臨床 床 Creatine phosphokinase (CPK) の異常高値を呈し、

臨床症状に極めて乏しかつた原発性甲状腺機能低下症の1例

東京通信病院内科

川村 光信◇ 内藤 周幸 久保 善明 黄田 道明
田中美智子 林 洋 宮崎 滋 安藤 矩子

A CASE OF ASYMPTOMATIC PRIMARY HYPOTHYROIDISM WITH A VERY HIGH LEVEL OF CREATINE PHOSPHOKINASE (CPK)

Mitsunobu KAWAMURA, MD, Chikayuki NAITO, MD, Yoshiaki KUBO, MD,
Michiaki KÔDA, MD, Michiko TANAKA, MD, Hiroshi HAYASHI, MD,
Shigeru MIYAZAKI, MD and Noriko ANDO, MD

Department of Internal Medicine, The Tokyo Teishin Hospital, Tokyo

概要 Creatine phosphokinase (CPK) が異常高値を呈したにもかかわらず、極めて臨床症状に乏しかつた原発性甲状腺機能低下症の1例を報告する。患者は46才の男性。ソフトボール大会後、左季肋部と両大腿部に筋肉痛を生じたため当科外来を受診した。理学的に甲状腺機能低下症を疑わせる所見はみられず、アキレス腱反射も亢進みであつた。筋肉痛は1週間程度で自然に消失したが、外来受診時の血液検査において、CPK 3295 IU/l (正常値0~68 IU/l; アイソザイムパターンBB<1%, MB 3%, MM 96%) と異常高値の他、GOT, GPT, LDHの中等度の上昇もみられたため、精査目的で入院となつた。入院後の検査では、 T_3 レジン uptake 1.06, T_4 1.5 μ g/dl, T_3 0.3ng/ml, TSH 605 μ U/mlの上に、TRH試験でTSHの過剰反応がみられた。また、甲状腺自己抗体100万倍、抗マイクロゾーム抗体25600倍であつたことから、原発性甲状腺機能低下症と診断した。診断確定後の甲状腺ホルモンの投与により、血清酵素の異常は速やかに改善したが、臨床症状に変化はみられなかつた。本例は、以下のような特異的所見を示した。1) 今日までに我国で報告されているCPKの上昇を伴つた原発性甲状腺機能低下症の症例中、CPKの値が最も高かつたにもかかわらず、臨床症状に極めて乏しかつた。2) 血清酵素の値や筋電図上からは、高度の筋障害が示唆されたにもかかわらず、筋生検像には明らかな異常所見はみられなかつた。3) 甲状腺生検像では、著明な線維化を呈し、burn outの状態にあつたが、甲状腺自己抗体は高値を示した。

緒 言

甲状腺機能低下症では、GOT, GPT, LDHの他にCPKなどの血清酵素活性の上昇することが知られているが、このような症例では臨床症状が明らかで、比較的重篤な場合が多い。今回我々はほとんど無症状で当科外来を受診し、血清生化学検査で偶然CPKの異常高値を指摘され、精査の結果原発性甲状腺機能低下症と判明した1症例を経験

した。本例は、これまでに我国で発表されているCPKの上昇を伴つた原発性甲状腺機能低下症の症例中、CPKの値が最も高かつたにもかかわらず、臨床症状に極めて乏しかつた特異な症例であると思われたので報告する。

症 例

患者： 46才、男性、郵政外務職員。

主訴： 左季肋部痛。

家族歴： 父75才、脳血管障害。長兄53才、肺結核。

[昭和59年5月4日受稿]

既往歴： 21才，虫垂炎の手術。

嗜好品： タバコ20本/日，酒，付き合い程度。

現病歴： 昭和57年5月23日の職場対抗ソフトボール大会に出場したあと，左季肋部痛と両大腿部に筋肉痛を生じた。翌々日になつても左季肋部の筋肉痛が消失しないため，当科外来を受診した。その後筋肉痛は1週間程で自然に消失したが，初診時の血液検査において，偶然CPK 3295 IU/l（正常値0～68 IU/l）の異常高値とGOT 100，GPT 43，LDH 635と他の血清酵素の中等度上昇がみい出された。1週間後の再検査でもCPK 3600と異常高値が持続していたので，精査のために入院となつた。

入院時現症： 身長161.7cm，体重58.0kg，血圧110/80mmHg，脈拍は60/分で整脈であつた。皮膚はやや乾燥傾向。顔面，眉毛に異常なし。頸部では甲状腺やリンパ節を触知しなかつた。呼吸音や心音に異常なく，腹部では肝・脾を触知しなかつた。神経学的にも異常はみとめられず，深部腱反射は上・下肢ともにやや亢進しており，アキレス腱反射も同様であつた。

入院時検査成績： 1) 表1に血液，尿，糞便検査の成績を示した。血液生化学検査においてCPKは外来時より低かつたが，1285と異常高値を

示した。アイソザイムは正常パターンであつた。GOT 88，GPT 55，LDH 507とこれらの酵素も上昇していた。LDHのアイソザイムは正常のパターンを示した。またTC 316，PL 275と高値であつたが，TGは111と正常で，アガロースゲル電気泳動により，IIa型の高リポ蛋白血症と診断された。尿・糞便検査では異常はみられなかつた。2) 胸部X線写真では肺野に異常なく，心胸郭比も43.6%であつた。3) 心電図では，徐脈や低電位もなく，正常であつた。4) 筋力テストおよび筋電図。筋力テストで筋力の低下はみられなかつたが，筋電図では，軽度のmyogenic patternがみとめられ，それは下肢に優位であつた。

臨床経過： 臨床症状はほとんど甲状腺機能低下症には合致しなかつたが，各種一般検査から本症の可能性を否定し得なかつたため甲状腺ホルモンの検索を行なつたところ，血清 T_4 ， T_3 はそれぞれ，1.5 μ g/dl，0.3ng/mlと低下していた。そのため，表2に示すような甲状腺に関係した検査を行なつた。これらは全て低下症に一致する所見であり，特にTRH試験におけるTSHの過剰反応から，原発性甲状腺機能低下症と診断した。また，甲状腺の生検(図1)では，線維化が著明で，burn outしている状態と考えられた。一方，筋生検(図2)

表1. 入院時検査

血液一般	Ch-E	0.72ΔPH	BUN	15mg/dl	IgA	324mg/dl			
WBC	7,100/μl	CPK	1285IU/l	U.A.	5.9mg/dl	IgG	1329mg/dl		
RBC	381×10 ⁴ /μl	アイソザイム {	BB	<1%	TC	316mg/dl	IgM	145mg/dl	
Hb	12.9g/dl		MB	3%	TG	111mg/dl	CH ₅₀	39.4U/ml	
Ht	37.5%		MM	96%	PL	275mg/dl	C _{ac}	75mg/dl	
Plt.	20.0×10 ⁴ /μl	GOT	88Kar-U	HDL-C	59mg/dl	C _i	21mg/dl		
Ret	36‰	GPT	55kar-U	リポ蛋白分画		STS	(-)		
血液生化学検査	γ-GTP	38IU/l	{	α ₁	(+)	α-Feto.	カンド以下		
Na	141.5mEq/l	LAP		422Gog-U	α ₂	(+)	HBs抗原	(-)	
K	3.7mEq/l	LDH		507W-U	preβ	(±)	抗核抗体	(-)	
Cl	104.0mEq/l	アイソザイム {		LDH ₁	32%	β	(++)	血 沈	13mm 1時間値
T. Pro.	7.3g/dl			LDH ₂	33%	Chylo.	(-)		
alb.	65.1%		LDH ₃	23%	空腹時血糖				
α ₁ -glob.	2.0%	LDH ₄	5%	81mg/dl	血清学的検査	蛋白	(-)		
α ₂ -glob.	9.0%	LDH ₅	7%			CRP	(-)	糖	(-)
β-glob.	9.8%	Aldolase	2.0mU/ml	RA	(-)	沈渣	正常		
γ-glob.	14.0%	T. Bil.	0.4mg/dl	ASLO	24Todd-U	糞便検査			
Alk-P-ase	5.4KAU	Cr	1.7mg/dl			潜血	(-)		
						虫卵	(-)		

表 2. 甲状腺に関連した検査

T_3 レジン uptake 1.06	甲状腺自己抗体
血清 T_4 1.5 μ g/dl	1,000,000倍
血清 T_3 0.3ng/ml	抗マイクロソーム抗体
T_4 結合蛋白 17 μ g/dl	25,600倍
甲状腺 125 I 摂取率(4h)	TRH試験
10%	前値 605 μ U/ml
血清TSH 605 μ U/ml	15分値 853 μ U/ml
基礎代謝 -25%	30分値 1088 μ U/ml
	60分値 1108 μ U/ml

図 1. 甲状腺生検像 (×400, HE染色)

図 2. 右大腿筋生検像 (×400, HE染色)

では、予想に反して、ほとんど異常はみられなかった。以上の結果から甲状腺ホルモンの補充療法を開始したところ、CPK, GOT, GPT, LDHは速やかに低下しはじめ、8カ月後には、 T_4 150 μ g/日の投与にて、CPK 150, TSH 28と軽度の上昇を残す以外は、検査値の全てが正常となった。しかし、臨床症状には変化がみられなかった。

考 案

1) 甲状腺機能低下症と血清酵素

従来、臨床的に重症と思われる甲状腺機能低下症では、CPK, GOT, GPT, LDHおよびaldolaseなどの血清酵素活性の上昇することが知られていた¹⁾²⁾。これらの酵素活性の上昇については多くの研究がなされ、特にCPKは本症の診断上血清甲状腺ホルモン値と同程度の価値があるとさえいわれている。

CPKについて、Graigら³⁾は甲状腺機能低下症15例中10例、Griffithら²⁾は90%、塩⁴⁾は80%の症例に上昇がみられることを報告した。これらの上昇率は、本酵素が甲状腺機能低下症の診断上、血清甲状腺ホルモンの値と同程度の価値があるとする従来の考えを裏付けられると思われるが、これに対し下田ら⁵⁾は、47%の症例にしかその上昇を認めなかったことから、血清CPKは他の酵素と同じ位の診断的意義を有するにすぎないと述べている。一方、本症のアイソザイムパターンについて、Goldmannら⁶⁾は、MM型が大部分を占めるとし、下田ら⁵⁾も同様の事実を観察したことから、下田らは、上昇するCPKを骨格筋に由来するものと考えている。本例のアイソザイムパターンでは、MM型、MB型のいずれの型の上昇もみられたが、特にMM型が優位であった。

LDHについて、下田ら⁵⁾は65%、塩⁴⁾は66%にその上昇を認めている。その由来について、Aberら⁷⁾は、48例の粘液水腫の患者中17例(35%)にLDH₁とLDH₂の高いアイソザイムパターンを認めたことから、本例において上昇するLDHは心筋源性であると結論している。下田ら⁵⁾も同様の事象を報告し、彼らの主張を支持している。

GOTについては、Griffithsら²⁾は59%、下田ら⁵⁾は46%の症例でその上昇を認めている。また、下田らは血清GOTが80~100単位以上の例では、血清GPTも上昇すると述べているが、彼らの観察成績は本例にもあてはまるものであった。さらに下田らは、GOT, GPTともにLDHと正の相関のあることから、これらの酵素もLDHと同じく心筋源性であろうと推測している。

以上のことから、原発性甲状腺機能低下症の治療中も、本症に伴った血清酵素の異常を経時的に追跡することは、これらの酵素の上昇が本症に基づく二次的なものなのか、あるいは筋疾患そのものあるいは心疾患の合併のためであるのかなどを鑑別する上に、ある程度有用であろうと思われる。また、Graig³⁾によると、血清PBIの低下の程度と粘液水腫の罹病期間との間には正の相間があり、罹病期間の長い程血清CPKやLDHが上昇しやすく、かつ高値傾向となり、治療による正常化にも長い期間を要するという。塩⁴⁾も、血清CPK 300 IU/ml以上の症例や、LDH 800単位以上の症例では、治療に伴うこれらの酵素の正常化に1ヵ月以上を要したと報告している。これらの事実は本例にもあてはまり、特に血清CPKは正常化するのに最も時間を要した。

2) 本例の特異性

血清CPKの異常高値を呈した甲状腺機能低下症の症例は、Goldman⁵⁾、Rao⁶⁾、Driscoll⁷⁾による報告がある。これらの報告例はいずれも臨床症状が明らかで、初めから甲状腺機能低下症と考えられていたものが多い。本例は診断確定後の再度の問診により最近2年間で3kgの体重増加を来していたことが判明したが、補充療法の完了した現在も体重には変化はなく、その他の臨床症状にも変化はみられなかつた。このことは、前述したGraig³⁾の報告とも合わせ考えると、本例は長い罹病期間にもかかわらずほとんど無症状であつた極めて特異な症例と思われる。

甲状腺機能低下症に伴う筋病変はいわゆるmyositisではなく、一般にmyopathic changeとして知られていて、その所見については、Ramsay⁹⁾が筋線維の肥大を主病変とすることなどを詳述している。おそらく骨格筋にmyxedematous myopathyといわれる筋変化が生じた時、筋膜を通して筋由来の酵素が血中に遊出してくると考えられる。このことは本例の臨床経過からも推察される。すなわち、本例における運動および安静に伴う血清CPKの推移をみると、外来受診時の血清CPKが3295、3600の際には患者が外務職員で

ある上に、ソフトボール大会の後という過度の運動負荷の状態にあつたこと、入院中は2～3日の安静だけで1200前後に低下したこと、および入院中の外泊後に再び2695まで上昇したことなどは、筋の運動増加により筋肉からのCPKの血中への遊出が高まつたことを示唆していると思われる。確かに、本例の初診時の血清CPKが3000以上にもなつていたのは、過度の運動負荷によつてかなり修飾されていたと考えられるが、治療開始前の入院安静中も血清CPKは常に1100以上の異常高値を示していた。それにもかかわらず、筋生検上図2に示すように、明らかな異常を認めなかつたこと、筋電図上も軽度のmyogenic patternをみたにすぎなかつたことは、極めて特異なことと思われる。

また、burn outした慢性甲状腺炎では、一般に甲状腺自己抗体は低下するといわれているが、図1に示すように、本例では著明なfibrous processの進行にもかかわらず、その値は、100万倍と高値であり、今後このデータの推移を追跡することは興味あることと思われる。

おわりに

臨床検査データからは、罹病期間の長い重篤な甲状腺機能低下症と考えられたが、臨床的にはほとんど無症状といえる1症例を報告した。本例では、筋肥大、動作緩慢、筋力低下、有痛性筋痙攣および筋弛緩遅延などの合併が明らかではなく、血清CPKが異常高値を呈したが、Hoffmann症候群とは診断できなかつた。しかし、その他にも、血清CPK値と筋生検像の不一致や、甲状腺自己抗体価と甲状腺生検像の不一致など特異な点も多く、今後も補充療法後のこれらの変化を観察したいと考えている。本例を通して、Goldmann⁸⁾が述べているように、血清CPKが上昇している時は、その値がいくら高くても、甲状腺機能低下症を一応考えてみなければならないことを改めて痛感させられた。

文 献

- 1) Graig FA and Smith JC: Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid

- states. J Clin Endocrinol Metab 25 : 723, 1965.
- 2) Griffiths PD: Serum enzymes in diseases of the thyroid gland. J Clin Pathol 18 : 660, 1965.
 - 3) Graig FA and Ross G: Serum creatine-phosphokinase in thyroid disease. Metabolism 12 : 57, 1963.
 - 4) 塩 宏: 甲状腺機能低下症患者における血清 CPK. 日本医事新報, No. 3050 : 33, 昭和57. 10. 9日 (1982).
 - 5) 下田新一, 他: 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 26 : 11, 1978.
 - 6) Goldman J, et al: High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism. An isoenzyme analysis. JAMA 238 : 325, 1977.
 - 7) Aber CP, et al: Serum lactic dehydrogenase isoenzymes in "Myxedema Heart Disease" Brit Heart J 28 : 633, 1966.
 - 8) Rao DS and Frame B: Creatine phosphokinase levels in hypothyroidism. JAMA 239 : 107, 1978.
 - 9) Ramsay I: Thyroid Disease and Muscle Dysfunction. William Heinemann Medical Books, London, 1974, p147.
 - 10) Zieler KL: Muscle membrane as a dynamic structure and its permeability to aldolase. Ann NY Acad Sci 75 : 227, 1958.
-