臨床 著明な骨変化を伴う偽性副甲状腺機能低下症II型

に抗てんかん薬による甲状腺機能低下症が合併した1症例

群馬大学医学部第二内科

吉田 忠義◇ 矢島日出登 鎗田 宏 福田 丈了

PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE II WITH MARKED VERTEBRAL DEFORMITY AND HYPOTHYROIDISM INDUCED BY ANTICONVULSANTS. A CASE REPORT.

Tadayoshi YOSHIDA, MD, Hideto YAJIMA, MD, Hiroshi YARITA, MD and Takesatoru FUKUDA, MD
The Second Department of Internal Medicine Gunma University School of Medicine, Maebashi.

概要 低カルシウム血症、高リン血症を呈した35才男性に、Ellsworth-Howard試験を行ない、Dreznerら¹⁾の提唱した偽性副甲状腺機能低下症II型（PHP II型）と診断し得た症例を報告する。本例には次のような特徴があつた。(1) 意識消失を伴う痙攣発作—てんかんが起きたが、PHP II型で意識消失発作が起こることは希といわれている。(2) Albright's osteodystrophyの身体的特徴が比較的軽微であり、PHPにみられる他の臨床症状、徴候も比較的少なかった。(3) 下肢の浮腫が入院の契機となり、本症診断の糸口となつた。浮腫はT₃、T₄などの甲状腺機能検査から、甲状腺機能低下症が存在することが判明し、このために起こつたと考えられた。さらに抗てんかん薬（ジフェニールヒダントイン、カルマバゼピン）がT₃、T₄の低下をもたらしたと推測された。(4) Ellsworth-Howard試験で尿中cAMPの増量があつたが、尿中リンの排泄増加はなかった。これによりDreznerらのPHP II型と診断した。(5) 骨にX線像上著明な変形があり、抗てんかん薬による骨軟化症とPHP II型がその原因と考えられた。(6) 血清25(OH) D₃、1—25(OH)₂ D₃の低下があつたが、前者は抗てんかん薬による影響と、後者はPHP II型との関連が考えられた。

はじめに

偽性副甲状腺機能低下症（PHP）はDreznerら¹⁾によれば、Ellsworth-Howard試験（EH試験）による尿中cAMPとリンの排泄によつて、I型（cAMPとリンの尿中排泄増加のないもの）とII型（cAMPの排泄増加はあるが、リン排泄増加のないもの）に分けている。また、最近における副甲状腺ホルモン（PTH）、Vitamin D、N蛋白などについての知見の集積により、本症についての従来の概念は変わりつつあり、本症はホルモン受容体異常症の代表的疾患の一つともなつた^{2)~5)}。

また通常のPHPと異なつて、PTHが腎には作用しないが、骨に作用して骨炎を呈するPHPも報告されている⁶⁾。すなわち本症においてはホルモ

ンの作用機序の解明と共に、障害部位がより正確になつて来たり、多彩な臨床像も指摘されるようになつた。

私共は、最近骨変化を伴うPHP II型に抗てんかん薬服用による甲状腺機能低下症を合併する1症例を経験したので、その臨床像と検査成績に文献的考察を加えて報告する。このような異常な徴候を呈したPHP II型は私共の調べた限りこれが初めての本邦での報告である。

症 例

症例： ○良○雄、35才、男性。

主訴： 下腿の浮腫、痙攣発作、歩行障害。

既往歴： 満期正常出産で、体重は3000g。出生後より両側の手に変形があつた。17才虫垂炎の手術を受けた。

家族歴： 4人兄弟で皆健康である。

〔昭和57年10月1日受稿〕

昭和58年9月10日

(57)

現病歴： 16才の時、突然意識消失を伴う全身性痙攣発作が起こった。発作の頻度は、初め2カ月に1度位であつたが、1カ月に数回同様の発作が起こるようになったため、某院に通院、てんかんと診断のもとに薬を服用していたが服薬が不規則だったため数年に1度くらい痙攣発作が起きた。昭和57年3月末、強直性痙攣発作が1カ月に2～3度起こったので、某院脳外科に入院、ジフェニールヒダントイン、カルマバゼピン、バルプロ酸などの抗てんかん薬投与を受けた。同年4月11日発作もおさまったので退院した。4月下旬下腿に非陥凹性浮腫が出現したため、館林厚生病院内科を受診し、利尿薬の投与を受けたが軽快せず、5月15日同院に入院、低カルシウム血症、低磷血症、 T_3 、 T_4 の低下を指摘され精査のため当科に転院した。

理学的所見： 身長163cm、体重60kg、血圧124/80mmHg、脈拍60/分、整、意識は清明だが、日本国首相の名前が判らず、100-7の計算が出来ない程知能は低い。脊椎側弯症あり。痙攣性歩行を示す。両手指は動くが、II-V指とも尺骨側に屈曲し、精緻な運動は出来ない。貧血、黄疸なし。瞳孔は正円同大で、対光反射は迅速。軽度の水平性注視眼振あり。歯は全部抜けて、自分の歯はない。甲状腺腫なし。胸部に異常なし。腹部はやや膨隆するも肝脾腫なし。両足背および前脛骨部に軽度の浮腫があつた。Chvostek、Trousseau徴候共になし。腱反射は左右ともやや下肢で亢進し、アキレス腱反射の弛緩性遅延があつた。Babinski、Chaddock反射陰性。小脳機能、知覚検査に異常はなかつた。

検査成績： 尿便に異常なし。末梢血液はヘモグロビン12.4g/dl、赤血球400万/cmm、ヘマトクリット36.2%、白血球3900/cmm、血小板9万/cmm、血液像に異常なし。TPHA(-)。血液生化学検査では、総蛋白7.4g/dl、GOT 29、GPT 26、LDH 573、alk-P-ase 308、LAP 84、 γ GTP 86、CPK 159(MM型94%)、(いずれもIU/l)。酸フォスファターゼ3.9 KAU(正常0.5~3.5)。BUN 13mg/dl、クレアチニン1.0mg/dl。Na 140、K 3.4、

Cl 97, mEq/l。Ca 5.6~6.6mg/dl、P 6.0~7.8mg/dl、Mg 2.1~2.3mg/dl。総コレステロール174、中性脂肪76、 β リポ蛋白314mg/dl。Alb 58.9、 α_1 gl 3.0、 α_2 gl 9.6、 β gl 18.4、 γ gl 9.9%。IgG 1061、IgA 530、IgM 99mg/dl。ChE 5.4、TTT 0.7、ZTT 5.0、尿酸4.4mg/dl。NEFA 0.21mEq/l。ICG 9.8%。ASLO 100 Todds U以下、CRP (-)、RA (-)。血清鉄139、血清銅98、UIBC 154 μ g/dl。空腹時血糖69mg/dl。胸部X線像で右大動脈弓が認められた。心電図には軽度のQT (QTc=0.47s)の延長があつた。HLAはA2、AW 33、BW 35、BW 44、CW 3であつた。Alk P-aseアイソザイムは1型4%、2~3型85%(2と3の比は5.5対4.5)、4~5型11%。染色体、46XY。PSP 25%(15分)、68%(120分)。手足のX線像で第IV中手骨、第III・IV中足骨の短縮が認められた。脊椎骨のX線像(図1)はいわゆるcodfish vertebraを呈し、全体に骨陰影は淡影化していた。bone cystは認められな

図1. 著明な脊椎骨の変形を示す。

表 1. 検査成績

(1) 副甲状腺機能	
c-PTH (ヒト)	0.5 ng/ml (1.2 以下)
n-PTH (ヒト)	0.1 ng/ml (0.6 以下)
c-PTH (ウシ)	0.3 ng/ml (0.5 以下)
% TRP	95 % (85~98)
Calcitonin	320 pg/ml (300 以下)
Ellsworth-Howard 試験	別記す
(2) ビタミン D	
25 (OH) D ₃	5.0 ng/ml (14~42)
1 α 25 (OH) ₂ D ₃	27.0 pg/ml (20~60)
(3) 甲状腺機能	
T ₃	0.7~1.34 ng/ml (0.79~1.95)
T ₄	4.0~5.6 μg/dl (5.6~12.0)
TSH	1.4~2.4 μU/ml (5.7 以下)
遊離サイロキシシン	index 0.94 (0.86~1.13)
リパース T ₃	310 pg/ml (190~375)
TBG	19 μg/ml (11~27)
サイロイドテスト	100× 以下
マイクロゾームテスト	100× 以下
TRH 試験	別記す。
(4) 他のホルモン	
ACTH	395 pg/ml (10~90)
コルチゾール	12.8 μg/dl (7~25)
17OHCS	6.1 mg/日 (3.1~8.7)
17KS	6.1 mg/日 (4.2~12.4)
尿中テストステロン	48.5 μg/日 (24.0~118.6)
(5) 抗てんかん薬血中濃度	
ジフェニールヒダントイン	4.9 μg/ml
フェノバルビタール	16.0 μg/ml
バルプロ酸ナトリウム	30.0 μg/ml
(6) 脳下垂体機能	
前値	30分 60分 120分 150分 180分
TSH	1.3 10.6 11.9 9.9 8.1 6.0 μU/ml
PRL	9.8 70.8 61.0 42.5 26.6 20.6 ng/ml
LH	18.0 80.1 73.5 65.8 58.2 54.8 mIU/ml
FSH	9.5 14.8 16.2 16.1 15.3 14.8 mIU/ml
血糖	84 19 240 139 305 501 mg/dl
GH	10.8 12.6 18.6 27.0 23.6 14.5 ng/ml
ACTH	286 453 560 515 366 303 pg/ml
corti-sol	13.0 13.6 25.9 25.4 23.2 21.2 μg/dl

TRH (500 μg. iv), LHRH (100 μg. iv), Regular Insulin (0.1 μ/kg. iv).
PRL=プロラクチン
Insulin 注射後低血糖発作を起こす。ブドウ糖静注す。

つた。大腿骨のX線像でも骨陰影は全体に淡影化し、骨膜下吸収の像が認められた。脳波では覚醒時汎発性にslow α波に高振幅のθ波が混入し、時々spikeないしspike and wave complexも出現した。閃光刺激で著変なし。過呼吸で著明な徐波出現、睡眠でspikeおよびspike and wave complexが頻発した。WAISによるIQ(言語性16, 動作性22)は60以下であった。副甲状腺機能検査、ビタミンD₃および抗てんかん薬の血中濃度、甲状腺機能検査や他のホルモン検査の成績を表1に示した。

EH試験の結果を図2に示した。

以上より骨変化を伴うPHP II型に甲状腺機能低下症が合併した症例と診断した。

入院後の経過： 甲状腺機能検査の経過は表2に示したごとく変化した。抗てんかん薬はヒダン

図 2. Ellsworth-Howard試験

cAMPのU₄/U₃比は25倍, U₄-U₃は1.0 μmol/h以上, Pは(U₄+U₅)-(U₃+U₂)=26.1 mg/2h, 従つてcAMPは反応するが, Pは反応しない。

表 2. 甲状腺機能の経時的変化

	5月17日	5月31日	6月15日	6月22日	9月8日	
T ₃	0.7	1.1	1.06	0.89	1.00	ng/ml
T ₄	4.2	4.0	5.3	5.6	4.8	μg/ml
TSH	2.4	2.4	1.4	2.0	1.25以下	μU/ml

6月15日までヒダントールF 12錠/日服用。
それ以後1日9錠服用。テグレートール600mg/日、
デバケン600mg/日はそのまま服用。

トールF12錠/日、カルマバゼピン600mg/日、バルプロ酸1200mg/日を服用していたが、6月15日以後、ヒダントールFを9錠/日とバルプロ酸600mg/日に減量服用している。なお下肢の浮腫は漸次減少し、9月10日現在全く消失した。1(OH)D₃を経口投与し、現在経過観察中である。

考 案

本例は低カルシウム血症、高磷血症、中手骨の短縮、痙攣発作、歯芽異常などの臨床症状とEH試験による尿中cAMPの排泄増加、同磷排泄量の不変なことからPHP II型と診断した。PHPは現在均一な疾患とは考えられておらず、多くの疾患に細分されようとしている。Dreznerら¹⁾は、EH試験による尿中cAMPと磷の反応からPHPを2型に分け、Farbelら⁴⁾は、PTH, N蛋白, Adenyl cyclase系の関係を明らかにした。またFrameら⁶⁾は、PTHの臓器(腎、骨)の反応によつてPHPを3型に分類した。本例はDreznerら¹⁾の分類に従えば、PHP II型に当るし、Frameら⁶⁾の分類に従えば、骨炎を伴っているからPHP type Iに当る。すなわち本例は骨炎を伴うPHP II型ということになり、私共の調べた限りこのような症例の報告はない。

PHPの診断にはEH試験とimmunoreactive PTH (iPTH)の測定が重要である。Dreznerら¹¹⁾がEH試験によりPHPを2型に分類したことは既に述べた。PHPの診断は、iPTHを測定して、その高値を証明すれば確実である。プロホルモンなどの問題、測定施設における測定値の変動の問題、n末端やc末端の測定法の問題などがあり、現在その測定だけで副甲状腺低下症の診断を断定する段階には至っていない。これは厚生省研究班のPHPの診断基準⁷⁾をみても、PHP値の高いことないし正常なことを診断基準としていることからもうかがわれる。本例ではiPTH(ヒト、ウシ)は正常であつた。なお土屋ら⁸⁾のPHP II型の報告では、1例のPTHは低値を示している。

本例の臨床像と従来報告されているPHP、PHP II型のそれを比較検討してみる。本例の初発症状は全身性痙攣発作で、意識消失を伴っていた。痙攣発作はPHPII型でそれぞれ53、40%起こるといわれているが、PHP II型では意識消失例は記載されていない⁹⁾。痙攣発作—てんかん発症の機序を考えれば、発作が強く長ければ当然意識障害が起こると予測される。

本例で認められた臨床像は、知能低下(PHPでの出現率、53%⁹⁾)、中手骨の短縮(67%⁹⁾)、歯芽異常(60%⁹⁾)などであり、テタニー(71%⁹⁾)、パレステジー(74%⁹⁾)、筋痙攣(56%⁹⁾)、不随意運動(22%⁹⁾)、肥満(58%⁹⁾)、短身長(66%⁹⁾)、円形顔貌(81%⁹⁾)、皮下石灰化(36%⁹⁾)、大脳基底核石灰化(48%¹⁰⁾)、白内障(43%⁹⁾)など従来比較的良好に記載されている症状、徴候を欠いていた。すなわち本例はAlbright's osteodystrophyといわれる身体的特徴が比較的目立たない症例であつた。一般にPHP II型の臨床像やカルシウム、リンなどの検査成績はPHP I型のそれより軽いといわれているが、本例も意識障害を伴つたてんかん発作以外例外ではなかつた。

本例の診断のきつかけになつた臨床症状は足背の浮腫であつた。浮腫の原因を調べるため入院したところ、低カルシウム、高リン血症が指摘され、EH試験でPHP II型と診断が確定した例である。

本例は心臓、腎臓、肝臓に浮腫を来す程の異常がなく、下腿の静脈造影にも異常がなく T_3 、 T_4 の低下から甲状腺機能低下症が、原因として考えられた。抗てんかん薬が甲状腺機能に影響を及ぼすと報告されているが^{11)~14)}、臨床的に明らかな甲状腺機能低下症が、抗てんかん薬服用患者にどのくらいの頻度とどの程度の症状を持つて出現して来るかは不明である。また、抗てんかん薬の甲状腺ホルモンに対する影響は主として末梢での T_4 のクリアランス、異化作用によるとされている。本例では、脳外科に入院した時、大量のジフェニールヒダントインが使われ、2~3週間後に下肢に高度の浮腫が出現し、検査で T_3 、 T_4 が低下していた。抗てんかん薬の服用を減量したところ、 T_3 、 T_4 が正常に回復して来て(先に T_3 が回復し、 T_4 はまだ低い)、浮腫が消失し、アキレス腱反射の弛緩性遅延も正常化した。なおジフェニールヒダントイン減量後しばらくして行なつたサイロキシシン結合グロブリン、 γT_3 、遊離サイロキシシン・インデックス(CPBA)は正常であつた。

ジフェニールヒダントイン(DPH)のTSHやTRHのTSHに対する反応については、現在まで異なつた報告がある。Liewendahlら¹⁴⁾によれば、長期DPH服用患者では血清TSHやTRHに対するTSHの反応は正常であつたとし、また T_3 より T_4 がより抑制されると報告しており、この報告に従えば、本例ではDPHにより T_3 、 T_4 が低下し、TSHの上昇やTRHに対しTSHの過大反応がなかつたと考えられる。

PHPはPTHの異常というより、PTH受容体ないし受容体以後に異常があるといわれている¹²⁾。従つてホルモンの二次性メッセンジャーであるAdenyl cyclase-cAMP系を介する他のホルモン系の異常も報告されており、本症に他の内分泌系異常として原発性甲状腺機能低下症¹⁵⁾、TSH単独欠損症¹⁶⁾、低プロラクチン血症、尿崩症、ゴナドトロピンおよびグルカゴンの異常などの合併が記載されている。本例では、 T_4 が低下、 T_3 は正常~軽度低下で、TSHはTRHに正常に反応を示し検査の結果、上述のごとく抗てんかん薬により甲状腺

機能低下症が惹起されたものと考えられた。プロラクチン、LH、FSHはいずれも正常であつた。なお、本例ではACTHの上昇があつたが、血漿コルチゾール値、17OHCS、17KSの排泄量は正常であつた。長期DPH服用時には、cortisol代謝異常が起こり、尿中に6OHFの増加がみられる¹⁷⁾といわれ、本例のACTH上昇はDPHのコルチゾール代謝と何らかの関連があると思われる。

本症をPTHの臓器（腎・骨）に対する反応によつて、Frameらは3型に分けた。その分類に従えば、本例はPHP type Iに当る。また厚生省研究班の分類でも骨反応型と診断される。本例では骨X線像と血清アルカリフォスファターゼの上昇から、骨はPHPに反応していると考えられた。すなわちPHP I型（Frame）と同様にPHP II型（Drezner）に、腎不応・骨反応型が存在することが示唆された。

しかし、本例の骨変化の問題は複雑である。本例の脊椎骨の病変はX線像上骨粗鬆症の変化であるが、骨粗鬆症の診断は血清Ca、Pおよびalk-P-aseの変化から考えにくい。骨軟化症に骨粗鬆症的な変化がよく認められるというから、これを考慮すれば、骨粗鬆症も加わつていると考えられる。次に、本例は長期にジフェニールヒダントインとフェノバルビタールを服用していたから、抗てんかん薬による骨軟化症による骨変化なのか、PHPによる骨変化なのかが問題となる。全身の骨X線像上本症にはbone cystないしbrown tumorを思わせる骨変化はなかつた。X線像的にはcystが存在しない場合、骨軟化症の骨変化とPHPによる骨変化は区別出来ない¹⁸⁾といわれる。またDreznerら¹⁹⁾はPHPにおける低Ca血症や骨病変は活性型Vitamin D（1-25 (OH)₂ D₃）の低下によるためだとして、骨に腎と同じようなPTH~Adenyl cyclase系が存在し、PTHが骨のこの系に作用するのではなく、活性Vitamin Dを介するのだと報告した。一方、Jubizら²⁰⁾は抗てんかん薬服用患者では、25 (OH) D₃は低いが、1-25 (OH)₂ D₃の低下はなく、骨軟化症の原因は1-25 (OH)₂ D₃の障害でなく、抗てんかん薬の腸からのCa吸収障害で

あらうとした。さらに、本症では測定しなかつたが、24-25 (OH)₂ D₃と骨の関係が明らかにされつつある。本例では25 (OH) D₃が低く、骨軟化症の所見を示唆したが、1-25 (OH)₂ D₃も低値を示し、骨変化が抗てんかん薬長期服用による骨軟化症と、PHPの両者によつてひき起こされている可能性が示唆された。

おわりに

低カルシウム、高磷血症を呈し、Ellsworth-Howard試験により、PHP II型と診断した1例を報告した。本例には骨X線像上著明な脊椎骨の変化があり、この変化はPHP II型による直接変化（1-25 (OH)₂ D₃の低値）と抗てんかん薬による変化（25 (OH) D₃の低下）と考えられた。T₃、T₄の低下、ACTHの高値がみられたが、これらの変化もDPHによると考えられた。17OHCS、17KS、血漿コルチゾールは正常であつた。

文 献

- 1) Drezner M, et al: Pseudohypoparathyroidism type II: A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *New Engl J Med* 289: 1056, 1973.
- 2) Baxter JD and Funder JW: Hormone receptors. *New Engl J Med* 301: 1149, 1979.
- 3) Haussler MR and McCain TA: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (Second of two parts). *New Engl J Med* 297: 1041, 1977.
- 4) Farbel Z, et al: Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *New Engl J Med* 303: 237, 1980.
- 5) 偽性副甲状腺機能低下症および類縁疾患診断の手引き。厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班（班長：井村裕夫）。昭和55年度総括研究事業報告書、p23.
- 6) Frame B, et al: Renal resistance to parathyroid hormone with osteitis fibrosa. "Pseudohypohyperparathyroidism". *Amer J Med* 52: 311, 1972.
- 7) 井村裕夫：偽性副甲状腺機能低下症の診断の手引き。厚生省特定疾患ホルモン受容体異常症調査研究班（班長：井村裕夫）。昭和51年度総括研究事業報告書、昭和51年、p27.
- 8) 土屋 裕、他：副甲状腺機能低下疾患の型別診断。ホルモンと臨床 29: 160, 1981.
- 9) 井村裕夫、他：ホルモン受容体異常症のわが国に

- おける実態. 日内分泌会誌 56: 1031, 1980.
- 10) Cohen ML and Donnell GN: Pseudohypoparathyroidism with hypothyroidism. *J Padiatr* 56: 369, 1960.
 - 11) Gharib H and Munoz JM: Endocrine manifestations of diphenylhydantoin therapy. *Metabolism* 23: 515, 1974.
 - 12) Yeo PPB, et al: Anticonvulsants and thyroid function. *Brit Med J* 1: 1581, 1978.
 - 13) Ingbar SH and Woeber KA: The thyroid gland. Williams RH, ed, Textbook of endocrinology sixth ed, WB Saunders, Philadelphia, 1981, p117.
 - 14) Liewendahl K and Majuri H: Thyroxine, triiodothyronine, and thyrotropin in serum during long-term diphenylhydantoin therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 141, 1976.
 - 15) Mark SJ, et al: Thyroid dysfunction in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol* 33: 822, 1971.
 - 16) Winnacker JL, et al: Pseudohypoparathyroidism and selective deficiency of thyrotropin: An interesting association. *Metabolism* 16: 644, 1967.
 - 17) Werk EE, et al: Effect of diphenylhydantoin on cortisol metabolism in man. *J Clin Invest* 43: 1824, 1964.
 - 18) Paul LW and Juhl JH: The essentials of roentogen interpretation third ed, Harper and Row, Hagerstown, Maryland, 1972, p104.
 - 19) Drezner MK, et al: 1,25-Dihydroxycholecalciferol deficiency: The probable cause of hypocalcemia and metabolic bone disease in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol and Metab* 42: 621, 1976.
 - 20) Jubiz W, et al: Plasma 1,25-Dihydroxyvitamin D levels in patients receiving anticonvulsant drugs. *J Clin Endocrinol and Metab* 44: 617, 1977.
-