウ病の T_3/rT_3 比の低下はクレチン症ほど顕著ではなかった。なおクレチン症の 2 例では、他の 6 例に比し $T_4 - rT_3$ 間および $T_4 - T_3/rT_3$ 間に個体差を認め、前者の回帰直線の勾配は約 1/2 の低値を示した。

Ⅲ 下垂体性小人症患者における GH 投与の甲状腺末梢代謝に及ぼす影響

成長ホルモン投与により T_4 の末梢代謝において T_4 から T_3 への転換が亢進するという報告⁹⁾がみられるので、この場合の T_3, rT_3 の関係につき検討した。

対象および方法

ヒト成長ホルモン(ノルディスク)により治療を開始した下垂体性小人症の男児 9 例を対象とした(年齢

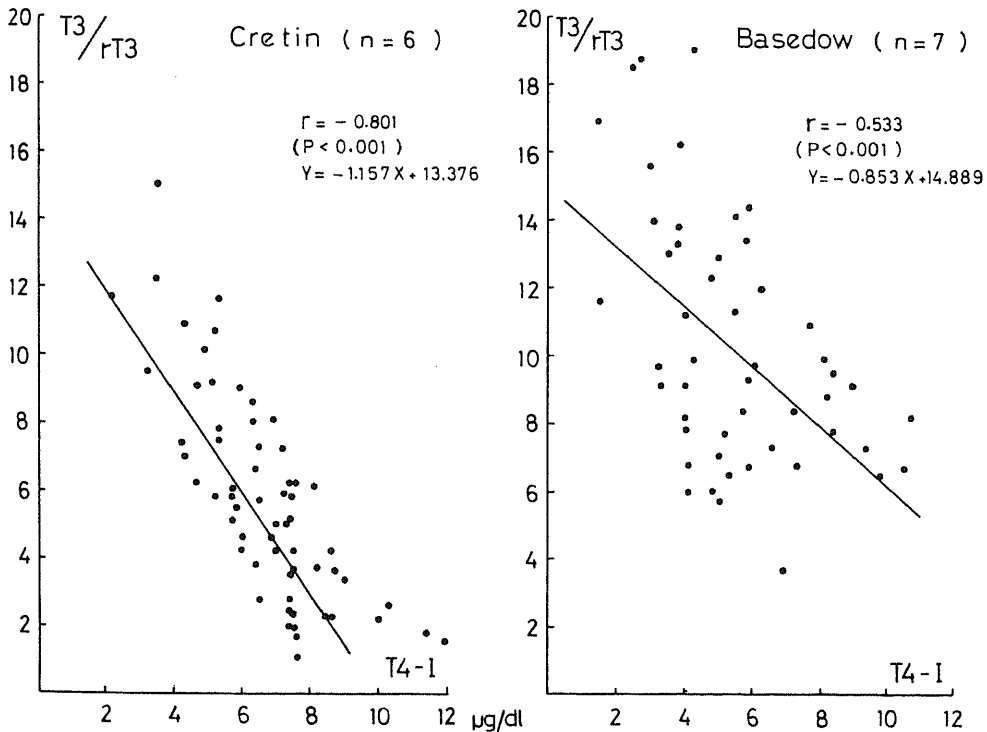


図 10 T_4 と T_3/rT_3 の関係

3～13才). 9例を2分し, I群は治療前の甲状腺機能正常(T_4 -I 正常かつTRHテスト正常)の5例, II群は視床下部性甲状腺機能低下症合併(T_4 -I 低値かつTRHテスト過剰または遅延反応)の4例とした. 治療前の T_4 -I値は, I群が $5.9 \pm 1.1 \mu\text{g/dl}$ (mean \pm SD) II群が $3.8 \pm 1.0 \mu\text{g/dl}$ であり, TRH負荷に対するTSHの頂値にも両群に有意の差が認められた(図12). これらの症例に 0.3 U/kg のGHを週2回に分けて筋注し, 治療前および4ヵ月迄の各月に採血し, 血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 濃度を測定した. T_4 -Iはカラム T_4 法(Oxford), T_3 は T_3 RIA kit II (Dinabott), rT_3 は rT_3 kit (Dinabott)を使用した.

成 績

図13に血中 T_4 -I, T_3 , rT_3 値の変動を治療前のホ

ルモン濃度を100として表わした. T_4 -I値は両群とも治療開始1～2ヵ月で低下傾向を示し, 3～4ヵ月で回復傾向がみられたが, II群での低下がより顕著で回復が遅延した. T_3 値は, I群で治療1ヵ月目に全例で上昇し, II群では2例が不変で2例に上昇がみられ, T_4 補充により上昇傾向が強まった. rT_3 値は1ヵ月目で両群とも低下を示し, I群では3～4ヵ月目に回復傾向がみられた. またII群では T_4 の場合と同様低下が顕著で回復が遅延した. なおI群の治療前 T_4 補充例で rT_3 の上昇をみた. 図14に治療前と治療開始1ヵ月目のベア血清について, T_3/T_4 , T_3/rT_3 , rT_3/T_4 比の変動を示した. 治療前 T_4 補充例を除くと, 両群とも全例で T_3/T_4 , T_3/rT_3 比の上昇がみられた. rT_3/T_4 比はI群で有意差なく, II群で有意に低下した. 図15に T_4 - rT_3 の関係を示すと, 両者に相関がみられ

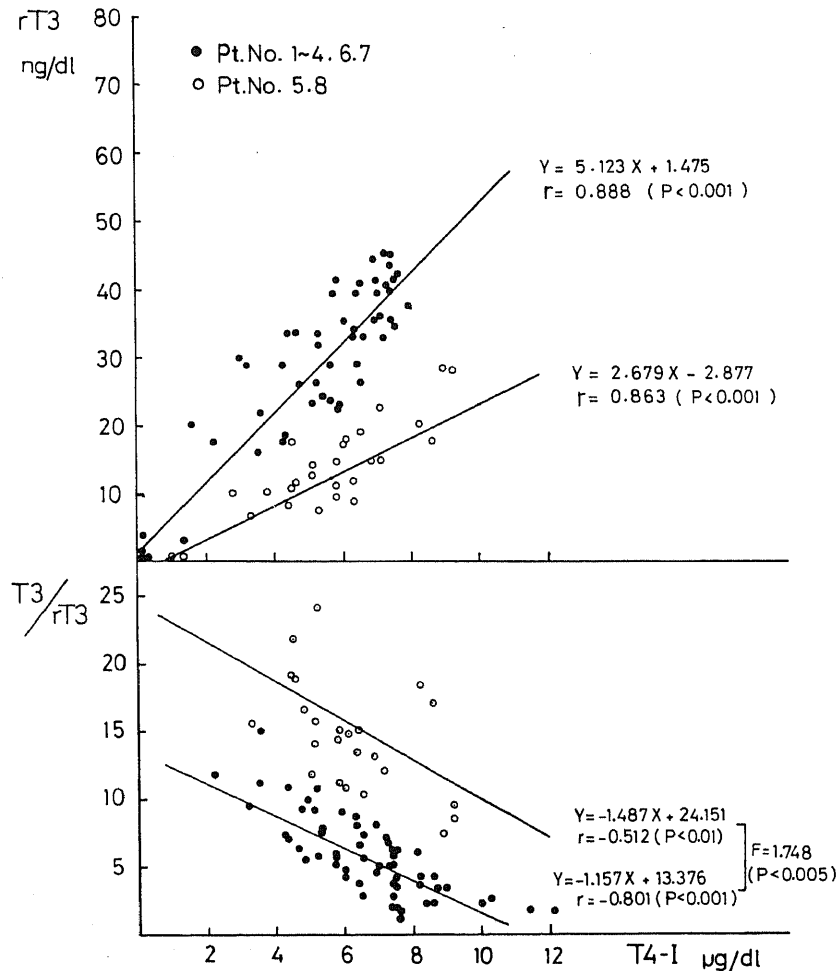


図11 クレチン症の T_4 - rT_3 及び T_4 - T_3/rT_3 間の関係

た($r = 0.813, p < 0.001$). なお $T_4 - T_3, T_3 - rT_3$ 間には相関はみられなかった。

以上より GH 治療初期の下垂体性小人症においては、治療初期 1~2 ヶ月に血中 $T_4 - I$ の低下がみられ、 T_3 値は逆に上昇傾向を、また rT_3 値は $T_4 - I$ と平行した低下を示した。そしてこの変動は 3~4 ヶ月目に回復傾向を呈した。また視床下部性甲状腺機能低下を伴う II 群では、I 群に比しこの変化がより顕著であった。

考 案

I 正常人 T_4 並びに T_3 負荷時の T_3, rT_3 系の変動

1. T_3, rT_3 の上昇について

今回の成績から正常人においては外因性 T_4 の投与に対する適応反応態度に個人差があることが判明した。すなわち、直ちに rT_3 系が作動し T_3 系には影響を及ぼさない T_3 stable type と、まず T_3 系が上昇し rT_3 系の作動が遅れておこる T_3 labile type が存在した。一般にホルモン血中濃度は production rate と metabolic clearance rate により左右されるが、 T_3, rT_3 に関しては、 T_3 の一日生産量の約 75% が、また rT_3 の 98.5% が末梢での T_4 monodeiodination に

より生成⁹⁾し、甲状腺分泌量は $T_4 : T_3 : rT_3 = 85 : 9 : 1$ であると報告¹⁰⁾されている。従って rT_3 については甲状腺分泌を無視できるが、 T_3 についてはこれを考慮する必要がある。しかし外因性に T_4 を負荷した場合 TSH は抑制され、甲状腺からの T_4, T_3 の分泌も short loop feedback 機構で抑制されると考えられるので、この場合の血中 T_3, rT_3 の上昇は投与した $l - T_4$ の末梢での monodeiodination により生成したものと考えてよいであろう。

2. T_3, rT_3 系の特性と個人差について

T_4 は正常人では一日生産量の 85% が脱ヨード化により代謝され、 T_3 系へ 35 - 40%、 rT_3 系へは 40 - 50% が変換されるという⁹⁾。この様に T_4 が両系へ約 1/2 ずつ変換されることは両系への代謝過程が at random におこる可能性を示唆する。しかしながら、今回観察された結果では決して同等には T_3, rT_3 が上昇しないことからこの両系は選択的に変化すると考えられる。また T_3 labile type で、 $l - T_4$ 量が 100 ~ 200 $\mu\text{g/day}$ で T_3, rT_3 の変動に時間差が認められたことは、この両系がそれぞれ独立した enzyme system により成り立っている可能性を示唆する。そして $l - T_4$ 量 400 $\mu\text{g/day}$ では同時の上昇が認めら

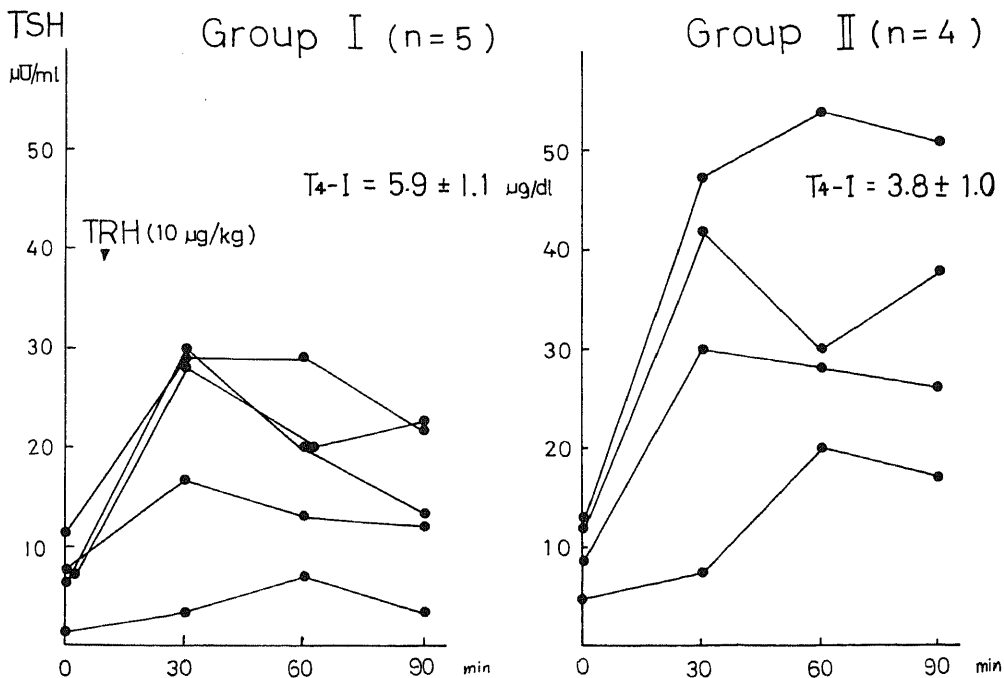


図 12 下垂体性小人症における甲状腺機能正常群 (Group I) と異常群 (Group II) の TRH 負荷テスト

れたことから、これらの個人差として表わされる変動は、外因性 T_4 量の増大により次第に消失するものと考えられた。この個人差を決定する要因が何であるか現在明らかではない。ここにおいて両系の変換が何によって左右されるかという問題が提起される。

3. 変換の因子について

この両系の変換に関与する因子として、前述した各種疾患^{6),7)}や生理的変動¹¹⁻¹³⁾が上げられる。いずれもこれらの変換は $T_4 - T_3$ 系の抑制と $T_4 - rT_3$ の亢進として特徴づけられる。同様の変換作用を有する薬剤に抗甲状腺剤 PTU がある。また最近では、Dexametha-

none 投与中の患者にも同様な変化が認められたという報告¹¹⁾がある。そこで、正常人 $I - T_4$ 投与中のコルチゾールの変動の有無を検討したが、各人に有意の変動は認めず、内因性コルチゾールが変換の因子となり得るかどうかは疑問であった。 T_3 toxicosis の際 rT_3 の低下が報告¹²⁾されていることから、上昇した T_3 が $T_4 - rT_3$ 系抑制に関与している可能性があると考え、正常人について T_3 投与時の変動をみた。その際 T_3 の上昇に伴う rT_3 の低下がみられた。しかしながら、 T_3 labile type で T_3, rT_3 の上昇をともに認めたことから、上記の可能性も全く否定はできないが、この

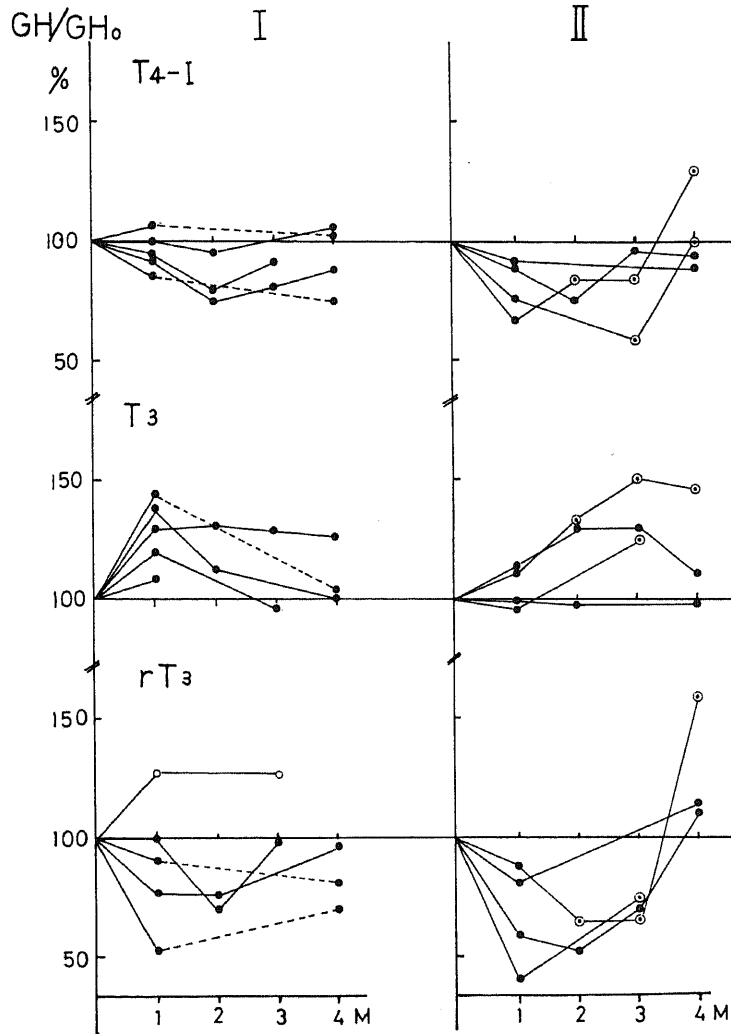


図 13 GH 治療による血中 $T_4 - I, T_3, rT_3$ の変動経過

○: 治療前 T_4 補充例
 ●: 経過中 T_4 補充例

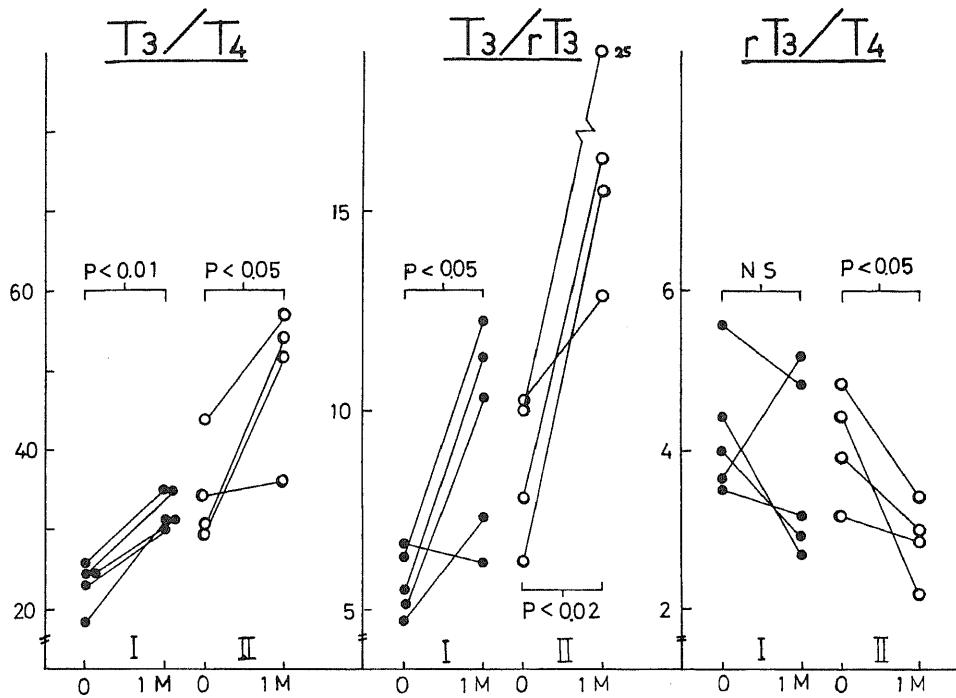


図 14 GH 治療前及び治療 1 ヶ月目の T_3/T_4 , T_3/rT_3 , rT_3/T_4 比の変動

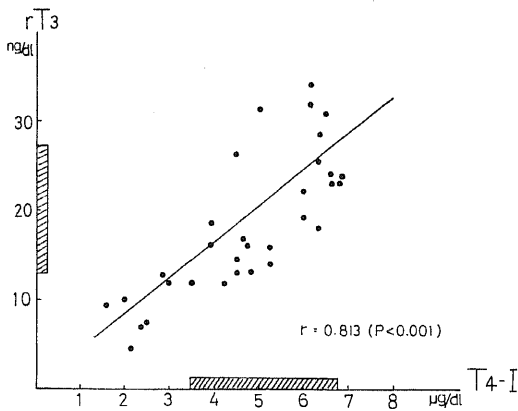


図 15 T_4-I と rT_3 の関係

場合の rT_3 の低下は上昇した T_3 による feedback 作用により、甲状腺からの T_4 分泌の低下に基づくものと解釈した。

TSH が甲状腺 rT_3 分泌に関与しているという報告^{13), 14)} や、またこれに否定的な意見も認められるが、 T_4 投与時、 T_3 labile type で TSH が抑制されているにも拘わらず、 rT_3 の変動に差が認められたことから、 rT_3 の変動に TSH は関与しないものと考えた。

4. T_4, T_3 の下垂体 feedback 作用

甲状腺ホルモンの下垂体 feedback 作用に、 T_4, T_3 のいずれがより強く関与しているかは諸説¹⁵⁾ がある。 T_3 labile type で $T_3 - TSH$ 間に負の相関を認め、一方 T_3 stable type では T_4 の上昇に拘らず TSH 抑制が始んど認められなかったことより、 T_3 が feedback 作用により強い potency を有する活性ホルモンであると考えられる。福田ら¹⁶⁾ はラットを用いた実験でこのことを示している。これは下垂体細胞に T_3 のより強い結合部位がある¹⁷⁾ ことを考え合せ興味深い。 rT_3 の上昇が TSH を抑制しないことは生理的 TSH feedback 機構に rT_3 の関与は少ないと考えられる。

II 外因性 T_4 長期投与における T_3, rT_3 系の変動

外因性 T_4 投与中のクレチン症の血中 T_4-I, T_3, rT_3 の変動は、その病態から甲状腺分泌による影響を殆んど受けないと考えられる。従ってその解釈には投与した $I-T_4$ の末梢代謝に絞れる利点がある。そのためこれまでに甲状腺機能低下症患者での T_4 の末梢ホルモン動態には多くの報告¹⁸⁾⁻²⁰⁾ がある。本症例ではまず治療前の T_3 値に注目すると、 T_4, rT_3 値の著明な低下にも拘わらず T_3 値は正常域から軽度低下域にあり、極低値はみられない。稲田らは未治療甲状腺機能低下

症例で $T_4 - T_3$ 転換率の上昇を報告²¹⁾している。この事実は、本動態が T_4 欠乏時における $T_4 - T_3$ 系の亢進であることを示唆する。またこのことは、生体のこのような環境下における適応ともうけとれる。次に治療中の T_3 値の変動についてみると、治療初期に T_3 値は急速に正常レベルまたはそれ以上に回復を示すが、以後の変動には rT_3 値の上昇と異なり $T_4 - I$ 値と相関がみられない。これは正常人 T_4 負荷においても同様であった。このことに関連して稲田らの報告²¹⁾を引用すると、治療中の甲状腺機能低下症では $T_4 - T_3$ 変換率が正常化することが指摘されている。無論転換率の他に T_3 metabolic clearance rate の亢進も $I - T_4$ 投与中であり考慮せねばならない。

次に rT_3 値についてみると、治療前軽症の一例について 30.6 ng/dl と高値を認めた他は全て極めて低値であり、kaplan らが甲状腺機能低下症で rT_3/T_4 比の上昇を報告²²⁾しているのと異なっていた。治療中の変動では $T_4 - I$ 値 0 ~ 7 $\mu\text{g/dl}$ で $rT_3 - T_4$ 間に直線的な正の相関を認めた。この事実は基質 (T_4) と生成物 (rT_3) の代謝系において酵素活性の変動や rT_3 代謝率の変化がないことを示唆している。そこで注目されるのは、 $T_4 - I$ 値正常上限 7.5 $\mu\text{g/dl}$ 前後で急激な rT_3 値の上昇をきたした点である。この現象の説明としては、 $T_4 - rT_3$ 系の酵素活性の上昇 (rT_3 生成亢進) と、 rT_3 代謝率の低下のいずれか或いは両方の関与が考えられる。一般的に言って後者は、例えば重症疾患や神経性食欲不振症の様な全身の hypometabolic な状態では説明しやすいが、この場合は T_4 高値であり代謝率はむしろ亢進している可能性が強い。従って、 rT_3 生成の亢進が急激におこったと解釈するのが妥当であろう。そしてこの様な変動が $T_4 - I$ 正常値上限で認められたことは、生体の過剰なホルモンに対する防御機転の表われとして rT_3 系の代謝調節機構における重要性を物語ると考えたい。

これまで rT_3 のホルモン活性について、2 - 3 の報告例^{22), 23)}を除いては、一般に生物学的活性は極めて弱いものと考えられてきた。最近 Chopra は *in vitro* で多量の rT_3 が $T_4 - T_3$ 系を抑制したことを報告²⁴⁾した。しかし一方で *in vivo* で rT_3 投与における T_3 値の変動は認めなかったという報告²⁵⁾もある。 rT_3 が生体内で $T_4 - T_3$ 系に影響を及ぼすかどうか真偽のほどは不明であるが、クレチン症で rT_3 上昇時 T_3 値にプラトーが存在したことは Chopra の報告²⁴⁾と考え合せ興味深い。現在甲状腺ホルモン末梢代謝経路の研究が進み、 T_3, rT_3 は monodeiodination により 3,3' ジヨード / チロジン (T_2) となることが明らかにされてい

る。そしてこれまで低 T_3 症候群において rT_3 値の上昇が認められる点の解釈として、 T_3 系から rT_3 系への変換が推定されていたが、この際の rT_3 の上昇は実は rT_3 代謝率の低下によることが明らかとなった。従って上記の結果からクレチン症 T_4 投与の際の rT_3 上昇とは異なるものと考えられる。前者は生体の hypometabolic state における適応であり、後者は直接的 T_4 過剰状態のそれであると考ええる。

なお従来よりクレチン症の $I - T_4$ 投与量については血中 $T_4 - I$ 値を正常域から少々上昇域に維持するのがよいとされ、 T_4 過剰の上限の指標は T_3 値の上昇によっていたが、今回の成績からはむしろ rT_3 がより鋭敏であると考えられる。またクレチン症 2 例で $T_4 - rT_3$ の変動に他の 6 例とは異なる個人差を認めた。興味深いことに両者の回帰直線の勾配はこの 2 例で約 1/2 であった。あくまで推定でしかないが、この 2 例で rT_3 の clearance rate が 2 倍高いとは考え難くむしろ rT_3 系の酵素活性が通常の 1/2 である個体が存在するのではないかと推定される。

Ⅲ 内因性 T_4 変動と T_3, rT_3 系

PTU 治療中のパセドウ病の甲状腺ホルモン変動の解釈は、前述したクレチン症の場合と異なり難しい。それは 1 つには甲状腺からのホルモン分泌過剰があり、また PTU 自体が甲状腺内ホルモン合成阻止とともに末梢での $T_4 - T_3$ 系に抑制を及ぼす薬剤であることに因る。図 8 および図 9 の $T_4 - T_3, T_4 - rT_3$ 間の変動で、 T_3, rT_3 とともに $T_4 - I$ 閾値 8.0, 9.0 $\mu\text{g/dl}$ で急上昇したことは、逆に言えば PTU 治療により $T_4 - I$ 上昇域からこの閾値まで T_3, rT_3 が急激に低下したことを表わしている。まず T_3 の変動についてみると、この低下は甲状腺分泌の低下と $T_4 - T_3$ 系抑制の双方が考えられるが、一般的にいて前者の影響をより強く考えるのが妥当であろう。 rT_3 の低下については、このホルモンのパセドウ病における甲状腺分泌の過剰の有無について確かな報告がないため、 $T_4 - rT_3$ 系の抑制と甲状腺分泌抑制の双方の可能性があると留める。また $T_4 - I$ 値 0 ~ 9 $\mu\text{g/dl}$ で $T_4 - rT_3$ にクレチン症と同一な回帰直線関係が成立したことは、一旦 euthyroid 状態に達したパセドウ病ではクレチン症の場合と同じホルモン動態、つまり rT_3 の生成並びに代謝率は一定であることが予想される。 $T_4 - I$ 値 0 ~ 8 $\mu\text{g/dl}$ でも $T_4 - T_3$ 間に直線的な相関関係が成立し、また T_4 欠乏域ではクレチン症の場合と同様 T_3/rT_3 比の上昇がみられた。従ってこれらの結果から閾値以下では PTU の末梢ホルモン動態に及ぼす影響は少ないと考えられる。

IV 下垂体性小人症における GH 投与時の T_3 , rT_3 の変動

正常な成長を営むには成長ホルモン (GH) の他に至適量の甲状腺ホルモンが必要なことはいうまでもない。このことは成長率の劣る視床下部性甲状腺機能低下を合併した II 群で甲状腺ホルモンを補充投与した際成長が回復する事実からも明らかである。また成長率の良い I 群で T_3 の上昇が顕著で、教室の佐野の報告²⁶⁾によれば身長伸びと T_3 値に相関が認められたという。治療前 T_4 補充例を除いた全例に T_3/T_4 比および T_3/rT_3 比の上昇を認めたこと、また経過中 TSH 分泌の低下を認めなかったことより T_4 低下の原因は、甲状腺機能低下による^{27)~30)}ものではなく $T_4 - T_3$ 系の生成亢進により T_4 の消費に基づくものと解釈した。また rT_3 の低下は T_4 の変動と平行していることより基質の低下によるものと考えられる。

結 論

1. 正常人に対する外因性 T_4 の負荷から、 T_3 系の stable な個体と labile な個体があり、末梢での T_4 変換に、 T_3 系 rT_3 系の閾値の個人差のあることが推定された。またクレチン症に対する T_4 長期投与の結果から、 rT_3 系の活性が通常の 1/2 である個体の存在が示唆された。

2. rT_3 の生成は血中 T_4 濃度と密接な正の相関関係を有し、一定の T_4 閾値を越えると急増する動態がみられた。また T_3/rT_3 比も T_4 濃度と負の相関が認められた。このことは血中 T_4 レベルが T_3 , rT_3 系の相対的活性を決める一要因であることを示唆している。

3. T_3 , rT_3 系の動態を合せ考えると、 rT_3 系は T_4 が過剰の場合は T_3 を上昇させないための代償経路であり、 T_4 欠乏の場合は T_3 を維持する補償経路であることが推定された。

4. GH 投与による成長促進時には、末梢における T_4 需要量の増加に伴い T_4 の相対的欠乏と同じ動態が認められた。また機能正常化したクレチン症とバセドウ病の間には、 T_4 末梢代謝に本質的差異が認められなかった。

文 献

1) Chopra, I.J., Sack, J. & Fisher, D.A. : Circulating 3,3',5' - triiodothyronine (reverse T_3) in the human newborn. J. Clin. Invest., 55, 1137-1141 (1975)
 2) Olsen, T., Laurberg, P. & Weeke, J. : Low serum triiodothyronine and high serum rever-

se triiodothyronine in old age: An effect of disease not age. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47, 1111-1115 (1978)

3) Croxson, M.S. & Ibbertson, H.K. : Low serum T_3 and hypothyroidism in anorexia nervosa. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44, 167-174 (1977).

4) Kaplan, M.M., Schimmel, M. & Utiger, R.D. : Changes in serum 3,3',5'- triiodothyronine (reverse T_3) concentrations with altered thyroid hormone secretion and metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45, 447-456 (1977).

5) Chopra, I.J. : A radioimmunoassay for measurement of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3). J. Clin. Invest., 54, 583-592 (1974).

6) Nomura, S., Pittman, C.S., Chambers, J.B., Buck, M.W. & Shimizu, T. : Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. J. Clin. Invest., 56, 643-652 (1975)

7) Chopra, I.J., Chopa, U., Smith, S.R., Reza, M. & Solomon, D.H. : Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'- triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5'- triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 1043-1049 (1975).

8) Sato, T., Suzuki, Y., Taketani, T., Ishiguro, K., Masuyama, T., Takata, I., Sano, M., Kawashima, H., Koizumi, S. & Nakajima, H. : Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45, 324-329 (1977).

9) Chopra, I. J. : An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) in man. J. Clin. Invest., 58, 32-40 (1976).

10) Westgren, U., Melander, A., Ingemansson, A., Burger, A., Tibblin, S. & Wahlin, E. : Secretion of thyroxine, 3,3',5'-triiodothyronine and 3,3',5'- triiodothyronine in euthyroid man. Acta Endocr., 84, 281-289 (1977).

11) Chopra, I.J., Williams, D.E., Orgiazzi, J. & Solomon, D.H. : Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5-

- triiodothyronine (T_3). J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 911-920 (1975).
- 12) Wenzel, K.M. & Meinhold, H. : Triiodothyronine / reverse triiodothyronine balance and thyroxine metabolism. Lancet, II, 413, (1975).
- 13) Hoopel, M.J., Ratcliffe, J.G., Ratcliffe, W.A., Marshall, J., Young, R.E., Ngaei, G. & Clark, D.H. : Evidence for thyroidal secretion of 3,3',5'-triiodothyronine in man and its control by TSH. Clin. Endocrinol. 8, 267-273 (1978).
- 14) Burman, K.D., Dimond, R.C., Wright, F.D., Earll, J.M., Bruton, J. & Wartofsky, L. : A radioimmunoassay for 3,3',5'-*l*-triiodothyronine (reverse T_3). Assessment of thyroid gland content and serum measurements in conditions of normal and altered thyroidal economy and following administration of thyrotropin releasing hormone (TRH) and thyrotropin (TSH). J. Clin. Endocrinol. Metab., 44, 660-672 (1977).
- 15) Ramsden, D.B. : Peripheral metabolism and action of thyroid hormone 33-39 Annual Reserch Reviws, Eden Press, 1977
- 16) Fukuda, H., Yasuda, N. & Greer, M.A. : Acute effects of thyroxine, triiodothyronine, and iodide on thyrotropin secretion. Endocrinology., 97, 924-931 (1975).
- 17) Schadow, A.R., Surks, M.I., Schwartz, H.I. & Oppenheimer, J.H. : Specific triiodothyronine binding sites in the anterior pituitary of the rat. Science, 176, 1252-1254 (1972).
- 18) Nielsen, K.S., Kirkegaard, C., Rogowski, P., Faber, J., Lumholz, B. & Friis, T. : Extrathyroidal effects of propylthiouracil and carbimazole on serum T_4 , T_3 , reverse T_3 and TRH-induced TSH-release in man. Acta Endocr., 87, 80-87 (1978).
- 19) Abuid, J. & Larsen, P.R. : Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. J. Clin. Invest., 54, 201-208 (1974).
- 20) Geffner, D.L., Azukizawa, M. & Hershman, J.M. : Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. J. Clin. Invest., 55, 224-229 (1975).
- 21) Inada, M., Kasagi, K., Kurata, S., Kazama, Y., Takayama, H., Torizuka, K., Fukase, M. & Soma, T. : Estimation of thyroxine and triiodothyronine distribution and of the conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in man. J. Clin. Invest., 55, 1337-1348 (1975).
- 22) Pittman, J.A., Brown, R.W. & Register, H.B. : Biological activity of 3,3',5'-triiodo-d-thyronine. Endocrinology., 70, 79-83 (1962).
- 23) Papavasiliou, S.S., Martial, J.A. & Latham, K.R. : Thyroid hormonelike actions of 3,3',5'-*l*-triiodothyronine and 3,3'-diiodothyronine. J. Clin. Invest., 60, 1230-1239 (1977).
- 24) Chopra, I.J. : A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T_4) to 3,3',5'-triiodothyronine (T_3) *in vitro*. Endocrinology, 101, 453-463 (1977).
- 25) Nicod, P., Burger, A., Strauch, G., Vagenakis, A.G. & Braverman, L.E. : The failure of physiologic doses of reverse T_3 to effect thyroid-pituitary function in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 478-481 (1976).
- 26) 佐野三枝子: 下垂体性小人症に対するヒト成長ホルモン投与の下垂体前葉機能及び甲状腺ホルモン代謝に及ぼす影響-成長ホルモンと甲状腺ホルモンの相互作用について. 十全医会誌 87, 363-377 (1978).
- 27) Root, A.W., Bongiovanni, A.M. & Eberlein, W.R. : Inhibition of thyroidal radioiodine uptake by human growth hormone. J. Pediat., 76, 422-429 (1970).
- 28) Root, A.W., Snyder, P.J., Rezvani, I., DiGeorge, A.M. & Utiger, R.D. : Inhibition of thyrotropin-releasing hormone-mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 103-107 (1973).
- 29) Porter, B.A., Refetoff, S., Rosenfield, R.L., DeGroot, L.J., Fang, V.S. & Stark, V. : Abnormal thyroxine metabolism in hyposomatotropic dwarfism and inhibition of responsiveness to TRH during GH therapy. Pediatrics, 51, 668-674 (1973).

- 30) Lippe, B.M., Herle, A.J., Lafranchi, S.H., Uller, R.P., Lavin, N. & Kaplan, S.A. : Reversible hypothyroidism in growth hormone-deficient children treated with human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**, 612-618 (1975).

Regulation of peripheral thyroxine metabolism. Dose response relation of T4 monodeiodination and its individual variation. Kohki Saida, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University. Kanazawa, 920, Japan. J. Jusen Med. Soc., 88, 239–254 (1979).

Abstract Correlation between serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) and reverse T3 concentrations was studied in 4 euthyroid subjects receiving exogenous T4, 8 patients with cretinism during 1–2 y of T4 replacement therapy, 7 patients with Graves' disease during propylthiouracil (PTU) treatment, and 9 patients with pituitary dwarfism during hGH therapy.

(1) In euthyroid subjects receiving 100, 200 and 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ of T4 for three days at 1w intervals, two different types of T4 monodeiodinating response were observed. In two subjects, serum T3 remained unchanged from previous levels, while rT3 rose promptly with increasing dose of T4 (T3 stable type). Others showed an immediate rise in serum T3 whereas rT3 increased after 3 days of time lag (T3 labile). Basal TSH levels were suppressed in the latter but not in the former at 100, 200 μg of T4 doses. These results suggests that setting point of T4 monodeiodination via T3 and rT3 pathways is different in individuals and rT3 does not play a role in feedback regulation of TSH secretion.

(2) In both groups of the patients with cretinism (C group) and with Graves' disease (G group), linear relation was noted between serum T4 and rT3 in the range of 0–7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ of T4-I in C group and 0–9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in G group, beyond which an abrupt rise in rT3 was observed. Serum T3 was also linearly correlated with T4 in group G, but not in group C. T3/rT3 ratio was inversely correlated with T4 in both groups, which indicates relatively dominant via T3 pathway in T4 deficient state. Two patients in C group showed reduced T4 monodeiodinating activity via rT3, which was approximately half of that in others. These results indicated that there existed a threshold for activating rT3 pathway in hyperthyroxinemic state, and activity of which appeared to differ considerably in individuals. It seemed that serum T4 concentration could be regarded as a factor regulating peripheral T4 monodeiodination via T3 or rT3 pathway.

(3) Initiation of hGH therapy induced decrease in serum T4 and rT3 levels increase in T3 in patients with GH deficiency. Associated hypothalamic hypothyroidism exaggerated these changes. In consideration of reciprocal changes in serum T3 and rT3 levels, GH appeared to accelerate peripheral conversion of T4 to T3 in these patients at an early stage of GH therapy.