

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、36.07~42.34 mg, 平均 38.93mg% で、ビタミン C は 12.19~14.96 mg%, 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

第1表 正常家兎の血液還元グルタチオン

| 血液還元グルタチオン mg/dl | |
|---------------------|-------|
| 1 | 36.38 |
| 2 | 39.91 |
| 3 | 41.45 |
| 4 | 42.21 |
| 5 | 42.21 |
| 6 | 42.98 |
| 7 | 42.98 |
| 8 | 47.59 |
| 9 | 49.89 |
| 10 | 50.66 |
| 11 | 51.14 |
| 12 | 51.42 |
| 13 | 52.04 |
| 14 | 52.65 |
| 15 | 52.96 |
| 16 | 54.65 |
| 17 | 54.65 |
| 18 | 56.03 |
| 平均 | 46.77 |

第2表 正常家兎の甲状腺組織の還元グルタチオンとビタミンC

| No. | 甲状腺組織の還元グルタチオン mg/dl | 甲状腺組織のビタミンC mg% |
|-----|-------------------------|--------------------|
| | 19 | 36.07 |
| 20 | 38.38 | 13.20 |
| 21 | 42.34 | 14.96 |
| 平均 | 38.93 | 13.45 |

甲状腺組織の還元グルタチオン及びビタミンCは第6表の如く、甲状腺組織の還元グルタチオンはTSH投与後8時間においては49.87~53.84mg%，平均51.45mg%で明らかに高値を示し、24時間後でも40.53~49.12mg%，平均44.73mg%でなほ高値を示している。ビタミンCは投与後8時間では11.63~18.19mg%，平均14.46mg%で、正常甲状腺組織のそれと特に差はないが、24時間後では12.32~24.29mg%，平均20.30mg%で、正常値の平均13.45mg%に比して著明な増加を示している。

考 按

北村^②は家兎に甲状腺剤を投与して血液還元グルタチオンが多少増加することを認め、田桑^{③④}は家兎に甲状腺剤を体重1kg宛0.5c.c.皮下注射すると数時間後では血液還元グルタチオンは著しい変化がないか或は多少減少の傾向にあると云い、館石・浅山^⑤は試験管内で甲状腺剤の添加により血液還元グルタチオンは分解されて減少すると述べている。河合^⑥はサイロキシンを健康犬に注射した結果、1時間後には減少する

オンは第3表の如く、投与の前後において殆んど差異がないが、甲状腺末投与5週群(No.6は投与開始後4週で死亡)では投与前に比較して明らかに低値を示し、体重も次第に減少している。

Ⅲ. メチオシール投与家兎

メチオシール投与家兎は投与後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。

メチオシール投与1週群及び3週群の血液還元グルタチオンは

第3表 甲状腺末投与家兎の血液還元グルタチオン

| No. | 1 週 | | No. | 3 週 | | No. | 5 週 | |
|-----|--------------|-------|-----|--------------|-------|-----|--------------|-------|
| | 投与前 mg/dl | mg/dl | | 投与前 mg/dl | mg/dl | | 投与前 mg/dl | mg/dl |
| 5 | 42.21 | 41.45 | 3 | 41.45 | 40.30 | 1 | 36.38 | 29.17 |
| 8 | 47.59 | 43.29 | 4 | 42.21 | 44.07 | 2 | 39.91 | 31.47 |
| 10 | 50.66 | 45.28 | 7 | 42.98 | 43.75 | 6 | 42.98 | — |
| 平均 | 46.82 | 43.34 | 平均 | 42.21 | 42.71 | 平均 | 39.76 | 30.32 |

第4表の如く、投与の前後において差異がないが、5週群では投与前に比較して高値を示し、体重も次第に増加の傾向が認められた。

Ⅴ. TSH投与家兎

TSH 300 モルモット単位を腹腔に注射し、8時間後、24時間後の血液還元グルタチオンを測定した成績は第5表の如く、投与前には42.11~45.28mg/dl、平均43.71mg/dl、投与後8時間では24.57~30.70mg/dl、平均28.09mg/dlと低下し、24時間後では30.70~38.38mg/dl、平均33.77mg/dlと稍々恢復の傾向を示している。

第4表 メチオシール投与家兎の血液還元グルタチオン

| No. | 1 週 | | No. | 3 週 | | No. | 5 週 | |
|-----|--------------|-------|-----|--------------|-------|-----|--------------|-------|
| | 投与前 mg/dl | mg/dl | | 投与前 mg/dl | mg/dl | | 投与前 mg/dl | mg/dl |
| 14 | 52.65 | 52.42 | 9 | 49.89 | 51.82 | 11 | 51.14 | 58.98 |
| 16 | 54.65 | 55.89 | 12 | 51.42 | 53.66 | 13 | 52.04 | 61.85 |
| 18 | 56.03 | 58.19 | 15 | 52.96 | 54.12 | 17 | 54.65 | 62.04 |
| 平均 | 54.44 | 55.50 | 平均 | 51.43 | 53.20 | 平均 | 52.61 | 60.96 |

第5表 TSH投与家兔の血液還元グルタチオン

| No. | 投与前 mg/dl | 8時間後 mg/dl | 24時間後 mg/dl |
|-----|--------------|---------------|----------------|
| 25 | 42.11 | 30.70 | 38.38 |
| 26 | 43.75 | 28.93 | 32.23 |
| 27 | 45.28 | 24.57 | 30.70 |
| 平均 | 43.71 | 28.06 | 33.77 |

第6表 TSH投与家兔の甲状腺組織の還元グルタチオンと
ビタミンC

| 8時間後 | | | 24時間後 | | |
|------|---------------------|--------------|-------|---------------------|--------------|
| No. | 還元 グルタチオン mg% | ビタミンC mg% | No. | 還元 グルタチオン mg% | ビタミンC mg% |
| 22 | 53.84 | 11.63 | 25 | 49.12 | 12.32 |
| 23 | 50.65 | 13.56 | 26 | 40.53 | 24.29 |
| 24 | 49.87 | 18.19 | 27 | 44.53 | 24.29 |
| 平均 | 51.45 | 14.46 | 平均 | 44.73 | 20.30 |

が、2時間後より回復すると報告している。館石・浅山^⑤は家兔にチラヂンを連続投与すれば、血液還元グルタチオンは上昇して5日で最高となるが、10日頃から下降すると報告している。桑原^⑦は甲状腺別出家兔の血液還元グルタチオンは増加するが、これにチラヂンを注射すると減少して別出前の値に回復すると述べ、藤永^⑧は牛甲状腺を家兔に移植すると血液還元グルタチオンが増加すると云っている。Parkon et al^⑨は白鼠にサイロキシンとグルタチオンとを同時に与えると、サイロキシンのみを投与した場合に比し、基礎代謝率は上昇せず、体重減少も抑制されるとし、グルタチオンは組織におけるサイロキシンの作用を抑制すると述べている。又甲状腺剤の投与により臓器の組織呼吸が旺盛となると云う報告は多い(Vollmer^⑩, Ahlgren^⑪, 塚本^⑫, 亀井^⑬, Anselmo da Cruz^⑭, 前田^⑮)。余の実験的甲状腺中毒症における成績では、血液還元グルタチオンは甲状腺未投与後1週群及び3週群においては、投与前と殆んど差はないが、5週群においては明らかに減少し、同時に体重の減少も認められ、この成績はパセドウ氏病における成績と一致するもので、臨床成績を実験的に確認し得たものである。甲状腺機能亢進時に血液還元グルタチオンが低下する理由についても多くの研究(Vollmer^⑩, Ahlgren^⑪, 塚本^⑫, Parkon et al^⑨, 館石・浅山^⑤, 亀井・佐々木^⑯)があるが未だ定説はない。

桑原^⑦は甲状腺別出家兔では血液還元グルタチオン

は減少すると報告し、藤永^⑧は甲状腺別出家兔の血液還元グルタチオンは術後5日以内に減少し始め、5~20日で術前値に回復すると云っている。Anselmo da Cruz^⑭は甲状腺別出モルモットの組織還元グルタチオンには変化を認めないと報告し、亀井・佐々木^⑯は甲状腺別出白鼠の組織還元グルタチオンは脳では減少、肝臓、腎臓、脾臓、心臓では増加すると報告している。塚本^⑫は甲状腺別出家兔の血液の酸素消費量の減少を、前田^⑮は諸臓器の組織呼吸の減少を、亀井^⑬は甲状腺別出ラットの肝臓の組織呼吸の著明な減少を報告している。かくの如く甲状腺別出動物の血液還元グルタチオンについては桑原^⑦、藤永^⑧が減少していると報告している以外には記載も少く、又甲状腺別出動物の臓器の組織呼吸については塚本^⑫、前田^⑮、亀井^⑬等の報告の如く、一般に減少するものゝ如くである。余の実験的甲状腺機能低下群における成績では、血液還元グルタチオンはメチオニール投与後1週及び3週では変化はないが、

5週では高値を示し、同時に体重の増加が認められ、この成績は粘液水腫における成績と一致するものである。

田桑^{⑧④}は家兔に、館石^⑩は健康者に、河合^⑥は犬にピツイトリンを注射していずれも1時間後に血液還元グルタチオンが増加すると述べている。藤永^⑧は牛脳下垂体前葉を移植した家兔の血液還元グルタチオンの増加を認め、移植された牛脳下垂体前葉よりホルモンが持続的に吸収されて、生体内酸化還元機転に参与する血液還元グルタチオンの増加を来すと説明している。竹内^⑳は麩にヒポホリンを注射し、谷口^㉑は家兔脳下垂体に弱レントゲン線を照射して、いずれも臓器還元グルタチオンの増加を認めている。しかし乍らTSH投与による還元グルタチオンの変動に関する業績は見当たらない。TSHの投与により甲状腺機能を刺激した余の実験成績はパセドウ氏病における成績と同様で、血液還元グルタチオンは減少し、甲状腺組織の還元グルタチオン及びビタミンCは増加している。

結 論

1. 正常家兔の血液の還元グルタチオンは36.38~56.03mg/dl、平均46.77mg/dl、甲状腺組織の還元グルタチオンは36.07~42.34mg%, 平均38.93mg%, 甲状腺組織のビタミンCは12.19~14.96mg%, 平均13.45mg%である。

2. 実験的甲状腺中毒症の血液還元グルタチオンは、甲状腺未投与後1週及び3週では殆んど変化はな

いが、5週では明らかに低値を示し、同時に体重の減少も認められる。

3. メチオシール投与により甲状腺の機能低下を生ぜしめた群の血液還元グルタチオンは、メチオシール投与後1週及び3週では変化はないが、5週では高値を示し、同時に体重の増加が認められる。

4. TSHの投与により甲状腺機能を刺激すると、血液還元グルタチオンは増加し、そのビタミンCも少々遅れて増加する。

5. 即ち以上の成績は臨床的甲状腺機能異常時の還元グルタチオンの動向を実験的にも確認するものである。

文 献

- ①藤田・沼田：東京医事新誌，62，1889，昭. 13.
 ②北村：日内分泌誌，5，123，昭. 4. ③田桑：京都府医大誌，3，653，昭. 4. ④田桑：日内分泌誌，5，66，昭. 4. ⑤館石・浅山：日内分泌誌，11，49，昭. 10. ⑥河合：成医学会誌，53，435，昭. 9. ⑦桑原：日薬理誌，41，135，昭. 19. ⑧藤永：日眼科誌，56，1174，昭. 27. ⑨Parkon et al: Rev. Fiziol., 4，123，1957. ⑩Vollmer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 96，352，1923. ⑪Ahlgren: KI. Wschr., 3Jg. 667，1934. ⑫塚本：Tohoku J. exp. med., 6，286，1925. ⑬亀井：日内分泌誌，5，1014，昭. 4. ⑭Anselmo da Cruz: Bioch. Zschr., Bd. 205，481，1929. ⑮前田：日内分泌誌，3，183，825，昭. 2. ⑯亀井・佐々木：日内分泌誌，5，1308，昭. 4. ⑰Anselmo da Cruz: Compt. rend. d. la Société d. Biologie Tome. 98，1588，1928. ⑱亀井・佐々木：日内分泌誌，5，69，昭. 4. ⑲藤永：日眼科誌，56，1178，昭. 27. ⑳館石：京都府医大誌，5，373，昭. 6. ㉑藤永：日眼科誌，1182，昭. 27. ㉒竹内：成医学会誌，62，465，昭. 18. ㉓谷口：日レントゲン誌，15，133・188，昭. 12.

Studies on reduced glutathione of Graves' disease

Part 3. On reduced glutathione in the abnormal state of thyroid function of rabbits

Yukihiko Ohno

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

In order to confirm the viewpoint obtained in the clinical investigation, the author has studied furthermore about reduced glutathione (GSH) in hyper or hypothyroid state Which is experimentally induced in rabbits.

1. The reduced GSH level in the blood of normal rabbits is 46.77 mg/dl on an average, ranging 36.38~56.03 mg/dl, and the concentration of the reduced GSH in the thyroid tissue is 38.93 mg% on an average, ranging 36.07~42.34 mg% and that of vitamin C is 13.45 mg% on an average, ranging 12.19~14.96 mg%.

2. In thyroid-fed rabbits, the reduced GSH level in the blood is remarkably lowered in 5 weeks after thyroid-feeding and the body weight decreases.

3. In rabbits administered with methylthiouracil, reduced GSH shows a higher value in 5 weeks after the administration, and the body weight increases.

4. In rabbits injected with thyrotropin, the decreased level of the reduced GSH in the blood is demonstrated and the increased concentration of reduced GSH and vitamin C in the thyroid tissue is also observed.

5. The above obtained results may be submitted to confirm experimentally the clinical data in the previous reports that the determination of the reduced GSH level in the blood may be used as one of the indicators of thyroid function.