

胎児の TBG, TSH と甲状腺ホルモン動態

東北大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 鈴木雅洲教授)

田中 幹夫 高橋 具視 新川 尹 古橋 信晃

TBG, TSH and Thyroid Hormones in Fetus

Mikio TANAKA, Tomomi TAKAHASHI, Osamu SHINKAWA and Nobuaki FURUHASHI

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

(Director: Prof. Masakuni Suzuki)

概要 妊娠後期の胎児における各種甲状腺ホルモン (T_4 , T_3 , rT_3) と TBG, TSH との関係について検討した。

妊娠29週から妊娠42週の臍帯血を採取し, RIA にて測定した。臍帯血の TBG 値は $18.2 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$ (mean $\pm$ S.E., $n=36$) で, 妊娠32週以降はほぼプラトーであつた。血清 T_3 は妊娠週数とともに有意に増加し ($n=36$, $r=0.356$, $p<0.05$), 逆に rT_3 は妊娠週数とともに有意に減少した ($n=37$, $r=-0.43$, $p<0.02$)。TBG と T_4 は妊娠32週以降で特に強い正の相関がみられた ($n=34$, $r=0.545$, $p<0.001$)。TBG と T_3 は妊娠37週以降の term に限つてのみ有意の正の相関がみられた ($n=24$, $r=0.45$, $p<0.05$)。TBG と rT_3 は, 妊娠29週以降で強い正の相関がみられた ($n=36$, $r=0.65$, $p<0.001$)。臍帯血の TSH は preterm では $12.8 \pm 2.2 \text{ mU/ml}$ (mean $\pm$ S.E., $n=11$), term では $8.2 \pm 0.8 \text{ mU/ml}$ (mean $\pm$ S.E., $n=25$) であり, term は preterm に比して有意 ($p<0.05$) に低値であつた。一方, TSH に対する甲状腺の感受性をみるために T_4/TSH をとると, preterm では 0.65 ± 0.01 , term では 1.60 ± 0.16 であり, term が preterm に比して有意 ($p<0.001$) に高値を示した。

以上より, 胎児においても TBG が T_4 , rT_3 , T_3 の動態に深く関与しており, また, 下垂体の TSH に対する甲状腺の感受性が児の成熟とともに高まる可能性が示唆された。

Synopsis In this study, we measured cord serum thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3), reverse T_3 (rT_3), thyroxine binding globulin (TBG) and thyroid-stimulating hormone (TSH) in 37 fetuses (29-42 gestational weeks). The mean cord serum TBG was $18.2 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$ (mean $\pm$ S.E., $n=37$) and there was no correlation between cord serum TBG levels and gestational weeks. The cord serum T_3 levels increased with advancing gestational weeks. On the other hand, cord serum rT_3 levels decreased with advancing gestational weeks. There was a significant positive correlation between the TBG and T_4 levels after 32 gestational weeks ($n=34$, $r=0.545$, $p<0.001$), and between the TBG and T_3 levels ($n=36$, $r=0.65$, $p<0.001$). There was a significant positive correlation between the TBG and T_3 levels after 37 gestational weeks ($n=24$, $r=0.43$, $p<0.05$). The cord serum TSH levels had a significant difference ($p<0.05$) between preterm fetus ($n=11$, $12.8 \pm 2.2 \text{ mU/ml}$, mean $\pm$ S.E.) and term fetus ($n=25$, $8.2 \pm 0.8 \text{ mU/ml}$). The T_4/TSH ratio in the preterm fetus (0.65 ± 0.01) was significantly smaller ($p<0.001$) than that of term fetus (1.60 ± 0.16).

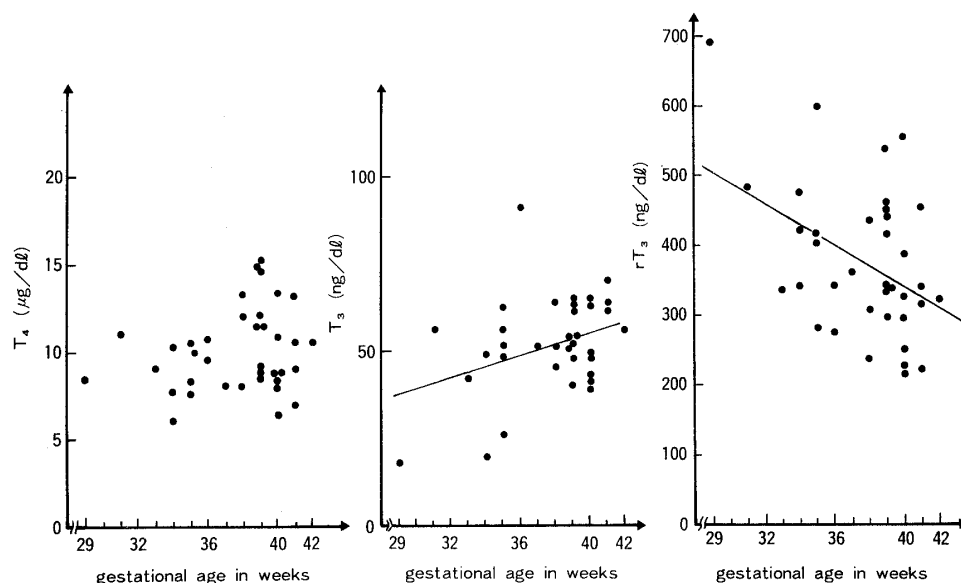
These results suggest that thyroid hormones are closely related with TBG in fetus and the sensitivity of the thyroid gland to TSH may increase with advancing gestational weeks.

Key words: TBG • TSH • Thyroid hormone • Fetus

緒 言

臍帯血の甲状腺ホルモンは妊娠週数とともに変化することが報告されている³⁾⁴⁾⁸⁾。成人においては甲状腺ホルモンは間脳・下垂体系によつて制御されており, また末梢血においては主として, Thyroxine Binding Globulin (TBG) と結合して存在している。甲状腺ホルモンである Thyroxine (T_4) および Triiodothyronine (T_3) および, 下

垂体に存在する Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) は胎盤をほとんど通過しないといわれており⁶⁾, 胎児においても甲状腺ホルモン動態が成人と同様に間脳・下垂体系および TBG によつて調節されていることが予想される。今回著者らは胎児の甲状腺機能において, TBG, TSH の果たす役割を検討する目的で, 妊娠後期の臍帯血について TBG, TSH と T_4 , T_3 それに reverse

図1 Changing pattern of cord serum T_4 , T_3 , rT_3 level

Triiodothyronine (rT_3)の各種甲状腺ホルモンとを同時に測定し、種々の検討を行なった。

対象と方法

内科合併症や妊娠中毒症のない妊婦35例を対象とし、分娩時に臍帯血を採取した。妊娠週数は妊娠29週～妊娠42週であった。採取した血液は血清分離後、測定まで -20°C にて凍結保存した。各種ホルモン測定にはRIAキット(T_4 , T_3 , rT_3 , TSHはダイナボット社, TBGはヘキスト社)を用いて行なった。統計学的処理はmicrocomputer TRS-80 (Radio-Shack, Fortworth, Texas, USA)を用い、平均値の比較はt検定を使用した。

結果

1. 各種甲状腺ホルモンの変動 (図1)

臍帯血の T_4 , T_3 , rT_3 の妊娠週数による変化をみた。 T_4 は妊娠37週以降のtermが妊娠37週末満のpretermに比して、やや高値を示す傾向にあったが有意の差はみられなかった。 T_3 は妊娠週数とともに有意に増加していった ($n=36$, $r=0.356$, $p<0.05$)。逆に rT_3 は妊娠週数とともに有意に減少した ($n=37$, $r=-0.43$, $p<0.02$)。

2. TBGの変動 (図2)

臍帯血のTBGは妊娠32週以降はほぼプラトーであり、平均 $18.2 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$ (mean $\pm$ S.E.)であった。

3. TBGと各種甲状腺ホルモン (図3～5)

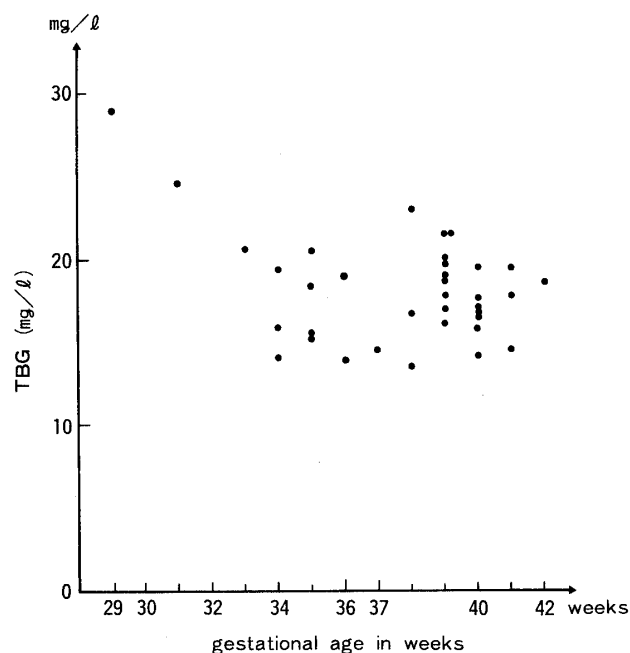


図2 Changing pattern of cord serum TBG level

臍帯血のTBGと T_4 は妊娠29週以降で有意の正の相関 ($p<0.05$) をみたが、図3に示すように妊娠32週以降で特に強い正の相関がみられた ($n=34$, $r=0.545$, $p<0.001$)。TBGと T_3 に関しては、妊娠37週以降のtermに限つてのみ、有意の正の相関 ($n=24$, $r=0.45$, $p<0.05$) がみられた (図4)。TBGと rT_3 は、妊娠29週以降で、強い正の相関 ($n=36$, $r=0.65$, $p<0.001$) がみられた (図5)。termに限つてみても、TBGと rT_3 は強い正

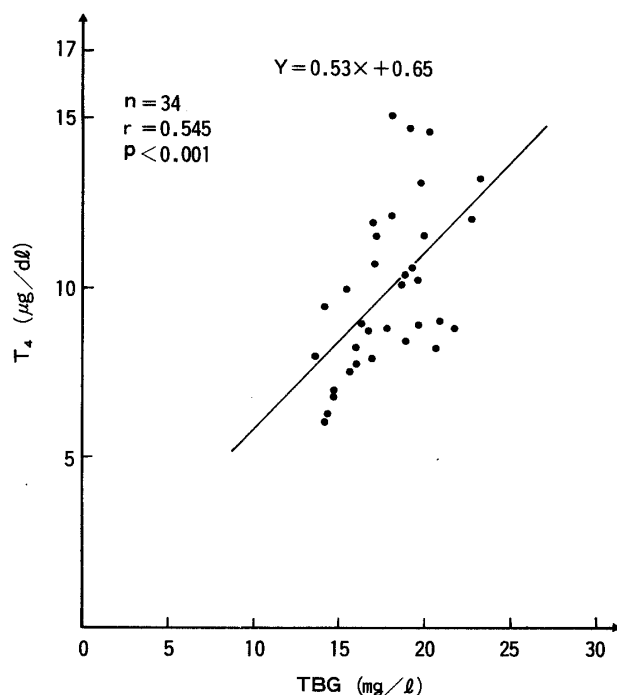


図3 Correlation between cord serum T_4 and TBG levels (32~42weeks)

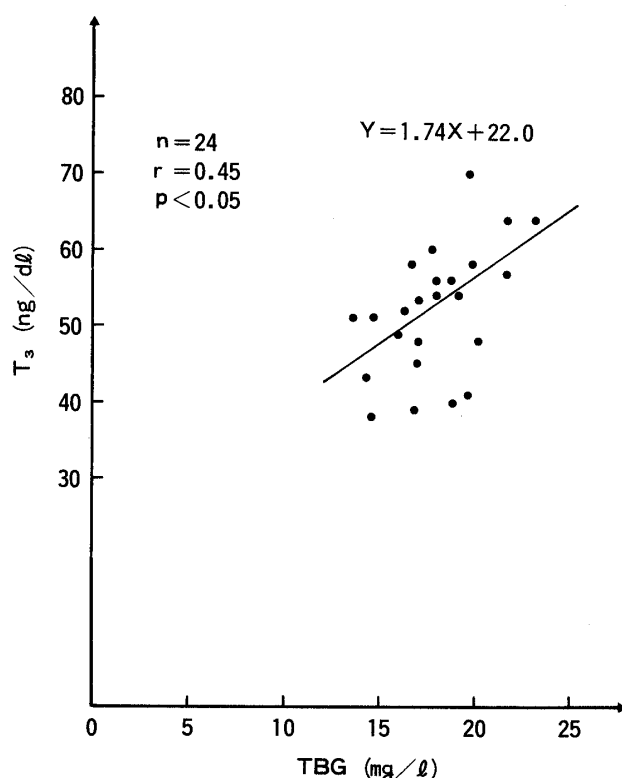


図4 Correlation between cord serum T_3 and TBG levels (37~42weeks)

の相関を示した ($n=24$, $r=0.682$, $p<0.001$). また TBG の脱ヨード活性への関与をみる目的で, TBG と T_3/T_4 , TBG と rT_3/T_4 との関係

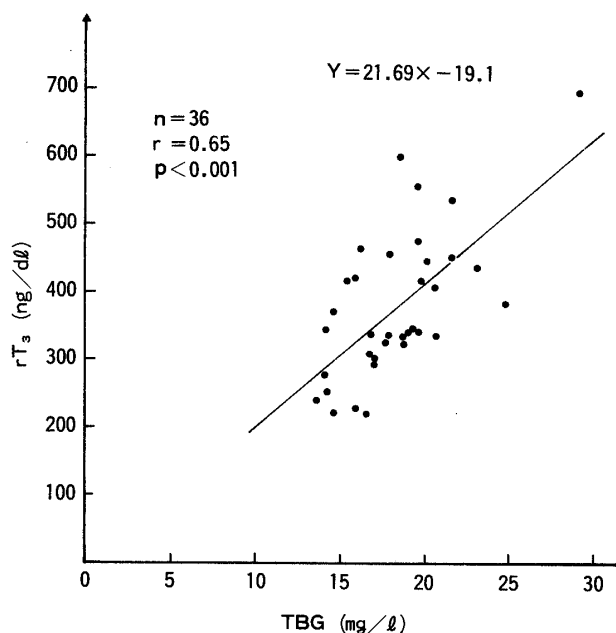


図5 Correlation between cord serum rT_3 and TBG levels (29~42weeks)

みてみたが, 特に相関はみられなかった。

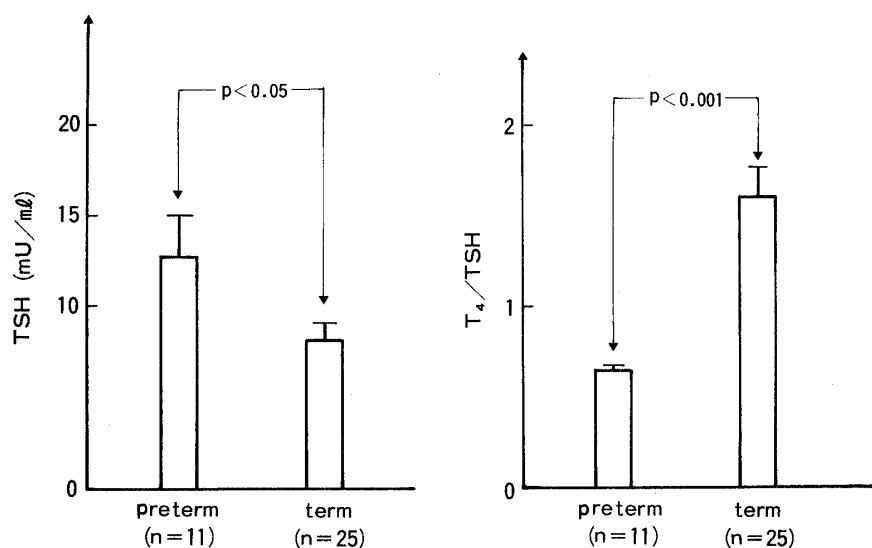
4. TSH と甲状腺ホルモン (図6)

臍帯血の TSH 濃度は preterm では 12.8 ± 2.2 mU/ml (mean $\pm$ S.E.), term では 8.2 ± 0.8 mU/ml であり, term は preterm に比して有意 ($p < 0.05$) に低値であつた。一方, TSH に対する甲状腺の感受性をみるために T_4/TSH をとると, preterm では 0.65 ± 0.01 , term では 1.60 ± 0.16 であり, term が preterm に比して有意 ($p < 0.001$) に高値を示した。

考 察

甲状腺ホルモンは基礎代謝 (BMR) の増加, 酸素消費の増加, 体温調節, 蛋白質・脂質および炭水化物代謝への作用など種々の作用を示し, 生体の種々の臓器の代謝を調節している。

このような甲状腺ホルモンの生物作用から, 甲状腺ホルモンが代謝の作用を介して, 胎児の発育成長に重要な役割を果たしている可能性がある¹⁾。胎児において甲状腺ホルモンは妊娠12週頃から機能を開始するといわれている²⁾が, 妊娠週数の増加とともにその重要度を増していくと思われる。今回の妊娠後期の臍帯血の検討では, T_3 が妊娠週数とともに増加し, rT_3 が妊娠週数とともに減少していった。 T_3 , rT_3 はともに T_4 が脱ヨ

図6 Difference of cord serum TSH level or T₄/TSH (mean±SE)

ド化されて生成されたものであり、上記の結果は T₄から T₃への転換が妊娠週数とともに促進されることを意味すると思われた。T₃は甲状腺ホルモン活性が強く、rT₃にはホルモン活性がないことから、T₃の増加は胎児の甲状腺機能の高まりを示唆している。ところで、これら甲状腺ホルモンは血中で大部分、蛋白と結合して存在し、その主なものが TBG である。胎児の TBG は妊娠20~30週にかけて急激に上昇するが、妊娠30週以降はほとんど変化しないと報告されている⁷⁾。今回も妊娠30週以降はほとんど変動しなかった(図2)。甲状腺ホルモンで実際活性を示すのは蛋白(主として TBG)と結合していない遊離型のものであることから、TBG が甲状腺ホルモン動態に深くかわつていることが考えられた。そこで TBG と T₄, T₃, rT₃との関係を検討した。T₄は T₃に比して TBG との結合力が強いといわれている²⁾。今回の結果では妊娠後期の胎児においては rT₃は T₄と同等の結合力をもっており、T₃は rT₃, T₄に比して TBG との結合力が弱いと思われた。また、TBG の脱ヨード活性への関与も検討したが、TBG と T₃/T₄, rT₃/T₄との間に相関はみとめられず、TBG の脱ヨード活性の関与は低いと思われた。

次に、甲状腺機能に関する下垂体系の関与を検討した。胎児の場合、妊娠30週以降に、間脳一下垂体—甲状腺系のフィードバック機構が確立して

いる⁷⁾といわれている。妊娠後期でみると、血中 TSH は term が preterm に比して減少した。このことは T₄/TSH が term になると増加することから、TSH に対する甲状腺の感受性が高まったためと考えられるが、一方では妊娠末期には血清遊離 T₄値が増加するとの報告¹⁾もあり、TSH の減少はフィードバック機構の確立が関与しているという考えも成り立つ。前述したように遊離型は蛋白(主として TBG)と結合していないホルモンで、生物活性を示すものであり、このことから、TBG, TSH と甲状腺ホルモンのつながりが示唆された。

おわりに

妊娠後期の臍帯血を採取し、TBG, TSH と各種甲状腺ホルモンの関係を検討した。そして、TBG が T₄のみならず rT₃と強く結合し、血中における甲状腺ホルモンの動態に深く関与していること、妊娠週数とともに TSH に対する甲状腺の感受性が高まっていく可能性のあることが示唆された。

文 献

1. 森川 肇：甲状腺と胎児新生児。産と婦，49：1277，1982。
2. 東條伸平：内分泌産科学。93，南山堂，東京，1980。
3. Fisher, D.A., Hobel, C.J., Garza, R. and Pierce, C.A. : Thyroid function in the preterm fetus. Pediatrics, 46 : 208, 1970。
4. Fisher, D.A., Dussault, J.H., Hobel, C.J. and Lam, R. : Serum and thyroid gland triiodothyronine in the human fetus. J. Clin. Endocrinol.

- Metab., 36 : 397, 1973.
5. *Fisher, D.A. and Klein, A.H.* : Maternal-fetal endocrinology (eds. D. Tulchinsky & W.B. Ryan), Saunders Co., Philadelphia, London and Toronto, 280, 1980.
 6. *Miler, J.N. and John, A.R.* : Fetal endocrinology. Academic press, New York, 1981.
 7. *Oddie, T.H., Fisher, D.A., Bernard, B. and Lam, R.W.* : Thyroid function at birth in infants 30 to 45 weeks' gestation, J. Pediatr., 90 : 803, 1977.
 8. *Perry, R.E., Hodgman, J.E. and Starr, P.* : Protein-bound iodine, thyroid-binding globulin, thyroid-binding albumine and prealbumin values in premature infants. Pediatrics, 35 : 759, 1965.
- (No. 5675 昭60・2・15受付)
-