

## 《ノート》

# 原発性甲状腺機能低下症における 血中ミオシン濃度の検討

Serum Myosin Light Chain I Concentration in Patients  
with Primary Hypothyroidism

池窪 勝治\* 中西 昌子\* 宇井 一世\* 野沢 浩子\*  
才木 康彦\* 川井 順一\* 富永 悦二\* 山口 晴司\*  
伊藤 秀臣\* 日野 恵\* 服部 尚樹\*\* 石原 隆\*\*  
倉八 博之\*\*

Katsuji IKEKUBO\*, Masako NAKANISHI\*, Kazuyo UI\*, Hiroko NOZAWA\*,  
Yasuhiko SAIKI\*, Junichi KAWAI\*, Etsuji TOMINAGA\*, Haruji YAMAGUCHI\*,  
Hidetomi ITO\*, Megumu HINO\*, Naoki HATTORI\*\*,  
Takashi ISHIHARA\*\* and Hiroyuki KURAHACHI\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Internal Medicine,  
Kobe City General Hospital

## I. 緒 言

心筋ミオシン軽鎖 I (Myosin LCI) は心筋の構造蛋白であり、心筋の障害により血中へ流出する。血中 Myosin LCI 濃度の測定は心筋梗塞の診断および重症度の判定に有用であることが報告<sup>1-5)</sup>されている。

甲状腺機能低下症においては、粘液水腫心<sup>6)</sup>や Hoffmann 症候群<sup>7)</sup>などで知られるごとく、心筋障害や骨格筋障害の症状が認められる。

著者らは各種甲状腺疾患患者における血中 Myosin LCI の測定を行い、原発性甲状腺機能低下症において高値を示す症例を認め、その測定値

の意義について検討し、若干の知見を得たのでその成績につき報告する。

## II. 対象と方法

健常人 75 例 (男性 36 例, 女性 39 例) と、心筋梗塞および腎不全を認めない各種甲状腺疾患患者 84 例の合計 159 例を対象として、血中 Myosin LCI 濃度を測定した。甲状腺疾患患者については Myosin LCI 値と甲状腺ホルモン、TSH 濃度および生化学検査 (CK, GOT, LDH, コレステロール, クレアチニン) 成績との関係について検討した。甲状腺疾患の内訳は、甲状腺機能正常の橋本病 21 例 (男性 4 例, 女性 17 例, 平均年齢  $50 \pm 15$  (SD) 歳), 甲状腺分化癌全摘患者 22 例 (男性 7 例, 女性 15 例, 平均年齢  $50 \pm 15$  (SD) 歳), 原発性甲状腺機能低下症 20 例 (男性 8 例, 女性 12 例, 平均年齢  $58 \pm 11$  (SD) 歳) およびバセドウ病 21 例 (男性 6

\* 神戸市立中央市民病院核医学科

\*\* 同 内科

受付: 3 年 6 月 14 日

最終稿受付: 3 年 9 月 4 日

別刷請求先: 神戸市中央区港島中町 4-6 (☎ 650)

神戸市立中央市民病院核医学科

池 窪 勝 治

**Key words:** Myosin LCI, Primary hypothyroidism, Hypothyroid myopathy, Thyroid state.

例, 女性 15 例, 平均年齢  $39 \pm 17$  (SD) 歳) である。

甲状腺全摘患者以外は全て未治療患者で, 甲状腺全摘患者は転移の検索のための  $^{131}\text{I}$  全身シンチグラフィ施行時<sup>8)</sup> の強い甲状腺機能低下状態で採血した。

原発性甲状腺機能低下症は, 全例が臨床上明らかな代謝の低下が認められ, 1 例で心のう液貯留, 2 例で心電図上低電位が認められた。また程度の差はあれ, 筋力低下やこわばりなどの骨格筋の症状は全例に認められ, このうち, 2 例では Hoffmann 症候群と診断された。Myosin LCI 値が  $2.5 \text{ ng/ml}$  (正常上限) 以上の高値を示した 13 例中 12 例については CK-isozyme を測定した。また 6 例については甲状腺剤補償治療後の Myosin LCI 値と CK 値を経時的に測定した。原発性甲状腺機能低下症で, Myosin LCI 高値の 2 血清については, 検体中のミオシン測定値が標準物質のミオシンと同様の反応をするか否かをみるため, キット添付の 0 濃度血清にて希釈試験を行い, 同時に急性心筋梗塞患者の血清の希釈曲線と比較した。

Myosin LCI の測定はミオシン LCI キット「ヤマサ」により測定した。血中  $\text{T}_3$  はガンマーコー

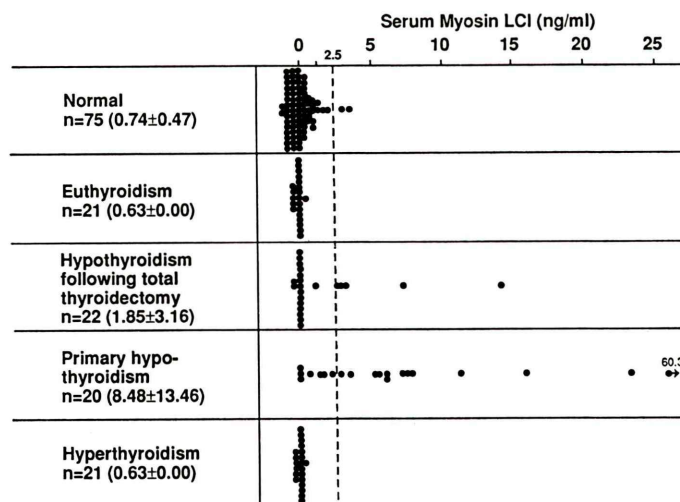
ト  $\text{T}_3\text{II}$  (バクスター),  $\text{T}_4$  は  $\text{T-4}$ ・リアキット II (ダイナボット),  $\text{FT}_4$  はアマレックス・M フリー  $\text{T}_4$  (アマシャム薬品), TSH はリアグノスト tTSH (ヘキストジャパン) の各キットにより測定した。

Myosin LCI の平均値・標準偏差 (SD) の算出においては Myosin LCI 値が最小検出濃度 ( $1.25 \text{ ng/ml}$ ) 以下の場合はその  $1/2$  の値  $0.625 \text{ ng/ml}$  を用いた。

### III. 成績

#### 1) 健常者および各種甲状腺疾患患者の血中 Myosin LCI 濃度

Figure 1 に示すように, 健常者 75 例の Myosin LCI は測定感度 ( $1.25 \text{ ng/ml}$ ) 以下  $\sim 3.5 \text{ ng/ml}$  に分布し, 平均  $0.74 \pm 0.47$  (SD)  $\text{ng/ml}$  であり,  $2.5 \text{ ng/ml}$  以下 (健常者の 97%) を正常域とした。甲状腺機能正常の橋本病および機能亢進症の各 21 例は, 全例測定感度以下で正常者との間に有意差を認めなかった。全摘後一過性機能低下症では, 22 例中 5 例 (23%) が  $2.5 \text{ ng/ml}$  以上で, 17 例 (77%) は測定感度以下であり, 平均  $1.85 \pm 3.16$  (SD)  $\text{ng/ml}$  で正常者に比べて高値 ( $p < 0.005$ ) であった。



Numbers in parentheses indicate mean  $\pm$  SD

Fig. 1 Serum myosin LCI concentrations in normal subjects and patients with various thyroid diseases.

原発性甲状腺機能低下症では、測定感度以下～60.3 ng/ml の広い範囲に分布し、20 例中 13 例 (65%) は 2.5 ng/ml 以上の高値で、平均  $8.48 \pm 13.46$  (SD) ng/ml であり、一過性機能低下症に比

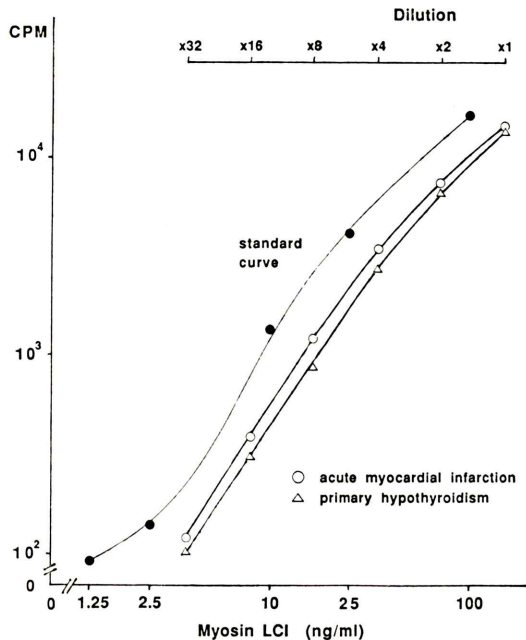
較して有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であった。

Myosin LCI 高値の原発性甲状腺機能低下症の希釈曲線は、標準曲線および急性心筋梗塞の血清の希釈曲線とよく平行した (Fig. 2)。

## 2) 各種甲状腺疾患患者の血中 Myosin LCI と甲状腺機能および生化学検査成績

各種甲状腺疾患患者の Myosin LCI, 甲状腺ホルモン, TSH, CK, GOT, LDH, コレステロールおよびクレアチニン値の平均値を Table 1 に示す。原発性甲状腺機能低下症と全摘後一過性甲状腺機能低下症の甲状腺ホルモンは、いずれも低値で、 $T_3$  値は一過性機能低下症の方が有意 ( $p < 0.01$ ) に低値であった。TSH は両者間で統計的な有意差を認めなかった。

原発性甲状腺機能低下症における CK 値は平均 1,372 I.U. と異常高値であり、GOT および LDH の軽度上昇がみられた。なお Myosin LCI 高値の 12 例における CK-isozyme の検討では、全例 CK-MM が 98～100% で CK-MB 有意の上昇を認めなかった。一過性甲状腺機能低下症では CK 値のごく僅かの上昇がみられたが、GOT および LDH は正常範囲内、いずれも原発性甲状腺機能低下症との間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。機能正常の橋本病および機能亢進症は、CK, GOT および LDH は正常範囲であった。



**Fig. 2** Standard curve for myosin LCI and dilution curves of high myosin LCI sera in a patient with acute myocardial infarction and a patient with primary hypothyroidism.

**Table 1** Serum myosin LCI concentrations, thyroid function and chemical data for 84 patients

	Euthyroidism (n=21)	Hypothyroidism following total thyroidectomy (n=22)	Primary hypo- thyroidism (n=20)	Hyperthyroidism (n=21)
Myosin LCI (ng/ml)	$0.63 \pm 0.00$	$1.85 \pm 3.16$	$8.48 \pm 13.46$	$0.63 \pm 0.00$
$FT_4$ (ng/dl)	$1.17 \pm 0.30$	$0.15 \pm 0.12$	$0.20 \pm 0.14$	$7.35 \pm 2.49$
$T_3$ (ng/ml)	$1.38 \pm 0.28$	$0.36 \pm 0.18$	$0.63 \pm 0.41$	$4.86 \pm 1.83$
TSH ( $\mu$ U/ml)	$4.5 \pm 3.9$	$128.5 \pm 86.4$	$143.9 \pm 89.7$	$0.1 \pm 0.0$
CK (I.U.)	$81 \pm 46$	$143 \pm 121$	$1,372 \pm 2,226$	$60 \pm 33$
GOT (I.U.)	$19 \pm 5$	$31 \pm 17$	$64 \pm 39$	$25 \pm 11$
LDH (I.U.)	$354 \pm 79$	$397 \pm 65$	$622 \pm 392$	$309 \pm 53$
Cholesterol (mg/dl)	$208 \pm 42$	$281 \pm 52$	$265 \pm 75$	$136 \pm 28$
Creatinine (mg/dl)	$0.97 \pm 0.66$	$1.05 \pm 0.29$	$1.11 \pm 0.30$	$0.59 \pm 0.16$

Values are means  $\pm$  SD



原発性甲状腺機能低下症および一過性甲状腺機能低下症のコレステロールはいずれも高値であったが、両者間に有意差を認めなかった。

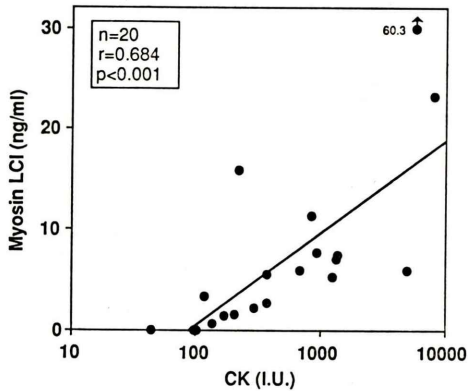


Fig. 3 Correlation between serum myosin LCI concentration and CK activity in patients with primary hypothyroidism.

### 3) 原発性甲状腺機能低下症患者的血中 Myosin LCI 値と CK 値の関係

Figure 3 に示すように、原発性甲状腺機能低下症における Myosin LCI 値と CK 値の間には  $r=0.684$  の正相関を認めた。

### 4) Myosin LCI 高値の原発性甲状腺機能低下症の治療後の Myosin LCI 値、CK 活性および甲状腺ホルモン値の推移

Myosin LCI が高値の 6 例で甲状腺剤 ( $T_4$  投与 4 例、乾燥甲状腺末投与 2 例) による補償治療後の Myosin LCI 値、CK 活性および血中  $T_3$ 、 $T_4$  値の推移を Fig. 4 に示す。治療開始後の  $T_3$  は 1 例を除き約 1 か月以内に、 $T_4$  値はやや遅れて正常化する傾向がみられた。これらの Myosin LCI および CK は約 1~1.7 か月で正常値まで低下した。甲状腺機能の正常化の遅れた 1 例は 2.6 か月で

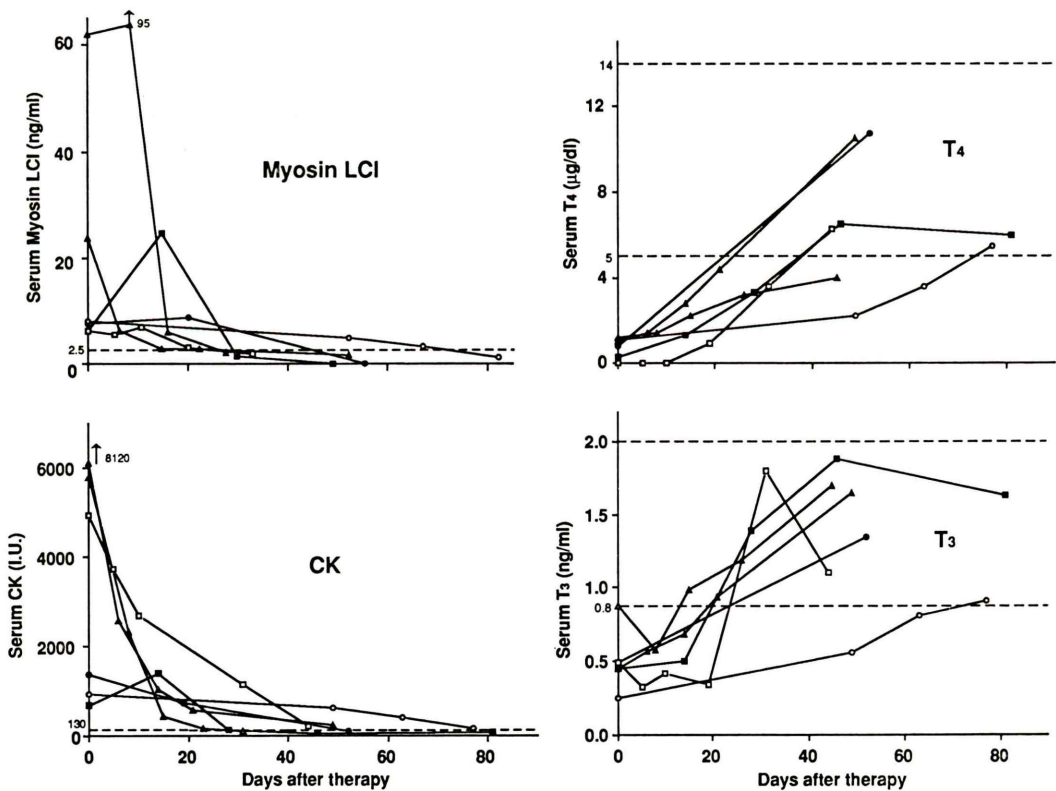


Fig. 4 Changes of serum myosin LCI concentration, CK activity and thyroid hormone levels before and after thyroid hormone replacement therapy in patients with primary hypothyroidism. Dotted lines indicate normal upper or lower limits.

T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ともに正常化するとともに Myosin LCI および CK も正常値以下に低下した。6 例中 2 例における Myosin LCI は治療開始直後いったん上昇した後低下した。このうち 1 例は CK 値も同様の推移を示した。

#### IV. 考 案

近年開発されたミオシン軽鎖 I キットは、心筋の構造蛋白であるミオシンが心筋の壊死により血中へ流出されるため、その測定により心筋梗塞の診断や重症度の判定に有用であることが報告<sup>1~5)</sup>されている。本キットは骨格筋ミオシンとの間に 17.6% の交叉性が認められ<sup>5)</sup>、また腎不全で高値となる<sup>5)</sup>ため、心筋梗塞の診断においては筋肉疾患や腎不全の有無を考慮しなければならない。

著者らは甲状腺機能異常において心筋障害や骨格筋障害がある<sup>6,7)</sup>ことから、甲状腺機能状態の異なる各種甲状腺疾患患者における Myosin LCI の測定を試みた。甲状腺機能状態の違いによりミオシン自身の代謝が異なり、測定値に差がでるかどうかを調べるため、未治療の甲状腺機能正常の橋本病、機能亢進のバセドウ病、機能低下症の Myosin LCI 値を比較した。機能低下症については、慢性の機能低下の続いてきた原発性甲状腺機能低下症と、甲状腺全摘後で転移の検索のための<sup>131</sup>I 全身シンチグラフィ施行時の一過性の強い機能低下症の Myosin LCI 値を比較した。

機能正常の橋本病および機能亢進症を示すバセドウ病の Myosin LCI は全例が検出されず、両者の間に全く差を認めず、健常者との間にも有意差を認めなかった。原発性甲状腺機能低下症における Myosin LCI は 65% (13/20) が高値であったが、いっそう強い機能低下症を示した全摘後の一過性機能低下症では、むしろ 73% (16/22) で Myosin LCI が検出されず、わずか 23% (5/22) で上昇をみたにすぎなかった。以上から、原発性甲状腺機能低下症での Myosin LCI の高値の原因の 1 つとして、Myosin LCI の代謝の遅延の影響を完全には否定はできないものの、その主な理由とは考えにくい。また原発性機能低下症 20 例中 1 例で心

のう液貯留、2 例で心電図の低電位がみられたが、臨床所見および心電図上からは心筋梗塞の所見はなく、CK-MB も陰性であったことから、心筋障害によって Myosin LCI が高値となったとは考えにくい。

一般に長期持続した甲状腺機能低下症における骨格筋の生検組織で筋線維の障害がみられること<sup>9,10)</sup>や、血中 CK が高値を示す<sup>10,11)</sup>ことが報告されている。今回検討した甲状腺機能低下症のうち 2 例で明らかな Hoffmann 症候群を認め、他の症例においてもいずれも筋障害の臨床症状があり、Myosin LCI 値と CK 値が強い相関を示し、甲状腺剤の補償により両者がすみやかに低下した。本ミオシン測定系では、本症での Myosin LCI 高値血清の希釈曲線が標準曲線および心筋梗塞患者血清とよく平行したことから non-specific なものとは考え難い。さらに本測定キットが骨格筋ミオシンと交叉性<sup>5)</sup>のあることを考え合わせると、慢性の機能低下症による骨格筋の障害により、Myosin LCI が血中へ流出し高値を示した可能性が最も考えられる。不明な点の多い甲状腺機能低下症による骨格筋障害の診断や機序の一端の解明に、骨格筋ミオシンのみに特異的な測定が行われれば、この点についてはもっと明らかにされるものと期待される。

#### V. 結 語

心筋梗塞および腎不全を認めない各種甲状腺疾患患者 84 例の血中 Myosin LCI 濃度を測定し、以下の成績を得た。

1) 原発性甲状腺機能低下症においては 65% (13/20) に Myosin LCI の異常高値を認め、平均  $8.48 \pm 13.46$  (SD) ng/ml であったのに対し、さらに機能低下の強い甲状腺全摘後の一過性機能低下症では、わずかに 23% (5/22) に上昇がみられたにすぎず、平均  $1.85 \pm 3.16$  (SD) ng/ml で前者で有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。

経過観察しえた原発性甲状腺機能低下症 6 例における Myosin LCI および CK 高値は、甲状腺剤の補償治療により 1~2.6 か月で正常化した。

2) 甲状腺機能正常の橋本病およびバセドウ病による機能亢進症での Myosin LCI は、全例測定感度以下で、健常者との間に有意差を認めなかった。

3) 原発性甲状腺機能低下症の Myosin LCI 値と CK 値とは正相関 ( $r=0.684$ ,  $p<0.001$ ) した。

本論文の要旨は第 24 回日本核医学会近畿地方会において発表した。本研究の一部は神戸市立中央市民病院医学振興事業研究補助金によった。本研究にご協力いただいた真弓こずえさんに感謝いたします。

### 文 献

- 1) Trahem CA, Gere JB, Krauth GH, et al: Clinical assessment of serum myosin light chains in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Amer J Cardiol* **41**: 641-645, 1978
- 2) Isobe M, Nagai R, Ueda S, et al: Quantitative relationship between left ventricular function and serum cardiac myosin light chain I levels after coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **76**: 1251-1261, 1987
- 3) 矢崎義雄, 永井良三: 心筋梗塞の生化学的診断法。呼と循 **28**: 1348-1357, 1980
- 4) 永井良三, 矢崎義雄, 小坂樹徳: ラジオイムノアッセイによる血中ヒト心筋ミオシン軽鎖 I の測定および急性心筋梗塞症におけるその臨床的意義。日内会誌 **70**: 1098-1104, 1981
- 5) 高久史麿, 矢崎義雄, 永井良三, 他: モノクローナル抗体を用いた心筋ミオシン軽鎖 I の測定キット (ミオシン LI キット「ヤマサ」) の開発と急性心筋梗塞症におけるその臨床的意義。最新医学 **44**: 1708-1719, 1989
- 6) Zondek H: Das Myxödemherz. *Muenchen Med Wochenschr* **65**: 1180, 1918
- 7) Norris FH, Panner BJ: Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical and ultrastructural observations. *Arch Neurol (Chicago)* **14**: 574-589, 1966
- 8) 池窪勝治, 日野 恵, 伊藤秀臣, 他:  $^{131}\text{I}$  全身シンチグラフィによる甲状腺分化癌転移巣の早期診断と  $^{131}\text{I}$  治療。核医学 **28**: 247-259, 1991
- 9) Walton SJ: Disorders of voluntary muscle. 5th ed., Churchill Livingstone, The Bath Press, Avon, 1988, p. 328
- 10) Khaleeli AA, Griffith DG, Edwards RHT: The clinical presentation of hypothyroid myopathy and its relationship to abnormalities in structure and function of skeletal muscle. *Clinical Endocrinol* **19**: 365-376, 1983
- 11) Fleisher GA, McConahey WM, Pankow M: Serum creatine kinase, lactic dehydrogenase, and glutamic-oxalacetic transaminase in thyroid diseases and pregnancy. *Mayo Clinic Proc* **40**: 300-311, 1965