腎尿細管性アシドーシス

特に血清カルシウムの動態についての一考察

小 出 卓 生*
武 本 征 人
大阪大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 園田孝夫教授)
板 谷 宏 彬
木 下 勝 博

RENAL TUBULAR ACIDOSIS FROM THE ASPECT OF THE KINETICS
OF SERUM CALCIUM

Takuo Koide, Masato Takemoto, Hiroaki Itatani and Katsuhiro Kinoshita

Department of Urology, Osaka University Hospital

(Director: Prof. T. Sonoda, M.D.)

It has been discussed whether parathyroid function on the distal type of renal tubular acidosis (distal RTA) may be activated and result in the negative balance of calcium and inorganic phosphorus.

However, its etiology is obscure.

We reported herein a case of distal RTA that was studied as to serum ionized calcium, inorganic phosphorus and serum parathyroid hormone (PTH) before and after the therapy of the acidosis. The results showed that serum ionized calcium was increased, although total serum calcium was at the lower limit of the normal range and serum PTH level was low (0.1 ng/dl) in systemic acidosis before the therapy.

After recovery from the acidosis serum ionized calcium was decreased to the normal range with increased total serum calcium and serum PTH (1.2 ng/dl).

Therefore, the parathyroid function on the distal RTA is thought to be mediated by serum ionized calcium.

はじめに

遠位型腎尿細管性アシドーシスにみられるカルシウムおよび無機リンの平衡異常の病因に関して副甲状腺機能亢進症の関与が考えられているが、いまだに定説はない。最近我々は、続発性遠位型腎尿細管性アシドーシスの1例において、アシドーシスは正前後の血清イオン化カルシウム、血中副甲状腺ホルモン等の推移を観察した結果、副甲状腺機能の関与はアシドーシスにより招来された血清イオン化カルシウムの変動を介する二次的なものであるという見解を得たのでこれを報告する

症 例

患者: 34歳, 既婚女子。

初診: 昭和48年12月19日。

主訴: 口渇, 上肢関節痛および自然排石。

* 現。市立芦屋病院泌尿器科

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和43年頃から、口内乾燥、両頬、両手掌および両下肢のしびれ感を自覚し、下肢にしばしば紫斑の出現を認めたため近医を受診し、リウマチ性紫斑病の診断にて内科的治療を受けたが改善しなかつた。さらに昭和45年夏、小豆大の尿路結石の自然排石を認め某病院を受診したところ、両側腎石灰化症を指摘され保存的治療を受けたが、その後も1カ月に1個程度の割合で自然排石が続いた。他方、昭和43年当時からのしびれ感の増強に加え、肩関節部、項部および肋骨弓部の疼痛、顔面色素沈着および反復性の両側耳下腺腫脹等の症状の出現を認め、昭和48年夏、某病院内科を受診し膠原病を疑われた。さらに、強度の口渇および繰返される自然排石のため、昭和48年12月某病院泌尿器科を受診し、両側腎石灰

Fig. 1: bil. nephrocalcinosis (KUB)

化症の増強を指摘され、精査のため当科に紹介された。

現症：体格栄養ともに中等度。血圧 112-70mmHg。脈拍 72/min。整。緊張良好。軽度の顔面色素沈着および両側耳下腺部に軽度の圧痛を認める。胸部理学的所見では、両側肋骨弓部の軽度圧痛以外に異常所見を認めない。腹部は平坦で軟く、肝臓、脾臓、腎臓いずれも触知しない。四肢に知覚異常および運動障害のいずれも認めない。

入院時一般検査成績：検尿所見：pH 7.0、比重 1007、蛋白(±)、糖(-)、赤血球(-)、白血球(+)、上皮(+)。血液所見：赤血球数 $321 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量 10.5 g/dl、白血球数 $5,600/\text{mm}^3$ 。血沈値：1 時間値 164mm。血液化学所見：Na 139mEq/L、K 3.1mEq/L、Cl 115mEq/L、尿素窒素 20mg/dl、総カルシウム 8.8mg/dl、イオン化カルシウム 5.6mg/dl、無機リン 3.5mg/dl、尿酸 4.0mg/dl、クレアチニン 2.1mg/dl。尿化学所見：Na 154mEq/day、K 34mEq/day、Cl 154mEq/day、尿素窒素 4,410mg/day、カルシウム 189mg/day、無機リン 294mg/day、クレアチニン 690mg/day、アミノ-N(-)。肝機能所見：血清総蛋白量 9.0 g/dl、A/G 0.7、GPT 10u、GOT 24u。黄疸指数 8、アルカリフォスファターゼ 10.0 K.A.u.。止血機能所見：血小板数 $31.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、PTT 22sec、プロトロンビン時間 100%、線溶現象(-)。PSP 排泄試験：15 分値 5%、2 時間値 22%。動脈血ガス分析所見：pH 7.25、 pO_2 106mmHg、 pCO_2 28.4mmHg、B.E. -13.5mEq/L、 $[\text{HCO}_3^-]$ 12.2mEq/L。血清学的所見：ASLO < 100u、RA(+)、CRP(-)、LE 細胞現象(-)、抗核抗体(-)。血清蛋白電気泳動：アルブミン 48.4%、 α_1 -グロブリン 1.5%、 α_2 -グロブリン 6.7%、 β -グロブリン 9.8%、 γ -グロブリン 33.3%。免疫グロブリン分画：IgG 3,880mg/dl、IgA 492mg/dl、IgM 324mg/dl。血清浸透圧：295mOsm/kg $\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、尿浸透圧：267mOsm/kg $\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。血中副甲状腺ホルモン：0.1ng/dl。

レントゲン学的所見：胸部単純撮影に異常を認めない。腎尿管膀胱部単純撮影で両側腎石灰化症を認める (Fig. 1)。排泄性腎盂撮影では、造影剤排泄の遅延および濃縮障害により、腎盂腎杯の描出は不明瞭である。全身骨単純撮影では異常を認めない。唾液腺撮影では、慢性非特異性炎症像を認める。

結石分析所見：リン酸カルシウム結石。

涙液量検査 (Schirmer 法) 所見：1 分値 0 mm、5 分値 1 mm。

以上の所見を要約すると、低カリウム血症および高ク

ロール血症を呈する高度の代謝性アシドーシスを認めるにも拘らず、尿は常にアルカリ尿を呈し、高度のアシドーシスのため塩化アンモニウム負荷試験は行い得なかったが、腎尿細管性アシドーシスと診断した。さらに、臨床所見および尿 pH と血清重炭酸イオン濃度の関係から、重炭酸ナトリウム負荷試験を行うまでもなく、本症例は遠位型腎尿細管性アシドーシスであると判断された。

他方、口内乾燥、上肢の関節痛および反復性の両側耳下腺腫脹等の臨床症状に加えて、血沈の促進、IgG 増加を主とする高 γ -グロブリン血症、RA 陽性、涙液量の減少およびレントゲン学的に認められる唾液腺の炎症像等の所見は、Sjögren 症候群を疑わせた。

治療：変法ショール氏液 (クエン酸ナトリウム 4.3 g、クエン酸カリウム 5.8 g、クエン酸 14.0 g) の投与を行つた。

入院後経過：Fig 2 に示す如く、治療開始後すみやかに代謝性アシドーシスの改善を認め、同時に血清カリウムおよび無機リンの上昇、血清クロールの低下傾向を認め、治療開始後 8 日目には、血清カリウム 4.2mEq/L、血清無機リン 4.0mg/dl、血清クロール 103mEq/L と正常域に改善している。さらに、血清総カルシウムは治療開

Fig. 2: clinical course

始後に軽度の上昇を示し、治療開始後8日目に9.4mg/dlとなつたのに対し、血清イオン化カルシウムは明らかな低下を示し、治療開始後8日目には4.2mg/dlとなつている。また血中副甲状腺ホルモン値は、治療前の0.1ng/dlに比して、治療開始後6日目には1.2mg/dlと著明に上昇している。

その後も血清電解質、動脈血pH等は、ほぼ正常域に維持され、臨床症状において口渇の改善が認められ、昭和49年2月16日退院し、通院にて治療を継続した。退院後しばらく自然排石を認めなかったが、昭和49年5月初めから変法ショール氏液の服用を自主的に中断していたところ、同6月2日に左側腹部仙痛発作をきたし、腎尿管膀胱部単純撮影および排泄性腎盂撮影にて、左尿管総腸骨動脈交叉部に嵌頓せる数個の尿管結石とこれに伴う中等度の左水腎症を認めたため、同6月6日に再入院となつた。生化学的検査所見は第1回入院時と同様に高度の代謝性アシドーシスを呈していたため変法ショール氏液

の投与を再び開始すると同時に排石のため保存的治療を試みたが、結石は不動でさらに数個の結石の尿管への落下を認め、PSP排泄試験で15分値2%、2時間値16%を示し、血清尿素窒素26mg/dl、血清クレアチニン3.3mg/dlと腎機能低下の傾向を認めたので、同6月21日左尿管切石術を施行した。術後2週目の点滴静注性腎盂撮影では左尿管の通過障害は認められず、左水腎症の改善が認められた。その後数回の自然排石を認めたが同8月3日軽快退院した。

考 按

腎尿管性アシドーシス（以下、RTAと略す）は、1935年 Lightwood¹⁾ および1936年 Butler²⁾により初めて報告されて以来多数の報告を数えており、近年になって Soriano ら (1969)³⁾ によつて近位型と遠位型に分類され、前者は近位尿管における重炭酸再吸収閾値の低下による重炭酸の排泄増加が原因と考えられ、後者は血液と遠位尿管液との間に充分な水素イオン濃度勾配をつくり得ないことによる水素イオン排泄障害が原因であると報告されている。泌尿器科的には、遠位型 RTA がより重要である。即ち、遠位型 RTA においてのみ、低カリウム血症、骨病変や腎石灰化症がみられ、近位型 RTA ではこれらの臨床症状を欠如する。従つて臨床的にこの両者の鑑別は容易であるが、さらに本症例では尿pHと血清重炭酸イオン濃度の関係からも遠位型 RTA であることが確認された³⁾。

他方、本症例では Sjögren 症候群を疑わせる高γグロブリン血症を合併しており、高沢ら (1972)⁴⁾ の報告においても他疾患を合併する遠位型 RTA 16例中11例と高率に高γグロブリン血症の合併を認めている。さらに Morris (1969)⁵⁾ によれば、原発性副甲状腺機能亢進症、高γグロブリン血症を呈する諸疾患、Medullary Sponge Kidney、肝硬変、慢性腎盂腎炎、アンホテリシン B などの薬剤、腎移植、諸種遺伝性代謝性疾患など多岐にわたる先行疾患あるいは原因を認め、これらを続発性 RTA と定義している。

遠位型 RTA において、本症例にみられる如く、腎石灰化症は腎機能の低下を招き本疾患の予後を大きく左右する。従つて本疾患において、カルシウムおよび無機リンの動態が重要であり、従来より本疾患におけるカルシウムおよび無機リンの排泄増加には副甲状腺機能亢進症の関与が唱えられている。最近でも Wallach ら (1974)⁶⁾ は原発性遠位型 RTA に続発した副甲状腺

機能亢進症による線維性骨炎の1例を報告している。他方、遠位型 RTA に通常みられる骨変化は、副甲状腺機能亢進症において認められる線維性骨炎ではなく骨軟化症であるという事実⁹⁾⁷⁾⁸⁾、遠位型 RTA. における骨変化がアルカリ剤投与のみで改善すること⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾等から副甲状腺機能亢進症の関与に対する疑問も唱えられている。このように、副甲状腺機能亢進症の関与の有無については、いまだ混乱の域を脱していないが、本疾患では、アシドーシスの是正によりカルシウムおよび無機リンの平衡は容易に正常化することが広く認められており、また酸負荷による実験的急性アシドーシスにおいて血中副甲状腺ホルモンレベルに有意の変動を認めないこと¹¹⁾など、本疾患におけるアシドーシスの一次的な作用が注目されつつある。

本症例において、アシドーシスは正前後のカルシウムおよび無機リンの動態および動脈血中、血中副甲状腺ホルモンの変動は興味深いものであった。即ち、Fig. 2 に示す如く、アシドーシスにおいて血清総カルシウムは正常下界を示したにも拘らず、血清イオン化カルシウムは明らかな高値を示し、アシドーシスの是正により逆に血清総カルシウムは軽度の上昇を認め、血清イオン化カルシウムは明らかな低下を認めた。無機リンの動態に関しても、アシドーシスにおいて認められた高リン酸尿を伴う低リン血症はアシドーシスの改善によりすみやかに正常化した。さらに血中副甲状腺ホルモンは、アシドーシスでは 0.1ng/dl と低値を示したのに対してアシドーシス是正後には 1.2ng/dl と明らかな上昇を認めた。

以上の事実から、遠位型RTAにおいては、アシドーシスのため血清イオン化カルシウムは上昇し、むしろ副甲状腺機能は抑制され、アシドーシスは正による血清イオン化カルシウムの低下によつて逆に副甲状腺機能の亢進がもたらされたと考える。即ち、遠位型 RTA における副甲状腺機能の関与は、アシドーシスによつて招来される血清イオン化カルシウムの変動を介する二次的なものであると考えられる。

結 語

34歳女子に発生した著明な腎石灰化症を主訴とする遠位型 RTA を報告した。本症例において、アシドーシスは正前後の血清イオン化カルシウムおよび血中副甲状腺ホルモン測定の結果、副甲状腺機能の関与は、アシドーシスによつて招来された血清イオン化カルシウムの変動による二次的なものであると考えられた。

尚、血清イオン化カルシウムの測定は Orion 88型 flow-through-electrode により行つた。

最後に、副甲状腺ホルモンの定量をお願いした東大老年病科（現、和歌山医大教授）、藤田拓男博士ならびに、御校閤を賜りました恩師園田孝夫教授に深謝の意を表します。

本論文の要旨は、第67回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Lightwood, R.: Arch. Dis. Childh., **10**, 205, 1935.
- 2) Butler, A.M., Wilson, J.L. and Farber, S.: J. Pediat., **8**, 489, 1936.
- 3) Soriano, J.R. and Edelman, C.M.: Ann. Rev. Med., **20**, 363, 1969.
- 4) 高沢靖紀, 岡崎 隆, 木下真男, 里吉啓二郎: 日内会誌, **61**, 69, 1972.
- 5) Morris, R.C.: New Engl. J. Med., **281**, 1405, 1969.
- 6) Wallach, S., Baker, R.K. and Nicastrì, A.: Amer. J. Med., **52**, 809, 1974.
- 7) Pines, K.L. and Mudge, G.H.: Amer. J. Med., **11**, 302, 1951.
- 8) Richards, P., Chamberlain, M.J. and Wrong, O.M.: Lancet, **2**, 994, 1972.
- 9) Foss, G.L., Perry, C.B. and Wood, F.J.Y.: Quart. J. Med., **25**, 185, 1956.
- 10) Dent, C.E.: J. Bone Jt. Surg., **34B**, 266, 1952.
- 11) Kaplan, E.L., Peskin, G.W. and Jaffe, B.M.: Surgery, **72**, 53, 1972.

(1975年6月27日 受付)