more effective than in liver slice experiment. Thus, glucose uptake of rat diaphragm was inhibited.

4) Influence of DOCA upon the carbohydrate metabolism in vitro suggested that it had a slight diabetogenic direction, because when DOCA was added to incubation medium, glucose uptake was slightly decreased and glucose output was increased.

5) TSH and ACTH showed no effectiveness nor any slight diabetogenicity.

6) In adequate concentration, estradiol and testosterone showed antidiabetogenicity and insulin like activity in vitro.

The Clinical Studies on the Abnormal Thyroid Stimulator

Akito NOGUCHI, Hideo KURIHARA, Seiya SATO

and **Tetsuo WATANABE**

Noguchi Clinic, Beppu, Japan

Using Noguchi's modification of McKenzie's method for bioassay of thyrotropin, which depends on the release into the circulating blood of radio-iodine from thyroid gland of mice, an attempt was made to measure thyrotropin in human serum. The following results were obtained :

1) The abnormal thyroid stimulator in serum from hyperthyroid patients is distinguished from the standard thyrotropin preparations by its prolonged action in assay. It was sought in the serum of 96 patients with hyperthyroidism and was found in 17 of 25 untreated patients.

2) The level of the abnormal thyroid stimulator showed a falling tendency after treatments by the merkazole (1-methyl-2-mercaptoimidazole), Lugol's solution or thyroidectomy.

3) No specific correlation was found between clinical symptoms and the level of abnormal thyroid stimulator in hyperthyroid patients.

4) The abnormal thyroid stimulator was measured before and 24 hours after the thyroidectomy but no significant change was observed.

5) There was no significant difference in the level of the abnormal thyroid stimulator between arterial and venous blood of the thyroid.

6) The abnormal thyroid stimulator was found in only one of six hyperthyroid patients with diabetes mellitus.

7) The level of the abnormal thyroid stimulator showed fairly good correlation with the epithelial proliferation of the thyroidal follicle in the specimen presented at the time of thyroidectomy.

Abnormal TSH の臨床的研究

別府市野口病院

野口 秋人, 栗原 英夫
佐藤 誠也, 渡辺 哲夫

(昭和37年6月25日受付)

I 緒 言

1956年 Adams¹⁾は甲状腺機能亢進症（以下亢進症と略記する）の患者血清を、あらかじめ I^{131} を投与したモルモットに静注し、経時的に血中 I^{131} の変動を測定することにより、亢進症血清中に牛 TSH と異なる反応曲線を示す甲状腺刺激物質のあることを認めた

(図1参照)。即ち、牛 TSH 投与例では、静注後2時間前後で血中 I^{131} が最高値を示し、以後減少するのに対し、亢進症血清投与例では静注後12時間に於いて、血中 I^{131} が最高値を示す delayed response を示した。

Adams は之を abnormal TSH²⁾ (以後吾々は Ab-TSH と略記する) と命名したが、後に long-acting thyroid-stimulator³⁾ と之を呼んでいる。更にその後この甲状腺刺激物質に関し McKenzie⁴⁾⁵⁾ (thyroid activator of hyperthyroidism), Munro⁶⁾ 等による研究が報告されているが本邦に於いてはこの分野の詳細な研究は行なわれていない。著者等は McKenzie 野口法を用いて、各種甲状腺疾患の甲状腺刺激物質の測定を行なうと共に、その基礎的実験により興味ある結果を得たので報告する。

図1

II 測定方法及び対象

著者等の行なっている甲状腺刺激物質の測定方法に関しては既に報告⁷⁾⁸⁾しているので詳細は略すがその大要は次の如くである。使用動物は SM 系 14~16g のマウスで、オリエンタル酵母の固型飼料 NMF をもって、室温20℃~25℃で飼育し、自家繁殖させている。assay の前処置としては I^{131} 10 μ c/0.5cc を腹腔内に注射し、4時間後に l-thyroxin 10 μ g/0.5cc を皮下注射し、更に2日後に2回目の l-thyroxin 5 μ g を皮下注射し、 I^{131} 投与後4~5日目に assay を行なっている。即ち、被検液投与前にマウスの眼静脈叢より0.1cc 採血し、その後被検液を尾静脈より注入し、2時間及び12時間後に採血を行ない増加率を求めている。

$$\text{増加率} = \frac{\text{被検液投与後のカウント数/分}}{\text{被検液投与前のカウント数/分}} \times 100$$

1 被検液の測定にはマウス6匹を使用し、各々の増加率の平均値を以て試料の値とした（被検液投与後2時間及び12時間の増加率を2時間値及び12時間値と以下略記する。）又 delayed response は12時間値が2時間値に比して増加しているものを以て陽性と認めた。然し control range 130%以下の値は12時間値がたとえ高値を示しても（測定不能とし）陽性として取扱わなかつた。測定を行なつた症例は、来院した亢進症95例、亢進症の疑診あるもの13例、亢進症術後機能低下症9例、結節性甲状腺腫9例、慢性甲状腺炎8例である。尚対照として正常人11例、TSH reference standard 48回及び生理的食塩水38回の実験を行なつた。

測定成績

1) 各種甲状腺疾患に於ける Ab-TSH について

図2, A及びBに示す如く結節甲状腺腫, 慢性甲状腺炎, 正常例では全例2時間値に比して, 12時間値は低

図2, A 2hr.-12hr. Blood-I¹³¹% of Initial

図2, B

い値を示していた。然し亢進症未治療例では, 25例中17例(68%)に12時間値が上昇する delayed response を認めた。また TSH reference standard では全実験例すべて12時間値は下降し, 生理的食塩水静注例では, 38回の測定で1例僅かに上昇を示したが, control range 130 より僅かに高い134%の反応を示したにすぎなかった。

2) 重症度と Ab-TSH について

患者の自覚的な訴え及び他覚的な症状, BMR, I^{131} 摂取率, I^{131} 転換率等と患者血清中の Ab-TSH の関係を調査した. Ab-TSH が極めて高値を示す症例にあつては, 一般に典型的な亢進症状を示すが, 重症例が必ずしも高値を示すとは限らず, 亢進症の重症度と Ab-TSH の関係については明確な相関性を認め得なかつた.

3) 亢進症治療過程に於ける Ab-TSH の変遷

亢進症95例及び術後機能低下症9例につき164回各治療過程の Ab-TSH を測定した(図3, A B).

図3, A 2hr.-12hr. Blood I^{131} % of Initial (Hyperthyroidism)

図3, B

亢進症未治療では25例中17例 (68%) に, メルカゾール治療中の症例では35例中19例 (54%) に, 甲状腺亜全摘出術に対する前処置としてメルカゾール, ルゴール氏液併用療法中 (手術日採血) の症例 57例 中 28 例 (50%) に, 手術後10日乃至14日に於いては21例中10例 (48%) に, 手術後 2 ヶ月乃至 4 ヶ月に於いては17例中 7 例 (41%) に Ab-TSH を認めた. また亢進症術後 1 年以上経過した甲状腺機能低下症患者 9 例中 1 例に delayed response を認めたが, この症例は術後眼球突出が増悪していた. 更に同一症例について, 入院時と手術後 2 ヶ月乃至 4 ヶ月に測定し得た46例に関し, その値を比較してみると, 表 1 に示す如き変化を

表 1 Abnormal-TSH Before and After Treatment

			Cases	%
Positive	→	Negative	22	73.3%
〃	→	Decreased	4	13.3%
〃	→	Increased	4	13.3%
			.....	
total			30	100.0%
			Cases	%
Negative	→	Negative	15	93.8%
〃	→	Positive	1	6.2%
			.....	
total			16	100.0%

The TSH assay was performed at the time of hospitalisation and 2-4 months after thyroidectomy. Some patients were receiving mercazole before hospitalisation.

みた. 即ち入院時 Ab-TSH 陽性で, 術後陰性または減少したものは30例中26例 (87%) であり, 増悪したものが4例ある (この中 1 例はその後の測定で再び減少を示している). 又入院時陰性で, 術後陽性となつた症例は16例中 1 例 (6%) であつた. 以上述べた如く, 治療の進むに従い delayed response は消失, 又は減弱する傾向を認めるが, 手術後 euthyroid の状態となつても, 極めて高値を示す症例もあり, 現在経過を観察中である.

4) 甲状腺亜全摘出術前後の Ab-TSH について

亢進症に対する甲状腺亜全摘出術後に起る所謂バセドウクリーゼの成因として Ab-TSH が関与するのではないかと考え, 術後反応との関係を調査した. 然し 2 者の間には著者等の症例で明確な相関性は認められなかつた. 即ち手術後の頻脈, 発熱, 心悸亢進, 不安感等 Ab-TSH 陽性例に特に著明な反応をみることはなく, 又極度に高い delayed response を示す症例に於いても, 術後順調に経過していた. 更に手術直前及び手術後24時間の患者血清中の甲状腺刺激物質の値を測定したが, 図 4 に示す様に, 2 時間値, 及び12時間値いずれも手術前後で一定の傾向を示さず, 又著変をみたものは一例もなかつた. 然し近年著者等は術後バセドウクリーゼを経験していないので, Ab-TSH とクリーゼとの関係を詳細に究明することは出来なかつた.

5) 突眼症と Ab-TSH との関係について

眼球突出の有無と Ab-TSH との関係についてみると表 2 の如く, 未治療の亢進症で眼球突出を認めるものの 7 例中 6 例 (86%) に Ab-TSH を認め, 眼球突出を欠くものでは18例中11例 (61%) に Ab-TSH を認めた. 又治療後の症例に於いても眼球突出あるものでは 34例中21例 (62%), 眼球突出ないものでは36例中 16 例 (44%) と, 治療の有無にかかわらず眼球突出を有する症例では高率に Ab-TSH を認めた. 又更に

図4

表2 Correlation of Exophthalmos and Abnormal-TSH in Hyperthyroidism

Treatment	With Exophthalmos		Without Exophthalmos	
	Number	Ab-TSH Response	Number	Ab-TSH Response
No Treatment	7	6 (96%)	18	11 (61%)
Receiving Mercazole	34	21 (62%)	36	16 (44%)
Total	41	27 (66%)	54	27 (50%)

手術後 Ab-TSH の増加を示した症例は、いずれも一般に、眼球突出が増悪する傾向を認めた。

以上の成績よりみて、眼球突出と Ab-TSH の間には、或る程度の相関性があることは推測されるが、著明な delayed response を認める症例に於いても眼球突出を欠くものもあり、二者の關係に就いては尚検討すべき問題がある様に思われる。又 Dobyns⁹⁾ 等の変法として著者等が既に発表した方法¹⁰⁾ により、亢進症患者血清を 0.5cc 鯉の腹腔内に注入し、その前後の inter-coroneal distance (ICD) の変動より exophthalmos producing substance (EPS) を測定し、Ab-TSH と EPS の關係について調査した。結果は図5の様に、12時間値と ICD とには一定の關係を認めることが出来なかつた。

図5 Correlation of Ab-TSH and I.C.D.

6) 甲状腺と Ab-TSH の関係

Ab-TSH の代謝過程に於いて, 甲状腺が如何なる役割を演ずるかをを知る目的で, Ab-TSH の特に高値を示した3例について, 手術時, 末梢静脈, 甲状腺動脈, 甲状腺静脈血中の Ab-TSH の値を測定した. 結果は表3に示す様に, 3者の間に一定の関係は認められず, むしろ甲状腺は Ab-TSH 代謝に大きな影響を及ぼさないものと思われる.

7) Ab-TSH と他疾患の関係

亢進症と合併する諸種疾患の中, 肝機能, 心電図, 周期性四肢麻痺等につき Ab-TSH との関係のみたが, 明確な関係は得られなかつた. 但し, 糖尿病又はその前歴のあるものでは, 表4に示す様に6例中1例に

表3 Comparison of Ab-TSH in Arterial & Venous Blood of the Thyroidal Gland

	Peripheral		Thyroidal			
	Venous	Blood	Arterial Blood		Venous	Blood
	2hr.	12hr.	2hr.	12hr.	2hr.	12hr.
E. H.	496 ~ 826%				416 ~ 634%	
I. S.	325 ~ 908%		440 ~ 884%		396 ~ 1089%	
N. T.	570 ~ 1063%		620 ~ 1078%		648 ~ 996%	

2hr.-12hr. Blood I¹³¹% of Initial

表4 Correlation of Diabetes Mellitus & Ab-TSH

	Urine Sugar	Postpradial 1hr.	Blood Sugar 2hr.	Blood I ¹³¹ % of Initial	
				2hr.	12hr.
1 H. T.	+	172	294	171	~ 92
2 N. S.	+	120	206	142	~ 116
3 K. K.	+	177	/	122	~ 216
4 M. N.	+	148	77	156	~ 128
5 M. T.	-	146	113	99	~ 100
6 M. A.	-	140	90	137	~ 106

Ab-TSH 陽性例をみたのみであり (この陽性例も過去, 食後尿に糖を指摘されたことがあるのみで, 測定時に於いて血糖値は正常域内にあつた), 糖尿病と Ab-TSH とには何らかの関係がある様に推定されるが, 例数も少なく, 今後尚検討すべき問題と考えられる.

8) Ab-TSH と甲状腺組織の関係について

当院にて手術せる亢進症61例につき Ab-TSH と甲状腺組織像との関係を検討した.

組織学的分類は濾胞上皮の増殖を指標とし, Bürkle de la Camp¹¹⁾ の分類に基いて表5に示す様に高度増殖型(++), 中等度増殖型(+), 軽度増殖型(±), 非増殖型(-)の四型に分類した. 甲状腺組織像と Ab-TSH の関係は図6に示す様に, 濾胞上皮増殖度と12時間値との間にはかなりの相関性があり, 黒丸で示してある delayed response 陽性の症例にあつては一般に高度の増殖を示す傾向が認められたが, 例外もあり, 上皮増殖には他の多くの因子が関係することも推測され, Ab-TSH と組織像との関係については今後尚検討さ

表5 Histological Classification of the Thyroid in Hyperthyroidism

Struma diffusa parenchymatosa basedowiana	
Struma diffusa solloides basdowificata	(++)
Struma diffusa colloides microfollicularis	
Struma diffusa colloides macrofollicularis proliferans (marked)	(+)
Struma diffusa colloides macrofollicularis proliferens (limited)	(±)
Struma diffusa colloides macrofollicularis nonproliferans	(-)

The thyroid specimens were obtained at the time of thyroidectomy and histologically classified into four groups according to Bürkle de la Camp has been adopted.

れるべき問題である様に考えられる。

IV 考 按

過去、本邦に於ける TSH の研究は、牛 TSH と各種甲状腺疾患患者血清中の甲状腺刺激物質が同一のものであろうと云う推定の上に立つて行なわれて来た。著者等も前述した如き、TSH 測定法で、TSH reference standard 静注後、マウス血中 I^{131} は2時間後に最高値を示すことより、2時間値を以つて各種甲状腺疾患患者の TSH 値を測定して来たが、この値は図7、Aに示す様に、甲状腺機能低下症と亢進症との間に有意の差を認めなかつた。然し、亢進症血清中の甲状腺刺激物質が持続的的刺激作用を有することより、

図6 Correlation of Ab-TSH & Thyroidal Epithel-hyperplasia

図7, A 2hr. Blood- I^{131} % of Initial

図7, B

12時間値を以つて測定すると図7, Bの様に, 亢進症に於いて明らかに高値を示すことを認めた. 以上の成績より著者等は, この持続的効力を有する Ab-TSH が, 或る種の亢進症の発生に関し, 重要な意義を有するものと考えている. またこの Ab-TSH は治療と共に減弱, 又は消失する傾向を示すが, このことも Ab-TSH が亢進症と密接な関係にあることを暗示している. 然し臨床像よりみて Ab-TSH 陽性例と陰性例の間に特にみるべき差異は認められなかつた. 即ち亢進症状の顕著な重症例に於いて, Ab-TSH 反応を欠くものもあり, 又逆に手術後 euthyroid の状態になつても著明な delayed response を示す症例を経験している. 要するに Ab-TSH を以つて亢進症のすべてを説明することは勿論不可能であり, 今後の残された興味ある問題と考える. 著者等は血中に多量の thyroxin がありながら feed back mechanism により血中甲状腺刺激物質を抑制し得ない高位中枢の調節機能障害がむしろ亢進症の成因として重大な因子ではないかと推測している. 然し Ab-TSH が下垂体性のホルモンであると云う論拠もなく, これは単なる推論に過ぎない.

突眼症と Ab-TSH の関係についてみると, 著者等の経験した亢進症に於ける成績では, 明らかに眼球突出を有する症例に Ab-TSH 陽性例を多く認めた. 更に亢進症手術後に delayed response の増加を認めた症例に於いては, 眼球突出が増悪する傾向がみられたことより, 眼球突出と Ab-TSH とは何らかの関係がある様に思われた. 然し亢進症を伴わない突眼症患者3例はいずれも Ab-TSH 陰性であつた. この成績は, McKenzie⁵⁾が甲状腺機能正常の突眼症患者にも高率に Ab-TSH を認めていることと一致しないが, 著者等の症例は3例とも来院前既に副腎皮質ホルモン, 甲状腺末, 間脳レ線照射等の治療を受けており, 眼症状もほぼ固定していることも考慮しなくてはならない. 即ち Dobyns¹²⁾の述べている様に, EPSは眼球突出が進行性の時に血清中に比較的増量するが, 症状が固定した症例にあつては減弱していると考えれば, 著者等の経験した3例を以つて EPS と Ab-TSH の関係は論ずることが出来得ないと思われる. 又同様の理由から, 鯉を用いて行なつた亢進症患者血清中の EPS の成績についても, 眼球突出が進行性のものであるか否かが重要な問題と考えられる. この点よりみれば, 術後眼球突出の進行状態にある症例の Ab-TSH の変化を観察することが, 今後 EPS と Ab-TSH の問題解決の重要な鍵と考えられる. 手術侵襲と Ab-TSH 特に術後バセドウクリーゼとの関係については, 手術前後に於いて, 2時間値および12時間値, 共に著明な変化をみながつた. 然し著者等は近年, 術後バセドウクリーゼの経験がなく, 又測定の対象とした症例はすべて術後順調の経過を辿っているため, この成績をもつて, 術後反応と Ab-TSH の関係を論ずることは出来ないが, 臨床経験よりみて正しく前処置された症例に於いては術後急激なホルモンの失調を来すことは考えられない様に思われる.

Ab-TSH の産生過程及びその代謝に関しては, 非下垂体性であろうと云うことのみで, 現在明確な解明は全く行なわれていない. Ab-TSH と甲状腺との関係について著者等の行なつた成績よりみれば, 末梢静脈, 甲状腺動脈, 甲状腺静脈中の Ab-TSH には有意の差は認められず, 亢進症に於いて大量の TSH が甲状腺で不活性化されると云う説には賛成出来ない. 然し著者の測定の対照とした3例はいずれも Ab-TSH の高い症例であり, これを以つてすべての亢進症の TSH 代謝を推論することも危険を伴うことと思われる. 組織像についてみると, TSH が動物の濾胞上皮細胞の増殖を促進する云う事実は広く認められ, TSH の測定法に用いられているが, 甲状腺疾患患者に於いては, 甲状腺自身の TSH に対する反応態度が各々異なるため, TSH と濾胞上皮の関係は簡単に論ずることは出来ない. 亢進症について濾胞上皮増殖の程度を指標として, Bürkle de la Camp 及び山崎¹³⁾に従い甲状腺組織を分類し, Ab-TSH (12時間値)と組織像との関係を見ると, delayed response を示した(黒丸で示してある症例). しかも response の高い症例は一般に上皮増殖が著明であり, 2者の間にかかりの相関性を認めることが出来た. 然し例外もあり, 今後尚上皮細胞の増殖形式, 細胞自身の性状等につき詳細な検討を加えたいと考えている.

V 結 語

McKenzie 野口法により各種甲状腺疾患患者血清中の甲状腺刺激物を測定し、所謂 Ab-TSH に関して次の様な結論を得た。

- 1) 甲状腺機能亢進症患者に於いては、その約70%に Ab-TSH 反応を認めた。
- 2) 一般に甲状腺機能亢進症の治療後、症状が改善されると共に Ab-TSH 反応は減弱または消失する傾向がある。
- 3) Ab-TSH 反応と臨床症状とは明確な関係を見出すことは出来なかつた。
- 4) Ab-TSH 反応と突眼症とは臨床的にみて、或る程度の相関性が認められた。
- 5) 手術前後の Ab-TSH には一定の傾向を見出すことが出来なかつた。
- 6) 甲状腺動、静脈血の Ab-TSH 値よりみて、Ab-TSH は甲状腺で多量に非活性化されることは考えられない。
- 7) 糖尿病を伴う甲状腺機能亢進症に於いては Ab-TSH の頻度が低かつた。
- 8) Ab-TSH 反応と甲状腺組織とは、かなりの相関性があることを認めた。

文 献

- 1) Adams, D.D., and H.D. Purves : Proc. Univ. Otago Med. School, 34 : 11, (1956).
- 2) Adams, D.D. : J. Clinical Endocrinol. & Metab., 18 : 699, (1958).
- 3) Adams, D.D. : J. Clinical Endocrinol. & Metab., 21 : 799, (1961).
- 4) McKenzie, J.M. : J. Clinical Endocrinol. & Metab., 20 : 380, (1960).
- 5) McKenzie, J.M. : J. Clinical Endocrinol. & Metab., 21 : 163, (1961).
- 6) Munro, D.S. : Endocrinology, 19 : 64, (1959).
- 7) 野口秋人等 : ホト臨床, 8 : 407 (1960).
- 8) 野口秋人等 : ホと臨床, 8 : 763 (1960).
- 9) Dobyns, B.M. : Surg. Gynec. & Obst., 80 : 526, (1945).
- 10) 野口秋人等 : ホと臨床, 10 : 29 (1962).
- 11) Bürkle de la Camp, H. : Arch. Klin. Chir., 130 : 207, (1924).
- 12) Dobyns, B.M. et al : J. Clinical Endocrinol. & Metab., 21 : 648, (1961).
- 13) 山崎元春 : 東北医誌, 60 : 323 (1959).