

バセドウ氏病の糖代謝に関する研究

第3編 実験的甲状腺中毒症に於ける肝グリコーゲン について

昭和32年7月2日受付 (特別掲載)

信州大学医学部 丸田 外科教室
草 間 次 郎

緒 言

余はバセドウ氏病の糖代謝をその臨牀経過に従つて詳細に追求した成績を第一編及び第二編において報告した。即ち第一編においてはバセドウ氏病の空腹時血糖値は生理的範囲内にあるが比較的高い値を示しており、血清PBI値と血糖値とは必ずしも並行しないことを述べ、又バセドウ氏病の術中術後には著明な過血糖状態が長く続き、糖消耗の大なることを報告した。第二編においてはアドレナリン試験、葡萄糖負荷試験、インシュリン試験等の成績よりバセドウ氏病の糖代謝位相は極めて異常で、肝グリコーゲン量は著明に減少し、症状の軽快乃至消失に伴つて正常状態に恢復することを報告した。

本編においては実験的甲状腺中毒症について肝グリコーゲン量を追求し、前編の成績を実験的に確認しようとして、更にコチゾン及びビタミンB群が肝グリコーゲン量に如何なる影響を及ぼすかを検討した。

実験方法

実験動物として体重200gr前後の成熟雄ラットを用い、穀類(青米、小麦、モロコシ)、魚粉及び野菜等よりなるほぼ一定の食餌を与え、約10日間同一の檻にいれ環境及び食餌に馴らした後実験に供した。実験動物はこれを次の4群に分ち、それぞれ5匹を以て1群とした。

第1群: 穀類、魚粉、野菜のみで飼育し、これを対照群とした。

第2群: 対照群と同一食餌で飼育し、毎日甲状腺末(藤沢薬品工業製)100mgを14日間経口的に投与した。

第3群: 対照群と同一食餌で飼育し、甲状腺末100mgの経口的投与と同時にコチゾン10mgを14日間筋肉内に注射した。

第4群: 対照群と同一食餌で飼育し、甲状腺末100mgの経口的投与と同時に強力ビスラーゼ複合注射液(東亜栄養工業製)0.8c.c.(ビタミンB₁ 2mg, B₂ 0.8mg, B₆ 0.4mg, ニコチン酸アミド16mg含有)を14日間皮下に注射した。

以上の各群について24時間絶食のもとにラットの尾

の先端を切断し採血して血糖値を測定し、直ちに撲殺して肝の一定の部分より切片をとりグリコーゲンを定量した。血糖の定量はHagedorn-Jensen氏法により、グリコーゲンの定量は藤井^①によつた。

実験成績

第1群: 対照群5例の成績は第1表に示す如くである。肝重量は最低3.79gr, 最高4.59gr, 肝グリコーゲンは最低2.21gr%, 最高2.64gr%, 血糖値は最低70mg/dl, 最高84mg/dlであつた。

第2群: 甲状腺末投与群の成績は第2表に示す如く、体重は全例に軽度の減少を見た。肝重量は最低3.44gr, 最高4.60grで対照群に比し有意の差を認めないが、肝グリコーゲンは最低0.88gr%, 最高1.46gr%で対照群に比し著明な減少を示している。尚血糖値は最低80mg/dl, 最高116mg/dlで対照群に比しわずかに高い値を示している。

第3群: 甲状腺末及びコチゾン投与群の成績は第3表に示す如く、体重は投与の前後に於て特に差はない。肝重量は最低4.19gr, 最高5.62grで対照群に比して増加の傾向が認められる。肝グリコーゲンは最低1.90gr%, 最高2.80gr%で対照群に比し殆んど差異を認めない。血糖値は最低70mg/dl, 最高106mg/dlであつた。

第4群: 甲状腺末及びビタミンB群投与群の成績は第4表に示す如く、体重は投与の前後に於て特に差はない。肝重量は最低4.09gr, 最高5.29grで対照群に比して増加の傾向がある。肝グリコーゲンは最低1.86gr%, 最高2.90gr%で、対照群に比して殆んど差異を認めない。血糖値は最低66mg/dl, 最高94mg/dlであつた。

以上の実験成績を通覧すると、ラットに甲状腺末を投与すると肝重量の減少及び肝グリコーゲンの著しい減少が見られる。ところが甲状腺末投与と同時にコチゾン或はビタミンB群を投与すると肝重量はむしろ増加の傾向を示し、肝グリコーゲンも減少しない。即ち実験的甲状腺中毒症においては肝グリコーゲンは減少しているが、コチゾン或はビタミンB群には肝グ

第1表 対 照 群

No.	肝グリコーゲン (%)	体重毎 100g. に対する		体 重 (g.)		血糖値 (mg/dl)
		肝重量 (g.)	肝グリコーゲン (mg)	投与前	投与後	
1	2.64	3.79	100.11	195		70.0
2	2.56	4.28	109.39	210		76.0
3	2.49	4.45	111.24	175		84.0
4	2.28	4.52	103.09	190		80.0
5	2.21	4.59	103.82	185		84.0
平均	2.44	4.33	105.53	191		78.8

第2表 食餌+甲状腺未 100mg 投与群

No.	肝グリコーゲン (%)	体重毎 100g. に対する		体 重 (g.)		血糖値 (mg/dl)
		肝重量 (g.)	肝グリコーゲン (mg)	投与前	投与後	
6	1.46	4.00	58.40	185	170	98.0
7	1.14	4.30	49.13	210	200	88.0
8	1.13	3.44	38.93	180	180	116.0
9	1.11	4.60	50.98	205	200	80.0
10	0.88	3.89	34.29	195	185	106.0
平均	1.14	4.05	46.35	197	187	97.6

第3表 食餌+甲状腺未 100mg+コルチゾン 10mg 投与群

No.	肝グリコーゲン (%)	体重毎 100g. に対する		体 重 (g.)		血糖値 (mg/dl)
		肝重量 (g.)	肝グリコーゲン (mg)	投与前	投与後	
11	2.80	4.63	129.78	200	205	70.0
12	2.17	4.19	90.84	200	210	106.0
13	2.16	5.11	110.31	175	180	74.0
14	2.05	5.51	113.09	190	185	88.0
15	1.90	5.62	105.67	170	160	84.0
平均	2.24	5.01	109.94	187	188	84.5

第4表 食餌+甲状腺未 100mg+ビタミンB群投与群

No.	肝グリコーゲン (%)	体重毎 100g. に対する		体 重 (g.)		血糖値 (mg/dl)
		肝重量 (g.)	肝グリコーゲン (mg)	投与前	投与後	
16	2.90	4.09	118.66	200	210	84.0
17	2.49	4.90	122.36	200	220	66.0
18	2.25	5.07	114.02	190	195	94.0
19	2.04	5.17	105.68	185	170	74.0
20	1.86	5.29	98.26	165	155	88.0
平均	2.31	4.90	111.80	188	190	81.2

リコーゲンの減少を抑制するのみならず、肝重量をむしろ増加させる作用がある。又甲状腺未投与群の血糖値は対照群のそれより高い値を示しているが、コルチゾン或はビタミンB群を投与した群の血糖値は対照群のそれとほぼ同じ値を示している。

考 按

甲状腺ホルモンが糖代謝と密接な関係を有することは一般に認められ、甲状腺機能障害と糖代謝異常とに関する業績は多く、余も前編においてバセドウ氏病の糖代謝位相は極めて異常な状態にあることを報告した。

甲状腺未投与による肝グリコーゲンの消長に関する業績も多く、いずれも肝グリコーゲンの消失乃至減少を報告している②③④⑥。

今日糖代謝の調節に主役を演じているものは肝臓と内分泌系であると云われ、特に内分泌系の糖代謝に於ける役割は重要であつて、糖代謝に関与しないホルモンはないと云つても過言でないが④、なかでも膵臓、下垂体前葉、副腎皮質及び髄質、甲状腺等はその主なるものである。Herring⑦は実験的甲状腺中毒症において、又矢川・田島⑧はバセドウ氏病の剖検例に於て、いずれも膵島に病変のあることを報告し、村尾⑨は実験的甲状腺中毒症にインシュリンを注射して肝グリコーゲンの増加することを報告している。このように甲状腺機能亢進症における肝グリコーゲンの消失機転に膵島が関与していることは充分に推測される。一方村尾⑩は副腎皮質製剤試食家

兎により肝グリコーゲンの増加を認め、甲状腺未と共に副腎皮質製剤を投与すると甲状腺未による肝グリコーゲンの減少が抑制されることを報告している。

余の実験においても甲状腺未と同時にコーチゾンを投与することにより、肝重量及び肝グリコーゲン量の減少が抑制される成績が得られた。

従来副腎皮質ホルモンと肝の糖質代謝については多数の業績があるが、今日における一致した見解によれば、コーチゾンはグリコーゲンの体内貯蔵に関与し、Glyconeogenesisを促すものとされている。上田⁽¹¹⁾は肝静脈カテテル法によりコーチゾン投与の影響を観察し、コーチゾンは肝に糖を貯蔵し、その他の組織における糖同化を増加させることを証明している。即ち肝グリコーゲンに関しては副腎皮質ホルモンと甲状腺ホルモンとは互に拮抗作用を有するものと如くである。従つて甲状腺未とコーチゾンとを同時に投与すれば両者の作用が相殺される結果、甲状腺未による肝グリコーゲンの減少が抑制されるものと考えられる。

肝は各種ビタミンの貯蔵庫であると同時に物質代謝の中心をなすもので、その際にビタミンB群の存在は重要な意義を有している。ビタミンB₁は体内ではピロリン酸エステル、即ちコカルボキシラーゼの形となつて生理作用をあらわすものであつて、カルボキシラーゼ、焦性ブドウ酸脱水素酵素、焦性ブドウ酸々化酵素、 α -ケト酪酸々化酵素、 α -ケトグルタル酸脱炭酸酵素、トランスケトラーゼ等の酵素の助酵素として作用し、糖質中間代謝に重要な役割を果している。Williams⁽¹²⁾は甲状腺機能亢進症の血中コカルボキシラーゼ値の低下と焦性ブドウ酸値の上昇を認め、本症患者にB₁と酵母を4年間毎日投与した結果、自覚症状の改善を見たとき報告している。Frazier及びRavdin⁽¹³⁾は甲状腺機能亢進症28例にB₁と酵母を与え、脈搏数の減少、体重と食欲の増進、手術前準備期間の短縮を認めたと報告している。また田坂等⁽¹⁴⁾も本症に於てはB₁欠乏を伴い易く、しかもB₁の利用が障害されていると述べている。ビタミンB₂も生体内でリン酸エステルとなり多くの酵素の助酵素として作用し、糖質、脂質、蛋白質の酸化に不可欠のものである。松永⁽¹⁵⁾はB₂欠乏症の多くに肝機能障害を認め、井上⁽¹⁶⁾は慢性重症肝炎患、特に肝硬変症、肝癌、肝炎などの場合にいわゆる肝性舌をみるが、これにはB₂、ニコチン酸アミドの欠乏が関係し、しかもこれらビタミン群の内因性代謝障害が重要な原因をなしていると述べている。一方B₂殊にその誘導体であるFlavin-adenine-dinucleotide (FAD)が肝機能増強、或は肝障害防止作用のあることも井上⁽¹⁶⁾、藤原⁽¹⁷⁾、王子⁽¹⁸⁾等によつて

実験的並びに臨牀的に確められている。その他ニコチン酸アミドもリン酸、アデニン、リボーゼと結合して助酵素として体内の酸化還元に関与している。従つて物質代謝に重要な地位を占めるビタミンB群を実験的甲状腺中毒症に投与し、その際の肝グリコーゲンを追求する試みは興味深いことである。Drill⁽¹⁹⁾は甲状腺中毒症ラットに正常需要量のほゞ6倍量の濃縮酵母を投与すると、肝グリコーゲンの喪失を防止するのみならず、体重の減少を防止して肝重量の増加を来すことを報告している。余の実験においてもビタミンB群(B₁, B₂, B₆, ニコチン酸アミドを含有)を大量に投与した結果、甲状腺未による体重、肝グリコーゲン等の減少を防止し肝重量を増加せしめる成績を得た。これは注目すべき成績であつて、甲状腺機能亢進症に於ける糖代謝障害はビタミンB群の大量投与によつて或る程度緩解し得る可能性を示すものである。

即ち実験的甲状腺中毒症においては肝グリコーゲンは著明に減少しているが、コーチゾン及びビタミンB群には肝グリコーゲンの減少を防止して肝を強力に庇護する作用のあることを知つた。

結 論

- 1) 実験的甲状腺中毒症においては肝グリコーゲンの著しい減少が見られる。
- 2) 実験動物に甲状腺未と同時にコーチゾンを投与すると、肝グリコーゲンの減少は抑制せられ肝重量はむしろ増加する。
- 3) 実験動物に甲状腺未と同時にビタミンB群を投与すると、甲状腺未の肝グリコーゲン消耗作用を抑制し肝重量を増加せしめる。
- 4) 以上の成績はパセドウ氏病においては肝グリコーゲンが減少しているという余の前編に於ける臨牀成績を実験的に裏づけると共に、本症に於ける肝障害の治療にはコーチゾン或はビタミンB群の投与が有効なることを示すものである。

(本研究について終始有益な御助言を頂いた降旗力男助教授に深甚の謝意を表す)。

文 献

- ①藤井：生化学実験法，第9版，東京，昭24。
- ②Krause：村尾（日本内分泌学会雑誌，6；509，1930）より引用。
- ③劉：辻内科教室甲状腺論文集，第1巻，京都，大正14。
- ④Kuriyama：Am. J. of Physiol., 43；481，1917。
- ⑤村尾：日本内分泌学会雑誌，6；509，1930。
- ⑥Soskin & Levine：Carbohydrate metabolism, 2nd Edition, Chicago, 1952。
- ⑦Herrng：若菜（東京医学会雑誌，52；282，昭13）より引用。
- ⑧矢川・田島：日本病理学会雑誌，44；

463, 昭30. ⑩村尾: 日本内分泌学会雑誌, 6; 522, 1930. ⑪村尾: 日本内分泌学会雑誌, 6; 853, 1930. ⑫上田: 日本臨牀, 13; 1190, 1955. ⑬Williams: 田坂 (日本臨牀, 15; 696, 昭32) より引用. ⑭Frazier & Ravdin: Surg., 4; 680, 1938. ⑮田坂・柴田・小黑: 医学と生物学, 40; 217, 昭31. ⑯松永: 日内会誌, 43; 685, 昭29; 最新医学, 9; 956, 昭29. ⑰井上: ビタミン学, 447, 東京, 昭31. ⑱藤原: ビタミン, 6; 787, 昭28. ⑲王子・朝日: 最新医学, 11; 576, 昭31. ⑳Drill et al: Endocrinol., 31; 245, 1942.

Studies on Carbohydrate Metabolism of Graves' Disease

Part 3: On Liver Glycogen of Thyroid-fed Rats

Jiro Kusama

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. K. Maruta)

In order to confirm the viewpoint obtained in

the clinical investigation, the author studied further—more about liver glycogen of thyroid-fed rats.

The results are as follows:

- 1) The remarkable decrease of liver glycogen was also seen in thyroid-fed rats.
- 2) When thyroid-feeding in rats was accompanied with the administration of cortisone, the decrease of liver glycogen was depressed and the weight of the liver rather increased.
- 3) When thyroid-feeding in rats was accompanied with the administration of vitamin B group, the rate of consumption of liver glycogen was depressed and the weight of the liver rather increased.

The above obtained results are submitted to confirm experimentally the clinical data in the previous reports that liver glycogen decreases in Graves' disease, and to prove that the administration of cortisone or vitamin B group is effective in the treatment of disturbance of the liver in this disease.

ラツテ胃旁細胞に於ける細胞分裂数の1日の変動について

昭和32年7月4日 受付

信州大学医学部第一解剖学教室 (指導: 尾持昌次教授)

島 村 和 夫

緒 言

細胞分裂数が1日の中に週期的変動を示す事は有糸分裂について外国では Carleton^①, Cooper^②等が夜間に有糸分裂が多いと云い, Ortiz-Picon^③, Thuringes^④は昼に多く見られると云い, 又 Blumenfeld^⑤, Briders^⑥等は昼夜共に多いと云つておる。又我が国では尾持・高木^⑦はトノサマガエルの幼仔の角膜を用いての研究で正常時に於て早朝より午前少く, 午後早々より増し, 夜間に及び翌早朝の低位に移行すると云う。尾持・谷奥^⑧はガマの幼仔に於ける上記と同様の研究で1日の間に各々2~3回の増数期及び減数期があると云い, 尾持はその後多数のガマの幼仔によつて角膜上皮の有糸核分裂数の増減をしらべ前回の結果とはよく一致する成績を得ている。又井上^⑨は蛙の腹皮について研究して日に3回の増数期があると云つてい

る。しかし木田^⑩は植物の根部に於ての研究で早朝より午前10時頃迄に旺盛期があり, 次いで正午を中心にして再び旺盛となり, 夜半に再三旺盛になつて来ると云つておる。この様に週期的の増減は多くの研究者によつて研究されておるがその増減の時刻については時間的ずれがあつてまちまちである。しかし無糸分裂数の時間的の増減に関する研究は藤原^⑪, 永田^⑫によつて行われた分離標本による膀胱及び肝臓細胞の研究に止つている。唯二核細胞の増減については和田^⑬の肝細胞に於ける研究を加えることができる。そこで私は Maxmow^⑭及び Lehner^⑮等が一ケの胃旁細胞中に二核又はそれ以上の細胞があるとの記載並びに春原^{⑯⑰}が各種動物の胃腺細胞について行つた研究の内胃旁細胞にも無糸分裂が存在すると云う結果に基づき, ラツテ胃旁細胞の無糸分裂が1日の内に如何に変化するか