

急性感染症後に低 T₃症候群を呈した2幼児例¹埼玉県済生会栗橋病院小児科²東京女子医科大学医学部小児科学ハシモト カズノリ カネコ ヒロタカ シラガ ヒロシ ヨシイ ケイスケ オオサワ マキコ
橋本 和典^{1,2}・金子 裕貴^{1,2}・白髪 宏司^{1,2}・吉井 啓介²・大澤眞木子²

(受理 平成24年11月13日)

Low T₃ Syndrome Followed by Acute Infections among Infant PatientsKazunori HASHIMOTO^{1,2}, Hiroataka KANEKO^{1,2}, Hiroshi SHIRAGA^{1,2},
Keisuke YOSHII² and Makiko OSAWA²¹Department of Pediatrics, Saitama-ken Saiseikai Kurihashi Hospital²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We report 2 cases of low T₃ syndrome followed by acute infections.

Case 1: A 2-year-old boy was transferred to our hospital in an ambulance with the chief complaint of confusion followed by an influenza-A infection. He developed severe hypoglycemia and was treated with glucose infusion. His consciousness level recovered immediately after the infusion, but he remained drowsy for several days.

Case 2: A 3-year-old boy was administered diazepam suppositories to treat his initial episode of febrile convulsions. The next day, he visited our hospital because he was weak, groggy, and had impaired speech. After admission, these symptoms persisted for several days.

Drowsiness, elevated liver enzyme levels, and low free T₃ and thyroid stimulating hormone (TSH) levels followed by acute infections were observed in both cases. The patients recovered slowly, and their symptoms resolved completely without any specific treatment. Low T₃ syndrome is a condition that has not been well acknowledged thus far. Reports have described a 75% prevalence of low T₃ syndrome among patients in the acute phase of hospitalization in an intensive care unit. Most reported cases demonstrated a recovery within 2 weeks without thyroid hormone supplementation. However, the use of thyroid hormone supplementation to treat low T₃ syndrome remains controversial. Our report discusses findings from previous studies on low T₃ syndrome and elucidates 2 infants who recovered quickly from the condition.

Key Words: low T₃ syndrome, acute infection, liver dysfunction, thyroid hormone treatment

緒 言

低 T₃症候群 (low T₃ syndrome) は、甲状腺機能検査で free T₃ (fT₃) 低値を認め、血中 free T₄ (fT₄), thyroid stimulating hormone (TSH) は正常値から軽度低下し、reverse T₃ (rT₃) 高値を呈する生体の適応現象だと考えられている。甲状腺疾患ではなく“euthyroid sick syndrome”, “nonthyroidal illness syndrome”とも呼ばれ、現在は後者の呼称が一般的である¹⁾²⁾。全身性疾患や過度のストレスにより発症し、基礎疾患としては急性・慢性疾患、飢餓状態、

手術、外傷、悪性腫瘍などが報告されている³⁾。急性感染症後では数時間で、飢餓状態では24~48時間以内に、甲状腺機能低下が認められることが多いとされる¹⁾⁴⁾。また、血中の fT₃・fT₄の最低値は疾患の重症度と相関関係があるとされる¹⁾⁴⁾。今回、急性感染症後に低 T₃症候群を認めた2幼児例を経験したので報告する。

症 例

1. 症例 1

患者：2歳男児

主訴：発熱・咳嗽・意識障害

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：発熱・咳嗽を認め翌日近医受診し、インフルエンザ迅速検査でA型陽性を認め、オセルタミビル(タミフル®)の内服を開始した。翌日朝より徐々に意識レベルの低下を認め、埼玉県済生会栗橋病院小児科受診となった。受診時の意識レベルはJapan Come Scale (JCS) III-200、血糖値は測定感度以下を示し、20% グルコース 20ml の静注で速やかに意識レベルの改善を認めた。生化学検査で血糖値は9 mg/dl であったことが判明した。インフルエンザ感染に対し、ペラミビル水和物(ラピアクタ®) 100mg を点滴静注した。

胸部X線像で浸潤影を認め、血液検査ではWBC: 11,610/ μ l, CRP: 10.48mg/dl と上昇を認めた。全身状態不良で、食事・水分摂取が困難なため、入院加療とした。

入院時現症：体温 38.5°C, 脈拍数 156 回/分, 呼吸数 18 回/分, SpO₂ 99% (室内気)。

全身状態不良。対光反射は両側共迅速で、追視も可能であった。胸腹部に異常は認められなかった。四肢の脱力や筋緊張亢進はなく、その他明らかな神経学的異常は認めなかった。

入院時検査所見(Table 1): WBC 11,610/ μ l, CRP 10.48mg/dl, AST 230U/L, ALT 103U/L, 血糖値 9 mg/dl と炎症反応上昇, 肝酵素上昇, 重症低血糖を認めた。尿中ケトン体は(1+)であった。

入院後経過：気管支肺炎に対し水溶性プレドニン®(PSL) 5mg×3/日, セフォタックス®(CTX) 350 mg×3/日, 肝酵素上昇に対して, 強力ネオミノファーゲンC®(SNMC) 10mg×2/日の点滴投与を開始した。重症低血糖の原因検索として内分泌学的検査を施行し, 血中コルチゾール値の軽度低下を認めたが, その他インスリン・ACTHなどは正常範囲内であった。血中の遊離脂肪酸・ケトン体は有意な上昇を認めた。代謝異常症も鑑別に挙げ, タンデムマス法を施行したが, 異常を認めなかった。

第1病日夕方には座位で経口摂取することが可能となったが, 食事以外は臥床していた。抗ヒスタミン薬を内服しており, 内服薬の影響も考え, 第2病日より内服中止した。その後も症状は変わらず, 第3病日頭部CT, 血液検査を施行し, 頭部CTでは異常所見を認めなかった。血液検査値は改善傾向であり, CTX と SNMC の投与を中止した。血液検査で fT₃ 1.21pg/ml, fT₄ 0.63ng/dl, TSH 0.064 μ IU/ml と甲

Table 1 Case 1 laboratory data

Laboratory data		Day 1	Day 6
WBC	(/ μ l)	11,610	9,510
Neut	(%)	78.2	36.1
Lymph	(%)	14	47.7
CRP	(mg/dl)	10.48	0.08
Na	(mEq/L)	129	138
K	(mEq/L)	5.4	4.8
Cl	(mEq/L)	101	103
CK	(U/L)	634	63
AST	(U/L)	230	128
ALT	(U/L)	103	128
LDH	(U/L)	502	350
Glucose	(mg/dl)	9	87
Laboratory data		Day 3	Day 9
Cortisol	(mcg/dl)	2.8	20.5
IGF-I	(ng/ml)	12	64
Insulin	(μ IU/ml)	2.65	2.47
ACTH	(pg/ml)	2.0>	40.4
FFA	(μ Eq/L)	1,135	331
AcAc ^①	(μ mol/L)	391	7
3-OHBA ^②	(μ mol/L)	1,028	16
Acetone	(μ mol/L)	1,419	23

^①AcAc: acetoacetate

^②3-OHBA: 3-hydroxybutyrate

状腺ホルモンの低下を認め, 甲状腺の器質的な異常を認めないことから, 低 T₃症候群と診断し経過観察とした。第5病日には咳嗽も改善し PSL 点滴投与を中止した。第6病日, 血液検査で炎症反応の正常化と, fT₃: 3.05pg/ml, fT₄: 1.21ng/dl, TSH: 1.397 μ IU/ml と甲状腺機能検査値の正常化が確認できたため, 同日退院とした。

2. 症例 2

患者：3歳男児

主訴：発熱・咳嗽・脱力・呂律が回らない

既往歴：肘内障(4回), 肩関節脱臼

家族歴：特記事項なし

現病歴：発熱・咳嗽・鼻汁を認め, 自宅経過観察していた所, 数分間の強直間代性痙攣を生じ近医救急搬送された。初回の単純型熱性痙攣の診断でジアゼパム坐薬(ダイアップ®) 6mg 挿肛し経過観察となった。痙攣から8時間後には2回目のジアゼパム坐薬投与をうけた。翌日も脱力・ふらつき・呂律障害が持続するため当科受診した。胸部レ線像で浸潤影を認め, 気管支肺炎の診断で入院加療とした。

入院時現症：体温 36.6°C, 脈拍数 124 回/分, 呼吸数 30 回/分, SpO₂ 97% (室内気)。

全身状態不良。胸部聴診上, 両肺野で軽度喘鳴を

Table 2 Case 2 laboratory data

Laboratory data		Day 1	Day 4
WBC	(/μl)	5,820	3,520
Neut	(%)	48.1	51.8
Lymph	(%)	36.1	33.7
CRP	(mg/dl)	0.16	0.02
Na	(mEq/L)	135	140
K	(mEq/L)	4	3.4
Cl	(mEq/L)	99	104
CK	(U/L)	281	43
AST	(U/L)	117	47
ALT	(U/L)	84	48
LDH	(U/L)	455	305
Glucose	(mg/dl)	89	ND

聴取. 明らかな神経学的異常所見は認めないものの, 脱力・ふらつき・呂律障害を認め, 一日中寝ている状態であった.

入院時検査所見 (Table 2): WBC 5,820/μl, CRP 0.16mg/dl, AST 117U/L, ALT 84U/L, fT₃ 1.40pg/ml, fT₄ 0.95ng/dl, TSH 0.115μIU/ml と, 肝酵素上昇, fT₃, TSH 低下を認めた.

尿中ケトン体は陰性であり, 血糖値低下も認めなかった.

入院後経過: 気管支肺炎に対して, PSL 8mg×3/日の点滴投与, クラリスロマイシン 150mg 分3/日の内服を開始した. 入院時の血液検査の結果から, 低 T₃症候群と診断. 脱力・ふらつき・呂律障害は, 低栄養・急性感染症後の低 T₃症候群の臨床症状であったと考えた. 第4病日血液検査で AST 47U/L, ALT 48U/L, fT₃ 2.05pg/ml, fT₄ 1.29ng/dl, TSH 0.40μIU/ml と改善傾向を認めた. 徐々に活気も回復し, 第5病日退院とした.

考 察

急性感染症後罹患後に低 T₃症候群を呈した2幼児例を経験した. 症例1では重症低血糖を契機に入院となり, その後低 T₃症候群と診断された. 重症低血糖の原因検索として各種ホルモン値を測定した. その結果, コルチゾールは軽度低値を示し, 成長ホルモンは測定していないが IGF-I は正常下限であった. コルチゾール低値は IGF-I も正常範囲内であり, ステロイド治療開始後の値であることから, 副腎不全や下垂体機能低下症に伴うものではないと考えられた. さらに, インスリン値も比較的 low, 血中遊離脂肪酸・ケトン体の有意な上昇, 尿中ケトン体を認めることから, 重症低血糖はケトン性低血糖に伴

うものと考えられた. 症例2では, 尿中ケトン体や低血糖を認めなかった. 2症例とも治療に際してステロイド投与がなされているが, 症例1では PSL 15mg/day とプレドニゾン当量で 20mg/day⁵⁾ (100mg/day 以上⁶⁾とも言われる) を下回り, ステロイド投与に伴う TSH 分泌抑制, 低 T₃値は認めないと考えられる. 症例2に関しては, PSL 24mg/day であるが, 甲状腺ホルモン測定時はまだ未治療であり, 同様にステロイド投与による低 T₃値であったとは考えにくく, たとえ投与後であっても, TSH 分泌抑制作用は軽度であり, 下垂体機能低下症までには陥らないとされている⁵⁾. そもそも低 T₃症候群は, 視床下部より甲状腺ホルモン放出ホルモン (thyrotropin-releasing hormone: TRH) 分泌が減少し, 中枢性の甲状腺機能低下症が引き起こされていると考えられている¹⁾. TRH 分泌低下の理由としては, 栄養障害や視床下部における甲状腺プロホルモン活性化酵素 (D2, D3) 発現に伴う T₃の局在化によって, レプチンの減少を引き起こしているためと考えられている¹⁾. 他方, D1, D2 のノックアウトマウスによる動物実験では, 急性感染症後の低 T₃症候群の病態には, これらの酵素の関与は乏しいとされる⁷⁻⁹⁾. 急性感染症後の T₃, T₄ 血中濃度の低下には肝臓の D1 の低下を伴い, これらは血漿中の甲状腺ホルモン結合能の低下に起因するとされる⁷⁻⁹⁾. 実際に低 T₃症候群モデルでは, 甲状腺ホルモン輸送体の発現増加を認め, 生体内では, ホルモンの細胞内取り込みが細胞内の ATP 枯渇や血漿中の輸送阻害因子により減少しているとされる²⁾. また, 肝不全や腎不全などの慢性疾患では甲状腺ホルモン受容体 (thyroid hormone receptor: TR), TR への発現は増加し²⁾, 敗血症や外傷などの急性疾患では THR の発現やその共役因子は低下するとされる²⁾. その他にも, 死亡率の検討では, 血中 T₄濃度が 4μg/dl 未満では死亡率 50% であり, 2μg/dl 未満では 80% にまで増加すると報告され, これらの値の低値傾向は, 死亡予測因子の一つとされる¹⁰⁻¹³⁾. 血中の rT₃値上昇や T₃/rT₃値減少も同様の意義をもつと考えられる.

経験例では, 血中 T₄値の測定は行わなかったが, 総 T₄の約 0.03% が fT₄であることから推測すると, 2症例とも T₄値は 4μg/dl 以上であったと思われる. 議論のある治療については, 現在まで低 T₃症候群に対して甲状腺ホルモン投与を推奨するエビデンスはない. むしろ, T₃投与により蛋白や脂質代謝に悪影響をおよぼし, 心臓に有害事象を引き起こした

との報告がある^{14)~17)}。また、末期腎不全で透析導入された患者や熱傷患者に対し、絶食期間中に甲状腺ホルモンを投与した検討例では、投与による恩恵は認められていない^{18)~20)}。

また、集中治療室管理の患者に T₃, T₄ を投与した検討では、肝臓内や骨格筋内の T₃ 濃度上昇を認め、肝臓内の T₃ 濃度は血中 T₃ 濃度の 2 倍であったとの報告がある²¹⁾。そして、重症例への TRH 投与により、1 日以内に血中甲状腺ホルモン濃度が正常化したとの報告もある²²⁾。現在、低 T₃ 症候群に対する甲状腺ホルモン投与の是非は議論中であり、長期予後を含めた検討評価が必要であろう。今回の経験 2 症例では、無治療でも 2 週間以内に甲状腺ホルモンの正常化を認めた。現在、2 症例共に健康に経過している。

結 論

急性ウイルス性感染症罹患後に発症した低 T₃ 症候群の 2 幼児例を経験した。低 T₃ 症候群の認知はいまだ乏しいと思われる。無治療で自然軽快することが多く、看過されている症例も多いのではないかと考える。fT₃・fT₄ の最低値は、病態の重症度と相関関係にあると報告されている¹⁾。重症例では必要に応じて血中 T₄ 値を測定し、低値例での不良予後の認識のもとに、甲状腺ホルモン補充の選択をすることも大切ではないかと思われる。一方、経験例のように、ほとんどの例が無治療で自然軽快する。本病態の存在認知は大切であると考え、本病態を示した 2 幼児例を過去の報告例の検討と共に報告した。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Adler SM, Wartofsky L**: The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* **36**: 657-672, 2007
- 2) **Warner MH, Beckett GJ**: Mechanisms behind the nonthyroidal illness syndrome. *J Endocr* **205**: 1-13, 2010
- 3) **Zargar AH, Ganie MA, Masoodi SR et al**: Prevalence and pattern of sick euthyroid syndrome in acute and chronic nonthyroidal illness—its relationship with severity and outcome of the disorder. *J Assoc Physicians India* **52**: 27-31, 2004
- 4) **Wartofsky L, Burman KD**: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* **3**: 164-217, 1982
- 5) **Heinen E, Herrmann J, Königshausen T et al**: Secondary hypothyroidism in severe non thyroidal illness? *Horm Metab Res* **13**: 284-288, 1981
- 6) **Kundra P, Burman KD**: The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin North Am* **96**: 283-295, 2012
- 7) **Boelen A, Kwakkel J, Wiersinga WM et al**: Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. *J Endocr* **191**: 707-714, 2006
- 8) **Fekete C, Gereben B, Doleschall M et al**: Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus: implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Endocr* **145**: 1649-1655, 2004
- 9) **Fekete C, Singru PS, Sarkar S et al**: Ascending brainstem pathways are not involved in lipopolysaccharide-induced suppression of thyrotropin releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocr* **146**: 1357-1363, 2005
- 10) **De Groot L**: Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocr Metab* **84**: 151-164, 1999
- 11) **Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM et al**: Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* **2**: 119-123, 1992
- 12) **Vaughan GM, Mason AD, McManus WF et al**: Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury. *J Clin Endocr Metab* **60**: 1221-1225, 1985
- 13) **De Marinis L, Mancini A, Masala R et al**: Evaluation of the pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction. *J Clin Invest* **8**: 507-511, 1985
- 14) **Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA et al**: Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med* **300**: 579-584, 1979
- 15) **Lim VS, Flanigan MJ, Zavala DC et al**: Protective adaptation of low serum tri-iodothyronine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* **28**: 541-549, 1985
- 16) **Axelrod L, Halter JB, Cooper DS et al**: Hormone levels and fuel flow in patients with weight loss and lung cancer: evidence for excessive metabolic expenditure and for an adaptive response mediated by a reduced level of 3, 5, 3' triiodothyronine. *Metabolism* **32**: 924-937, 1983
- 17) **Madsen M, Smeds S, Lennquist S**: Relationship between thyroid hormone and catecholamines in experimental trauma. *Acta Chir Scand* **152**: 413-419, 1986
- 18) **Klemperer JD, Klein I, Gomez M et al**: Thyroid hormone treatment after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* **333**: 1522-1527, 1995
- 19) **Lim VS, Tsalikian E, Flanigan MJ**: Augmentation of protein degradation by L-triiodothyronine in uremia. *Metabolism* **38**: 1210-1215, 1989
- 20) **Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG et al**: Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* **10**: 870-875, 1982
- 21) **Peeters RP, Van der Geysen S, Wouters PJ et al**: Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J*

- Clin Endocr Metab **90**: 6498–6507, 2005
- 22) **Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F et al:**
The combined administration of GH releasing peptide 2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with pro-

longed critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. Clin Endocr **56**: 655–669, 2002
