偽性副甲状腺機能低下症の1例

—カルシウム負荷による血中副甲状腺ホルモンの変動—

名古屋第一赤十字病院内科

森島 泰雄[◇] 長谷川晴彦 渡辺 英夫
速水 四郎 芳賀 圭五

名古屋大学医学部第一内科

高槻 健介 今川卓一郎 富田 明夫

A CASE OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM.

—THE CHANGE OF PARATHYROID HORMONE LEVEL IN BLOOD AFTER CALCIUM INFUSION—

Yasuo MORISHIMA, MD, Haruhiko HASEGAWA, M.D. Hideo WATANABA, MD
Shiro HAYAMI, MD and Keigo HAGA, MD

The Department of Internal Medicine, Nagoya First Red Cross Hospital

Kensuke TAKATSUKI, MD, Takuichiro IMAGAWA, MD and Akio TOMITA, MD
The First Department of Internal medicine, School of Medicine, Nagoya University

概要 テタニー発作を主徴とした17才男子の偽性副甲状腺機能低下症の1例を経験した。症例は本症に特有な短躯（身長 156cm）、短頸、円形顔貌、鞍鼻、第4中足骨および右第4中手骨の短縮、初発白内障の所見を有し、Chvostek徴候、Trousseau徴候は陽性であり、血清カルシウム（Ca）値は 3.9mg/dl、血清磷（P）値は 5.9mg/dlで、骨格筋由来と思われる血清LDH、CPK、GOT値の上昇を認めた。Ellsworth-Howard試験（外因性副甲状腺ホルモン 200u静注）の尿磷排泄の増加は 2.1倍（対照 2.2倍）であつたが投与前の排泄量は対照に比し少なく、投与後の増加量も不十分と考えられた。%TRPは94.8%と高値を示した。血中副甲状腺ホルモン（N-PTH）は 3.4ng/mlと高値を示した。Ca負荷（180mg静注）により血清Caの増加とともにN-PTHはただちに低下し、Ca投与による副甲状腺ホルモン分泌の抑制がみられた。又Ca負荷数時間後より血中N-PTHの再上昇がみられ、この時期に一致して血清Ca値の異常な上昇がみられた。他の内分泌検査では甲状腺に軽度の一次性機能低下がみられた。腎機能検査は異常なく、染色体は46XY正常型でIQは93であつた。血清Ca低値時脳波上著明な徐波を示した。又X線像上骨吸収像が認められ、血清PTHの高値から二次性副甲状腺機能亢進が示唆され、PTHの骨に対する反応性が推測された。dihydratachysterolおよびCa剤投与にて血清Ca、P値は正常化し、テタニー発作も消失し、脳波の改善、血清LDH、CPK、GOTの正常化が得られ、良好な経過を示した。

はじめに

偽性副甲状腺機能低下症は極めて希な疾患であ

〔昭和50年12月15日受稿〕

本論文の要旨は一部分第107回内科学会東海地方会（昭和50年7月12日）において発表した。

り、現在迄に20数例が報告されているのみである¹⁾。われわれはこの疾患の1例を経験し、カルシウム（Ca）負荷による血中副甲状腺ホルモン（PTH）の変動を観察して興味ある結果を得たので報告する。

症 例

患者： 17才，男子，高校生。

主訴： テタニー発作。

家族歴： 両親，兄ともに健在。血族結婚なし。

既往歴： 正常分娩。15才ハードル練習中左胫骨々折。

現病歴： 昭和44年，11才の時，急に走り出すと四肢が硬直して走れなくなり転倒する事が数回あつた。近医にててんかんの診断で抗てんかん薬を服用し発作は起きなくなつたが，昭和45年，服薬中止後に再び同様の発作が出現した。昭和48年4月および8月に四肢の強直発作とともに発声不能，助産婦手位現象が出現したため近医を受診し，低Ca血症の診断でCa剤の投与を受けていたが，昭和49年3月に2度同様の発作が起つた。5月17日夜より，両手，両大腿部のしびれ感，異和感が続き，翌18日の午後テナーサックス演奏中，両手，ついで上下肢に高度の強直発作が15分間程出現し，呼吸困難，チアノーゼを来とし，著明な発汗があつた。以後徐々に回復傾向にあつたが，名古屋第一赤十字病院内科に救急入院した。この間，意識は明瞭であつた。

写真1. 症例 全身像

入院時現症： 意識明瞭，脈拍80/分，血圧 188/60mmHg，身長 156cmの短身で体重56kg，皮膚は正常，円形顔貌，短頸，鞍鼻を呈し，眼瞼は軽度浮腫状，歯列は不整であつた。甲状腺は触知せず，胸，心，腹部に異常所見は認められなかつたが，四肢は硬直が軽度に認められ，右手第4中手骨の短縮によるAlbright徴候があり，両足第4趾の短縮もみられた。神経学的にはChvostek徴候，Trousseau徴候ともに陽性であり，眼科の所見では初発白内障があつた。

入院時一般臨床検査成績： 尿蛋白は陽性で1日 257mgの排泄があり，尿糖は陰性，尿沈渣所見では異常なく，腎機能検査はフィッシュバーグ濃縮試験では1.027，PSP排泄試験で15分値30%，120分値70%，クレアチニンクリアランス91ml/分と正常範囲内であつた。血液学的検査では赤血球数 440万/mm³，白血球数 7,200/mm³，血液像異常所見なく，出血時間2分30秒，凝固時間10分であつた。血清電解質はNa 140mEq/l，K 3.2mEq/l，Cl 98mEq/lと正常であつたが，Caは3.9mg/dlと著明な低値，Pは5.9mg/dlと著明な高値を示した。血液生化学的検査ではtotal bil 0.35mg/dl，GOT 170u，GPT 44u，LDH 1,470u（アイソザイム； I 16%，II 9%，III 11%，IV 14%，V 50%），alk-P-ase 18~30K-Au（アイソザイムIIIの増加），CPK 133u，total cholesterol 146mg/dl，total protein 7.7g/dl，（γ-glob，22.6%）でありGOT，LDH，CPK，alk-P-ase値が高値を示した。

副甲状腺機能検査成績： 尿細管磷再吸収率（%TRP）は94.8%の高値であり，Ellsworth-Howard試験では投与前の尿中磷排泄量がやや少ないが，PTH 200単位投与後には2.1倍に増加した（図1）。GoldsmithのCa急速負荷試験⁸⁾ではCa静注後1時間尿にて磷排泄の減少を認めた。又同時にラジオイムノアッセイにより血清N-PTH値を測定した。Ca負荷前のN-PTHは3.4ng/ml（正常値：ud~1.0ng/ml）と高値であり，Ca負荷後約2時間測定感度以下の低値を示した。その後

図1. Ellsworth-Howard試験成績

図2. カルシウム急速負荷試験 (Goldsmith) における尿中磷排泄 (Up/Ucreatinin), 血中カルシウム (Ca) 磷 (P) および血中副甲状腺ホルモン (PTH) の変動. N-PTH正常値 (u.d: 未検出 ~ 1.0ng/ml).

徐々に増加し、ほぼ5時間前で値のレベルまで回復し、12時間後には4.6ng/mlと前値より上昇した。又負荷前4.1mg/dlと低値を示した血清CaはCa負荷後直ちに6.1mg/dlに上昇し、以後徐々に減少し2時間半後には4.5mg/dlとなつた。次いで再び上昇がみられ、5時間後には7.2mg/dl、12時間後にも6.9mg/dlと負荷前にくらべ異常な高値を保つた(図2)。なお上記検査期間中は食餌Ca 1,000mg/日、P 500mg/日とした。

他の内分泌検査成績； ^{131}I - T_3 RSU 29.6%， T_4 5.0 $\mu\text{g/dl}$ ， ^{131}I 甲状腺摂取率 (24時間値) 25.0

%。甲状腺シンチグラムでは異常所見を認めず、TRH試験 (TRH 500 μg 静注) ではTSH値は負荷前14.0 $\mu\text{U/ml}$ (正常値10 $\mu\text{U/ml}$ 以下)，15分36.8 $\mu\text{U/ml}$ ，30分36.8 $\mu\text{U/ml}$ ，60分36.4 $\mu\text{U/ml}$ ，120分26.4 $\mu\text{U/ml}$ であつた。尿17-KS 7.7mg/日，尿17-OHCS 6.9mg/日であり，ACTH (持続性合成ACTH) 1日1mg，3日間連続投与により17-OHCSおよび17-KSは1日尿中排泄量第1日目28.0mg，8.4mg，第2日目55.0mg，10.6mg，第3日目38.0mg，6.8mgに増加した。GTT (50g経口投与OTB法で測定) では血糖値は負荷前90mg/dl，後30分133mg/dl，60分119mg/dl，120分104mg/dl，180分104mg/dlと正常耐糖能を示し、同時に測定したIRIは負荷前10.0 $\mu\text{U/ml}$ ，後30分83.8 $\mu\text{U/ml}$ ，60分53.4 $\mu\text{U/ml}$ ，120分30.5 $\mu\text{U/ml}$ ，180分20.1 $\mu\text{U/ml}$ と正常であつた。アルギニン試験 (L-アルギニン30g 30分間点滴静注) ではHGH値は負荷前1.0ng/ml，後30分1.0ng/ml，60分10.1ng/ml，120分3.5ng/mlと正常反応を示した。LH-RH (LH-RH 100 μg 静注) 負荷によるLHおよびFSH値は負荷前18.4mIU/ml，6.5mIU/mlから後15分208mIU/ml，13.0mIU/ml，30分222mIU/ml，18.3mIU/ml，60分188mIU/ml，19.5mIU/ml，120分113mIU/ml，16.3mIU/mlに増加しLHがやや過剰な反応を示した。

染色体検査は46XYで正常型であつた。

IQ (WAIS) は93であつた。

骨X線像所見； 骨吸収像が全身の骨 (とくに指趾骨，頭蓋骨，脊椎骨，骨盤に著明) にみられた。写真2は左手指骨であるが末節骨，中節骨の遠位端に骨吸収像が著明であり，一部cysticな変化も存在した。右第4中手骨，および左右第4中足骨の短縮がみられた。又歯のX線像では歯槽硬線の形成不全がみられたが，全身の皮下組織の石灰化像は見られなかつた。

脳波； 入院直後血清Ca 3.9mg/dl時には7～8Hz，50 μV の不規則な基本調律が全領野に出現し，6～7Hz，70 μV の不規則な徐波が頻回に出現し， δ 波の混入もみられた。又頭頂後頭部優

写真2. 左手指骨X線像.

図3. 経過表.

位に4～5 Hzの棘波のburstがみられ、過呼吸により著明な2.5～3 Hz, 200 μ Vの棘徐波結合がみられたが、左右差や限局性変化はみられなかった。

以上述べた如き臨床症状、検査所見より偽性副甲状腺機能低下症と診断した。

臨床経過 (図3)。

入院後四肢の強直性痙攣発作が多い日には5, 6回起り、又間代性的てんかん様発作も起こり、時に意識消失を伴った。diphenylhydantoin, prominalの服用にて発作頻度は軽減したが、服薬中

止により再び頻発した。入院第25病日よりdihydro-rotachysterolを使用し、次いでCa剤を併用した。血清Ca値が徐々に上昇するにつれ、痙攣発作は全く起きなくなった。又初診時上昇を示した血清GOT, LDH, CPK値も次第に正常になった。入院1年後の脳波は8～9 Hz, 60 μ Vのやや不規則な基本調律に時に、 θ 波のburstがみられた。発作性律動異常はみられず、テタニー発作頻発時期にくらべ著明な改善がみられた。

考 察

偽性副甲状腺機能低下症の診断、とくに特発性との鑑別診断には、従来PTH投与による尿中磷排泄量の変動を調べるEllsworth-Howard試験が用いられて来た。本症例ではPTH投与後の最大磷排泄量と投与前との比率は2.1倍で、正常対照例の2.2倍と比べ差異は認められなかったが、PTH投与前の平均尿中磷排泄量は15.0/mg時で対照例の27.3mg/時にくらべ少なく、又、PTH投与後の磷排泄増加量は15.3mg/時で対照例の34.2mg/時にくらべ少なかった。

1968年Lee⁴⁾らは本症の副甲状腺内の甲状腺静脈および末梢血中のPTH濃度を測定し、本症では正常に比し増加している事を報告した。その後のPTH測定症例でも高値の報告^{5)~7)}がなされた。ラジオイムノアッセイによるN-PTHの測定は既に報告²⁾された如く、PTHのN末端構造を測定するもので、その測定は従来の測定に比べ血中PTHの生物学的活性をよく反映し、又PTH分泌動態の指標としてもより優れていると考えられているが、本症例の末梢血中N-PTH濃度は3.4ng/mlと高値であり、PTHの測定が本疾患の診断に有用である事が確かめられた。

今回、Ca負荷による血清Ca値、P値、尿中P排泄の測定と同時に血中PTH値の変動を測定したが、Ca負荷による血清Ca濃度上昇とともに血中PTH値が低下した事は、血中Caの変動に対する副甲状腺の反応性がよく保たれている事を示すとともに、副甲状腺は二次的機能亢進状態にある事が判明した。又血中PTH値の低下とともに

に、尿中P排泄量の一時的な減少がみられた事はEllsworth-Howard試験の結果と同様に、内因性PTHに対しても腎の反応性はある程度保持されていると思われた。Ca負荷後に減少した血中PTHが負荷3時間後より徐々に増加し、12時間後には4.6ng/mlに達したが、血清Ca濃度は負荷5時間後より、長時間負荷前に比し高値を保った。この血清Ca濃度の再上昇は同時期にみられた血中PTH濃度の上昇が一つの要因として考えられるが、その機序は明らかでない。一方血清P値の変動は血清Caに比し少なかった。

本症例では明確な骨膜下吸収像は認められなかったが、全身骨の著明な骨吸収像がみられ、さらに骨由来の血清alk-P-ase値の上昇がみられた事は、高PTH血症の状態で骨が反応を示したものと思われ、本症例はFrame⁹⁾の第1型(PTH腎不応型)に相当するものと思われた。

痙攣発作時の血清GOT, LDHの高値は発作軽快とともに正常に復した。LDHアイソザイムの第5分画は骨格筋由来のものでも高値を示す事、血清CPK値がともに高値を示した事、および血清GPT値の上昇を伴わなかった事より、この血清GOT, LDHの高値は筋肉強直発作と密接な関連があるものと思われた。Cape⁹⁾はこの原因として筋組織中の活性型phosphorylaseの欠損を指摘している。

本疾患に伴う甲状腺機能障害を、Zisman¹⁰⁾の如く、TSHの欠損による二次的な甲状腺機能低下症とする報告例が多いが、本症例の甲状腺機能検査成績ではT₄がやや低値を示し、TSHが高値を示し、TRH負荷によるTSHの過剰な反応がみられ、潜在性の一次性甲状腺機能障害が示唆された。Marx¹¹⁾も同様の障害例を報告している。

結 論

1) テタニー発作を主徴とし、典型的な身体所見を示した17才男子の偽性副甲状腺機能低下症の

1症例につき報告した。

2) PTH 200単位投与によるEllsworth-Howard試験で尿中磷排泄の増加はみられたが不十分であつた。

3) 血中N-PTHは高値であり、Ca負荷により低値を示した。又負荷数時間後よりN-PTHが上昇するとともに血清Ca値は負荷前より高値を示し、高値は長時間持続した。

4) X線像上著明な骨吸収像があり、PTHの骨に対する反応性が示唆された。

5) 潜在性一次性甲状腺機能低下症の合併がみられた。

6) Dihydratachysterol, Ca剤投与により血清Ca, P値は正常範囲内に保たれ、良好な経過を示した。

文 献

- 1) 小口 徹ら：偽性副甲状腺機能低下症—自験例を含めた本邦全症例24例の検討。最新医学, 29: 1792, 1974. —2) 高槻健介ら：副甲状腺ホルモンの測定；1-34 PTH Radioimmunoassayを用いての検討。第22回日本内分泌学会西部部会講演抄録83, 1974, 10. 16 (徳島). —3) Goldsmith, RS and Forland, M: Rapid calcium infusion test for hyperparathyroidism. Arch Intern Med, 113: 550, 1964. —4) Lee, JB et al: Familial Pseudohypoparathyroidism. Role of Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin. New Engl J Med, 279: 1179, 1968. —5) 岡野一年ら：偽性副甲状腺機能低下症の一例。最新医学, 25: 713, 1970. —6) 新川正治ら：偽性副甲状腺機能低下症の一例。小児科臨床, 26: 1177, 1973. —7) 石丸勝雄ら：偽性副甲状腺機能低下症の一例。ホルモンと臨床, 23: 81, 1975. —8) Frame, B et al.: Renal resistance to Parathyroid hormone with Osteitis Fibrosa. Amer J Med, 52: 311, 1972. —9) Cape, CA: Phosphorylase a deficiency in pseudohypoparathyroidism. Neurology, 19: 167, 1969. —10) Zisman, E et al: Studies in Pseudohypoparathyroidism. Two New Cases with a Probable Selective Deficiency of Thyrotropin. Amer J Med, 46: 1832, 1969. —11) Marx, SJ et al: Thyroid Dysfunction in Pseudohypoparathyroidism. J Clin Endocr, 33: 822, 1971.