

甲状腺ホルモン補充療法中の甲状腺機能低下症患者に おける TSH 分泌, 脂質代謝および心機能

山内 恵 史
信州大学医学部老年医学教室
(主任: 山田隆司教授)

Effects of Treatment with Thyroxine on Pituitary TSH Secretion, Lipid and Heart Action in Patients with Hypothyroidism

Keishi YAMAUCHI

Department of Gerontology, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Takashi YAMADA)

The effects of thyroxine (T_4) treatment on lipid, the pituitary thyrotroph cells and the heart were studied in 80 female patients with hypothyroidism. During the initial 12 months of T_4 treatment, serum T_4 , triiodothyronine (T_3), thyroid stimulating hormone (TSH), and lipid concentrations were normalized by relatively small doses of T_4 in mild hypothyroidism, while serum T_4 , T_3 , and lipid concentrations were normalized by moderate dose of T_4 in moderate and severe hypothyroidism. However, serum TSH and the volume of sella turcica did not return to normal until these doses of T_4 had been maintained for 48-54 months.

Systolic time intervals (ET/PEP) can be used to discriminate between chronic hyperthyroid and hypothyroid states. This is also true when an acute increase of metabolic state in the heart is produced by a rapid increase of therapeutic dose of T_4 . ET/PEP was disproportionally elevated in about 40% of chronically treated hypothyroid patients with normal serum T_3 , T_4 , and TSH levels which had been maintained over 48-54 months. Since reciprocal relationship between free T_4 and TSH levels was maintained in all treated patients, elevated ET/PEP with normal TSH levels indicates that the heart is more sensitive to thyroid hormone than the pituitary thyrotroph cells in 40% of treated hypothyroid patients. *Shinshu Med. J.*, 33: 499-507, 1985

(Received for publication June 10, 1985)

Key words: hypothyroidism, thyroxine treatment, TSH, TRH test, systolic time intervals (ET/PEP)

甲状腺機能低下症, サイロキシン治療, 甲状腺刺激ホルモン, TRH テスト, 心収縮能 (ET/PEP)

I はじめに

甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモンの合成および分泌不全により, 血中甲状腺ホルモン値が低下し, 身体諸臓器に種々の影響を与える疾患である¹⁾²⁾。

本症の治療は, 甲状腺ホルモン (サイロキシン: T_4) を補充することで行われるが, 当初より必要充分

量(維持量)の投与は, 狭心症, 心筋梗塞を誘発することがあるとされている³⁾。この為, 一般には, T_4 投与を少量より始め, 以後漸増し, 維持量に移行する治療法がとられる⁴⁾。従来, 維持量の決定に特別な注意は払われなかったが, 最近血中トリヨードサイロニン (T_3), T_4 , 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 値を正常化させる量が維持量と見なされるようになった⁵⁾⁻⁷⁾。特

に血中 TSH は、鋭敏な目安で下垂体の TSH 産生細胞への甲状腺ホルモン作用の過不足を敏感に反映すると考えられている⁸⁾。しかし、甲状腺ホルモンが全身の末梢細胞に作用し重要な作用を発揮すると考えると、単に下垂体の TSH 分泌が鋭敏なことだけを利用し、TSH の正常化する T_4 量をもって維持量としてよいか疑問である。特に甲状腺ホルモンの重要な作用の場である心臓では、TSH 値に基づいて決定した T_4 維持量が果たして過不足のない量であろうか。

今回、 T_4 治療中の甲状腺機能低下症患者について従来から治療の目安とされてきた TSH、トルコ鞍容積、血中脂質測定を行う一方、新たに心収縮能 ET/PEP の測定を併せ行い、これらを比較した結果、心収縮能がより敏感であり、重要であることが明らかとなった。この事実は甲状腺機能低下症の治療について、新しい基準を提供する重要な臨床的事実であり、ここにその概略を報告する。

II 研究対象および方法

A 対 象

本研究は80例の女性の原発性甲状腺機能低下症患者、11例の正常女性および8例の女性の甲状腺機能亢進症患者を対象とした。甲状腺機能正常、機能亢進および低下は臨床症状、内分泌学的検査に基づいて決定された。個々の研究計画は次のごとくである。

1 T_4 治療と ET/PEP の経時的観察：4例の原発性甲状腺機能低下症の患者に T_4 を投与し、経時的に血中 T_3 , T_4 , TSH, 心収縮能 ET/PEP を追跡した。

T_4 の投与法は最初10~15 μ g の T_4 を1日1回投与し、2週間ごとに10~15 μ g ずつ T_4 投与量を増加してゆき、正常中央値付近の T_3 (105-145ng/dl), T_4 (7-10.5 μ g/dl) 値を維持するよう増量した。

2 長期間 T_4 治療と TSH 分泌および血中脂質：68例の原発性甲状腺機能低下症の患者の血中 T_3 , T_4 , 脂質、トルコ鞍容積および心収縮能 ET/PEP を T_4 投与開始後、長期間(48~54カ月)に亘り検討した。

T_4 投与法は1の場合と同様に行ったが、4カ月以内に血中 T_3 , T_4 は全例において正常中央値付近となった。なお一部の患者で血中 TSH 高値がみられたが、これに関連なく全経過中正常中央値付近の T_3 , T_4 値を維持するよう治療を継続した。 T_3 , T_4 , TSH は4週ごとに測定した。TRH (TSH放出ホルモン) テストは、治療前、治療後5カ月、10~12カ月、48~54カ月に実施した。血中コレステロール、トリグリセ

リド、トルコ鞍容積は、治療前、治療後10~12カ月、48~54カ月に測定した。また血中遊離 T_4 , ET/PEP を治療開始後48~54カ月に測定した。

B 方 法

1 血中 T_3 , T_4 , 遊離 T_4 , TSH, コレステロール、トリグリセリドの測定：血中の甲状腺および下垂体ホルモン値はラディオイムノアッセイ法 (RIA) で測定された。正常値は T_3 84~180ng/dl, T_4 5.1~12.8 μ g/dl, 遊離 T_4 0.78~2.11pg/dl, TSH 基礎値0~10 μ U/ml である。TRH テスト時には、TRH500 μ g が筋注され、前および30, 60, 90, 120分後に採血し、この血中 TSH は RIA により測定された。

血中コレステロール、トリグリセリド値は自動分析器により測定された。

2 心収縮能 ET/PEP：同時的に測定された心電図、心音図、頸動脈波により、ET/PEP [駆出期 (ejection time: ET)]/[駆出前期 (pre-ejection period: PEP)], を計測し、心収縮能の指標とした(図1)⁹⁾。

駆出期 (ET) は、大動脈弁開放から閉鎖までを示し、駆出前期 (PEP) は、Q波の始まりから、大動脈弁閉鎖までの全収縮期より駆出期を引いた値である。

なお、ET/PEP は Weissler らの研究¹⁰⁾ により、心拍出力、1回拍出力に相関することが示されている。

3 トルコ鞍容積：トルコ鞍の容積の測定は Yamada ら¹¹⁾ の先きの報告のごとく実施された。

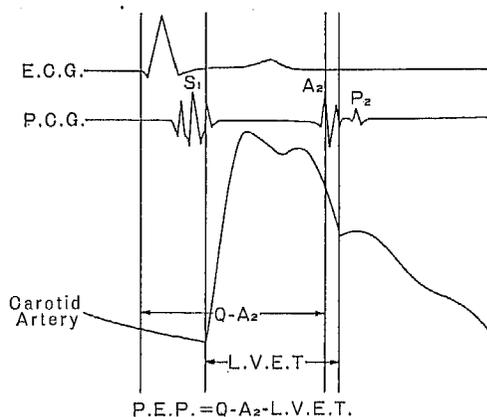


Fig. 1 Schematic illustration of measurement of systolic time intervals (ET/PEP).

E. C. G. = electrocardiogram

P. C. G. = phonocardiogram

III 結 果

A 甲状腺ホルモン投与初期に前胸部痛を訴えた甲状腺機能低下症患者の血中 T₃, T₄, TSH と心収縮能 ET/PEP

T₄ 投与初期に前胸部痛を訴えた甲状腺機能低下症患者の1例の経過を示すと図2のごとくである。T₄ 1日投与量を 37.5μg から 50μg に、50μg から 75μg に増量した時点(図2 ↓)で、前胸部痛が出現し、同時に ET/PEP が急激に上昇していた。なお前胸部痛の持続が短時間の為、心電図的に狭心症であることの証明はなされなかった。

さらに TSH と ET/PEP の関係を長期間観察した3例についてみると(図3), T₄ 1日投与量を 25, 37.5, 50, 75μg と増加するにつれ、血中 T₃, T₄ は徐々に上昇し、逆に TSH は次第に低下した。一方、ET/PEP は T₄ 増量時に一致して階段状に増加することが観察される。また ET/PEP の正常化(正常範囲 3.0-3.9)は血中 TSH の正常化に先がけて認められ、ET/PEP が鋭敏な指標であることを示すと思われる。これらの例においても3例中2例に T₄ 投与量を 37.5

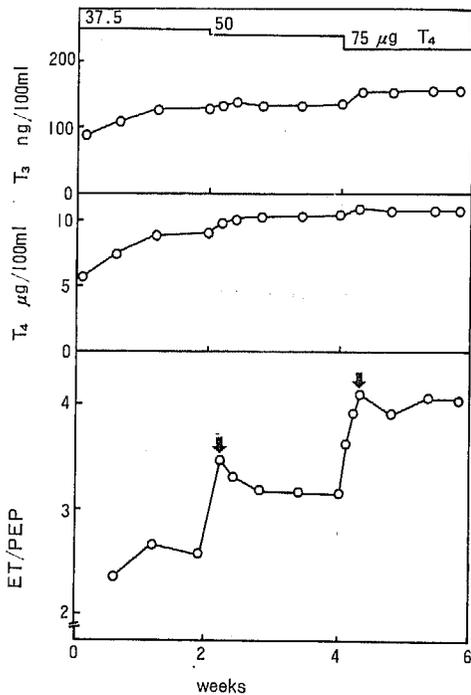


Fig. 2 Time course of T₄ treatment in a patient with chest pain. Patient=52-year-old female.

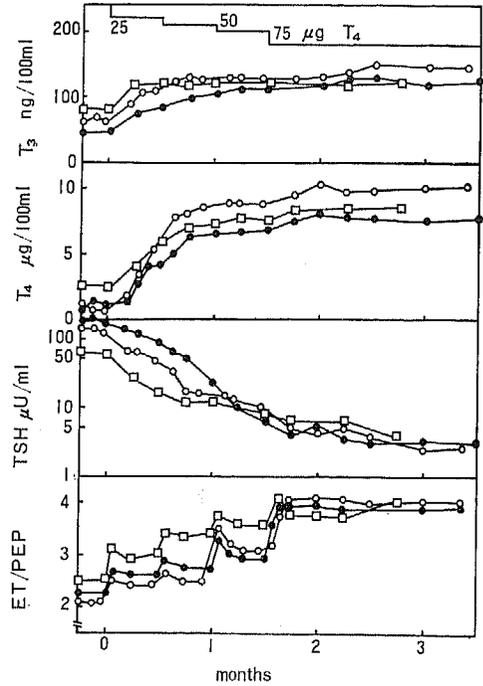


Fig. 3 Stepwise elevation of ET/PEP as compared with gradual changes of T₃, T₄, TSH in 3 hypothyroid patients.

μg から 50μg,あるいは 50μg から 75μg に増量した際前胸部痛が認められた。第1例と同様前胸部痛の持続が短期の為、心電図上狭心症は証明されなかった。

B 甲状腺機能低下症患者治療中の血中 T₃, T₄, TSH, 脂質およびトルコ鞍容積

甲状腺機能低下症の患者を治療前の血中 T₄ 値によって、A群(T₄, 2.0μg/dl以下), B群(T₄, 2.0μg/dl以上 4.0μg/dl以下), C群(T₄, 4.0μg/dl以上)の3群に区分した(表1)。

T₄ の漸増により、3~4ヵ月で大体正常中央値の血中 T₃, T₄ が得られ、この際の T₄ 投与量を維持量としたが、その T₄ 投与量は、A群で 97±6μg/day, B群で 81±5μg/day, C群で 73±4μg/day であった。T₄ 投与開始5ヵ月で、血中 TSH 値は、治療前の値に比べ全群で減少していた。しかしA, B群の TSH 基礎値はまだ正常より高く、一方C群では TSH 基礎値は正常であるが、TRH による TSH の反応は正常以上の高値を示した。T₄ 投与開始10~12ヵ月で T₃, T₄ は全群とも、正常中央値付近であったが、A, B群では5ヵ月に比して低下してはいるものの TSH 基礎値、TRH 後の TSH 値は依然としてともに高値を示

Table 1 Effects of treatment with thyroxine (T_4) on serum T_4 , triiodothyronine (T_3), TSH, the volume of sella turcica and serum cholesterol and triglyceride in patients with hypothyroidism

Group	T_4 $\mu\text{g/dl}$	T_3 ng/dl	TSH $\mu\text{U/ml}$ TRH $500\mu\text{g im}$		volume of sella turcica mm^3	cholesterol mg/dl	triglyceride mg/dl	mainte- nance dose T_4 , $\mu\text{g/day}$	dose T_4/kg weight $\mu\text{g/day}$
			before	after					
Before treatment									
A	1.0 ± 0.1	42 ± 6	212 ± 38	915 ± 122	1127 ± 93	$310 \pm 16(j)$	$201 \pm 27(n)$		
B	2.7 ± 0.2	71 ± 9	110 ± 23	530 ± 118	901 ± 87	$258 \pm 15(k)$	145 ± 18		
C	5.3 ± 0.2	103 ± 5	32 ± 6	181 ± 20	851 ± 37	225 ± 14	102 ± 10		
5 months after starting T_4 treatment									
A	7.8 ± 0.6	121 ± 15	37 ± 8	192 ± 42				97 ± 6	1.9 ± 0.2
B	7.2 ± 0.7	111 ± 7	34 ± 7	123 ± 51				81 ± 5	1.6 ± 0.1
C	7.3 ± 0.3	119 ± 11	5 ± 2	65 ± 17				73 ± 4	1.3 ± 0.1
10-12 months after starting T_4 treatment									
A	8.0 ± 0.1	118 ± 8	30 ± 3	149 ± 30	$957 \pm 71(g)$	$242 \pm 14(l)$	$153 \pm 17(o)$	97 ± 6	2.0 ± 0.1
B	7.9 ± 0.4	112 ± 6	$15 \pm 3(a)$	$100 \pm 19(d)$	$900 \pm 47(h)$	$198 \pm 12(m)$	142 ± 18	81 ± 5	1.7 ± 0.1
C	7.6 ± 0.3	119 ± 4	3 ± 1	25 ± 4	801 ± 37	212 ± 10	97 ± 11	73 ± 4	1.3 ± 0.1
48-54 months after starting T_4 treatment									
A	8.4 ± 0.4	115 ± 6	$11 \pm 3(b)$	$57 \pm 14(e)$	812 ± 69	218 ± 8	142 ± 14	97 ± 6	2.0 ± 0.1
B	7.9 ± 0.4	118 ± 7	3 ± 1	27 ± 7	703 ± 92	191 ± 16	119 ± 16	81 ± 5	1.7 ± 0.1
C	7.4 ± 0.2	114 ± 3	3 ± 1	26 ± 5	701 ± 27	196 ± 11	94 ± 10	73 ± 4	1.3 ± 0.1
Control									
	8.7 ± 0.4	124 ± 3	$3 \pm 1(c)$	$21 \pm 4(f)$	$712 \pm 20(i)$	197 ± 10	110 ± 12		

Patients with hypothyroidism were divided into 3 groups depending on serum T_4 concentrations before treatment: A: $T_4 < 2.0 \mu\text{g/dl}$, 22 patients, age: 49 ± 3 years, B: $2.0 \leq T_4 \leq 4.0 \mu\text{g/dl}$, 16 patients, age: 46 ± 4 years, C: $T_4 > 4.0 \mu\text{g/dl}$, 30 patients, age: 46 ± 3 years. Control: 11 subjects, age 47 ± 2 years. Each value is the mean \pm SE.

Statistical analysis: a vs c, d vs f, g vs i, j vs l, k vs m: $P < 0.0025$; b vs c, e vs f: $P < 0.05$; n vs o: not significant.

した。一方C群では、TSH 基礎値、TRH 後の TSH 値ともに正常化していた。トルコ鞍容積は治療前A群で最大、C群で最小、B群はその中間であった。治療10~12カ月でトルコ鞍容積はA群において有意ではないが縮小している。血中コレステロール、トリグリセリド値はB、Cで正常化した。A群ではコレステロール値がやや高値であった。 T_4 投与開始48~54カ月では、血中 T_3 、 T_4 値はすべての群で正常中央値付近であり10~12カ月の値と統計学的に有意差は認められなかった。TSH 基礎値および TRH 後の TSH 値はA群でやや高値を示したが、B、C群では、まったく正常化した。

C 長期間治療中患者の心収縮能 ET/PEP、 T_3 、 T_4 、遊離 T_4 および TSH

T_4 投与開始 48~54カ月に、68例中43例について、ET/PEP を測定した(表2)。心不全、高血圧、心房細動のある患者、あるいはジギタリス、 β -遮断剤、高

血圧薬を投薬されている患者は除いた。対照として、ET/PEP を6例の未治療の甲状腺機能低下症、8例の甲状腺機能亢進症の患者および11例の正常人で測定した(表2)。

正常人では(表2:F)、ET/PEP は 3.29 ± 0.08 であった。未治療の甲状腺機能亢進症の患者は有意に上昇しており(表2:E)、一方、未治療の甲状腺機能低下症の患者は低下していた(表2:D)。

T_4 投与開始48~54カ月の甲状腺機能低下症の3群では(表2:A,B,C はそれぞれ表1のA,B,C に対応する)、血中 T_3 、 T_4 、遊離 T_4 は正常であった。この3群を血中 TSH と ET/PEP を指標に細分化し、解析を行った。すなわちA群では、TSH 高値で正常 ET/PEP の患者が3例(A-a-1)、正常 TSH で ET/PEP 正常の患者が3例(A-a-2)、そして正常 TSH で ET/PEP 高値の患者が3例(A-b)であった。B群では16例中9例が正常 TSH で正常 ET/PEP であ

Table 2 Effects of thyroid hormone on serum TSH levels and ET/PEP in patients with hypothyroidism after 48-54 months of T₄ treatment

Group	No. of patients	free T ₄ pg/dl	Serum T ₄ μg/dl	T ₃ ng/dl	serum TRH before	TSH μU/ml 500μg im maximum	ET/PEP
A Severely hypothyroid	9						
a-1 Heart normal, TSH elevated	(3)	1.03±0.11	7.7±0.4	112±4	24.8±3.2	109.5±25.7	3.42±0.03
a-2 Heart normal, TSH normal	(3)	1.44±0.11	10.6±0.5	106±9	5.6±1.5	42.3±11.1	3.17±0.07
b Heart hyperactive TSH normal	(3)	1.54±0.19	9.8±1.1	123±9	1.7±0.7	14.7±1.1	4.98±0.51
B Moderately hypothyroid	16						
a Heart normal, TSH normal	(9)	1.43±0.14	7.9±0.4	117±4	2.5±0.5	27.7±6.8	3.49±0.11
b Heart hyperactive, TSH normal	(7)	1.47±0.12	8.0±0.7	120±7	3.8±1.0	25.4±5.2	4.99±0.14
C Mildly hypothyroid	18						
a Heart normal, TSH normal	(11)	1.37±0.41	7.9±0.4	113±4	3.6±0.6	26.7±4.3	3.38±0.10
b Heart hyperactive, TSH normal	(7)	1.44±0.12	8.4±0.6	114±7	2.6±0.9	21.5±5.4	4.81±0.23
D Untreated hypothyroid	6	0.62±0.07	4.7±0.7	92±11	19.7±2.4	253.3±88.9	2.52±0.13
E Untreated hyperthyroid	8	6.06±0.52	23.5±1.7	466±39	0	0	4.84±0.37
F Normal subjects	11	1.42±0.06	8.7±0.4	124±3	2.6±0.3	20.8±3.8	3.29±0.08

A, B, C; corresponding to A, B, C in Table 1. Each value is the mean±SE.
 Statistical analysis: ET/PEP E vs F, D vs F: p<0.0005

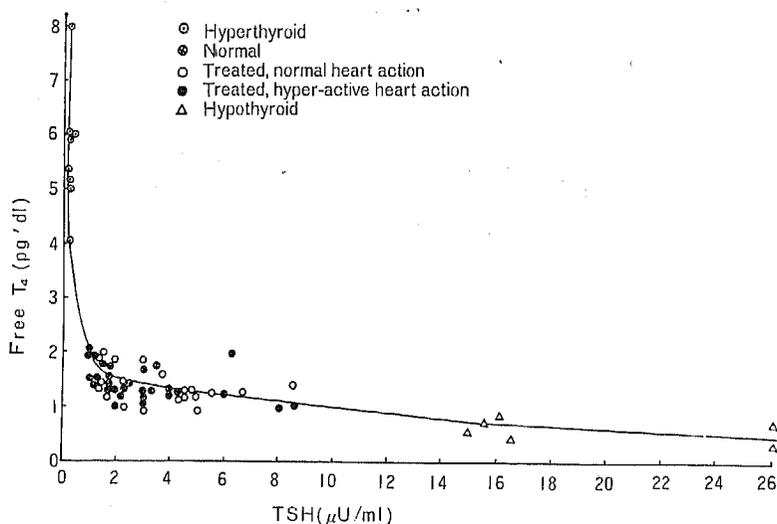


Fig. 4 Relationship between free T₄ and basal serum TSH levels in normal subjects, untreated hyperthyroid patients, hypothyroid patients treated with thyroxine and untreated hypothyroid patients.

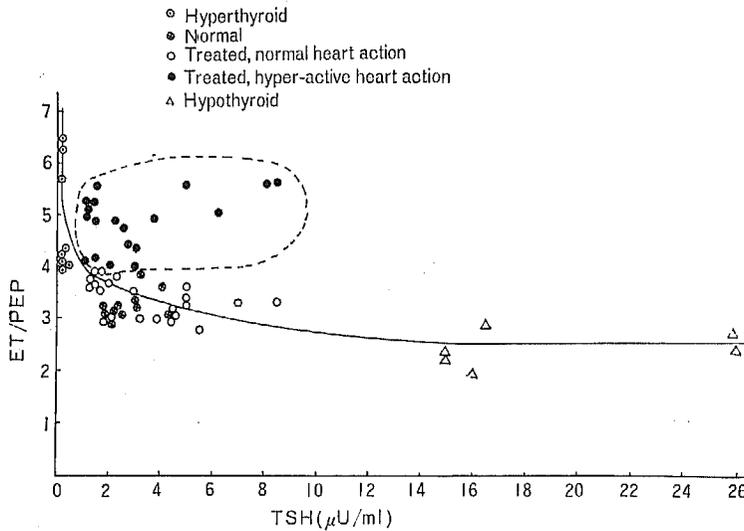


Fig. 5 Relationship between ET/PEP and basal TSH levels in normal subjects, untreated hyperthyroid patients, hypothyroid patients treated with T_4 and untreated hypothyroid patients.

り (B-a), そして残りが正常 TSH で ET/PEP が高値であった (B-b)。C 群では 18 例中 11 例が TSH 正常, ET/PEP が正常で (C-a), 残りが TSH 正常, ET/PEP が高値であった (C-b)。これらの患者において頻脈は認められなかったが, A-b の 1 人, C-b の 1 人が動悸 (特発性心房性頻拍症) を訴え, β -遮断剤の投与を受けた。

表 2 における長期治療中の患者および対照群の血中 TSH, 遊離 T_4 および ET/PEP の関係をグラフ化し, さらに検討を行った。血中 TSH 値と遊離 T_4 値は治療患者群, 対照群ともに逆相関を示した (図 4)。一方, TSH 値と ET/PEP の関係をみると (図 5), 対照群は 1 つの線上に位置し, 逆相関を示したが, 治療中の甲状腺機能低下症の患者は ET/PEP が正常例は前述の線上に位置するが ET/PEP が高値の患者の大部分は線上より外れていた。

IV 考 察

甲状腺機能低下症の患者を T_4 で治療した場合, 最も早く感知される従来の尺度は血中 T_3 , T_4 の変化である¹²⁾。しかし, そのような血中甲状腺ホルモンの変化は必ずしも細胞の代謝状態を反映するわけではない。したがって末梢の甲状腺ホルモン作用, 代謝状態

を正確に示す指標が必要とされる。これらは測定される尺度によって急速に出現するもの, 遅延して出現するものとさまざまであるが, ここでは脂質代謝, 下垂体甲状腺フィードバック機構および心臓の反応を 3 大別し, その経過, 状態を比較検討することとした。

まず脂質代謝についてみると, 従来から言われている様に¹³⁾⁻¹⁵⁾, 血中コレステロール, トリグリセリドは甲状腺機能低下症で上昇し, その程度は機能低下症の重症度にはほぼ平行することが判明した。 T_4 治療時, 比較的急速にこれらの異常値は解消され, 一見よき甲状腺機能の反映ともみなされるが, その下降機序の不明なことに加え, 個体差が大きなことや, 他の尺度, たとえば, 血中 TSH, ET/PEP などとの隔りが著しく, 直ちに甲状腺機能の尺度として用いることは困難と考えられた。

これに比べ下垂体甲状腺系のフィードバック機構は, T_4 治療時やや複雑な経過を示すことが判明した。従来唱えられてきた下垂体甲状腺系のネガティブフィードバック機構¹⁶⁾¹⁷⁾, すなわち血中甲状腺ホルモンの正常化した場合, TSH 基礎値および TRH に対する TSH の反応は速やかに正常化するという概念にまったく合致する現象は軽症の甲状腺機能低下症を T_4 で治療した場合のみに見られた。これに比べ重症の甲状

腺機能低下症を T₄ で治療した場合、血中 T₃, T₄, 遊離 T₄ がすべて正常化するにもかかわらず、TSH 基礎値はもちろん TRH 後の TSH 分泌は明らかに過剰反応を示し、一見フィードバック機構に矛盾するかのごとく反応を示した¹⁸⁾。しかし長期間に亘り治療を継続すると、こうした TSH の過剰は次第に解消し、数年をへて、初めてフィードバック機構と一致するホルモン動態が得られた。トルコ鞍の容積の変化¹⁹⁾²⁰⁾がほぼ TSH の異常回復経過に一致した態度を示すことから、甲状腺機能低下時増加した下垂体 TSH 産生細胞の減少に長時間を要すると考えられる。言い換えれば、個々の TSH 産生細胞は T₄ 治療で早期に正常な TSH 分泌能を示すが、TSH 産生細胞の異常な増加の為、血中 TSH 濃度の正常化に長期間を要するものと思われる。この考えが正しいとした場合、血中 TSH 濃度を T₄ 治療の尺度とすることは困難である可能性がある。しかしこの考えは幾多の臓器、組織、たとえば皮膚、肝臓、腎臓等で判断することが困難なため、我々は甲状腺ホルモンの過剰や欠乏に敏感な心臓の収縮能²¹⁾²²⁾を尺度とし、さらに検討を行うこととした。

図 2 および図 3 に示したごとく心臓の収縮能を示す ET/PEP はわずかな T₄ の増量によく反応し、急速な上昇を示し、その際狭心症様症状を示す患者がいることが判明した。こうした事実を考慮し、慎重な T₄ の増量を行うと前胸部痛を発症する患者はまったく認められなかった。T₄ 投与時 TSH の下降は前述のごとくゆるやかな点を考慮すると ET/PEP が最もよく細胞の甲状腺ホルモンに対する反応性を表現するものと考えられた。さらに前述した TSH の正常化する時期、すなわち T₄ 投与開始後 48~54 ヶ月に ET/PEP を測定すると約 40% の症例で異常な ET/PEP の上昇

が見られた。正常 TSH 値で ET/PEP が高値である例が T₃ 治療の患者で見られたという報告や²³⁾²⁴⁾、T₄ 治療中の患者の 12 例中 2 例に見られたという報告がある²⁵⁾。TSH が正常にもかかわらず、ET/PEP が高値であるということは、血中 TSH 値以上に ET/PEP が少なくとも心臓に関しては、細胞の T₄ に対する反応性をより鋭敏に示すばかりでなく、甲状腺ホルモンが過剰である可能性が示唆された。この理由は不明であるが、正常人は T₄ が甲状腺より持続的に分泌されるが、甲状腺機能低下症の患者は T₄ を 1 日 1 回経口投与されているという点等²⁶⁾²⁷⁾が考えられる。いずれにしても、今後の研究が必要である。

また前述したごとく肝臓、腎臓あるいは皮膚等においても TSH 正常化以前にその機能が正常化している可能性があるが、残念ながら現時点でこれを正確に測定する手技はない。いずれにしても生命の維持に最も重要な働きをなす心機能すなわち ET/PEP を尺度として T₄ 治療を行うことが重要であり、ことに動脈硬化の著しい高齢の甲状腺機能低下症の患者を治療するにあたって²⁸⁾、常に留意しなければならない。

V 結 論

甲状腺機能低下症の患者の治療は、甲状腺ホルモン投与に際し、従来よりの血中 T₃, T₄, TSH に加え、心収縮能 ET/PEP を測定し、その正常化を一指標とする。

稿を終るに臨み、終始懇篤なる御指導御校閲を賜りました山田隆司教授に深謝します。また、御助言、御協力をいただきました高須信行助教授に感謝します。

本論文の要旨は、第 58 回日本内分泌学会 秋季大会 (1985 年 10 月 11 日) に発表した。

文 献

- 1) Williams, R. H. : Textbook of Endocrinology 6th ed., p. 208, Saunders Co., Philadelphia 1981
- 2) DeGroot, L. J., Larsen, P. R. and Stanbury, J. B. : The Thyroid and its Diseases 4th ed., pp. 546-549, Willy Medical Pub., New York, 1984
- 3) Smith, C. J. : Angina pectoris and myocardial infarction as complications of myxedema, with especial reference to danger of treatment with thyroid preparations. Am Heart J, 15 : 652-661, 1938
- 4) Williams, R. H. : Textbook of Endocrinology 6th ed., pp. 222-224, Saunders Co., Philadelphia, 1981
- 5) Cotton, G. E., Gorman, C. A. and Mayberry W. E. : Suppression of thyrotropin (h-TSH) in serums of patients with myxedema of varying etiology treated with thyroid hormones. N Engl J Med, 285 : 529-533, 1971

- 6) Stock, J. M., Surks, M.I. and Oppenheimer, J.H. : Replacement doses of 1-thyroxine in hypothyroidism. *N Engl J Med*, 290 : 529-533, 1974
- 7) Evered, D., Young, E. T., Ormston, B. J., Menzies, R., Smith, P.A. and Hall, R. : Treatment of hypothyroidism : a reappraisal of thyroxine therapy. *Br Med J*, 3 : 131-134, 1973
- 8) Synder, P. J. and Utiger, R. D. : Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J Clin Invest*, 51 : 2077-2085, 1972
- 9) Margolish, C. : The significance of ejection period/tension period as a factor in the assessment of cardiac function and as a possible diagnostic tool for the uncovering of silent coronary heart disease. *Dis Chest*, 46 : 706-713, 1964
- 10) Wessler, A. M., Harris, W. S. and Schoenfeld, C. D. : Bedside techniques for the elevation of ventricular function in man. *Am J Cardiol*, 23 : 577-583, 1969
- 11) Yamada, T., Tsukui, T., Ikejiri, K., Yukimura, Y. and Kotani, M. : Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 42 : 817-822, 1976
- 12) Maeda, M., Kuzuya, N., Masuyama, Y., Imai, Y., Iikeda, H., Uchikawa, H., Matsuzaki, F., Kumagai, F. and Nagataki, S. : Changes in serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 43 : 10-18, 1976
- 13) Gildia, E. F., Man, E. B. and Peters, J. P. : Serum lipids and proteins in hypothyroidism. *J Clin Invest*, 18 : 739-755, 1939
- 14) Hurxthal, L. M. : Blood cholesterol and thyroid disease. III. Myxedema and hypercholesteremia. *Arch Intern Med*, 53 : 752-781, 1934
- 15) Man, E. B., Gildia, E. F. and Peters, J. P. : Serum lipids and proteins in hyperthyroidism. *J Clin Invest*, 19 : 43-59, 1940
- 16) Hoskins, R. C. : The thyroid pituitary apparatus as a servo (feedback) mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*, 9 : 1429-1435, 1949
- 17) William, D. O., Wilber, J. F. and William, E. P. : Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 25 : 1179-1188, 1965
- 18) Lawrence, G. K., Hershman, J. M., Chopra, I. J., Levine, G. A., Pekary, A. E., Geffner D. L. and Chuateco, G. N. : Patterns of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients taken off chronic thyroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 41 : 70-80, 1975
- 19) Aizawa, T., Koizumi, Y., Yamada, T., Tawada, M., Nagata, H., Izumiyama, T. and Yoshizawa, K. : Difference in pituitary-thyroid feedback regulation in hypothyroid patients, depending on the severity of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 47 : 560-565, 1978
- 20) Lawrence, A. M., Wilber, J. F. and Hagen, T. C. : The pituitary and primary hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 132 : 327-333, 1973
- 21) Crowley, W. F., Ridgway, E. C., Bough, E. W., Francis, G. S., Kourides, I. A., Meyers, G. S. and Maloof, F. : Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med*, 296 : 1-6, 1977
- 22) Bough, E. W., Crowley, W. F., Ridgway, E. C., Maloof, F., Meyers, G. S. and Daniels, G. H. : Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med*, 138 : 1476-1480, 1978
- 23) Ridgway, E. C., Copper, D. S., Walker, H., Daniels, G. H., Chinn, W. W., Meyers, G. S. and Maloof, F. : Therapy of primary hypothyroidism with 1-triiodothyronine. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 13 : 479-488, 1980
- 24) Ooi, T. C., Whitlock, R. M., Fregley, P. A. and Ibbertson, H. K. : Systolic intervals and ankle reflex time in patients with minimal serum TSH elevation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 13 : 621-627, 1980

- 25) Ridgway, E. C., Copper, D. S., Walker, H., Rodbard, D. and Maloof, F. : Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 53 : 1238-1242, 1981
- 26) Hays, M. T. : Absorption of oral thyroxine in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 28 : 749-756, 1968
- 27) Wenzel, K. W. and Kirschsieper, H. E. : Aspect of absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*, 26 : 1-8, 1977
- 28) Davis, F. B., LaMantia, R. S., Spaulding, S. W., Wehmann, R. E. and Davis, P. J. : Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 144 : 1752-1754, 1984

(60. 6. 10 受稿)
