

原 著

## Low T<sub>4</sub> hypothyroidism における TSH 分泌機構の調節

川 部 哲 也

信州大学医学部順応医学研究施設臨床部門  
(主任: 山田隆司教授)

LOW T<sub>4</sub> HYPOTHYROIDISM: A POSSIBLE EX-  
PLANATION FOR AN INCREASED SECRETION  
OF TSH IN THE PRESENCE OF NORMAL  
SERUM (OR PLASMA) TRIIODOTHYRONINE  
CONCENTRATION

Tetsuya KAWABE

Department of Medicine, Institute of Adaptation Medicine,  
Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Takashi YAMADA)

KAWABE, T. *Low T<sub>4</sub> hypothyroidism: A possible explanation for an increased secretion of TSH in the presence of normal serum (or plasma) triiodothyronine concentration.* Shinshu Med. J., 27: 440-447, 1979

In an attempt to study the role of thyroxine (T<sub>4</sub>) in the control of TSH secretion from the pituitary, free T<sub>4</sub> and free triiodothyronine (T<sub>3</sub>) levels in plasma and T<sub>3</sub> contents in the pituitary were measured in patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease and in rats treated with antithyroid drugs and/or T<sub>4</sub>. Plasma TSH was elevated in patients and rats with low plasma T<sub>4</sub> levels, although the concentrations of plasma T<sub>3</sub> and free T<sub>3</sub> stayed in normal range (low T<sub>4</sub> hypothyroidism). In rats with low levels of plasma T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>, plasma free T<sub>4</sub> and free T<sub>3</sub> were markedly decreased in association with significant elevation of plasma TSH. Pituitary T<sub>3</sub> contents were markedly decreased in these animals. Administration of T<sub>4</sub> normalized not only free T<sub>4</sub> and free T<sub>3</sub> but also pituitary T<sub>3</sub> content and plasma TSH. On the other hand, in rats treated with propylthiouracil plus T<sub>4</sub>, plasma T<sub>4</sub> was markedly increased with a decrease of plasma T<sub>3</sub>. Plasma TSH levels in these animals were slightly but significantly depressed in association with a slight elevation of pituitary T<sub>3</sub> content. These data suggest that pituitary concentration of T<sub>3</sub> rather than that of plasma is the determinant for the control of pituitary TSH secretion, and also that plasma T<sub>4</sub> is an important substrate for intrapituitary synthesis of T<sub>3</sub>.

(Received for publication; April 27, 1979)

Key words: 下垂体-甲状腺系 (pituitary-thyroid axis)  
甲状腺機能低下症 (hypothyroidism)  
甲状腺ホルモン (thyroid hormone)

## I 緒 言

血中甲状腺ホルモンが上昇すると、下垂体前葉は特異的に抑制される結果TSH分泌の低下することが知られている。逆に、一過性または持続的に血中甲状腺ホルモンが低下すると、TSH分泌の増加することも知られている<sup>1)2)</sup>。甲状腺ホルモンたる triiodothyronine (T<sub>3</sub>) は thyroxine (T<sub>4</sub>) より生物活性が高く<sup>3)4)</sup>、しかも、人間<sup>5)6)</sup> や動物<sup>7)8)</sup> では、末梢細胞でT<sub>4</sub>からT<sub>3</sub>に変換することも知られているため、おそらく、T<sub>4</sub>はT<sub>3</sub>に変換したのち、はじめて甲状腺ホルモン作用を発揮するのではないかという考えがある<sup>9)10)</sup>。しかし、T<sub>4</sub>はT<sub>3</sub>に変換することなくホルモン作用を発揮するという考えもある<sup>11)12)</sup>。

著者は下垂体-甲状腺系の調節に与るT<sub>4</sub>やT<sub>3</sub>の作用を詳細に検討するため、血中T<sub>3</sub>が正常でT<sub>4</sub>の低いhypothyroidism (low T<sub>4</sub> hypothyroidism)の患者およびラットを用い検討を行った。

## II 実験材料ならびに方法

## 臨床研究

8名の橋本病患者、9名のバセドー病患者を研究対象とした。バセドー病患者は5~10mg/dayのmethimazole (MMI)を服用中の患者である。 euthyroid、甲状腺機能亢進および低下は既往歴、理学的所見および各種甲状腺機能検査(24時間甲状腺放射性ヨード摂取率、血中T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>およびTRH投与前後のTSH)によって診断された。各種検査はいずれの患者においても同時に実施された。橋本病の診断はびまん性甲状腺腫を有し、針生検時の特有な所見および血中甲状腺自家抗体の存在により診断された。6名の正常者を用い血中T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSHを測定し対照値とした。血中T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSHはいずれも市販のradioimmunoassay kitを用いて行った。血中T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSHの正常値はそれぞれ5.5~11.5 μg/100ml、90~180 ng/100mlおよび0~8 μU/mlである。血中のfree T<sub>4</sub>、free T<sub>3</sub>はSteringおよびBrennerの方法<sup>13)</sup>により測定した。

## 動物研究

体重240~360gの雄ウイスターラットを用い、4組の実験を行った。実験1では20匹のラットを2群に分け、1群は低ヨード食(Teklad Mill, Madison, Wisconsin, ヨードを約30 μg/kg含有)、他の1群にはKI(1.5 mg/kg)を付加した低ヨード食をそれぞ

れ4週間投与した。屠殺時、エーテル麻酔下で心臓穿刺により血液を採取した。甲状腺および下垂体は切除後、重量を測定した。下垂体は2個ずつ一緒にし、1% bovine serum albumin, 150 mM NaCl, 50 mM MMIを含む10 mM sodium phosphate buffer (pH. 7.4) 0.5mlでhomogenizeした。homogenize後FlockとBollmanの方法<sup>14)</sup>を用いT<sub>3</sub>を抽出し、抽出したT<sub>3</sub>は窒素の存在下で減圧乾燥したのちT<sub>3</sub> freeの血清で溶かし、その濃度をradioimmunoassayで測定した。血中T<sub>4</sub>、free T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、free T<sub>3</sub>は前述の方法で測定した。血中TSHはradioimmunoassayで測定した。

実験2では25匹のラットを3群に分け、MMIを含む(0.05%)、Orientalの飼料で14日間飼育した。この間、生理的食塩水またはT<sub>4</sub>(1.6 μg)を毎日注射した。最後のT<sub>4</sub>注射24時間後に採血し、下垂体および甲状腺を切除した。血中T<sub>4</sub>、free T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、free T<sub>3</sub>、TSH濃度および下垂体のT<sub>3</sub>含量は前述のごとく測定した。

実験3では24匹のラットを3群に分け、propylthiouracil (PTU)を含む(0.05%) Orientalの飼料で14日間飼育した。また、この期間、生理的食塩水またはT<sub>4</sub> 10 μgを毎日投与した。最後のT<sub>4</sub>注射24時間後に心臓穿刺で採血し、下垂体、肝、腎および大脳皮質を切除した。血中T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSHおよび組織のT<sub>3</sub>含量は先に述べた方法により測定した。

実験4では手術的に甲状腺を切除したラット24匹を用いた。動物には連日1.6 μgのT<sub>4</sub>を14日間にわたり投与した。この動物を3群に分け、うち2群にはPTU(5 mg)を投与し、PTU投与後2または12時間後に採血し、下垂体および肝臓を切除した。血中T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、組織のT<sub>3</sub>含量はいずれも先に述べた方法で測定した。統計学的分析はStudentのtテストにより行った。p値が0.05未満のとき統計学的に有意であるとされた。

## III 結 果

low T<sub>4</sub> hypothyroidismを有する橋本病およびバセドー病患者

8名の橋本病患者はいずれも血中T<sub>3</sub>は正常であるが、T<sub>4</sub>は低値ないし正常下界を示した(Table 1)。すべての患者で血中TSHは上昇を示し、また、血中cholesterolも軽度上昇した(正常197 ± 6 mg/100 ml, 患者242 ± 6 mg/100ml, p < 0.05)。しかし、い

ずれの患者にも、寒がり、動作の緩徐、皮膚乾燥、声の変化、脱毛、癡呆状顔貌等の典型的甲状腺機能低下症の症状は認められなかった。

9名のバセドー病患者はいずれも維持量のMMIを服用中で血中  $T_4$ , free  $T_4$  はいずれも低値を示した (Table 2)。ところが、血中  $T_3$  および free  $T_3$  はいずれも正常であった。TRH投与前後のTSHはいずれも上昇を示した。いずれの患者も先に述べたごとくに、典型的甲状腺機能低下症の症状は見られなかった。しかし、最近、健康時の体重に比べ、急速な体重の増加が見られた。

動物実験1 低ヨード食飼育ラットの low  $T_4$  hypothyroidism

予期されるごとく低ヨード食で飼育したラットの甲状腺は有意に腫大を示した (Table 3)。血中  $T_4$ , free  $T_4$  は有意に減少していたが、 $T_3$  および free  $T_3$  は正常値を示した。下垂体の  $T_3$  含量は明らかに低値を示した。予想されるごとく、血中TSHは有意な上昇を示した。

動物実験2 MMIおよび  $T_4$  の投与された動物の血中  $T_4$ ,  $T_3$ , TSHおよび下垂体の  $T_3$  含量

動物にMMIを14日間投与すると、血中  $T_4$ , free  $T_4$ ,  $T_3$  および free  $T_3$  はいずれも低値を示した (Table 4)。下垂体の  $T_3$  含量は明らかに低下していた。予想されるごとく、血中TSHは上昇し、甲状

Table 1. Low  $T_4$  hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis

patient	sex	age year	serum $T_3$ ng/100ml	serum $T_4$ $\mu$ g/100ml	serum TSH $\mu$ U/ml
1	F	30	110	4.0	115
2	F	40	90	0.4	115
3	F	68	120	4.6	14.5
4	F	26	100	2.1	160
5	F	47	95	3.5	98
6	F	46	115	4.5	16.5
7	F	25	120	1.9	80
8	F	59	180	0.2	35
mean $\pm$ S. E.			116 $\pm$ 10	2.7 $\pm$ 0.6	79 $\pm$ 19
control (6)			131 $\pm$ 19	8.5 $\pm$ 0.5	2.5 $\pm$ 0.7
p value			N. S.	<0.001	<0.001

( ) = number of normal subjects

Table 2. Low  $T_4$  hypothyroidism during antithyroid drug therapy in patients with Graves' disease

	Control	Patients	p value
No. of patients	6	9	
Serum $T_4$ $\mu$ g/100ml	8.5 $\pm$ 0.5*	2.8 $\pm$ 0.4	<0.001
Serum free $T_4$ ng/100ml	2.47 $\pm$ 0.40	0.46 $\pm$ 0.09	<0.001
Serum $T_3$ ng/100ml	131 $\pm$ 19	113 $\pm$ 12	N. S.
Serum free $T_3$ pg/100ml	158 $\pm$ 30	142 $\pm$ 14	N. S.
Serum TSH ( $\mu$ U/ml) before and after TRH			
basal	2.5 $\pm$ 0.7	43 $\pm$ 13	<0.001
maximal	12.0 $\pm$ 1.9	137 $\pm$ 29	<0.001
delta TSH	9.5 $\pm$ 2.0	93 $\pm$ 21	<0.001

\* = mean  $\pm$  S. E.

Low T<sub>4</sub> hypothyroidism

Table 3. Low T<sub>4</sub> hypothyroidism in rats fed a low iodine diet

	Low I+KI	Low I	p value
No. of animals	10	10	
Body weight g	355±8*	345±13	N. S.
Thyroid weight mg/100g bod wt	6.8±0.3	9.6±0.4	<0.001
Plasma T <sub>4</sub> μg/100ml	5.4±0.4	3.7±0.2	<0.005
Plasma free T <sub>4</sub> ng/100ml	1.54±0.18	1.05±0.08	<0.025
Plasma T <sub>3</sub> ng/100ml	71±3	75±2	N. S.
Plasma free T <sub>3</sub> pg/100ml	152±17	167±9	N. S.
Pituitary T <sub>3</sub> ng/100g	999±44	783±65	<0.025
Plasma TSH μU/ml	71±11	204±10	<0.001
Pituitary T <sub>3</sub> /plasma T <sub>3</sub>	14.1	10.4	

bod wt=body weight, \*=mean±S. E.

Table 4. Effect of T<sub>4</sub> administration on plasma T<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, free T<sub>3</sub> and TSH in rats fed MMI

	Control	MMI	MMI+T <sub>4</sub>
No. of animals	9	8	8
Body weight g	303±14*	280±8	268±13
Thyroid weight mg/100g bod wt	7.4±0.5	12.1±0.5 <sup>a</sup>	7.5±0.4
Plasma T <sub>4</sub> μg/100ml	4.5±0.5	0.8±0.1 <sup>a</sup>	5.0±0.5
Plasma free T <sub>4</sub> ng/100ml	1.79±0.21	0.70±0.20 <sup>b</sup>	2.49±0.28
Plasma T <sub>3</sub> ng/100ml	92±5	39±3 <sup>a</sup>	76±6 <sup>c</sup>
Plasma free T <sub>3</sub> pg/100ml	296±13	76±6 <sup>a</sup>	290±24
Pituitary T <sub>3</sub> ng/100g	983±52	459±48 <sup>a</sup>	935±59
Plasma TSH μU/ml	81±21	818±94 <sup>a</sup>	77±18

MMI=methimazole, \*=mean±S. E., bod wt=body weight

Statistical analysis: a p<0.001 as compared to the controls

b p<0.025 as compared to the controls

c p<0.05 as compared to the controls

腺重量は増加した。この様な動物に 1.6μg の T<sub>4</sub> を連日投与すると、血中 T<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub> はいずれも正常化した。同時に下垂体の T<sub>3</sub> 含量、血中 TSH 濃度も正常化した。

動物実験 3 P T U および T<sub>4</sub> の投与されたラットの血中 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TSH 濃度および下垂体、肝、腎、大脳皮質の T<sub>3</sub> 含量

動物に P T U を 14 日間投与すると血中 T<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, free T<sub>3</sub> はいずれも減少した (Table 5)。下垂体、肝、腎、大脳皮質の T<sub>3</sub> 含量は有意に減少し、逆に血中 TSH は上昇した。この様な動物に T<sub>4</sub> 10μg を連日投与すると、血中 T<sub>4</sub> は著しく上昇したが、血中 T<sub>3</sub>, free T<sub>3</sub> は正常に復しなかった。下垂

体の T<sub>3</sub> 含量は軽度に増加したが、肝、腎、大脳皮質の T<sub>3</sub> 含量は依然減少していた。血中 TSH は正常以下に減少を示した。Table 5 の data から tissue/plasma T<sub>3</sub> 比を求めると、大脳皮質における比は血中 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> 濃度と関係なく一定であった。これと比べ、肝、腎の比は P T U 投与時明らかに減少し、T<sub>4</sub> 10μg 投与により正常化した。これに比べ、下垂体の比は P T U 投与時にも減少せず T<sub>4</sub> 10μg 投与時にその比は上昇した。

実験 4 P T U 投与時の血中 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> および下垂体、肝の T<sub>3</sub> 含量

P T U を投与されない動物の血中 T<sub>3</sub> や下垂体、肝の T<sub>3</sub> 含量は Table 4 の対照群の値とほぼ同じであ

**Table 5.** Plasma T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> and TSH concentrations and tissue content of T<sub>3</sub> in rats fed PTU and injected with T<sub>4</sub>

	I Control	II PTU	III PTU+T <sub>4</sub> 10μg
No. of animals	8	8	8
Body weight g	253±12*	259±9	245±11
Plasma T <sub>4</sub> μg/100ml	4.5±0.5	0.8±0.1 <sup>b</sup>	19.6±0.8 <sup>b</sup>
Plasma free T <sub>4</sub> ng/100ml	1.49±0.09	0.28±0.03 <sup>b</sup>	10.94±0.72 <sup>b</sup>
Plasma T <sub>3</sub> ng/100ml	86±7	18±1 <sup>b</sup>	53±1 <sup>b</sup>
Plasma free T <sub>3</sub> pg/100ml	201±14	26±3 <sup>b</sup>	120±11 <sup>b</sup>
Pituitary T <sub>3</sub> ng/100g	695±108	367±62 <sup>a</sup>	790±40
Liver T <sub>3</sub> ng/100g	249±108	19±1 <sup>b</sup>	119±4 <sup>b</sup>
Kidney T <sub>3</sub> ng/100g	331±17	31±5 <sup>b</sup>	185±11 <sup>b</sup>
Brain T <sub>3</sub> ng/100g	104±8	28±5 <sup>b</sup>	68±11 <sup>a</sup>
TSH μU/ml	107±7	1117±78 <sup>b</sup>	65±3 <sup>b</sup>
T <sub>3</sub> : Tissue/plasma ratio			
Pituitary	8.1	20.4	14.9
Liver	2.9	1.1	2.2
Kidney	3.8	1.7	3.5
Brain	1.2	1.6	1.3

PTU=propylthiouracil, \*=mean±S.E.

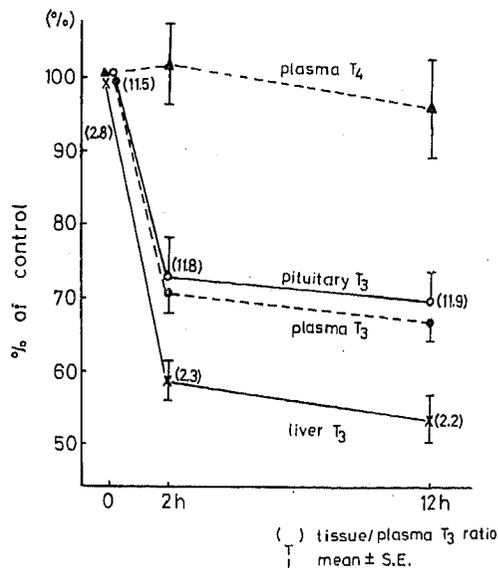
Statistical analysis : a p<0.05 as compared to the controls

b p<0.001 as compared to the controls

った。PTU投与後の組織 T<sub>3</sub> 含量, 血中 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 濃度は対照群の%として表わした。Fig. 1 に示すごとく, PTU投与後, 血中 T<sub>4</sub> はほとんど変化を示さなかった。しかし, 血中 T<sub>3</sub> はPTU投与2時間で著明に低下した。同時に肝 T<sub>3</sub> 含量も2時間以内に著しく減少した。その後12時間までの減少度はわずかである。PTUを投与すると, やはり, 下垂体の T<sub>3</sub> 含量も減少したが, その減少の割合は肝に比べ明らかにわずかであった。tissue/plasma T<sub>3</sub> 比を見ると肝において減少した。

#### IV 考 察

T<sub>3</sub> が正常にもかかわらず T<sub>4</sub> が低下し, TSH が上昇している病態はある種の橋本病患者<sup>15)16)</sup>や放射性ヨード治療後のパセドー病患者<sup>17)</sup>に存在することが知られている。典型的甲状腺機能低下症の症状がないことから, この様な状態を T<sub>3</sub> euthyroidism と名付ける人もいる<sup>18)</sup>。これとほぼ似た状態は低ヨード食で飼育したラットにも存在することが知られている<sup>11)</sup>。しかし, 下垂体のTSH細胞は極く微量の甲状腺ホルモンを感知するごとく非常に敏感な訳であるから<sup>10)</sup>, 甲



**Fig 1.** Effect of PTU on T<sub>3</sub> concentration of plasma, pituitary and liver in thyroidectomized rats injected with 1.6 μg T<sub>4</sub>/day

状態機能が正常かどうかは血中 TSH 濃度によって判定すべきであろうという考えが有力である<sup>20)</sup>。この考えに基づけば、先に述べた状態を low T<sub>4</sub> hypothyroidism と名付けるべきであろう。すでに報告されているごとく<sup>14)-16)</sup>、本研究においても 8 名の橋本病および 9 名の治療中バセドー病患者にこの low T<sub>4</sub> hypothyroidism が見出された。この low T<sub>4</sub> hypothyroidism は TSH 分泌調節にあずかる T<sub>4</sub> の役割を追求する上で非常に良いモデルであると考えられる。血中の free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub> のみが下垂体 TSH 細胞に摂取されると思われるが<sup>21)</sup>、この free T<sub>4</sub> 濃度はある種の患者で仮に T<sub>4</sub> が高くても、あるいは低くても正常に存在することが知られている<sup>22)</sup>。このため、著者はまず low T<sub>4</sub> hypothyroidism の患者およびラットの血中 free T<sub>4</sub> および free T<sub>3</sub> を測定することとした。測定された限り、このような患者や動物では free T<sub>4</sub> は減少するが、free T<sub>3</sub> は正常であった。したがって、仮に free T<sub>3</sub> が正常であっても free T<sub>4</sub> が低い場合、euthyroid にはなり得ない訳である。さらに hypothyroidism の患者に T<sub>3</sub> のみで治療した場合、血中 TSH を正常化するには血中 T<sub>3</sub> を正常以上に上昇させる必要のあることが知られている<sup>12)23)24)</sup>。それ故、血中の free T<sub>3</sub> のみが動物や人間の TSH 分泌を調節すると思えられないであろう。言い換えれば、血中 T<sub>4</sub> も動物や人間の TSH 分泌に重要な役割を演ずると思われる<sup>11)12)</sup>。しかし、血中 T<sub>3</sub> 濃度ではなく、むしろ下垂体の T<sub>3</sub> 含量が TSH 分泌を調節する唯一の factor であるとする考えも可能であろう<sup>10)</sup>。その考えを支持するごとく、low T<sub>4</sub> hypothyroidism のラットでは血中 free T<sub>3</sub> が正常にもかかわらず、下垂体の T<sub>3</sub> 含量が減少していた。さらに、低ヨード食のラットにヨードを付加し、血中 T<sub>4</sub> を正常化すると、下垂体 T<sub>3</sub> が正常化することや、血中 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> の低い動物に T<sub>4</sub> を与え下垂体 T<sub>3</sub> 含量を正常化すると血中 TSH の正常化することも明らかとなった。この様な一連の事実を矛盾なく説明するには、下垂体の T<sub>3</sub> 含量は血中から摂取された T<sub>3</sub> 量および下垂体内で T<sub>4</sub> を原料として作られた T<sub>3</sub> 量によって決まると考えなければならない<sup>10)</sup>。もしこの考えが正しいとすれば、下垂体に取り込まれる T<sub>4</sub> 量および下垂体内での T<sub>4</sub> から T<sub>3</sub> への合成過程が下垂体内の T<sub>3</sub> 含量を決める重要な因子と考えなければならない。事実ラットに急激に PTU を与えると、血中 T<sub>4</sub> が減少しないにもかかわらず、

下垂体や肝の T<sub>3</sub> 含量が減少した。tissue/plasma T<sub>3</sub> 比の減少とあわせ、この事実は各組織における T<sub>4</sub> からの T<sub>3</sub> 産生が組織の T<sub>3</sub> 含量を決める重要な因子であることを示している。PTU を投与し重篤な hypothyroidism を作り出した場合は少し事情が異なり、pituitary/plasma T<sub>3</sub> 比は全く減少しないどころか、かえって上昇を示した。このことから、血中から下垂体に取り込まれる T<sub>3</sub> 量、血中から下垂体に摂取される T<sub>4</sub> 量、下垂体内で T<sub>4</sub> から産生される T<sub>3</sub> 量いずれの 1 つに異常があっても下垂体内 T<sub>3</sub> 含量は変化すると思われる。PTU 投与時に見られる pituitary/plasma T<sub>3</sub> 比の上昇が何故生ずるかは不明であるが、あるいは、視床下部からの因子により下垂体が過剰に刺激されたためであるかもしれない<sup>25)</sup>。いずれにしても、下垂体における T<sub>4</sub> から T<sub>3</sub> の合成は PTU によって障害されにくく、他の組織とは異なっていると思われる。

## V 結 語

下垂体の TSH 分泌調節における T<sub>4</sub> の役割を検討するため low T<sub>4</sub> hypothyroidism の患者および動物、T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> が共に低い hypothyroidism の動物の free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub> を測定した。同時に下垂体、肝、腎、大脳皮質の T<sub>3</sub> 含量も測定した。low T<sub>4</sub> hypothyroidism では血中 T<sub>3</sub>, free T<sub>3</sub> は正常であるにもかかわらず、血中 T<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub> は減少して血中 TSH の上昇を認めた。低ヨード食によってこの状態になったラットの下垂体 T<sub>3</sub> 含量は有意な減少を示し、KI を付加することにより血中 T<sub>4</sub>, TSH, 下垂体 T<sub>3</sub> 含量は正常化した。MMI 投与により血中 T<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, free T<sub>3</sub>, 下垂体 T<sub>3</sub> 含量が減少したラットの血中 TSH は著しく上昇していたが、T<sub>4</sub> 投与によりそれらのホルモンは正常化した。しかし、PTU を投与されたラットでは T<sub>4</sub> 投与により血中 T<sub>4</sub> は著しく上昇したが、T<sub>3</sub> は正常以下であった。このような状態でも下垂体 T<sub>3</sub> 含量は正常以上となり血中 TSH は低下していた。この一連の事実から、TSH 分泌調節は血中 T<sub>3</sub> よりも、むしろ下垂体 T<sub>3</sub> 含量によって決定されることが考えられた。また血中 T<sub>4</sub> は下垂体内で産生される T<sub>3</sub> の原料として重要な因子であると思われる。tissue/plasma T<sub>3</sub> 比を検討すると PTU の T<sub>4</sub> から T<sub>3</sub> への変換を阻害する作用は、下垂体においては他の組織よりも比較的少ないと考えられた。

本稿の要旨は昭和54年6月、第52回日本内分泌学会総会で発表した。

御指導と御校閲を賜った恩師山田隆司教授に深く謝意を表します。

## 文 献

- 1) Yamada, T., Iino, S. and Greer, M. A. : Comparison of the effect of hypophysectomy and thyroxine administration on thyroid function in the rat. *Endocrinology*, 69 : 1-12, 1961
- 2) Yamada, T. and Lewis, A. E. : An essential role of thyroxine and triiodothyronine balance in establishing normal pituitary-thyroid feedback control in goitrogen-treated rats. *Endocrinology*, 82 : 91-99, 1968
- 3) Gross, J., Pitt-Rivers, R. and Trotter, W. R. : Effect of 3, 5, 3'-L-triiodothyronine in myxedema. *Lancet*, 1 : 1044-1045, 1952
- 4) Lerman, J. : The physiologic activity of L-triiodothyronine. *J. clin. Endocr. Metab.*, 13 : 1341-1346, 1953
- 5) Braverman, L. E., Ingbar, S. H. and Sterling, K. : Conversion of thyroxine (T<sub>4</sub>) to triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in athyreotic human subjects. *J. clin. Invest.*, 49 : 855-864, 1970
- 6) Sterling, K., Brenner, M. A. and Newmann, E. S. : Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science*, 169 : 1099-1100, 1971
- 7) Schwartz, H. L., Surks, M. I. and Oppenheimer, J. H. : Quantitation of extrathyroidal conversion of L-thyroxine to 3, 5, 3'-L-thyronine in the rat. *J. clin. Invest.*, 50 : 1124-1130, 1971
- 8) Fisher, D. A., Chopra, I. J. and Dussault, J. H. : Extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in sheep. *Endocrinology*, 91 : 1141-1144, 1972
- 9) Oppenheimer, J. H., Schwartz, H. L. and Surks, M. I. : Propylthiouracil inhibits the conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine. *J. clin. Invest.*, 51 : 2493-2497, 1972
- 10) Silva, J. E. and Larsen, P. R. : Contributions of plasma triiodothyronine and local thyroxine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor saturation in pituitary, liver and kidney of hypothyroid rats. *J. clin. Invest.*, 61 : 1247-1259, 1978
- 11) Fukuda, H., Yasuda, N. and Greer, M. A. : Acute effects of thyroxine, triiodothyronine, and iodide on thyrotropin secretion. *Endocrinology*, 97 : 924-931, 1975
- 12) Chopra, I. J., Solomon, D. H. and Chua Teco, G. N. : Thyroxine : Just a prohormone or a hormone too? *J. clin. Endocr. Metab.*, 36 : 1050-1056, 1973
- 13) Sterling, K. and Brenner, M. A. : Free thyroxine in human serum : simplified measurement with the aid of magnesium precipitation. *J. clin. Invest.*, 45 : 153-163, 1966
- 14) Flock, E. V. and Bollman, J. L. : The metabolism of thyroxine and triiodothyronine in the eviscerated rat. *J. biol. Chem.*, 214 : 709-721, 1955
- 15) Lieblich, J. and Utiger, R. D. : Triiodothyronine radioimmunoassay. *J. clin. Invest.*, 51 : 157-166, 1972
- 16) Gharib, H., Wahner, H. W. and McConahey, W. M. : Serum levels of thyroid hormones in Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clin. Proc.*, 47 : 175-179, 1972
- 17) Sterling, K., Brenner, M. A., Newman, E. S., Odell, W. D. and Bellabarba, D. : The significance of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in maintenance of thyroid status after treatment of hyperthyroidism. *J. clin. Endocr. Metab.*, 33 : 729-731, 1971
- 18) Ingbar, S. H. and Waeber, K. A. : In "Textbook of Endocrinology", Williams, R. H. (ed), p. 141, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1974
- 19) Snyder, P. J. and Utiger, R. D. : Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormones by small quantities of thyroid hormones. *J. clin. Invest.*, 51 : 2077-2084, 1972
- 20) Aizawa, T., Koizumi, Y., Yamada, T., Tawata, M., Nagata, H., Izumiya, T. and Yoshi-

Low T<sub>4</sub> hypothyroidism

- zawa, K. : Difference in pituitary-thyroid feedback regulation in hypothyroid patients, depending on the severity of hypothyroidism. *J. clin. Endocr. Metab.*, 47 : 560-565, 1978
- 21) Reichlin, S. and Utiger, R. D. : Regulation of the pituitary-thyroid axis in man : relationship of TSH concentration to concentration of free and total thyroxine. *J. clin. Endocr. Metab.*, 27 : 251-255, 1967
- 22) Ingbar, S. H. and Freinkel, N. : Regulation of the peripheral metabolism of the thyroid hormones. *Recent Progr. Hormone Res.*, 16 : 353-403, 1960
- 23) Saberi, M. and Utiger, R. D. : Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy. *J. clin. Endocr. Metab.*, 39 : 923-927, 1974
- 24) Wahner, H. W. and Gorman, C. A. : Interpretation of serum triiodothyronine levels measured by the Sterling technic. *New Engl. J. Med.*, 284 : 225-230, 1971
- 25) Reichlin, S., Volpert, E. M. and Werner, S. C. : Hypothalamic influence on thyroxine monodeiodination by rat anterior pituitary gland. *Endocrinology*, 78 : 302-306, 1966

(54. 4. 27 受稿)