Acetazolamideの副甲状腺ホルモン様作用について.

(指導 吉永 馨教授)

東北大学医学部第二内科

孫 孝 義, 池 田 英 之, 海 上 寛, 古 川 洋太郎

Parathyroid Hormone-Like Effects of Acetazolamide

Hyowi SOHN, Hideyuki IKEDA, Hiroshi UNAKAMI and Yotaro HURUKAWA

The Second Department of Internal Medicine

Tohoku University School of Medicine

Sendai, Japan

(Director: Prof. Kaoru Yoshinaga)

The effects of acetazolamide which, like the parathyroid hormone, can produce not only bicarbonaturia but also phosphaturia were studied in 4 patients with idiopathic hypoparathyroidism (Id.H.) as well as in a patient with pseudohypoparathyroidism (Ps.H.). All patients were given 250 mg of acetazolamide perorally 3 times a day over a period of 10 days.

Acetazolamide increased serum total calcium concentration (corrected for serum protein), ($P<0.01$), and decreased serum phosphate concentration ($P<0.05$) significantly, causing chronic metabolic acidosis in all patients. In addition, Chvostek's and Trousseau's signs became clearly negative.

In all patients, acetazolamide elicited as much excretion of urinary phosphate as that of sodium and potassium but had no significant effect on the urinary excretion of cyclic AMP from the first day of its administration.

In Id.H., in comparison with Ps.H., a slight but significant increase in the urinary excretion of cyclic AMP and calcium began to manifest itself at later periods during the administration of acetazolamide and tended to continue even after it was withdrawn.

In Ps.H., both the increase in serum calcium and the decrease in serum phosphate were greater than in Id.H., in addition to the greater tendency to develop metabolic acidosis. However, little or no increase was observed in the excretion of urinary calcium despite severe chronic metabolic acidosis and high serum calcium levels in Ps.H.

The results suggest that in contrast to the parathyroid hormone, the phosphaturic effect of acetazolamide is not mediated through the renal adenylate cyclase - cyclic AMP system. In Ps.H., acetazolamide could produce an abnormally potent inhibition on the process of bicarbonate reabsorption in proximal tubules, and the inhibition of calcium reabsorption seemed to be hindered by the presence of chronic metabolic acidosis.

I. 緒 言

炭酸脱水酵素抑制剤である acetazolamide は、重炭酸塩だけでなくリン酸の尿中排泄も増加させることが知られている⁽²⁾⁽⁷⁾。また、副甲状腺ホルモン (以下、PTH) によっても尿中のリン酸と重炭酸塩の排泄増加が認められる⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾。この様に両者の腎作用が極めて似かよっていることから、PTH のリン酸排泄効果が炭酸脱水酵素の抑制による可能性が考えられ、またこれを示唆する報告もみられる⁽³⁾。一方、acetazolamide も PTH と同様に腎 adenylate cyclase を直接賦活化し、さらに尿中 cyclic AMP (以下、c-AMP) の排泄も増加させるというラットを用いた実験成績から、acetazolamide のリン酸排泄効果も腎 adenylate cyclase-c-AMP 系を介する可能性が示唆されるという⁽¹⁰⁾。

著者らは、この様な acetazolamide の PTH 様作用を明らかにするため副甲状腺機能低下症において、acetazolamide 投与による血中と尿中のカルシウムとリン酸、および尿中 c-AMP などに対する PTH 様効果につき検討した。

Table 1. Clinical and laboratory findings of patients before study.

Patient	Diagnosis	Age, Sex (years)	Body weight (kg)	Serum Calcium (mg/dl)	Serum Phosphate (mg/dl)	Serum Alkaline Phosphatase (K.A.)	Creatinine Clearance (ml/min)	Serum i-PTH (ng/ml)
Y.K.	Id.H.*	58,F.	62.0	6.3	7.5	5.6	104	n.d.
M.S.	Id.H.	31,F.	58.0	5.9	5.9	4.1	109	n.d.
T.T.	Id.H.	55,M.	64.0	5.4	6.3	6.1	62	n.d.
F.S.	Id.H.	40,M.	71.5	6.4	5.9	4.8	70	n.d.
K.M.	Ps.H.**	21,M.	65.0	7.0	5.8	6.7	117	0.6

* Idiopathic hypoparathyroidism

** Pseudohypoparathyroidism

II. 対象および方法

1) 対 象

特発性副甲状腺機能低下症 (以下、Id.H.) 4 例 (男 2, 女 2 名) を対象としたが、これと比較する目的で偽性副甲状腺機能低下症 (以下、Ps.H.) 1 例 (男) についても検討を加えた。

Table 1 に全 5 例の acetazolamide 投与前における主な臨床所見と検査成績を示す。Ps.H. の症例 K.M. では、Ellsworth-Howard 試験における尿中 c-AMP およびリン酸の増加反応に著しい障害が認められた。全例とも未治療であり、骨 X 線上の異常所見や下痢、その他の合併症は特に認められなかった。

2) 方 法

Acetazolamide 投与前後各 5 日間を対照期間とし、Acetazolamide 750mg を 1 日 3 回に分け 10 日間経口投与した。対照期間を含む 20 日間にわたり血清電解質濃度と動脈血酸塩基平衡および、尿中電解質と c-AMP の排泄量について検討した。この間、食餌の乳製品を制限したが水分摂取は自由とした。尿はチモールを加え冷蔵庫内に 24 時間蓄尿させ、翌朝尿量測定後その一部を測定に供したが、c-AMP 測定のための検体は別に -20℃ に凍結保存した。各検体は以下の方法、すなわち尿中 c-AMP は Radioimmunoassay 法 (YAMASA Cyclic AMP Assay Kit)、血清カルシウムは EGTA 滴定法 (Corning 社、カルシウムアナライザー 980)、尿中カルシウムは OCPC 法 (日立自動分析器 M 500)、リン酸は Fiske-Subbarow 法、クレアチニンは Brod&Sirota の変法、尿中ナトリウムおよびカリウムは Stat Ion 法 (Technicon 社)、および動脈血酸塩基平衡は Astrup microequipment によりそれぞれ測定した。

なお、血清カルシウム濃度 (Ca) に関しては次の式に従い、血清蛋白濃度 (TP) により補正を加えた⁽¹⁴⁾。

$$\text{"corrected Ca"} = \text{measured Ca} / 0.6 + \frac{\text{TP}}{18.5}$$

以下の各 Table の成績は実測値または平均値 (Mean $\pm$ S.D.) で示し、推計学的検討は paired t test によった。

III. 結 果

1) Id.H. における結果の概要

Fig. 1 に Id.H. の代表的な 1 例 (T.T.) の結果を示す。Acetazolamide 投与後、代謝性アシドーシスが出現するとともに血清カルシウムに軽度の上昇と血清リン酸に低下が現われ、また自覚症状のみならず Chvostek や Trousseau 徴候にも著しい改善がみられた。これらの効果は投与期間中持続したが、投与中止後、漸次投与前のレベルへもどる傾向を示した。尿中では、ナトリウム、カリウム、リン酸の排泄が投与第 1 日から増加したのに対し、c-AMP とカルシウムの排泄にはほとんど変化が認められなかった。しかし、尿中 c-AMP とカルシウムの排泄は、投与期間の後半に至ってわずかながら増加が始まり投与中止後も持続する傾向を示した。

他の 3 例もほぼ同様の結果を示した。

2) Ps.H. における結果の概要

同じく Ps.H. (K.M.) の結果を Fig. 2 に示す。Id.H. とほぼ同様の変化がみられたが、尿中 c-AMP とカルシウムの排泄にはほとんど増加が認められなかった。

Idiopathic hypoparathyroidism, T.T.

Fig. 1. Response to acetazolamide in a representative patient with idiopathic hypoparathyroidism.
Cr.=Creatinine

Pseudohypoparathyroidism, K.M.

Fig. 2. Response to acetazolamide in a patient with pseudohypoparathyroidism.
Cr.=Creatinine

Table 2. Effects of acetazolamide on serum calcium and phosphate.

Diagnosis	Subject	Serum calcium			Serum phosphate		
		Control	Acetazolamide	Recovery	Control	Acetazolamide	Recovery
		mg/dl			mg/dl		
Idiopathic hypoparathyroidism							
	Y.K.	6.25	6.8	5.9	7.45	6.5	6.7
	M.S.	5.85	7.1	7.1	5.85	4.2	4.8
	T.T.	5.35	6.3	6.1	6.25	4.9	5.1
	F.S.	6.40	7.5	7.5	5.90	4.0	4.8
Mean of 4 subjects $\pm$ S.D.		5.96 $\pm$ 0.46	6.93 $\pm$ 0.51	6.65 $\pm$ 0.77	6.63 $\pm$ 0.73	4.90 $\pm$ 1.13	5.35 $\pm$ 0.91
P			< 0.01	N.S.		< 0.05	N.S.
Pseudohypoparathyroidism							
	K.M.	7.00	9.0	8.1	5.70	4.0	4.7

Each datum represents the value of control period (Control), of the eighth day on acetazolamide (Acetazolamide), and of the fourth day of recovery period (Recovery). Control values are shown as a mean of two determinations on different occasions during the control period. The P values are concerning the difference between the given day and the control.

Fig. 3. Effects of acetazolamide on serum calcium, phosphate and arterial pH, total CO_2 content in 4 patients with idiopathic hypoparathyroidism (●—●; Mean $\pm$ S.E.) in contrast with a patient with pseudohypoparathyroidism (○---○).

Fig. 4. Effects of acetazolamide on urinary excretion of electrolytes and cyclic AMP in 4 patients with idiopathic hypoparathyroidism (●—●; Mean $\pm$ S.E.) in contrast with a patient with pseudohypoparathyroidism (○---○).

3) 血清カルシウム, リン酸濃度および, 動脈血酸塩基平衡に対する acetazolamide の効果

Table. 2 に acetazolamide 投与前, 投与8日目および, 投与中止4日目における血清カルシウムとリン酸濃度の成績を示す。Id.H. では, 投与8日目の血清カルシウムは投与前 5.96 ± 0.46 mg/dl に比し 6.93 ± 0.51 mg/dl ($P < 0.01$) と有意の上昇が認められた。これに対し Ps.H. の血清カルシウムは, 投与前の平均 7.00 mg/dl に比し 9.0 mg/dl を示し Id.H. よりも明らかな上昇がみられた。他方, 血清リン酸は, Ps.H. において Id.H. に比べ投与前, 投与8日目ともに低値であったが, acetazolamide 投与後, 両者ともほぼ同じ程度の低下が認められた。Id.H. と Ps.H. における血清カルシウムとリン酸に対する効果の違いは, 推計学上有意でないといえ, 投与中止4日後もひきつづきみられた。

以上の成績を動脈血 pH および総 CO_2 含量の結果とともに Fig. 3 に示す。Ps.H. においては, Id.H. に比べ acetazolamide 投与後血清カルシウムの上昇とリン酸の低下がより明らかに現われ, また代謝性アシドーシスの出現も著しい傾向が認められた。総 CO_2 含量は投与前において Id.H. と Ps.H. とでほとんど差はみられなかったが, 投与第2日において Id.H. 17.1 ± 1.38 mM/L に対し Ps.H. では 14.5 mM/L とより低値であった。

4) 尿中電解質および c-AMP 排泄に対する acetazolamide の効果

血中の成績と同じく尿中ナトリウム, カリウム, カルシウム, リン酸 および c-AMP の成績をまとめ Table. 3 に示し, さらに20日間にわたる尿中排泄量の変化を Fig. 4 に示す。

対照期間の尿中 c-AMP 排泄は, Id.H. 4例の平均 1.47 ± 0.56 , Ps.H. 1.91 ± 0.24 $\mu\text{moles/g.Cr.}$ と, 両者の間に有意差がなかった。また, 尿中リン酸は acetazolamide 投与後ナトリウム, カリウムとともに両者のいずれにおいても著しく増加したのに対し, 尿中 c-AMP には両者とも有意の排泄増加は認められなかった。しかし, Id.H. においてのみ投与期間後半から投与中止後にかけて, 有意ではないが軽度の増加がみられた。

Table 3. Effects of acetazolamide on urinary excretion of sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), phosphate (P), and cyclic-AMP.

			Control	Acetazolamide			Recovery	
				1st. day	5th. day	10th. day	1st. day	5th. day
Na (mmole/mgCr. ⁺)	Id.H.*	P	2.12 ± 0.90	3.77 ± 1.05 < 0.005	1.82 ± 0.70 N.S.	2.06 ± 0.80 N.S.	0.98 ± 0.65 < 0.05	1.89 ± 1.70 N.S.
	Ps.H.**		1.95 ± 0.46	4.23	1.54	2.14	0.55	1.38
K (mmole/mgCr.)	Id.H.	P	0.44 ± 0.13	0.83 ± 0.21 < 0.001	0.51 ± 0.09 N.S.	0.43 ± 0.22 N.S.	0.38 ± 0.15 N.S.	0.26 ± 0.20 < 0.001
	Ps.H.		0.35 ± 0.07	0.59	0.47	0.31	0.28	0.16
Ca (mg/mgCr.)	Id.H.	P	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02 N.S.	0.04 ± 0.03 N.S.	0.06 ± 0.03 < 0.05	0.07 ± 0.04 < 0.005	0.05 ± 0.05 N.S.
	Ps.H.		0.02 ± 0.00	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02
P (mg/mgCr.)	Id.H.	P	0.48 ± 0.11	0.92 ± 0.18 < 0.001	0.58 ± 0.14 < 0.001	0.55 ± 0.14 < 0.001	0.50 ± 0.17 < 0.005	0.38 ± 0.13 < 0.001
	Ps.H.		0.43 ± 0.06	1.03	0.42	0.37	0.23	0.33
cyclic AMP ($\mu\text{mole/gCr.}$)	Id.H.	P	1.47 ± 0.56	1.10 ± 0.28 N.S.	1.62 ± 0.40 N.S.	1.39 ± 0.90 N.S.	2.11 ± 0.78 N.S.	1.91 ± 0.87 N.S.
	Ps.H.		1.91 ± 0.24	1.63	1.44	1.34	1.75	1.64

(Mean $\pm$ S.D.)

* Idiopathic hypoparathyroidism; Mean of 4 patients

** Pseudohypoparathyroidism

+ Creatinine

The P values are concerning the difference between the given day and the control in idiopathic hypoparathyroidism.

尿中カルシウムに関しては、投与前 Id.H. と Ps.H. との間に有意の差はみられなかったが、投与期間後半から中止後にかけて、Id.H. においてのみ増加がみられた。これに対し、Ps.H. においては血清カルシウムが上昇したにもかかわらず、尿中カルシウムにはほとんど有意の増加が現われなかった。

なお、全例において、acetazolamide 投与後、血清アルカリ・フォスファターゼやクレアチニン・クリアランスにはほとんど変化が認められなかった。

IV. 考 察

最近、acetazolamide によるリン酸利尿が、PTH と同じく、c-AMP 系を介する機序による可能性が示唆されている。c-AMP 系を抑制すると考えられている lithium を前投与すると、動物では acetazolamide 静注によるリン酸利尿がほとんど現われなくなるという⁽¹⁰⁾。また、Rodriguez らは、正常および副甲状腺摘除ラットを用いた *in vitro* の実験において、acetazolamide が腎 adenylate cyclase 活性を直接賦活し c-AMP 産生を増加させることを観察したが、*in vivo* においても 15 mg/Kg の静注により PTH と同じ様にリン酸利尿に先行する尿中 c-AMP の排泄増加が認められたと報告している⁽¹⁷⁾。

これらの報告に反して、Id.H. における著者らの成績では、acetazolamide により尿中リン酸の排泄増加がみられたにもかかわらず尿中 c-AMP の増加は現われなかった。この成績の違いは、あるいはヒトとラットとの種属差によるものであるかもしれないが、永田らは、acetazolamide によつてはラット腎皮質での c-AMP 産生の増加が認められなかったという⁽¹³⁾。動物の場合はなお問題が残るとしても、著者らの成績は、少なくともヒトにおける acetazolamide によるリン酸排泄効果は c-AMP 系を介さず、PTH とは異なる機序による可能性を示していると思われる。とくに、PTH による尿中 c-AMP およびリン酸排泄効果の障害されている Ps.H. においても、acetazolamide 投与後 Id.H. と同じ程度のリン酸排泄増加の現われていることは、この推論を支持するものと思われる。

慢性代謝性アシドーシスでは、尿細管でのカルシウム再吸収が直接抑制されるため副甲状腺機能低下症においてもここに示した様に尿中カルシウム排泄の増加することが知られている⁽¹²⁾⁽¹⁸⁾。また、骨吸収は増加し腸管でのカルシウム吸収は増加しないから、カルシウムとリン酸は負のバランスとなる⁽⁵⁾⁽¹¹⁾。この際、血清カルシウムに有意の変化がみられず、血清リン酸にわずかな低下を認めるにすぎないという報告が多い⁽⁶⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾。しかしながら、著者らの成績において、アシドーシスによりイオン化カルシウムが増加していると考えられるにもかかわらず血清蛋白濃度で補正した血清総カルシウム濃度に有意の上昇がみられたことは、これが単に plasma volume の減少による見かけ上の上昇ではないことを示しており、骨からカルシウムの動員が増加した可能性を考えさせる。

慢性代謝性アシドーシスにおいて骨吸収の増加する機序としては、著者らの対象が副甲状腺機能低下症であったことを考慮すると、PTH の分泌増加や⁽⁴⁾⁽⁶⁾、ビタミン D 代謝の賦活などを介する可能性は否定的⁽¹⁹⁾であり、血清重炭酸（総 CO₂ 含量）や血清リン酸濃度の低下が直接骨に影響を及ぼすものと考えられる⁽¹⁰⁾⁽¹⁹⁾。

次に、acetazolamide の効果に Ps.H. と Id.H. とで差違が認められた点にふれる。

Acetazolamide 投与後、Ps.H. では Id.H. に比べ血清カルシウムの上昇がより明らかに現われた。これは、Ps.H. において代謝性アシドーシスがより著しく、血清リン酸濃度もより低値であったため骨カルシウムの動員が一層増加したことによる可能性があるが、さらに尿中へのカルシウム喪失がより少なかったことにもよると考えられる。

尿中カルシウムに関しては、血清カルシウムの上昇と代謝性アシドーシスの出現がより著明であったにもかかわらず、Ps.H. において Id.H. ほどの排泄増加が認められなかった。このことは、慢性代謝性アシドーシスに際してみられる尿細管におけるカルシウムの再吸収抑制効果が、Ps.H. においては十分に現われにくい可能性を示しているのかも知れない。

また、Ps.H.において代謝性アシドーシスの出現がより著しかったことは、acetazolamideによる重炭酸の再吸収抑制効果がId.H.より明らかに現われたことを示している。

これらの成績は、リン酸の再吸収機構に異常の想定されているPs.H.においては、重炭酸やカルシウムに関する尿細管機能についても正常とは異なる可能性を示唆するとも考えられ、興味深い所見と思われる。

最後に、acetazolamide投与期間後半から中止後にかけて、Id.H.において尿中c-AMPに軽度の増加がみられたが、その由来については同時に血中c-AMPの測定も施行していないため不明といわざるを得ない。これとほぼ平行して増加している様に見える尿中カルシウムとの関係を含め今後の検討を要するものと思われる。

V. 結 語

Id.H. 4例とPs.H. 1例にacetazolamideを経口投与しacetazolamideのPTH様作用につき検討した。その結果、acetazolamideによるリン酸排泄効果はc-AMP系を介さず、PTHとは異なる機序によることが示唆された。また、acetazolamide投与後、血清カルシウムに有意の上昇と血清リン酸に有意の低下が認められたことや、Id.H.とPs.H.とでみられた結果の異同等についても考察を加えた。

御校閲いただいた吉永馨教授に感謝する。

本論文の要旨は第50回日本内分泌学会総会（1977年5月、於福岡）において発表した。

YAMASA Cyclic AMP測定キットを提供されたヤマサ醤油株式会社に感謝する。

文 献

- 1) Agus, Z.S., L.B. Gardner, L.H. Beck and M. Goldberg: Effects of parathyroid hormone on renal tubular reabsorption of calcium, sodium and phosphate. *Am. J. Physiol.*, 224: 1143–1148, 1973.
- 2) Beck, L.H. and M. Goldberg: Effects of acetazolamide and parathyroidectomy on renal transport of sodium, calcium and phosphate. *Am. J. Physiol.*, 224: 1136–1142, 1973.
- 3) Beck, N., K.S. Kim, M. Wolak and B.B. Davis: Inhibition of carbonic anhydrase by parathyroid hormone and cyclic AMP in rat renal cortex in vitro. *J. Clin. Invest.*, 55: 149–156, 1975.
- 4) Beck, N. and S.K. Webster: Effects of acute metabolic acidosis on parathyroid hormone action and calcium mobilization. *Am. J. Physiol.*, 230: 127–131, 1976.
- 5) Burnell, J.M.: Changes in bone sodium and carbonate in metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J. Clin. Invest.*, 50: 327–331, 1971.
- 6) Coe, F.L., J.J. Firpo, Jr., D.L. Hollandsworth, L. Segil, J.M. Canterbury and E. Reiss: Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kid. Int.*, 8: 262–273, 1975.
- 7) Counihan, T.B., B.M. Evans and M.D. Milne: Observations on the pharmacology of the carbonic anhydrase inhibitor “Diamox”. *Clin. Sci.*, 13: 583–598, 1954.
- 8) Ellsworth, R. and W.M. Nicholson: Further observations upon the changes in the electrolytes of the urine following injection of parathyroid extract. *J. Clin. Invest.*, 14: 823–827, 1935.
- 9) Hellman, D.E., W.Y.W., Au and F.C. Bartter: Evidence for a direct effect of parathyroid hormone on urinary acidification. *Am. J. Physiol.*, 209: 643–650, 1965.
- 10) Kaye, M., A.T. Frueh and M. Silverman: A study of vertebral bone powder from

patients with chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, 49: 442–453, 1970.

11) Lemann, J., Jr., E.J. Lennon, A.D. Goodman, J.R. Litzow and A.S. Relman: The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alkali. *J. Clin. Invest.*, 44: 507–517, 1965.

12) Lemann, J., Jr., J.R. Litzow and E.J. Lennon: Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J. Clin. Invest.*, 46: 1318–1328, 1967.

13) Nagata, N. and H. Rasmussen: Parathyroid hormone and renal cell metabolism. *Biochemistry*, 7: 3728–3733, 1968.

14) Parfitt, A.M.: Chlorothiazide-induced hypercalcemia in juvenile osteoporosis and hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.*, 281: 55–59, 1969.

15) Reidenberg, M.M., R.W. Sevy and A.J. Cucinotta: Hypercalciuria during acidosis in hypoparathyroidism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 127:1–3, 1968.

16) Richardson, J.M., J.A. Wolfson and N.A. Kurzman: Lithium administration and phosphate excretion. *Clin. Res.*, 22: 461, 1974.

17) Rodriguez, H.J., J. Walls, J. Yates and S. Klahr: Effects of acetazolamide on the urinary excretion of cyclic AMP and the activity of renal adenyl cyclase. *J. Clin. Invest.*, 53: 122–130, 1974.

18) Sutton, R.A.L., N.L.M. Wong and J.H. Dirks: The hypercalciuria of metabolic acidosis: a specific impairment of distal calcium reabsorption. *Clin. Res.*, 23: 434A, 1975.

19) Weber, H.P., R.W. Gray, J.H. Dominguez and J. Lemann, Jr.: The lack of effect of chronic metabolic acidosis on 25-OH-vitamin D metabolism and serum parathyroid hormone in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 1047–1055, 1976.