

綜 説

バセドウ病とカルシウム代謝

宮 川 信

信州大学医学部第2外科学教室

Calcium Metabolism in Graves' Disease

Makoto MIYAKAWA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words : Graves' disease, calcium metabolism, vitamin D, parathyroid hormone, calcitonin,

バセドウ病, カルシウム代謝, ビタミンD, 上皮小体ホルモン, カルチトニン

I はじめに

バセドウ病とカルシウム代謝異常の歴史は古い。1891年に von Recklinghausen¹⁾ が背痛と腕痛を訴え、5年間にわたりバセドウ病の臨床症状が続いた23歳の剖検例を報告している。それは長管骨に著明な血管条(vascular striae)がみられ、割を入れるとその骨は腐った木のようにもろく割れ、頭蓋骨や胸骨はナイフで切ることができるほどであったと記載している。それに続いてバセドウ病とカルシウム代謝、骨代謝異常を唆する成績が報告されるようになった。

著者がバセドウ病のカルシウム代謝に興味を引かれるようになったのは、バセドウ病の術後合併症に術後テタニーがあるが、そのテタニーはいわゆる甲状腺痛の甲状腺全摘と両側頸部郭清術後にみられるテタニーと比較して、発生時期が異なることを見出してからである。すなわちバセドウ病の手術後のテタニーは一過性で、手術当夜かあるいは少なくとも48時間以内の早期に発生するが、甲状腺全摘後のテタニーは術後2日、3日以後にも発生し、また血清カルシウム値の回復が遅く、永久的低カルシウム血症をきたすことが多いからである。甲状腺全摘と頸部郭清術についてみると、上皮小体機能不全がおこっても、当然のことであろうと考えられる。しかしバセドウ病の術式は上皮小体の存在する甲状腺の裏面にはできるだけ手をつけない術

式をとっている。このような術式でも、一過性に多少の上皮小体機能不全をきたすこともあるが、両者を比較してバセドウ病における術後テタニーは、上皮小体機能不全だけによるものではなく、若い女性で、しかもアルカリ・フォスファターゼ値の高い症例におこりやすいという事実から、これらのテタニーの発生機序が異なることを考えたからである。

本項ではバセドウ病とカルシウム代謝について、カルシウム調節ホルモンを含めて述べてみたい。

II 血液生化学にみるカルシウム代謝の変化

A 血清カルシウム値

バセドウ病の血清カルシウム値について Wade,²⁾ Robertson³⁾ のように低値を示すという報告もあるが、一般的に高値を示すことが正しいと思われる。高カルシウム血症を最初に報告したのは、1937年 Wijnbladh⁴⁾ による甲状腺クリーゼの症例であった。その後クリーゼとは限らず Puppel⁵⁾ は6例のバセドウ病患者のうち、3例に高カルシウム血症を認め Klee-man⁶⁾ も56歳の黒人男性の症例で、治療前の血清カルシウム値は11.3~13.6mg/dlであったが、高リン食を摂取させたところ代謝異常の軽減とともに血清カルシウム値も正常化したという。Baxterと Bondy⁷⁾ はバセドウ病の診断基準をPBI, BEI, 放射性ヨードの摂取率により設定し、その診断基準をみたく

ものの22% (77例中17例) に高カルシウム血症をみいだした。また同患者の血清カルシウム値は平均値としては正常範囲内にあったが、バセドウ病以外の種々の疾患で入院した患者の血清カルシウム値の平均値より有意に高い値を示したと述べている。また Adams⁸⁾ も10名のバセドウ病患者の血清カルシウム値は平均値9.72mg/dl で正常者群は平均値9.27mg/dl であってバセドウ病患者の血清カルシウム値が有意に高いこと、2名の高カルシウム血症患者はバセドウ病の治療後、正常カルシウム値に復したと報告している。さらに、Adams と Jowsey⁹⁾ はイヌを用いて上皮小体摘出群と対照群にサイロキシンを投与して甲状腺機能亢進状態にして実験を行ったところ、両群とも血清カルシウム値の上昇を認め、甲状腺機能亢進症のカルシウム代謝には上皮小体は無関係であって、サイロキシンの直接作用であると述べている。Aub¹⁰⁾ もすでに同様な見解を報告している。

われわれの成績では、健康人260例 (年齢20歳から59歳) の値は $4.62 \pm 0.01 \text{ mEq/l}$ (mean \pm SE) であるが、バセドウ病患者の未治療例81例 (男15例, 女66例, 年齢20歳から60歳) は正常高値から高値を示すものが多く、 $4.74 \pm 0.03 \text{ mEq/l}$ で健康人に比し有意に高値を示した ($P < 0.001$)。またバセドウ病を抗甲状腺剤で治療し、euthyroid の状態になると、 4.54 ± 0.01

mEq/l になり、未治療時のそれより有意に低下した成績を得ている ($P < 0.001$)¹¹⁾⁻¹⁴⁾。

血中のカルシウムは生体内物質の中でも、最も正確に保たれている物質の1つである。また血清カルシウムは蛋白に結合する部分と遊離のイオンとして存在する部分がある。これらの分画は健康人ではそれぞれ46.3%, 47.2%で存在する¹⁵⁾ (表1), 血清総カルシウム値はバセドウ病にあつては高値を示すことはさきに述べたが、血清イオン化カルシウム値でみるとさらに著明に未治療のバセドウ病において高値を示すことが認められている¹⁶⁾¹⁷⁾ (図1)。

表1 血清カルシウムの分画

分 画	mg/dl	%
蛋白結合	4.55	46.3
遊離イオン	4.71	47.2
CaHPO ₄	0.16	1.6
Ca citrate	0.16	1.7
その他の Ca 複合体	0.32	3.2
計	10.00	100.0

(藤田¹⁵⁾より引用)

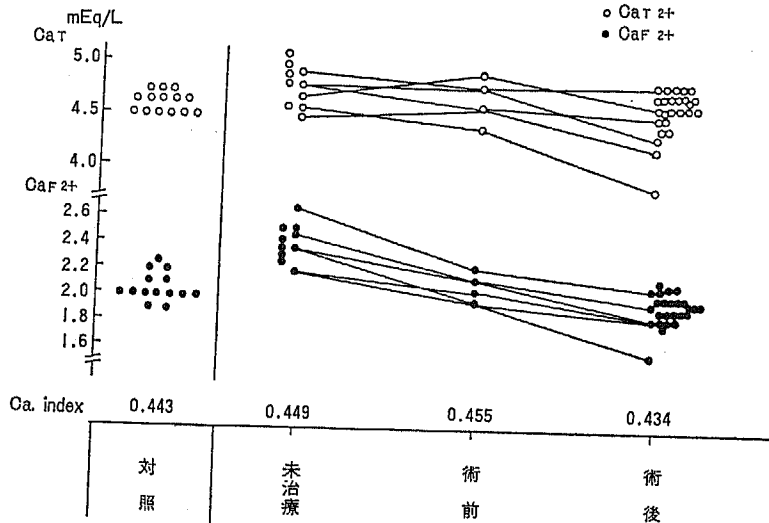


図1 術前・術後における血中カルシウム値 (渡辺ら¹⁶⁾より引用)

B 血清リン値

リンはカルシウムとともに骨に多量に含まれ、hydroxyapatiteの構成成分であることと、カルシウム同様に腎から排泄のさい、上皮小体ホルモンの作用を受けることなどから、カルシウム代謝異常とは不可分の関係にある。

Robertson³⁾は未治療のパセドウ病患者で血中リン値は低値あるいは正常であったと報告し、平均値で見るとパセドウ病患者14例が3.17mg/dl、健康人が3.83mg/dlでパセドウ病患者は健康人に比して低値であることを述べている。しかし、このような血中リン低値の報告に対して、正常値であったとの報告もある¹⁸⁾。また逆に高リン値としているのはCook¹⁹⁾である。9例の未治療のパセドウ病患者のリン値は健康人より有意に高く、治療により正常化したと報告している。Kleeman⁶⁾の症例では高カルシウム血症とともに血中リン値が3.9~4.3mg/dlと軽度上昇していたと述べている。これは高カルシウム血症の改善とともに低下し、この現象はパセドウ病それ自体によるものではなく、高カルシウム血症によっておこす二次的なものであると考えているようである。Adams⁸⁾の研究ではパセドウ病患者の血清リン値は平均4.01mg/dlで健康人は平均値3.2mg/dlであってパセドウ病患者の血清リン値が有意に高いことを報告している。

松崎²⁰⁾はサイロキシンを甲状腺・上皮小体摘除群と対照群のラットに投与したところ、両者とも血清リン値は上昇し、前者では高リン血症を示したにもかかわらずサイロキシン注射後24時間および72時間で血清リン値を有意に上昇させたことと述べ、甲状腺ホルモンは血清リン値の上昇作用があることを示唆している。しかし、AdamsとJowsey⁹⁾はイヌで上皮小体を摘除しておくこととサイロキシン投与しても、血清カルシウム値は増加するが、血清リン値は不変であることを示し、パセドウ病のリン代謝には上皮小体の機能低下が関係している可能性があることを述べている。

われわれの成績では、健康人の値は 3.20 ± 0.03 mg/dl (mean \pm SE)であり、未治療のパセドウ病患者のそれは正常高値から高値を示すものが多く、 3.82 ± 0.10 mg/dlで健康人に比し有意に高い値を示した成績を得ている ($P < 0.001$)¹¹⁾⁻¹⁴⁾。パセドウ病を抗甲状腺剤で治療し、euthyroidの状態になっても血清リン値は 3.79 ± 0.15 mg/dlで有意な変動を示さなかった¹¹⁾⁻¹⁴⁾。このような血清リン値の上昇については

甲状腺ホルモン自体の作用、上皮小体機能低下あるいは甲状腺ホルモン過剰による骨代謝亢進によるものかなど、種々の原因が考えられ今後の研究が待たれるところである。

C アルカリ・フォスファターゼ値

この酵素活性はカルシウム代謝と関係が深いのでこの変化も興味をよぶところである。

1930年にすでにHunter²¹⁾がパセドウ病でしばしば高値を示すこと、しかしながらその上昇はOsteitis deformansの場合ほど高度でもなく、また常にみられるとは限らないこと、病期間やOsteoporosisの程度とは無関係であると思われることなどを述べている。Cook¹⁹⁾は血清リン値とともに血清アルカリ・フォスファターゼ値が健康人より高いことを報告し、平野井と吉利²²⁾はパセドウ病患者で血清アルカリ・フォスファターゼ値が高値を示す例は高頻度で85%にも及ぶと述べている。Hunter²¹⁾、小川ら²³⁾、Krane²⁴⁾も同様な成績を報告している。

われわれの成績では、健康人の値は 5.52 ± 0.11 K-AU (mean \pm SE)であり、未治療のパセドウ病のそれは異常高値を示すものが多く、 14.61 ± 0.87 K-AUで健康人に比し有意に高値を示した ($P < 0.001$)¹¹⁾⁻¹³⁾。アルカリ・フォスファターゼのアイソザイムはⅢ分画(骨由来)の増加がみられ、このⅢ分画は血清アルカリ・フォスファターゼの総活性と平行していた。また抗甲状腺剤で治療し、euthyroidになってもまだ、アルカリ・フォスファターゼ値は高値を示し正常化に数カ月遅れて復していることは興味深い。

Ⅲ カルシウム・バランス

A カルシウム・リン排泄

パセドウ病患者の尿中、糞中のカルシウムが増加していることは、PuppelとGross²⁵⁾によると、1910年Towelesが始めて指摘していると言っている。Aubら²⁶⁾はパセドウ病患者に低カルシウム食餌をとらせ、カルシウム排泄を観察したが、尿中および糞中のカルシウム排泄量が正常者よりはるかに増加していることを見出した。その報告によると、BMR 55%の患者では正常者の231%の増加がみられ、リン排泄も増加していた。また健康人に甲状腺末を投与するとカルシウム排泄の増加がおり、粘液水腫の患者ではカルシウムの排泄が低下したという。

しかしRobertson³⁾は未治療のパセドウ病患者でカルシウムの糞中排泄は健康人とほとんど変わらなく、

カルシウム排泄が大きいのは尿中への排泄が増加するためであると述べ、しかも外科的治療によりカルシウム排泄は正常に復したと報告している。これに対し Cook¹⁹⁾ は9例のバセドウ病患者に通常量のカルシウム・リンを含む食餌をとらせ、6日間の糞をあつめてカルシウムその他の balance study を行ったところ、全例に尿中のカルシウム量が高く負のカルシウム・バランスが認められ、4例の患者では摂取量より多くのカルシウムが糞中に存在した。これらのカルシウムの吸収排泄と負のカルシウム・バランスはバセドウ病の治療により回復し、とくに尿中排泄は著しく改善されたと述べている。Krone²⁴⁾ も ⁴⁵Ca の静脈内投与による尿・糞中への著しい排泄を認め、負のカルシウム・バランスの状態を証明している。

B 腸管のカルシウム吸収

腸管からのカルシウム吸収試験には、⁴⁵Ca を経口的に投与して腸管カルシウム吸収の検討がなされている。Spencer ら²⁷⁾ はバセドウ病患者またはサイロキシン投与により、健康人に比べ腸管からの⁴⁵Ca 吸収は低下しており、血漿 ⁴⁵Ca の低値とともに糞中 ⁴⁵Ca が増加していることを示している。Shafer と Gregory²⁸⁾ も未治療のバセドウ病患者は明らかに腸管からのカルシウム吸収が悪く、抗甲状腺剤で治療すると健康人よ

りカルシウム吸収率が高くなることを報告している。すなわち、未治療のバセドウ病患者のカルシウム・バランスが負であることは、すでに述べたが、これは尿中へカルシウム排泄が増加し、糞中へのカルシウム喪失が増加しているためである。しかし、このようなカルシウム動態の成立機転についてはまだ不明な点が多く、甲状腺ホルモンが直接骨、腸管、腎に作用するのか、calcium regulating hormones を介して骨、腸管、腎に作用するのか、これからの問題であって解釈はまだ充分ではない。

C ⁴⁷Ca-kinetic study

渡辺ら¹⁶⁾ は生体内カルシウム代謝および骨代謝を動的かつ総合的に把握しようとして、⁴⁷Ca-kinetic study および balance study を行った。バセドウ病においては高アルカリ・フォスファターゼ血症の有無にかかわらず骨代謝の異常亢進がみられ、miscible calcium pool についてみると健康人の2倍、骨形成率 (bone formation rate, BFR) および骨吸収率 (bone resorption rate, BRR) についてみると健康人の約5~7倍の異常高値を示し、しかも骨吸収能は骨形成能を上回り negative calcium balance の状態にあることが証明された(表2)。また Shafer と Gregory,²⁸⁾ Border ら²⁹⁾, Smith ら³⁰⁾ も同様な

表2 ⁴⁷Ca動態解析

	Ca _F ²⁺ mEq/L	Ca _T mEq/L	P mg/dl	Al-p K.K	Ca-pool mg/kg	Tumover rate	骨形成率 (BFR) mg/kg/day	Ca バランス mg/kg/day	骨吸収率 (BRR) mg/kg/day
機能亢進症 (n=8)	2.05	4.8	4.1	12.3	109.1	-0.553	45.8	-1.0	46.8
正常者	2.03	4.6	3.4	8.0	56.0	-0.215	9.1	2.8	6.3
乳癌骨転移	2.08	5.0	3.4	5.5	65.2	-0.182	6.2	0.8	5.4

(渡辺ら¹⁶⁾より引用)

成績を報告している。この骨吸収の促進は甲状腺ホルモンの Osteoclastic な骨への直接作用によるものと考えている。

IV 骨の変化

A 骨のレントゲン所見

バセドウ病患者の骨レントゲン写真についての研究

は、Aub ら²⁶⁾ は、バセドウ病患者の手骨と年齢、体重、性のはぼ等しい健康人のそれを同一フィルム上にレントゲン撮影して、バセドウ病患者の手骨は著しいカルシウム喪失像を呈していたと報告した頃からである。Brunner³¹⁾ はバセドウ病患者の2人に1人はレントゲン上 Osteoporosis が認められること、頻度には性差はないが重篤な Osteoporosis は婦人に多く、

ことに50歳以上にみられることを述べ、これは老人性あるいは閉経後骨鬆症がパセドウ病の Osteoporosis に合併しているためと推論している。Bartels と Haggart³²⁾ はパセドウ病はすべての骨がおかされるが、小さな骨、扁平骨がはじめに変化をうけ、後になって椎体、長管骨の変化が現れると述べている。このようにパセドウ病患者の骨の異常レントゲン所見の頻度は報告者によって異なっているのは対象とした骨の種類、病期期間、治療効果が異なっているためと考えている。

B Microdensitometry (MD) 法による骨萎縮の判定

骨疾患の骨萎縮判定法としては、① 胸腰椎の側面 X線像による診断。② 第2中手骨の X線像から骨皮質幅をノギスで測定する方法を含む Barnett and Nordin らの骨計測法。③ Bone mineral analyzer (BMA) による骨の密度を測定する方法が知られているが、①は骨の微細な変化には困難で、②は骨皮質をノギスで測定するので誤差が大きく再現性に問題がある。BMA 法はγ線吸収から骨密度を測定する方法であるが、放射線の取り扱いと高価な設備を要することから一般的に用いることはできない。

Microdensitometer はフィルムのきわめて微小な部分の光の透過度を精密かつ連続的に測定できる装置

である。この装置を応用して、ノギスに代えて第2中手骨皮質幅の測定を行えばきわめて精度再現性がよく、さらに標準としてアルミ階段を同時に撮影し骨と対比することにより骨密度に相当する指標や、骨の吸収像の解析も出来る³³⁾。呉ら³⁴⁾ は未治療のパセドウ病患者の第2中手骨のMD法を行った成績では26%に骨萎縮が認められ、性別では男性の方が重症度が高い傾向が認められ、年齢が若いものに重症の傾向が見られた。しかし、病期期間と相関はなく血液所見では T₃・アルカリ・フォスファターゼ値が高い症例に重症の傾向があるが、T₄・カルシウム、リン値と重症度との間には相関が認められなかったと述べている。

V 上皮小体機能

A 上皮小体ホルモン (PTH) 値

未治療のパセドウ病患者の PTH 値は 0.078±0.037 ng/ml (mean±SD) で、測定感度以下の症例が認められ、健康人のそれは 0.336±0.151ng/ml に比べ有意に低値を示した (P<0.001)¹³⁾。抗甲状腺剤で治療し、euthyroid の状態になっても、0.109±0.050ng/ml で、未治療剤との間に有意差は認められないが健康人に比べてなお、有意に低値を示している (P<0.001) (表3)。

表3 全摘例、パセドウ病 (未治療例、抗甲状腺剤治療例および亜全摘例)、核出例におけるカルシウム (Ca), リン (P), PTH, 25-OH-D, 24,25-(OH)₂-D, 24,25-(OH)₂-D/25-OH-D

例数	単 位	全摘例		パセドウ病・亜全摘例				核出例	
		術前	術後	未治療	抗甲状腺剤治療	術前	術後	術前 (対照)	術後
8		8	8	12	10	13	13	10	10
Ca	mEq/l	4.45 ±0.28	3.84 ±0.70	4.83 ±0.16	4.68 ±0.21	4.52 ±0.20	4.46 ±0.19	4.58 ±0.09	4.57 ±0.16
P	mg/dl	3.36 ±0.44	4.34 ±1.17	3.56 ±0.58	3.48 ±0.56	3.58 ±0.49	3.65 ±0.72	3.15 ±0.62	3.23 ±0.52
PTH	ng/ml	0.278 ±0.160	0.089 ±0.052	0.078 ±0.037	0.109 ±0.050	0.133 ±0.108	0.162 ±0.113	0.336 ±0.151	0.290 ±0.125
25-OH-D	ng/ml	14.81 ±2.63	11.69 ±2.41	15.39 ±3.30	14.65 ±2.62	15.57 ±3.37	14.55 ±3.30	15.39 ±5.49	15.72 ±3.49
24,25-(OH) ₂ -D	ng/ml	1.20 ±0.26	5.55 ±1.55	3.13 ±1.23	1.80 ±0.97	1.52 ±0.66	1.83 ±0.79	1.40 ±0.33	1.40 ±0.29
24,25-(OH) ₂ -D / 25-OH-D	%	8.16 ±1.41	50.56 ±20.86	19.74 ±4.30	11.71 ±4.47	9.62 ±3.20	12.40 ±3.90	9.73 ±3.14	9.23 ±2.28

(代田¹³⁾より引用)

(mean±SD)

B 上皮小体ホルモン (PTH) 分泌予備能

1 リン排泄係数 phosphate excretion index (PEI)

上皮小体の分泌予備能を示すといわれている EDTA 負荷後の PEI の変動についてみると、健康人では平均 +0.018 から +0.084 と有意に上昇するのに対し (P<

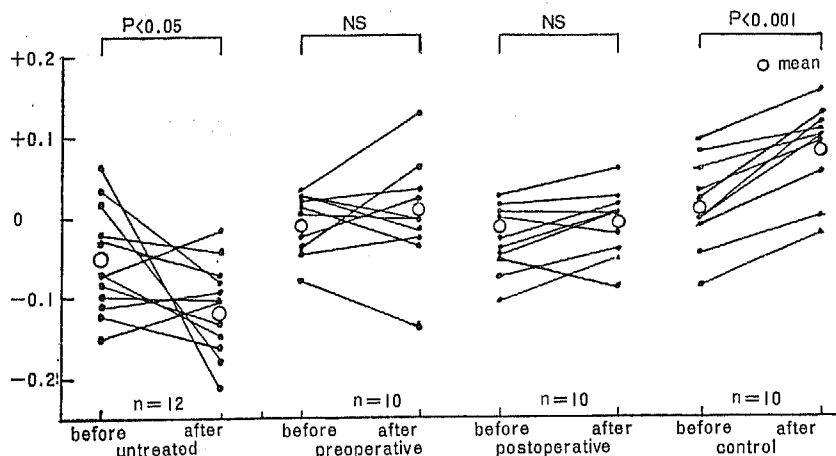


図2 バセドウ病の EDTA-Na₂ 負荷における PEI の変動 (小林¹⁴)より引用)

0.001), 未治療のバセドウ病患者のそれは平均 -0.051 から -0.117 と逆に有意に低下している ($P < 0.05$)。抗甲状腺剤で治療し, euthyroid の状態のそれは平均 -0.008 から $+0.008$ となり負荷前後でいずれも有意差は認められない¹⁴⁾(図2)。すなわち, 未治療のバセドウ病患者では PTH の追加分泌がおこらない。また抗甲状腺剤で euthyroid の状態になると, しだいに改善はされるがまだ充分でないと考えられる。

2 尿細管リン再吸収率・tubular reabsorption of phosphate (%TRP)

血中無機リンは90%程度が糸球体で濾過され, 尿細管でその大部分が再吸収され, 残りが尿中に排泄されることが知られている。PTH は近位尿細管における無機リンの再吸収を抑制するか, 遠位尿細管においてその排泄を促進する機序を利用して, PTH の腎に対する作用を検査する方法であるが, 未治療のバセドウ病患者の%TRP は上昇しているといわれている⁸⁾³⁵⁾。

バセドウ病の上皮小体機能は, PTH 値の低値とともに分泌予備能も低下していると考えてよいであろう。

3 期待回復時間 (ETR)

EDTA-Na₂ 負荷によるカルシウム回復能をみると, 未治療のバセドウ病患者は 3.7 ± 0.2 hr. であって, 抗甲状腺剤で治療し, euthyroid の状態のそれは 6.1 ± 0.7 hr. で, 健康人のそれは 7.1 ± 1.0 hr. であった³⁶⁾。とくに未治療のバセドウ病患者の ETR は最も短く, 対照の約半分の時間で前値に復した。この検査はカルシウムの回復値からみたもので, バセドウ病患

者の ETR の短縮は PTH の分泌によってカルシウム値が回復したのではなく, 甲状腺ホルモンによる骨代謝亢進状態が ETR の短縮をきたしたものと考えている。

VI カルチトニン (CT)

A 血中カルチトニン値 (CT値)

未治療のバセドウ病患者の血漿カルチトニン値は, 低下しているという報告³⁷⁾³⁸⁾と, 上昇しているという報告³⁹⁾までである。

われわれの成績では, 健康人も未治療のバセドウ病患者とともに 300pg/ml 以下であって, 両者の間に差異は認めなかった⁴⁰⁾⁴¹⁾。

甲状腺組織を Boiling Method で CT を抽出し, それを radioimmunoassay で測定してみると, 正常甲状腺組織は 7.04 ± 1.57 (mean \pm SE) ng/wet. g. tissue であって, バセドウ病組織は 4.85 ± 1.5 ng/wet. g. tissue である。この結果からバセドウ病患者の甲状腺組織はカルチトニン含有量は少ないことが判る。しかし, 正確には組織重量あたりのカルチトニン含有量ではなく, DNA量あたりのカルチトニン量を計算すべきであろう。

B カルシウム負荷によるカルチトニン値

カルチトニン分泌予備能をみる目的で, カルシウム負荷テストを行ったわれわれの成績を述べると, 体重 kg あたりカルシウム 3mg を10分間で静注し, 静注後10分, 20分, 30分の血中 CT 値を測定すると, 健康人で

は10分後に血中CTの上昇がピークになるが、未治療のバセドウ病患者ではカルシウム負荷による血中CTの上昇する反応が遅く、30分後にCTのピークを認めている。これはバセドウ病はカルシウムに対するCTの放出が遅延している興味ある成績と考えている⁴⁰⁾。

C バセドウ病のカルチトニン感受性

CTの感受性をみる目的でブタ・カルチトニンを負荷し血清カルシウム値の低下を測定してみると、未治療のバセドウ病患者では、血清カルシウム値はしだいに低下し、6時間後には負荷前値に比べ有意に低下するが ($P < 0.001$)、健康人あるいは抗甲状腺剤で euthyroid になったバセドウ病患者ではCT負荷後に著明なカルシウムの低下は認められなかった。しかし、血清リン値においては未治療のバセドウ病患者、 euthyroid になったバセドウ病患者、健康人いずれも負荷による変動は認められなかった¹⁴⁾³⁶⁾。

カルチトニンの尿中カルシウム排泄作用については、生体の状態によっていろいろな反応がみられるが、1回のカルチトニン注射によって尿中カルシウム排泄は促進するといわれている⁴²⁾。われわれの成績では、尿中カルシウム排泄量は未治療のバセドウ病患者において負荷後1時間から2時間にかけて著明に増加し、健康人に比較し有意の差を示した ($P < 0.05$)¹⁴⁾³⁶⁾。血清カルシウム値の変動とともに重要な指標となると考える。

尿中リン排泄量は、ここでも未治療のバセドウ病患者において負荷後3時間以後の値は、健康人に比べ著明に増加し、有意の差を示した ($P < 0.05$)¹⁴⁾³⁶⁾。

またカルチトニンが腎に作用すると増加するといわれている cyclic-AMP の排泄量に関しても、未治療のバセドウ病患者は負荷後2時間から4時間にかけて、健康人に比べ有意に増加しCT感受性が強いことを示している¹⁴⁾ ($P < 0.005$)。

以上のことより未治療のバセドウ病はCTに対し強い感受性を示すことが認められた。

VII ビタミンD

カルシウム代謝をつかさどる重要な因子である活性型ビタミンDは肝臓でその前駆物質である 25-dihydroxyvitamin D₃ [25-(OH)-D₃] が合成され、さらに腎で 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ [1 α , 25-(OH)₂-D₃]、24,25-dihydroxyvitamin D₃ [24,25-(OH)₂-D₃] が合成される。1 α -25-(OH)₂-D₃ の作用は小腸で

カルシウム吸収を促進させ、骨からカルシウムを動員させ、血中カルシウムを上昇させる、いわゆるホルモンと解釈されている。また 24,25-(OH)₂-D₃ は現在不活性と考えられているが骨形成、軟骨形成にあずかるという報告もある。ビタミンD₃の代謝はPTHは大きく関与し、25-OH-D₃ から 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の生成に促進的に働き、24,25-(OH)₂-D₃ の生成に抑制的に働くことが知られている。本項では、われわれの成績を紹介する¹³⁾ (表3)。

A 25-OH-D

未治療のバセドウ病患者は 15.39 \pm 3.30ng/ml (mean \pm SD) で、健康人のそれは15.39 \pm 5.49ng/ml で有意差はなかった¹³⁾⁴³⁾。他の報告をみると、バセドウ病における 25-OH-D は健康人に比較して高いとする報告⁴⁴⁾ や低い⁴⁵⁾ とする報告があるが、Bouillon ら⁴⁶⁾はわれわれの成績と同様の成績を報告している。

B 24,25-(OH)₂-D

未治療のバセドウ病患者は 3.13 \pm 1.23ng/ml で、健康人のそれは 1.40 \pm 0.33ng/ml であって健康人に比べ有意に高値を示した ($P < 0.001$)。抗甲状腺剤で治療し euthyroid になった状態では低下し、未治療のそれに比べ有意に低くなるが ($P < 0.02$)、健康人のそれとは有意差は認められなくなった¹³⁾⁴³⁾ (表3)。

未治療のバセドウ病患者の24,25-(OH)₂-Dと、甲状腺ホルモン (T₃, T₄) 値との相関をみると、それぞれ $r = 0.74$ ($P < 0.001$)、 $r = 0.67$ ($P < 0.01$) で正の相関が認められた¹³⁾⁴³⁾。このことは甲状腺ホルモンがビタミンD代謝、ことに24酸化反応に関与している可能性が考えられるが甲状腺ホルモンが直接作用するのか、あるいはカルシウム、リン、PTHなどを介して作用するのか今後の検討が待たれる。

C 1 α , 25-(OH)₂-D

Bouillon ら⁴⁶⁾はバセドウ病における 1 α , 25-(OH)₂-Dを測定したところ、バセドウ病は 28.0 \pm 10.6 ng/l (mean \pm SD) で健康人は 42 \pm 13ng/l でバセドウ病のそれは有意に低く subnormal な状態であると述べている ($P < 0.01$)。また、福永ら⁴⁷⁾もバセドウ病は健康人に比べ低値を示し、さらに⁴⁷Caの腸管からのカルシウム吸収を検討したところカルシウム吸収障害が認められたと報告している。

バセドウ病における1 α , 25-(OH)₂-Dは、24,25-(OH)₂-Dの高値、上皮小体機能低下状態、骨代謝亢進による高カルシウム血症などから合わせ考え、減少していることは納得できるところである。

Ⅷ おわりに

バセドウ病は、骨代謝の亢進にともなう血清カルシウム、リン、アルカリ・フォスファターゼ値の異常がみられ、負のカルシウムバランスを示している。上皮小体機能は機能低下を示し、上皮小体ホルモン分泌予備能も低下している。カルチトニン分泌能はほぼ正常と考えられるが、カルシウム負荷試験による分泌予備能を見ると遅延している。またバセドウ病はカルチトニンに対する強い感受性が認められる。ビタミンDに

おいては代謝異常を招来し、 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ の低下を招いている。

バセドウ病とカルシウム代謝は古くから研究がなされてはいるが、まだ不明な点がある。しかしカルシウム調節ホルモンの解明とともにバセドウ病と骨・カルシウム代謝に対する考察に、少しながらも光明がさしてきたように思われる。また、カルシウム代謝と関係の深いマグネシウム、あるいは最近注目をあびているプロスタグランディンについて別の機会に論じてみたいと考えている。

文 献

- 1) Von Recklinghausen, F. : Die fibröse oder deformierende Ostitis die Osteomalaci und die Osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen, pp.1-89, In Festschrift Rudolf Virchow, Berlin, 1891
- 2) Wade, P.A. : Clinical and experimental studies on calcium and cholesterol in relation to the thyroid parathyroid apparatus. Am J Med Sci, 177 : 790-795, 1929
- 3) Robertson, J.D. : Calcium and phosphorus excretion in thyrotoxicosis and mixedema. Lancet, I : 672-675, 1942
- 4) Wijnbladh, H.J. : Uber die Thyreotoxischen Kriesen und ihre Behandlung mit Besonderer Berücksichtigung der Jodbehandlung. Acta Chir Scand, 79 : 507-511, 1937
- 5) Puppel, I. D., Gross, H. T. and Mc Cormick, E. K. : The rationale of calcium, phosphorus, and vitamin D therapy in clinical hyperthyroidism. Surg Gynecol Obstet, 81 : 243-265, 1945
- 6) Kleeman, C.R., Tuttle, S. and Bassett, S.H. : Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia. J Clin Endocr, 18 : 477-491, 1958
- 7) Baxter, J.D. and Bondy, P.K. : Hypercalcemia of thyrotoxicosis. Ann Intern Med, 65 : 429-442, 1966
- 8) Adams, P.H. : Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. Q J Med, 36 : 1-15, 1967
- 9) Adams, P.H. and Jowsey, J. : Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism : An experimental study. Endocrinology, 81 : 735-740, 1967
- 10) Aub, J.C. : Studies of calcium and phosphorus metabolism. J Clin Invest, 11 : 211-234, 1932
- 11) 小林信や, 宮川 信 : 甲状腺機能亢進症の外科的治療における血清カルシウム, リン, アルカリ・フォスファターゼ値の変動—術後テタニ一の発生機序に関する考察—。骨代謝, 10 : 105-111, 1977
- 12) 宮川 信, 川村信之, 降旗力男 : 甲状腺機能亢進症の外科的治療における術中・術後の血清カルシウム・リン値の変動。信州医誌, 20 : 245-251, 1972
- 13) 代田廣志 : 各種甲状腺手術(全摘術, 亜全摘術, 核出術)およびバセドウ病におけるビタミンD代謝に関する研究。信州医誌, 29 : 193-209, 1981
- 14) 小林信や : バセドウ病における術後—過性テタニ一の発生機序。日外会誌, 82 : 130-138, 1981
- 15) 藤田拓男編 : カルシウムの臨床, pp.3-4, 科学評論社, 東京, 1979
- 16) 渡辺岩雄, 土屋敦雄, 遠藤辰一郎 : バセドウ病の手術。外科診療, 20 : 1524-1533, 1978
- 17) Burman, K.D., Monchik, J.H. and Wartofsky, L. : Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. Ann Intern Med, 84 : 668-671, 1976
- 18) Albright, F. and Reifstein, E.C. Jr. : The Parathyroid Gland and Metabolic Bone Disease. p. 32, Williams and Wilkins, Baltimore, 1948
- 19) Cook, P.B. : The effects of thyrotoxicosis upon the metabolism of calcium phosphorus and nitrogen. Q J Med, 28 : 505-529, 1959

- 20) 松崎 茂：甲状腺機能と血中無機リン，カルシウムおよびアルカリ・フォスファターゼとの関係。骨代謝，8：62-65，1974
- 21) Hunter, D. : The significance to clinical medicine of studies in calcium and phosphorus metabolism. *Lancet*, I : 947-957, 1930
- 22) 平野直井英, 吉利 和：甲状腺機能亢進症の血清アルカリ・フォスファターゼとその起源。医学のあゆみ，67:589-594, 1964
- 23) 小川善久, 渡辺岩雄, 遠藤辰一郎：甲状腺機能亢進症におけるアルカリ・フォスファターゼの意義。外科治療，38：397-403, 1978
- 24) Krane, S.M. : The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. *J Clin Invest*, 35 : 874-887, 1956
- 25) Puppel, I.D. and Gross, H.T. : The rationale of calcium, phosphorus, and vitamin D therapy in clinical hyperthyroidism. *Surg Gynecol Obstet*, 81 : 243-265, 1945
- 26) Aub, J.C., Bauer, W. and Heath, C. : Studies of calcium and phosphorus metabolism. III, The effects of thyroid hormone and thyroid disease. *J Clin Invest*, 7 : 97-137, 1929
- 27) Spencer, H., Lewin, I. and Samachson, J. : Changes in metabolism in obese persons during starvation. *Am J Med*, 40 : 27-37, 1966
- 28) Shafer, R.B. and Gregory, D.H. : Calcium absorption in hyperthyroidism. *Gastroenterology*, 63 : 233-239, 1972
- 29) Border, P., Miravet, L. and Ryckewart, A. : Bone changes in adult patients with abnormal thyroid function. *Proc R Soc Med*, 60 : 1132-1134, 1967
- 30) Smith, D.A., Fraser, S.A. and Wilson, G.M. : Hyperthyroidism and calcium metabolism. *Clin Endocrinol Metab*, 2 : 333-354, 1973
- 31) Brunner, W. : Osteoporose und Kalkstoffwechsel bei Hyperthyreosen. *Deutsche Ztschr f Chir*, 254 : 133-145, 1940
- 32) Bartels, E.C. and Haggart, G.E. : Osteoporosis in hyperthyroidism : reports of 2 cases with compression fracture of vertebrae. *N Engl J Med*, 219 : 373-378, 1938
- 33) 井上哲郎, 山下源太郎：X線像による骨萎縮度判定の試み。骨代謝，13：187-195, 1980
- 34) 呉 吉煥, 三村 孝, 伊藤國彦：治療にともなうバセドウ病患者の骨萎縮の経過。骨代謝，Supplement, 15 : 35, 1982
- 35) Bortz, W., Eisenberg, E. and Bowers, C.Y. : Differentiation between thyroid and parathyroid causes of hypercalcemia. *Ann Intern Med*, 54 : 610-615, 1961
- 36) 小林 信や, 宮川 信：バセドウ病における術後テタニウの発生機序に関する研究（第2報）—上皮小体機能およびカルシトニン感受性について—。骨代謝，11：195-197, 1978
- 37) Aliapoulios, M.A., Voelkel, E.F. and Munson, P.L. : Assay of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 26 : 897-901, 1966
- 38) Klotz, H.P., Raymond, J.P. and Delormore, M.L. : Les troubles du métabolisme calcique dans les affectins thyroïdiennes. *Ann Endocrinol (Paris)*, 29 : 624-645, 1968
- 39) Gudmundsson, T.V. and Galante, L. : Plasma calcitonin in man. *Lancet*, I : 443-446, 1969
- 40) 宮川 信, 小林信や：Calcitonin の産生および分泌に関する研究。日内泌誌，58：1202, 1982
- 41) 宮川 信, 小林信や, 代田廣志：Calcitonin の産生および分泌に関する研究。骨代謝，15：62-63, 1982
- 42) Singer, F.R., Woodhouse, N.J.Y., Parkinson, D.K. and Jopline, G.F. : Some acute effects of administered porcine calcitonin in man. *Clin Sci*, 37 : 180-190, 1967
- 43) 代田廣志, 宮川 信, 小林信や，バセドウ病における血中ビタミンD動態について。骨代謝，14：82, 1981
- 44) Roginsky, M., Mendizable, E. and Moo, F. : Measurement of plasma 25-hydroxycalciferol in clinical medicine. *Clin Res*, 21 : 636, 1973
- 45) Velentzas, C., Oreopoulos, D.G., From G., Porret, B. and Rapoport, A. : Vitamin-D levels in thyrotoxicosis. *Lancet*, I : 370-371, 1977
- 46) Bouillon, R., Muls, E. and De Moor, P. : Influence of thyroid function on the serum concen-

tration of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. J Clin Endocrinol Metab, 51 : 793-797, 1980

- 47) 福永仁夫, 滋野長平, 土光茂治, 森田陸司, 鳥塚 爾: 甲状腺機能亢進症におけるカルシウム, ビタミンD代謝について. 日内泌誌, 56 : 437, 1980

(59. 3. 12 受稿)

◆ ショートトピックス ◆

エベレスト山頂での呼吸機能

1978年, メスナーとハーベラーは, 酸素補給なしにエベレスト (海拔 8,848m) 登頂に成功し, 世界中の人々を驚かした。その理由は, エベレスト山頂での大気圧は約 250 torr と推定されるので, その環境下での最大酸素摂取量は, 安静時酸素消費量に近い値であり, 最大の労作を要求される登山活動を彼らが遂行できたからである。

1981年8月から10月に, アメリカはエベレスト医学研究遠征隊を送り, 生理学, 生化学など多方面の研究活動を行った。遠征隊はMD 6人を含む14人の科学者で構成され, 2人のMDが始めてエベレスト頂上を極めた。

そのうちの1人 Chris Pizzo が頂上に立ったのは, 1981年10月25日12:30 P.M.であった。当日は晴天で気温は -9°C であった。彼は, 大気圧を実測し, 酸素マスクを15~20分間はずした後, 肺胞ガスのサンプリングを行った。

大気圧は, 253 torr であり, この実測値は予測式より 17 torr 高値であった。また, 肺胞ガスの炭酸ガス分圧は 7.5 torr, 酸素分圧は 35 torr であり, 計算によって求められた動脈血ガスは pH 7.78, PaO₂ 28 torr で, 重篤な呼吸性アルカローシスを示した。このような動脈血ガスの成績で, 意識を失わずに, 適正な判断力を有し, 最高度の肉体活動を行っていたことは驚くべきことで, あらためて人間の神秘的な適応力に脱帽する次第である。

酸素補給なしで 8,000m 級の山の登頂成功例が報道されているが, 血液ガス所見よりみると危険極まりない試みであるが, その成功した事実に対する生理学的背景の解明が望まれる。

(信州大学第1内科学教室 小林俊夫)