

羊水中 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) の動態

東北大学医学部産婦人科教室 (主任：鈴木雅洲教授)

高橋 具視 古橋 信晃 新川 尹
田中 幹夫 蛭田 益紀 鈴木 雅洲Amniotic Fluid 3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse T_3)

Tomomi TAKAHASHI, Nobuaki FURUHASHI, Osamu SHINKAWA,

Mikio TANAKA, Masunori HIRUTA and Masakuni SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director : Prof. Masakuni Suzuki)

概要 分娩時に、羊水、臍帯静脈血、母体静脈血を採取し、羊水中の rT_3 、臍帯静脈血中、および母体静脈血中の T_4 、 T_3 、 rT_3 および TSH を測定した。また、同時に胎盤を採取し、それぞれの胎盤での脱ヨード活性も調べ以下の結果を得た。

1. 羊水中の rT_3 濃度は妊娠週数とともに低下した。
2. 臍帯静脈血中の rT_3 は妊娠週数とともに減少し、一方 T_4 、 T_3 および TSH は増加した。
3. 胎盤での脱ヨード活性は妊娠週数とともに低下した。
4. 母体甲状腺機能亢進症例の羊水中 rT_3 は極めて高値をとり、また妊娠28週以降の正常妊娠例でも、羊水中の rT_3 と母体静脈血中の rT_3 および T_4 とは有意の正の相関 (それぞれ $r=0.756$, $p<0.001$, $n=26$; $r=0.509$, $p<0.01$, $n=26$) を示した。
5. 羊水中の rT_3 と胎児甲状腺機能および胎盤での脱ヨード活性との関係は、妊娠17週以降の全症例でみると、臍帯静脈血中 T_4 および T_3 とは有意の負の (それぞれ $r=-0.606$, $p<0.001$, $n=28$; $r=-0.47$, $p<0.02$, $n=28$)、また胎盤での脱ヨード活性とは有意の正の相関 ($r=0.693$, $p<0.001$, $n=27$) を示した。しかし羊水中の rT_3 濃度が有意差を示さなくなつた妊娠28週以降でみると、いずれもまったく相関を認めなかつた。

これらの結果から、妊娠末期の羊水中の rT_3 濃度は、胎児の甲状腺機能および胎盤での脱ヨード活性以外に、母体の甲状腺機能からも影響をうけることが示唆された。

Synopsis rT_3 (3,3',5'-triiodothyronine) levels in amniotic fluid and T_4 (thyroxine), T_3 (triiodothyronine), rT_3 and TSH (thyroid-stimulating hormone) levels in maternal and cord serum were determined simultaneously by RIA. We also determined the activities of the monodeiodination of thyroxine to rT_3 in placentas. Amniotic fluid rT_3 and cord serum rT_3 levels decreased, but T_4 , T_3 and TSH levels increased with advancing gestational age. The activities of the monodeiodination in placentas decreased rapidly from midgestation, preterm to term. In maternal hyperthyroidism, amniotic fluid rT_3 levels were markedly elevated. Moreover, there were significant positive correlations between amniotic fluid rT_3 and maternal serum rT_3 ($r=0.756$, $p<0.001$, $n=26$) and T_4 ($r=0.509$, $p<0.01$, $n=26$) in the normal 3rd trimester. We found significant correlations between amniotic fluid rT_3 and fetal thyroid function as well as the activity of the monodeiodination in placenta after 17 weeks' gestation. But we couldn't find any such correlations in the 3rd trimester. These data suggest that the amniotic fluid rT_3 in the 3rd trimester was affected by maternal thyroid function as well as fetal thyroid function and the activity of the monodeiodination in placenta.

Key words: Thyroid hormone • Amniotic fluid • Monodeiodination • Hyperthyroidism • Pregnancy

緒 言

新生児甲状腺疾患の出生前診断法の一つとして、羊水中の甲状腺ホルモン動態が注目されている¹⁾。羊水中の Triiodothyronine (以下 T_3 と略す)、Thyroxine (以下 T_4 と略す)、および Thyroid-stimulating hormone (以下 TSH と略

す)などは極めて低値で、現行の方法では測定感度以下となることが多いのに比べ、羊水中の 3,3',5'-triiodothyronine (以下 rT_3 と略す)は、比較的高濃度に存在している²⁾。今回われわれは、羊水中の rT_3 の動態を、臍帯静脈血中、および母体静脈血中の T_3 、 T_4 、 rT_3 および TSH の変動と比較して、

さらに胎盤での脱ヨード活性をも合わせて検討し、若干の知見を得たので報告する。

研究方法

対象は、東北大学医学部附属病院周産母子部で分娩した内科合併症のない妊婦50例と、甲状腺機能亢進症の妊婦2例である。内科合併症のない妊婦の内訳は、流産例8例（妊娠17週から23週にわたる）、早産例17例、正期産例25例である。甲状腺機能亢進症妊婦は、1例は妊娠32週の早産例、他の1例は妊娠37週の正期産例であつた。これらの妊婦の分娩に際し、羊水、母体静脈血、臍帯静脈血を同時に採取し、羊水中の rT_3 、母体静脈血中および臍帯静脈血中の T_4 、 T_3 、 rT_3 、および TSH をダイナボット社の RIA Kit にて測定した。また胎盤での脱ヨード反応、すなわち T_4 から rT_3 への産生能についても検討した。

ヒト胎盤における甲状腺ホルモンの脱ヨード反応：ヒト胎盤 homogenate (蛋白量1mg) に、0.05 M dithiothreitol (DDT), $2\mu\text{g}$ の T_4 および 0.05M Tris/HCl buffer (pH 7.5) を加えて全量を 1ml とし、37°C 空気中で60分間 Incubate した後、2ml の冷 ethanol を加えて反応液中の rT_3 を 4°C, overnight で抽出した。その抽出液中の rT_3 濃度を RIA で測定し、Incubation 時間が 0 分の時の各々の値を差し引いて、 T_4 より転換された rT_3 の量とした (図1)。

成 績

内科合併症のない妊娠症例のうち、羊水が採取できた32例の羊水中の rT_3 濃度を図2に示す。妊娠17週以上27週以下で $446.3 \pm 87.7 \text{ ng/dl}$ (Mean $\pm$ S.E., $n=6$, 以下同様)、妊娠28週から35週で $104 \pm 27.0 \text{ ng/dl}$ ($n=8$)、および妊娠36週以上で $55.9 \pm 10.5 \text{ ng/dl}$ ($n=18$) と妊娠週数の進行とともに有意の低値を示した。臍帯静脈血中の T_4 、および T_3 濃度は、ともに妊娠週数の進行とともに有意の高値を、また TSH は妊娠27週以下群に比し、妊娠28から35週群、および妊娠36週以上群で有意の高値 ($p<0.05$) を示した。これに対して、臍帯静脈血中の rT_3 濃度は、妊娠17週以上27週以下群の $620.8 \pm 152.9 \text{ ng/dl}$ ($n=6$) に比し、妊娠36週以上群で $367.1 \pm 19.9 \text{ ng/dl}$ ($n=29$) で有意の低

図1 Incubation procedure

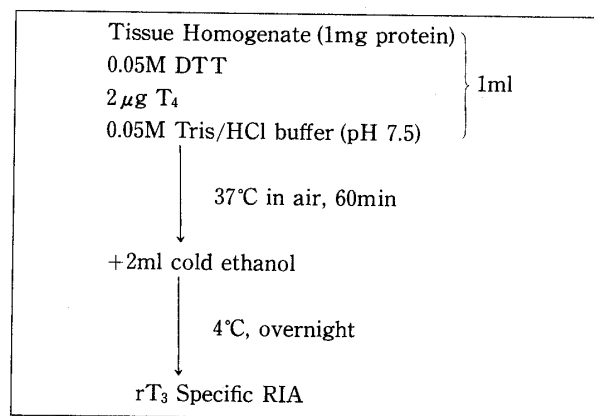
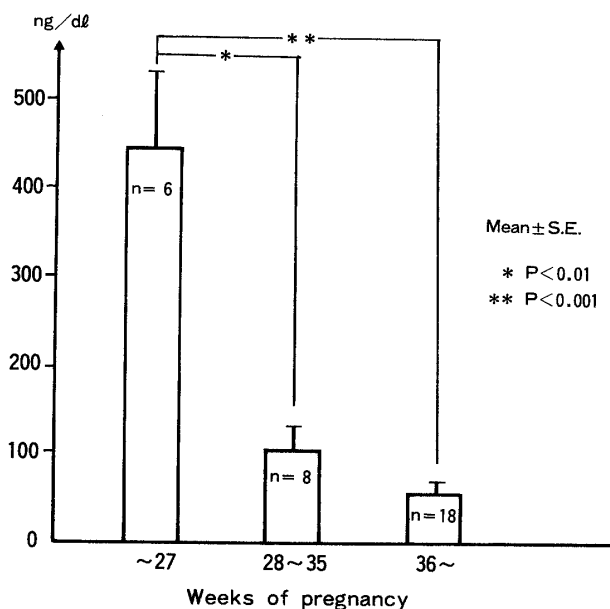


図2 Amniotic fluid concentration of rT_3 in normal pregnancy



値 ($p<0.01$) を示した (図3, 4)。母体静脈血中 T_4 、 T_3 、 rT_3 および TSH 濃度は従来の報告通り、妊娠週数による変動はみられなかつた (図5, 6)。胎盤での T_4 から rT_3 への脱ヨード活性は、妊娠36週以上群に比し、妊娠27週以下群、および妊娠28週から35週までの群で有意に高く ($p<0.001$)。妊娠週数の進行とともに低下を示すことが示唆された (図7)。

次に、コントロール不十分な甲状腺機能亢進症妊婦2例の症例を経験し、興味ある知見を得たので示す。2例とも抗甲状腺剤は使用していなかつた。Case 1は、妊娠32週で早産した症例で、児は1,780gの男児で生後数日間、一過性の甲状腺機能

図 3 Cord serum

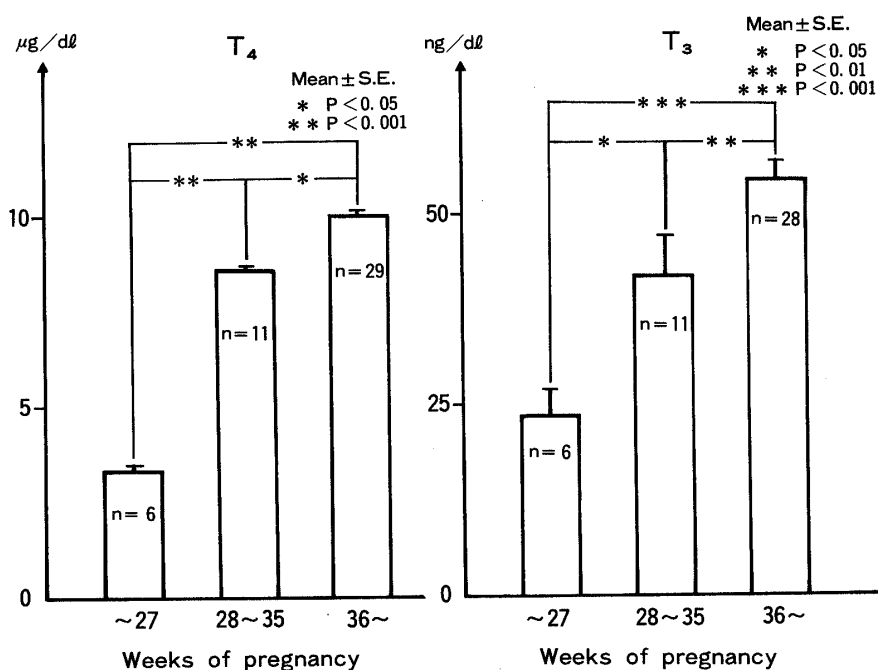
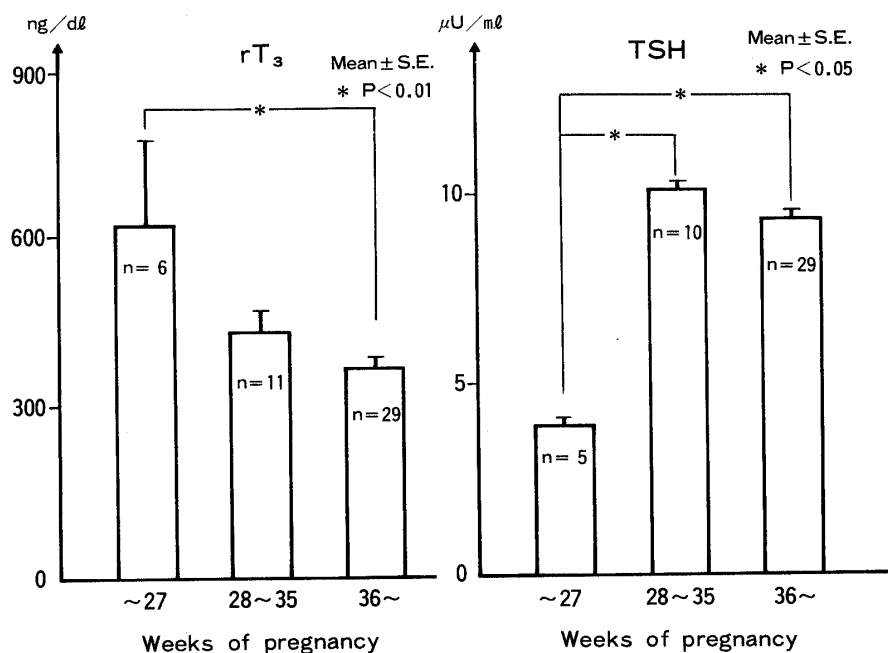


図 4 Cord serum



亢進状態を示したが、その後異常なく生育している。羊水中の rT_3 濃度は $674\text{ng}/\text{dl}$ と極めて高値を示した。また臍帯静脈血中の T_4 、 T_3 および rT_3 、胎盤での脱ヨード活性は、いずれも高値を示した(表 1)。Case 2は、妊娠37週で胎児仮死のために帝王切開術を施行した症例であり、母体は術後クリーゼ予防のために抗甲状腺剤を処方したにもか

かわらず、術後4日目に甲状腺クリーゼを起こした症例である。児は $2,054\text{g}$ の男児で、特に異常なく現在まで生育している。羊水中の rT_3 濃度は $246\text{ng}/\text{dl}$ と極めて高値を示し、また臍帯静脈血中 rT_3 が高値を示した(表 2)。そこで、羊水中の rT_3 濃度が有意差を示さなくなつた妊娠28週以上で、正常妊娠例に限つて羊水中の rT_3 濃度と母体甲状

図5 Maternal serum

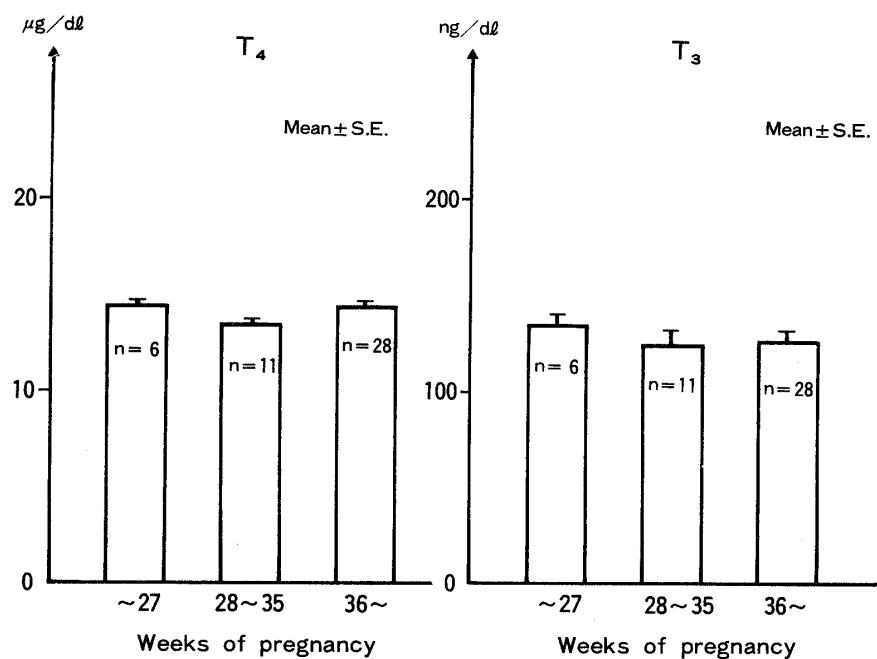
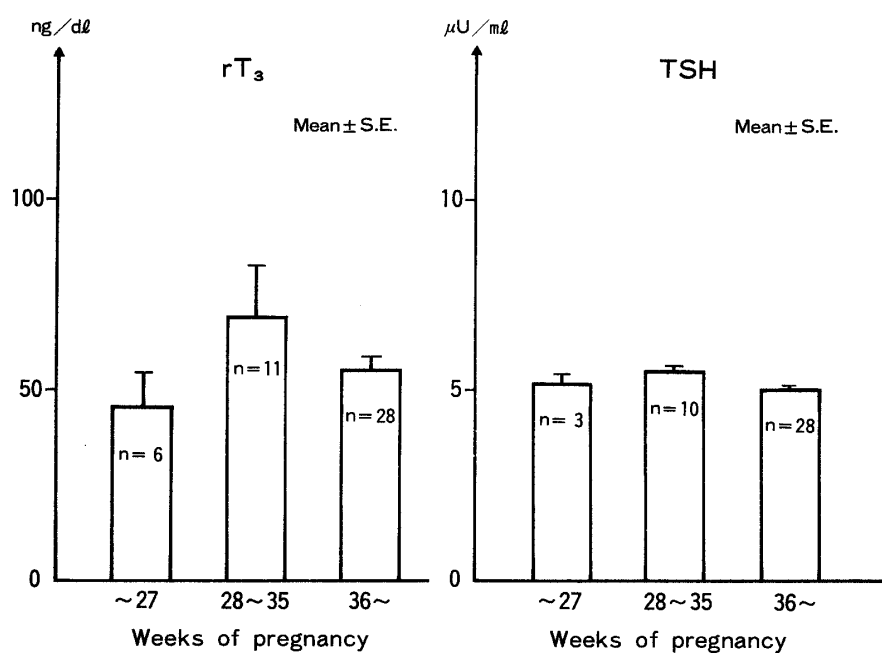


図6 Maternal serum



腺機能との相関をみた。羊水中の rT_3 濃度は母体静脈血中 rT_3 と有意の正の相関 ($r=0.756$, $p<0.001$, $n=26$, 図8) を示した。また, 母体静脈血中 T_4 とも有意の正の相関 ($r=0.509$, $p<0.01$, $n=26$) を示した。一方, 羊水中の rT_3 濃度と胎児甲状腺機能および胎盤での脱ヨード活性との相関は, 妊娠28週以降ではまったく認められなかった。

妊娠17週以降の全症例でみると, 羊水中の rT_3 濃度は臍帯静脈血中 T_4 ($r=-0.606$, $p<0.001$, $n=28$) および T_3 ($r=-0.47$, $p<0.02$, $n=28$) と有意の負の相関を, また, 胎盤での脱ヨード活性とも有意の正の相関 ($r=0.693$, $p<0.001$, $n=27$) を示した。

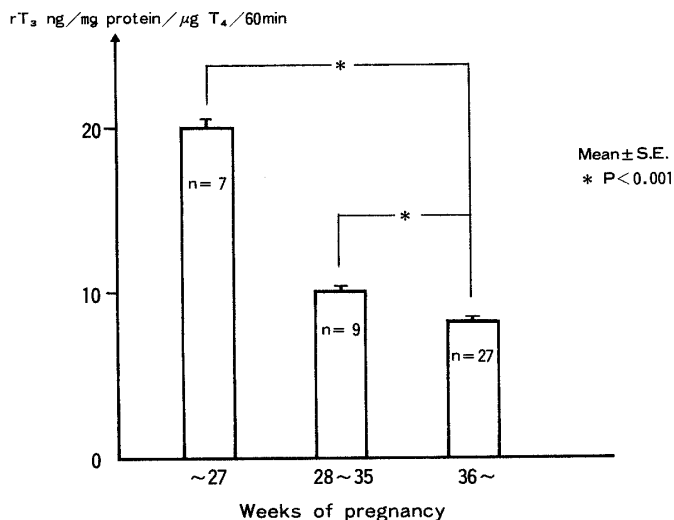
図7 The monodeiodination of thyroxine to rT_3 in the human placenta

表1 Case 1

Weeks of pregnancy 32w			
AF rT_3 (ng/dl)		674 $\uparrow$	104
MS	T_4 (μ g/dl)	30 $\uparrow$	13.5
	T_3 (ng/dl)	800 $\uparrow$	125
	rT_3 (ng/dl)	386 $\uparrow$	69.3
	TSH(μ U/ml)	nd	5.5
FS	T_4 (μ g/dl)	30 $\uparrow$	8.6
	T_3 (ng/dl)	97 $\uparrow$	42
	rT_3 (ng/dl)	1700 $\uparrow$	432.6
	TSH(μ U/ml)	nd	10.2
Monodeiodination of T_4 to rT_3 in placenta (rT_3 mg/mg protein/ μ g T_4 /60min)		21.7 $\uparrow$	11.9

Normal Value

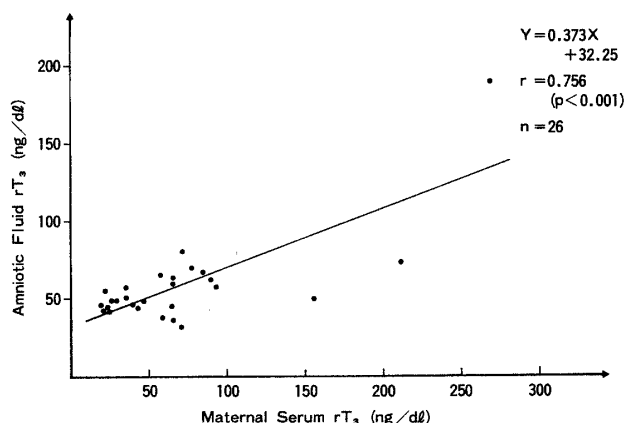
考 案

先天性甲状腺機能低下症は胎児の脳の発達に影響をおよぼすために、Prenatally に診断することが試みられている。そのために、羊水中の甲状腺ホルモン濃度に関しては、これまでいくつかの報告がみられる⁵⁾⁸⁾が、 T_4 、 T_3 、TSH に関しては、正常妊娠では現行の方法ではかなり低値をとるために、測定感度以下となることが多いといわれている。一方、羊水中の rT_3 濃度は比較的多量に存在し、妊娠17から20週で Peak に達し、以後漸減すると報告されている⁴⁾。われわれの成績でも妊娠17週以後の羊水中の rT_3 濃度の変化は、妊娠週数の

表2 Case 2

Weeks of pregnancy 37w			
AF rT_3 (ng/dl)		246 $\uparrow$	55.9
MS	T_4 (μ g/dl)	28.3 $\uparrow$	14.4
	T_3 (ng/dl)	422 $\uparrow$	126.8
	rT_3 (ng/dl)	218 $\uparrow$	55.7
	TSH(μ U/ml)	0.9	5.1
FS	T_4 (μ g/dl)	14.9	10.4
	T_3 (ng/dl)	76	54.6
	rT_3 (ng/dl)	1414 $\uparrow$	367.1
	TSH(μ U/ml)	0.9	9.3
Monodeiodination of T_4 to rT_3 in placenta (rT_3 ng/mg protein/ μ g T_4 /60min)		9.1	8.3

Normal Value

図8 Correlation between amniotic fluid rT_3 and Maternal serum rT_3 

進行とともに低下を示し、特に妊娠27週以下群に比し、妊娠28から35週群で急激な低下がみられた。

胎児下垂体甲状腺系が機能を開始するのは、妊娠初期の終わり近くといわれ、妊娠末期では胎児血中 T_4 は母体血中 T_4 の値をやや下回るまでに上昇し、 T_3 は成人の非妊時の低値域にとどまると報告されている¹⁰⁾。一方、TSH は成人よりもやや高い値を示すとされ、これは胎児甲状腺の TSH の感受性に関係があると思われる³⁾。われわれの臍帯静脈血中の甲状腺ホルモン動態も、ほぼこれらの成績に一致しているが、さらに臍帯静脈血中の rT_3 濃度の変化は、 T_3 、 T_4 の上昇パターンとは逆に、妊娠週数の進行とともに減少パターンがみられた。これは、胎児では T_4 から rT_3 への転換を促

進する α -phenyl ring monoiodinase 活性が胎生初期から出現し, rT_3 が多量に産生され, 一方 T_4 から T_3 への反応を促進する β -monoiodinationの活性が低く, 胎児の発育とともにこの比が逆転してくるためと思われる¹⁰⁾.

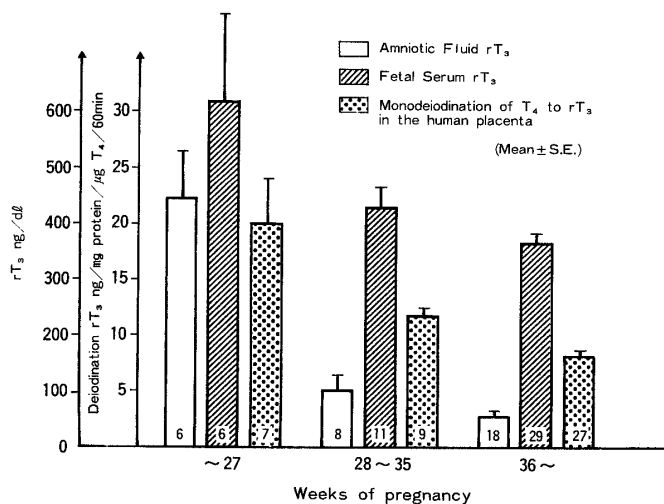
胎盤における脱ヨード活性は, T_4 から rT_3 への転換が活発であり, T_3 はほとんど産生されないと報告されている²⁾. これは, 抗 T_3 抗体を加えて Incubate しても T_3 はほとんど産生されないことから, 転換された T_3 がさらに急速に代謝されてしまうため, 見かけ上 T_3 が産生されていないわけではなく, 実際に T_4 からの転換がほとんど起こっていないことによるといわれている²⁾. 今回の成績で, 胎盤での脱ヨード活性は妊娠週数の進行とともに低下することが示された. これが胎盤での一種の Aging を意味するのかに関しては不明である.

羊水中の rT_3 , 臍帯静脈血中の rT_3 , および胎盤での T_4 から rT_3 への産生能を図9に一括した. この3者の妊娠週数による変動は極めて類似しており興味深い. 羊水中の rT_3 は胎児自身の産生によるもの以外に, 胎盤での rT_3 産生とも関係していることが推測された.

妊婦甲状腺機能亢進症症例では, 羊水中の rT_3 濃度はそれぞれの妊娠週数に相当する正常値よりも2例とも極めて高値を呈していた. 特に Case 2では, 臍帯静脈血中の甲状腺ホルモンの中で特に rT_3 濃度が高値なのが注目される. 甲状腺機能亢

進症症例において, いずれも羊水中の rT_3 が高値を示したことから, 羊水中の rT_3 と母体甲状腺機能との関係を見る目的で, 羊水中の rT_3 濃度が有意差を示さなくなつた妊娠28週以上の正常妊娠例について検討した. 羊水中の rT_3 と母体静脈血中 rT_3 および T_4 と有意の正の相関が得られたこと, また, 胎児甲状腺機能および胎盤での脱ヨード活性との相関は, 妊娠17週以降の全症例でみると羊水中の rT_3 濃度と臍帯静脈血中 T_4 , T_3 および胎盤での脱ヨード活性との間に有意の相関が認められたが, 妊娠28週以降ではいずれも相関が認められなくなることから, 妊娠末期の羊水中の rT_3 は母体甲状腺機能にも影響を受ける可能性が示唆された. 最近, 既往妊娠に新生児甲状腺機能低下症の児を分娩したことのある婦人2例のその後の妊娠で, 羊水分析を行なつた報告⁷⁾がある. それによると, 1例は Control に比べ羊水中の rT_3 濃度が極めて低値であつたため, Intra uterine で治療を開始したが, 出生した児はまったくの正常児であつたが, 他の1例は, 羊水分析では羊水中の rT_3 濃度は正常範囲だつたにもかかわらず, 出生した児は甲状腺機能低下症であつたという. また, Rat を用いて, 母体のみ甲状腺機能低下症, 胎児のみ甲状腺機能低下症, および, 母体・胎児ともに甲状腺機能低下症のモデルを作つて分析した報告⁶⁾がある. これによると, 母体甲状腺機能低下症, および母体・胎児ともに甲状腺機能低下症の症例で羊水中の rT_3 濃度は有意の低値を示し, 胎児甲状腺機能低下症では羊水中の rT_3 は Control と変わらないことから, 羊水中の rT_3 は胎児甲状腺機能よりも, 母体の甲状腺機能に影響を受けると述べている. 今回のわれわれの成績を考えるうえで興味深い. このように, 羊水中の rT_3 濃度が母体甲状腺機能を反映するメカニズムとしては, 次の三つが考えられる. まず, 母体の T_4 が胎盤を通過し, 胎児に移行し, 胎児肝や腎で脱ヨードを受けて羊水中の rT_3 となるとするものである. しかし, T_4 が胎盤を通過するのはごくわずかであるために, この機序は考えにくい. 次に, T_4 が直接母体から羊水中へ移行し, 羊水中の細胞または Amniotic sac で T_4 から rT_3 へ転換されることによるもの

図9 rT_3 levels and monodeiodination



である。Sheepの研究では、母体から羊水中へ直接移行する T_4 は、ほんの少量であるといわれている⁹⁾。最後に残された機序としては、母体の T_4 が胎盤の母体成分で rT_3 に転換され、それが直接、羊水へ移行するというルートである。今回のわれわれの成績でも、羊水中の rT_3 濃度の妊娠週数による減少パターンは、胎盤での脱ヨード活性の低下パターンと極めて類似していた。

以上のことから、妊娠末期の羊水中の rT_3 は胎児甲状腺機能および胎盤での脱ヨード反応以外に母体の甲状腺機能にも影響されることが示唆された。

稿を終えるにあたり、本研究に多大の御協力をいただいた本学第2内科の桜田俊郎講師、吉田克己博士をはじめとする諸先生方に深謝いたします。

文 献

1. 古橋信晃：胎児・新生児内分泌疾患の臨床，41，金原出版，東京，1983。
2. 鈴木道子，吉田克己，桜田俊郎，貴田岡博史，海瀬和郎，海瀬信子，深沢 洋，山本蒔子，斉藤慎太郎，吉永 肇：ヒト胎盤における甲状腺ホルモンの脱ヨード反応，日内分泌会誌，58：1367，1982。
3. 田中幹夫，高橋具視，新川 尹，古橋信晃：胎児のTBG，TSHと甲状腺ホルモン動態，日産婦誌，38巻1号掲載予定。
4. Burrow, G.N. and Ferris, T.F. : Medical complications during pregnancy, 187. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982.
5. Cooper, E., Anderson, A., Bennett, M.J., MacLennan, A.H., Stirrat, G.M. and Burke, C.W. : Radioimmunoassay of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) in human amniotic fluid. Clinica Chimica Acta, 118 : 57, 1982.
6. El-Zaheri, M.M., Vagenakis, A.G., Hinerfeld, L., Emerson, C.H. and Braverman, L.E. : Maternal thyroid function is the major determinant of amniotic fluid 3,3',5'-triiodothyronine in the rat. J. Clin. Invest., 67 : 1126, 1981.
7. Landau, H., Sack, J., Frucht, H., Palti, Z., Hochner-Celnikier, D. and Rosenmann, A. : Amniotic fluid 3,3',5'-Triiodothyronine in the detection of congenital hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 50 : 799, 1980.
8. Meinhold, H., Dudenhausen, J.W., Wenzel, K. W. and Saling, E. : Amniotic fluid concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine in normal and complicated pregnancy. Clin. Endocrinol., 10 : 355, 1979.
9. Riddick, D.H., Maslar, A., Lucians, A.A. and Raye, J.R. : Thyroxine uptake and metabolism by fetal sheep after intra-amniotic thyroxine injection. Am. J. Obstet. Gynecol., 133 : 618, 1979.
10. Tulchinsky, D., Ryan, K.J. : Maternal-fetal endocrinology, 281. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980.

(No. 5557 昭59・7・16受付)