同一家族内に発症した特発性副甲状腺機能低下症の2症例

東京慈恵会医科大学第三内科

井出 幸子◇ 吉原 孝男 渡辺 正敏 横山 淳一
阪本 要一 渡辺 嘉久 阿部 正和

TWO CASES OF FAMILIAL IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM

Yukiko IDE, MD, Takao YOSHIWARA, MD, Masatoshi WATANABE, MD, Junichi YOKOYAMA, MD,
Yoichi SAKAMOTO, MD, Yoshihisa WATANABE, MD and Masakazu ABE, MD
The Third Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

概要 特発性副甲状腺機能低下症の同胞発症例(兄と弟)について報告した。症例1(兄): 27歳, 大工。腰背部の筋肉痛と痙攣発作を主訴に2回の入院。第2回目入院時の血清Ca 2.5mEq/l, P 4.8mg/dl, Ellsworth-Howard試験陽性などより特発性副甲状腺機能低下症と診断した。症例2(弟): 21歳, 電気店勤務。痙攣発作を主訴に入院。兄と同様に血清Ca 2.9mEq/l, P 5.2mg/dl, Ellsworth-Howard試験陽性などより特発性副甲状腺機能低下症と診断した。さらに皮膚のCafe-au-lait spotsを伴う広範な色素沈着, 二分脊椎がありvon Recklinghausen病の合併と診断した。2症例とも低Ca血症に伴う痙攣発作と大脳の基底核の石灰化像(CT-scanにて証明)がみられたが, 外胚葉系の異常や白内障はなく, 心電図の異常所見もなかった。兄の例では, 脳波の異常所見と血清CPKおよびLDHの高値がみられた。2症例とも, Ca剤と 1α -OH vitamin D₃の投与により症状消失, 検査成績の正常化がみられた。本疾患の病因はいまだ不明であるが, 自己免疫異常の関与が考えられている。本症でも, 父方の伯母に慢性甲状腺炎がみられた。一方, 特発性副甲状腺機能低下症家族内発症例では, 遺伝性疾患を合併するという報告が多く, 本報告の弟の症例にvon Recklinghausen病の合併がみられた。さらに家族歴から, 遺伝形式としては常染色体優性遺伝が疑われた。

特発性副甲状腺機能低下症(以下IHPと略す)の家族内発症については, 1968年, Bronskyら¹⁾の報告がある。彼らは, それまでに報告された7家系に加えて, 自験の1家族内発症の症例について報告している。その後, 海外ではいくつかの報告²⁾³⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾があるが, わが国では, まだその報告をみしていない。

私たちは, 今回, IHPに慢性甲状腺炎を合併した伯母をもつ³⁾, IHPの同胞発症例(兄と弟)を経験

したので報告する。

症 例

症例1(兄): 27歳, 男性。職業は大工, 高卒。

主訴: 腰背部の筋肉痛と痙攣発作。

家族歴: 図1に示すとおりである。

既往歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 昭和46年の秋, 腰背部の筋肉痛が出現。近医にて腰椎椎間板ヘルニアと診断され, 治療を受けるも軽快せず。その頃より両手に痙攣発作(テタニー様)が出現し, 同年12月当科受診した。著明な低Ca血症(3.0mEq/l)のため, 昭和47年精査の目的で入院となる。IHPの診断のもとに,

[昭和56年6月10日受稿]

本稿の要旨は第15回日本内分泌学会東部部会(昭和53年9月15日)において発表した。

図 1. 家族歴（父系および母系の両祖父父母，両親は血族結婚ではない。）

dihydratichysterolとCa製剤の投与を行なったところ，症状軽快，退院となる。その後昭和53年3月，治療薬を 1α -OH vitamin D₃ (1α -hydroxy-cholecalciferol)に変更すること，および精査を目

的として再び入院となる。

入院時現症：意識清明，身長166cm，体重66.5 kg，栄養良好，体格中等度で体型にとくに異常を認めない。

顔貌，四肢，毛髪および爪に異常なし。知能正常，皮膚にモニリア症なし。脈拍60/分，整，血圧126/60mmHg(右上腕，仰臥位)。可視結膜に貧血を認めない。眼球結膜に黄染を認めない。頸部・胸部および腹部に身体的異常所見なし。Chvostek現象陰性，Trousseau現象陽性。腱反射は正常，病的反射なし。

検査成績：表 1 および表 2 に示した。

血清Caは2.5mEq/lと低値を，Pは4.8mg/dlと高値を示した（治療中止後2週間の値）。CPK 864mU/ml，LDH 418U/mlと若干高値を示した以外は，血清生化学的所見にとくに異常所見を認めなかつた。血液ガス，腎機能，髄液検査にも異常はなかつた。

表 1. 入院時検査所見 (1)

	case 1	case 2		case 1	case 2
Urine			GOT (U/ml)	25	14
protein	(-)	(-)	GPT (U/ml)	20	13
sugar	(-)	(-)	LDH (U/ml)	418	219
			Al-P (U/l) (B & L)	1.8	1.7
RBC (/mm ³)	553×10 ⁴	524×10 ⁴	CPK (mU/ml)	864	53
Hb (g/dl)	15.4	16.5	Ald (U/ml)	6.0	5.6
Ht (%)	47.9	45.9	T.Bil (mg/dl)	0.8	1.0
WBC (/mm ³)	8100	7100	D.Bil (mg/dl)	0.3	0.2
St (%)	7	5	BUN (mg/dl)	13.0	20.6
Seg (%)	50	48	Cr (mg/dl)	0.8	0.9
Ly (%)	34	40	UA (mg/dl)	4.0	6.7
Eo (%)	7	5	T.Cho (mg/dl)	188	203
Baso (%)	1	0	Na (mEq/l)	142.4	143.3
Mo (%)	1	2	Cl (mEq/l)	101.1	101.3
Plate (/mm ³)	26.6×10 ⁴	28.7×10 ⁴	K (mEq/l)	3.5	3.9
			Ca (mEq/l)	2.5	2.9
ESR (mm/hr)	9	4	P (mg/dl)	4.8	5.2
CRP	(-)	(-)	Mg (mg/dl)	2.4	1.9
ASLO (Todd U)	250	12			
RA	(-)	(-)	Blood gas		
Wa-R	(-)	(-)	pH	7.43	7.45
			PaO ₂ (mmHg)	93.1	106
T.Pro. (g/dl)	8.0	8.2	Paco ₂ (mmHg)	32.1	26.6
Alb (%)	60.8	64.8	BE (mEq/l)	-0.8	-3.2
Glob α ₁ (%)	3.2	2.7			
α ₂ (%)	13.0	9.5	PSP (15 min)	45%	20%
β (%)	4.8	7.2	Ccr (ml/min)	106	104
γ (%)	18.2	15.8			

表 2. 入院時検査所見 (2)

	case 1	case 2		case 1	case 2
Liquor			Urinary 17-OHCS (mg/day)	5.3	4.5
I.P. (mmHg)	200	160	Urinary 17-KS (mg/day)	4.4	4.12
F.P. (mmHg)	170	125	GH (ng/ml)	2.0	2.1
Cell count	5/3	6/3			
Protein (mg/dl)	39	63	%TRP	92	93.3
Queckenstedt phenomenon	normal	normal	Serum PTH (ng/ml)	0.3以下	0.3以下
Tuberculin test (mm)	60×23	20×30	P排泄係数	-0.218	-0.1964
50g OGTT	BG IRI	BG IRI	EEG	small spike (+)	normal
min	(mg/dl, μU/ml)	(mg/dl, μU/ml)	ECG	normal	normal
0	67 27.8	66 16.0	EMG	normal	normal
30	107 61.8	103 33.0	X-P	normal	仙椎に2分脊椎
60	131 83.3	155 70.0	頭部CT-scanによる基底核石灰化	(+)	(+)
90	107 76.4	106 52.0	知能指数 (IQ)	112	116
120	52 39.4	82 29.0			
T ₃ (ng/ml)	1.3	1.0	眼科所見		
T ₄ (μg/dl)	11.3	9.1	Cataracta	(-)	(-)
TSH (μU/ml)	1.8	1.8	眼底所見	normal	normal
BMR (%)	+1	-10			
Thyroid scintigram	normal	normal			
マイクロゾームテスト	100×以下	100×以下			
サイロイドテスト	100×以下	100×以下

図2. PTH 200U負荷時の尿中Pおよびcyclic AMPの動き (Ellsworth-Howard test)

心電図上QT時間の延長なし、頭蓋および四肢のX線所見でも軟部組織に異常石灰化像を認めない。骨格にも異常なし、頭部CT-scanで基底核の石灰化像を認めた。筋電図、知能指数、眼科所見および歯科所見、ともに異常なし。脳波には睡眠時small spikesが見られたが、徐波はみられなかった。

内分泌機能検査としては、副甲状腺機能以外にはとくに異常所見が得られなかった。副甲状腺機能としては% TRPが92%と高値を示した。磷排泄係数は-0.218、血清PTHは0.3ng/ml以下で、ともに低値であった。Ellsworth-Howard試験の成績は図2に示した。PTH (Lilly社のparathormone使用) 200単位投与前後で、尿中P排泄量は負荷後、約3.8倍に増加、尿中cyclic AMP排泄量も負荷後に比して約20倍をこえる著増を示した。

治療経過：入院後、乳酸Ca 3.0g/日、1 α -D3

図3. 症例2 Cafe-au-lait spotsの色素沈着と腰部に腫瘤を伴う広範な色素沈着

3 μ g/日の投与を開始した。血清CaおよびPとも、正常範囲内に復すると同時に臨床症状も軽快し、脳波、血清LDHおよびCPKも正常になった。その後外来通院にて経過観察中である。

症例2 (弟)：21歳、男性。職業：電気店勤務、高卒。

主訴：痙攣発作。

家族歴：図1に示したとおりである。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和52年2月、車の運転中に突然痙攣発作 (テタニー様) が出現し、兄と同様の疾患を疑い、同年3月当科受診。低Ca血症 (2.7mEq/l) を指摘され即日入院となった。

入院時現症：意識清明、身長165cm、体重50kg、栄養良好、体格中等度で体型にとくに異常なし。顔貌、四肢の指および爪に異常なし。皮膚にモニリア症を認めなかったが、体幹にcafé-au-lait spots様の色素沈着が散在している。また腰部に腫瘤を伴う広範囲な色素沈着を認める (図3)。脈拍70/分、整。血圧130/70mmHg (右上腕、仰臥位)。

図4. 症例2. CT-scanにおける基底核の石灰化像

可視結膜に貧血なく、眼瞼結膜に黄染なし。頸部・胸部および腹部に身体的異常所見なし。Chvostek現象およびTrousseau現象いずれも陰性、腱反射正常、病的反射なし。

検査成績：表1と表2に示した。血清Caは 2.9mEq/l と低値、Pは 5.2mg/dl と高値を示した。血液ガス、腎機能、心電図、脳波、筋電図および知能指数に異常なし、髄液検査で、蛋白濃度 63mg/dl とわずかな高値を示した。

頭蓋および四肢のX線所見で異常石灰化像はなかったが、仙椎の2分脊椎がみられた。頭蓋CT-scanで基底核の石灰化像を認めた(図4)。眼科および歯科ともに異常所見なし。骨生検により骨発育の異常所見は否定された。

内分泌機能検査として50g OGTTで境界型を示した以外、副甲状腺機能検査に異常を認めたが、その他に異常はなかった。

副甲状腺機能では% TRPが93%と高値を、そして磷排泄量は -0.9164 、血中PTHは 0.3ng/ml 以下で、いずれも低値を示した。Ellsworth-Howard試験の成績を図2に示した。尿中P排泄量は負荷後、約3.8倍に増加し、尿中cyclic AMP排泄量も負荷前に比して20倍に著増した。

治療経過：臨床症状と検査成績よりIHPとvon Recklinghausen病の合併と診断した。IHPの治療には、乳酸Ca 3.0g/日 と $1\alpha\text{-OH vitamin D}_3$ $2\mu\text{g/日}$ を併用した。これにより血清CaおよびP値ともに正常範囲内に復し、IHPに伴う臨床症状も

軽快した。現在は症例1と同様に外来通院にて経過観察中である。

考 案

IHPの診断基準は、Drakeら⁵⁾によれば、(1)低Ca血症、(2)高P血症、(3)慢性テタニー、(4)くる病および骨軟化症のないこと、(5)腎障害、脂肪便、慢性下痢およびアルカローシスのないことの5条件を満足するものとされている。偽性副甲状腺機能低下症との鑑別には、PTH負荷による尿中Pおよびcyclic AMP排泄量の著増がみられるか、どうかをみるのが有用である。ここに提示した2症例は、ともに上記の5条件を満足する症例である。

IHPでは、種々の臨床症状がみられるが、その多くは低Ca血症によるものとされている。その症状としては、テタニー、白内障、異常脳波、皮膚、爪、歯、毛髪などの外胚葉組織の異常、心電図におけるQT時間の延長、大脳基底核の石灰化像あるいはてんかん発作などが報告され、その発症頻度、年齢および性別との関係などが論じられている。

ここに提示した2症例はいずれもテタニー発作がみられ、特に兄では低Ca血症とともに筋肉の破壊がひきおこされたと思われる血清CPKおよびLDHの上昇がみられた。この所見は血清Ca値が回復するとともに正常に復した。血清CPKは筋肉由来の酵素の逸脱に関与するといわれているが、この症例では低Ca血症に基づく筋肉の線維性挛縮がCPKおよびLDHの高値を招いた一因と考えられよう。脳波所見としては、徐波はみられなかったが、small spikesがみられた。しかしこの所見も血清Ca値の正常化とともに消失した。従つてこの脳波所見も低Ca血症に基づくものと思われた。またIHPの30%前後にみられる大脳基底核の石灰化像は、2症例ともに頭蓋骨の単純X線写真では明らかにできなかったが、CT-scan像による証明できた。

IHPの家族内発症については、海外ではBronskyら¹⁾がまとめた8家系と、Richterら²⁾がまとめた11家系(うち3家系は前者と共通症例)がある。その他には父と娘の発症例⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾など、19家系の報

告をみるにすぎない。本邦では、同一家族内にIHPの共存が疑われた症例は散見されるが、確実に証明された例の報告は今のところみられない。私たちの報告例が本邦では最初のものである。また、弟にみられたvon Recklinghausen病とIHPの合併については、いまだ報告がみられないが、Dalyら¹²⁾は、von Recklinghausen病と副甲状腺機能亢進症の合併例を報告している。そして多発性内分泌腫瘍との関連について論ずるとともに、神経線維腫では副甲状腺機能をルーチンに検査する必要があると述べている。

本症の病因については、自己免疫異常、炎症あるいは妊娠の関与などがあげられているが、不明な点が多く、現在のところ特発性と称されている。しかし、自己免疫異常を支持する報告は多くBliz-zardら⁸⁾は、本症患者血清について蛍光抗体法を用い、本症患者の38%に副甲状腺に特異的な自己抗体を証明したとしている。また、Casseye¹⁰⁾はIHPの剖検例で、副甲状腺組織間質にリンパ球とプラズマ細胞の浸潤を証明し、自己免疫の関与を強調している。IHPの家族発症例にも、本人あるいは同一家族内に自己免疫機構の異常に基づく疾患、たとえばAddison病、悪性貧血、モニリア症、免疫不全などの合併が多く報告されている¹¹⁸⁾⁹⁾¹³⁾。ここに提示した症例では、その伯母に自己免疫疾患の典型例である慢性甲状腺炎の合併をみているが、兄弟の2症例いずれについても積極的に自己免疫疾患の合併を支持する事実は見出せなかつた。

一方、IHPの家族発症例では、自己免疫疾患とともに、遺伝性疾患であるThalassemia, Cystsinuria, 乾癬の合併がみられている¹¹⁹⁾。症例(2)の弟に遺伝性疾患とされているvon Recklinghausen病が、また同胞の姉に脊髄腫瘍がみられたことは、家族内発症のIHPでは遺伝的欠損と自己免疫の両面の関与が示唆され興味深い。

IHPの家族内発症における遺伝形式について、Peden⁷⁾は早発性(1歳未満発症)の一部に劣性遺伝を示唆している。これに対して遅発性(1歳以後発症)の場合には、Bronsky¹⁾が常染色体劣

性遺伝を示唆している。これに対して、Spinner⁹⁾とNiklasson⁶⁾は、一定の遺伝形式は認められないと報告している。本例では、家族歴にみられるように、父方の伯母にIHPが証明されており、同胞の妹にもテタニ様発作と低Ca血症が、また姉と父親は発作はみられないが、低Ca血症の存在する事から、遺伝形式としては、常染色体優性遺伝が疑われる。一方、弟にみられるvon Recklinghausen病はBrasfieldら¹¹⁾によれば、遺伝形式は常染色体優性遺伝であると報告されているが、IHPとのかかりについては今回は不明である。

IHPの家族内発症と遺伝との関連についての詳細は、さらに今後の検討にまたなければならない。

結 論

同胞内に発症した特発性副甲状腺機能低下症の2症例(兄と弟)を報告した。弟の症例ではvon Recklinghausen病の合併がみられたほか、父方の伯母に特発性副甲状腺機能低下症と慢性甲状腺炎の合併がみられた。

この2症例1家系の経験から、家族性遅発性発症の特発性副甲状腺機能低下症では遺伝学および免疫学的の両面の関与が、さらに遺伝形式として、常染色体優性遺伝の考えられることが示唆された。

謝辞： 血清副甲状腺ホルモンおよびcyclic AMPの測定をしていただいた、国立がんセンター研究所内分泌部阿部薫先生および田中雅博先生に謝意を表する。

文 献

- 1) Bronsky D, et al: Familial idiopathic hypoparathyroidism. J Clin Endocr 18: 61, 1968.
- 2) Richter PL, et al: Familial hypoparathyroidism. Case reports and a review of literature. Neurology 18: 75, 1968.
- 3) Jørgensen H, et al: 1α -Hydroxycholecalciferol in the treatment of hypoparathyroidism. Acta Med Scand 201: 3, 1977.
- 4) 石井秀和, 他: 慢性甲状腺炎に伴った特発性副甲状腺機能低下症の1例. 内科 40: 339, 1977.
- 5) Drake TG, et al: Chronic idiopathic hypoparathyroidism —Report of six cases with autopsy finding in one—. Ann Intern Med 12: 1751, 1939.
- 6) Niklasson E: Familial early hypoparathyroidism.

- dism associated with hypomagnesaemia. *Acta Pediat Scand* 59 : 715, 1970.
- 7) Peden VH: True idiopathic hypoparathyroidism as a sexlinked recessive trait. *Amer J Hum Genet* 12 : 323, 1960.
 - 8) Blizzard RM, et al: The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1 : 119, 1966.
 - 9) Spinner MW, et al: Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. *J Clin Endocr* 28 : 795, 1968.
 - 10) Von de Casseye M and Gepts W: Case report : Primary (autoimmune?) parathyroiditis. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 361 : 257, 1973.
 - 11) Brasfield RD, et al: von Recklinghausen's disease : A clinicopathological study. *Ann Surg* 175 : 85, 1972.
 - 12) Daly D, et al: Neurofibromatosis and hyperparathyroidism—A new syndrome? *Canad Med Ass J* 103 : 258, 1970.
 - 13) Arulanantham K, et al: Evidence for defective immunoregulation in the syndrome of familial candidiasis endocrinopathy. *New Engl J Med* 300 : 164, 1979.
 - 14) Barwich D: Familiaer vorkommender Hypoparathyroidismus. *Med Klin* 69 : 2029, 1974.
-