

内分泌的環境からみた原発性副甲状腺機能亢進症の特性

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

郡 健二郎

ENDOCRINOLOGICAL CHARACTERISTIC
OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Kenjiro KOHRI

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kurita)*

Parathyroid hormone is mainly regulated by the serum calcium concentration and not by another hormone which is usually the case for other hormones. We examined whether the parathyroid hormone could also be regulated by a hormone such as adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

Experiment I : A two-hour urine sample was collected from 6 AM to 8 AM. At 8 AM one mg of synthetic ACTH was injected intramuscularly. Blood and urine was collected two hours after the injection for determination of the concentration of serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and cortisol.

Experiment II: Adenoma tissue was obtained during operation from patients with primary hyperparathyroidism. The adenoma was digested with trypsin. Eagle MEM containing 100 ml fetal calf serum per 500 ml medium was used as the culture medium. The specimens were incubated in an atmosphere of 95% air and 5% CO₂. Several days later, 25 µg of ACTH was added to the medium which was then incubated for 2 hours. The parathyroid hormone in the medium was measured by radioimmunoassay.

Experiment III: ACTH was injected intraperitoneally into control male rats and parathyroidectomized rats. Two hours later, serum calcium and parathyroid hormone levels were measured.

After ACTH injection, a remarkable increase in serum calcium level was seen in the patients with primary hyperparathyroidism, but in the other groups, no increase in the serum calcium was observed. Parathyroid hormone was increased after ACTH injection in most subjects in all groups. Serum cortisol levels increased markedly after ACTH injection in all groups.

The parathyroid concentration in the culture medium was slightly increased after ACTH addition.

The serum calcium concentration was unchanged in normal rats, but was significantly lower in parathyroidectomized rats.

These data are very interesting but it is difficult to understand how calcium is increased by ACTH. It is believed that ACTH directly influences the parathyroid gland. We will examine more cases and study the cause of this phenomenon in the future.

Key words: PTH (parathyroid hormone), ACTH (adrenocorticotrophic hormone), Releasing hormone, Primary hyperparathyroidism, Calcium

副甲状腺機能亢進症を治療する際、考えておくべき重要なことのひとつは、副甲状腺には他の内分泌臓器にはみられない、特有の性状や内分泌代謝があるということである。そこでシンポジウムの主題である「副甲状腺機能亢進症の外科」という立場からは若干離れた内容になるが、別の角度から本疾患について述べる。

私達は20例の原発性副甲状腺機能亢進症の内分泌代謝を調べている過程に、副甲状腺にも、他の多くの内分泌臓器と同様に、分泌するホルモン量を調節する上位ホルモン (releasing hormone) が存在しないものかと考えた。そこで、上位ホルモンの代表格である副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotrophic hormone: 以下 ACTH と略す) を副甲状腺機能亢進症と対照群に投与したところ、興味ある結果を得た。この結果はいまだ予報段階であるが、今後のさらに深い検討により、従来までに知られている副甲状腺の内分泌代謝の概念を変えるとともに、副甲状腺機能亢進症の病態に知るうえにも、また診断や治療をする際にも役立つ可能性あると考えられた。

検査対象と方法

今回の実験方法はつぎの通りである。

1) 生体内における ACTH に対する反応

対象は、当科で副甲状腺腫摘除術をした原発性副甲状腺機能亢進症20例の内、最近の3年間半におこなった9例 (男性4例, 女性5例, 平均年齢 55.5 ± 10.2 歳)と、対照症例として、Ca 含有上部尿路結石症患者6例 (男性4例, 女性2例, 平均年齢 37.2 ± 5.6 歳), と健康人5例 (全例男性, 平均年齢 31.4 ± 2.5 歳) とした。

検査方法は Fig.1 のごとく、AM 8時に ACTH 製剤 (筋注用コートロシン Z[®] 1 V, 1 mg, または静注用コートロシン[®] 1 V, 0.25 mg) を投与した。採尿は AM 6時から AM 8時までと、AM 8時から AM 12時までを蓄尿し、採血は AM 7時と AM 12時の2回おこない、おののおのを ACTH 投与前後の検査とした。検査項目および方法は、血清カルシウム (以下 Ca), 血清磷 (P) は自動分析装置 (SMAC) を用い、コルチゾールと副甲状腺ホルモン (PTH) は radio-immunoassay 法にて測定し、尿中 Ca 排泄量は OCPC 法, 尿中 P 排泄量はモリブデンブルー法で、また血清および尿中マグネシウムは原子吸光法にて測定した。

2) 副甲状腺培養細胞における ACTH に対する反応

対象は当科で施行した症例、ならびに大阪大学、園

田教授から頂いた症例の計11例の摘除副甲状腺腫を用いた。摘除後組織を細切し、0.25%トリプシンを約10 ml 入れ、磁気攪拌器にて細胞分散をした後、15% fetal calf serum 加 Eagle MEM にて 1,500 rpm, 10分の遠心にて洗滌を3回した。ついで同培養液にて5%炭酸ガス存在下に培養し、4, 5日目にコートロシン[®] 25 μ g を 4 ml の培養液中に添加し、添加前と2時間後の PTH 濃度を測定した。

3) ラットにおける ACTH に対する反応

平均体重約 250 g の雄ラット 14 匹を2群に分け、1群は顕微鏡下で副甲状腺摘除術をし、他の1群は対照とした。おののおのの群に 2 mg のコートロシン[®] を腹腔内投与し、投与前と投与後2時間目の血清 Ca 値を測定した。

結 果

原発性副甲状腺機能亢進症9例に ACTH を投与

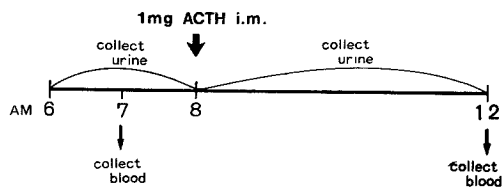


Fig. 1. Scheme of the experimental methods

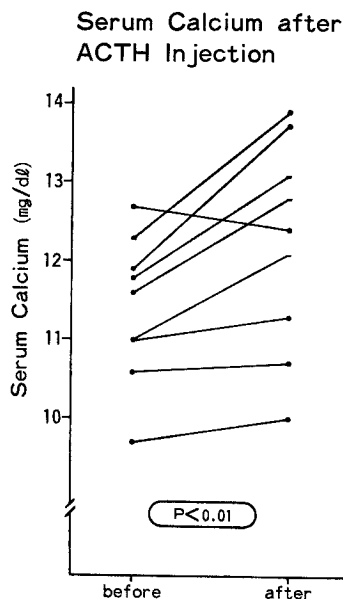


Fig. 2. Serum calcium levels after ACTH injection in the patients with primary hyperparathyroidism

したところ、血清 Ca 値の上昇を 8 例にみた (Fig. 2). 血清 Ca 値の上昇は、ACTH 投与前の血清 Ca 値が高い症例ほど、大きかった。いっぽう、結石症例や健常人では、血清 Ca 値に変化はみられなかった (Fig. 3).

そこで ACTH に対する反応性が 3 群間で異なるか否かを調べるために、ACTH の投与前後のコルチゾール値を測定したところ、3 群間の投与前後のコルチゾール値に差異はなかった (Fig. 4).

ACTH 投与後の血清 PTH 値の変化は、3 群と

も上昇した (副甲状腺機能亢進症 $P < 0.05$, 結石症 $P < 0.05$) (Fig. 5).

摘除した副甲状腺の培養液中に、ACTH を添加した後の PTH 濃度は上昇する傾向にあった (Fig. 6).

ラットに ACTH を投与した後の血清 Ca 値の変化は、対照ラットでは変化がなかったのに対し、副甲状腺摘除ラットでは有意な低下がみられた (Fig. 7).

Serum Calcium after ACTH Injection

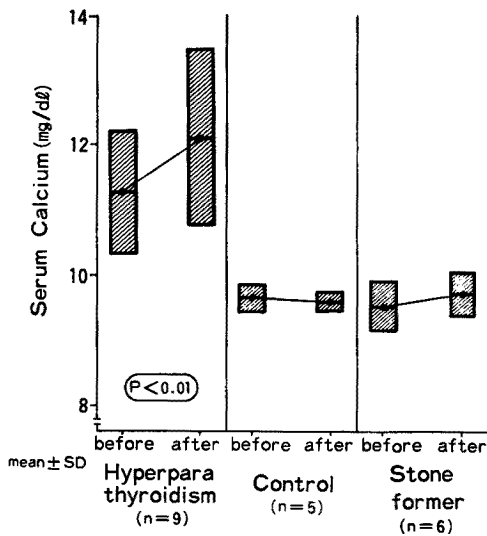


Fig. 3. Serum calcium levels after ACTH injection in the three groups

Serum Cortisol after ACTH Injection

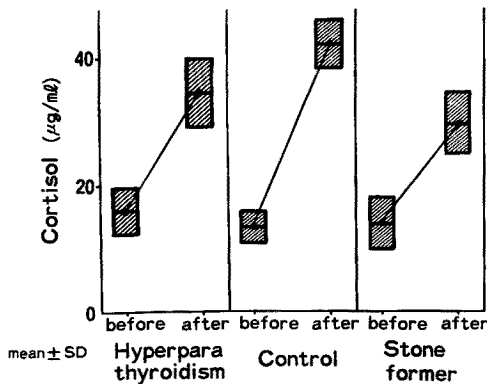


Fig. 4. Serum parathyroid hormone after ACTH injection in the three groups

Parathyroid Hormone after ACTH Injection

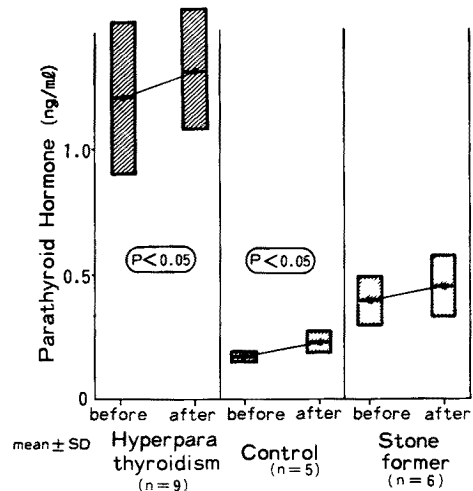


Fig. 5. Serum cortisol levels after ACTH injection in the three groups

PTH Concentration in Culture Medium of Parathyroid Adenoma

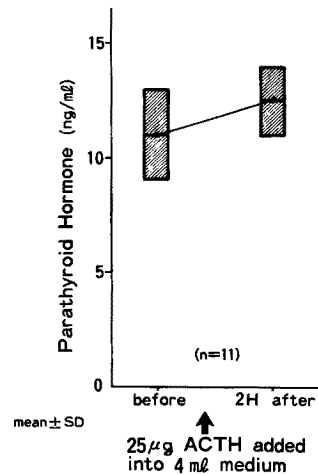


Fig. 6. Parathyroid concentration in the culture medium of parathyroid adenoma after ACTH addition

考 察

PTH の分泌量は主として血清 Ca 濃度に影響を受け、他のホルモンにみられるような上位ホルモン (releasing hormone) の存在は知られていない。私達は PTH にも上位ホルモンがあるのではないかと考え、代表的な上位ホルモンである ACTH を原発性副甲状腺機能亢進症に投与したところ、血清 Ca 値の上昇がみられた。そこで引き続き 2, 3 の実験をし、それらの結果をまとめたものが Table 1 である。すなわち、ACTH 投与後の血清 Ca 値の変化は、副甲状腺機能の状態によって異なり、機能亢進状態では血清 Ca 値は上昇し、正常機能では変化なく、機能低下状態では低下することがわかった。この結果から、ACTH の血清 Ca 値に対する作用は少なくとも 2 種類の機序があるものと考えられる。ひとつはコルチゾールを介した血清 Ca 値の低下作用で、あとひとつ

Serum Calcium Change after ACTH Injection in Rats

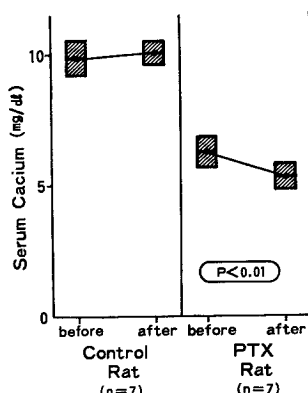


Fig. 7. Serum calcium levels after ACTH injection in normal rats and parathyroidectomized rats

Table 1. Summary of experimental results

Status of parathyroid function	Change of serum calcium after ACTH injection
hyperfunction	increase
normal	no change
hypofunction	decrease

は PTH を介すると思われる血清 Ca 値の上昇作用である。すなわち、副甲状腺機能亢進症では PTH がコルチゾールよりも優位にあるため、血清 Ca 値は上昇し、副甲状腺機能が正常な時は、これら 2 種類の機序がからみあい、血清 Ca 値の Homeostasis を保っていると考えられる。また機能低下時には PTH の増加が望めないため血清 Ca 値が低下するものと推察される。

ACTH の血清 Ca 値に対する作用は、変化がない、または微減するとの報告がある。これらの結果は、副甲状腺機能が正常の時のもので、今回の結果と一致する。

今回の結果から、PTH の分泌は ACTH により調節されていると断定するには、2, 3 の問題点がある。ひとつは ACTH により血清 Ca 値は上昇したにかかわらず、血清 P 値が変化なかったことである。あとひとつは ACTH による血清 Ca 値の上昇の割合は、ACTH 投与前の血清 Ca 値が高い症例ほど大きかったことから、今回の ACTH による血清 Ca 値の上昇作用は、副甲状腺機能亢進症に特異的という

よりは、高 Ca 血症に特異的な現象ではなかったか、という懸念がある。今後本疾患以外の高 Ca 血症例に ACTH を投入し、検討する必要がある。この検討は ACTH と PTH との関係を知るばかりではなく、高 Ca 血症の鑑別診断に有効になると思われることから重要である。

ま と め

PTH にも上位ホルモンが存在するのではないかと、いう疑問から、副甲状腺機能亢進症症例に ACTH を投与したところ、血清 Ca 値の上昇をみた。この現象を理由づけることは、現段階では困難であるが、今後さらに検討することにより、副甲状腺の内分泌代謝に、新しい概念を与えるものと思われた。

本論文の御校閲を賜った恩師栗田孝教授に深謝いたします。

本研究は文部省科学研究費一般研究 C 課題番号 56570556 の援助を得た。

(1984年1月5日受付)