

原発性甲状腺機能低下症における ホルモン生成に関する研究

昭和40年8月13日 受付

信州大学医学部丸田外科教室

丸山 智道 佐藤 卓弥 広瀬 義明

信州大学医学部小児科学教室

藤 沢 和 枝

Studies on Hormone Synthesis in Primary Hypothyroidism

Tomomichi Maruyama, Takuya Sato and Yoshiaki Hirose

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

Kazue Fujisawa

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,
Shinshu University

甲状腺ホルモンの生成障害は Stanbury ら^①によると、1) ヨウ素の有機化障害、2) ヨウ素化チロジンの縮合障害、3) ヨウ素化チロジンの脱ヨウ素障害の3つの段階に分けられている。著者らは最近丸田外科教室において経験した甲状腺機能低下症の2例についてホルモン生成機能を検討し二・三の知見を得たので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例 1. 青柳 某, 21才, 男

主 訴: 前頸部腫脹。

既往歴: 15才の時虫垂切除術を受けた以外特記すべきことはない。

家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 16才の頃より前頸部に腫脹のあるのに気付いていたが、自覚症状がないので放置していた。ところが腫脹は漸次増大し鶯卵大となつたので、1963年4月丸田外科外来を訪れ、単純性嚢腫性甲状腺腫の診断を受けチロナミン (3・5・3 μ -triiodothyronine 製剤、武田製薬) 50 γ の投与を約9カ月間受けた。しかし甲状腺腫は縮小せず、PBI 1.2 γ /dlと低値を示したので、チロナミンを75 γ に増量した結果約4カ月後には甲状腺腫はほとんど消失した。そこでチロナミンを25 γ に減量したところ、約3週間後には甲状腺腫は再び鶯卵大に増大し、顔貌は浮腫状となり、PBIは1.2 γ /dlと低下した。このため3カ月後の1964年6月15日精査の目的で丸田外科に入院した。

現 症: 体格中等度、顔貌はやゝ浮腫状であるが、

四肢に浮腫はない。皮膚正常、脈搏は1分間76で、不整脈はなく、特に遅脈もない。皮膚知覚異常及び運動障害はない。甲状腺腫は写真1のごとく左右とも鶯卵大で、表面平滑、弾性軟である。

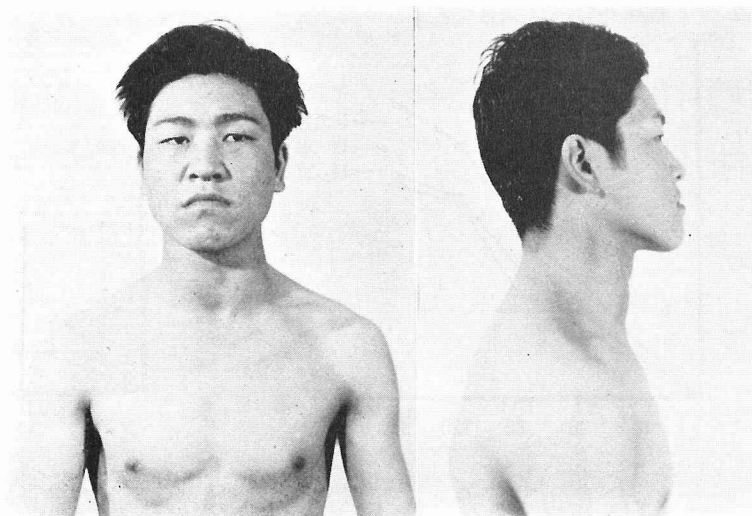
入院時検査成績: 赤血球 506 $\times 10^4$, 血色素 100%, 白血球 4,100 で、血液像に異常所見はない。尿尿に異常所見はない。血沈は1時間値 1mm, 2時間値 2mm, 血圧 120~80mmHg, 甲状腺機能検査成績は¹³¹I 摂取率 24時間値が43.7%とやや高値を示す以外、PBI 0.7 γ /dl, ¹³¹I 標識 T₃ 赤血球摂取率は9.7%, BMR は-12.5%といずれも低値を示し、甲状腺 ¹³¹I scintigram は図1のごとく¹³¹I は甲状腺の全体に一樣に摂取されている。TSH test では TSH (Thyropar 5 単位) 注射後の¹³¹I 摂取率の増加は4.8%であつて、TSH test 陰性。Perchlorate test は図2のごとく甲状腺 ¹³¹I の放出率は-48.3%と陽性であつて、ヨウ素の有機化障害が推測された。1964年6月24日甲状腺腫の試験切除を行なつた。

手術所見: 甲状腺腫には癒着なく、淡赤色で軟かく、その表面に血管怒張は認められない。

切除組織の検査成績: 切除した甲状腺腫の組織像は写真2のごとくで、大濾胞からなる甲状腺腫組織であつて、濾胞内のコロイドは稀薄で、上皮は扁平、間質には特別な変化は認められない。

組織片による¹³¹I 標識 MIT 及び¹³¹I 標識 DIT の脱ヨウ素反応^②は図3, 4, 5, 6のごとくで、正常甲状腺組織における脱ヨウ素活性に比較して DIT の脱ヨウ素活性は著明に低下している。

真写 1



真写 2 症例 1 の病理組織像

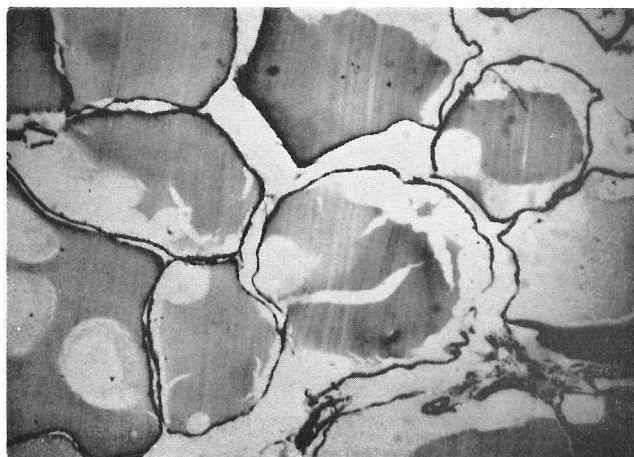


図 1 症例 1 の scintigram

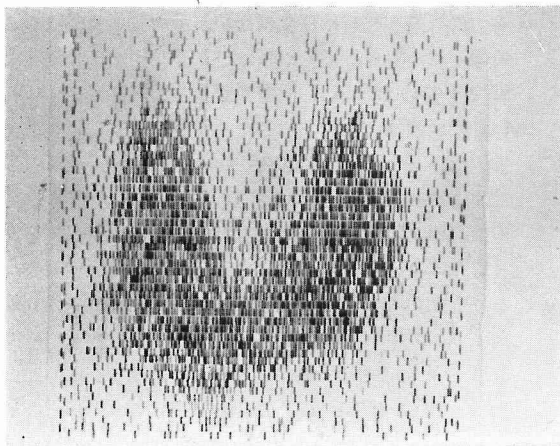


図 2 Perchlorate Test

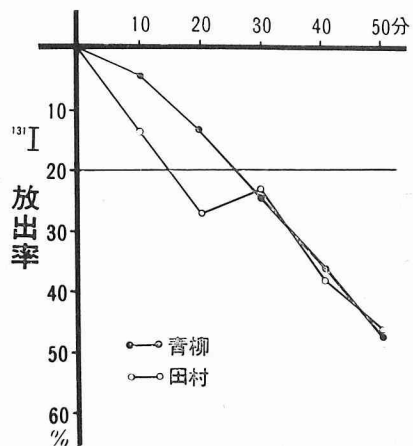
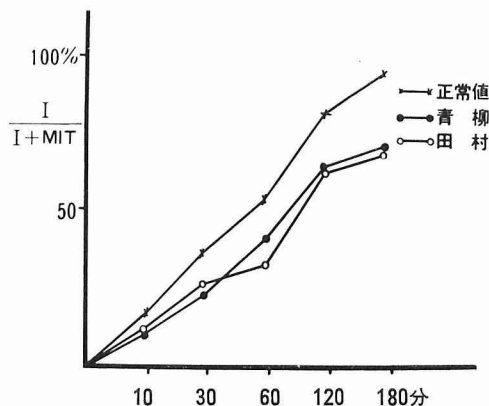
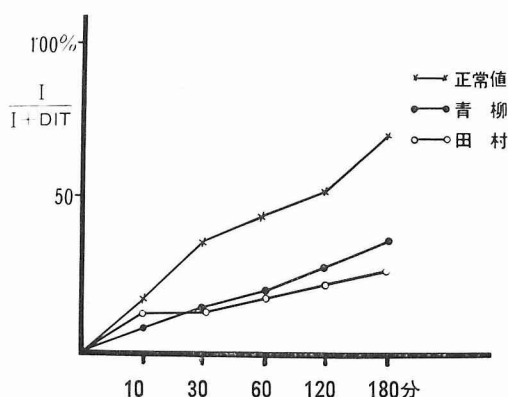
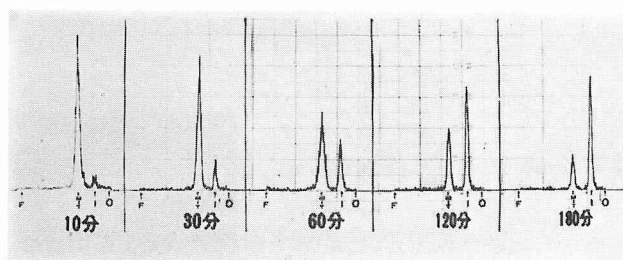
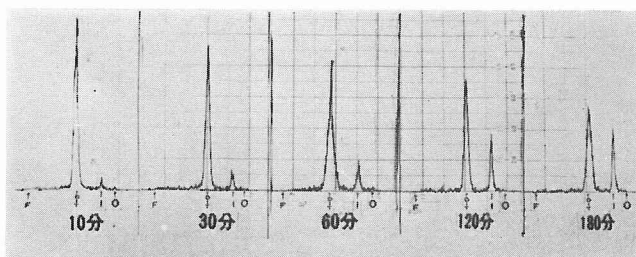


図3 ^{131}I 標識 ℓ -MIT の脱ヨウ素反応図4 ^{131}I 標識 ℓ -DIT の脱ヨウ素反応図5 症例1の ^{131}I 標識 ℓ -MIT の脱ヨウ素反応時における paperchromatogram図6 症例1の ^{131}I 標識 ℓ -DIT の脱ヨウ素反応時における paperchromatogram

症例 2. 田村 某, 6才, 男

主 訴: 前頸部腫脹及び発育障害。

既往歴: 10カ月の成熟児であつたが、生後の発育は遅れがちで、首のすわり、歩行等は他の子供に比較しておそく、すわりは7カ月、歩行は16カ月であつた。言語もおくれがちであつた。しかし今日迄に特別な疾患に罹患したことはない。

家族歴: 両親、第2人とも健在であり、家族に甲状腺腫を有する者はない。

現病歴: 3才児健康診断の際発育障害を指摘された。4才の時から幼稚園に通いはじめたが、友達もすくなく記憶もやや悪かつたという。1964年8月、5才の時にはじめて前頸部腫瘍に気付き、1964年11月信州大学小児科を訪れ、甲状腺腫を伴つたクレチン病として1965年3月17日丸田外科に精査のため紹介された。

現 症: 身長96.2cm, 体重15.5kgで、これは3乃至4才児における標準身長および標準体重に相当している。顔面及び皮膚に浮腫はないが、貧血状、皮膚は乾燥しているが、毛髪はほぼ正常、脈搏は1分間60~82で不整脈はない、皮膚知覚異常及び運動障害はない。甲状腺腫は写真3のごとく右鶏卵大、左超鳩卵大で表面平滑、弾性軟である。

入院時検査成績: 赤血球 388×10^4 , 血色素70%, 白血球7600で、血液像に異常所見はない。尿尿にも異常所見はない。血沈は1時間値9mm, 2時間値23mmで、ほぼ正常。骨年齢は遅延し2才3カ月相当である(写真4, 5)。甲状腺機能検査成績では ^{131}I 摂取率24時間値は51.7%とやや高値を示すが、PBI 2.1r/dl, Triosorb test 21.2%, BMR -6%でいずれも低値を示した。甲状腺 ^{131}I scitigram は図7のごとく、

写真 3

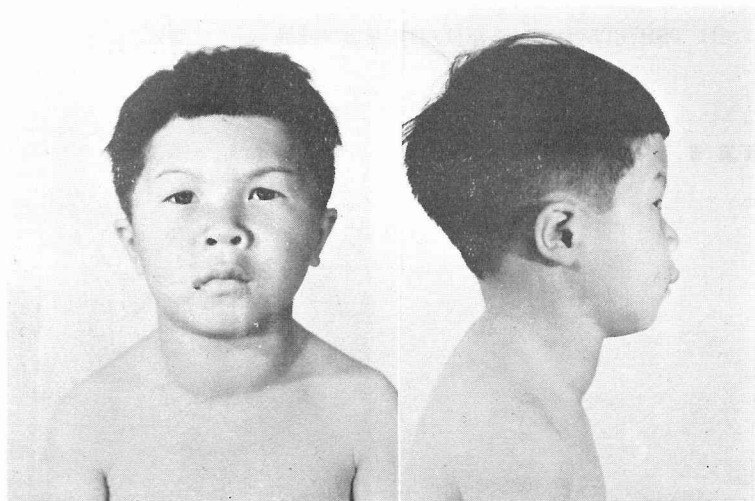


写真 4

症例 2 の手根骨々核

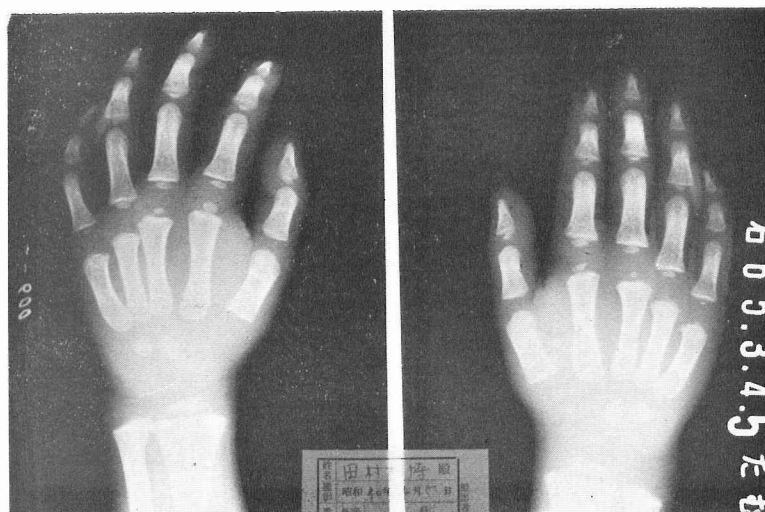
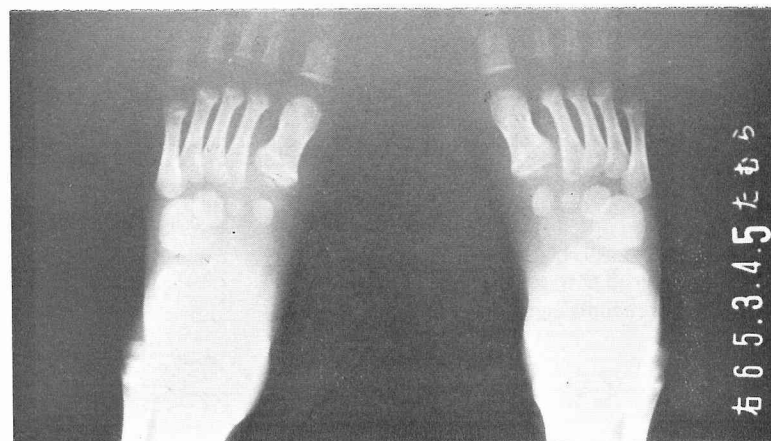


写真 5

症例 2 の足根骨々核



^{131}I は甲状腺の全体に一様に摂取されている。TSH test では TSH (Thytropar 5 単位) 注射後の ^{131}I 摂

取率の増加は1.7%で陰性である。Perchlorate test は図2のごとく甲状腺 ^{131}I の放出率は-44.7%と陽性

写真 6 症例2の病理組織像

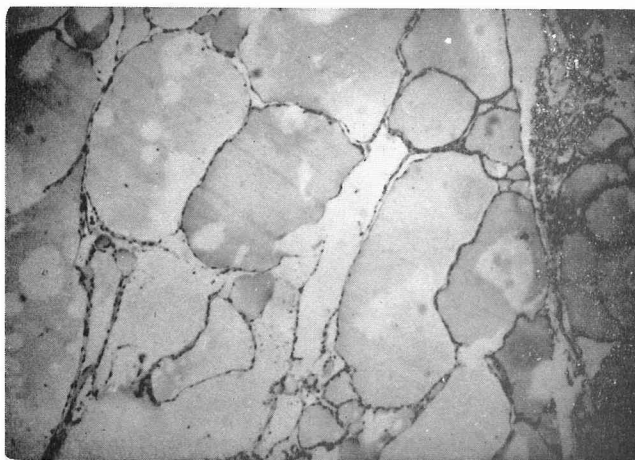


図 7 症例2の scintigram

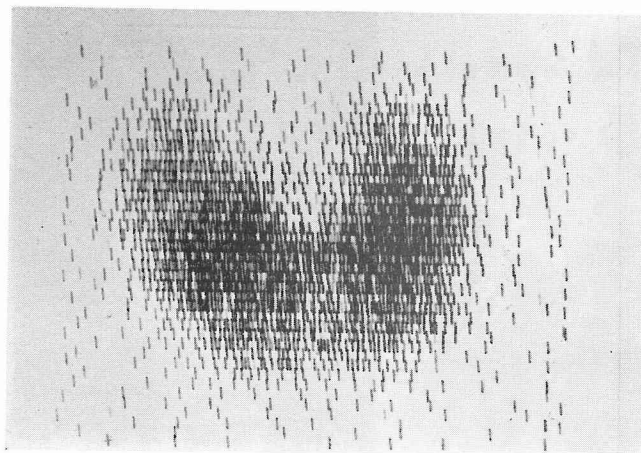


図 8 症例2の ^{131}I 標識 ℓ -MIT の脱ヨウ素反応時における paperchromatogram

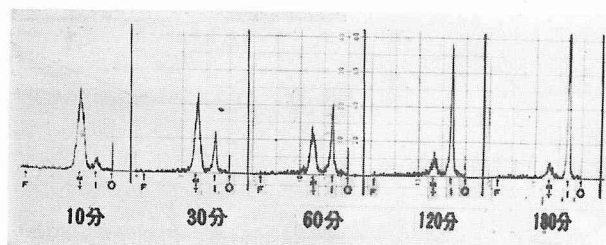
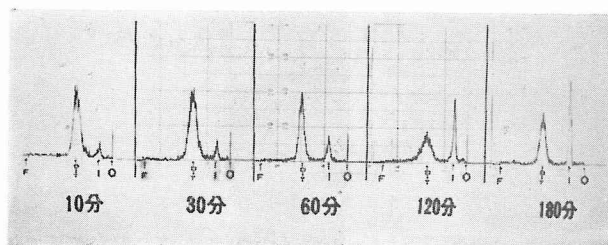


図 9 症例2の ^{131}I 標識 ℓ -DIT の脱ヨウ素反応時における paperchromatogram



であつて、ヨウ素の有機化障害が推測された。本例は1965年3月24日甲状腺腫の試験切除を受けた。

手術所見：甲状腺腫には癒着はなく、淡黄色、軟かく寒天様であり、腺腫表面の血管怒張は認められない。

切除組織の検査成績：切除した甲状腺腫の組織像は写真6のごとくで、濾胞は大きく、上皮は全く扁平、コロイドは稀薄で、機能低下を推測させる像である。

組織片による ^{131}I 標識 MIT 及び ^{131}I 標識 DIT の脱ヨウ素反応は図3, 4, 8, 9のごとくで症例1の場合と同様に DIT の脱ヨウ素活性は著明に低下している。

さらにヨウ素の有機化障害の有無を検討するために1965年3月28日 ^{131}I 1 mCi の経口投与を行ない、24時間後に再び甲状腺腫の試験切除を行なつて、その組織片について paperchromatography によりヨウ素化合物の分画を測定した。図10は甲状腺組織内のヨウ素化合物を示す paperchromatogram であつて、大量の無機ヨウ素とわずかな量の MIT および DIT を認めるのみで、 T_4 および T_3 等のヨウ素化サイロニンは全く認められなかつた。これらヨウ素化合物の分画百分率は表1のごとくであつて、 I_2 : 72.6%, MIT : 19.9%, DIT : 7.5%, MIT/DIT 比は3.32で

図10 症例2の甲状腺組織内におけるヨウ素化合物

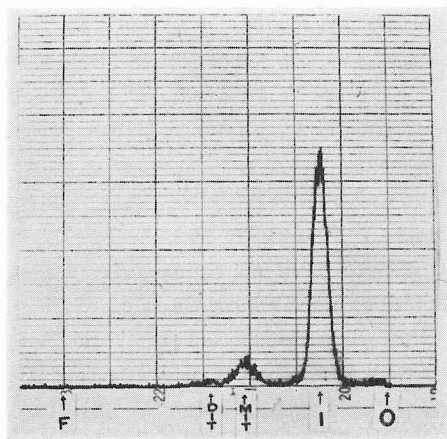


表 1 甲状腺組織内におけるヨウ素分画 (in vivo %)

| | I_2 | MIT | DIT | $\text{T}_3 + \text{T}_4$ | MIT/DIT 比 |
|---------|--------------|------|------|---------------------------|-----------|
| 正常甲状腺組織 | 12.8 | 23.8 | 47.0 | 11.0 | 0.72 |
| 田 村 | 72.6 | 19.9 | 7.5 | 0 | 3.32 |

明らかに高値を示している。

考 按

甲状腺組織は血中から無機ヨウ素を摂取し、摂取された無機ヨウ素は甲状腺濾胞上皮細胞内における酸化酵素によつてヨウ素分子となり、直ちに tyrosine と結合して MIT, ついで DIT が生合成され、さらに2分子の DIT の縮合によつて T_4 , MIT と DIT との縮合によつて T_3 が生成される。 T_3 はこの他に T_4 の部分的脱ヨウ素によつても生成される。このようにして生成された T_3 および T_4 は甲状腺濾胞内のコロイド中に thyroglobulin との peptide 結合によつて蓄えられる。Thyroglobulin は蛋白分解酵素によつて水解され、 T_3 と T_4 は MIT, DIT 等とともに遊離されるが、血中には T_3 , T_4 のみが放出され、MIT, DIT は放出されないで、甲状腺内に存在するヨウ素化チロジン脱ヨウ素酵素によつて速やかに脱ヨウ素される。この際遊離された無機ヨウ素は血中に放出されることなく甲状腺内において再びホルモンの生合成に利用され、いわゆる intrathyroidal iodine cycle を形成するとされている⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾。

甲状腺ホルモンの生成障害については緒言において述べたごとく、3段階に分けて考えられているが、1950年 Stanbury ら⁽¹⁰⁾はヨウ素の有機化障害を示す型について報告した。この型の特徴は ^{131}I 摂取率が高値を示し、KSCN による ^{131}I 放出率が高く、また PBI が著しい低値を示すことである。我が国においても1955年に佐々木ら⁽¹¹⁾によつて同様な症例が報告されている。次にヨウ素化チロジンの縮合障害を示す型の特徴は、Stanbury ら⁽¹²⁾によると ^{131}I 摂取率が高く、KSCN による ^{131}I 放出が起らないことおよび PBI が低値を示すことである。なお甲状腺組織内のヨウ素化合物の分画においては大量のヨウ素化チロジンを認めるのみでヨウ素化サイロニンはほとんど認められない⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。

ヨウ素化チロジンの脱ヨウ素障害を示す型も Stanbury ら⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾によつて報告されているが、この型の特徴は家族性に発生したクレチン症であつて、 ^{131}I 摂取率が3~6時間で著明に上昇し、その後は急速に下降

し、PBI が低く、ヨウ素化チロジンの甲状腺及び末梢性の脱ヨウ素活性が全く欠如することである。本邦では三宅ら^⑩が末梢性の脱ヨウ素障害を示す軽症例を報告している。著者らの例においてはBMRは第1例では-12.5%, 第2例では-6%, PBI はそれぞれ0.7 r/dl, 2.1 r/dl, 第1例の¹³¹I 標識 T₃ 赤血球摂取率は9.7%, 第2例の Triosorb test は21.2%といずれも低値を示していた。しかしながら¹³¹I 摂取率24時間値はそれぞれ43.7%, 51.7%といずれもやや高値を示している。過塩素酸カリウムによる甲状腺¹³¹I の放出率は第1例, 第2例とも約50%に達し、ヨウ素の有機化は著明に障害されていることが推測される。ついで甲状腺組織片による脱ヨウ素活性を検討した成績では、MIT に対する脱ヨウ素活性はやや低下しているのみであるが、DIT に対する脱ヨウ素活性は著明な低下を示しており、ヨウ素化チロジンの脱ヨウ素障害が認められた。第2例の甲状腺におけるヨウ素化合物の分画においては無機ヨウ素が大部分で、MIT, DIT は極めてわずかであつて、MIT/DIT 比は3.32 (正常値0.72^④) と高値を示した。この成績は perchlorate test の成績とともにヨウ素の有機化障害を示すものである。なお TSH test は第1例, 第2例とも陰性であつて、原発性の甲状腺機能低下症であることを示している。

以上の成績を総括して考察すれば、著者らの症例はいずれも原発性の甲状腺機能低下症であつて、しかもヨウ素の有機化障害を有し、PBI が低下している点よりみて単なるヨウ素化チロジンの縮合障害ではないと考えられる。又著者らの症例においては脱ヨウ素反応の障害が認められるが、perchlorate test が陽性である点よりみて単なる脱ヨウ素反応の障害によるホルモン生成障害ではなく、ヨウ素の有機化障害によつて二次的に生じた脱ヨウ素反応の障害と考えられる。脱ヨウ素反応の障害に起因して発生する甲状腺腫には遺伝乃至家族発生がしばしば認められるが^{⑩⑪}、著者らの症例では家族発生は認められず、この点よりみても脱ヨウ素反応の障害のみによる機能低下ではないと考えられる。

むすび

著者らはヨウ素の有機化障害によつて発生したと考えられる原発性甲状腺機能低下症の二例についてホルモン生成機能を研究した成績を報告した。

文 献

④Stanbury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. &

Metab., 16: 1522, 1956 ②丸山智道: 信州医誌., 14: 85, 昭40 ③丸山智道: 信州医誌., 14: 75, 昭40 ④Dempsey, E. W.: Endocrinol., 34: 27, 1944 ⑤Robertis, F. de et al.: Endocrinol., 38: 137, 1946 ⑥Roche, J. et al.: Biochem. et Biophys. Acta, 9: 161, 1952 ⑦Albert, A. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 11: 996, 1951 ⑧Weiss, B.: J. Biol. Chem., 205: 193, 1953 ⑨Stanbury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16: 735, 1956 ⑩Stanbury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 10: 1471, 1950 ⑪佐々木哲九・等: 内分泌, 2: 70, 昭30 ⑫Stanbury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 20: 205, 1960 ⑬Moisier, H. D. et al.: Pediatrics, 21: 248, 1958 ⑭Werner, S. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 20: 205, 1960 ⑮中島博徳・等: 日内分泌誌, 37: 131, 昭36 ⑯Stanbury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 15: 1216, 1955 ⑰Stanbury, J. B. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 16: 848, 1956 ⑱三宅 儀・等: ホと臨, 10: 71, 昭31

ABSTRACT

Two cases of primary hypothyroidism accompanied by disorder of organification of iodide and deiodination of iodotyrosine have been experienced. One of them was 21 years old male who had large goiter and showed a low PBI level, a relatively high ¹³¹I uptake and a low T₃-erythrocyte uptake. Moreover, no response has been recognized after the injection of 5 U. S. P. thyrotropin (Thytopar, Armour). Potassium perchlorate discharge test showed positive result. Deiodination of iodotyrosine was abnormally inhibited.

The other case was 6 years old boy. His laboratory data were similar to that of the previous case. Additionally, in this case, in vivo organification of iodide was analysed by means of ¹³¹I paperchromatography. The result was as follows: I₂=72.6%, MIT=19.9%, DIT=7.5%, T₃+T₄=0% and MIT/DIT ratio=3.32.

From the above-mentioned result, it appeared that in these cases there have been the impaired dehalogenase activity and the coupling defect of iodotyrosine.