宿題報告 Ⅲ

副甲状腺*

神戸大学医学部第三内科 藤田 拓男

はじめに—副甲状腺と内科学

副甲状腺 (parathyroid gland) は、内分泌腺の中でも最も小さいものであり、個体および細胞レベルにおけるカルシウム代謝の要として極めて重要である。すなわち、カルシウムが過剰の環境に住む魚類とことなり、すべての陸上の生物に認められる副甲状腺は、カルシウム欠乏の状態に対応して血液中のカルシウム濃度を一定に保ち、これによって骨と血液、血液と細胞内のそれぞれ10000倍に達する大きなカルシウム濃度の落差を維持する。このようにして、個体のカルシウム代謝と、細胞の情報伝達機構が、初めて正常に保たれる。副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone, PTH) の作用を介して初めて個体レベル (マクロ) と細胞レベル (ミクロ) のカルシウム代謝異常の病態が一元的に理解される。すべての内科疾患は

この中に含まれるので、副甲状腺を知るものは、内科学を理解するといえることができる。

1. 副甲状腺の臨床

原発性副甲状腺機能亢進症の多彩な臨床像と病態は、PTH の作用を人に教える天の啓示である。

1) 原発性副甲状腺機能亢進症

本症についての知識の普及と血清カルシウムのスクリーニングによって 今や本症は決してまれな疾患ではなくなった。1979年に内分泌外科研究会はアンケートで704例を集計したが、その後医学中央雑誌によれば少なくとも529例が報告され計1233例が記載されており、欧米の人口10万について25~28人のレベルに近づいている。最近の傾向は、ことに高令女性における発見が多く、人口

図1. 神戸大学第三内科における原発性副甲状腺機能亢進症症例の年齢性別分布

図2. 神戸大学第三内科における副甲状腺腫瘍の局在

* 本講演は、1990年4月6日、東京都千代田区紀尾井町4-1、ホテルニューオータニにて行われた。
Special article: Parathyroid gland. Takuo FUJITA, The Third Division, Department of Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

図3. 副甲状腺腫瘍の重量と血清カルシウム

10万に500人の患者があるといわれる。神戸大学第三内科でも図1に示すように、70例の原発性副甲状腺機能亢進症を経験したが、女性50例、男性20例で女性に多く、ことに閉経後の女性の増加が目立つ。これは閉経によるエストロゲンの減少および骨粗鬆症の発生と無関係ではないであろう。70例の中62例(88%)において頸部試験切開を行い、60例(86%)で副甲状腺病変をみとめ摘除した。その局在は図2のようであり、左下方のものが、もっとも多く43.4%、右下方もこれに次いで多く33.3%、これに比べて上方のものは少なく右上方10.0%左上方5.0%に過ぎず、全腺の過形成は5.0%、縦隔等異所性にみとめられたものは3.3%であった。組織学的には、腺腫が76.7%でもっとも多く、過形成は11.7%、癌7.1%であった。副甲状腺癌は、原発性副甲状腺機能亢進症の原因として、少数ではあるが常に認められ、臨床医としての迅速かつ適切な処置が極めて重要である。組織学的には腺腫との鑑別が必ずしも容易でなく、索状構造を呈することが多いことは参考になるが、被膜または血管への浸潤が初めて副甲状腺癌の確証となる。1960年から1981年の内分泌外科アンケートによる704例中6.5%、医学中央雑誌に報告された1980年から1989年の529例中には6.9%、園田の報告した290例中3.1%、藤本の253例中6.7%と本邦では副甲状腺癌は、比較的高率にみられるが、欧米では1%以下の報告が多い。マサチューセッツ総合病院では1930年から1971年の間には、470例中4.6%と高い頻度を示したが、

図4. 原発性副甲状腺機能亢進症の病型

1972年以後は0.8%と低下しており、今後本邦における副甲状腺癌の動向について注意が必要である¹⁾。

副甲状腺腫瘍の大きさは10g以下のものが殆どであるが、図3に示すように、血清カルシウムとの間に正の相関があり、副甲状腺ホルモンの分泌量に応じて骨吸収が増加し、血清カルシウムの上昇することが、うかがわれる。

次に、原発性副甲状腺亢進症の臨床型であるが、骨型、腎型、化学型に分けるのが一般的である。この中骨型は、X線写真にのみ頼った時代には、典型的な汎発性線維性骨炎、頭蓋骨のすり硝子様(顆粒状)脱灰、指骨の骨膜下吸収等がなければ確認できないため、長年にわたって無治療に放置した例にのみみとめられ、次第に減少の傾向があり、その代わりに尿路結石を主体とする腎型、血液生化学異常すなわち高カルシウム血症、低磷血症等をみとめるのみで、他に異常を示さないものが、増加してきている。

しかしながら、最近シングルフォトン吸収法、デュアルフォトン吸収法、二重エネルギーエックス線吸収法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)等、骨量の正確な測定法が用いられるようになり、従来化学型と考えられてきた原発性副甲状腺機能亢進症の患者の中に、明らかに骨量の減少をみとめるものがあり、これらを骨型として分類すると、従来考えられていたよりも、骨型の頻度は高いように思われ、神戸大学例でも図4に示すように、36.7%に骨型がみられ、骨型と腎型

図5. 原発性副甲状腺機能亢進症の合併症

表1. 続発性副甲状腺機能亢進症

I. 栄養的原因:	カルシウムの不足 (燐, 蛋白, ナトリウムの過剰、ビタミン D 不足)
II. 循環器・腎疾患	高血圧 動脈硬化 慢性腎不全 特発性高カルシウム尿症
III. 内分泌代謝疾患	偽性副甲状腺機能低下症 偽性ビタミン D 依存症 エストロゲン欠乏 Cushing 症候群および副腎皮質ホルモン療法 糖尿病 肥満症
IV. 消化器疾患	吸収不全症候群 消化管手術後 急性および慢性膵炎
V. 神経疾患	多発性硬化症
VI. 運動器疾患	慢性関節リウマチ 骨軟化症 骨粗鬆症
VII. 薬物療法	抗けいれん薬・リチウム・免疫抑制薬
VIII. その他	急性疾患とストレス・自己免疫疾患 妊娠・授乳 老年期

を両方持っている混合型を加えると66.7%の多数となる。ここでは、血清アルカリフォスファターゼの上昇を示すものを骨型としたが、本症の殆どすべての例で骨量の低下を認めた。

次に本症の合併症であるが、我々の症例では、甲状腺疾患を合併するものが、図5に示すように40%と多く、これに次いで高血圧が比較的高い頻度で認められた。胆石症、消化性潰瘍、高尿酸血症、前立腺肥大もかなりの頻度におこっている。甲状腺疾患の内訳は、腺腫性甲状腺腫、甲状腺腫、甲状腺癌、橋本病、甲状腺嚢腫、バセドウ病、亜急性甲状腺炎等であり、頸部試験切開をする機会があるために、甲状腺疾患が発見され易いということの他に、発生学的な近縁性が疾患への罹患度に何等かの影響を及ぼしている可能性は否定できない。ことに甲状腺癌が、かなりの頻度で合併する事実は、治療上の注意点の一つと考えられる。これと関連して、原発性副甲状腺機能亢進症の原因は従来不明であったが、頸部放射線照射によって甲状腺癌とともにその頻度が増加するといわれ、藤原等の原爆被爆者における原発性副甲状腺機能亢進症の頻度の上昇に関する報告は、興味深い²⁾。

2) 続発性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺がカルシウムの欠乏に際して、カルシウム代謝の恒常性を維持する機能をもつことから、従来慢性腎不全や妊娠等限られた状態に限って用いられて来た続発性副甲状腺亢進症という言葉は、拡大して用いることが適当であると思われる。表1に示すように、栄養的原因、循環器・腎疾患・内分泌疾患、消化器疾患、代謝疾患、薬物療法の他、正常の生理的状态の一部と考えられている妊娠、授乳期、老年期にはカルシウム欠乏と続発性副甲状腺機能亢進症が見られる。血中副甲状腺ホルモンの値は、加齢とともに増加し、年とともに、カルシウムの欠乏と活性型ビタミンDの合成の低下が強くなって副甲状腺機能亢進が進んでいることがわかる。腎機能は年とともに低下し、これとともに活性型ビタミンDの腎での合成も低下し、腸管からのカルシウムの吸収が低下して続発

性副甲状腺機能亢進がおこるので、老化はきわめて緩徐にすすむ慢性腎不全であるともいえる³⁾。

カルシウムの欠乏により副甲状腺ホルモンの分泌が増加するとその作用により骨と血液（細胞外液）および細胞外液と細胞質内との著明なカルシウムの落差が鈍くなる。このような続発性副甲状腺機能亢進症は、慢性腎不全や老化の他に、色々な内科疾患でおこる。最近ことに注目されているのは高血圧であって、カルシウム摂取の不足が高血圧ことに高レニン性の本態性高血圧の原因の一つであることが指摘され、また経口カルシウム負荷の降圧効果が報告された。我々も経口吸収のすぐれた活性吸収型カルシウムも用いて降圧効果を血圧モニター法によって証明している。高ナトリウム食は内因性ジギタリス様物質を介して血管平滑筋細胞内ナトリウムの増加、ナトリウム・カルシウム交換機序により、細胞内カルシウムの増加をおこし血管を収縮すると共に、ナトリウムが尿中カルシウム排泄を増加させ、カルシウム欠乏と続発性副甲状腺機能亢進症を助長して血管壁細胞内カルシウムを増加させる。SHRにおける細胞膜の異常も副甲状腺ホルモンの分泌亢進の背景であり、副甲状腺摘除またはカルシウム投与による副甲状腺ホルモン分泌の抑制の降圧効果は明らかである。動脈硬化においても血管のカルシウム含量増加に伴うエラスチンのカルシウム沈着による変性は、内弾性板の断裂とコレステロールの血管壁への侵入の道を開き、更に血管壁細胞内カルシウムの増加は細胞増殖をおこす。心筋梗塞の患者で血中副甲状腺ホルモンの上昇を見ることも血管壁細胞内カルシウムの増加の原因として理解しうる⁴⁾。原発性副甲状腺機能亢進症の自然経過で、心血管系の疾患による死亡がもっとも多い。

糖尿病ことにNIDDM（インスリン非依存性糖尿病）ではインスリン分泌機構における情報伝達の障害が存在するが、その一つとしてインスリン分泌細胞内における細胞内遊離カルシウムの増加が考えられ、ビタミンDの欠乏も関与する。カルシウムまたは活性型ビタミンDの経口投与が耐糖能を改善することは、ここでも続発性副甲

腺機能亢進症の関与していることを裏づけるものである。さらに糖尿病の合併症の進展にも細胞内カルシウムの増加が関係している可能性があり、糖尿病の管理にはカロリー制限や脂肪摂取の制限の他に、更に重要なカルシウムの十分な摂取の確保を忘れてはならない。また肥満者では血中脂質の増量とも関連して、血中イオン化カルシウムの低下と副甲状腺ホルモンの上昇があることが報告されている。

Cushing 症候群は比較的にまれな疾患であるが副腎皮質ステロイドの使用は、その特異的な効果のため、その副作用にもかかわらずますます増加せざるを得ない現状でありまた現代社会における種々のストレスも副腎皮質ホルモンの分泌を促進する。これによって尿中カルシウム排泄の増加、腸管からのカルシウムの吸収の減少によって、カルシウムの欠乏と続発性副甲状腺機能亢進をおこし、これが骨粗鬆症を初め本症の種々の合併症の背景となっている。治療薬としてはこの他に抗けいれん薬、リチウム、免疫抑制薬も副甲状腺ホルモンの分泌を亢進させる。

消化管疾患としては、慢性膵炎その他種々の原因による吸収不全症候群はカルシウムの吸収の低下を介して続発性副甲状腺機能亢進をおこし、ことに注目すべきは消化管手術であって、胃切除後のカルシウムの十分な摂取にはことに注意しなければならない。

これらはカルシウム代謝異常にもとづく疾患の一部に過ぎないのであって、すべての細胞機能障害と細胞死は、結局細胞内のカルシウムの増加と、細胞外と細胞内のカルシウムの濃度落差の減少によって説明しうるものであり、カルシウム欠乏による副甲状腺ホルモンの分泌の増加が、そのすべての原因ではないにしても、背景として重大な影響を与えていることが考えられる。ヒトの罹患する疾患は、1) 先天異常、2) 炎症（感染、自己免疫、物理化学的原因）、3) 循環障害、4) 腫瘍、5) 変性のどれかによっておこることは病理学総論の教えるところであるが、例えば、先天異常の例として、進行性筋ジストロフィー症は横紋筋細胞の細

胞膜の異常が細胞内カルシウムの増加をおこし、蛋白分解酵素の活性化によって細胞死がおこる。ウイルス細菌等による感染も、細胞内カルシウムを増加させることによって細胞を傷害するし、四塩化炭素による肝細胞障害も、カルシウムの細胞内への侵入が大きな因子であり、細胞外液のカルシウムを除去するか、カルシウムチャンネルブロッカーを用いることによって軽減される。自己免疫抗体や低酸素血症による細胞障害も、細胞膜の障害による細胞内カルシウムの増加と不可分である。

細胞内カルシウムの増加が腫瘍遺伝子や成長因子を介し、さらに恐らく細胞核内のカルシウムの増加を介して DNA の代謝活性と細胞の増殖を促進することは多くの研究によって確認されているが、副甲状腺ホルモンが細胞内カルシウムを増加させるとすると、原発性副甲状腺機能亢進症では同年令のコントロール患者に比べて種々の部位の悪性腫瘍の発生率が高いことは説明しうる。また腎不全の続発性副甲状腺機能亢進症患者でも腫瘍の多発がある。副甲状腺ホルモンが骨髄細胞の減少を防いで放射線照射の障害防止に有効であり、また肝部分切除後の再生を促進するという古典的観察はこのような副甲状腺ホルモンの細胞増殖促進作用を示したものと注目される。

カルシウムは神経細胞の機能、ことにその電気活動に不可欠であり、細胞内外のカルシウムの濃度差の維持が神経系の機能の維持に重要である。教室の苅田によると両側腎摘動物では、知覚誘導電位の振幅の増加がおり中枢神経機能の異常を示すが、副甲状腺摘除によってこれが回復した。副甲状腺ホルモンによる神経細胞内のカルシウム濃度の増加がこのような異常の原因の一つであること明らかである⁵⁾。慢性腎不全では、神経伝導速度の低下、いわゆる透析脳症という中枢神経機能の変化とともに、神経組織内のカルシウムの含量の増加がみとめられており、ことにシナプトゾームのカルシウム含量の増加がある。これらも副甲状腺摘除によって改善することから、副甲状腺ホルモン過剰の役割りは明らかである。最近ア

ルツハイマー型老人性痴呆と透析脳症との関連が注目され、脳内カルシウムとともに、アルミニウムの増加が指摘されているが、カルシウムの増加は通常アルミニウムのそれに先立っており、他の多くの老人病と同様に、カルシウム不足による副甲状腺ホルモンの過剰分泌が、その原因の一つである可能性がある。

免疫機能におけるカルシウムの情報伝達物質としての重要な作用が細胞内外のカルシウムの濃度差にもとづいていることはリンパ球の活性化や抗体産生の機構からみても確実であり、続発性副甲状腺機能亢進による細胞内外カルシウム濃度落差の減少は、免疫担当細胞の機能低下をおこす。透析患者や老年者の感染に対する抵抗性の低下はこれによって説明され、またサプレツサー T 細胞の機能も副甲状腺ホルモンの影響を受けるとすると、SLE その他の自己免疫疾患における抗体過剰産生の機序も説明できるかもしれない。

3) 副甲状腺機能低下症

術後および特発性副甲状腺機能低下症は副甲状腺ホルモンの欠落症状を示し、低カルシウム血症が神経細胞の興奮性を高めるためか、テタニーの他にも、てんかん、狭心症様発作、喘息様発作等、神経症状を主とした多彩な臨床所見を示し、脳波異常や異常知覚も見られる。偽性副甲状腺機能低下症は副甲状腺ホルモンの受容機構の障害であり、血中副甲状腺ホルモンは高値を示すにも拘わらず、副甲状腺ホルモン作用の欠落を示す。最も鋭敏な副甲状腺ホルモンの検定法である cytochemical bioassay では、偽性副甲状腺機能低下症の患者の血中の副甲状腺ホルモンは標準の副甲状腺ホルモンと平行した用量反応直線を示さず、point mutation によるアミノ酸組成のことになった PTH が分泌されているため受容体との結合またはそれ以後の作用が不十分である可能性がある。偽性副甲状腺機能低下症の原因も、単一ではないかもしれない。副甲状腺機能低下症における低カルシウム血症では、耐糖能の明らかな低下が見られ、インスリン分泌の障害が示唆される。

2. 副甲状腺の基礎

1) 副甲状腺ホルモン関連ペプチド

高カルシウム血症は、原発性副甲状腺機能亢進症とともに、悪性腫瘍で多く見られるが、その大部分は、体液性悪性腫瘍高カルシウム血症 (humoral hypercalcemia of malignancy, HHM) と呼ばれ、悪性腫瘍細胞によって合成される活性物質によって骨吸収の亢進がおこることによって発生することが知られていた。HHMでは、原発性副甲状腺機能亢進症と同様に高カルシウム血症とともに低リン血症があり、また尿中サイクリック AMP の排泄の増加を見ることから、この活性物質は PTH と類似した物質であり、一部受容体を共有すると考えられていたが、一方では、HHM では、原発性副甲状腺機能亢進症とことなり、血中 $1, 25(\text{OH})_2$ ビタミン D が増加せず、また代謝性アシドーシスをおこす傾向が少ない等 PTH と悪性腫瘍から分泌される類似物質との作用の相違を示唆する現象もみとめられている。最近この悪性腫瘍由来の骨吸収促進物質はヒト肺癌細胞系から精製、アミノ酸配列も決定され、141個のアミノ酸から成る副甲状腺ホルモン関連物質 (PTHrP) が明らかにされた⁶⁾⁷⁾。この蛋白の N 末端には PTH とのアミノ酸の相同があり、PTH と同じ受容体に結合しサイクリック AMP の増量をおこす⁴⁾⁵⁾。腎近位尿管と同じ性質をもつといわれるアメリカふくろネズミ由来の OK 細胞では PTH と PTHrP の作用は全く区別できなかったが、骨芽細胞様の性質をもつマウス頭蓋由来の MC 3T 3-E1 細胞では、サイクリック AMP の上昇は PTH と PTHrP で同様におこるのに比べて、細胞内遊離カルシウムの上昇作用は PTH に比べて PTHrP ははるかに弱かった⁶⁾。また PTH と PTHrP はどちらも骨吸収を促進することによって高カルシウム血症を起こさせるのであるが、骨形成促進作用は PTHrP では弱いと報告されている。

教室の北沢等は PTH と PTHrP の骨に対する作用を in vivo で比較するために、ラットにおいて

1-34 PTH と 1-40 PTHrP の等モルを連続静脈内投与して、骨の組織学的および組織計測学的研究を行った。従来の報告とことなり、PTH も PTHrP もともに骨吸収の促進とともに骨形成の促進作用があり、組織計測的には両者の作用を明確に区別することはできなかった。しかし乍ら、PTHrP には、線維増殖をおこす作用がなかったのに比べ、PTH は著明な線維増殖をおこし、古典的な Recklinghausen の“汎発性線維性骨炎”の観察が如何に鋭いものであったかが立証された。PTHrP は個体発生的にも系統発生的にも、PTH の原型であると考えられ、胎児の副甲状腺から分泌され、胎児のカルシウム代謝調節、ことに胎盤のカルシウム輸送に重要な役割りを果たす。ラット副甲状腺細胞系が確立されているが、恐らく脱分化の機序によって PTHrP は分泌するが PTH は分泌しない。また PTHrP を分泌する悪性腫瘍は扁平上皮癌が多いが、皮膚の角化細胞では PTHrP がみとめられ、PTH およびその類縁物質とその受容機構が従来考えられていたよりも、はるかに広範に見られる生理的、病態生理的な変化に関与していることは注目に値する。

2) 副甲状腺ホルモンの代謝とその運命

PTHrP の例を見ても副甲状腺ホルモンまたはその作用をもつ関連物質は、決して単一のものではない。ホルモンとして知られているものは、内分泌学の発展のある段階で大量の内分泌腺組織を抽出し、偶然そこでもっとも大量にみとめられた物質をホルモンの本体として定義したに過ぎないのであって、生体内では、内分泌腺内での他循環血中、標準的器官において、実際に働いている物質は多種多様であり、複雑かつ動的な変化をしている。このようなホルモンの多様性 (heterogeneity) が初めて指摘されたのが副甲状腺ホルモンであった。副甲状腺ホルモンは既に副甲状腺細胞内で酵素的分解を受けて断片となる他に、肝で N 末端と C 末端の断片に分解されることが知られている。標的器官すなわち骨と腎での酵素的分解はさらに種々のことなる副甲状腺ホルモンの断片を産み出し、これらの断片は新しい副

甲状腺ホルモンとして、従来から知られている副甲状腺ホルモンの作用を補いまたコントロールすることがわかった。

ラット腎の副甲状腺ホルモン水解酵素は折茂等が世界に先がけて発見し、著者は、その後多くの協同研究者と共にその研究をつづけた。最近サイトゾール分画中の中性副甲状腺ホルモン水解酵素を同定し、副甲状腺ホルモンを70位と71位のアミノ酸の間で限定分解することを明らかにした。また近位尿細管上皮と同様の性質をもつアメリカふくろネズミ腎からとったOK細胞と、ラット骨肉腫からとった骨芽細胞様作用をもつOMR106細胞はどちらも副甲状腺ホルモンの受容体を持ち、その作用を受けるが、両者は全く同じ性質をもつ副甲状腺ホルモン水解酵素を細胞膜にもっており、副甲状腺ホルモンの水解は受容体と結合した後におこることが教室の山口(徹)等の研究によって明らかになった。すなわちキモトリブシン様の作用をもつこの酵素は、A-キナーゼ、C-キナーゼ、細胞内遊離カルシウムによって調節され、細胞の受容体以後の副甲状腺ホルモンの作用の発現についてある種のフィードバックループを形成している可能性があり、この酵素によって形成される副甲状腺ホルモン断片、すなわち1-23, 24-84 PTH等はすでに知られている1-34, 35-84 PTH等とともに、PTHの作用の発現とその調節に重要なはたらきをしていると思われる^{8)~11)}。この他にもいくつかの副甲状腺ホルモンの断片が証明されて、転写以後の過程でも新しい副甲状腺ホルモン関連ペプチドが見出されている。

3. 代謝性骨疾患

従来内科学の専門分野として、循環器病学、神経病学、消化器病学、呼吸器病学、内分泌代謝病学、血液免疫アレルギー病学の分野に分れてきたが、内分泌学の応用領域として副甲状腺ホルモンおよび他のカルシウム調節ホルモンとの関連で、次第にその病態生理が明らかにされてきた代謝性骨疾患は、運動器病学として内科学の新しい領域

となるべきものである。神経内科-脳神経外科、循環器内科-心臓血管外科、消化器内科-消化器外科のように十分な病態生理の解明と診療には、内科側と外科側の緊密な連絡が必要なことを考えても、運動器内科(整形内科)-整形外科という協力体制が確立されなければならない。Albrightの名著“Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease”に見るように、副甲状腺は代謝性骨疾患の謎を解く鍵である。

代謝性骨疾患は骨の量的な変化、すなわち骨量の減少を主とする骨粗鬆症と質的な変化すなわち石灰化不全と類骨組織の増加をおこす骨軟化症に大別される。骨の異常は全身の代謝異常を反映する鏡である。

1) 骨粗鬆症

骨粗鬆症は、人類の罹患する疾患の中でもっとも多いといわれる。骨の性状の変化はあまりないが骨量の減少がおこり、体重を支えることの困難になった状態であって、骨折をおこし易く、ことに脊椎の圧迫骨折や変形により腰痛をおこすことが多い。閉経後の女性および高齢者に広く見られる。

骨粗鬆症の診断の基礎は正確な骨量の測定である。通常のX線で骨量の減少を発見するには骨量の50%がすでに失われているかならず、感度の点から早期診断には全く役に立たない。X線は種々のエネルギーレベルの放射線の混合であり、その吸収によって骨量を測定することはことにX線写真を用いる限り全く不可能であることが欧米ではすでに立証されている。初めて骨量の定量が可能になったのは、単一ガンマ線吸収法(シングルフォトン吸収法)によってであり、次に二重ガンマ線吸収法(デュアルフォトン吸収法)を経てX線の線源から一定のエネルギーの2種の放射線を取り出す二重エネルギーX線吸収法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)に発展した。また定量的CT(QCT)法も脊椎海綿骨の定量に用いられる。

骨量の測定は血圧、血糖、血清コレステロール値の測定が高血圧、糖尿病、動脈硬化の早期発見、

コントロール、治療に必要であるのと全く同様に骨粗鬆症の早期発見、予防、コントロール、治療効果判定に不可欠である。脳出血をおこさなくても無症状でも高血圧はその危険を防止するため治療の対象とするように、脊椎の圧迫骨折や腰痛をおこさなくとも骨量の減少はそれ自身疾患であり治療の対照となる。骨量の減少は殆どすべての人におこり、70～80才以上の女性では骨量の減少がないものは殆どないので同年令正常者のコントロールと比較することは困難であり、このため30～40才の女性の骨量（最大骨量, peak bone mass）からの変化によって表現する。最大骨量から-3 SD 以下のものでは年令にかかわらず明らかな有意かつ危険な骨量の減少すなわち骨粗鬆症と考えてよい。

骨粗鬆症の原因は骨吸収と骨形成のアンバランスであり、前者が後者を上廻ることにより骨量の減少がおこる。食事中的カルシウムの不足、ビタミンDの攝取不足、吸収不全または腎における活性型ビタミンDの合成の低下あるいはその他の原因による腸管からのカルシウムの吸収の減少、エストロゲン分泌の減少による活性型ビタミンDの合成の低下、副腎ステロイドの過剰はすべて、カルシウムの欠乏と副甲状腺ホルモン分泌の増加、さらにカルシトニンの分泌の減少をおこす。すなわち骨粗鬆症の内分泌代謝栄養的原因の中心にはカルシウム欠乏があるといつてよい。

骨に対する物理的刺激の減少、すなわち無重力状態、運動の不足や筋肉の萎縮も骨の吸収の増加と骨量の減少をおこす。エストロゲンの分泌の減少や副甲状腺ホルモンの分泌の増加は、mechanostat すなわち骨の物理的刺激に対する感受性のレベルを変化させる可能性がある。すなわちこれらのホルモンの異常によって、骨への物理的刺激が、もし従来と同じであれば、丁度無重力状態のように破骨細胞が刺激されて骨の吸収が進行して骨量の減少がおこる。もしこのように体液性および物理的な骨量減少の機序を結びつける機序があるとすると、十分な物理的刺激すなわち運動をすれば、カルシウムの欠乏や副甲状腺機能亢進、エ

Age	76±2	78±2	81±2	82±2
SPA	0.54±0.02	0.42±0.04	0.38±0.04	0.31±0.01
T ₁₁	29.8±2.4	27.4±2.6	25.8±2.5	26.5±2.6
T ₅	3.5±0.8	2.8±0.5	2.5±0.5	2.2±0.3
T ₁₁ /T ₅	8.5	9.7	10.3	12.0

図6. 骨粗鬆症の進行(骨量の減少)とリンパ球サブセット

ストロゲン欠乏をある程度代償することができるかもしれない。逆に運動の不足を局所細胞活性化因子の投与や電気刺激で補うことも可能となるかもしれない。

最近注目されている新しい骨粗鬆症の原因は免疫異常である。骨髄すなわち造血および免疫細胞産生の器官が骨の中にあることは副甲状腺のない魚類や、副甲状腺ホルモンの働きのまだ発現していないヒトの胎児では見られない現象であり、副甲状腺ホルモンが骨の吸収の促進によって、骨髄腔の形成と維持に重要な役割りを演じている可能性がある。

著者等は、世界に先掛けて骨粗鬆症患者の中に血中副甲状腺ホルモンの高値を示すものがあることを報告し¹²⁾、また末梢リンパ球サブセットのCD4/CD8比が上昇していることを発見した¹³⁾。骨粗鬆症では腸管からのカルシウムの吸収が低下し、また腎における活性型ビタミンDの合成が低下していることも知られているが、1 α (OH) ビタミンDを投与するとCD4/CD8比は正常にもどり、活性型ビタミンDの効果はマクロファージ系の細胞を刺激し、リンパ球系の細胞を抑制して、免疫の情報伝達系における一種のフィードバック調整作用であることがわかった。骨量とリンパ球サブセットの関連をみると骨量の減少とともにサブプレッサーT細胞は有意に減少した(図6)。またNK細胞は逆に増加する傾向を示した。血中インターフェロン α は加齢とともに減少しマクロファージ系の機能が活性型ビタミンDの作用と共に減少することによって説明しうるが、 α (OH)

ビタミンD₃を投与すると増加した。このように、骨粗鬆症では、リンパ球のサブセットやサイトカインに明らかな異常をみると、これがカルシウムまたはビタミンDの欠乏や続発性副甲状腺機能亢進症とは何かの関連がある可能性があり、今後の本症の治療に新しい流れを産み出すかもしれない。

2) 骨硬化症

骨硬化症は低カルシウム血症や低磷血症の明らかな例だけでなく、骨粗鬆症と区別し難い場合もあり、骨生検で類骨組織の増加とテトラサイクリン二重線の形成がおこらないことから、石灰化不全を示して初めて診断が確定する。腫瘍から分泌される副甲状腺ホルモン類縁の物質の中には1, 25(OH)₂ビタミンDの合成を抑制するものがあるが、我々は、大腿部の血管外皮腫から1, 25(OH)₂ビタミンD合成の阻害物質が分泌されていたため骨軟化症をおこし、腫瘍摘除後全快した例を経験した。また原発性副甲状腺機能亢進症の1例で血清カルシウムが正常範囲で著明な低磷血症を示した例で例外的に骨軟化症がみとめられ、血中25(OH)ビタミンDは低値、1, 25(OH)₂ビタミンDはむしろ高値を示したことから、食餌中のビタミンD摂取の不足が原因である可能性が考えられた。副甲状腺腫の摘除によって骨軟化症は軽快した。

4. まとめ—内科疾患とカルシウム

以上をまとめると、あらゆる内科疾患は細胞又は個体レベルでのカルシウムによる情報伝達機構の異常を伴う。

ことにカルシウム欠乏とこれに伴っておこる続発性副甲状腺機能亢進は骨のカルシウムの減少と軟部組織および細胞内のカルシウムの増加をおこし、このために、正常の状態で見られる骨と血液、細胞外と細胞内のカルシウム濃度の著明な落差が消失または鈍化することが、老化とあらゆる内科疾患の原因または背景である。

したがって内科疾患の病態の統一的な理解の鍵は、カルシウム代謝と副甲状腺である。

協同研究者 深瀬正見、塩沢俊一、今井康雄、馬場久光、松井利充、木下芳一、荻田典生、東門美代、高田祥一郎、橋本泰樹、山口 徹、藤見忠生、高木康行、中井眞通、池田和人、山田 元、西川昌志、山本欣宏、塚本達雄、中本千津

文 献

- 1) Habener J F, Pott J T Jr: Primary Hyperparathyroidism. p 954. Vol 2. Endocrinology. L. J. DeGroot Ed. W. B. Saunders, 1989
- 2) 藤原佐枝子他：原発被爆者の副甲状腺機能亢進症。長崎医学会雑誌63（特集号）582, 1989
- 3) Fujita T: Aging and calcium. Mineral & Electrolyte Metab 12: 149, 1986
- 4) Herrmann G, et al: Parathyroid hormone in coronary artery disease. Results of a prospective study. J. Endocrinol. Invest 9: 265, 1986
- 5) Kanda F, et al: Somatosensory evoked potentials in rats with hypocalcemia. Japan. J. Med 28: 55, 1989
- 6) Broadus AE, et al: Humoral Hypercalcemia of cancer. New Engl. J. Med 319: 556, 1988
- 7) Weir E C, et al: Isolation of 16000 Dalton parathyroid hormone-like proteins from two animal tumors causing humoral hypercalcemia of malignancy. Endocrinology 123: 2744, 1988
- 8) Fujita T, et al: Parathyroid hormone degrading enzyme of high molecular weight in the cytosol of rat renal cortical cells. Bone & Mineral 1: 457, 1986
- 9) 藤田拓男: Parathyroid hormone—Quo vadis? 日本内分泌学会雑誌 64: 1250, 1988
- 10) Yamaguchi T, et al: Control of parathyroid hormone-degrading activity in the opossum kidney cell: Possible involvement of protein kinase C. Biochem Biophys. Research Comm 152: 1151, 1988
- 11) Yamaguchi T, et al: Parathyroid hormone degradation by chymotrypsin-like endopeptidase in the opossum kidney cell. Endocrinol 123: 2812, 1988
- 12) Fujita T, et al: Radioimmunoassay of serum parathyroid hormone in postmenopausal osteoporosis. Endocrinol Jap 19: 571, 1972
- 13) Fujita T, et al: T lymphocyte subsets in osteoporosis. Effect of 1 α (OH) vitamin D₃. Mineral & Electrolyte Metab 10: 375, 1984