

バセドウ氏病の甲状腺腫に及ぼす Thiouracil の

作用に就て

第 2 篇

実験的 研究

岡山大学医学部津田外科教室 (主任 津田教授)

助手 小 川 新

[昭和 28 年 5 月 10 日受稿]

緒 言

1943 年 Astwood, Mac Kenzie らは正常白鼠に Thiouracil を投与したところ、基礎代謝率下降と同時に甲状腺腫の発生をみたが、其の作用機序に関しては組織学的変化より、本剤は甲状腺に作用してそのホルモン分泌を阻止し、機能を低下せしめるから代償的に脳下垂体前葉の向甲状腺ホルモンの分泌が増加し、甲状腺腫の発生をみるのであろうと言っている。次いで 1944 年 Astwood らは Thiouracil を投与した動物の甲状腺はヨード含有量が低下していることを発見した。又 Mixner, Reineke, Turner 等は雖に 0.1% Thiouracil 又は Thiourea を投与し、14 日で甲状腺腫大及び体重の増加を見た。Larson, Keating らは Thiouracil は放射性ヨード (I^{131}) の甲状腺に集まる作用を阻止すると言っている。Franklin, Chakoff (1944) らは放射性無機ヨードから有機ヨードを合成する甲状腺の作用は Thiouracil 投与によつて阻止されると云い、De Robertis は本剤が酸化酵素の作用を阻止することを証明した。

さて私は本剤が甲状腺に如何に作用し、その他の内分泌腺に如何に影響するかについて組織学的に検索した。

材料及び実験方法

試験動物は体重 100g 前後の雄性白鼠を用いた。投与せられた薬剤は中外製薬の 4-

methyl-2-Thiouracil (Methiocil) を用いた。動物体重 10g に微量 (0.1 mg)、中等量 (1mg)、大量 (10 mg) の 3 群に分けて実験した。又対照として甲状腺製剤 Thyradin 注射液 (帝国臓器製) を用い、体重 10g 毎に 0.1mg の薬局法乾燥甲状腺末を含有する如くした。投与期間は短いものは 3 日から最長 9 週間である。毎週 1 回試験動物の体重を測定し、心臓穿刺により屠殺後、甲状腺、胸腺、副腎等の重さを測定した。

標本はすべて Zenker 氏液で固定後、パラフィン包埋をなし、4~6 μ で切り、Hematoxylinerin で二重染色した。

第 1 章 甲 状 腺

第 1 節 甲状腺の重量

私は Methiocil 投与群の甲状腺重量を、Methiocil と Thyradin との同時投与群及び Thyradin 単独投与群と比較検討した。すなわち表 1 の如く対照白鼠 8 匹の平均重量は 14.6mg で大体 10mg~20mg の範囲にあるが、Methiocil 投与群 12 例の平均重量は 30.3mg で正常の約 2 倍の重さとなつている。而して

白鼠甲状腺の重量 (第 1 表)

	例	平均	範囲	30mg 以上の百分率
Control	8	14.6mg	10—20mg	0
Methiocil	12	30.3mg	18—40mg	50%
Methiocil + Thyradin	9	25.0mg	15—41mg	33%
Thyradin	11	20.2mg	16—28mg	0

Methiocilの投与期間は大体3週～9週であり、12例中7例の微量投与群は平均28.4mgで、5例の中等量投与群は平均32.8mgであつた。Thyradin単独投与の平均は20.2mgで、ThyradinとMethiocilとの単独投与は平均25.0mgであるから、同時投与群の方がThyradin単独投与群よりは重いことになる。すなわちThyradinはMethiocilによる甲状腺腫大を阻止するように働くわけである。以上要するに、Methiocil投与時に甲状腺腫大がおこり重量が増してくることは諸家の言うごとくである。

第2節 Methiocil 投与による 組織的変化

(1) 大量投与群 (4例)

全例共注射第1～第2日目には中毒死した。組織的所見、大きな濾胞のみ少し形を残しているのみで、大部分は崩壊している。間質には出血が見られる。

(2) 中等量投与群 (12例)

(イ) 短期間投与群 (3日, 4例)

組織的所見、大体全例において著変を認めない。すなわち周辺にはやゝ淡いコロイドを充たす中等大の濾胞があり、中心部には多数の小型の濾胞が並んでいる。上皮細胞の高さは正常で胞体及び核に変化を認めない。

(ロ) 2週間投与群 (4例)

組織的所見、一般に濾胞の形は甚だ不規則となり、コロイドは好塩基性を失い、淡く染りその量も減少している。空泡及び網状構造が一部に於て見られる。上皮細胞は円柱状に高くなり増殖している。核は胞体の基部に近く位置し、可成り腫大するも核素に乏しい。

(ハ) 5週間投与群 (4例)

組織的所見(写真No.1参照)、ほぼ2週投与群と同じで上皮の増殖は著明である。コロイドは周辺では濃い、中心部では淡染し、減少又は缺如している。空泡及び網状構造がある。間質結締織は良く発達している。血管は強く拡大し内に赤血球の充盈を見る。内被細胞は増殖し、エオジン好性細胞が多数に見られる。

(3) 微量投与群 (12例)'

(イ) 短期間投与群 (3日, 2例)

組織的所見、濾胞には何れも正常の濃さのコロイドが一杯つまっている。濾胞の形は周辺では大きい正円形のものが多く、中心部では小さい正円形のものが多い。間質結締織も正常と余り変らない。

(ロ) 2週間投与群 (4例)

組織的所見、周辺部に中等大の濾胞をみる、中心部に向い小さな濾胞で埋まっている。コロイドは一般に淡く好塩基性を減じて居り、内に多数の空泡を容れている。間質結締織はよく発達している。血管は可成り強く拡張して赤血球が充盈している。エオジン嗜好白血球が多数に見られる。上皮細胞は円柱状に高くなり、原形質は淡染し核は胞体基部に近く存し腫大してクロマチンに乏しい。中心部の濾胞でコロイドが甚しく淡く空泡が多数に現れているものでは、胞体の遊離縁は不明になつている。要するに上皮細胞の増殖が中等度に見られた。

(ハ) 5週間投与群 (6例)

組織的所見、凡ての例において小濾胞形成及び乳嘴増殖が見られた。コロイドは周辺部の濾胞に僅かに存するが、他には殆んどない。上皮細胞は高く肥大し、原形質は淡染している。核は胞体基部に近づき腫大しているが、クロマチンに乏しくなつている。血管は良く発達して、毛細管も赤血球で充盈しているものが多い。

小括及び考按

Methiocil 大量投与群に於いては、その中毒作用のために濾胞の崩壊がつよく、退行変性は遂に壊死に至るものであるが、中等量2週～5週の投与では其の投与期間に平行して上皮の増殖、コロイドの減少が著明になつている。而してこれ等の増殖像は微量2週～5週よりは著明であるから、投与期間及び投与量に平行に増殖の強さを増しているわけである。Wangensteinは1929年、Kretin及び甲状腺腫に於て、巨大毛細管の発生を見、これ

は甲状腺機能低下状態に対する代償的なものであると言ひ、稲葉氏はこれを大量投与群に認めているが、私は中等量及び微量投与群において毛細管の著明な拡張を見た。又 Thomas (1945) のいうごとく、内皮細胞の増殖も見た。

又興味あることは中等量及び微量5週投与によつて間質結締織にエオジン嗜好細胞の多数出現をみたことである。

第3節 Methiocil と Thyradin と同時投与の際の変化

(1) Methiocil 中等量及び Thyradin 併用例 (2週4例)

組織的变化；全例に於いてその組織像は、Methiocil の中等量2週投与と殆んど異らない。すなわち Methiocil による増殖が主で、Thyradin による影響は非常に少い。なお5週間の併用例に於ても同様である。

(2) Methiocil 微量及び Thyradin 併用例 (2週4例)

組織的变化；周辺部には、二三の大きな濾胞がある。中心部には中等大～小型のものが多し。Methiocil 単独投与例と比較するに、コロイドは周辺部において、やゝ濃いものが多い。中心部に行くに従ひ淡く少くなり、コロイドを缺如した濾胞が多い。上皮細胞は円柱状に高くなつてゐるが、核の大きさは余り変らない。クロマチンは大体正常程度に存し、その位置は基部に近づいてゐない。

(3) Methiocil 微量及び Thyradin 併用例 (5週4例)

組織的变化；Methiocil 単独投与例と比較するに併用例に於てはコロイドが稍々多くなつてゐる。上皮細胞の増殖はほぼ同程度である。要するに併用例に於ては、Thyradin が Methiocil による組織的变化すなわち増殖像を抑制している事がわかる。特に2週間中等量投与例に於いて著明であつた。Thyradin と Methiocil とは甲状腺に対し互に拮抗的に働くわけである。

第2章 脳下垂体

脳下垂体と甲状腺との関係については、幾多の研究が発表されている。Rogwitsh は家兎の甲状腺の全摘出後に脳下垂体の肥大をみた。Houssay に依れば甲状腺垂全切除後に起る残存甲状腺の代償性肥大は脳下垂体がなければ起らないと言ひ、Arone は甲状腺ホルモンは脳下垂体の向甲状腺ホルモンの働を抑制するといつてゐる。Kraus はパセドウ氏病患者に於て脳下垂体前葉の著明な退行変性を認めた。Astwood, Mac Kenzie (1944) 等は正常鼠に Thiouracil を投与して脳下垂体前葉に於けるβ細胞の増殖を認めたが、それは甲状腺切除後又はあぶらなの実の投与後に見られる変化と似たもので恐らく Thiouracil によつて甲状腺ホルモンの分泌が阻止されるために、代償性に前葉の機能亢進がおこり、向甲状腺ホルモンが多量に分泌されるのであらうと言つた。Dalton, Moris, 及び Dubnik (1950) はα細胞の大部分は本剤投与5週で原形質の Degranulation が部分的に起るが、42週位では原形質は殆んどなくなつて、核のまわりに狭い輪縁だけとなると言ひ、Griesbach, Dürves は甲状腺腫原物質(あぶらなの実)を投与することに依つて Thyroidectomy basophiles が非常によくあらわれると言うが、Dalton (1950) 等は非常に長期にわたり投与した時に稀に出現をみるものであると言つてゐる。

実験成績

(1) 正常白鼠群(16匹) 正常雄性白鼠の脳下垂体前葉に於けるα細胞、β細胞、主細胞の百分率については、幾多の研究が発表せられてゐる。Nakariva (1926) はα細胞は31.4%、β細胞は8.1%、主細胞は54.5%と言ひ、Nelson (1935) はα細胞49.8%、β細胞8.1%、主細胞42.1%と言つてゐる。而して私の例においては平均値はα細胞は40.8%、β細胞は10.8%、主細胞は48.4%となつてゐる。

(2) 微量2週投与群(4例)

α 細胞は少々腫大している。 β 細胞も殆んど変化がない。その百分率は α 細胞 36.4%、 β 細胞 8.6%、主細胞 55.3% となつて著変はない。

(3) 微量 5 週投与群 (6 例)

α 細胞の原形質は狭くなっているものあり、核はやゝ濃縮して濃く染っている。 β 細胞に著変を認めない。主細胞は胞体腫大して増殖している。その百分率は α 細胞 31.4%、 β 細胞 7.0%、主細胞 61.7% となつて主細胞が増している。

(4) 中等量 2 週投与群 (4 例)

α 細胞は一部顆粒減少をきたせるものもあるも、大部分は正常である。 β 細胞は腫大しているが、Thyroidectomy Basophiles は見られない。主細胞は核がやゝ大きくなり、クロマチンに乏しい。百分率は α 細胞は 26.3%、 β 細胞は 8.3%、主細胞は 65.4% となつて、 α 細胞は明らかに減少して居り、主細胞は増しているが、 β 細胞は余りかわらない。

(5) 中等量 5 週投与群 (4 例)

α 細胞は原形質が狭くなつて、萎縮せる核のまわりに僅かに原形質を残しているものが多い。百分率は 30% であるから、著明に減少しているわけである。

β 細胞は単一の大きな空泡を有する Thyroidectomy Basophiles 及び去勢時に見られるという所謂 Signet-ring cell を認めた。(No. 2 参照) 又一般に β 細胞は腫大が著明である。其の百分率は 15% で正常よりは多くなっている。主細胞は一般に核は小さくなり、萎縮している。百分率は 55% であるからやゝ多い。

小括及び考按

微量 5 週投与群では α 細胞の原形質顆粒が減少しているが、 β 細胞には著変を見ない。中等量 2 週投与群でも α 細胞の退行萎縮と数の減少をみたが、 β 細胞には著変を見なかつた。然るに中等量 5 週投与群においては、Thyroidectomy Basophiles が現われ、之れと共に去勢時に見られるという Signet-ring の空

泡をもつた β 細胞の出現を見た事は興味深いと云わねばならない。Astwood, Mac Kenzie 等は β 細胞の増殖を認めはしたが、Thyroidectomy-cell については述べていない。Dalton らは二十日鼠に 12 週以上 Thiouracil を投与したものにのみ時折り見られると云うが、その β 細胞の空泡は多発性で小さいもの或は単一で大きなものがあつたと云っている。私は中等量 5 週投与群に於てかゝる所見を得た。依つて Thiouracil を投与すれば脳下垂体前葉、就中 β 細胞の増殖によつて向甲状腺ホルモンが多量に分泌せられることになり甲状腺の腫大をきたすものと言える。

第 3 章 副 腎

(1) 微量 2 週投与群 (4 例)

被膜は大体正常であるが、皮質は多少薄くなつている。毳状層と束状層との境界は明瞭である。束状層の厚さは明らかに薄くなつている。髓質の断面の大きさは正常よりは大であるが、髓質細胞は充実していない。

(2) 微量 5 週投与群 (6 例)

この副腎は肉眼的にも明らかに萎縮がみられた。被膜は皺襞形成のために却つて厚く見えるが、皮質は著明に薄くなつて萎縮が著明である。網状層から髓質にかけて赤血球が散在しているが、髓質静脈は殆んどない。髓質は著しく小さくなり、髓質細胞の胞体は核と共に腫大しているが、充実せず明らかに退行変性を思わせる。

(3) 中等量 2 週投与群 (4 例)

全体として皮質が薄い。被膜も少々薄い。皮質 3 層は共に薄い。髓質の断面の大きさは正常よりむしろ大であるが、髓質細胞は充実せず、腫大して原形質、核共に淡染している。

(4) 中等量 5 週投与群 (4 例)

微量 5 週投与群には一一致した所見である(写真 No. 3 参照)。被膜は皺襞をつくつているが薄い。皮質は全体として甚しく薄くなつている。髓質細胞は腫大しているが、核はクロマチンに乏しく、充実していない。

(5) 脳下垂体前葉エキス注射群

体重 10g に 1mg の割りに注射したが、皮質に著明な萎縮と髓質細胞の腫大を見た。Methiocil 投与時に見る所見と大体一致している。

考 按

Baumann 及び Marine は正常白鼠に Thiouracil を 3~4 ケ月投与したところ、副腎の大きさは大体 $\frac{1}{2}$ となり、皮質 3 層に退行変性を認め甲状腺ホルモンの消失に対する代償性の変化であろうとした。Goldzieher は甲状腺切除時に副腎に萎縮を認めた。これに対し稲葉氏は皮質には変化はなくて、髓質に萎縮をみたと言ふ。又 Dalton らは Thiourea を 3 週~25 週間投与した時、副腎皮質 3 層に Lipoid の減少~消失を認め、之れは脳下垂体に於ける ACTH の産生を間接或は直接に刺戟するために起つたものであらうと言つた。私は脳下垂体前葉エキスを注射したところ、皮質に萎縮がおこることを認めた。従つて皮質 3 層の萎縮は、ACTH の過剰刺戟による消耗であると解釈してよいのではあるまいか。又髓質にも軽度の萎縮を認めた。

第 4 章 腺 臓

(1) 微量 2 週投与群 (4 例)

ラ氏島は一般に大きくなつて多数あらわれている。α 細胞は正常より少い。β 細胞はやゝ腫大している。腺細胞は正常であるが、間質結締織は著しく発達している。血管は著明に拡大している。

(2) 微量 9 週投与群 (4 例) (写真 No. 4 参照)

ラ氏島の数が多く時に大きなラ氏島がある。β 細胞が多く、島に依つては殆んど β 細胞よりなつている。β 細胞は胞体及び核が腫大している。之れに反し α 細胞は数が少く萎縮している。ラ氏島内毛細管の拡張あり。間質結締織は良く発達している。血管拡張がある。

(3) 中等量 2 週投与群 (4 例)

大きなラ氏島が多数散在している。ラ氏島は腫大せる β 細胞で占められている。毛細管は拡張している。間質の血管は拡張しているが、間質結締織そのものは余り発達していない。

(4) 中等量 5 週投与群 (4 例)

ラ氏島は小さくなり、多数にあらわれている。β 細胞は腫大し、核はクロマチンに乏しい。腺細胞は萎縮している。毛細管は拡張している。間質結締織はあまり発達していない。

小括及び考按

微量、中等量 2 週及び微量 5 週投与群に共通に見られることは、ラ氏島の増加と其の大きさの増大である。而してラ氏島内に於いては β 細胞の増殖が著明にみられるに対し、α 細胞は減少している。腺細胞は大した変化は無いが、間質結締織及び血管が良く発達している。

中等量 5 週投与群に於いては、ラ氏島は小さいものが多数に散在し、β 細胞は核がやゝ萎縮し腺房はやゝ退行しているが、これは本剤の毒性によりラ氏島及び腺房細胞の退行変性をきたしたものと見えよう。Andrass, Kraus, Haberer, Hok, Pettavel, Piera, Kato 等は甲状腺機能亢進症に於いて腺臓のラ氏島の萎縮を見たと言ふが、バセドウ氏病に於いて糖尿をみることは屢々である。而して Thiouracil は上述の如く甲状腺ホルモンの腺臓内分泌に対する抑制作用に拮抗して、ラ氏島の数の増加及び増大をきたし、β 細胞の増殖をきたすのであるから、バセドウ氏病に於ける糖代謝を正常に導くものと言えよう。

第 5 章 胸 腺

(1) 微量 2 週投与群

腺葉の大きさは少し小さくなつている。基質の血管は拡張している。皮質の胸腺細胞は不正円形の淋巴球様のものが多い。細網細胞はかわらない。Hassel 氏小体は小さいが数はやゝ多い。

(2) 微量5週投与群(6例)(写真 No. 5 参照)

腺葉は小さくなっている。基質の血管は拡張している。皮質は髓質に比べて薄い。皮質の胸腺細胞は萎縮して数も少ない。髓質の細網細胞はクロマチンに乏しい腫大した核を持っているが、数は少ない。Hassel氏小体は甚だ減少している。硝子様変性をみる小体もある。

(3) Thyradin 5週投与群(6例)

腺葉には大小種々あり、基質の血管は拡張している。胸腺細胞の核はクロマチンに富み腫大し多数つまつた様になつている。Hassel氏小体は大きくなり、多数みられる。各腺葉に3~4ヶ位ある。小体内の細胞はクロマチンに乏しい。基質にはエオジン嗜好細胞が多い。

小 括

甲状腺剤投与例を対照として本剤投与例を述べたが、本剤投与例に於ては、投与量、投与期間に応じて萎縮しているが、Thyradin投与例に於ては増殖が認められる。

考 按

Gudernatsch は甲状腺ホルモンをオタマジヤクシに与えると、胸腺の肥大を起すという。又バセドウ氏病患者に屢々胸腺の肥大をみることは周知の事実である。Marine等によれば甲状腺の切除は胸腺の退化を速めるといふが、

抗甲状腺製剤 Thiouracil は胸腺の萎縮を来した。

結 論

私は成熟雄性白鼠を用いて短きは3日より長きは9週間に亘り、Methiocilを投与し、組織学的にその影響を検討した。甲状腺と同じく脳下垂体、副腎、胸腺、脾臓に於て夫々変化を認めた。

(1) 甲状腺は平均の約2倍大に腫大した。組織学的には濾胞上皮細胞の著明な増殖、コロイドの消失、内皮細胞の増殖、毛細管の拡張等を見た。而して上皮の増殖はThyradinの同時投与によつて抑制せられた。

(2) 脳下垂体前葉に於ては、 α 細胞の減少及びDegranulation(原形質顆粒の減少)を認めたが、 β 細胞は増殖し、Thyroidectomy Basophileが出現した。Signet-ring cellを認めたことは興味ある事実である。

(3) 副腎皮質3層に明らかに萎縮を認めた。髓質にも軽度の萎縮をみた。

(4) 脾臓に於ては、ラ氏島の増加及び増大をきたし、 β 細胞の増殖を見た。

(5) 胸腺に萎縮を認めた。

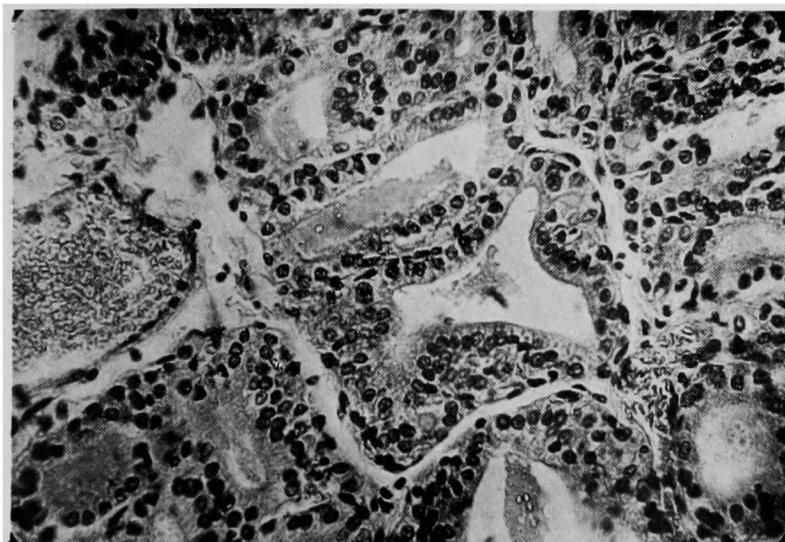
擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師津田教授に対し、又種々御教示を辱うした病理学田部教授に対し厚く感謝する。(本稿は昭和27年6月岡山医学総会に於いて発表した。)

主要文献は第3編参照のこと。

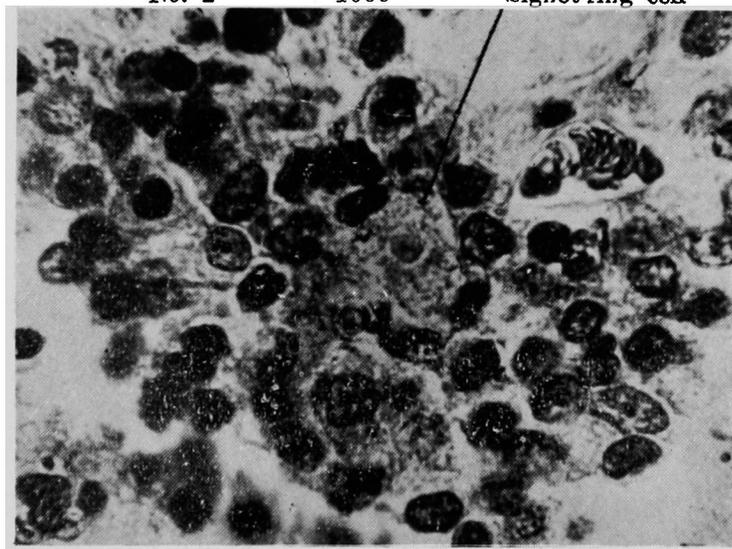
附 圖 説 明

- No.1 甲状腺、コロイドは淡染し少い。上皮の増殖は著明である。(450倍)
 No.2 脳下垂体前葉、 β 細胞は腫大し多くなつている。所謂 Signet-ring cell を認めた。(1,000倍)
 No.3 副腎、皮質は萎縮している。髓質細胞は腫大している。(100倍)
 No.4 脾臓ラ氏島、 β 細胞は多数あらわれ腫大している。 α 細胞は少くなつて萎縮している。(1,000倍)
 No.5 胸腺、皮質は萎縮して薄い。Hassel氏小体も少い。(100倍)

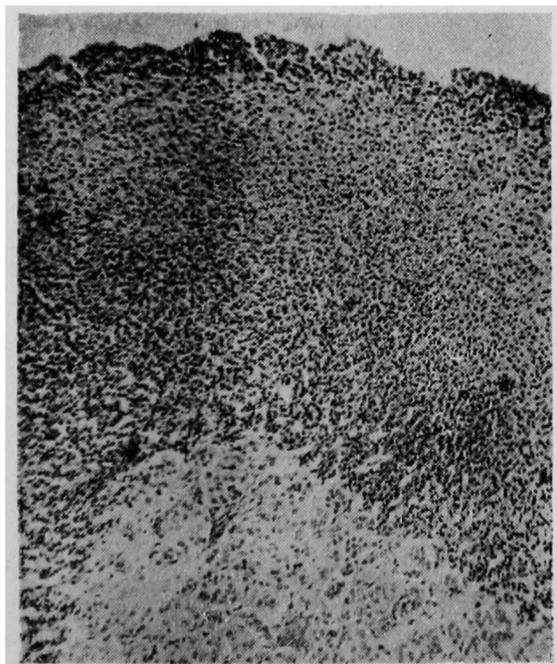
No. 1 ×450



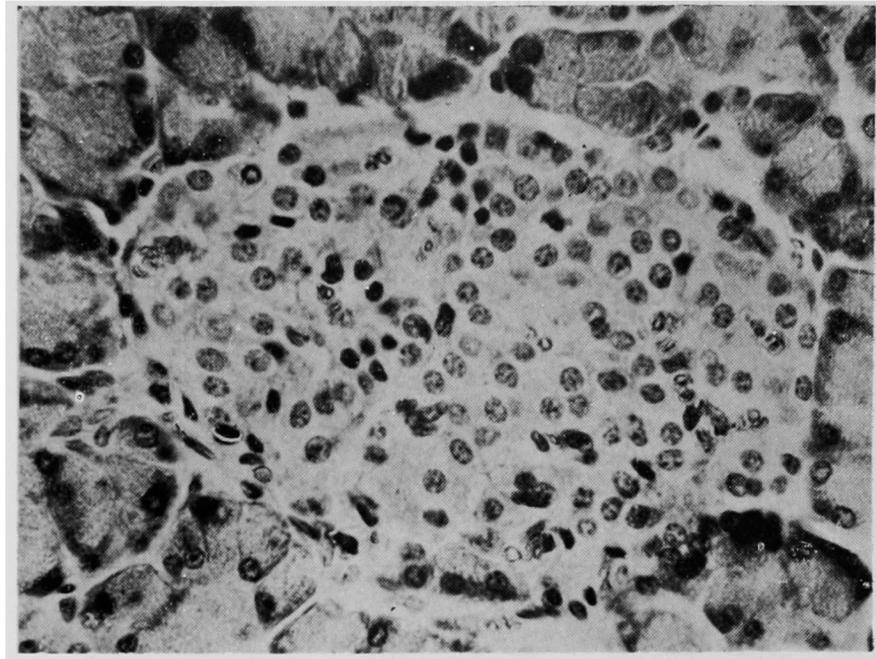
No. 2 ×1000 Signet-ring cell



No. 3 ×100



No. 4 ×1000



No. 5 ×100

