



Plasma Free Fatty Acids, Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of T4 to T3 and Thyroid Hormone Binding Inhibitor in Patients with Various Nonthyroidal Illnesses

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 良知 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1434

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 157号	学位授与年月日	平成 5年11月 5日
氏 名	鈴木 良知		
論文題目	Plasma Free Fatty Acids, Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of T_4 to T_3 and Thyroid Hormone Binding Inhibitor in Patients with Various Nonthyroidal Illnesses (種々の非甲状腺疾患患者における血中 FFA,IEC および THBI に関する研究)		

医学博士 鈴木良知

論文題目

Plasma Free Fatty Acids, Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of T_4 to T_3 , and Thyroid Hormone Binding Inhibitor in Patients with Various Nonthyroidal Illnesses

(種々の非甲状腺疾患患者における血中 FFA, IEC および THBI に関する研究)

論文の内容の要旨

[はじめに] nonthyroidal illness (NTI) 患者では、臨床的には euthyroid であるが、時に甲状腺ホルモン値の異常を認める事があり、特に T_3 の低値を認めることが多く、low T_3 症候群あるいは euthyroid sick syndrome と呼ばれている。この甲状腺機能異常の成因として(1)甲状腺ホルモンと結合タンパクとの結合阻害物質 thyroid hormone binding inhibitor (THBI) の存在、(2)末梢での T_4 から T_3 への転換阻害物質 inhibitor of extrathyroidal conversion (IEC) の存在、(3)甲状腺結合タンパクの減少、(4)視床下部-下垂体-甲状腺系の調節障害などがいわれている。そのうち(1) THBI と(2) IEC はエーテル抽出物質であり、遊離脂肪酸 free fatty acid (FFA) が関与していると考えられている。我々は、種々の NTI 患者における血中甲状腺ホルモン、THBI、IEC、FFA を測定し、それぞれの相互関係、low T_3 または low T_4 との関連および基礎疾患による差異について検討した。

[対象] 糖尿病 (DM) 35例、肝硬変 (LC) 33例、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 17例、慢性心不全 (CHF) 14例を対象とした。

[方法]

1) THBI の測定 charcoal にて T_4 を除去したヒトプール血清と $^{125}\text{I}-T_4$ との結合に対する患者血漿エーテル抽出物の阻害をみるもので、この際、遊離型の $^{125}\text{I}-T_4$ を抗 T_4 抗体に結合させ生じた ^{125}I -抗 T_4 抗体複合物を第2抗体で分離した。 T_4 除去ヒトプール血清と $^{125}\text{I}-T_4$ との結合に及ぼすエーテル抽出物の結合阻害の程度を THBI index で表し、正常コントロールにおける際の平均 + 2 SD である 1.50 以上を示す場合、THBI 陽性とした。

2) IEC の測定 ラット肝ホモジネートと T_4 を用いた in vitro の T_3 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、 T_3 産生量を測定し、健常人 T_3 産生量に対する患者 T_3 産生量を % T_3 産生量とした。% T_3 産生量が 72.7% (mean - 2 SD) 以下の場合を IEC 陽性とした。

[結果]

(1) 血清 T_3 濃度により分類した NTI 患者における甲状腺機能 血清 T_3 濃度より患者を I 群 ($T_3 < 50 \text{ ng/dl}$)、II 群 ($50 \leq T_3 < 80$)、III 群 ($80 \leq T_3$) に分類すると血中 T_4 (I 群: $6.1 \mu\text{g/dl}$ 、II 群: 8.3 、III 群: 9.2)、 FT_3 (I 群: 1.25 pg/ml 、II 群: 2.42 、III 群: 3.30)、 FT_4 (I 群: 0.78 ng/dl 、II 群: 1.06 、III 群: 1.17) であり low T_3 の程度が強い群ほど T_4 、 FT_3 、 FT_4 は有意に低値であった。 rT_3 は I 群: 49.8 ng/dl 、II 群: 32.9 、III 群: 28.4 と low T_3 の程度が強い群ほど増加していた。

(2) 血清 T_3 、 T_4 濃度により分類した NTI 患者の THBI、IEC および FFA THBI index は I 群: 2.20 、II 群: 1.88 、III 群: 1.62 と low T_3 の程度が強い群ほど高値であり、THBI 陽性率も I 群: 85.0% 、II 群: 68.3% 、III 群: 47.4% と low T_3 が強い群ほど高かった。また low T_4 群での THBI index は 2.42 であり正常 T_4 群に比べ有意に高かった。% T_3 産生量は I 群: 57.7% 、II 群: 69.6 、III 群: 83.3 であり、IEC 陽性率もそれぞれ 80.0% 、 53.7% 、 34.2% であり、THBI と同様の傾向があった。FFA は I

群：0.91mmol/l、Ⅱ群：0.65、Ⅲ群：0.54であった。THBI index、% T_3 産生量およびFFAの3者の間には有意な相関関係が認められた。しかしTHBI indexと T_4 、% T_3 産生量と T_3 の間には相関関係は認められなかった。

(3)各疾患によるその患者背景とTHBI、IECおよびFFA各疾患を T_3 値が80ng/dl未満のlow T_3 群と80以上の2群に分け検討した。DM患者では、low T_3 群ほどHbA1cが高く、糖尿病のコントロール不良時期が長いものほどlow T_3 を呈していた。また、これらの患者は糖尿病のコントロールが改善した時期には T_3 は増加し、THBI index、% T_3 産生量およびFFAも改善した。LC患者では血清Alb値が低い群では T_3 が低値であった。COPD患者ではlow T_3 群では動脈血液ガスの $PaCO_2$ は高値であった。CHF患者ではlow T_3 群ほど左室機能は低下していた。DM、LC患者ではlow T_3 群でTHBI、IECの陽性率が高かった。しかし、COPD患者ではTHBI、IECの陽性率は低く、FFAも他疾患に比べ低値であった。CHF患者では T_3 値に関係なくTHBI、IECの陽性率は高くFFAも高値であった。

[考察および結語]

NTI患者において種々の程度の血中甲状腺ホルモンの異常が認められ、low T_3 の程度の強いものほど、血中 T_4 、 FT_3 、 FT_4 は低値であり逆に rT_3 は高値であった。この甲状腺機能異常の成因として、THBI、IECの存在が示唆され、いずれもFFAが関与しているものと考えられた。しかし、THBIと T_4 、IECと T_3 の間には相関はなく、他の因子も関与しているものと考えられた。エーテル抽出性THBIおよびIECの関与はDM、LC患者では強く、逆にCOPDやCHF患者ではその関与は弱いものと考えられ、基礎疾患によってlow T_3 の機序は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 nonthyroidal illness (NTI) の患者の中には、血中甲状腺ホルモン、特に tri-iodothyronine (T_3) の低下を認めるものがあり、low T_3 症候群あるいは euthyroid sick syndrome とよばれている。

この状態を惹起する物質として、血中に1) 甲状腺ホルモンとその結合蛋白との結合阻害物質 thyroid hormone binding inhibitor (THBI) や、2) 末梢での thyroxine (T_4) から T_3 への転換 (deiodinase) の阻害物質 inhibitor of extra thyroidal conversion (IEC) が存在することが報告されている。THBI も IEC も血清のエーテル抽出物中に存在するので、同じくエーテルで抽出される遊離脂肪酸 free fatty acids (FFA) がその本態ではないかとの推定も行われている。

申請者は、従来から low T_3 症候群の発症しやすいとされている4種類の疾患群について、血清甲状腺ホルモン、TSH、FFA 濃度、THBI、IEC の間の関係を検討し、THBI、IEC が low T_3 症候群の原因であると考えられる疾患と、関係が考えにくい疾患のある事を明らかにし、同時に FFA との間の相関関係を検討した。

対象は糖尿病 (DM) 35例、肝硬変 (LC) 33例、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 17例、慢性心不全 (CHF) 14例の、4種類の NTI 99例である。THBI、IEC は Chopra の方法により測定し、それぞれ THBI index、% T_3 産生量をもって表し、対照の1.50以上、72.7%以下を陽性と判定した。

その結果、1) NTI 全例を対象として、血清 T_3 濃度により I 群 ($T_3 < 50 \text{ ng/dl}$)、II 群 ($50 \leq T_3 < 80$)、III 群 ($80 \leq T_3$) に分類すると、血中 T_4 、free T_4 (FT_4)、free T_3 (FT_3) は $I < II < III$ であり、 T_3 の低い群ほど低かった。逆に reverse T_3 (rT_3) は鏡像を示した。2) THBI index、%

T₃産生量、FFA濃度についてもⅠ>Ⅱ>Ⅲであり、T₃の低い群ほどこの三者は高値を示す事が判明した。またT₄の低い群(T₄<5.2μg/dl)と正常値の群に分けてみると、THBI indexはT₄の低い群に有意に高かった。THBI index、% T₃産生量およびFFAの三者の間には有意の相関関係が認められた。しかし、THBI indexとT₄、% T₃産生量とT₃の間には有意の相関が認められなかった。

3) 各疾患については、血清T₃濃度80ng/dl以下の低値群と、80以上のT₃正常の2群に分けて比較した。DMでは、T₃低値群の方が、TBHIおよびIECの陽性率、FFAが高く、またHbA1cが高かった。糖尿病のコントロールが改善するとT₃は増加し、THBI index、% T₃産生量、FFAも改善した。LCでもT₃低下群でTHBIおよびIECの陽性率、FFAが高く、また血清アルブミン(Alb)が低値であった。COPDでは、THBIおよびIECの陽性率も低く、FFAも高くなかった。T₃低値群では、動脈血液ガスのPaCO₂が高値であった。CHFではT₃に関係なくTHBIおよびIECの陽性率、FFAが高かった。T₃低下群では左室機能(左室 ejection fraction)が低値を示した。

以上の結果から、1) NTI全体でみると、T₃低値にはTHBI、IECの存在が考えられ、FFAが関係していると推定される。2) DM、LCのT₃のT₃低値の原因はTHBI、IEC、FFAの増加が観察され、それらの関与の推定されるが、COPDやCHFではそれらの関与が考えにくい。3) 4種類のNTIについて、それぞれ原疾患の病態、つまりDMでは糖尿病のコントロールが悪いこと、LCでは血清Albの低値、COPDでは動脈血PaCO₂高値、CHFでは左室機能の低下がT₃の低値と関連があり、THBI、IEC、FFAが強く関係する疾患と余り関係がない疾患とがある事が判明した。

以上の研究成果に対し、

1) THBI、IECとFFAとの関係についての説明

2) 対象疾患群の重症度により、T₃、T₄、THBI、IECなどの変化に違いが起きないか

3) low T₃症候群は、これらの原疾患の治療と予後に如何に関係があるか

について質疑が行われた。申請者は、人に対する1) 脂質投与の状態におけるこれらのパラメーターの変化、2) 絶食ラットのlow T₃症候群におけるIEC、THBIの経過などの他の自験成績を引用しながら、本研究の結果と立論の妥当性を説明した。

本論文は、low T₃症候群におけるIEC、THBI、FFAの病因論について、これを糖尿病、肝硬変症については適用し得るが、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全については適用しがたい事、またNTIにおけるT₃低下の状態はむしろ、原疾患の何らかの検査パラメーターの悪化と良く相関している事を明らかにした点において優れたものと判定した。

以上によって本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしいものと、全委員が一致して評価した。

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 菅 野 剛 史

副査 講師 伊 藤 光 泰 副査 講師 田 港 朝 彦