

ネフローゼ症候群における甲状腺機能の検討

千葉大学医学部小児科学教室(主任 佐々木哲丸教授)

福本泰彦

YASUHIKO FUKUMOTO

(昭和38年2月1日受付)

第1章 緒言

今日ネフローゼ症候群は腎糸球体基底膜に主要病変を有するものと解釈されているが⁽¹⁾, その代謝障害および病因については, 抗原抗体反応⁽²⁾, 副腎 Steroid を中心とする内分泌学的研究⁽³⁾等の見地からなを多くの検討が行なわれている。一方甲状腺機能の上からは, 後述する如く本症が euthyroid であるとの確証はないのである。したがって本症における甲状腺機能の問題は次の3点に分けられる。

i) 本症が euthyroid であるか否か。ii) 甲状腺機能失調があるとすれば一次的失調か二次的失調か。iii) 一次的失調とすれば, 本症の病態生理にそれがどのような関係を持つか。

この3段階の疑問を検討する方法とその限界についてまず歴史的にみると, 本症における甲状腺機能の問題は最初に Epstein (1917) による本症の発症病理に対する甲状腺機能障害による蛋白代謝障害説として注目された⁽⁴⁾。その根拠は血清 cholesterol の上昇, BMR の低下が hypothyroidism での所見と一致する点であつた。しかしこの説に基く thyroid 療法⁽⁵⁾は予期の効果をあげ得ず, Leiter (1931) 等⁽⁶⁾は上記異常所見の原因を他に求めた。十余年の空白の後 Peters & Man (1948)⁽⁷⁾により本症での血清 PBI 低下が報告され, 以後の研究はこの成績の成因解明にむけられた。1950年代における代表的な検討は, 甲状腺失調を否定し, 血清蛋白側に原因を求めた Recant & Riggs 説⁽⁸⁾と thyroxine 末梢代謝障害を認めた Rasmussen 説⁽⁹⁾の全く対立した見解であり, 後者は本症に下垂体・甲状腺系の失調を認めた点が注目される。この相反する成績について Kalant⁽¹⁰⁾は用いた症例の重症度を, 動物実験により指摘した。本症における hypothyroidism の有無という観点に立つこれ等の検討に対し, 一方 Starr (1954)⁽¹¹⁾は甲状腺 I¹³¹ 摂取率の上昇を認め, 近年 Hamolsky (1959)⁽¹²⁾は

I¹³¹-triiodothyronine 赤血球摂取率の上昇を指摘した。血清 PBI の低下とこれ等の報告との矛盾は, 本症における甲状腺機能の問題が thyroxine の末梢動態を含めた広義の甲状腺機能の異常の有無という観点で把握されるべきであることを示している。

今日血中遊離 thyroxine 量の直接測定はなお不能であり, 内分泌腺相互の協働特に副腎 Steroid と甲状腺ホルモンとの関係等不明の点が多い⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。しかし一方 Goldon⁽¹⁵⁾, Deiss⁽¹⁶⁾等により提示された血清蛋白の thyroxine 結合分画の研究は, 近年 Robbins⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾, Ingbar⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾, 田中⁽²²⁾⁻⁽²⁵⁾等により急速に進歩をとげた。

以上の文献的考察より, 今日の問題点は前述した3点の i), 本症が euthyroid であるか否かを現在用い得る方法により再検討することと考えられる。本論文の目的は本症において各種甲状腺機能検査を行い, thyroxine の血中動態および末梢代謝の検討を中心とする広義甲状腺の検討によつて, その成績の意義を解明することである。

第2章 検査対象および検査方法

第1節 検査対象

千葉大学病院小児科, 国立千葉病院小児科に入院したネフローゼ症候群患者13例, および東京厚生年金病院, 成田赤十字病院, 君津病院より5例血清のみ提供を受けた。慢性腎炎と診断されたものは除外した。(臨床成績表1)

第2節 各種甲状腺機能検査

- 1) 血清 PBI:Barker のアルカリ灰化法⁽²⁶⁾によつた。
- 2) 甲状腺 I¹³¹ 摂取率: 教室慣用法によつた⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾。
- 3) I¹³¹-triiodothyronine (T₃ と略す。) 赤血球摂取率: ほぼ Hamolsky 原法によつた⁽¹²⁾⁽²⁹⁾。
- 4) I¹³¹-I-thyroxine (T₄ と略す。) 血中半減期: I¹³¹-T₄ は一部 Abbott Laboratory, Oak Ridge,

表 1. Nephrotic Syndrome 臨床成績

| No. | 氏名 | 年令 | 性 | 体重 | 浮腫 | 腹水 | 血清蛋白 g/dl | A/G 比 | 血コレステロール mg/dl | 尿蛋白 g/日 | 尿赤血球 /視野 | 血圧 | 血清電解質 | | | 臨床 診断 |
|-----|----|----|---|------|-----|-----|--------------|----------|-------------------|-------------|-------------|--------|-------|------|-------|----------|
| | | | | | | | | | | | | | Na | K | Cl | |
| 1 | 中○ | 3 | ♂ | 15.0 | (+) | (+) | 4.0 | 0.3 | 258 | 0.2 33% | (-) | 115/65 | 126 | 4.75 | | N. S. |
| 2 | 鈴○ | 4 | ♂ | 20.0 | (+) | (+) | 4.2 | 0.18 | 480 | 4.8 30% | (±) | 118/56 | 132 | 5.5 | 100.7 | N. S. |
| 3 | 松○ | 5 | ♂ | 25.0 | (+) | (±) | 5.8 | 0.66 | 396 | 5.0 10% | (-) | 114/66 | 135 | 3.25 | 105.2 | N. S. |
| 4 | 山○ | 5 | ♂ | 19.2 | (+) | (+) | 5.2 | 0.65 | 350 | 3.2 10% | (±) | 106/54 | 134 | 4.90 | 103.5 | N. S. |
| 5 | 若○ | 7 | ♂ | 24.3 | (+) | (+) | 5.6 | 0.41 | 816 | 2.0 10% | (±) | 118/60 | 138 | 4.10 | 108.0 | N. S. |
| 6 | 立○ | 8 | ♂ | 22.0 | (+) | (+) | 5.0 | 0.44 | 972 | 9.0 20% | (±) | 92/48 | 136 | 4.55 | 105.2 | N. S. |
| 7 | 渡○ | 9 | ♀ | 25.0 | (+) | (+) | 5.6 | 0.55 | 356 | 8.0 8% | (±) | 108/56 | 136 | 3.7 | 112.4 | N. S. |
| 8 | 板○ | 11 | ♀ | 36.0 | (+) | (+) | 3.3 | 0.22 | 448 | 7.2 12% | (-) | 113/60 | 141 | 4.1 | 120.0 | N. S. |
| 9 | 根○ | 11 | ♀ | 36.5 | (+) | (+) | 4.3 | 0.35 | 580 | 14.0 28% | (-) | 118/62 | 138 | 3.6 | | N. S. |
| 10 | 林○ | 15 | ♂ | 49.0 | (+) | (+) | 6.8 | 0.7 | | 6.3 9% | (±) | 110/90 | 135 | 3.13 | 104.9 | N. S. |
| 11 | 岩○ | 3 | ♂ | 15.0 | (+) | (+) | 5.0 | 0.32 | 438 | 6.1 36% | (-) | 114/90 | 140 | 5.22 | | N. S. |
| 12 | 江○ | 14 | ♂ | 34.0 | (+) | (+) | 4.2 | 0.19 | 415 | 14.6 18% | (-) | 120/80 | 133 | 3.68 | | N. S. |
| 13 | 芝○ | 10 | ♂ | 36.5 | (+) | (+) | 4.2 | 0.4 | | 5.0 35% | (-) | 112/90 | 128 | 6.66 | 93.3 | N. S. |

Tennessee より入手 (20~40 $\mu\text{c}/\mu\text{g}$), 一部 Taurog 法⁽³⁰⁾により自製 (1~6 $\mu\text{c}/\mu\text{g}$), この約 50~100 μc を静注し, Sterling⁽³¹⁾, Rasmussen⁽⁹⁾ の方法にしたがい, 血中半減期をグラフより求めた。T₄ turnover rate は $Kt = \log 2/T^{1/2}$ ⁽⁹⁾ (T^{1/2}: 半減期。)

5) 血清 Cholesterol: Bloor 法変法⁽³²⁾によつた。

第 3 節 Thyroxine 代謝

Sterling, Rasmussen の方法にしたがい, thyroxine の distribution space (S. D), 体内甲状腺外有機ヨード量 (E. O. I.) および消費排泄される総有機ヨード量 [TI]_T を求めた。血中 I¹³¹-T₄ 消失曲線から, 理論的注入時 I¹³¹-T₄ count 数を求め A (count/cc) とする。静注した I¹³¹-T₄ 総 count 数を B (count) とすると,

$$S. D = B/A \times 1000 (l)$$

thyroxine space の有機ヨード濃度を PBI $\mu\text{g}/\text{dl}$ と仮定すると,

$$E. O. I. = P. B. I \times 10 \times S. D (\mu\text{g})$$

$$[TI]_T = E. O. I \times kt (\text{turnover rate})$$

第 4 節 I¹³¹Thyroxine の尿中, 便中排泄率

1) 尿中蛋白結合 I¹³¹-T₄ 排泄率: I¹³¹-T₄ 約 50 μc 静注後 24 時間尿を 3~6 日間蓄尿, 10% TCA (trichloro acetic acid) で蛋白を沈降, 5% TCA で 3 回洗滌し無機 I¹³¹ を除去後 radioactivity を計測, 静注量に対する % で示した⁽³³⁾。(scintillation counter, または well type Sc. C.)

無機 I¹³¹ = 総尿中 I¹³¹-蛋白結合 I¹³¹ (I¹³¹-T₄)

2) 便中 I¹³¹-T₄ 排泄: 教室の予備実験は既に報告⁽²⁸⁾。尿と同様 3~6 日蓄便, 蒸留水を加え homogenize し, その radioactivity を計測した。

第 5 節 血清 thyroxine 結合蛋白の分析

1) 試料: I¹³¹-T₃, I¹³¹-T₄ は Abbott Laboratory のものを使用 (20~40 $\mu\text{c}/\mu\text{g}$), T₄ 液は本大学病院にて作製 (200 $\mu\text{g}/10\text{cc}$...50% Propylen glycol)。血清 (採血分離後凍結保存) に対する添加量は,

i) I¹³¹-T₃, I¹³¹-T₄: radioactivity の減衰を考慮しつつ 1.5~2.0 $\mu\text{c}/$ 血清 1.5 cc の割合に添加。

ii) thyroxine 結合能の測定には, これに thy-

roxine 液を 2~2.2 μg/血清 1.5 cc の割合に添加した。2) Buffer: i) barital buffer, μ=0.05, pH=8.6 ii) tris maleate buffer, μ=0.13 pH=8.6 の 2 種を使用。3) 泳動法 A) 平面濾紙泳動: 標準条件⁽³⁴⁾ B) 連続濾紙泳動⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾: 九大式連続濾紙泳動装置を用い, barbbital buffer では 19mA/25cm 定電流, tris maleate buffer では後述する種々の条件を用いた。濾紙は東洋濾紙 No. 51 4) Autoradiograph の作製: 泳動後濾紙片を 100°C, 10 分乾燥, G. M. 管により濾紙の radioactivity を計測, X-ray film に密着 2~5 日後現像。5) 各 thyroxine 結合分画の radioactivity の測定: 濾紙片上の autoradiograph の黒化部に一致する部分について, i) 自動記録装置 (G. M. 管), ii) 細分した濾紙について well-type-scintillation counter, iii) 連続泳動の一部については分割試料採取 tube 毎に ii) と同様, 等の方法で radioactivity を測定。後濾紙を Amidoschwartz 10 B で 10 分染色。radioactivity を示す分画を同定した。6) thyroxine 結合能の測定: 連続泳動によつた。全濾紙片, TBG, Prealbumine の radioactivity をそれぞれ (B) (TBG) (TBPA) とすると

thyroxine binding prealbumin (TBPA) の

$$T_4 \text{ 結合能} = (A) \times (TBPA) / (B)$$

thyroxine binding globulin (TBG) の T₄ 結

$$\text{合能} = (A) \times (TBG) / (B)$$

ただし A: 血中総 T₄ 量 (PBI×1.53=内因性 T₄ 量)

第6節 TSH 負荷試験

Jafferries, の方法⁽³⁶⁾によつた。TSH 製剤は Pre-cilon で 100 Ms. u. 1 回/日×2 日筋注。前後の甲状腺 I¹³¹ 3 時間摂取率を測定した。

第3章 検査成績

第1節 各種甲状腺機能検査成績

1) 血清 PBI 値 (表 2, 図 1)

3 才~12 才のネフローゼ患児 12 例, 同一例における経過変動は後述する。測定値 2.6~5.0 μg/dl, 平均 3.7±0.6 μg/dl. 同年令対照 5.6~7.7 μg/dl. 平均値信頼限界 (95%) 6.2≤m≤6.9, 即ち本症患児では低下を認めた。

2) 甲状腺 I¹³¹ 摂取率 (表 3, 図 2)

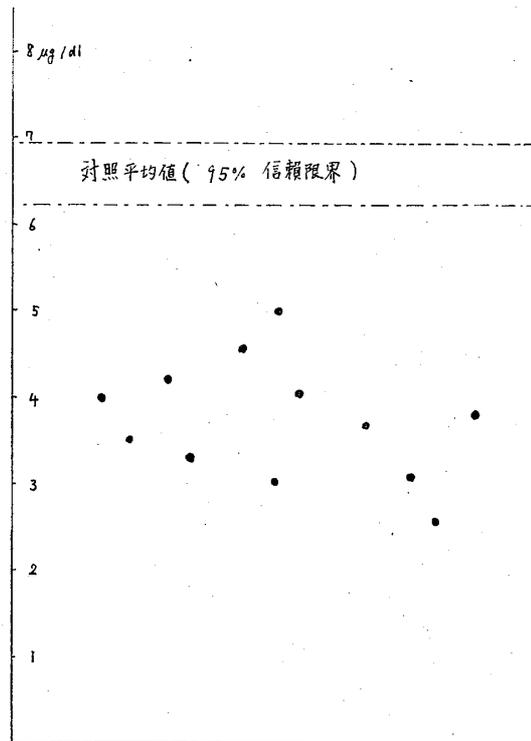
4 才~15 才の患児 6 例, 2 例は経過中 2 回測定。測定値 20.6~71.8%, 平均 41.2±14.4%, 同年令対照 81 例, 20.57≤m≤29.09, 本症患児では正常値上

表 2. 血清 PBI 値

| 対 照 | | | | Nephrose 症候群 | | | |
|-----|----|---|-----------|--------------|----|---|-----------|
| No. | 年令 | 性 | PBI μg/dl | No. | 年令 | 性 | PBI μg/dl |
| 1 | 4 | ♀ | 6.5 | 1 | 3 | ♂ | 4.0 |
| 2 | 7 | ♂ | 6.5 | 2 | 5 | ♂ | 3.7 |
| 3 | 9 | ♂ | 6.5 | 3 | 5 | ♂ | 3.3 |
| 4 | 10 | ♂ | 7.1 | 4 | 8 | ♂ | 5.0 |
| 5 | 10 | ♂ | 5.8 | 5 | 8 | ♂ | 3.6 |
| 6 | 10 | ♂ | 6.5 | 6 | 9 | ♀ | 2.6 |
| 7 | 10 | ♀ | 7.2 | 7 | 11 | ♀ | 3.0 |
| 8 | 11 | ♂ | 5.6 | 8 | 12 | ♀ | 3.1 |
| 9 | 11 | ♀ | 6.2 | 9 | 13 | ♀ | 3.5 |
| 10 | 12 | ♂ | 6.4 | 10 | 15 | ♀ | 4.6 |
| 11 | 13 | ♂ | 7.7 | 11 | 14 | ♂ | 4.1 |
| 12 | 13 | ♂ | 6.3 | 12 | 10 | ♂ | 4.2 |
| 13 | 13 | ♂ | 6.7 | | | | |

平均 6.2≤m≤6.9

図 1. 血清 PBI.



限または異常高値が認められた。

3) I¹³¹-T₃ (triiodothyronine) 赤血球摂取率 (表 4, 図 3)

5~14 才患児 10 例, 測定値 18.6~32.1%, 平均 23.6±3.7%, 教室対照 82 例, 10.0~17.0%, すなわち本症患児では全例に異常高値が認められた。

表 3. I^{131} Thyroidal Up-take (Nephrotic Patient)

| 氏名 | 年齢 | 性 | 血清 PBI | I^{131} -Up-take %/24h. |
|------|----|---|--------|---------------------------|
| 中 ○ | 4 | ♂ | 4.0 | 20.6 |
| 曾 ○ | 6 | ♀ | 3.8 | 43.3 |
| 板 ○ | 11 | ♀ | 3.1 | 71.8 |
| 根 ○ | 11 | ♀ | 4.3 | 42.7 |
| 鈴 ○ | 4 | ♂ | 4.4 | 43.7 |
| 3ヶ月後 | 4 | ♂ | 4.4 | 41.1 |
| 江 ○ | 14 | ♂ | 4.1 | 42.3 |
| 3ヶ年後 | 14 | ♂ | 4.9 | 24.4 |

教室対照平均 22.3%
 平均値信頼限界 $24.07 \geq m \geq 20.57$
 (81例) $p=0.95$

図 2. 甲状腺 I^{131} 摂取率

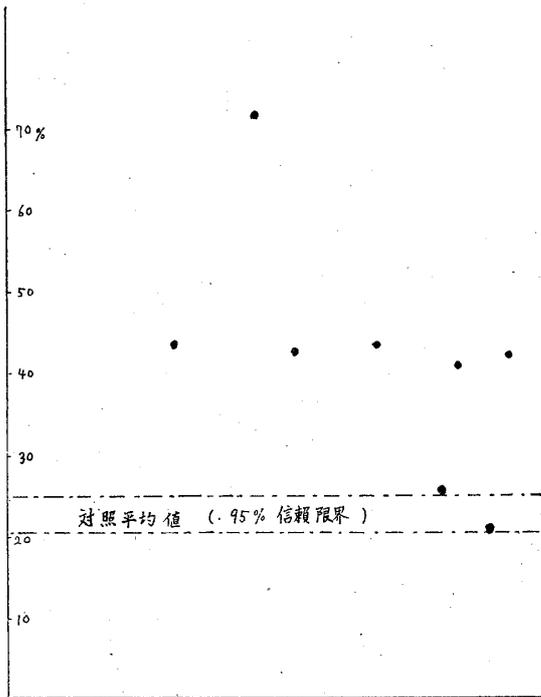
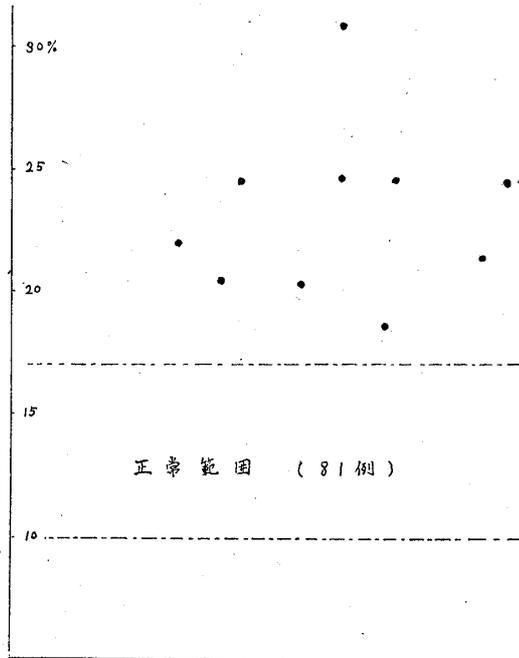


表 4. I^{131} -T₃ 赤血球摂取率

| 年齢 | 性 | 血清 PBI | I^{131} -T ₃ Rcu |
|----|---|--------|-------------------------------|
| 7 | ♂ | 5.0 | 24.2 |
| 8 | ♂ | 3.6 | 20.6 |
| 5 | ♂ | 2.6 | 32.1 |
| 5 | ♂ | 3.3 | 24.8 |
| 8 | ♀ | 2.6 | 21.8 |
| 11 | ♀ | 3.1 | 21.2 |
| 11 | ♀ | 4.3 | 24.5 |
| 9 | ♀ | — | 18.6 |
| 14 | ♂ | 4.1 | 24.6 |
| 10 | ♂ | 4.2 | 20.6 |

正常値 10.0~17.0%

図 3. I^{131} -triiodothyronie 赤血球摂取率



4) 本症臨床経過に伴う血清 PBI, I^{131} -T₃ 赤血球摂取率の変動 (図 4)

本症患児 4 例について検討, 図 4 に示す如く臨床経過の改善に伴い (血清蛋白の増加, A/G 比の上昇), 血清 PBI は上昇し I^{131} -T₃ 赤血球摂取率は低下し, いずれも正常に復する傾向を認めたが, 両値の変動には明らかな量的相関は認められなかつた。

5) I^{131} -T₄ (thyroxine の血中半減期)

3~11 才の本症患児 9 例, 測定値 3.1 日~7.1 日,

平均 4.5 日, 対照 13 例 (同年令) 平均 95% 信頼限界 $5.1 \leq m \leq 6.1$ 日, 範囲 4.1 日~6.8 日, すなわちやや短縮傾向を認めた。

6) 血清 Cholesterol

患児 8 例 29 回の測定では 266~1008 mg/dl, 平均 465 mg/dl で明かな上昇を認めた。

第 2 節 Thyroxine 代謝成績 (表 5, 6)

本症患児 4 例, 同年令対照 13 例の成績を示す。

i) thyroxine space (S. D.): 測定値 0.197~0.264 l/kg. 平均 0.22 l/kg, 対照平均 $0.159 \leq m \leq 0.219$ l/kg でやや増大傾向を認めた。

ii) 甲状腺外体内有機ヨード量 (E. O. I): 測

図4. $I^{131}T_3$ 赤血球摂取率の変動 (PBI, A/G 比との相関)

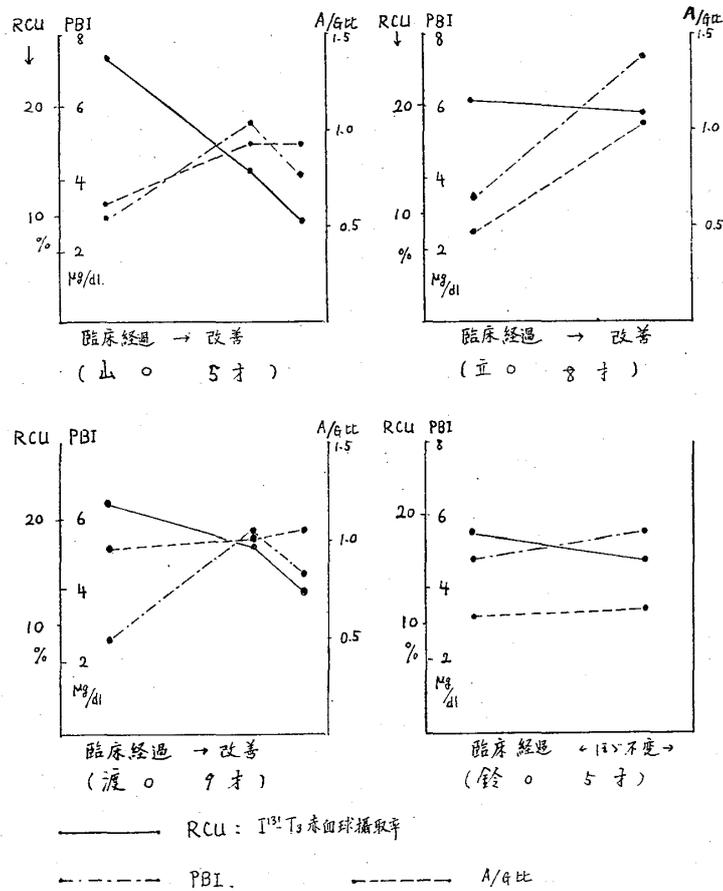


表5. Thyroxine 代謝 (正常4才~13才)

| No. | 氏名 | 年令 | 性 | 体重 | PBI | $T^{1/2}$ | Kt | S. D. | S. D./kg | EOI | EOI/kg | TI_T | TI_T/kg |
|-----|-----|----|---|------|-----|-----------|-------|-------|----------|-------|--------|--------|-----------|
| 6 | 根 〇 | 4 | ♀ | 10.0 | 6.5 | 4.1 | 16.90 | 2.32 | 23.2 | 150.6 | 15.06 | 25.5 | 2.55 |
| 7 | 中 〇 | 7 | ♂ | 18.7 | 6.5 | 6.5 | 10.66 | 3.90 | 20.9 | 252.9 | 13.52 | 32.4 | 1.73 |
| 8 | 橋 〇 | 9 | ♂ | 22.8 | 6.4 | 6.3 | 11.00 | 5.99 | 26.3 | 383.1 | 16.80 | 42.1 | 1.85 |
| 9 | 金 〇 | 10 | ♀ | 25.0 | 7.2 | 6.1 | 11.36 | 5.05 | 20.2 | 354.8 | 14.19 | 40.3 | 1.61 |
| 10 | 山 〇 | 10 | ♂ | 31.5 | 5.8 | 5.5 | 12.60 | 7.37 | 23.4 | 428.0 | 13.58 | 53.9 | 1.71 |
| 11 | 森 〇 | 10 | ♂ | 23.6 | 6.5 | 5.2 | 13.32 | 6.50 | 27.5 | 422.9 | 17.91 | 56.3 | 2.39 |
| 12 | 富 〇 | 11 | ♀ | 29.3 | 7.2 | 5.6 | 12.37 | 4.66 | 15.9 | 335.9 | 14.87 | 53.9 | 1.84 |
| 13 | 増 〇 | 11 | ♂ | 26.8 | 5.6 | 5.4 | 12.83 | 5.36 | 11.2 | 300.4 | 11.20 | 38.5 | 1.44 |
| 14 | 長 〇 | 11 | ♀ | 23.8 | 6.2 | 5.1 | 13.58 | 6.73 | 17.5 | 417.3 | 17.53 | 56.7 | 2.38 |
| 15 | 橋 〇 | 12 | ♂ | 31.0 | 6.4 | 5.7 | 12.15 | 6.90 | 14.3 | 441.9 | 14.25 | 53.7 | 1.73 |
| 16 | 富 〇 | 13 | ♀ | 31.0 | 7.7 | 6.8 | 10.19 | 6.40 | 15.9 | 493.1 | 15.90 | 50.3 | 16.2 |
| 17 | 田 〇 | 13 | ♂ | 32.0 | 6.3 | 5.6 | 12.37 | 7.20 | 14.2 | 453.9 | 14.18 | 56.2 | 1.75 |
| 18 | 国 〇 | 13 | ♂ | 38.0 | 6.9 | 4.5 | 15.40 | 6.08 | 11.0 | 419.6 | 11.04 | 64.6 | 1.70 |

平均値信頼限界 (95%)

PBI: $6.2 \leq m \leq 6.9$ $T^{1/2}$: $5.1 \leq m \leq 6.1$ EOI/kg: $13.34 \leq m \leq 15.90$

TI_T/kg : $1.65 \leq m \leq 2.80$

表 6. Thyroxine 代謝 (Nephrotic Patient)

| 氏 名 | 年 令 | 性 | PBI μg/dl | T ^{1/2} 日 | Kt % | S. D. 1 | EOI μg | EOI×k μg/日 | S. D. kg | EOI | EOI | EOI×k | EOI×k |
|------------------------------------|-----|---|--------------|-----------------------|---------|------------|-----------|---------------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | | | | | | | | | | kg | S. A. | kg | S. A. |
| 渡 〇 | 9 | ♀ | 3.5 | 3.1 | 22.4 | 7.14 | 249.9 | 56.0 | 26.4 | 9.3 | 260.3 | 2.1 | 58.9 |
| 松 〇 | 5 | ♂ | 3.7 | 5.5 | 12.6 | 3.52 | 132.1 | 16.7 | 20.4 | 7.5 | 181.0 | 0.95 | 22.9 |
| 板 〇 | 11 | ♀ | 3.1 | 4.5 | 15.4 | 7.3 | 226.1 | 34.9 | 17.7 | 5.5 | 174.1 | 0.85 | 26.8 |
| 根 〇 | 11 | ♀ | 4.6 | 4.3 | 16.4 | 8.8 | 387.2 | 42.4 | 23.5 | 10.3 | 317.4 | 1.67 | 51.5 |
| 平 均 | | | 3.7 | 4.4 | 15.6 | 6.7 | | | 22.0 | 8.2 | 232.3 | 1.39 | 39.9 |
| 対照平均値信頼限界 (4~13才 18例) p=0.95 | | | 6.2 } | 5.1 } | | | | | | 13.34 } | 365.3 } | 1.65 } | 43.3 } |
| | | | 6.9 | 6.1 | | | | | | 15.90 | 446.7 | 2.80 | 57.7 |
| 低下の有無 | | | (+) | (+) | | | | | | (+) | (+) | (±) | (±) |

定値 5.5~10.3 μg/kg, 174.1~317.4 μg/m². 平均値 8.2 μg/kg, 232.2 μg/m², 対照平均 13.34 ≤ m ≤ 15.90 μg/kg, 365.3 ≤ m ≤ 446.7 μg/m² で E. O. I は著明減少を認めた。

iii) thyroxine の末梢消費および排泄総量
(〔TI〕_T)

0.85~2.1 μg/kg., 22.9~58.9 μg/m², 平均 1.39 μg/kg, 37.9 μg/m², 対照平均 1.65 ≤ m ≤ 2.80 μg/kg, 43.3 ≤ m ≤ 57.7 μg/m² で本症患者ではやや減少を認めた。

第 3 節 I¹³¹-T₄ の尿中, 便中排泄 (表 7)

1) 尿中総 I¹³¹ 排泄率: 以下成績は静注 I¹³¹-T₄ 量に対する % で示す。教室対照例 10 例平均 20.4% /3 日, これと同条件 (scintillation counter による) で測定した本症患者 3 例の成績は 15.6~26.0% 平均 21.8%/3 日で著明な差を認めなかつた。

2) 尿中蛋白結合 I¹³¹-T₄ 排泄率

本症患者 11 例, well-type scintillation counter による測定 8 例, 2.3%/6 日~9.1%/3 日, 6 日間平均 3.6%, Scintillation counter を用いたもの 3 例,

表 7. I¹³¹-Thyroxine 尿便中排泄 (3~6 日)

| No. | 氏 名 | 年 令 | 性 | PBI μg/dl | 尿 量 /日 | 尿蛋白 g/日 | 尿 中 Total-I ¹³¹ % | 尿 中 PBI ¹³¹ % | 便 中 Total-I ¹³¹ % | 測定法 |
|----------------------|-----|-----|---|--------------|-----------|------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------|
| 2 | 鈴 〇 | 4 | ♂ | | 170 | 3.4 | 21.7 (3 日) | 9.1 (3 日) | 6.5 (3 日) | W. Sc |
| 5 | 若 〇 | 7 | ♂ | 5.0 | 250 | 1.0 | 30.7 (//) | 7.3 (//) | | // |
| 10 | 林 〇 | 15 | ♂ | 4.6 | 1500 | 9.0 | 26.5 (6 日) | 8.3 (6 日) | 28.5 (6 日) | // |
| 8 | 板 〇 | 12 | ♀ | 3.1 | 800 | 0.8 | 21.7 (//) | 2.3 (//) | 14.8 (//) | // |
| 9 | 根 〇 | 11 | ♀ | 4.3 | 1000 | 1.0 | 20.5 (//) | 3.3 (//) | 6.2 (//) | // |
| 4 | 山 〇 | 5 | ♂ | 3.3 | 900 | 1.8 | 16.9 (//) | 2.5 (//) | 8.4 (//) | // |
| 5 | 若 〇 | 8 | ♂ | 5.0 | 250 | 0.5 | 9.8 (//) | 1.9 (//) | 16.0 (//) | // |
| 7 | 渡 〇 | 9 | ♂ | 2.6 | 450 | 4.5 | 7.3 (//) | 3.5 (//) | 28.9 (//) | // |
| 平 均 | | | | | | | 17.1 (6 日) | 3.6 (6 日) | 17.1 (6 日) | |
| 1 | 中 〇 | 3 | ♂ | 4.0 | 450 | >0.1 | 23.9 (3 日) | 0.32 (3 日) | | Sc |
| 8 | 板 〇 | 11 | ♀ | 3.1 | 600 | 1.2 | 15.6 (//) | 2.7 (//) | | Sc |
| 9 | 根 〇 | 17 | ♀ | 4.3 | 1500 | 3 | 26.0 (//) | 11.0 (//) | | Sc |
| 平 均 | | | | | | | 21.8 (3 日) | 4.7 (3 日) | | |
| 教室対照 (10 例) 平均/3日 | | | | | | | 20.4 (3 日) | 0 | 17.5 (3 日) | Sc |

W. Sc.: Well type Sc Sc: Scintillation. Counter.

0.32~11.0%/3日, であつた。尿蛋白量との間には明かな量の相関は認められなかつたが, きわめて尿蛋白の少い例では低値が認められた。

3) 便中 $I^{131}\text{-T}_4$ 排泄率: 患児7例について well-type scintillation counter を用い, 6日間蓄便について測定 6.2~28.9%, 平均 17.1%/6日であつた。下痢便の者2例, 便秘傾向の者4例で, 6日蓄便でも便量は個体差が大きく, 成績もばらつきが大であつた。対照同年令児10例, scintillation counter を用い測定。平均値 17.5%/3日であつた。

第4節 血清, 尿蛋白の thyroxine 結合分画分析

1) $I^{131}\text{-T}_3, I^{131}\text{-T}_4$ 添加血清の泳動。

(tracer dose の添加)

諸家の成績と同じく, barbitartar buffer で TBG (thyroxine binding globulin), Albumin 分画, tris-maleate buffer で TBPA (thyroxine binding prealbumin) 分画に活性を認めた。(図5), $I^{131}\text{-T}_3$ 添加血清の泳動では, tris maleate buffer でも TBPA 分画の活性は認められなかつた。(図6)

2) 平面泳動による thyroxine 結合分画の分析

$I^{131}\text{-T}_4$ tracer dose, および $I^{131}\text{-T}_4$ (同量)+thyroxine 1.2 μg /血清 1 ml の2種濃度 thyroxine 添加血清について, barbital および tris-maleate buffer により泳動を行い, 各分画の radioactivity を比較した。(図7) 測定値は総活性に対する%で示す。対照3例, 本症患児3例, 内症例江○につい

ては重症期およびやや改善した時期の両期血清を分析した。

データの分析(表8, 9): 各泳動法による測定値の比較。略語: ネフローゼ血清を n. s., barbital, $I^{131}\text{-T}_4$ tracer dose の場合を Bar D, T_4 飽和量の場合 Bar C, 同様に tris-maleate の場合 Tris D., Tris C と表わす。

i) Bar C-Bar D の比較

a) 正常, n. s. 共に T_4 高濃度で Albumin 活性増大。

b) したがつて TBG の割合減少。

TBG については Albumin の濾紙への吸着による影響, Albumin については2次担体であることより, i) のデータは意味が少い。

ii) Tris D-Bar D

a) Tris D で TBPA 活性出現。正常 n. s. の差はない。

b) TBG/Albumin 比は両泳動で差がない。したがつて Tris D での TBPA は, Bar D での Albumin, TBG の両者から由来すると考えられる。

iii) Tris C-Bar C.: Tris C/Bar C 値をみると, (図8)

a) TBPA が Tris C で出現, 正常 $>n. s.$

b) Albumin 活性: 正常 0.25~0.36 $<n. s.$ 0.78~1.74.

c) TBG 活性: 正常 0.53~0.78, n. s. 0.55~0.87

表8. Thyroxine 結合蛋白の分析 (対照)

| 氏名 | T. P. A/G 比 | $I^{131}\text{-T}_4$ $\mu\text{g}/\text{cc}$ | 泳動法 | P % | A % | T % | P+T/A | T/A | P/T | P/A | | P | A | T |
|-------|--------------|--|------|------|------|------|-------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| F. O. | 6.8 (12) | 0.24 | Bar | — | 32.3 | 67.1 | — | 2.08 | — | — | B-conc/B-dil | | 2.0 | 0.41 |
| | | 1.2 | Bar | 4.0 | 64.7 | 27.7 | 0.49 | 0.43 | 0.14 | 0.06 | T-d/B-d | | 0.44 | 0.50 |
| | | 0.24 | Tris | 50.5 | 14.2 | 33.6 | 5.92 | 2.37 | 1.50 | 3.55 | T-c/B-d | | 0.25 | 0.64 |
| | | 1.2 | Tris | 63.8 | 16.0 | 17.7 | 5.09 | 1.10 | 3.60 | 3.99 | T-c/T-d | 1.26 | 1.13 | 0.53 |
| H. O. | 7.2 (133) | 0.24 | Bar | — | 15.9 | 83.5 | — | 5.25 | — | — | B-c/B-d | | 3.56 | 0.53 |
| | | 1.2 | Bar | 1.0 | 54.8 | 44.1 | 0.82 | 0.80 | — | — | T-d/B-d | | 0.69 | 0.60 |
| | | 0.24 | Tris | 37.6 | 10.9 | 50.0 | 8.04 | 4.59 | 0.75 | 3.45 | T-c/B-c | | 0.36 | 0.53 |
| | | 1.2 | Tris | 53.5 | 19.5 | 23.3 | 3.94 | 1.10 | 2.30 | 2.75 | T-c/T-d | 1.42 | 1.79 | 0.47 |
| S. O. | 7.0 (1.1) | 0.24 | Bar | — | 46.8 | 49.5 | — | 1.06 | — | — | B-c/B-d | | 1.53 | 0.49 |
| | | 1.2 | Bar | 0.7 | 71.6 | 24.4 | 0.35 | 0.34 | 0.03 | 0.01 | T-d/B-d | | 0.24 | 0.57 |
| | | 0.24 | Tris | 55.4 | 13.4 | 28.1 | 6.23 | 2.10 | 1.97 | 4.13 | T-c/B-c | | 0.30 | 0.57 |
| | | 1.2 | Tris | 58.7 | 21.4 | 16.7 | 3.52 | 0.78 | 2.74 | 2.99 | T-c/T-d | 1.06 | 1.60 | 0.59 |

Bar: Barbital Buffer p. H. 8.6 $\mu=0.05$

Tris: Tris-malcate Buffer p. H 8.6 $\mu=0.13$

$I^{131}\text{-T}_4$: Abbott Lab.

P: Prealbumin 分画活性

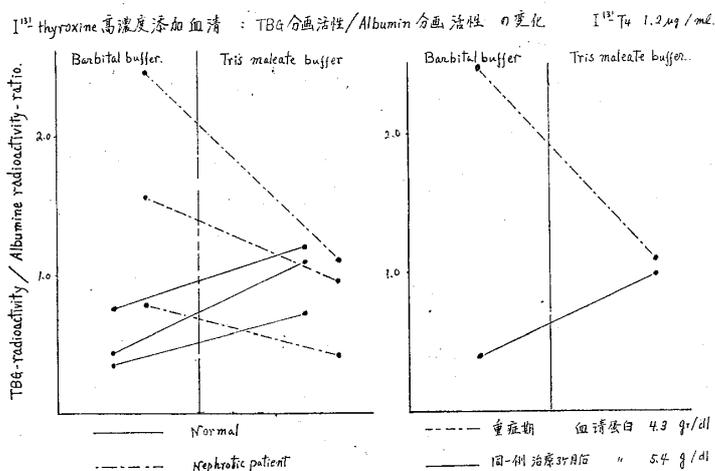
A: Albumin // //

T: Thyroxine Biading Grabulin // //

表 9. Thyroxine 結合蛋白の分析 (Nephrotic Patient)

| 氏名 | T. P. A/G 比 | ¹³¹ I-T ₄ μg/cc | 泳動法 | P % | A % | T % | P+T/A | T/A | P/T | P/A | | P | A | T |
|-----------------|---------------|---------------------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| I. O. | 5.0 (0.32) | 0.24 | Bar | — | 33.1 | 55.0 | — | 1.66 | — | — | B-conc/B-dil | | 1.52 | 0.75 |
| | | 1.2 | Bar | 0.6 | 50.4 | 41.4 | — | 0.82 | — | — | T-d/B-d | | 0.43 | 0.71 |
| | | 0.24 | Tris | 44.7 | 14.3 | 38.9 | 5.88 | 2.72 | 1.15 | 3.13 | T-c/B-c | | 0.87 | 0.46 |
| | | 1.2 | Tris | 23.7 | 43.8 | 18.4 | 0.96 | 0.42 | 1.29 | 0.54 | T-c/T-d | 0.53 | 3.06 | 0.47 |
| N. O. | 4.6 (0.4) | 0.24 | Bar | 3.2 | 14.0 | 82.9 | 6.15 | 5.80 | — | 0.35 | B-c/B-d | | 2.67 | 0.70 |
| | | 1.2 | Bar | 1.4 | 37.4 | 57.8 | 1.58 | 1.55 | — | — | T-d/B-d | | 0.64 | 0.62 |
| | | 0.24 | Tris | 39.5 | 9.0 | 51.5 | 10.11 | 5.72 | 0.77 | 4.39 | T-c/B-c | | 0.78 | 0.62 |
| | | 1.2 | Tris | 34.6 | 29.0 | 31.9 | 2.29 | 1.10 | 1.08 | 1.19 | T-d/P-d | 0.86 | 3.22 | 0.62 |
| E. O. (重症期) | 4.3 (0.28) | 0.24 | Bar | — | 11.5 | 88.5 | — | 7.7 | — | — | B-c/B-d | | 1.96 | 0.74 |
| | | 1.2 | Bar | 7.6 | 22.5 | 65.5 | 3.25 | 2.91 | 0.12 | 0.34 | T-d/B-d | | 0.87 | 0.71 |
| | | 0.24 | Tris | 24.8 | 10.0 | 63.1 | 8.79 | 6.31 | 0.39 | 2.48 | T-c/B-c | | 1.74 | 0.55 |
| | | 1.2 | Tris | 19.1 | 39.1 | 35.9 | 1.41 | 0.92 | 0.54 | 0.49 | T-c/T-d | 0.77 | 3.91 | 0.57 |
| E. O. (中等症期) | 5.4 (0.77) | 0.24 | Bar | — | 28.3 | 66.5 | — | 2.35 | — | — | B-c/B-d | | 2.07 | 0.37 |
| | | 1.2 | Bar | 6.9 | 58.5 | 24.5 | 0.54 | 0.42 | 0.28 | 0.12 | T-d/B-d | | 0.41 | 0.55 |
| | | 0.24 | Tris | 49.9 | 11.5 | 36.8 | 7.54 | 3.20 | 1.37 | 4.34 | T-c/B-c | | 0.33 | 0.78 |
| | | 1.2 | Tris | 57.3 | 19.5 | 19.1 | 3.92 | 0.98 | 3.00 | 2.94 | T-c/T-d | 1.15 | 1.70 | 0.52 |

図 8. Thyroxine 結合蛋白の分析 (泳動法による比較)



d) TBG/Albumin 比: Bar C→Tris C で i) n. s. では全例減少し, ii) 正常では全例増大, iii) 症例江○では軽快期に正常と同様の増大傾向を示した。

両泳動とも, TBG の結合 T₄ 量は飽和されており変動はない, Albumin は 2 次担体であり, したがってその T₄ 結合量は TBPA の T₄ 結合能に支配される。したがって a) b) d) の成績は, いずれも n. s. における TBPA の T₄ 結合能の減少を示すものと考えられる。

iv) Tris D-Tris C (図 9)

各分画について, Tris C/Tris D 値を見ると,

a) TBPA: 正常 1.06~1.42 > n. s. 0.53~0.86

b) Albumin: 正常 1.13~1.79 < n. s. 3.06~3.91.

c) TBG: 正常 0.47~0.59, n. s. 0.47~0.62.

すなわち TBPA の T₄ 結合能は, n. s. において相対的に低下を認めた。症例江○の軽快期成績は, 正常と同様の傾向を示した。

3) 連続濾紙泳動による thyroxine 結合蛋白の分析

i) ¹³¹I-T₄ tracer dose 添加血清の泳動 (図 10, 11)

正常対照 2 例, 本症患者 4 例について, barbitol buffer により泳動した。(表 10)。正常・患者血清

図9. Thyroxine 結合蛋白の分析 (I¹³¹-thyroxine 添加濃度の変化による比較)

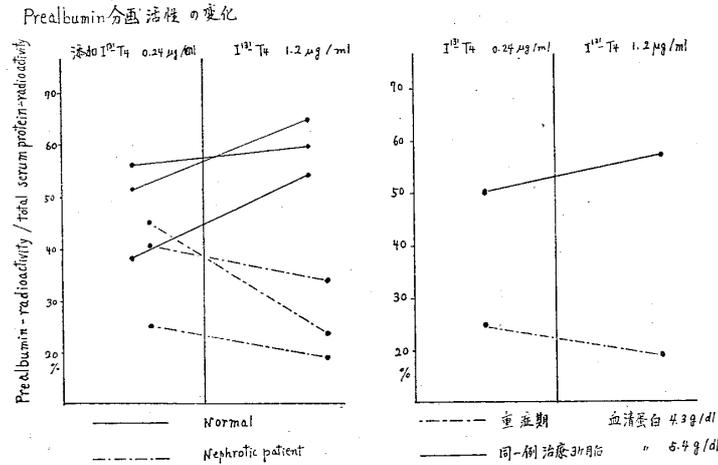


表10. 連続濾紙泳動による血清蛋白の分析 (対照及び Nephrose)

1) ¹³¹I-T₄ tracer Dose 添加

| | Total Protein gm/dl | TBPA % | AI % | TBG % |
|-------|---------------------|--------|------|-------|
| 対 照 1 | 6.8 | 3.0 | 14.4 | 79.8 |
| 対 照 2 | 7.4 | 4.5 | 30.6 | 64.9 |
| 立 〇 | 5.0 | 3.2 | 21.3 | 73.3 |
| 江 〇 | 4.6 | 3.9 | 23.6 | 72.5 |
| 山 〇 | 4.7 | 1.6 | 11.1 | 87.3 |
| 田 〇 | 3.3 | 4.6 | 23.1 | 72.3 |

2) ¹³¹I-T₄+T₄ 高濃度添加

| | Total Protein gm/dl | 添加 T ₄ µg/dl | TBPA % | AI % | TBG % |
|-------|---------------------|-------------------------|--------|------|-------|
| 対 照 1 | 6.8 | 110 | 2.4 | 62.1 | 32.3 |
| 対 照 2 | 7.2 | 120 | 1.2 | 73.1 | 25.4 |
| 対 照 3 | 7.6 | 120 | 6.2 | 65.7 | 29.1 |
| 関 〇 | 5.5 | 153 | 28.5 | 62.7 | 8.8 |
| 香 〇 | 6.0 | 160 | 39.0 | 39.1 | 21.9 |
| 山 〇 | 4.7 | 125 | 37.7 | 53.7 | 8.5 |
| 田 〇 | 3.3 | 125 | 45.6 | 36.7 | 9.8 |

Barbital Buffer: pH 8.6 $\mu=0.05$ 19 mA 定電圧/25cm
Radioactivity 計測: Well type Scintillation Counter.

ともに微量の TBPA 活性が認められ、その出現程度には著明な差がなかった。この実験では症例山〇以外は採取 tube の radioactivity を計測したが、Albumin に相当する tube に TBG が混入するのを完全にさけることは困難であつた。症例山〇および以後の実験では、Autoradiograph に locate した分画について、濾紙を細片とし計測した。

ii) TBG の T₄ 結合能 (表11)

正常対照3例、本症患者2例につき、連続濾紙泳動 (barbital buffer) で測定。本症患者では著明低値を認めた。

iii) TBPA の thyroxine 結合能の検討 (表10, 図12, 13)

正常対照3例、本症患者4例について ii) と同様

表11. Thyroxine 結合能の測定法

- 血清 100 cc + ¹³¹I-T₄ 100 µg 以上添加
- 泳動
 - 逆流泳動 (Robbins)
 - 懸垂型 (田 中)
 - 連続泳動 (教 室)
- Total-¹³¹I-Count
TBP-¹³¹I-Count } 計 測
- T₄ 結合能

$$= \frac{\text{TBP-Count}}{\text{Total-Count}} \times \text{総血清 T}_4 \text{量/dl}$$
 血清 T₄ 量 = 添加 T₄ 量 + PBI × 1.53

| | 性 | 年齢 | T ₄ -結 合 能 |
|-------|---|----|-----------------------|
| 対 照 | ♂ | 30 | 38.7 µg/dl |
| 〃 | ♂ | 11 | 33.0 〃 |
| n. s. | ♂ | 52 | 11.5 〃 |
| n. s. | ♂ | 39 | 13.2 〃 |
| 対 照 | ♂ | 13 | 3.78 〃 |

n. s. = Nephrotic Syndrome

に測定。高濃度 thyroxine 添加時の TBPA 活性は、平面 tris-maleate 泳動とは逆に本症患者において著明高値を認めた。

iv) tris-maleate buffer による連続濾紙泳動
本泳動では、TBG は分離されたが TBPA と albumin の活性を分離することはできなかつた。試みた泳動条件は 17 mA, 19 mA/25 cm 定電流、および 440 Volt, 360 Volt/45 cm の定電圧の 4 種である。この理由は後で考察する。以下のデータは 440 Volt/45 cm 定電圧の成績を示した。

4) 高濃度 thyroxine 添加血清の各種泳動による分析。

正常 1 例、本症 3 例の血清に 120~160 μg/dl の thyroxine を添加、連続泳動 barbital, tris-male-

ate, 平面泳動 tris-maleate および 2 例に barbital の各種泳動を行ない、各分画活性 (%) を比較した。成績は表 12 に示す。

5) 血清および尿蛋白の分析 (表 13, 図 14, 15)
同一患者の血清および濃縮尿 (50% アラビヤゴムによる) に 2 種濃度の thyroxine を添加し, barbital, tris-maleate buffer による平面泳動を行なつた。尿中に TBPA および TBG の排泄を認めた。

第 5 節 TSH 負荷試験 (表 15)

正常対照 4 例、本症患者 6 例 (内 2 例は経過を追つて再検) について測定した。対照に較べ、本症患者での成績は不足であつた。また症例鈴〇では軽快期に反応性の上昇を認めた。

表 12. ¹³¹I-T₄+T₄ 高濃度添加血清の各種泳動法による分析

| 対照 (I) T. P=6.8 gm/dl | TBPA % | Al % | TBG % | 関 ○ TBPA | T. P=5.0 gm/dl AI | TBG |
|-----------------------|--------|------|-------|--------------------|-------------------|------|
| 平面 Barbital | (71.7) | | 27.7 | 0 | 75.5 | 24.5 |
| 平面 Tris-Maleate | 35.1 | 40.8 | 24.1 | 57.1 | 32.4 | 10.5 |
| 連続 Barbital | 2.4 | 62.1 | 32.3 | 28.5 | 62.7 | 8.8 |
| 連続 Tris-Maleate | (78.1) | | 21.9 | (89.4) | | 10.6 |
| 香 ○ T. P=6.0 gm/dl | | | | 山 ○ T. P=4.7 gm/dl | | |
| 平面 Tris-Maleate | 23.9 | 38.6 | 28.6 | 30.1 | 47.4 | 22.5 |
| 連続 Barbital | 39.0 | 39.1 | 21.9 | 37.7 | 53.7 | 8.5 |
| 連続 Tris-Maleate | (75.5) | | 24.5 | (88.9) | | 11.0 |

表 13. 血清及び尿中 Thyroxine 結合蛋白の分析 (Nephrotic Patient)

| | T. P (A/G 比) | ¹³¹ I-T ₄ μg/cc | 泳動法 | P | A | T | P+T/A | T/A | P/T | P/A | P | A | T |
|-----|--------------|---------------------------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------------|------|------|
| | | | | % | % | % | | | | | | | |
| 血 清 | 5.0 (0.32) | 0.24 | Bar | — | 33.1 | 55.0 | — | 1.66 | — | — | B-conc/B-d | 1.52 | 0.75 |
| | | 1.2 | Bar | 0.6 | 50.4 | 41.4 | — | 0.82 | — | — | T-d/B-d | 0.43 | 0.71 |
| | | 0.24 | Tris | 44.7 | 14.3 | 38.9 | 5.85 | 2.92 | 1.15 | 3.13 | T-c/B-c | 0.87 | 0.46 |
| | | 1.2 | Tris | 23.7 | 43.8 | 18.4 | 0.96 | 0.42 | 1.29 | 0.54 | T-c/T-d | 0.53 | 3.06 |
| 尿 | 3.2 (1.59) | 0.24 | Bar | — | 11.2 | 88.8 | — | 7.93 | — | — | B-c/B-d | 2.97 | 0.98 |
| | | 1.2 | Bar | — | 31.0 | 69.0 | — | 2.23 | — | — | T-d/B-d | 1.13 | 0.95 |
| | | 0.24 | Tris | 2.7 | 12.7 | 84.8 | 6.89 | 6.68 | 0.03 | 0.21 | T-c/B-c | 0.78 | 0.91 |
| | | 1.2 | Tris | 12.7 | 24.2 | 63.1 | 3.47 | 2.61 | 0.20 | 0.52 | T-c/T-d | 4.7 | 1.91 |

P=Prealbumin 分画 ¹³¹I 活性

Al=Albumin // //

T=Thyroxine binding Globulin // //

¹³¹I-Thyroxine=Abbott.

尿蛋白: 12% (末吉)→濃縮→3.29 g/dl

特に肝における thyroxine gluconate の形成と thyroxine 腸肝循環は重要な問題として注目されており⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾、本症における thyroxine 代謝にも肝の機能異常が関係する可能性があると思われる。

2) Hypothalamus は末梢代謝の影響を受けて下垂体の TSH 産生を調節すると考えられる⁽⁴¹⁾。以上の2点を充分考慮することは困難であり、その為 1) については個々の組織差を無視した総括的な thyroxine 末梢代謝の観点から検討を行ない、2) については常識的に Hypothalamus の原発的傷害はないものとみなして検討の対象としなかつた。

i) Thyroxine 末梢代謝の検討

本症における thyroxine 末梢代謝については Recant & Riggs⁽⁶⁾は障害を否定し、Starr⁽¹¹⁾は障害の可能性を示唆し、(Somatic hypothyroidism)、Rasmussen⁽⁹⁾は理論的にこれを認めて tissue hypothyroidism の概念を提唱し、Kalant⁽¹⁰⁾は動物実験により蛋白尿との関連性を認めた。Rasmussen の成績に対する批判は、1) 理論値であること、2) 少数例 (3例) の成績であることの2点である。

まず Rasmussen の方法を追試し、毎日 turnover される甲状腺ホルモン量 ($[TI]_T$) を求め、正常に比しやや減少の成績を得た。これは Rasmussen の成績と一致する。甲状腺外体内有機ヨード量は著明に減少し、これは thyroxine Space (S. D.) の拡大 (ヨードの稀釈因子と考えられる。) よりも、血清 PBI 低下の程度がより優位であることを示す。しかし thyroxine turnover rate ($Kt = \log 2/T^{1/2}$) の増大があるために、($[TI]_T$) 減少程度は著しくはない。すなわち本症ではホルモンの体内 pool が少なく、それが早く循環し消費・排泄されているものと考えられる。

末梢組織における甲状腺ホルモンの利用消費量 (D) は、便中排泄量 S とすると：

$$D = [TI]_T - S \text{ である。}$$

本症では第3章4節4)の成績のごとく、TBPA、TBG の尿中排泄があるために、：

$D' = [TI]_T' - S' - U$ U: 尿中蛋白結合 T_4 量と表わされる。

本症における thyroxine 末梢代謝の障害程度は D'/D 比をみればよい。1) $[TI]_T$ は上述したごとく本症では正常よりやや減少し、かつある程度の代償機構が考えられる。2) S' および U については Kalant⁽¹⁰⁾ の指摘した症例差を考慮し、可及的多数例の実測値を用い検討した。その結果便中排泄はほ

ぼ正常で、少くとも本症での増大傾向⁽⁹⁾は認め難く、尿中排泄は蛋白尿の種々の程度において最大値 10% Dose/3日内外であつた。蛋白尿の程度と尿中 PBI 排泄量との間には著明な相関は認められなかつた。

Kalant は rat での実験的ネフローゼで、尿蛋白量が 300 mg/日を越すまで PBI の尿中排泄はなく、以後飛躍的に増大することを認めているが、腎糸球体基底膜障害の程度と TBPA、TBG 分子透過性との間にはたしかに関連性が予想される。しかし上記の成績よりみて、普通症状固定期に認められる 7~8% (末吉法) 程度の尿蛋白では高度の PBI 尿中排泄は考え難い。以上より D'/D 比は、症例差があるために数量的表現は困難であるが、おおよそ 7.80% を下ることはないと考えられる。すなわち本症における thyroxine の末梢利用は正常に比べ減少は明かであるが、その程度は Rasmussen の tissue hypothyroidism 説を妥当とする程大ではなく、大多数の例では代償範囲に止まり、thyroxine 代謝失調は特異例または特定期以外には可能性が少い。ただし潜在的代謝失調の可能性は考慮されるべきであろう。

ii) 本症における thyroxine の血中動態: 血清蛋白の thyroxine 結合分画の検討

thyroxine 末梢代謝の潜在的失調は、血清 PBI 低下、 $I^{131}-T_3$ 赤血球摂取率上昇等を完全に説明するものではない。視点を変えて血中 thyroxine 動態から考察すると、thyroxine 末梢代謝に直接関係するのは血中遊離 thyroxine ($free-T_4$) 量であるがその測定は今日なお不能である。しかし上述した血清 PBI と $free T_4$ の動的平衡において、 $free-T_4$ 量の多少は血清 PBI の増減と一般に平行するとされる⁽²¹⁾⁽²⁵⁾。血中甲状腺ホルモン量と共に血清 PBI 値に関係する血清蛋白の thyroxine 結合分画については、未だ論争の余地はあるが、濾紙泳動上 TBG および TBPA とされ、おのおのの性状についても報告がある⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾。(分画分析の面ではなお Smithies⁽⁴³⁾(澱粉 gel 泳動)、Blumberg⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾(二次元泳動)等の業績が注目される。) いずれも定量不能であるが、その thyroxine との分子結合に着目した thyroxine 結合能の測定が、間接的測定法として、TBG については Robbins⁽¹⁷⁾、田中⁽²⁴⁾により、TBPA については Ingbar⁽²⁰⁾によりそれぞれ報告された。著明な低蛋白血症を有する本症では血清 PBI に対するこれらの蛋白側の因子の変動の影響が考慮されねばならない。すなわち hypothy-

roidism にみる様に血清 PBI 低下に応じて free- T_4 量も減少しているとするのが妥当か否かが検討されねばならない。

a) TBG の thyroxine 結合能

低蛋白血症と血清 PBI 低下との関連性は, Recant & Riggs により示唆され, thyroxine 主要担体である TBG については Robbins が逆流泳動法によりその thyroxine 結合能の低下を報告している⁽¹⁸⁾。私は連続泳動法を用いた。これは垂直方向の Buffer 流下による vector と直角方向の電気泳動 vector との合成 vector による各分画の分離を応用したもので, 蛋白相互の干渉, 並びに濾紙への吸着による分画の重複の影響を除外でき, さらに TBG, TBPA の thyroxine 結合能を同時に測定可能である。本法による TBG の thyroxine 結合能は表 11 のごとく本症で明かに低下を認めた。

b) TBPA の thyroxine 結合に関する考察

TBPA が thyroxine の一次担体であるか否かについては今日なお多くの論争がある^{(19)-(21), (23), (46)}⁽⁴⁷⁾。論点を要約すれば, 1) barbital buffer では TBPA は出現しない。2) T_3 , tetrac. triac 等は Prealbumin と結合しない。以上の2点が Prealbumin 分画の thyroxine 結合を artefact とする論拠である。

本症患者血清の連続濾紙泳動法による検討で 2, 3 の興味ある成績を認めた。以下 Ingbar 法による tris-maleate 平面泳動の成績と比較しつつ考察する。

i) barbital buffer でも TBPA の出現を認めた。この成績は少量の TBPA が正常血中 thyroxine 濃度の下でも thyroxine を結合することを示す。平面泳動では Albumin との干渉の為, その中にかくされて出現しないものと考えられる。しかし trismaleate 平面泳動での TBPA 活性は約 30% を越え, 10 倍の thyroxine 結合性を示した。この相違が泳動 vector の大きさ, 蛋白間相互干渉, 濾紙への吸着等の影響によることは原理的に考え難い。buffer 自体の血清蛋白の thyroxine 結合への影響が考えられる。

ii) TBPA は本症でも認められ, tracer dose I^{131} - T_4 添加血清の泳動では正常とほとんど差がない。

iii) 高濃度 T_4 添加血清の泳動では, 連続泳動の場合正常に比べはるかに大きな TBPA の出現を認め, tris-maleate 平面泳動では本症で逆に減少

を認めた。まず連続濾紙泳動の成績についてみると 2 つの見解が成り立つ。第 1 は TBPA の thyroxine 結合能の本症における増大であり, 第 2 は TBPA の thyroxine 結合の 2 次担体様変化である。しかし ii) の成績よりみて第 2 の場合の可能性が大きい。tris-maleate 平面泳動成績との矛盾は tracer dose の場合の比較と共に, TBPA に対する thyroxine の結合性が buffer により異なる可能性を強く疑わせる。Rich & Bearn⁽⁴⁸⁾ は澱粉 gel 泳動で TBG を認めず TBPA, Albumin 活性のみの出現を報告し, 同泳動では TBG が TBPA の位置に移動すると考えた。この分画の分離は成績第 4 節 2) ii) から推測される。結論的に本症での TBPA の変動は, 標準 barbital buffer 連続泳動では 2 次担体様変化, tris-maleate 平面泳動では thyroxine 結合能の低下を示すと考えられる。したがって本症における血清蛋白の thyroxine 結合能の変化は, TBG, TBPA 総合して低下と判断される。

tris-maleate buffer 連続泳動では TBPA と Albumin の分離は用いた泳動条件の下で不能であった。これは電気泳動 vector が barbital に比べ小さいために両分画のそれぞれの合成 vector が近接した為と考えられる。

以上の本症における結合能低下の原因として考えられるのは, i) 蛋白の尿中排泄, これは表 13, 図 14, 15 の成績より明かである。ii) 蛋白自体の変性, その可能性は TBPA の検討により示唆されるが, Poulik⁽⁴⁹⁾等は本症血清に異常蛋白体の出現を認め, さらに Andreani⁽⁵⁰⁾等は本症血清の Glycoprotein の含有糖量の変化を報告した。いずれも本症での蛋白変性を示唆するものと考えられる。

さて血清蛋白の thyroxine 結合能の低下が本症における血中 thyroxine 動態とどの様な関係をもつか。前述した thyroxine 結合蛋白と thyroxine との分子結合の考えに基いて, 田中は thyroxine 結合能が遊離 thyroxine 量の決定因子であることを示唆した⁽²⁴⁾。しかし thyroxine 結合能と血清 PBI 値との間に比例的な関係が成り立つのか, それとも thyroxine 結合能が単に蛋白の thyroxine 結合限界を示すものかは不明である。しかし本症における血清 PBI 低値に対し, 蛋白の thyroxine 結合能の著明低下が関係するであろうことは, PBI 値に関するもう一つの因子循環 thyroxine 量の減少程度が PBI 低下を説明できる程大きくないこと

から強く疑われる。したがって単体側に著しい異常を有する本症では、PBI ⇄ free-T₄ の動的平衡は正常とは異なり、低 PBI 値にもかかわらず遊離 thyroxine 量が、少くともそれに応じて減少していない可能性が大きい。

iii) 甲状腺機能検査異常成績の成因の考察

以上の検討より、甲状腺機能検査の際に認められた本症での異常成績の意義を考察すると、

a) 血清 PBI の低下：

これには3つの因子が考えられる。すなわち、

1) thyroxine space の拡大によるヨードの希釈。

2) thyroxine の尿中喪失。

3) 血清蛋白の thyroxine 結合能の低下である。

Rasmussen は低 PBI 値に応ずる feed back 現象の欠除から本症の下垂体甲状腺系失調に注目した⁽¹⁰⁾。今日 feed back にあづかるものは PBI ではなく遊離 thyroxine 量とされ、前節での検討のごとくそれは本症では低下していないと考えられる。したがって PBI 低下はそれ自体下垂体—甲状腺系失調を示すものではない。

b) I¹³¹-triiodothyronine 赤血球摂取率上昇：

これは triiodothyronine の血清蛋白との結合量により受動的にきまる値である。分析的にみると、

i) triiodothyronine は TBPA と結合しない(図6)。したがってこの因子は除外できる。

ii) TBG との結合力は thyroxine より弱い。故にその結合量は：TBG-thyroxine 結合能—TBG 結合 thyroxine 量で表わされる。上記検討より、この量は本症では明かに減少している。

iii) Albumin : Ureles & Murrey⁽⁵¹⁾によると、I¹³¹-T₃ 添加血液の上ずみ血漿の泳動上 Albumin 結合 I¹³¹-T₃ 量は約 25% である。そして本症での Albumin の減少は明かである。

すなわち、本症における I¹³¹-T₃ 赤血球摂取率の上昇は、TBG および Albumin の triiodothyronine 結合容量減少という蛋白側の原因に帰し得ると考える。

c) I¹³¹-thyroxine 血中半減期の短縮傾向：

合目的々見地よりすれば、少量の体内ホルモン pool に対する末梢組織の要求に応ずるための homeostatic な関係が推定される。考えられる因子は

i) 前述した PBI 低下に応ずる遊離 thyroxine 量の減少がないとの推定。thyroxine は遊離型として消費される故、遊離 thyroxine 量の比較的増大は本成績の一因となり得よう。

ii) PBI の尿中排泄 以上の2点である。

d) 甲状腺 I¹³¹ 摂取率の上昇傾向：この成績の解釈は上記検討からは推論に止まる。PBI 低下に応ずる血中遊離 thyroxine 量の減少があるとすれば、feed back による TSH 産生の増加のための成績と解釈されるが、本症での遊離 thyroxine 量は不明であり、上述のごとくむしろ低下していないと考えられる。一方従来の feed back 説に対して、教室で先に述べている末梢 thyroxine 代謝が上位中枢を control するとの仮説⁽⁵²⁾よりみれば、この成績は本症にみられる潜在的 thyroxine 代謝障害に起因する TSH の過刺激状態と解され、goiter の発生をみない理由は、障害が前述のごとく調節を受け軽度で止まるためと考えられる。

以上各種甲状腺機能検査の本症における異常成績の意義について検討した。要約すれば a) b) c) の3項の成績は thyroxine 末梢代謝障害、および血清蛋白の thyroxine 結合能の低下による解釈が可能である。しかし d) の成績は、末梢代謝障害による feed back で一応説明されても、本症での甲状腺ホルモン放出量 (= [TI]_T) は甲状腺 I¹³¹ 摂取率増大にもかかわらず正常もしくは低値に止まり、両者の不一致性が認められる。すなわち thyroxine 末梢動態の検討のみによつては説明困難である。

4) TSH 負荷試験による下垂体甲状腺系の検討：

上記の矛盾の検討のために本試験を行つた。

本症における下垂体甲状腺系の検討は、Recant & Riggs が血清 PBI 値に対する TSH 負荷の影響をみて機能正常と判断し⁽⁹⁾、Rasmussen はこれを考察して逆に機能異常としたが⁽¹⁰⁾、その批判は既述した。今回の甲状腺 I¹³¹ 摂取率に対する TSH 負荷試験の成績は、少くとも本症の一部に下垂体・甲状腺系の失調が、おそらく可逆的に、存在する可能性を示唆するものと考えられる。

5) 疾患の重症度との関連性。

この点については i) 血清 PBI, I¹³¹-T₃ 赤血球摂取率の臨床経過に伴う変動(図4), ii) TBPA の thyroxine 結合能の経過変動(表9, 図8, 9), iii) TSH 負荷試験の経過変動(表15)より、本症における疾患の重症度と甲状腺機能検査成績との間に可逆的な相関が推定される。

以上本症における甲状腺機能についての thyroxine 末梢動態を中心とする検討をまとめると、第一に本症にみられる甲状腺機能異常成績の多くは

thyroxine の尿中排泄および血清蛋白の thyroxine 結合能の低下によつて説明可能である。これは本症特有の臨床症状に関係する。第2にそれが2次的な障害であるとしても、潜在的 thyroxine 末梢代謝障害に関連して、本症患者の一部のものには下垂体甲状腺系失調の可能性があり、第3にそれは疾患の重症度と関連すると考えられる。まれに本症にみられる goiter の発生は、重症の場合に甲状腺機能が非代償的に障害されたものと考えられる。

結論的に本症における甲状腺機能は、広義甲状腺機能の見地から、可逆的潜在的機能障害と考えられる。ただし機能検査上に見られる異常成績の多くは、甲状腺機能を直接に示すものではなく、見かけ上の変化である。

第5章 結 語

1) ネフローゼ症候群患児について各種甲状腺機能検査を行ない次の成績を得た。

- i) 血清 PBI 低下,
- ii) I^{131} -triiodothyronine 赤血球摂取率上昇,
- iii) I^{131} -thyroxine 血中消失時間短縮傾向,
- iv) 甲状腺 I^{131} 摂取率上昇傾向,
- v) 血清 cholesterol 上昇.

2) これらの異常成績の意義を知るため thyroxine の末梢動態を検討した。

i) thyroxine 末梢代謝:

a) thyroxine space 拡大, b) 甲状腺外有機ヨード量減少, c) thyroxine 消費排泄総量やや減少, d) 便中 thyroxine 排泄ほぼ正常, 尿中排泄量 11 例中最高 10% Dose/3 日内外。したがつて本症の thyroxine 代謝は軽度代償範囲の障害と考えられる。

ii) 血清蛋白の thyroxine 結合能:

a) TBG: 連続濾紙泳動により thyroxine 結合能の低下を認めた。b) TBPA: 連続濾紙泳動により barbital buffer でも出現を認めた。本症でのその thyroxine 結合能は 2 次担体様変化と思われる増大を示した。tris-maleate 平面泳動による TBPA の thyroxine 結合能は本症で低下。以上総括して本症における血清蛋白の thyroxine 結合能は低下と考えられる。c) 尿・血清蛋白の泳動分析により、尿中 TBPA・TBG 排泄を認めた。

iii) TSH 負荷試験: 成績不定。一例に経過改善に伴う反応性上昇を認めた。

iv) 臨床経過との関連性: 血清 PBI, I^{131} -T₃ 赤

血球摂取率, TBPA (tris-maleate)-thyroxine 結合能, TSH-test はいずれも重症期に異常が大きい傾向を認めた。

v) 以上の成績より甲状腺機能諸検査の異常成績の意義を考案した。

a) 血清 PBI 低下は血清蛋白の thyroxine 結合能の低下, thyroxine space の拡大, 尿中 PBI 排泄による。b) I^{131} -T₃ 赤血球摂取率の上昇は血清 TBG の thyroxine 結合能の低下および Albumin の減少による。c) I^{131} 血中半減期の短縮傾向は、遊離 thyroxine の比率的増大, 尿中 thyroxine 排泄によると考えられる。d) 甲状腺 I^{131} 摂取率の上昇傾向は、潜在的 thyroxine 末梢代謝障害による TSH 産生の過刺激状態と考えられる。甲状腺ホルモン放出量やや減少との不一致性は、TSH 負荷試験の成績と併せて、下垂体甲状腺失調が一部に存在する可能性を示唆する。

以上本症における甲状腺機能諸検査成績は、主に本症の蛋白代謝障害に影響され、直接機能の指標とならないが、また一方甲状腺外因子により総てを説明することはできない。

本症における甲状腺機能は潜在的 thyroxine 代謝失調と、それに関連して一部に下垂体—甲状腺系失調が推定され、疾患の重症度と関係する。

稿を終るにあたり終始御懇篤なる御指導と御校閲の労を賜つた恩師佐々木教授に深謝します。なお終始御指導御助言を頂いた中島助教授、研究上多大な御便宜を頂いた放医研河村技官、国立千葉病院小児科森博士他医局各位、並びに御協力頂いた新美学士、牧野学士他教室員各位に深謝します。

本論文の要旨は第35回日本内分泌学会総会、第13回東日本小児科学会に発表した。

文 献

- 1) 大島: 診断と治療, 46, 515, 1958.
- 2) Metcalf, J., et al.: Pediatrics., 10, 543, 1952.
- 3) Nelson, W. E.: Textb. Pediatrics (VI) 1083, 1957.
- 4) Epstein, A. A.: J. A. M. A., 49, 444, 1917.
- 5) Epstein, A. A.: J. A. M. A., 87, 913, 1926.
- 6) Leiter, L., et al.: Medicine., 10, 135, 1931.

- 7) Peter, J. P., Man, E. B.: J. Clin. Invest., 27, 398, 1948.
- 8) Recant, I., Riggs, D. S.: J. Clin. Invest., 31, 789, 1952.
- 9) Rasmussen, H.: J. Clin. Invest., 35, 792, 1956.
- 10) Kalant, N., et al.: Endocr., 64, 333, 1959.
- 11) Starr, P.: Hypothyroidism., Thomas., 1954.
- 12) Hamolsky, M. W., et al.: J. Cl. Endocr & Metab., 17, 33, 1957.
- 13) Levin M. E., Doughaday, W. H.: J. Cl. Endocr & Metab., 15, 1499, 1955.
- 14) Leon, Hellman.: J. Cl. Endocr. & Metab., 21, 1231, 1961.
- 15) Goldon, A. H., Pitt Rivers R., et. al.: Nature., 169, 19, 1952.
- 16) Deiss, W. P. et al.: J. Clin. Invest., 31, 1000, 1952.
- 17) Robbins, J.: Arch. Bioch & Bioph., 63, 451, 1956.
- 18) Robbins, J., Rall J. E.: Rec. Proc. Horm. Res., 8, 161, 1957.
- 19) Ingbar, S. H., Dowling, J. T., Freinkel, N.: Endocr., 61, 321, 1957.
- 20) Ingbar, S. H.: Endocr., 63, 256, 1958.
- 21) Ingbar, S. H., Freinkel, N.: Hormons in Human Plasma 515~, 1960.
- 22) 田中(茂), Starr, P.: J. Clin. Endocr. 19, 84, 1959.
- 23) 田中(茂), Starr, P.: Acta Endocr. 31, 161. 1959.
- 24) 田中(茂): ホルモンと臨床, 7, 876, 1959.
- 25) 田中(茂): 内科, 5, 414, 1960.
- 26) Barker, S. B.: J. Biol. Chem., 173, 715, 1948.
- 27) 笈(弘): 最新医学, 167, 2, 1960.
- 28) 石井(博): 日小会誌, 65, 1040, 1961.
- 29) 中島(博)・新美(仁): ホルモンと臨, 10, 511, 1962.
- 30) Tanrog, A.: Meth. Enzym., 4, 860, 1957.
- 31) Sterling, K., et al.: J. Clin. Invest., 33, 1031, 1954.
- 32) 金井(泉): 臨床検査法提要 VII-42, 日本医学出版社, 1953.
- 33) Freedberg, A. S., Ureles, A., Hertz, S.: Proc. Soc. Exp Biol. & Med., 70, 679, 1949.
- 34) 森(五)・小林(茂): 濾紙電気泳動法の実際, 南江堂, 1961.
- 35) Flashi, E., Andreoli M.: Folia Endocr., 12, 2, 200, 1960.
- 36) 鎮目(和): ホルモンと臨, 4, 11-54, 1956.
- 37) Epstein, A. A.: M. Clin. Amer., 5, 1067, 1922.
- 38) Eppinger, H.: Zur Path. u. Therap. des Menschl. Ödem. Berlin., 1917.
- 39) Gautier, P. E., König, H. P.: Herv. Ped. Acta., 13, 538, 1958.
- 40) Walbach, S. B., Blackfan, K. D.: Tr. A. Am. Phys., 44, 77, 1929.
- 41) Taurog, A., et. al.: J. B. C., 194, 655, 1952.
- 42) Albert, A., Keating, F. R.: Endocr., 51, 427, 1952.
- 43) Smithies, O.: Bioch. J., 61, 629, 1955.
- 44) Blumberg, B. S., Robbins, J.: J. Clin. Endocr. & Metab., 67, 368, 1960.
- 45) Blumberg, B. S., Robbins, J.: J. Clin. Endocr. & Metab., 68, 25, 1960.
- 46) Christensen, C. K., et. al.: J. Clin. Endocr., 21, 104, 1961.
- 47) Hollander.: J. Clin. Endocr., 22, 617, 1962.
- 48) Rich, C., Bearn, A. G.: Endocr., 62, 687. 1958.
- 49) Poulik. M. D., Zueller, W. W., Meyer, R.: J. Lab. & Clin. Med., 57, 206, 1961.
- 50) Andreani, D., et. al.: Rass. Fisiop Clin. Ter., 28, 583, 1956.
- 51) Ureles, A. L., Murrey, M., Rochester, N. Y.: J. Lab. & Clin. Med., 178, 54, 1954.
- 52) 佐々木(哲)・中島(博)他: 日内分泌会誌, 38, 942, 1962.

図5.

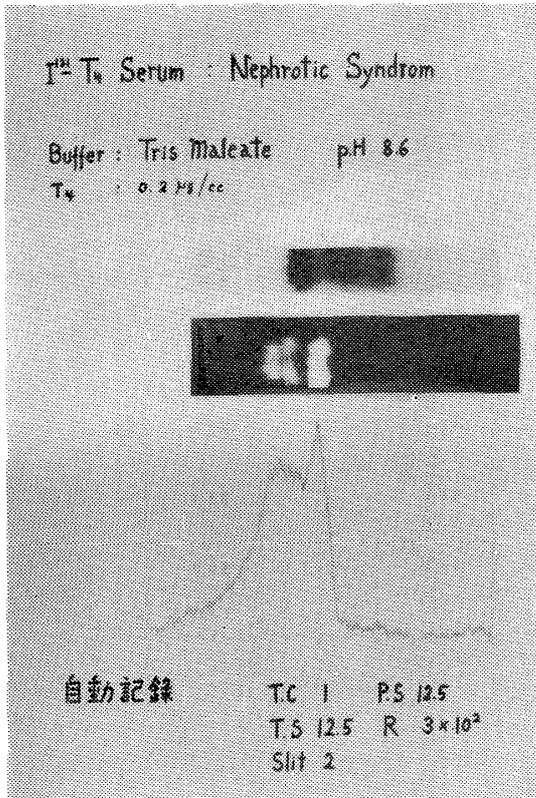


図6.

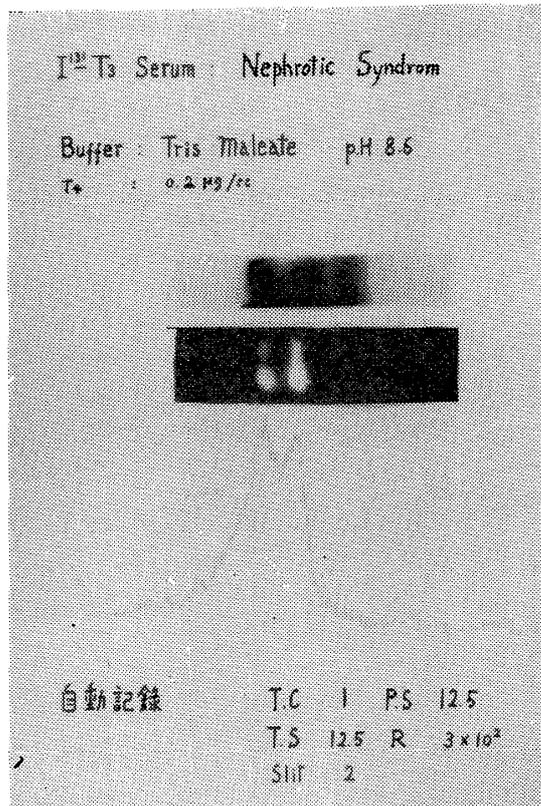


図7. Electrophoresis & Radioautogram of $I^{131}T_4$ labeled Serum

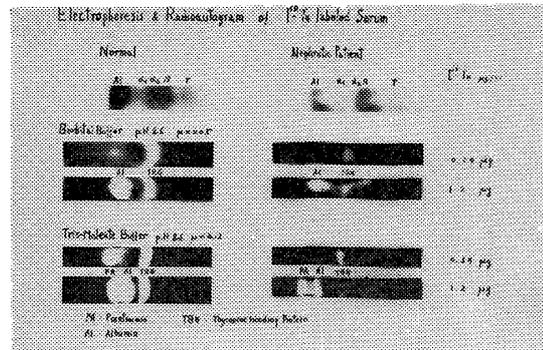
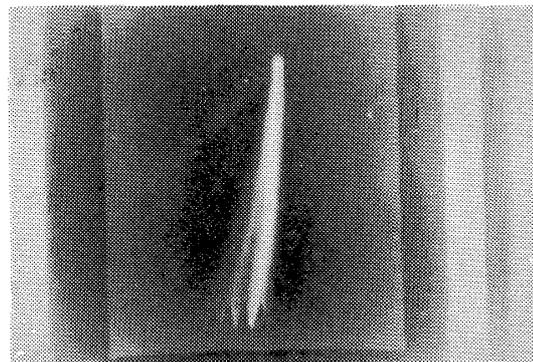
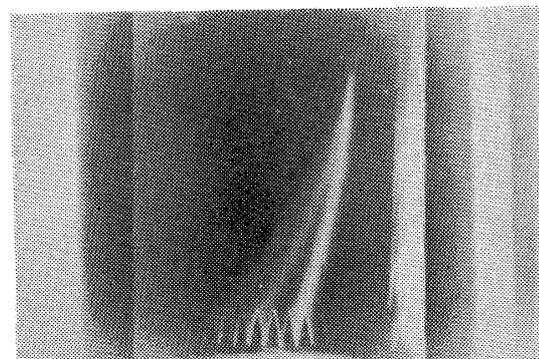


図10. I^{131} -thyroxine tracer dose 添加血清の連続濾紙泳動, Radioautograph (normal)



TBPA, Albumin, TBG を認める

図11. 図10と同じ (Nephrotic Syndrome)



TBPA, Albumin, TBG を認める

図 12. 連続濾紙泳動 & Radioautogram.
(Normal)

19 mA/25 cm. Curr. Barbitol-Buffer.
p. H. 8.6 $\mu=0.05$
添加 T_4 - ^{131}I 120 $\mu g/dl$

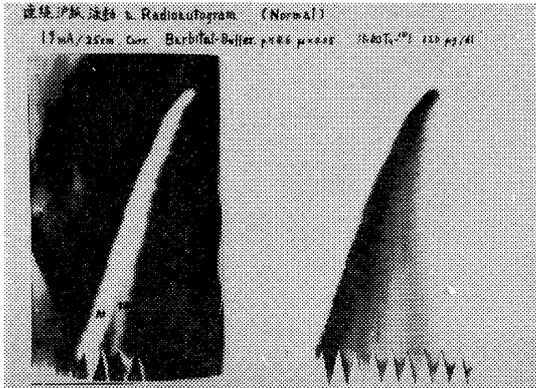


図 13. 連続濾紙泳動 & Radioautogram.
(Nephrotic Syndrom.)

19 mA/25 cm. 定電流 Barbitol-Buffer.
p. H. 8.6 $\mu=0.05$
添加 T_4 - ^{131}I 125 $\mu g/dl$

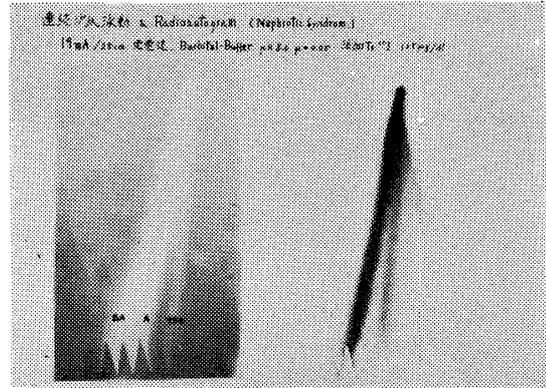


図 14. 血清及び尿の Thyroxin 結合蛋白の比較
(Nephrotic Syndrome)

