

## 甲状腺ホルモンと関連薬

最近では自分の記憶喚起や認知機能維持のためのニュースになりがちですが今回も甲状腺関連薬の昔からある薬の復習になります。甲状腺機能低下にはレボチロキシン(チラーゼンS(50 $\mu$ g錠:1964年発売)、散(1994年発売)、注射(2020年発売))やリオチロニン(チロナミン錠(1961年発売))があり、甲状腺機能亢進にはチアマゾール(メルカゾール錠(1956年発売)、注射(1958年発売))やプロピルチオウラシル(プロパジール錠(1966年発売))が用いられます。そもそも甲状腺ホルモンとは何?からの話です。

### 1) 甲状腺と甲状腺ホルモンの合成

甲状腺は喉頭のすぐ下にある組織でリオチロニン(T3:活性が強い)とレボチロキシン(T4:活性が弱い)という体全体の代謝を促進するホルモンとカルシウム代謝に関連するカルシトニンという2種類のホルモンを分泌しています。ここではT3とT4を甲状腺ホルモンとして復習していきます。

甲状腺の細胞ではアミノ酸のチロシンが豊富なサイログロブリンが合成されます。そのチロシンに食事由来のヨウ素(I)が結合し、さらにサイログロブリン分子内で縮合反応や切断が起こりT3(ヨウ素が3つ結合)とT4(ヨウ素が4つ結合)が切り出されてきます。甲状腺から血液中に放出される甲状腺ホルモンの約93%がT4で残りの7%が活性の強いT3になります。そしてほとんどが血中のタンパク質(サイロキシン結合タンパク質やアルブミン)と結合して全身に運ばれていきます。運ばれていく標的組織は特定の組織ではなく事実上すべての細胞になります。

### 2) 末梢組織での甲状腺ホルモンの反応

血中タンパク質と遊離して運ばれた先の末梢組織の細胞内では大部分を占めていたT4が1つのヨウ素が外れる脱ヨウ素化を受けてT3になります。つまり強い活性型に変換されます(この時T3ではない部分のヨウ素が外れたものはリバースT3(rT3)と呼ばれホルモン活性はありません)。T3はそのまま細胞核内へと移動します。細胞核内のDNA上には甲状腺ホルモン受容体とレチノイドX受容体が複合体として存在する部分がありT3がその複合体の甲状腺ホルモン受容体部分と結合します。すると遺伝子の転写が開始されmRNAが細胞質へ移動して新しいタンパク質が合成されます。このタンパク質には酵素タンパク質、構造タンパク質、輸送タンパク質など様々な役割をするタンパク質があり、また組織ごとに種類も違うので様々な作用を体に及ぼします。またステロイドホルモンやビタミンD<sub>3</sub>が細胞質内の受容体と結合してから核内へ移動してDNAでの転写を促す形式とは異なっています。

### 3) 合成された新しいタンパク質の反応

2)項のように甲状腺ホルモンは体に多様な反応をもたらしますが、基本的な作用はほとんどすべての組織の代謝活性の増加になります。簡単に言うと組織を元気づけるホルモンになります。ここではガイトン生理学(874p)に作用の詳細が記載されているのでそこから引用してみたいと思いましたが、あまりに多岐にわたるので添付文書(チラーゼンS注射液)の重大な副作用に当てはめながら説明を試みたいと思います。

11.1.1 狭心症: 組織での代謝の増加は急速な酸素利用を引き起こす。その結果、血液からの多くの酸素供給や多くの老廃物放出をするために血管拡張・血流増加を引き起こす。そのための心拍数や心拍出量の増加を引き起こす。しかしもともと冠動脈の狭窄もしくはその傾向がある人は

血管拡張が起こりにくく心筋への酸素供給不足になり狭心症を起こしうる。●**新鮮な心筋梗塞**には**禁忌**になっている(基礎代謝亢進による心臓への負荷が増大するため)。

11. 1. 2. **肝機能障害、黄疸**：添付文書では「**急速にAST、ALT、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇**」とあるので甲状腺ホルモン自体の作用というよりも、この重大な副作用は**アレルギー型**副作用と思われる。一方**その他の副作用**に「肝機能検査値異常」とあるのは甲状腺ホルモンには肝臓のLDL受容体の数を増やし血中LDLコレステロール濃度を低下する作用があるので長期間にわたり刺激すると肝臓が疲弊して現れる**毒性型**副作用を反映している可能性がある。
11. 1. 3 **副腎クリーゼ**：特に**コルチゾールが急に不足**すると起こる血圧低下、低血糖、低Na血症などを伴う命に関わる病態。甲状腺ホルモンは肝臓で**コルチゾールの分解を促進**するので、その結果として起こり得るまれな副作用と思われる。
11. 1. 4 **晩期循環不全**：早産児特有の循環障害で出生後呼吸循環器の不安定な時期を過ぎ、安定した頃に突然低血圧などの循環不全状態を呈する病態だが、甲状腺ホルモンは11. 1. 1で示したように心拍数や心拍出量増加に作用するのでむしろ晩期循環不全にとって良い作用を示すと考えられ矛盾した副作用と思われる。しかし過剰な甲状腺ホルモン投与で下垂体前葉からの甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌は負のフィードバックを受けて甲状腺ホルモン分泌をまれに過度に減少させると考えると本症状が起こるのではないかと推察される。
11. 1. 5 **ショック**：アレルギー型副作用によるので本来のホルモン作用とは別物と考えられる。
11. 1. 6 **うっ血性心不全**：11. 1. 1で示した心臓への負荷が持続すると最終的に心機能不全を引き起こす。  
「**その他の作用**」のまとめ：炭水化物代謝促進(解糖系促進、糖新生増加、インスリン分泌増加等)、脂質代謝刺激増加(血中遊離脂肪酸増加、血中コレステロール濃度・中性脂肪の低下)、中枢神経興奮(極端な神経質、不安症状、不眠)、筋肉の振戦、過少月経・無月経、薬物代謝の増加など。

#### 4) 甲状腺ホルモン分泌の調節

甲状腺ホルモンの分泌は上位の神経系の**視床下部**と**下垂体前葉**により調節されています。まず**視床下部**から放出される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)が**下垂体前葉**に作用して、そこから甲状腺刺激ホルモン(TSH)が分泌されます。そしてTSHが**甲状腺**に作用して甲状腺ホルモン(T<sub>3</sub>とT<sub>4</sub>)の合成と血中への放出を促進します。さらに血中に**活性型T<sub>3</sub>**が増加してくると視床下部や下垂体前葉に**負のフィードバック**をかけてTRHとTSHの分泌を抑制して甲状腺での**甲状腺ホルモンの合成を抑制**し甲状腺ホルモンの全身的な作用を抑制します。つまり健常な状態であれば血中の甲状腺ホルモンはほぼ一定の濃度に保たれます(このフィードバック機構には視床下部や下垂体前葉にある核内T<sub>3</sub>受容体にT<sub>3</sub>が結合しDNAに対してTRHやTSH合成を抑制するように作用します)。

甲状腺機能評価の検査値にはFT<sub>4</sub>(遊離型T<sub>4</sub>)とTSHなどがありますが、甲状腺機能低下症では**FT<sub>4</sub>が減少**、その減少を受け甲状腺ホルモンを増加しようとして**TSHが上昇**します。

#### 5) 抗甲状腺ホルモン薬

甲状腺機能亢進症のほとんどが**バセドウ病**(グレーブス病とも言う)で**自己免疫疾患**の一つです。甲状腺細胞膜にあるTSH受容体を**刺激する抗体**(TSA受容体刺激抗体：**TSA<sub>b</sub>**)ができる病気です。過剰な甲状腺ホルモン分泌を抑制するために抗甲状腺ホルモン薬(チアマゾール：MMIとプロピルチオウラシル：PTU)が利用されますが、その作用機序は甲状腺でのチロシンへの**ヨウ素化を阻害**し、**分子内縮合反応を抑制**することにあります。さらにTSA<sub>b</sub>の産生を抑制する**免疫抑制作用**も持っています。さらに**プロピルチオウラシル**は末梢組織におけるT<sub>4</sub>からT<sub>3</sub>への**脱ヨウ素化も抑制**します。TSA<sub>b</sub>は臨床検査値の測定対象にもなっています。

以上、各病状や具体的な治療法は省略した基本のおさらいになりました。

(終わり)