

【 27 】

氏 名	富 田 重 良 とみ た しげ よし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 4 5 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 6 月 20 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Clinical Studies on Blood Glutathione (血液グルタチオンの臨床的研究)
	(主 査)
論文調査委員	教 授 脇 坂 行 一 教 授 三 宅 儀 教 授 前 川 孫 二 郎

論 文 内 容 の 要 旨

健康人ならびに各種疾患患者のグルタチオン(グ)濃度に関しては、すでに多数の報告がなされているが、その結果は必ずしも一致せず、ことに酸化グ(GSSG)に関して問題が多い。この一因として測定法の不備があげられる。そこで著者はまず血液グの測定法につき詳細な吟味を行ない、かくして決定された条件にしたがって沃度法により各種疾患患者の血液グ値を測定した。その結果、二、三の新知見を得たが、なかでも血漿非蛋白性 disulfides (NPSS) が黄疸性疾患および腎疾患の末期にのみ増加する事実は興味深く、この点さらに追求した。

I) 血液グ測定法

測定法に関しては、i) 血液の除蛋白操作、ii) 測定法の特異性ならびに血中 GSSG の存否、の 2 点になお問題が残されていた。

著者は沃度法を使用して血液の除蛋白操作法を詳細に検討した結果、いままで無視されてきた 2 条件、すなわち i) 溶血時の血液希釈度、ii) 除蛋白時の溶血液の温度、がグ測定値や添加還元グ (GSH) の回収率に影響を及ぼすことを見いだすとともに、いままで人により一定していなかった諸問題、i) 除蛋白剤の選択、ii) 溶血液中へー酸化炭素通気の可否、iii) アスコルビン酸補正の必要の有無、についても一応の結論を下し得た。

つぎに GSH の特異的測定法である Glyoxalase 法との比較の結果、沃度法は血液 GSH の測定法としては適しているが GSSG の測定法にはなり得ず、沃度法上の GSSG は NPSS と考えねばならぬこと、また血中には GSSG はほとんど存在しないことを見いだした。

血中 GSH はそのほとんどすべてが血球中に存在し、一方 NPSS は大部分が血漿中に存在する。したがって血液グの研究には全血値よりも血球 GSH 値、血漿 NPSS 値を知ることが重要である。著者は

$$\text{GSH index} = \frac{\text{全血 GSH 値}}{\text{Ht (\%)} / 100}, \quad \text{SS index} = \frac{\text{全血 NPSS 値}}{100 - \text{Ht (\%)} / 100}$$

と定めることにより GSH index は血球 GSH 値と、SS index は血漿 NPSS 値とよく一致することを見だし、全血値のほかにも両 index 値を計算することとした。

II) 各種疾患における血液 GSH および NPSS

急性肝疾患では GSH index、全血 GSH 値ともに病期により著明な変動を示し、これは肝機能検査所見と併行しなかったが、経過中の最低値は病気の重篤度とある程度の関係が認められた。慢性肝疾患では GSH index の低下は肝障害の重篤度に関連する傾向があり、GSH index は血清アルブミンと正の相関、また γ -グロブリンと負の相関を示した。

そのほか GSH index は一般に甲状腺機能亢進症、糖尿病、先天性溶血性貧血で低値を示す傾向があり、一方鉄欠乏性貧血、慢性白血病、各種炎症に際してしばしば高値が得られた。全血 GSH 値の低下は上記以外の疾患でも多数に認められたが、これは主として血球量の減少によるものであった。

一般に各種疾患を通じて GSH index とヘマトクリット値との間に逆相関関係が認められた。すなわち貧血の程度が血球 GSH 値に影響すると考えられたのでこの補正を行なって血球 GSH 値を比較すると、健康男女間の差は消失し、一方上記諸疾患以外でも重症腎疾患、消化器疾患、急性白血病などで低値が認められた。

血漿 NPSS においては、黄疸性肝疾患ならびに腎疾患の末期に SS index の著明な増加が認められた。この SS index の増加は血清残余窒素、クレアチニン値に密接な相関関係を有していた。またかかる SS index の増加はそのほかの疾患のいかなる場合にも認められず、重症腎不全に密接な関係を有することが推定された。カラムおよびペーパークロマトグラフィーならびに濾紙電気泳動法による化学的分析によりこの NPSS の増加は大部分がチスチンによることが証明された。

以上の実験成績より SS index の増加は肝ならびに腎疾患末期の予後判定上に重要な意義を有し、また肝不全の成因追求の上の一つの示唆を与えるものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文は血液グルタチオンの測定法について詳細な吟味を行ない、著者の定めた条件にしたがって沃度法により各種疾患の血液グルタチオン値を測定し、その臨床的意義を明らかにするとともに、血漿非蛋白性 disulfides (NPSS) についての新知見を加えたものである。すなわち著者は沃度法を使用した場合の血液除蛋白操作法が血液グルタチオン測定値におよぼす影響を検討した結果、いまままで無視されていた血液希釈度、除蛋白時の溶血液の温度がグルタチオンの測定値や添加還元グルタチオン (GSH) の回収率に影響をおよぼすことを見いだすとともに、GSH の特異的測定法である Glyoxalase 法との比較の結果、沃度法は血液 GSH の測定法としては適しているが、血液酸化グルタチオン (GSSG) の測定法とはなり得ず、沃度法上の GSSG は NPSS と考えねばならないこと、また、血液中には GSSG はほとんど存在しないことを明らかにした。また血球 GSH 値と血漿 NPSS 値を表わすためにそれぞれ GSH index、SS-index なる指数を考案し、各種疾患における血液 GSH および血漿 NPSS を測定した結果、慢性肝疾患においては GSH index は低下を示し、その程度は肝障害の重篤度と関連し、GSH index は血清アルブミンと正の相関、 γ -グロブリンと負の相関を示すこと、また GSH index は甲状腺機能亢進症、糖尿病、先天性溶血性貧血で低値を示す傾向があり、鉄欠乏性貧血、慢性白血病、各種炎症では、しばしば高値を示すことを認めた。

血漿 NPSS については、黄疸性肝疾患ならびに腎疾患の末期に SS-index が著明な増加を示し、その増加の程度は血清残余窒素およびクレアチニン値と密接な相関関係を有することを認めた。

さらにカラムクロマトグラフィー、ペーパークロマトグラフィーおよび濾紙電気泳動法による化学的分析により、この NPSS の増加の大部分がチスチンによることを明らかにした。この成績は SS-index の増加が肝ならびに腎疾患末期の予後判定に重要な意義を有し、また肝不全、腎不全の病態生理追求の上に一つの示唆を与えることを示すものである。

以上、本論文は血液グルタチオンならびに血漿 NPSS について新しい知見を加えたものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。