

バセドウ氏病の還元グルタチオンに関する研究

第2編 甲状腺組織の還元グルタチオン並びに ビタミンCについて

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

余は第1編において血液還元グルタチオンと甲状腺機能との関連性について論じ、両者の間に密接な関係のあることを認め、血液還元グルタチオンは甲状腺機能の指標となり得ることを述べた。その際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、諸症状の軽快すると共に次第に上昇し、甲状腺全切除後3~4週(退院時)には対照例と同等の値を示すに至り、また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できないと述べた。

本編においてはバセドウ氏病の甲状腺組織の還元グルタチオン及びビタミンCを追求してバセドウ氏病の外科的治療の意義を検討した。

実験方法

甲状腺組織の還元グルタチオンの測定は藤田・沼田氏法^①によつた。バセドウ氏病の甲状腺組織は甲状腺全切除の時に採取したものをを用い、また対照として単純性結節性甲状腺腫の結節剔除の際に結節以外の甲状腺組織を採取して測定に供した。

尚還元グルタチオンと同時に藤田・沼田氏法^①によりビタミンCの測定を行つた。

実験成績

I. 正常甲状腺組織の還元グルタチオン並びに ビタミンC

1. 無処置例

術前無処置のまま手術を施行した単純性結節性甲状腺腫5例(全例女性)について、手術時に採取した正常甲状腺組織の還元グルタチオンを測定した成績は第1表の如く、24.56~33.77mg%, 平均29.78mg%で、その際の血液還元グルタチオンはすべて正常値を示している。またこの甲状腺組織のビタミンCは、4.84~17.60mg%, 平均9.55mg%である。

2. Lugol 投与例

術前数日間 Lugol 氏液1日量12~15滴の投与を行つた後に手術を行つた単純性結節性甲状腺腫5例(全

例女性)について、手術時に採取した正常甲状腺組織の還元グルタチオンを測定した成績は第2表の如く、23.79~35.31mg%, 平均31.62mg%で、その際の血液還元グルタチオンはすべて正常値を示している。甲状腺組織のビタミンCは3.08~12.32mg%, 平均8.01mg%である。

即ち正常甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンCは、無処置例でも Lugol 投与例でも特に差はない。

II. バセドウ氏病甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンC

Mercazole, Methiocil 或は Lugol 等の術前処置の後に甲状腺全切除を行つたバセドウ氏病6例(男性1例, 女性5例)について、手術時に採取したバセドウ氏病甲状腺組織の還元グルタチオンを測定した成績は第3表の如く、48.35~64.47mg%, 平均57.21mg%で、前処置の如何にかかわらずいずれも高値を示し、その際の血液還元グルタチオンは2例を除いて他はすべて正常値を示している。バセドウ氏病甲状腺組織のビタミンCは20.24~36.74mg%で、対照例に比較して明らかに高値を示している。

即ちバセドウ氏病においては、抗甲状腺剤の前処置により症状が著しく緩解して血液還元グルタチオンが多くは正常値に恢復しても、甲状腺組織の還元グルタチオンは正常甲状腺組織のそれに比しなお高値を示し、同時に測定した甲状腺組織のビタミンCも正常甲状腺組織のそれよりも高値を示している。

考 按

Hoffter^②, Meyerhof^③, Hopkins^{④⑤}, Hopkins & Dixon^⑥等の業績は、SH 基を有するグルタチオンが組織の酸化呼吸に重要な関係のあることを示唆し、亀井・佐々木^⑦は細胞内の酸化還元に関係のあるグルタチオンは諸種のホルモン特に甲状腺ホルモンとも密接な関係にあると推測している。甲状腺組織の還元グルタチオンについては Anselmo da Cruz^⑧, 田桑^⑨, 北村^⑩等の業績があるが、藤田・沼田^①は動物の諸臓器の還元グルタチオンを測定し、牛の甲状腺組織

第1表 正常甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンC 無処置例

No.	氏名	年齢	性	血液還元 グルタチオン mg/dl	甲状腺組織 還元グルタ チオン mg%	甲状腺組織の ビタミンC mg%
1	八幡	39	♀	35.31	24.56	17.60
2	赤沼	33	♀	35.77	29.17	7.48
3	上条	31	♀	36.07	30.70	10.56
4	高橋	45	♀	32.24	30.70	4.84
5	池田	37	♀	35.31	33.77	5.28
平均				35.94	29.78	9.55

第2表 正常甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンC (Lugol 投与例)

No.	氏名	年齢	性	血液還元 グルタチオン mg/dl	甲状腺組織 還元グルタ チオン mg%	甲状腺組織の ビタミンC mg%
1	鬼頭	42	♀	38.38	23.79	3.08
2	池田	19	♀	34.54	32.24	9.24
3	渡辺	48	♀	34.23	33.00	12.32
4	大井	49	♀	33.31	33.77	12.32
5	児玉	44	♀	33.00	35.31	3.08
平均				34.69	31.62	8.01

第3表 バセドウ氏病甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンC

No.	氏名	年齢	性	前処置	血液還元 グルタチオン mg/dl	甲状腺組織 還元グルタ チオン mg%	甲状腺組織の ビタミンC mg%
1	横川	54	♀	メルカゾール	28.55	48.35	24.86
2	奥原	29	♀	メルカゾール	33.16	53.42	23.41
3	矢島	26	♀	メルカゾール	36.03	58.33	28.60
4	宮崎	26	♀	メチオシル	38.68	58.64	20.24
5	竹中	42	♂	ルゴール	37.83	60.02	29.42
6	小尾	22	♀	メチオシル	26.10	64.47	36.74
平均					33.39	57.21	27.21

還元グルタチオンは53.0mg%と報告している。甲状腺機能と関連して北村¹⁰⁾は甲状腺剤投与による家兎の諸臓器の還元グルタチオンの変動を追求し、亀井・佐々木⁷⁾¹²⁾は、甲状腺末を1日0.005gr宛白鼠に15~16日間連続投与して、諸臓器の還元グルタチオンを測定した結果を報告しているが甲状腺については記載がない。この様に甲状腺組織の還元グルタチオン並びにその意義については未だ一定の見解はなく、特にバセドウ氏病甲状腺組織の還元グルタチオンに関する業績はすくない。

ビタミンC(酸化アスコルビン酸)はその強い還元力によつて細胞内の酸化還元を調節すると考えられている。従つて代謝のさかんな組織にはビタミンCが多量に含まれているという(吉川¹³⁾)。ビタミンCとグルタチオンとの関係については、Purr¹⁴⁾はカタレプシンはグルタチオン、システインによつて賦活されるが、ビタミンCは酸化還元電位によつて-SH、-S-S-の酸化還元を調節してその賦活作用に関与するとしているが、Karrer et al¹⁵⁾はビタミンCは直接カタレプシンを賦活すると述べている。またGiri¹⁶⁾は羊の腎、肝、脳の磷酸酵素はアスコルビン酸銅によつて抑制されるが、このアスコルビン酸銅による抑制作用はグルタチオン、システイン等によつて完全に除外することが出来る述べ、アスコルビン酸銅及びグルタチオンがひろく組織に分布していることからこれらが磷酸酵素の作用を調整し、燐の代謝に重要な役割を演じていると考えている。即ちビタミンCとグルタチオンとの関係は複雑で、これを簡単に要約しがたいが、両者が共に細胞内の酸化還元を調整することにより細胞内代謝に関与していることは否定し得ない。

甲状腺ホルモンとビタミンCについては、両者は拮抗的に作用するといふMonsonyi¹⁷⁾、Ghosh¹⁸⁾の報告がある。即ち甲状腺ホルモンをモルモットに投与すると副腎のビタミンCは減少するが、これは甲状腺ホルモンを調節するために副腎のビタミンCが動員された結果であると述べている。Demole et al¹⁹⁾は壊血症モルモットはThyroxine投与によつて容易に死亡するが、ビタミンCの投与によつてThyroxineの影響を減殺せうると報告し、Hoen et al²⁰⁾は実験的甲状腺機能亢進症における副腎の肥大並びにコレステリン減少等はビタミンCの投与により予防されると述べている。May²¹⁾、Carriere et al²²⁾は家兎または鼠の皮下に50~100mgのビタミンCを注射すれば甲状腺機能は抑制されるが、ビタミンCが欠乏すれば機能亢進を来すと述べ、Oelem²³⁾は

甲状腺ホルモンによる基礎代謝率亢進はビタミンCによつて抑制されるとし、Löhr²⁴⁾はビタミンCの授与によつて血中酵素の減少を認め、バセドウ氏病に対してビタミンCが治療的効果のあることを報告している。また Mc Carrison²⁵⁾はビタミンC欠乏状態のモルモットでは甲状腺の酵素が増加することを認め、これに対し Fischbach²⁶⁾, Poal²⁷⁾, Mattioli²⁸⁾等の相反する報告もあるが、永山²⁹⁾はこれらは実験条件の相違に基くもので、現在ビタミンCと甲状腺ホルモンとの拮抗作用については疑う余地はないと述べている。しかしながら甲状腺機能異常時における甲状腺組織のビタミンCに関する報告は殆んどない。

余の成績について見れば、正常甲状腺組織の還元グルタチオンは血液還元グルタチオンとは同等の値を示している、Lugol 授与による影響はなかつた。バセドウ氏病の甲状腺組織の還元グルタチオンは、血液還元グルタチオンが術前処置により殆んど正常値となっているにもかかわらず、常に高値を示している。ビタミンCも、バセドウ氏病甲状腺組織のそれは高値を示しているが、これはバセドウ氏病甲状腺組織の細胞内代謝がさかんであることを意味するものと考えられ、甲状腺組織の還元グルタチオンと同様の意義を有するものであろう。また余の実験材料と同一の材料について教室の前沢³⁰⁾が測定した組織呼吸の成績によれば、バセドウ氏病甲状腺の酸素消費量は還元グルタチオン並びにビタミンCと同様に異常に高い値を示している。これらの成績から、バセドウ氏病は抗甲状腺剤の授与により症状が著しく緩解していてもその甲状腺組織の代謝はなお異常に亢進していると考えられ、したがつてバセドウ氏病は抗甲状腺剤の授与による保存的治療のみでは治癒しがたく、外科的治療が重要視されるべきことが理解される。

結 論

1. 正常甲状腺組織の還元グルタチオンは 24.56~33.77mg%, 平均 29.78mg% で、ビタミンC含有量は 5.28~17.60mg%, 平均 9.55mg% でいずれも短期のLugol 氏液授与によつて影響を受けない。

2. バセドウ氏病においては、抗甲状腺剤の前処置により症状が著しく緩解して血液還元グルタチオンが多くは正常値に回復しても、甲状腺組織の還元グルタチオン並びにビタミンCはなお高値を示し、これは同一材料について測定した酸素消費量の成績ともよく一致している。

3. 即ちバセドウ氏病は抗甲状腺剤の授与による前処置によつて血液還元グルタチオンは正常値に復し症状が著しく緩解しても、甲状腺組織の代謝はなお異常

に亢進しているものと推測され、したがつてバセドウ氏病は抗甲状腺剤の授与による保存的治療のみでは治癒し難く、外科的治療が重要視される理由はこれによつても容易に理解される。

文 献

- ①藤田・沼田：東京医事新誌，62，1889，昭. 13.
- ②Hoffter: Med. naturwiss. Arch., Bd. I, 81, 1908.
- ③Meyerhof: Pflüger's Arch., Bd. 170, 428, 1918.
- ④Hopkins: Biol. J., 15, 286, 1921. ⑤Hopkins: Biol. J., 19, 787, 1925. ⑥Hopkins & Dixon: J. Biol. Chem., 54, 527, 1922. ⑦亀井・佐々木: 日内分秘誌, 5, 1308, 昭. 4. ⑧Anselmo da Cruz: Compt. rend. d. la Société d. Biologie, Tome. 98, 1588, 1928. ⑨田桑: 日内分秘誌, 5, 66, 昭. 4. ⑩北村: 日内分秘誌, 5, 123, 昭. 4. ⑪藤田・沼田: 東京医事新誌, 62, 1953, 昭. 13. ⑫亀井・佐々木: 日内分秘誌, 5, 69, 昭. 4. ⑬吉川: 臨牀医学 II, 東京, 昭. 24. ⑭Purr: Biochem. J., 27, 1703, 1933. ⑮Karrer et al: Helv. Chem. Acta., 16, 701, 1933. ⑯Giri: Biochem. J., 33, 309, 1939. ⑰Monsonyi: Z. Physiol. Chem., 237, 173, 1936. ⑱Ghosh: Am. Biochem. Exper. Med., 2, 229, 1942. ⑲Demole et al: Z. Physiol. Chem., 235, 226, 1935. ⑳Hoen et al: Endocrinol., 21, 324, 1939. ㉑May: Vitaminforsch., 6, 239, 1937. ㉒Carriere et al: Bull. Acad. Med., 121, 324, 1939. ㉓Oehem: Kl. Wschr., 15, 512, 1926. ㉔Löhr: Arch. Exper. Path. Pharm., 180, 343, 1936. ㉕Mc Carrison: Indian J. Med. Res., 1921~1932. ㉖Fischbach: Arch. Path. Anat. (Virchows), 301, 186, 1938. ㉗Poal: Kl. Wschr., 16, 261, 1937. ㉘Mattioli: Riv. Patol. sper., 7, 394, 1937. ㉙永山: ビタミン学, 東京, 昭. 31. ㉚前沢: 信州医誌 (掲載予定).

Studies on reduced glutathione in Graves' disease

Part 2. On reduced glutathione and vitamin C in the thyroid tissue

Yukihiko Ohno

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. K. Maruta)

In the present studies reduced glutathione (GSH) and vitamin C in the thyroid tissue have been measured and the significance of the

surgical treatment of Graves' disease has been discussed.

1. The concentration of reduced GSH in the normal thyroid tissue is 29.78 mg% on an average, ranging 24.56~33.77 mg% and that of vitamin C is 9.55 mg% on an average, ranging 5.28~17.60 mg%. These values are not influenced by the administration of Lugol's solution for a short period of time.

2. In Graves' disease, even if the reduced GSH level in the blood is restored to the normal range with the improvement of thyrotoxic symptoms by the administration of antithyroid drugs,

reduced GSH and vitamin C in the thyroid tissue still show a higher value and coincide with the rate of oxygen consumption which has been measured in the same sample.

3. It should be comprehended that Graves' disease is difficult to be cured merely by the medication of antithyroid drngs and is in need of the surgical treatment, because the metabolism in the thyroid tissue of Graves' disease may be assumed to be still elevated, though thyrotoxic symptoms are remarkably improved by the administration of antithyroid drugs.

バセドウ氏病の還元グルタチオンに関する研究

第3編 実験的甲状腺機能異常時の還元グルタチオンについて

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

余は第1編において甲状腺機能と血液還元グルタチオンについて追求し、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からその指標となりうることを述べ、但し術後バセドウ反応との間には特殊の関連性を認めることは出来ないと報告した。

また第2編においては、バセドウ氏病は術前処置により血液還元グルタチオンは正常となり症状が著しく緩解しても、甲状腺組織の代謝はなお異常に亢進している事実から、バセドウ氏病における外科的治療の必要性にも言及した。

本編においては家兎に甲状腺機能の異常状態を生ぜしめ、その際の還元グルタチオンを測定して前編の成績を実験的に確認せんとした。

実験方法

実験動物には成熟雄家兎(2kg前後)を用い、食餌は主として卵花を与え、栄養、環境及び季節による影響を少なくするため実験前2~3週間に亘つて飼育し、実験はすべて秋季に行つた。

甲状腺末投与群には甲状腺末(帝國臓器製チラジン)100mg宛を卵花に混入して毎日投与し、メチオソール投与群にはメチオソール(中外製薬製)100mg宛を

卵花に混入して毎日投与し、又TSH投与群にはTSH(Schering製 Pretiron)300モルモット単位を腹腔内に注射した。

被検血液は心臓穿刺により採血し、被検甲状腺は家兎耳静脈に20c.c.の空気を注入して急死せしめ、死後3分以内に甲状腺を剔出し秤量及び処理等を完了するよう注意した。還元グルタチオン及びビタミンCの測定は藤田・沼田氏法^①に従つた。

実験成績

I. 正常家兎

成熟雄家兎18匹(No.1~No.18)について血液還元グルタチオンを測定した成績は第1表に示す如く、36.38~56.03mg/dl, 平均46.77mg/dlで、家兎においてはかなりの個体差がみられる。

成熟雄家兎3匹(No.19~No.21)の甲状腺組織の還元グルタチオンは第2表に示す如く、36.07~42.34mg, 平均38.93mg%で、ビタミンCは12.19~14.96mg%, 平均13.45mg%である。

II. 甲状腺末投与家兎

甲状腺末投与家兎は投与後1週, 3週, 5週の3群に分けて血液還元グルタチオンを測定した。

甲状腺末投与1週群及び3週群の血液還元グルタチ