

|             |                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------|
| 氏 名         | 小 西 淳 二<br>にし じゅん じ                                |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                            |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 456 号                                        |
| 学位授与の日付     | 昭 和 49 年 3 月 23 日                                  |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当                            |
| 研 究 科・専 攻   | 医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻                                |
| 学 位 論 文 題 目 | 甲状腺機能亢進症の $^{131}\text{I}$ 療法に関する研究                |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 鳥 塚 莞 爾    教 授 森 本 正 紀    教 授 深 瀬 政 市 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

甲状腺機能亢進症の治療には  $^{131}\text{I}$  が多用されているが、最近本療法後の高率な晩発性機能低下症の発生が注目されている。本研究は  $^{131}\text{I}$  療法の治療成績と関連する種々の要因の分析、 $^{131}\text{I}$  投与後の LATS 及び血中自己抗体の変動の経時的観察、 $^{131}\text{I}$  による甲状腺組織像の変化、ことにその微細構造の変化の検索、更には本症患者の甲状腺組織細胞を培養し、培養細胞の X 線及び  $^{131}\text{I}$  に対する感受性の検索を行い、 $^{131}\text{I}$  治療の本質ひいては機能低下発生の成因の究明を意図した。

すなわち、122 例について  $^{131}\text{I}$  加囲治療の成績を投与  $^{131}\text{I}$  量及び照射線量と比較したが、治癒例、軽快例及び機能低下例の間には有意の差異は認められず、機能低下の発生は必ずしも  $^{131}\text{I}$  過量投与に基くものではない事がうかがわれた。また、治療前の諸種甲状腺機能検査成績、年齢、既往他治療の有無、眼球突出の有無と治療成績の間には明らかな相関は認められなかった。一方針生検による組織所見及び血中自己抗体ことに抗サイログロブリン抗体価が治療成績と関係が深く、機能低下例は全て間質へのリンパ球浸潤度が高度でしかも抗サイログロブリン抗体価が高値を示した。

$^{131}\text{I}$  治療後 2 乃至 12 年の長期観察を行い得た 181 例の治療成績は治癒 70.0%，軽快 10.5%，機能低下 17.7% 及び再発 1.1% で、観察年数が長くなるにつれて機能低下の発生率が増加することを認めた。経時的変動の観察から、 $^{131}\text{I}$  投与後 4 乃至 6 ヶ月の早期に LATS 及び抗マイクロソーム抗体の一過性上昇を認めたが、抗サイログロブリン抗体には明かな上昇は認められなかった。2 年以上の観察ではこれらの測定値は全て下降傾向を示し、機能低下例においても高値は証明されなかった。

$^{131}\text{I}$  投与後の組織所見の変化は光顕レベルでは、治療 1 乃至 2 週後に著明な濾胞構造の破壊が認められ、2 乃至 3 ヶ月後には治癒例では増殖傾向に乏しい小型濾胞の再生が、又治癒し得なかった例では再び増殖像が認められた。上皮細胞の微細構造の変化も顕著であり、7 乃至 10 日後には絨毛の変形脱落、濾胞腔側の Er. の円形化及びリボゾームの脱落、ゴルジ装置の拡張等を認め、2 週後には多数の空胞の出現が認められたが、1 ヶ月以後では次第に基底部の Er. の拡張が著明となった。3 ヶ月後の治癒例では細胞の

扁平化，顆粒成分の減少，ゴルジ装置の縮少，ミトコンドリアの減少，一部に核の輪廓不整がみられたが，2年経過例においては正常の組織像と著変なかった。

本症患者甲状腺細胞の初代培養細胞に培養第2日目にX線 200 乃至 1000 R の外部照射，又は  $^{131}\text{I}$  103 乃至 516  $\mu\text{Ci}/10\text{ ml}$  (培養液) の内部照射を行なったところ，5日後には両者共生存率， $^{131}\text{I}$  摂取率共に対照と著差なかったが，10日後においてX線 1000 R 照射細胞の生存率は64%， $^{131}\text{I}$  516  $\mu\text{Ci}$  照射群では70%と対照に比して低下を示した。しかしヨード摂取能及びヨード有機化率は対照と異ならなかった。

以上の諸成績から， $^{131}\text{I}$  療法の本質は  $\beta$  線による組織破壊療法であり，変化は先ず上皮細胞の濾胞腔側に始まり，次第に基底部や核にまで進展し，先ず細胞の増殖能を障害し，徐々に細胞数の減少を来とし，その結果として機能が低下し，晩発性機能低下に陥入ると考えられた。又機能低下の発生は必ずしも  $^{131}\text{I}$  過量投与に基くもののみではなく，個体の感受性と深い関係があり，ことに治療前の組織に炎症性変化を認めたものは感受性が高かった。従って治療前に抗サイログロブリン抗体を検査し，高抗体価を示すものに対しては投与  $^{131}\text{I}$  量を減ずる必要のある事を認めた。なお  $^{131}\text{I}$  投与後抗マイクロソーム抗体及び LATS の一過性上昇がみられたが，機能低下例に必ずしも高値はみられず，この現象は組織破壊による抗原性物質の血中流入に基くものと理解され， $^{131}\text{I}$  による二次的炎症が機能低下をもたらすものではないと考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

甲状腺機能亢進症の  $^{131}\text{I}$  療法後に晩発性機能低下症が多発するという臨床的事実より，本療法の本質ひいては機能低下症発生の成因の究明を意図して， $^{131}\text{I}$  療法の治療成績と関連する種々の要因の分析， $^{131}\text{I}$  投与後の LATS および血中自己抗体の変動，甲状腺組織像の変化，殊にその微細構造の変化の検索，更には本症患者の甲状腺細胞の *in vitro* でのX線および  $^{131}\text{I}$  に対する感受性の検索を行なった。その結果， $^{131}\text{I}$  療法の本質は  $\beta$  線による組織破壊療法であり，変化はまず上皮細胞の濾胞腔側に始まり，次第に基底部や核にまで進展し，細胞の増殖能を障害し，徐々に細胞数の減少を来とし，その結果として機能が低下し，晩発性機能低下に陥入ると考えられた。また機能低下症の発生は必ずしも  $^{131}\text{I}$  の過量投与によるもののみではなく，個体の感受性と関係し，殊に治療前の組織に炎症性変化を認めたものは感受性が高かった。従って治療前に高い抗サイログロブリン抗体価を示すものでは  $^{131}\text{I}$  量を減ずる必要を認めた。なお  $^{131}\text{I}$  投与後，抗マイクロソーム抗体および LATS 値の一過性上昇がみられたが，機能低下例に必ずしも高値は見られず，自己免疫機序は考えられなかった。

よって，本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。