<原 著>

副甲状腺ホルモンの急性降圧作用に関する研究

—若年者および高齢者における比較検討—

森本 茂人 今中 俊爾 荻原 俊男

<要 約> 副甲状腺ホルモン(以下 PTH と略す)の血圧に与える影響について若年者及び高齢者において比較検討した。健常若年者15例(平均年齢±標準偏差: 20.9 ± 1.7 歳, 男性7例, 女性8例)および健常高齢者11例(78.1 ± 5.9 歳, 男性4例, 女性7例)に対して合成ヒト PTH (1-34)の100単位を急速静注負荷すると, これら全ての例において, 一過性の降圧効果を認めた。血圧の基礎値からの最大降下度は, 収縮期血圧において高齢者群(42.5 ± 13.9 mmHg)が若年者群(8.0 ± 8.9 mmHg)よりも有意($p < 0.01$)に大きかったが, 拡張期血圧においては高齢者群(25.5 ± 9.4 mmHg)と若年者群(27.3 ± 10.9 mmHg)との間に有意差は認められなかった。平均血圧における最大降下度は高齢者群(31.9 ± 8.7 mmHg)が若年者群(20.6 ± 7.6 mmHg)よりも有意($p < 0.01$)に大きかった。一方, 血清補正カルシウム値は高齢者群(9.6 ± 0.2 mg/dl)において若年者群(10.0 ± 0.3 mg/dl)よりも有意($p < 0.01$)に低下しており, また C 端に特異性を有する抗体を用いた RIA により測定した血清中の内因性 PTH 値は高齢者群(270 ± 80 pg/ml)において若年者群(150 ± 80 pg/ml)よりも有意の高値を示した。若年者及び高齢者を合わせた全体例において血清補正 Ca 値は収縮期血圧の最大降圧値と有意の負の相関($r = -0.52$, $p < 0.01$)を示し, また血清の内因性 PTH 値は収縮期血圧の最大降圧値($r = 0.61$, $p < 0.01$)および平均血圧の最大降圧値($r = 0.42$, $p < 0.05$)と有意の正の相関を示した。高齢者においては外因性 PTH は血管拡張作用のみならず, 心機能抑制作用をも有し, これらの作用は高齢者におけるカルシウム代謝異常と関係していることが示唆された。

Key words: 副甲状腺ホルモン, 血圧, カルシウム代謝, 高齢者, 心作用

緒 言

カルシウム(以下 Ca と略す)代謝調節ホルモンの1つである副甲状腺ホルモン(以下 PTH と略す)は, 腎および骨に作用し強力な血中 Ca 濃度上昇作用を示すが, これ以外に循環器系にも作用し, ある種の高血圧症の病態に関与することが知られるようになった¹⁾²⁾。原発性副甲状腺機能亢進症で高頻度に発症する高血圧の成因に対する PTH の役割については明確ではないが, 外因性に PTH を急速に投与した場合は明らかに血管拡張作用を示し³⁾⁴⁾, この作用は腎, 心, 肝, 副腎, 脾, 胃の血管において認められている⁵⁾。PTH の急性降圧作用はイヌ⁶⁾やラット³⁾において知られているが, ヒトにおける PTH の降圧作用については充分検討されていない。

本研究においては, 外因性 PTH のヒトにおける急

性降圧作用を確認するとともに, この作用に対する加齢の影響につき検討を行ったので報告する。

方 法

(1) 対象

対象としたのは健常若年者15例(平均年齢±標準偏差: 20.9 ± 1.7 歳, 年齢範囲19~24歳, 男性7例, 女性8例), および高齢者11例(78.1 ± 5.9 歳, 73~90歳, 男性4例, 女性7例)である。これらの例においては高血圧症, 腎疾患および副甲状腺疾患の既往はなく, Ca 代謝に影響を与えるような薬物の服用は受けていない。

(2) PTH 負荷試験

PTH 負荷試験は本邦での Ellsworth-Howard 試験の手法⁷⁾に準じて行った(図1)。対象例は早朝から試験終了時まで絶食とし仰臥位安静の状態とした。ヒト PTH (1-34)(東洋醸造株式会社)100単位の静注負荷は午前9時より2分間で行った。これより30分前より左側の前腕静脈にカテーテルを挿入し採血を行い, 右

S. Morimoto, S. Imanaka, T. Ogihara. 大阪大学医学部老年病医学講座

受付日: 1989. 1. 25 採用日1989. 3. 15.

図1 ヒト PTH (1-34) 急速静注負荷のプロトコル

側の上腕にマンシェットを装着し、自動血圧計（ニッポンコーリン, CBM, 3,000, 愛知）にて以後血圧を1分間隔で連続的に測定した。これらの対象に対しては前3時間目より1時間ごとに200mlの水分摂取をさせ、バルーンカテーテルを挿入し前2時間目より各1時間尿を採取した。糸球体濾過率（GFR）は内因性クレアチニン（Cr）クリアランスにより測定し、PTH 静注負荷前2時間および後2時間のそれぞれの平均値をとった。尿中 cAMP 排泄量は PTH 静注負荷前および後1時間尿につき測定した。また尿中 Ca、無機磷（以下 Pi と略す）、マグネシウム（以下 Mg と略す）は前2時間尿および後2時間尿にて測定した。血液は PTH 静注負荷直前に採取し、血中 Ca、Pi、Cr、アルブミン（以下 Alb と略す）、PTH、カルシトニン（以下 CT と略す）を測定した。

(3) 測定方法

血清 Ca、Pi、Cr および Alb 濃度、および尿中 Ca、Pi、Cr は Technicon 自動分析機にて、測定した。測定した血清 Ca 値は Alb 値により Payne の補正式⁸⁾を用いて補正し、補正 Ca 値とした。腎尿細管無機磷再吸収極量（以下 Tm Pi/GFR と略す）は血中 Pi 値および尿細管無機磷再吸収率より計算した⁹⁾。血清 PTH 値は PTH の C 端に特異性を有する抗体を用いた栄研ラジオイムノアッセイキットを用いて測定した。このキットの測定感度は 100pg/ml、測定内および測定間変動係数はそれぞれ 5.9% および 7.6% であった¹⁰⁾。血中 CT 値は第一ラジオアイソトープ社のキットを用いて測定した¹⁰⁾。尿中 cAMP 値はヤマサのキットを用いて測定した。

(4) 統計処理

測定数値は平均値±標準偏差で表した。また統計処理はヒト PTH (1-34) 投与後の各群における血圧の基礎値からの変動は Dunnet の multiple comparison

表1 若年者および高齢者における血中および尿中因子の比較

	若年者 n=15	高齢者 n=11	有意差
年齢(歳)	20.9±1.7	78.1±5.9	p<0.01
血清補正 Ca(mg/dl)	10.0±0.3	9.6±0.2	p<0.01
血清 Pi(mg/dl)	3.4±0.4	3.6±0.5	NS
血清 Cr(mg/dl)	0.8±0.1	0.9±0.2	NS
血中 Alb(g/dl)	4.6±0.2	3.7±0.4	p<0.01
血清 PTH(pg/dl)	160±80	270±60	p<0.05
血清 CT(pg/ml)	45.5±21.9	27.9±5.4	p<0.01
尿中 Ca(mg/100mlGF)	101±59	119±79	NS
尿中 Pi(mg/100mlGF)	232±133	302±244	NS
尿中 cAMP(nmol/100mlGF)	2.99±1.68	3.32±1.65	NS
GFR(ml/min)	108.9±31.7	56.6±21.6	p<0.05
TmP/GFR(mg/100mlGF)	3.85±0.65	3.81±1.16	NS

NS: 有意差なし

test により、若年者と老年者の比較は Student の t test を用いて行った。

成 績

(1) 若年者および高齢者における基礎値の比較

表1には、若年者および高齢者において測定した基礎値の比較を示す。血清補正 Ca 値、Alb 値および GFR 値は若年者群に比し高齢者群では有意(p<0.01)に低値を示した。血清 Pi 値は両群間で有意差はなかった。また若年者群に比し高齢者群で血清 C 端 PTH は有意(p<0.01)に高値を示し、また血清 CT 値は有意(p<0.01)に低値を示したが(表1)、尿中 cAMP 値および TmPi/GFR 値においては両群間に有意差を認めなかった。しかしながら、若年者および高齢者を合わせた全体例においては、血清 C 端 PTH 値は尿中 cAMP 値と有意(r=0.44, p<0.05)に正の相関を、TmPi/GFR とは有意(r=-0.54, p<0.01)に負の相関を示した。

(2) 若年者および高齢者における急速 PTH 静注負荷による降圧作用の比較

収縮期血圧の基礎値は、若年者群に比し高齢者群で有意(p<0.05)に高値を示したが、拡張期血圧の基礎値および平均血圧の基礎値においては両群間で有意差を認めなかった(表2)。ヒト PTH (1-34) の急性静注負荷により、対象としたすべての例において静注開始5分以内に降圧効果が認められた(図2)。また表2に示す如く、この降圧効果を平均血圧の基礎値からの最大降圧値で比較すると高齢者群においては若年者群

表2 ヒト PTH(1-34) 100単位急速静注負荷時の収縮期血圧, 拡張期血圧および平均血圧の変動

	若年者 n=15	高齢者 n=11	有意差
収縮期血圧			
前(mmHg)	118.7±11.4	132.4±17.7	p<0.05
*後(mmHg)	110.7±14.9	89.8±15.7	p<0.01
変化値(mmHg)	8.0±8.9	42.5±13.9	p<0.01
拡張期血圧			
前(mmHg)	70.7±6.4	71.6±7.5	NS
*後(mmHg)	43.3±14.5	46.0±8.5	NS
変化値(mmHg)	27.3±10.9	25.6±9.4	NS
平均血圧			
前(mmHg)	86.5±7.5	91.8±8.9	NS
*後(mmHg)	65.9±11.0	61.2±9.8	NS
変化値(mmHg)	20.6±7.6	31.9±8.7	p<0.01

*PTH 静注負荷後血圧降下が最大に達した時の血圧

NS: 有意差なし

図2 ヒト PTH(1-34) 急速静注負荷時の若年者群(○)および高齢者群(●)における平均血圧(平均値±標準偏差)の経時的変動, それぞれの値は基礎値からの変化率で示した。各群における基礎値からの有意差** : p<0.01, (Dunnet の multiple comparison 検定による), 若年者群および老年者群の有意差++ : p<0.01 (Student の t 検定による)。

に比し有意(p<0.01)に大きかった。この外因性 PTH 負荷による降圧効果は、若年者群では主として拡張期血圧の低下によるものであり収縮期血圧への影響は少なかったのに比し、高齢者群では拡張期血圧における若年者群と同程度の降下に加えて、収縮期血圧の著しい降下を認めた。外因性 PTH 負荷による降圧効果は全ての例において20分以内に前値に復し、降圧による副作用症状を認めたものは皆無であった。また PTH 静注負荷前後各1時間尿中 Cr から計算した GFR 値

図3 若年者(○)および高齢者(●)を合わせた全体例における血清C端 PTH 値と、外因性ヒト PTH(1-34) 静注負荷後の平均血圧の最大降圧値(-ΔMBP) (上段)および収縮期血圧の最大降圧値(-ΔSBP) (下段)との相関。

図4 若年者(○)および高齢者(●)を合わせた全体例における血清補正 Ca 値と、外因性ヒト PTH(1-34) 静注負荷後の収縮期血圧の最大降圧値(-ΔSBP) との相関。

の前後差は、両群において認められなかった。

(3) 血中測定因子の基礎値と平均血圧, 収縮期血圧, 拡張期血圧の PTH 静注負荷による最大降下度との相関

若年者および高齢者を合わせた全体例において、血清 C 端 PTH 値は、外因性 PTH 静注負荷による平均

血圧の最大降圧値 ($r=0.42$, $p<0.05$) および収縮期血圧の最大降圧値 ($r=0.61$, $p<0.01$) と有意に正の相関を示した(図3)。また血清補正 Ca 値は収縮期血圧の最大降圧値と有意の負の相関 ($r=-0.52$, $p<0.01$) を示した(図4)。しかしながら、血清 Pi 値、CT 値および GFR 値は、平均血圧、収縮期および拡張期血圧における最大降圧値のいずれとも有意の相関を示さなかった。

考 察

PTH の血圧に対する効果については一定した見解が得られておらず、外因性の PTH を急速投与した場合、内因性 PTH が持続的に高値または低値を示す場合などで降圧作用、昇圧作用など様々な効果報告されている³⁾⁴⁾。しかし、イヌ、ラットなどにおいては外因性に PTH (1-84) または PTH (1-34) を急性静注した場合には、恐らく直接的に血管拡張性に作用し、降圧効果を示すことが知られている³⁾⁴⁾¹¹⁾。今回の検討において、ヒト PTH (1-34) の急速静注負荷により、対象例全てにおいて急性かつ一過性の降圧効果を認めた。さらに外因性 PTH 負荷による平均血圧の降圧効果は若年者に比し高齢者で顕著に認められ、詳細に検討すると、拡張期血圧に対する外因性 PTH の降圧作用は若年者および高齢者とも同程度に認められたのに比し、収縮期血圧に対する降圧作用は高齢者において特に顕著に認められた(表2)。PTH には循環器系に対しては血管拡張作用に加えて、心収縮力抑制作用を有することが知られており⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾、特に高齢者において後者の作用が顕著に現れた可能性がある。

最近になって本態性高血圧症において Ca 代謝調節ホルモンとレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が密接に関連していることが明らかにされるようになった¹⁾²⁾。低レニン性本態性高血圧症では血中 Ca 値は低下傾向と血中 PTH 値および1,25-ジヒドロキシビタミン D 値の上昇傾向、即ち二次性副甲状腺機能亢進症状態を認め、逆に高レニン性本態性高血圧症では血中 Ca 値の上昇傾向と血中 PTH 値および1,25-ジヒドロキシビタミン D 値の低下を認めると報告されている²⁾。さらに高齢者においては血中レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が低下傾向を示し、代わって血中ノルエピネフリンが増大することが知られている¹⁴⁾。今回の検討において、高齢者群において外因性 PTH 静注負荷により特に収縮期血圧を低下させたが、高齢者群では若年者群と比較して表1に示す如

く、血中の内因性 PTH 値は有意の高値を示し、また血清補正 Ca 値および内因性 PTH 値は、外因性 PTH 静注後の平均血圧および収縮期血圧の最大降圧値と有意の負の相関を示した。これらのことは、外因性 PTH の降圧効果の発現が、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系に依存し、特にこの系が抑制されているときに発現しやすいことを示唆する。しかしながら、同じように低 Ca 血症、高 PTH 血症を認める腎不全例などの二次性副甲状腺機能亢進症例においては、外因性 PTH 負荷による腎および骨の反応性はむしろ低下していることが報告されている¹⁵⁾。これら二次性副甲状腺機能亢進状態における PTH の心血管系作用についてはさらに詳細な検討が必要であると思われる。

PTH とレニンとの相互関係は以前より知られている¹⁶⁾。原発性副甲状腺機能亢進症例の中で高血圧を示すものがあるが、これらの例では血漿レニン活性が上昇しており、副甲状腺摘除後、血圧および血漿レニン活性が正常化することが報告されている¹⁷⁾。これらの例の血漿レニン活性の上昇は原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高 Ca 血症によりもたらされるのではないことが指摘されており¹⁸⁾、またレニン分泌には血圧の低下が重要な因子であるが、PTH による血圧の低下を認めない用量によりレニン分泌の上昇が起こることから¹⁹⁾、PTH によるレニン分泌亢進作用は PTH の直接作用である可能性が高い。今回の検討においては PTH 静注負荷時の血漿レニン-アルドステロン値の変動を測定していないが、高齢者においてはこの PTH によるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の賦活作用も低下している可能性があり、今後検討を要する。

以上、外因性 PTH 静注負荷時による降圧作用につき健常若年者および高齢者の間で比較し、PTH の拡張期血圧低下作用は若年者および高齢者ともに認められるが、収縮期血圧低下作用は特に高齢者で強く認められることを示した。一方、正常者に外因性 PTH を大量 (6U/kg/日)、長期 (12日間) 静注投与を続けると、高カルシウム血症とともに高血圧症を認めるとの報告もある²⁰⁾。今後、各種高血圧症における PTH の急性降圧作用における検討とともに、PTH の血圧に対する急性および慢性効果の比較検討が必要と考えられ、このホルモンの血圧維持機構における役割、およびこのホルモンと血圧調節機構との相互関係を明らかにしてゆく必要があると思われる。

謝辞：本論文の作成に秘書的助力を頂いた教室の勝部洋子さん、真弓裕美子さんに感謝する。また本研究の一部は文部省科学研究費補助金(No. 63570393およびNo. 63570505)の助成による。

文 献

- 1) McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Mclitch M, Krutzik S: Enhanced parathyroid function in essential hypertension: A homeostasis response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 2 : 162—168, 1980.
- 2) Resnick LM, Muller FB, Laragh JH: Calcium-regulating hormones in essential hypertension. *Ann Intern Med* 105 : 649—654, 1986.
- 3) Pang PKT, Tenner TE Jr, Yee JA, Yang M, Janssen JF: Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 675—678, 1980.
- 4) Saglikes Y, Massry SG, Iseki K, Nadler JL, Champese VM: Effect of PTH on blood pressure and response to vasoconstrictor agonists. *Am J Physiol* 248 : F674—F681, 1985.
- 5) Crass III MF, Pang PKT: Parathyroid hormone: A coronary artery vasodilator. *Science* 207 : 1087—1089, 1980.
- 6) Handler P, Cohn DV: Effect of parathyroid extract on renal function. *Am J Physiol* 169 : 188—191, 1952.
- 7) Yamamoto M, Igarashi T, Takuwa Y, Furukawa Y, Fujita T, Ogata E: Results of Ellsworth-Howard test using synthetic 1-34 human parathyroid hormone. *Clin Endocrinol* 31 : 765—772, 1983.
- 8) Payne RB, Little AJ, William RB, Milner JR: Interpretation of calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4 : 643—646, 1973.
- 9) Walton RJ, Bijvoet OLM: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2 : 309—310, 1975.
- 10) Morimoto S, Tsuji M, Okada Y, Onishi T, Kumahara Y: The effect of oestrogens on human calcitonin secretion after calcium infusion in elderly female subjects. *Clin Endocrinol* 13 : 135—143, 1980.
- 11) Crass III MF, Jayasselan CL, Darter TC: Effects of parathyroid hormone on blood flow indifferent regional circulations. *Am J Physiol* 253 : R634—R639, 1987.
- 12) Bogin E, Massary SG, Haray I: Effect of parathyroid hormone on the rat heart cells. *J Clin Invest* 67 : 1215—1227, 1981.
- 13) Tenner TE Jr, Ramandham S, Yang MCM, Pang PKT: Chronotropic actions of bPTH-(1-34) in the right atrium of the rat. *Canad J Physiol Pharmacol* 61 : 1162—1167, 1983.
- 14) Crane MG, Harris JJ: Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 87 : 947—959, 1976.
- 15) Tucci JR, Perlstein RS, Kopp LE: The urine cyclic AMP response to parathyroid extract (PTE) administration in normal subjects and patients with parathyroid dysfunction. *Metab Clin Exp* 28 : 814—819, 1979.
- 16) Broulik PD, Horky K, Pacovsky V: Effect of parathyroid hormone on plasma renin activity in humans. *Horm Metabol Res* 18 : 490—492, 1986.
- 17) Brinton GS, Jubiz W, Lagerquist LD: Hypertension in primary hyperparathyroidism: The role of the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab* 41 : 1025—1029, 1975.
- 18) Kotchen TA, Galla JH, Luke RG: Effects of calcium on renin and aldosterone in the rat. *Am J Physiol* 232 : E388—E393, 1977.
- 19) Smith JM, Mouw DR, Vander AJ: Effect of parathyroid hormone on plasma renin activity and sodium excretion. *Am J Physiol* 236 : F311—F319, 1979.
- 20) Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR: Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 4 : 360—370, 1986.

Abstract

Comparison of Hypotensive Effects of Acutely Administered Human Parathyroid Hormone(1—34) in Normal Young and Elderly Subjects

Shigeto Morimoto, Shunji Imanaka and Toshio Ogihara

The effects of acute administration of human parathyroid hormone (1—34) [PTH(1—34)] on the blood pressure of 15 young (mean age $\pm$ SD, 20.9 ± 1.7 years; 7 males and 8 females) and 11 elderly (78.1 ± 5.9 years; 4 males and 7 females) normal subjects were compared. The elderly subjects have a slightly, but significantly higher mean basal systolic blood pressure (132.4 ± 17.7 mmHg) than the young subjects (118.7 ± 11.4 mmHg), but the basal diastolic and mean blood pressures of the two groups were similar. Intravenous bolus infusion of PTH(1—34) at a dose of 100 U induced transient, but marked hypotension in all subjects. The mean maximal decrease in systolic blood pressure ($-\Delta$ SBP) was significantly more ($p < 0.01$) in the elderly subjects (42.5 ± 13.9 mmHg) than in the young subjects (8.0 ± 8.9 mmHg), but the maximal decrease in diastolic blood pressure ($-\Delta$ DBP) was similar in the elderly (25.6 ± 13.9 mmHg) and young (27.3 ± 10.9 mmHg) subjects. The maximal decrease in the mean blood pressure ($-\Delta$ MBP)

was also significantly higher ($p < 0.01$) in the elderly subjects (31.9 ± 8.7 mmHg) than in young ones (20.6 ± 7.6 mmHg). The corrected serum level of calcium (scCa) was significantly ($p < 0.01$) lower in the elderly subjects (9.6 ± 0.2 mg/dl) than in the young ones (10.0 ± 0.3 mg/dl), and the serum level of C-terminal parathyroid hormone (C-PTH) was significantly higher in the elderly subjects (270 ± 80 pg/ml) than in the young ones (150 ± 80 pg/ml). Individual values for the scCa level in all subjects showed a significant inverse correlation ($r = -0.52$, $p < 0.01$) with their $-\Delta$ SBP values, and their C-PTH levels showed significant positive correlations with their values for $-\Delta$ SBP ($r = 0.61$, $p < 0.01$) and $-\Delta$ MBP ($r = 0.42$, $p < 0.05$). These observations suggest that in elderly subjects, acutely administered PTH(1—34) causes not only vasodilation but also suppression of cardiac function and that abnormal calcium metabolism may contribute to this effect on the heart.

key words: *parathyroid hormone, blood pressure, calcium metabolism, elderly subjects, cardiac action*
(Jpn J Geriatr 26: 395—400, 1989)

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School