ヒト PTH-(1-34) による Ellsworth-Howard 試験の 実施法と判定基準

—— 副甲状腺機能低下症患者における検討 ——

東京大学第四内科

尾形悦郎, 山本通子, 松本俊夫

神戸大学第三内科

藤田拓男, 深瀬正晃, 木下芳一

東北大学第二内科

古川洋太郎, 孫孝義

千葉大学小児科

中島博徳, 安田敏行

Standard Procedure and the Diagnostic Criteria
for the Ellsworth-Howard Test using Human PTH-(1-34)

Etsuro OGATA, Michiko YAMAMOTO and Toshio MATSUMOTO

The Fourth Department of Internal Medicine,
Tokyo University School of Medicine,
Tokyo, Japan

Takuo FUJITA, Masaaki FUKASE and Yoshikazu KINOSHITA

The Third Department of Internal Medicine,
Kobe University School of Medicine,
Kobe, Japan

Yohtaro FURUKAWA and Hyo Euy SOHN

The Second Department of Internal Medicine,
Tohoku University School of Medicine,
Sendai, Japan

Hironori NAKAJIMA and Toshiyuki YASUDA

Department of Pediatrics,
Chiba University School of Medicine,
Chiba, Japan

The present study was undertaken to establish a standard method to perform the Ellsworth-Howard test using human PTH-(1-34). For this purpose we made a survey of literature concerning the Ellsworth-Howard test and then examined the data of the Ellsworth-

Howard tests performed on 178 hypoparathyroid patients using human PTH-(1-34). The main items of investigation were: (i) to determine the appropriate dose of PTH for administration to adults and children; and (ii) to define the criteria of practical usefulness for the differential diagnosis of the types of hypoparathyroidism.

From the analysis of the data, the following findings and conclusions were obtained.

I) The dose of human PTH-(1-34) appropriate for diagnostic use is 100U per person for adults and 100U per body surface area of one square meter ($100\text{U}/\text{m}^2$) for children.

II) The criteria of positive response in the Ellsworth-Howard test are defined as follows.

a) phosphaturic response: $(U_4 + U_5) - (U_2 + U_3) = \text{more than } 35\text{ mg}/2\text{ h}$

b) cyclic AMP response: $U_4 - U_3 = \text{more than } 1\text{ }\mu\text{mol}/\text{h}$, and

$U_4/U_3 = \text{more than } 10\text{ times}$

In the above formula, $U_2 - U_5$ represent the urine samples collected hourly in order. PTH is injected at the time between U_3 and U_4 . For the application of the criteria in children, one should use the values corrected for body surface area of one square meter.

III) It is necessary to confirm the following conditions before the application of the criteria: (1) the presence of hypocalcemia and hyperphosphatemia; (2) the lack of phosphate deficiency (basal urinary phosphate excretion more than $10\text{ mg}/2\text{ h}$); (3) the accuracy of timed urine collections (ratio of creatinine excretion during 2 hours before PTH to that after PTH administration in the range from 0.8 to 1.2); and (4) the absence of marked diurnal variation in phosphate excretion (difference in phosphate excretion between the two basal hourly urine less than $17.5\text{ mg}/\text{h}$).

IV) To ensure the above conditions, medications such as phosphate-binding antacids should be withheld for at least 1 week before the test, and the test should be performed according to the standard procedure described in this paper.

V) The diagnosis of pseudohypoparathyroidism Type II should be done cautiously. It is necessary to take account of the high basal urinary cyclic AMP excretion and the elevated serum PTH level along with the results of the Ellsworth-Howard test (positive cyclic AMP response and negative phosphaturic response) for a definite diagnosis of this entity.

緒 言

Ellsworth-Howard 試験⁸⁾は外因性副甲状腺ホルモン(PTH)に対する腎の反応性(尿中リン酸増加反応とcyclic AMP増加反応)を指標に、特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症の鑑別診断を行う検査である。PTH分泌不全による特発性副甲状腺機能低下症患者は、PTH投与後尿中リン酸とcyclic AMPの著明な増加反応を示すのに対し、標的組織のPTH不応による偽性副甲状腺機能低下症患者では、これらの反応が欠如している^{1) 5)}。しかしこのような典型的な反応パターンはあくまで概念上のものである。上記2疾患における実際のリン酸反応とcyclic AMP反応は、all or none responseでなく、広がりをもった値を示すことが知られている^{4) 22) 23)}。したがって個々の症例について病型診断を行うためには、尿中リン酸およびcyclic AMP増加反応の有無を、一定の基準値を用いて判定する必要がある。

厚生省ホルモン受容体異常症調査研究班(班長:井村裕夫京大教授)では,特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症の病型鑑別を正確にしかも簡便に行うことを目的として,予備的研究成績に基づいた判定基準(表1)を提唱し²³⁾,その妥当性についての検討を重ねてきた。^{11) 18)}更にその後,PTH試薬がパラソルモン(PARA-THOR-MONE[®],Eli-Lilly社製,牛副甲状腺抽出物)からヒトPTH-(1-34)(酢酸テリパラチド,東洋醸造社製,合成ペプチド)に変更されたため,パラソルモンによる検査データに基づいて決めた表1の判定基準を,ヒトPTH-(1-34)による検査にも適用できるかどうかを検討する必要性が生じた。この目的で行った自験例を中心にした検討では,パラソルモン200 U.S.P.(the United States Pharmacopeia,米国薬局方)単位を用いても,ヒトPTH-(1-34) 67又は100単位(国際単位相当)を用いても,表1の判定基準による病型診断が可能であるとの成績を得た^{24) 25) 27)}。しかし,多数の施設における検査結果を集計した成績では,リン酸反応による病型診断困難例が少なくないとの報告もあった⁹⁾。

そこで私達は,現在まで蓄積されたすべてのデータをもとに再検討を行い,ヒトPTH-(1-34)によるEllsworth-Howard試験の標準的実施法と判定基準の設定を試みた。又,これまで統一的な検査方法と判定基準が確立していなかった小児についても,標準的検査法と判定基準の検討を行った。具体的な検討事項として取り上げたのは,以下の4点である。

- (1) できるだけ簡便に検査の目的を達成できる標準的検査実施法は何か。
- (2) 尿中リン酸およびcyclic AMP反応の結果により副甲状腺機能低下症の病型鑑別を行う場合,従来の判定基準(表1)による判定困難例がどの位存在するか,それらに共通の所見があるか。
- (3) 判定困難例を少なくするために,判定基準を変更する必要があるか。基準値の変更をすれば,適切な値はどの位か。
- (4) 判定基準の変更を行わない場合,基準値の適用に一定の条件を付加することにより,判定困難例を少なくすることができるか。

〔表1〕 Ellsworth-Howard試験の判定基準(陽性判定)

① リン酸反応

$$\begin{aligned} \text{前後2時間の差: } & (U_4 + U_5) - (U_2 + U_3) \\ & = 35 \text{ mg/2時間以上} \end{aligned}$$

② cyclic AMP 反応

$$\begin{aligned} \text{前後1時間の差: } & U_4 - U_3 \\ & = 1 \mu\text{mol/時間以上,} \quad \text{および} \\ \text{前後1時間の比: } & U_4/U_3 \\ & = 10\text{倍以上} \end{aligned}$$

$U_1 \sim U_5$ は1時間毎に採尿。PTHを U_3 と U_4 の間で静注。

方 法

〔I〕 Ellsworth-Howard試験の実施法に関する検討

文献的考察と自験成績をもとにした検討を行い、適切と思われる標準的検査方法を提唱した。検討を加えた項目は、(a)検査適応、(b)PTH投与量・投与方法、(c)検査施行時刻、(d)前処置、(e)測定と計算、の5つである。これらの検討結果に基づいて標準的検査方法を定めるにあたっては、従来の方法²³⁾を基本とし、変更・補足は最小限となるようにした。

〔II〕 Ellsworth-Howard試験の判定基準に関する検討

「厚生省ホルモン受容機構異常調査研究班偽性副甲状腺機能低下症分科会(班長および分科会長: 尾形悦郎東大教授)」と「診断用ヒトPTH-(1-34)検討委員会(委員長: 藤田拓男神戸大教授)」に集められた「Ellsworth-Howard試験結果報告書」を集計し検討を行った。

検討対象患者は副甲状腺機能低下症178例で、そのうちわけは成人(13歳以上)131例、小児(13歳未満)47例であり、未治療症例97例、治療中(短期間の中断を含む)症例81例よりなる。いずれの患者も上記2つの会において検査適応と判断され²⁰⁾、原則的に従来の標準的検査方法に従って検査を施行された。投与されたヒトPTH-(1-34)の量は、成人においては33~167単位、小児においては一部の例外を除き100単位/m²である。用いたPTHは、東洋醸造株式会社にて液相法で合成されたヒト副甲状腺ホルモンの1-34ペプチド鎖製剤で、健常者における臨床試験¹³⁾を経て安全性確認後患者に投与した。

集計事項は、検査条件に関連したものとして患者の性、年齢、身長、体重、検査前10日間の服薬状態と食事制限の有無、検査時血清カルシウムおよびリン値、PTH投与量をまとめた。検査成績に関連したものとしては、各1時間尿の尿量と尿中クレアチニン排泄量の変動、リン酸およびcyclic AMPの基礎排泄量とPTH投与後の変化(PTH投与後の絶対値、増加量、増加率)を集計した。検査結果の解釈が困難な症例や問題症例については、症例毎に更に詳細な検討を行った。

〔表2〕 副甲状腺機能低下症の検査所見

- ① 低カルシウム血症^{注1)}
- ② 高リン血症又は正リン血症^{注2)}
- ③ 腎機能ほぼ正常^{注3)}

注1) 血清カルシウム値の正常下限を8.4mg/dlとする。低蛋白血症など血清蛋白量に異常のある場合は、下記の補正をした値で判定することが望ましい。

$$\text{補正カルシウム値} = \frac{\text{実測カルシウム値}}{0.55 + \frac{\text{総蛋白}}{16}}$$

$$\text{又は} \quad = \quad \text{実測カルシウム値} + (4 - \text{アルブミン})$$

注2) 血清無機リン値が成人で3.5mg/dl以上、小児で4.5mg/dl以上

注3) 血清尿素窒素30mg/dl以下またはクレアチニン2mg/dl以下

結果および解説

〔I〕 Ellsworth-Howard 試験実施方法の検討

(a) 検査適応

Ellsworth-Howard 試験は副甲状腺機能低下症(表2)の病型鑑別を行うための検査であり、本来の検査適応は低カルシウム・高リン血症を示す患者に限られる²⁶⁾。治療後血清カルシウムとリン値が正常化している副甲状腺機能低下症患者については、検査適応はあると思われるが、治療による反応性の変化がありうるので、結果の判定に問題が生じる可能性がある。健常者を含め正カルシウム正リン血症を示す諸疾患における Ellsworth-Howard 試験の適応については未確立²⁷⁾であり、今後の検討課題である。例外として、血清カルシウム値正常な偽性副甲状腺機能低下症 I 型(Normocalcemic pseudohypoparathyroidism)²⁾が疑われる症例に関しては、診断のために Ellsworth-Howard 試験が不可欠である²⁸⁾。診断は cyclic AMP 反応を指標に行う。この場合のリン酸反応の診断的意義は不明である。

副甲状腺機能低下症患者のうち腎機能低下が著明な例は、PTH に対する腎の反応性の評価が困難なため検査適応から除外される¹⁹⁾。結果の判定に支障がないと考えられる腎機能の目安に関する正確なデータはないが、GFR が年齢相当健常者の 25% 以上あれば問題ないと思われる¹²⁾。

被検者の年齢に関する検討では、検査の施行および結果の判定が可能な年齢は 1 歳以上であった^{28) 29)}。1 歳未満の乳児においては、正確な結果の判定が困難な場合が多い。なお 1 歳以上の児においても、採尿が不正確な場合は判定困難となりやすい。実際の検査適応年齢は、自立排尿が可能となる 2~3 歳以降と思われる。高齢者に関しては、PTH に対する反応性が少し低下する傾向が認められた。しかし 70~80 歳台の特発性副甲状腺機能低下症患者においても明らかな増加反応が認められた。なお妊婦および授乳婦に関しては、文献例がなく今回の検討対象にも含まれていない。妊婦および授乳婦はカルシウム・リン代謝の面で特殊な状態にあるため、検査適応から除外すべきと思われる。

(b) PTH 投与量・投与方法

i) 投与量

成人における PTH 投与量は歴史的にパラソルモン 200 U.S.P. 単位が広く用いられてきた。ヒト PTH-(1-34) の場合にどの位の量が相当量として適当であるかを決める必要がある。しかしパラソルモンとヒト PTH-(1-34) の単位数の決め方が異なるため、正確な単位換算は不可能である。Neer らの臨床研究では、PTH 量との用量反応性が明らかな尿中 cyclic AMP 反応を指標にすると、約 87 国際単位相当のヒト PTH-(1-34) でパラソルモン 300 U.S.P. 単位とほぼ同等の反応が得られている¹⁷⁾。私達の検討成績でもヒト PTH-(1-34) 100 単位によって、パラソルモン 200 U.S.P. 単位と有意差のない尿中 cyclic AMP 反応が得られた²⁵⁾。尿中 cyclic AMP 反応で判断する限り、ヒト PTH-(1-34) の投与量としては 100 単位が適量と思われる。ところがリン酸反応に関しては、パラソルモン 200 U.S.P. 単位に比べヒト PTH-(1-34) 100 単位の方が、全体として低反応傾向を示した¹⁰⁾。PTH とリン酸反応の用量反応性の検討成績によれば、パラソルモンの 60~250 U.S.P. 単位間⁶⁾、ヒト PTH-(1-34) の 67~100 単位間²⁷⁾に有意の差はみられなかった。従って、ヒト PTH-(1-34) 100 単位とパラソルモン 200 U.S.P. 単位間のリン酸反応の差の原因としては、パラソルモンに含まれているといわれる PTH 以外の phosphaturic substance¹⁹⁾ がリン酸反応を増幅していた可能性が考えられ、ヒト PTH-(1-34) の投与量を 100 単位以上にする必要性はないと思われる。

体表面積 1m^2 以下の小児における投与量としては、パラソルモンの場合と同様に成人投与量を体表面積補正した量($100\text{単位}/\text{m}^2$)の投与により、副甲状腺機能低下症の病型鑑別が可能であるとの成績を得た^{28) 29)}。

ii) 投与法

PTH静注前に、アレルギー反応チェックのため皮内反応検査を施行することが望ましい²⁷⁾。PTHの静脈内投与法については、Ellsworth & Howardの原著論文にみられるbolus injection⁸⁾又は、Chaseらの方法による15分間のinfusion⁵⁾などが行われてきた。注射速度のこの程度の差は、検査結果にほとんど変化をきたさないことが知られている²¹⁾。しかし、注射速度が速すぎると、循環器系の自覚症状を生じることがあったので²⁷⁾、5分間位かけてゆっくり静注する方法が推奨される。注射速度の調節を容易にするためには、PTH溶液を適宜希釈して用いるとよい。

(c) 検査施行時刻

リン酸¹⁶⁾およびcyclic AMP¹⁴⁾の尿中排泄には日内変動が存在する。cyclic AMPの変動はPTHに対する反応性の程度に比べるとごくわずかなので、いつ検査を施行しても結果の判定に支障が生じることはほとんどない。これに対しリン酸の変動は、PTHに対する反応性の判定に影響を与える場合があり、日内変動の小さい時間帯に検査を施行する必要がある¹⁰⁾。

検査時刻として成人においては、尿中リン酸排泄が比較的一定している午後1時にPTHを投与する方法が現在広く行われており²³⁾、PTH投与前値の変動幅もあまり大きくなく、良好な結果が得られている。従って、標準的PTH投与時刻としては従来通り午後1時が推奨される。なお、検査時刻は統一される方が望ましいが、他の時間帯で検査を施行した場合も、日内変動の影響が小さい状態ならば、支障はないと思われる。

小児では標準的検査法が決まっていなかったため、これまで種々の時間帯で検査が施行されてきた。このうち成人と同様に午後1時にPTHを投与した検査成績では、日内変動の影響はほとんど問題とならない結果が得られた。しかし乳幼児では、食事摂取時刻との関係上午後1時の検査では不都合な点が多いため、午前中にPTHを投与する場合も少なくない。そこで、従来から小児科領域でよく用いられてきた午前10時にPTHを投与する方法について検討を行った。その結果、リン酸反応の日内変動は、反応性の判定を困難にするほど大きくないことが明らかになった^{28) 29)}。従って小児においても、可能ならば成人と同じ時間帯での検査を原則とし、諸種の事情で午前中の検査が望ましい場合は、午前10時にPTHを投与する方法でもよいと思われる。

(d) 前処置、食事・飲水・採尿・採血

前処置としてアルミゲルなどのリン吸収阻害剤を投与することの是非については、投与によりリン欠乏状態が惹起されPTHに対するリン酸反応が低下する場合のあることが明らかとなった³⁾。従って、既に投与している症例ではこれを中止し(約1週間)、その後で検査を施行すべきである。

尿中リン酸排泄に対する食事の影響は食事内容によって異なる。食事の影響を小さくするために、乳幼児(午前中検査施行)では検査終了時まで禁食とするのがよい。成人(午後検査施行)では、乳製品を含まない軽い朝食摂取後検査終了時まで禁食とする。又、過量のリン負荷防止のために検査前日も乳製品の制限が望ましい。

正確な検査結果を得るためには一定の尿量($3\sim 4\text{ml}/\text{kg}/\text{時}$ が計測上最適)を確保する必要がある。そのための飲水は検査開始1時間前から始め、以後排尿毎に飲水を行うとよい。量としては成人では約 $200\text{ml}/\text{時}$ 、小児では約 $5\text{ml}/\text{kg}/\text{時}$ (但し $200\text{ml}/\text{時}$ 以内)が目安である。

採尿は1時間間隔でPTH投与前3回およびPTH投与後2～3回行う。結果の判定にはPTH投与前後各2回の尿しか用いないが、各3回の採尿が推奨される。その理由は、結果の判定が困難な測定値が得られた場合に、採尿の正確さや残尿の有無などを推定・評価するのに役立つからである。採血はPTH投与前に行うとよい。

(e) 測定と計算

PTHに対する反応性をできるだけ簡便に評価するための測定項目と計算方法をまとめると以下のようになる。PTHに対する反応性の指標(尿中リン酸排泄量とcyclic AMP排泄量)以外の測定値や計算値は、検査が適切に施行されたことを確認するためと、診断の補助的検査所見として、必要なものである(表2, 3)。

① 各1時間尿の尿量と尿中リン酸、クレアチニン、cyclic AMPを測定し、おのおのの1時間あたりの排泄量を計算する。リン酸増加反応はPTH投与前後2時間の差で、cyclic AMP増加反応はPTH投与前後1時間の差および比で表示して、反応性を判定する。クレアチニン排泄量は採尿の正確さをチェックする目的で用い、PTH投与前後2時間の排泄量の比を計算する。

② PTH投与前の血清カルシウム、リン、クレアチニン、総蛋白またはアルブミンを測定して、検査当日に低カルシウム高リン血症があることを確認する。低蛋白血症を伴う例では、補正カルシウム値(表2)を計算して判定する。

③ 血清と尿の測定値を用いて、PTH投与前のGFRおよび尿中cyclic AMPの基礎値(nmol/100 ml GF)を計算する。

[表3] 判定基準(リン酸反応)の適用条件

- ① 検査時低カルシウム・高リン血症の状態にある(表2)。
- ② リン酸欠乏状態にない。：PTH投与前の尿中リン酸排泄量が10 mg/ 2時間以上ある。
- ③ 採尿が正確に行われている。：PTH投与前2時間とPTH投与後2時間の尿中クレアチニン排泄の比が0.8～1.2の間にある。
- ④ リン酸排泄の日内変動が大きくない。：PTH投与前2回の尿中リン酸排泄の差が17.5 mg/時間未満である。

[II] Ellsworth-Howard試験の判定基準

(a) 尿中リン酸増加反応の判定

図1は、副甲状腺機能低下症の診断名がついている全例のリン酸反応をプロットしたものである。副甲状腺機能低下症の病型分類(図中暫定的診断名)は、原則として検査施行医による診断名を採用した。一部の症例については、著者らが厚生省ホルモン受容体異常症調査研究班の診断基準²⁰⁾に基づき、Ellsworth-Howard試験結果の他、血中PTH値、尿中cyclic AMP排泄の基礎値、臨床所見なども参考に、総合的に判定した病名を用いた。このようにすべての例を含んだ検査成績では、リン酸反応は疾患群間で連続した値を示し、特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症の境界は必ずしも明確でない。そこで特発性副甲状腺機能低下症と診断した群における低反応例と偽性副甲状腺機能低下症と診断した群における高反応例を症例毎に検討した結果、以下のような所見が得られた。

① 特発性副甲状腺機能低下症の低反応例の大半(7例中5例)はアルミゲル服用中のもので、PTH投与前の尿中リン酸排泄の極端に少ない例であった。

② 偽性副甲状腺機能低下症の高反応例は3例とも治療後のもので、うち2例は血清カルシウム値正常な例であった。

③ 検討対象となった問題症例の中には、PTH投与前の尿中リン酸排泄の変動が大きなものや、採尿に問題があると思われる例があった。

上記の所見をもとに、表3に示す「判定基準適用の条件」を定め、これらを満足する症例のみについての検査成績を検討してみた(図2)。この結果、リン酸反応は35mg/2時間以上の高反応群と22mg/2時間以下の低反応群に大まかに分類できた。この2群が異なる患者集団を表わすことを確認するため、リン酸反応とcyclic AMP反応を一緒に表示したのが図3である。リン酸反応35mg/2時間以上の群は1例(図中*印:この例は検査施行医の診断が特発性副甲状腺機能低下症であり、cyclic AMPの測定上に問題のあった可能性もある)を除き、cyclic AMP高反応群であり、リン酸反応22mg/2時間以下の群は、全例cyclic AMP低反応群であった。リン酸反応22~35mg/2時間の間の値を示した2例のうち1例はcyclic AMP高反応群であり1例は低反応群に属した。

〔図1〕 副甲状腺機能低下症成人例(13歳以上)における尿中リン酸増加反応。個々人の反応値を暫定的病型分類別に示す。各記号は検査時の投薬の有無と食事制限の有無を表わす。

〔図2〕 検査時低カルシウム高リン血症状態にあった成人例における尿中リン酸増加反応。

副甲状腺機能低下症の病型分類は行わず、投薬の有無のみを表示した。

図2および図3の成績より、リン酸反応の境界は22~35 mg/2時間が適当と思われた。中間の値をとると基準値は30 mg/2時間近辺となる。しかし基準値を30 mg/2時間としても、35 mg/2時間としても、cyclic AMP反応との解離例数は同じである。この結果は、基準値変更の必要性を示すものではないといえる。他方、条件をつけて集計したデータによっても低反応群と高反応群が明確に分離できなかったことから、false positiveとfalse negativeの判定例を少なくするためには、判定基準の適用条件をつけることが不可欠と考えられた。なお体表面積1 m²未満の小児(但し1歳未満を除く)のリン酸反応は、体表面積補正值(mg/2時間/m²)により、成人と同じ判定基準を適用できることが明らかになった(図4)。²⁹⁾

〔図3〕 判定基準適用条件(表3)を満足した成人例における尿中リン酸増加反応とcyclic AMP増加反応の関連。各実線は同一人の検査値を結んだもの。破線は従来の判定基準値を示す。*印はリン酸反応が著明でcyclic AMP反応が欠如している例外的な症例(本文中の説明参照)。

〔図4〕 副甲状腺機能低下症小児例(13歳未満)における尿中リン酸増加反応。特発性副甲状腺機能低下症は1歳未満と1歳以上に分けて示した。1歳未満では体表面積補正をしてもリン酸反応の低い例が多い。図中の数値は年齢(生後月数)である。

(b) 尿中cyclic AMP増加反応の判定

cyclic AMP反応の判定にはこれまで増加量と増加率の2つの基準が併用されてきた。正確な診断のためにはこの両方の基準が必要であるか、あるいはいずれか一方だけで十分であるかをまず検討した。図5に示す如く、増加量1 μmol/時と増加率10倍を基準とする反応性の判定が解離した例は、偽性副甲状腺機能低下症I型の2例のみであった。又、リン酸反応の判定基準適用の条件を満

足した例においては, 増加量と増加率の反応性が量的に平行する傾向もみられた(図3)。これらの結果より, 一方の基準値のみによる判定も可能と思われる。しかし, 何らかの原因によりPTH投与前1時間値が異常低値又は高値を示した場合に, 増加率のみでは誤った判定を生じるおそれがある。又, 増加量のみによる判定は, 数値の桁数や単位の誤りをチェックできない欠点がある。従ってcyclic AMP反応については, 判定基準の適用条件をつけないかわりに, 従来通り2つの指標を用いて判定するのが適当と思われる。

〔図5〕 副甲状腺機能低下症成人例における尿中cyclic AMP 増加反応。図中の記号は図1と同様。

次に判定基準値に関する検討を行った。cyclic AMP 増加量については, 高反応群(特発性および術後性副甲状腺機能低下症, 偽性副甲状腺機能低下症II型⁷⁾)の大部分(95%)は $2.1 \mu\text{mol}/\text{時}$ 以上の増加であり, 低反応群(偽性副甲状腺機能低下症I型)の大部分(95%)は $1 \mu\text{mol}/\text{時}$ 以下であった(図5a)。増加率については, 高反応群の大部分(95%)は25倍以上, 低反応群の大部分(95%)は9倍以下であった(図5b)。増加量 $1 \sim 2.1 \mu\text{mol}/\text{時}$, 増加率9~25倍の間の値を示す例は少数(約5%)であり, 判定基準値はこの間の値のいずれかに決定することが適当と思われる。

従来の判定基準である増加量 $1 \mu\text{mol}/\text{時}$ と増加率10倍は, 見かけ上妥当な基準値の中では, 最も低い値に位置した。しかし判定基準値をより高い値に変更する必要はないと思われる。その理由の第1は, 従来の基準値により特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症I型の鑑別診断は充分行えることである。第2は, 今回の集計には含まれていないが, 健常対照者中にcyclic AMP 低反応例が報告されていることである²⁷⁾。cyclic AMP 反応はnormocalcemic pseudohypoparathyroidism²⁾とpseudopseudohypoparathyroidism(偽性偽性副甲状腺機能低下症)の鑑別診断²⁸⁾にも用いられることを考慮すると, 反応性の判定基準は低めにおく方がよいと思われる。

小児に関しても, 同様の判定基準値により特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症I型の鑑別診断が可能であった^{28, 29)}。体表面積補正をした値を用いると更に確実に診断できる(図6)。

〔図6〕 副甲状腺機能低下症小児例における尿中 cyclic AMP 増加反応。表示方法は図4と同様。1歳未満の症例も体表面積補正をすれば、特発性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症 I 型の鑑別が可能であった。

(c) 尿中リン酸反応と cyclic AMP 反応による病型分類

反応性の判定基準は従来通りのもの(表1)を適用可能であることが判明した。しかし前述した検査成績および解説から明らかなように、リン酸反応の基準値は高めに、cyclic AMP 反応の基準値は低めに設定された結果になっている。このような基準値の組合せは、偽性副甲状腺機能低下症 I 型の診断における false positive 症例を除外するには好都合である。しかしこの基準値を機械的にあてはめた場合、偽性副甲状腺機能低下症 II 型と診断される例が多くなるおそれがある。偽性副甲状腺機能低下症 II 型はその病態および実態が明確ではなく、今後の研究課題といえる疾患である。従って、尿中リン酸反応と cyclic AMP 反応により副甲状腺機能低下症の病型分類を行うに際して、偽性副甲状腺機能低下症 II 型の診断には慎重を要する²⁶⁾。この問題点に関連して、実際に副甲状腺機能低下症の病型分類を行う場合の要領をまとめると以下のようになる。

① 特発性副甲状腺機能低下症：cyclic AMP 反応 $1 \mu\text{mol}/\text{時}$ 以上および10倍以上。リン酸反応 $35 \text{ mg}/2 \text{ 時間}$ 以上。

② 偽性副甲状腺機能低下症 I 型：cyclic AMP 反応 $1 \mu\text{mol}/\text{時}$ 未満または10倍未満。リン酸反応 $35 \text{ mg}/2 \text{ 時間}$ 未満。稀に $35 \text{ mg}/2 \text{ 時間}$ 以上の反応性を示す例があり、これを III 型という研究者もある。

③ 偽性副甲状腺機能低下症 II 型：cyclic AMP 反応 $1 \mu\text{mol}/\text{時}$ 以上および10倍以上。リン酸反応 $35 \text{ mg}/2 \text{ 時間}$ 未満。但し、cyclic AMP 反応またはリン酸反応が境界値付近の症例については、以下の可能性を除外するため、再検査および他の検査成績(血中 PTH レベル、尿中 cyclic AMP の基礎値)を参考に総合判定することが望ましい²⁶⁾。

- (i) cyclic AMP 反応の比較的良好な偽性副甲状腺機能低下症 I 型。
 (ii) リン酸反応が false negative の特発性副甲状腺機能低下症。

結 語

副甲状腺機能低下症178例(成人131例, 小児47例)を対象に行ったヒトPTH-(1-34)によるEllsworth-Howard試験結果の集計と文献的検討からEllsworth-Howard試験の標準的検査方法と判定基準について以下の結論を得た。

(1) PTH投与量は, 成人100単位, 小児は体表面積 1 m^2 あたり100単位を標準的投与量とし, 図7に示す方法で検査を施行する。

(A) (標準法一午後1時PTH投与)

(前処置)

- アルミゲルその他のリン吸収阻害剤やカルシウム剤の投与は行わない。
それらの薬剤を投与中の症例は、投与中止(約1週間)後検査を施行する。
- 検査前日は、乳製品摂取制限が望ましい
- 検査当日は、朝食として乳製品を含まない軽食可

(検査時刻)

(B) (乳幼児変法一午前10時PTH投与)

(前処置)

- 検査前日は乳製品の摂取制限が望ましい。
- 検査当日は検査終了時まで食事禁。
- カルシウム剤, その他のリン吸収阻害剤の投与は行わない

(検査時刻)

(測定項目)

尿 : 尿量, リン, クレアチニン, cyclic AMP

血清 : カルシウム, リン, クレアチニン, 総タンパクまたはアルブミン

(反応性の判定)

リン酸排泄量 $(U_1 + U_2) - (U_3 + U_4)$

cyclic AMP 排泄量 $U_1 - U_2$ と U_4/U_3

〔図7〕 Ellsworth-Howard試験実施方法のまとめ。成人は〔A〕の標準法に従うのを原則とする。小児も可能ならば午後1時にPTHを投与する方法が望ましい。その際のPTH投与量や飲水は〔B〕の方法に準拠する。

(2) 反応性の判定には, パラソルモンによる検査で用いた従来の基準値(表1)を用いる。体表面積 1 m^2 未満の小児においては, 体表面積 1 m^2 あたりに換算した測定値をこの基準にあてはめて判定する。

(3) リン酸反応の判定にあたっては, 検査データが表3の各条件を満たすことを確認する必要がある。

本研究は厚生省ホルモン受容機構異常調査研究班の研究活動の一部として行われた。御協力いただいた班員の諸先生および関連施設の先生方に感謝致します。

文 献

- 1) Albright, F., Burnett, C.H., Smith, P.H. and Parson, W.: Pseudohypoparathyroidism — An example of “Seabright-Bantam syndrome”. *Endocrinology*, 30: 922–932, 1942.
- 2) Balachandar, V., Pahuja, J. and Maddaiah, V.T.: Pseudohypoparathyroidism with normal serum calcium level. *Am. J. Dis. Child.*, 129: 1092–1095, 1975.
- 3) Bethune, J.E., Smith, L.F. and Inoue, H.: Renal phosphaturic response to parathyroid hormone administration and dietary intake of phosphorus in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 24: 1103–1109, 1964.
- 4) Bronsky, D., Kushner, D.S., Dublin, A. and Snapper, I.: Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Case reports and review of the literature. *Medicine*, 37: 317–352, 1958.
- 5) Chase, L.R., Melson, G.L. and Aurbach, G.D.: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3', 5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.*, 48: 1832–1844, 1969.
- 6) Coulson, R. and Moses, A.M.: Effect of chlorpropamide on renal response to parathyroid hormone in normal subjects and in patients with hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *J. Pharma. Exp. Therapau.*, 194: 603–613, 1975.
- 7) Drezner, M., Neelon, F.A. and Lebovitz, H.E.: Pseudohypoparathyroidism Type II: A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N. Engl. J. Med.*, 289: 1056–1060, 1973.
- 8) Ellsworth, R. and Howard, J.E.: Studies on the physiology of the parathyroid glands. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.*, 55: 296–308, 1934.
- 9) 深見隆則, 深瀬正晃, 吉本祥生, 藤田拓男: 合成ヒト PTH 1–34 と Parathormone による Ellsworth-Howard 試験の全国集計成績およびその比較。日本骨代謝学会雑誌, 1: 101, 1983.
- 10) 深見隆則, 吉本祥生, 深瀬正晃, 今井康雄, 坂口和成, 藤田拓男: 合成ヒト PTH (1–34) による Ellsworth-Howard 試験の全国集計成績。厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班 昭和57年度総括研究事業報告書, 138–142, 1982.
- 11) 古川洋太郎, 孫 孝義, 折茂 肇, 飯島 隆: Ellsworth-Howard 試験の判定基準の妥当性について。厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班 昭和55年度総括研究事業報告書, 148–152, 1980.
- 12) Gershberg, H., Mari, S. and Paul, H.S.: The one hour response to parathyroid extract in hyperparathyroidism and renal disease. *Metabolism*, 15: 206–221, 1966.
- 13) Igarashi, T., Yamamoto, M., Yamada, M., Ogata, E. and Katsuragi, S.: Application of newly synthesized 1–34 human parathyroid hormone for diagnostic tests. *Pharmatherapeutica*, 3: 79–85, 1982.
- 14) Kopp, L., Lin, T. and Tucci, J.R.: Circadian rhythms in the urinary excretion of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP) and cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate (cyclic GMP) in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 673–680, 1977.
- 15) Lilienfeld-Toal, H., Hesch, R.-D., Hüfner, M. and McIntosh, C.: Excretion of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate in renal insufficiency and primary hyperparathyroidism after stimulation with parathyroid hormone. *Horm. Metab. Res.*, 6: 314–318, 1974.
- 16) Lubell, D.: The spontaneous diurnal variation of urinary phosphate excretion and its relation to the parathyroid hormone test. *Helv. Paediat. Acta*, 2: 179–194, 1957.
- 17) Neer, R.M., Tregear, G.W. and Potts, J.T.Jr.: Renal effects of native parathyroid hormone and synthetic biologically active fragments in pseudo-

hypoparathyroidism and hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 420-423, 1977.

18) 尾形悦郎, 藤田拓男, 古川洋太郎, 木村 哲, 山本通子: 偽性副甲状腺機能低下症の診断基準に関する検討および全国アンケート調査集計成績。厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班 昭和53年度総括研究事業報告書, 21-36, 1978.

19) Rasmussen, H., Sze Yi-Ling and Young, R.: Further studies on the isolation and characterization of parathyroid polypeptides. *J. Biol. Chem.*, 239: 2852-2857, 1964.

20) Stogmann, W. and Fischer, J.A.: Pseudohypoparathyroidism: Disappearance of the resistance to parathyroid extract during treatment with vitamin D. *Am. J. Med.*, 59: 140-144, 1975.

21) Tomlinson, S., Barling, P.M., Albano, J.D.M., Brown, B.L. and O'Riordan, J.L.H.: The effect of exogenous parathyroid hormone on plasma and urinary adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate in man. *Clin. Sci. Molec. Med.*, 47: 481-492, 1974.

22) Werder, E.A., Fischer, J.A., Illig, R., Kind, H.P., Bernasconi, S., Fanconi, A. and Prader, A.: Pseudohypoparathyroidism and idiopathic hypoparathyroidism: Relationship between serum calcium and parathyroid hormone levels and urinary cyclic adenosine-3', 5'-monophosphate response to parathyroid extract. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46: 872-879, 1978.

23) 山本通子, 古川洋太郎, 尾形悦郎, 藤田拓男: Ellsworth-Howard試験の実施法と問題点。最新医学, 32: 2023-2029, 1977.

24) 山本通子, 五十嵐徹也, 山田正道, 尾形悦郎: 合成1-34ヒトPTHによるEllsworth-Howard試験。医学のあゆみ, 117: 363-365, 1981.

25) 山本通子: 副甲状腺機能低下症。ホルモンと臨床, 29: 1351-1356, 1981.

26) 山本通子, 古川洋太郎, 田村 泰, 清野佳紀, 五十嵐良雄, 藤田拓男, 尾形悦郎, 井村裕夫: 偽性副甲状腺機能低下症の各種病型および類縁疾患の診断基準。日内分泌会誌, 58: 1080-1094, 1982.

27) 山本通子, 五十嵐徹也, 多久和陽, 古川洋太郎, 藤田拓男, 尾形悦郎: 合成1-34ヒトPTHを用いたEllsworth-Howard試験の集計成績。ホルモンと臨床, 31: 765-776, 1983.

28) 安田敏行, 佐々木望, 中島博徳, 西牟田敏之: ヒトPTH(1-34)を用いた小児におけるPTH負荷試験の検討。日児誌, 87: 2454-2461, 1983.

29) 安田敏行, 西岡 正, 中島博徳, 山本通子, 松本俊夫, 尾形悦郎, 深瀬正晃, 木下芳一, 藤田拓男, 孫 孝義, 古川洋太郎: ヒトPTH-(1-34)を用いた小児におけるEllsworth-Howard試験の集計成績及びその診断基準。ホルモンと臨床(投稿中)

(受付日: 59. 2. 13)