放射性セシウムの排泄及び体内分布に関する実験的研究

第5編 甲状腺ホルモン, 副腎髄質ホルモン, 睪臓ホルモン及び性腺ホルモン投与の影響*

町 田 純 — **

群馬大学医学部薬理学教室 (主任 柴田勝博 教授)

放射性セシウムの排泄に及ぼす副腎皮質ホルモン以外のホルモン投与の影響についての報告は少くわずかに Mrazら¹⁾ が副甲状腺ホルモン及び Dienesterol をラットに投与した報告がある位である。私は各種ホルモンとアルカリ金属代謝との関係を明かにする研究の一部として数種の末梢内分泌腺ホルモンが Cs^{137} 体内分布及び排泄に及ぼす影響をしらべたのでここにその成績を報告する。

実験材料並びに実験方法

動物には 20g 前後の dd 系雄性マウスを用いた。飼育及び管理は前報²⁾ におけると同様であるので省略する。各動物には生理的食塩水で稀釈した Carrier free Cs^{137} Cl の $1 \mu\text{c}/0.1\text{cc}$ 宛を皮下注射し次の如く第 I ~ V 実験に分けた。第 I 実験は Thyroxine, 第 II, III 実験は Adrenalin (以下 A と略す。以下同じ) 及び Noradrenalin (NA), 第 IV 実験は Insulin, 第 V 実験は Testosterone Propionate (Testosterone) 及び Estradiol benaoate (Estradiol) について行つた。第 I 実験においては 1 日 1 回 $20\gamma/0.1\text{cc}$ の Thyroxine (*l*-thyroxine, Squibb), 第 II 実験においては 1 万倍に稀釈した A (Bosmin, 第一製薬) 及び NA (*l*-nor-epinephrine bitartrate monohydrate, Sterling-Winthrop) を 1 日 1 回 0.1cc 宛, 第 III 実験においては 10 万倍に稀釈した A 及び NA を 1 日 1 回 0.5cc 宛, 第 IV 実

験においては 1 日 1 回 $20\mu/0.1\text{cc}$ の Insulin (イズリン, 清水製薬) をそれぞれ投与した。各実験群対照群にはそれと同量の生理的食塩水を注射した。第 V 実験においては Testosterone (Testosterone propionate, Ciba) 及び Estradiol (Profoliol-B, Schering) を用い, それぞれ 1 日 1 回 $0.5\text{mg}/0.1\text{cc}$ 及び $0.05\text{mg}/0.1\text{cc}$ をオリーブ油に溶かし, 対照群には同量のオリーブ油を注射した。以上各種ホルモンの第 1 回注射は Cs^{137} 投与の直後に行いすべて 4 日間連続投与した。 Cs^{137} 排泄率及び諸臓器 Cs^{137} 体内分布測定方法等については前報²⁾ と同様であるので省略する。

実験成績

第 I 実験 Thyroxine 投与の実験

1) Cs^{137} の排泄率: Thyroxine 20γ を毎日 1 回 4 日間連続投与した実験群及び対照群における毎日の尿尿 Cs^{137} 排泄率を累積曲線に示すと図 1 (a) の如くなる。Thyroxine 投与群では第 1 日目は減少傾向であるがその後やや排泄促進がみられ, 図 1 (c) にみられる如く 4 日間の総排泄率は 46.5% であり対照群の 43.0% に比し有意の差ではない。

2) Cs^{137} の体内分布: Thyroxine 投与群及び対照群における Cs^{137} 投与後 4 日目の臓器内 Cs^{137} 分布率を示すと, 図 1 (b) の如くなる。筋肉が一番多く, 以下睪丸, 腎臓, 肝臓, 骨及

* EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EXCRETION AND DISTRIBUTION OF CESIUM-137 (4. EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF THYROXINE, ADRENOMEDULLAR HORMONES, INSULIN AND SEXAL HORMONES.)

** Jun-ichi Machida: Department of Pharmacology, School of Medicine, Gunma University. (Director: Prof. K. Shibata)

図1(a) Cs^{137} 排泄に及ぼす Thyroxine 投与の影響

図2(a) Cs^{137} 排泄に及ぼす Adrenaline, Noradrenalin 1万倍稀釈液投与の影響

図1(b)(c) 同上

び血液の順になる。Thyroxine 投与群においては各種臓器とも貯溜増加がみられるが有意の変化ではない。

第Ⅱ実験 A 及び NA 1万倍液投与実験

1) Cs^{137} の排泄率: A, NA 1万倍稀釈液投与群及び対照群の Cs^{137} 排泄率累積曲線を示すと図2(a)の如くなる。 Cs^{137} 投与後第1日目の排泄は対照群の25.5%に対し, A 投与群及び

図2(b)(c) 同上 * $P < 0.05$

NA 投与群はそれぞれ7%及び14.5%で両群共著明な減少である。その後も両群共に著しい排泄抑制がみられた。NA 投与群は第4日目に実験事故で全部死亡した。図2(c)にみられる如くA投与群4日間の総排泄率は28.0%で対照群の42.0%に比し有意の減少がみられた。

2) Cs^{137} の体内分布: NA 投与群は Cs^{137} 投与後3日目に全動物死亡したため臓器内 Cs^{137} の分布率は測定出来なかつたが, A 投与群では筋肉に有意の貯溜増加がみられた。

第Ⅲ実験 A, NA 10万倍液投与実験

1) Cs^{137} の排泄率: A, NA 投与群及び対照群の Cs^{137} 排泄率累積曲線を示すと図 3 (a) の如くなる. Cs^{137} 投与後第 1 日目の排泄は A 及び NA 投与群それぞれ 19.0 及び 23.0% であり対

図 3 (a) Cs^{137} 排泄に及ぼす Adrenaline, Noradrenalin 11 万倍稀釈液投与の影響

図 3 (b)(c) 同上 * $P < 0.05$

照群の 24.8% に比し減少或はその傾向を示した. 図 3 (c) にみられる如く 4 日間の総排泄率は A 投与群では減少傾向, NA 投与群では著変ない.

2) Cs^{137} の体内分布: A, NA 投与群及び対照群の各種臓器内の Cs^{137} の分布率は図 3 (b) に示す如くである. A 投与群では各種臓器に貯留増加傾向を示し, 特に筋肉に有意な増加がみられた. NA 投与群では筋肉, 睪丸及び肝臓に増加傾向がみられた.

第Ⅳ実験 Insulin 投与の実験

1) Cs^{137} の排泄率: Insulin 投与群及び対照群の Cs^{137} 排泄率累積曲線を示すと図 4 (a) の如くなる. Cs^{137} 投与後初期には著変ないが, 後期にはやや促進傾向がみられ, 図 4 (c) にみられる如く 4 日間の総排泄率はやや増加している.

2) Cs^{137} の体内分布: Insulin 投与群及び対照群の各種臓器内 Cs^{137} の分布率を示すと図 4 (b) の如くなる. 筋肉及び睪丸において減少傾向がみられたが, その他の臓器には著変ない.

図 4 (a) Cs^{137} 排泄に及ぼす Insulin 投与の影響

図4 (b)(c) 同前

第V実験 Testosterone 及び Estradiol 投与の実験

1) Cs^{137} の排泄率: Testosterone, Estradiol 及び対照群の Cs^{137} 排泄率累積曲線を示すと図5 (a) の如くなる. Testosterone 投与群では著変ないが Estradiol 投与群では排泄抑制傾向がみられた. 図5 (c) にみられる如く4日間の総排泄率は Testosterone 及び Estradiol 投与

図5 (a) Cs^{137} 排泄に及ぼす Testosterone, Estradiol 投与の影響

図5 (b)(c) 同前

群それぞれ 45.5 及び 41.7. % であり対照群の 43.0 % に比し増加及び減少傾向を示した.

2) Cs^{137} の体内分布: Testosterone, Estradiol 投与群及び対照群の臓器内 Cs^{137} の分布率を示すと図5 (b) の如くなる. Testosterone 投与群では各種臓器内 Cs^{137} 貯留は減少傾向がみられ, 特に筋肉, 睪丸及び腎臓において著しい. Estradiol 投与群では各種臓器とも著変ない.

考 察

生体内の電解質特にアルカリ金属は種々の内分泌腺の密接な相互関係により調節されていることが考えられる. 先ず甲状腺ホルモンについては Rowson ら³⁾ は粘液水腫の患者に *l*-Tri-iodothyronine, *l*-Thyroxine 及び TSH を投与したがいずれも尿中 K 排泄量には変化がなかったと報告している. 杉本⁴⁾ は正常家兎に甲状腺末を投与した成績を次の如く述べている. 即ち短期間投与したのでは骨格筋 K 含有量には変化は

みられないが、或程度の長期間投与すると甲状腺機能亢進様中毒症状とともにKは減少する。しかし甲状腺剝出を行つても筋肉K含有量は変化しないと。又 Batts⁵⁾ は下垂体剝出ラットの筋肉K含有量は著明に減少しているが、これに Thyroxine を投与しても回復しなかつたと述べている。本実験では Cs¹³⁷ の排泄は投与後半期にやや増加傾向があつたが総排泄量には大差なく、臓器内の貯留も著変なかつた。Thyroxine の投与がK排泄及び筋肉中含有量に変化を及ぼさないという前述の Rowson³⁾ 及び杉本⁴⁾ の報告と類似している。

A 及び NA については杉本^{6,7)} は正常家兎に 0.1% の A を 0.1cc/kg 投与すると血清K量は1時間後に著明に減少し、3時間まで持続するが、5時間後には正常値に回復すると述べ、又筋肉内K含有量は30分後に減少し、1時間後に正常値にもどり、2時間に再び又下降すると報告している。しかし Ernst⁸⁾ はK及びNaの血清中の変動を経時的に観察し、犬にNAを1~7mg/kg 静注すると20~50分後にK濃度は上昇後下降、Na濃度は低下後上昇を示したことからKとNaとは逆に、且つ可逆的に変動すると述べている。Penn⁹⁾ はA投与後最初に血清中Kが上昇し、次いで減少することについて次の如く説明している。肝臓及び筋肉内 glycogen 減少及び血液中血糖、乳酸の上昇を生ずることから臓器中Kは glycolysis のために筋肉及び肝臓から血清中へ放出される。その後Kは臓器中の glycogenesis とともにAに賦活されながら各臓器内に沈着し正常値に回復する。と又 Eversol¹⁰⁾ は 33 μ g/100g のA及びNAを正常ラットに投与した所、A投与では血清中Kは変化ないがNaは減少し、NA投与では血清中Kが減少するがNaはかえつて上昇し、尿中K及びNa排泄量に関してはK排泄はA投与で影響なく、NA投与で減少することを認め、AとNAの間には差異があると述べている。Smythe¹¹⁾ は正常人にA及びNAを静注した際、GFRは比較的一定であり尿量はやや増加するにかか

わらずK及びNaの尿中排泄は抑制されることから、これはA及びNA投与によりK及びNaの細尿管再吸収が増大するためによるのではないかと報告している。Jacobson も同様A投与によるNa及びKの尿中排泄抑制をみとめている。本実験でも Cs¹³⁷ の排泄はA及びNA10万倍液投与では、減少傾向及び著変ない成績が得られたが両者の1万倍液投与では著しい減少をみとめ、又臓器内の貯留増加がみられた。Relman¹³⁾ はCsがK及びRbと同様に active iontransport によつて細胞膜を通過するが、いつたん細胞内に入つたionは互に競り合い、Cs<Rb<Kの順に細胞膜を通過する故、KはCsより細胞から容易に遊離するという。いつたん臓器細胞内に入つたCsはA投与の glycolysis 細胞外K遊離とは同調することが出来ず、細胞内から外に容易に通過し得ない、又更に尿中排泄減少と相加して著明な臓器内貯留を来たしたのではないかと考えられる。

正常動物に Insulin を投与すると血清K濃度が減少することは多くの研究者^{14,15)} が報告している。武内¹⁶⁾ は Insulin 注射期間中尿中Kの排泄は増加すると述べている。Benedict^{17,18)} は Insulin 投与により尿中K排泄量は一時減少するがその後代償的に増加するため一日量としては増減相殺されて変化ないという。杉本¹⁴⁾ は Insulin を正常家兎に 0.01~0.1mg 皮下投与すると血清Kは注射後30分2時間の間に著しく減少し、骨格筋K含有量は30分後にやや増加し、1時間後には変化なく、2時間後に再び減少したと述べている。本実験では Cs¹³⁷ の排泄は Insulin 投与後半やや増加傾向を示し、睪丸、筋肉及び腎臓の貯留減少傾向を認めたが有意の差ではなかつた。

次に性腺ホルモンと電解質との関係について Kenyon^{19,20)} は宦官症の患者に Testosterone や methyltestosterone を投与すると、Na, K, Cl の排泄は減少すると述べている。一方 Keitel²¹⁾ は發育不良児等に methyltestosterone を投与すると体重増加がみられたが血清中K及びCa量には著変ないことを報告し、杉本²²⁾ は

家兎辜丸剔除後21日に筋肉含有量が減少し、10日以後も減少は持続した。正常家兎に辜丸乾燥粉末を投与した場合は筋肉内K含有量は増加すると述べている。しかし Battsら⁵⁾ は下垂体剔除ラットに Testosterone を投与しても筋肉内K含有量には変化がみられなかつたと報告している。Estradiol に関しては Preedyら²³⁾ が正常人に行つた実験では、血清中Na及びCl、尿中K排泄いずれも変化なかつたと述べている。Mrazら¹⁾ は Dienestrol acetate を正常ラットに投与し、Cs¹³⁴の排泄及び臓器内分布を観察しているが排泄の減少とともに、筋肉脾臓等に貯留増加のあることを認めている。本実験の Testosterone 投与ではCs¹³⁷排泄にはわずかな増加傾向及び臓器内貯留減少傾向がみられた。Estradiol 投与と実験の成績はMrazら¹⁾の報告と或る程度一致しているが、Cs¹³⁷の排泄減少及び臓器内貯留増加は著明な変化ではなかつた。

総 括

Cs¹³⁷を投与したdd系雄性マウスにThyroxine, Adrenalin, Noradrenalin, Insulin, Testosterone 及び Estradiol を投与した際のCs¹³⁷排泄を経目的に4日間しらべ又4日目のCs¹³⁷体内分布をしらべ次の如き成績を得た。

1) Thyroxine 投与によりCs¹³⁷排泄及び体内分布は著変ない。

2) Adrenalin 及び Noradrenalin を投与した場合のCs¹³⁷排泄は10万倍液では前者は抑制し、後者は著変なかつたが、1万倍液ではともに抑制した。体内分布としては Adrenalin 投与により各種臓器のCs¹³⁷貯留は著明に増加した。Noradrenalin 10万倍液では著変なかつた。

4) Testosterone 投与によりCs¹³⁷排泄は著変なく、体内分布も各種臓器ともにやや減少傾向を示したにすぎない。Estradiol 投与によりCs¹³⁷排泄は減少傾向を認めたが、体内分布は各種臓器とも著変なかつた。

文 献

- 1) Mraz, F., LeNoir, M., Pinajian, J. & H. Patrick : Arch. Biochem. 63 : 73, 1956.
- 2) 町田純一 : 北関東医学, 8 : 272, 昭33.
- 3) Rawson, R.W., Rall, J.E., Pearson, O.H., Robbins, J., Poppell, H.F. & C.D. West : Amer. J. Med. Sc. 226 : 405, 1953.
- 4) 杉本誠一 : 日本内分泌会誌, 8 : 586, 昭7.
- 5) Batts, A.A., Bennett, L.L., Garcice, J. & J. Stein : Endocrinology, 55 : 456, 1954.
- 6) 杉本誠一 : 日本内分泌会誌, 8 : 12, 昭17.
- 7) " : " 8 : 509, 昭7.
- 8) Muirhead, E.E., Goth, A. & F. Jones : Amer. J. Physiol. 179 : 1, 1954.
- 9) Fenn, W.O. : J. Lancet, 73 : 163, 1953.
- 10) Eversole, W.J., Giere, F.A. & M.H. Rock : Amer. J. Physiol. 170 : 24, 1952.
- 11) Smythe, C.M., Nickel, J.F. & S.E. Bradley : J. Clin. Invest. 31 : 499, 1952.
- 12) Jacobson, W.E., Hammarsten, J.F. & Heller, B.I. : J. clin. Invest. 30 : 1503, 1951.
- 13) Reiman, A.S. : Yale J. Biol. 29 : 248, 1956.
- 14) Briggs, A.P., Koechig, I., Doisy, E. & C.J. Weber : J. Biol. Chem. 53 : 721, 1924.
- 15) 杉本誠一 : 日本内分泌会誌, 8 : 618, 昭7.
- 16) 武内宗四郎 : 東北医学誌, 10 : 42, 昭2.
- 17) Harrop, G.H. & E.M. Benedict : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 20 : 430, 1922.
- 18) Harrop, G.H. & E.M. Benedict : J. Biol. Chem. 59 : 683, 1924.
- 19) Kenyon, A.T., Sandiford I., Bryan, A.H., Knowlton, K. and E.C. Koch : Endocrinology, 23 : 135, 1938.
- 20) Kenyon, A.T., Knowlton, K., Sandiford, I., Koch, F.C. & G. Lotwin : Endocrinology 26 : 26, 1940.
- 21) Keitel, H.G. : J. Laborat. Clin. Med. 49 : 96, 1957.
- 22) 杉本誠一 : 日本内分泌会誌, 8 : 602, 昭7.
- 23) Preedy, J.R.K. & E.H. Aitken : J. Clin. Invest. 35 : 423, 1956.