

## 甲状腺機能亢進症および甲状腺ホルモン負荷におけるレニン-アンジオテンシン系への影響

河合洋二郎

甲状腺機能亢進症の血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性とレニン-アンジオテンシン系に対する影響を検討した。未治療甲状腺機能亢進症例において血清 ACE 活性は健常者や既治療者に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に増加した。また、血清 ACE 活性は血清 Free  $T_3$  ( $FT_3$ ) と有意 ( $p < 0.001$ ) な正の相関を示した。その機序を解明するために健常者 18 名に甲状腺ホルモンを投与した。血清  $FT_3$  は甲状腺ホルモン剤の投与で有意に増加した。血清 ACE 活性は投与前  $3.42 \pm 0.32$  nmol/ml/min (平均  $\pm$  SE), 投与 1 時間後から増加し, 4 時間後  $4.66 \pm 0.72$  nmol/ml/min と有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。血漿レニン活性, AI, AII は投与前に比べ, 投与 4 時間後にいずれも有意な上昇を示し, 同様の亢進を示した。以上の結果より, 甲状腺機能亢進症における ACE 活性の上昇とレニン-アンジオテンシン系の亢進は甲状腺ホルモンの刺激によるものが考えられた。(平成 7 年 11 月 13 日採用)

### Effects of Hyperthyroidism and Thyroid Hormone Administration on Renin-Angiotensin System

Youjiro KAWAI

The effects of hyperthyroidism on serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity and the renin-angiotensin (R-A) system were investigated. Significant ( $p < 0.01$ ) increment of ACE activity was noted in pre-treated patients with hyperthyroidism as compared with post-treated and normal subjects, and serum ACE activity showed significant ( $p < 0.01$ ) positive correlation with serum free  $T_3$  levels. To clarify this in the present study, we administered thyroid hormone to 18 normal subjects. Serum free  $T_3$  levels significantly increased after mediated thyroid hormone. Serum ACE activity was significantly ( $p < 0.05$ ) elevated from  $3.42 \pm 0.32$  nmol/ml/min (mean  $\pm$  SE) to  $4.66 \pm 0.72$  nmol/ml/min at 4 hr after administration of thyroid hormone. Plasma renin activity, angiotensin I and angiotensin II were significantly increased at 4 hr, prior to thyroid hormone administration. These results indicate that thyroid hormone might influence increases in the activity of ACE and of the R-A system. (Accepted on November 13, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(4): 269-274, 1995

**Key Words** ① Angiotensin converting enzyme activity  
② Renin-angiotensin system ③ Hyperthyroidism

## ④ Renin activity ⑤ Bradykinin

## はじめに

アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin converting enzyme, ACE) はレニン-アンジオテンシン系において、生物学的に非活性なアンジオテンシン I (AI) を活性型のアンジオテンシン II (AII) に変換する酵素である。最近各種の疾患で血清中の本酵素活性の測定が行われ、サルコイドーシス<sup>1)~4)</sup>、Gaucher 病<sup>5)</sup>、癩<sup>6)</sup>、および肝疾患<sup>7)</sup> で血清 ACE 活性が高値を示すことが報告されている。

甲状腺機能亢進症においても、レニン-アンジオテンシン系亢進のほか、血清 ACE 活性の亢進が知られている。甲状腺疾患では、その機能と血清 ACE 活性がよく相関するという報告<sup>8)~13)</sup>がある。今回、甲状腺機能亢進症症例における甲状腺機能と血清 ACE 活性について検討し、さらに健常者を用いて、甲状腺機能亢進が血清 ACE 活性を含めたレニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響について検討した。

## 対象と方法

対象は甲状腺機能亢進症未治療例14名 (男性4名, 女性10名, 年齢23~51歳, 平均年齢39.2歳), 既治療例19名 (男性4名, 女性15名, 年齢15~65歳, 平均年齢44.6歳) と, 健常者18名 (男性6名, 女性12名, 年齢19~42歳, 平均年齢23.1歳) を対象とした。

甲状腺機能亢進症症例の採血は, 外来受診時に任意の時間に行った。

健常者は朝食を絶食とし, 合成 T<sub>3</sub> 40 μg を経口投与した。投与前, 投与後1, 2, 4時間に採血し, 各々の採血はベッド上30分の安静の後に行った。検体は測定まで-20°Cで凍結保存した。

血清 ACE 活性は, Matsuki ら<sup>14)</sup> が報告した AI を基質とし, 時間当たりの AII 産生量で求めた。Free T<sub>3</sub> (FT<sub>3</sub>), 血漿 AI, 血漿 AII, 血

漿レニン活性, 血漿ブラジキニンはそれぞれ radioimmunoassay で測定した。

ACE 活性の測定は 3.2 mM AI (Sigma, USA) 25 μl を基質として, 血清 sample 12.5 μl を 50 mM Hepes buffer (pH7.5) 12.5 μl 中で 37°C 温浴槽で 2 分間反応させ, 100 mM Na-EDTA 12.5 μl を混和し 4°C 水中で反応を stop させた。

ACE 活性は時間当たりの反応液中の AII 産生量で測定し, その測定は, radioimmunoassay を用いて行った。AII (Sigma, USA) の standard は 0, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 fmol/ml を標準液として 100 μl 使用した。

50 μl の <sup>125</sup>I-AII (30,000 cpm) (Amersham, UK) と 50 mM Tris buffer (pH7.5) 0.3% bovine serum albumin (assay buffer) で希釈した反応液 100 μl または標準液に AII antiserum (Amersham UK) 100 μl を加え, 4°C で 24 時間 incubation した。その後, bound と free の分離は 1 ml の dextran-coated charcoal (charcoal 10 mg/ml, dextran 0.2 mg/ml, Sigma, USA) を加え, 2000×g 20 分間で遠心分離し, 上清の radioactivity を γ-counter (Aloka ARC-360) を用いて測定した。

実際に反応液中に産生した AII の産生量は, あらかじめ 100 mM Na-EDTA 12.5 μl で反応を止めた blank 内の量を差し引いて求めた。血清 ACE 活性の正常値は 2.00~6.16 nmol/ml/min (健常者 83 名) で, この assay 系における CV は intraassay は 6.89%, interassay は 7.57% であった。

血中 AI 濃度は, 200 μl の sample 量に対して, 2 倍量のアセトンと混和し, 2000×g 10 分間遠心分離し, 上清を別チューブに移し, 1 ml の石油エーテルで抽出した。抽出液を N<sub>2</sub> ガスで乾固し, assay buffer で溶解し, assay に供した。

AI の standard は 0, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 fmol/ml を標準液として

100  $\mu$ l 使用した。50  $\mu$ l の  $^{125}$ I-AI (30,000cpm) (Amersham, UK) と assay buffer で希釈した反応液 100  $\mu$ l または標準液に AI antiserum (Amersham, UK) 100  $\mu$ l を加え、4°C で 24 時間 incubation した。その後、bound と free の分離は 1 ml の dextran-coated charcoal を加え、2000  $\times$  g 20 分間で遠心分離し、上清の radioactivity を  $\gamma$ -counter を用いて測定した。

血漿中 AII 濃度は 500  $\mu$ l の sample 血漿を AI と同様に、アセトンと石油エーテルで抽出後、AII radioimmunoassay 測定系で求めた。

FT<sub>3</sub> はアマレックス-MAB フリー-T<sub>3</sub> (オーソ・クリニカルダイアグノステックス, 東京) を用い、radioimmunoassay で測定した。assay 感度は 0.5 pg/ml で、assay の精度と再現性はそれぞれ 2.8%, 4.4% であった<sup>15)</sup>。血漿レニン活性は、レニン活性 (PRA) 「SRL」キットを用いて測定した。assay の精度は 5.9% で、再現性は 7.1% であった<sup>16)</sup>。血漿ブラジキニンは、Ando らの方法で radioimmunoassay で測定した<sup>17)</sup>。

測定値の結果は、すべて平均  $\pm$  SE で表現した。統計学的な有意差は、Student's *t* test で求めた。

## 結 果

### 1) 甲状腺機能亢進症における血清 ACE 活性

血清 ACE 活性の健常者 18 名の平均は、 $3.42 \pm 0.32$  nmol/ml/min であった。未治療例 14 名の血清 ACE 活性は  $6.29 \pm 0.61$  nmol/ml/min で、健常者より有意 ( $p < 0.01$ ) に高値であった。また、既治療例 19 名では、 $4.72 \pm 0.44$  nmol/ml/min と未治療例に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示した。

### 2) 血清 ACE 活性と甲状腺ホルモンとの関連

未治療および既治療の 33 例では、血清 ACE 活性と、FT<sub>3</sub> の間に有意な正の相関 ( $r = 0.602$ ,  $p < 0.001$ ) 示した (Fig. 1)。

### 3) 健常者への合成 T<sub>3</sub> 経口投与後の血清 ACE 活性、レニン-アンジオテンシン系の関連

健常者 18 名に合成 T<sub>3</sub> 40  $\mu$ g を 1 回経口投与

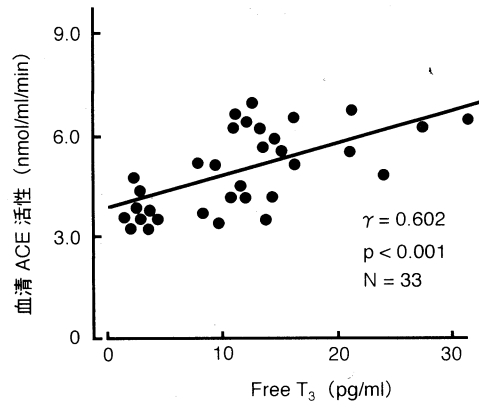


Fig. 1. Correlation between serum ACE activity and serum free T<sub>3</sub> levels in 33 patients with pre- and post-treated hyperthyroidism.

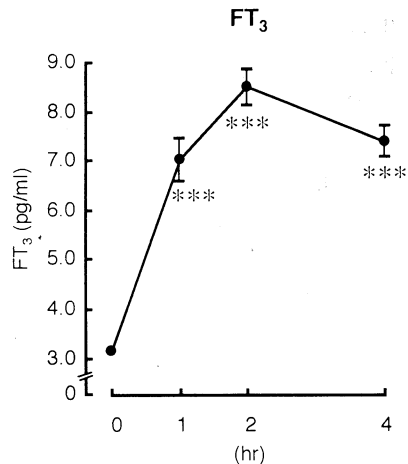


Fig. 2. Serum free T<sub>3</sub> levels before and after administration of 40  $\mu$ g T<sub>3</sub> in 18 normal subjects. Values are means  $\pm$  SE. \*\*\*:  $p < 0.005$  vs. before.

した時の FT<sub>3</sub> は投与前  $3.15 \pm 0.10$  pg/ml から投与 1 時間後  $7.04 \pm 0.43$  pg/ml, 2 時間後  $8.50 \pm 0.37$  pg/ml, 4 時間後  $7.40 \pm 0.31$  pg/ml と有意 ( $p < 0.005$ ) な上昇を認めた (Fig. 2)。

血清 ACE 活性は、投与前  $3.42 \pm 0.32$  nmol/ml/min から投与 1 時間後  $3.68 \pm 0.37$  nmol/

ml/min と有意 ( $p < 0.05$ ) に増加し、4 時間後  $4.66 \pm 0.72$  nmol/ml/min と有意 ( $p < 0.05$ ) に増加を示した (Fig. 3).

また同時に測定した血漿レニン活性は投与前  $2.01 \pm 0.48$  ng/ml/hr から 4 時間後  $2.73 \pm 0.61$  ng/ml/hr と有意 ( $p < 0.01$ ) に増加した. 血漿 AI は投与前  $73.2 \pm 6.46$  pg/ml から 4 時間後  $97.0 \pm 11.2$  pg/ml と有意 ( $p < 0.005$ ) に、血漿 AII は投与前  $44.1 \pm 7.26$  pg/ml から 4 時間後  $53.3 \pm 7.67$  pg/ml と有意 ( $p < 0.05$ ) にそれぞれ増加した. 一方、血漿ブラジキニンは投与前に比較して、2 時間後低下傾向を示したが、有意な差はなかった (Fig. 4).

## 考 察

ACE は肺や腎に大量に存在し、また血管壁にも存在することが知られている. ACE は、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II を生成し、血管を収縮させるとともにアルドステロン分泌を介して血圧及び水、電解質に関与している. また、ACE はキニネース II と同一であり、血管拡張作用を有するブラジキニンを不活化することにより、一部昇圧性に血管調節の役割を果たしていると考えられる.

甲状腺機能亢進症において、ACE 活性の亢進が報告され<sup>8)~12)</sup>、その機能異常に際して血清 ACE 活性と  $T_4$  がよく相関し、治療により ACE 活性が正常化する<sup>12)</sup>. 今回、我々の検討でも、未治療甲状腺機能亢進症症例において、血清 ACE 活性は明らかに上昇を認めた. また、健常者への合成  $T_3$  投与によっても血清 ACE 活性は上昇を示し、レニン-アンジオテンシン

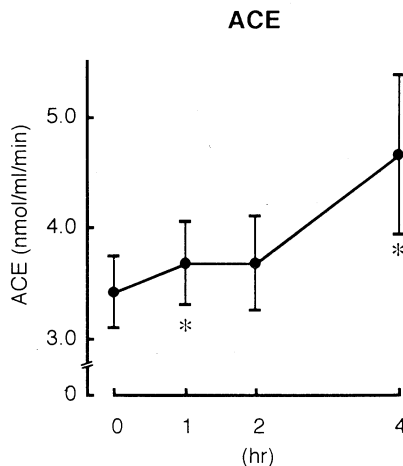


Fig. 3. Serum ACE activity before and after administration of  $40 \mu\text{g}$   $T_3$  in 18 normal subjects. Values are means  $\pm$  SE. \*:  $p < 0.05$  vs. before.

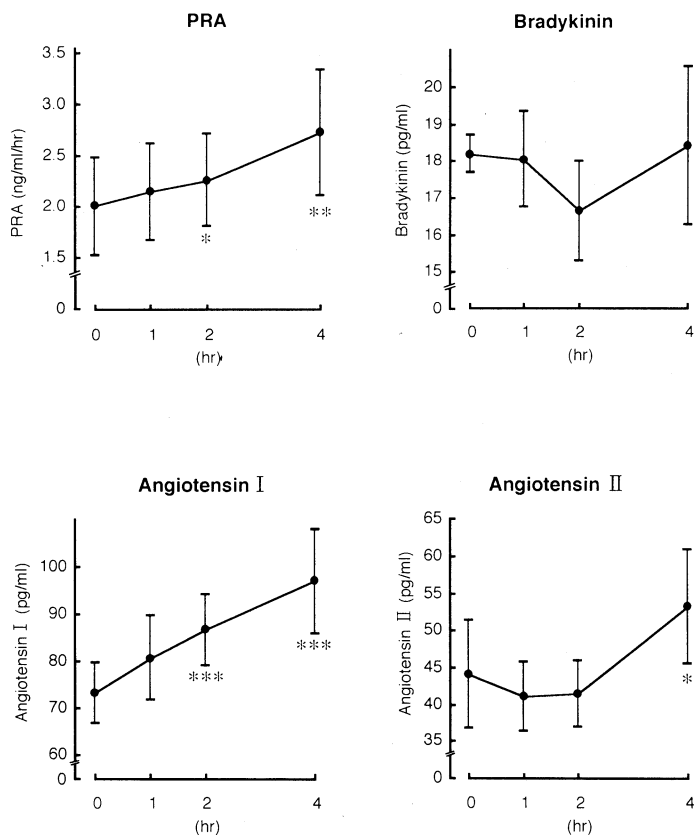


Fig. 4. Plasma renin activity (top, left), bradykinin (top, right), angiotensin I (bottom, left) and angiotensin II (bottom, right) levels before and after administration of  $40 \mu\text{g}$   $T_3$  in 18 normal subjects. Values are means  $\pm$  SE. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.005$  vs. before.

系の亢進も示す結果となった。甲状腺機能亢進症では、発汗、基礎代謝の亢進、心悸亢進、不安など交感神経系の亢進と一致する症状を呈し、これらの症状は交感神経遮断剤の投与によって好転する。しかし、血中カテコールアミンの上昇は甲状腺機能亢進症にはなく、本症の交感神経亢進の症状は、交感神経受容体の機能亢進が指摘されている。交感神経系の亢進は、レニン-アンジオテンシン系の律速酵素であるレニン活性を賦活させ、レニン-アンジオテンシン系を亢進させる。また、甲状腺ホルモン自体にナトリウム排泄促進作用があるという報告もなされている<sup>8),9)</sup>。甲状腺機能亢進症で、レニン-アンジオテンシン系が亢進する機序は、甲状腺ホルモンの水およびNa排泄促進作用と、交感神経に対する感受性の増大とが関与しているものと考えられる。

サルコイドーシスでは、肉芽腫の類上皮細胞が本酵素を分泌して血清ACE活性が上昇する<sup>1)</sup>が、レニン-アンジオテンシン系の亢進は認められない。また、レニン産生腫瘍<sup>18)</sup>や腎血管性高血圧症<sup>19)</sup>ではレニン活性は上昇し、レニン-アンジオテンシン系の亢進を示すが、血清ACE活性の上昇は認めない。しかし、今回我々が検討した甲状腺機能亢進状態では、血清ACE活性もレニン-アンジオテンシン系も賦活していた。Yotsumotoら<sup>12)</sup>は血清ACE活性が $T_3$ および $T_4$ と高度に正の相関を示したとし、本酵素活性は甲状腺ホルモンの直接作用により上昇したと述べている。

ブラジキニン<sup>1)</sup>は、甲状腺ホルモン剤の投与により有意な差はなかったが、低下傾向にあった。ブラジキニンは、カリクレインの作用でキニノーゲンから生成され、キニネースIIにより不活

性化される。ブラジキニンが低下傾向を示したことは、甲状腺ホルモンの増加によりACE活性が亢進して、ブラジキニンの不活性化が増大したため、血中濃度が低下したものと考えられた。ACE基質であるAIとブラジキニンが、甲状腺ホルモン剤投与で異なる変化を示したことは興味深い。これは、甲状腺ホルモンがレニン活性を刺激し、レニン-アンジオテンシン系を亢進させたのに対し、カリクレイン系を刺激しなかった可能性が考えられた。

以上要約すると、甲状腺機能亢進症の症例では、血中ACE活性と甲状腺機能は、正の相関を示した。その機序を解明するため、健常者に甲状腺ホルモンを投与し、レニン-アンジオテンシン系について検討を行った。その結果、甲状腺ホルモン投与後、血清ACE活性の上昇とレニン-アンジオテンシン系の亢進を示す結果が得られた。甲状腺機能亢進症におけるACE活性の上昇は甲状腺ホルモンの作用が考えられ、レニン-アンジオテンシン系の亢進も律速酵素であるレニンに甲状腺ホルモンが作用したためと考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました川崎医科大学内科学（内分泌）教室 西田聖幸教授に深甚なる謝意を表します。そして、直接のご指導をいただきました同教室 松木道裕講師に深謝いたします。また、本研究にご協力いただきました本附属病院中央検査部 為近美栄副技師長ならびに内科学（内分泌）教室の諸先生方および高淵和恵研究補助員に感謝いたします。

本研究は本学プロジェクト研究（2-402, 3-304, 4-304, 5-406）の援助によって行われた。

尚、本論文の要旨は第67回日本内分泌学会学術総会（1994年6月、長崎）にて発表した。

## 文 献

- 1) 上田英之助：アンジオテンシン変換酵素。最新医学 43：1501—1506, 1988
- 2) Lieberman J, Schleissner LA, Nosal A, Sastre A, Mishkin FS：Clinical correlation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. Chest 84：522—528, 1983
- 3) Fyhrquist F, Tikkanen I, Grönhagen-Riska C, Hortling L, Hichens M：Inhibitor binding assay for

- angiotensin-converting enzyme. *Clin Chem* 30 : 696-700, 1984
- 4) Lieberman J, Sastre A : An angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor in human serum — increased sensitivity of the serum ACE assay for detecting active sarcoidosis—. *Chest* 90 : 869-875, 1986
  - 5) Lieberman J, Beutler E : Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 294 : 1442-1444, 1976
  - 6) Lieberman J, Rea TH : Serum angiotensin converting enzyme in leprosy and coccidioidomycosis. *Ann Intern Med* 87 : 422-425, 1977
  - 7) 坂田徹吾, 松本一雄 : 各種肝疾患における血清 Angiotensin Converting Enzyme 活性の変動とその診断的意義. *日消化誌* 80 : 970-973, 1983
  - 8) 福地聰逸, 竹内孝彦, 中嶋凱夫, 斉藤慎太郎, 桜田俊郎 : 甲状腺機能亢進症におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系についての研究. *日内分泌誌* 49 : 871-875, 1973
  - 9) 武田仁勇, 宮森 勇, 池田正寿, 越田英夫, 岡本清也, 安原修一郎, 森瀬敏夫, 川東正範, 竹田亮祐 : 甲状腺機能亢進症における Angiotensin II 負荷時のキニンおよびレニン・アンジオテンシン系の反応性. *日内分泌会誌* 62 : 61-68, 1986
  - 10) 後藤光弘, 水野兼志, 松井遵一郎, 国井伸泰, 福地総逸 : 甲状腺機能異常症における血清アンジオテンシン I 変換酵素活性—レニンおよびアルドステロンとの関連—. *日内分泌会誌* 60 : 835-845, 1984
  - 11) 金子美保子 : 甲状腺機能亢進症におけるアンジオテンシン II に関する血漿アルドステロン反応異常. *金医大誌* 17 : 131-138, 1992
  - 12) Yotsumoto H, Imai Y, Kuzuya N, Uchimura H, Matsuzaki F : Increased levels of serum angiotensin-converting enzyme activity in hyperthyroidism. *Ann Int Med* 96 : 326-328, 1982
  - 13) Letizia C, Centanni M, De Ciocchis A, Pontecorvi A, Cerci S, Verminglio F, Scaramazza U, Scavo D : Reduced serum angiotensin converting enzyme activity in children with congenital hypothyroidism. *Hum Met Res* 26 : 243-245, 1994
  - 14) Matsuki M, Kawai Y, Nishida S, Sumitomo S, Niki Y, Nakajima M : Serum angiotensin converting enzyme activity measured by angiotensin I hydrolysis. *Kawasaki Med J* 20 : 103-108, 1994
  - 15) 笠木寛治, 高坂唯子, 御前 隆, 宮本信一, 竹内 亮, 小西淳二 : 標識モノクローナル抗体を用いた遊離甲状腺ホルモン濃度の測定—Amerlex—MAB FT<sub>4</sub> および FT<sub>3</sub> キットの使用経験—. *核医学* 31 : 1525-1537, 1994
  - 16) 廣井直樹, 薬師寺史厚, 片柳直子, 宮地幸隆 : レニン活性 (PRA) 「SRL」 キットを用いた血漿レニン活性の検討. *医学と薬学* 32 : 81-86, 1994
  - 17) Ando T, Shimamoto K, Nakahashi Y, Nishitani T, Hosoda S, Ishida H, Tanaka S, Iimura O : Blood kinin measurement by sensitive kinin radioimmunoassay and its clinical application, *In Recent Progress on kinins*, ed by Fritz H, Dietze G, Fiedler F, Haberland GL. Basel, Birkhäuser Verlag. 1982, pp222-226
  - 18) Ruddy MC, Atlas SA, Salerno FG : Hypertension associated with a renin-secreting adenocarcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 307 : 993-997, 1982
  - 19) Laragh JH, Sealey JE, Bühler FR, Vaughan ED, Brunner HR, Gavras H, Baer L : The renin axis and vasoconstriction volume analysis for understanding and treating renovascular and renal hypertension. *Am J Med* 58 : 4-13, 1975