

氏 名 (本籍) 田 口 勝 行

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 2 1 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 年 2 月 2 8 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 8 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 副 甲 状 腺 ホ ル モ ン 負 荷 に 対 す る 尿 路 結 石 患 者 の 反
 応 性

 (主 査)
論 文 審 査 委 員 教 授 折 笠 精 一 教 授 吉 永 馨
 教 授 阿 部 圭 志

論 文 内 容 要 旨

尿路結石患者の約90%を占めるCa含有結石患者は、尿中Ca排泄量の点から正常Ca尿症（NH群）、腸管吸収型高Ca尿症（AH群）、腎漏出型高Ca尿症（RH群）の3群に分類するのが一般的であるが、その分類、病態については異論も多い。また、各群の副甲状腺機能について、AH群では抑制され、RH群では亢進しているとの報告が多いが詳細は不明である。今回ヒト副甲状腺ホルモン（以下PTH（1-34））を負荷し、各群における反応性について、第1章では尿中Ca排泄量について尿中Na排泄量との関連から、第2章では血中、尿中c-AMP排泄量、血漿1,25(OH)₂D等の内分泌的变化から、第3章では結石形成阻止因子である尿中クエン酸排泄量の面から比較検討した。

対象はCa含有尿路結石患者で、経口Ca負荷試験によりNH群、AH群、RH群に分類した後PTH（1-34）を負荷した。負荷の方法は、Ellsworth-Howard試験に準じて施行した。

1. 尿中Ca排泄量は、PTH（1-34）負荷前に比べ負荷後1時間尿では一定の傾向を認めず、負荷後2時間尿では各群とも低下した。一方、尿中Na排泄量は、負荷後1時間尿で著明に増加し、負荷後2時間尿では逆に負荷前に比べ減少した。両者の比較から、PTH（1-34）負荷後の尿中Ca排泄量の変動は尿中Na排泄量に依存したものと考えられた。しかし、尿中Ca排泄量、尿中Na排泄量の変動では各群間に差を認めなかった。

2. 尿中Ca/Naが各群ともPTH（1-34）負荷後有意に低下したことから、遠位尿細管におけるCa再吸収機構には各群とも障害がないと考えられた。PTH（1-34）負荷前のCaと尿中Na排泄量、及び両者の負荷前後の排泄量の比は、AH群でのみ強い正の相関を示し、高Ca尿症の一因として尿中Na排泄量の影響が無視できないと考えられた。RH群では、尿中Na排泄量に対して尿中Ca排泄量が他の群に比べ有意に高値を示したことから、腎からのCa漏出はNaの関与しない所に原因があり、その部位は遠位尿細管より前の部分であると考えられた。

3. PTH（1-34）負荷前の腎原性c-AMPは、AH群で他の群より有意に低値を示した。血清PTHは各群間に有意差を認めず、AH群ではPTHのわりに腎原性c-AMPが低いことが示唆された。血漿1,25(OH)₂Dは、AH群で他の群に比べ高値を示した。PTH（1-34）負荷後の血中c-AMPは、負荷後5~10分で最大値となったが、各群間に有意差を認めなかった。負荷後1時間尿でのc-AMP排泄量は、AH群でRH群に比べ低値を示した。これらから、AH群で腎原性c-AMPが低値を示すのは、副甲状腺機能が抑制された結果ではなく、腎でのPTHに対する反応性がprimaryに低下している可能性が示唆された。NH群、RH群では、PTH（1-34）に対する反応性に異常を認めなかった。血漿1,25(OH)₂Dの変動は各群間に差を認めず、P

THによる $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 活性化の過程に明らかな障害はないと思われた。

4. 尿中クエン酸排泄量は、PTH(1-34)負荷前では、結石患者で健常者に比べ低値を示すものが多くみられたが、各群間に有意差を認めなかった。その変動は、負荷前に比べ負荷後1時間尿で各群とも明らかに増加し、その反応時間からPTH(1-34)の直接作用により増加したものと考えられた。しかし各群間に差を認めなかった。

5. 尿中Ca排泄量と尿中クエン酸排泄量はAH群でのみ正の相関を示した。PTH(1-34)負荷前後の変動では両者の間に有意の相関を認めず、PTHに対し両者は独立して変動していると考えられた。尿中Ca/クエン酸は、高Ca尿症群(AH群、RH群)で正常Ca尿群に比べ明らかに高値を示したが、その主因はAH群では尿中クエン酸排泄量の低下、RH群では尿中Ca排泄量の増加によると考えられた。PTH(1-34)負荷前後を通してAH群とRH群がほぼ同様な値と経過を示したことから、尿中Ca/クエン酸が高値を示すことは、高Ca尿症の結石患者に特徴的病態であると考えられた。

審査結果の要旨

尿路結石患者の大部分を占めるCa含有結石患者では、何等かのCa代謝障害があると考えられているが、その本態は不明である。今日、尿路結石患者は尿中Ca排泄量の点から、正常Ca尿症(NH群)、腸管吸収型高Ca尿症(AH群)、腎漏出型高Ca尿症(RH群)に分類するのが一般的であるが、その分類、病態については異論も多く混乱しているのが現状である。

筆者は、Ca代謝の主要な調節因子である副甲状腺ホルモン(以下PTH)に着目し、Ca含有結石患者を経口Ca負荷試験により各群に分類した後、ヒトPTHを負荷しその反応性から各群におけるCa代謝障害を検討した。

従来、AH群では腸管からのCa吸収亢進があり二次的に副甲状腺機能は抑制されている、RH群では腎からのCa漏出があり二次的に副甲状腺機能は亢進しているとの考えが一般的であるが、各群での副甲状腺機能は報告者により異なり、その詳細は明らかにされていない。その原因として副甲状腺機能の指標となる腎原性c-AMP、血清PTH値が正常域に近い所で変動することなどがあげられる。しかしこの様な各群における副甲状腺機能の違い、さらにはCa代謝障害をPTHに対する反応性から検討した報告はなく、その思想は独創的といえる。同時にその結果のほとんどは新しい知見と考えられる。

すなわち、尿中Ca排泄量の変動では各群間に差を認めなかったが、尿中Na排泄量との密接な関係を明らかにし、特にAH群において尿中Ca排泄量に与える尿中Naの影響が無視できない事が示唆された。血中、尿中c-AMP排泄量の変動では、NH群、RH群において正常者と差を認めなかったが、AH群においてPTHに対する反応性の低下が示唆された。こうした結果は従来の説では説明しにくく、高Ca尿症について新たな検討の必要性をうながすものである。さらに結石形成阻上因子である尿中クエン酸排泄量は、PTHの直接作用により増加すると考えられた。また、高Ca尿症群(AH群、RH群)では尿中クエン酸排泄量に対する尿中Ca排泄量の増加が結石形成の一因となっていると示唆された。

以上のごとく、この研究は独創的でその結果は、今後の尿路結石形成の機序解明の一助として極めて有用であり、学位を授与するに足るものとする。