

原 著

各種甲状腺疾患におけるセルロプラスミン
並びに銅に関する研究

昭和42年4月25日 受付

(特 別 掲 載)

信州大学医学部丸田外科教室

小 林 瑠

Studies on Ceruloplasmin and Copper in Various Thyroid Diseases

Ei Kobayashi

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

緒 言

生体内の各種重金属は細胞内酵素と密接な関係があつて、エネルギー代謝上極めて重要な役割を演じている^①。銅は血清中ではかなりの濃度に含まれ、血清銅の90%以上は血清蛋白の α -Globuline と結合している。Holumberg^{②③④}らは豚血清中にある α -Globuline と銅との結合体が一種の酵素活性のあることを認め、これをセルロプラスミンと命名した。しかしセルロプラスミンは人体では α_2 -Globuline, α_3 -Globuline とより多く結合していると云われている^{⑤⑥}。セルロプラスミンの酵素活性は疾患の種類によつて種々であるが^{⑦⑧⑨⑩}、奈良坂^{⑪⑫}は動物実験でサイロキシン投与後の血清銅の上昇を知り、臨床的にも甲状腺機能亢進症に於て血清銅の上昇を認めた。Heilmeyer^⑬はこれを臨床的に追試した。しかしながら甲状腺疾患について血清セルロプラスミンの酵素活性或いは血清銅を系統的に研究した業績はすくない。

著者は各種甲状腺疾患における血清セルロプラスミンと血清銅について研究し、さらに甲状腺腫組織内の銅含有量を測定してその意義を検討した。

I 血清セルロプラスミン並びに
血清銅

A 実験方法

1. 血清セルロプラスミンの測定

著者は p-Phenylendiamine に対するセルロプラスミンの酸化能力を利用する Ravin 氏法^⑭の変法^⑮を用いて測定した。すなわち早朝空腹時に採血し、直ちに血清を分離し、血清 0.1ml に pH 6.4 の 0.1M 酢酸緩衝液を 2.0ml 加え、その都度新調した 0.1% p-Phenylendiamine dichloride 水溶液 1.0ml を加えて、

正確に 37°C で 1 時間保温した後、0.1% NaN_3 1.0ml を加えて酵素反応を中断し、これに 3% NaCl を加えて全量を 10.1ml とした。なお盲検として保温前に 0.1% NaN_3 1.0ml を加え、以後同様に処理したものをを用いて Beckmann の Spectrophotometer にて波長 530m μ における吸光度を測定し、この値を 10³ 倍して酵素活性の単位とした。セルロプラスミンの酵素活性は比較的安定しており、4°C では 3 日間保存することが出来る。

2. 血清銅の測定

血清銅は日内変動^⑯があり又月経時には減小^⑰するという報告があるので、月経時をさけ早朝空腹時に採血し、直ちに血清を分離し Lander 氏法^⑱により測定した。すなわち血清 2.0ml に 1N HCl 1.0ml を加えて 95°C で 5 分間加熱後冷却し、これに 10% 三塩化酢酸 1.0ml を加えてガラス棒で攪拌し、これを 15 分間、3,500~4,000 rpm 遠心分離し、この上澄液に 20mg のアスコルビン酸を加えよく攪拌し、この 1.0ml に Bathocuproine 液 0.2ml を加え、別に盲検として蒸留水 2.0ml に同様処理したものをを用いて Beckmann の Spectrophotometer により波長 458m μ の透過度を測定した。

Bathocuproine 液は Bathocuproine の 10.0mg に 0.5ml のクロールズルフォン酸を加えて加熱し、次いでこれを冷却し、蒸留水 10.0ml を加えて水浴中で溶解し、このうち 3.0ml に 45% 酢酸ソーダを加えて全量を 100.0ml とし、濾過後褐色びんに入れて冷所に保存する。

B 実験成績

1. 正常人

健康な男性 11 例、女性 12 例の測定成績は表 1、図 1 に示す如く、男性の血清セルロプラスミン活性値は

128~220, 平均172.5±29.2, 女性のそれは148~198, 平均171.3±17.6であつて, 性による差異は認められない。従つて著者は120~220を血清セルロプラスミン活性値の正常値と見做した。

血清銅は表1, 図2に示す如く, 男性112~156 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均135.6±13.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 女性88~145 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均115.0±17.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で女性では男性に比してやや

低値を示している。従つて著者は90~155 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を血清銅の正常範囲と見做して以下の成績を判定した。

2. 単純性結節性甲状腺腫

単純性結節性甲状腺腫23例の血清セルロプラスミン活性値は表2, 図1に示す如く, 105~305, 総合平均199.5±45.7で, 正常値よりやや高値を示すものもあるが, 多くは正常範囲内にある。これを組織像別に検

表1 正常人の血清セルロプラスミン活性値と血清銅
男 性

No.	氏 名	血 清 セルロプラスミン 活 性 値	血 清 銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
1	竹 前	128	126
2	矢 田	138	130
3	五 十 嵐	142	112
4	嶋 岡	152	128
5	大 久 保	165	120
6	宮 下	170	142
7	斉 藤	182	138
8	西 尾	190	134
9	朝 日	200	152
10	本 間	210	154
11	松 田	220	156
平 均		172.5 ± 29.2	135.6 ± 13.7

女 性

No.	氏 名	血 清 セルロプラスミン 活 性 値	血 清 銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
1	長 沼	148	88
2	上 村	148	90
3	両 角	150	98
4	三 屋	158	98
5	楨 村	162	109
6	南 島	170	120
7	稻 葉	171	112
8	塩 原	180	130
9	金 瀬	186	128
10	羽 入 田	190	130
11	中 島	195	132
12	竹 村	198	145
平 均		171.3 ± 17.6	115.0 ± 17.8

図1 血清セルロプラスミン
活性値
(吸光度×10³)

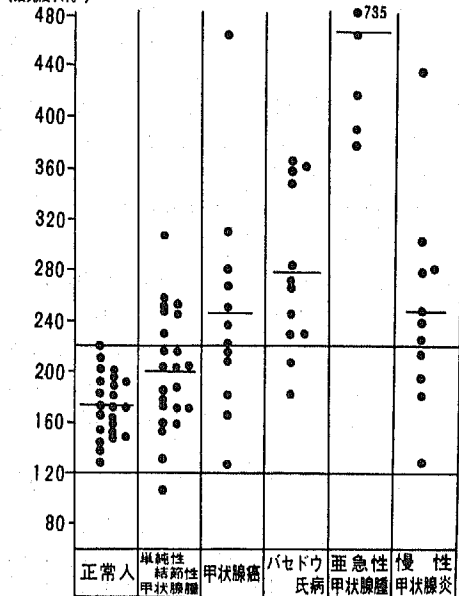
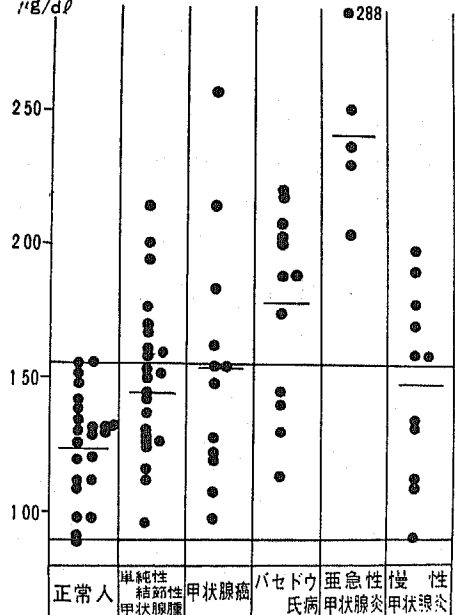


図2 血 清 銅
 $\mu\text{g}/\text{dl}$



討すると表2, 図3の如く管状腺腫130~305, 平均211.9±17.4, 乳頭状腺腫176~204, 平均190.0±14.0, コロイド腺腫105~255, 平均198.4±40.8であつて特別な差異は認められない。

表2 単純性結節性甲状腺腫の血清セルロプラスミン活性値と血清銅

管状腺腫					
No.	氏名	性	年齢	血清セルロプラスミン活性値	血清銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
1	石田	♀	19	130	128
2	宮沢	♀	39	158	126
3	酒井	♂	66	158	144
4	高野	♀	22	217	136
5	阿部	♀	52	230	150
6	小林	♀	40	247	194
7	橋本	♀	25	250	200
8	柳沢	♀	69	305	214
平均				211.9 ± 17.4	161.5 ± 33.1

乳頭状腺腫					
No.	氏名	性	年齢	血清セルロプラスミン活性値	血清銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
9	霜田	♀	44	176	124
10	深沢	♀	30	204	130
平均				190.0 ± 14.0	127.0 ± 3.0

コロイド腺腫					
No.	氏名	性	年齢	血清セルロプラスミン活性値	血清銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
11	田村	♀	43	105	96
12	三沢	♀	56	152	112
13	高橋	♀	28	170	116
14	宮尾	♀	33	170	152
15	野尻	♀	24	175	170
16	二木松	♀	33	185	126
17	宮沢	♀	18	186	160
18	市川	♀	52	201	158
19	中山	♀	34	203	165
20	平林	♂	51	215	158
21	上条	♀	63	245	152
22	藤原	♀	40	252	166
23	中沢	♀	54	255	142
平均				198.4 ± 40.8	144.1 ± 22.9
総合平均				199.5 ± 45.7	148.7 ± 28.1

血清銅は表2, 図2の如く96~214 $\mu\text{g}/\text{dl}$. 総合平均148.7±28.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であつて, 半数以上が正常範囲内にある。組織像別に見ると表2, 図4の如く管状腺腫は126~214 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均161.5±33.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 乳頭状腺腫124~130 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均127.0±3.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$, コロイド腺腫96~170 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均144.1±22.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であつて, 血清セルロプラスミンと同様に特別な差異は認

図3 単純性結節性甲状腺腫の血清セルロプラスミン

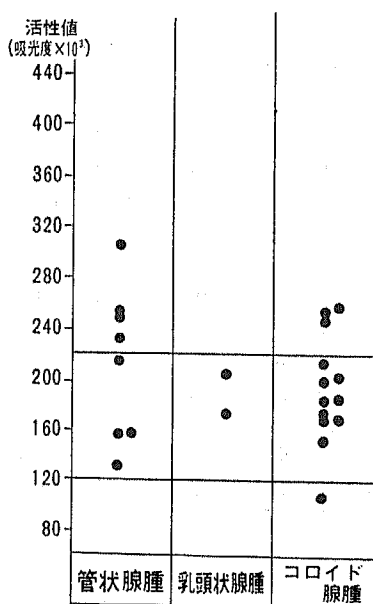
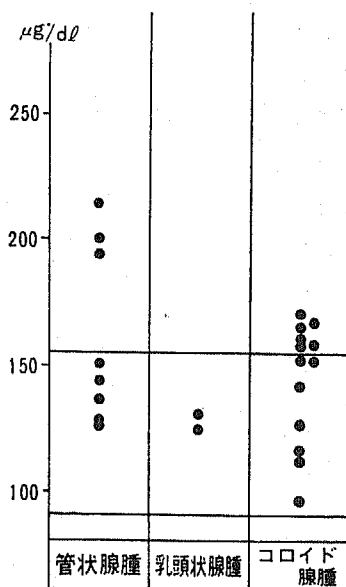


図4 単純性結節性甲状腺腫の血清銅



められない。

3. 甲状腺癌

甲状腺の腺癌12例の血清セルロプラスミン活性値は表3, 図1に示す如く127~462, 平均244.6±81.1であつて, 正常人及び単純性結節性甲状腺腫に比してやや高値を示している。

血清銅は表3, 図2に示す如く98~257μg/dl, 平均154.0±44.0μg/dlであつて, 血清セルロプラスミン

の場合と同様に正常人及び単純性結節性甲状腺腫に比して高値を示している。

これら甲状腺の腺癌の血液所見では特に著しい貧血はなく, 図5, 図6に示す如く血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅と血色素量との間には相関関係は認められない。

つぎに甲状腺癌を転移のない群とある群とに分けてみると, 図7の如く, 転移のない群では血清セルロ

表 3 甲状腺癌の血清セルロプラスミン活性値と血清銅

No.	氏名	性	年齢	転移	癌腫縮 (長径cm)	血清セルロプラスミン 活性値	血清銅 μg/dl
1	溝水	♀	32	(+)	1.7	127	108
2	岩原	♀	52	(-)	1.5	175	128
3	堀	♀	20	(+)	1.2	181	122
4	藤原	♀	54	(+)	2.7	208	154
5	広山	♀	48	(-)	0.9	215	154
6	中島	♀	45	(+)	2.0	222	120
7	斉藤	♀	38	(+)	2.0	237	148
8	有馬	♀	47	(-)	1.0	250	98
9	村田	♀	58	(+)	6.0	268	162
10	望月	♀	71	(+)	2.3	280	214
11	小島	♀	59	(+)	2.0	310	183
12	北原	♂	61	(+)	5.0	462	257
平均						244.6 ± 81.1	154.0 ± 44.0

図 5 甲状腺癌における血清セルロプラスミンと血色素量

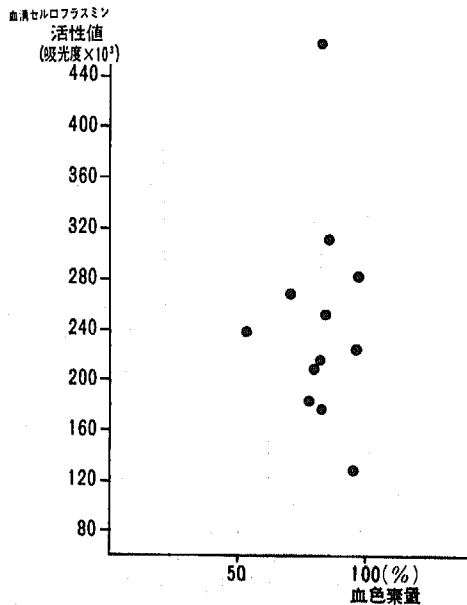
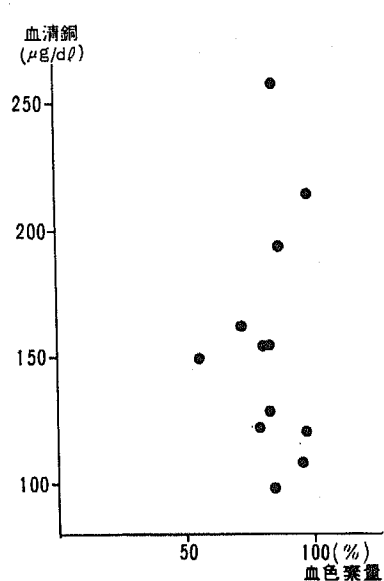


図 6 甲状腺癌における血清銅と血色素量との関係



ラスミン活性値は175~250, 平均213.0±30.6, 血清銅は98~154 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均126.7±22.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 転移のある群では血清セロプラスミン活性値は127~462, 平均255.0±89.5, 血清銅は108~257 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均163.1±45.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であつて, 血清セロプラスミン活性値並びに血清銅はともに転移のある群において高

値を示すものが多い。

甲状腺癌の腫瘍の大きさと血清セロプラスミン活性値並びに血清銅との関係をみると, 図8の如く, 長径2cm以上の群と以下の群とに分けて見ると, 長径2cm以上のものでは血清セロプラスミン活性値は208~462, 平均283.7±79.7, 血清銅は120~257 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均176.9±42.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり, 2cm以下の群では血清セロプラスミン活性値は127~250, 平均189.6±41.2, 血清銅は98~154 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均122.0±19.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ である。すなわち甲状腺癌の腫瘍の大きいものに血清セロプラスミン活性値並びに血清銅の高値を示すものが多い。

図7 甲状腺癌の血清セロプラスミンと血清銅 - 転移の有無との関係 -

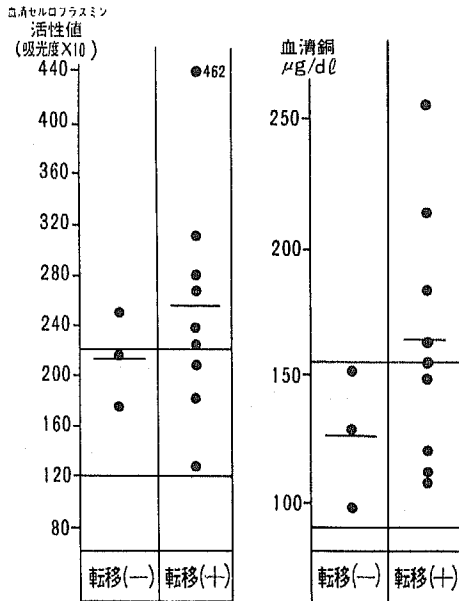
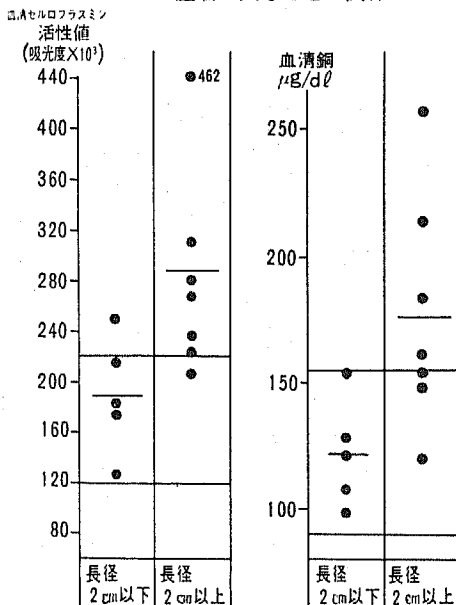


図8 甲状腺癌の血清セロプラスミンと血清銅 - 腫瘍の大きさとの関係 -



4. バセドウ氏病

治療前のバセドウ氏病12例の血清セロプラスミン活性値は表4, 図1に示す如く181~364, 平均277.9±61.5で明らかに高値を示している。また血清銅は表4, 図2に示す如く114~220 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均177.3±34.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であつて, 血清セロプラスミン活性値と同様に高値を示している。つぎにバセドウ氏病の治療経過を追つて血清セロプラスミン活性値並びに血清銅を検討して見ると, 血清セロプラスミン活性値は表4, 図9に示す如く, 抗甲状腺剤投与後には132~292, 平均202.8±43.4, 手術後3~4週には132~250, 平均190.8±36.9となる。血清銅は表4, 図10に示す如く, 抗甲状腺剤投与後には112~174 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均139.7±19.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 術後3~4週には110~190 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均145.7±23.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となる。すなわち抗甲状腺剤の投与及び手術により臨床症状が軽快乃至消失するに伴つて血清セロプラスミン活性値並びに血清銅は低下して正常値に近づく。また同一症例の治療前並びに術後3~4週におけるPBI, 基礎代謝率と血清セロプラスミン活性値との関係をみると図11, 図12の如く両者の間には正の相関々係がみられた。

5. 亜急性甲状腺炎

亜急性甲状腺炎5例の血清セロプラスミン活性値は表5, 図1に示す如く377~735, 平均475.6±132.8, 血清銅は表5, 図2に示す如く204~288 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均241.6±27.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と全例著しい高値を示している。このうち1例につき臨床経過を追つて血清セロプラスミン活性値並びに血清銅を測定したところ臨床症状の改善するにつれて血清セロプラスミン活性値並びに血清銅は低下して正常値に復した(図13)。

6. 慢性甲状腺炎

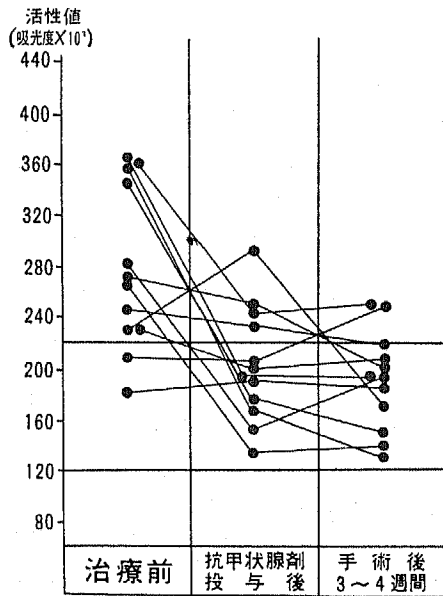
慢性甲状腺炎11例の血清セロプラスミン活性値は表6, 図1に示すごとく128~432, 平均247.0±75.4, 血清銅は表6, 図2の如く90~198 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 平均148.2

表 4

バセドウ氏病の血清セルロプラスミン活性値と血清銅

No.	氏名	性	年令	血清セルロプラスミン活性値			血清銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$		
				治療前	抗甲状腺剤投与後	術後3~4週後	治療前	抗甲状腺剤投与後	術後3~4週後
1	那須	♀	31	181	190	185	145	158	152
2	伝田	♂	32	207	205	249	208	162	128
3	平林	♀	51	230	292	170	189	142	158
4	田中	♂	28	230	202	206	140	130	154
5	田ノ下	♀	33	245	232	219	220	152	144
6	二村	♀	22	265	132	139	174	122	125
7	柄沢	♀	34	270	250	202	130	120	120
8	下畑	♀	28	282	154	193	200	160	190
9	東浦	♀	22	346	176	150	218	122	180
10	有沢	♂	57	356	166	132	114	112	110
11	平井	♀	33	360	245	250	188	174	162
12	青柳	♀	20	364	189	194	202	122	125
平均				277.9±61.5	202.8±43.4	190.8±36.9	177.3±34.7	139.7±19.9	145.7±23.8

図 9 バセドウ氏病の血清セルロプラスミン—臨床経過との関係—



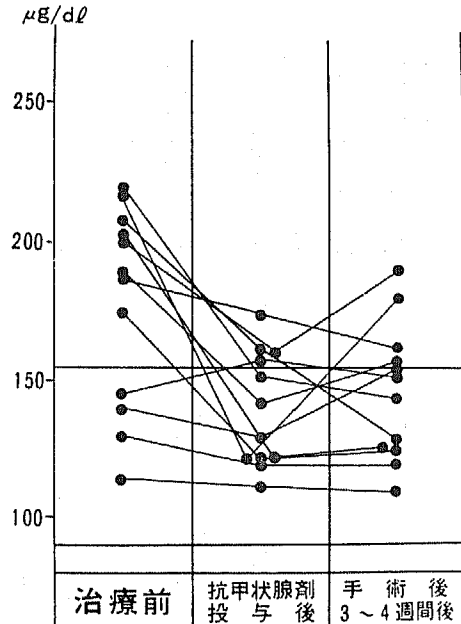
±33.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で多くは正常高値乃至高値を示している。

C 小 括

1. 血清セルロプラスミン活性値の正常値は 120~220 で、血清銅の正常値は 90~155 $\mu\text{g}/\text{dl}$ である。

2. 単純性結節性甲状腺腫の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は過半数が正常値を示し、その値は腺腫の組織像と密接な関係はない様である。

図10 バセドウ氏病の血清銅—臨床経過との関係—



3. 甲状腺の腺癌の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅はともにやや高値を示す。甲状腺癌の転移のある群では無い群に比べて血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅共に高値を示すものが多く、また癌腫瘍の大きいものに血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅共に高値を示すものが多い。

4. バセドウ氏病の血清セルロプラスミン活性値並

図11 パセドウ氏病の血清セルロプラスミンとPBI

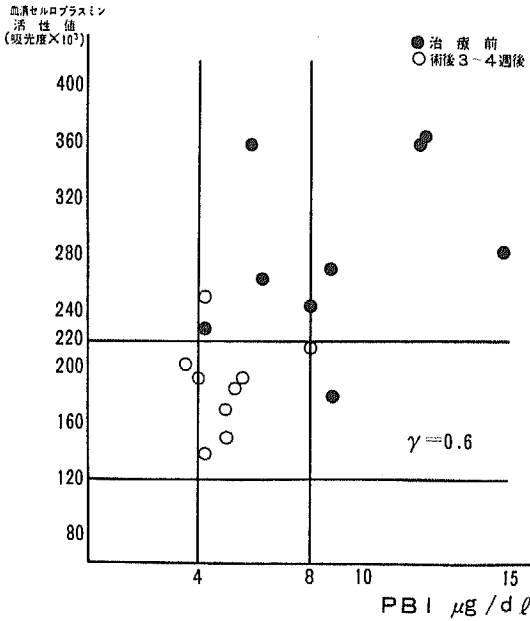
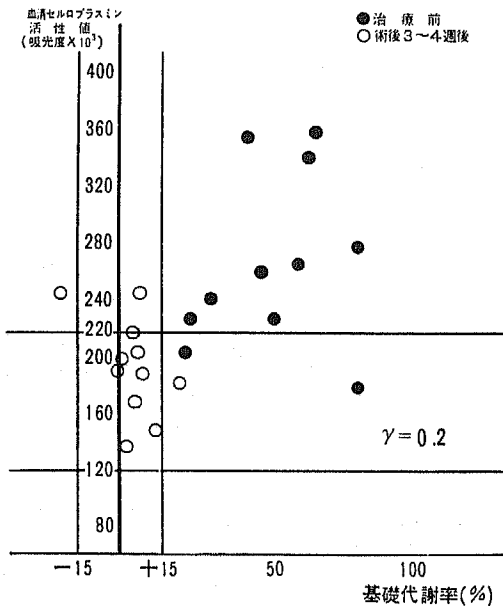


図12 パセドウ氏病の血清セルロプラスミンと基礎代謝率



びに血清銅は大部分高値を示し、抗甲状腺剤の投与或いは手術により臨床症状が軽快乃至消失するに伴って低下して正常値に近づく。また血清セルロプラスミン活性値とPBI並びに基礎代謝率との間には正の相関々係がみられた。

5. 亜急性性甲状腺炎の血清セルロプラスミン活性値

表5 亜急性性甲状腺炎の血清セルロプラスミン活性値と血清銅

No.	氏名	性	年齢	血清セルロプラスミン活性値	血清銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
1	高山	♀	33	377	230
2	荒木	♀	43	390	204
3	中島	♀	38	415	236
4	梶野	♀	49	461	250
5	六川	♀	60	735	288
平均				475.6 ± 132.8	241.6 ± 27.6

図13 亜急性性甲状腺炎の臨床経過と血清セルロプラスミン並びに血清銅

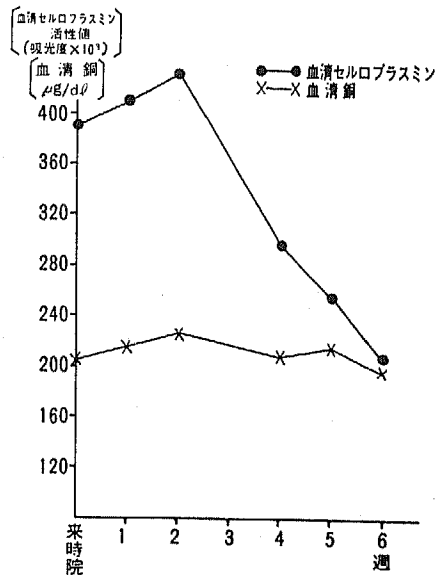


表6 慢性甲状腺炎の血清セルロプラスミン活性値と血清銅

No.	氏名	性	年齢	血清セルロプラスミン活性値	血清銅 $\mu\text{g}/\text{dl}$
1	春原	♀	42	128	90
2	古屋	♀	43	180	112
3	柳沢	♀	39	195	110
4	白井	♀	39	211	198
5	高山	♀	45	225	134
6	春日	♀	43	238	132
7	丸山	♀	40	248	190
8	百瀬	♂	46	278	170
9	片山	♀	45	280	158
10	田中	♀	49	302	158
11	遠山	♀	47	432	178
平均				247.0 ± 75.4	148.2 ± 33.6

並びに血清銅は共に著しい高値を示し、臨床症状の改善に伴つて正常値に近づく。

6. 慢性甲状腺炎の血清セロプラスミン活性値並びに血清銅は多くは正常高値ないし高値を示している。

II 甲状腺腫組織内の銅含有量

A 実験方法

甲状腺腫組織内の銅の測定は Greenstein⁽⁹⁾の法に従つて行なつた。すなわち組織片を切除後速やかに Ringer 氏液で洗滌して血液成分を出来るだけ除去して、これを薄い切片とし小フラスコにとり、これにアセトンを加え、1時間軽く振盪した後アセトンを除き、さらに24時間 105°C で乾燥する。次いでエーテルを加えてわずかに加温し、このエーテルをすてる。かかる処理を5回くり返した後石油エーテルを加えてわずかに加温し、石油エーテルをすてる。石油エーテル処理を6回行なう。最後に一定重量になる迄乾燥した後、秤量してこれを乾燥重量とした。この乾燥組織の0.2~0.5gを湿性灰化する。すなわち乾燥組織を1.0mlの濃硫酸と60%過塩素酸カリ液3.0mlを加えて加熱し、反応終了後4%ピロリン酸ソーダ液を加えた後アルカリ性になる迄アンモニア液を加える。これに10.0mlのアミールアルコールを加えて銅を抽出し、さらに2.0% Diethyl-dithiocarbamate 0.5mlを加えて発色させ、上層に分離したアミールアルコールを採取し、東洋濾紙5Aを用いて濾過する。これとは別に蒸留水を同様に処理したものを盲検として Beckmann の Spectrophotometer を用いて波長440mμで透過率を測定し、組織の乾燥重量1.0gに対する含有量として表わした。

B 実験成績

1. 正常甲状腺組織

単純性結節性甲状腺腫の手術時反対側の正常甲状腺組織を採取して、これを正常甲状腺組織とした。その6例の値は表7、図14の如く7.7~15.5μg/g、平均

表7 正常甲状腺組織内銅含有量

No.	氏名	銅含有量 μg/g
1	二木	7.7
2	中沢	8.4
3	小田	9.1
4	霜田	12.0
5	山本	12.2
6	竹内	15.5
均 均		10.8 ± 2.7

10.8 ± 2.7μg/g であつた。従つて著者はこの範囲を正常範囲とみなして以下の成績を判定した。

2. 単純性結節性甲状腺腫

単純性結節性甲状腺腫10例の値は表8、図14の如く5.2~24.9μg/g、総合平均12.1 ± 4.8μg/gで、平均値としてはほぼ正常であるが、これを個々にみるとむしろ低値を示すものから高値を示すものまでである。また組織像別に検討してみると管状腺腫では8.2~24.9μg/g、平均17.5 ± 6.5μg/g、コロイド腺腫では5.2~8.1μg/g、平均6.7 ± 1.2μg/gであつて、管状腺腫の方がコロイド腺腫より一般に高い値を示している。

表8 単純性結節性甲状腺腫内銅含有量

管状腺腫		
No.	氏名	銅含有量 μg/g
1	橋本	8.2
2	小田	12.5
3	池田	17.7
4	鎌田	24.3
5	桃井	24.9
平均		17.5 ± 6.5
コロイド腺腫		
No.	氏名	銅含有量 μg/g
6	藤井	5.2
7	滝沢	5.8
8	野尻	6.5
9	百瀬	8.1
10	竹内	8.1
平均		6.7 ± 1.2
総合平均		12.1 ± 4.8μg/g

3. 甲状腺癌

甲状腺癌5例の値は表9、図14の如く12.6~32.6μg/g、平均23.4 ± 7.6μg/gであつて、5例中4例が高値を示している。

4. バセドウ氏病

抗甲状腺剤を投与した後に甲状腺腫を全切除を施行して臨床症状が改善されたバセドウ氏病16例の値は表10、図14の如く3.6~27.2μg/g、平均14.7 ± 6.7μg/gであつて、大部分は正常値を示しているが、2例はむしろ低値を示し、5例は高値を示している。

図14 銅甲状腺組織内銅含有量

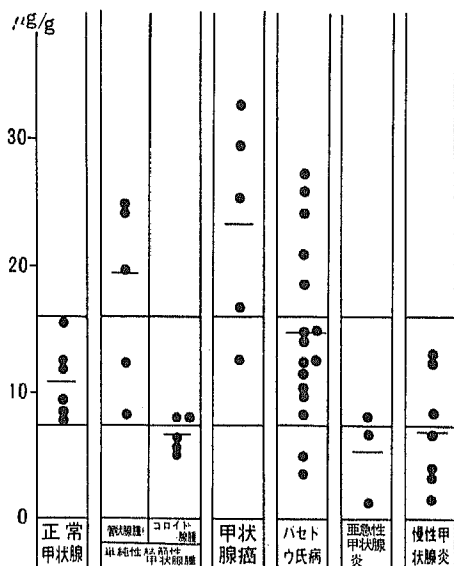


表9 甲状腺癌の組織内銅含有量

No.	氏名	銅含有量 μg/g
1	関 森	12.6
2	田 中	16.6
3	増 田	25.4
4	薩 見	29.6
5	小 口	32.6
平均		23.4 ± 7.6

5. 亜急性甲状腺炎

亜急性甲状腺炎3例の値は表11, 図14の如く1.4~7.9μg/g, 平均5.4±2.9μg/gで正常低値乃至低値を示している。

6. 慢性甲状腺炎

慢性甲状腺炎7例の値は表12, 図14の如く1.5~13.0μg/g, 平均7.0±4.2μg/gであつて, 正常低値乃至低値を示している。

C 小 括

1. 甲状腺組織内銅含有量の正常値は7.7~15.5μg/gである。

2. 単純性結節性甲状腺腫内銅含有量の平均値は正常範囲内にあるが, 組織像別に検討すると, 比較的未分化の管状腺腫は高値を示すものが多く, 分化の進んだコロイド腺腫は低値を示すものが多い。

3. 甲状腺癌は大部分高値を示している。

4. 抗甲状腺剤投与後に切除したバセドウ氏病甲状腺腫の値は大部分正常値を示している。

表10 バセドウ氏病の組織内銅含有量

No.	氏名	銅含有量 μg/g
1	小 林	3.6
2	富 成	6.1
3	白 沢	8.4
4	関	9.9
5	伝 田	10.4
6	大 藏	11.6
7	坂 東	12.4
8	牧 羽	12.7
9	春 原	14.0
10	小 穴	14.6
11	二 見	14.8
12	曾 我	18.5
13	矢 島	21.1
14	矢 後	24.3
15	横 沢	25.9
16	桑 沢	27.2
平均		14.7 ± 6.7

表11 亜急性甲状腺炎の組織内銅含有量

No.	氏名	銅含有量 μg/g
1	山 口	1.4
2	六 川	6.9
3	梶 野	7.9
平均		5.4 ± 2.9

表12 慢性甲状腺炎の組織内銅含有量

No.	氏名	銅含有量 μg/g
1	北 原	1.5
2	篠 原	3.4
3	植 野	3.9
4	関 野	6.6
5	小 林	8.2
6	田 中	12.5
7	春 日	13.0
平均		7.0 ± 4.2

5. 亜急性甲状腺炎は大部分低値を示している。

6. 慢性甲状腺炎は正常低値乃至低値を示している。

III 考 按

銅は人体では 100~150mg 含まれ、健康人では 1 日 2mg の銅摂取で均衡が保たれている²⁰。食物中の銅は小腸より吸収され¹、急速に肝、骨髄に取りこまれ銅蛋白として貯蔵される。人体内における銅蛋白としては Cereberoprotein I, Ceruoplasmin, Cytochrome C-oxidase, Erythrocuprein, Hemocuprein, Tyrosinase, Hepatocuprein 等がある^{7,21}。そのうちセルロプラスミンは銅と α -Globuline と結合した一種の酵素であつて、1948年に血清中より分離された²。その分子量 151,000、銅の含有量 0.34%、1分子中に 8個の銅原子を有し、約10%の糖を含む糖蛋白の一種でもある^{7,22}。セルロプラスミンは血清の他には肝、腎にのみ存在し、その臓器内の銅含有量に比べると極めて少ない^{23,24}。

セルロプラスミンの生理的意義は未だ不明の点が多い。すなわちセルロプラスミンは銅の貯蔵型とも考えられ、或いは線維素溶解酵素における補酵素であると云う説もあり²⁵、また造血系統の調節因子或いは鉄代謝の促進並びに利用等に関与するものとも考えられている^{26,27}。

血清セルロプラスミンは種々の疾患において増減し、これが高値を示すものとして、炎症²⁸、心筋硬塞²⁷、白血病²⁹、肝炎^{28,29}、肝硬変²⁸、胆道疾患²⁸、種々の癌^{29,30}、妊娠後半期^{28,30}、黄体ホルモン投与後³¹などがあげられており、低値を示すものとしてウイルソン氏病^{7,8,9,10}がある。さらに血清銅については Krebs³²により、妊娠時には高値を示し、肺結核、急性感染症、白血病、気管支炎等では正常高値を示し、ネフローゼでは低値を示すことが報告されている。その後ウイルソン氏病では低値を、鉄欠乏性貧血では高値を示すことが知られた^{23,24}。

血清セルロプラスミン活性値について茂在¹⁰は 0.12~0.20を正常値としているが、著者は測定値を便宜上 10³倍して表現し、その正常値を 120~220、平均 170とした。一方血清銅は血清鉄と異なり性差がないと云うもの¹⁰、女性は男性より高いと云うもの^{33,34}或いは低いと云うもの等³⁵があつて一定していないが、その正常値は我が国の報告^{33,34,36}では欧米の報告^{10,37}に比して概して高い値を示すものが多い。著者の成績では 90~155 μ g/dl が正常値であつて、女性にやや低い傾向を認めた。

さて甲状腺疾患について著者の成績を検討してみると、単純性結節性甲状腺腫の血清セルロプラスミン活性値は大部分正常範囲内にあり、これを組織像別に検

討してみたが、腺腫の組織像と血清セルロプラスミン活性値との間には特別な関係は見られなかつた。また血清銅においても血清セルロプラスミンにおけるとはほぼ同様の所見を認めた。

肉腫、癌では血清鉄の低下と血清銅の上昇とが知られており^{10,17,38}、その値は病巣の進行程度にはほぼ一致しているとされている¹⁷。著者の甲状腺癌における血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅の成績はともに約半数が高値を示した。また血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅の成績をリンパ節転移の有無によつて分けて見ると、転移を有する群に高値を示すものを多く認めた。次に腫瘤の大きさについて見ると、腫瘤の大きさが 2cm 以上の群では 2cm 以下の群に比して高値を示すものが多く認められた。したがつて甲状腺癌の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は Locke³⁹、三沢⁴⁰らの述べている如く、癌の進展度と関係があるごとく推測される。ただし、血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は貧血のある場合には高値を示すと云うので、この点も検討したが甲状腺癌においてはとくに貧血を示すものがなかつたので、血色素量との関係を検討し得なかつた。

甲状腺機能亢進症における血清銅については奈良坂¹²、Heilmeyer¹⁸、Lahey²⁸らは高値を示すと報告したが、Kasanen³⁹はこれを否定している。一方動物実験においてサイロキソンの投与した場合には血清銅は上昇し^{11,19}甲状腺切除により低下することが知られている⁴⁰。著者の成績ではパセドウ氏病の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は治療前には高値を示すものが多く、抗甲状腺剤の投与により臨床症状の軽快するとともに多くは低下し、さらに手術後退院時において臨床症状のほぼ消失した時期には大部分が正常値を示した。又 PBI 及び基礎代謝率と血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅の間には相関々係が認められた。すなわち血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は甲状腺機能と密接な関係をもつて変動することを知つた。Keler⁴¹も血清セルロプラスミン活性値は抗甲状腺剤の投与により低下すると述べているが、この見解は著者の成績と一致するものである。しかしながら治療前に著明な甲状腺毒症状を有しながら血清セルロプラスミン活性値が正常値を示したものも少数ではあるが認められた。甲状腺機能亢進症においては肝機能障害、副腎機能障害等を伴うことがあるから、本症における血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は甲状腺ホルモンのみならず他の因子によつても左右されることを考慮すべきである。

炎症では一般に血清鉄の低下と血清銅の上昇がみら

れ、炎症の消失によりいずれも正常値に復することが知られ⁴³⁾、これら血清中の重金属の変化は生体の防禦機転、或いは細胞の代謝亢進によるものと考えられている⁴²⁾。亜急性甲状腺炎では血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は共に著明な高値を示したが、症状の改善とともに低下して正常値となつた。三方⁴⁷⁾、小林⁴⁸⁾らも同様の事実を認めている。また慢性甲状腺炎では血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は正常値乃至高値を示した。慢性甲状腺炎においては甲状腺機能はむしろ低下しがちであるが、血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅が低値を示さないのは炎症性病変によるものであろうと推測される。

生体の組織中で銅含有量(単位重量)の多い臓器は心、肝、腎、脾で、少ないものは筋肉、皮膚、骨、血液等であるが、全体量より見ると体内の銅は大部分肝、筋肉、骨に存在する⁴⁹⁾。

単純性結節性甲状腺腫の組織内銅含有量について見ると、腺腫としては比較的分化の程度の低い管状腺腫では平均 $17.5 \pm 6.5 \mu\text{g/g}$ と高く、分化の程度の高いコロイド腺腫では平均 $6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ と低値を示している。すなわち腺腫組織内の銅含有量は腺腫の分化の程度と関係がある様である。さらに未分化な癌についてみると甲状腺の腺癌の組織内銅含有量は平均 $33.4 \pm 7.6 \mu\text{g/g}$ であつて、腺腫の値よりも一層高値を示している。この成績は癌並びに肉腫の組織に銅が多いと云う Koch⁴⁵⁾、及川⁴⁶⁾らの報告とよく一致しており、銅含有量は未分化な腫瘍組織において高値を示す様である。教室の野邑⁴⁹⁾は甲状腺組織の組織呼吸並びに解糖作用について研究して、エネルギー代謝は癌組織において最も高く、コロイド腺腫において最も低く、管状腺腫はその中間の値を示すことを明らかにしたが、著者の腫瘍組織における銅含有量の成績とまさに同様の傾向を示している。すなわち腫瘍組織の銅含有量とエネルギー代謝との間には平行関係が認められ、これは腫瘍組織における銅の役割を推測するに足る所見である。

バセドウ氏病の甲状腺腫組織内銅含有量は抗甲状腺剤投与後のものであつて大部分は正常値を示しているが、高値を示すものもみられた。及川⁴⁶⁾は甲状腺機能亢進症では甲状腺腫組織内銅含有量が高く、抗甲状腺剤の投与により銅含有量は正常値まで低下すると述べており、Weiss⁴⁸⁾及び Fawcott⁴⁹⁾によれば、銅は甲状腺におけるヨードの有機化に触媒的に作用すると云い、Lehrner⁵⁰⁾によればチロジンの生成に関与すると云い、いずれも銅は甲状腺ホルモンの生成に密接な関係を有することを認めている。したがつて、甲状腺

組織内の銅はヨード代謝とも密接な関係があると考えられ、ヨード代謝の旺盛なバセドウ氏病甲状腺腫においては銅含有量の多いことが想定されるが抗甲状腺剤の投与によつてヨード代謝の正常化と共に銅含有量も正常値となるものと考えられる。

亜急性甲状腺炎では甲状腺組織内銅含有量は正常低値或いは低値を示し、慢性甲状腺炎でも甲状腺組織内銅含有量は正常低値乃至低値を示している。一般に炎症に際しては肝より血清中へ銅が流出し、これが血清銅上昇の主要な因子と考えられているが⁵¹⁾、Heilmeyer⁵²⁾は赤血球より血清中へ銅が移動すると述べている。いずれにしても炎症に際しては銅は細胞より血清中へ移行することが考えられ、したがつて、甲状腺炎の血清銅は上昇を示すのに反して甲状腺組織内銅含有量は正常低値乃至低値を示すものと推測される。

結 論

1. 正常人の血清セルロプラスミン活性値は 120~220, 血清銅は $90 \sim 155 \mu\text{g/dl}$, 甲状腺組織内銅含有量は $7.7 \sim 15.5 \mu\text{g/g}$ である。
2. 単純性結節性甲状腺腫の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は過半数が正常値を示し、その値は腺腫の組織像と密接な関係はない様である。又腺腫組織内銅含有量は比較的未分化の管状腺腫において高く、分化の進んだコロイド腺腫において低い。
3. 甲状腺の腺癌の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅はやや高値を示し、癌の進行に伴つて高くなる傾向を示す。また組織内銅含有量は明らかに高値を示している。
4. バセドウ氏病の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は大部分高値を示し、抗甲状腺剤の投与により臨床症状が軽快乃至消失するに伴つて低下して正常値に近づき、血清セルロプラスミン活性値は甲状腺機能と正の相関々係を有している。抗甲状腺剤投与後に切除した甲状腺腫内銅含有量は大部分正常値を示している。
5. 亜急性甲状腺炎の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は共に著しい高値を示し、臨床症状の改善に伴つて正常値に近づく。一方組織内銅含有量は大部分低値を示し、血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅と相反する傾向を示している。
6. 慢性甲状腺炎の血清セルロプラスミン活性値並びに血清銅は多くは正常高値乃至高値を示し、組織内銅含有量は正常低値乃至低値を示している。
7. すなわち各種甲状腺疾患における血清セルロ

ラスミン活性値, 血清銅或いは甲状腺組織内銅含有量は疾患の種類によつて異なり, 腫瘍, 甲状腺機能の異常或いは炎症等種々の因子によつて左右されるものである。

文 献

- ①Lehninger, A. L.: *Physiol. Rev.*, **30**: 393, 1950
 ②Holumberg, C. G. et al: *Acta Chem. Scand.*, **2**: 550, 1948 ③Holumberg, C. G. et al: *Acta Chem. Scand.*, **1**: 944, 1947 ④Holumberg, C. G. et al: *Acta Chem. Scand.*, **5**: 476, 1951
 ⑤島田敏夫・他: *最新医学*, **12**: 126, 昭33より引用
 ⑥Bearn, A. G. et al: *P. S. E. B. M.*, **85**: 44, 1954 ⑦Scheinberg, I. H. et al: *Pharmacol. Rev.*, **12**: 355, 1960 ⑧Cartwright, G. E. et al: *Amer. J. Med.*, **28**: 555, 1960 ⑨Scheinberg, I. H. et al: *M. Clin. N. Amer.*, **47**: 815, 1963
 ⑩Walshe, J. W. et al: *Lancet*, **2**: 263, 1962
 ⑪Narasaka, S.: *Jap. J. Med. Sc. II: Bioch.*, **3**: 273, 1937 ⑫Narasaka, S.: *Jap. J. Med. Sc. II: Bioch.*, **4**: 97, 1938 ⑬Heilmeyer, L.: (1) *最新医学*, **10**: 1548, 昭30. (2) 第14回日本医学総会特別講演集, p. 682, 1955 ⑭Ravin, H. A. et al: *Lancet*, 726, 1956 ⑮茂在敏司・他: *内科*, **5**: 110, 1960 ⑯Nielsen, A. L.: *Acta Med. Scand.*, **118**: 87, 1944 ⑰小坂晋三: *愛知医学雑誌*, **38**: 2498, 昭6 ⑱Lander, J. W. et al: *Am. J. Clin. Path.*, **29**: 590, 1958 ⑲Greenstein, J. P. et al: *J. Nat. Cancer Inst.*, **3**: 405, 1942
 ⑳Chou, T. P. et al: *Biochem. J.*, **29**: 476, 1935
 ㉑渡辺晴雄・他: *臨床酵素学*, p. 326, 昭39, 朝倉
 ㉒有岡 巖・他: *最新医学*, **19**: 963, 昭39
 ㉓Markowitz, H. et al: *J. Clin. Invest.*, **34**: 1498, 1955 ㉔清水盈行: *日本臨床*, **15**: 2046, 昭32
 ㉕Hatta, Y. et al: *Acta Haem. Jap.*, **26**: 174, 1963 ㉖清水盈行: *代謝*, **3**: 329, 1966 ㉗久木田正夫: *日内誌*, **52**: 1330, 昭39 ㉘Lahey, M. E. et al: *J. Clin. Invest.*, **32**: 329, 1953
 ㉙Pineda, E. P. et al: *Gastroenterology*, **43**: 266, 1962 ㉚Locke, A. et al: *J. Clin. Invest.*, **11**: 527, 1932 ㉛清水盈行: *代謝*, **3**: 329, 1966より引用 ㉜Krebs, H. A.: *Klin. Wschr.*, **7**: 584, 1928 ㉝青沼脩次郎: *医学研究*, **25**: 2169, 昭30 ㉞佐藤東達・他: *日内会誌*, **32**: 218, 昭31 ㉟柴田 進・他: *臨床化学の技術*, p. 257, 昭35, 金原 ㊱笹川 力: *新潟医学会誌*, **72**: 87, 昭33 ㊲三方一沢・他: *最新医学*, **13**: 237, 昭33 ㊳松野淳治: *信州医誌*, **8**: 940, 1959 ㊴Kasanen, A. et al: *Acta Med. Scand.*, **153**: 467, 1956 ㊵Narasaka, S.: *Jap. Med. Sc. II: Bioch.*, **4**: 1, 1938 ㊶Keler-Bacón, M. et al: *Klin. Wschr.*, **39**: 1070, 1961 ㊷笹川 力: *新潟医学会誌*, **72**: 87, 昭33より引用 ㊸小林欣一: *新潟医学会誌*, **71**: 834, 昭32 ㊹Chou, T. P. et al: *Biochem J.*, **29**: 476, 1935 ㊺Koch, H. J. et al: *J. Clin. End. & Metab.*, **16**: 123, 1956 ㊻及川 登: *東北医誌*, **60**: 59, 昭34 ㊼野邑道夫: *信州医誌*, **12**: 430, 昭38 ㊽Weiss, B.: *J. Biol. Chem.*, **201**: 31, 1953 ㊾Fawcett, D. M. et al: *J. Biol. Chem.*, **205**: 795, 1953 ㊿Lehrner, A. B.: *Advanc. Enzymol.*, **14**: 73, 1953 ㉀福島寛四・他: *血液学会討議報告*, **2**: 1, 1952 ㉁Heilmeyer, L.: 笹川 力, *新潟医学会誌*, **71**: 1340, 昭32より引用

ABSTRACT

In this studies, ceruloplasmin and copper in the serum and copper in the thyroid gland were investigated in various thyroid diseases. Ceruloplasmin were determined by Mozai's modification of Ravin's method. Serum copper were determined by Lander's method. Copper in the thyroid gland were determined by Greenstein's method.

In the normal subjects, serum ceruloplasmin showed 170 on an average, ranging 120 to 220. Copper in the thyroid gland showed 10.8 $\mu\text{g/g}$, ranging 7.7 to 15.5 $\mu\text{g/g}$.

In the majority of the patients with simple nodular goiter, serum ceruloplasmin and copper showed a normal level. It appears that there are no relations between serum ceruloplasmin and copper and histologic finding. However, in tubular adenoma undifferentiated, tissue copper showed a high level, while in colloid adenoma well differentiated, it showed a low level.

In adenocarcinoma of the thyroid, serum ceruloplasmin and copper showed a high level. Moreover, according to the progression of carcinoma, serum ceruloplasmin and copper level increased. Tissue copper in adenocar-

cinoma showed a high level as well.

In the majority of the patients with Graves' disease before treatment, serum ceruloplasmin and copper showed a high level. However, according to the administration of antithyroid drug, it gradually decreased and showed a normal level before operation. Therefore, it seems that serum ceruloplasmin and copper directly reflects the thyroid function. Tissue copper in Graves' disease at operation showed a normal level.

In all of the patients with subacute thyroiditis, serum ceruloplasmin and copper level were remarkably high. However, it decreased

a normal level accompanied with the improvement of clinical symptom. On the contrary, tissue copper showed a low level.

In the majority of the patients with chronic thyroiditis, serum ceruloplasmin and copper ranged from a high normal level to a subnormal level and tissue copper ranged from a low normal level to a low level.

In conclusion it seems that ceruloplasmin and copper in the serum and copper in the thyroid gland are influenced by thyroid function, tumor and infection of the thyroid gland.