The effects of injections of normal saline into 15 rats were almost negligible and those of graded doses of pitressin into 50 rats showed a linear relationship between $\log^2$ response (R) and dose (D) ranged 0.2-0.8 milliunit per ml. :

$$\text{Log. R} = 1.188 + 0.83 \text{ D (p} < 0.01)$$

Assays for antidiuretic activity of the plasma of normal subjects were performed in 36 cases. The blood specimens were withdrawn from 12 normal subjects in the early morning, in the midday and in the evening, before each meal respectively. The results obtained revealed that plasma antidiuretic activity in the normal subjects was quite slight in the early morning, while significantly increased in the midday and tended to decrease in the evening.

Parathyroid Function in Hyperthyroidism

By

Takuo FUJITA, Jun ISHII, Kazuo SHIZUME and Akito NOGUCHI

Prof. Okinaka's Clinic, University of Tokyo School of Medicine and Noguchi Hospital, Beppu, Japan

Increased calcium and phosphorus excretion as well as decalcification of the skeletal system in hyperthyroidism is similar to hyperparathyroidism and osteitis fibrosa generalisata in some aspects. Calcium tolerance test described by Howard et al was carried out on 8 hyperthyroid and 10 normal subjects. "Parathyroid Index" was calculated from the results. Abnormal response to hypercalcemia was consistently found in hyperthyroidism. "Parathyroid Index" in hyperthyroidism was 1.16 in average, while that in euthyroid subjects was 3.05. Serum phosphorus appeared to be slightly elevated in hyperthyroid subjects.

Metabolic changes in hyperthyroidism and hyperparathyroidism are different in several aspects, but certain functional relationship seems to exist between thyroid and parathyroids.

Urinary Content of Ketone Bodies and its Significance in the Management of Diabetes Mellitus

I. Urinary Excretion of Ketone Bodies and its Relation to Types and Complications in Diabetes Mellitus

By

Takeshi MORIWAKI

From the First Department of Medicine, Osaka University Medical School

(Director : Prof. T. Yoshida)

Although it is well known that there is a tendency to ketosis in diabetes mellitus, laboratory examination of urinary ketone bodies has been clinically used chiefly to detect manifest ketosis.

In Japan, qualitative test for ketone bodies is usually negative in diabetics except in those with acute complications and diabetic coma is rarely encountered. However, late complications are frequently seen

甲状腺機能亢進時に於ける副甲状腺機能に就て

東京大学中内科

藤田 拓男, 石井 淳, 鎮目 和夫

別府野口病院

野 口 秋 人

甲状腺機能亢進時には、カルシウム及び磷の排泄が増加し^{1,2)}、又骨系統に於いて種々の程度に脱灰が起る事が観察されている³⁻¹¹⁾。このカルシウム及び磷の排泄は、外科的又は抗甲状腺剤に依る治療によつて正常にもどる事が知られている^{2,12)}。骨組織のカルシウム含量は、甲状腺機能亢進の臨床例に於いても、甲状腺ホルモンを与えた動物に於いても減少している¹³⁻¹⁵⁾。Aub 等¹⁾は、甲状腺機能亢進に伴う脱灰は、骨疎鬆症であり、甲状腺ホルモンの特殊異化作用にもとずく、骨蛋白質成分の減少によつて起るとし、甲状腺機能亢進症に於いてカルシウム、磷、窒素が何れも負性出納になっていることをその根拠としたが、体内の物質代謝については直接の証明を与えなかつた。Follis¹⁶⁾は組織学的に、多数の甲状腺機能亢進症に於いて、骨疎鬆症ではなくて、副甲状腺機能亢進時に見られる様な線維性瀰漫性骨炎の像を認めている。Krane 等¹⁷⁾は、Ca⁴⁵を用いて、甲状腺機能亢進症及び Paget 氏病に於いては、骨形成及び骨破壊の両者が促進している事を認めたが、此の様な骨代謝は、骨疎鬆症よりはむしろ線維性瀰漫性骨炎を示す。Hansman 及び Wilson¹⁸⁾は、甲状腺機能亢進時には副甲状腺機能亢進が共存するとして、これらの現象を説明しようとした。

副甲状腺の機能を正確に又特異的に検査することは困難な課題である。古典的な血中カルシウム及び磷の値に依るもの、又尿中カルシウム排泄値に依るものは特異性を欠き、直接副甲状腺ホルモンを体液中に証明する事は理想的ではあるが極めて困難である。Howard 等¹⁹⁾に依つて記載されたカルシウム負荷試験は、実用的でかなりすぐれた副甲状腺機能検査法であるので²⁰⁾、我々はこれを用いて甲状腺機能亢進時の副甲状腺機能を検査し、又著者の一人藤田がカルシウム負荷試験の結果から、計算することを考案した副甲状腺係数をを用いて、副甲状腺機能を定量的に表すことを試みた。被検者としては、別府野口病院に於ける 6 例のバセドウ氏病患者と、5 例の甲状腺機能正常者を選び、これを先に藤田が米国バツフェロー大学慢性病研究所に於いて行つた甲状腺機能亢進者 2 例²¹⁾、正常者 5 例の検査結果と合せて比較検討した。

方 法

カルシウム負荷試験は、被検者に 6 日間カルシウム及び磷含有量の一定な食餌を与え、且つその間 24 時間毎の蓄尿を行う。上記慢性病研究所に於いては、カルシウム 150mg、磷 600mg の食餌を用いたが、低カルシウム食のため低カロリー食となつて、甲状腺機能亢進患者では使用が困難であつたので、野口病院に於いては、カルシウム 600mg、磷 1000mg の食餌を用いた。第 5 日目には朝食を与えず、10% グルコン酸カルシウム 50cc、或いは 8.5% のもの 59cc を 500cc の 5% 葡萄糖液中にとかし、静脈内に一定の速度で 4 時間かけて点滴注入した。点滴開始直前、終了直後、及び開始後 24 時間で採血し、血清及び各 24 時間尿中の無機磷の値を、Fiske-Subbarow 法²²⁾に依つて測定した。

第 4 日目の尿中磷値を UP₁、第 5 日目のそれを UP₂、点滴開始直前の血清磷値を SP₀、点滴終了直後のそれを SP₄、点滴開始後 24 時間のそれを SP₂₄ とすると、副甲状腺係数は

$$\text{副甲状腺係数} = \frac{\frac{UP_0}{SP_0 \times 24 \times GFR}}{\frac{UP_1}{\left\{ \left(\frac{SP_0 + SP_4}{2} \right) \times 4 + \left(\frac{SP_4 + SP_{24}}{2} \right) \times 20 \right\} \times GFR}} = \frac{\frac{UP_0}{GFP_0}}{\frac{UP_1}{GFP_1}}$$

副甲状腺係数
(Parathyroid Index)

$$\frac{UP_0}{GFP_0} \cdot \frac{UP_1}{GFP_1}$$

- 註 SP₀: 点滴直前の血清燐
 SP₄: 点滴開始後 4 時間の血清燐
 SP₂₄: 点滴開始後 24 時間の血清燐
 UP₀: 前日の尿中燐
 UP₁: 当日の尿中燐
 GFP₀: 前日の糸球体濾過燐
 GFP₁: 当日の糸球体濾過燐

であつて図 1 に示す如くである。GFP₀ は第 4 日目 (点滴前日) の糸球体濾過燐量, GFP₁ は第 5 日目 (点滴当日) の糸球体濾過燐量であつて, 糸球体濾過率 (GFR) はカルシウム負荷にかかわらず一定であるので²³⁾, 血清燐から計算したものである。副甲状腺機能が血中のカルシウム及び燐, ことに前者によつて支配されていることはよく知られて居り, 高カルシウム血症によつて抑制, 低カルシウム血症に依つて促進されるのであるが, 副甲状腺ホルモンの作用の一つと考えられている細尿管からの燐再吸収抑制に基く尿中燐排泄促進作用は, カルシウム負荷による高カルシウム血症の為抑制され, 副甲状腺機能が正常ならば, 一時的副甲状腺機能低下に基く燐排泄の減少が見られる。此の場合 UP₁ が UP₀ よりはるかに小となり, 又 GFP₁ は GFP₀ より大となつて, 副甲状腺係数は 1 よりはるかに大となる。これに反して副甲状腺機能異常時には, 副甲状腺の高カルシウム血症に対する反応が減弱するので, これらの変化は軽度であつて, 副甲状腺係数は 1 に近くなる。その 1 例を表 1 に示す。

表 1 カルシウム負荷試験の結果

	正 常	甲 状 腺 機能亢進	副 甲 状 腺 腫
	33 ♀	62 ♀	27 ♂
UP ₀ mg/12h	215	309	626
UP ₁ mg/24h	65	424	641
SP ₀ mg/dl	4.0	4.7	3.5
SP ₄ mg/dl	5.3	4.9	3.7
SP ₂₄ mg/dl	4.3	4.5	2.2
副甲状腺係数	3.95	0.73	0.85

結 果

表 2 の示す如く, 高カルシウム血症に対する反応の異常は, 甲状腺機能亢進症の殆んど全例について見られた。副甲状腺係数は, 正常者では, 平均 3.05 であるのに反し, 甲状腺機能亢進者に於いては, 平均 1.16 であつた。

血清燐値について, 正常者と甲状腺機能亢進者とを比較すると, 正常者 3.9, 甲状腺機能亢進者 4.6 であつて, 甲状腺機能亢進者に於いてやゝ高いことが注目される。

考 按

甲状腺機能亢進症及び副甲状腺機能亢進症の物質代謝は, いくつかの点で異つている。即ち血清カルシウム及び燐は, 甲状腺機能亢進症に於いては, 正常の範囲にある事が一般に認められて居り, たゞ Robertson²²⁾は血清カルシウム及び燐値が, いずれも低下すると述べた。一方副甲状腺機能亢進症では, 血清カルシウム値の上昇と, 血清燐値の下降が, 診断の一つの根拠となつて居る。Aub 等²¹⁾によれば, 尿中及び便中カルシウム排泄が, 甲状腺機能亢進症に於いては双方共増加して居り, 副甲状腺機能亢進に於いては, 尿中カルシウム排泄のみ増加していると述べ

表 2 カルシウム負荷試験の結果
正 常 例

氏 名	年令性	UP ₀	UP ₁	SP ₀	SP ₄	SP ₂₄	係 数	BMR	¹³¹ I 摂取率
吉○初○	25♀	538	264	3.5	3.4	4.7	2.30	+3.8	5
緒○ツ○	21♀	411	370	4.3	4.8	4.3	1.18		
山○良○	19♀	459	112	4.0	4.4	4.8	4.64	-2.5	
山○数○	17♀	497	275	3.7	4.1	4.7	2.11	-4.6	5
小○チ○	26♀	506	289	3.3	3.9	3.7	2.00	+2.7	16
▲E.H.	20♀	568	190	3.8	4.2	4.3	3.31		
▲D.H.	33♀	215	65	4.0	5.3	4.3	3.95		
▲T.F.	25♂	760	340	3.7	4.1	4.4	2.53		
▲A.B.	45♀	589	106	4.2	4.5	4.6	5.98		
▲E.B.	49♀	662	286	4.0	4.6	4.2	2.54		
平 均				3.9			3.05		

甲状腺機能亢進例

氏 名	年令性	UP ₀	UP ₁	SP ₀	SP ₄	SP ₂₄	係 数	BMR	¹³¹ I 摂取率
北○喜○	27♀	828	728	4.7	5.3	4.1	1.15	+58.6	52.5
永○ 正	36♂	540	756	4.1	4.8	5.3	0.86	+43.5	41.8
片○ケ○	27♀	516	396	5.3	5.2	4.0	1.16	+51.5	21.2
山○チ○	19♀	440	392	4.3	5.7	5.4	1.42	+47.5	62.0
渡○美○	20♀	626	466	4.3	5.0	4.8	1.52	+44.5	33.1
丸○房○	16♀	464	378	4.9	6.0	3.7	1.24	+39.3	69.5
▲E.J.	41♀	695	740	4.4	6.8	4.3	1.19	+60.0	
▲R.H.	62♀	309	424	4.7	4.9	4.5	0.73	+24.0	39.0
平 均				4.6			1.16		

- 註 1) ▲印は慢性病研究所に於ける症例である
 2) UP₀: 試験第4日(点滴前日)24時間尿中燐 mg
 UP₁: // 5 // (点滴当日) //
 SP₀: 点滴開始直前血清燐 mg/dl
 SP₄: 点滴終了直後血清燐 mg/dl
 SP₂₄: 点滴開始後24時間血清燐 mg/dl

た。しかし、Robertson²³⁾は甲状腺機能亢進症に於ける便中のカルシウム排泄は正常であり、副甲状腺機能亢進症に於いては便中カルシウム排泄は、正常より低下しているという。Cope 等²⁴⁾は甲状腺機能亢進症と副甲状腺機能低下症の共存する例を報告し、甲状腺機能亢進時には、常に副甲状腺を介してカルシウム及び燐の排泄が増加するのではないことを示した。又 Aub 等²⁵⁾及び Cope 等²⁴⁾は甲状腺ホルモンが手術後の副甲状腺機能低下症に有効である事を示し、二腺間の機能的関係を明かに示した。Engfeldt 等²⁶⁾はラッテで TSH 及び thyroxine を用いて、副甲状腺の増大及び細胞学的に機能亢進の像を作り、又此の時、血清燐値の上昇を認めたので、二次的副甲状腺機能亢進症が起つたと考えた。Gilligan 等²⁷⁾は、Hamilton 及び Highman の方法²⁸⁾に依り、甲状腺機能亢進症患者の血液を兎に注射して、副甲状腺ホルモン様作用として、兎の血清カルシウム上昇について観察したが、甲状腺機能亢進症に於いては正常より高い値を得た。以上の如く甲状腺機能亢進と副甲状腺機能亢進の間には、勿論相違はあるが、両腺間に密接な機能的関係の存在する事も、亦否

定出来ない。我々の検査成績は、甲状腺機能亢進時には、副甲状腺機能に異常があることを示すものである。その機構についてはまだ明らかでないが、Engfeldt 等²⁰⁾の観察したラッテの実験的甲状腺機能亢進症に於ける血清磷の上昇は、我々の臨床例に於いても認められるので、二次的副甲状腺機能亢進の存在する事も考えられる。Engfeldt は血清磷の上昇は甲状腺ホルモンの作用によるとした。織田²⁹⁾は副甲状腺移植の研究に於いて、甲状腺を切除しておく、移植した副甲状腺の発育及び機能維持の悪いことを認めているが、甲状腺ホルモンの副甲状腺に及ぼす保護乃至刺激作用を示すものとして注目される。他方甲状腺機能を亢進せしめる如き因子が同時に副甲状腺に働いているかも知れず、此の意味で、下垂体又は自律神経の関与も否定出来ない。更に甲状腺ホルモンによる全身の新陳代謝亢進の一部として、或いは局所的循環促進のために、副甲状腺機能の亢進する可能性も否定出来ず、これらの点については今後の追求を必要とする。

総 括

カルシウム負荷試験とそれに基く副甲状腺係数計算を、8例の甲状腺機能亢進者と、10例の正常者について行い、甲状腺機能亢進者では、副甲状腺の高カルシウム血症に対する反応性に異常があり、副甲状腺係数は正常に比して低いことが認められた。これは甲状腺副甲状腺間に一種の機能的関係があることを示すものと考えられる。

恩師沖中教授、新潟大学西川教授の御校閲を感謝します。

文 献

- 1) Aub, J. C., W. Bauer, C. Heath, & M. Ropes : J. Clin. Invest. 7 : 97, 1929.
- 2) Robertson, J. D. : Laucet 1 : 672, 1942.
- 3) Köppen : Neurologisch. Zentralblatt 11 : 219, 1892.
- 4) Dunlap, H.F. & A.B. Moore : Medical Clinics Nortn America 12 : 1511, 1929.
- 5) Hunter, D. : Lancet 1 : 947, 1930.
- 6) Plummer, W.A. : Proc. staff. Meet. Mayo Clinic 3 : 119, 1928.
- 7) Askanazy, M. & E. Rutishauser : Virchows Archiv 291 : 653, 1933.
- 8) Martos, J. : Beitr. path. Anat. 100 : 293, 1938.
- 9) Brunner, W. : Deutsch. Z. Chir. 254 : 133, 1940.
- 10) Nielsen, H. : Acta medica scand. suppl. 266 : 783, 1952.
- 11) Golden, R. & H. Abbott : Amer. J. Roentgenol. 30 : 641, 1933.
- 12) Green, J. & A. Lyall : Lancet 1 : 828, 1951.
- 13) Drill, V.A. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 48 : 448, 1941.
- 14) Smith, E. E. & F. C. McLean : Endocrinology 23 : 546, 1938.
- 15) 小川蕃 : 日本外科学会雑誌, 26回, 32, 大正14年.
- 16) Follis, R.H. : Bull. Johns Hopkins Hosp. 92 : 405, 1953.
- 17) Krane, S.M., G.L. Brownell, J.B. Stanbury, & H. Corrigan : J. Clin. Invest. 35 : 874, 1956.
- 18) Hansman, F.S. & F.H. Wilson : Med. J. Australia 1 : 37, 1934.
- 19) Howard, J. E., T. R. Hopkins, & T. B. Connor : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13 : 1, 1953.
- 20) Chambers, E.L. Jr., G.S. Gordan, L. Goldman, & E.C. Reifens-tein, Jr. : J. Clin. Endocrinol. & Metab. 16 : 1507, 1956.
- 21) 藤田拓男 : Metabolism 5 : 87, 1956.
- 22) Fiske, C. H. & Y. Subbarow : J. Biol. Chem. 66 : 375, 1925.
- 23) Hiatt, H. H. & D. D. Thompson : J. Clin. Invest. 36 : 573, 1957.
- 24) Cope, O., & G. A. Donaldson : J. Clin. Invest. 16 : 329, 1937.
- 25) Aub, J.C. F. Albright, W. Bauer, & E. Rossmeisl : J. Clin. Invest. 11 : 211, 1932.
- 26) Engfeldt, B. & S.O. Hjertquist : Acta endocrinol. 15 : 109, 1954.
- 27) Gilligan, D.R., S. L. Gargill, & M. C. Volk : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 35 : 89, 1936.
- 28) Hamilton, B., and C. Schwartz : J. Pharmacol. 46 : 285, 1932.
- 29) 織田元一郎 : 日本外科学会雑誌, 41回, 1号, 127, 昭和15年.