

初の抗甲状腺薬を発表

執筆者

田上 哲也

国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター

アイルランドの Graves(1835年)やドイツの Basedow(1840年)により見出されたバセドウ病(Graves病)は、その主症状が動悸・頻脈であることから、当時は心臓病と考えられており、治療も鎮静や瀉血などの対症療法に限られていた。19世紀後半、腫大した甲状腺の摘出術が導入されたが、当初は死亡率が高く、術後の粘液水腫(甲状腺機能低下症)も問題であった。スイスの Kocherは安全な甲状腺手術法を確立して1909年にノーベル賞を受賞し、「過剰な甲状腺を減らせば症状が改善する」という概念が確立された。一方、イギリスの Murrayは1891年にヒツジ甲状腺の抽出液を皮下注射することで粘液水腫が改善することを報告し、その後、乾燥甲状腺末の経口投与が使用開始となった。1941年には米国の Hertzが甲状腺のヨウ素を取り込む性質を利用した¹³¹I内用療法を導入し、手術より侵襲が少ない治療法として普及した。しかし、この方法でも多くの症例が数年以内に甲状腺機能低下症へ移行し、生涯にわたりレボチロキシン補充が必要となることが課題として残った。

米国の Astwoodは、知己の McKenzieが書いた「サルファ剤を与えたラットに甲状腺腫が発生する」という論文を読み、サルファ剤が甲状腺機能を阻害しTSHの分泌を刺激してラットの甲状腺が肥大していると考え、ラットの下垂体を摘出した後にサルファ剤を投与すると甲状腺腫は生じなかったことから、その効果が下垂体依存的であることを示した。その後、チオ尿素やチオウラシル(チオ尿素の環状型)を実験動物に投与すると、短い潜伏期の後に基礎酸素消費量の低下、成長・発育速度の低下、摂食量の減少といった甲状腺機能低下症に一致する変化を確認し、1943年、甲状腺機能亢進症の患者3名に投与すると病状の明らかな改善がみられた。かくして、チオ尿素とチオウラシルが抗甲状腺薬として甲状腺の内分泌機能を阻害するという特異な性質を有することを発表した。現在、日本で使用されているチアマゾール(メルカゾール®:MMI)はチオ尿素誘導体、プロピルチオウラシル(チウラジール®、プロパジール®:PTU)はチオウラシル誘導体である。海外で使用されているカルビマゾールはチアマゾール(メチマゾール)のプロドラッグで、体内で速やかに分解されてチアマゾールに変換され抗甲状腺作用を発揮する。



Dr. Edwin B. Astwood