



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 小児期の副甲状腺疾患における診断に関する研究                                                                                                                                                                                                                                               |
| Author(s)    | 石田, 允                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 1980, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/32902">https://hdl.handle.net/11094/32902</a>                                                                                                                                                                                  |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|             |                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------|
| 氏 名・(本籍)    | いし だ まこと<br>石 田 允                                |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                          |
| 学 位 記 番 号   | 第 5 1 1 4 号                                      |
| 学位授与の日付     | 昭 和 55 年 12 月 2 日                                |
| 学位授与の要件     | 学位規則第 5 条第 2 項該当                                 |
| 学 位 論 文 題 目 | 小児期の副甲状腺疾患における診断に関する研究                           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授 薮内 百治<br>(副査)<br>教 授 垂井清一郎 教 授 熊原 雄一 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

副甲状腺ホルモン(PTH)は腎尿細管のadenylate cyclase を活性化し、尿中 cyclic AMP(cAMP)の増加にひき続いて磷排泄の増加をきたす。偽性副甲状腺機能低下症(PHP) type-1では、PTH 負荷後に尿中 cAMP が増加しないことはよく知られており、副甲状腺疾患の診断には尿中 cAMP および尿中磷排泄の測定が行なわれてきた。しかし小児ことに乳幼児では蓄尿が困難であり、また蓄尿できても不正確なことが多い。諸家の報告では PTH 負荷後にみられる血漿 cAMP の増加は腎由来のものといわれている。一方、最近ビタミン D の代謝過程が明らかにされ腎臓でのビタミン D の活性化には副甲状腺ホルモンが心要であるといわれています。我々は最近開発された高感度の cAMP 測定法を応用して PTH 負荷前後の血漿 cAMP の測定を行い、さらにビタミン D の最終活性物質である 1,25 (OH)<sub>2</sub> D の血漿レベルの測定を同時に施行することにより、小児期の副甲状腺疾患を正確に診断する方法を開発し検討を加えた。

### 〔方法ならびに成績〕

対象は特発性副甲状腺機能低下症(IHP: 3~9才男児5例)、偽性副甲状腺機能低下症(PHP: 6~12才, 男児2例, 女児1例)ならびに健常小児例(4~12才10例)である。3日間の一定食(Ca: 200mg/日, P: 400mg/日)を摂取させた後に PTH 負荷テストを行った。朝から1時間ごとに蓄尿し、尿中Ca, P, Cr および cAMP を測定した。蓄尿3時間後に PTH(Lilly, 5単位/kg)を5%糖液とともに3分間で静注し、その後再び1時間ごとに3時間蓄尿して同様の検査を行った。PTH 負荷後0, 5, 10, 15, 30分に採血し、直ちに10m MEDTA 溶液にて稀釈し、ヤマサ RI キットにより

血漿 cAMP を測定した。PTH は C 末端を結合部位とする抗体を用いた RIA 法で測定した。血清 Ca, 血清 P は自動分析法により測定した。血漿  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  は competitive protein binding assay 法により測定した。健常小児 (6 カ月～15 才) の血漿  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の正常値は  $61.6 \pm 26.9 \text{ pg/ml}$  ( $n=25$ ,  $M \pm \text{SD}$ ) であり年齢による著しい差を認めなかった。血漿 cAMP の基礎値は加齢とともに低下した。1 才未満:  $50.3 \pm 3.3 \text{ pmoles/ml}$ , 1～3 才:  $43.7 \pm 2.9 \text{ pmoles/ml}$ , 3～5 才:  $40.3 \pm 7.7 \text{ pmoles/ml}$ , 5～10 才:  $31.6 \pm 2.9 \text{ pmoles/ml}$ 。健常小児に PTH を負荷した場合, 血漿 cAMP は注射開始 5 分後に頂値 ( $331.2 \pm 40.6 \text{ pmoles/ml}$ ) となり負荷前に較べ約 10 倍の増加を示した。尿中 cAMP 排泄は基礎値  $9.05 \pm 2.53 \text{ nmoles/kg/hr}$  に較べ負荷後の最大排泄は 8.7 倍から 77.1 倍の範囲であった。磷排泄は基礎値  $13.9 \pm 2.8 \text{ mg/hr}$  に較べ 1.4 倍から 2.4 倍の範囲であった。PHP 症例 1, 症例 2 の血漿  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  はそれぞれ  $15.0 \text{ pg/ml}$ ,  $11.4 \text{ pg/ml}$  であり正常児に比し著しい低値を示した。PHP 3 例の血漿 cAMP の基礎値はそれぞれ  $19.2 \text{ pmoles/ml}$ ,  $13.2 \text{ pmoles/ml}$ ,  $6.0 \text{ pmoles/ml}$  であり PTH 負荷後にも血漿 cAMP の上昇はみられなかった。尿中 cAMP の増加は基礎値  $1.12 \sim 7.53 \text{ nmoles/kg/hr}$  に較べ 1.5 から 5.9 倍の増加であった。尿中磷排泄は PHP 症例-2 で約 1.3 倍の増加を示したが他の 2 例では増加しなかった。IHP 5 例ではいずれも低 Ca 血症, 高磷血症を認め血漿 PTH は測定感度以下であった。血漿  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  は IHP 症例 1 では  $1.6 \text{ pg/ml}$ , IHP 症例 3 では  $7.8 \text{ pg/ml}$  であった。血漿 cAMP は PTH 負荷後には健常小児と同様に 5 分後に頂値を示し基礎値に較べ約 18 倍の増加がみられた。尿中 cAMP の基礎値は, IHP 症例 2 以外は健常小児より低値であり PTH 負荷後 20.9 倍から 157.4 倍に増加した。尿中磷排泄は PTH 負荷後, 著明に増加した。

#### 〔総括〕

副甲状腺疾患において PTH 負荷後の尿中 cAMP および磷排泄を測定することは診断上重要な意義がある。しかし小児ことに乳幼児では時間毎の排尿, 蓄尿が困難なことが多く, 不正確となる。今回の成績によれば血漿 cAMP の基礎値は加齢とともに低下する傾向があり小児では成人の値と較べて高値である。健常小児では PTH 負荷後, 血漿 cAMP は速やかに上昇し 5 分後に頂値となり基礎値の約 10 倍に増加する。これは成人の成績に較べて反応が迅速であり倍率も高い。PHP では血漿 cAMP, 尿中 cAMP の基礎値は健常小児より低値であり, PTH 負荷後の増加は殆んど認めなかった。IHP では血漿 cAMP, 尿中 cAMP の基礎値は健常小児より低値であり PTH 負荷後には血漿 cAMP は健常小児に較べ著明に増加した。しかし尿中 cAMP の増加は IHP 症例 1 以外は健常小児と同様の増加であり有意差は認めなかった。この成績からも PTH 負荷後の血漿 cAMP の反応が尿中 cAMP の反応よりも副甲状腺疾患の鑑別のよりよい指標と思われる。尿中磷排泄は IHP では PTH 負荷後に健常小児に較べて有意の差で著増した。しかし諸家の報告によると PHP でも磷の増加が認められることがあるので磷排泄の程度で副甲状腺疾患を診断しにくい。

一方腎臓でのビタミン D の活性化には PTH が不可欠であるといわれている。今回の成績では IHP および PHP では血漿  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  は非常に低値で, IHP の血漿  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  値は PHP よりさらに低値であった。このことは IHP では PTH 欠如のためにビタミン D の活性化が阻止されていると考えられると同時に PHP では, 腎臓での不応性のため, 二的なビタミン D の活性化の障害がおきている

と思われた。今回の成績から PTH 負荷前および 5 分後の血漿 cAMP, 血漿 PTH および  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  を測定することは小児期の副甲状腺疾患の鑑別にとって有用で正確な方法であると考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

従来、副甲状腺機能低下症の診断には外因性副甲状腺ホルモン(PTH)投与前後の尿 cAMP, 尿磷排泄の測定が行なわれてきた。小児では蓄尿が困難であり、蓄尿できても不正確となりやすい。本研究では外因性 PTH 負荷後の血漿 cAMP の反応およびビタミン D の最終活性物質である  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  を測定して診断する方法で、正確で、より簡便であり、成人にも応用できる。

本論文は臨床的にも利する所が大きく学位を授与するに十分値する。