

慢性心不全患者の心機能、
心室性不整脈と甲状腺ホル
モンとの関連

Serum thyroid hormone
levels correlate with
cardiac function and ven-
tricular tachyarrhythmia
in patients with chronic
heart failure

下山 信夫
前田 利裕
井上 年夫
丹羽 裕子
犀川 哲典

Nobuo SHIMOYAMA
Toshihiro MAEDA
Toshio INOUE
Hiroko NIWA
Tetsunori SAIKAWA

Summary

The relationship between cardiac function and serum thyroid hormone levels was investigated in 41 patients with chronic heart failure (25 men and 16 women, mean age 63.7 ± 11.1 years) and 15 normal subjects (5 men and 10 women, mean age 55.5 ± 12.2 years). Patients with apparent thyroid disease were excluded from the study. All patients were evaluated according to the New York Heart Association (NYHA) classification using echocardiography, cardiothoracic ratios, mean daily heart rates calculated from ambulatory electrocardiograms (ECG), and ventricular tachyarrhythmias greater than triplets based on either Holter or ECG monitoring. The serum free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and reverse triiodothyronine (rT3) levels were measured. Decreased FT3 levels and FT3/FT4 ratios, and increased rT3 levels were associated with worse NYHA class. FT3/FT4 was positively and rT3 was negatively correlated with echocardiographical fractional shortening. FT3 and rT3 were negatively and positively correlated with mean daily heart rates, in contrast to known hypothyroid patients. Patients with ventricular tachycardia demonstrated significantly lower serum values of FT3 and FT3/FT4, and significantly higher values of rT3. Serum thyroid hormone levels can provide a quantitative index for evaluating the severity of chronic heart failure and predicting ventricular tachycardia.

Key words

Chronic heart failure Cardiac function Average heart rate Ventricular tachyarrhythmias Thyroid hormone

大分医科大学 内科学第一
大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1 (〒879-55)

The First Department of Internal Medicine, Medical
College of Oita, Idaigaoka 1-1, Hasama-cho, Oita
879-55

Received for publication June 13, 1991; accepted October 21, 1992 (Ref. No. 38-PS88)

はじめに

飢餓, 肝硬変, 腎不全, 悪性腫瘍その他の全身性消耗性疾患において, 甲状腺自体には異常がないにもかかわらず, 血中 3, 5, 3'-triiodothyronine (T₃) が低下し, 3, 3, 5'-triiodothyronine (reverse T₃) が増加することは, 従来より指摘¹⁻³⁾されており, low T₃ syndrome, euthyroid sick syndrome と呼ばれ, 消耗性疾患の重症度と関連する^{4,5)}といわれている. 心疾患に関しても, 最近急性心筋梗塞時に重症例では low T₃ 症候群を呈することが報告⁶⁻⁸⁾されている. 慢性心不全例も心臓悪液質に代表されるような消耗性疾患を呈することがあり, low T₃ 症候群をきたすことが考えられ, low T₃ と心疾患の重症度が関連することが予想されるが, いまだ報告^{1,9)}は少ない.

われわれは, 慢性心不全患者において血中甲状腺ホルモンを測定することによって心機能の重症度を客観的に評価可能であるか否か, また予後との関連において心室性不整脈との関係の有無を検討し, 心不全患者における甲状腺ホルモンの役割を明らかにすることを試みた.

対象と方法

対象

慢性心疾患患者 41 例と正常対照者 15 例を対象とした. 慢性心不全患者は病歴上 12 ヶ月以上経過し臨床上安定している症例を対象とした.

Table 1 に示すように, 慢性心不全患者の平均年齢は 63.7±11.1 歳で, 男 25 例, 女 16 例であった. 慢性心不全患者は NYHA 心機能分類で 4 群に分類した. 心筋症 18 例, 弁膜症 13 例, 冠動脈疾患 8 例, および高血圧性心臓病 2 例であった. 臨床上明らかな原発性甲状腺疾患患者と β 遮断薬およびステロイド製剤投与中の患者は除外した. 正常対照例の平均年齢は 55.5±12.2 歳で, 男 5 例, 女 10 例であった.

方法

次の諸項目を調べ, 心機能の指標と比較検討した.

1) NYHA 心機能分類

2) 左室内径短縮率: 東芝製ソノレイヤーグラフ SSH-11A 超音波診断装置(セクタ電子スキャン方式)を用いて M モード心エコー図により左室拡張末期径と左室収縮末期径を測定し, 左室内径短縮率を求めた. ただし今回の検討では弁膜症 13 症例を除外した.

3) 心胸郭比

4) 1 日平均心拍数: Avionics 製 DCG system (DCG VII) あるいは Marquette 製 Holter 8000/T 24 時間心電図解析装置を使用し, 24 時間の総心拍数より算定. 臨床経過中または上記 24 時間心電図上 3 連発以上の心室性期外収縮を認めた症例は, 心室性頻拍を有した群を VT(+)群, 認めない群を VT(-)群とした.

5) 甲状腺ホルモン動態: 甲状腺機能検査とし

Table 1. Patient profiles and NYHA functional class

Patients	n	Sex (M/F)	Age (yrs)
Normal subjects	15	5/10	55.5±12.2
Chronic heart failure patients	41	25/16	63.7±11.1
Subgroups NYHA			
I	7	4/ 3	59.0±12.6
II	18	9/ 9	66.0± 9.7
III	9	8/ 1	64.1±12.1
IV	7	4/ 3	62.1±12.5

Patients with apparent thyroid diseases, receiving β-adrenergic blocking agents, and/or steroids were excluded from this study.

て血中 free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), reverse triiodothyronine (reverse T₃) TSH, TBG を測定した。

なお FT₃, FT₄ の測定はそれぞれアマレックス-M フリー T₃RIA キット, アマレックス-M フリー T₄RIA キット (いずれもアマシヤム薬品製) にて, reverse T₃ は reverse T₃RIA キット (二抗体法) にて, TSH は TSH IMRA キット (イムノラジオメトリック法) にて測定し, TBG は TBG RIA キット (二抗体法, 栄研化学製) を用いて測定した。

これらの正常値は, FT₃: 2.7-5.5 pg/ml, FT₄: 0.9-2.0 ng/ml, reverse T₃: 140-390 pg/ml, TSH: 0.4-3.0 μU/ml, TBG: 15.0-35.0 μg/ml である。

測定値は平均値±標準偏差で示した。統計学的検定は Student's *t*-test を用いた。

NYHA 心機能分類と甲状腺ホルモンとの関連では一元配置分散分析法を用いて検定した。また甲状腺ホルモンと駆出率および1日平均心拍数の相関係数を計算した。なお *p*<0.05 を統計学的に有意と判定した。

結 果

慢性心不全群と正常対照群の測定値の比較

Table 2 は慢性心不全群と正常対照群における FT₃, FT₃/FT₄ 比, reverse T₃ の検査結果を示す。慢性心不全群の FT₃, FT₃/FT₄ 比, reverse T₃ の平均値は, 3.07±0.98 pg/ml (mean±SD), 2.53±0.80 (×10⁻²), 383±279 pg/ml であった。対照群のそれぞれの値は 3.61±0.46 pg/ml, 3.17±0.36 (×10⁻²), 229±56 pg/ml であり, 慢性心不全群が正常対照群に比し有意に FT₃ および FT₃/FT₄ 比が低値を示し, reverse T₃ は高値を示した。FT₄, TBG および TSH には両群間に有意な差を認めなかった。

甲状腺ホルモンと慢性心不全患者の NYHA 心機能分類による検討

Fig. 1 に慢性心不全患者を NYHA 心機能分類により4群に分類し, それぞれの甲状腺ホルモン測定値を示す。慢性心不全患者の NYHA 心機能分類の重症度別におけるそれぞれの FT₃, FT₃/FT₄ 比, reverse T₃ についての検討結果を **Fig. 1** と **Table 3** にまとめた。FT₃, FT₃/FT₄ 比, reverse T₃ は I 群と II 群間では差を認めないが,

Table 2. Serum levels of thyroid hormones in normal subjects and patients with chronic heart failure

	Control	Chronic heart failure				
		All	NYHA classification			
			I	II	III	IV
No. of patients	15	41	7	18	9	7
FT ₃ (pg/ml)	3.61±0.46	3.07±0.98*	3.56±0.62	3.59±0.53	2.83±0.84	1.55±0.60
FT ₄ (ng/ml)	1.14±0.11	1.22±0.24	1.21±0.25	1.24±0.28	1.20±0.20	1.20±0.18
FT ₃ /FT ₄ ratio (×10 ⁻²)	3.17±0.36	2.53±0.80*	2.97±0.40	2.93±0.52	2.33±0.61	1.25±0.33
Reverse T ₃ (pg/ml)	229±56	383±279*	236±42	246±85	471±258	852±313
TSH (μU/ml)	1.24±0.36	1.42±0.9	1.33±0.48	1.28±1.00	1.86±0.90	1.35±0.44
TBG (μg/ml)	18.3±5.6	19.8±5.1	19.8±6.8	21.2±3.5	19.8±6.1	15.5±2.9

FT₃ levels and FT₃/FT₄ ratio were significantly lower, and reverse T₃ was higher in patients with chronic heart failure than in control subjects.

* *p*<0.05.

TSH=thyroid stimulating hormone; TBG=thyroid binding globulin.

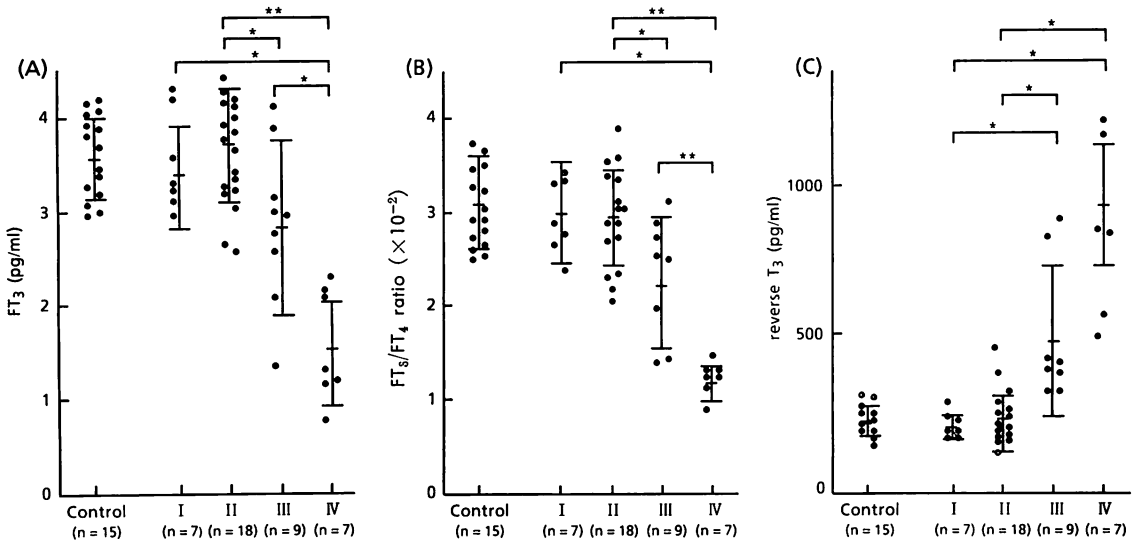


Fig. 1. Correlations between serum thyroid hormone levels and NYHA functional class.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

A=FT₃ NYHA functional class; B=FT₃/FT₄ ratio vs NYHA functional class; C=reverse T₃ vs NYHA functional class.

Table 3. Correlations between serum thyroid hormone levels and NYHA functional class

	NYHA classification			
	I (n=7)	II (n=18)	III (n=9)	IV (n=7)
FT ₃ (pg/ml)	3.56±0.62	3.59±0.53	2.83±0.84	1.55±0.60
FT ₃ /FT ₄ ratio (×10 ⁻²)	2.97±0.40	2.96±0.52	2.33±0.61	1.25±0.33
Reverse T ₃ (pg/ml)	236±42	246±85	471±258	852±313

Table 4. Correlations between serum thyroid hormone levels and clinical parameters

	FT ₃	FT ₄	FT ₃ /FT ₄ ratio	Reverse T ₃
Cardiothoracic ratio	-0.04	0.23	-0.19	0.28
Fractional shortening	0.18	-0.20	0.33*	-0.39*
Mean heart rate	-0.54**	-0.42	-0.32**	0.56*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

I 群および II 群に比し III 群および IV 群で、また III 群に比し IV 群で FT₃, FT₃/FT₄ 比が低値を示し、reverse T₃ が高値を示した。すなわち重症になるほど FT₃, FT₃/FT₄ 比が低く、

reverse T₃ が高値を示した。

甲状腺ホルモンと各種心機能指標との関連に関する検討

慢性心不全患者において、心胸郭比、心エコー

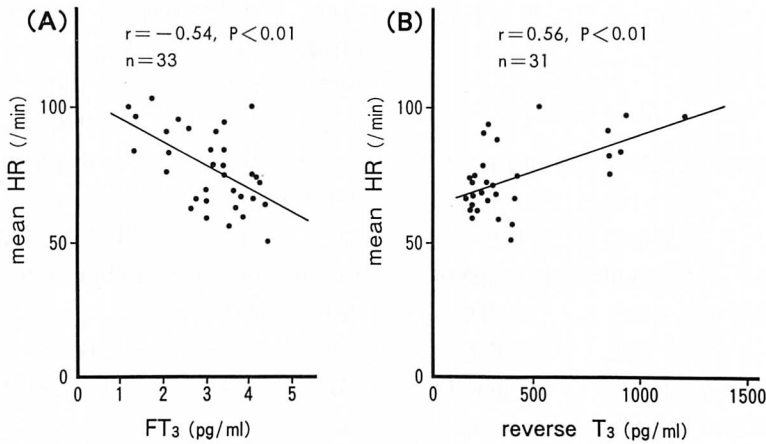


Fig. 2. Correlations between FT_3 (A) and reverse T_3 (B) and average heart rate measured by Holter monitoring.

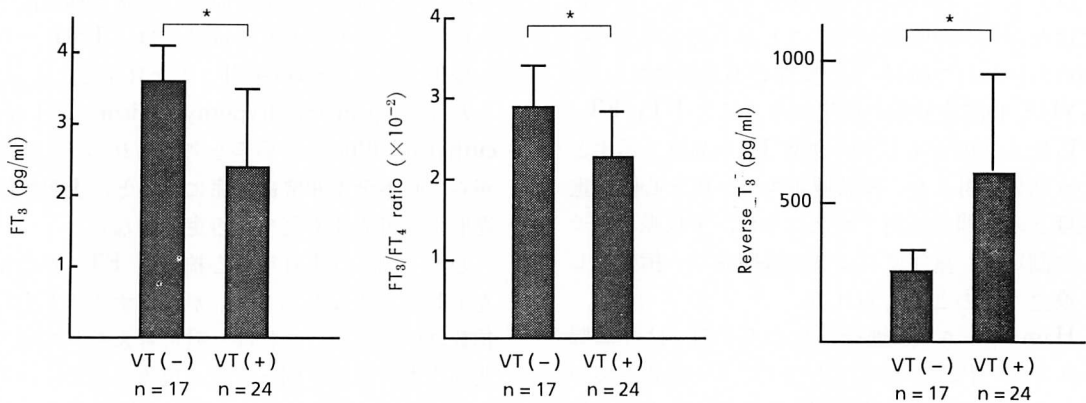


Fig. 3. Serum levels of FT_3 , FT_3/FT_4 and reverse T_3 in patients with and without ventricular tachycardia (VT).

* $p < 0.05$.

VT (+) = patients with VT; VT (-) = patients without VT.

図による左室内径短縮率および1日平均心拍数と FT_3 , FT_3/FT_4 比, reverse T_3 との単相関をTable 4に示す。

心胸郭比と甲状腺ホルモンは有意な相関を示さなかった。 FT_3/FT_4 比と左室内径短縮率は正の相関($r = 0.33$), reverse T_3 が左室内径短縮率と負の相関($r = -0.39$)を示した。

慢性心不全患者33例の1日平均心拍数と FT_3 ,

reverse T_3 との相関を検討した結果, 1日平均心拍数と FT_3 は負の相関($r = -0.54$), reverse T_3 は正の相関($r = 0.56$)を認めた(Fig. 2)。

心室頻拍(VT)の有無による甲状腺ホルモンの比較
VTを有する群での FT_3 および FT_3/FT_4 比はVT(+)
vs VT(-): 2.39 ± 1.01 vs 3.55 ± 0.55 pg/ml,
 2.39 ± 0.48 vs 2.91 ± 0.48 ($\times 10^{-2}$)と低く,
reverse T_3 はVT(+)
vs VT(-): $601 \pm$

345 vs 247±78 pg/ml と高い結果が得られた (Fig. 3).

考 察

近年, 慢性心不全時の心血管系の調節因子として種々の体液性因子が注目されるようになった. 甲状腺ホルモンは古くから心血管系に関与していることが知られており, 原発性甲状腺機能亢進症ならびに低下症が心合併症を有することは周知の事実である¹⁰⁻¹²⁾. 一方で, 最近, 甲状腺疾患ではないのに血中 FT₃ 値が低下している low T₃ 症候群ともいえる病態の存在が知られるようになり, T₃ の低値は慢性疾患例の重症度や予後を反映すると報告^{4,5,9)}され注目されるようになってきた.

以上より, 慢性心不全の病態と甲状腺ホルモンにはなんらかの関連があることが予想される. 今回のわれわれの検討では, 慢性心不全例において, NYHA 心機能分類で重症になるほど FT₃, FT₃/FT₄ 比が低値を示し reverse T₃ が高値を示すという結果が得られ, 甲状腺ホルモン値と心機能重症度との相関が証明された. 今後, 甲状腺ホルモンの測定は, 重症度および経過観察の指標として役立つものと考えられる.

Hamilton ら⁹⁾は進行した心不全例では甲状腺ホルモンの代謝が異常をきたすことを報告している. その機序として low T₃ 症候群の存在を指摘しており, FT₃/reverse T₃ 比が低値を示すほど心機能が悪化することを示し, 心不全例の予後を決めるうえで重要な指標になりうると述べている. われわれの成績では, 慢性心不全例において FT₃, FT₃/FT₄ 比が低く reverse T₃ が高いほど心機能が低下し, その機序として low T₃ 症候群を考慮しており, 同様の結論であった.

今回の成績より, 慢性心不全例では low T₃ 症候群を示し, 重症の心不全になるほど T₄ から T₃ になる過程に異常を生じ, reverse T₃ への変換が増加していると考えられる. 心不全で low T₃ 症候群が生じる機序として, 心拍出量の低下, うっ

血肝, 腎血流量の低下などが生じ, 1) 末梢組織 (肝臓, 腎臓, 筋肉など) において T₄ から T₃ に変換する酵素 (5'-脱ヨード酵素) の活性が抑制される¹³⁾. 2) 5'-脱ヨード酵素の補酵素であるグルタチオンの減少あるいは炭水化物の摂取不足, また重症疾患では, グルココルチコイドの分泌が増加して 5'-脱ヨード酵素活性が抑制される¹³⁾. 3) thyroid hormone binding inhibitor の存在^{2,14)} などの可能性が考えられている. 慢性心不全症例において, これら 3つの機序のうちいずれの関与が最も大であるかは, さらに検討を要すると思われる.

Koga ら¹⁵⁾は重症心不全患者において T₃, T₄ が低下し, TSH が上昇することを報告し, その機序として, 心不全による心拍出量の低下に伴う甲状腺への血流障害による原発性甲状腺機能低下をあげている. われわれの成績では, TSH の有意な変化はなく, reverse T₃ も上昇することから, いわゆる primary hypothyroidism ではなく, euthyroid illness の病態と考えられる. しかしながら, 心不全が非常に重症になると, 上記病態に進展する可能性も完全に否定できない.

心不全例では 1 日平均心拍数と FT₃ が逆相関を示した. すなわち FT₃ が低下するほど平均心拍数は増加した. これは一般に考えられている甲状腺疾患機能低下例とは逆の現象である.

慢性心不全時^{16,17)} および甲状腺機能低下時¹⁸⁾ には血中カテコラミンが上昇することが指摘されており, それによるものか, 心不全が重症のためなのか, 今後の検討が必要である.

従来 T₃ が低く, TSH が上昇している場合は甲状腺機能低下症と考えられているが, もし T₃ そのものが甲状腺ホルモンとして機能しているとすれば, low T₃ の状態は末梢の標的器官では TSH を上げるほどではないが, 機能低下が起きていることが考えられる. もしそうであれば, 単に low T₃ 症候群でなく, 末梢組織では hypothyroid disease であり, 心機能低下をきたすことも十分考えられる. 実際, Utiger ら¹⁹⁾は, low T₃,

normal TSH の状態でも甲状腺機能として低下していることを示唆する報告を発表している。

一般に心室性頻拍を有する症例では有さない症例に比し、その生命予後は不良とされているが、今回の検討では心室性頻拍を有する例では low T_3 , reverse T_3 の増加を認めている。Hamilton ら⁹⁾は free T_3 index/reverse T_3 ratio のみが短期の予後と関連するとしており、その一因として心室性頻拍の有無もなんらかの形で関与している可能性が考えられる。

われわれの検討では心室性頻拍を有する例では low T_3 , reverse T_3 の増加を認めた。その機序として T_3 が低く reverse T_3 が高いほど重症の心不全であるということの説明可能であるが、Fredlund ら²⁰⁾は甲状腺機能低下は心室不応期を延長させることを報告しており、low T_3 の影響も否定できない²¹⁾。

甲状腺機能低下症の心臓における病態としては次のことが考えられる。

- 1) 心筋の β 受容体量の低下およびカテコラミン含量を増加させ、心収縮力の低下をきたす^{22,23)}。
- 2) 心筋のミオシン重鎖の変化をきたす^{24,25)}。
- 3) hANP 分泌を抑制し水分貯留をきたす²⁶⁾。
- 4) 甲状腺ホルモンは末梢の循環にも関与しており、低下症においては前負荷および後負荷の増大をきたす²⁷⁾。

Low T_3 の病態は一般に、消耗性疾患の代謝を下げるという意味では生体に合目的に働くと考えられているが、今回のわれわれの検討では心不全の病態にも low T_3 の病態そのものがなんらかの関連がある可能性が示唆された。

結 語

慢性心疾患患者の血中甲状腺ホルモンを測定し、心不全の重症度、心拍数および心室性不整脈との関連について検討した。その結果、次のような結論を得た。

慢性心不全症例では、NYHA 機能分類の重症

度が増すにつれて FT_3 および FT_3/FT_4 比が低く、reverse T_3 が高値を示した。

慢性心不全症例においては、心エコー図法による左室内径短縮率との間に FT_3/FT_4 比は正の相関、reverse T_3 は負の相関を認めた。

心室頻拍を有する群では、統計学的に有意に FT_3 および FT_3/FT_4 比が低く、reverse T_3 が高値であった。

甲状腺ホルモン (FT_3 , FT_3/FT_4 比, reverse T_3) は慢性心不全の重症度を評価するうえで客観的な指標となりうる。さらに心室頻拍の有無とも関連し、予後推測因子になりうると考えられ、日常の臨床診療上有用であることが示唆された。

要 約

慢性心疾患患者 41 例を対象として、血中甲状腺ホルモンを測定し、心不全の重症度、心拍数および心室性不整脈との関連について検討した。臨床明らかな甲状腺疾患患者は除外した。

NYHA 心機能分類の重症度が増すにつれて、 FT_3 , FT_3/FT_4 比が低く、reverse T_3 が高値であった。

心エコー図法による左室内径短縮率との間に FT_3/FT_4 比は正の相関 ($r=0.33$) を、reverse T_3 は負の相関 ($r=-0.39$) を示した。

24 時間心電図による 1 日平均心拍数では、 FT_3 と負の相関 ($r=-0.54$)、reverse T_3 と正の相関 ($r=0.56$) がみられ、一般に考えられている甲状腺機能低下例とは逆の現象を呈した。また心室頻拍を有する群での FT_3 および FT_3/FT_4 比は VT(+) vs VT(-): 2.39 ± 1.01 vs 3.55 ± 0.55 pg/ml, 2.39 ± 0.48 vs $2.91 \pm 0.48 (\times 10^{-2})$ と有意に低く、reverse T_3 は VT(+) vs VT(-): 601 ± 345 vs 247 ± 78 pg/ml と高い結果が得られた。

以上より、甲状腺ホルモン (FT_3 , FT_3/FT_4 比, reverse T_3) は慢性心疾患の重症度を評価するうえで客観的な指標となるとともに、心室頻拍の有無とも関連し予後推測因子になりうると考えられ、日常の臨床診療上有用であることが示唆され

た.

文 献

- 1) Carter JN, Eastman CJ: Effect of severe illness on thyroid function. *Lancet* **II**: 971-974, 1974
- 2) Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH: Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5-triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* **41**: 1043-1049, 1975
- 3) Wartofsky L, Burman KD: Alternations in thyroid functions in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocrinol Rev* **1**: 164-217, 1982
- 4) Nomura S, Pittman CS, Chambers JB Jr, Buck MW, Shimizu T: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* **56**: 643-652, 1975
- 5) 越山裕行, 諏訪和雄, 平田和文, 仁科恭一郎, 島村淳之輔, 井上武紀, 遠藤 浩, 日下昌平, 塩見智恵, 丸尾幸恵, 森 通世: 肝硬変における甲状腺機能の検討. 倉敷中病年報 **53**: 9-15, 1984
- 6) Pedersen F, Perrild H, Rasmussen SL, Skovsted L: "Low T_3 syndrome" in acute myocardial infarction-relationship to beta-adrenergic blockade and clinical course. *Eur J Clin Pharmacol* **26**: 669-673, 1984
- 7) Bogicevic M, Stefanovic V, Filipovic B, Ciric V: Thyroid function in patients with myocardial infarction. *Acta Med Jugosl* **41**: 53-57, 1987
- 8) 大山隆子, 中井 晃, 長坂顕雄, 青野敏弘, 榎永留美, 中川ひふみ, 片岡邦孝, 大谷 享, 篠田繁博, 岩瀬克己, 野村雅則, 宮城 裕, 志賀幸夫, 上床正, 菱田仁士, 水野 康: 急性心筋梗塞における血中甲状腺ホルモンの動態. 日内分泌会誌 **63**: 19-25, 1987
- 9) Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA: Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* **16**: 91-95, 1990
- 10) 高倉 健, 犀川哲典, 米持英俊, 伊東祐信, 高木良三郎: 甲状腺ホルモンの培養心筋細胞に対する効果. 日内分泌会誌 **65**: 715-727, 1989
- 11) Amidi M, Leon DF, deGroot WJ, Kroetz FW, Leonard JJ: Effect of the thyroid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man. *Circulation* **38**: 229-239, 1968
- 12) Crowley WF, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, Myers GS, Maloof F: Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. *N Engl J Med* **296**: 1-6, 1977
- 13) 清水多恵子: 甲状腺ホルモン代謝の異常. *Medical Practice* **2**: 502-505, 1985
- 14) 田中良樹: 非甲状腺疾患における甲状腺ホルモン代謝異常に関する研究. 日内分泌会誌 **64**: 279-288, 1988
- 15) Koga H, Kaku T, Hashiba K: Primary hypothyroidism in severe chronic heart failure. *Jpn J Med* **27**: 42-48, 1988
- 16) Thomas JR, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **41**: 233-243, 1978
- 17) Hasking GJ: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* **73**: 615-621, 1986
- 18) Levey GS, Klein I: Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* **88**: 642-646, 1990
- 19) Utiger RD: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: Benefit or harm. *Am J Med* **69**: 807-810, 1980
- 20) Fredlund BO, Olsson SB: Long QT interval and ventricular-tachycardia of "torsades de pointes" type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* **213**: 231-235, 1983
- 21) Sarma JSM, Venkataraman K, Nicod P, Polikar R, Smith J, Schoenbaum MP, Singh BN: Circadian rhythmicity of rate-normalized QT interval in hypothyroidism and its significance for development of class III antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* **66**: 959-963, 1990
- 22) Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR: Assessment of the β -adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* **74**: 1290-1302, 1986
- 23) Polikar R, Kennedy B, Maisel A, Ziegler M, Smith J, Dittrich H, Nicod P: Decreased adrenergic sensitivity in patients with hypothyroidism. *J Am Coll Cardiol* **15**: 94-98, 1990
- 24) Schwartz K, Lompre AM, Bouveret P, Wisnewsky C, Whalen RG: Comparisons of rat cardiac myosins at fetal stages in young animals and in hypothyroid adults. *J Biol Chem* **257**: 14412-14418, 1982
- 25) Markham BE, Bahl JJ, Gustafson TA, Morkine E: Interaction of a protein factor within a thyroid

- hormone-sensitive region of rat α -myosin heavy chain gene. *J Biol Chem* **262**: 12856–12862, 1987
- 26) Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Nishizawa Y, Morii H, Takeda T: Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am J Med* **83**: 648–652, 1987
- 27) Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* **88**: 631–646, 1990