

Euthyroid state とは—free T₄ および TBG からみた考察

女 屋 敏 正

信州大学医学部順応医学研究施設内分泌内科

The Euthyroid State — Studies with Free Thyroxine and Thyroxine-binding Globulin

Toshimasa ONAYA

Department of Medicine, Institute of Adaptation Medicine,
Shinshu University School of Medicine

Fifty-one patients being treated for hyperthyroidism with serum levels of T₄ and T₃ within the normal range but with negative or normal responses to thyrotropin releasing hormon (TRH) were evaluated with reference to serum-free T₄ and thyroxine-binding globulin (TBG). Thirty-three patients being treated for hypothyroidism with serum levels of T₄ and T₃ within the normal range but with supranormal, normal or negative responses to TRH also were studied. Serum TBG in hyperthyroid patients remained significantly low even after treatment with antithyroid drugs when their TRH test was negative. Negative responses of TSH to the TRH test were in good accordance with significantly high levels of serum-free T₄ and T₄/TBG. In contrast, serum TBG levels in hypothyroid patients were still significantly high even after treatment with L-thyroxine when the result of the TRH test was over-responsive. These data suggest that individual normalization of serum TBG levels in these patients, reflected by normal responses of TSH to the TRH test, is direct evidence for a euthyroid state. *Shinshu Med. J.*, 30: 333—336, 1982 (Received for publication February 6, 1982)

Key words : thyroid function, free thyroxine, thyroxine binding globulin

甲状腺機能, 遊離型サイロキシン, サイロキシン結合蛋白

I はじめに

Euthyroidism とは甲状腺疾患がありながら甲状腺機能が正常である状態をいう。たとえば良性甲状腺腫瘍などがこれに相当するわけである。さて, “euthyroid state” というこは比較的よく使われる用語であるが, 何を意味しているかという専門家の間でもはっきりせず誤用されているようである。従来, euthyroid patient という英語の意味はバセドウ病患者を治療してその甲状腺機能が正常の範囲にあるものをいうのである。つまり, バセドウ病が治癒したということは意味しない。近年, ラジオイムノアッセイ

により各種ホルモンの微量測定が可能になり, 内分泌疾患もより詳細な病態が明らかにされつつある。本稿では, 遊離型サイロキシン (free T₄) およびサイロキシン結合蛋白 thyroxine binding globulin (TBG) を測定することにより, euthyroid state とはいかなる状態をいうべきか考察した。

II 対象と方法

対象としては正常者28例, 未治療甲状腺機能亢進症20例, 甲状腺機能亢進症に抗甲状腺剤メチルメルカプトイミダゾールまたはプロピルサイオユラシルを隔日に1錠投与中または中止した患者で, 血中 T₄, T₃ が

正常範囲にあり、TRH テストに無反応の者15例、正常反応の者36例、さらに原発性甲状腺機能低下症で未治療の者9例、サイロキシソ (T₄) 投与中で、血中 T₄、T₃ が正常範囲にあり、TRH テストに過大反応を示す者11例、正常反応の者15例、無反応の者7例の計141例につき血中 TBG および free T₄ を測定した。TBG の測定には栄研化学社製のリアキットを、free T₄ の測定にはトラベノール社のガンマコート・フリー T₄ リアキットを用いた。なお、各群の測定値間の有意差は t 検定による。

III 結 果

正常者28例における血清 TBG は $20.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.E.)、未治療甲状腺機能亢進症20例では $17.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 、抗甲状腺剤投与中または中止した患者で TRH に無反応の者15例では $18.2 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、正常反応の者36例では $21.3 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ であった (図1)。同じ患者血清につき free T₄ を測定してみると、正常者は $0.95 \pm 0.05 \text{ng/dl}$ 、未治療甲状腺機能亢進症で $3.30 \pm 0.31 \text{ng/dl}$ 、抗甲状腺剤投与中または中止した患者で TRH に無反応の者で $1.16 \pm 0.09 \text{ng/dl}$ 、正常反応の者 $0.77 \pm 0.05 \text{ng/dl}$ であった (図2)。また、T₄/TBG を算出したものを図3に示した。

一方、甲状腺機能低下症における血清 TBG は、未治療群9例で $24.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、T₄ 投与中で TRH に過大反応群 (1日平均 T₄ 投与量: $86 \mu\text{g}$) 11例では $24.3 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、正常反応群 (1日平均 T₄ 投与量: $107 \mu\text{g}$) 15例では $20.0 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ 、無反応群 (1日平均 T₄ 投与量: $121 \mu\text{g}$) 7例では $20.9 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ であった (図4)。同様に free T₄ を測定してみると、未治療群で $0.31 \pm 0.05 \text{ng/dl}$ 、T₄ 投与中で TRH に過大反応群では $0.71 \pm 0.09 \text{ng/dl}$ 、正常反応群では $0.94 \pm 0.08 \text{ng/dl}$ 、無反応群では $1.43 \pm 0.12 \text{ng/dl}$ であった (図5)。この場合の T₄/TBG は図6に示した。

IV 考 察

未治療バセドウ病患者で血清 TBG が低値を示すことはよく知られている²³⁾。われわれの成績でも、正常者血清 TBG 値 $20.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ と比較して、未治療バセドウ病患者では $17.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ と有意に低値を示した (図1)。抗甲状腺剤投与中ないしは中止した患者の中で、TRH テストで TSH 無反応の群は TBG $18.2 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ とまだ正常者のレベルに戻らない状態であるが、TRH に正常反応を示した群で

は $21.3 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ と有意に TBG 値が上昇している事実が認められた。同じ患者血清中の free T₄ 値を測定してみると TRH 無反応群は正常反応群と比べて free T₄ 値が有意に高値を示した (図2)。この事実は血中 free T₄ 値が正常に戻り、TRH テスト

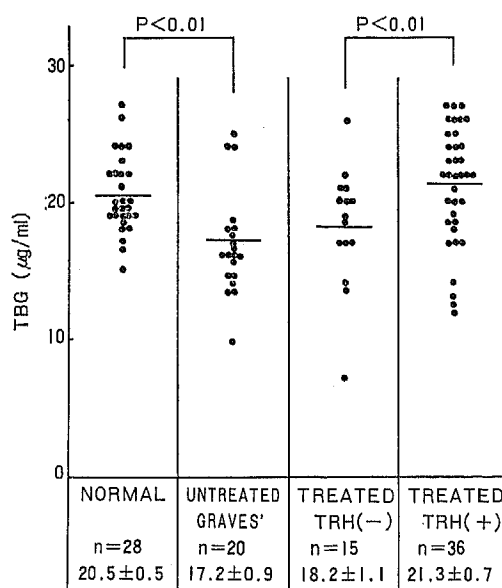


図1 甲状腺機能亢進症患者における TBG 値
TRH (-): TRH テスト陰性
TRH (+): TRH テスト正常反応

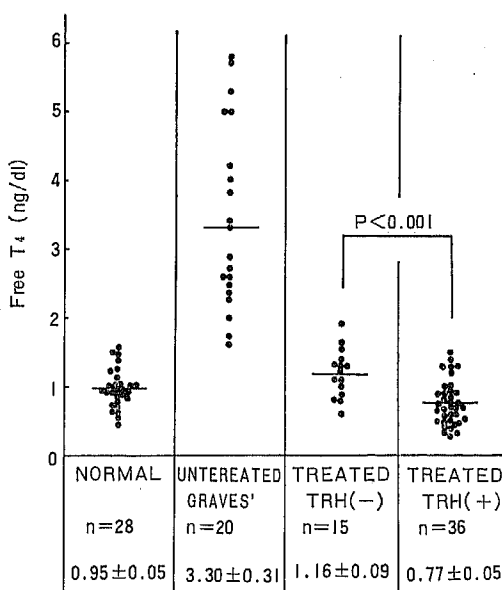


図2 甲状腺機能亢進症患者における血中 free T₄ 値

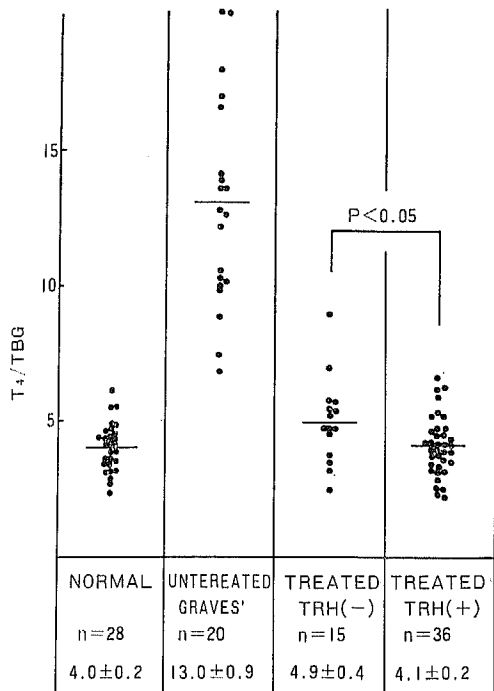


図3 甲状腺機能亢進症患者における T₄/TBG

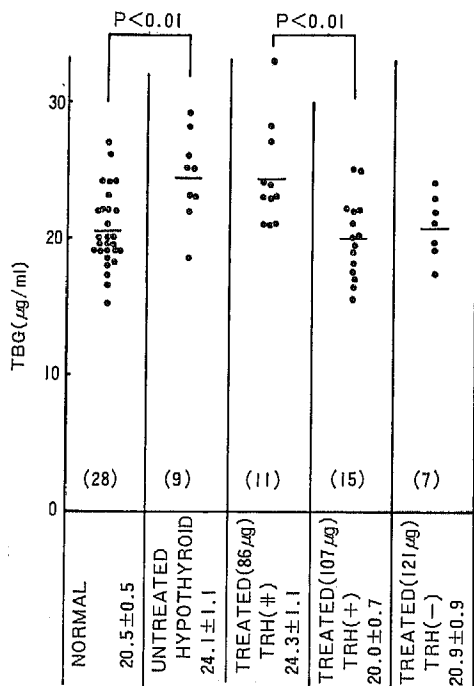


図4 甲状腺機能低下症患者における TBG 値
 () : T₄ 平均1日投与量
 TRH (+): TRH テスト過大反応
 TRH (+): 正常反応
 TRH (-): 陰性

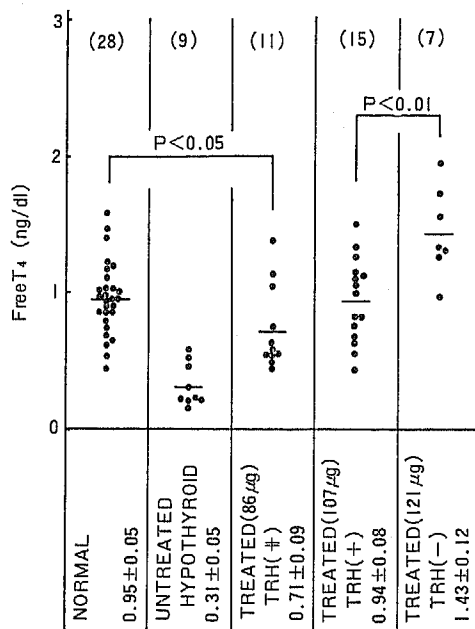


図5 甲状腺機能低下症患者における 血中 free T₄ 値

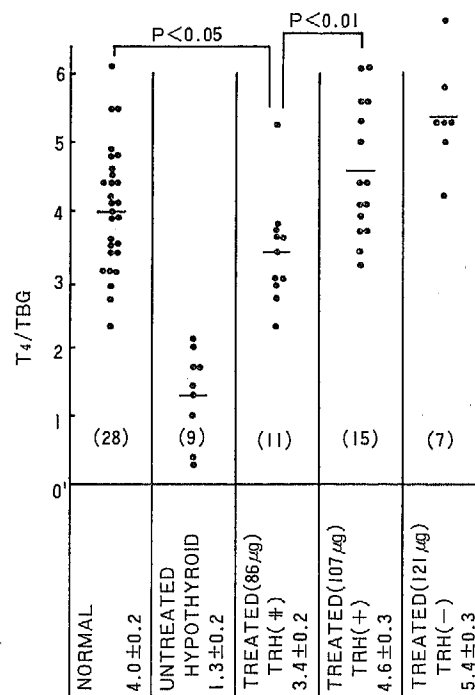


図6 甲状腺機能低下症患者における T₄/TBG

で TSH が正常に反応するようにならなければ減少した TBG 値も正常に戻らないことを示しており、甲状腺機能異常と代謝異常とを直接関連づける現象として

興味深い。また T_4/TBG をとつても、free T_4 値の場合とまったく同様に TRH 無反応群は正常反応群よりも有意に高値であった(図3)。このわれわれの data から T_4/TBG は free T_4 値を非常によく反映していることが分かる。

一方、未治療甲状腺機能低下症では血清 TBG 値は $24.1 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ と正常者 $20.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ と比べて有意に上昇していた³⁾⁴⁾(図4)。 T_4 投与中(1日平均投与量 $86 \mu\text{g}$)で、TRH テストで TSH 過大反応群では血清 TBG は $24.3 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ と未治療群と比較してまったく低下を示さないが、TRH テストで正常反応群は $20.0 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ と有意に低下し、正常者群とほぼ同じ値に戻っているのが観察された。この現象を血中 free T_4 から見ると、TRH 過大反応群では free T_4 値が正常者と比べて有意に低く、TRH 正常反応群では free T_4 値も正常者の値に戻っていることが判明した(図5)。 T_4 の1日平均投与量が $107 \mu\text{g}$ の群では血中 free T_4 値が正常者のものとほぼ同じで TRH にも正常反応を示したが、1日平均 $121 \mu\text{g}$ 投与群では血中 free T_4 値が有意に高く TRH に無反応であった。まったく同様な事実が T_4/TBG から観察できた(図6)。すなわち、甲状腺機能亢進症の場合と同様に甲状腺機能低下症の場合も、血中 TBG 値の異常は甲状腺機能を最も鋭敏に反映すると考えられる TRH テスト、free T_4 値、 T_4/TBG の異常とよく一致しているといえる。言い換えれば、個々の患者において血中 TBG 値が正常に戻っていないければ厳密な意味において euthyroid state とは言えないのである。しかしながら、TBG 値の変動域は小さく、しかも個々の患者での変動を考えると、これら疾患で TBG 値を臨床的に応用するためには、まず

未治療時に血中 TBG 値を測定しておくことが必要であることは言うまでもない。その後の治療経過に伴い血中 TBG 値の変動を観察することは甲状腺機能異常を代謝異常という観点からとらえることができ、有用な検査法の1つにもなりうると思われる。さて、従来血中 T_4 値および T_3 値が正常範囲にあれば euthyroid state と考えられていた訳であるが、最近 Ridgway ら⁵⁾は TSH が高値ならば、 T_4 投与治療後には cardiac systolic time intervals が短縮する事実を報告し、このような患者は subclinical ではあるがごく軽度の甲状腺機能低下症を有しているのではないかと述べている。われわれの対象とした甲状腺機能亢進症および低下症患者でも、それぞれの治療後に血中 T_4 、 T_3 が正常範囲にあるにもかかわらず TRH テストで TSH が無反応の群と TSH が過大反応の群では血中 TBG 値に異常が認められた訳である。さらに TRH テストが正常反応を示すようになるまで治療することにより、血中 TBG 値を正常に戻すことができることから、厳密な意味での euthyroid state とは TRH テストが正常反応で、血中 free T_4 値が正常であるとともに血中 TBG 値がその症例本来の正常値にある状態と考えられる。

V おわりに

甲状腺機能亢進症および低下症の治療中に血中 T_4 、 T_3 が正常範囲内にあっても、かならずしも euthyroid state であるとは言えない事実を TRH テスト、free T_4 、TBG の面から考察した。TRH テストによる TSH の反応は血中 free T_4 値をよく反映していること、また個々の患者での血中 TBG 値の異常はまだ甲状腺機能異常を示していることが判明した。

文 献

- 1) 満間照典, 野木森剛: 固相法を用いた血清 total T_4 、free T_4 の radioimmunoassay. ホルモンと臨, 28: 667-672, 1980
- 2) Chopra, I. J., Solomon, D. H. and Ho, R. S.: Competitive ligand-binding assay for measurement of thyroxine-binding globulin (TBG). J Clin Endocrinol Metab, 35: 565-573, 1972
- 3) Glinoe, D., McGuire, R. A., Dubois, A., Cogan, J. P., Robbins, J. and Berman, M.: Thyroxine-binding globulin metabolism in rhesus monkeys: Effects of hyper- and hypothyroidism. Endocrinology, 104: 175-183, 1979
- 4) Cavalieri, R. R.: Preparation of ^{125}I -labeled human thyroxine-binding alpha globulin and its turnover in normal and hypothyroid subjects. J Clin Invest, 56: 79-87, 1975
- 5) Ridgway, E. C., Cooper, 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

(57.2.6 受稿)