

甲状腺疾患におけるマグネシウム, 亜鉛, 銅  
代謝に関する研究

第1編 甲状腺機能異常時における血中および  
尿中マグネシウム, 亜鉛, 銅について

彦 坂 興 博

信州大学医学部第2外科学教室

(主任: 飯田 太教授)

**Studies on Magnesium, Zinc and Copper in Patients with Thyroid Diseases**  
**Part 1 Magnesium, Zinc and Copper in Blood and Urine**  
**of Hyper- and Hypothyroid Patients**

Okihiko HIKOSAKA

*Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*

*(Director: Prof. Futoshi IIDA)*

This study was undertaken to investigate serum concentrations, red cell contents and urinary excretions of Mg, Zn and Cu in hyper- and hypothyroid patients. Forty patients with hyperthyroidism and 15 with hypothyroidism were studied to clarify correlations between thyroid function and these metals in blood and urine. The concentrations of these metals were measured by means of atomic absorption spectrophotometry.

The study of Mg revealed that serum concentrations of Mg in hyperthyroid patients were significantly lower than those in hypothyroid ones. Serum Mg in these patients was inversely proportional to serum concentrations of T3 and T4. Serum Mg increased significantly after treatment with antithyroid drugs in hyperthyroid patients. Mg contents in packed cells were not significantly different between hyper- and hypothyroid patients. Urinary excretions of Mg in hyperthyroid patients were significantly higher than those in hypothyroid patients.

The study of Zn revealed that serum concentrations of Zn in hyperthyroid patients were significantly higher than those in hypothyroid patients. Serum Zn in these patients was directly proportional to serum concentrations of T3 and T4. Serum Zn decreased significantly after treatment with antithyroid drugs in hyperthyroid patients. Zn contents in packed cells were significantly higher in hypothyroid patients than in hyperthyroid ones. Urinary excretions of Zn in hyperthyroid patients were significantly higher than those in hypothyroid ones.

The study of Cu revealed that serum concentrations of Cu in hyperthyroid patients were significantly higher than those in hypothyroid patients. Serum Cu in these patients was directly proportional to serum concentrations of T3 and T4. Serum Cu decreased significantly after treatment with antithyroid drugs in hyperthyroid patients. Cu contents in packed cells were significantly higher in hyperthyroid patients than in hypothyroid ones. Urinary excretion of Cu was negligible by our estimation. *Shinshu Med. J.*, 32: 451-460, 1984

(Received for publication May 30, 1984)

**Key words** : atomic absorption spectrophotometer, thyroid disease, magnesium, zinc, copper  
原子吸光光度計, 甲状腺疾患, マグネシウム, 亜鉛, 銅

## I 緒言

生体におけるマグネシウム (Mg), 亜鉛 (Zn), 銅 (Cu) は種々の生物学的ならびに生理学的代謝過程に不可欠の元素であることが知られているが, その臨床的意義の解明は著しく遅れている。その原因としては, 測定に際して複雑な手技を必要とするため臨床に広く応用されるに至らなかったことが考えられる。しかるに近年, 原子吸光分析法が開発, 導入され, 測定手技上の難点が解決されて以来, これらの元素の測定が比較的容易かつ正確に行われるようになった。

無機イオンと甲状腺機能との関係については, 血清カルシウム (Ca) は甲状腺機能亢進症で高値を示すが<sup>1)-3)</sup>, 同じ2価の陽イオンである Mg は逆に低値を示すことが報告されている<sup>4)-9)</sup>。

Zn と甲状腺機能との関係は, Wolff<sup>10)</sup> が1956年, 初めて基礎代謝率と血清 Zn との間に正の相関があることを述べ, また Cu と甲状腺機能については教室の小林 (瑠)<sup>11)</sup> が甲状腺機能亢進症で血清 Cu が高値を示すことを述べ, これらの元素が甲状腺機能によって何らかの影響をうけていることを示唆した。しかし, Radioimmunoassay の開発により Triiodothyronine (T<sub>3</sub>), Thyroxine (T<sub>4</sub>) 等の甲状腺ホルモンの測定が可能になった現在でも, 血中甲状腺ホルモン値とこれら元素の関係については報告がみられない。著者は血清, 血球および尿中の Mg, Zn, Cu を原子吸光分析法により測定し, 甲状腺疾患時における甲状腺ホルモン (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) とこれらの元素との関係について検討した。

## II 研究対象および測定方法

### A 研究対象

信州大学第2外科に来院した甲状腺疾患患者のうち, 未治療の甲状腺機能亢進症40例および慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症15例を対象とした。慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症の15例は, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 値の両方あるいは一方が低値を示し, TSH が高値で, 抗甲状腺抗体が陽性であるものに限定した。

血中 Mg, Zn, Cu 値の対照として本院輸血部の供血者で健康成人67名 (男35名, 女32名, 年齢19~47歳)

の血液を測定に供した。また尿中 Mg, Zn, Cu 値の対照として, 甲状腺疾患を有しない健康成人14名 (男9名, 女5名, 年齢24~49歳) の尿を測定に供した。

### B 測定方法

#### 1 血清 Mg, Zn, Cu の測定

採血は患者来院時に肘静脈から行った。凝血後3000 rpm で10分間遠沈し, 血清を分離し冷凍保存した。測定は野本<sup>12)</sup>の記載に従って行った。すなわち, これらの試料を解凍し, よく覚拌したのち, 血清 1 ml に対し 1 N HCl 1 ml, 20%トリクロル酢酸 1 ml を加え混和し除蛋白したのち, 4000rpm, 5分間遠沈し, その上清を原子吸光光度計の吸引ノズルに吸引せしめて各元素の濃度を測定した。

#### 2 血球 (packed cells) Mg, Zn, Cu の測定

ヘパリン採血した血液の全血 0.5 ml に 1 N HCl 1.5 ml と 20%トリクロル酢酸 1 ml を加え混和し, 4000 rpm, 5分間遠沈し, その上清中の元素を測定し, これを全血中の元素濃度とした。一方, ヘパリン採血した全血のヘマトクリットを求めたのち, 全血を遠沈し血漿分離し, 血清と同じ方法で血漿の各元素の濃度を求めた。血球の元素濃度は, Valberg ら<sup>13)</sup> にしたがって trapped plasma の補正を3%とし, 下記の関係式により求めた。

$$\begin{aligned} \text{全血中のM濃度} &= \text{血漿中のM濃度} \times \frac{100 - (Ht - 3)}{100} \\ &+ \text{血球中のM濃度} \times \frac{Ht - 3}{100} \end{aligned}$$

#### 3 尿中Mg, Zn の測定

採尿は患者の来院時に行った。尿 1 ml を 0.2% HCl にて6倍に希釈した後, 直接, 原子吸光計の吸引ノズルに吸引させ測定した。同時に尿中クレアチニンも測定し, Mg, Zn を尿中元素濃度 (mg/l または μg/dl) およびクレアチニン比で表現した。以上の方法で尿中 Mg および Zn について測定を行ったが, Cu は著者の測定法では感度以下であったので検索から除外した。

#### 4 測定機器, 実験器具および測定値の取り扱い

Mg, Zn, Cu の測定には Perkin-Elmer 社の原子吸光計 Model 4000 を用い, hollow cathod lamp は日立製, レコーダーは日立製 Model 561 を用いた。

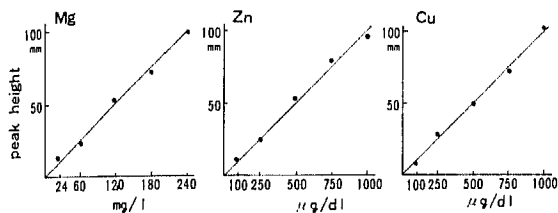


Fig. 1 Working curves of Mg, Zn and Cu by atomic absorption spectrophotometry.

標準液としては Mg, Zn, Cu とともに和光純薬の原子吸光分析用標準液を使用し, これを希釈し, Mg については24および48mg/l, Zn, Cu についてはともに1および2mg/l の2種類の濃度の標準液を作製した。

実験に使用したガラス器具はすべて 1 N HCl で洗浄後, 蒸留水で十分洗浄し, 汚染のないことを確認した上で使用した。採血および血漿分離には汚染のないことを確認したテルモ製 10ml または 20ml のディスポーザブル注射器, ニプロ製プラスチック試験管, プラスチックチップを用いた。テルモ製 5ml, 50ml ディスポーザブル注射器は Zn による汚染が認められたため使用しなかった。

測定の精度を管理するためにプール血清を用意しておき, 測定の際, 毎回プール血清を2検体ずつ試料と同時に測定した。測定値は mean±SE で処理し, 推計学的処理は Student's t test を, 同一人の治療前後値の比較には paired t test を用い, いずれも P<0.05を有意とした。

### III 成 績

#### A 測定法の基礎的検討

##### 1 原子吸光測定値の検量線

原子吸光測定値の検量線については, Mg では 240 mg/l, Zn, Cu では 1000μg/dl までの測定範囲でいずれも直線性が確認された (Fig. 1)。

##### 2 $\bar{X}$ ・R管理図による測定精度の管理

測定精度を常時管理するために,  $\bar{X}$ ・R管理図法 ( $\bar{X}$ ・R control chart method)<sup>14)</sup>を使用した。著者の測定値は管理限界 (action limit) 内にあり, 満足できるものであることを確認した (Fig. 2)。

##### 3 同時再現性および日差再現性に関する変動係数

同時再現性 (repeatability) に関する変動係数 (coefficient of variation, CV)<sup>14)</sup>は Mg で 2.60%,

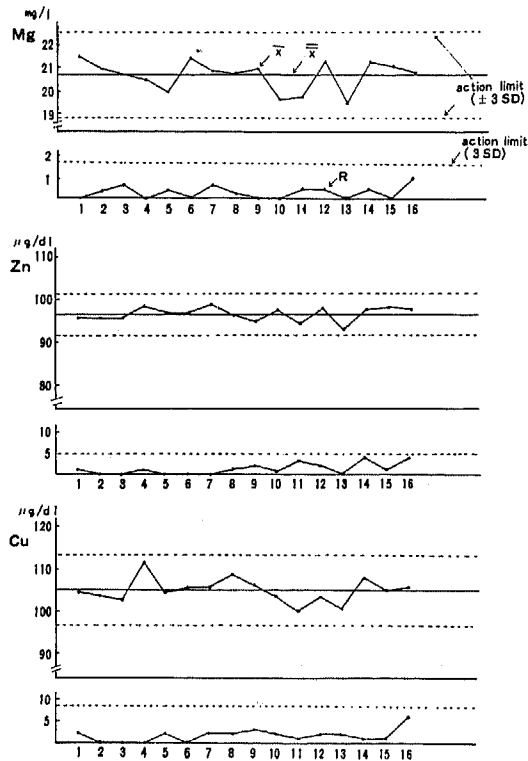


Fig. 2 Measurements of Mg, Zn and Cu by  $\bar{X}$ ・R control chart method.

Zn で 1.30%, Cu で 2.14%, 日差再現性 (reproducibility) に関する CV は Mg で 3.20%, Zn で 1.64%, Cu で 2.64% であり, とともに満足できる結果を得た。

#### B 臨床例の成績

##### 1 対照群の血清, 血球および尿中 Mg, Zn, Cu 値

健康成人67名 (男35名, 女32名) の血清 Mg 値は 19.8±0.2mg/l (男 19.6±0.2, 女 20.1±0.2), 血清 Zn 値は 81.4±1.5μg/dl (男 80.8±1.8, 女 82.0±2.3), 血清 Cu 値は 93.8±1.8μg/dl (男 93.9±2.5, 女 93.6±2.5) であり, 性差はほとんど認められなかった。

健康成人35名 (男19名, 女16名) の血球 Mg 値は 58.2±1.2mg/l (男 59.7±1.2, 女 56.4±2.2), 血球 Zn 値は 1604±30μg/dl (男 1575±49, 女 1634±28), 血球 Cu 値は 84.9±3.0μg/dl (男 85.1±3.8, 女 84.8±4.8) で多少の性差が認められたが, 推計学的に有意ではなかった。

Table 1 Serum Mg, Zn and Cu concentrations in patients with hyper- or hypothyroidism and control group.

	control (n=67)	hyperthyroidism (n=40)	hypothyroidism (n=15)
serum Mg (mg/l)	19.8 ± 0.2	18.6 ± 0.2	21.7 ± 0.3 a
serum Zn (μg/dl)	81.4 ± 1.5	88.2 ± 2.2	66.5 ± 2.2 a
serum Cu (μg/dl)	93.8 ± 1.8 a	130.0 ± 4.0	93.5 ± 3.8 a

mean ± SE

a P<0.001 vs hyperthyroidism

健康成人14名(男9名,女5名)の尿中 Mg および Zn 濃度およびクレアチニン比については, Mg は濃度75.4±15.3mg/l, クレアチニン比 0.72±0.12であり, Zn は濃度 98.5±13.8μg/dl, クレアチニン比 0.92±0.09であった。

2 甲状腺疾患患者の血清 Mg, Zn, Cu 値

血清 Mg 値については Table 1 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症(40例)は18.6±0.2mg/l, 甲状腺機能低下症(15例)は 21.7±0.3mg/l で, 両者の間には有意差(P<0.001)が認められた。しかし, 対照と甲状腺機能亢進症および対照と甲状腺機能低下症との間には有意差は認められなかった。上記の症例中, 血清 Mg測定時に甲状腺機能検査が行われた甲状腺機能亢進症39例, 甲状腺機能低下症15例の計54例について血清 Mg 値と T<sub>3</sub> および T<sub>4</sub> 値との相関を検討すると, それぞれ r=-0.86, P<0.001 および r=-0.78, P<0.001 で負の相関が認められたが, とくに T<sub>3</sub> 値

との間に強い相関が認められた (Fig. 3, 4)。

血清 Zn 値については, Table 1 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症(40例)は88.2±2.2μg/dl, 甲状腺機能低下症(15例)は 66.5±2.2μg/dl であり, 甲状腺機能亢進症と 甲状腺機能低下症との間には有意差(P<0.001)が認められた。しかし, 対照と甲状腺機能亢進症および対照と 甲状腺機能低下症との間には有意差は認められなかった。血清 Zn 値と T<sub>3</sub> および T<sub>4</sub> 値との相関はそれぞれ r=0.80, P<0.001 および r=0.65, P<0.001 で正の相関が認められたが, とくに T<sub>3</sub> 値との間に強い相関が認められた (Fig. 5, 6)。

血清 Cu 値については, Table 1 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症(40例)は 130.0±4.0μg/dl, 甲状腺機能低下症(15例)は 93.5±3.8μg/dl で, 甲状腺機能亢進症と 甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症と対照との間には有意差(P<0.001)が認められた。しかし, 甲状腺機能低下症と対照との間には有意

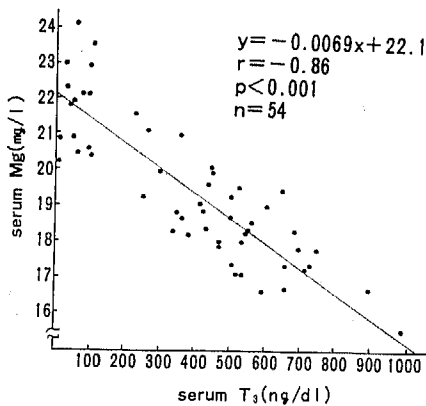


Fig. 3 Correlation between serum T<sub>3</sub> and Mg concentrations.

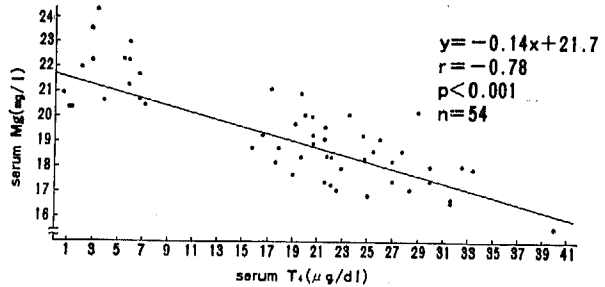


Fig. 4 Correlation between serum T<sub>4</sub> and Mg concentrations.

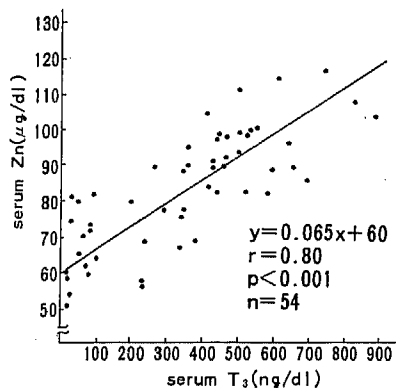


Fig. 5 Correlation between serum  $T_3$  and Zn concentrations.

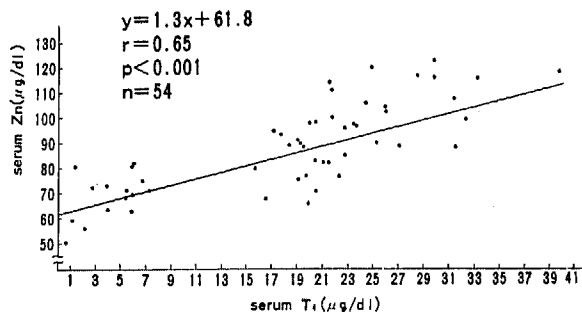


Fig. 6 Correlation between serum  $T_4$  and Zn concentrations.

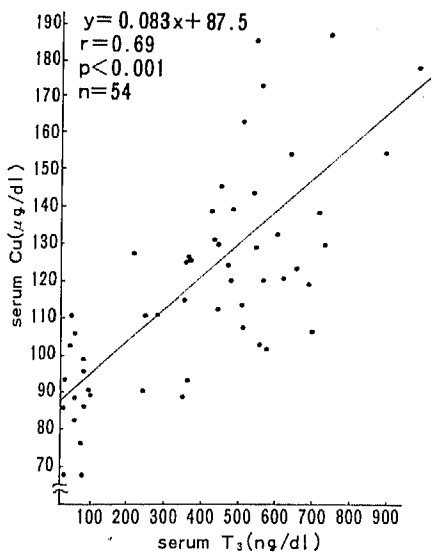


Fig. 7 Correlation between serum  $T_3$  and Cu concentrations.

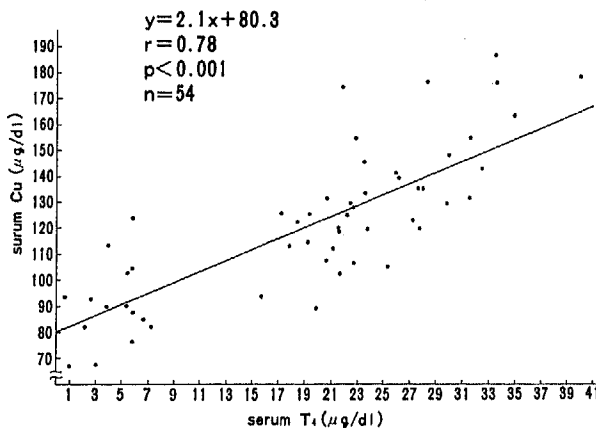


Fig. 8 Correlation between serum  $T_4$  and Cu concentrations.

差は認められなかった。血清 Cu 値と  $T_3$  および  $T_4$  値との相関はそれぞれ  $r=0.69$ ,  $P<0.001$  および  $r=0.78$ ,  $P<0.001$  でいずれも正の相関が認められた (Fig. 7, 8)。

甲状腺機能亢進症患者を抗甲状腺剤で正常機能状態近くまで治療した場合の治療前後の血清 Mg, Zn, Cu 値を比較すると, Fig. 9 のごとく, 治療前に比較し治療後は血清 Mg 値は上昇し, 血清 Zn, Cu 値は低下した。それぞれについて治療前後の測定値を比

較すると, Mg, Zn, Cu とともに  $P<0.001$  で有意差が認められた。

### 3 甲状腺疾患患者の血球 Mg, Zn, Cu 値

血球 Mg 値については, Table 2 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症 (28例) は  $52.1 \pm 1.5 \text{mg/l}$ , 甲状腺機能低下症 (15例) は  $54.4 \pm 1.4 \text{mg/l}$  で, 対照, 甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症の3群の間に有意差はみられなかった。

血球 Zn 値については, Table 2 に示すごとく,

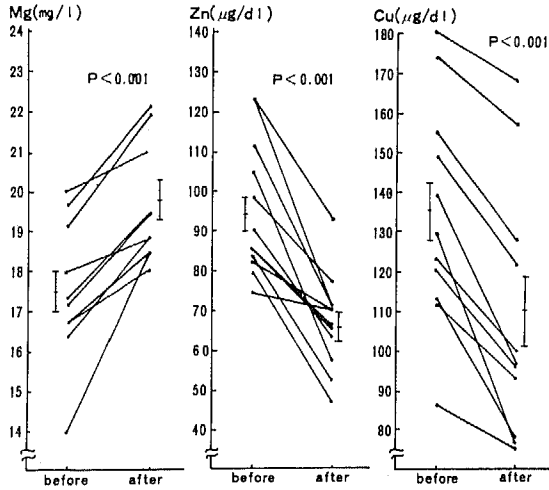


Fig. 9 Effects of anti-thyroid drug treatment on serum Mg, Zn and Cu concentrations in patients with hyperthyroidism.

— : mean ± SE

Table 2 Mg, Zn and Cu concentrations in packed cells in patients with hyper- or hypothyroidism and control group.

	control (n=35)	hyperthyroidism (n=28)	hypothyroidism (n=15)
Mg (mg/l)	58.2 ± 1.2	52.1 ± 1.5	54.4 ± 1.4
Zn (µg/dl)	1604 ± 30 a	950 ± 51	1591 ± 65 a
Cu (µg/dl)	84.9 ± 3.0	89.0 ± 3.5	76.6 ± 3.3 b

mean ± SE

- a P < 0.001 vs hyperthyroidism
- b P < 0.02 vs hyperthyroidism

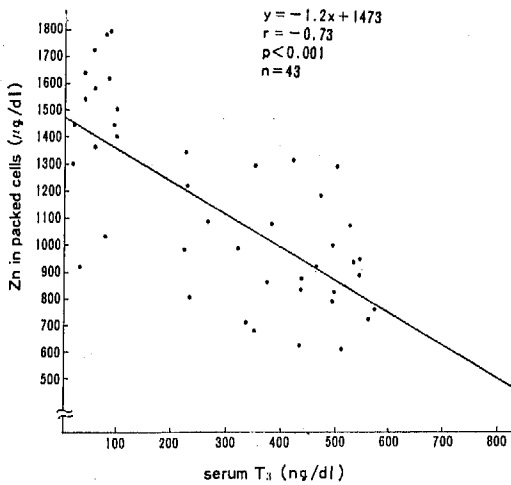


Fig. 10 Correlation between serum T<sub>3</sub> and Zn concentrations in packed cells.

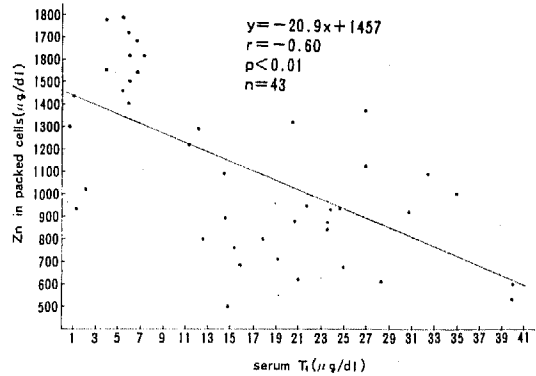


Fig. 11 Correlation between serum T<sub>4</sub> and Zn concentrations in packed cells.

Table 3 Urinary Mg and Zn concentrations in patients with hyper- or hypothyroidism and control group.

	control (n=14)	hyperthyroidism (n=10)	hypothyroidism (n=10)
urinary Mg (mg/l)	75.4 ± 15.3 c	115.6 ± 17.7	66.4 ± 10.0 a
urinary Mg/creatinine	0.72 ± 0.12 c	1.08 ± 0.14	0.68 ± 0.07 d
urinary Zn (μg/dl)	98.5 ± 13.8 a	143.0 ± 20.5	84.5 ± 11.0 a
urinary Zn/creatinine	0.92 ± 0.09 a	1.25 ± 0.13	0.88 ± 0.04 b

mean ± SE

- a P<0.001 vs hyperthyroidism
- b P<0.01 vs hyperthyroidism
- c P<0.02 vs hyperthyroidism
- d P<0.05 vs hyperthyroidism

甲状腺機能亢進症 (28例) は  $950 \pm 51 \mu\text{g/dl}$ , 甲状腺機能低下症 (15例) は  $1591 \pm 65 \mu\text{g/dl}$  で, 甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症と対照との間には有意差 ( $P < 0.001$ ) が認められた。しかし, 甲状腺機能低下症と対照の間には有意差は認められなかった。また血球 Zn 値と  $T_3$  および  $T_4$  値との相関はそれぞれ  $r = -0.73$ ,  $P < 0.001$  および  $r = -0.60$ ,  $P < 0.01$  で, 負の相関が認められたが, とくに  $T_3$  値との間に強い相関が認められた (Fig. 10, 11)。

血球 Cu 値については, Table 2 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症 (28例) は  $89.0 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$ , 甲状腺機能低下症 (15例) は  $76.6 \pm 3.3 \mu\text{g/dl}$  で, 両者の間に有意差 ( $P < 0.02$ ) が認められた。しかし, 対照と甲状腺機能亢進症および対照と甲状腺機能低下症との間には有意差は認められなかった。

#### 4 甲状腺疾患患者の尿中 Mg, Zn 排泄

尿中 Mg 排泄については, Table 3 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症 10 例の尿中 Mg 濃度は,  $115.6 \pm 17.7 \text{ mg/l}$ , クレアチニン比は  $1.08 \pm 0.14$ , 甲状腺機能低下症 10 例ではそれぞれ  $66.4 \pm 10.0 \text{ mg/l}$ ,  $0.68 \pm 0.07$  で, 甲状腺機能亢進症と低下症との間には尿中 Mg 濃度およびクレアチニン比についてそれぞれ  $P < 0.001$  および  $P < 0.05$  で有意差が認められた。また, 甲状腺機能亢進症と対照との間にもともに  $P < 0.02$  で有意差が認められた。しかし, 甲状腺機能低下症と対照との間には有意差は認められなかった。

尿中 Zn 排泄については, Table 3 に示すごとく, 甲状腺機能亢進症 10 例の尿中 Zn 濃度は  $143.0 \pm 20.5$

$\mu\text{g/dl}$ , クレアチニン比は  $1.25 \pm 0.13$  で, 甲状腺機能低下症の 10 例ではそれぞれ  $84.5 \pm 11.0 \mu\text{g/dl}$ ,  $0.88 \pm 0.04$  で, 甲状腺機能亢進症と低下症との間には尿中 Zn 濃度およびクレアチニン比についてそれぞれ  $P < 0.001$  および  $P < 0.01$  で有意差が認められた。また, 甲状腺機能亢進症と対照との間にもそれぞれ  $P < 0.001$  で有意差が認められた。しかし, 甲状腺機能低下症と対照との間には有意差は認められなかった。

#### IV 考 察

Mg は生体内に広く分布し, 陽イオンとしては 4 番目に多いことで知られている<sup>15)16)</sup>。Mg はまた, 細胞内液中では K について多く酸化的リン酸化に関連し, 細胞外液中では Na, K, Ca に次ぎ, 神経, 筋の興奮性に関係している。ことに Ca とは拮抗的に作用し合い, その相互関係は生体にとり重要な役割を果たしている<sup>17)</sup>。

血液中の Mg 分布に関して, 血球中には血漿中の約 3 倍の Mg が含有されていることが知られているが, 著者の成績でも血球  $58.2 \pm 1.2 \text{ mg/l}$  に対し, 血清  $19.8 \pm 0.2 \text{ mg/l}$  で, 平均値でみた血球 Mg/血清 Mg は 2.94 であった。Walser<sup>18)</sup>によれば, 血清中の Mg は正常 pH 範囲内では約 50% が albumin, phosphate, citrate, sulfate 等と結合しており, 残り 50% がイオン化 Mg として存在しているとされている。

甲状腺機能と Mg との関係については, 甲状腺機能亢進症では血清 Mg 値が低下し, 甲状腺機能低下症では血清 Mg 値が上昇することが報告されている<sup>4)9)</sup>。著者もこれとほぼ同様の成績を得たが, さらに血清

Mg 値と末梢甲状腺ホルモン値 ( $T_3$ ,  $T_4$ ) との間には明らかな負の相関が認められ、とくに  $T_3$  との間に強い相関が認められた。また甲状腺機能亢進症患者に抗甲状腺剤療法を行うと血清 Mg 値が有意に上昇すること、尿中 Mg 排泄は甲状腺機能亢進症では高値を示すが、甲状腺機能低下症では低下傾向を示すこと等が判明した。

甲状腺機能亢進症における低 Mg 血症の出現機序を説明する方法として Mg の細胞内移行という考えがある。Aikawa<sup>19)</sup> は実験的甲状腺機能亢進症兔に  $^{28}\text{Mg}$  を用いてこれを証明し、Wallach<sup>ら</sup><sup>20)</sup> も甲状腺ホルモンが、直接的か間接的かは不明であるが Mg の細胞内移行を刺激すると述べている。ただし、これらの実験は主として肝細胞を用いて行われたものであり、赤血球については同一に論ずるべきではない。著者の成績では赤血球の Mg 濃度は甲状腺機能亢進症と低下症との間で有意差はみられなかった。

甲状腺機能亢進時における低 Mg 血症発生の他の原因として尿中 Mg 排泄の亢進も無視できない。Wuttke と Kessler<sup>21)</sup> は実験的に作製した甲状腺機能亢進ラットの副腎皮質の球状帯に分泌亢進像を認め、さらに抗アルドステロン剤が Mg の尿中排泄の増加を抑制することから、甲状腺機能亢進症における尿中 Mg 排泄の増加に mineralcorticoid が関与しているものと推測している。また、藤田<sup>22)</sup> は甲状腺ホルモン自体が尿細管における Mg の再吸収を抑制するため Mg の尿中排泄が亢進すると述べている。

以上の諸家の研究成果から考察すると、甲状腺機能亢進症における血清 Mg の低下と尿中 Mg 排泄の亢進はそれぞれ別個の要因によって惹起されるが、尿中 Mg 排泄の亢進は結果として低 Mg 血症を助長するものと考えられる。

Zn が生物の発育、成長に必要な元素であることは、Todd<sup>ら</sup><sup>23)</sup> の報告以来、多数の研究者により明らかにされたが、最近 Zn は種々の酵素の組成上あるいは作用発現上重要な役割をなしていることが明らかにされ、さらに Zn は DNA 合成にも重要な意義を有することが明らかにされた。

著者の成績では、血清 Zn は甲状腺機能亢進症では甲状腺機能低下症に比較して有意に高値を示し、血清 Zn と甲状腺ホルモン、とくに  $T_3$  値との間に強い正の相関が認められた。一方、血球 Zn 値は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に低値を示し、 $T_3$  との間にとくに強い負の相関が認められた。また、

Zn の尿中排泄は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に促進しているという結果が得られた。

一般に尿中 Zn 量の増加は生体の異化作用の指標とされている<sup>24)</sup>。甲状腺機能亢進症では組織の異化作用が亢進する結果、血球、骨、筋肉等から Zn が血清中に動員され、血清 Zn は高値となるが、これにとまって尿中 Zn 排泄は増加するものと考えられる。一方、血球 Zn 値は低下するが、Beisel<sup>ら</sup><sup>25)</sup> はストレスに関する実験で血球中の Zn の turn over は緩徐であることを明らかにしているので、血球 Zn の低値は慢性の Zn 欠乏を意味するということができる。

血液中の Cu はほとんどセルロプラスミンと結合して存在し、種々のホルモンによって影響を受けていることが知られている。Estrogen や androgen の投与は血清 Cu 値を上昇させ<sup>26)-28)</sup>  $T_3$  もまた血清 Cu 値を上昇させることが Meyer<sup>ら</sup><sup>29)</sup> によって指摘されている。教室の小林(瑋)<sup>11)</sup> はアスコルビン酸発色による吸光計測によって甲状腺疾患における血清 Cu を測定し、甲状腺機能亢進症では血清 Cu は高値を示すことを述べている。著者の成績では血清 Cu は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に高値を示し、 $T_3$ ,  $T_4$  との間に正の相関が認められた。また、甲状腺機能亢進症における血清 Cu 値は抗甲状腺剤療法によって低下することが明らかとなった。一方、血球 Cu は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に高値を示すことが判明した。

Frieden<sup>30)</sup> によれば、血清 Cu の 98% はセルロプラスミンによって占められている。セルロプラスミンの役割について、Gutteridge<sup>31)</sup> は、セルロプラスミンが過酸化脂質の産生を抑制することを述べている。一方、教室の宮崎<sup>32)</sup> は甲状腺機能亢進症における血漿遊離脂酸を測定し、オレイン酸の高値を報告しているが、内山<sup>33)</sup> は不飽和脂肪酸のうち、とくにオレイン酸は過酸化されやすいことを報告している。また、辻井<sup>ら</sup><sup>34)</sup> は甲状腺機能亢進症では血清過酸化脂質が高値を示すことを報告している。これらの業績から、甲状腺機能亢進症における高 Cu 血症は同時に存在する高過酸化脂質血症による組織の障害から生体を保護している可能性が考えられるが、この点については今後の検討を必要とする。

以上の成績のうち、測定した血清諸元素と末梢血中甲状腺ホルモン ( $T_3$ ,  $T_4$ ) との関係を総括すると、Mg, Zn, Cu はいずれも  $T_3$ ,  $T_4$  と正ないし負の相関を示したが、とくに Mg, Zn は  $T_3$  とより強い相



関を示した。末梢血中甲状腺ホルモンの中でも、 $T_3$ は $T_4$ に比較して低濃度で存在するが、ホルモンとしての生物活性は $T_4$ の約5倍といわれている<sup>35)36)</sup>。甲状腺機能異常患者において、血清Mg, Znが $T_3$ とより強い相関を示したことはこれらの元素が甲状腺ホルモンの影響を強く受けていることを示唆する成績と考えられる。

## V 結 語

甲状腺機能異常者における血清、血球、尿中Mg, Zn, Cu値を測定し次の成績を得た。

1 甲状腺機能とMgとの関係については、血清Mgは甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に低値を示し、血清Mg値と血中甲状腺ホルモンとの間には明らかな負の相関が認められた。また、甲状腺機能亢進症患者に抗甲状腺剤療法を行うと血清Mg値は有意に上昇した。血球Mg値は甲状腺機能異常との間に明らかな関係は認められなかった。尿中Mg排泄は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して促進していた。

2 甲状腺機能とZnとの関係については、血清Znは甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に

高値を示し、血清Zn値と血中甲状腺ホルモン値との間には正の相関が認められた。また、甲状腺機能亢進症患者に抗甲状腺剤療法を行うと血清Zn値は有意に低下した。血球Zn値は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に低値を示し、甲状腺ホルモンとの間に負の相関が認められた。尿中Zn排泄は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して促進していた。

3 甲状腺機能とCuとの関係については、血清Cuは甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して有意に高値を示し、血清Cu値と血中甲状腺ホルモン値との間には明らかな正の相関が認められた。また甲状腺機能亢進症患者に抗甲状腺剤療法を行うと、血清Cu値は有意に低下した。血球Cu値は甲状腺機能亢進症では機能低下症に比較して高値を示した。

(本論文の要旨は1982年5月28日、第55回日本内分泌学会総会、1982年7月30日、骨代謝研究会、1982年10月13日、第15回甲状腺外科検討会および1984年7月7日、微量金属代謝研究会において発表した。)

稿を終るにあたり、諸元素の測定に御協力頂いた信州大学医療技術短期大学部 野本昭三教授、本学術生学教室・那須民江講師に深謝します。

## 文 献

- 1) Fransworth, A.E. and Dobyns, B.M. : Hypercalcaemia and thyrotoxicosis. *Med J Aust*, 23 : 782-784, 1974
- 2) Baxter, J.D. and Bondy, P.K. : Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann intern Med*, 65 : 429-442, 1966
- 3) Frinzel, D., Malleson, A. and Marks, V. : Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease. *Lancet*, 1 : 1360-1361, 1967
- 4) Rizek, J.E., Dimich, A. and Wallach, S. : Plasma and erythrocyte magnesium in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 25 : 350-358, 1965
- 5) Doe, R.P., Flink, E.B. and Prasad, A.S. : Magnesium metabolism in hyperthyroidism. *J Lab Clin Med*, 54 : 805-806, 1959
- 6) Hanna, S. : Plasma magnesium in health and disease. *J Clin Path*, 14 : 410-414, 1961
- 7) Wallach, S. : Plasma and erythrocyte magnesium in health and disease. *J Lab Clin Med*, 59 : 195-210, 1962
- 8) Jones, J.E., Desper, P.C., Shane, S.R. and Flink, E.B. : Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Invest*, 45 : 891-900, 1966
- 9) 佐藤誠也, 野口志郎, 野口秋人 : 甲状腺疾患における電解質の変動. 第2報, 血清Mgについて. *臨床病理*, 20 : 681-685, 1972
- 10) Wolff, H.P. : Untersuchungen zur pathophysiologie des zinkstoffwechsels. *Klin Wochenschr*, 34 : 409-418, 1956
- 11) 小林 瑠 : 各種甲状腺疾患におけるセルロプラスミンならびに銅に関する研究. *信州医誌*, 16 : 409-421, 1967
- 12) 野本昭三 : 生体試料中微量金属の測定法. *微量金属代謝*, 7 : 1-10, 1979

- 13) Valberg, L.S., Holt, J.M., Paulson, E. and Szivek, J. : Spectrochemical analysis of sodium, potassium, calcium, magnesium, copper and zinc in normal human erythrocytes. *J Clin Invest*, 44 : 379-389, 1965
- 14) 斉藤正行, 稲福全昌 : 測定データの取扱い. 斉藤正行, 丹羽正行 (編), 臨床化学, 9 版, pp.37-54, 講談社, 東京, 1982
- 15) Schroeder, H. A. and Nason, A. P. : Essential metals in man. Magnesium. *J Chronic Dis*, 21 : 815-841, 1969
- 16) Widdowson, E.M., McCance, R. A. and Spray, C.M. : The chemical composition of the human body. *Clin Sci*, 10 : 113-125, 1951
- 17) 飯田喜俊 : 水と電解質. pp.1-25, 中外医学社, 東京, 1973
- 18) Walser, M. : Ion association VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma. *J Clin Invest*, 40 : 723-730, 1961
- 19) Aikawa, J.K. : Effect of thyroxine and propylthiouracil on magnesium metabolism in the rabbit. Study with Mg<sup>25</sup>. *Proc Soc Exp Biol Med*, 104 : 594-597, 1960
- 20) Wallach, S., Gamponia, P. J. and Ahmed, S. A. : Cellular transport of magnesium in rat liver. *J Gen Physiol*, 56 : 716-731, 1970
- 21) Wuttke, H. and Kessler, F. J. : Prevention of hypomagnesemia in experimental hyperthyroidism. *Res Exp Med*, 164 : 157-168, 1974
- 22) 藤田拓男 : 鈣質病. pp.434-462, 南江堂, 東京, 1980
- 23) Todd, W. R., Elvehjem, C. A. and Hart, E. B. : Zinc in the nutrition of the rat. *Am J Physiol*, 107 : 146-156, 1934
- 24) Henry, R. W. and Elmes, M. E. : Plasma zinc in acute starvation. *Br Med J*, 4 : 625-626, 1975
- 25) Beisel, W. R., Pekarek, R. S. and Wannemacher, R. W. : Trace elements in human health and disease. vol 1. Zinc and Copper. pp.87-106, Homeostatic mechanisms affecting plasma zinc levels in acute stress. Academic Press, New York, 1976
- 26) Russ, E. M. and Raymunt, J. : Influence of estrogens on total serum copper and caeruloplasmin. *Proc Soc Exptl Biol Med*, 92 : 465-466, 1956
- 27) Mondorf, A. W., Mackenrodt, G. and Halberstadt, E. : Coeruloplasmin. Teil II. Der Einfluß von östrogenen auf den caeruloplasmingehalt des serums. *Klin Wochenschr*, 49 : 64-70, 1971
- 28) Johnson, N. C., Kheim, T. and Kountz, W. B. : Influence of sex hormones on total serum copper. *Proc Soc Exp Biol Med*, 102 : 98-99, 1959
- 29) Meyer, B. J., Meyer, A. C. and Horwitt, M. K. : Effect of triiodothyronine on serum copper and basal metabolism in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1 : 372-378, 1959
- 30) Frieden, E. : The biochemistry of copper. *Sci Am*, 218 : 103-114, 1968
- 31) Gutteridge, J. M. C. : Caeruloplasmin : a plasma protein, enzyme, and antioxidant. *Ann Clin Biochem*, 15 : 293-296, 1978
- 32) 宮崎忠昭 : 甲状腺機能亢進症における血漿遊離脂酸に関する研究. 信州医誌, 18 : 54-71, 1969
- 33) 内山 充 : 過酸化脂質. 山川民夫, 野島庄七 (編), 生化学実験講座 3, 脂質の化学, pp. 531-540, 東京化学同人, 東京, 1974
- 34) 辻井 正, 松岡洋一, 久保田力, 田村雅寿, 松井 勉, 森田倫史, 福村 順, 諏訪一郎, 喜多悦子, 梅垣健三, 奥野頼夫 : 過酸化脂質にかんする研究. 第 2 報, 血清過酸化脂質の測定法と各種疾患における動態の検討. 奈医誌, 27 : 480-488, 1976
- 35) Lermann, J. : The physiologic activity of 1-triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*, 13 : 1341-1346, 1953
- 36) Gross, J., Pitt-Rivers, R. and Trotter, W. R. : Effect of 3, 5, 3'-1-triiodothyronine in myxedema. *Lancet*, 1 : 1044-1045, 1952

(59. 5. 30 受稿)