

原 著

原発性甲状腺機能低下症における下垂体— 甲状腺系のフィードバック機構

相 澤 徹

信州大学医学部順応医学研究施設内分泌内科
(主任: 山田隆司教授)

THE MODE OF PITUITARY-THYROID FEEDBACK REGULATION IN HYPOTHYROID PATIENTS

Toru AIZAWA

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

Key words: 甲状腺機能低下症 (hypothyroidism)
甲状腺刺激ホルモン (TSH)
トルコ鞍 (sella turcica)
下垂体—甲状腺系の調節 (pituitary-thyroid feedback regulation)

I. 緒 言:

甲状腺機能低下症に対する補充療法には、サイロキソン (T_4) が、トリヨードサイロニン (T_3) や、乾燥甲状腺末よりも適しているとされている。それは投与された T_4 が体内で T_3 に変換される¹⁾²⁾ため T_4 を充分量投与すれば患者血中の T_3 濃度も正常化できることや、 T_4 は血中消失時間が T_3 に比べて長いために T_4 を投与した場合、血中 T_4 及び T_3 濃度を1日中殆んど一定に保つ事ができる³⁾⁴⁾事などに基づいている。しかしながら、個々の患者での至適 T_4 投与量についてはこれまでに一致した結論が得られておらず、最近、下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構を利用して個々の患者での至適 T_4 投与量を決定しようとする試みがなされている。即ち、甲状腺機能低下症では下垂体からの甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌が亢進しているところから、こうした患者で血中 TSH 濃度を正常域に低下させる事のできる T_4 投与量を至適 T_4 投与量とする⁵⁾⁶⁾意見である。更に、Evered⁷⁾は、軽度の甲状腺ホルモン不足状態では、血中 TSH 基礎値は正常であっても Thy-

rotropin Releasing Hormone (TRH) 負荷後には TSH の過剰分泌が認められる事から、TRH 負荷後の TSH 分泌が正常化する T_4 投与量を至適投与量とする報告をしている。この報告によれば、重症の甲状腺機能低下症では血中 TSH 濃度を正常化するために多量の T_4 を投与する必要があるが、軽症の患者では、比較的少量の T_4 投与によって血中 TSH 濃度が正常化するとされており、重症度に応じて下垂体—甲状腺系のネガティブフィードバック機構の状態が異なる可能性を示している。この点を明らかにするために、原発性甲状腺機能低下症患者を T_4 で治療した場合、下垂体からの TSH 分泌がどのような経過で正常化するかを TRH 負荷により詳細に検討し、一方、正常人に少量の T_4 を投与した場合の影響も合わせて検討した。

II. 対象及び方法:

臨床症状、甲状腺機能検査、既往歴などから診断を得た原発性甲状腺機能低下症で未治療の32名(男4名、女28名)について検討した。血中 T_4 、 T_3 濃度が異常低値の場合(正常値 T_3 : 90—180ng/100ml,

T₄: 4-8 μ g/100ml) 及び、血中 T₄, T₃ 濃度は正常下限にあっても TSH が異常高値の(正常値: 基礎値 10 μ U/ml 以下, TRH 負荷後 45 μ U/ml 以下 15 μ U/ml 以上) 場合, 甲状腺機能低下症と診断した。罹病期間は本疾患が極めて緩徐に発症するため正確に把握できなかった。

初診時と T₄ 投与後血中 T₄ 及び T₃ 濃度が共に正常域に達した時点とで、血中 T₄, T₃ 濃度, TRH 500 μ g 筋注前, 後30分, 60分の血中 TSH 濃度をそれぞれ市販のラジオイムノアッセイキットによって測定した。T₄ の投与量は 10 μ g/日 又は 25 μ g/日 より始めて、最低2週間同じ投与量を続けたあと、10-25 μ g/日 増量して2週間経過を観察し、以後血中 T₄ 及び T₃ 濃度が正常化するまで同様に最低2週間の間隔をおいて投与量を増量した。治療後の TRH テストは血中甲状腺ホルモン濃度を正常化する事のできた T₄ 投与量を最低1ヶ月続けた後に行った。トルコ鞍容積は既に教室の山田らの発表した方法⁹⁾ を用いて測定した。対照群には、病歴、甲状腺機能検査、TRH テスト等の結果から甲状腺、肝、腎疾患などのない事が確認できた患者及び学生を選んだ。

Ⅲ. 結 果:

(A) T₄ 投与前後の血中甲状腺ホルモン濃度及び TSH 濃度の変化

血中 T₄ 及び T₃ 濃度が正常化した時点での TRH テストに対する反応性の相違から患者は3群に分けられた(表1)。A群は血中甲状腺ホルモンが正常域に達しても血中 TSH 基礎値が異常高値を示し TRH 負荷後には著しい過剰反応を示す患者であり、B群は血中甲状腺ホルモン濃度の正常化によって TSH 基礎値は正常化するが、TRH 負荷後には TSH の過剰分泌が認められた患者である。C群では血中甲状腺ホルモン濃度が正常域に達した時、血中 TSH 濃度は基礎値、TRH 負荷後共に全く正常域に抑制された。

こうした3群の患者の初診時の甲状腺機能について検討してみると、血中 T₄ 及び T₃ 濃度は何れもA群で最も低く、B群では中等度に低下しており、C群では僅かに低下しているにすぎず、一方、血中 TSH 濃度についてみると、A群で基礎値も TRH 負荷後の値も共に著しく高値を示し、B群は中間にありC群では軽度上昇していた。トルコ鞍容積も、TRH テストの結果から予想される如くA群で最も著しく拡大しており、B群では軽度に拡大し、C群では殆んど対照群

と差がなかった。

対照群では T₄ 投与後、血中 T₄ 及び T₃ 濃度は有意に上昇しないにも拘らず、TRH に対する TSH 分泌反応は著しく抑制されていた。

(B) T₄ 投与後の血中 TSH 濃度の上昇

一部の患者で治療初期に経時的に血中 T₄, T₃, TSH 濃度を測定(測定誤差をなくすために1回の測定操作で全検体を測定)したところ、血中 T₄ 及び T₃ 濃度が上昇するにつれて血中 TSH 基礎値が低下せず、却って上昇する例の存在する事が明らかとなった(表2)。こうした患者でも T₄ 投与量を更に増量する事によって、血中 TSH 濃度は低下し、以後漸時正常化した。

Ⅳ. 考 案:

従来から報告されている⁹⁾ ように正常者の下垂体からの TSH 分泌は、血中 T₄ 及び T₃ 濃度を有意に上昇させない程度の T₄ 投与によっても確実に抑制された。この事は正常者では下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構が甲状腺ホルモン過剰に、非常に鋭敏に反応する事を意味している。一方、原発性甲状腺機能低下症の患者に1日 75-125 μ g の T₄ を投与して、血中 T₄ が正常化すると血中 T₃ は正常の平均値より僅かに上昇した。こうした事実は従来から報告されている⁷⁾ が、その原因は不明である。これらの患者では TSH 分泌の抑制される過程が4つの異った経過をたどる事が明らかとなった。A群では血中 T₄ 濃度の正常化と T₃ 濃度の正常値の平均を僅かに上回る上昇によっても血中 TSH は基礎値、TRH 負荷後の分泌とも明らかな異常高値にとどまった。B群ではA群同様の血中 T₄ の正常化、T₃ の正常平均を僅かに上回る上昇によって血中 TSH 基礎値は正常化したものの、TRH 筋注後には明らかな TSH 過剰分泌が認められた。C群では、A、B群と同様の血中 T₄, T₃ 濃度に達したとき、血中 TSH は基礎値、TRH 負荷後とも完全に正常化した。注目すべき事に一部の患者で、治療初期に血中甲状腺ホルモンが上昇するに従って血中 TSH 基礎値も上昇するという事が見出された。このうちA群及びB群の患者の状態は、血中甲状腺ホルモンは正常域にあるのに TSH の過剰分泌が認められる点で、従来下垂体-甲状腺系のネガティブフィードバック機構の理論だけでは説明できなかった。

このため、下垂体の TSH 細胞の肥大、増殖を間接

Table 1. Thyroid function and sella turcica in patients with primary hypothyroidism before and after treatment

Group	No. of patients	Age year	F/M	Serum T ₃ ng/100ml	Serum T ₄ μg/100ml	Serum TSH μU/ml		Volume of sella turcica mm ³	Dose of T ₄ μg/day
						basal	maximum		
Before treatment									
Hypo A	16	50.3±4.3*	14/2	32.2±6.3 ^{a,b}	1.4±0.3 ^{a,b}	163.6±26.4 ^{a,b}	303.1±30.3 ^{a,b}	1066±111 ^a	
Hypo B	6	50.8±2.6	5/1	38.0±9.9 ^{a,c}	3.1±0.8 ^a	85.8±30.7 ^a	253.0±52.5 ^a	965±342	
Hypo C	10	36.8±4.9	9/1	115.4±15.4	6.1±1.1	20.0±10.2	118.2±26.7 ^c	738±113	
Normal control	10	48.4±3.6	5/5	129.0±6.8	8.3±0.3	3.4±0.6	21.1±2.7	554±20	
After treatment									
Hypo A				168.4±16.9 ^a	6.4±0.8	39.4±7.6 ^e	207.4±40.0 ^{e,f}		95.8±8.0
Hypo B				152.5±8.4 ^d	7.2±0.6	5.0±1.2 ^e	109.7±36.0 ^{e,f}		83.3±6.7
Hypo C				163.9±8.2 ^d	8.6±0.7	4.7±0.9 ^e	19.8±4.0		80.0±12.2
Normal control				121.0±3.9	8.7±0.8	2.5±0.7	12.0±1.9		75.0

* = mean ± SE

Hypo A, Hypothyroid group A; Hypo B, Hypothyroid group B; Hypo C, Hypothyroid group C.

F/M, number of females/number of males.

^a: p<0.001 as compared to normal control.^b: p<0.001 as compared to hypo C.^c: p<0.01 as compared to hypo C.^d: p<0.01 as compared to normal control.^e: p<0.02 as compared to normal control.^f: p<0.02 as compared to hypo C.

血中甲状腺ホルモンの測定とTSH濃度測定とは、全て同一の日に行った。

T₄のDoseを決定してからTRHテストを施行するまでの期間はHypo A: 4.7ヶ月, Hypo B: 3.3ヶ月, Hypo C: 3.7ヶ月(平均)である。田
澤
敏

Table 2. An increase of serum TSH during treatment with thyroid hormone in hypothyroid patients

Patient	Age	Sex	1 st measurement	2 nd measurement	3 rd measurement	4 th measurement
1.	23	F	{ TSH μ U/ml	100	175	10.5
			Serum { T ₃ ng/100ml	55	101	125
			{ T ₄ μ g/100ml	0.6	8.3	11.8
			Dose of T ₄ μ g/day	75	100	
Weeks after initiation of therapy						
2.	41	F	{ TSH μ U/ml	125	178	50
			Serum { T ₃ ng/100ml	48	70	146
			{ T ₄ μ g/100ml	1.2	1.2	6.8
			Dose of T ₄ μ g/day	50	75	
Weeks after initiation of therapy						
3.	58	M	{ TSH μ U/ml	140	180	70
			Serum { T ₄ μ g/100ml	0.3	1.5	2.5
			Dose of thyroid sicca g/day		0.015	0.020
			Weeks after initiation of therapy	2	4	
4.	47	F	{ TSH μ U/ml	76	114	38
			Serum { T ₃ ng/100ml	10	15	140
			{ T ₄ μ g/100ml	1.2	1.5	4.3
			Dose of T ₄ μ g/day	15	50	
Weeks after initiation of therapy						
5.	72	F	{ TSH μ U/ml	113	154	41
			Serum { T ₃ ng/100ml	43	100	102
			{ T ₄ μ g/100ml	1.2	5.5	9.3
			Dose of T ₄ μ g/day	50	75	125
Weeks after initiation of therapy						

的に示す⁸⁾トルコ鞍容積に着目し各群の分析を行った。この結果、トルコ鞍容積は、A群で著しく拡大しており、B群では軽度に拡大し、C群では対照群と余り差がなかった。つまり下垂体容積の大きい群ほど血中 TSH が抑制されにくいのである。著しい甲状腺機能低下症が下垂体腫瘍を生じ得る事は既に報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、A群及びB群の患者では腫瘍に到らないまでも、やゝ過形成の生じた TSH 分泌細胞が血中の甲状腺ホルモンに反応しにくい状態に陥っている可能性がまず考えられる。もしこの血中ホルモンに対する組織の不应性が下垂体に特有で、その他の末梢組織は正常に血中ホルモンに反応しているならば、このような患者では血中 TSH 濃度を治療の指標として採用する事は不適當である。

別の考え方は甲状腺ホルモン不足に長期間さらされた TSH 分泌細胞はしばらくの間、 T_4 及び T_3 に対する正常な抑制反応を欠いている可能性である。反対の例であるが甲状腺ホルモン過剰状態の続いたあとは、血中甲状腺ホルモンが正常化しても、血中 TSH 濃度が正常化するまでに一定の期間が必要な事は既に教室の原田¹²⁾や他の研究者によって¹³⁾¹⁴⁾報告されている。こうした問題はここに示した患者を更に長期間にわたって治療し観察してゆく事によって解明されるものと思われる。

また、一部の患者でみられた甲状腺ホルモン投与に伴う TSH の上昇は、従来甲状腺機能低下症患者に T_3 を投与した際にみられ¹⁵⁾、又、動物実験でも同様な報告がなされており¹⁶⁾、特殊な条件下では、下垂体-甲状腺系の間ポジティブフィードバック機構の存在する可能性を示唆する点で興味深い現象である。

V. 結 論 :

原発性甲状腺機能低下症患者の T_4 治療に伴う血中 TSH 濃度の変化を検討した。その結果 TSH 濃度の抑制はそれぞれの患者の初診時の甲状腺機能、トルコ鞍容積などと相関して、いくつかの異った経過をたどる事が明らかとなった。従ってこうした患者の治療に際しては、血中 T_4 、 T_3 、TSH 濃度だけでなく個々の患者の病歴、初診時の検査結果なども考慮した上で薬剤の投与量を慎重に決定する事が重要であると考えられた。

稿を終るにあたり、恩師山田隆司教授の、御指導に心から感謝いたします。

本論文の要旨は昭和53年6月、第51回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Braverman, L. E., S. H. Ingbar, and K. Sterling: Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyreotic human subjects. *J. Clin. Invest.* 49: 855-864, 1970
- 2) Sterling, K., M. A. Brenner, and E. S. Newman: Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science* 169: 1099-1100, 1970
- 3) Wenzel, K. W., H. Meinhold, and H. Schlessener: Different effects of oral doses of triiodothyronine or thyroxine on the inhibition of thyrotrophin releasing hormone (TRH) mediated thyrotrophin (TSH) response in man. *Acta Endocrinol.* 80: 42-48, 1975
- 4) Wenzel, K. W., and H. E. Kirschsieper: Aspects of absorption of oral l-thyroxine in normal man. *Metabolism* 26: 1-8, 1977
- 5) Stock, J. M., M. I. Surks, and J. H. Oppenheimer: Replacement dosage of l-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. *New Engl. J. Med.* 290: 529-533, 1974
- 6) Cotton, G. E., C. A. Gorman, and W. E. Mayberry: Suppression of thyrotrophin (h-TSH) in serums of patients with myxedema of varying etiology treated with thyroid hormones. *New Engl. J. Med.* 285: 529-533, 1971
- 7) Evered, D., E. T. Young, B. J. Ormston, R. Menzies, P. A. Smith, and R. Hall: Treatment of hypothyroidism: A reappraisal of thyroxine therapy. *Brit. Med. J.* 3: 131-134, 1973
- 8) Yamada, T., T. Tsukui, K. Ikejiri, Y. Yukimura, and M. Kotani: Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 817-822, 1976
- 9) Snyder, P. J., and R. D. Utiger: Inhibition of thyrotrophin response to thyrotrophin-re-

- leasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J. Clin. Invest.* 51 : 2077-2084, 1972
- 10) Furth, J. : Experimental pituitary tumors. *Recent Prog. Horm. Res.* 11 : 221-255, 1955
- 11) Melnyk, C. S., and M. A. Greer : Functional pituitary tumor in an adult possibly secondary to long-standing myxedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25 : 761-766, 1965
- 12) Harada, A., A. Kojima, T. Tsukui, T. Onaya, T. Yamada, K. Ikejiri, and Y. Yukimura : Pituitary unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone in thyrotoxic patients during chronic anti-thyroid drug therapy and in rats previously treated with excess thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40 : 942-948, 1975
- 13) Sanchez-Franco, F., M. D. Garcia, L. Cacicedo, A. Martin-Zurro, F. Escobar del Rey, and G. Morreale de Escobar : Transient lack of thyrotropin (TSH) response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in treated hyperthyroid patients with normal or low serum thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 1098-1102, 1974
- 14) Krugman, L. G., J. M. Hershman, I. J. Chopra, G. A. Levine, A. E. Pekary, D. L. Gefner, and G. N. Chou Teco : Patterns of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients taken off chronic thyroid therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 : 70-80, 1975
- 15) Ridgway, E. C., B. D. Weintraub, and F. Maloof : Positive effect of intravenous triiodothyronine (T_3) on thyrotropin (TSH) secretion in primary hypothyroidism. *J. Clin. Invest.* 52 : 68a, 1973 (Abstract)
- 16) Reichlin, S., J. B. Martin, M. A. Mitnick, R. L. Roshans, Y. Grimm, J. Bolinger, J. Gordon and J. Malacara : The hypothalamus in pituitary-thyroid regulation. *Recent Prog. Horm. Res.* 28 : 229-286, 1972