

《原 著》

慢性心不全の血中甲状腺ホルモン動態

——ヨード有機化障害発現の可能性について——

松村憲太郎* 中瀬恵美子* 川合 一良** 斎藤 孝行***
 橘川 信忠*** 灰山 徹***

要旨 慢性心不全の甲状腺ホルモン異常発現頻度とヨード有機化障害による原発性甲状腺機能低下症との関連性について検討した。左室駆出分画 40% 未満で NYHA III 以上の慢性心不全 127 例，左室駆出分画 40% 以上で NYHA II 以下の一般心疾患 1,079 例を対象にした。血中 T_3 , T_4 , free- T_4 は慢性心不全群で有意に低く，TSH 5–15 $\mu\text{U/ml}$ の軽度 TSH 上昇は一般心疾患群 4.08%，慢性心不全群 20.5% に見られ，慢性心不全群で有意 ($p < 0.01$) に高かった。ヨード有機化障害陽性は一般心疾患群 5.26%，慢性心不全群 33.3% に見られ，慢性心不全群で有意 ($p < 0.05$) に多かった。TSH が上昇した慢性心不全で甲状腺 open biopsy を施行し得た 12 例の組織像は非特異的な萎縮性変化のみで，橋本病の所見はなかった。慢性心不全に合併した原発性甲状腺機能低下症の原因に甲状腺の慢性循環不全による甲状腺 peroxidase 活性の低下や hydrogen peroxidase 供給の減少によるヨード有機化障害が推測される。

(核医学 32: 241–251, 1995)

I. はじめに

慢性心不全における甲状腺ホルモン異常は，従来より低 triiodothyronine (T_3) 症候群がよく知られているが^{1–5)}，血中 thyroxine (T_4) や free- T_4 , thyroid-stimulating hormone (TSH) との関係はあまり知られていない^{2,3,6)}。急性心筋梗塞での血中甲状腺ホルモン異常は，しばしば疾患の予後と関係しており^{7,8)}，急性循環不全の重症度と血中 T_3 , T_4 低下の関連性が報告されている⁹⁾。しかし，低左室機能を合併する慢性心不全の臓器障害としての甲

状腺機能低下症の発現についてはあまり報告されていない⁶⁾。慢性心不全の経過観察中に血中甲状腺ホルモン異常が出現し，ヨード有機化障害⁹⁾による原発性甲状腺機能低下症を発症する可能性について今回検討した。

II. 対 象

1989 年 1 月から 1993 年 12 月までの 5 年間に当院循環器内科に入院し，入院翌日に血中甲状腺ホルモンが測定された症例のうち，既往に甲状腺疾患がなく，また触診で甲状腺腫を認めないものを対象とした。甲状腺ホルモン測定時に TSH が上昇している症例では全例で抗サイログロブリン抗体，抗マイクロゾーム抗体を，また一部の症例で TSH レセプター抗体 (TRAb) を測定し，抗体陽性例は除外した。また，食餌性ヨード過剰によって引き起こされる甲状腺機能低下症が疑われるものもできるだけ除外した。

* 京都南病院循環器内科

** 同 内分泌内科

*** 同 放射線科

受付：6 年 10 月 14 日

最終稿受付：6 年 12 月 21 日

別刷請求先：京都市下京区西七条南中野町 8 (☎ 600)

京都南病院循環器内科

松 村 憲太郎

急性心筋梗塞や急性肺水腫など、CCU に搬入された急性心不全も除外した。対象を左室駆出分画 40% 未満で、軽度の日常労作で呼吸苦を訴える NYHA 分類 III 度以上の慢性心不全群 (CHF; chronic heart failure 群) と左室駆出分画 40% 以上で心不全症状のない NYHA 分類 II 度以下の一般心疾患群 (non-CHF 群) に分けた。左室駆出分画は血中甲状腺ホルモンを測定した後 4 週間以内に心エコー、心プール・シンチグラフィ、左室造影のいずれかで求めた。一部の症例では Swan-Ganz カテーテルを用いて心係数を求めた。また、この 2 群間の比較指標として胸部 X 線の心胸郭比、血液・生化学検査での血漿総蛋白 (TP)、ヘマトクリット (Ht) も検討した。甲状腺ホルモン測定時に β 遮断薬、ステロイド、アスピリン、ヘパリンなどが投与されている症例や、入院前 1 か月以内に造影剤を用いた検査を受けた症例は、それらの薬剤が甲状腺ホルモン代謝に影響を及ぼすため¹⁰⁻¹²⁾、対象から除外した。また dopamine などのカテコラミンを必要とする急性期の症例も除外した。慢性心不全群では大部分でジギタリスや利尿剤が投与されていた。慢性心不全群は 127 例 (男性 63 例, 女性 64 例, 平均 72 ± 11 歳), 一般心疾患群は 1,079 例 (男性 518 例, 女性 561 例,

平均 73 ± 12 歳) であった。両群とも男女比はほぼ等しく、年齢に有意差はなかった。慢性心不全群 127 例中 88 例は陳旧性心筋梗塞を含む虚血性心疾患, 19 例は進行した弁膜症, 12 例は特発性拡張型心筋症, 8 例はその他の原因によるうっ血性心不全であった。慢性心不全群 127 例中 42 例は NYHA IV 度の重症心不全であり, その一部は在宅治療を行っていた。一般心疾患群の多くは高血圧や狭心症, 不整脈の精査, コントロール目的の入院であった。なお TSH 上昇例での甲状腺 open biopsy は文書による同意を得たのち施行した。

III. 方 法

1. 血中甲状腺ホルモンの測定法

日常臨床での血中甲状腺ホルモンの測定項目は T_3 , T_4 , free- T_4 , TSH である。いずれの項目も radio-immunoassay kit を用いて測定した。 T_3 はガンマーコート™ T_3 II (Baxter), T_4 はガンマーコート™ Total T_4 M (Baxter), free- T_4 はガンマーコート™ FT $_4$ One-Step (Baxter), TSH はリアグノスト™ TSH (Behring) を用いた。当院の職員検診で正常と判断された者の中から無作為に抽出した 240 検体より求めた正常値は T_3 : 90–160 ng/dl, T_4 : 5.5–12 μ g/dl, free- T_4 : 0.8–2.2 ng/dl, TSH: 0.3–4.5 μ U/ml であった。

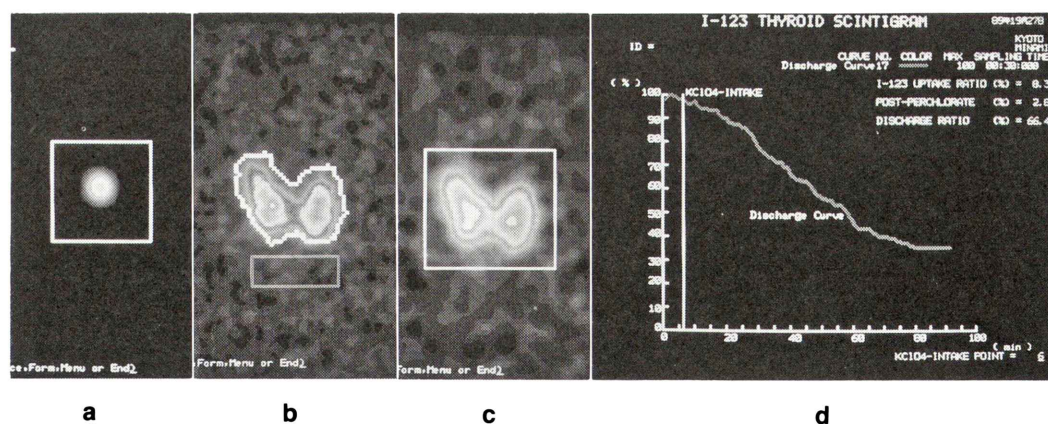


Fig. 1 ^{123}I -thyroid scintigram and perchlorate test. a. Pre-count of ^{123}I (iodine capsul) 3.7 MBq before oral administration. b. Planar imaging of thyroid gland at 6 hours after the administration of ^{123}I . c. Planar imaging of thyroid gland at 60 minutes after the oral administration of 1 g of perchlorate. d. Discharge curve.

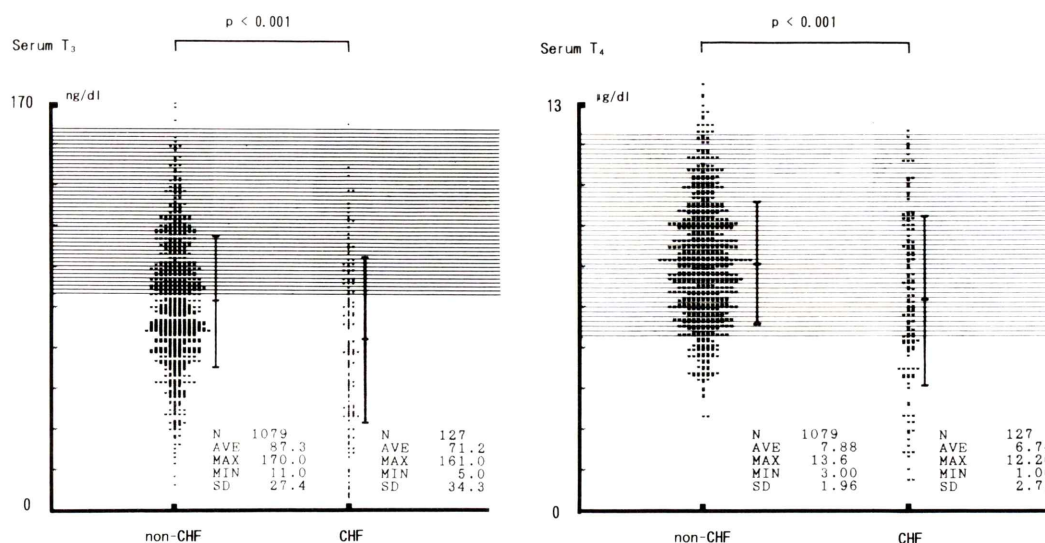


Fig. 2 Comparison of serum triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) with non-chronic heart failure (non-CHF) and chronic heart failure (CHF). Left panel: triiodothyronine, Right panel: thyroxine, shadow: normal range.

た。正常対象の平均年齢は 35 ± 13 歳であった。抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体は間接凝集反応を用いた SERODIA®-ATG および SERODIA®-AMC (富士レビオ) で測定した。TSH レセプター抗体は radioreceptor assay (RRA) 法による TRAb「バクスター」を用いて測定した。

2. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 甲状腺シンチグラフィ

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ 74 MBq を静脈内に投与し、甲状腺シンチグラムを得るとともに、甲状腺に関心領域を設定して摂取率を求めた。スタンダードには 3.7 MBq の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を用いた。摂取率の正常値は 0.3–2.4% とした。

3. ^{123}I -甲状腺シンチグラフィと perchlorate テスト

^{123}I -甲状腺シンチグラフィは 2 週間のヨード制限食ののち施行した。 ^{123}I 3.7 MBq (「ヨードカプセル」[日本メジフィジックス]) を経口投与し、6 時間後にガンマ・カメラで正面 planar 像を撮像し、甲状腺摂取率を算出した。続いて perchlorate 1 g を経口投与し、甲状腺のヨード放出曲線を、1 フレーム 30 秒、60 分間 (120 フレーム) のデータ収集にて作成し、60 分後のヨード放出率(dis-

charge rate) を perchlorate 投与前後の ^{123}I -甲状腺摂取率の差より求めた (Fig. 1)。perchlorate 投与前の ^{123}I -甲状腺摂取率の正常値は 10–35% であり⁹⁾、ヨード放出率 15% 以上をヨード有機化障害陽性とした⁹⁾。

4. 甲状腺生検

甲状腺ホルモン測定後 4 週間以内に、甲状腺の open biopsy を施行し、ホルマリン固定後、H-E 染色で観察した。

統計学的処理は χ^2 検定, unpaired t-test を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

IV. 結 果

1. 血漿総蛋白 (TP) およびヘマトクリット値 (Ht)

TP は一般心疾患群 ($n=131$) 5.94 ± 0.45 g/dl, 慢性心不全群 ($n=43$) 5.83 ± 0.40 g/dl, Ht は一般心疾患群 ($n=522$) $36.2 \pm 5.2\%$, 慢性心不全群 ($n=127$) $34.4 \pm 6.0\%$ と、いずれも正常より低値を示したが、両群に有意差は見られなかった。

2. 心胸郭比 (CTR) と心係数 (CI)

CTR は一般心疾患群 ($n=384$) $53 \pm 7\%$, 慢性心

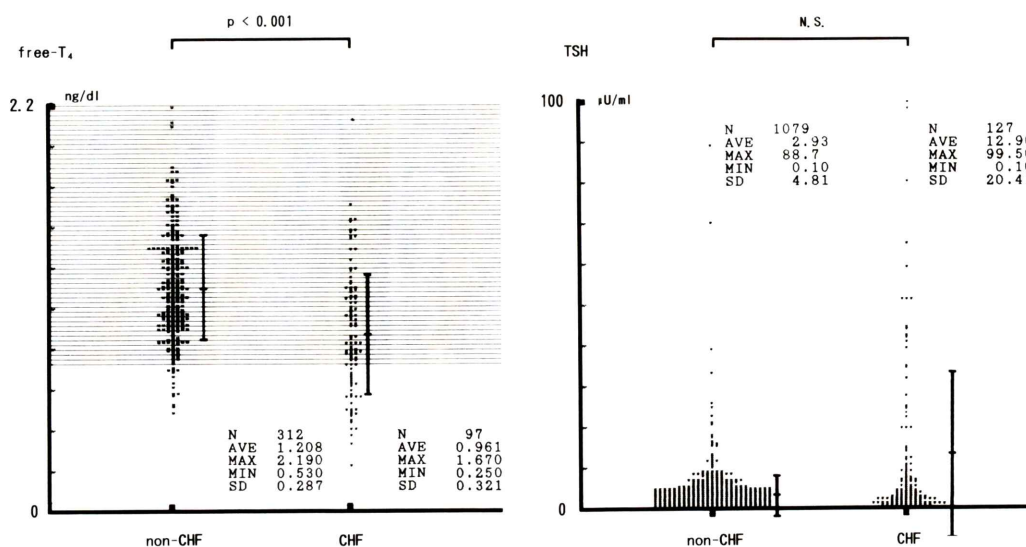


Fig. 3 Comparison of serum free-thyroxine (free-T₄) and thyroid-stimulating hormone (TSH) with non-chronic heart failure (non-CHF) and chronic heart failure (CHF). Left panel: free-thyroxine, Right panel: thyroid-stimulating hormone, shadow: normal range.

Table 1 Incidences of low T₃, low T₄ and low free-T₄ syndrome in patients with and without chronic heart failure

	non-CHF (n = 1079, %)	CHF (n = 127, %)
low T ₃	53.9	69.3†
advanced low T ₃	6.67	30.7‡
low T ₄	8.43	32.3‡
advanced low T ₄	1.02	15.0‡
low free-T ₄	7.10	34.0‡

low T₃: serum-T₃ < 90 ng/dl, advanced low T₃: serum-T₃ < 50 ng/dl, low T₄: serum-T₄ < 5.5 μg/dl, advanced low T₄: serum-T₄ < 4.0 μg/dl, low free-T₄: serum free-T₄ < 0.8 ng/dl, †: p < 0.01, ‡: p < 0.001 CHF: chronic heart failure

不全群 (n=80) 64±9% であり, 慢性心不全群で有意 (p<0.001) に大きかった. Swan-Ganz カテーテル法を用いた CI は一般心疾患群 (n=564) 3.01±0.74 L/min/m², 慢性心不全群 (n=108) 2.35±0.67 L/min/m² であり, 慢性心不全群で有意 (p<0.01) に減少していた.

3. 血中甲状腺ホルモンの比較

一般心疾患群と慢性心不全群の血中 T₃ および

Table 2 Incidence of increased TSH in patients with and without chronic heart failure

	non-CHF (n = 1079, %)	CHF (n = 127, %)
Group: a (5 μU/ml ≤ SH < 10 μU/ml)	2.78	12.6‡
Group: b (10 μU/ml ≤ TSH < 15 μU/ml)	1.30	7.87†
Group: c (TSH: 15 μU/ml ≤)	1.02	18.9‡

†: p < 0.01, ‡: p < 0.001, CHF: chronic heart failure

T₄ を (Fig. 2) に示す. 血中 T₃ は一般心疾患群 (n = 1079) 87.3±27.4 ng/dl, 慢性心不全群 (n=127) 71.2±34.3 ng/dl と, 慢性心不全群で有意 (p<0.001) に低下していた. また血中 T₄ は一般心疾患群 (n=1079) 7.88±1.96 μg/dl, 慢性心不全群 (n=127) 6.74±2.71 μg/dl と, 慢性心不全群で有意 (p<0.001) に低下していた.

血中 free-T₄ および TSH を (Fig. 3) に示す. 血中 free-T₄ は一般心疾患群 (n=312) 1.21±0.29 ng/dl, 慢性心不全群 (n=97) 0.96±0.32 ng/dl と, 慢性心不全群で有意 (p<0.001) に低下していた. 血

中 TSH は一般心疾患群 (n=1079) $2.93 \pm 4.81 \mu\text{U/ml}$, 慢性心不全群 (n=127) $12.90 \pm 20.41 \mu\text{U/dl}$ で, 両群に有意差は見られなかった.

4. 血中甲状腺ホルモン低下の出現頻度

一般心疾患群および慢性心不全群での低 T_3 , 低 T_4 , 低 free- T_4 症候群の出現頻度を (Table 1) に示す. 血中 T_3 が 90 ng/dl 未満は一般心疾患群で 53.9%, 慢性心不全群で 69.3% に見られ, 慢性心不全群で有意 ($p < 0.01$) に出現率が高く, 血中 T_3 が 50 ng/dl 未満のより進行した低 T_3 症候群の出現頻度は一般心疾患群 6.67%, 慢性心不全群 30.7% で, 慢性心不全群で有意 ($p < 0.001$) に高かった. 低 T_4 症候群の出現頻度では, 血中 T_4 $5.5 \mu\text{g/dl}$ 未満は一般心疾患群で 8.43%, 慢性心不全群で 32.3% と慢性心不全群で有意 ($p < 0.001$) に出現頻度が高く, 血中 T_4 が $4.0 \mu\text{g/dl}$ 未満のより進行した低 T_4 症候群は一般心疾患群 1.02%, 慢性心不全群 15.0% と, 慢性心不全群で有意 ($p < 0.001$) に高かった. free- T_4 が 0.8 ng/dl 未満の低 free- T_4 症候群は一般心疾患群 7.1%, 慢性心不全群 34.0% と, 慢性心不全群で有意 ($p < 0.001$) に出現頻度が高かった.

5. 血中 TSH 上昇の出現頻度

血中 TSH 上昇の程度を

a 群: $5.0 \mu\text{U/ml}$ 以上 $10 \mu\text{U/ml}$ 未満

b 群: $10 \mu\text{U/ml}$ 以上 $15 \mu\text{U/ml}$ 未満

c 群: $15 \mu\text{U/ml}$ 以上

に分類し, それぞれ出現頻度を検討した (Table 2). 血中 TSH が $15 \mu\text{U/ml}$ 以上の c 群は明らかな甲状腺機能低下症と考えられるため区別して検討した⁸⁾. 血中 TSH $5.0 \mu\text{U/ml}$ 以上 $10 \mu\text{U/ml}$ 未満の a 群は一般心疾患群 30 例 (2.78%), 慢性心不全群 16 例 (12.6%), $10 \mu\text{U/ml}$ 以上 $15 \mu\text{U/ml}$ 未満の b 群は一般心疾患群 14 例 (1.30%), 慢性心不全群 10 例 (7.87%), $15 \mu\text{U/ml}$ 以上の c 群は一般心疾患群 11 例 (1.02%), 慢性心不全群 24 例 (18.9%) であり, いずれも慢性心不全群で有意 ($p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.001$) に出現頻度が高かった. 血中 TSH が $5.0 \mu\text{U/ml}$ 以上 $15 \mu\text{U/ml}$ 未満を TSH 軽度上昇群 (a+b 群) とすると, TSH 軽度上昇は一般心疾患

Table 3 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ uptake ratio of thyroid gland in patients with and without chronic heart failure

	non-CHF (%)	CHF (%)
Group: a+b ($5 \mu\text{U/ml} \leq \text{TSH} < 15 \mu\text{U/ml}$)	3.46 ± 3.02	4.08 ± 3.81
Group: c ($\text{TSH}: 15 \mu\text{U/ml} \leq$)	5.58 ± 3.61	5.56 ± 3.60

Table 4 ^{123}I -uptake ratio of thyroid gland in patients with and without chronic heart failure

	non-CHF (%)	CHF (%)
Group: a+b ($5 \mu\text{U/ml} \leq \text{TSH} < 15 \mu\text{U/ml}$)	10.2 ± 9.8	12.4 ± 11.0
Group: c ($\text{TSH}: 15 \mu\text{U/ml} \leq$)	16.2 ± 12.0	16.6 ± 12.4

Table 5 Incidence of iodine organification defect in patients with and without chronic heart failure

	non-CHF (%)	CHF (%)
Group: a+b ($5 \mu\text{U/ml} \leq \text{TSH} < 15 \mu\text{U/ml}$)	5.26	33.3†
Group: c ($\text{TSH}: 15 \mu\text{U/ml} \leq$)	45.0	37.5

†: $p < 0.05$

群 44 例 (4.08%), 慢性心不全群 26 例 (20.5%) に見られ, 慢性心不全群で有意 ($p < 0.01$) に出現頻度が高かった. なお TSH 上昇例は全例で抗サイログロブリン抗体および抗マイクロゾーム抗体を測定し, 陰性例のみを今回対象にし, また TSH レセプター抗体は TSH 上昇例の一部 (一般心疾患 7 例, 慢性心不全 9 例) で測定し, 結合阻害率はすべて +20% 以下であった.

6. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 甲状腺シンチグラフィ

TSH 上昇群で $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 甲状腺シンチグラフィを施行した (Table 3). TSH 軽度上昇群 (a+b 群) の甲状腺摂取率は一般心疾患群 19 例で $3.46 \pm 3.02\%$, 慢性心不全群 12 例で $4.08 \pm 3.81\%$ であり, いずれも増加していたが両群に有意差はなかった. TSH $15 \mu\text{U/ml}$ 以上群 (c 群) の甲状腺摂

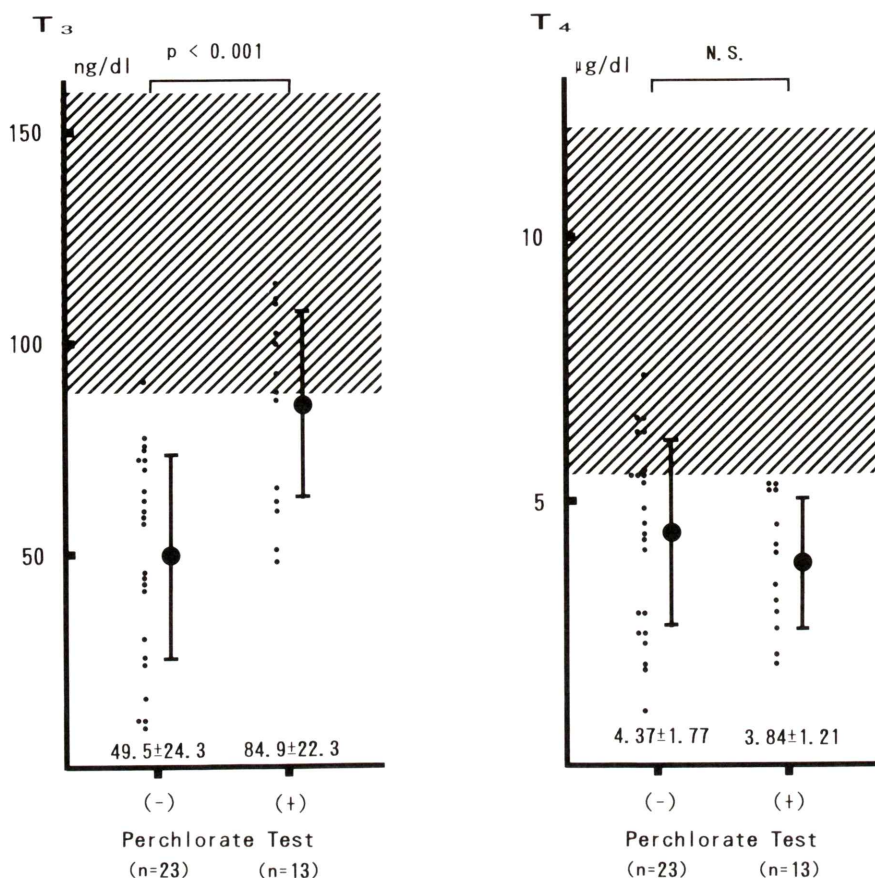


Fig. 4 Comparison of serum T_3 (left panel) and T_4 (right panel) with negative and positive patients in perchlorate test. (-) negative perchlorate test, (+) positive perchlorate test. Shadow: normal range.

取率は一般心疾患群 11 例で $5.58 \pm 3.61\%$, 慢性心不全群 24 例で $5.56 \pm 3.60\%$ であり, いずれも増加していたが両群に有意差はなかった。

7. ^{123}I -甲状腺シンチグラフィと perchlorate テスト

TSH 軽度上昇群 (a+b 群) で ^{123}I -甲状腺シンチグラフィおよび perchlorate テストを施行しヨード有機化障害の有無を検討した (Table 4). ^{123}I -甲状腺シンチグラフィは一般心疾患群 44 例中 19 例, 慢性心不全群 26 例中 12 例で施行した. ^{123}I 甲状腺摂取率は一般心疾患群 $10.2 \pm 9.8\%$, 慢性心不全群 $12.4 \pm 11.0\%$ であり, いずれも正常値内で, か

つ両群に有意差はなかった (Table 5). ヨード有機化障害陽性は一般心疾患群 1 例 (5.26%), 慢性心不全群 4 例 (33.3%) に見られ, 慢性心不全群で有意 ($p < 0.05$) にヨード有機化障害陽性率が高かった (Table 5). また TSH $15 \mu\text{U/ml}$ 以上の c 群では, 一般心疾患群 11 例, 慢性心不全群 24 例の全例で ^{123}I -甲状腺シンチグラフィおよび perchlorate テストを施行した. ^{123}I 甲状腺摂取率は一般心疾患群 $16.2 \pm 12.0\%$, 慢性心不全群 $16.6 \pm 12.4\%$ で, いずれも正常値内で, かつ両群に有意差は見られなかった (Table 4). ヨード放出率が 15% 以上のヨード有機化障害陽性は一般心疾患群 5 例 (45%),

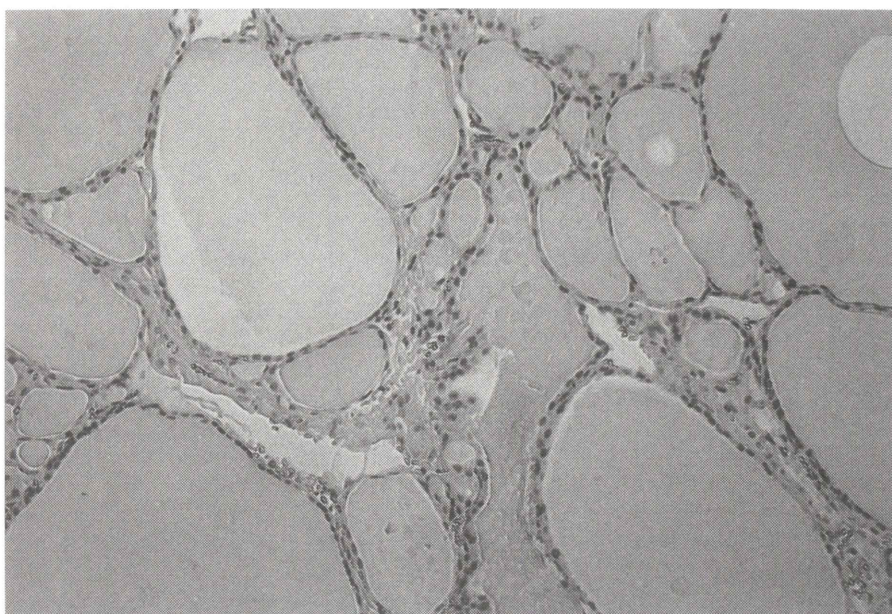


Fig. 5 Histological findings of thyroid gland in patient with chronic heart failure combined slight increase in thyroid-stimulating hormone (hematoxylin-eosin stain; original magnification $\times 100$).

慢性心不全群9例(37.5%)に認めたが、陽性率に有意差は見られなかった (Table 5).

慢性心不全群で perchlorate テストを施行した36例を、perchlorate テスト陰性の23例と陽性の13例に分け、血中 T_3 および T_4 を比較した (Fig. 4). 血中 T_3 は perchlorate テスト陰性例で 49.5 ± 24.3 ng/dl, 陽性例で 84.9 ± 22.3 ng/dl と陽性例で有意に高かった. 血中 T_4 は陰性例 4.37 ± 1.77 μ g/dl, 陽性例 3.84 ± 1.21 μ g/dl で共に低値を示したが、両群に有意差はなかった.

8. 甲状腺生検

血中 TSH の上昇を伴いヨード有機化障害を示した12例で甲状腺 open biopsy を施行した. 甲状腺濾胞は大小不同が著しく、濾胞上皮は扁平化する傾向にあり、また一部の濾胞および間質は線維化を示し、いずれも atrophy を思わせる非特異的な変化であり、間質へのリンパ球浸潤やつよい線維化、濾胞の崩壊など慢性甲状腺炎を示す所見は見られなかった (Fig. 5).

V. 考 察

低左心機能のため NYHA III 度以上の慢性心不全では、同年齢群での一般心疾患患者に比し、明らかに血中 T_3 , T_4 , free- T_4 が低下しており、低 T_3 , 低 T_4 症候群の出現頻度が高かった. 低 T_3 症候群は高齢者の慢性疾患でしばしば見られ^{8,13,14)}, その原因として末梢組織での T_3 生成の抑制と reverse T_3 の増加や、酸素消費を抑えるための生体防御反応が考えられている¹³⁾. 高齢者で慢性心不全を合併すればこの傾向がさらに強くなり、reverse- T_3 が増加するとともに、低 T_3 症候群が高頻度に出現する. 慢性心不全での低 T_3 症候群の発生機序としては、心不全による慢性的な肝、腎血流障害のため、5'-脱ヨード酵素の産生が低下し、末梢組織での T_4 から T_3 への変換が抑制され、reverse- T_3 の方向に傾くこと¹⁵⁾, 慢性心不全に伴う栄養障害¹⁶⁾ により、5'-脱ヨード酵素の補酵素であるグルタチオンが減少すること¹⁵⁾, 慢性心不全

に伴う内因性ステロイドの増加により 5'-脱ヨード酵素活性が抑制されること¹⁷⁾, thyroid hormone binding inhibitor (THBI) の存在¹⁸⁻²⁰⁾, などが報告されている。慢性心不全ではこれらすべての因子が相互に関係して低 T_3 症候群が発現すると思われる。

慢性心不全での血中 T_4 および free- T_4 の低下に関してはこれまであまり報告がない²⁻⁵⁾。慢性心不全で低 T_4 症候群は 32.3% に出現しており、一般心疾患での出現頻度に比し有意に高い。慢性心不全の血中 T_4 低下の機序については現在でも十分には解明されていない。thyroxine binding globulin (TBG) の低下²¹⁾、視床下部—下垂体—甲状腺系の調節異常^{22,23)}、甲状腺の TSH に対する反応性の低下²⁴⁾ などが急性循環不全で報告されているが、慢性心不全では低 T_4 症候群とともに TSH の軽度上昇を示したり、また一部では TSH が $15 \mu\text{U/ml}$ 以上の明らかな原発性甲状腺機能低下症を示しており、いずれも一般心疾患群での出現頻度に比し有意に高値を示している。この現象は重症急性循環不全に見られる血中 T_4 低下、TSH 低下という下垂体—甲状腺系の破綻^{22,23,25)} とは異なり、正常なフィードバック機構を反映している。TSH が上昇し始める原因にヨード有機化障害による潜在性の原発性甲状腺機能低下症が考えられ、慢性心不全による長期の甲状腺循環不全が推測される。全例触診では甲状腺腫を認めず、甲状腺生検でも慢性心不全群で非特異的な甲状腺組織の萎縮性変化が見られ、慢性炎症の所見が見られないこと、抗サイログロブリン抗体や抗マイクロゾーム抗体が陰性であることより、TSH の上昇と原発性甲状腺機能低下症の発現は自己免疫機序ではなく、甲状腺の慢性循環不全によって引き起こされた可能性がある。また、一部の症例でしか検討されていないが、TSH レセプター抗体も陰性であることより、萎縮性甲状腺炎も否定される。甲状腺の慢性循環不全とヨード有機化障害の間に何らかの関連性が推測されるが、今回 perchlorate テストを施行した症例が少ないために、ヨード有機化障害による原発性甲状腺機能低下症

の発生頻度を明らかにすることはできなかったが、TSH の軽度上昇を示す慢性心不全群でヨード有機化障害陽性率が有意に高いことより、慢性心不全と甲状腺機能低下状態およびヨード有機化障害との間に関連性があることが推測された。Koga ら⁶⁾ は慢性心不全患者における甲状腺機能低下症発現の可能性を報告しており、心拡大が強いほど血中 T_3 , T_4 は有意に低下し、また TSH は心拡大が強いほど高い傾向を示したと報告している。そして甲状腺機能低下症の原因に甲状腺組織の慢性的な循環障害を指摘している。また、うっ血性心不全による諸臓器の病理組織学的変化の一つに慢性循環不全による甲状腺の非特異的な萎縮性病変が以前より知られており²⁶⁾、われわれの甲状腺生検でも同様の所見が得られている。

これまで慢性心不全に合併する原発性甲状腺機能低下症の病因に、慢性甲状腺炎によらないヨード有機化障害を指摘した報告はわれわれ以外に見られない²⁷⁾。甲状腺における無機ヨードの有機化には thyroid peroxidase (TPO) および hydrogen peroxidase が必要であり、この活性が低下すると有機化が障害される⁹⁾。完全な有機化障害では重症クレチン病となり²⁸⁻³⁰⁾、また不完全な有機化障害では種々の程度の甲状腺機能低下症が出現する。Inada ら³¹⁾、川合ら³²⁾ は高齢者の潜在的な甲状腺機能低下症の原因にヨード有機化障害による原発性甲状腺機能低下症を指摘し、一般外来でしばしば見られることを報告している。今回 TSH 上昇例の一部でしか¹²³I-甲状腺シンチグラフィと perchlorate テストを施行しておらず、ヨード有機化障害の正確な発生頻度を知ることはできなかったが、TSH の軽度上昇を示す慢性心不全群で有意に高かった。しかし、TSH が $15 \mu\text{U/ml}$ 以上の明らかな原発性甲状腺機能低下症の原因としてのヨード有機化障害の占める割合は、一般心疾患群と慢性心不全群で変わらず、ヨード有機化障害と慢性心不全との関連性はみられなかった。今回対象とした TSH 上昇群では、触診で指摘しうる甲状腺腫はなく、また抗サイログロブリン、抗マイクロゾーム抗体価の上昇例は除外しているが、

罹病期間の長い高齢者の橋本病では、抗甲状腺抗体が陰性になることもあり³³⁾、また甲状腺生検を TSH 上昇例の全例で施行していないために、このような症例を一部に含んでいる可能性も否定できない。慢性心不全群の中には TSH が 30 $\mu\text{U/ml}$ 以上の典型的な原発性甲状腺機能低下症も含まれており、TSH の軽度上昇を示す慢性心不全群とは異なる病態が推測される。

TPO や hydrogen peroxidase の減少があれば、無機ヨードからのヨードの有機化が障害され、甲状腺で無機ヨードが増加するが、甲状腺により親和性がある perchlorate を投与すれば、perchlorate によって無機ヨード・プールが占拠され、その結果甲状腺からヨードの放出が起こってくる。慢性心不全では長期にわたる甲状腺の循環不全が甲状腺 peroxidase 活性 (TPO) を低下させ、あるいは hydrogen peroxidase の供給を低下させ、その結果ヨード有機化障害が惹起されることが推測される。最近マイクロゾーム抗体が TPO に対する抗体そのものであることが明らかにされているが³⁴⁾、今回の検討ではこのような症例は除外されており、橋本病の可能性は少ない。

血中 TSH が 15 $\mu\text{U/ml}$ 以上の原発性甲状腺機能低下症では、甲状腺ホルモン補充療法により大部分の症例で心拡大が改善し、心不全症状が軽減するが、一方補充療法を行わない限り、心不全症状は改善しない²⁾。TSH の軽度上昇例では心機能の改善とともに TSH が正常化する症例も見られるが、大部分は不変ないし進行性であり、数年間の経過で TSH が 15 $\mu\text{U/ml}$ 以上になり、原発性甲状腺機能低下症が発現することも経験している²⁾。血中 TSH が 10–15 $\mu\text{U/ml}$ の症例でも甲状腺補充療法が有効であり、心不全症状が改善する²⁾。このことより、慢性心不全では適応としての甲状腺機能低下状態という考えは否定的である。甲状腺ホルモンは心機能と深く関係しており^{35,36)}、また甲状腺機能低下症が血漿中の心房ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の分泌を抑制し、心不全症状をさらに増悪させる可能性も報告されており³⁷⁾、慢性心不全における原発性甲状腺機能低下症の早期

診断と甲状腺ホルモン補充療法の重要性が示唆される。

VI. 結 語

左室駆出分画 40% 未満で NYHA III 度以上の慢性心不全では低 T_3 、低 T_4 、低 free- T_4 症候群が高率に発生し、また血中 TSH 上昇の頻度が一般心疾患群に比し有意に高かった。慢性心不全では TSH の上昇がしばしば見られ、軽度の甲状腺機能低下症を合併しており、その原因に甲状腺でのヨード有機化障害が考えられた。原発性甲状腺機能低下症の原因に甲状腺の慢性循環不全によって甲状腺 peroxidase 活性が低下したり、hydrogen peroxidase の甲状腺への供給が減少することで、ヨード有機化障害が惹起され、原発性甲状腺機能低下症が起こることが推測される。

文 献

- 1) Carter JN, Eastman CJ, Corcoran JM, Lazarus L: Effect of severe, chronic illness on thyroid function. *Lancet* **II**: 971–974, 1974
- 2) 松村憲太郎, 川合一良, 稲田満夫: 難治性心不全と原発性甲状腺機能低下症. *京都南病院医学雑誌* **7**: 1–10, 1988
- 3) Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA: Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* **16**: 91–95, 1990
- 4) Hamilton MA: Prevalence and clinical implications of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *Ann Thorac Surg* **56**: S48–53, 1993
- 5) 下山信夫, 前田利裕, 井上年夫, 丹羽裕子, 犀川哲典: 慢性心不全患者の心機能, 心室性不整脈と甲状腺ホルモンの関連. *J Cardiology* **23**: 205–213, 1993
- 6) Koga H, Kaku T, Hashiba K: Primary hypothyroidism in severe chronic heart failure. *Jpn J Med* **27**: 42–48, 1988
- 7) Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttal FQ, Shafer RB: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* **245**: 43–45, 1981
- 8) Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT: Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* **98**: 946–957, 1983
- 9) Takeuchi K, Suzuki H, Horiuchi Y, Mashimo K: Significance of iodide-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect of the thyroid.

- J Clin Endocr **31**: 144–146, 1970
- 10) van Noorden CJF, Wiersinga WM, Touber JL: Propranolol inhibits the in vitro conversion of thyroxine into triiodothyronine by isolated rat liver parenchymal cells. *Horm Metab Res* **11**: 366–370, 1979
 - 11) Larsen PR: Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. *J Clin Invest* **51**: 1125–1134, 1972
 - 12) Kaplan MM, Utiger RD: Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. *J Clin Invest* **61**: 459–471, 1978
 - 13) Utiger RD: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: Benefit or harm? *Am J Med* **69**: 807–810, 1980
 - 14) Wood DG, Cyrus J, Samols E: Low T_4 and low FT_4I in seriously ill patients: concise communication. *J Nucl Med* **21**: 432–435, 1980
 - 15) 清水多恵子: 甲状腺ホルモン代謝の異常・ T_4 から T_3 産生とその異常 (low T_3 syndrome). *Medical Practice* **2**: 502–505, 1985
 - 16) Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D: Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **63**: 709–713, 1989
 - 17) Kitahara H, Imai Y, Yamaguchi K: The effect of steroids on T_4 5'-deiodinase in rat liver. *Current Problems in Thyroid Research, International Congress Series* **605**: 143–146, 1983
 - 18) Chopra IJ, Chua Teco GN, Nguyen AH, Solomon DH: In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroid illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* **49**: 63–69, 1979
 - 19) Chopra IJ, Huang TS, Hurd RE, Beredo A, Solomon DH: A competitive ligand-binding assay for measurement of thyroid hormone-binding inhibitor in serum and tissues. *J Clin Endocrinol Metab* **58**: 619–628, 1984
 - 20) 田中良樹: 非甲状腺疾患における甲状腺ホルモン代謝異常に関する研究. 第2編 血中甲状腺ホルモン結合阻害物質の測定法とその臨床応用. *日内分泌誌* **64**: 279–288, 1988
 - 21) 西川光重, 宇野千里, 小笠原秀則: 甲状腺ホルモン結合蛋白とその異常. *診断と治療* **73**: 2177–2181, 1985
 - 22) Wehmann RE, Gregerman RI, Burns WH, Saral R, Santos GW: Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N Eng J Med* **312**: 546–552, 1985
 - 23) De Marinis L, Mancini A, Masala R, Torlontano M, Sandric S, Barbarino A: Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction. *J Endocrinol Invest* **8**: 507–511, 1985
 - 24) 堀本昌映, 西川光重: 非甲状腺疾患における下垂体ならびに甲状腺の反応性の検討. *日内分泌誌* **64**: 119–127, 1988
 - 25) Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropine during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* **54**: 1229–1235, 1982
 - 26) Paul O, Vawter GF, Schweitzer AW, Hass GM: Pathological changes in congestive heart failure—A review of findings in fifty cases. *Arch Path* **64**: 363–381, 1957
 - 27) 松村憲太郎, 川合一良, 稲田満夫: 難治性心不全の臓器障害としての原発性甲状腺機能低下症発現の可能性——ヨード有機化障害による甲状腺機能低下症——. *京都南病院医学雑誌* **9**: 9–19, 1990
 - 28) Hagen GA, Niepomniszcze H, Haibach H, Bigazzi M, Hati OR, Rapaport B, et al: Peroxidase deficiency in familial goitre with iodine organification defect. *N Engl J Med* **285**: 1394–1398, 1971
 - 29) Niepomniszcze H, Catells S, DeGroot LJ, Refetoff S, Kim OS, Papaport B, et al: Peroxidase defect in congenital goiter with complete organification block. *J Clin Endocrinol Metab* **36**: 347–357, 1973
 - 30) Valenta L, Bode HH, Vichery AL, Maloof F: Lack of thyroid peroxidase activity: a cause of congenital goitrous hypothyroidism. *J Clin Invest* **50**: 94a–95a, 1971
 - 31) Inada M, Nishikawa M, Kawai I: Hypothyroidism associated with positive results of the perchlorate discharge test in elderly patients. *Am J Med* **74**: 1010–1015, 1983
 - 32) 川合一良, 安藤正昭, 小河一夫, 稲田満夫: ヨード有機化障害を伴う高齢者潜在性甲状腺機能低下症について——新たな病態についての提唱——. *京都南病院医学雑誌* **6**: 1–7, 1985
 - 33) Beever J, Bradbury J, Phillips D, McLachlan SM, Pegg C, Goral A, et al: Highly sensitive assays of autoantibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase. *Clin Chem* **35**: 1949–1954, 1989
 - 34) 吉田 博: 自己免疫性甲状腺炎—剖検例より潜在型の検討. *日内分泌誌* **54**: 1249–1261, 1978
 - 35) Buccino RA, Spann JF, Pool PE, Sonnenblick EH, Braunwald E: Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium. *J Clin Invest* **46**: 1669–1682, 1967
 - 36) Amidi M, Leon DF, DeGroot WJ, Kroetz FW, Leonard JJ: Effect of the thyroid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man. *Circulation* **38**: 229–239, 1968
 - 37) Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Nishizawa Y, Morii H, Takeda T: Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am J Med* **83**: 648–652, 1987

Summary

Thyroid Hormones and Thyroid-Stimulating Hormone in Patients with Chronic Heart Failure —Relationship between Primary Hypothyroidism with Iodine Organification Defect and Chronic Heart Failure—

Kentaro MATSUMURA*, Emiko NAKASE*, Ichiro KAWAI**,
Takayuki SAITO***, Nobutada KIKKAWA*** and Tohru HAIYAMA***

Department of Cardiology, **Department of Endocrinology, *Department of Radiology,
Kyoto South Hospital*

Serum concentrations of triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were measured in 127 patients with chronic heart failure (CHF) (left ventricular ejection fraction; $<40\%$ and NYHA; III–IV), and 1,079 patients without CHF (non-CHF) (left ventricular ejection fraction; $40\% \leq$ and NYHA; I–II). Serum- T_3 , T_4 and free- T_4 were significantly decreased in patients with CHF. The prevalence of slight increase of serum TSH ($5 \leq \text{TSH} < 15 \mu\text{U/ml}$) were 20.5% in CHF and 4.08% in non-CHF. There was a statistically significant difference in the prevalence of slight increase of TSH ($p < 0.01$). In the patients with slight increase of serum TSH, the ^{123}I -thyroid scintigraphy and perchlorate test were performed 12 patients with CHF and 19 patients with non-CHF. The incidences of iodine organification defect were 33.3% in CHF and 5.26% in non-CHF.

There was a statistically significant difference in the incidence of iodine organification defect ($p < 0.05$). The histologic examination of thyroid biopsy specimen obtained 12 patients with CHF and primary hypothyroidism, these revealed only non-specific mild atrophic changes. Follicular damage and lymphocyte-infiltration were not evident. These findings suggest that the primary hypothyroidism were frequently complicated in CHF and associated with iodine organification defect by reduction of thyroid-peroxidase activity or decrease of hydrogen peroxidase. We conclude that the primary hypothyroidism with iodine organification defect was probably developed as a result of CHF.

Key words: Chronic heart failure, Low T_3 syndrome, Low T_4 syndrome, Hypothyroidism, Iodine organification defect.