

Title	Basedow病の甲状腺刺激物質に関する研究
Author(s)	梶井, 秀雄
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28760
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	榎 井 秀 雄 ます い ひで お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6 9 9 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Basedow 病の甲状腺刺激物質に関する研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教 授 吉 田 常 雄 教 授 松 倉 豊 治 教 授 天 野 恒 久

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Basedow 病の原発病巣は今日なお明らかでない。下垂体に TSH が発見されてより、その分泌過剰が病因と目されたが、血中濃度の測定からは否定的な結果が得られている。最近 Basedow 病患者血中に長時間作用の持続する甲状腺刺激物質たる Long-acting thyroid stimulator (L. A. T. S.) が見出され、本病の病因究明上注目されているが、その本態、起源などに関しては未だ明らかでない。私は L. A. T. S. と TSH の性状を比較検討すると共にその起源とも関連し Basedow 病剖検例下垂体の甲状腺刺激物質につき検索、本病成因の一端を明らかにせんとした。

〔方法並びに材料〕

- (a) TSH 活性測定。Mckenzie 変法によった。
- (b) 人及び牛 TSH。人 TSH は法医解剖により得た下垂体より Bates' percolation 法により抽出した。即ち下垂体を homogenize 後、凍結乾燥、エタノール—食塩水濃度を段階的に変化抽出した。その活性は 0.47 USP/mg であった。牛 SH は Armour 社 Thytropar を用いた。
- (c) 抗 TSH 血清。抗原 1 mg を Adjuvant と共に成熟雌性家兎に 1 週間々隔で 3～4 回皮下注、更に booster 後、全採血使用した。
- (d) 人下垂体。Basedow 病剖検例は第 1 例 63 才女子、第 2 例 30 才男子、第 3 例 32 才女子、いずれも Basedow 病にて死亡した。第 4 例は 62 才女子、Basedow 病で ^{131}I 治療により euthyroid となり、脳軟化症にて死亡した。対照例は法医解剖並びに病理解剖より得た。下垂体は homogenize 後生食水にて抽出使用した。

〔成 績〕

- (a) TSH の種特異性。前記方法で得た抗牛 TSH 血清 0.1 ml は牛 TSH 6 m USP を中和し得

るに反し、人 TSH の場合約 1/10 量を中和するにすぎず、逆に抗人 TSH 血清 0.1 ml は人 TSH 30 m USP、牛 TSH は 3 m USP を中和した。

(b) L.A.T.S. と TSH の差異。L.A.T.S. 陽性患者血清 0.3 及び 0.1 ml に抗人 TSH 血清それぞれ 0.1 及び 0.3 ml を混和したが、いずれの場合にも L.A.T.S. 活性は全く抑制されず、後者の場合使用抗血清量は同程度の正常 TSH 活性を中和し得る最少量の約 300 倍であった。

L.A.T.S. 陽性患者血中の抗原抗体反応阻害因子の有無を検討するため、患者血清に人 TSH を添加したもの、更にそれに抗 TSH 血清を加えたものをそれぞれ、以上を添加しない患者血清の L.A.T.S. 活性と比較するに、添加せる人 TSH 活性は抗血清により中和され、混和前に復する結果を得た。

L.A.T.S. 陽性 Basedow 病患者血中における外因性 TSH の変動をみるため、患者に牛 TSH 注射後採血、この血清とそれに抗 TSH 血清を添加したものを注射前の患者血清と比較するに、注射後血清の活性は増加するが、抗血清により中和され注射前の活性に復した。

(c) 人下垂体の TSH 活性。対照例下垂体の TSH 活性は Bioassay でいずれも正常 TSH 型の時間反応曲線を示し、含有量 0.1~2.5 USP で、その活性は抗人 TSH 血清により完全に中和された。

Basedow 病剖検例下垂体の TSH 活性の時間反応曲線は全例とも正常 TSH 型を示した。死亡前 hyperthyroid の状態であった 3 例の含有量はそれぞれ 0.011, 0.0049, 0.0089 USP に相当した。中和実験で第 1 例抽出液中の TSH 活性は抗牛 TSH 血清 0.1 ml により、第 2 例及び第 3 例では抗人 TSH 血清 0.1 ml により全く中和抑制されなかった。使用抗血清量は第 1 例では同程度の正常 TSH 活性を中和し得る量の約 50 倍、抗人 TSH 血清を使用した第 2 例及び第 3 例では 250~300 倍であった。死亡前 euthyroid stage にあった第 4 例の含有量は 0.14 USP に相当、その活性は同程度の正常 TSH を中和し得る最少量の抗人 TSH 血清により部分的に中和され、その 50 倍量の抗血清でもそれ以上の抑制はみられず、抽出液並びに部分的に抑制された活性の用量反応曲線はほぼ平行した。

〔結 論〕

抗人及び牛 TSH 血清を用いた中和実験にて TSH の種特異性が認められた。

Basedow 病患者血中 L.A.T.S. 活性は抗人 TSH 血清により中和されず、これは血中の抗原抗体反応阻害因子によるものと考え難く、又正常 TSH が L.A.T.S. 陽性患者体内で L.A.T.S. に変化する機序も否定的な結果を得、L.A.T.S. は正常 TSH とは抗原構造上異なると考えられる成績を得た。

Basedow 病剖検例下垂体の TSH 活性は Bioassay の時間反応曲線からは諸家の報告の如く正常 TSH 型を示すが、抗 TSH 血清により中和されなかった。死亡前 euthyroid stage にあった症例の下垂体には正常 TSH の混在することが示された。即ち、Basedow 病下垂体に正常 TSH と L.A.T.S. と異なる甲状腺刺激物質の存在を証明した。

論文の審査結果の要旨

Basedow 病の眞の病因は Basedow が初めて本症を記載してよりすでに一世紀を経た今日に至るものも明らかでない。遺伝的素因、ホルモンバランスの乱れ、ストレスなど本症の発成機転に関する議論は古来絶えず、“Krankheit der Theorie” といわれるのも故なしとしない。

下垂体における甲状腺刺激ホルモン (TSH) の発見、アイソトープテクニックの導入などは Basedow 病の病態生理に多くの知見をもたらした。しかし本症原発病巣が甲状腺にあるのか、下垂体あるいは更に上位中枢にあるのかの議論はその病因に直結する重要な問題であるが現在未だ決着をみていない。

近年 Basedow 病患者血中に正常 TSH に比し甲状腺刺激作用の長時間持続する Long-acting thyroid stimulator (L. A. T. S.) が発見され、本病病因との関連が注目されてきたが、その本態ならびに起源に関しては現在にいたるも充分明らかにされていない。

著者はこの L. A. T. S. に関し、正常 TSH との差異を生物学的並びに免疫学的に種々検討、本論文においては抗牛並びに抗人 TSH 血清を作成、中和実験を用い TSH の種特異性を証明、抗動物 TSH 血清に代り新たに抗人 TSH 血清を用い、従来異論のあった抗 TSH 血清による L. A. T. S. 活性中和の問題を検討し、L. A. T. S. は抗人 TSH 血清により中和され難いことを明らかにした。更に L. A. T. S. の起源に関連し、Basedow 病患者下垂体 TSH の性状を生物学的並びに免疫学的に検索、本症患者下垂体に TSH とも L. A. T. S. とも異なる新しい甲状腺刺激物質と考えられるものの存在することを発見した。本物質は下垂体含量の点よりみて下垂体甲状腺系 Feed-back 機構に関係するのではないかと推測され、今後興味ある多くの問題を提起し、Basedow 病の病因究明上重要な貢献をなしたものと認める。