

甲狀腺 Hormone 의 臟器利用에 대한 Cortisone 의 作用

Action of Cortisone on the Utilization of Thyroid Hormones into the Organs

서울大學校 醫科大學 藥理學敎室
<指導 吳 鎮 燮 敎授>

姜 洙 祥

序 論

沃素의 生體內 代謝 특히 甲狀腺에서의 Hormone 合成 分泌 등에 대한 다른 內分泌物質의 영향은 여러 학자들에 의하여 연구되었다. 腦下垂體物質 Testosterone, Progesterone, Estrogen 같은 性腺分泌物質 Insulin 등에 의한 甲狀腺機能의 변화에 대한 문제가 검토되었지만(1-5) 특히 관심이 큰 것은 Steroid hormone 의 하나인 Cortisone 의 作用이다.

Cortisone 의 甲狀腺機能에 대한 作用은 실험적으로 혹은 임상적으로 관찰된 보고가 많은데 沃素의 甲狀腺 攝取率이 Cortisone 에 의하여 억제된다는 성적(5-19), 생성된 甲狀腺 Hormone 의 分泌率에 대한 作用(11-13), 甲狀腺의 沃素蓄積率에 대한 作用 혹은 甲狀腺의 形態學的 變化(14, 16) 沃素酸化에 대한 Cortisone 의 조정작용(17) 등을 위시하여 甲狀腺機能의 변화가 반영되는 蛋白結合沃素의 저하(7, 18, 19)를 관찰한 보고가 있고 또 한편으로는 Cortisone 이 腎臟에서의 沃素排泄率의 항진효과로 甲狀腺의 沃素攝取率을 저하시킨다는 연구도 있다(20, 21).

이와같은 효과는 Cortisone 의 分泌를 조절하는 ACTH 에 의하여서도 같은 경향의 성적으로 관찰되었으며(7, 18, 22) 혹은 Cortisone 의 이와같은 작용이 직접 腦下垂體에 관여하는 결과라고 설명하는 예도 있다(23).

이와같이 Cortisone 의 甲狀腺機能에 대한 作用의 본태에 대하여는 불명한 점이 많으나 여하간 甲狀腺에서의 沃素代謝에 변화를 초래하는 것은 사실이다. 그러나 일단 생성된 甲狀腺 Hormone 이 臟器組織과 작용하는데도 Cortisone 이 어떠한 영향을 미치리라는 것은 Cortisone 이 각종의 代謝 즉 蛋白, 脂肪, 含水炭素電解質代謝나 生體內 運搬過程에 영향을 주는 것으로 보아 추측할수 있다. 즉 Donhoffer, (24) Bastenie(25) 등은 Triiodothyronine 의 투여에 의한 酸素消耗나 體溫上昇이 Cortisone 의 투여에 의하여 저하되는 것을 보았다. 또 甲狀腺 Hormone 이 甲狀腺 아닌 다른 組織에서도 Thyroxine 이 Triiodothyronine 으로 혹은 다른 脫沃度反應을 위시하여 그 자체의 代謝過程을 밟는 것을 보

면(25, 26) Cortisone 이 이러한 과정에도 어떠한 영향이 미칠것을 생각할수 있다. 이러한 문제에 관하여 Cortisone 의 투여로 Thyroxine 의 血液內 消失率을 관찰한 보고가 있고(23, 27-29) Bondy 와 Hagewood(19)는 Cortisone 의 투여로 甲狀腺절제를 한 흰쥐에서 밖에서 준 甲狀腺製劑로 血清蛋白結合沃素가 증가된다고 하며 이것은 Thyroxine 의 分解 혹은 排泄이 Cortisone 으로 완만해지는 탓이라고 설명하고 Bastenie 와 Ermans(25)는 말초에서 Thyroxine 이 Triiodothyronine 으로 되는 것을 억제하기 때문이라고 하였다.

이와는 다른 면에서 Freinckel, Ingbar Dowling(29)은 Thyroxine 의 生體內 分布는 그가 가진 比結合親和力에 의하여 결정되며 in vitro 에서 蛋白結合 Thyroxine 의 이동상황을 관찰하였다. 극히 최근에 와서 Einhorn 등(30)은 副腎摘出動物에서 Cortisone 의 甲狀腺 효과가 관찰되었고 한편으로 Levin(31) Hellman(32) 등은 반대로 Thyroxine 의 투여에 의한 Cortisone 이나 Cortisol 의 생성증가를 관찰한바 있다.

그러나 Freinckel 등도 細胞의 透過力 혹은 細胞內 物質의 Thyroxine 利用에 대한 고려는 하지 않았으며 Bastenie 도 Thyroxine 自體의 甲狀腺外代謝를 고려하기만 하였다. 그럼으로 이 실험의 목적은 Cortisone 의 甲狀腺 혹은 甲狀腺 Hormone 에 대한 作用외에 臟器組織의 代謝 혹은 透過力의 변화의 결과로서 오는 甲狀腺 Hormone 의 운명을 관찰 하고자 하는데 있다. 그점으로 저자는 Cortisone 을 투여한 생쥐에 放射性 Thyroxine 과 Triiodothyronine 을 주사한다음 각 臟器의 分布를 비교관찰하고 또 토끼에 Thyroxine 을 주사하여 血液內 消失率을 관찰하고 한편으로 in vitro 에서 赤血球에 대한 Triiodothyronine 의 攝取, 肝臟 및 腎臟에서의 Thyroxine 의 攝取가 Cortisone 에 의하여 어떻게 변동되는가를 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었으므로 여기에 報告하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. Triiodothyronine 및 Thyroxine 의 各臟器 攝取率測定의 實驗

20~25g의 체중을 가진 같은 계열의 생쥐를 한 group에 6~10匹 사용하였다. 동물은 일정한 처방에 의한 사료와 물을 먹게하였다. group를 나눈 1주일 후부터 매일 체중 20g에 대하여 Cortisone acetate(N.A.L. 미국, 원액은 Cortisone acetate 25mg/ml. 함유)를 0.5mg 되게 계산하고 총용량이 0.1ml 되게 하여皮下로 주사하였다. 주사를 4일간 계속 한 다음 4일 째에 I^{131} -labeled 1-Thyroxine(Radiochemical Centre. 영국제 0.48 μ g(1.3 μ c에 해당)과 I^{131} -labeled-l-Triiodothyronine(Nuclear Consultant Co., 미국제)0.2 μ g(1.4 μ c에 해당)을 총량이 0.2ml 되게 하여 각각 복강내에 주사하였다. 주사후 24시간에 동물의 머리를 찢고 죽인 다음 臟器를 적출하여 그 일부분을 절취하여 생리식염수로 잘 씻고 물기를 뺀 다음 Torsion balance로 무게를 달고 일정량의 생리식염수로 homogenize하였다. 이때 절취하는 臟器는 1.0g 내외로 하고 각개의 무게차는 ± 50 mg 이상이 되지 않게 하였다. homogenize한 조직액의 일정량을 Well Type Scintillation Counter (Tracerlab 製)에 넣고 probable error가 3% 안이 되도록 放射能을 측정하였다.

조직의 攝取率은 counts per minute per gram of tissue per 20 gram of body weight로 하고 이 값의 注射한 放射能(c.p.m.으로 表示)에 대한 百分率로 표시하였다.

Thyroxine의 血液內消失率測定의 實驗

2.0kg 내외의 웅성 토끼를 일정한 사료와 물로 사육한 다음 Cortisone(위의 실험에서 사용한 것과 같은 것)을 근육으로 매일 7.0mg per k.g. body weight 되게 주사하였다. 주사를 한 5일째 부터 Cortisone의 주사는 계속하되 0.60 μ g(2.0 μ c)의 I^{131} -labelled-l-Thyroxine(위의 실험에서 사용한 것과 같은 것)을 耳靜脈으로 주사하였다. 이때 주사할 I^{131} -Thyroxine은 그대로 생리식염수에 희석하여 투여하는 방법과 토끼의 혈장에 넣어 20°C에서 30분간 보존시킨 것을 투여하는 방법을 사용하였다²⁹⁾. 주사한 다음 일정한 시간 간격으로 血液을 채취하여 일정량을 취하고 放射能을 측정하였다. 放射能의 측정은 위의 실험에서와 같은 방법과 원측에 따랐다.

이때 消失率의 표시는 주사 후 5분의 값을 100%로 하고 percent로 표시하여 片對數 graph에 그렸다.

Triiodothyronine의 赤血球攝取率測定의 實驗

체중이 200g 내외되는 웅성 흰쥐를 앞의 실험에서와 같이 사육하고 매일 5.0~6.0mg. per 100g body weight의 Cortisone을 주사 한 다음 제 3~6일 째에 심장천자로 血液을 채취하였다. 이때 血液은 Heparin으로 응고를 방지하도록 하였으며 heparinized한 血液은 일반적

으로 사용하는 Hamolsky³³⁾ Robbins³⁴⁾에 의한 Triiodothyronine의 赤血球 攝取率을 측정하는 한편, 血液을 遠心分離하여 다시 분리한 血球를 생리식염수로 3회 씻은 다음 血液 1ml에 대하여 3ml의 생리식염수를 가한 것과 Cortisone을 주사하지 않은 건강한 흰쥐의 血漿을 교환하여 같은 방법으로 Triiodothyronine의 赤血球 攝取率을 측정하였다.

放射能의 측정은 앞에서와 같은 방법에 의거하였으며 攝取率의 표시는 전체 혈액의 放射能에 대한 血球放射能의 백분률인 F와 이것을 다시 Hematocrit로 나눈 F/H로 하였다.

臟器切片의 Thyroxine 攝取率測定의 實驗

Triiodothyronine의 赤血球 攝取率 實驗에서 채혈한 쥐의 머리를 찢고 죽인 다음 곧 肝臟과 腎臟을 적출하여 氷冷한 Krebs-Ringer phosphate buffer에 넣고 slice를 만든다. 작은 組織切片은 물기를 빼고 Torsion balance에 무게를 단 다음 3.0ml의 反應液이 들어 있는 反應 flask에 넣고 38°C의 水浴안에서 振盪器로 흔들며 반응시킨다. 이때 사용되는 slice는 매 flask 당 300mg 내외로 하고 각개의 차이가 ± 10 mg 되게 하였다. 실험에 사용한 반응액은 생리식염수와 토끼의 혈장이며 후자에서는 이때 반응액 3.0ml에 대하여 I^{131} -labeled-l-Thyroxine을 0.005 μ g 되게 가하고 20°C에서 30분간 둔 것을 사용하였다²⁹⁾. 반응 할때의 gas. 먼은 공기로 하였다. 반응이 끝나면 곧 slice를 옮기고 생리 식염수 약 50ml로 세번 씻어서 세조액은 반응액과 혼합한다. 반응을 시킨 切片은 일정량의 생리식염수로 homogenate로 만들고 이것과 반응세조액에서 각각 일정한 량을 취하여 Well Type Counter로 앞에서와 같은 방법에 의하여 放射能을 측정하였다.

組織의 Thyroxine "Uptake"는 Freinkel²⁹⁾의 방법에서와 같이 다음 식으로 하였으며, 그 밖의 세밀한 방법은 Freinkel의 법에 따랐다.

$$\text{tissue uptake} = \frac{\text{c.p.m. of slices}}{\text{c.p.m. of slices} + \text{c.p.m. of medium}} \times 100$$

실험 성적

1. Triiodothyronine 및 Thyroxine의 各臟器攝取率

I^{131} -labeled l-Triiodothyronine 및 l-Thyroxine을 주사한 다음 肝臟 心臟 및 腎臟에 攝取되는 率을 관찰한 결과는 Table 1(A, B)와 같다.

주사한 Thyroxine과 Triiodothyronine의 臟器分布는 대체로 같은 경향을 가지나 전자는 肝臟에서 후자는 腎臟에서 더 높은 攝取率이 나타났다.

그러나 腎臟에 비하여 肝臟은 월등히 크기 때문에 전체 攝取量은 어느 경우에서나 肝臟에서 더 많을 것이다. 또 Triiodothyronine이나 Thyroxine을 막론하고

Table 1. The action of cortisone on the uptake of I^{131} -labeled-l-thyroxine and l-triiodothyronine into the liver and kidney of mice.

Values are given in percentage refer to the mean uptake cpm per gm of each organ per 20 gm body weight of mice, 24 hours after the injection

(A) The uptake of I^{131} -l-triiodothyronine

		Liver	Heart	Kidney Cortex
Control	No. of mice	7	6	6
	Range	17.35~53.56	8.38~16.34	29.69~58.63
	Average	29.83	12.44	40.42
	S.D.	7.11	2.92	12.73
Experimental	No. of mice	6	10	7
	Range	11.58~20.19	4.73~7.78	11.32~20.02
	Average	14.04	6.58	16.02
	S.D.	3.56	1.33	3.51

(B) The uptake of I^{131} -l-thyroxine

		Liver	Heart	Kidney Cortex
Control	No. of mice	6	6	6
	Range	30.89~49.92	11.54~11.93	22.41~44.57
	Average	39.59	11.81	31.16
	S.D.	7.84	0.19	9.63
Experimental	No. of mice	6	6	6
	Range	17.74~37.13	5.8~9.2	17.36~26.28
	Average	25.32	7.44	20.25
	S.D.	7.12	1.41	3.12

Cortisone의 투여에 의하여 현저한 攝取率의 저하를 나타내고 또 이와같은 저하현상은 어느 臟器에서나 뚜렷이 나타났다. 心臟에서의 攝取率의 저하효과는 양자간에 별반의 차이가 안 나타나나 肝臟에서는 Thyroxine에서 腎臟에서는 Triiodothyronine에서 각각 더 심한 차이를 나타내었다.

Triiodothyronine과 Thyroxine의 生物學的 半減期를 따질 때 체내에서의 전체 消失率은 전자가 후자에

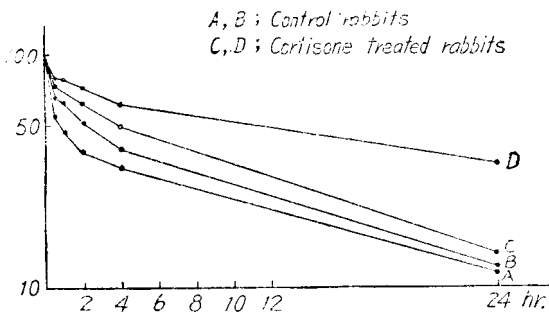


Fig. 1. Effect of cortisone on the disappearance of radioactivity after the injection of radiothyroxine

비하여 빠른데도 불구하고 실제로 각臟器에 攝取되는 率은 비슷한 것을 볼수있다. 그리고 Cortisone의 효과는 전체적으로 따질 때 어느 物質에서나 어느 臟器에서나 현저한 攝取率의 저하를 볼수 있었고 그 저하의 정도도 비슷하였다.

2. l-Thyroxine의 血液內 消失率

정상 토끼와 Cortisone을 투여한 토끼에 I^{131} -labeled

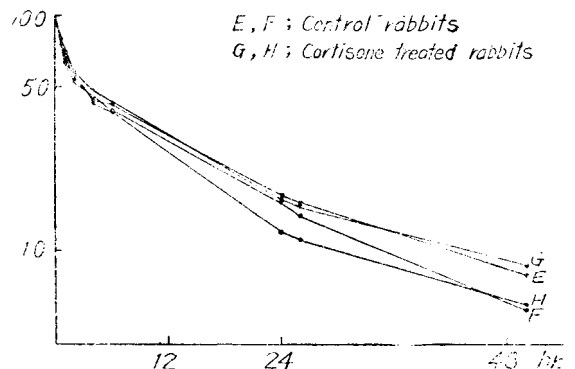


Fig. 2. Effect of cortisone on the disappearance of radioactivity after the injection of plasma incubated radiothyroxine

l-Thyroxine 을 정맥으로 주사한 다음 나타나는 l-Thyroxine 의 血液內 消失率을 片對數表에 표시하면 Fig 1-2 와 같다.

일정량의 放射性 Hormone 을 주사하고 매일 채혈하여 혈액내의 消失率을 검사 한 것은 Rall³⁵⁾ Freinkel²⁹⁾ 에 의하여서도 患者에서 관찰한 보고가 소개되어 있다. 저자도 이와같은 방법에 준하여 실험을 하였으나 實驗群과 對照群에서 현저한 消失率의 차이는 볼수 없었다.

앞에 제시한 생쥐의 실험에서 Thyroxine 의 攝取가 Cortisone 투여에 의하여 억제되었고 Paris²⁰⁾ Ingbar²¹⁾ 등에 의하면 無機沃度鹽의 體外排泄이 Cortisone 에 의하여 항진된다고 하였으나 이와같은 결과가 이 실험에서는 볼수 없었으며 이것은 Beck¹³⁾가 관찰한 결과와 같은 것을 알수있다.

그러나 이 실험에서 볼수 있는 것은 Cortisone 의 투여 여하를 막론하고 血漿蛋白과 in vitro 에서 미리 결합시킨 Thyroxine 을 주사 할 때는 초시간에서 Thyroxine 을 그대로 주사하는 것 보다 血液內의 消失이 더딘 것을 알수있다. 즉 對照動物에서 전자의 消失率이 30分에서 81.5%, 75.6%인데 비하여 후자에서는 52.4%, 63.0% 이었고 Cortisone 투여 動物에서는 전자의 消失率이 79.2%, 77.7%인데 대하여 후자에서는 69.3%, 73.1%이 었다. 그러나 주사후 시간이 경과 함에 따라 이와같은 차이가 점차 없어지는데 특히 Cortisone 을 투여한 동물에서는 對照動物에 비하여 이러한 차이가 조속히 소실되었다. 그리고 앞에서 설명한 바와같이 Cortisone 의 투여에 의한 血液內 放射能 消失率에 별다른 변동을 볼수 없었으나 한 예에서 Cortisone 에 의한 血液內 放射能 消失의 抑制를 볼수있었다.

이 실험은 動物을 비교적 寒冷한때 두었기 때문에

Bondy and Hagewood¹⁹⁾의 관찰과 같이 溫度의 저하로 인한 Thyroxine 轉化가 항진 된것을 볼수 있으며 血液內 消失率도 빠르다고 할수있다. 寒冷과 같은 Strees 에 의한 甲狀腺의 轉化率의 항진이 Cortisone 에 의하여 정상 혹은 그 이하로 회복된다고 하였으나 血液內 消失率에서는 이와같은 抑制效果가 일어나는 것을 볼수없었다.

3. Triiodothyronine 의 赤血球攝取率

Cortisone 을 투여한 동물에서 얻은 血液으로 측정 한 Triiodothyronine 의 赤血球 攝取率을 대조 동물에서 관찰한 결과와 비교하여 보면 Table 3과 같다.

赤血球의 Triiodothyronine 攝取率은 Hamolsky 등³³⁾에 의하여 甲狀腺機能의 검사 방법으로 소개 되었다. 이 방법에서 사용되는 Triiodothyronine 은 Thyroxine 에 비하여 血漿蛋白과의 결합이 견고하지 않아서 쉽게 赤血球와도 결합된다고 한다. 그럼으로 이 값에 변동을 주는 物質도 血漿蛋白에 변동을 줌으로서 二次的으로 攝取率에 변동을 주는 것으로 알려져 있다.^{33,34)} 저자는 이와 같은 결과가 Cortisone 에 의하여서도 일어나는 가를 찾아 보는 것과 함께 Cortisone 이 血球自體에 어떠한 변화를 주는가의 여부도 찾아 보기 위하여 이 실험을 하였다.

Cortisone 을 大量 즉 6mg/100g of body weight 로 1日 2회에 나누어 3日間 주사하고 Triiodothyronine 을 측정 한 결과 45.7±4.18%이였으며 對照群에서는 47.2±4.98%이였다. 그리고 이때 血漿대신 생리식염수를 넣어 측정 한 결과는 전자가 55.2±0.62%, 후자가 56.7±3.39%로서 어느 경우에서나 의의 있는 차이를 볼수가 없 었다.

또한 저자는 대조동물과 Cortisone 투여 동물의 血液을 취하여 血漿을 교환하는 "Criss-Cross Reaction"을

Table 2. Effect of cortisone on the erythrocyte uptake of I¹³¹-labeled-l-triiodothyronine in the rats

No. of rats	Treatment	Incubation media	Incubation time (minutes)	Hematocrit	Triiodothyronine uptake (%)
6	Saline injected for 3 days	own plasma	80	49.8	47.2 ± 4.98
6	12.5mg of cortisone injected for 3 days	own plasma	80	40.3	45.7 ± 4.18
5	Saline injected for 4 days	normal saline	115		56.7 ± 3.39*
5	10.0mg of cortisone injected for 4 days	normal saline	115		55.2 ± 0.62*
No. 1	Saline injected for 3 days	own plasma	80		41.7
No. 2	12.5mg of cortisone injected for 3 days	own plasma	80		49.1
//	// //	plasma of No. 1	80		43.2
No. 3	Saline injected for 3 days	own plasma	80		47.5
No. 4	12.5mg of cortisone injected for 3 days	own plasma	80		39.8
//	// //	plasma of No. 3	80		32.2

*.....The value of "F"

Table 3. Effect of cortisone on the uptake of I¹³¹-labeled-l-thyroxine into the surviving slices of rat liver and kidney cortex. The slices were incubated

(A) In the normal saline

		Liver		Kidney cortex (%)
		1 hr	2 hr	1 hr
Control	No. of rats	10	10	10
	Range	16.8~23.1	18.0~25.5	10.2~18.5
	Average	20.2	22.2	13.4
	S.D.	2.62	2.32	2.61
Experimental	No. of rats	8	6	7
	Range	19.9~25.5	24.8~31.0	15.2~20.0
	Average	22.3	27.4	17.6
	S.D.	1.84	2.38	1.90

(B) In the plasma of rabbit

		Liver		Kidney cortex (%)
		1 hr	2 hr	1 hr
Control	No. of rats	6		6
	Range	1.52~1.98		1.00~2.29
	Average	1.77		1.33
	S.D.	0.161		0.444
Experimental	No. of rats	6		6
	Range	0.79~1.87		0.67~1.39
	Average	1.32		1.07
	S.D.	0.429		0.277

관찰하였는데 Cortisone 을 투여한 赤血球에서 Triiodothyronine 의 攝取率은 Cortisone 의 투여동물 자신의 血漿에서 보다 대조동물에서 얻은 血漿에서 낮은 것을 볼수 있었다.

4. Thyroxine 의 in vitro 에서의 臟器切片攝取率

肝臟 및 腎臟皮質의 切片을 I¹³¹-l-Thyroxine 함유 영양액에 넣어 반응시킨 결과 선회된 切片의 放射能과 Cortisone 의 효과는 Table 3 (A, B)에 표시된 바와 같다.

In vitro 에서 37°C 로 영양액과 반응시키면 영양액의 Thyroxine 은 臟器切片에 축적된다. 이 실험에서 사용한 臟器切片은 I¹³¹-l-Triiodothyronine 의 赤血球攝取率의 실험에 사용한 동물도 포함되어 있다. 肝臟에서나 腎皮質에서나 마찬가지로 생리식염수에서 攝取率이 높은 것을 볼수 있으며 肝臟의 攝取率은 腎臟皮質에 비하여 생리식염수에서나 血漿에서나 약간 높은 경향을 나타내었다.

또 생리식염수에서는 肝臟에서나 腎皮質을 막론하고 Cortisone 처리에 의하여 攝取率의 증가가 일어나는 경향을 관찰할수 있는 반면 血漿에서는 전체적으로 낮은 攝取率을 나타내기는 하지만 Cortisone 의 처리로 통계학적으로 의의있는 攝取率의 저하를 관찰할수 있었다.

이 실험에서 臟器切片에 함유된 放射能은 거의 대부분이 Thyroxine 이라고 할수 있으며 이와같은 사실은 Chromatography 에 의한 분석에서 한 시간 반응시킨 slice 의 80% 이상이 Thyroxine 이라는 것으로도 알수있고 Albright³⁷⁾등에 의하여서 반응 한 시간에서는 Thyroxine 의 분해가 극히 적다는 같은 결론을 내렸다. 이와같은 점에서 Freinkel²⁹⁾등은 이 분해과정을 고려하여 교정하여 표시하여 보았으나 역시 같은 결과를 얻었다고 한다. 그럼으로 in vitro 에서 臟器切片에 선회되는 것은 in vivo 에서 보다는 細胞膜의 透過 혹은 細胞밖의 조건에 좌우되는 경향이 많은 것으로 생각 할수 있다.

총괄 및 고안

일단 生成된 甲状腺 Hormone 은 血液에 있는 蛋白質과 결합되고 이것은 다시 臟器組織에 이용되며 甲状腺 Hormone 자체도 그대로 혹은 臟器組織안에서 代謝를 받아서 분해되고 배설된다. 이와같은 과정을 볼때 血液內의 Hormone 消失은 臟器內에서의 Hormone 의 利用率 甲状腺 Hormone 의 分解 등에 의하여 반영되는 것을 알수있다. Bondy 와 Hagewood¹⁹⁾는 甲状腺 Hormone 이 組織代謝率을 조정하는 것으로서 반대로 甲状腺 Hormone 의 代謝도 어느 정도 이와같은 代謝의 변동에 영향을

받을 것이라고 하였으나 Freinkel²⁹⁾ 등은 組織에서의 Thyroxine 攝取가 in vitro 에서 관찰한 바에 의하면 組織代謝率과는 하등의 관계가 없다고 하였으며 Crispell³⁸⁾과 Hamolsky³⁹⁾도 사람의 赤血球의 in vitro Thyroxine 攝取率에서 같은 결론을 얻었다. in vivo 혹은 in vitro 의 차이는 있을 지라도 이와같은 모순된 결과가 나타나는 것은 甲狀腺 Hormone 의 臟器利用이 濃度나 比結合親和力에 의한 分布關係 이외에 더 복잡한 關聯을 가졌다는 것을 의미한다. 즉 후자가 설명하는 것 같이 代謝의 변동이 組織 甲狀腺 Hormone 攝取에 영향을 주지 않는다고 하였으나 Bastenie²⁵⁾ 등과 Donhoffor²⁴⁾는 Thyroxine 이나 Triiodothyronine 에 의한 酸素消耗나 體溫上昇이 Cortisone 에 의하여 저하되는 것을 보았다는 것은 Cortisone 에 의하여 組織內的 甲狀腺 Hormone 攝取량이 감소되었거나 혹은 정상량이 섭취되더라도 Hormone 의 生體作用을 차단하거나 하는 作用이 있는 것을 의미한다.

그런데 저자의 實驗에서 관찰되는 것은 Thyroxine 이나 Triiodothyronine 을 mice 에 주사하였을 때 Cortisone 의 투여로 肝臟, 腎皮質, 心臟을 막론하고 낮은 攝取率을 볼 수 있었다. 이것은 이들 Hormone 의 臟器攝取가 억제 되었거나 혹은 體外排泄이 촉진된 결과로 생각할 수가 있다. Ingbar⁴⁰⁾ 등은 粘液水腫患者에서의 Cortisone 에 의한 Thyroxine 의 血液內 消失을 관찰함으로써 Thyroxine 의 分解에는 별다른 변화를 관찰할 수 없으나 Thyroxine 의 轉化率의 향진은 볼 수 있었다고 하며 일직이 Thorn⁴¹⁾ 등도 甲狀腺 Hormone 의 利用率이 Cortisone 에 의하여 亢進된다는 것을 보고 하였다. 그러나 臟器內에서의 Thyroxine 의 含量에 어떠한 변화가 오는 가는 관찰되지 않았다. 實驗의 대상이 다르기는 하지만 토끼에 투여한 Thyroxine 의 血液內 消失率이 Cortisone 에 의하여 현저한 영향을 받지 않는 것을 이 實驗에서 관찰하였는데 대하여 臟器內的 放射能에 큰 변화를 주는 것은 Cortisone 의 투여가 血液組織間的 移動에 큰 영향을 주지 않거나 주더라도 건조한 영향을 주는 반면 臟器內 甲狀腺 Thyroxine 의 臟器外 消失은 상당히 빠르다는 것을 알 수 있다. 그러나 이 實驗에서 甲狀腺 Hormone 의 排泄器官인 肝臟外的 다른 臟器에서도 같은 결과를 표시하는 것으로 보아 일단 攝取된 甲狀腺 Hormone 의 臟器內 蓄積率이 낮아 진다는 것을 알 수 있는데 이것은 Hormone 이 甲狀腺內的 沃素蓄積率에 변화를 가져 온다는 사실¹⁴⁻¹⁶⁾과 비슷한 作用을 하는 것을 알 수 있다. 또한 甲狀腺 Hormone 의 臟器攝取率의 저하에는 Cortisone 이 甲狀腺機能을 저하시킨 결과 血液內 蛋白結合沃素值의 저하를 가져오는 데^{7, 18, 19)}이로 인하여 外部에서 투여된 甲狀腺 Hormone 특히 Thyroxine 이 정상에서 보다 血漿蛋白과의 결합이 항진됨으로서

臟器組織에의 이용에 간접적인 영향을 주는 것을 생각할 수 있다. Bondy 등¹⁹⁾은 Cortisone 투여로 血清蛋白沃素의 저하를 보았다고 하고 Ingbar⁴⁰⁾ 등은 별반의 변화를 관찰하지 못하였다고 하였는데 이와같은 문제도 실제로 臟器攝取率에 어떠한 영향을 미치는 것이라고 생각할 수 있다.

Cortisone 이 甲狀腺 Hormone 의 甲狀腺外代謝에 대하여 어떤 역할을 할 것이라는 문제에 대하여서는 Bastenie²⁵⁾가 보고 한 바에 의하면 Thyroxine 이 Triiodothyronine 으로 변화하는 것을 억제한다고 하였다. 甲狀腺外에서 실제로 Thyroxine 이 Triiodothyronine 으로 되는 것을 관찰할 수 있으며 Thyroxine 보다 Triiodothyronine 이 生體에 대한 甲狀腺 Hormone 作用이 강하다는 점에서 組織에서의 代謝에 관하여는 甲狀腺 Hormone 은 필경 Triiodothyronine 이라는 관점에 입각하여 이와 같은 설명을 하고 酸素消耗과 赤血球의 P³²遊離率로서 이것을 증명하였다. 그러나 저자의 實驗에서 관찰할 수 있는 것과 같이 臟器의 甲狀腺 Hormone 의 攝取率에는 Thyroxine 이나 組織에 대한 移動이 용이하다고 하는 Triiodothyronine 사이에 의의 있는 차이가 없는 것으로 보아 Cortisone 의 주 작용이 이 反應의 진행에 관여되는 것은 아닌 것 같다. 그리고 이 실험에서 주목되는 것은 Thyroxine 과 Triiodothyronine 의 生物學的 半減期가 상당히 다른 데도 불구하고 臟器攝取率에서는 차이는 없으며 이와같은 비율의 차이는 볼 수 없었다. 이것은 血液內的 減少率과 組織臟器內的 減少率에는 꼭 같은 일치를 항상 유지할 수 없다는 것을 의미한다.

Cortisone 의 이와같은 作用은 Thyroxine 의 代謝에 대한 직접적인 作用보다는 甲狀腺 Hormone 의 生體內 合成 分泌 分布 作用 代謝 排泄에 관여하는 生體組織의 代謝의 變動에 반영되는 것이라고 생각할 수 있다. 그리고 Cortisone 이 甲狀腺機能에 영향을 주는 것이나 일단 생성된 Hormone 이 臟器組織에 이용될 때 영향을 주는 것을 같은 原因으로 설명할 수 있다. 즉 Cortisone 의 투여로 甲狀腺機能의 변화 뿐만 아니라 甲狀腺의 形態 組織學的인 변화를 초래하는 것과 같이 다른 臟器에서의 各種代謝의 변화 形態學的인 변화가 이와같은 결과를 가져오리라고 생각할 수 있다. Cortisone 의 炭水化物代謝에 대한 作用뿐만 아니라 蛋白代謝에 대한 作用같은 것 혹은 이와같은 代謝上的 變化로오는 生體內環境의 변동이 어떤 역할을 할 것이라는 것은 Thyroxine 의 生體內 移動分布가 Thyroxine 과 결합되어 있는 蛋白의 運命과도 관련이 있는 것을 의미한다. 甲狀腺의 轉化率에 변화가 일어나면 동시에 蛋白이나 다른 代謝物質의 轉化率에 變化가 일어나며^{42, 43)} 또한 粘液水腫에서는 甲狀腺 Hormone 의 減少와 同時에 蛋白과 결합하는 色素

의 稀釋率의 감소가 일어난다고 한다⁴¹⁾.

Cortisone의 투여로 인한 Triiodothyronine과 Thyroxine의 細胞 및 組織에 대한 섭취에 대한 관계는 이 실험에서 赤血球와 臟器切片에 의한 in vitro實驗도 관찰되었다(Table 3, Table 4). 물론 in vitro에서의 結果는 生體內에서의 甲狀腺 Hormone의 血液細胞간의 移動分布와는 상당히 다를 것이다. 즉 生體內에서는 甲狀腺 Hormone의 分解排泄 등 계속적인 移動이 있을 것이고 또한 이에대한 甲狀腺에서의 甲狀腺 Hormone의 보충이 있을 것이다. 그러나 in vitro에서 1~2時間 관찰 하는 것은 甲狀腺 Hormone의 細胞內外移動 문제에 국한시킬 수 있다. 즉 in vitro에서 이 정도의 시간으로는 Thyroxine의 분해가 대단히 적기 때문이다³⁷⁾. 그리고 대상 細胞에 따라서도 그 移動狀況이 다를 것이다. Hamolsky³³⁾와 Robbin³⁴⁾등에 의하면 赤血球의 甲狀腺 Hormone 攝取는 주로 血漿蛋白의 沃素量에 의한다고 하며 血漿蛋白과 結合력이 강한 Thyroxine은 赤血球에 거이 攝取되지 않고 蛋白과의 結合력이 약한 Triiodothyronine에서 쉽게 관찰 된다고 하였다. 그럼으로 이 실험에서도 Cortisone의 투여로 인한 赤血球의 甲狀腺 Hormone 攝取를 Triiodothyronine에 의하여 관찰 하였는데 Cortisone의 대량투여에도 불구하고 赤血球攝取率의 감소경향은 있으나 현저한 변동을 관찰 할수 없었다. 이 사실은 Cortisone의 투여로 血漿蛋白結合沃素의 현저한 저하가 일어나는 사실과 일관 일치되지 않는 결과를 나타낸다. 그런데 Triiodothyronine의 攝取率은 血漿蛋白 대신에 Cortisone 투여동물이나 대조동물에서 얻은 赤血球를 꼭 같은 조건으로 生理食鹽水에서 작용시켰을 때도 의의있는 차이를 볼수 없었다. 이것은 赤血球自體에는 별반의 변동이 생기지 않거나 혹은 건조한 투과력의 저하가 일어나며 血漿蛋白과 Triiodothyronine의 結合력의 저하 혹은 結合狀態의 변동이 옴으로서 결과적으로 큰 변동이 없는 것으로 생각할 수도 있다. Cortisone의 처치를 한 같은 血球에 대조동물의 血漿을 섞었을 때는 자기의 血漿에서 보다 더 낮은 값의 攝取率을 나타내는데 이것은 실제로 血漿蛋白結合沃素는 대조동물에서 더 높다는 것을 생각 할때 앞의 설명을 더 확고히 입증하는 것이라고 할수있다. 肝臟 및 腎皮質의 新鮮切片에 대한 결과에서는 榮養液의 종류에 따라 攝取率 成績에 상당한 변동이 일어나는 것을 알수있다. 정상동물 臟器切片에서 榮養液의 종류에 따라 攝取率에 차이를 관찰한것은 Freinkel²⁹⁾등에 의하여 보고되었는데 Thyroxine의 攝取는 Thyroxine이 유리된 단독상태에 있는지 혹은 결합된 蛋白에 따라 攝取率에 영향을 미친다고 하였다. Cortisone 투여 동물에서는 이와같은 영향에 상당한 성격의 차이를 나타내었다. 즉 榮養液으로서 生理食鹽水를 사용하였을 때는 어느경우에서나 Thyroxine

의 攝取率이 血漿蛋白에 비하여 대단히 높을 뿐 아니라 Cortisone의 투여로 攝取率이 높아 지는 傾向을 알수 있고 한편 榮養液으로서 토끼의 血漿을 사용하였을 때는 오히려 Cortisone 처치 동물에서 攝取率의 저하를 볼수 있었다. 전자에서 攝取率의 상승 경향을 볼수있는 것은 Cortisone 투여로 인한 臟器內 甲狀腺 Hormone의 현저한 저하로 오는 物理的 平衡關係로 생각할수 있으며 저자의 in vivo實驗에서 관찰 된바와 같이 臟器의 심한 Hormone 蓄積量의 저하 사실에 반영되는 것이다. 한편 같은 조건에 있는 蛋白結合 Thyroxine에 대해서는 Cortisone 투여동물에서 얻은 臟器切片에서 오히려 攝取率이 저하되는 것은 Cortisone의 蛋白에 대한 作用과 관련되는 것을 생각할수 있다. 즉 蛋白分子의 攝取 低下가 결과적으로 Thyroxine 攝取를 저하시키는 것으로 생각할수 있는데 이와같은 생각은 종래의 여러가지 성격^{42~44)}이 그 근거를 보충하여 준다.

결론

Cortisone의 투여로 인한 甲狀腺 Hormone의 臟器利用을 관찰하고자 I¹³¹로 표시된 l-Triiodothyronine 및 l-Thyroxine을 각종 동물 즉 생쥐 78匹, 토끼 8匹, 흰쥐 59匹에 in vitro 혹은 in vivo로 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Cortisone의 투여로 인하여 mice의 肝臟 心臟 및 腎皮質의 l-Triiodothyronine과 l-Thyroxine의 攝取率은 현저히 저하되었다. 그러나 l-Triiodothyronine과 l-Thyroxine의 이와같은 저하효과에는 큰 차이가 없었다
2. 토끼에 투여된 l-Thyroxine의 血液內 消失率은 Cortisone 투여로 변동이 일어나지 않았다. 4例中 1例에서 消失抑制를 관찰 하였다.
3. 대량의 Cortisone투여는 흰쥐 赤血球의 Triiodothyronine 攝取率에 큰 변화를 일으키지 않았다.
4. 대량의 Cortisone 투여는 흰쥐 肝臟 및 腎皮質의 攝取率에 영향을 나타내었다. 즉 生理食鹽水에서는 l-Thyroxine의 攝取率이 항진되었고 토끼 血漿에서는 저하되었다.

이 실험을 지도하시고 후원하여 주신 吳鎭燮 教授에게 사의를 표하며 실험의 진행 및 정리를 편담하여 주신 李文鎬 先生에게 謝意를 표합니다.

Abstract

Action of Cortisone on the Utilization of Thyroid Hormones into the Organs

Soo Sang Kang, M.D.

Department of Pharmacology,

College of Medicine, Seoul National University

Cortisone may induce not only certain changes in the

metabolism of various body substances, such as protein, carbohydrate, and electrolytes etc., but also the alteration of iodine metabolism in the thyroid gland and the extrathyroidal system.

The present study, therefore, aimed to investigate the effect of cortisone administration on the distribution and the fate of triiodothyronine and thyroxine in the various organs.

Following the injection of I^{131} -labeled-l-triiodothyronine and I^{131} -labeled-l-thyroxine into the cortisone treated mice and rabbits, the uptake of those substances on the various organs and the disappearance of blood radioactivity were observed. And the effect of cortisone was studied by the uptake of I^{131} -l-triiodothyronine into erythrocytes and the uptake of I^{131} -l-thyroxine on the survival slices of liver and kidney cortex in vitro.

From these experiments, it was found that the uptake of I^{131} -l-triiodothyronine and I^{131} -l-thyroxine on the liver, heart and kidney cortex was decreased significantly by the administration of cortisone in the mice while the disappearance of blood radioactivity was not altered significantly after the injection of I^{131} -l-thyroxine into the rabbits.

There was not any significant differences in the inhibition of uptake between I^{131} -l-triiodothyronine and I^{131} -l-thyroxine.

The uptake of I^{131} -l-triiodothyronine into the erythrocytes was not altered significantly by the massive administration of cortisone in the rats, but the uptake of red cells from the cortisone treated animals was decreased by the exchange of media with normal plasma.

The uptake of I^{131} -l-thyroxine on the liver and the kidney cortex of rat depended on the characteristics of incubation media. The survival slices of liver and kidney cortex showed high uptake of thyroxine in the normal saline while the uptake was decreased significantly in the rabbit plasma. Following the massive injection of cortisone, the uptake of l-thyroxine in the survival slices was increased in the normal saline but it was decreased in the rabbit plasma.

And the possible mechanism of cortisone effects on the distribution and uptake of thyroid hormone was also discussed.

REFERENCES

- 1) Kochakian, C.D. and Evans, W.W.: *The iodine metabolism of the thyroid of androgen treated rats*, *Endocrinol.*, 58, 279, 1956.
- 2) Soliman, F.A. and Reineke, E.P.: *Influence of estrogen & progesterone on I^{131} uptake by rat thyroid*, *Am. J. Physiol.*, 183, 63, 1955.
- 3) Ogawa, E., Arai, K. and Shibata, K.: *Studies on the thyroid uptake of radioiodine II Effect of pituitary hormones*, *Endocrinol. Jap.*, 3, 211, 1956.
- 4) Ogawa, E., Arai, K., and Shibata, K.: *Studies on the thyroid uptake of radioiodine III Effect of various hormones other than pituitary*, *Endocrinol. Jap.*, 4, 71, 1957.
- 5) Money, N.L., Kirchner, L., Kranitz, L., Merrill, P. and Rawson, R.W.: *Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radioiodine uptake of the thyroid gland in rat*, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 10, 1282, 1950.
- 6) Perry, W.F.: *The action of cortisone and Acth on thyroid function*, *Endocrinol.*, 49, 284, 1951.
- 7) Money, W.L., Kranitz, L., Fogen, J., Kirchner, L. and Rawson, R.W.: *The effects of various steroids on the collection of radioactive iodine by the thyroid gland of the rat*, *Endocrinol.*, 48, 682, 1951.
- 8) Fredrickson, D.S., Forsham, P.H. and Thorn, G.W.: *The effect of massive cortisone therapy on measurement of thyroid function*, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 12, 541, 1952.
- 9) Wolfson, W.Q., Beierwaltes, W.H., Robinson, I.F., Duff, J.R., Jones, J.R. Knorpp, C.T. and Eya, M.: *Corticogenic hypothyroidism; its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of Acth or cortisone*, *J. Lab. and Clin. Med.* 36, 1005, 1950.
- 10) Sherer, M.G. and Siefiring, B.N.: *Effect of prednisone and prednisolone on thyroid function with special reference to thyroxine-binding protein in nephrosis*, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 16, 643, 1956.
- 11) Brown-Grant, K., Harris, G.W. and Reichlin, S.: *The influence of the adrenal cortex on thyroid activity in the rabbit*, *J. Physiol.* 126, 41, 1954.
- 12) Ingbar, S.H. and Freinkel, N.: *Acth, cortisone and metabolism of iodine*, *Metabolism*, 5, 652, 1956.
- 13) Beck, R.N.: *The effect of cortisone and corticotrophin on the release and peripheral metabolism of thyroid hormone*, *Endocrinol.*, 62, 9, 1958.
- 14) Skebel'skaya, Yu.B.: *The effect of cortisone on*

- thyroid gland, *Problemy Endocrinol I Gormonoterap.* 4, 15, 1958. (*Chem. Abs. Vol. 53, 8446, 1959*).
- 15) Mach, Z. and Zygulska-Machowa, H.: *Cortisone and I¹³¹ content of tissues, Patol. Polska* 8, 323, 1957.
 - 16) Berson, S.A. and Yalow, R.S.: *The effect of cortisone on the iodine accumulating function of thyroid gland in euthyroid subjects, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 12, 407, 1952.
 - 17) Krueskemper, H.L. and Doering, P.: *Der Einfluss von Cortison auf den Jodstoffwechsel normaler und mit thyreotropem hormon behandelter Ratten, Acta. Endocrinol.* 30, 205, 1959.
 - 18) Hardy, J.D., Riegel, C. and Erisman, E.P.: *Experience with protein bound iodine. The effect of ACTH and cortisone on thyroid function, Am. J. Med. Science,* 220, 290, 1950.
 - 19) Bondy, P.K. and Hagewood, M.A.: *Effect of stress and cortisone on protein bound iodine and thyroxine metabolism in rats, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 81, 328, 1952.
 - 20) Paris, J., Ford, E., Lorenz, N., Keating, F.R. Jr. and Albert A.: *Effect of hormones on renal clearance of radioiodine in the rat, Am. J. Physiol.* 183, 163, 1955.
 - 21) Ingbar, S.H.: *The effect of cortisone on the thyroidal and renal metabolism of iodine, Endocrinol.* 53, 171, 1953.
 - 22) Eriksson, O.: *Anterior pituitary structural change in adrenalectomized male albino rats following ACTH administration, Acta. Pathol. et Microbiol. Scan.* 47, 9, 1959.
 - 23) Hill, S.R. Jr., Reiss, R.S., Forsham, P.H. and Thorn, G.W.: *The effect of adrenocorticotrophin and cortisone on thyroid function; thyroid adrenocortical interrelationship, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 10, 1375, 1950.
 - 24) Donhoffer, S., Varnai, I. and Szieberth-Horvath, E.: *Immediate action of triiodothyronine on oxygen consumption and body temperature in hypophysectomized and thyroidectomized rat; the effect of adrenocorticotrophin and cortisone, Acta physiol. Acad. Scie. Hung.* 14, 265, 1958 (*Biol. Abs. Vol. 32, 17675, 1956*).
 - 25) Bastenie, P.A. and Ermans, A.M.: *Effect of cortisone on the actions of thyroxine and triiodothyronine in hypophysectomized rats, Endocrinol.* 62, 245, 1958.
 - 26) Larson, F.C., Tomita, K. and Albright, E.C.: *Deiodination of thyroxine to triiodothyronine by kidney slice of rats with varying thyroid function, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15, 836, 1955.
 - 27) Engstrom, W.W. and Warkardt, M.A.: *The effect of stress and cortisone on the circulating thyroid hormone, J. Lab. & Clin. Med.* 44, 793, 1954.
 - 28) Ingbar, S.H. and Freinkel, N.: *Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis, J. Clin. Invest.* 34, 808, 1955.
 - 29) Freinkel, N., Ingbar, S.H. and TDowling, J.: *The influence of extracellular thyroxine binding protein upon the accumulation of thyroxine by tissue slice, J. Clin. Invest.* 36, 25, 1957.
 - 30) Einhorn, J. and Franksson, C.: *The thyroid function in acute steroid deprivation following bilateral adrenalectomy, Acta Endocrinol.* 37, 463, 1961.
 - 31) Levin, M.E. and Danghaday, W.M.: *Influence of the thyroid on adrenocortical function, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15, 1499, 1955.
 - 32) Hellman, L., Bradlow, H.C., Zumaff, B. and Gallagher, T.F.: *The influence of thyroid hormone on hydrocortisone production and metabolism, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 21, 1231, 1961.
 - 33) Hamolsky, M.W., Stein, M. and Freedberg, A.S.: *The thyroid hormoneplasma protein complex in man II A new in vitro method for study of uptake of labelled hormonal component by human erythrocyte, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 17, 33, 1957.
 - 34) Robbins, L.R.: *Experience with the in vitro erythrocyte uptake of I¹³¹-labelled-l-triiodothyronine in a routine clinical laboratory, J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 19, 1922, 1959.
 - 35) Rall, J.E., Robbins, J., Becker, D. and Rawson, R.W.: *The metabolism of labelled-l-triiodothyronine l-thyroxine and d-thyroxine, J. Clin. Invest.* 32, 596, 1953.
 - 36) Robbins, S. and Nelson, J.H.: *Thyroxine-binding by serum protein in pregnancy and in the new born, J. Clin. Invest.* 37, 53, 1958.
 - 37) Albright, E.C., Larson, F.C. and Tust, R.H.: *In vitro conversion of thyroxine to triiodothyronine by kidney slices, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 86, 137, 1954.
 - 38) Crispell, K.R. and Coleman, J.: *A study of the relative binding capacity of plasma protein, intact*

- human red cells and human red cell stroma for radiothyroxine, J. Clin. Invest., 35, 475, 1956.*
- 39) Hamolsky, M.W.: *The plasma protein-thyroid hormone complex in thyrotoxicosis vs. euthyroidism in man, J. Clin. Invest., 34, 914, 1955.*
- 40) Ingbar, S.H. and Freinkel, N.: *The influence of ACTH, cortisone and hydrocortisone on the distribution and peripheral metabolism of thyroxine, J. Clin. Invest., 34, 1375, 1955.*
- 41) Thorn, G.W., Jenkins, D., Laidlow, J.C., Goetz, F.C., Dingman, J.F., Arons, W.C., Streeten, D.H.P. and McCracken, B.H.: *Pharmacological aspects of adrenocortical steroids and Acth in man, New Eng. J. Med., 248, 232, 1953.*
- 42) Roseman, R.H., Byers, S.O. and Friedman, M.: *The mechanism responsible for altered blood cholesterol content in deranged thyroid states, J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12, 1287, 1952.*
- 43) Crispell, K.R., Parson, W. and Hollifield, G.F.: *The amino acid and protein synthesis rate in patient with primary myxedema before and after treatment with triiodothyronine, Clin. Res. Proc., 2, 86, 1954.*
- 44) Thompson, W.O.: *Studies in blood volume. The blood volume in myxedema, J. Clin. Invest., 2, 477 1926.*
-