Na₂-EDTA Test as a Stimulation Test for Parathyroid Hormone Secretion

Takuo FUJITA

Department of Geriatrics, University of Tokyo Faculty of Medicine

Intravenous infusion of 3.75 mg/kg Na₂EDTA along with 4 mg/kg procaine resulted in a definite fall of serum calcium which gradually recovered towards the previous level in endocrinologically and metabolically normal subjects with the expected time of recovery of 5.4 ± 0.4 hours and a rise of serum immunoreactive parathyroid hormone by about 5 times. In postoperative and idiopathic hypoparathyroidism, on the other hand, the recovery of serum calcium was delayed, with prolongation of the expected time of recovery and scarcely any rise of serum parathyroid hormone. Na₂-EDTA appears to be useful to stimulate the parathyroid hormone secretion and to test the functional reserve of the parathyroid glands in man.

(See pp. 1171~1175)

副甲状腺ホルモン分泌刺激試験としての Na₂-EDTA 負荷試験

東京大学医学部老年病学教室

藤 田 拓 男

(昭和49年5月13日受付)

3.75mg/Na₂-EDTA を4mg/kgのプロカインとともに点滴静注すると血清カルシウムは明瞭に低下を示し、内分泌代謝機能に異常のみとめられない正常者では、3時間後の血清カルシウムの回復から推定される期待回復時間は 5.4 ± 0.4 時間であり、又血清副甲状腺ホルモンは 0.4 ± 0.02 ng/ml から 1.8 ± 0.21 ng/mlまで約5倍に上昇した。術後及び特発性副甲状腺機能低下症では、期待回復時間の延長が見られ、血清副甲状腺ホルモンの上昇は殆ど見られず、1例で正常値に達したのみであった。Na₂-EDTAは血清カルシウムを低下せしめ副甲状腺ホルモンの分泌を刺激し、副甲状腺予備能の検査に有用であると思われる。

は じ め に

副甲状腺ホルモンの radioimmunoassay が行われるようになってから所謂副甲状腺機能検査法の意義は大きく変つて来た様である。即ち第一に考えられることは今や直接副甲状腺ホルモンの測定が可能になつたので副甲状腺ホルモンの血中及び尿中カルシウム燐などに対する効果を見る間接的な副甲状腺機能検査の重要性は減少したのではないかということである。しかし乍ら現在尚いなるの困難があり、又色々な研究者によつて同一の結果の得られていない副甲状腺ホルモンの radioimmunoassay だけでは臨床的に最終的に信頼し得る検査とは考えられないという考え方も可能であり、更に immunoreactive な副甲状腺ホルモンと biologically active な副甲状腺ホルモンが必ずしも同一のものではないことを考えると radioimmunoassay にも限界があることは明きらかであり、このことから間接的ではあつても副甲状腺ホルモンの人体に対する作用に基づく副甲状腺機能検査法の重要性は失われなないと考えられる。更に又副甲状腺ホルモンの radioimmunoassay の鋭敏さと、副甲状腺機能検査法の動的機能性の長所を活かして、両者を併用することは極めて有利であらう。

本報に於ては、この様な立場から、副甲状腺機能検査法の中でも副能甲状腺ホルモン分泌刺激法として独自の位置を占める EDTA 負荷試験について著者の経験を述べるとともに、EDTA の血中副甲状腺ホルモンに対する効果を検討して EDTA 試験の診断的価値について考えてみたい。

材料及び方法

〈症例〉 内分泌及び代謝異常を有しない副甲状腺機能正常と思われるもの18例、術後副甲状腺機能低下症5例、特発性副甲状腺機能低下症5例について EDTA-Na₂ 負荷試験を行った。

〈検査〉 体重1kgについて37.5mgの Na₂-EDTA (7.5% Na₂-EDTA 水溶液(第1化学) 0.5ml/kg) に血管痛を防止するために4mg/kgのプロカイン(2%プロカイン水溶液 0.2ml/kg)を加え200mlの5%ブドウ糖溶液中に溶解し、約20分かけて点滴静注する。点滴前及び終縮5分、1時間、2時間、3時間で採

血し、血清カルシウムは OCPD 色素法、血清副甲状腺ホルモンはモルモットの抗牛副甲状腺ホルモン抗体と¹²⁵I 標識高度精製牛副甲状腺ホルモン (Wilson 社) を用い、dextran coated charcoal で B と F を分離する方法で行った¹⁾²⁾³⁾。期待回復時間は EDTA 点滴前に比較して点滴直後の血清カルシウムの低下値で、これに比較して3時間後の回復値を除く、直線的に回復がつづくと仮定して投与前値に回復すると期待される時間を期待回復時間として次の如く計算した⁴⁾⁵⁾。

$$\text{期間回復時間} = \frac{3}{\frac{\text{EDTA による血清カルシウム低下 mg/dl}}{3 \text{ 時間後の回復値 mg/dl}}}$$

結 果

表1に示す如く各年令の副甲状腺機能正常者10例では、Na₂-EDTA によつて血清カルシウムは直ちに下降し、3時間の経過で次第して投与前値に回復して期待復時間としては5.4+0.4時間となるに比し、表2に

Table 1. Recovery of Serum Calcium in Na₂-EDTA Test (Normal Subjects)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum Ca mg/100ml					ETR hr
					Before	5min	60min	120 min	180 min	
1	T. S.	62	F	Normal	9.0	7.5	7.6	8.1	8.1	7.5
2	K. M.	56	F	〃	9.2	8.5	8.5	8.9	9.0	4.2
3	Y. K.	57	M	〃	10.0	8.6	8.7	9.5	9.3	6.0
4	T. N.	36	M	〃	9.3	8.7	8.6	8.6	9.0	6.0
5	M. K.	50	M	〃	9.6	8.8	9.0	9.1	9.3	4.8
6	Y. A.	55	M	〃	8.4	7.3	7.3	8.0	8.1	4.1
7	S. A.	37	M	〃	8.8	7.9	7.9	8.1	8.4	5.4
8	S. O.	47	M	〃	8.8	8.0	8.2	8.5	8.6	4.0
9	K. I.	48	M	〃	9.1	8.3	8.6	8.6	8.7	6.0
10	S. K.	53	M	〃	10.0	8.1	8.6	8.9	9.0	6.3
Mean ± S.E.M.					9.2 ± 0.2	8.2 ± 0.1	8.3 ± 0.2	8.6 ± 0.1	8.8 ± 0.1	5.4 ± 0.4

Table 2. Relovery of Serum Ca in Na₂-EDTA Test (Hypoparathyroidism)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum Ca mg/100ml					ETR hr
					Before	5min	60min	120 min	180 min	
1	K. T.	25	F	Postoperative Hypoparathyroidism	9.4	8.1	7.8	8.1	8.1	∞
2	M. S.	34	M	〃	7.0	6.0	6.2	6.3	6.3	10.0
3	M. Y.	36	F	〃	8.0	7.1	7.0	7.4	7.1	∞
4	I. M.	56	F	〃	7.2	5.4	5.1	5.9	5.3	∞
5	K. S.	52	F	〃	7.0	5.8	6.2	6.3	6.2	9.0
6	S. N.	20	F	〃	9.7	7.2	8.1	7.9	7.1	∞
7	T. K.	38	M	Idiopathic Hypoparathyroidism	7.3	6.0	6.2	6.1	6.2	19.5
8	H. N.	20	F	〃	7.6	6.2	6.3	6.3	6.5	14.0
9	T. Y.	38	F	〃	8.5	6.5	7.1	7.2	7.6	5.3
10	M. I.	13	F	〃	8.5	7.5	7.8	8.2	8.4	2.8

Table 3. Change of Serum Parathyroid Hormonn (PTH) in Na₂-EDTA Test (Normal Subjects)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum PTH ng/ml					Max rise %	Max rise ng/ml
					Before	5min	60min	120 min	180 min		
1	T.S.	62	F	Normal	0.3	1.0	0.7	0.6	0.2	330	0.7
2	I.S.	71	F	〃	0.4	0.4	0.5	1.0	1.5	250	0.6
3	Y.M.	60	M	〃	0.3	1.0	0.4	0.3	0.3	330	0.7
4	M.U.	64	M	〃	0.2	1.2	1.2	0.4	0.2	600	1.0
5	Y.H.	61	M	〃	0.4	1.2	1.0	1.0	0.8	300	0.8
6	Y.A.	50	M	〃	0.4	1.4	1.0	0.8	0.2	350	0.6
7	M.K.	50	M	〃	0.5	2.1	1.3	1.0	0.6	420	1.6
8	K.I.	48	M	〃	0.4	2.0	1.8	1.2	0.8	500	1.6
9	T.N.	36	M	〃	0.6	1.5	1.3	1.0	0.7	250	0.9
10	S.A.	37	M	〃	0.3	2.4	2.0	1.2	0.5	800	2.1
11	S.U.	37	M	〃	0.4	3.0	2.1	1.4	0.6	750	2.6
12	M.Y.	28	M	〃	0.2	1.9	1.6	1.0	0.4	950	1.7
13	M.F.	20	M	〃	0.3	2.8	2.0	1.5	0.6	930	2.5
14	T.N.	23	M	〃	0.5	3.0	2.2	1.4	0.7	600	2.5
Mean±S.E.M.					0.4±0.02	1.8±0.21	1.3±0.16	1.0±0.09	0.5±0.05	520±70	1.4±0.20

Table 4. Change of Serum Parathyroid Hormone (PTH) in Na₂-EDTA Test (Normal subjects)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Serum PTH					Max rise %	Max rise ng/ml
					Before	5min	60min	120 min	180 min		
1	K.T.	25	F	Postoperative Hypoparathyroidism	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
2	M.S.	34	M	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
3	M.Y.	36	F	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
4	I.M.	56	F	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
5	K.S.	52	F	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
6	S.N.	20	F	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
7	T.K.	38	M	Idiopathic Hypoparathyroidism	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
8	H.N.	20	F	〃	<0.15	<0.15	0.3	0.3	0.2	+	0.3
9	T.Y.	38	F	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0
10	M.I.	13	F	〃	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	0	0

示す如く、術後副甲状腺機能低下症では6例の全例で、血清カルシウムの回復は全く見られないか又は明らかに遅延し、4例の特発性副甲状腺機能低下症では2例は期待回復時間の延長をみとめたが、2例では延長はみとめられなをつた。後の2例ではビタミンDによる治療を既に行っており、このことが骨の反応性を回復させた結果、回復時間が短縮されたのではないと思われる。

表3. 及び表4には Na₂-EDTA 試験に於て血中副甲状腺ホルモンの変動を示すが、正常者では血中副甲状腺ホルモンは投与前の 0.4±0.02ng/ml から Na₂-EDTA 投与直後に 1.8±0.21に上昇し、その後次第に低

下して投与前値に回復することが見られる。同時に血中カルシウムの回復と血中副甲状腺ホルモンの上昇の測定を行つた7例では血中副甲状腺ホルモンの上昇度の高い程期待回復時間は長い傾向がみとめられた。

考 按

先に報告された EDTA-Ca-Na_2 による血清カルシウムの低下による副甲状腺機能検査は EDTA-Ca-Na_2 の投与最に比べて血清カルシウムの低下が著明でなく、又製品による効果の差が見られるので、血清カルシウム下降能に於て再現性の高い EDTA-Na_2 の方が適当であると考えられる。即ち EDTA のキレート能は1価の金属2ヶ又は2価の金属1ヶが確実であり、原子最の大きいもの程キレート結合力が強いので、 Ca は Na 2ヶの代りに EDTA と結合することが容易であるが、 EDTA-Ca-Na_2 の Na_2 が更に Ca をキレート結合して EDTA-Ca_2 となることは困難であつて鉛その他のカルシウムより原子最の大きい金属は Ca の代りに EDTA と結合することが出来るので、 EDTA-Ca-Na_2 は鉛中毒その他の重金属中毒で血中重金属レベルを低下させるには便利であるが、血清カルシウムを低下させる副甲状腺機能検査には必ずしも適当ではないと思われる。しかしながら EDTA-Ca-Na_2 は全く血管痛を起さないのに比べて EDTA-Na_2 は血管痛をおこすので大量のプロカインとともに点滴投与することが必要であり、現在迄にプロカインの副作用はみとめていないが心疾患その他の場合には注意すべきことであろう。

EDTA による低カルシウム血症が副甲状腺ホルモンの分泌を刺激することは確かであり、副甲状腺機能正常者では EDTA による血清カルシウムの低下とともに血中副甲状腺ホルモンが上昇し、これが骨からカルシウムを動員して血中カルシウムを回復せしめると考えられる。従つて若し副甲状腺ホルモンの分泌能が低下している場合には血中副甲状腺ホルモンの上昇は見られず、又血清カルシウムの回復も遅れることが期待される。本研究に於ても術後及び特発性副甲状腺機能低下症では大部分血清カルシウムの回復は正常者に比して明らかな遅延を示したが、既に治療を行つていた2例の特発性副甲状腺機能低下症ではこの様な延長は見出されず、血清カルシウムの回復に関しては正常者との間に差を見出すことは出来なかつた。しかし乍らこの2例を含めて血中副甲状腺ホルモンが正常値まで回復したものはなかつた。即ち EDTA 投与後の血清カルシウムの回復は副甲状腺ホルモンの分泌亢進を介するものだけではなく、副甲状腺機能低下症でビタミンD治療により血清カルシウムが正常化したものでは血中副甲状腺ホルモンの上昇を見ることなく、血清カルシウムの回復は正常に見られたことは副甲状腺ホルモンの分泌を介しない機序も存在することを示唆するものである。検査方法としては従つて血清カルシウムの回復をみるだけでは副甲状腺機能検査法としての特異性は充分でなく、 EDTA によつて低カルシウム血症をおこさせ、これに対する血中副甲状腺ホルモンの分泌の変化をみることもよい方法であろうと考えられる。

EDTA によつて血清カルシウムを低下せしめてカルシウム代謝を検討しようとするところみは **Kaiser** 等⁶⁾に初まりその後 **Jones** ⁷⁾⁸⁾ **Meltzer** 等によつて行われ、副甲状腺機能低下症の診断して有用であるとされ、ことに甲状腺手術後などに見られる血清カルシウムは正常範囲にとどまる所謂不全形の副甲状腺機能低下症ではことにその診断価値は大きいとされる。確かに血清カルシウムの著明な低下とテタニーその他の症状を示す副甲状腺機能低下症では EDTA を投与して更に血清カルシウムを低下させてテタニーを誘発したり悪化したりしなくても診断は容易であり、明確な重症の副甲状腺機能低下症には EDTA 試験は必要性が小さいといえる。しかし乍ら軽症の血清カルシウムの低下があまり著明でない潜在性副甲状腺機能低下症、又治療がある程度行われた結果部分的に血清カルシウム及び症状の改善を示した例に於て診断を確定することが必要な場合もしばしばあり、この様な場合には血清カルシウムを EDTA によつて 2 mg/dl 程度低下せしめてもテタニーその他不快な状態を誘発する危険がなく、 EDTA 試験がもつともその効果を示すと思われる。従来は血清カルシウムの回復だけを測定してきたがこれに血中副甲状腺ホルモンの radioimmunoassay を併用することにより、特異的な副甲状腺機能予備能の試験を行うことが出来ればその有用性は一層増すことが期待される。又血清カルシウムの回復は EDTA によつて著明な低下をおこさせた場合には20時間にわたつて経過を追うことが必要な場合もあるが、我々の検討による3時間で正常者と副甲状腺機能低下症患者と

の間に差がみとめられ、ことに副甲状腺ホルモンの血中濃度を測定する場合には比較的短時間で変化がみられ、3時間で略々投与前置に回復することが明きらかである。尚プロインの静注のみでは血清カルシウムの変化はみとめられなかつた。

総 括

Na₂-EDTA をプロカインとともに静注すると血清カルシウムは明瞭に低下するとともに血管痛をある程度避けることが出来、血清カルシウムの回復と血清副甲状腺ホルモンの上昇を測定することによつて副甲状腺ホルモン分泌予備能を検査することが可能であり、Ca-Na₂-EDTA よりも血清カルシウムの低下は著明且つ再現性があるものと思われた。

謝 辞

恩師吉川政己教授の御指導、東京都養育院折茂肇博士、浅草国際病院峰三夫院長の御協力、研究助手金井伸江学士の技術的御援助を感謝する。

文 献

- 1) 藤田拓男, 折茂 肇: 日本内分泌学会雑誌, 46: 73 (1970),
- 2) 藤田拓男, 折茂 肇, 大畑雅洋, 岡野一年: 日本内分泌学会雑誌, 47: 181, (1971).
- 3) Fujita, T., Orimo, H., Okano, K., Yoshikawa, M., Inoue, T., Itami, Y: Endocrinol. Jap. 19: 571, (1972)
- 4) Fujita, T., Orimo, H., Yoshikawa, M.: Endocrinologia Jap. 13: 338, (1966).
- 5) 折茂 肇, 藤田拓男, 吉川政己: 日本臨床, 23: 143, (1965).
- 6) Kaiser, W., Ponsold, W.: Klin. Wochenschr. 37: 1183, (1959).
- 7) Jones, K.H., Fourman, P.: Lancet 2: 119, (1963)
- 8) Jones, K.H., Fourman, P.: Lancet 2: 121, (1963)
- 9) Meltzer, L.E., Kitchell, J.R., Palmer, F.: Amer. J. Med. Sci., 242: 11, (1961)