

甲状腺機能亢進症に合併した周期性四肢麻痺の研究

第二編 生化学的研究

昭和42年8月1日 受付

信州大学医学部丸田外科教室

大 矢 清

Studies on Periodic Paralysis Associated with Hyperthyroidism

Part II Biochemical Studies

Kiyoshi Ohya

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

緒 言

甲状腺機能亢進症に合併した周期性四肢麻痺の発生機序については、麻痺発作時に低カリウム血症がみられることから、低カリウム血症がその原因の一つとして挙げられている。しかし麻痺発作時に血清カリウム値が増加するもの^①、変化しないもの^②等も報告され、また発作時血清カリウム値が減少している場合でも発作の軽重と低カリウム血症の程度との間には必ずしも平行関係がない^③ので、麻痺発作の発生機序はなお不明というべきである。

著者は第一編において甲状腺機能亢進症に合併した周期性四肢麻痺の臨床的研究成績を述べたが、本編においては筋肉のエネルギー代謝と関係のある血清クレアチン、尿中クレアチン、尿中クレアチニン、血清 Creatine phosphokinase (以下CPK) 活性値を測定し、さらに血清カリウム、血清無機リンをも測定して周期性四肢麻痺の発生機序に関して二三の知見を得たので報告する。

I 研究方法

丸田外科に入院した未治療の甲状腺機能亢進症の周期性四肢麻痺合併例5例(全例男性)、非合併例17例(男性7例、女性10例)及び対照として健康人について研究を行なった。

血清クレアチン、尿中クレアチン、尿中クレアチニンの測定は Folin-Wu の法^④で行なつた。早朝空腹時に採血し血清を分離して測定に供し、尿は24時間尿の一部を用い、24時間尿中総排泄量を算出した。周期性四肢麻痺誘発試験時の採尿法については後に述べる。

血清CPK活性値は、江橋のシステイン(+)法^⑤を用いた。採血は早朝空腹時に行ない、血清を分離して氷室に保存し、24時間以内に測定した。

周期性四肢麻痺の誘発試験にはすべて男性を材料とし、40%ブドウ糖500ccを肘静脈より30分以内に点滴静注する方法によつた。まず誘発試験1時間前に完全に排尿させたのち、試験直前に採尿、採血を行ない、これを誘発試験前値とし、以後点滴終了直後の麻痺初期、ついで麻痺極期、不完全緩解期、完全緩解期においてそれぞれ採血並びにカテーテルによる採尿を行ない、採尿から採尿までの時間を測定して尿中クレアチン及び尿中クレアチニン排泄量を mg/min で算出した。また対照例及び甲状腺機能亢進症の周期性四肢麻痺非合併例については、上述の如く誘発試験前値を出し、点滴終了後10分(周期性四肢麻痺合併例の麻痺初期に相当)、それ以後は30分間隔で採血、採尿を行ない、麻痺合併例の麻痺極期、不完全緩解期、完全緩解期に相当するものとみなした。Jaffe 反応阻害物質となるブドウ糖は、測定時に阻害濃度以下であることを確認した。

血清カリウムは Flame spectrophotometry により測定した。

血清無機リンは Fiske-SabbaRow 法^⑥を用いた。

II 成 績

A 治療による血清クレアチン、尿中クレアチン、尿中クレアチニンの変動

1. 血清クレアチン 対照例の血清クレアチン値は表1に示す如く、男性では $0.23 \sim 1.04 mg/dl$ 、平均 $0.53 mg/dl$ で、女性では $0.09 \sim 0.91 mg/dl$ 、平均 $0.61 mg/dl$ である。

治療前の周期性四肢麻痺合併例では表2、図1、図2の如く、 $0.52 \sim 0.87 mg/dl$ 、平均 $0.67 mg/dl$ で、非合併例の男性では $0.26 \sim 0.93 mg/dl$ 、平均 $0.57 mg/dl$ で、女性では $0.12 \sim 0.86 mg/dl$ 、平均 $0.58 mg/dl$ である。以上の如く治療前の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併

表1 対照例の血清クレアチン値

	性	年齢	血清クレアチン値 mg/dl
1	♂	27	0.23
2	♂	29	0.34
3	♂	31	0.41
4	♂	32	0.42
5	♂	33	0.46
6	♂	38	0.53
7	♂	14	0.58
8	♂	27	0.58
9	♂	31	0.60
10	♂	29	0.64
11	♂	32	1.04
平均			0.53
1	♀	20	0.09
2	♀	23	0.30
3	♀	35	0.58
4	♀	18	0.61
5	♀	24	0.68
6	♀	28	0.85
7	♀	32	0.86
8	♀	19	0.91
平均			0.61

図1 血清クレアチン値 (男性)

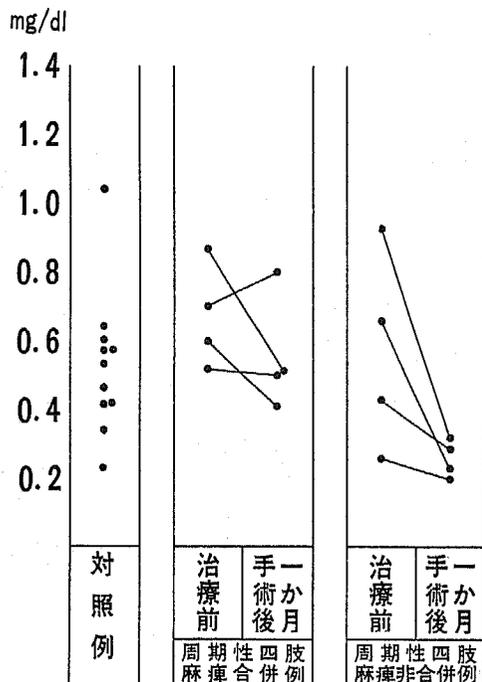
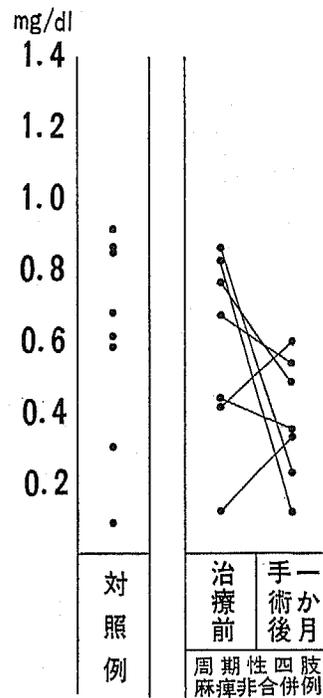


表2 甲状腺機能亢進症の血清クレアチン値

	性	年齢	血清クレアチン値 mg/dl		
			治療前	術後1ヵ月	
周期性四肢麻痺合併例	1	♂	25	0.52	0.50
	2	♂	32	0.60	0.41
	3	♂	37	0.70	0.80
	4	♂	28	0.87	0.51
平均			0.67	0.56	
周期性四肢麻痺非合併例	1	♂	37	0.26	0.20
	2	♂	45	0.43	0.29
	3	♂	67	0.66	0.23
	4	♂	32	0.93	0.32
	平均			0.57	0.26
	1	♀	44	0.12	0.34
	2	♀	48	0.41	0.60
3	♀	16	0.44	0.35	
4	♀	37	0.67	0.54	
5	♀	27	0.76	0.49	
6	♀	36	0.82	0.11	
7	♀	25	0.86	0.23	
平均			0.58	0.38	

図2 血清クレアチン値 (女性)



例は正常値を示す。

手術後1カ月の周期性四肢麻痺合併例の血清クレアチン値は0.41~0.80mg/dl, 平均0.56mg/dlで, 治療前の値に比べて多少の変動はあるが, いずれも正常範囲内にある。また非合併例の男性は0.20~0.32mg/dl, 平均0.26mg/dl, 女性は0.11~0.60mg/dl, 平均0.38mg/dlでいずれも正常範囲内の変動である。

2. 尿中クレアチン 対照例の尿中クレアチン排泄量は表3の如く, 男性では0~0.09g/24h, 平均0.03g/24h, 女性では0~0.26g/24h, 平均0.12g/24h, である。

治療前の周期性四肢麻痺合併例では表4, 図3, 図4の如く, 0.08~0.75g/24h, 平均0.37g/24hで高値を示している。非合併例では男性0.04~0.88g/24h, 平均0.37g/24h, 女性0.06~0.95g/24h, 平均0.54g/24hで, 男女共に高値を示している。

手術後1カ月の周期性四肢麻痺合併例では0~0.11g/24h, 平均0.06g/24h, 非合併例では男性0.01~0.09g/24h, 平均0.05g/24h, 女性0.01~0.27g/24h, 平均0.07g/24hであつて, 周期性四肢麻痺合併例では治療により発作の消失する頃には尿中クレアチン排泄量は正常値となり, また非合併例でも治療後には男女共に正常値を示している。

3. 尿中クレアチニン 対照例の尿中クレアチニン排泄量は表5の如く, 男性では0.72~1.80g/24h, 平均1.14g/24h, 女性では0.25~1.22g/24h, 平均0.83g/24hである。

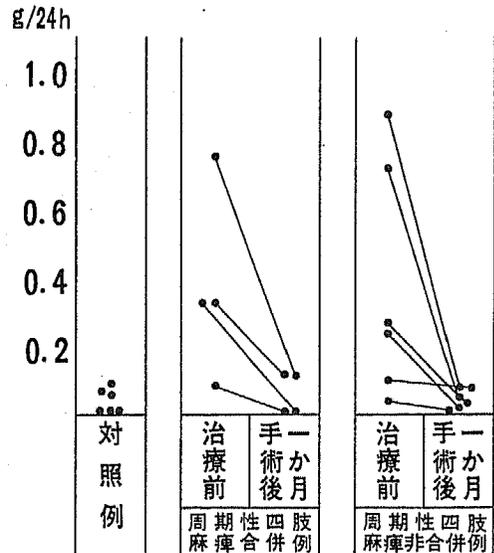
表3 対照例の尿中クレアチン排泄量

	性	年齢	尿中クレアチン排泄量 g/24h
1	♂	29	0
2	♂	31	0
3	♂	35	0
4	♂	26	0.05
5	♂	30	0.06
6	♂	32	0.09
平均			0.03
1	♀	35	0
2	♀	32	0.03
3	♀	21	0.07
4	♀	42	0.10
5	♀	21	0.19
6	♀	32	0.22
7	♀	28	0.26
平均			0.12

表4 甲状腺機能亢進症の尿中クレアチン排泄量

	性	年齢	尿中クレアチン排泄量 g/24h		
			治療前	術後1カ月	
周期性四肢麻痺合併例	1	♂	28	0.08	0
	2	♂	32	0.33	0
	3	♂	25	0.33	0.11
	4	♂	37	0.75	0.11
	平均			0.37	0.06
周期性四肢麻痺非合併例	1	♂	36	0.04	0.01
	2	♂	67	0.10	0.09
	3	♂	32	0.24	0.02
	4	♂	45	0.26	0.02
	5	♂	19	0.71	0.05
	6	♂	37	0.88	0.08
平均			0.37	0.05	
周期性四肢麻痺非合併例	1	♀	36	0.06	0.03
	2	♀	44	0.22	0.01
	3	♀	16	0.37	0.04
	4	♀	48	0.57	0.27
	5	♀	37	0.72	0.05
	6	♀	25	0.88	0.04
	7	♀	27	0.95	0.07
平均			0.54	0.07	

図3 尿中クレアチン排泄量 (男性)



治療前の周期性四肢麻痺合併例では表6, 図5, 図6の如く, 0.19~1.53g/24h, 平均0.76g/24hで, 非合併例では男性0.11~1.20g/24h, 平均0.72g/24h,

図4 尿中クレアチン排泄量 (女性)

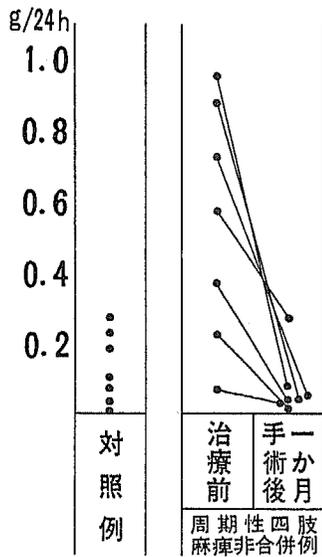


表5 対照例の尿中クレアチン排泄量

	性	年令	尿中クレアチン排泄量 g/24h
1	♂	30	0.72
2	♂	26	0.85
3	♂	32	0.92
4	♂	31	1.10
5	♂	29	1.46
6	♂	35	1.80
平均			1.14
1	♀	35	0.25
2	♀	28	0.48
3	♀	42	0.75
4	♀	32	0.96
5	♀	32	0.97
6	♀	21	1.16
7	♀	21	1.22
平均			0.83

女性 0.50~1.12 g/24h, 平均 0.70 g/24h である。すなわち周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の男性では対照例(男性)に比べてやや減少しているが、非合併例の女性では対照例(女性)と差はなく正常値を示している。

手術後1ヵ月の周期性四肢麻痺合併例では 0.97~1.62 g/24h, 平均 1.39 g/24h, 非合併例では男性 0.31~1.74 g/24h, 平均 1.17 g/24h, 女性 0.58~

表6 甲状腺機能亢進症の尿中クレアチニン排泄量

	性	年令	尿中クレアチニン排泄量 g/24h	
			治療前	術後1ヵ月
			周期性四肢麻痺合併例	
1	♂	37	0.19	1.62
2	♂	25	0.62	0.97
3	♂	28	0.68	1.47
4	♂	32	1.53	1.50
平均			0.76	1.39
周期性四肢麻痺非合併例				
1	♂	37	0.11	1.14
2	♂	36	0.21	0.31
3	♂	32	0.60	1.13
4	♂	45	1.07	1.20
5	♂	19	1.13	1.52
6	♂	67	1.20	1.74
平均			0.72	1.17
1	♀	37	0.50	0.71
2	♀	27	0.51	0.80
3	♀	16	0.53	0.93
4	♀	44	0.61	0.58
5	♀	25	0.68	1.25
6	♀	48	0.98	1.25
7	♀	36	1.12	1.33
平均			0.70	0.98

図5 尿中クレアチン排泄量 (男性)

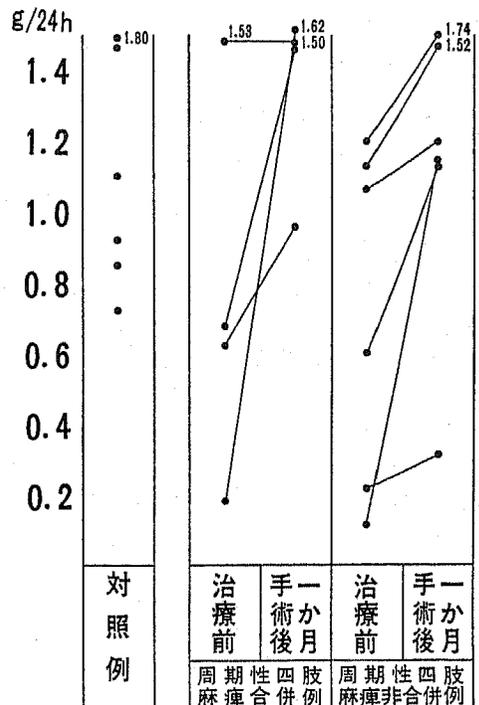
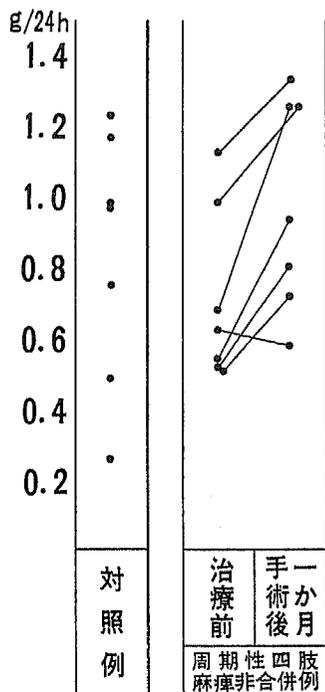


図 6 尿中クレアチニン排泄量 (女性)



1.33 g/24h, 平均 0.98 g/24h であつて, 周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の男性における手術後1カ月の値は, 治療前の値より増加して正常値を示している。非合併例の女性においてもわずかに増加する傾向を認めるが, 正常範囲内の変動である。

B 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清クレアチン, 尿中クレアチン, 尿中クレアチニンの変動

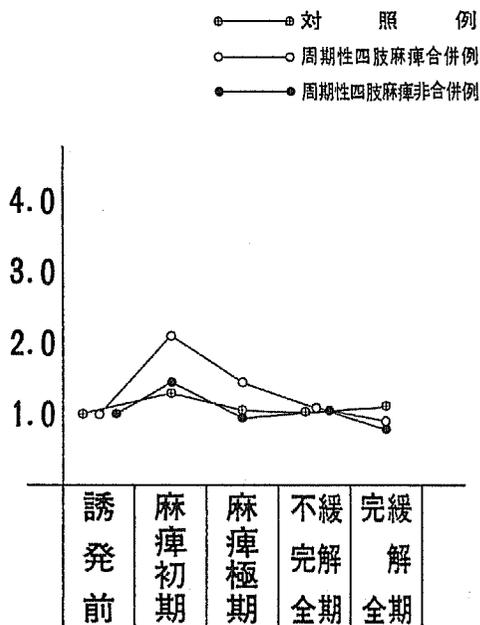
1. 血清クレアチン 対照例, 周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の誘発試験時の血清クレアチン値 (mg/dL) は表7の如くである。各群の各麻痺期の平均値を誘発前の平均値に対する変動率を以つて示すと図7の如くで, 麻痺初期の対照例では1.33, 周期性四肢麻痺合併例では2.11, 非合併例では1.41である。ついで麻痺極期の対照例では1.16, 周期性四肢麻痺合併例では1.46, 非合併例では0.98である。すなわち周期性四肢麻痺合併例では麻痺初期に血清クレアチン値の著明な増加を示すが, 非合併例では対照例に比べて殆んど差がない。

2. 尿中クレアチン 対照例, 周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の誘発試験時の尿中クレアチン排泄量 (mg/min.) は表8の如くである。各群の各麻痺期の平均値を誘発前の平均値に対する変動率を以つて示す

表 7 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清クレアチン値

		誘発前	麻痺初期	麻痺極期	不緩完全期	完緩解全期
対照例	1	0.57	0.88	0.47	0.52	0.78
	2	0.78	0.76	1.10	0.73	0.70
	3	0.74	1.14	0.86	0.86	0.84
	平均	0.70	0.93	0.81	0.73	0.77
周期性四肢麻痺合併例	1	0.87	1.45	1.04	0.89	0.74
	2	0.50	0.95	0.73	0.51	0.50
	3	0.71	2.91	1.93	1.00	0.84
	4	0.81	1.27	0.81	0.90	0.58
	5	0.62	1.01	0.72	0.66	0.60
平均	0.72	1.52	1.05	0.79	0.65	
周期性四肢麻痺非合併例	1	0.93	1.09	1.03	0.85	0.85
	2	1.98	2.19	1.94	1.76	1.87
	3	0.60	0.75	0.75	0.60	0.24
	4	1.54	1.67	1.25	1.54	1.43
	平均	1.01	1.42	0.99	1.15	0.88

図 7 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清クレアチン

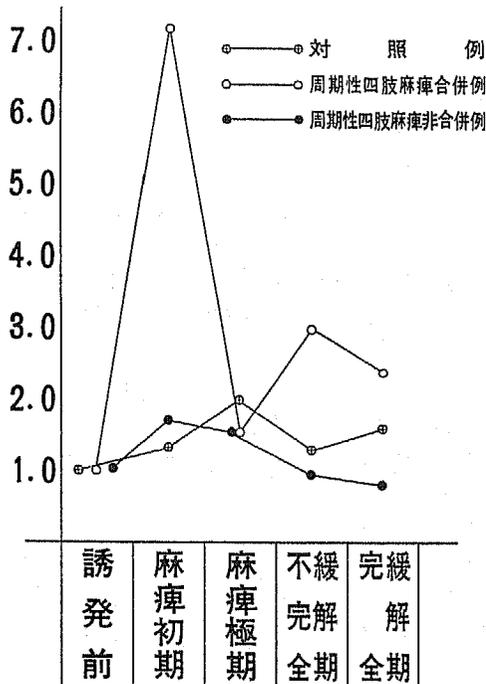


と図8の如くで, 麻痺初期の対照例では1.31, 周期性四肢麻痺合併例では7.28, 非合併例では1.73である。

表 8 周期性四肢麻痺誘発試験時の尿中クレアチン値

		誘発前	麻痺初期	麻痺極期	不緩完全期	完緩解全期
		mg/min	mg/min	mg/min	mg/min	mg/min
対 照 例	1	0.09	0.23	0.21	0.10	0.13
	2	0.16	0.11	0.46	0.30	0.33
	3	0.06	0.16	0.10	0.11	0.18
	平均	0.13	0.17	0.26	0.17	0.21
周期性四肢麻痺合併例	1	0.10	0.54	0.11	0.11	0.09
	2	0.09	0.84	0.11	0.75	0.81
	3	0.22	1.69	0.43	0.39	0.13
	平均	0.14	1.02	0.22	0.42	0.34
周期性四肢麻痺非合併例	1	0.29	0.61	1.28	0.54	0.47
	2	1.61	1.85	1.21	1.30	1.20
	3	0.23	1.00	0.44	0.37	0.15
	4	0.36	0.81	0.86	0.27	0.13
平均	0.62	1.07	0.95	0.60	0.49	

図 8 周期性四肢麻痺誘発試験時の尿中クレアチン



ついで麻痺極期の対照例では2.0, 周期性四肢麻痺合併例では1.57, 非合併例では1.53である。すなわち周期性四肢麻痺合併例では麻痺初期に尿中クレアチン排

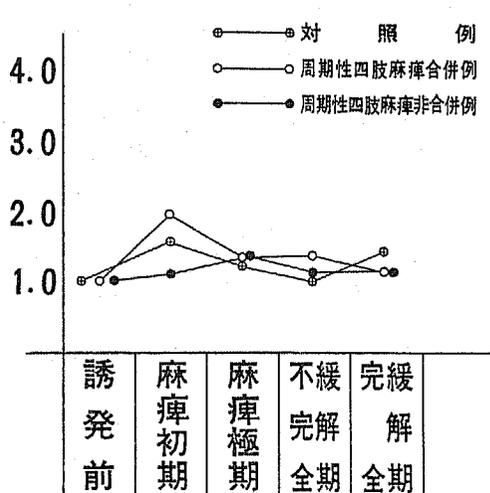
泄量の著明な増加を示し、麻痺極期にはむしろ減少し、その後多少の変動を示す。しかし非合併例の変動は対照例と比べ殆んど差がない。

3. 尿中クレアチニン 対照例, 周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の誘発試験時の尿中クレアチニン排泄量 (mg/min.) は表9の如くである。各群の各麻痺期の平均値を誘発前の平均値に対する変動率を以て示すと図9の如くで、麻痺初期の対照例では1.58, 周

表 9 周期性四肢麻痺誘発試験時の尿中クレアチニン値

		誘発前	麻痺初期	麻痺極期	不緩完全期	完緩解全期
		mg/min	mg/min	mg/min	mg/min	mg/min
対 照 例	1	1.66	3.17	2.23	2.43	2.71
	2	2.22	3.48	3.01	1.37	3.23
	3	1.52	1.86	1.76	1.70	1.75
	平均	1.80	2.84	2.33	1.80	2.56
周期性四肢麻痺合併例	1	0.97	1.00	0.94	0.92	0.87
	2	2.30	3.65	2.96	2.91	3.01
	3	0.87	3.40	1.73	1.97	1.03
	平均	1.38	2.68	1.88	1.93	1.64
周期性四肢麻痺非合併例	1	1.16	1.02	2.27	1.04	1.75
	2	1.77	1.21	0.75	1.65	1.31
	3	0.47	1.85	0.91	1.56	1.15
	4	0.93	0.72	0.86	0.81	0.78
平均	1.08	1.20	1.50	1.27	1.25	

図 9 周期性四肢麻痺誘発試験時の尿中クレアチニン



期性四肢麻痺合併例では1.94, 非合併例では1.11である。麻痺極期の対照例では1.29, 周期性四肢麻痺合併例では1.36, 非合併例では1.39である。すなわち麻痺初期の尿中クレアチニン排泄量の増加は尿中クレアチニン排泄量程著明ではなく, 対照例, 周期性四肢麻痺合併例, 非合併例の3者の間に殆んど差がない。

C 治療による血清C P K活性の変動

対照例の男性におけるC P K活性は表10の如く, 6.0~13.0単位, 平均10.6単位で, 女性は7.1~14.8, 単位, 平均11.0単位である。

表10 対照例の血清C P K活性値

	性	年令	血清C P K活性値 単位
1	♂	34	6.0
2	♂	29	9.0
3	♂	31	10.0
4	♂	32	10.0
5	♂	34	12.9
6	♂	30	13.0
7	♂	30	13.0
平均			10.6
1	♀	20	7.1
2	♀	20	8.2
3	♀	20	8.2
4	♀	21	8.6
5	♀	21	10.8
6	♀	21	13.0
7	♀	31	14.0
8	♀	25	14.5
9	♀	30	14.8
平均			11.0

周期性四肢麻痺合併例の治療前の値は表11の如く, 2.4~4.2単位, 平均3.4単位, 非合併例の男性では8.3~15.0単位, 平均10.8単位, 女性では1.2~9.7単位, 平均4.8単位である。すなわち治療前の周期性四肢麻痺合併例の血清C P K活性は低値を示し, 非合併例の女性も低値を示すが, 非合併例の男性は正常値を示している。

手術後1カ月の周期性四肢麻痺合併例の血清C P K活性は9.4~17.3単位, 平均12.3単位, また非合併例の男性では9.0~14.5単位, 平均11.3単位, 女性では5.3~16.5単位, 平均10.1単位であつて, 治療前には低値を示した周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の女

性のC P K活性は手術後1ヵ月には正常値を示している。

表11 甲状腺機能亢進症の血清C P K活性値

	性	年令	血清C P K活性値		
			治療前	術後1ヵ月	
単位					
周 期 性 合 併 例	1	♂	25	2.4	17.3
	2	♂	32	3.3	10.0
	3	♂	28	3.5	9.4
	4	♂	37	4.2	12.5
平均			3.4	12.3	
周 期 性 四 肢 麻 痺 非 合 併 例	1	♂	36	8.3	10.1
	2	♂	37	8.4	10.5
	3	♂	32	9.0	13.0
	4	♂	45	10.5	9.0
	5	♂	67	13.5	10.8
	6	♂	19	15.0	14.5
平均			10.8	11.3	
周 期 性 四 肢 麻 痺 非 合 併 例	1	♀	16	1.2	7.8
	2	♀	32	2.0	11.3
	3	♀	36	3.5	6.4
	4	♀	37	3.5	5.3
	5	♀	29	4.1	9.6
	6	♀	27	5.5	16.5
	7	♀	44	6.0	9.4
	8	♀	25	7.5	13.8
	9	♀	48	9.7	10.4
平均			4.8	10.1	

D 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清カリウム, 血清無機リンの変動

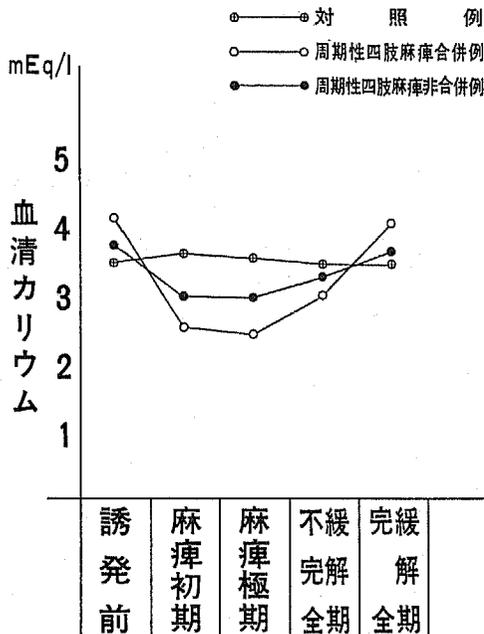
1. 血清カリウム 誘発前の値は表12の如くで, 対照例, 周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の各群の各麻痺期の平均値を図示すると図10の如く, 周期性四肢麻痺合併例の血清カリウム値は麻痺初期から明らかに減少し, 麻痺の緩解と共に誘発前値に戻る。非合併例においても血清カリウム値の減少を来すが, その変動は周期性四肢麻痺合併例に比べてやや軽度である。一方対照例では全経過を通じて血清カリウムの変動はみられない。

2. 血清無機リン 誘発前の値は表13の如くで, 対照例, 周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の各群の各麻痺期の平均値を図示すると図11の如く, 周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の血清無機リン値はともに麻痺初期より同程度に減少し, 麻痺の緩解と共に誘発

表12 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清カリウム値

対照例	1	誘発前	麻痺初期	麻痺極期	不緩完全期	完緩解全期
		mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
	1	3.5	3.6	3.5	3.3	3.3
	2	3.4	3.5	3.5	3.5	3.5
	3	3.5	3.6	3.5	3.3	3.3
平均		3.5	3.6	3.5	3.4	3.4
周期性四肢麻痺合併例	1	3.7	2.5	2.3	2.4	3.5
	2	4.1	2.3	2.3	3.0	4.5
	3	4.1	2.8	2.0	3.6	4.3
	4	4.7	2.4	2.4	3.2	4.1
	5	3.8	2.7	3.0	2.7	3.6
	平均		4.1	2.5	2.4	3.0
周期性四肢麻痺非合併例	1	3.8	3.1	2.7	2.9	3.6
	2	3.8	2.9	3.0	3.8	3.8
	3	3.6	2.4	2.7	3.2	3.6
	4	3.7	3.3	3.5	3.2	3.4
	平均		3.7	2.9	2.9	3.3

図10 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清カリウム

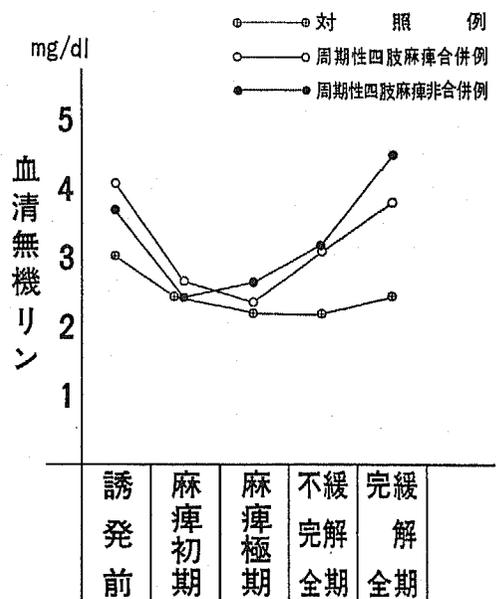


前値に戻る。対照例においても減少の傾向が認められる。

表13 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清無機リン値

対照例	1	誘発前	麻痺初期	麻痺極期	不緩完全期	完緩解全期
		mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
	1	3.2	2.4	2.1	2.1	2.3
	2	2.6	2.4	2.4	2.4	2.5
	3	3.2	2.4	2.1	2.1	2.3
平均		3.0	2.4	2.2	2.2	2.4
周期性四肢麻痺合併例	1	4.6	2.8	2.4	2.9	4.6
	2	4.3	2.3	2.2	2.9	3.7
	3	4.0	3.6	3.2	4.7	3.9
	4	4.0	2.7	2.3	2.5	3.5
	5	3.1	2.0	1.8	2.5	3.6
	平均		4.0	2.7	2.4	3.1
周期性四肢麻痺非合併例	1	3.8	2.7	2.2	2.8	4.9
	2	3.4	2.3	2.9	4.0	4.9
	3	3.6	2.2	3.2	3.6	5.6
	4	4.0	2.4	2.4	2.3	2.9
	平均		3.7	2.4	2.7	3.2

図11 周期性四肢麻痺誘発試験時の血清無機リン

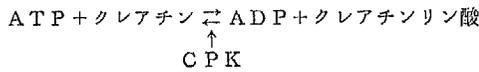


III 考 按

甲状腺機能亢進症は普通多少とも筋力の減退や萎縮を伴っており、その発生機序についてはクレアチン代

謝の異常が関与していると考えられている。又周期性四肢麻痺の発生機序についてもクレアチン代謝並びに塩類代謝の両面から論じられている。

クレアチン代謝については次の如く考えられている。すなわちまず腎でグリシンとアルギニンからグリオコチアミンが生合成され、それが肝においてメチル基の附加によりクレアチンが生合成される^①。クレアチンは肝より流血中に現われて筋肉に摂取され、筋肉内で下記の式の如くATPの高エネルギーリン酸基



をうけ、C P Kの触媒作用によつてクレアチンリン酸となつてエネルギーを貯蔵し、ATPと平衡を保つている^②。筋収縮に際してはATPが失われるが、これを補うためにクレアチンリン酸はリン酸基をADPに与えてATPをつくると共に自身はクレアチンとなる。またクレアチンリン酸の一部はクレアチニンとなり、すみやかに尿中に排泄されるが^③、その量は個人により一定である^④。一方クレアチンは成人男性では尿中に排泄されることは少ないが、成人女性では間歇的に、小児では常時尿中に排泄される。しかし、その量は痕跡程度にすぎない^⑤。ところがSchaffer^⑥がパセドウ氏病にクレアチン尿が出ることを報告して以来、甲状腺機能とクレアチン尿との関係について多くの研究がなされた^{⑦⑧⑨⑩}。中でも甲状腺機能亢進症にみられる筋力の減退や萎縮とクレアチン代謝との因果関係については諸説がある。すなわち甲状腺機能亢進症における筋力減退や萎縮とクレアチン代謝障害とは密接な関係があると主張する説^{⑪⑫}、直接的な関係はないとする説^{⑬⑭⑮⑯}、或いはC P Kが筋肉内より血清中へ流出することがThyrotoxic myopathyの原因の一つであるとする説^⑰等の様々な学説が説えられている。一方甲状腺ホルモンがクレアチン代謝に及ぼす影響についても次の事実が観察されている。すなわち小児ではクレアチン尿は普通にみられるが、甲状腺機能低下症の小児ではクレアチン尿は検出されない。しかしこれに甲状腺ホルモンを投与すると急速にクレアチン尿が出現する^⑱。また動物実験において筋肉内クレアチン、クレアチンリン酸含有量は甲状腺切除後に増加し、甲状腺ホルモン投与後に減少することが実証された^⑲。また甲状腺機能亢進症におけるクレアチン尿の発生機序については、クレアチンの筋細胞内への摂取が障害されているか、或いは筋肉内におけるクレアチンの利用が障害されているためであろうと考えられている^{⑳㉑}。

以上の如く甲状腺機能とクレアチン代謝とは密接な関係があり、かつ甲状腺機能亢進症における筋力の減退や萎縮はクレアチン代謝障害となんらかの関係を有する如く推測される。しかしながら周期性四肢麻痺合併例におけるクレアチン代謝の研究はすくないので著者はこの点を追求した。

既に第一編で述べた如く、周期性四肢麻痺合併例でも非合併例でも、握力及び下肢挙上時間は甲状腺中毒症状の恢復と共に増加する。一方本編における成績にみる如く、治療前の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例における血清クレアチン値は正常値を示し、治療によつても特に変化を示さないが、尿中クレアチン排泄量は治療前では周期性四肢麻痺合併例においても非合併例においても高値を示すが、治療後には正常値を示した。また尿中クレアチニン排泄量は治療前の周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の男性においては共にわずかな減少を示したが、治療後には正常値を示した。すなわち治療前の周期性四肢麻痺合併例及び非合併例はともにクレアチン代謝障害があるものと推測され、治療によりともに改善されることを知つた。

ところが周期性四肢麻痺合併例の麻痺発作時におけるクレアチン代謝を検討してみると、周期性四肢麻痺合併例と非合併例との間には明らかな差異を認めた。すなわち周期性四肢麻痺合併例では麻痺発作の初期に血清クレアチン値並びに尿中クレアチン排泄量が著しく増加し、対照例及び非合併例では血清クレアチン値並びに尿中クレアチン排泄量の増加は軽微であつた。ただし尿中クレアチニン排泄量は対照例、周期性四肢麻痺合併例及び非合併例のいずれにおいても著明な変動はみられなかつた。常岡^㉒は周期性四肢麻痺の麻痺発作の初期に尿中クレアチン、尿中クレアチニンの排泄量の増加をみたが、血清クレアチン値、血清クレアチニン値については一定の傾向を見出し得なかつたと報告し、山口^㉓は麻痺発作時の尿中並びに血清中のクレアチン、クレアチニン値は一定の傾向がなかつたと報告しているが、Frank^{㉔㉕}らは著者と同様の成績を報告している。著者並びにFrank^{㉔㉕}らの成績によれば麻痺発作中の血清クレアチン値並びに尿中クレアチン排泄量の増加は筋肉内のクレアチンの代謝障害によるものと解されるが、このような血清クレアチン値並びに尿中クレアチン排泄量の増加が麻痺発作の初期に著るしい点を考えると、クレアチンの代謝障害は麻痺の発現と密接な関係にあることが推測される。

C P Kは前述の如く筋肉内でATPよりクレアチンえのリン酸基授受に触媒として作用する酵素である。Graig^㉖は甲状腺機能亢進症の血清C P K活性は治療

前には低く、治療により症状の軽快と共に正常に近くと報告し、逆に古和^⑨は甲状腺機能亢進症では血清CPK活性は高値を示すと報告しているが、Griffiths^⑩らは甲状腺機能低下症では血清CPK活性は高値を示すと報告し、甲状腺機能低下症のCPK活性については統一の見解があるが、甲状腺機能亢進症のCPK活性については未だ統一の見解はない。著者の成績では治療前の周期性四肢麻痺合併例及び非合併例の女性では血清CPK活性は低く、非合併例の男性では正常値であるが、治療後には周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の女性においても共に正常値を示す様になつた。クレアチン尿はこのような血清CPK活性の低下と関係あるものと思われるが、CPK活性の正常値を示す非合併例の男性においても尿中クレアチン排泄量の増加がみられることの説明は困難である。血清CPKは筋肉に由来するものと考えられるが^{⑪⑫}、血清CPK活性と筋肉内CPK活性とが平行するという確証はない。

周期性四肢麻痺の麻痺発作時に血清カリウムの減少することが知られているが、これは血清中のカリウムが筋細胞内に移行するため^{⑬⑭}、かかる現象が麻痺発作の原因であると考えられていた。しかし最近カリウムの変動が麻痺発作の直接の原因ではなく、むしろ随伴現象にすぎないと考える者^{①②⑭}もいる。著者の成績では麻痺誘発試験時対照例の血清カリウムは減少しなかつたが、周期性四肢麻痺合併例では麻痺発作の初期から減少したが、非合併例における減少と比べ著しい差はなかつた。すなわち周期性四肢麻痺合併例の発作時にはカリウム代謝に異常のあることが推測されるが、低カリウム血症が麻痺発作の原因であるとは断定し難い。鏡目^⑮、Shishiba^⑯らは細胞内外のカリウム濃度比の程度が麻痺発作の強さと平行することを認めたが、麻痺発作の原因としてエネルギー供給系の異常も考えるべきであると主張している。

血清無機リンは麻痺発作時には減少し^⑰、尿中への排泄も減少する^⑱。McArdle^⑲は血清無機リンの減少を麻痺発作に特有なものとして主張したが、著者の成績では誘発試験時の血清無機リン値は周期性四肢麻痺合併例に限らず非合併例でも減少を示したから、必ずしも特有なものとは考えられない。血清無機リンの減少は解糖系に關与するためであつて、糖同化能の異常促進の結果であると考えべきである^⑳。

以上の如く周期性四肢麻痺合併例と非合併例とはともにクレアチン代謝障害を有するものと考えられるが、両者の間に特に差はない。しかし周期性四肢麻痺合併例の麻痺発作時には、その初期からクレアチンの

代謝障害が起り、血清クレアチン値並びに尿中クレアチン排泄量が著明に増加し、このクレアチンの代謝障害にはCPK活性の低下が關与している様である。血清カリウムと血清無機リンは周期性四肢麻痺合併例と非合併例との間に多少の差異を認めたにすぎない。

結 論

甲状腺機能亢進症に合併した周期性四肢麻痺について生化学的研究を行ない次の結論を得た。

1. 治療前の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の血清クレアチン値は正常値を示す。手術後1カ月の血清クレアチン値は減少する傾向があるが、いずれも正常範囲内の変動である。
2. 治療前の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の尿中クレアチン排泄量は高値を示し、手術後1カ月では正常値を示す。
3. 治療前の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の男性の尿中クレアチン排泄量はやや減少しているが、非合併例の女性は正常値を示す。手術後1カ月の尿中クレアチン排泄量は、周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例(男性及び女性)ともに正常値を示す。
4. 麻痺誘発試験時の周期性四肢麻痺合併例の血清クレアチン値並びに尿中クレアチン排泄量はともに麻痺初期に著しい高値を示し、その後次第に減少して誘発前値にもどる。しかし非合併例における変動は対照例と比べ殆んど差がない。
5. 麻痺誘発試験時の周期性四肢麻痺合併例の尿中クレアチン排泄量は非合併例並びに対照例と比べて差を示さない。
6. 治療前の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の女性の血清CPK活性は低値を示すが、治療後には正常値を示す。ただし非合併例の男性では治療前後において血清CPK活性は正常値を示す。
7. 麻痺誘発試験時の周期性四肢麻痺合併例の血清カリウム値は、麻痺発作の初期から減少し麻痺の緩解と共に誘発前値に戻る。非合併例でも減少するが、その程度は周期性四肢麻痺合併例と比べてわずかである。
8. 麻痺誘発試験時の周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例の血清無機リンは、麻痺初期とともに同程度に減少し、麻痺の緩解とともに誘発前値に戻る。
9. すなわち甲状腺機能亢進症の周期性四肢麻痺合併例と非合併例とはともにクレアチンの代謝障害を有するものと考えられるが、両者の間には特に差はない。しかし周期性四肢麻痺合併例の麻痺発作時にはその初期からクレアチンの代謝障害が起り、血清クレアチン

チン値並びに尿中クレアチン排泄量が著明に増加し、このクレアチンの代謝障害にはC P K活性の低下が関与するものと推測される。

血清カリウム値は対照例では全経過を通じて変動がないが、周期性四肢麻痺合併例では、麻痺初期から明らかに減少し、麻痺の緩解とともに誘発前値に恢復する。非合併例においても血清カリウム値が減少するがその変動は周期性四肢麻痺合併例に比べて軽度である。血清無機リン値は対照例においても減少の傾向が認められるが、周期性四肢麻痺合併例並びに非合併例においてはいずれも麻痺初期より軽度に減少し、麻痺の緩解とともに誘発前値に恢復する。

本論文の要旨は第38回日本内分泌学会総会において発表した。

本研究について終始御援助を頂いた本学附属病院中央検査部金井正光助教授及び野本昭三氏に深甚の謝意を表す。

文 献

- ①大菅俊明・他；日内学誌，52：954，1963
- ②Poskanzer, D. C. ; Am. J. Med., 31：328, 1961
- ③山口与市；臨床神経学，1：5，459，1961
- ④金井 泉；臨床検査法提要，PⅦ36，昭40，金原出版，東京より引用 ⑤江橋節朗；臨床酵素学，P356，昭39，朝倉書店，東京 ⑥藤井暢三；生化学実験法定量篇，P263，昭33，南山堂，東京より引用 ⑦Bloch, K. et al ; J. Biol. Chem., 138：167, 1941 ⑧Noda, L. et al ; J. Biol. Chem., 210：83, 1954 ⑨Barsook, H. et al ; J. Biol. Chem., 168：493, 1947 ⑩吉川春寿；生化学，P161, 1964，医学書院，東京 ⑪勝木司馬之助；現代診断検査法大系，神経疾患，2：390, 1962，中山書店，東京 ⑫Schaffer, P. A. ; 東北医誌，28：1, 353, 昭16より引用 ⑬Peter, J. H. et al ; J. Clin. Invest., 30：799, 1951 ⑭Thorn, G. W. ; Endocrinol., 20：628, 1936 ⑮Hed, R. et al ; J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 21：270, 1958 ⑯神 祐逸；東北医誌，28：1, 353, 昭16 ⑰Bansi, H. W. ; Erg. Inn. Med., 56：305, 1939 ⑱Shorr, E. et al ; Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 32：1340, 1935 ⑲古和久幸；日内分秘誌，41：1, 42, 昭40 ⑳Pitt-Rivers, R. et al ; The Thyroid Hormones. P76, 1959, Pergamon press, New York ㉑Wang, E. ; Acta, Med. Scand, Suppl. : 169, 1946 ㉒Zierler, K. L. ; Bull. Johns Hopkins Hosp., 89：263, 1951 ㉓Thorn, G. W.

- et al ; Am. J. Med., 1：6, 583, 1946 ㉔常岡健二・他；最新医学，13：下，2344, 昭33 ㉕山口与市；最新医学，10：上，329, 昭30 ㉖Frank, A. ; J. Clin. Invest., 30：492, 1951 ㉗石井 厚；精神誌，65：12, 1066, 1963 ㉘Graig, F. A. et al ; J. Clin. Endocr., 25：6, 723, 1965 ㉙Griffiths, P. D. ; Lancet, 1：894, 1963 ㉚Saito, M. ; Lancet, 2：252, 1963 ㉛杉田秀夫；代謝，2：7, 9, 1965 ㉜Sjövall, K. et al ; Nature, 202：701, 1964 ㉝Grob, D. et al ; Am. J. Med., 23：356, 1957 ㉞Shizume, K. et al ; Metabolism, 15：2, 138, 1966 ㉟里吉富二郎；最新医学，17：上，42, 昭37 ㊱鎮目和夫；代謝，2：7, 17, 1965 ㊲Shishiba, Y. et al ; Metabolism, 15：2, 153, 1966 ㊳Gass, H. et al ; Medicine, 27：105, 1948 ㊴McArdle, B. ; Brit. Med. Bull., 12：226, 1955 ㊵中尾 恵；日消会誌，57：上，305, 昭35

Conclusions

1. Serum creatin of both hyperthyroidism with and without periodic paralysis showed a normal level before treatment. One month after operation, serum creatin level decreased in normal range.
2. Urinary creatin excretion of both hyperthyroidism with and without periodic paralysis showed a high level before treatment. One month after operation, it showed normal level.
3. Before treatment, urinary creatinin excretion in male patients of both hyperthyroidism with and without periodic paralysis showed slightly a low level and that in female patients of hyperthyroidism without periodic paralysis showed a normal level. One month after operation, urinary creatinin excretion in both sex showed normal level.
4. Serum creatin and urinary creatin excretion of hyperthyroidism with periodic paralysis showed a remarkable high level in initial phase of paralysis by means of paralysis provoking test and gradually decreased to the level before the test. However, serum creatin and urinary creatin excretion of hyperthyroidism without periodic paralysis showed no

changes by means of paralysis provoking test.

5. Urinary creatinin excretion of hyperthyroidism with periodic paralysis showed no difference by means of paralysis provoking test compared that of hyperthyroidism without periodic paralysis.

6. Serum creatin phosphokinase (CPK) activity in male patients of hyperthyroidism with periodic paralysis was low before treatment and return back to normal level after treatment. These data were quite same as that of female patients of hyperthyroidism without periodic paralysis. However, serum CPK activity in male patients of hyperthyroidism without periodic paralysis showed a normal level before and after treatment.

7. Serum potassium of hyperthyroidism with periodic paralysis showed a low level in initial phase of paralysis by means of paralysis provoking test and restored to the level before the test in company with remission of paralysis. Serum potassium of hyperthyroidism without periodic paralysis showed slightly a low level by means of paralysis provoking test compared to that of hyperthyroidism with periodic paralysis.

8. Serum phosphate of hyperthyroidism

with and without periodic paralysis showed a decrease in initial phase of paralysis by means of paralysis provoking test and restored to the level before the test in company with the remission of paralysis.

9. It seems that there is a disorder of creatin metabolism in both hyperthyroidism with and without periodic paralysis, and there is no difference between the two. However, in the attack of paralysis of hyperthyroidism with periodic paralysis, a disorder of creatin metabolism was observed in initial phase. Namely, serum creatin and urinary creatin excretion showed a very high level in the attack of paralysis. It appears that the disorder of creatin metabolism relates to a decrease of serum CPK activity. In hyperthyroidism with periodic paralysis, serum potassium showed a significant decrease in initial phase of paralysis and restored to the level before paralysis in company with the remission of paralysis. In hyperthyroidism with and without periodic paralysis, serum phosphate showed a slight decrease in initial phase of paralysis and restored to the level before paralysis in company with the remission of paralysis.