甲状腺機能異常者における血清 Myoglobin, Creatine Phosphokinase および Lactic Dehydrogenase 測定 of 診断的意義

独協医科大学内分科

下 田 新 一, 笠 井 貴久男

A Clinical Evaluation of The Increased Serum Myoglobine,
Creatine Phosphokinase and Lactic Dehydrogenase
in Patients With Thyroid Disorders

Shin-Ichi SHIMODA and Kikuo KASAI

Department of Endocrinology, Internal Medicine,

Dokkyo University School of Medicine,

880 Mibu, Tochigi, Japan

Since muscle dysfunction is frequently associated with a hypothyroid state, many clinical reports have indicated that serum enzyme activities derived from the muscle such as creatine phosphokinase (CPK), lactic dehydrogenase (LDH) and glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) are elevated. These enzyme activities in the serum of hyperthyroidism, euthyroidism and hypothyroidism have been known to have a good inverse correlation with protein-bound iodine (PBI). Therefore, as part of a study of the relationship between thyroid states and muscle tissue, values of serum myoglobin (Mb) were measured by RIA.

The values of Mb in untreated hyperthyroidism were significantly lower ($p<0.01$) and, in untreated hypothyroidism, Mb values were significantly higher ($p<0.001$) than in normal subjects. There was a significant inverse correlation ($p<0.01$) between T_4 or T_3 concentration and Mb levels in these subjects. The relationship found between either Mb and LDH or Mb and CPK was also studied in the present study, and it was found that Mb significantly correlated to both LDH and CPK ($p<0.001$). Abnormalities of these enzyme levels in serum returned to the normal range rapidly after the correction of the abnormal thyroid states in each patient.

緒 言

甲状腺機能亢進症に甲状腺中毒性筋萎縮症候群や Thyrotoxic Myopathy が, 又甲状腺機能低下症には筋線維の肥大や筋収縮力の低下等で知られている Myxedematous Myopathy の併発することが古くから知られていた^{7) 8)}。このうち甲状腺機能低下症では, 本症に併発する筋障害により臨床検査

上筋由来酵素である Creatine Phosphokinase (CPK), Lactic Dehydrogenase (LDH) や Glutamic-Oxaloacetic Transaminase (GOT) 等の血清酵素活性の上昇することも又よく知られてきた。Graig and Smith⁵⁾は血清 PBI (Protein-bound iodine)と CPK 活性との間に有意の逆相関のあることをみだし、特に甲状腺機能低下症では CPK 活性の上昇が血中甲状腺ホルモン測定と同程度に診断的価値のあることが臨床的に実証されて以来、この CPK 活性が多くの臨床家より注目されてきたことは衆知の事実である。最近著者¹⁰⁾らは原発性甲状腺機能低下症30例を用い血清酵素活性と血中 T_3 濃度との相関を調べ、GOT, GPT および LDH 活性は T_3 と、CPK 活性は T_4 と有意な逆相関関係のあることをみだし既に報告してきた。次いで教室の Kasai⁶⁾は甲状腺機能異常者におけるこれら一連の酵素活性を検索すると同時に骨格筋や心筋に存在し酸素と結合するヘム蛋白である Myoglobin (Mb) の血清濃度と血中甲状腺ホルモン濃度との相関を調べ、この Mb が CPK 同様特に甲状腺機能低下症の診断に有用であることを確かめ、その結果を J Clin Endocrinol and Metab (48巻, 1号, PP 1~4, 1979) 紙上に発表した。

今回原発性甲状腺機能低下症に伴うこれら酵素活性の上昇と血清 Mb の高値が Thyroxine (T_4) の補充療法により正常化する過程を詳しく検討すると同時に甲状腺機能異常者診断のための血清 Mb 測定の臨床的意義につき検討したのでここに報告する。

対照症例および研究方法

正常者20例、本研究に用いた原発性甲状腺機能低下症34例中9例、甲状腺機能亢進症12例、Myositis 3例および尿毒症12例につき、血清 Mb 値を測定し、Mb を測定した原発性甲状腺機能低下症9例は T_4 補充療法で血中 T_4 と T_3 濃度が正常化した時再び Mb を測定し治療前値と比較する一方、9例中3例について治療経過に従って詳しく GOT, GPT, LDH および Mb 値を測定した。又この9例中4例の原発性甲状腺機能低下症については筋生検を行い本症に伴う筋変化を組織学的に検索した。

治療開始に当り34例の甲状腺機能低下症全例の血清 GOT, GPT および LDH 活性を測定し CPK は21例についてのみその活性を測定した。血清 T_4 と T_3 値はダイナボット社 Radioimmunoassay Kit で、 T_3 -Resin sponge Uptake (T_3 -RU) は同じくダイナボット社 Assay Kit で測定した。TSH は第一ラジオアイソトープ研究所 Radioimmunoassay Kit で、血清 Mb 値は栄研提供 Radioimmunoassay Kit で測定した。

血中甲状腺ホルモン濃度、上記血清酵素活性および Mb の正常値は T_4 ; 5.0~13.0 $\mu\text{g/dl}$, T_3 ; 90~220ng/dl, T_3 -RU; 25~37%, TSH; <0.8 $\mu\text{U/ml}$, GOT; <35U, GPT; <35U, CPK; 20~100 mU/ml, LDH; 100~450 WU, Mb; 10~30 ng/ml である。

結 果

1. 正常者、甲状腺機能亢進症、原発性甲状腺機能低下症、Myositis および尿毒症の血清 Mb 値

正常者20例、甲状腺機能亢進症12例の治療前(12例)と治療後(12例中10例)、原発性甲状腺機能低下症9例の治療前と治療後の血清 Mb 値および Myositis 3例と尿毒症12例の血清 Mb 値を Fig-1 に示した。

正常者の Mb 値は10~29 ng/ml で、これを平均値士標準誤差 (mean $\pm$ SE) で示せば 21.1 ± 1.0 ng/ml であった。これに対して未治療甲状腺機能亢進症12例 (T_4 : 18.1~29.0 $\mu\text{g/dl}$, T_3 ; 350~780

ng/dl, T_3 - RU; 40.1~58.0%, TSH; <1.0~2.4 μ U/ml) の血清 Mb 値は 15.8 ± 1.2 ng/ml と正常者と比較し統計学的に有意 ($P < 0.001$) に低い値を示した。PTU 300 mg/day を投与し甲状腺機能を正常化 (T_4 ; 6.1~13.0 μ g/dl, T_3 ; 100~220 ng/dl, T_3 - RU; 28~35%, TSH; 1.4~4.2 μ U/ml) したのち測定した血清 Mb 値は 19.7 ± 2.2 ng/ml と上昇した。又未治療甲状腺機能低下症 (T_4 ; 0.3~4.2 μ g/dl, T_3 ; 10~70 ng/dl, T_3 - RU; 21.0~25.3%, TSH; 19~276 μ U/ml) 9 例の血清 Mb 値は 22~29 ng/ml の間に存在し、その平均は 49.2 ± 7.8 ng/ml で正常者より明らかに高い Mb 値 ($P < 0.001$) を示した。この上昇した血清 Mb 値は T_4 投与で血中甲状腺ホルモン濃度を正常 (T_4 ; 5.4~8.8 μ g/dl, T_3 ; 80~220 ng/dl, T_3 - RU; 26~32%, TSH; 2.0~7.8 μ U/ml) にすると正常化した。一方 Myositis の血清 Mb 値は 200 ng/ml 以上の異常高値を、尿毒症も又全例 50 ng/ml 以上の異常に高い Mb 値を示した。

Fig. 1. Serum myoglobin (Mb) levels in thyroid disorders, myositis and uremic patients.

Serum Mb levels in untreated hyperthyroidism were significantly lower than those of normal subjects ($p < 0.01$). In contrast, Mb levels in serum of primary hypothyroidism before treatment were clearly higher than those of euthyroidism ($p < 0.001$). These abnormal values of Mb in the thyroid disorders returned to normal levels by the appropriate treatments.

Patients with myositis or with uremia showed the marked increases of serum Mb levels.

2. 原発性甲状腺機能低下症の血清酵素活性

血清 GOT, GPT および LDH 活性は本研究に用いた 34 例の甲状腺機能低下症全例について測定したが CPK 活性は 34 例中 12 例又 Mb 値は 9 例についてのみ測定しえたにすぎなかった。これらの測定値を Fig 2 に示した。血清 Mb 値は 9 例中 7 例 (77.8%), GOT は 34 例中 15 例 (44.1%), GPT は 34 例中 11 例 (32.4%), LDH は 23 例 (67.7%) に高い値がえられ、血清 CPK 活性は測定しえた 21 例中 17 例 (81.0%) に高い値がえられた。

Fig. 2. Mb and serum enzymes activities such as GOT, GPT, LDH and CPK in the primary hypothyroidism. Mb concentrations in serum were measured in only 9 patients out of 34 primary hypothyroidism and CPK was measured in 21 out of 34 patients.

Primary Hypothyroidism with High LDH Activity

Fig. 3. Serum hormones concentration and enzymes activities. Ten primary hypothyroidism, in which serum LDH activities were clearly increased, were picked up and their thyroid hormones levels and TSH values in serum were figured out, and also LDH, GOT and GPT in serum were shown. These patients were used to measure the LDH iso-enzymes.

3. 高 LDH 活性を示した甲状腺機能低下症の甲状腺機能検査成績と LDH - Isoenzymes

血清 LDH 活性が 450 WU 以上の高値を示した原発性甲状腺機能低下症 10 例を選び、 T_4 、 T_3 、 T_3 -RU、TSH、LDH、GOT および GPT の値をそれぞれ Fig 3 に示した。血中甲状腺ホルモン濃度は明らかに低下し、逆に TSH 濃度は上昇しており、臨床的にも典型的甲状腺機能低下症状を示し

ていた。これらの症例では血清の Transaminase 即ち GOT (70%) も GPT (40%) も高い値を示すものがより高率にみられた。

LDH-Isoenzymes は Fig 4 に示した如く LDH₁ と LDH₂ の高い正常者と同型の Isoenzymes-pattern であった。

4. 血中甲状腺ホルモン濃度と Mb の相関関係

正常者, 未治療甲状腺機能亢進症および未治療甲状腺機能低下症について, 血中 T₄ および T₃ 濃度と Mb との相関関係を検討し T₄ と Mb の相関関係は Fig 5 に, 又 T₃ と Mb の相関関係は Fig 6 に示した。Fig 5 に示した如く T₄ と Mb の間には $r = -0.78$ ($P < 0.005$), 又 Fig 6 に示した如く T₃ と Mb との間には $r = -0.72$ ($P < 0.005$) と有意な負の相関関係がえられた。

Fig. 4. LDH isoenzymes of the primary hypothyroidism and normal subjects.

Fig. 5. Relationship between log serum levels of T₄ and Mb in normal, hyperthoid and hypothyroid subjects.

Fig. 6. Relationship between log serum T_3 and Mb values in normal, hyperthyroid and hypothyroid subjects.

Fig. 7. Relationship between log serum levels of CPK and Mb in normal, hyperthyroid and hypothyroid subjects.

5. Mb と CPK および LDH との相関関係

正常者, 未治療甲状腺機能亢進症および未治療甲状腺機能低下症 ($n=38$) を用い Mb と CPK (Fig 7), Mb と LDH (Fig 8) との相関関係を調べ, その結果 Mb と CPK との間に $r=0.88$, ($P<0.001$) 又 Mb と LDH との間には $r=0.85$ ($P<0.001$) と有意な正の相関関係のあることが明らかとなった。尚 CPK 活性と LDH 活性との間には特に有意な相関関係は認められなかった。

6. 原発性甲状腺機能低下症の Mb, GOT, GPT, LDH および CPK 活性に対する T_4 の効果

Mb を含め GOT, GPT, LDH および CPK すべてが明らかに異常高値を示した甲状腺機能低下症 3 例を選び T_4 投与で血中甲状腺ホルモン濃度が正常化する過程でこれら酵素活性がどのように正常化するか詳細に検討した。先づ代表的 1 例の結果を Fig 9 に示した。初回 T_4 投与量 $25 \mu\text{g/day}$ とし 1～2 週間隔で $25 \mu\text{g}$ ずつ投与する T_4 を増量した時 GOT, GPT および CPK は T_4 投与開始 3 週目 (T_4 $50 \mu\text{g/day}$ 投与中) に正常化し Mb と LDH は 4～5 週目 (T_4 を $75 \mu\text{g/day}$ 投与中) に

正常化した。一方血中 TSH は 8～9 週目 (T₄ を 100 μ g/day 投与中) に正常化した。このように比較的ややおくれて正常化する Mb と CPK と血中 T₄ および T₃ 値の正常化過程との関係を示したのが Fig 10 で, CPK は T₄ と T₃ 値が正常化する以前に 3 例共に正常化した, Mb については 1 例が血中 T₄ と T₃ 値が正常化してから正常化すると云う結果がえられた。

7. 原発性甲状腺機能低下症の筋生検による筋の組織学的所見

右大腿四頭筋の一部を Needle Biopsy でとりだしヘマトキシリン・エオジンで染色し検索した。Fig 11 に示した如く筋線維の肥大と云う事が組織学的特徴であった。

Fig. 8. Relationship between log serum levels of LDH and Mb in normal, hyperthyroid and hypothyroid subjects.

Fig. 9. Effect of per-oral administration of graded doses of thyroxine on TSH, Mb, GOT, GPT, LDH and CPK in a primary hypothyroidism.

Fig. 10. Suppressive effects of increasing T₄ and T₃ concentrations in serum on the increased Mb and CPK levels in 3 primary hypothyroidism.

Fig. 11. Histological findings of skeletal muscle obtained from the primary hypothyroidism. These patients showed a serious changes in skeletal muscle, including the increased volumes, stiffness, aching and slowness of contraction.

考 按

甲状腺機能亢進症や機能低下症に筋障害を伴うことは Thyrotoxic myopathy あるいは Myxedematous myopathy として良く知られ^{7) 8)}, 骨格筋由来血清酵素活性即ち CPK, GOT, LDH および Aldolase 値の上昇することが指摘されてきた^{2) 3) 4) 5) 7) 8)}。又甲状腺機能低下症では心臓機能不全を伴うことも知られており¹⁾, 特に本症に伴う LDH の上昇は LDH - Isoenzymes の検索より Aber¹⁾ら

は心筋由来ではないかと推論した。この報告に加えて、Saranchak and Bernstein⁹⁾ は心筋硬塞時血中 Mb 値の上昇することを報告しているので、われわれは甲状腺機能低下症でも骨格筋あるいは心筋由来 Mb が血中に上昇し、CPK や LDH と同じように本症の診断の助けとなるのではないかと考え、甲状腺機能亢進症も含め甲状腺機能異常者の血中 Mb 値を測定した。その結果、甲状腺機能亢進症では血中 Mb 値が低下し、逆に甲状腺機能低下症では明らかに上昇していると云う興味ある所見をえた。しかもこの甲状腺機能異常者における血中 Mb の変化は血中 T_4 や T_3 濃度と統計学的に有意な負の相関関係を示すことを明らかにすると同時に血清 CPK や LDH 活性とは正の相関関係を示すことも明らかにしえた。Graig and Smith⁵⁾ は CPK と LDH について、血清 PBI の低下程度と粘液水腫罹患期間との間に正の相関が存在し罹患期間が長い程 CPK と LDH が上昇することを指摘しているがわれわれは本研究でこの罹患期間と血清酵素活性の関係を明らかにすることはできなかった。

Mb は骨格筋に存在する Oxygen-binding hem protein であり、筋に炎症性病変を生ずる疾患群では当然血中 Mb 値は上昇する。Fig 1 に示した如く、われわれが測定した 3 例の筋炎 (Myositis) 患者でも血中 Mb 値は異常高値を示した。甲状腺機能低下症に伴う筋病変は所詮 Myositis ではなく一般に Myopathic change として知られその所見は Ramsay⁸⁾ が詳しく報告している。筋線維肥大を主病変とするこの特徴的組織学的所見はわれわれの症例でも認められ (Fig 11) 恐らく骨格筋に myxedematous myopathy と称する筋変化を生ずると筋膜を通し Mb や筋由来酵素が血中に遊出してくるものと考えられる¹¹⁾。既に良く知られている如く血中 Mb は腎より排泄されるので、血中 Mb 濃度を論ずるに当り腎機能を無視することはできない。例えば、甲状腺機能亢進症では循環時間の短縮による腎血流量が増しその結果腎の排泄機能が増大する為当然 Mb の尿中排泄量は増加する。従って甲状腺機能亢進症では Myopathy が存在し筋より Mb が流血中に過剰に遊出しても、より多くの Mb が腎より排泄されれば血中 Mb 濃度は低下することとなる。又甲状腺機能低下症では腎機能不全を伴えば排泄機能不全を生ずることとなり Myopathy がなくとも血中 Mb 値が上昇することとなる。かかる意味で特に甲状腺機能低下症では腎の排泄機能を検討した上で血中 Mb 値を論ずる必要があろう。そこで Mb を測定した 9 例の甲状腺機能低下症について腎機能検査として PSP 排泄試験と GFR (Glomerular filtration rate) の測定を応用したが何れも正常で、9 例の血清 Creatinine 値も又 $1.1 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ と正常範囲にあり、この 9 例に関する限り、特に腎の排泄機能障害が存在するとは考えられなかった。これらの事実より本研究に用いた 9 例の甲状腺機能低下症では本症に伴う筋病変により血中 Mb 値が上昇したものと考えられた。

以上述べた如く甲状腺機能低下症では血中各種酵素活性の上昇することが本研究で再確認された訳であるが、甲状腺ホルモン補充療法によりこれら酵素活性がどのように正常化するかについての詳細な報告は殆んどない。そこで Mb を測定しえた 9 例の甲状腺機能低下症のうち 3 例について、 T_4 投与で血中甲状腺ホルモン濃度が正常化するにつれ、上昇していた血中 Mb 値、GOT および GPT 活性、あるいは LDH や CPK 活性がどのような経過で正常化するかを詳しく検討してみた。その結果、Fig 9 および Fig 10 に示した如く、Mb を含めこれら血清酵素活性は極めて急速に正常化する事が明らかとなった。

甲状腺機能低下症の高 LDH - Isoenzymes は、本研究の検討では、正常者と同型の pattern であった訳であるが (Fig 4), Aber¹¹⁾ らはこの pattern が心筋硬塞症に類似していると言うことから、これら LDH は心筋由来であろうと推論した。血清 LDH 活性が高く、その Isoenzymes が LDH_1 と

LDH₂の多い pattern を示す時、心筋由来と考えるのが常識となっているようなので、本研究でも Aber¹⁾らの如く心筋、肝、骨格筋の LDH 活性を直接測定していないが、甲状腺機能低下症の高 LDH 活性は心筋由来と考えるのが最も妥当のように思われる。何れにせよ甲状腺機能異常者について血中 Mb を測定したと云う報告は未だみられず、当教室の Kasai⁶⁾の報告が世界で最初のものである。更に血中 Mb の診断的意義について詳しく検討し、ここにその臨床的意義を確立しえたと考えここに報告した。

結 語

1) 甲状腺機能異常者の血清 Mb 値を Radioimmunoassay で測定し、正常者 (10~30ng/ml) と比較し、甲状腺機能亢進症では明らかに低い血清 Mb 値がえられたのに対して、甲状腺機能低下症では、逆に明らかに高い Mb 値がえられた。

2) 甲状腺機能低下症では血清 GOT, GPT, LDH および CPK 活性が上昇していた。

3) 正常者、甲状腺機能亢進症および低下症について、血清 T₄ と T₃ と Mb, GOT, LDH および CPK との相関関係を検討し、血中甲状腺ホルモン濃度と Mb, GOT, GPT, LDH および CPK とは何れも有意な負の相関関係のあることが明らかとなった。

4) 甲状腺機能異常者の Mb および血清酵素活性の異常は治療により甲状腺機能を正常にすることにより正常化した。

5) 甲状腺機能低下症における血清 Mb 値の上昇を証明することは血清 CPK 活性の上昇と同じように本症診断の補助手段となりうるものと考えられた。

6) Myositis や尿毒症でも血中 Mb の上昇が認められ血中 Mb の測定はこれら一連の疾患に有用な検査法の 1 つと考えられた。

文 献

- 1) Aber, C.P., Noble, R.L., Thompson, C.S. and Jones, E.W.: Serum lactic dehydrogenase isoenzymes in "Myxedema Heart Disease", Brit. Heart J. 28: 633-673, 1966.
- 2) Doran, G.R. and Wilkinson, J.H.: The origin of the elevated activities of creatine phosphokinase and other enzymes in the sera of patients with myxedema, Clinica Chemica Acta 62: 203-211, 1975.
- 3) Fleisher, G.A., McConahey, W.M. and Pankow, M.: Serum creatine kinase, lactic dehydrogenase and glutamic-oxaloacetic transaminase in thyroid disease and pregnancy, Mayo Clin. Proc. 40: 300-311, 1965.
- 4) Goto, I.: Serum creatine phosphokinase isoenzymes in hypothyroidism, convulsion, myocardial infarction and other diseases, Clinica Chemica Acta 52: 27-30, 1974.
- 5) Graig, F.A. and Smith, J.C.: Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states, J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 723-726, 1965.
- 6) Kasai, K.: Serum myoglobin level in altered thyroid states, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 1-4, 1979.
- 7) Peason, C.M.: Muscle and hormones, in Williams, R.H. (ed). Textbook of Endocrinology ed. 5. Philadelphia, W.B. Saunders, 1974. p.994.
- 8) Ramsay, I.: Thyroid Disease and Muscle Dysfunction, Londo, William Heinemann Medical Books, 1974. p.147.
- 9) Saranchak, H.J. and Bernstein, A.: A new diagnostic test for acute myocardial infarction, The detection of myogloburinaemia by radioimmunoassay, JAMA, 228: 1251-1254, 1963.

10) 下田新一, 竹村喜弘, 家入蒼生史, 笠井貴久男, 菊地敏徳, 鈴木 仁, 中村 勤: 原発性甲状腺機能低下症における血清酵素学的変化に関する臨床的研究。ホルモンと臨床: Vol. 26, 11-16, 1978.

11) Zieler, K.L.: Muscle membrane as a dynamic structure and its permeability to aldolase, Ann NY Acad. Sci. 75: 227-1958.