

バセドウ氏病の還元グルタチオンに関する研究

第1編 甲状腺機能と血液還元グルタチオン

昭和33年8月22日 受付 (特別掲載)

信州大学医学部 丸田 外科教室

大野 幸彦

緒言

Hopkins^{①②}, Kendall^③等は Glutamin 酸, Glykokol 及び Cystein よりなる Tripeptid を分離し, これをグルタチオンと命名した。このグルタチオンが, 生体内酸化還元機転に重要な意義を有することは, Hopkins^①, Dixon et al^④, Green et al^⑤, Ogston et al^⑥等により明かにされている。一方グルタチオンの定量法は, Junnicliffe^⑦以来 Thompson et al^⑧, Kennaway^⑨, Perlzweig et al^⑩, Kühnan^⑪等の多数の人々により幾多の改変が行われた。

Hunter et al^⑫は人体の血中にグルタチオンの存在することを最初に報じたが, このグルタチオンの血中の分布については, 95%が血球に, 残りの5%が血漿中にあるといわれ, また血球中の90%が還元型であつて, 残りの10%と血漿中の殆んど全部が酸化型であるといわれている。白石^⑬も, 還元グルタチオンの殆んどすべては血球内に含まれていると報告している。この点に関しては渡辺等^⑭も同様の見解を述べ, 還元グルタチオンは血球内総グルタチオン量の90~100%をしめていることを明かにした。

Gros & Kirnberger^⑮は還元グルタチオンは組織呼吸と密接な関係を有し, 組織中の酵素の賦活素として, 又は補酵素として重要な役割を演じていると述べている。それ故代謝の調節上重要なホルモンを分泌する甲状腺の機能とは密接不離な関係におかれているものと推測される。

余は, バセドウ氏病及びその他の甲状腺疾患について血液還元グルタチオンを測定し, 又血液還元グルタチオンと I¹³¹ 摂取率並びに血清 PBI との関係を追求し, 更に外科的治療並びに手術侵襲による血液還元グルタチオンの変動を観察して, 甲状腺機能との関係について若干の知見を得たので報告する。

実験方法

実験材料は, 対照例, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 悪性甲状腺腫, 亜急性甲状腺炎, 橋本氏甲状腺腫等で血液は朝食を与へることなく早朝より安静に仰臥せしめ午前10時より12時までの間に肘静脈より採取した。これは日内変動並びに食事による影響を除

外するためである。血液還元グルタチオンは採血後直ちに藤田・沼田氏法^⑯により測定した。

また外科的治療による血液還元グルタチオンの変動を観察するために, バセドウ氏病においては, 入院時, 抗甲状腺剤による手術前処置中, 前処置により甲状腺中毒症状軽快して手術適応と見做される時期, 退院時の四回にわたつて測定した。手術侵襲による影響の観察には麻酔による影響を除外するためにモルヒネ, パルビタール等の前麻酔のもとに局所麻酔で手術を行い, 手術後1日, 2日, 3日, 4日, 5日, 7日, 及び10日に測定した。

実験成績

I. 対照例の血液還元グルタチオン

1. 健康人

健康人20例(男性10例, 女性10例)の血液還元グルタチオンは第1表及び第1図の如くて, 男性においては30.70~39.24mg/dl, 平均35.72mg/dlで, 女性においては29.93~39.91mg/dl, 平均34.41mg/dlで, 男性と女性との間に特に差はない。従つて健康人の血液還元グルタチオン値を30.00mg/dl~40.00mg/dlとして以下の実験成績を判定した。

2. 健康人の季節の変動

健康人15例(男性10例, 女性5例)について秋・冬・春・夏・翌年の秋の5季節にわたつてその血液還元グルタチオンを測定すると第2表の如く, 秋の平均値34.99mg/dl, 冬の平均値35.62mg/dl, 春の平均値34.12mg/dl, 夏の平均値35.69mg/dl, 翌年の秋の平均値34.98mg/dl, であつた。即ち四季を通じて全例が正常範囲内においてわずかに動揺しているにすぎないから, 血液還元グルタチオンの季節の変動は特に考慮に入れる必要はないものとする。

3. 単純性甲状腺腫

単純性甲状腺腫28例(男性2例, 女性26例)の血液還元グルタチオンは第3表及び第1図の如く, 29.93~39.91mg/dl, 平均33.65mg/dlで, すべて正常範囲内にあつて健康人の値との間に差異はない。

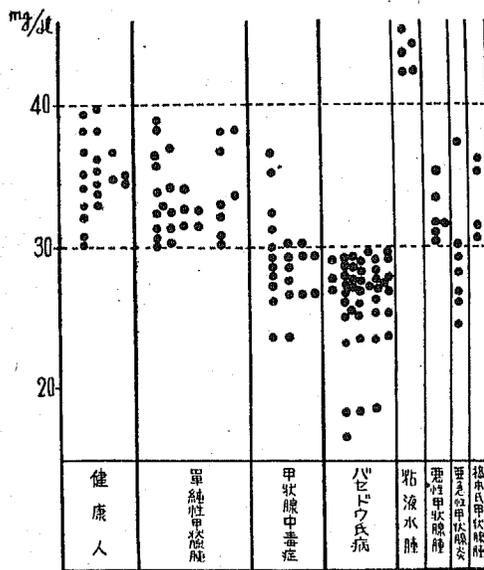
II. 甲状腺機能亢進症の血液還元グルタチオン

第1表

健康人の血液還元グルタチオン

(男 性)				(女 性)			
No.	氏 名	年	血液還元グルタチオン mg/dl	No.	氏 名	年	血液還元グルタチオン mg/dl
1	矢 嶋	30	30.70	1	中 沢	28	29.93
2	浦 野	29	34.08	2	村 山	20	32.23
3	中 村	29	34.54	3	座 光 寺	23	32.92
4	中 多	34	34.74	4	大 矢	20	33.00
5	木 内	30	35.06	5	田 中	21	33.77
6	島 田	28	35.50	6	山 田	25	34.54
7	武 田	29	36.61	7	上 条	20	34.92
8	広 野	30	38.38	8	吉 沢	21	36.07
9	野 村	30	38.38	9	中 沢	20	36.84
10	飯 田	29	39.24	10	林	22	39.91
平 均			35.72	平 均			34.41

第1図



1. 甲状腺中毒症

甲状腺中毒症22例(男性4例, 女性18例)の血液還元グルタチオンは第4表及び第1図の如く, 23.79~36.84mg/dl, 平均33.95mg/dlで, 大多数は対照例より低値を示している。

2. パセドウ氏病

パセドウ氏病43例(男性9例, 女性34例)の血液還元グルタチオンは第5表及び第1図の如く, 16.89~29.93mg/dl, 平均26.76mg/dlで, 対照例に比して殆んど全例が低値を示している。

第2表 健康人血液還元グルタチオンの季節的変動

No.	氏 名	年 性	秋	冬	春	夏	秋
			mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
1	中 沢	28 ♀	29.93	34.98	32.16	31.93	30.70
2	矢 嶋	30 ♂	30.70	33.62	34.77	36.84	31.47
3	座光寺	23 ♀	32.92	34.80	35.92	39.60	36.38
4	田 中	21 ♀	33.77	36.49	32.33	33.46	33.00
5	浦 野	29 ♂	34.08	35.00	32.54	33.16	34.25
6	中 村	29 ♂	34.54	33.77	36.38		33.95
7	中 多	34 ♂	34.74	37.23	35.00		
8	上 条	20 ♀	34.92	36.33	35.46	36.84	35.31
9	木 内	30 ♂	35.06	36.71	34.47	36.62	34.01
10	島 田	28 ♂	35.50	36.71	34.00	35.31	36.99
11	吉 沢	21 ♀	36.07	34.92	31.53	37.15	35.13
12	武 田	29 ♂	36.61	37.45	36.07	37.61	36.16
13	広 野	30 ♂	38.38	39.01	33.08	35.61	34.99
14	野 村	30 ♂	38.38	38.88	33.08	34.69	39.91
15	飯 田	29 ♂	39.24	39.53	35.01	37.76	37.61
平 均			34.99	35.62	34.12	35.69	34.98

Ⅲ. 甲状腺機能低下症の血液還元グルタチオン

粘液水腫5例(男性1例, 女性4例)の血液還元グルタチオンは第6表及び第1図の如く, 42.23~45.28mg/dl, 平均43.67mg/dlで, 対照例に比して高値を示している。症例2及び3は特発性に, 症例1及び5は甲状腺手術後に, 症例4は抗甲状腺剤の長期投与により発生したものである。

Ⅳ. 悪性甲状腺腫の血液還元グルタチオン

第3表 単純性甲状腺腫の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	小口	45	♀	29.93
2	波多腰	16	♀	30.16
3	宮沢	44	♀	30.39
4	久保田	35	♀	30.70
5	石原	21	♀	30.85
6	内川	29	♀	31.16
7	土屋	49	♀	31.16
8	百瀬	29	♀	31.47
9	小池	43	♂	31.47
10	青木	32	♀	32.24
11	宮沢	44	♀	32.24
12	小糸	13	♀	32.24
13	石川	19	♀	32.39
14	小野	30	♀	32.54
15	青木	19	♀	32.54
16	吉村	23	♀	33.00
17	富田	27	♀	33.77
18	吉野	19	♀	33.77
19	竹野	37	♀	34.08
20	牧田	55	♀	34.08
21	伊藤	24	♀	35.92
22	宮坂	35	♀	36.53
23	宮下	17	♀	36.84
24	小林	49	♀	36.99
25	赤沢	13	♀	38.07
26	小川	40	♀	38.38
27	依田	15	♀	38.38
28	塚原	46	♂	39.91
平	均			33.65

病理組織学的に悪性甲状腺腫なることを確認した7例(男性1例, 女性6例)の血液還元グルタチオンは第7表及び第1図の如くである。このうち症例1は甲状腺中毒症として入院手術を行い, 後に組織学的検索により甲状腺癌なることが判明したものであるから, 単なる悪性甲状腺腫として取扱うことは不適當と思われる。従つて残り6例の悪性甲状腺腫について見れば, 30.70~35.31mg/dl, 平均34.42mg/dlで, 対照例と同様にいずれも正常範囲内にある。

V. 亜急性甲状腺炎の血液還元グルタチオン

組織学的に確診した亜急性甲状腺炎7例(全例女性)の血液還元グルタチオンは第8表及び第1図の如く, 24.79~37.45mg/dl, 平均29.07mg/dlで, 低値を示すものが多い。

第4表 甲状腺中毒症の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	小山	31	♀	23.79
2	星野	27	♀	23.79
3	丸山	31	♀	26.25
4	三井	34	♀	26.71
5	穂谷	20	♀	26.73
6	佐藤	25	♂	26.86
7	宮崎	34	♂	27.63
8	武井	42	♀	27.94
9	大石	26	♀	28.09
10	依田	24	♀	28.70
11	橋場	35	♀	28.86
12	中村	25	♀	29.32
13	矢野	35	♀	29.47
14	工藤	42	♀	29.47
15	高橋	24	♀	29.47
16	小出	20	♀	29.93
17	二木	50	♀	30.09
18	宇治橋	46	♂	30.09
19	宮崎	26	♀	31.32
20	斉藤	42	♂	32.54
21	北沢	18	♀	35.31
22	渡辺	23	♀	36.84
平	均			33.95

VI. 橋本氏甲状腺腫の血液還元グルタチオン

組織学的に確診した橋本氏甲状腺腫4例(全例女性)の血液還元グルタチオンは第9表及び第1図の如く, 30.93~36.07mg/dl, 平均33.45mg/dlで全例が正常値を示した。

VII. 血液還元グルタチオンと甲状腺¹³¹I摂取率との関係について

tracer doseとして¹³¹I 100 μ cを経口投与して24時間後の甲状腺¹³¹I摂取率をGeiger-Müller管で計測した値と血液還元グルタチオンとを比較すると, パセドウ氏病17例(男性4例, 女性13例)の成績は第13表の如く, 甲状腺中毒症7例(男性2例, 女性5例)の成績は第11表の如く, 単純性甲状腺腫6例(全例女性)の成績は第12表の如くであつて, これらの成績を一括して図示すれば, 第2図の如く, 血液還元グルタチオンと甲状腺¹³¹I摂取率との間には明かに負の相関関係があることがわかる。

VIII. 血液還元グルタチオンとPBI血清値との関係について

Brown氏法¹⁷⁾によつて測定した血清PBI値と血液

第5表 パセドウ氏病の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	鶴田	31	♂	16.89
2	西沢	16	♀	18.42
3	横川	54	♀	18.42
4	堀内	20	♀	18.72
5	小尾	22	♀	23.33
6	鷺見	21	♀	23.79
7	佐藤	19	♀	23.79
8	塩野	21	♀	23.95
9	溝上	39	♀	25.17
10	古田	33	♀	25.17
11	足助	29	♀	25.33
12	奥原	29	♀	25.33
13	正木	30	♀	25.48
14	古畑	35	♀	26.10
15	谷口	35	♂	26.10
16	金山	32	♀	26.35
17	田中	21	♀	26.71
18	宮坂	13	♀	26.71
19	宮内	36	♀	26.86
20	小林	33	♂	26.86
21	上原	37	♀	27.02
22	矢島	26	♀	27.02
23	降旗	23	♀	27.17
24	大倉	26	♀	27.17
25	内山	43	♀	27.23
26	佐藤	53	♂	27.63
27	吉野	30	♀	27.63
28	麻沼	46	♀	27.63
29	小尾	49	♀	27.78
30	有賀	32	♀	27.78
31	若林	36	♂	27.94
32	嬉野	35	♂	28.40
33	三井	27	♀	28.40
34	深井	19	♀	28.70
35	日置	29	♀	28.86
36	金丸	51	♂	29.01
37	徳嵩	31	♀	29.17
38	保坂	15	♀	29.17
39	三井	29	♀	29.17
40	前沢	40	♀	29.18
41	古屋	35	♂	29.22
42	大谷	26	♂	29.79
43	篠原	35	♀	29.93
平	均			26.76

第6表 粘液水腫の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	大谷	48	♀	42.23
2	大谷	35	♀	42.56
3	宮島	34	♂	43.75
4	西沢	16	♀	44.52
5	白石	42	♀	45.28
平	均			43.67

第7表 悪性甲状腺腫の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	坂口	48	♀	21.49
2	飯山	25	♀	30.70
3	大谷	49	♀	31.01
4	佐藤	46	♀	31.93
5	平川	61	♀	31.93
6	鶴田	69	♂	33.62
7	前田	68	♀	35.31
2~7	までの平均			32.42

第8表 亜急性甲状腺炎の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	小林	48	♀	24.79
2	樋口	29	♀	26.25
3	陣田	41	♀	26.89
4	清水	34	♀	28.24
5	百瀬	46	♀	29.43
6	堀金	52	♀	30.45
7	小沢	40	♀	37.45
平	均			29.07

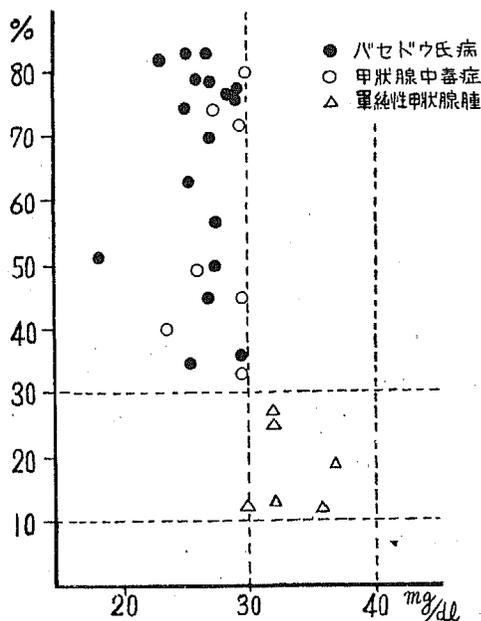
第9表 橋本氏甲状腺腫の血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	血液還元グルタチオン mg/dl
1	征矢野	36	♀	30.93
2	田村	57	♀	31.47
3	大倉	40	♀	35.31
4	鈴木	45	♀	36.07
平	均			33.45

第10表 バセドウ氏病の血液還元グルタチオンと
甲状腺 I¹³¹ 摂取率

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	甲状腺 I ¹³¹ 摂取率 %
1	横川	54	♀	18.42	51.4
2	小尾	22	♀	23.33	82.0
3	古田	33	♀	25.17	74.5
4	奥原	29	♀	25.33	83.0
5	正木	30	♀	25.48	34.8
6	谷口	35	♂	26.10	79.6
7	上原	37	♀	27.02	78.2
8	矢島	26	♀	27.02	44.4
9	降旗	23	♀	27.17	63.0
10	大倉	26	♀	27.17	70.0
11	麻沼	46	♀	27.63	50.0
12	小尾	49	♀	27.78	56.7
13	深井	19	♀	28.70	76.5
14	金丸	51	♂	29.01	76.2
15	保坂	15	♀	29.17	12.7
16	古屋	35	♂	29.22	76.7
17	犬谷	26	♂	29.79	36.0

第2図



第11表 甲状腺中毒症の血液還元グルタチオンと
甲状腺 I¹³¹ 摂取率

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	甲状腺 I ¹³¹ 摂取率 %
1	星野	27	♀	23.79	40.1
2	穂谷	20	♀	26.73	49.3
3	宮崎	34	♂	27.63	74.1
4	工藤	42	♀	29.47	33.3
5	矢野	35	♀	29.47	72.5
6	宇治橋	46	♂	30.09	80.4
7	宮崎	26	♀	31.32	45.2

第12表 単純性甲状腺腫の血液還元グルタチオンと
甲状腺 I¹³¹ 摂取率

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	甲状腺 I ¹³¹ 摂取率 %
1	小口	45	♀	29.93	12.8
2	青木	32	♀	32.24	13.7
3	宮沢	44	♀	32.34	27.8
4	小野	30	♀	32.54	25.8
5	伊藤	24	♀	35.92	12.2
6	小林	49	♀	36.99	19.2

(男性3例, 女性19例)の成績は第13表の如く, 甲状腺中毒症12例(男性1例, 女性11例)の成績は第14表の如く, 単純性甲状腺腫11例(全例女性)の成績は第15表の如く, 粘液水腫3例(男性1例, 女性2例)の成績は第16表の如くであつて, これらの成績を一括して図示すれば第3図の如く, 血液還元グルタチオンと血清 PBI 値との間には明かに負の相関々係がある。

K. バセドウ氏病の外科的治療による血液還元グルタチオンの変動

バセドウ氏病19例(男性3例, 女性16例)の入院時の血液還元グルタチオンは第17表の如く, 16.89~29.93mg/dl, 平均 24.90mg/dl で, 対照例に比較して低値を示していることは既に述べた成績と同様である。入院後 Mercazole 或は Methiocil などの抗甲状腺剤の投与を始めて2~3週後(術前I)の血液還元グルタチオンは, 第17表の如く, 23.03~35.77mg/dl, 平均 31.42mg/dl で, 症状の軽快に伴い大多数が正常値を示している。バセドウ氏病の手術適応の基準(丸田・降旗¹⁸⁾, 丸田・志田¹⁹⁾に達すると(術前II)血液還元グルタチオンは 27.63~44.52mg/dl, 平均 33.09mg/dl と更に上昇するが, 低値を示しているものも少数例に認められる。甲状腺全切除を施行して3~4週後(退院時)の血液還元グルタチオンは27.63~38.84mg/dl, 平均 33.69mg/dl で, 1例を除き他はすべて正常値を示している。即ち入院時, 術前I, 術前II,

還元グルタチオンとを比較すると, バセドウ氏病22例

第13表 バセドウ氏病の血液還元グルタチオンと血清PBI値

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	血清PBI値 r/dl
1	横川	54	♀	18.42	10.5
2	西沢	16	♀	18.42	10.9
3	堀内	20	♀	18.72	14.4
4	鷺見	21	♀	23.79	12.3
5	佐藤	19	♀	23.79	21.8
6	塩野	21	♀	23.95	9.8
7	溝上	39	♀	25.17	11.0
8	古田	33	♀	25.17	11.2
9	奥原	29	♀	25.33	10.0
10	足助	29	♀	25.33	16.3
11	谷口	35	♂	26.10	11.3
12	宮坂	13	♀	26.71	12.8
13	上原	37	♀	27.02	17.5
14	降旗	23	♀	27.17	16.3
15	吉野	30	♀	27.63	10.3
16	日置	29	♀	28.86	13.8
17	金丸	51	♂	29.01	15.5
18	徳嵩	31	♀	29.17	8.2
19	前沢	40	♀	29.18	13.3
20	古屋	35		29.22	14.0
21	大谷	26	♂	29.79	10.5
22	藤原	35	♀	29.93	13.2

第14表 甲状腺中毒症の血液還元グルタチオンと血清PBI値

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	血清PBI値 r/dl
1	小山	31	♀	23.79	13.7
2	星野	27	♀	23.79	9.7
3	丸山	31	♀	26.25	8.8
4	三井	34	♀	26.71	10.0
5	穂谷	20	♀	26.73	11.8
6	宮崎	34	♂	27.63	14.8
7	武井	42	♀	27.94	12.8
8	橋場	35	♀	28.86	14.7
9	中村	25	♀	29.32	12.5
10	矢野	35	♀	29.47	8.8
11	高橋	24	♀	29.47	18.0
12	小出	20	♀	29.93	14.0

退院時の成績を見ると、対照例に比し明らかに低値を示していたバセドウ氏病の血液還元グルタチオンは、抗甲状腺剤の手術前処置により次第に上昇して正常値

第15表 単純性甲状腺腫の血液還元グルタチオンと血清PBI値

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	血清PBI値 r/dl
1	小口	45	♀	29.93	7.5
2	久保田	35	♀	30.70	8.8
3	宮沢	44	♀	30.39	6.5
4	内川	29	♀	31.16	7.8
5	百瀬	29	♀	31.47	6.8
6	青木	32	♀	32.24	6.0
7	石川	19	♀	32.39	6.3
8	富田	27	♀	33.77	4.9
9	牧田	55	♀	34.08	5.5
10	竹野	37	♀	34.08	7.0
11	小林	49	♀	36.99	7.0

第16表 粘液水腫の血液還元グルタチオンと血清PBI値

No.	氏名	年齢	性別	血液還元 グルタチオン mg/dl	血清PBI値 r/dl
1	大谷	48	♀	42.23	3.3
2	大谷	35	♀	42.56	4.3
3	宮島	34	♂	43.75	2.8

を示し、手術直前には少数例を除いて殆んど正常範囲内の値を示し、甲状腺全切除後3~4週(退院時)には対照例の成績と差異を認めなくなる。

X. 手術侵襲による血液還元グルタチオンの変動

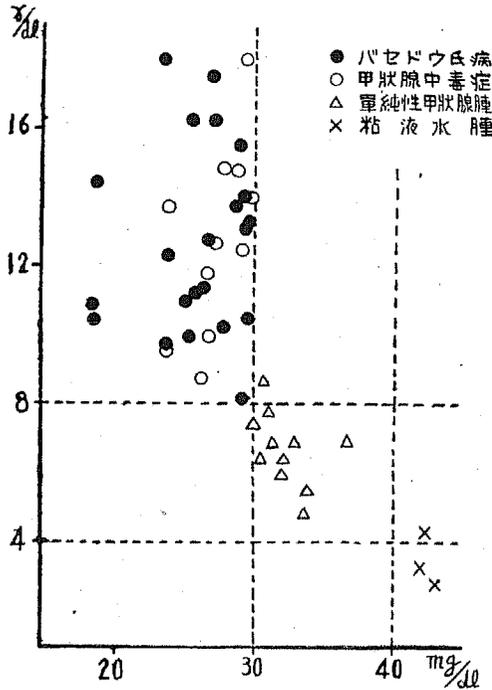
対照として単純性結節性甲状腺腫10例について手術侵襲(結節剔出)による血液還元グルタチオンの変動を追求した成績は第18表の如く、手術侵襲による血液還元グルタチオンの変動は極めて軽微で術後3日には全例正常値を示している。

バセドウ氏病16例について、術前、術後1日、2日、3日、4日、5日、7日、10日、の血液還元グルタチオンの変動を追求した成績は第19表の如くで、対照例と同様に一定の傾向は認められなかったが、一般に術後減少するものが多く、その動揺も対照例に比して著しく、術前値に復するのに大多数は10日を要した。

考 按

グルタチオンは生体内で酸化還元、解糖作用、解毒作用、血球素の酸素運搬等に関与し、とくに組織細胞内の酸化還元において重要な地位を占めることは幾多

第3図



の業績により実証されている。従つて血液還元グルタチオンは代謝と不可分の関係にある諸種内分泌臓器の機能と密接な関係にあるものと理解される。

健康人の血液還元グルタチオンについては、Gros & Kirnberger⁽¹⁶⁾がヨードメトリーにより100%の新陳代謝正常者に就て測定した成績では40~50mg/dlを示しており、この値は年齢、性別に関係しないという。amperometric titration 法によつて、Bidmead et al⁽²¹⁾は32mg/dl、Weissman et al⁽²¹⁾は35mg/dl、Helbig⁽²²⁾は34mg/dlの平均値を見ている。更に白石⁽¹³⁾⁽²³⁾、渡辺等⁽¹⁴⁾は30~40mg/dlを健康人の値として報告し、特に白石⁽¹³⁾⁽²³⁾は余と同様に藤田・沼田氏法⁽¹⁰⁾により余の成績と一致する値を出しているから、本邦健康人の血液還元グルタチオンは30~40mg/dlとみなして差支ないであろう。

健康人の血液還元グルタチオンは季節的に変動するという人が多いが⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾、余の成績ではいずれも正常範囲内の微々たる動揺であつて、夏季及び冬季に比較的高く、春季及び秋季に比較的低い値を示している。この点渡辺等⁽¹⁴⁾の報告と一致し、白石⁽¹³⁾の温暖時に高く、寒冷時に低いという成績とはいさゝか趣を異にしている。

性別と血液還元グルタチオンとの関係については、

Bichel⁽²⁴⁾、浅山⁽²⁵⁾、小関等⁽²⁶⁾は性による差はないといつているが、塩津等⁽²⁷⁾、柏原⁽²⁸⁾、渡辺等⁽¹¹⁾は差があるとしている。田村⁽²⁹⁾は月経週期による血液還元グルタチオンの週期的変動を報告している。余は月経と血液還元グルタチオンとの関係は追求しなかつたが、性による血液還元グルタチオンの差は認めなかつた。

年齢と血液還元グルタチオンについては、石井⁽³⁰⁾⁽³¹⁾は健康老人は青年に比し男女とも特に差はないと報じ、Helbig⁽²²⁾は新生児の血液還元グルタチオンは成人のそれより高く、生後8~28日で最高となり、その後徐々に下降して、3~5カ月で最低になり、以後漸次上昇し、10才で成人と略々同等の値となると述べているが、上林等⁽³²⁾は健康児の血液還元グルタチオン量は

第17表 バセドウ氏病の外科的治療と血液還元グルタチオン

No.	氏名	年	性	抗甲状腺剤	入院時 mg/dl	術前I mg/dl	術前II mg/dl	退院時 mg/dl
1	鶴田	31	♂	メルカゾール	16.89	31.93	27.63	33.77
2	西沢	16	♀	メルカゾール	18.42	35.34	44.52	38.84
3	横川	54	♀	メルカゾール	18.42	25.02	28.55	29.93
4	堀内	20	♀	メチオシール	18.73	26.40	30.05	33.00
5	小尾	22	♀	メチオシール	23.33	25.79	32.10	33.00
6	塩野	21	♀	メルカゾール	23.95	23.03	27.63	31.33
7	溝上	39	♀	メチオシール	25.17	35.77	29.47	27.63
8	古田	33	♀	メルカゾール	25.17	32.08	31.01	34.38
9	奥原	29	♀	メルカゾール	25.33	35.00	33.16	35.31
10	正木	30	♀	メルカゾール	25.48	31.16	33.92	33.46
11	谷口	35	♂	メチオシール	26.10	29.47	34.38	43.54
12	小林	33	♂	メルカゾール	26.86	31.16	33.00	34.20
13	矢島	26	♀	メルカゾール	27.02	34.84	36.03	36.53
14	上原	27	♀	メルカゾール	27.02	31.01	31.01	31.47
15	小尾	49	♀	メルカゾール	27.78	35.31	35.31	35.31
16	三井	29	♀	メルカゾール	29.17	32.24	35.61	34.20
17	前沢	40	♀	メルカゾール	29.18	32.24	33.00	32.08
18	古屋	35	♂	メルカゾール	29.22	33.62	36.69	35.31
19	篠原	35	♀	メルカゾール	29.93	35.61	35.61	35.77
平	均				24.90	31.42	33.09	33.69

30~35mg/dl, 片岡^⑧は32.86±2.59mg/dlと報告し、成人のそれと殆んど同等の値を示している。余の成績はいずれも成人に就て測定したもので、従つて特に年齢との関係を考慮しなかつた。

余の成績によれば、健康人の血液還元グルタチオンは性、年齢による変動はなく、季節的には正常範囲内において僅かに変動するにすぎないので、余は血液還元グルタチオンの正常範囲を性、年齢、季節に關係な

く、30mg/dl~40mg/dlとみなした。

甲状腺機能と血液還元グルタチオンに関して、Beaux^⑨は実験的にも臨床的にも、甲状腺の機能亢進時には血液還元グルタチオンは減少し、機能低下時には増加すると述べている。その後 Caccialenza^⑩は甲状腺別出の後に血液グルタチオンの増加を認め、Capra^⑪、Domingo^⑫は人体にサイロキシンを投与すると基礎代謝率は上昇し、血液グルタチオンは低下し、メチールサイオユラシルを投与すると基礎代謝率は低下し、血液グルタチオンが増加する事実を観察している。Martinez^⑬はサイオユラシル投与後には組織のSH基の増加を証明している。Gros & Kirnberger^⑭は、酸化型グルタチオンは還元型グルタチオンに比して代謝に対する意義は少いと述べ、Rivoire & Bermond^⑮は甲状腺機能の判定には酸化型グルタチオンに対する還元型グルタチオンの比率が最も参考になると主張し、酸化型対還元型の比率は健康人では1:10で、甲状腺の機能亢進時には還元型グルタチオンが減少するのでこの比率は大きくなると述べている。Birkhäuser^⑯はこの比率は基礎代謝率よりむしろ信頼

第18表 単純性結節性甲状腺腫の手術侵襲と血液還元グルタチオンの変動 (mg/dl)

No.	氏名	年齢	性	術前	術後			
					1日	2日	3日	4日
1	小口	45	♀	29.93	32.39	34.23	31.62	31.93
2	久保田	35	♀	30.70	32.24	33.00	34.54	31.47
3	土屋	49	♀	31.16	29.43	21.49	32.24	30.70
4	内川	29	♀	31.16	32.24	33.00	31.01	31.47
5	小野	30	♀	32.54	28.04	31.38	30.02	32.38
6	竹野	37	♀	34.08	27.63	34.18	32.24	31.01
7	中条	66	♀	34.08	34.84	34.54	31.62	32.85
8	伊藤	24	♀	35.92	35.77	34.98	34.32	40.68
9	宮坂	35	♀	36.53	36.07	34.38	30.39	32.83
10	小川	40	♀	38.38	32.43	33.92	35.31	38.84
平均				33.45	31.11	32.51	32.33	33.42

第19表 パセドウ氏病の手術侵襲と血液還元グルタチオンの変動 (mg/dl)

No.	氏名	年齢	性	術前	術後							
					1日	2日	3日	4日	5日	7日	10日	
1	塩野	21	♀	27.63	24.56	19.96	20.72	21.49	21.49	21.49	21.79	
2	横川	54	♀	28.55	27.63	30.24	26.40	25.73	24.56	26.46	28.40	
3	溝上	39	♀	29.47	32.08	29.17	28.85	24.10	14.74	26.83	30.85	
4	上原	27	♀	29.63	26.10	27.02	28.40	25.33	24.87	29.47	29.63	
5	堀内	20	♀	30.05	30.70	28.86	27.94	27.02	25.33	28.40	27.32	
6	古田	33	♀	31.01	30.02	31.47	35.92	33.77	32.54	31.47	30.24	
7	前沢	40	♀	33.00	34.23	34.08	33.00	33.64	31.74	27.32	29.93	
8	小林	33	♂	33.00	33.77	32.70	31.31	32.33	32.49	31.73	32.29	
9	小原	29	♀	33.16	34.38	32.24	29.47	29.42	30.24	29.93	32.24	
10	正木	30	♀	33.92	31.47	32.54	31.47	30.70	32.24	32.85	32.08	
11	谷口	35	♂	34.38	25.98	27.71	27.94	30.70	28.40	29.93	30.85	
12	小尾	49	♀	35.31	38.38	42.98	36.84	31.47	42.21	35.31	36.07	
13	篠原	35	♀	35.61	31.62	31.47	30.75	34.38	29.47	33.92	35.31	
14	三井	29	♀	35.61	37.61	36.84	36.45	37.15	37.45	34.46	30.09	
15	矢島	26	♀	36.03	31.93	32.39	30.70	30.09	35.31	35.15	34.23	
16	古屋	35	♂	36.69	23.24	24.20	29.47	27.17	28.24	28.35	29.63	
平均				32.69	30.85	30.87	30.35	29.66	29.46	30.19	30.68	

性があるといっている。Mutei⁽⁴⁴⁾は甲状腺機能亢進症においては、血液グルタチオンの減少と基礎代謝率の上昇とは反比例すると述べ、Gros & Kirnberger⁽⁴⁵⁾、Rivoire & Bermond⁽⁴⁶⁾、Beaux⁽⁴⁷⁾、Litarczek et al⁽⁴⁸⁾等も同様の成績を報告している。

本邦の業績についてみると、堀江⁽⁴⁹⁾は血液還元グルタチオンは、ヘモグロビン量、白血球数、食物摂取、検査日時等には関係なく、病的状態においてのみ増減するもので、バセドウ氏病の血液還元グルタチオンは減少していると述べ、田桑⁽⁵⁰⁾は家兎に甲状腺剤を投与すると血液還元グルタチオンは減少するといふ、館石・浅山⁽⁵¹⁾は試験管内の血液還元グルタチオンは甲状腺剤の直接添加により分解されて減少することを証し、館石⁽⁵²⁾はバセドウ氏病の血液還元グルタチオンは健康人のそれに比し分解が著しいといっている。河合⁽⁵³⁾もサイロキシンを健康犬に注射すると、1時間後に血液還元グルタチオンは減少し、その後次第に正常値に回復する事実を認め館石・浅山⁽⁵⁴⁾は家兎にチラチンを連続投与し、10日後に血液還元グルタチオンの減少をみたと報告している。しかしながら甲状腺機能と血液還元グルタチオンとの関係についても見解は必ずしも一致していない。例えば北村⁽⁵⁵⁾は甲状腺の機能亢進時に血液還元グルタチオンは増加するといふ、桑原⁽⁵⁶⁾及び藤永⁽⁵⁷⁾等の如く甲状腺機能の低下時に減少すると述べている者もある。

余の成績についてみるに、甲状腺の機能に異常のない単純性甲状腺腫においては健康人におけると同様に30mg/dl~40mg/dlの値を示している。

甲状腺中毒症においては大多数が、バセドウ氏病においては殆んど全例が明らかに低値を示している。

粘液水腫においては全例が高値を示している。

悪性甲状腺腫では甲状腺中毒症状を伴う一例を除いて全例が正常値を示している。

亜急性甲状腺炎においては過半数が血液還元グルタチオンは低値を示している。教室の志田⁽⁵⁸⁾の研究によれば本疾患では血清PBIは高値を、I¹³¹摂取率は低下を示すという矛盾がしばしばあるが、亜急性甲状腺炎の血液還元グルタチオンは低く、一方橋本氏甲状腺腫のそれは正常値を示していることを併せ考えると、これら両疾患の本質的の異同を論ずる上でも興味あることである。

血液還元グルタチオンを甲状腺機能の鋭敏な指標とみなされている血清PBI及び甲状腺I¹³¹摂取率と対照した結果、負の相関係が成立することを認めた。Gros & Kirnberger⁽⁴⁵⁾等は血液還元グルタチオンと基礎代謝率とを比較検討しているが、甲状腺機能の直接

検査法である血清PBI値或は甲状腺I¹³¹摂取率とを比較した業績は見あたらない。余の成績はこの点を明らかにし、血液還元グルタチオンは甲状腺機能と密接な関係をもつて変動することを実証したものである。

低値を示しているバセドウ氏病の血液還元グルタチオンは、入院後抗甲状腺剤の投与による術前処置により諸症状が改善するとともに甲状腺腫全切除後3~4週(退院時)においては対照例の値と同等の値を示すに至る。即ち血液還元グルタチオンは甲状腺中毒症状と密接な関係をもつて変動するもので、甲状腺の機能検査に応用し得るものである。

一般に手術侵襲後には生体防衛反応が現われ、諸種内分泌臓器の機能並びに代謝の変動が現われるもので、特にバセドウ氏病は極めて複雑な内分泌疾患であるから、手術侵襲後に他の疾患には見られぬような異常反応が起ることは想像にかたくない。大野⁽⁵⁹⁾、佐野⁽⁶⁰⁾及び教室の柏崎⁽⁶¹⁾等によればバセドウ氏病の術後には高度の副腎皮質機能亢進が凡そ1週乃至10日持続するといふ、教室の徐⁽⁶²⁾はバセドウ氏病の術後において血球沃度酸値が一定の傾向を示すことなく著しく動揺すると述べ、若し黒田・正木等⁽⁶³⁾の如く、血球沃度酸値をもつて血中アドレナリン量を推測し得るものとすれば、バセドウ氏病の術後には血中アドレナリン量が著しく動揺するものであると報告した。教室の草間⁽⁶⁴⁾はバセドウ氏病の術後の血糖値の変動は他の甲状腺疾患の術後のそれと比較して著しいことも報告し、これは副腎機能或は肝機能とも関連するもので、術後の過血糖はその発生機序が極めて複雑であると述べている。溝口等⁽⁶⁵⁾は諸種のストレスにおける血液還元グルタチオンは血糖値と略々同様の傾向を以つて変動すると述べている。バセドウ氏病の術後において肝機能障害が増悪することは丸田⁽⁶⁶⁾も報告しているが、富川⁽⁶⁷⁾は肝機能と血液還元グルタチオンの動揺とは略々平行すると述べ、田中⁽⁶⁸⁾も肝機能低下時には血液還元グルタチオンも減少することを認め、バセドウ氏病の術後における血液還元グルタチオンの変動には肝機能が関与していることを示唆している。教室の志田⁽⁵⁸⁾はバセドウ氏病の手術侵襲後の血清PBI値の変動を追求して、術後反応の発生或はその強さと血清PBI値の変動との間に因果関係を想定することは出来ないとして、直接甲状腺機能を表現し得る血清PBIすら手術侵襲後に一定の傾向をもつて変動しない事実を示しているため、血液還元グルタチオンが手術侵襲後に様々に変動するとしても不思議ではなく、その変動の発生機序は極めて複雑であるといふべきである。

余の成績についてみれば、対照例の血液還元グルタチオンの手術侵襲による変動は±18%以内術後3日には全例が正常値を示している。ところがバセドウ氏病の血液還元グルタチオンの手術侵襲による変動は+24%～-50%で、その動揺は大きく、術前値に復するのに大多数は10日を要している。即ち前述の副腎皮質機能、血球沃度酸値、血糖値、血清 PBI 値等の成績を併せ考えれば、バセドウ氏病の術後には内分泌系乃至代謝系の異常混乱が長く続くものと想われるが、血液還元グルタチオンの変動と術後バセドウ反応との間に特殊の関連性を見出すことは出来なかつた。

結 論

1. 健康人の血液還元グルタチオンは 30mg/dl～40 mg/dl の範囲内にあつて、性別による差異並びに季節的変動は特に考慮する必要はない。
2. 単純性甲状腺腫の血液還元グルタチオンは正常範囲内にある。
3. 甲状腺機能亢進症の血液還元グルタチオンは、バセドウ氏病においては全例が、甲状腺中毒症においては大多数が低値を示している。
4. 甲状腺機能低下症の血液還元グルタチオンは高値を示している。
5. 悪性甲状腺腫の血液還元グルタチオンは正常範囲内にある。
6. 亜急性甲状腺炎の血液還元グルタチオンは低値を示すものが多い。
7. 橋本氏甲状腺腫の血液還元グルタチオンは正常範囲内にある。
8. 血液還元グルタチオンと甲状腺 I^{131} 摂取率及び血清 PBI 値との間には負の相関関係が認められ、血液還元グルタチオンは甲状腺機能と密接な関係をもつて変動するものと考えられる。
9. バセドウ氏病の血液還元グルタチオンは、抗甲状腺剤の投与による術前処置により諸症状が軽快するに伴い次第に上昇し、甲状腺亜全切除後3～4週(退院時)には対照例と同等の値を示す。
10. バセドウ氏病の血液還元グルタチオンの手術侵襲による変動は著しいが、これと術後バセドウ反応との間に特殊の関連性を見出すことは出来ない。
11. 即ち血液還元グルタチオンは甲状腺機能と密接な関係をもつて変動し、従つてその指標となり得るもので、単純性甲状腺腫、悪性甲状腺腫、橋本氏甲状腺腫等においては正常値を示し、甲状腺機能亢進症においては低値を、甲状腺機能低下症においては高値を示している。しかしながら血液還元グルタチオンと術後バセドウ反応との間に特殊の関連性を認めることはで

きない。また亜急性甲状腺炎においては低値を示すものが多いが、これは橋本氏甲状腺腫との本質的差異を論ずる上でも興味ある事実である。

文 献

- ①Hopkins: Biochem. J., 15, 289, 1921.
- ②Hopkins: J. Biol. Chem., 84, 269, 1929.
- ③Kendall: J. Biol. Chem., 84, 657, 1929.
- ④Dixon et al: J. Biol. Chem., 51, 527, 1922.
- ⑤Green et al: Biochem. J., 31, 2327, 1937.
- ⑥Ogston et al: Biochem. J., 29, 1983, 1935.
- ⑦Junncliffe: Biogem. J., 19, 194, 1925.
- ⑧Thompson et al: J. Biol. Chem., 70, 793, 1926.
- ⑨Kennaway: Biochem. J., 21, 751, 1927.
- ⑩Perlzweig et al: Biochem. J., 21, 1416, 1927.
- ⑪Kühnau: Bioch. Z., 230, 353, 1931.
- ⑫Hunter et al: J. Biol. Chem., 72, 133, 1927.
- ⑬白石: 日新医学, 38, 581, 昭. 26.
- ⑭渡辺等: 日新医学, 44, 28, 昭. 32.
- ⑮Gros & Kirnberger: Deutsch, Med, Wschr., 79Jg, Nr14, 1954.
- ⑯藤田・沼田: 東京医事新誌, 62, 1889, 昭. 13.
- ⑰Brown et al: J. Chem. Endocrinol., 13, 444, 1953.
- ⑱丸田・降旗: 綜合臨床, 5, 145, 1956.
- ⑲丸田・志田: 綜合臨床, 7, 91, 1958.
- ⑳Bidmead et al: J. Clin. Path., 5, 30, 1952.
- ㉑Weissman et al: Biol. Chem., 187, 153, 1950.
- ㉒Helbig: Zeitschr. f. Kindheilkunde., 74, 622, 1954.
- ㉓白石: 日衛生会誌., 7, 114, 昭. 27.
- ㉔Bichel: Acta. Med. Scand., 117, 474, 1944.
- ㉕浅山: 京都府医大誌., 24, 325, 昭. 13.
- ㉖小関等: 京都府医大誌., 53, 827, 昭. 28.
- ㉗塩津等: 結核研究, 2, 66, 昭. 19.
- ㉘柏原: 満洲医誌., 15, 501, 昭. 6.
- ㉙田村: 北海道医誌., 16, 61, 昭. 16.
- ㉚石井: 日消化器病会誌., 47, 9, 昭. 25.
- ㉛石井: 浴風園調査研究紀要., 20, 65, 昭. 25.
- ㉜上林等: 通信医学., 7, 505, 昭. 30.
- ㉝片岡: 通信医学., 7, 927, 昭. 30.
- ㉞Beaux: Ref. Kongr. Zbl. inn. Med., 85, 463, 1936.
- ㉟Caccialenza: Klin. Wschr., 21, 922, 1942.
- ㊱Capra: Arch. sc. med., Torino 83, 285 u. 361.
- ㊲Domingo: Chem. Abst., 42, 3854, 1948.
- ㊳Martinez: Chem. Abst., 43, 5118, 1949.
- ㊴Rivoire & Bermond: Ref. Kongr. Zbl. inn. Med., 101, 633, 1939.
- ㊵Birkhäuser: Schweiz. med. Wschr., 63, 57, 1939.
- ㊶Mutel: Rev. med. mil. vet., 30, 27, 1941.
- ㊷Mutel: Rev. med. mil. vet., 31, 17, 1942.
- ㊸Mutel: Rev. med. mil. vet., 32, 56, 1943.
- ㊹Litarczek et al: Ref. Kongr. Zbl. Med.,

71, 689, 1953. ㊦堀江: 臨床病理血液学会誌, 2, 313, 昭. 8. ㊦田桑: 京都府医大誌, 3, 653, 昭. 4. ㊦館石・浅山: 日内分泌誌, 11, 49, 昭. 10. ㊦館石: 日内分泌誌, 12, 73, 昭. 11. ㊦河合: 成医会誌, 53, 435, 昭. 9. ㊦北村: 日内分泌誌, 5, 123, 昭. 4. ㊦桑原: 日薬理会誌, 41, 135, 昭. 19. ㊦藤永: 日眼科会誌, 56, 1151, 昭. 27. ㊦藤永: 臨床眼科, 7, 29, 昭. 28. ㊦志田: 信州医誌, 6, 297, 昭. 32. ㊦大野: 日内分泌誌, 31, 345, 1955. ㊦佐野: 東北医誌, 51, 40, 1955. ㊦柏崎: 信州医誌, 5, 293, 1956. ㊦徐: 日外会誌, 59, 395, 1957. ㊦黒田・正木: 医学と生物学, 22, 114, 1952. ㊦正木: 四国医誌, 2, 3, 1951. ㊦黒田・正木: 医学と生物学, 27, 32, 1953. ㊦正木: 四国医誌, 4, 33, 1953. ㊦黒田・正木: 医学と生物学, 29, 68, 1953. ㊦正木: 四国医誌, 4, 14, 1953. ㊦草間: 信州医誌, 6, 376, 昭. 32. ㊦溝口等: 日内分泌誌, 30, 90, 昭. 29. ㊦丸田: 日外会誌, 50, 2, 3, 4, 124, 1949. ㊦富川: 胸部外科, 5, 別集, 24, 昭. 27. ㊦田中: 名古屋医誌, 61, 61, 昭. 22. ㊦志田: 信州医誌, 6, 307, 昭. 32.

Studies on reduced glutathione in Graves' disease

Part 1. On reduced glutathione in the blood and thyroid function

Yukihiko Ohno

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. K. Maruta)

Reduced glutathione (GSH) in the blood of various thyroid diseases has been measured in order to clarify the relationship between thyroid function and the reduced GSH level in the blood.

The results obtained are summarized as follows:

1. The reduced GSH level in the blood of healthy persons is within the range 30mg/dl, to 40mg/dl and both of its sexual differences and seasonal fluctuations can be negligible in the present studies.

2. The reduced GSH level in the blood of simple goiter is also within the normal range.

3. With respect to the reduced GSH level in the blood of hyperthyroidism, the level is lower than the normal range in all cases of

Graves' disease and in the majority of thyrotoxicosis.

4. Reduced GSH in the blood of hypothyroidism shows a higher value than the normal.

5. The reduced GSH level in the blood of malignant goiter is within the normal range.

6. The reduced GSH in the blood of subacute thyroiditis (de Quervain) mostly shows a subnormal value.

7. The reduced GSH level in the blood of Hashimoto's disease is within the normal range.

8. Since a negative correlation is observed between the reduced GSH level in the blood and the thyroidal uptake of I^{131} or the serum PBI, the reduced GSH in the blood is supposed to have a close relation with thyroid function.

9. The lowered level of the reduced GSH in the blood of Graves' disease is gradually elevated with the recovery from the disease by such a preoperative preparation as the administration of antithyroid drugs, and then it shows the same level as that of controls after 3 ~ 4 weeks following subtotal thyroidectomy.

10. The reduced GSH in the blood of Graves' disease fluctuates remarkably for 7~10 days after the operation, but it has no causal relation with the postoperative reaction.

11. From the above obtained results, it may be considered that the determination of the reduced GSH level in the blood is available as one of the indicators of thyroid function.