Impaired Hormone Synthesis in Thyroid Gland A Possible Cause of Goiter

**Keisuke TAKEUCHI, Mitsuo SAWADA, Shigeru MORIYA
Yutaka YAMAMOTO and Yoshihiko HORIUCHI**

The 2nd Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine,
Hokkaido, Japan. (Director : Professor Keimei Mashimo M.D.)

A case of goiter proved to show impaired iodine organification and iodotyrosine coupling is presented.

A 24 year-old housewife was admitted to the hospital because of swelling of the anterior neck. She had been well until 6 months prior to the admission, when she noted swelling of the anterior neck without any symptoms suggestive of thyroid dysfunction. She had had no treatment for this and found that the swelling had been growing. There was no family history of goiter. Physical examination disclosed a well developed female with normal body proportions and no hearing loss. The thyroid gland was diffusely enlarged (Grade 3). There was no stigmata suggestive of thyroid dysfunction. Laboratory tests including liver function tests, renal function tests, serum electrolytes and serum protein fractionation were within normal limits. BMR was -7% and $+15\%$, PBI was $4.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ and $5.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ and ^{131}I -T₃ Resin Sponge uptake test was 28.9% and 32.0% . Thyroid uptake of ^{131}I was high, showing 40% at 3 hr., and 80% at 24 hr., after oral administration of isotope tracer.

Following the administration of potassium thiocyanate, marked discharge of the radioiodine which was once transported into the thyroid occurred. Thyroidal ^{131}I , which was calculated 40% at 3 hr., after ^{131}I administration, decreased to 19% at 30 min. and 9% at 60 min., after thiocyanate administration. Thyroidal ^{131}I uptake test and the discharge test with thiocyanate were investigated in other members of her family and failed to show high uptake or discharge phenomenon of radioiodine.

A part of the thyroid gland was removed seven days after radioiodine injection. Histological study revealed Struma colloidis macrofollicularis. There was no sign of chronic inflammation. After a part of the thyroid tissue was homogenized and was hydrolysed with trypsin and pancreatin in Krebs Ringer phosphate buffer (pH 7.4), paperchromatographic analysis of the tissue was performed by the ascending system in butanol acetic acid solvent. Iodoaminoacid fractions were calculated from the radioactivities on the chromatogram. The fractions of inorganic iodide, monoiodotyrosine (MIT), diiodotyrosine (DIT) and thyronine (T₄+T₃) were calculated 16.4% , 44.8% , 32.8% and 2.2% , respectively. It was demonstrated that there was an increase in MIT/DIT ratio (1.36) and a decrease in T₄+T₃ fraction.

The results may suggest a partial defect of the process of thyroidal iodide organification and iodotyrosine coupling as a cause of the goiter. (pp. 775~780)

ホルモン合成障害をもつ単純性甲状腺腫の一例

北海道大学医学部第2内科（主任 真下啓明教授）

武内 恵 輔，沢田 満 男
森 谷 茂，山 本 豊
堀 内 淑 彦

（昭和43年2月21日受付）

近年、家族性に発生する甲状腺腫性クレチン症の研究で、甲状腺ホルモン生成過程での先天性異常が知られるようになり¹⁾、クレチン症以外の単純性甲状腺腫とみられるもののなかにも甲状腺内ホルモンの代謝異常の存在するものであるという報告²⁾³⁾⁴⁾が見られるようになった。我々は¹³¹I 甲状腺摂取率の異常高値で無機ヨードの有機化障害とヨードチロジンの縮合障害が共存していると思われる症例を経験したので報告する。

症例および測定法と結果

症例：梅○洋○ 22才 女性 家事手伝

主訴：前頸部の膨隆

家族歴：近親者に甲状腺患者なし。

既往歴：特記すべきものなし。初潮14才。

現病歴：約半年前、友人に前頸部の膨隆を指摘され小樽市民病院受診、単純性甲状腺腫と診断無処置のまま経過中、腺腫増大する感じと時折の嘔吐があるため当科受診した。その間、甲状腺機能の亢進または低下を示す徴候はなかった。

入院時現症：体格中等度、栄養状態普通、脈膊正常、血圧 128/68mmHg、体温正常、貧血はいは黄疸なく、浮腫、眼球突出ない。甲状腺腫はびまん性、Ⅲ度（七条係数⁵⁾）。胸腹部に異常なく、第2次性徴正常、知能、聴覚は正常だった。

入院時一般検査成績：尿尿に異常なく、赤沈1時間値2mm赤血球数 417×10^4 、白色素80%白血球数8800、血液像異常なし、肝機能、腎機能、血清電解質正常、血清総蛋白 7.0gm/dl、蛋白分層アルブミン 51.0%、 α_1 -グロブリン7.7%、 α_2 -グロブリン10.3%、 β -グロブリン8.8%、 γ -グロブリン22.2%、総コレステロール 145mg/dl、 β -L test 1.3mm、TA test (-)、(Table 1)

甲状腺機能検査：基礎代謝率 (Sanborn 型) -7%、+15%、PBI (Grossmand 法⁶⁾) 4.7 μ g/dl、5.4 μ g/dl、Triosorb test 28.9% 32.0% と正常値を示し、同時に測定した $PB^{131}I$ は48時間値 0.04% dose/L で正常域を示した⁷⁾。また甲状腺の ^{131}I effective half life を KSCN 1.5gm/day 投与中と投与前とを比較測定したが、投与中7.5日、投与前7.3日と両者に差がなく正常値を示した。(Table 2)

ロダグテスト⁸⁾：tracer dose の ^{131}I を投与後3時間目に KSCN 1.0gm. を内服投与し前後の甲状腺 ^{131}I 摂取率を測定した。KSCN 投与前46.5%、投与30分後19.0%、60分後9.0%と KSCN 投与後、摂取率の著明な低下が見られ、多量の無機ヨードが甲状腺から放出された。(Fig. 1)

甲状腺ヨードアミノ酸分離： ^{131}I 500 μ C を投与7日後に甲状腺の試験切除を行ない、得た組織 homogenate を 37°C、pH7.4 Krebs Ringer phosphate buffer 中24時間、Trypsin、Pancreatin にて加水分解を行ない、一部を N-butanol acetic acid 系溶媒にて上昇法 paper chromatography に展開、比色後各分離

Table 1. Laboratory findings.

Age	22yrs.	T.P.	7.0 g /dl
Body Weight	47.5kg	Alb.	51.0%
Body Length	157.5cm	α_1 -G	7.7%
Body Temperature	36.5°C	α_2	10.3%
Blood Pressure	128/68mmHg	β	8.8%
E.S.R.	2/7mm	γ	22.2%
Mantoux	10×10mm	B.S.P. (45min.)	2.6%
Wa. R.	(-)	Z.T.T.	9.1
Blood		T.T.T.	3.1
r.b.c.	417×10 ⁴	C.C.L.F.	(-)
Hb	80%	Alk. Ph.	4.4
w.b.c.	8800	G.O.T.	17
Eos.	3%	G.O.T.	19
St.	34%	Electrolytes	
Seg.	33%	Na	140.0mEq/L
Lymph.	28%	K	4.8%
Mon.	2%	Cl	109.0%
Urine	normal	Ca	8.8mg/dl
Feces	normal	P	3.6%
P.S.P. (15min.)	35%		

Table 2. Laboratory findings

T.A. Test	(-)
Total Cholesterol	145mg/dl
β -L Test	1.3mm
B.M.R.	-7, +15%
P.B.I.	4.7, 5.4mg/dl
¹³¹ I Uptake Test 3hr.	46.5%
24hr.	71.5%
T ₃ - ¹³¹ I Resine Uptake	28.9, 32.4%
P.B. ¹³¹ I	0.04% dose/L
Thyroidal Effective Half Life	
before KSCN	7.3days
administ. KSCN	7.5%
KSCN Test	
before	46.5%
after 30min.	19.0%
60min.	9.0%

Fig. 1. The administration of potassium thiocyanate produced a rapid and significant discharge in thyroidal ¹³¹I of the patient

- *1 Patient's sister.
 2 Patient's brother.
 3 Patient's father.
 4 Patient's mother.

の放射能を well type scintillation counter で測定した⁹⁾¹⁰⁾. Iodide 16.4%, MIT 44.8%, DIT 32.8%, T_4+T_3 2.2%, MIT/DIT 1.36, とM/D比の増大および MIT+DIT 分割に比し T_4+T_3 分割の著明な低下をみた. (Table 3) (Fig. 2)

組織学的診断: Struma colloidis macrofollicularis で, 上皮細胞は正常, 炎症の所見はなかつた. (Fig. 3)

Table 3. Relative proportion of radioiodine compounds in thyroid gland determined by paperchromatography

	Patient*		Control**	
Iodide (%)	16.4	10.2	15.9	
MIT (%)	44.8	22.9	26.9	
DIT (%)	32.8	49.7	44.3	
T_4+T_3 (%)	2.2	17.3	11.9	
others (%)	3.9			
MIT/DIT	1.36	0.46	0.59	

* 168hrs. after ^{131}I injection

** 24hrs. after ^{131}I injection

Fig. 2. Scan of chromatogram of enzymatic hydrolysate of thyroid gland at 168 hours administration of a tracer dose of ^{131}I . (Refer to Table 3)

Fig. 4. Thyroid gland from the patient stained with HE.

考 按

単純性甲状腺腫発生の原因は、原則的には機能低下により甲状腺の代償性肥大をきたしその結果機能的に euthyroid の状態を保ち単純性甲状腺腫を形成する。したがって甲状腺機能低下をみちびくようなホルモンの合成障害があれば、それが強度でなければ甲状腺腫を発生し euthyroid を保ち臨床的に単純性甲状腺腫と診断される。Stanbury¹⁾ は甲状腺ホルモンの生成酵素の先天性機能異常について5型に分類している。(Table 4) これら以外に Proteolysis defect¹¹⁾ T.B.P. 異常¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾などが知られているが、これらの酵素異常は先天性に存在する時以外に甲状腺炎¹⁵⁾や腫瘍¹⁶⁾などにより酵素機能に変調をきたすことも考えられる。

ヨードの有機化には iodide-peroxydase¹⁷⁾¹⁸⁾ tyrosine iodinase¹⁹⁾²⁰⁾ が関与していると考えられているが SCN^- ClN_4^- などの陰イオンが、無機ヨードイオンが甲状腺に transport されるのを阻止する作用と甲状腺内に蓄積されている無機ヨードを出させる

作用を有する²²⁾のでこの defect の検索に用いられる。この障害をもつクレチンの症例は Stanbury²³⁾ 以後多くの報告²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾があり我国でも佐々木, 中島²⁸⁾²⁹⁾ら数例あり、一般に単純性甲状腺腫といわれるなかにも KSCN test⁵⁾ 陽性例があり、特に家族性に発生する Simple Goiter にこの test の陽性率が比較的高いという報告²⁾⁴⁾もある。また Endemic Goiter における defect³⁰⁾ の報告もある。本症例の両親と同胞2名についての test では KSCN による discharge はみられなかった。

iodotyrosine の結合過程での酵素学的考察は確立されていないが甲状腺組織 homogenate を加水分解し chromatography で iodotyrosine の増加と iodothyrosine のないことからたしかめられる。この障害をもつ症例は Stanbury³¹⁾, 中島³²⁾³³⁾³⁴⁾らが報告しているが比較的小さい。本症例は甲状腺の試験切除をうける7日前に ^{131}I を投与したので腺内での ^{131}I の代謝が充分にすすんでいる時期であるにもかかわらず $\text{T}_4 + \text{T}_3$

Table 4. The metabolism errors of familial goiter. (Stanbury J.B.)

1) iodide accumulations defect
2) iodide organifications defect
3) the coupling defect
4) the iodothyrosine dehalogenase defect
5) the plasma iodoprotein defect

の率が2.2%と著明に低下していることから不完全な coupling defect のあることを示唆する。

障碍酵素の合併例については、二、三³⁵⁾の報告があるが特に Wiener, Lindebloom³⁶⁾ は thyroglobulin の異常のある時はヨードの有機化、縮合、水解に機能低下を及ぼす可能性のあることを述べている。本症例は thyroglobulin の分析、水解能の検索は行なわれていないが P.B.I., triosorb test 共に正常値を示すことから少なくとも大きな thyroglobulin の異常はないと考えられる。またヨードの有機化障碍と縮合障碍の合併例は Fraser³⁷⁾, Shane³⁸⁾ が報告しているが、縮合障碍の検出のために甲状腺組織クロマトグラフィを施行する際少なくとも48時間前に甲状腺を ¹²⁵I でラベルする必要がある、Shane の³⁸⁾症例は家族性の Simple Goiter で deafness をもち組織の chromatography のため術前48時間前に ¹³¹I をラベルして coupling defect を認めている。我々の症例は聴覚正常であり家族性の傾向はない。また最近 Peroxydase 系の酵素が、ヨードの有機化と縮合の相方に関与している⁴⁰⁾といわれ、この酵素系の異常がかかる症例に存在することが考えられるが、この症例に該当するかは断言しえない。また海藻摂取の過剰により発生すると思われる北海道地方の海岸性甲状腺腫³⁹⁾では、ヨード非制限時に KSCN test 陽性、腺内ヨードアミノ酸分割で M/D比増大、coupling defect の可能性について報告されているが、本症例は小樽市近郊の海岸地に在住していて海藻摂取量も多いというが質的には酵素異常が明確でいわゆる海岸性甲状腺腫に含まれないが、しかし海岸性甲状腺腫のなかにもこのような酵素異常をもつ例のある可能性は否定しえない。

患者は約3ヶ月間甲状腺末の投与により甲状腺腫の縮少をみたが、その後治療を中断して経過を観察中であるが甲状腺腫はなお持続している。

総 括

臨床的に、機能検査のうえからも euthyroid を示す非家族性の散発性の Diffuse Goiter で、KSCN 投与により著明なヨードの discharge がみられ甲状腺組織の chromatography で thyronine 分割の著明な低下のあることから、ヨードの有機化と iodotyrosine の縮合過程に defect を合併してそれが goiter の原因と思われる症例を報告した。

本論文の研究費の一部は International Atomic Energy Agency よりの Grant No. 481RB によつた。また研究の指導を賜つた真下啓明教授、鈴木邦治博士、ご協力をいただいた教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) STANBURY, J.B.: Progress. Horm. Res., XIX, (1963), 547, Acad. Press, New York. 2)
- FLOYD, J.C., W.H. BEIERWALTES, V.N. DODSON and E.A. CARR: J. Clin. Endocr., 20: 881, (1960) 3) 中島博徳: 小児科診療, 24: 178, (1961). 4) 隈 寛二, 寺島銀之輔, 日下昌平: 日内分泌誌, 37: 128, (1961) 5) 七条小次郎: 日内分泌誌, 46: 1229, (1958). 6)
- GROSSMANN, A. and G.F. GROSSMANN: J. Clin. Endocr., 15: 354, (1955) 7)
- WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology, 3rd ed. (1962), 265, Saunders Co., Philadelphia.
- 8) WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology, 3rd ed. (1962), 272, Saunders, Co., Philadelphia.
- 9) 鈴木光雄: 日本臨床, 20: 645, (1962). 10) 沢田満男: 日内分泌誌, 43: 391, (1967).
- 11) HAMILTON, J.G., M.H. SOLEY, W.A. REILLY and K.B. EICHORN: AMA J. Dis. Child., 66: 495, (1943) 12) TANAKA, S. and P. STARR: J. Clin. Endocr., 19: 485, (1959) 13)
- 吉田秀雄, 井出雅之, 福井 巖, 竹下吉樹, 山崎孝夫, 吉松礼三, 山本博士, 弘田直三, 沢重瑩二, 吉川 聡, 前田徳雄, 浜中信孝: 日内分泌誌, 42: 1200, (1967). 14) 中川昌壮, 木下陽, 湯本泰弘: 日内分泌誌, 43: 248, (1967). 15) MORGANS, M.E. and W.R. TROTTER: Lancet, 1: 553, (1957) 16) 日下部恒輔: 日内分泌誌, 40: 1072, (1964). 17) ALEXANDER, N.M.: J.

- Biol. Chem., 234 : 1530, (1959) 18) ALEXANDER, N.M. : Endocr., 68 : 671, (1961) 19) DEGROOT, L.J. and A.M. DAVIS : Endocr., 70 : 505, (1962) 20) DEGROOT, L.J. and A.M. DAVIS : Endocr., 70 : 492, (1962) 21) FAWCETT, D.M. and S. KIRKWOOD : J. Biol. Chem., 209 : 249, (1954) 22) WYNGAARDEN, J.B., B.M. WRIGHT and P. WAYS : Endocrinology, 50 : 537, (1952) 23) STANBURY, J.B. and A.N. HEDGE : J. Clin. Endocr., 10 : 1471, (1950) 24) STANBURY, J.B., K. OHELA and R. PITT-RIVERS : J. Clin. Endocr., 15 : 54, (1955) 25) HADDAD, H.M. and J.B. SILBURY : J. Clin. Endocr., 19 : 1446, (1959) 26) PARKER, R.H. and W.H. BEIERWALTES : J. Clin. Endocr., 21 : 21, (1961) 27) KÖNIG, M.P., Th. BAUMANN, K. SCHÄRER and Ch. HERREN : Schweiz. Med. Wschr., 94 : 319, (1964) 28) 佐々木哲丸, 中島博徳 : 綜合臨床, 5 : 1039, (1956). 29) 中島博徳, 新美仁男, 牧野忠雄 : 内科, 15 : 637, (1965). 30) ROCHE, M., F. DEVENANZI, J. VERA, E. COLL, M. SPINETTI-BERTI, J. MENDEZ-MARTINEZ, A. GERARDI and J. FORERO : J. Clin. Endocr., 17 : 99, (1957) 31) STANBURY, J.B. and G. RICCABONA : Lancet, 1917, (1963) 32) MOSIER, R.M. BILZZARD and S.L. WILKINS : Pediatrics, 21 : 248, (1958) 33) RUPP, J.J. and C. CHAVARRIA-BONIQUE : Metabolism, 9 : 427, (1960) 34) 中島博徳, 新美仁男, 倉持正和, 藤森宗徳, 牧野忠夫, 宮里義弘, 久保政次 : 日内分泌誌, 4 : 416, (1965). 35) COURVOISIER, P.B., L.J. DEGROOT, J.B. STUNBURY, Th. BERAUD and L. KOVALNIK : Schweiz. Med. Wschr., 89 : 973, (1959) 36) WIENER, J.D. and G.A. LINDEBOOM : Acta Endocr., 47 : 385, (1964) 37) FRASER, G.A., M.E. MORGANS and W.R. TROTTER : Quart. J. Med., 29 : 279, (1960) 38) SHANE, S.R., J.E. JONES and E.B. FLINK : J. Clin. Endocr., 25 : 1085, (1965) 39) SUZUKI, H., T. HIGUCHI, K. SAWA, S. OHTAKI and Y. HORIUCHI : Acta Endocrinol., 50 : 161, (1965) 40) YIP, C. and S. KLEBANOFF : J. Biochim. biophys. acta, 74 : 747, (1963)