



Title	Diphenylhydantoin投与時の甲状腺ホルモン動態に関する研究
Author(s)	山本, 智英
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30992
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

【8】

氏名・(本籍)	やま 山	もと 本	とし 智	ひで 英
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	2990	号	
学位授与の日付	昭和49年1月31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	Diphenylhydantoin 投与時の甲状腺ホルモン動態 に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授	熊原 雄一		
	(副査) 教授	西川 光夫	教授	山村 雄一

論文内容の要旨

〔目的〕

癲癇治療薬として広く用いられている Diphenylhydantoin (DPH) の長期服用者では血清蛋白結合ヨードの減少することが知られており、DPH の血清への薬剤の添加実験より DPH の構造上の甲状腺ホルモンの類似による血中甲状腺ホルモン結合蛋白への干渉として説明されてきた。しかし、DPH 服用者では最終的に生体の代謝を規定していると考えられる血中遊離 thyroxine (T_4) の低下がみられる事は DPH 服用者では甲状腺機能が低下していることによるものか、或は他の機序により低下した血中遊離 T_4 が代償されている為なのか未だ明らかではない。本研究は甲状腺ホルモンの末梢作用を反映する negative feedback を介する TSH 分泌が DPH 投与により上昇するか、また DPH 投与動物で知られている肝における甲状腺ホルモンの脱ヨード化、グルクロン酸抱合の亢進の事実や、血中の tri-iodothyronine (T_3) の多くのものが甲状腺以外の組織における T_4 の脱ヨードによる T_4 から T_3 への変換に由来する事より、DPH により惹起された肝における T_4 から T_3 への変換の亢進による代償が行なわれるのかにつき臨床的サーベイ及び動物実験を行い、これらを明らかにしようとした。

〔方法〕

25例の DPH 服用中の癲癇患者とこれに年令及び性の分布を等しくする対照例より早朝に採血し、血中甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモンを測定し比較した。血中 T_4 は competitive protein binding assay 法により、血中遊離 T_4 % は平衡透析法、血中 T_3 と血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) は放射免疫測定法により測定した。血中遊離 T_4 濃度は血中 T_4 と血中遊離 T_4 % の積より算定した。

18匹の Sprague-Dowley 系雄ラット、体重約200gmのものを1%ロダン化カリを飲料水とし、過剰の T_4 を非経口的に投与することにより、内因性甲状腺ホルモン分泌を抑制すると同時に投与した T_4 により血中甲状腺ホルモンを置換しておき、9匹には 3gm/dl DPH 溶液 (propylene-glycol-

ethanol-water, 40:10.5:49.5)500 μ lを17日間毎日腹腔内に投与、残り9匹には等容の溶媒のみを腹腔内に投与、18日目に心臓穿刺により採血した後、開腹、肝を摘出した。これらの血清につき、血中甲状腺ホルモンを人試料と同様の方法で測定した。

〔成績〕

in vitro において薬用量の血中濃度を含む各種濃度の添加による各測定法への影響をみたが血中遊離 T_4 %のみが高濃度の DPH 添加で若干の上昇を示したほか、他の測定法には全く影響がみとめられなかった。

人血中甲状腺ホルモンを DPH 投与群、対照群で比較すると、血中 T_4 は DPH 投与群、対照群でそれぞれ $7.9 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$ 、 10.4 ± 3.4 (平均 $\pm$ 標準偏差)、($p < 0.01$)、血中遊離 T_4 %は、 0.028 ± 0.071 %、 0.024 ± 0.0044 (有意差なし)、血中遊離 T_4 濃度 $2.20 \pm 64 \text{ng/dl}$ 、 3.20 ± 1.20 、($p < 0.05$) 血中 T_3 $1.04 \pm 0.39 \text{ng/dl}$ 、 0.69 ± 0.26 ($p < 0.05$) であり、DPH 投与群で血中 T_4 、血中遊離 T_4 濃度の低下、血中 T_3 の上昇がみられた。血中 TSH は両群の分布を χ^2 検定法で検定すると、有意の差をみとめなかった。

ラットにおいて血中 T_4 は DPH 投与群、対照群でそれぞれ $1.6 \pm 0.24 \mu\text{g/dl}$ 、 1.8 ± 0.23 ($p < 0.05$) であり、血中 T_3 、 $34.2 \pm 7.6 \text{ng/bl}$ 、 31.0 ± 7.9 (有意差なし)、 T_3/T_4 比 ($\times 10^{-3}$) 21.7 ± 6.0 、 17.1 ± 3.8 ($p < 0.05$) であった。また肝臓の重量は DPH 群、対照群でそれぞれ $10.4 \pm 1.5 \text{gm}$ 、 7.7 ± 2.0 ($p < 0.05$) また肝/体重比 ($\times 10^{-3}$) 4.4 ± 0.4 、 3.7 ± 0.6 ($p < 0.01$) と何れも DPH 投与により有意の上昇がみられた。

〔総括〕

- 1) DPH 服用者では血中遊離 T_4 濃度が減少しているが、in vitro の添加実験より血中の DPH の測定法への干渉による人工産物や、DPH 服用者の年齢や性の偏りに由来するものではない。
- 2) DPH 服用者にみられる血中 T_4 、血中遊離 T_4 濃度の減少は甲状腺ホルモンの末梢作用を反映する negative feedback による TSH の分泌亢進を伴わないので、甲状腺の機能低下の徴候とは考えられない。
- 3) DPH 服用者にみられる血中 T_3 の上昇は低下している血中 T_4 を補い、これにより生体の代謝が正常に保たれていることを示唆する。
- 4) 甲状腺よりのホルモン分泌を抑制し、循環血中の甲状腺ホルモンを非経口的に投与した T_4 により置換した動物の系において DPH 投与により血中 T_4 の減少、血中 T_3 の上昇が起ることは、甲状腺以外の組織において T_4 より T_3 への変換が DPH 投与により亢進していることを示唆する。
- 5) DPH 投与により肝重量の増加することは既に知られている DPH 投与動物にみられる脱ヨード反応の亢進と併せ考え、肝における T_4 から T_3 への変換が DPH により亢進するのではないかと思わせる。

論文の審査結果の要旨

Diphenylhydantoin (DPH) の長期投与者では血清蛋白結合ヨードの減少することが知られており、これは DPH と甲状腺ホルモンの一つである Thyroxine (T_4) との構造上の類似による T_4 とその血漿結合蛋白との結合に対する拮抗的阻害によるものと考えられてきた。しかし DPH の血中 TSH 及び血中 Triiodothyronine (T_3) に対する影響は知られていないので、25名の DPH 投与者及びこれと性、年齢をマッチした対照群について、これらの血中ホルモンの比較を行った。また甲状腺組織以外における影響をみる為、甲状腺をブロックし、血中甲状腺ホルモンを外因性に投与した T_4 により置換したラットに DPH を投与、血中 T_4 、 T_3 の変化を調べ、次の結論を得た。

- 1) DPH 投与者では血中 T_4 遊離 T_4 が減少 T_3 が増加している。
- 2) DPH 投与者と対照群の間に血中 TSH に関して差はみとめられない。即ち血中 T_4 遊離 T_4 の減少は negative feed-back を介する TSH の分泌増加を伴っておらず、従って甲状腺機能低下とは考えられず増加した T_3 により代償されている可能性がある。
- 3) 甲状腺をブロックした動物の系において DPH 投与により血中 T_4 の減少 T_3 の増加がみられる事は甲状腺以外の組織において T_4 から T_3 への変換が DPH により亢進する事を示唆する。
- 4) DPH 投与ラットで肝における脱ヨードが亢進する事が報告されているが、この事より考え、肝において脱ヨードにより T_4 から T_3 への変換が DPH により増加する可能性がある。