Studies on the Testing Methods of the Thyroid Function and their Application to Clinical Tests in Leprosy Patients

ITSUO YAGI*, YOSHIKO OSAWA,
SADAE TSUTSUMI, YOSHIKI SAKAMOTO and KAZUAKI NAKAMURA
(*National Institute for Leprosy Research*)

Although the thyroid functions of leprosy patients had already been studied by several clinicians or researchers, there had been no agreement as to whether the function is accelerated or damaged by leprosy, nor whether the function is at all related to the process of the symptoms in leprosy.

In conjunction with these points, in the first stage, the authors proposed to examine the several methods of testing the thyroid function which were more esteemed than that of measuring the PBI, for the purpose of applying them to examine the problems in leprosy.

In regard to Hamolsky's method, it was found that the uptake of ^{131}I -triiodothyronine ($^{131}\text{I-T}_3$) by red blood cells should be corrected by measuring the hemoglobin together with the radioactivity, both of which had been eluted from the red blood cells during and before the routine work. This correction method based on the principle that both the $^{131}\text{I-T}_3$ and the hemoglobin measured by the cyanmethoHb method were proportional to each other.

Next, a new type of sponge found by Dr. Inagaki of Tokyo Metropolitan Police Hospital was compared with resin sponge. The former consists of acetalized polyvinyl alcohol and is termed PVF. The latter is considered too expensive for tests with a large number of patients in the routine work.

The results were as follows:

- (1) When both the size of the sponge and the solution of $^{131}\text{I-T}_3$ were correspondingly diminished, the uptake by the PVF was influenced much more than that by the resin sponge (RS).
- (2) The binding of PVF to $^{131}\text{I-T}_3$ was somewhat more fragile than that of RS, because a considerable portion of $^{131}\text{I-T}_3$ taken up was eluted from the PVF, when the former sponge was again contacted with an unlabeled serum.
- (3) PVF showed no marked inferiority to RS in the deviation of the uptake values. With a sponge termed new PVF, in which PVF was inserted, a somewhat remarkable deviation of the uptake values was found.
- (4) When the same sponge was repeatedly employed in the test, the lowering of the uptake by the PVF was more rapid than that by the RS.
- (5) The increase of the uptake by PVF with the addition of phenol or thiourea was similar to that by RS, though in the case of phenol, it was slightly more sensitive in

*(Presently the Salvation Army Kiyose Sanatorium)

the latter.

(6) The influence of heparin could not be clearly detected in either of the sponges. However, in the case of a double oxalate added to a serum sample in the concentration of 1-36 mg/ml, the uptake by the new PVF increased to a certain extent with the concentration of the anticoagulant, while that by RS was conversely decreased.

(7) The adsorption of $L\text{-}^{14}\text{C}$ -tyrosine of $L\text{-}^{14}\text{C(U)}$ -glutamic acid on both of the sponges was observed, especially in the RS, though the binding was fragile and showed no influence on the uptake.

(8) The proportionality of the uptake values of PVF and RS was certified by employment in tests on leprosy patients and those of hyper- or hypo- thyroidism, as well as on the healthy.

(9) PVF is much less expensive than RS and the serum necessary for one PVF is half the volume of that for one RS.

Based on these results, it was concluded that PVF could be applied to the test of the thyroid function in leprosy patients as well as in the usual routine works.

Therefore, the authors examined the function of various type of 69 leprosy patients in comparison with that of 56 healthy persons and 14 tuberculosis patients by the use of PVF. It was found that, according as the process in leprosy, the uptake (%) was gradually lowered, while no difference could be found in healthy persons and tuberculosis patients. In addition, the patients showing epithelioid cell reaction (ECR) tended to show a comparatively higher uptake in contrast with those during ENL, though not a large number of cases could be tested. If it can be presumed that the changes in the serum globulin components have no relation to the levels of TBG, the result indicates a tendency in itself to the thyroid function in leprosy patients. This finding coincided well with the results reported by Yagi, in which a remarkable acceleration in the metabolism had been noticed in leprosy patients showing ECR. ECR is known to be a case in which a fairly abrupt transition from L- to T-type can be seen. Therefore, the result directs our attention to the significance of the thyroid hormones concerned with the healing mechanism of leprosy.

Moreover, it is supposed that peripheral changes can inhibit the oxidoreduction system which links the deiodination to the thyroid hormones. The provocation of ENL by inorganic iodides is well-known fact in leprosy. Yagi and Ohsawa had reported on the markedly lowered function in the adrenal cortex of leprosy patients just before the occurrence of ENL. In such a symptom, a lowering of the mechanism to suppress antibody formation and their general adaptation syndrome must be considered. If an inorganic iodide is administered to those patients, it may be likely to irritate the cells in the periphery tissues, or, in some cases, may bring about an unfavorable influence on the *in vivo* iodine balance (Wolff-Chaikoff effect).

On the other hand, Dr. Sasaki of this Institute also has reported on the severe amyloidosis characterized by amyloid goiter in several leprosy patients, diminishing the resistance to microbial infection or showing resistance to chemotherapy. Also, Dr. K. Kato

reported on TBG lowered by the administration of a corticosterone.

Hereupon, considering the complicated factors lying between the thyroid function in leprosy patients and the clinical effects of antileprous agents, a discussion was developed for the improvement of chemotherapy in leprosy, especially for the significance of the various phenomena in the hormonal organs during the longterm clinical trial of antileprous agents.

甲状腺機能検査法の研究とその患者における 臨床検査への応用

八 木 五 夫* 大 沢 佳 子

堤 貞 衛 坂 本 芳 幹 中 村 和 明

(国立多摩研究所)

(受付 昭和45年2月3日)

緒 言

らい患者と甲状腺機能ないしヨードとの関係については、宗内^{1a)}の病理学的研究あるいはその他二、三の機能的研究^{1a)-db)}があるほかは未だ系統的研究は見当らない。しかし Danielssen 以来らいに対するヨードの特異な作用については注目する者も多く^{2a-g)}、特にヨードによる反応誘発の現象は有名である。

さらに青木^{2a,b)}はヨードによる診断的意義として治らい作用を主張しているが、投与量の微細な用法とその副作用をおそれて一般化されない。しかしらい病変に対してヨードが何らかの特異な作用を持つことは一般に注目されている。

これを基礎代謝の報告から考察すると、Blum 以来 Marras^{3a)}、Moraes^{3b)}、Ross^{3c)}、井口^{3d)}、武田^{3e)}、宇都宮^{3f)}、八木^{3g)}、清水^{3h)}らの成績があるけれども、らいが極めて経過の長い慢性疾患でかつ年令分布も広範なため、その多数症例による集計的成績からは結論的意味づけが困難であるのは否めない。ところが各病型ごとに長期観察をおこなった八木の報告⁴⁾によると、L型、T型ともに反応期でなければいつの場合もその基礎代謝は低く、反応期ではいずれの場合 (ENL, Epithelioid Cell Reaction および acute Schub) も高くなることを報告している。さてここで興味ある事実は ENL の著るしい基礎代謝亢進は発症後の短い一定期間であり、それを過ぎるとにわかに低下の傾向を示し、その経過が長引けばたとえ高熱であっても著るしい低下が示されるのに反して、治癒傾向の強い Epithelioid Cell Reaction (E.C.R.) では、その長い期間中の全経過にわたって著るしい基礎代謝の亢進をつづけて治癒傾向に至ることを明らかにしていることである。すなわち治癒傾向の少い症例では、

いずれの場合も基礎代謝低下傾向が強いのに反して、らいの一つの治癒機転である E.C.R. においてのみ有意の基礎代謝の亢進が存することを明らかにしている。もし定説のごとく、基礎代謝亢進を甲状腺機能の亢進と見ることが許される前提において、その推論が許されるならば、らいの治癒機転において甲状腺機能の占める位置は大きい。かかるヨードならびに基礎代謝に関する実験成績から、我々はらいにおいて甲状腺機能を究明する意味の存することを認め、PBI 法に勝る簡便かつ安定な甲状腺機能測定法の確立とその臨床的応用を志して本研究を開始した。たまたま稲垣⁵⁾は多数症例を検査するには高価に過ぎるレヂンスポンジに代ってより安価なスポンジによる甲状腺機能検査法を報告した。それゆえ著者らはまず当測定法を検討報告した。ついで我々は当該測定法に主体を置いて全般的に甲状腺機能測定法を検討し、その結果を患者における当該機能測定に活用せんとした。

実験方法

I. 甲状腺機能測定法の基礎的検討

1) 赤血球法: Hamolsky^{6a-c)}の方法に従い、抗凝固剤の影響、溶血にともなう ¹³¹I-Triiodothyronine (¹³¹I-T₃) 赤血球摂取率低下の補正法を検討した。

2) Resin-Sponge 法: T₃ Diagnostic Kit Triosorb (RS, ダイナボット研) を用い、血清、RS 使用量節約、同一 RS を反覆使用した場合の T₃ 摂取率低下の状況、抗凝固剤や血清蛋白変性剤の影響を検討した。

3) PVF-Sponge 法: 稲垣⁵⁾の方法に従い白色棒状の Acetalized polyvinyl alcohol を切断、各切片の一定重量あたりの ¹³¹I-T₃ 摂取率を常に併記検討した。通常 PVF は 125~135mg の切片を用い、一方 RS は通常 60±5 mg であった。

4) ¹³¹I-T₃ 摂取率に関する PVF と RS の比例性

* 現在救世軍清心療養園

の検討：正常人，らい患者，甲状腺機能亢進または低下症例の各血清試料を両スポンジで測定比較。一部の試料には ^{131}I -Thyroxine (^{131}I - T_4)を使用した。

II. スポンジ法によるらい患者甲状腺機能の測定

PVF により69例の種々の病型の患者，56例の健常人，14例の結核患者につき検査し，その結果を比較した。

I. II. を通じて血清に ^{131}I - T_3 溶液を添加，その混液にスポンジを浸漬後スポンジの水洗開始に至るまでの 25°C における培養所要時間の長短が摂取率に影響する大なる要因であることを認めたので，必要に応じて対照試料を置き，また培養時間を厳守しよう試料の回転を工夫した。

実験結果

^{131}I - T_3 の純度について： T_3 は T_4 に比して血清蛋白結合強度が弱い。そのため市販の T_4 に含まれる $3,5,3'$ - T_3 (平均3.7%) と $3,3',5'$ - T_3 (平均5.4%) が原因して T_4 の蛋白結合率を見かけ上低下させるという報告^{7a)}，紫外線照射で ^{131}I - T_4 がヨード化サイロニン類へ脱ヨードした報告^{7b)}などが散見される。そこで入手後1週間およびなお4週間氷室中放置した ^{131}I - T_4 をそれぞれ像1 A, B 展開系で PPC 上昇，1 cm 巾に展開部を截切り，濾紙中放射能測定，対照 T_3 の硫酸セリウム法^{7c)}による発色スポットと比較したところ，主放射能ピークは一致したが，ほかに若干の小ピークを認めた。入手後1週間および5週の ^{131}I - T_3 の B 展開濾紙を富士X線フィルム KX に各1週間および2週間露出したところ像1 C, D のように入手後経時すると ^{131}I - T_3 による黒化部位が著しく減衰しているに反し，その上下の不純物と考えられる黒化部位は4週のもの1週のものと同程度に感光し，不純物含有率の増大を思わしめた。それゆえ ^{131}I - T_3 は入手後直ちに使用した。

I. 甲状腺機能測定法の基礎的検討

1) 赤血球法：40% 蔞酸カリウムを抗凝固剤に用いた直後血を Hamolsky 法に従い生塩水10ml で4回洗滌，各遠沈上澄中放射能が自然計数率の何倍かを右縦軸に，各上澄中血色素量をシアンメトヘモグロビン法で測定した吸光度を左縦軸にとり像2 (a) に示した。それに較べて採血後5日の血液では像2 (b) のように著しい溶血が見られ，3回以後の洗滌上澄にも洗滌にともない血色素溶出が見られ，赤血球腺の脆弱化が思われた。しかし上澄中放射能は初回上澄中に圧倒的に多いので，それと溶出血色素との関係は求められなかった。

そこで40% 蔞酸カリウム，二重蔞酸塩，ヘパリンのい

Fig. 1 Increase of Impure Substances in Commercial Triiodothyronine (^{131}I - T_3) during the Preservation for 4 Weeks

C : ^{131}I - T_3 at 1W after the assay

D : ^{131}I - T_3 at 5W after the assay

Radioactivity: Measured by a low-back sample changer, Aloka SC-5

Detection of spots: Spraying of 2% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and 1% Na_3AsO_3

Radioautography: Contacted with a film, Fuji X-ray film Kx

づれかを抗凝固剤にした20例の人血を0.6, 0.45%食塩水で部分溶血させ，像3のように溶出放射能と溶出血色素吸光度とをそれぞれ縦軸，横軸にとりその関係を求めたところほぼ比例関係が存するのを認めた。それゆえ赤血球の ^{131}I - T_3 摂取率を測定する際には，洗滌にともなう溶出血色素長を累計し，その対応放射能値を洗滌済赤血球の見かけの摂取放射能値に加算するべきである。なおヘマトクリット値が38以下では摂取率そのものの低下に影響するという報告^{7d)}，当該摂取は直接的な active transport ではないが，幼若赤血球は成熟赤血球に較べて摂取率が高く，阻害剤の影響も受けやすいという報告がある^{7e)}。これら血球の状態に影響される以外に，多数試料の場合は洗滌労作が甚だしく既に古典化した方法として実用性に欠けていた。なお多数の試料に立脚してい

Fig. 2 (a, b) Radioactivity and Hemoglobin Content in the Supernatant of Precipitated Red Blood Cells Administered with Hamolsky's Method

Hb: Measured by cyanmetho-Hb method

Radioactivity: Measured by a well-type scintillation counter, Aloka PS-9

Fig. 3 Proportional Relation between ^{131}I - T_3 and Hb Eluted from the Hemolyzed Red Blood Cells after Labeling with $^{131}\text{I};\text{T}_3$

る訳ではないが、同一条件で比較した際にらい患者試料は溶血が著るしかった。

2~4) RS と PVF の比較: 像 4 (b, c). は各スポンジを $\frac{2}{3}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ に切断し、そのスケールで血清、 ^{131}I - T_3 所要量を節約した場合の摂取率 (実線) とスポンジ 10mg

当りの放射能 (点線) の各平均値を示す。RS は 1 コのままの場合血清、 ^{131}I - T_3 の 50% プロピレングリコール (P. G.) 溶液 (Triomet) 各 1 ml を要するし、当該溶液には何らかの安定剤が混入されているようである。PVF 1 コのままでは血清と $0.1\mu\text{Ci}$ ^{131}I - T_3 /0.5ml 生塩水各 0.5ml を要するのみである。像 4 (a) は血清を添加せず、代りにその量だけ媒質を添加した際の PVF 摂取率を示した。すなわち 50% P.G. を媒質とすると血清添加時は摂取率が高まるが、血清無添加の場合は媒質の影響は少なかった。血清量、試液量の節約にともない PVF では $\frac{2}{3}$ 箇以下で摂取率減少が見られるが、RS では規則的変動というよりはスポンジが正確に切断しにくいため、の不正確に原因する変動と考えられる。なぜならば 10 mg 当りの摂取放射能は RS では 1 コ、 $\frac{1}{3}$ コで差はほとんど無い。それゆえ高価な RS は基礎実験では目的に応じて半切使用した。

稲垣ら⁸⁾は PVF の種々改良を試み、PVF をほかの基剤ではさんだ PVF を試作した。しかしこの試作品 (new PVF と仮称) は、同一血清で PVF, RS と比較すると像 5 のように測定値のばらつきがやや目立ち、摂取率の微小差異を求める実験では使用を避けた。

これら有機樹脂製スポンジとイオン交換樹脂製の RS

Fig. 4 (a-c) Influence of Basal Media (a). or That of the Size of Sponges (b, c). upon the Uptake of ^{131}I -T₃

RS: Abbreviation of Resin Sponge, T₃ Diagnostic Kit Triosorb

PVF: A sponge consisted of acetalized polyvinyl alcohol. When a sponge was halved, the volume of ^{131}I -T₃ solution was also halved.

Fig. 5 Comparison of Several Kinds of Sponges in the Accuracy of ^{131}I -T₃ Uptake (%)

Serum: A sample of healthy

new PVF: A sponge, in which PVF is inserted

との ^{131}I -T₃ 結合強度を比較するため、像6黒丸印のように一度血清無添加で摂取させたスポンジを ^{131}I -T₃ を含まない血清で再培養したところ、new PVF では著るしく、RS ではそれよりやや低い ^{131}I -T₃ の溶出を見た。次に血清添加のもとに摂取させたスポンジを同様に標識しない血清で再培養したところ、new PVF ではやはり著明な ^{131}I -T₃ の溶出を見たが RS では既に血清とともに摂取された場合はほとんど溶出しなかった。これらは RS の方が new PVF よりも ^{131}I -T₃ との結合強度が強いことを意味するが、しかし血清添加の場合は、その水

Fig. 6 Elution of Uptaken ^{131}I -T₃ from new PVF or RS after Re-contact with Non-labeled Serum

RS×1/2: Halved Resin Sponge

洗によって PVF 摂取率が影響されることは皆無で、数分間水洗しても摂取放射能の変化は見られなかった。

次に同一スポンジを反覆使用した際の摂取率低下現象を検討した。像7(a, b)は血清添加または無添加で4回0.1 μCi ^{131}I -T₃ で反覆使用し(各太実線, 太点線), あるいは毎回0.025 μCi ずつ延4回で計0.1 μCi の ^{131}I -T₃

Fig. 7 (a-c) Comparison between PVF and RS in Their Saturation by ^{131}I -T₃ with or without Serum when repeatedly Employed

Fine lines mean the administration of the sponges without serum.

$\text{T}_3 \times 1$: 1ml of Triomet in the case of RS, 0.1 μCi of ^{131}I -T₃/0.5ml (phy. saline) in the case of PVF in each contact

$\text{T}_3 \times 1/4$: Thus, $\text{T}_3 \times 1$ was used throughout the four times of repeated contact (dotted lines).

cpm_i : Radioactivity in a sponge after the employment of i times

$\text{cpm}_{0,i}$: Total radioactivity in a sponge and the added ^{131}I -T₃ solution after the employment of i times

$\frac{\text{cpm}_{i+1} - \text{cpm}_i}{\text{cpm}_{0,i+1} - \text{cpm}_i} \times 100$: It means the real increase of uptake (%) in each contact divided by the first uptake (%)

Fig. 8 Increase of ^{131}I -T₃ Uptake by PVF or RS, When Added some Denaturants to Serum

Each dotted line means the average of uptake (%) by PVF or RS administered without the denaturants.

を血清添加または無添加(各細実線, 細点線)で摂取させた場合のスポンジ摂取放射能の増加推移を示す。RS では血清添加の場合でも摂取は飽和に至らず, 延4 μCi 摂取させても僅かに延1 μCi 摂取例より低下が見られる程度であるに反し, PVF では血清添加の場合は初回でほとんど飽和し, 次回からの新たな摂取は僅小であった。それを毎回の真の摂取率で表現したのが像7(c)でRSに較べてPVFの飽和が早いことが明らかである。一方血清無添加の場合はPVFの摂取率はほぼ直線的に低下し, その際 ^{131}I -T₃の延添加量で差が認められないのは生塩水も老化を早めることを思わせる。

蛋白変性剤を加えれば Thyroxine Bound Protein (TBP) Albumin 双方が変性するので ^{131}I -T結合部位が減じ遊離 ^{131}I -T₃が増すから摂取率は大になる。その結果を像8に示した。

像8で石炭酸の影響を受ける度合はPVFの方がやや鈍感のように見受けられる。

摂取率への影響因子としてClarkら^{9ca)}はヘパリン濃度上昇につれRS粉末状樹脂の場合は最低値を有する下凸曲線を示すと報じた。これらはヘパリンの蛋白結合部位^{9b)}と照合する時に興味深い。著者らも追試したところ, PVFでは3~(1250) $\times 1.66\text{mg/ml}$ のヘパリン濃度で3 mg/mlでやや低値を見た以外は影響を認めず, RSでは3~1 $\times 1.66\text{mg/ml}$ ではむしろ高値で(250) $\times 1.66\text{mg/ml}$ を谷とした下凸曲線を示したがそれほど明瞭ではなかった。次に血清1 ml当り1, 6, 36mgに二重酢酸を加えて影響を見たところRSでは平均38.4, 37.5, 34.8%と漸減, new PVFでは31.3, 33.6, 35.6%と逆に漸増した。

さて血中に遊離アミノ酸が存在する以上は, これが摂取率に影響するか否かは興味深いので, 化学構造がT₃

Fig. 9 (a, b) Elution of ^{14}C -labeled Amino Acids from the Sponges by the Re-contact with the Serum Samples Contained or not Contained T_3 after Contact with the Basal Media Labeled with ^{14}C -Amino Acids

Radioactivity: Measured by Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Counter Model 314 AX, suspending the sponges in a dioxane-type scintillator

と類縁のあるチロジンと赤血球への取込が少く^{9c)}、血清中に残余すると考えられたグルタミン酸を選び検討した結果を像9 (a, b). に示した。0.8~1.2 $\mu\text{g}/\mu\text{Ci}$ の ^{14}C -標識チロジン塩酸塩またはグルタミン酸ナトリウムを0.25~0.5 μCi 宛 T_3 含有または不含生塩水または50% P.G. 0.5ml に溶解、当媒質0.5ml を混じスポンジを浸漬、25°C 1時間培養後一旦スポンジを洗滌、デオキサ

Fig. 10 Proportionality between PVF and RS in Uptake of ^{131}I - T_3

ンシンチレーターに浮遊し放射能を測定、別のスポンジを同様培養後無標識 T_3 添加または不添加の血清と再培養後同様にその放射能を測定した。その結果像9 (a, b) のように、大略の傾向としてRSはグルタミン酸を良く吸着したが血清添加で溶出が著しく、チロジンはやや溶出が少いようであり、PVFでは両アミノ酸とも溶出した。RSの方がやや吸着が強いようだが、いずれにせよ T_3 とアミノ酸が一諸に摂取されることが認められた。そこで逆に T_3 を標識、アミノ酸を無標識にして同様実験したところ、両スポンジで高濃度チロジンの場合に高値を見たが、それはチロジン溶解のため添加した塩酸の影響と思われ、グルタミン酸では0.5Mの高濃度でPVFのみの摂取率低下を見たが、それ以外では影響を見なかった。これらから血清中アミノ酸は常にスポンジに吸着されているが、通常濃度では摂取率に影響しないと考えられる。なおRSはシンチレーター中で漸次分断し、PVFは透明膨潤化した。

以上を見るとPVFはRSに較べて ^{131}I - T_3 との結合が脆く、飽和しやすく、摂取率レベルが低いので計数時間がややかかり、水洗回数もやや大であるが、反面安価であり、所要血清量がRSの半分(0.5ml)で済むし、測定値ばらつきの点でもあながち劣るとは思われなかったのみか、像10のように、RSとの摂取率に関する比例性が明瞭に認められた。

Fig. 11 Thyroid Function of Various Types of Leprosy Patients in Comparison with That of Tuberculous Patients or Healthy Tested by PVF

Black triangles: Patients during Epitheloid reaction

Black squares: Patients during ENL

像10で一部には ^{131}I -T₄ が用いられた。T₄ は T₃ に比してスポンジ、血清双方への結合が強くかつ摂取率は高値を示す。しかし通常試料中には遊離 T₄ はほとんど含まれないので、 ^{131}I -T₃ 摂取率への影響はほとんど無いが、遊離 T₄ を添加した血清では当該摂取率は影響される^{7d)}。

II. スポンジ法によるらい患者甲状腺機能の測定

これら基礎研究資料を活用して種々の病型のらい患者多数の結果を健康人および結核症患者のそれと比較した。測定方法としては、十分に信頼性が認められた安価な PVF を用いた。採血条件については午前中は20～25°C の環境気温で30～60分間の安静によって基礎条件に回復できるが、高温環境では当条件の安静で回復できない。末梢組織のサイロキシンを消費させる要因たとえば日常生活動作は摂取率を低下させる。それゆえ早朝基礎条件に回復せしめて採血した。なおチオ尿素剤は甲状腺蛋白の硫黄との間に disulfide 結合を生じることが推測され^{10a)}、機能低下を招くと考えられるので測定例から除外した。その結果を像11に示した。

像11から、らい症状進行にともない、健康人に較べて幾分かの機能低下の傾向が認められた。また2例の ENL 患者はかなり著明な機能低下を示したのに反し、3例の E.C.R. 患者は著しい高値を示した。しかしスポンジ

法による測定は、T₃ 結合蛋白である Albumin, intra αG のレベルが、らい患者においても平常人と大差が無いという仮定下にはじめて成立する。もし T₃ 結合蛋白が増減すれば、その原因が甲状腺機能に由因するしないにかかわらず、それぞれ摂取率は低下または増大する。らい患者の血清蛋白変動がこれら要因と無関係か否かは論議の余地がある。最近の報告で人血清 Thyroxine Bound Protein (TBG) が単離され、その性状も解明されつつあるから^{10b)}、患者血清についての研究進展と相まっていずれ解決されることが望まれる。なお像11のように、当該方法で測定した限りでは、結核症患者には甲状腺機能変動が認められなかった。

討 議

以上の各種実験成績から、甲状腺機能検査法として検討した PVF 法がなお種々改善の余地があるとしても、PBI 法とともに十分に臨床検査法として用いるに足る測定法であることを認め、かつこれを用いてらい患者の甲状腺機能を測定した結果、軽症の病型の患者ほど序々にではあるが甲状腺機能が改善されている結果を得た。

これがいかなる意味を持つかについて、らい病像と甲状腺機能との関係に立って論じる場合に、(i) I⁻→I₂→Thyroglobulin チロゲン残基ヨード化系路に關与する甲

甲状腺顆粒内 peroxidase^{10c)}や甲状腺ホルモンの Thyroglobulin からの水解系路, (四) TBG 量変動の有無との関係およびこれらとい副腎皮質機能と ENL 発生との相関点との関係が論点として考えられる。さらに (三) Epithelioid Cell Reaktion E.C.R. の位置, および (四) らいにおける甲状腺の意味を考えたい。

(イ) についてはまずらい患者の甲状腺自体の病変について述べたい。宗内^{1a)}はその病変は僅微で顕微鏡的のものに過ぎないとしているが, 最近佐々木ら^{11a)}はアミロイド甲状腺腫を2例のらい患者で認め, 1例はいわゆる難治らい, ほかの1例は敗血症により死亡した例であった。その際アミロイド変性特に dense な沈着が間質に認められ, 濾胞の圧迫萎縮が見られたとしている。また古田はらい患者甲状腺への蔭酸沈着を認めた^{11b)}。

また従来, Thyroglobulin から水解されたホルモンの脱ヨードは還元的反応だとされて来たが^{11c)}, 末梢では酸化的脱ヨード反応であるとし, 証拠として catalase による阻害を挙げた報告もある^{11d)}。このように甲状腺ならびに末梢での酸化還元系が甲状腺ホルモンの role に微妙に関与するとすれば, らい患者甲状腺の病変および末梢各組織の病変がどのように影響しているのであろうか。甲状腺病変が僅微であるとしてもその影響を無視できない。またらい患者の末梢組織には著しい病変があり, たとえば皮膚機能の酸化還元系に大きな異態のあることについては波多^{12a)}, 谷典^{12b)}, 武田^{9c)}, らの報告の通りである。したがって肝そのほかの各重要臓器における当該系の減弱もまた当然考えられるところであり, 重症な病型ほど甲状腺機能の減弱が思惟しうるところである。

(ロ) についてらい患者の TBG がどうなっているかは未明であるけれども, L型患者における γ G の増加, ENL 患者での α_1 , α_2 -G 増加は著しい。らい病変によりもしらい患者血清の intra- α 分画の増加があるとすれば, それは単にスポンジ法による摂取率を見かけ上は低下させているのではないかというような疑念以上に, らい患者の甲状腺機能はこの面からその機能障害を検討されねばならないと考えられる。

ところがいに関連ある興味深い研究として, 甲状腺ホルモンと副腎皮質ホルモンとの関係を論じた報告に, 後者が血清中 TBG を減少させたという結果を見ることができる^{12c)}。副腎皮質機能の不全の存するらい患者では¹³⁾, TBG を抑制する因子が少ないことが考えられ, 甲状腺機能ならびに基礎代謝低下と一致する。(イ), (ロ)の

影響が大きいと思われる ENL では殊に副腎皮質機能がたとえ一時的に亢進したとしても, 直ちに機能低下へ向う傾向が強いと考えられる。特に ENL 発症直前には Na^+ の尿中排泄著増とともに尿中17-OH Corticosterone の排泄著減があり (八木, 大沢¹³⁾), 同時に基礎代謝も -20%にも低下してのち ENL を発症する時期がある。これは ENL が副腎機能不全による適応能の不全から発生するとする説^{14a, b)}を証明するもので, ENL 発生直前には著しい副腎不全と甲状腺機能低下が存することを明らかにしている。このような抗体産生抑制機序が減弱している時期に無機ヨードを投与することは, いわゆる Wolff-Chaikoff 効果に則り, 甲状腺機能障害を加速するのみか, 末梢細胞への刺激誘発の因になり, 適応不全に続いて ENL 発症に至る可能性も考えられ, 従前言われている無機ヨードによる ENL 誘発機序の説明として今後の究明課題である。

ところが以上 L 型 ENL および T 型を含めてその甲状腺機能および基礎代謝はすべて低下傾向をもっているが, ここに (三) に採り上げる E.C.R. のみにおいては未だ少数例であるが高値を採る傾向が強く, 八木の基礎代謝による長期観察の例では50才(男子)でありながら40~50 Kcal/m²/時にまで達し, それは児童なみの代謝亢進に相当し, これを以て疾病の治癒経過にともなう二次的現象と解するには困難があり, むしろ疾病を治癒に向わしめる同化的代謝亢進の意味^{14a)}もあると解したい。さらに結核家兎に Thyroxine を与えて, その組織抵抗性を証明した Lurie ら^{15a)}の成績, さらに鼠らい発症防止実験において Methimazole や放射性ヨードに比して T₃ の効果が大きいことを報じた報告^{15b)}を考えれば, L 型らい患者の治癒機序の一つである E.C.R. において甲状腺機能成績および基礎代謝値の亢進傾向のあることは, らい治癒機序における甲状腺ホルモンの意味を示していると考えられる。しかし Methimazole, Tapazole などの抗甲状腺剤では治らい効果は無いとされており^{16a-f)}, 抗菌作用と甲状腺機能との間に複雑な関係の存することを暗示していると考ええる。もちろん Ciba 1906における抗甲状腺作用は, 当該薬物を抗抗酸菌作用の面で評価することに比すべきではないが, 薬物作用機序から考えれば, 論点が存すると思える。以上の考察から, 甲状腺ホルモンが治らい機序において何らかの積極的な治癒機序に関与しているらしいことは注目するとして, 果してそれが, 化学療法剤による治癒機序にどのように, どの程度に関与していくかははなはだ興味ある問題であり, 化

学療法剤使用に当って、これらホルモン機能の変動を併せ長期観察すべきことが痛感される。またこれら長期観察はある程度動物実験によっても追跡しうるのであろう。また単なる抗菌作用のみでは説明しがたいところの化学療法剤に対するらいにおける宿主感受性を考える時に、これら研究が、より有効な治らい方法、治らい薬の出現に益する可能性を感じしめる。特にらいにおけるG変動とTBGの消長に関する血清免疫学的研究などの基礎資料を得ることは、今後の化学療法に益すること多しと思う。

本研究に当り、種々御卓見給わった東京警察病院稲垣克彦博士、患者の採血試験提供に多大の御便宜を給わった国立療養所多磨全生園硯省吾医官、新井正男医官ならびに血液を提供してくださった患者諸氏その他の協力者に深甚なる謝意を表する。

本報文要旨は第16回日本癩学会東部地方会(昭和42年)において発表した。

参考文献

- 1) 宗内敏男：レプラ，**5**：59(1934)^{a)}；竹内仁幸：*Ibid.*，**18**：17(1949)^{b)}；Sehgal, V. N. *et al.*：Int. J. Lep.，**35**：58(1969)^{c)}；Sister Ross, H.：Lep. in India, **36**：93(1969)^{d)}.
- 2) 青木大勇：皮性誌，**25**：724(1925)^{a)}；*Idem*：*Ibid.*，**30**：213(1930)^{b)}；山本悖二：*Ibid.*，**8**：287(1908)^{c)}；*Idem*；*Ibid.*，**8**：361(1908)^{d)}；Muir, E.：Klingmüller, V., Ergebnisse der Lepraforchung, p. 91(1931)^{e)}；Gomez, J. M. *et al.*：*Ibid.*，p. 92(1930)^{f)}；Perewodtschikow, J. N. *et al.*：*Ibid.*，p. 92(1930)^{g)}.
- 3) Marras, A. *et al.*：Derm. & Syph.，**72**：411(1931)^{a)}；Moraes, Jr., J. Rev. Brazil Leprol.，**5**：287(1937)^{b)}；Sister Ross, H.：Int. J. Lep.，**8**：53(1940)^{c)}；井口清：レプラ，**15**：78(1943)^{d)}；武田己広：*Ibid.*，**26**：128(1957)^{e)}；宇都宮貞俊ら：*Ibid.*，**24**：1(1955)^{f)}；八木五夫：体研報，**11**：407(1961)^{g)}；清水視学：*Ibid.*，**11**：513(1961)^{h)}.
- 4) 八木五夫：体研報，**11**：414(1961).
- 5) Inagaki, K.：Yokohama Med. Bulletin, **16**：247(1965).
- 6) Hamolsky, M. W.：J. Clin. Invest.，**34**：914(1955)^{a)}；中島博徳ら：内分泌と代謝，**3**：61(1962)^{b)}；*Idem*：ホルモンと臨床，**10**：65(1962)^{b)}.
- 7) Volpert, E. M. *et al.*：J. Clin. Endocrinol. & Metabol.，**27**：421(1967).，Schussler, G. C. *et al.*：*Ibid.*，**27**：242(1967)^{a)}；小屋佐久次ら：日本薬学会第88年会，分析6H5-1(1968)^{b)}；Bowden, C. H. *et al.*：Biochem. J.，**59**：93(1955)^{c)}；裏良一：日本内分泌誌，**41**：860(1966)^{d)}；Schwartz, H. L. *et al.*：Endocrinol.，**80**：65(1967)^{e)}.
- 8) 稲垣克彦ら：私信.
- 9) Clark, F. *et al.*：J. Clin. Endocrinol. & Metabol.，**27**：153(1967)^{a)}；Lindahl, U.：B. B. Acta, **130**：368(1966)^{b)}；Rohrs, H. C. *et al.*：Proc. Soc. Exp. Biol. Med.，**124**：645(1967)^{c)}.
- 10) Maloof, F. *et al.*：J. B. C.，**236**：1689(1961)^{a)}；Giorgio, Jr., N. A. *et al.*：*Ibid.*，**243**：2247(1968)^{b)}；Hosoya, T. *et al.*：Biochem. Biophys. Res. Commun.，**20**：27(1965). J. B. C.，**242**：2828(1967)^{c)}.
- 11) 佐々木紀典ら：第58回日本病理学会総会(1969)^{a)}；古田陸広ら：第41回日本癩学会総会(1968)^{b)}；Stanbury, J. B. *et al.*：J. B. C.，**228**：801(1957).，*Ibid.*，**233**：106(1958).，湯浅茂ら：生化学，**37**：619(1965)^{c)}；Galton, V. A. *et al.*：Endocrinol.，**73**：596(1963)^{d)}.
- 12) 波多 治：レプラ，**21**：157(1952)^{a)}，谷奥喜平：皮性誌，**63**：403(1953)^{b)}；加藤康二：日内分泌誌，**42**：1048(1966)^{c)}.
- 13) 八木五夫・大沢佳子：レプラ，**35**：263(1966).
- 14) Muir, E.：Lep. Rev.，**33**：240(1962)^{a)}；Schneck, R.：Leprosy in Theory and Practice, p. 202, 342(1962)^{b)}；緒方維弘・鈴江懐：結核と癩の生理および病理，2-11(1955)^{c)}.
- 15) Lurie, M. B. *et al.*：Am. Rev. Tuberc.，**79**：152(1959)^{a)}；Gutierrez, R.：Lep. Rev.，**38**：31(1967)^{b)}.
- 16) Levy, L. *et al.*：Int. J. Lep.，**35**：149(1967)^{a)}；O'Byrne, A.：*Ibid.*，**28**：401(1960)^{b)}；Davison, A. R.：*Ibid.*，**31**：9(1963)^{c)}；Browne, S. G. *et al.*：Lep. Rev.，**33**：190(1962)^{d)}；Rojas, B.：*Ibid.*，**34**：203(1963)^{e)}；Ramanujam, K.：Lep. in India, **35**：3(1963)^{f)}.