



非甲状腺疾患患者血中のInhibitor of Extrathyroidal Conversion (IEC) に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 源馬, 理恵子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1348

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 7 1 号	学位授与年月日	平成 元年 3 月 1 7 日
氏 名	源 馬 理恵子		
論文題目	非甲状腺疾患患者血中の Inhibitor of Extrathyroidal Conversion(IEC)に関する研究		

非甲状腺疾患患者血中の Inhibitor of Extrathyroidal Conversion (IEC) に関する研究

論文の内容の要旨

1. はじめに

非甲状腺疾患患者では、臨床的には euthyroid だが、甲状腺ホルモン値の異常、特に T3 低値を認めることがあり、その機序としては、末梢での T4 から T3 への転換障害が主因と考えられている。1985年、Chopra 等は、集中治療室の重症患者の血清エーテル抽出物中に、T4 から T3 への転換を阻害する inhibitor of extrathyroidal conversion (IEC) が存在することを指摘し、low T3 発生機序における IEC の意義を報告した。

今回我々は、軽症ないし中等症患者に見られる low T3 についても同様の機序があるかどうかを明らかにする目的で、血中 IEC を測定し、甲状腺機能との関連性につき検討した。また、疾患別の IEC 出現率、臨床経過に伴う IEC の推移についても検討したので報告する。

2. 方法

Chopra 等の方法 (J Clin Endocrinol Metab, 60:666, 1985) に準じて、ラット肝ホモジネートと T4 を用いた in vitro の T3 産生系に、患者あるいは健常人の血漿エーテル抽出物を加え、T3 産生量を測定し、健常人 T3 産生量に対する患者 T3 産生量を %T3 産生量とした。%T3 産生量が 72.7% (健常人の際の平均値 - 2 標準偏差) より少ない場合を IEC 陽性とした。

3. 対象

健常人 22 例 (N 群)、甲状腺疾患以外の一般入院患者 140 例を対象とした。入院患者のうちわけは、肝硬変 37 例、糖尿病 48 例、呼吸不全 15 例、慢性腎不全 10 例、その他 30 例である。

4. 成績

1) 血清 T3 濃度により分類した非甲状腺疾患患者における甲状腺機能および IEC 出現率

患者を血清 T3 により I 群 ($T3 \geq 80 \text{ ng/dl}$)、II 群 ($80 > T3 \geq 50$) および III 群 ($50 > T3$) に分けると、血清 T3 は、N 群: 136 ± 32 , I 群: 112 ± 33 , II 群: 68 ± 8 , III 群: 33 ± 13 と各群間に有意差を認めた。IEC 陽性率は、I 群: 23.4%, II 群: 41.9%, III 群: 43.8% と、血清 T3 が低い群ほど高かった。

2) 生存例と死亡例の甲状腺機能および IEC 出現率

死亡例が 8 例あり、いずれも III 群に属していた。III 群で生存 24 例 (S 群) と死亡 8 例 (NS 群) を比較すると、血清 T3 は、S 群: 38 ± 10 , NS 群: 20 ± 11 と NS 群で有意に低値であり、IEC 陽性率は、S 群: 37.5%, NS 群: 62.5% と NS 群で高率であった。

3) 血清 T3 と %T3 産生量との関係

a. 全症例における検討

全症例における血清 T3 と %T3 産生量の間には一定の相関関係を認めなかった。

b. 基礎疾患別の検討

肝硬変群では両者の間に正の相関関係 ($r = 0.41$) を認めたが、糖尿病群、呼吸不全群および慢性腎不全群では有意の関係を認めなかった。

4) low T3 患者の基礎疾患別の甲状腺機能および IEC 出現率

low T3 を示した II・III 群で、肝硬変 (L 群)、糖尿病 (D 群)、呼吸不全 (R 群) および慢性腎不全 (C 群) の 4 疾患群につき疾患別に検討した。血清 T3 は、L 群: 49 ± 21 , D 群: 64 ± 11 , R 群 40

± 22, C群: 63 ± 15であり IEC陽性率は、L群: 60.9%, D群: 47.6%, R群: 16.7%, C群: 16.7%であった。

5) 糖尿病の治療経過に伴う甲状腺機能および IEC の推移

経過を追った糖尿病 9 例につき、インシュリン治療前後で比較した。治療による耐糖能の改善に伴い、血清 T₃ は、69 ± 27 から 88 ± 35 と上昇し、IEC陽性例は 7 例 (77.8%) から 1 例 (11.1%) に減少した。治療後も IEC陽性例では、血清 T₃ の改善も認められなかった。

5. 結語

軽症ないし中等症例を含む非甲状腺疾患患者において、low T₃ の機序の一因として IEC の関与が示唆された。さらに、その関与の程度は、肝硬変群・糖尿病群で高く、呼吸不全群・慢性腎不全群で低く、基礎疾患により関与の程度が異なる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

非甲状腺疾患のうちに、臨床的には甲状腺機能正常でも血清甲状腺ホルモン、特にトリヨードサイロニン (T₃) の濃度の低下を示すものがあり、低 T₃ 症候群とよばれている。

この原因の一つとして、Chopra ら (1985) は集中治療室で治療されている重症例の血清エーテル抽出物中にラット肝ホモジネートを用いた *in vitro* の系でサイロキシン (T₄) から T₃ への転換を阻害する inhibitor of extrathyroidal conversion (IEC) が存在することを報告した。申請者は、より軽症ないし中等症の低 T₃ 症候群について Chopra らの方法により IEC を測定し、健常対照人血清の T₃ 産生量に対する患者血清の T₃ 産生量の比を測定し、この % T₃ 産生量を IEC の指標として、患者血清について IEC (% T₃ 産生量) と、RIA 法によって測定した T₄, T₃, reverse T₃ (r T₃) および TSH との関連を検討した。

対象として、正常成人 22 例、肝硬変 37 例、糖尿病 48 例、呼吸不全 15 例、慢性腎不全 10 例を含む非甲状腺疾患患者 140 例を検討し、IEC の出現率と、その測定値、血清甲状腺ホルモン測定値との関連を検討した。

この研究の結果、

1. 患者を血清 T₃ 濃度により 3 群に分け、IEC の出現率をみると、血清 T₃ が低い群ほど IEC 陽性率が有意に高いことが示された。
2. 特に T₃ 濃度 50 ng/dl 以下の群をみると、死亡群では生存群に対して血清 T₃ 濃度は有意に低く、IEC 陽性率は有意に高かった。
3. 全症例については IEC 測定値と血清 T₃ との相関関係を認めなかったが、肝硬変群のみで両者間に有意の正相関を認めた。
4. T₃ 低値を示す非甲状腺疾患では IEC 陽性率は肝硬変 (60.9%), 糖尿病 (47.6%), 呼吸不全 (16.7%), 慢性腎不全 (16.7%) で基礎疾患により差が認められた。
5. 糖尿病患者では糖尿病のコントロールの改善とともに IEC の陰性化と T₃ の上昇が認められた。
6. この方法による IEC は肝、腎に存在する iodothyronine-5'-deiodinase I 型を阻害するものであることを示しているが、その程度、動態は基礎疾患やその重症度により差のあることが明らかになった。

以上の成果に対し、

1. 5'-deiodinase I 型, II 型の差異と低 T₃ 症候群における甲状腺機能調節における意義
 2. IEC 測定に関する問題点
 3. IEC の本態、特に thyroid hormone binding inhibitor (THBI) との関係について
 4. 生理活性物質の分離精製と活性物質の追跡法について
 5. IEC 検出不能例における低 T₃ の機序
 6. 疾患群と対照群における年齢差とその解釈
- などについて質疑が行われたが、申請者は IEC と甲状腺機能との相関に関し、適切な回答を行い、また、今後検討すべき問題点を指摘した。

本研究は、従来、報告のほとんどなかった軽度から中等症の低T₃症候群について、IEC陽性率、疾患差などを明らかにしたもので、審査委員会は全員一致でこの研究が学位授与にふさわしいものと判定した。

論文審査担当者	主査	教授	五十嵐	良雄			
	副査	教授	市山	新	副査	教授	藤瀬裕
	副査	教授	山崎	昇	副査	講師	菱田明