偽性副甲状腺機能低下症の1例

東京労災病院整形外科

泉 清 高・松 元 司

滝川病院整形外科

滝 川 一 成

Pseudohypoparathyroidism (A Case Report)

by

K. Izumi and T. Matsumoto

Tokyo Rosai Hospital Dept. of Orthoped.

K. Takigawa

Takigawa Hospital Dept. of Orthoped.

Pseudohypoparathyroidism was first described by Albright in 1942. Since then, over forty cases have been reported in Japan. We report a case of a eighteen-year-old female. She was born at term without complications, and first seen at our hospital in 1972, complaining epileptic convulsion, short stature and mental deficiency. Laboratory studies showed low serum Ca, and high serum P, and defect of active response to P. T. H. (Ellisworth-Howard test). Activity of P. T. H. was not measured. After admission, the patient was medicated with 5,000 units of Vit. D₂, 300,000 u. of D₃ and Ca Gluconate. After three months, serum Ca and P got back to the normal level, and epileptic convulsion was also diminished. Since 1972, no epileptic convulsion was occurred but short stature and brachydactylia remained unchanged.

はじめに

偽性副甲状腺機能低下症 (pseudohypoparathyroidism. 以下 P.H.P. と略) と思われる一症例を昭和47年, 患者年令18才より今日に至るまで11年間にわたり経過観察した. P.H.P. の最近の知見を含め報告する.

症 例

18才女性. 主訴: 発作性の全身痙攣, 低身長, 知能低下. 家族歴, 既往歴: 特記すべき事項なし. 現病歴: 12才頃より発作性の全身痙攣が出現. 近医小児科より抗テンカン薬の投与を受け, 一時発作は鎮静していた. 14才頃より発作再発し, 低身長に気付き, 昭和47年, 18才時, 精査を目的として当院脳神経外科入院となる.

一般検査所見: 表1に示すごとく, 低Ca, 高P血

症を呈し, 他に腎機能の低下を認めた. 腎機能は再検の結果ほぼ正常とされた. 身体的特徴は図1, 2, 3に示すごとく, 低身長, 短指, 足趾の外反変形にあり, レントゲン的には中手骨及び中節骨の短縮, 頭蓋内石灰化, 頭蓋の肥厚, 縫合の癒合不全, 軟部組織内石灰化を認めた. いわゆる Albright の Osteodystrophy を伴う副甲状腺機能低下症特有の身体的特徴を呈していた. E.E.G. では Spike and wave complex を認め, 全身痙攣発作を裏づけた. Ellisworth-Howard 試験に対しては反応を欠き, 副甲状腺ホルモン (以下 P.H.P.) の定量は8 ng/ml とやや高値を示した. 以上の所見を総合し P.H.P. と診断した.

治療歴: 表2に示すごとくであり, 11年の治療経過を経て, Ca, P いずれも一応のレベルで安定している. 現在 Ca Gluconate 5g, 1 α (OH) D₃ 3 μ g, Ca Lactate 5g (各1日量経口) にて痙攣も無く, 日

図1 全身

図2 両手

図3 両足

表1 現 症

身長	149cm	体重	42.5kg	円形顔貌, 短軀
胸X-P	: 軽度心拡大 血圧100/60			
E.C.G.	: 冠不全?			
血算	: R 470×10^4 W 8300 Hb 14.1g/dl			
	Ht 41% 血小板 20×10^4			
血液生化学	: Ca 2.19mEq/l Mg 1.38mEq/l			
	無機 P 7.5mEq/l			
	GOT 24 GPT 17 AIP 15.3K-A			
	Na 143.5 K 3.55 Cl 100			
	T-P 7.0			
血清	: ASLO 250 CRP+ RA-			
E.S.R.	: 22/60			
腎機能	: PSP 15分2% 2時間9%			
	Fishburg Max 322mosm/l			
	GFR 229.0ml/min			
E.E.G.	: SWC bilateral synchrony			
	Ellsworth-Howard 試験 (-)			
P.T.H.	: 0.8ng/ml (S54.7.5のデータ)			

常生活を送っている。身体的特徴, レントゲン所見は11年後の現在も変化は無い。

考 察

P.H.P. は1942年 Albright ら¹⁾ によって始めて記載された疾患で, 副甲状腺機能低下症の症状を呈するが, 副甲状腺ホルモン (P.T.H.) の欠如によらず, P.T.H. の標的臓器の感受性の先天性素因に基づく低下によっておけるとされた。さらに1952年, Albright ら²⁾ はP.H.P. と類似の身体的特徴を有するが, Ca, P代謝に異常なく, P.T.H. に対する反応が正常であるものを偽性偽性副甲状腺機能低下症 (pseudo pseudo hypoparathyroidism) P.P.H.P. と名付けた。さらに1962 Mann ら³⁾ は同一家系内に, P.H.P., P.P.H.P. を認める症例を発表し, Albright's hereditary Osteodystrophy と呼んだ。現在では表3に示すごとく P.H.P. を①～⑦から成るひとつの症候群としている。さらに Ellsworth-Howard 試験における尿中Cyclic AMP リン酸排泄の態度により病型を2型に細分化している。すなわちリン酸及びCyclic AMP 伴に反応を欠く Type I とリン酸のみの反応を欠く Type II である (表4)。Ellsworth-Howard 試験は P.T.H. を負荷し, P.T.H. の標的臓器のひとつである腎を代表させて, そのレスポンスを見る検査であるが, リン酸排泄効果はCyclic AMP を二次メッセンジャーとする反応と考えられる。よって Type I は二次メッセンジャーであるCyclic AMP が産生されな

表 2

〈治療経過〉

(S28生 ♀ P.H.P.)

表 3

PHP とは図1の如き疾患群とする

- ① hypo-parathyと同じ低Ca, 高P血症を呈し,
- ② 血中の parathy Hormone の量は正常,
しかし, 外からの parathy-Hormone に対しては
Ca と P の代謝反応 $\ominus$, 即ち, Ellsworth-Howard
テストの反応 $\ominus$.
- ③ しばしば特有な身体異常:
Albright の Osteodystrophy を伴う
- ④ PHP 典型例
- ⑤ PHP 垂典型例
- ⑥ 特発性副甲状腺機能低下症と
AOD の合併 (Albright Osteodystrophy)
- ⑦ 正カルシウム血症性 PHP

いことにより発症し, Type II は尿細管の Cyclic AMP に対する反応系に異常が生じリン酸排泄がみられず発症すると言える. さらに言えば, Type I では腎尿細管細胞の細胞膜において Polypeptide hormone である P.T.H. に対する Adenyl cyclase 受容機能に異常が生じ, Cyclic AMP が産生されないとされている. 一方, Type II は cyclic AMP 産生以後の障害となる.

表 4

〈PHP の病型と診断〉

Ellsworth-Howard test で

Cyclic AMP と

リン酸反応の酸分を欠除する

Type I

リン酸反応を欠く

Cyclic AMP
(正常)

Type II

特発性副甲状腺機能低下症

第21回日本医学総会
金沢開催, 尾形悦郎 等より

1970年代になると P.H.P. の P.T.H. 不応性は絶対不可逆性のものではなく, 各種の条件下で変化し得るものであるとの報告が出てくる. 1970年 Suh ら⁹⁾は大量の Vit D₂ 投与下で, 1974 Rodriguez ら¹⁰⁾

表 5

Dose response of Adenylate cyclase activity to PTH in the P.H.P. and a control preparation at a saturating concentration of ATP

(Drezner, M.J. Clin Invest. 1978年 12月号 1222頁)

表6 N-Protein 活性について

		A O D		計
		+	-	
N-P 活性	低下 正常	38 8	1 20	39 28
計		46	21	67

第21回日本医学総会 金沢康徳, 尾形悦郎等より

は Ca 投与下で (Type II に対し), 1979 年山田ら¹¹⁾は副甲状腺抽出物投与下で, それぞれ P.T.H. 負荷後の尿中 cyclic AMP, リン酸排泄の増加を報告している。

1978 年 Drezner⁴⁾ によれば P.H.P. Type I の腎生検より得られた膜標本で Adenyl cyclase 活性を調べたところ, 確かに活性は低下しているものの, P.T.H. に反応する Adenyl cyclase 活性は充分量検出されたと言う。ただし反応動態をみると反応系の ATP に対する親和性に問題があると述べている。表 5 は ATP 濃度を変えた時の P.T.H. に対する Adenyl cyclase 活性の変化を示している。すなわち ATP 高濃度下では Adenyl cyclase 活性が上昇し, コントロールと変わなくなる。よって P.H.P. I 型の本態は P.T.H. に対する Receptor と Adenyl cyclase 酵素活性部分には問題なく, 両者を結びつける調節部位 (regulatory site) の障害と考えられる。ではその両者を結びつける調節部位は何かと言うと, 細胞膜におけるホルモンレセプターの構成要素である

Guanine nucleotide-binding regulatory protein, (N-protein) ではないかと言われている。従って P.H.P. はこの N-protein の異常としてとらえる事ができる。そこで 1980 年 Fartel ら⁵⁾ は P.H.P. における N-protein を測定しており, それによると Type I では 50 % にそのレベルの低下を認めた。それを Type Ia とし, 残りの N-protein レベル正常のものを Type Ib とさらに分類した。現在のところ N-protein レベルの測定は赤血球, 血小板, 皮膚の培養 fibroblast においてのみ行なわれており, 肝腎な, 骨, 腎では未測定である。また先にも述べたが Ca や Vit D がどの程度 P.T.H. の腎での生理作用に関わっているかも現在の所不明な点が多いし, はたして P.P.H.P. は別疾患とすべきかどうかという疑問も挙げられている。まだまだ不明な点も多い。

1982 年 Fartel ら⁶⁾ は P.H.P. Type Ia はすべていわゆる Albright's Osteodystrophy (A.O.D.) の身体的特徴を有していたが, 家族発生をみた Type Ib の中には同特徴を部分的に (特に短指) 欠いている症例があったことを報告している。以上が最近の P.H.P. の知見であるが今後の問題として次の点が挙げられている。

(1) P.H.P. がすべて N-protein で説明がつくものかどうか? たとえば金沢ら⁷⁾ は表 6 にあるように A.O.D. の特徴を有しながら N-protein 正常の症例が少なからずあることを報告している。(2) N-protein 活性低下は 50 % 程度の低下であり, この程度の低下ではたして Ellisworth-Howard 試験にみられ

るような Adenyl cyclase 系の著しい低下が説明つくのかどうか? (3) P.H.P. では Adenyl cyclase 系は P.T.H. 以外のホルモンに対しては正常に反応しているわけで, そのあたりの特異性はどうか説明するのか? (4) N-protein の異常を伴わない Type Ib はどの様に説明するのか? 等々の疑問点が指摘されている。

ま と め

昭和47年(患者18才)以来今日に至るまで経過観察した P.H.P. の一症例を, 最近の知見をまじえ報告した。最近の P.H.P. に対する研究の進歩は目ざましく, 検査等も微細に至っており, 当時では Ellisworth-Howard 試験, P.H.P. 測定で充分であったものが, 現在ではその程度では済まなくなっている。11年間の治療経過を振り返り, P.H.P. の診断, 病態の究明の進歩に照らせば, 治療内容にはさほど進歩が無い事を報告する。

文 献

- 1) Albright, F. et al.: Pseudohypoparathyroidism -an example of Seabright Bantam syndrome. *Endocrinology*, 30: 922-932, 1942.
- 2) Albright, F. et al.: Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 65: 337-350, 1952.
- 3) Drezner, M. K. et al.: Pseudohyparathyroidism Type II. a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N. Engl. J. Med.* 289: 1056-1060, 1973.
- 4) Drezner M. K. et al.: Altered Activity of the Nucleotide Regulatory site in the Parathyroid hormone-sensitive Adenylate Cyclase from the Renal cortex of a patient with PHP. *J. Clin. Invest.* 62: 1222-1227, 1978.
- 5) Fartel, Z. et al.: Deficient activity of Receptor-cyclase coupling protein in platelets of patients with PHP, type I. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 51: 1202-1204, 1980.
- 6) Fartel, Z. et al.: Deficient activity of receptor-cyclase coupling protein in transformed lymphoblasts of patients with PHP, type I. 55: 113-117, 1982.
- 7) 金沢康徳, 尾形悦郎: 第21回日本医学会総会パネルより, 1983.
- 8) Mann, J. B. et al.: Albright's hereditary Osteodystrophy comprising PHP and PPHP *Ann. Intern Med.* 56: 315-342, 1962.
- 9) Rodriguez, H. J. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*: 39, 693, 1974.
- 10) Suh, S. M. et al.: P.H.P.: Responsiveness to parathyroid extract induced by vitamin D₂ therapy. *J. Clin. Endocr.* 30, 609-614, 1970.
- 11) 山田研一・他 *Endocrinol. Jap.*, 26, 147, 1979.