甲状腺組織のヨウ素量に関する研究

第2編　甲状腺組織のヨウ素量に及ぼす各種抗甲状腺剤の影響について

昭和34年10月9日受付

信州大学医学部丸田外科教室
野　村　俊　六　郎

Studies on the Iodine Content in Thyroid Tissue

Part 2 On the Influences of Various Antithyroid Drugs upon the Iodine Content in Thyroid Tissue

Shunrokuro Nomura
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director : Prof. K. Maruta)

緒　言

余は第1編に於て各種甲状腺疾患における甲状腺組織のヨウ素量を追求すると共に，抗甲状腺剤投与による術前処置後もの甲状腺機能亢進症の甲状腺のヨウ素量は正常値以下を示すものが多いが，この際投与した抗甲状腺剤の種類によつて異る影響を受けることを明らかにした。

本編に於ては甲状腺組織のヨウ素量に及ぼす各種抗甲状腺剤の影響を更に詳細に知らんとして，甲状腺のヨウ素量に及ぼす各種抗甲状腺剤並びに Thyradin, ＴＳＨ等の影響について実験的研究を行つた。

Ⅰ　実験方法

実験動物としては体重1.8～3.0kg の雄成熟家兎を用い，食餌は主として卯の花を投与し，環境による影響を少くするために2進間以上飼育した後に実験に供し，3匹を以て一群とした。

甲状腺末投与群には Thyradin（帝国蔵器）1日量100mg を毎日皮下注射し，1週，3週，5週後に甲状腺のヨウ素量を測定し，ＴＳＨ投与群には Pretiron（Schering）300モルモット単位を腹腔内に注射し，8時間後に甲状腺のヨウ素量を測定した。

Lugol 氏液投与群に1日量5gtt. の Lugol 氏液（日本薬局法）を卯の花に混入して毎日経口投与し，Methiocil 投与群には Methiocil（中外製薬）1日量100mg を毎日皮下注射し，Mercazole 投与群には Mercazole（中外製薬）1日量10mg を毎日皮下注射し，1週，3週，5週後に甲状腺のヨウ素量を測定した。

屠殺方法は耳静脈より約 20cc の空気を注入して急死せしめ，速かに甲状腺を剔出した。

測定方法はすべて第1編におけると同様の方法によつた。

Ⅱ　実験成積

A．家兎の甲状腺組織のヨウ素量に及ぼす Thyradin 並びにＴＳＨの影響

1．対照群

正常家兎の甲状腺のヨウ素量は，第1表，第1図の如く，10.1～25.0mg %，平均17.7mg %であるから，余は家兎甲状腺のヨウ素量の正常範囲を 10.0～25.0mg %として今後の判定基準とした。

2．Thyradin 投与群

甲状腺末投与群の甲状腺のヨウ素量は，第2表，第1図の如く，1週群は 22.8～31.2mg %，平均25.8mg%，3週群は 27.7～35.0mg %，平均30.6mg%，5週群は 28.3～66.1mg %，平均 43.3mg %で，Thyradin 投与群の甲状腺のヨウ素量は1週群においては殆ど変動はないが，3週群においてはやゝ増加し，5週群においては更に増加し，甲状腺末投与によつて甲状腺のヨウ素量は増加することを示している。

3．ＴＳＨ投与群

ＴＳＨ投与群の甲状腺のヨウ素量は，第3表，第1図の如く，1.4～4.0mg %，平均2.7mg %で著しい減少を示している。

B．家兎の甲状腺組織のヨウ素量に及ぼす抗甲状腺剤の影響

1．Lugol 氏液投与群

Lugol 群氏液投与群の甲状腺のヨウ素量は，第4表，第1図の如く，1週群は 51.2～63.2mg %，平均56.2mg %，3週群は 82.1～129.5mg %，平均102.5mg %，5週群は 53.9～140.6mg %，平均86.4mg%で，Lugol 氏液投与群の甲状腺のヨウ素量はいずれの群においても著しく増加している。

2．Methiocil 投与群

Methiocil 投与群の甲状腺のヨウ素量は第5表，第

第1表　対　照　群

	体重 kg	甲状腺重量 mg	ヨウ素量 mg %
1	2.50	240.3	10.1
2	1.80	434.5	11.8
3	2.11	100.8	20.4
4	2.05	103.5	21.2
5	2.21	195.5	25.0
平　均			17.7

第2表　Thyradin 投与群

		体重 kg	甲状腺重量 mg	ヨウ素量 mg %
一週群	6	2.16	182.5	22.8
	7	1.82	217.2	23.4
	8	2.12	267.0	31.2
	平　均			25.8
三週群	9	2.26	205.2	27.7
	10	2.34	165.7	29.1
	11	2.26	173.6	35.0
	平　均			30.6
五週群	12	2.40	193.8	28.3
	13	2.52	286.8	35.6
	14	2.25	226.5	66.1
	平　均			43.3

第3表　TSH 投与群

	体重 kg	甲状腺重量 mg	ヨウ素量 mg %
15	2.21	220.3	1.4
16	2.29	191.8	2.8
17	2.68	323.2	4.0
平　均			2.7

第4表　Lugol 氏液投与群

		体重 kg	甲状腺重量 mg	ヨウ素量 mg %
一週群	18	2.23	202.3	51.2
	19	2.40	125.0	54.3
	20	2.15	158.0	63.2
	平　均			56.2
三週群	21	2.45	334.8	82.1
	22	3.00	145.2	96.0
	23	29.0	150.2	129.5
	平　均			102.5
五週群	24	2.35	133.4	53.9
	25	2.52	153.0	64.8
	26	2.30	185.6	140.6
	平　均			86.4

第5表　Methiocil 投与群

		体重 kg	甲状腺重量 mg	ヨウ素量 mg %
一週群	27	2.10	540.5	3.4
	28	2.18	360.2	6.5
	29	2.23	219.8	9.6
	平　均			6.5
三週群	30	2.90	882.5	2.5
	31	2.45	1825.2	4.8
	32	2.63	229.3	6.7
	平　均			4.7
五週群	33	2.10	759.4	1.6
	34	2.35	735.0	1.9
	35	2.62	650.6	3.4
	平　均			2.3

1図の如く，1週群は 3.4～9.6mg %，平均6.5mg %，3週群は2.5～6.7mg %，平均4.7mg %，5週群は1.6～3.4mg %，平均2.3mg %で，Methiocil 投与群の甲状腺のヨウ素量はいずれの群においても正常値以下を示し，投与日数の増加するに伴つてヨウ素量が減少する傾向を示している。

3. Mercazole 投与群

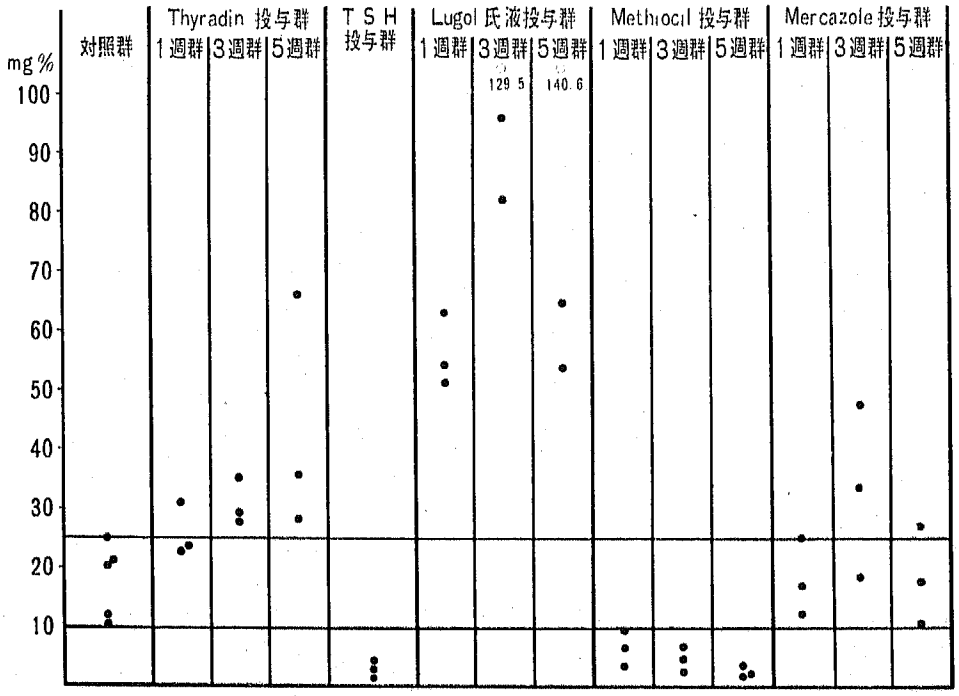
Mercazole 投与群の甲状腺のヨウ素量は，第6表，第1図の如く，1週群は12.4～25.1mg %，平均18.2mg%，3週群は 18.4～47.5mg%，平均 33.2mg% 5週群は 10.4～27.2mg%，平均 18.5mg% で，Mercazole 投与群の甲状腺のヨウ素量は1週群及び5週群においては正常値と大差なく，3週群においては多少増加の傾向を示している。

Ⅲ 考　按

家兎の甲状腺のヨウ素量は Wolff & Chaikoff① によれば17～98mg%，平均50mg %で，かなりの個体差があるが，余の成績によれば，10.1～25.0mg%，平均17.7mg %である。

甲状腺末或は Thyroxine を投与すると，I^{131} 甲状腺摂取率は著しく減少し②③，甲状腺のホルモン分泌も減少し④，Thyroxine には甲状腺に対するTSHの刺激作用を抑制する機転があるという②⑥。余の

第1図 家兎の甲状腺のヨウ素量に及ぼすThyradin,TSH並びに各種抗甲状腺剤の影響



第6表　Mercazole 投与群

		体重 kg	甲状腺重量 mg	ヨウ素量 mg %
一週群	36	1.90	175.3	12.4
	37	2.01	165.8	17.2
	38	2.13	142.2	25.1
	平均			18.2
三週群	39	2.70	218.5	18.4
	40	1.81	216.3	33.6
	41	2.75	221.0	47.5
	平均			33.2
五週群	42	2.30	180.4	10.4
	43	2.40	225.0	17.8
	44	2.25	188.7	27.2
	平均			18.5

成績によれば，甲状腺のヨウ素量は甲状腺末の投与によつて増加する。教室の飯田[6]等は甲状腺末の投与によつて下垂体前葉の gomori 陽性細胞の増加を認めているもので，甲状腺末は下垂体前葉に作用してＴＳＨの分泌を抑制するものと考えられるから，この際の甲状腺のヨウ素量の増加はＴＳＨの分泌抑制と関連性を有するものの如くである。

Greer[7]はＴＳＨの作用を Growth factor と Metabolic factor とに分け，後者が甲状腺のヨウ素代謝の各過程に対して促進的に作用するとのべている[8]。一般に ＴＨＳ は Diiodthyrosine から Thyroxine を合成する過程と，Thyroglobulin から Thyroxine を游離する過程とに促進的に作用するものと考えられている[9]。余の成績によれば，ＴＳＨの投与によつて甲状腺のヨウ素量は著しく減少する。

ＴＳＨの投与によつて I^{131} 甲状腺摂取率は増加し[2][3]，thyroid/serum iodine ratio は大きくなるというが[9][8]，ＴＳＨ又は下垂体ホルモンの投与によつて甲状腺のヨウ素量が減少するという報告もある[1][10][11]。Rawson[12] はＴＳＨの本質的な作用は，甲状腺の Thyroxine 分泌の促進であつて，ＴＳＨの投与によりまず甲状腺のヨウ素量が減少し，次いでヨウ素の集積が急激に増加するとのべている。

Marine 等[13]はヨウ化カリウムの投与により甲状腺のヨウ素量が増量することを認め，また食事中のヨウ素が増量すると一定の範囲内ではその量に応じて甲状腺のヨウ素及び Thyroxine が増加することが知られている[14]。しかし血中の無機ヨウ素が著しく増加すると甲状腺におけるヨウ素の有機化が阻害され，有機ヨ

ウ素の産生が急激に減少するという[16][10]。in vitroでも高濃度のヨウ素により甲状腺におけるヨウ素の有機化が抑制されることが知られている[17]。しかしこのヨウ素の有機化の阻止作用も一時的現象であつて，26時間後にはヨウ素有機化の機能は恢復して来るという[18]。Gutman[19]等は甲状腺機能亢進症に於てはヨウ素の投与により甲状腺の無機ヨウ素は正常組織よりもはるかに増加し，Thyroxine は増加するが正常組織よりは少いと述べ，Goldsmith等[20][21]は，ヨウ素は甲状腺機能亢進症における甲状腺ホルモンの分泌を阻止するとのべている。教室の飯田[6]等によれば，家兎にLugol 氏液を投与すると，甲状腺未投与の場合と同様に，甲状腺の濾胞上皮細胞は扁平となり，コロイドは濾胞内に充満し，下垂体の Gomori 陽性細胞が増加し，更に甲状腺剔出家兎に Lugol 氏液を投与しても，Gomori 陽性細胞が増加することにより．Lugol氏液は下垂体に作用すると考えている。この様にヨウ素の甲状腺機能に対する作用機序は複雑であつて[22]未だ一定の見解はない。余の成績によれば，Lugol 氏液の投与によつて甲状腺のヨウ素量は著しく増加する。教室の広野[23]，佐野[24]等は，Lugol 氏液は抗甲状腺剤の中で，最も速かに I^{131} 甲状腺摂取率を低下せしめることを証明しているので，余の成績が末梢ホルモンの増加による二次的の結果とは考え難い。

Goitrogen はヨウ素の有機化を抑制して Thyroxine の合成を妨げるが[10][22][25][26]，ヨウ素の摂取は低下しない[8][27]，Methiocil, Mercazole は共に Thiocarbonamid に属し，Thiocarbonamid は Goitrogen で強力な還元作用を有し，Goitrogen のヨウ素の有機化阻止作用もこの還元作用に基づくという報告がある[28]。Thyroxine の合成に関与する Peroxidase が Thiourea によつて抑制されるので，Thiourea の作用は甲状腺の Peroxidase 活性の抑制にあると云うものもあるが[29]，これに賛成しない学者もある[30]。Astwood[10] 等によれば，ラットに Thiouracil を投与すると 5 日迄は甲状腺のヨウ素量は次第に減少し，5 日を過ぎると著しい変動を示さなくなるという。余の成績によれば，Methiocil の投与によつて甲状腺のヨウ素量は著しく減少する。かゝる事実の解釈として，甲状腺における有機ヨウ素の合成の阻止のみでなく，ＴＳＨの影響をも考えるべきであると説くものもある[4][6][25][27]余の Methiocil 投与群における甲状腺のヨウ素量は，ＴＳＨ投与群のそれと同様に減少し，これらの組織学的所見も教室の飯田[6]等の研究によれば極めて類似している。

Mercazole は Methiocil と同様に Thiocarbonamid に属するが，これら両者の間には種々の点において相違が認められる[31][32][33]。余の成績によれば，Mercazole の投与によつて甲状腺のヨウ素量は多少増加し，Methiocil 投与群における成績と異つている。組織学的に見ても，教室の飯田[6]等によれば，Methiocil 或はＴＳＨ投与群にみられる甲状腺の肥大，濾胞上皮の増殖，コロイドの著しい減少等が殆んど見られない。

結　論

1．Thyradin の投与によつて甲状腺組織のヨウ素量は増加し，ＴＳＨの投与によつて著しく減少する。Thyradin を投与すればＴＳＨの分泌は抑制されるので，この成績はＴＳＨ分泌が抑制されると甲状腺組織のヨウ素放出は減少してヨウ素量が増加し，ＴＳＨ分泌が促進されると甲状腺組織のヨウ素放出が増加してヨウ素量が減少することを示すものである。

2．Lugol 氏液の投与によつて甲状腺組織のヨウ素量は著しく増加し，Methiocil の投与によつて減少し，Mercazole の投与によつて多少増加し，この成績は組織像により見た甲状腺内のコロイドの蓄積状態とほゞ一致する所見である。

3．即ち抗甲状腺剤はその種類の如何を問わず，甲状腺の機能を抑制低下せしめると共に血液中の甲状腺ホルモンを減少せしめるものであるが，甲状腺のヨウ素量或は組織像に及ぼす影響はそれぞれ異つている。かゝる機転にはＴＳＨが関与しているものゝ如くである。

①Wolff & Chaikoff : Endocrinology, 41 : 295, 1947. ②Perlmutter et al : J. Clin. Endocrinol & Metab., 12 :208, 1952. ③Stanley & Astwood : Endocinology, 44 : 49, 1949. ④Perry : Endocrinology, 48: 643, 1951. ⑤Cortell & Rawson : Endocrinology, 35 : 488, 1944. ⑥飯田等：日内泌誌, 34 : 1260, 1959. ⑦Greer : J. Clin Endocrinol. & Metab., 12 : 1259, 1952. ⑧Vanderlaan & Greer : Endocrinology, 47 : 36, 1950. ⑨山本：綜合臨床, 5 : 6, 29, 1956. ⑩Astwood & Bissell : Endocrinology, 34 : 282, 1944. ⑪Schockaert & Foster : J. Biol. Chem., 95 : 89, 1932. ⑫Rawson : 山本より引用 綜合臨床, 5 : 6, 29, 1956. ⑬Marine & Rogoff : J. Pharmacol. Exper. Therap., 8 : 439, 1916. ⑭Taurog & Chaikoff : J. Biol. Chem., 165 : 217, 1946. ⑮Wolff & Chaikoff : J. Biol. Chem., 172 : 855, 1948. ⑯Wolff & Chaikoff : Endocrinology, 42 : 468, 1948. ⑰Morton et al

J. Biol. chem ; 154 : 381, 1944. ⑱Wolff et al : Endocrinology, 45 : 504, 1949. ⑲Gutman et al : J. Biol. Chem., 97 : 303, 1932. ⑳Goldsmith et al : J. Clin. Endocrinol & Metab., 18 : 367, 1958 ㉑Goldsmith et al : J. Clin. Endocrinol & Metab., 16 : 130, 156. ㉒Pitt-rivers : Physiol. Rev., 30 : 194, 1948. ㉓広野 : 信州医誌, 8 : 334, 昭34. ㉔佐野 : 信州医誌, 8 : 1273, 昭34. ㉕Astwood et al : Endocrinology, 32 : 210, 1943. ㉖Franklin et al : J. Biol. Chem., 153 : 151, 1944. ㉗Vanderlaan & Vanderlaan : Endocrinology, 40 : 403, 1947. ㉘Taurog et al : J. Biol. Chem., 161 : 537, 1945. ㉙Robertis & Grasso : Endocrinology., 38 : 137, 1946. ㉚Randall : J. Biol. Chem., 164 : 521, 1946. ㉛降旗等 : 臨外, 12 : 昭32. ㉜Chevalley et al : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 14 : 948, 1954. ㉝前沢 : 信州医誌, 7 : 722, 昭33.