Study of Phosphorus Metabolism in Thyrotoxic Myopathy

Hisayuki KOWA

Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

(Director : Prof. Tatsuo Abe)

Phosphorus metabolism and creatine phosphokinase activity in muscle of thyrotoxicosis were studied biochemically. Serum creatine phosphokinase activity and significance of these abnormalities in relation with clinical signs and symptoms in thyrotoxic myopathy were also investigated. In addition, similar investigations were done in experimentally produced thyrotoxic rats for confirmation of the results obtained from clinical materials.

Method:

Inorganic phosphorus (IP), creatine phosphate (CP), adenosine triphosphate, measured as $\Delta 10\text{ P}$ (ATP) and creatine phosphokinase activities were measured directly in frozen muscle tissue, prepared in saturated dry-ice acetone solution.

Material were obtained from 102 patients with thyrotoxicosis, and as controls 44 patients with simple goiter and 19 normal subjects.

Diagnosis of thyrotoxicosis was established clinically, and BMR, PBI, I^{131} uptake were carefully studied in the laboratory.

Biopsy specimens were obtained from sternocleidomastoid muscles under local anesthesia with 0.5% novocain solution. Serum was taken during fasting state in the morning and materials were measured biochemically as soon as possible.

Experimental thyrotoxic rats were produced by subcutaneous injection of thyroxine 2 mg/kg for 3 weeks and sacrificed for the analysis as described previously.

Results:

(1) In muscles of the thyrotoxic patients and the controls, inorganic phosphorus levels were not different materially. However, creatine phosphate and adenosine triphosphate values were lower in muscles taken from patients with hyperthyroidism. The 44 per cent decrease in creatine phosphate and the 26 per cent drop in adenosine triphosphate were both highly significant statistically.

(2) Serum creatine phosphokinase were measured in 61 thyrotoxic patients, 18 none-toxic goiter and 15 normal subjects. These mean values were 5.9 ± 4.6 (u/hr/ml), 3.3 ± 1.7 and 2.4 ± 1.7 . Creatine phosphokinase activities in serum in thyrotoxicosis was elevated significantly.

(3) Muscle creatine phosphokinase activities were measured in 27 thyrotoxic patients, 16 none-toxic goiter and 4 normal subjects. Creatine phosphokinase activities were diminished in one third of the muscles taken from thyrotoxic patients but the difference was not of statistical significance.

(4) There was no correlation between thyroid function tests and creatine phosphate, and adenosine triphosphate contents or creatine phosphokinase activities in muscle in thyrotoxicosis. However, between grip strength and levels of adenosine triphosphate or of creatine phosphokinase activities in muscles from thyrotoxic patients, some degree of correlation was proved statistically.

(5) Similar results were obtained in experimental thyrotoxic animals.

(6) The possible role of phosphorus metabolism in pathogenesis of thyrotoxic myopathy was discussed. (pp. 42~50)

Thyrotoxic myopathy の磷酸代謝に関する研究

東邦大学医学部第二内科学教室 (主任：阿部達夫教授)
指導：里吉宮二郎助教授)

古 和 久 幸

(昭和39年10日21日受付)

緒 言

甲状腺機能亢進症に筋の萎弱及び萎縮を伴うことは古くから知られている¹⁾。高度の筋萎弱と萎縮を主症状としている甲状腺機能亢進症は臨床的には特異なものと考えられ *Chronic thyrotoxic myopathy* と呼ばれて特に注意を払われている²⁾。

著者らは³⁾⁴⁾ *thyrotoxic myopathy* が甲状腺機能亢進症に広く存在することを臨床的に観察し、又病理、組織学的にも証明してきたが、これらの *myopathy* 発生に関する生化学的検討は欧米においても本邦においても行われていない。

甲状腺ホルモンが *oxidative phosphorylation* の *uncoupler* として働らくことは *Hoch* ら⁵⁾, *Maley* ら⁶⁾, *Johanson* ら⁷⁾ によつて報告されており、*thyrotoxic myopathy* と磷酸代謝障害との間に密接な関係のあることは容易に想像される。しかしながら、甲状腺中毒症の筋肉エネルギー代謝の中心である *Creatine* 磷酸 (以下 CP), ATP に関する報告は全くみられず、唯 *Wang*⁸⁾, *Bodansky*⁹⁾ が *Thyroxine* 投与家兎の筋肉における CP の減少を報告しているに過ぎない。

著者は甲状腺機能亢進における筋肉の磷酸代謝異常が電解質及び *Creatine* 代謝障害と共に *thyrotoxic myopathy* の発生機序に重要な役割を占めているものと考え、甲状腺中毒症患者の筋肉を *biopsy* しその中の無機磷 (以下 IP), CP, ATP を測定し、又 CP, ATP 代謝に関与する酵素である *Creatinephosphokinase* (以下 CPK) を筋肉内及び血清で測定し興味ある知見を得たのでここに報告する。

実 験 方 法

① 筋肉内 IP, CP, ATP の測定

甲状腺中毒症患者中握力の低下せるもの14例及び対照として非中毒性甲状腺腫患者11例の胸鎖乳突筋約100~200mgを手術時2%ノボカイン局所麻酔後速やかに *biopsy* し、直ちに *Dry-ice acetone* 飽和液にて約-30℃に凍結する。次いで *Torsion-Blance* にて速やかに秤量後、凍結した筋肉を濾紙にはさんで木槌にて粉碎し、予め冷却しておいた *Blender* に入れ、5%トリクロール醋酸を総量10mlになるよう速やかに加え氷にて冷却しながら20秒間 *homogenize* し、直ちに濾過する。その濾液1mlを可及的速かにとり *Martine-Doty* 氏法¹⁰⁾により IP を測定した。次いで更に濾液をそれぞれ1ml使用して CP, ATP を *Allen* 氏法¹¹⁾により測定した。ATP は $\Delta 10P$ として測定した。

② 筋肉内 CPK 活性の測定

甲状腺中毒症患者27例、対照として非中毒性甲状腺腫患者16例の胸鎖乳突筋を同様に *biopsy* し (約200mg), *dry-ice* にて冷凍、その後 *Torsion-Balance* にて秤量し 0.02M NaHCO_3 液を組織量の49倍加え、*Potter's glass Blender* にて氷水中にて *homogenize* し、冷凍遠沈 (-4℃, 6000回転, 10分間) 後上清をとり、更に上清を蒸留水にて *scale over* にならないように希釈して筋 CPK 活性を測定した。測定方法は *Kuby-Noda-Lardy* 氏変法¹²⁾に従った。

③ 血清 CPK 活性の測定

血清 CPK 活性測定は甲状腺中毒症患者61例、非中毒性甲状腺腫患者18例及び健康者15例について行なつた。

採血は早朝又は空腹時に行ない、1～2時間氷室にて静置後血清を分離し、24～48時間以内に測定した。血清は採取後測定迄氷室に凍結保存した。測定方法は筋肉同様 Kuby・Noda・Lardy 氏変法を用いた。

尚、甲状腺中毒症及び非中毒性甲状腺腫の診断は臨床症状と共に BMR, PBI, I^{131} uptake を行つて判定し、又殆んど全症例切除甲状腺の組織学的検索の上判定を行つた。

④ 動物実験

実験的 thyrotoxic myopathy を作製する目的で、体重 100g 前後の同腹の雄ラッテにサイロキシシン 2.0 mg/kg を経皮的に投与した。体重減少、尿中クレアチン、クレアチニン排泄量を測定し thyrotoxic myopathy の指標とした。サイロキシシン投与 3 週間後にエーテル麻酔下に四頭股筋を切除し、飽和 dry-ice acetone で凍結固定し、IP, CP, ATP 及び CPK 筋活性を測定した。測定方法は前述と同様である。

実験成績

〔A〕 磷酸代謝：筋肉内 IP, CP, ATP の成績は Table 1 及び Fig. 1 の如くである。

i) 無機磷 (IP) : IP では対照群最高 12.6mg/100g Muscle wet weight (以下 Mus. w.w と略す)、最低 5.2mg/100g Mus. w.w. で対照群 11 例の平均は 8.8 ± 2.9 mg/100g Mus. w.w. であり、甲状腺中毒症群では最高 10.0mg/100g Mus. w.w., 最低 3.8mg/100g Mus. w.w. で 14 例の平均は 7.2 ± 2.0 mg/100g Mus. w.w. である。又両者に差異はみとめられなかつた。

Table 1. Muscle Phosphorus and Thyroid Function

	Name	Age/Sex	Phosphorus			Thyroid Function			Grip Strength (kg)
			IP mg/100g	CP mg/100g	ATP Mus w.w.	BMR (%)	PBI (γ/dl)	I^{131} uptake (%)	
Thyrototoxicosis	K. N.	12 f	8.0	28.0	23.4	55	11.8	72	2
	T. S.	39 f	5.6	19.2	25.8	33	8.6	52	0
	S. N.	30 m	6.0	20.9	40.6	81	16.3	62	27
	K. M.	27 f	9.8	22.0	46.6	24	7.3	80	10
	Y. J.	40 f	3.8	20.4	27.1	44	8.3	69	—
	A. S.	52 f	5.0	18.2	41.1	54	13.0	61	1
	S. A.	37 f	7.5	24.6	44.0	54	9.5	—	2
	A. S.	28 f	10.0	15.5	37.3	80	13.6	—	7
	N. G.	42 f	8.2	23.3	21.5	33	7.9	—	1
	K. K.	48 f	9.4	29.0	40.0	23	7.8	—	7
	S. S.	26 f	5.8	21.0	30.5	31	9.2	—	3
	K. F.	27 m	5.1	22.9	30.0	52	10.2	68	23
	K. T.	14 f	5.4	14.8	21.0	42	7.9	28	3
	S. T.	46 f	9.0	27.1	43.1	45	10.0	77	7
Nontoxic Goiter	K. O.	45 f	5.2	44.2	60.6	11	—	5	
	F. N.	42 f	11.2	40.4	55.5	7	—	15	
	M. K.	28 f	10.0	34.2	38.9	9	—	25	
	K. I.	23 f	12.3	37.0	30.2	19	—	16	
	M. S.	45 f	11.5	34.2	40.8	20	—	9	
	Y. Z.	11 f	7.5	40.1	32.6	15	—	5	
	T. Y.	42 f	4.8	49.6	67.6	20	—	8	
	K. S.	33 f	8.9	35.7	38.8	6	—	12	
	Y. H.	26 f	6.4	40.4	41.0	13	—	6	
	F. I.	20 f	6.0	42.2	48.6	14	—	18	
	A. I.	35 f	12.6	42.7	43.5	4	—	19	

Fig. 1. Inorganic Phosphorus, Creatine Phosphate and ATP in Muscles of Thyrotoxicosis

ii) Creatine 磷酸(CP) : 筋肉中 CP の成績は対照群では平均 $40.1 \pm 4.7 \text{ mg/100g}$. Mus. w.w. に対し甲状腺中毒症群では最高 29.0 mg/100g . Mus. w.w., 最低 15.5 mg/100g . Mus. w.w. で平均 $21.9 \pm 4.3 \text{ mg/100g}$. Mus. w.w. と対照群より 44% の減少があり, 両者の間には統計学的に有意の差がみとめられた. ($P < 0.01$)

iii) ATP : ATP は $\Delta 10\text{P}$ として測定したものであるが, 対照群平均 $45.5 \pm 11.6 \text{ mg/100g}$. Mus. w.w. に対し甲状腺中毒症群は平均 $33.7 \pm 9.0 \text{ mg/100g}$. Mus. w.w. と対照群より 26% の低値を示しており, 2% 以下の危険率で両者の間に有意の差がみとめられた.

iv) 甲状腺機能と磷酸代謝の関係: 筋肉内 IP, CP, ATP 量と甲状腺機能検査としては BMR, PBI, I^{131} uptake を用い, これら三者と CP, ATP との相関を

Fig. 2. CP, ATP & BMR of Thyrotoxicosis

Fig. 3. Creatine P & ATP and Grip Strength

調べた成績は Table 1, Fig. 2 の如くである。14例におけるこれら甲状腺機能と筋 CP, ATP との間には一定の関係はみとめられなかった。

V) 握力と磷酸代謝との関係：筋萎弱と磷酸代謝の異常との関係を検討する目的で筋萎弱は労研型握力計を用いて術前測定した握力(効き腕)を指標とし、これと CP, ATP との関係を調べた。成績は Fig. 3 の如くで CP との間には一定の傾向はみとめられないが、ATP と握力との間には、握力が保存されているものに ATP は高値を示し正の相関がみとめられた。(r=0.63, t<0.05)

(B) 酵素

i) 血清 Creatine phosphokinase 活性：甲状腺中毒症61例うち男10例、女51例及び非中毒性甲状腺腫18例、健康人15例の血清 CPK 活性値は Table 2 及び Fig. 4 に示す如くである。

Table 2. Serum Creatinephosphokinase Activities in Thyrotoxicosis

	No. of cases	Serum CPK Activities (u/hr/ml)		
		Max.	Min.	Mean $\pm$ S.D.
Thyrotoxicosis	61 ^m : 10 f : 51	25.9	0	5.9 $\pm$ 4.6
Nontoxic goiter	18 ^m : 3 f : 15	6.5	0	3.3 $\pm$ 1.7
Normal	15 ^m : 7 f : 8	4.6	0.3	2.4 $\pm$ 1.7

甲状腺中毒症では最高 25.9u/hr/ml, 最低0u/hr/ml, 平均 5.9 ± 4.6 u/hr/mlである。これに対し非中毒性甲状腺腫では最高6.5u/hr/ml, 最低0u/hr/ml, 平均 3.3 ± 1.7 u/hr/mlであり、健康人では最高 4.6u/hr/ml, 最低 0.3 u/hr/ml, 平均 2.4 ± 1.7 u/hr/mlであつた。これら3群を比較すると非中毒性甲状腺腫群と健康人群では何れも差がなく、統計学的にも差異をみとめないが、甲状腺中毒症患者では平均 5.9 ± 4.6 u/hr/ml で健康人及び非中毒性甲状腺腫患者群と比べ明らかに高値を示し、統計学的に有意の差がみとめられた。(P<0.05)

ii) 筋 Creatine phosphokinase 活性：甲状腺中毒症患者27例(男4例、女23例)、非中毒性甲状腺腫16例及び健康者の筋肉中CPK活性の成績はTable 3, Fig. 5の如くである。健康人は症例数が少なく最高162u/

Fig. 4. Serum Creatine Phosphokinase

Table 3. Muscle CPK Activities and Thyroid Function

	Name	Age/Sex	Muscle	Thyroid Function			Grip Strength (kg)
			CPK Activ. (u/hr/g w.w.)	BMR (%)	PBI (/dl)	I ¹³¹ uptake (%)	
Thyrotoxicosis	K. Y.	34 f	80	46	11.0	76	—
	Y. Y.	49 f	44	58	9.2	66	—
	Y. H.	27 f	50	75	11.0	78	—
	Y. U.	34 f	50	63	8.0	48	5
	S. A.	26 f	65	50	—	80	9
	M. I.	35 f	44	58	8.3	81	—
	T. N.	38 f	30	47	8.0	82	2
	F. N.	39 f	65	28	10.2	70	—

	N. Y.	29 f	90	74	13.6	78	5
	M. I.	30 f	85	66	15.3	75	6
	K. Y.	29 f	71	54	8.3	44	—
	M. G.	25 f	70	62	16.3	—	—
	R. A.	29 f	65	68	10.6	—	8
	K. S.	25 f	120	47	—	—	—
	T. M.	51 f	80	73	19.4	—	—
	R. S.	28 f	103	62	9.4	—	10
	M. K.	43 m	120	23	10.6	64	18
	Y. F.	26 m	90	41	14.2	—	16
	M. H.	54 f	96	49	12.3	—	—
	M. O.	37 f	62	51	9.5	25	—
	M. H.	28 f	26	40	8.0	65	0
	U. N.	35 f	18	48	7.4	75	2.5
	S. F.	34 m	125	102	11.4	46	13
	T. O.	31 f	28	84	10.2	—	0
	*E. Y.	25 m	46	90	11.4	—	15
	H. S.	27 f	74	53	7.8	75	11
	Y. M.	25 f	68	46	8.6	27	10
Nontoxic Goiter	A. O.	34 f	102	14	—	17	
	H. K.	60 f	100	18	—	—	
	A. T.	47 f	102	10	—	—	
	K. T.	44 f	120	21	—	6	
	F. T.	44 f	82	24	—	17	
	I. M.	34 f	106	11	—	—	
	Y. O.	29 f	68	24	—	—	
	K. K.	43 m	82	15	—	—	
	K. Y.	17 f	115	30	—	30	
	U. S.	20 f	81	12	—	—	
	T. H.	48 f	64	8	—	—	
	S. A.	31 f	86	12	—	—	
	M. K.	27 f	64	20	—	—	
	U. H.	44 f	60	3	—	—	
	M. N.	40 m	136	12	—	—	
	T. O.	29 f	64	17	—	—	

*Periodic paralysis

hr/g. w.w., 最低124u/hr/g. w.w. であるが, 対照群である非中毒性甲状腺腫では最高136u/hr/g. w.w., 最低45u/hr/g. w.w., 平均 86.9 ± 13.8 u/hr/g. w.w. に対し甲状腺中毒症では最高125u/hr/g. w.w., 最低18u/hr/g. w.w., 平均は 71.9 ± 29.7 u/hr/g. w.w. で症例の1/3に低値を示すものが認められたが対照群との間には推計学的に有意の差をみとめなかつた。

筋 CPK 活性と甲状腺機能検査 (BMR, PBI, I^{131} uptake) との関係を調べた成績は Table 3, Fig. 6 に示す如くで, これらの間には一定の関係がみとめられなかつた。

罹患年数と筋 CPK 活性との関係は Table 4 の如くで26例中罹患年数1年以上の長期にわたるものは15例, 1年未満のものは11例であつた。これらの筋 CPK 活性を表の如く60u 以下, 60~100u, 100u 以上の3段階

Fig. 5. Creatine Phosphokinase in Muscles

Table 4. Duration of thyrotoxicosis and creatinephosphokinase activities in muscles

	Muscle CPK Activities (u/hr/g. wet weight)		
	<60	60~100	100<
Within 1 year	1	7	3
Over 1 year	5	7	3

Fig. 7. Grip-strength & Creatinephosphokinase in Muscle of Thyrotoxicosis

Fig. 6. BMR and Creatine Phosphokinase in Muscles in Thyrotoxicosis

に分け、その分布をみると、60~100u 又はそれ以上の値を示すものは両群同数であるが、60u 以下の活性低下を示すものは1年以上の罹患年数者に多く5例みとめられたが、1年以内では僅かに1例に過ぎず長期罹患患者では活性低下を示すものが多いものと考えられる。血清 CPK 活性と罹患年数との間には一定の傾向はみとめられなかつた。

握力と筋 CPK 活性との間の関係を示したものは Fig.7の如くである。縦軸は CPK 活性を、横軸は握力

を半対数目盛でとり、握力は前述の如く労研式握力計で検査した。成績は握力の減退しているものに筋 CPK 活性の低値がみとめられ、2%以下の危険率で正の相関をみとめた。

〔C〕 動物実験

サイロキシシン 2.0mg/kg を3週間投与して作製した実験的 thyrotoxic rats 5匹、対照群 8匹の IP, CP, ATP は Table 5 の如くである。IP は対照群 $12.0 \pm 3.5\text{mg}/100\text{g}$, Mus. w.w., 実験群 $16.5 \pm 2.4\text{mg}/100\text{g}$, Mus. w.w. と両者に有意の差をみとめない。CP は対照群 $40.6 \pm 7.6\text{mg}/100\text{g}$, Mus. w.w. に対しサイロキシシン投与の実験群では $30.5 \pm 8.2\text{mg}/100\text{g}$, Mus. w.w. と著明に減少し、又 ATP も対照群 $40.1 \pm 8.6\text{mg}/100\text{g}$, Mus. w.w., 実験群 33.8 ± 5.6

Table 5. Muscle Phosphorus & CPK Activities in Thyrotoxicosis Rats

	No. of Cases	Phosphorus(mg/100g mus. wet weight)			No. of Cases	CPK (u/hr/g w.w.)
		IP	CP	ATP		
Control	5	12.0±3.5	40.6±7.6	40.1±8.6	5	142.1±24.3
Thyrotoxicosis	8	16.5±2.4	30.5±8.2	33.8±5.6	5	104.5±31.6

mg/100g, Mus. w.w. と減少傾向を示し、統計学的にも有意の差をみとめた。

一方実験的 thyrotoxic myopathy ラットの筋 CPK 活性は対照群 5 匹の平均は 142.1 ± 24.3 u/hr/g. w.w. に対し、実験群 5 匹では 104.5 ± 31.6 u/hr/g. w.w. と有意の減少をみとめた。

考 按

甲状腺中毒症患者における磷酸代謝の報告は極めて少い。Puppel¹³⁾ は甲状腺機能亢進症患者の血清無機磷が正常値を示すことを報告している。Wang⁸⁾ は甲状腺機能亢進症では Creatine 代謝を介して磷酸代謝に密接な関係があることを指摘している。甲状腺中毒症に Creatine 尿が出現することは 1908 年 Schaffer¹⁴⁾ により見出され、その後血清 Creatine の上昇、Creatine tolerance の上昇などが報告されている^{15), 16)}。従つて甲状腺機能亢進症ではこれら Creatine 代謝の異常につれて Creatine-CP-ATP 系、即ち Creatine—一磷酸系の代謝異常の存在することは当然考えられるところである。

Wang⁸⁾ はサイロキシン投与家兎の筋肉で CP の減少を報告しているが、甲状腺機能亢進症の筋肉内磷酸代謝については従来全く報告がみられていない。

著者の成績では甲状腺中毒症患者筋肉中 CP 及び ATP の著明な減少がみられている。甲状腺機能亢進症に筋萎弱がしばしばみられることは Graves, von Basedow 以来よく知られているところで著者ら³⁾ の調査によれば入院患者中軽度の myopathy を示したものは 60% にみられている。従つて生検筋に於ける CP, ATP の如き高 energy 磷酸の変動と筋の萎弱或は萎縮が密接な関係にあることは当然考えられる。著者が握力計で調べた筋萎弱の程度と ATP との関係をみると筋 ATP の減少が握力の低下と明らかに関係しているのがうかがわれる。Lipmann¹⁷⁾, Borsook & Dubnoff¹⁸⁾ らは Creatine 代謝の主要回路は Creatine が ATP から高 energy 磷酸をうけて CP になり、脱磷酸により creatinine になるので、ATP の減少が creatine 代謝異常を起すと述べている。Tipton¹⁹⁾ はサイロキシン投与白ネズミの肝 ATPase 活性が著明に増加することから、サイロキシンによる ATP の利用亢進がある事を推定しているが、これに対して Niemyer²⁰⁾ は ATPase 活性は不変であるという成績を報告している。

著者の成績にみられる ATP 及び CP の減少は、サイロキシンの直接作用による ATPase 活性増加によるものか、或いは creatine 減少に伴つた CP の産生減少とこれに次ぐ ATP の減少を引き越したもののか、或いは糖代謝殊に Krebs サイクルの代謝異常に伴つた ATP の産生低下によるもの等にその原因を求めることができよう。さきに述べた如く甲状腺機能亢進症では Creatine 代謝の異常が報告され、動物実験でも筋肉内 Creatine の減少が報告され、又、木下²²⁾ は甲状腺中毒症患者の筋肉内に Creatine の低下があることをみとめているので、Creatine から CP の産生低下、次いで ATP の減少ということが最も考えられる。一方甲状腺機能亢進症では糖代謝の異常が存在することはよく知られており、尿糖出現、血糖増加がみられることも少なくない。従つて解糖系の ATP 産生の低下或は ATP の需要量の増加による減少も否定することは出来ない。恐らくこの両者が相まつて CP, ATP の減少をきたしたものと考えられよう。

ATP が物質代謝及び energy 代謝に極めて重要な役割をしていることは周知の事実であるが、筋収縮過程において ATP が主要な役割をしていることは St. Györgyi²³⁾ によつて明らかにされている。従つて ATP の減少、CP の減少は筋収縮及び弛緩機構における energy 代謝に支障をきたすことが充分考えられるので甲状腺中毒症における CP, ATP の減少と myopathy の発生とは理論的にも極めて関係が深いもの

と考えられる。

又、近年酵素化学の発達と共に筋疾患における血清酵素活性の研究が盛んに行われ、Sibley & Lehninger²⁴⁾は解糖系に働く酵素である Aldolase が進行性筋 dystrophy 症に特異的に高値を示す事を報告して以来、筋疾患の酵素代謝は注目されるようになってきている。

江橋²⁶⁾、杉田²⁶⁾は CP の合成・分解に働く酵素である Creatinephosphokinase (CPK) に注目し、進行性筋 dystrophy 症では血清 CPK 活性が特異的に高値を示すことを報告している。

著者は甲状腺中毒症患者の血清及び筋肉中 CPK 活性を測定し、血清 CPK 活性の上昇と筋 CPK 活性の低下の傾向をみとめた。又、実験的 thyrotoxic myopathy ラットでも筋活性は同様の傾向を示した。従つて既に述べた筋肉内 CP 及び ATP の減少の一部は筋 CPK 活性低下によつて生ずることが考えられる。筋 CPK 活性と甲状腺機能検査との間には関係がみられていないが、握力との間には正の相関がみられており、罹患年数の長いものに筋 CPK 活性低下の強いことがみられている。これは甲状腺中毒性 myopathy が罹患年数の長いものに多いという臨床成績と一致しており、myopathy の形成に筋 CPK 活性低下、ATP 減少が重要な役割を果していることを示している。

Askonas²⁷⁾は動物実験によつてサイロキシンが CPK 活性を抑制することを報告し、CPK 活性の低下によつて ATP 及び CP の減少、次いで Creatine の減少が起るであろうと推定しているが、著者の成績では筋肉 CPK 活性低下が一次的であるか、二次的であるかは明らかでない。

筋肉内酵素活性については極めて報告が少なく、Aronson²⁸⁾は進行性筋 dystrophy に於いて血清 Aldolase 活性の上昇、筋 Aldolase 活性の低下をみたことから、血清 Aldolase の上昇は筋細胞破壊による遊出の結果と考えている。これに対して Zierler²⁹⁾は遺伝性筋dystrophy マウスの筋 Aldolase 活性の変動を調べ、血清 Aldolase 活性の上昇は筋細胞膜の透過性が亢進した結果であると解釈している。しかしながら酵素の如き高蛋白分子が容易に細胞膜を通過出来るか否かは問題のあるところであろう。

甲状腺中毒症で進行性筋 dystrophy 症と同様に血清 CPK 活性が上昇し、筋 CPK 活性が低下したという成績は甲状腺中毒症における細胞膜透過性異常の存在が考えられる。Abei & Abelin³⁰⁾はサイロキシンが細胞膜に作用し電解質の透過性を変動させることを報告しているので細胞膜の透過性異常も考えられるが、一方細胞膜透過性に細胞内代謝が密接な関係を有すとも考えられるので一概には断定出来ない。

結 論

筋萎弱を伴つた甲状腺中毒症患者の筋肉内磷酸代謝を、IP, CP, ATP, 血清及び筋肉 CPK 活性を中心に検討し、筋萎弱及びその他の臨床症状との関係を観察した。

(1) 甲状腺中毒症患者14例の胸鎖乳突筋を biopsy して調べた筋肉内 IP, CP, ATP 量は平均 7.2 ± 2.0 , 21.9 ± 4.3 , 33.7 ± 9.0 (mg/100g. Mus, w.w.) で対照群(非中毒性甲状腺腫)11例では IP, CP, ATP はそれぞれ 8.8 ± 2.9 , 40.1 ± 4.7 , 45.5 ± 11.6 (mg/100g. Mus, w.w.) を示した。即ち甲状腺中毒症群では CP は44%, ATP は26%の減少がみとめられた。

(2) 甲状腺中毒症患者61例、対照として非中毒性甲状腺腫患者18例、健康人15例の血清 CPK 活性を調べた。血清 CPK 活性の平均値は甲状腺中毒症 5.9 ± 4.6 , 非中毒性甲状腺腫 3.3 ± 1.7 , 健康人 2.4 ± 1.7 (u./hr./ml) で、対照群に比べ甲状腺中毒症では統計学的に有意の上昇がみとめられた。

(3) 甲状腺中毒症患者27例、非中毒性甲状腺腫患者16例、健康人4例の筋 CPK 活性を調べた。筋肉内 CPK 活性の平均値はそれぞれ 71.9 ± 29.7 , 86.9 ± 13.8 , 144 ± 15 (u./hr./g. wet. wt.) で、甲状腺中毒症の1/3に異常低値を示すもののみとめたが、統計学的に有意の差はみとめられなかつた。

又、甲状腺中毒症のうち、1年以上の長期罹患患者で筋 CPK 活性の低下を示すものは1年未満の短期罹患患者より多数にみとめられた。

(4) 甲状腺機能と筋 CP, ATP, 筋 CPK 活性との間には相関はみとめられないが、握力と筋 ATP, 筋 CPK 活性との間には相関がみとめられた。従つて thyrotoxic myopathy にみられる筋萎弱及び筋萎縮

の原因と筋肉内 CPK 活性及び ATP の減少が極めて密接な関係にあることが考えられる。

(5) ラッテにサイロキシン 2.0mg/kg を 3 週間投与して実験的 thyrotoxic myopathy を作製し、筋肉中の IP, CP, ATP, 筋 CPK 活性を測定した。成績は甲状腺中毒症患者の生検筋にみとめられたものと同様の傾向を示し、CP, ATP の減少と筋 CPK 活性の低下をみとめた。

(6) 甲状腺機能亢進症における磷酸代謝異常の原因、磷酸代謝異常と甲状腺ホルモンとの関係について考察を加えた。

尚、本論文の要旨は第34回日本内分泌学会総会において報告した。

稿を終るに臨んで御指導、御校閲を賜った阿部教授、里吉助教授に深甚なる謝意を表すると共に、種々御便宜を頂いた伊藤甲状腺研究所長伊藤国彦博士に感謝致します。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費によるものである。

文 献

- 1) BATHBURST, L.W. : Lancet 2 : 529, (1859) [2]より].
- 2) MILLIKAN, C.H. & HAINS, S.F. : Arch. Int. Med., 92 : 5, (1953).
- 3) 里吉他 : 内科, 7 : 145, 1961 (昭和36年).
- 4) SATOYOSHI, E., MURAKAMI, K., KOWA, H., KINOSHITA, M., NOGUCHI, K., HOSHINA, S., NISHIYAMA, Y., & ITO, K. : Neurology, 13 : 645, (1963).
- 5) HOCH, F.L. & LARDY, H.A. : Proc. Nat. Acad. Sci., 40 : 909, (1954).
- 6) MALEY, G.H. & LARDY, H.A. : J. Biol. Chem., 215 : 377, (1955).
- 7) JOHNSON, P.C., POSEY, A.F., PATRIEK, D.R. & CAPUTTO, R. : Am. J. Physiol., 192 : 275, (1958).
- 8) WANG, E. : Act. Med. Scand. Supp., 169, (1946).
- 9) BODANSKY, M. : J. Biol. Chem., 109 : 615, (1935).
- 10) MARTIN, J.B. & DOTY, D.M. : Anal. Chem., 21 : 965, (1949).
- 11) ALLEN, R.J.L. : Biochem. J. 34 : 858, (1940).
- 12) KUBY, S.A., NODA, L.A. & LARDY, H.A. : J. Biol. Chem., 209 : 191, (1954).
- 13) PUPPEL, I.D., GROSS, H.T., McCORMICK, E.K. & HERDLE, E. : Surg. Genecolog. & Obst., 81 : 243, (1945).
- 14) SHAFFER, P.A. : Am. J. Physiol., 23 : 1, (1908).
- 15) PETERS, J.H., SCHWARZ, R. & ASSOCIATES : J. Clin. Invest., 30 : 799, (1951).
- 16) THORN, G.H. : Endocrinology, 20 : 628, (1936).
- 17) LIPMANN, F. : Adv. Enzym., 1 : 99, (1941).
- 18) BORSOOK, H. & DUBNOFF, J.W. : J. Biol. Chem., 168 : 247, (1947).
- 19) TIPTON, S.R., WELDEN, F. & WEISS, A.K. : Am. J. Physiol., 180 : 321, (1955).
- 20) NIEMYER, H., CRANE, R.H., KENEDY, E.P. & LIPMANN, F. : Fed. Proc., 10 : 229, (1951).
- 21) ABELINE, I. & STICHTIN, W. : Biochem. Zeit., 228 : 250, (1930).
- 22) 木下真男 : (未発表).
- 23) St. GYÖRGYI, A. : Chemical Physiology of Contraction in Body and Heart Muscle, New York, Academic Press (1953).
- 24) SIBLEY, J.A. & LEHNINGER, A. : J. Biol. Chem., 177 : 859, (1949).
- 25) EBASHI, S., TOYOKURA, Y., MOMOI, H. & SUGITA, H. : J. Biochem., 46 : 1, (1959).
- 26) 杉田秀夫 : 精神神経誌, 62 : 106, 1960 (昭和35年).
- 27) ASKONAS, B.A. : Nature, 167 : 933, (1951).
- 28) ARONSON, S.B. & VOLK, B.W. : Am. J. Med., 22 : 414, (1958).
- 29) ZIERLE R, K.L. : Bull. Johns Hopikns Hosp., 102 : 17, (1958).
- 30) AEBI, H. & ABELIN, I. : Biochem. Zeit., 324 : 364, (1953).