

흰쥐의 甲狀腺機能이 卵巢, 子宮 및 血清性 Steroid Hormone에 미치는 影響

徐吉雄 · 李揆丞 · 朴昌植

忠南大學校 農科大學

Effects of Thyroid function on Ovary, Uterus and Serum Concentrations of Steroid Hormone in Rats

Seo, K. W., K. S. Lee and C. S. Park

Collage of Agriculture, Chungnan National University.

Summary

1. The weights of ovary and uterus in the all treated groups were lighter than those in control group showing significantly differences from 4 weeks after treatment. The significance was not recognized between PTU and Thx. groups, and Thyro. and control groups.
2. In the histological changes of ovary, follicles were disappeared and alignment of membrana granulosa disintegration in the all treated groups. Also, the cells were atrophied with pyknosis and karyorrhexis. The degrees of cell change were serious in Thx. and PTU groups and slight in Thyro. group.
3. In the histological changes of uterus, endometrial epithelium and lamina propria were atrophied from 3 weeks after treatment in Thx. group, from 4 weeks in PTU group and from 5 weeks in Thyro. group. Muscular layers were atrophied with time elapse in the all treated groups.
4. The changes of the concentrations of serum progesterone at all observation times in Thx. and PTU groups were significantly decreased in comparison with those in control group. While those in Thyro. group were significantly increased in comparison with those in control group.
5. The concentrations of serum estradiol-17 β at all observation times in all experimental groups were below 27.2pg/ml. Therefore, we did not detect any changes of the concentrations.

I. 緒 論

哺乳動物에 있어서 甲狀腺의 機能이 變調되면 發情週期가 不規則해질 뿐만 아니라 排卵과 受胎도 正常으로 이루어지지 않으며, 生殖器官의 重量 및 組織像에도 變化가 일어나므로서 生殖機能 全般에 걸친 異狀이 招來된다고 한다.

甲狀腺機能이 變調되면 生殖腺의 機能도 變化한

다는 研究結果는 매우 많은데, Eckstein(1963)은 thiouracil을 投與한 흰쥐는 卵巢重量이 減少된다고 하였고, Leatham(1951)은 30日齡의 암 흰쥐에 thio-uracil을 飼料에 0.5% 混合하여 3~9個月 동안 投與하고 交配, 妊娠 및 分娩을 시켰으나 이때의 卵巢重量은 正常對照群에 비하여 減少되는 結果였다고 하였으며, Leatham(1959)은 40日齡의 cretinism 狀態의 흰쥐에서는 卵巢의 重量이 正常以下였다고

報告하였다. 또한 趙(1968)도 象免에 methimagate 을 投與하면 卵巢의 重量이 減少되고, 各 發育段階의 卵胞도 閉鎖된다고 하였으며, Hagino(1971)는 24 日齡의 흰쥐에서 甲狀腺을 剔出하고 卵巢 및 排卵狀態를 調査한 바 卵巢의 機能이 떨어지고 PMSG의 投與에 따른 排卵反應率도 나빠졌다고 報告하였다. 한편, Hohlweg 等(1959)은 甲狀腺劑의 少量投與는 卵巢重量을 增加시키고 卵胞의 發育을 促進하지만 大量投與는 卵胞의 發育을 阻止하고 卵巢의 크기도 減少시킨다고 하였으며, Soliman과 Reinke(1952)는 飼料의 0.025~0.2%의 thyroprotein을 給與한 생쥐의 卵巢크기는 減少되었으나, 飼料의 0.0125 %를 給與하였을 때는 오히려 重量이 增加된다고 하였고, 趙(1968)는 家兔에 iodocasein을 給與하면 卵巢의 重量이 減少되고, 卵胞가 閉鎖되는 退行性 變化가 惹起된다고 報告하였다.

甲狀腺의 機能이 子宮에 미치는 影響에 관하여 Eckstein(1963)은 thiouracil을 投與한 흰쥐에서는 子宮重量이 減少되고, 子宮의 組織도 退行性 變化가 일어난다고 하였고, Soliman과 Reinke(1954)는 放射性 沃度(¹³¹ I)의 大量投與로 甲狀腺을 破壞시켰을 때도 子宮이 萎縮된다고 한데 대하여 趙(1968)는 methimazole을 投與한 家兔에서 子宮의 重量變化 및 組織學的 變化를 認定할 수 없었다고 報告하였다 그리고, 三好(1958)는 흰쥐에 甲狀腺劑인 triiodo thyronine을 投與하여도 子宮重量은 減少된다고 하였는데, Hohlweg(1959) 및 趙(1968)도 이와 類似한 結果를 提示하고 있다. 그러나 子宮은 卵巢의 下位 器官으로서 卵巢에서 分泌되는 estrogen과 progesterone의 支配를 強하게 받아 그 機能을 道行하기 때문에 他 內分泌腺이 子宮에 影響을 미치는 것은 卵巢의 機能을 調節하는 間接的인 經路에 의한다는 報告(Dorfman, 1962; Ramaley와 Bartosik, 1975; Bolt 等1966; Lerner 等, 1966; Bitman 等, 1967)도 매우 많다.

한편, 甲狀腺의 剔出 또는 各種 hormone劑의 投與로 甲狀腺의 機能을 抗進시키거나 低下시키면 視床下部-下垂體-甲狀腺軸에 變化가 招來되므로서 內分泌的 機轉이 破壞되어 甲狀腺의 上位器官인 下垂體의 分泌機能에 影響을 미치기 때문에 血中 thyrotropin은 勿論, 各種 性Hormone의 濃度에는 異狀을 招來한다는 報告(Kalland 等, 1978; Burni 等,

1975; Gardner 等, 1778; Laroche와 Freeman, 1974)가 많다. 한편, progesterone의 血中濃度는 下垂體에서 LH가 放出되는 時期에 따라서 變化된다고 하여 卵巢에서의 progesterone 分泌는 下垂體에서의 LH의 分泌에 의하여 支配된다고 報告(Mann과 Barrilough, 1973; Mann 等, 1976)하고 있으며, Elias와 Blake(1981) 및 Döhler와 Wuttke(1974, 1975)는 發情休止期에는 卵巢에서 estradiol-17β의 分泌가 거의 이루어지지 않는다고 報告하였다.

위에서 보는 바와 같이 甲狀腺의 機能이 生殖器官에 影響을 주는 作用機能에 不明한 點이 많아 이를 究明하기 爲하여 흰쥐에 甲狀腺剔出과 propyl-thiouracil 및 thyroxine을 投與하여 甲狀腺의 機能을 變調시킨 다음 卵巢 및 子宮의 變化를 重量測定 및 組織學的 檢索으로 調査하고, 아울러 같은 時刻에 血清中の progesterone 및 estradiol-17β의 濃度를 radioimmunoassay로 測定하여 綜合的으로 比較, 檢討하였기 그 結果를 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物 및 飼育方法

實驗動物은 生後 25日齡의 암 흰쥐(Wistarima-michi albino rat)로서 實驗開始 3日前부터 흰쥐 飼育箱子에 6마리씩 收容하고, NRC飼養標準의 흰쥐 給與基準에 依據하여 配合된 pellet를 自由給餌시켰으며 물은 甲狀腺 剔出群에서는 地下水를 0.1%의 乳酸갈슘溶液으로 만들었고, 다른 實驗群에서는 地下水를 그대로 自由給水시켰다. 또한, 飼育室의 條件은 溫度 20~25°C, 湿度 50~55%, 日照時間 14 時間으로 調整하였다.

2. 實驗動物의 配置

實驗動物의 配置는 甲狀腺 剔出群(以下 Thx. 群), propylthiouracil 處理群(以下 PTU群), L-thyroxine 處理群(以下 Thyro. 群) 및 正常對照群(以下 Cont. 群)의 4 個群으로 나누어 36마리씩 配置하였고, 다시 各群을 處理後 時間經過에 따라 1, 2, 3, 4, 5 및 6 週群으로 나누어 6마리씩 配置하였는데, 各群 모두 處理時에 規定된 마리수 외로 餘分의 흰쥐를 處理하여 實驗動物이 斃死하는 경우에는 即時 補充하였다. 한편, 屠殺時에는 臍垢檢査法에 따라 發情休止期를 確認한 後 屠殺하였다.

3. 甲狀腺 剔出方法

甲狀腺의剔出은 흰쥐를 ether로 麻醉시킨 다음 腹位를 위로하여 固定하고, 喉頭部를 中心으로 약 1.5cm가량의 腹正中切開線을 만든 다음 皮下組織을 分離하여 胸骨舌骨筋과 胸骨甲狀筋을 分離하여 喉頭部를 露出시켜 喉頭部 兩則에 附着되어 있는 甲狀腺을 眼科用 핀셋으로 剔出하였다. 剔出 後 皮膚를 縫合하고 hastactillin 10,000IU를 皮下에 注射하였다. 한편, 甲狀腺을 剔出하지 않은 實驗群에서는 偽手術을 實施하였다.

4. Hormone 劑의 投與方法

PTU群에는 飲水를 0.05%의 propylthiouracil 溶液으로 만들어 自由給水시켰으며, Thyro. 群에는 L-thyroxine을 体重 100g當 30 μ g씩 3日間隔으로 注射하였는 바, L-thyroxine 注射液은 500ml의 生理的 食塩水에 0.1g의 L-thyroxine과 0.1N의 NaOH 溶液 3滴을 混合하여 만들었다.

5. 組織學的 檢索方法

各 臟器는 剔出 直後 Bouin's fluid (Lillie, 1965)에 固定하고, paraffin technique에 따라 融點 58 $^{\circ}$ C의 paraffin에 浸潤埋胞한 다음 5 μ 께로 切片을 만들었는데, 子宮은 中央部位를, 卵巢는 斷面積이 가장 넓은 部分을 取하여 Hematoxylin-Zosin 重染色을 實施하여 組織의 變化像을 鏡檢하였는 바, 變化의 程度를 다음의 基準에 의하여 判讀하였다.

- : Within normal limits
- ± : Minimal in degree
- + : Slight in degree
- # : Moderate in degree
- || : Marked in degree

6. 血清性 Steroid Hormone의 Radioimmunoassay

血清中の estradiol-17 β 와 progesterone의 測定은 Hallfound等(1975)의 方法을 適用했는데, Fig. 1과 같은 flow sheet에 따라 測定하였다. 即, steroids의 抽出效率을 알기 위하여 血清에 InCi의 3 H-estradiol-17 β 와 3 H-progesterone을 添加하여 Vortex mixer로 混合한 後 다시 diethylether 10ml를 添加하여 다시 세차게 攪拌한 다음 15分間 室溫에 放置하여 ether로 抽出시켰으며, dry ice acetone box에 넣어 얼린 後, ether層은 glass vial에 옮겨

50 $^{\circ}$ C로 固定한 Brinkman SC/48S Concentrator에 넣어 ether蒸發시키고, 남은 dry extract를 2ml의 assay buffer로 再溶解시켜 抽出效率 檢査時 反復測定을 위하여 0.5ml씩 2 tube로 만든 다음 tracer 100 μ 를 添加하여 總量이 700 μ 가 되게하고, anti-serum의 濃度가 estradiol-17 β 는 1 : 56,000, progesterone을 1 : 70,000이 되도록 하였다. 混合液을 vortex mixer로 攪拌시킨 後, 4 $^{\circ}$ C에서 16~24時間 incubation시켰다. 이때 standard curve를 얻기 위하여 各各의 standard series도 同一條件下에서 incubation시켰다. Free form과 bound form을 分離하기 위하여 dextran coated charcoal suspension을 0.2ml 添加하여 完全히 攪拌한 後에 4 $^{\circ}$ C에서 15分間 放置한 다음 4 $^{\circ}$ C로 調節된 遠心分離器로, 5分間 500g의 速度로 遠沈시켰다. 上層液을 scintillation vial

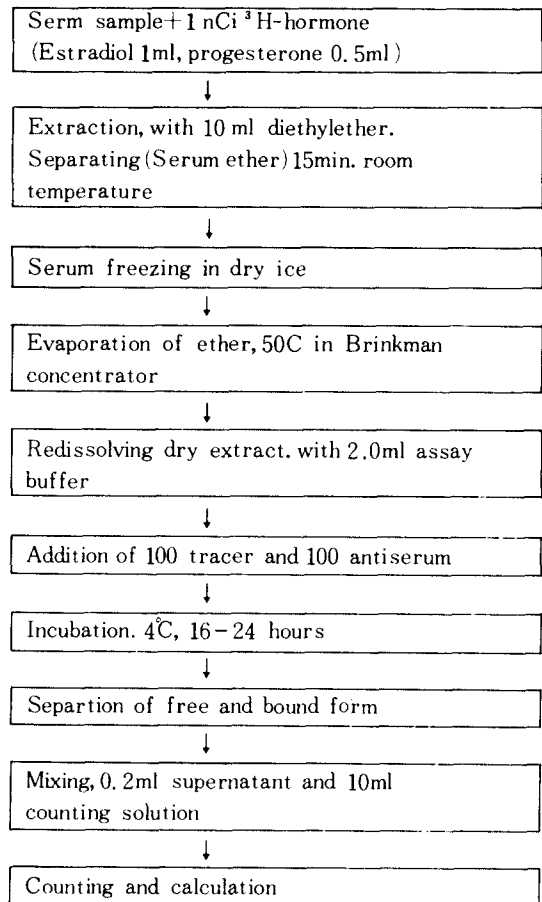


Fig. 1. Flow sheet for radioimmunoassay of sex steroid hormones.

에 옮기고, scintillation fluid 10ml를 添加하여 잘 혼합한 다음 1時間 以上 安定시키고 counter (Packard, Tricarb scintillation spectrometer, model 2450)로 bound form을 測定하였다.

III. 實驗結果

1. 卵巢의 미치는 影響 에

1) 卵巢 重量의 變化

卵巢 重量의 變化는 Table. 1에서 보는바와 같이 全 觀察時間에서 모든 處理群이 Cont群에 비하여 낮은 값을 나타냈는데, PTU群, Thx. 群 및 Thyro 群의 順序로 낮았다. 그러나, 處理 後 3週後까지는 統計的인 有意性이 認定되지 않았지만, 4週부터는 各 觀察時間에서 모두 高度의 有意性을 나타내

는 變化를 하였는데 多重檢定 結果 PTU群과 Thx. 群 및 Thyro. 群과 Cont群 사이에는 有意性이 認定되지 않았으며, 處理 6週 後에서의 卵巢 重量은 Cont. 群 27.82 ± 2.84 mg에 대하여 PTU群, Thx. 群 및 Thyro. 群은 各各 18.58 ± 1.14 mg, 19.09 ± 3.12 mg 및 27.17 ± 1.14 mg으로서 낮은 값을 나타냈다.

한편, 各 處理群別로 時間經過에 따른 重量의 變化는 Table 2에서 보는 바와 같이 高度의 有意性이 認定되는 變化를 하였는데 Cont. 群과 Thyro. 群에서는 全 實驗期間에 걸쳐 均等하게 增加되는 傾向이 있었으며, 反面에 Thx. 群과 PTU群에서는 處理 3週後까지는 增加되었지만 그 後로는 僅少한 幅의 增減現象을 나타내어 多重檢定 結果 處理 3週後부터 6週後까지의 사이에서는 有意性이 認定되지 않는 結果였다.

Table 1. Effects of thyroid function on ovary weight in rats

(Unit : mg)

Time from treatment to sacrifice (weeks)	Cont. (T ₁)	Thx. (T ₂)	PTU (T ₃)	Thyro. (T ₄)	Duncan's M. R. test, at 5% level
1 (A)	13.83 ± 0.78	12.64 ± 0.27	11.83 ± 1.27	13.60 ± 0.99	F=2.05 T ₃ T ₂ T ₄ T ₁
2 (B)	16.58 ± 1.33	14.92 ± 1.56	14.44 ± 0.89	16.13 ± 2.07	F=0.87 T ₃ T ₂ T ₄ T ₁
3 (C)	21.47 ± 2.84	19.96 ± 1.61	18.93 ± 3.27	20.46 ± 2.25	F=0.34 T ₃ T ₂ T ₄ T ₁
4 (D)	23.56 ± 1.87	19.17 ± 1.42	18.41 ± 1.85	22.82 ± 2.20	F=4.99** T ₃ T ₂ T ₄ T ₁
5 (E)	26.20 ± 2.39	20.50 ± 2.03	19.27 ± 1.36	24.00 ± 1.95	F=5.14** T ₃ T ₂ T ₄ T ₁
6 (F)	27.82 ± 2.84	19.09 ± 3.12	18.58 ± 1.14	27.17 ± 1.83	F=9.58** T ₃ T ₂ T ₄ T ₁

** : P<0.01

2) 卵巢의 組織學的 檢索

흰쥐에 대하여 甲狀腺의 剔出, 또는 propylthiouracil과 thyroxine의 投與로 甲狀腺의 機能을 變調시켰을 때 惹起되는 卵巢의 組織學的 變化는 變化 經路를 要約한 Table 3에서 보는 바와 같다. Thx. 群의 卵巢에서는 處理 1週後부터 大中型 卵胞의 閉鎖所見과 함께 原始卵胞의 閉鎖가 進行된 所見을 보였는데, 大中型 卵胞에서는 囊胞性 閉鎖가 일어나는 것이 認知되었으며, 이들 閉鎖卵胞는 顆粒膜

의 細胞配列에 崩壞를 보였고, 細胞自体도 核濃縮과 核崩壞現象이 나타났으며, 이들 細胞가 脫落되어 卵胞液 속에 散在하고 있었다. 2週後에는 閉鎖卵胞가 變化되어서 形成되는 閉鎖黃體가 多數 發見되었고, 그 中心部에는 膠質 殘留物이 보이는 酸好性 物質을 含有하고 있었다. 3週後 부터는 이와 같은 退行性 變化가 더욱 進行된 組織所見을 보였고, 間質細胞도 萎縮되는 傾向이었다. PTU群의 卵巢도 Thx. 群과 같은 經路를 거치면서 退行性 變化가

Table 2. Changes of ovary weight in each experimental group according to time elapse

Groups	F - value	Duncan's multiple range test, at 5% level					
		A	B	C	D	E	F
Cont. (T ₁)	F=12.76**	13.83	16.58	21.47	23.56	26.20	27.82
Thx. (T ₂)	F=6.13**	12.64	14.92	19.09	19.17	19.96	20.50
PTU (T ₃)	F=5.20**	11.83	14.44	18.41	18.58	18.93	19.27
Thyro. (T ₄)	F=14.58**	13.60	16.13	20.46	22.82	24.00	27.17

** : P<0.01

Table 3. Effects of thyroid function on histological changes of ovary in rats

Groups	Tissue changes	Time from treatment to sacrifice (weeks)							
		1	2	3	4	5	6		
Thx.	Primary follicle	Atresia	+	+	+	+			
	Growing follicle	Granulosa cell disintergration	+	+	+	+			
		Cystic dilatation	+	+	+	+			
	Mature follicle	Granulosa cell disintergration		+	+				
		Pyknosis	+	+	+				
		Karyorrhexis	+	+	+	+			
		Cystic dilatation	+	+	+	+	+		
		Exfoliated cell	±	±	+	+	+		
	PTU	Primary follicle	Atresia	-	-	-	+	+	+
		Growing follicle	Granulosa cell disintergration	±	+	+	+	+	+
Cystic dilatation			±	+	+	+	+	+	
Mature follicle		Granulosa cell disintergration	+	+	+	+	+		
		Pyknosis	+	+	+	+	+		
		Karyorrhexis		+	+	+	+	+	
		Cystic dilatation	-	-	-	+	+	+	
		Exfoliated cell	-	-	+	+	+	+	
Thyro.	Primary follicle	Atresia	-	-	-	-	±	+	
	Growing follicle	Granulosa cell disintergration	±	±	±	+	+	+	
		Cystic dilatation	-	-	-	-	±	+	
	Mature follicle	Granulosa cell disintergration	±	+	+	+	+	+	
		Pyknosis	-	±	±	±	+	+	
		Cystic dilatation	-	-	-	-	+	+	
		Exfoliated cell	-	-	-	+	+	+	

The degree of histological changes :

- : Within normal limits. ± : Minimal in degree. + : Slight in degree.
 # : Moderate in degree. ||| : Marked in degree.

惹起되었는데, 그 變化程度는 Thx. 群에 비하여 僅少하게 늦어지는 傾向이었다. Thyro. 群의 卵巢에서도 處理 1 週後부터 大中型 卵胞에서 閉鎖所見이 認知되기 시작 하였으나 Thx. 群과 같이 急速한 變化는 아니었고, 原始卵胞는 6 週에서만이 閉鎖되는 組織所見을 보였다.

2. 子宮에 미치는 影響

1) 子宮重量의 變化

흰쥐의 甲狀腺 機能에 따른 子宮重量의 變化는 Table 4에 나타난 바와 같이 處理 3 週後까지는 모든 實驗群이 Cont. 群에 비하여 낮은 값을 나타냈으나 統計的인 有意성은 認定되지 않았다. 그러나 4 週後에서는 比較群間에 有意성이 認定되는 變化를 하였는데, PTU 群, Thx. 群 및 Thyro. 群이 各各 63.50±5.16mg, 65.10±3.4mg 및 76.48±5.54mg 을 나타내어 Cont. 群 78.24±6.64mg에 비하여 매우 낮은 값을 나타냈다. 이후로도 이와 같은 變化가 繼續되어 處理 6 週後에서는 實驗群이 Thx. 群 (66.58±3.14mg), PTU 群 (68.51±2.28mg) 및 Thyro 群 (105.88±4.69mg)의 順序로 Cont. 群 (108.35±6.64mg)에 비하여 낮은 값을 나타내어 高度의 有意성이 認定되는데, 多重檢定 結果 Thx. 群과 PTU 群 및 Thyro 群과 Cont. 群 사이에는 有意성이 認定되지 않았다.

한편, 各 處理群別로 時間經過에 따른 子宮重量의 變化는 Table 5에서 보는 바와 같이 모두 高度의 有意성이 認定되는 變化를 하였는데 모든 實驗群에서 實驗初期에는 서서히 增加하다가 處理 3 週後부터 急速한 增加를 하는 傾向을 보였다. 그러나, Cont 群과 Thyro. 群에서는 增加 速度가 빨랐고, Thx. 群과 PTU 群에서는 增加 速度가 매우 늦었으며, 특히 處理 6 週後에서의 Thx. 群과 PTU 群은 5 週後보다 낮은 값을 보였다.

2) 子宮의 組織學的 檢定

흰쥐에서 甲狀腺 機能의 變調가 子宮의 組織學的 變化에 미치는 影響은 變化經路를 要約한 Table 6. 에 나타난 바와 같이 모든 處理群에서 子宮이 萎縮 退化되는 組織所見을 보였는데 Thx. 群에서 가장 甚하였고 다음은 PTU 群이었으며, Thyro. 群은 實驗末期에 僅少한 變化가 惹起되었을 뿐이다. Thx. 群에서는 處理 2 週後까지는 正常子宮의 範圍에 屬해있었고, 3 週後부터 子宮內膜上皮와 粘膜炎有曾에 退行性 變化가 일어나기 시작하여 實驗期間이 經過될수록 甚해지는 所見이었고, 5 週後부터는 子宮筋層이 僅少하게 萎縮되는 傾向이었다. 또한, PTU 群은 4 週後부터, Thyro. 群은 5 週後부터 子宮의 退行性 變化가 認知되기 시작하는 組織所見을 보였다.

Table 4. Effects of thyroid function on uterus weight in rats

(Unit : mg)

Time from treatment to sacrifice(weeks)	Cont. (T ₁)	Thx. (T ₂)	PTU (T ₃)	Thyro. (T ₄)	Duncan's M. R. test, at 5% level
1 (A)	18.60±0.26	17.22±1.64	16.35±1.32	18.06±1.83	F=0.84 <u>T₃ T₂ T₄ T₁</u>
2 (B)	26.61±2.52	22.37±1.01	22.48±1.88	22.58±2.04	F=2.27 <u>T₂ T₃ T₄ T₁</u>
3 (C)	45.34±5.18	36.28±2.42	35.28±3.76	39.63±3.61	F=2.80 <u>T₃ T₂ T₄ T₁</u>
4 (D)	78.24±6.64	65.10±3.42	63.50±5.16	76.48±5.54	F=3.89* <u>T₃ T₂ T₄ T₁</u>
5 (E)	93.26±6.76	79.50±5.84	81.97±4.28	87.53±4.46	F=4.34* <u>T₂ T₃ T₄ T₁</u>
6 (F)	108.35±6.40	66.58±3.14	68.51±2.88	105.88±4.69	F=15.57** <u>T₂ T₃ T₄ T₁</u>

* : P<0.05, ** : P<0.01

Table 5. Changes of uterus weight in each experimental group according to time elapse

Groups	F - value	Duncan's multiple range test, at 5% level					
		A	B	C	D	E	F
Cont. (T ₁)	F=30.16**	18.60	26.61	45.34	78.24	93.26	108.35
Thx. (T ₂)	F=18.66**	17.22	22.37	36.28	65.10	66.58	79.50
PTU. (T ₃)	F=18.95**	16.35	22.48	35.28	63.50	68.51	81.97
Thyro. (T ₄)	F=24.45**	18.06	22.58	39.63	76.48	87.53	105.88

** : P<0.01

Table 6. Effects of thyroid function on histological changes of uterus in rats

Groups	Tissue Changes	Time from treatment to sacrifice (weeks)					
		1	2	3	4	5	6
Thx.	Endometrial epithelium	Atrophy	-	-	±	+	+
	Lamina propria	Atrophy	-	-	±	+	+
	Circular muscle layer	Atrophy	-	-	-	-	+
	Longitudinal muscle layer	Atrophy	-	-	-	-	±
PTU	Endometrial epithelium	Atrophy	-	-	-	±	+
	Lamina propria	Atrophy	-	-	-	±	+
	Circular muscle layer	Atrophy	-	-	-	-	±
	Longitudinal muscle layer	Atrophy	-	-	-	-	±
Thyro.	Endometrial epithelium	Atrophy	-	-	-	-	±
	Lamina propria q	Atrophy	-	-	-	-	±
	Circular muscle layer	Atrophy	-	-	-	-	±
	Longitudinal muscle layer	Atrophy	-	-	-	-	±

The degree of histological changes : changes

- : Within normal limits. ± : Minimal in degree. + : Slight in degree.
 # : Moderate in degree. † : Marked in degree.

3. 血清性 Steroid hormone에 미치는 影響

1) Progesterone

甲狀腺 機能의 變化에 따른 血清中的 progesterone 濃度變化는 Table 7에서 보는 바와 같이 모든 觀察時間에서 比較群間에 有意性이 認定되는 變化를 하였으며, 各 觀察時間에서 Thx. 群이 最少值였고, 다음은 PTU群이었는데 이들 두群은 Cont. 群에 비하여 낮은 濃도를 보였고 Thyro. 群은 Cont. 群보다 有意하게 높은 값을 보였다.

그러나, 多重檢定 結果 Thx. 群과 PTU群 相互間에는 有意性이 認定되지 않았다. 그리고, 實驗終了 時의 血清中 濃도는 Thx. 群과 PTU群이 各各 6.01

±0.63ng/ml과 7.65±0.75ng/ml로서 Cont. 群 18.77 ±1.75ng/ml에 비하여 有意하게 낮은 값을 보였고, Thyro. 群은 41.08±3.74ng/ml로 Cont. 群보다 有意하게 높은 값을 나타냈다.

한편, 各 處理群別로 時間經過에 따른 血清中 progesterone의 濃度變化는 Table 8에서 보는 바와 같이 Cont. 群에서는 有意性이 認定되지 않았고 Thx. 群과 PTU群은 時間이 經過함에 따라 減少되는 傾向이었고, Thyro. 群은 反對로 增加되는 傾向을 보였다.

2) Estradiol-17β

원취에 대하여 甲狀腺의 剔出, 그리고, propyl-

thiouracil과 thyroxine의 投與에 따른 血清中 estradiol-17 β 의 濃度는 Cont. 群을 含有한 모든 實驗群에서 各 個体 모두 27.2pg/ml 以下로 매우 낮은 濃度를 보였을 뿐이었으므로 特別한 意味를 찾아 볼 수 없는 實驗結果였다.

IV. 考 察

甲狀腺機能이 變調되면 生殖腺의 機能도 變化한다는 研究結果는 매우 많은데, Eckstein(1963)은 thiouracil을 投與한 흰쥐는 卵巢의 重量이 減少된다고 하였고, Leatham(1951)도 30日齡의 雌性 흰

쥐 飼料에 0.5%의 thiouracil을 3~9個月 投與한 뒤 交配, 妊娠 및 分娩을 시켰으나 卵巢重量은 對照群에 비하여 減少되는 結果라고 하였으며, Leatham(1959)은 40日齡의 Cretinism狀態의 흰쥐에서는 生殖腺 重量이 正常以下였다고 報告하였다. Haggino(1971)는 24日齡의 흰쥐에서 甲狀腺을 剔出하고 卵巢 및 排卵狀態를 調査한 바 卵巢의 機能이 떨어져지고 PMS投與에 따른 排卵率도 나빠졌다고 하였으며, 또한 甲狀腺의 機能이 低下되면 繁殖에 關与하는 內分泌的 機轉이 破壞되어 各種 性 hormone의 分泌에 異狀이 招來된다는 報告(Kalland等, 1978;

Table 7. Effects of thyroid function on serum progesterone concentrations in rats

Time from treatment to sacrifice (weeks)	Cont. (T ₁)	Thx. (T ₂)	PTU (T ₃)	Thyro. (T ₄)	Duncan's M. R. test, at 5% level
1 (A)	17.62±2.73	12.71±0.95	12.85±1.53	21.35±1.75	F=2.75* T ₂ T ₃ T ₁ T ₄
2 (B)	17.80±2.56	11.56±1.66	12.67±1.48	22.67±2.63	F=8.25** T ₂ T ₃ T ₁ T ₄
3 (C)	16.48±3.51	9.73±0.76	10.95±0.89	26.91±3.02	F=9.19** T ₂ T ₃ T ₁ T ₄
4 (D)	18.30±1.37	6.15±1.72	7.36±0.97	36.26±2.94	F=14.45** T ₂ T ₃ T ₁ T ₄
5 (E)	17.95±1.96	6.89±0.85	7.13±0.82	39.78±4.72	F=16.07** T ₂ T ₃ T ₁ T ₄
6 (F)	18.77±1.75	6.01±0.63	7.65±0.75	41.08±3.74	F=15.08** T ₂ T ₃ T ₁ T ₄

*: P<0.05, **: P<0.01

Table 8. Changes of serum progesterone concentrations in each experimental group according to time elapse

Groups	F-value	Duncan's multiple range test, at 5% level						
Groups	F-value	Duncan's multiple range test, at 5% level						
Cont. (T ₁)	F=0.87	C	A	B	E	D	F	
		16.48	17.62	17.80	17.95	18.30	18.77	
Thx. (T ₂)	F=2.87*	F	D	E	C	B	A	
		6.01	6.15	6.89	9.73	11.56	12.71	
PTU (T ₃)	F=3.05*	E	D	F	C	B	A	
		7.13	7.36	7.65	10.95	12.67	12.85	
Thyro. (T ₄)	F=9.15**	A	B	C	D	E	F	
		21.35	22.67	26.91	36.26	39.78	41.08	

*: P<0.05, **: P<0.01

Burni 等, 1975; Gardner 等, 1978; Larochelle와 Freeman, 1974)도 많다. 한편, Hohlweg 等(1959)은 甲狀腺劑의 少量投與는 卵巢의 卵胞 發育과 重量을 增加시키지만, 大量投與는 卵胞의 發育이 阻止되고 重量도 減少되었다고 하였으며, Soliman과 Reinke (1952)는 飼料의 0.025~0.2%의 thyroprotein을 給與한 생쥐의 卵巢 크기는 減少되었으나 飼料의 0.012%로 給與할 때는 오히려 卵巢의 重量이 增加되었다고 하였다. 그리고, 趙(1968)는 家兎에 iodocasein을 給與했을 때 卵巢의 重量이 減少되고, 卵胞는 閉鎖되는 退行性 變化가 惹起된다고 報告하였다.

本 實驗의 結果는 모든 處理群이 Cont. 群에 비하여 가벼운 重量을 나타냈는데, 處理 4 週後부터 有意성이 認定되었고, PTU群에서 卵胞 및 間質組織의 退行性 變化가 惹起되었는데 Thx. 群과 PTU 群의 變化程度는 類似하였으나 Thyro. 群은 變化速度가 Thx. 群이나 PTU群에 비하여 다소 늦어지는 結果였다. 以上の 結果들은 比較檢討해 볼 때 Thx. 群과 PTU群의 結果는 甲狀腺機能 低下症이 卵巢의 重量을 減少시키고 卵胞에 退行性 變化를 惹起시킨다는 여러 報告(Hagino, 1971; Leathem, 1951, 1959)와 合致點을 發見할 수 있는 結果라고 생각되어지며, Thyro. 群의 結果도 Hohlweg(1959), Soliman과 Reinke(1952) 및 趙(1968)의 報告와 部分的인 差異는 認定되지만 比較의 類似성이 認定되는 結果였다고 判斷되어지는데 이와같은 變化가 誘發되는 原因은 甲狀腺機能이 低下되면 各種 性hormone 分泌에 異常이 招來된다는 報告(Kalland 等, 1978; Burni 等, 1975; Gardner 等, 1978; Larochelle와 Freeman, 1974)를 볼 때 甲狀腺機能의 變化가 下垂體에 feedback機轉으로 影響을 미치므로서 性hormone의 分泌樣狀을 變化시키는데 다른 反應으로 일어난 結果라고 考察된다.

한편, 甲狀腺의 機能이 子宮에 미치는 影響에 관하여 Eckstein(1963)은 thiouracil를 給與한 흰쥐는 子宮重量의 減少와 退行性 變化를 報告하였고, Soliman과 Reinke(1954)는 흰쥐에 대하여 ^{131}I 로 放射性 甲狀腺剔出을 實施했을 때도 子宮이 萎縮된다고 하였는데 대하여 趙(1968)는 methimazole을 投與한 家兎에서 子宮의 變化를 認定할 수 없다고 報告하였다. 그리고, 三好(1958)는 흰쥐에 tiroidothyropine 을 1日 $0.5\mu\text{g}$ 씩 投與하였을 때 子宮重量이 減

少되었다고 하였고, Hohlweg(1959)와 趙(1968)도 같은 結果를 提示하고 있다.

本 實驗에서는 모든 處理群이 Cont. 群에 비하여 낮은 重量値를 나타냈는데, 處理 4 週後부터 有意성이 認定되었다. 그런데, PTU群이 最少値였고, 다음은 Thx. 群 및 Thyro. 群의 順序였다. 그리고 子宮의 組織學的 變化도 모든 處理群이 退行性 變化를 하였는데 Thyro. 群에서는 아주 僅少한 變化가 惹起되었을 뿐이다. 이와같은 結果는 甲狀腺機能이 低下되거나(Eckstein, 1963; Soliman과 Reinke, 1954) 抗進되어도(三好, 1950; Hohlweg, 1959; 趙, 1968) 子宮은 退行된다는 結果들과 잘 合致되는 結果라고 判斷되고 또한 子宮은 卵巢에서 分泌되는 estrogen이나 progesterone의 支配를 強하게 받아 그 機能을 遂行한다는 여러 報告(Dorfman, 1962; Ramaley와 Bartosilk, 1975; Bolt 等, 1966; Lerner 等, Bitman 等, 1967)와 本 實驗에서의 卵巢의 變化狀態를 連關지어 解析해 보면 本 實驗에서의 子宮變化가 合當한 結果라고 推察된다.

甲狀腺의 剔出 또는 各種 甲狀腺 hormone劑의 投與로 甲狀腺의 機能을 抗進시키거나 低下시키면 視床下部-下垂體-甲狀腺 軸에 變調를 招來하므로 內分泌의 機轉이 破壞되어 甲狀腺의 上位器官인 下垂體의 分泌機能에 影響을 미치기 때문에 血中 thyrotropin은 勿論, 各種 性hormone의 濃度에는 異常을 招來한다는 報告(Kalland 等, 1978; Burni 等, 1975; Gardner 等, 1978; Larochelle와 Freeman, 1974)가 많다. 그런데 本 實驗의 結果에서 progesterone의 濃度變化는 Thx. 群과 PTU群은 Cont. 群에 비하여 有意하게 減少되었는데, 이는 卵巢에서의 progesterone의 分泌가 下垂體에서 分泌되는 LH에 의하여 支配된다는 點을 감안하면 甲狀腺剔出 또는 propylthiouracil에 의하여 LH濃도가 減少된데 따른 結果라고 判斷되고, Thyro. 群에서 Cont. 群에 비하여 有意하게 增加된 progesterone濃度를 나타낸 것은 thyroxine處理에 의하여 下垂體에서 過量으로 分泌된 FSH에 의하여 卵胞가 發育되다가 閉鎖되므로서 發生된 閉鎖黃體에서 多量의 progesterone이 分泌되기 때문이라고 생각되는데, 本 實驗의 卵巢組織의 變化過程도 이를 뒷받침하는 傾向은 있으나 正確한 原因은 좀더 究明하여야 할 것으로 考察된다.

本 실험의 estradiol-17 β 의 濃度는 모든 실험군에서 27.2pg/ml 以下로 매우 낮은 水準을 나타냈을 뿐인데, 흰쥐의 發情體止期에는 estradiol-17 β 의 分泌가 거의 이루어지지 않는다는 報告(Elias와 Blake, 1981; Döhler와 Wuttke, 1974, 1975)를 볼 때 본 실험에서 性hormone의 測定基準을 發情體止期로 잡은데서 基因된 結果라고 考察된다.

V. 摘 要 V

本 실험은 甲狀腺의 機能이 生殖器官의 機能에 미치는 影響을 究明코져 實施하였는 바, 25日齡의 암 흰쥐 144마리를 甲狀腺剔出群, propylthiouracil (PTU) 處理群, Thyroxine 處理群 및 正常對照群의 4個 群으로 나누어 36마리씩 配置한 다음 甲狀腺剔出群에서는 甲狀腺을 外科의 方法으로 剔出하였고, PTU 處理群에서는 飲水를 0.05%의 propylthiouracil 溶液으로 만들어 自由 給水시켰으며, Thyroxine 處理群에서는 L-thyroxine을 体重 100g當 30 μ g씩 3日間隔으로 注射하였다. 各 群別로 處理後 時間의 經過에 따라 1, 2, 3, 4, 5 및 6週後에 6마리씩 屠殺하여 卵巢 및 子宮의 重量測定 및 組織學的 檢索을 實施하였으며, 아울러 血清中の progesterone 및 estradiol-17 β 의 濃度를 測定하여 比較檢討하였던 바 그 結果는 다음과 같다.

1. 卵巢 및 子宮의 重量은 모든 處理群이 正常對照群에 비하여 가벼웠는데, 處理 4週後부터 有意성이 인정되는 變化를 하였다. 그러나, 多重檢定 結果 PTU 處理群과 甲狀腺剔出群 및 Thyroxine 處理群과 正常對照群 相互間에는 有意성이 認定되지 않았다.

2. 卵巢의 組織學的 變化는 모든 處理群에서 卵胞가 閉鎖되고, 顆粒膜의 細胞配列이 崩壞되었으며, 細胞自体도 核濃縮과 核崩壞 現象을 보이는 退行性 變化가 認知되었다. 그러나, 變化程度에 있어서는 甲狀腺剔出群과 PTU 處理群에서 매우 極甚하였고, Thyroxine 處理群에서는 輕微하였다.

3. 子宮의 組織學的 變化는 甲狀腺剔出群은 3週부터, PTU 處理群은 4週後부터, Thyroxine 處理群은 5週後부터 子宮內膜上皮와 粘膜固有層이 萎縮되기 시작하였고, 實驗期間이 經過함에 따라 子宮筋層도 萎縮되는 退行性 變化를 하였다.

4. progesterone의 血清中 濃度變化는 모든 觀察時間에서 甲狀腺剔出群과 PTU 處理群은 正常對照群에 비하여 有意하게 減少되었으며, Thyroxine 處理群은 有意하게 增加되었다.

5. Estradiol-17 β 의 血清中 濃度는 모든 實驗群의 全 觀察時間에서 27.2pg/ml 以下로 매우 낮았기 때문에 變化傾向은 認知할 수 없었다.

REFERENCES

1. Bitman, J. and H.C. Cecil. 1967. Differential inhibition by cortisol of estrogen-stimulated uterine responses. *Endocrinol.* 60: 23.
2. Burni, J.F., S. Marshall, J.A. Dibbet, and J. Meites. 1975. Effect of hyper- and hypothyroidism on serum LH and FSH levels in intact and gonadectomized male and female rats. *Endocrinol.* 97: 558.
- 3.
4. Dohler, K.D., and W. Wuttke, 1974. Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. *Endocrinol.*, 94: 1003.
5. Dorfman, R.I. 1962. *Methods in hormone research.* Vol. II. Academic press, New York and London, p. 59.
6. Eckstein, B. 1963. Glutamin oxalacetic transaminase activity in the ovary of hypothyroid and vitamin B deficient rats. *Endocrinol.*, 72: 777.
7. Elias, K. A. and C. A. Blake. 1981. A detailed in vitro characterization of the basal follicle stimulating hormone and lutening hormone secretion rates during the rat four day estrus cycles. *Endocrinol.*, 109: 708.
8. Gardner, R.M., J.L. Kirkland, J. S. Ireland, and G. M. Stancel. 1978. Regulation of the uterine response to estrogen by thyroid hormone. *Endocrinol.*, 103: 1164.
9. Hagino, N. 1971. Influence of hypothyroid state on ovulation in rats. *Endocrinol.*, 88: 1332.

10. Hohlweg, W., et al. 1959. *Acta biol. Med. Germ.*, 3: 544, Cited by 65.
11. Kalland, G.A., A. VeRa, M. Peterson and R. S. Swedloff. 1978. Reproductive hormonal axis of the male rat in experimental hypothyroidism. *Endocrinol.*, 102: 476.
12. Larochelle, F. T. JR and M. E. Free, am. 1974. Suprposition of thyroid hormone regulation on gonadotropin secretion. *Endocrinol.*, 95: 379.
13. Leathem, J. H., 1959. Extragonadal factors in reproduction. *Endocrinology of reproduction*. Academic press, New York, p. 179.
14. Leathem, J. H., 1951. Influence of thiouracil on reproduction in the rat and on organ histology of offspring. *Ana. Rec.*, 109: 318.
15. Lerner, L.J., R. Hilf, A.R. Turkheimer, I. Michel and S. L. Engel. Effects of hormone antagonists on morphological and biochemical changes induced by hormonal steroid in the immature rat uterus. *Endocrinol.*, 78: 111.
16. Mann, D.R. and C.A. Barraclough. 1973. Role of estrogen and progesterone in facilitating LH release in 4 - day cyclic rats. *Endocrinol.*, 93: 694.
17. Mann, D.R., C.D. Korowitz, L.A. Macfarland M.G. Cost. 1976. Interactions of the light-dark cycle, adrenal glands and time of steroid administration in determining the temporal sequence of LH and prolactin release in female rats. *Endocrinol.*, 99: 1262.
18. Ramaley, J.A. and D. Bartosik. 1975. Precocious puberty: The effect of adrenalectomy on PMS-induced ovulation and progesterone secretion. *Endocrinol.*, 96: 269.
19. 三好, 赤井, 1958. 卵巢その他の雌性性器の變化. *産婦人科の進歩*. 10: 6
20. Soliman, E.A. and E.P. Reinke, 1952. Influence of variation in environmental temperature and thyroid status on sexual function in young female mice. *Am. J. physiol.*, 168: 400.