



Title	血中甲状腺ホルモン動態へ及ぼすHydroflumethiazideの影響
Author(s)	西大條, 靖子
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30536
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	にし おお えだ やす こ 西 大 條 靖 子
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 2 5 7 6 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学 位 論 文 題 目	血中甲状腺ホルモン動態へ及ぼす Hydroflumethiazide の影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西 川 光 夫 (副査) 教 授 山 村 雄 一 教 授 吉 田 博

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

Hydroflumethiazide (HFT)、Chlorothiazide (CLT) 或はChlorobenzene-2,4-disulfonamide (CLSA)を長期間服用中、甲状腺機能障害を呈した若年女性患者に遭遇し、甲状腺ホルモンとthiazide系利尿剤との相互関係についての検索を進めた。本研究を通して、血中甲状腺ホルモン動態の均衡が一薬剤の介在によって破綻するに至る機作を解明した。

[方法ならびに成績]

当症例はいずれも甲状腺機能亢進症様症状を呈し、検査成績ではBMRの上昇、triosorb test値の増加及びserum cholesterol値の減少に反して、 ^{131}I 甲状腺摂取率が低値を示すというdiscrepancyがみられた。

実験対象薬剤としてHFT、CLT及びCLSAを撰んだ。(この三剤を総称してサ剤とする)。主としてHFTについて検索したのは、HFT服用例により著明な所見を認めたからである。まず、thyroxine(T_4)binding protein(TBP)へのサ剤の影響をTris-maleate buffer (pH8.6)を用いたセルローブアセテート電気泳動法により検討した。in vitroで、サ剤添加血清の T_4 binding prealbumin(TBPA)への T_4 分布は各サ剤とも一定稀薄濃度域(HFT: $6 \times 10^{-7} \sim 6 \times 10^{-6}\text{mM}$ 、CLT: $1.4 \times 10^{-7}\text{mM}$ 、CLSA: $7 \times 10^{-6} \sim 7 \times 10^{-5}\text{mM}$)において減少しており、 T_4 binding inter α -globulin(TBG)への T_4 分布には一定の傾向がみられない。生体内にHFTが存在する場合、Oppenheimerの方法で求めたmaximal TBPA capacity(max. TBPA cap.)は減少しており、TBGの変化を主に示すtriosorb test値は不変である。サ剤によるこの様なTBPAの変化が血中甲状腺ホルモン動態の変動にまで進展するか否かが問題であり、HFTを撰んで、HFT投与前、投与中及び投与中止後数日間の血中 T_4 代謝を観察した。稲田氏の方法に準じて、血中でのtracer $^{125}\text{I} \text{T}_4$ 又は $^{131}\text{I} \text{T}_4$ 濃度の指数函数的減衰を片対数

グラフによって示し、Berson-Yalowの式で解析し、比較すると、HFT投与中は、Space of Distribution(S. D.)：増加、Extrathyroidal Thyroxine Iodine(E. T. T. I)：増加、Biological Half Life(B. H. L.)：延長、Fractional Rate of Turnover(K)：減少、Daily Volume Turnover(D. V. T. (1))：減少、Thyroxine Degradation Rate(T. D. R.)：減少という結果を得た。T₄が血中に停滞した状態を思わせるが、これはhyperthyroidismであるのか又はhypothyroidismであるのかの疑問が起る。TBPAの変化のみではこの様なT₄代謝の変動にまで至り得ない。それ故に、次にT₄のcatabolismの段階で重要な役割を受持つ deiodinationについて日下部氏の方法に従って検討した。静注投与したtracer¹³¹I DITの尿中への排泄状況によって iodotyrosine deiodinationの障害の有無を診断する方法である。1. 2. 4. 8時間目に採尿し、各時間内に排泄される総¹³¹I標識化合物中で、¹³¹I DITの占める比率は、HFT投与群において健常者群に比し有意の増加を示した。又、投与¹³¹I DITに対する尿中排泄¹³¹I DITの%も同様にHFT投与群で高値を示した。更にin vitroでラット肝組織片と共に¹³¹I DITをふ置した時、無機¹³¹I量即ち肝における脱ヨード化の活性はHFT添加群において減少していた。iodotyrosine deiodinationはHFTによって阻害されることを腎及び肝にて認めた。S. D. やE. T. T. I. の増加とT. D. R. の減少の如き解離、及び脱ヨード化の低下から、T₄とサ剤との直接的な相互関係の有無について分光分析にて検索した。両者の相互作用に起因する分子複合体が形成されることを分光学的に認知した。即ち、T₄：1×10⁻⁴Mに対し HFT：5×10⁻⁵、1×10⁻⁴、2×10⁻⁴Mを共存せしめた時いずれの濃度比においても、324mμのT₄の吸収以外に288mμに新しいピークが出現する。又T₄とCLTが共存した時、T₄の吸収は濃度比に応じてそれぞれ最大吸収を示す波長が長波長側にズレる。この様なスペクトルの変化は複合体の形成を示すものである。

[総括]

1. 生体内にHydroflumethiazide(HFT)が存在する場合、thyroxine (T₄) 動態は変動する。即ち、tracer T₄の血中減衰曲線をBerson-Yalowの式を用いて解析すれば、Extrathyroidal Thyroxine Iodineは増加し、Fractional Rate of Turnover及びThyroxine Degradation Rateは減少するという型を呈した。
2. HFTが存在する時惹起される末梢性の deiodination障害が上記血中T₄代謝型をもたらす主要因子である。
3. T₄はHFTと分子複合体を形成する。
4. 複合体形成により甲状腺ホルモンは、iodotyrosine deiodinaseのattackを受け難くなる故に deiodinationが阻害される。
5. 複合体形成はT₄を血中に留まらせる役割をもつと考えられる。
6. “labile source of unbound T₄”と言われているT₄ binding prealbumin (TBPA)での、HFT濃度によるT₄の変化は、そのT₄が複合体形成に関与するからである。

論文の審査結果の要旨

Hydroflumethiazide (HFT) や Chlorothiazide を長期間服用中、甲状腺機能障害を招来した患者に遭遇したことが契機となり、Thyroxine (T_4) が上記薬剤と分子複合体を形成するという新知見を得た。HFT 投与時観察した血中 T_4 動態の変動は、 T_4 と HFT の分子複合体が deiodination を阻害し、又、 T_4 を血中に停滞させる結果であり、HFT 存在時、affinity の弱い prealbumin に結合した T_4 が変化するのも、その T_4 が複合体形成に参与する故である。

本研究を通じて、甲状腺ホルモン動態が一薬剤の介在によって破綻するに至る機序の一つの型を新しく認めた点、意義がある。