尿路結石症の発生原因に対する内分泌的検討

第V報 カルチトニンの尿および血清電解質に対する影響について

郡 健 二 郎
近畿大学医学部泌尿器科 八 竹 直
栗 田 孝

ENDOCRINOLOGICAL STUDIES ON PATHOGENESIS OF UROLITHIASIS

V. Effect of Calcitonin in Urinary Electrolytes Excretion and Serum Electrolytes

Kenjiro Kohri, Sunao Yachiku and Takashi Kurita

Department of Urology, Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Minamikawachi-gun
Osaka-fu, Japan

(Director: Prof. T. Kurita)

In an earlier paper of this series, it is shown that calcitonin influences on the calcium metabolism of patients with urolithiasis, especially hypercalciuric patients. However little work has been done to evaluate effects of calcitonin on the urinary excretion of electrolytes and renal calcitonin metabolism.

Effect of calcitonin was studied in patients with primary hyperparathyroidism, hypercalcemic malignant tumors, and urinary calculi. We further investigated the calcitonin metabolism in intact and parathyroidectomized (PTX) rats.

Forty or eighty MRCunits of eel calcitonin which has the highest biological activity, was injected into the patients intramuscularly every morning. Every two-hour urine samples were collected after injection, and blood was collected three hours after injections.

The results were as follows:

1) Patients with malignant tumors had a serum calcitonin level significantly higher than those with hyperparathyroidism (209.8 ± 41.2 pg/ml, 63.2 ± 38.8 pg/ml respectively, $p < 0.001$). However, both parathyroid hormone and urinary cyclic AMP levels were significantly lower in the former than the latter. (parathyroid hormone 0.315 ± 0.260 ng/ml, 6.10 ± 7.63 ng/ml respectively, $p < 0.05$), (Urinary cyclic AMP 6.0 ± 5.0 μ moles/g.cr, 12.4 ± 6.4 μ moles/g.cr $p < 0.05$).

2) Single injections of calcitonin induced a highly significant increase of the urinary excretion of calcium, phosphate, magnesium, and sodium after two hours. It returned to the previous level after eight hours. The preadministration serum calcium levels were directly proportional to the degrees of the decreases after administration.

3) The injection for several days caused a decrease of urinary calcium excretion in 8 of 11 cases, but minimal or no changes were observed in urinary phosphate excretion. There was no difference between malignant tumors and hyperparathyroidism.

4) Administration of eel calcitonin showed that there was minimal or no changes in serum calcitonin levels. Single injections of calcitonin caused moderate increases of parathyroid hormone in some cases, but no changes in the other cases.

5) Single injections of calcitonin resulted in a marked increase of urinary cyclic AMP excretion in patients with hyperparathyroidism, and there were moderate increase in those with malignant tumors. The cause of the increase remains unexplained, whether it is attributable to the calcitonin direct action or the parathyroid action followed by serum calcium reduction.

The following experiment was made to investigate this problem. Eel calcitonin was administered

into intact and PTX rats, weighing about four hundred grams, intraperitoneally at a dose of 0.3 MR-Cunits/100 g body weight. Sample collection methods in this study was the same as that described in human beings. In this experiment slight to moderate increases in urinary cyclic AMP excretion was noted in intact rats as well as PTX rats. Based on this finding it is logical to believe that the increase is due to the calcitonin direct action, i.e., cyclic AMP may be the second messenger of calcitonin.

6) Injections of calcitonin for several days resulted in a marked reduction of urinary calcium excretion in four of five hypercalciuric patients (more than 200 mg/day). But there was minimal or no changes in all normocalciuric patients. These results suggest that calcitonin is useful to investigate calcium metabolism in urolithiasis as well as to treat patients with urinary calculi.

要 旨：第IV報において、尿路結石症特に高 Ca 尿症の Ca 代謝にカルチトニン（以下 CT）が関与している可能性を報告した。しかし CT の腎における作用や尿中電解質排泄作用に関する報告は少ない事から、高 Ca 血症を呈した悪性腫瘍患者と上皮小体機能亢進症（PHT）、さらに尿路結石症において CT 投与の影響を調べた。また正常および上皮小体摘除（PTX）ラットを用い CT の作用機序を究明した。

① 先ず始めに、悪性腫瘍は PHT に比べ CT 値は有意に高く、一方尿中 cAMP や上皮小体ホルモンは著しく低く、この事は高 Ca 血症の鑑別診断に役立つものであろう。② CT 投与にて血清 Ca や Ca^{4+} 値は投与前値に相関し低下がみられた。③ CT の1回投与にて尿中 Ca, Pi, Mg, Na 排泄量及び尿量は各々その変動パターンは多少異なるが、投与後約24時間目をピークに増加がみられた。④ CT の長期投与では尿中 Ca は投与2, 3日目から低下し、多くの症例で低下がみられた。その低下の程度は投与前値に相関していた。⑤ CT により上皮小体ホルモンや血清 CT 値の変化は僅かであった。⑥ CT にて尿中 cAMP が増加した事から、PTX ラットを作成し CT を投与したところ、正常ラットとほぼ同様に尿中 cAMP の上昇をみた。この事から cAMP の上昇は血清 Ca の低下による上皮小体機能の亢進ではなく、CT が cAMP を介し作用するためと推察された。⑦ 尿路結石症では、Ca 排泄量が 200mg/day 以上の群では著明に低下をみた。

ECT を用い結石症の Ca 代謝を詳細に知り得る可能性が考えられた。

尿路結石症の発生原因についてカルシウム（以下 Ca と略す）代謝と内分泌、特に上皮小体ホルモン（以下 PTH と略す）や、尿中 cyclic AMP（以下 cAMP と略す）との関連性を中心に検討し、報告してきた^{1)~3)}。その際経口 Ca 負荷試験で、高 Ca 尿症の結石患者においては、血清カルチトニン（以下 CT と略す）の値が著しく上昇することを知った³⁾。この事実から、PTH の他に CT もこの疾患の Ca 代謝と深く関わっているものと考えられた。

しかし CT の作用機序、特に腎における作用や、尿中 Ca 排泄量への影響に関する報告は少ない。そこで先ず始めに、CT の特に腎における作用を知る目的で、高 Ca 血症を呈した悪性腫瘍患者と、上皮小体機能亢進症に対し、その Ca 動態を検討した。さらに尿路 Ca 結石症における CT の影響を調べるとともに、ラットに対する影響も合せ検討した。

対象および方法

① 高 Ca 血症症例に対する CT 作用の検討

血清 Ca 値が 11.2mg/dl 以上の高 Ca 血症を呈した

悪性腫瘍患者11例（男性8例、女性3例、平均年齢56.4 ± 18.9歳（±SD））と、原発性上皮小体機能亢進症7例（男性3例、女性4例、平均年齢50.0 ± 10.5歳）、さらに腎不全を原疾患とする続発性上皮小体機能亢進症2例（男性2例、年齢59および50歳）を対象とした（Table 1）。

CT 製剤は、生物学的活性が 5,000MRC 単位/mg と高く、かつ物理化学的にも安全とされる合成ウナギカルチトニン（[Asu¹⁻¹⁷] ECT）（以下 ECTと略す）を使用した。

投与に先立ち、ECT 0.04MRC 単位を含む生理食塩水 0.05ml を前腕皮内に注入し、過敏反応の有無を調べた。

投与方法は、原則として1回 40MRC 単位を、朝夕2回筋注した、使用期間が1週間以上になり、かつ補液中の症例には点滴内に投与し、血清 Ca 値が高い症例9では、1日量 240MRC 単位まで増量した。ECT との併用薬剤は症例3, 5, 7, 11においては、高 Ca 血症を呈する以前から投与されていた抗癌剤を継続使用し、症例9で

Table 1 検査対象のプロフィール (次頁)

Case	Sex	Age	Diagnosis	Serum Ca * (mg/dl)	Serum Ca * * (mg/dl)	Urinary Ca * (mg/day)	Calcitonin * (pg/ml)	PTH * (ng/ml)	Others
1. Y. N.	♂	68	skin ca.	11.5	6.64	324	188	0.4	
2. T. H.	♂	70	lung ca.	12.5	6.12	480			bone metastasis
3. K. A.	♂	68	laryngeal ca.	12.4	6.24	248			bone metastasis
4. T. O.	♂	72	laryngeal ca.	11.3	5.18	581			
5. K. S.	♂	70	renal ca.	11.4	5.88		164	0.15	
6. T. A.	♀	52	renal ca.	13.5	6.20	86			bone metastasis
7. K. K.	♀	34	renal ca.	12.6	6.90	300	252	0.09	bone & lung meta.
8. K. K.	♂	65	ureter tumor	13.9	6.90	384			liver metastasis
9. M. K.	♂	13	rhabdomyosarcoma	16.0	8.10	1284	190	0.2	fracture
10. K. N.	♀	64	uterine ca.	11.5	5.62	136		0.8	
11. M. T.	♂	44	bladder tumor	13.5	8.22	318	255	0.25	
12. T. M.	♀	34	PHT **	11.2	5.68	216		6.3	
13. A. M.	♀	55	PHT	12.2	6.24	384	82.8	2.2	osteoporosis
14. H. H.	♂	46	PHT	13.2	6.70	452		4.9	osteoporosis
15. H. S.	♂	54	PHT	11.5	5.36	210	110	22.5	
16. M. T.	♀	64	PHT	13.3	5.92	121	6.8	5.9	osteoporosis
17. H. K.	♀	57	PHT	12.0	6.36	264	68.1	0.6	
18. M. I.	♂	40	PHT	11.6	5.52	420	48.2	0.3	
19. M. N.	♂	50	SHT ***	14.1	6.88		484	8.7	uremia
20. Y. Y.	♂	59	SHT	12.5	7.22		848	0.66	uremia

* Data are the maximum value, ** PHT : Primary Hyperparathyroidism
*** SHT : Secondary Hyperparathyroidism

は悪性腫瘍と判明した ECT 使用の約10日目から抗癌剤を使用し、さらに血清 Ca 値の低下が緩徐なためブレドニン 20mg/day を併用した。

使用期間は上皮小体機能亢進症においては全例共、上皮小体腺腫または過形成摘除までの期間に限り使用した。悪性腫瘍症例は、原則として退院又は死亡するまでの期間使用し、症例5では腎腫瘍摘除後、高 Ca 血症が改善したため投与を中止した。

CT の作用効果の検討は、長期と短期との両面からした。短期作用の検討は、補液中の症例を除き全例、起床後絶飲食とし、午前8時に ECT 80MRC 単位を筋注し、採尿は筋注前の2時間と、筋注後2時間ごとに8時間後までの計5検体を採集した。さらに採血は午前7時と、血清 Ca 値が最も低下することが確かめられた筋注3時間後(午前11時)にし、後述する検査項目を測定した。

長期作用の検討は、ECT を数日以上使用することができた11症例に対し、1日全尿の採尿と、採血をし、短

期と同様の検査をした。

② 上部尿路 Ca 結石症に対する ECT 作用の検討
赤外分光分析法により Ca を主成分とすることが判つた尿路結石症例8例(男性5例、女性3例)に対し、ECT 80MRC 単位を午前7時に筋注し、尿中 Ca 排泄量の変動および血清 Ca 値を調べた。検査期間中の食餌は、上記の高 Ca 血症症例と同様、1日 Ca 含有量が約 700mg、P 含有量が約 1,000mg の入院食とし、自由飲水とした。

③ ラットに対する ECT 作用の検討
高 Ca 血症症例に ECT を投与した結果、後に詳述するごとく、尿中 Ca 排泄量の一過性の増加と平行し尿中 cAMP 排泄量も著明に増加することが判つた。そこでこの尿中 cAMP 排泄量増加の原因は、CT が作用する時、PTH のように cAMP を second messenger としていたためなのか、それとも血清 Ca 値が低下する結果 PTH が働いたためなのかを調べる目的で、次の実験を行なった。

実験動物は、経時的に確実な採尿を得るように、平均体重が約 400g の比較的大きい Wister 系雄ラットを用いた。動物は2群に分け、一方の群（6匹）に対し、実体顕微鏡を用い6.3～16倍の倍率にて、上皮小体のみを摘出し、甲状腺は無傷に努めた。摘除後翌日に血清 Ca 値の低下を確認した後、実験に供した。環境に馴らす目的で、実験前日から日本クレア製 CT-10 ラット代謝ケージにて飼育した。ECT 4MRC 単位を 1ml の生理食塩水にて溶解し、体重 100g 当り 0.3MRC 単位の ECT を腹腔内投与した。採尿は投与前後に2時間おきに5検体を採取し、尿中 Ca 並びに尿中 cAMP 排泄量を測定した。

④ 検査項目とその測定方法

検査した項目とその測定法は、前報^{1)~3)}までの要領により、血清 Ca 値、血清イオン化カルシウム値（以下血清 Ca* と略す）、血清磷酸値（以下 Pi と略す）、尿中 Ca、Pi、マグネシウム（以下 Mg と略す）、ナトリウム（以下 Na と略す）の各々の排泄量を測定した。内分泌関係では血清 CT 値、血清 PTH 値、尿中 cAMP 排泄量を測定した。

結 果

① 高 Ca 血症を呈する悪性腫瘍と上皮小体機能亢進症における電解質値、PTH、CT 値の比較

ECT の効果を調べる前に、悪性腫瘍と上皮小体機能亢進症における各種検査値を比較検討した。

血清電解質は悪性腫瘍で血清 Ca 又は Ca* 値が比較的高い症例がみられるが、2群間に有意差はなかった。悪性腫瘍が増悪するのに比例し血清 Ca 値が上昇した。

一方血清 Pi 値は悪性腫瘍における平均が 3.0 ± 0.3 mg/dl なのに対し、原発性上皮小体機能亢進症では 2.0 ± 0.3 mg/dl と有意に低値であった ($p < 0.001$)。

尿中電解質のうち Ca 排泄量は、悪性腫瘍では 458 ± 266 mg/g. Cr (平均 $\pm$ SD) と極めて多かつたが、上皮小体機能亢進症ではそれに比べ、 224 ± 77 mg/g. Cr と低値であつた。

尿中 Pi 排泄量も同様に悪性腫瘍では上皮小体機能亢進症に比べ有意に多かつた (各々 $1,020 \pm 297$ mg/g. Cr, 412 ± 126 mg/g. Cr, $p < 0.001$)。

尿中 Na, Mg, 尿酸排泄量は両群の間に差異はなく、尿量もほぼ同量であつた。

両群の間における各種ホルモン値は特徴的な差異がみられた。すなわち血清 CT 値は悪性腫瘍において高値

であつたが (悪性腫瘍 5 例 209.8 ± 41.2 g/ml. 原発性上皮小体機能亢進症 5 例 63.2 ± 38.8 pg/ml, $p < 0.001$)、PTH や U-cAMP は上皮小体機能亢進症で有意に高値であつた。(PTH 値: 悪性腫瘍 6 例 0.315 ± 0.260 ng/ml, 原発性上皮小体機能亢進症 7 例 6.10 ± 7.63 ng/ml, $p < 0.05$) (U-cAMP 値: 前者 10 例 6.0 ± 5.0 μ moles/g Cr, 後者 7 例 12.4 ± 6.4 μ moles/g Cr, $p < 0.05$)。

② 高 Ca 血症における ECT 投与による尿中電解質排泄量の変動 (短期結果)

まず尿中 Ca 排泄量については、Fig. 1 のごとく ECT 投与後悪性腫瘍においては、2時間後に増加し ($p < 0.05$)、漸いに減少し6時間に投与前値になつた。上皮小体機能亢進症においても投与後上昇をみたが、そのピークは悪性腫瘍に比べ少し遅く、4時間後にみられた。しかし症例によつてはその増加の程度は少なく、その上昇に有意差はなかつた。

Fig. 1. カルチトニン投与後の尿中カルシウム排泄量の経時的变化

尿中 Pi 排泄量も ECT 投与により増加がみられた (Fig. 2)。その増加の速度は尿中 Ca と同様、悪性腫瘍では2時間後がピークなのに対し、上皮小体機能亢進症では少し遅れ4時間後が最大値であつた。

尿中 Mg 排泄量の結果を Fig. 3 に示した。尿中 Ca や Pi 排泄量と同様、ECT 投与にて著明な増加がみられたが、悪性腫瘍と上皮小体機能亢進症の両群共に投与後8時間目においても、投与前値まで低下をみながつた。

尿中 Na 排泄量の変動は、今までの3種の電解質に

Fig. 2. カルチトニン投与後の尿中リン排泄量の経時的変化

Fig. 3. カルチトニン投与による尿中マグネシウム排泄量の経時的変化

比べ、両群間での動きがほとんど差異がないことが判った。その排泄量のピークは投与後2時間後で、他の電解質と類似していた (Fig. 4)。

尿量の変化を Fig. 5 に示した。その動きは尿中 Na 排泄量と特に似たパターンを呈していた。即ち、ECT

Fig. 4. カルチトニン投与による尿中ナトリウムの排泄量の経時的変化

Fig. 5. カルチニン投与による尿量の変化

投与により両群共2時間後に最大値となり、以後漸減し投与後6時間後には投与前値まで戻ることが判った。

③ 高Ca血症におけるECT投与による尿中電解質排泄量の変動 (長期結果)

ECTを1週間以上使用した11症例について尿中電解質の変化を調べた。その結果は Fig. 6 に示すごとく、尿中Ca排泄量は投与2、3日目から急激に減少する症

Fig. 6. カルチトニン投与による尿中カルシウム排泄の経日的変化

Fig. 7. カルチトニン投与による尿中リン排泄量の経日的変化

例が多く、1週間目には投与前値に比べ、明かに低下した症例が8例みられた。その低下の割合は、投与前の尿中Ca排泄量が多い症例では大きく、一方投与前値が正常値では、その低下は少なかった。また低下の程度は悪

Fig. 8. カルチトニン投与による血清カルシウム値の低下 (Δ calcium) と投与前値との相関関係 Table 2. カルチトニン投与による血清カルシウム値の低下 ($-\Delta$ Serum Calcium) と投与前値との関係

	$-\Delta$ Serum Calcium	
	< 0.8 mg/dl	> 0.8 mg/dl
Serum Calcium		
< 13 mg/dl	1	3
> 13 mg/dl	13	0
	14	3

p < 0.01

性腫瘍と上皮小体機能症例との間に特徴的な差異を見出し得なかった。

尿中Pi排泄量は有意な変化はみられなかった。

④ ECT 投与による血中電解質値の変動 (短期結果)

ECT 投与後3時間目の血清Ca値は、17例中15例に低下をみ、1例は不変、1例はわずかだが上昇をみた。その低下の割合は投与前の血清Ca値に比例していることがFig. 8から判つた。そこでTable 2のごとく、投与前値が13mg/dlを境に2群に分け、血清Ca値の低下の程度をみると、13mg/dl以上の4症例では0.8mg/dl以上低下した症例が3例なのに対し、13mg/dl以下の13症例では0.8mg/dl以上低下した症例はみられなかった。悪性腫瘍と上皮小体機能亢進症との間で、血清Ca値の低下の程度には差異はなかった。

血清Ca^{*}値についてもほぼ同様の結果を得た。すなわち投与前値が高い症例ではその低下は著明にみられ、一方低い症例では血清Ca^{*}の低下効果は少なかった (Fig. 9)。

Fig. 9. カルチニン投与による血清イオン化カルシウムの低下と投与前値との相関関係

Fig. 10. カルチニン投与による血清カルシウム値の経日的変化

血清 Pi 値の動きは、悪性腫瘍並びに上皮小体機能亢進症共に一定の動きはみられなかった。

⑤ ECT 投与による血清電解質の変動（長期結果）

ECT 投与による血清 Ca 値の経日的変化を Fig. 10 に示した。経時的変化でもみられたごとく、投与前値が高い症例ではその低下作用も大きい傾向がみられた。しかし悪性腫瘍でその増悪化と共に血清 Ca 値の上昇もあり、必ずしも低下する症例ばかりではなかった。一方 Fig. 10 に示した投与前値が 16mg/dl の症例では、CT の投与並びに輸液により、血清 Ca 値の急激な低下をみたが、再び上昇傾向がみられ、又悪性腫瘍の診断が得られたため、抗癌剤を使用し再び急激な低下をみ、正常値になった。

血清 Pi 値は経時的変化の時同様、変化はほとんどみられなかった。

⑥ 上部尿路結石症における ECT 投与による尿中 Ca 値の変動

尿路結石症における ECT 投与による尿中 Ca 排泄量の経日的変化を Fig. 11 に示した。投与前の1日尿中 Ca 排泄量の 200mg/日 を境に結石症を大別したところ、 Ca 排泄量が多い群では5例中4例に排泄量の低下がみ

Fig. 11. 尿路結石症におけるカルチニン投与による尿中カルシウム排泄量の経日的変化

Fig. 12. カルチニン投与による尿中 cyclic AMP 排泄量の経時的変化

* ECT 投与前 vs. 2時間後 $P < 0.05$

られ、投与前値の平均 $\pm$ SD の $275.3\pm31.4\text{mg/day}$ と投与最終日の値の $141.2\pm86.7\text{mg/day}$ との間には有意差がみられた ($p<0.02$)。しかし Ca 排泄量の少ない群では、排泄量にほとんど変化はみられなかった。

⑦ ECT 投与による各種内分泌機能の変動

ECT 投与による尿中 cAMP 排泄量の経時的变化を Fig. 12 に示した。投与前の尿中 cAMP 値はすでに第 2 報で詳述したと同様、上皮小体機能亢進症では極めて高値であつた。しかし悪性腫瘍における値は、亢進症に比べ有意に低値であつたが、すでに報告した正常人や尿路結石症例に比べると高い値の症例がみられた。

上皮小体機能亢進症における ECT 投与後 2 時間目の値は、投与前値の約 2 倍近くにも上昇し ($p<0.05$)、その後漸減し 8 時間後には投与前値近くまで低下した。一方悪性腫瘍では、ECT 投与により尿中 cAMP 排泄量は増加するものの、その上昇率は亢進症に比べ低く、症例によつては変化はなかった。

PTH 値の変化は Table 3 に示すごとく、上皮小体機能亢進においては、ECT 投与 3 時間後には上昇する症例もみられた。しかし全体的にはその上昇率は僅かであつた。

Table 3. カルチトニン投与による上皮小体ホルモン (PTH) と血清カルチトニンの変化

	PTH (ng/ml)		Calcitonin (pg/ml)	
	pre *	post *	pre	post
malignant tumor (n=5) p-value	0.248^{**} ± 0.142	0.302 ± 0.234	203.4 ± 42.4	190.8 ± 62.6
	n. s.		n. s.	
primary hyperparathyroidism (n=7) p-value	4.28 ± 2.84	5.77 ± 3.24	61.7 ± 32.4	58.4 ± 42.7
	n. s.		(n=5) n. s.	

* pre : preadministration, post : postadministration

** mean $\pm$ SD

血清 CT 値の変化も Table 3 に示した。投与前値は悪性腫瘍と上皮小体機能亢進症との間に著しく異なつたが、ECT 投与後の変化は一定なものになつた。

⑧ ラットにおける ECT 投与による尿中 Ca および cAMP 排泄量の変化

ECT の腹腔内投与による尿中および血清 Ca 値の変化を Fig. 13, 14 に示した。上皮小体無傷ラット (以下正常ラットと略す) の ECT 投与前の血清 Ca 値は $10.3\pm0.3\text{mg/dl}$ と人とはほぼ同値であつたが、上皮小体摘除ラット (以下 PTX ラットと略す) は $5.4\pm0.4\text{mg/dl}$

Fig. 13. 正常および上皮小体摘除ラットにおけるカルチトニン投与による血清カルシウム値の変化

Fig. 14. 正常および上皮小体摘除ラットにおけるカルチトニン投与による尿中カルシウム排泄量の経時的变化

と極めて低値であつた。ECT 投与による血清 Ca 値の低下は、正常ラットでは人と同様の低下をみたが、PTX ラットにおける低下は僅かであつた (Fig. 13)。

Fig. 15. 正常および上皮小体摘除ラットにおけるカルチニン投与による尿中 cyclic AMP 排泄量の経時的变化

Fig. 16. ウナギカルチニンの化学構造. ヒト, サケカルチニンの化学構造. ヒト, サケカルチニン等では一部のアミノ酸が異なっている.

尿中 Ca 排泄量については, ECT 投与前値は PTX ラットで僅かに低い有意差はなかつた (Fig. 14). ECT 投与後の尿中 Ca 排泄量の変化は, 前述の人とは異なり, 正常ラットでは増加の傾向がみられたが有意差はなく, また PTX ラットでは逆に有意な低下がみられた.

尿中 cAMP 排泄量の変化を Fig. 15 に示した. ラットにおける尿中 cAMP 値は正常ラットは勿論, PTX ラットにおいても人に比べ極めて高値であつた. PTX ラットと正常ラットとの間には有意な差異はなかつた. ECT 投与により正常ラットは勿論, PTX ラットでも尿

中 cAMP 排泄量は増加傾向に有することが判つた.

考 案

CT は Copp⁴⁾ により命名され, Munson, Hirsch ら⁵⁾ がその血清 Ca 値低下作用を詳細に調べた32個のアミノ酸からなる単鎖のポリペプチドである (Fig. 16). 現在までにアミノ酸配列が決定されている CT は, ヒト CT をはじめウシ, ブタ, サケなど8つある. この内今回使用したウナギ CT は, ブタ CT やサケ CT に比べ血中で不活性化され難く, また哺乳類の CT の生物活性は 50~200MRC 単位/mg であるが, ウナギ CT の活性は 5,000MRC 単位/mg と高い特徴がある⁶⁾. この天然ウナギ CT のアミノ基末端から1番目と7番目のシスチンを α -L-アミノスベリン酸に置換した合成ウナギ CT (東洋醸造製) を使用し, 種々の検討をした.

① 高 Ca 血症症例の鑑別

高 Ca 血症を呈する疾患は種々知られている⁷⁾. その内分泌器科領域においては, 上皮小体機能亢進症と悪性腫瘍との鑑別に苦慮することがある. 自験例でも症例9では, 腫瘍の存在が長い間わからず上皮小体の試験摘除までしている.

しかし今回の検討の結果明かになったことは, この症例13を含め大半の悪性腫瘍症例では上皮小体機能亢進症に比べ, 血清 PTH 値が低く正常値を呈し, 一方血清 CT 値が極めて高値であつた. この事実は将来, 両者を鑑別する有力な方法になり得ると思われた.

症例10では血清 PHT 値が高いが, 子宮癌の Stage IV で放射線治療中のため腫瘍内の PTH 濃度は測定していないが, PTH 様物質生産腫瘍の可能性を考えられる⁸⁾.

続発性上皮小体機能亢進症では血清 CT 値が最も高値であつた. その理由は CT は腎において不活性化されたり, 腎から排泄されることから⁹⁾¹⁰⁾, 腎機能低下による結果と考える. また Munson¹¹⁾ の述べるごとく, PTH 分泌が亢進しているため, その反応として CT 分泌が多いことも考えられる.

② ECT. による尿中電解質の変動について

CT により尿中 Ca 排泄量は増加するとの説¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾と, 減少するとの説¹⁵⁾¹⁶⁾の相反する意見がある. この違いは今回の結果から, CT の投与回数や投与対象の種類により異なることが判つた. 即ち人では CT の1回投与では排泄は促進されるが, 反復又は連続投与では減少の傾向をみた. またラットにおいては1回投与でも増加は余りみられなかつた. さらに諸家の報告を検討したと

ころ、CT 製剤の種類や投与量によつても多少異なるのではないかと思われた。

1 回投与により尿中 Ca 量が増加したことは後述の血清 Ca 値を低下させるという CT 本来の目的が腎臓において働くためと思われる。

一方長期使用時の排泄量減少の機序は、血清 Ca 値の低下による糸球体 Ca ろ過量の減少が原因と考える。しかし血清 Ca 値が低下しない症例でも、尿中 Ca 排泄量が減少した機序は CT の骨吸収抑制により血液内の Ca プールが減るためと思われる。

CT の尿中 Pi 排泄量に対する作用は、CT が発見された当初からリン酸利尿が有ることが報告されており¹⁷⁾、その後の報告も一致したものである^{14) 16) 18)}。CT のこの作用機序は、血清 Ca 値の低下に伴う PTH 分泌亢進による二次的なものではなく、CT の腎に対する直接作用として知られている^{13) 18) 19)}。

尿中 Mg 排泄量の変化は、自験例では増加をみたが Sørensen ら¹⁶⁾や Rasmussen ら²⁰⁾は減少したと報告している。この違いの原因は、尿中 Ca と同様に投与対象の種属（彼らはラットによる実験結果）による差である可能性が有り。今後の検討課題である。

尿中 Na 排泄量の変化は、尿中 Ca や Mg と異なり、投与対象種属や投与量の差とは無関係に、一様に増加するものと思われる。一般に尿中 Na 排泄と尿中 Ca 排泄とは、増加や減少の両者共同じ方向に作用するとされているが²¹⁾、上の結果から、CT の尿中 Na と Ca との作用には必ずしも一致しないことが推察される。

Na 利尿に伴ない自験例のごとく尿量が増えたが、CT の作用は一般の利尿剤と類似している点が多いとされる²²⁾。しかし CT はアルドステロンの Na 貯留作用を防げないことや、フロセマイドでは副腎摘除ラットでも利尿効果があるが CT ではみられないこと²³⁾から作用機序を異にしていると思われる。

③ ECT による血清電解質の変動について

血清 Ca 値に対する ECT の低下作用は、血清 Ca 値が高いほど大きく、尿路結石症などの正常域では低下は僅かであった。また PTX ラットでは血清 Ca 値は不変に近かつたことや、老齢ラットに比べ幼若ラットではその低下は大きいとの報告¹³⁾もみられる。以上のことは CT の効果は骨代謝が亢進している時に、強く発揮されるとの報告と一致する。

④ ECT による内分泌機能の変化について

ECT 投与により尿中 cAMP が著しく上昇することを

経験したことから、これが CT の直接作用であるか、血清 Ca 値低下による PTH 分泌を促す結果であるのかを知るため PTX ラットにて調べたところ、PTX ラットでは尿中 Ca 排泄量が低下し、血清 Ca 値が不変であるにかかわらず、尿中 cAMP が増加傾向を示したことから、CT が cAMP を Second messenger として作用しているものと推察された。

CT と cAMP との関係を論じた報告はいくつか散見でき、CT により cAMP が上昇するとの意見が多い^{24) 25) 26) 27)}。Knox ら²⁴⁾は CT により腎組織内の cAMP やアデニールサイクレースも上昇するとし、Queener ら²⁵⁾は PTH は腎皮質でのみ cAMP が増えるが、CT は腎髄質においても上昇することを認め、また Chabardes ら²⁷⁾もアデニールサイクレースの面から PTH と CT との作用部位の異なることを示唆している。

CT も PTH 同様、cAMP を second messenger としていたことが推察されたが、CT による cAMP の上昇は PTH に比べ著しく少ないとされている²⁶⁾。また CT による cAMP の上昇は大量投与で始めてみられ、少量では変化なかつたとの報告も有ることから、尿中 cAMP の多くは、従来から云われているごとく^{28) 29) 30)}、PTH がその供給源になつていると考える。

⑤ 尿路結石症に対する ECT の効果について

結石症に ECT を使用したところ、1 日の Ca 排泄量が 200mg 以上と多い症例では 5 例中 4 例が尿中 Ca 排泄量の著明な低下をみたが、排泄量が少ない症例では変化はなかつた。この事実は、前報³⁾で尿路結石症の高 Ca 尿症と正常 Ca 尿症との間には、カルチニンに関する Ca 代謝が異なる結果を裏付け得たものと云える。

しかし Ca 排泄量の多い症例でも、ECT に反応しない症例がみられた。この事がすぐに高 Ca 尿症の Ca 代謝解明に結びつきはしないが、今後 ECT を使用することにより、結石症の Ca 代謝を究明する方法を得られる可能性も推察された。

ECT を現段階で尿路結石症に実用化させる可能性は、自験例の結果が連日の筋肉注射投与であつたで、すぐには難しいが、高 Ca 尿が尿路結石の発生原因の 1 つと考えられている現在、今後週 1 度程度で効果を得られる方法を検討していきたい。

結 論

高 Ca 血症を呈した悪性腫瘍 11 例と原発性上皮小体機能亢進症 7 例および正常と上皮小体摘除ラットにウサギカルチニン (ECT) を使用し、尿中電解質を中心とす

る Ca 代謝への影響を調べた。さらに尿路結石症の Ca 代謝の究明と、その治療目的にカルチトニンを使用できないかを検討した。

1. 悪性腫瘍患者は上皮小体機能亢進症症例に比べ、血清 CT 値は有意に高く ($p < 0.001$)、上皮小体ホルモン (PTH) や尿中 cyclic AMP 排泄量は低値を示した ($p < 0.05$)。この事は高 Ca 血症の鑑別診断に有効な一助と考えられた。

また前者に比べ、血清 Pi 値が低く ($p < 0.001$)、尿中 Ca や尿中 Pi 排泄量は多かつた ($p < 0.001$)。血清 Ca 値や Ca* 値、尿中 Na, Mg, 尿酸排泄量に差異はなかった。

1. ECT を 80MRC units を 1 回投与すると、悪性腫瘍と亢進症の両群共、尿中 Ca, Pi, Mg, Na 排泄量は全て投与後 2 時間後をピークに増加をみ、約 8 時間後に元の値に戻った。但尿中 Mg の低下は 8 時間後でも投与前値まで戻らなかった。

1. 血清 Ca 及び Ca* 値は投与前値が大きい程その低下は顕著で、その間に相関関係を認めた。血清 Pi 値は変化がなかった。

1. ECT を長期投与すると、尿中 Ca 排泄量は、11 例中 8 例で 2, 3 日目から急減し始め、1 週目に投与前値近くになった。その低下の程度は投与前値が大きい程著しかつた。尿中 Pi 排泄量は有意な変化はみられなかった。

1. ECT により尿中 cyclic AMP は 2 時間後に有意な上昇をみ ($p < 0.05$)、その後漸減し 8 時間後には前値まで低下した。この上昇の原因が CT が作用した結果の直接的なものか、血清 Ca 値の低下による上皮小体機能の亢進による 2 次的なものかを調べる目的で、ラットに ECT を投与したところ、正常ラットは勿論上皮小体摘除ラットにおいても尿中 cyclic AMP の上昇がみられた。この事から CT は cyclic AMP を second messenger として作用している可能性が推察された。

1. ECT により血清 PTH 値は一部の症例において上昇をみたが、他の症例では変化はなく、全体的にも有意差はなかった。また血清 CT 値変化に特徴的なものはなかった。

1. 尿路結石症では尿中 Ca 排泄量が 200mg/day 以上と多い症例では 5 例中 4 例に投与後約 1 週間後に有意に低下をみた ($p < 0.02$)。しかし排泄量の低い症例では変化はなかった。この事は結石症の中に CT に関する Ca 代謝が異なる可能性が示唆された。

また ECT を用い結石症の Ca 代謝を調べたり、治療の目的に実用化される可能性が考えられた。

文 献

- 1) 郡健二郎, 八竹 直, 栗田 孝: 尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討。第 II 報。原発性上皮小体機能亢進症における cyclic AMP の動態について。日泌尿会誌, 71, 626—637, 1980.
- 2) 郡健二郎: 尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討。第 III 報カルシウム結石症におけるカルシウム代謝と上皮小体機能について。日泌尿会誌, 71, 1980.
- 3) 郡健二郎: 尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討。第 IV 報カルシウム制限および負荷試験による高カルシウム尿症における病態生理の研究。日泌尿会誌, 71, 1980.
- 4) Copp, D.H., Cameron, E.C., Cheney, B.A., Davidson, A.G.F. and Henze, K.G.: Evidence for calcitonin a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 70, 638—649, 1962.
- 5) Hirsch, P.F., Gauthier, G.F. and Munson, P.L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology*, 73, 244—252, 1963.
- 6) 折茂 肇, 大畑雅洋, 藤田拓男, 吉川政己, 阿部仁之助, 渡辺 晋, 小谷 勝, 東 禎三: Ultimobranchial Calitonin に関する研究 (1), ウナギカルチトニンの発見。医学のあゆみ, 79, 477—478, 1971.
- 7) Juan, D.: Differential diagnosis of hypercalcemia. A mechanistic approach. *Postgraduate Medicine*, 66, 72—81, 1979.
- 8) Besarab, A. and Caro, J.F.: Mechanisms of hypercalcemia in malignancy. *Cancer*, 41, 2276—2285, 1978.
- 9) DeLuise, M., Martin, T.J. and Melick, R.A.: Tissue distribution of calcitonin in the rat. Comparison with parathyroid hormone. *J. Endocr.*, 48, 173—179, 1970.
- 10) Sraer, J., Ardaillou, R. and Covette, S.: Increased binding of calcitonin to renal receptors in parathyroidectomized rats. *Endocrinology*, 96, 632—637, 1974.
- 11) Munson, P.L.: Thyrocalcitonin: Physiological importance and significance in renal failure. *Am. J. Med. Sci.*, 262, 310—319, 1971.
- 12) 藤本 守, 松村 裕: 腎における Ca, P の輸送機序。日本臨床, 36, 3304—3313, 1978.
- 13) 尾形悦郎, 木村 哲: カルチトニンの腎作用。腎とカルシウム, 第 1 版, p. 44—p. 79, 医歯薬出版, 東京, 1973.

- 14) Ardaillou, R., Fillastre, J.P., Milhaud, G., Rousselet, F., Delaunay, F. and Richet, G.: Renal excretion of phosphate, calcium and sodium during and after a prolonged thyrocalcitonin infusion in man. *Proceeding Soci. Experime. Medi.*, **131**, 56—60, 1969.
- 15) 森井浩世, 岡本輝夫, 松下義樹, 越智宏暢, 石田俊武, 三島泰彦, 塚本雄壯: カルチトニンの臨床的応用, 腎とカルシウム, 第1版. p. 80—p. 101, 医学書院出版, 東京, 1973.
- 16) Sørense, C. and Hindberg, I.: The acute and prolonged effect of porcine calcitonin on urine electrolyte excretion in intact and parathyroidectomized rats. *Acta Endocrinologica*, **70**, 295—307, 1972.
- 17) Kenny, A.D. and Heiskell, C.A.: Effect of crude thyrocalcitonin on calcium and phosphorus metabolism in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **120**, 269—271, 1965.
- 18) Roninson, C.J., Martin, T.J. and MacIntyre, I.: Phosphaturic effect of thyrocalcitonin. *Lancet*, **II**, 83—84, 1966.
- 19) Milhaud, G. and Moukhtar, M.S.: Antagonistic and synergistic actions of thyrocalcitonin and parathyroid hormone on the levels of calcium and phosphate in the rat. *Nature*, **211**, 1186—1187, 1966.
- 20) Rasmussen, H., Anast, C. and Arnaud, C.: Thyrocalcitonin EGTA, and urinary electrolyte. *J. Clin. Invest.*, **46**, 746—752, 1967.
- 21) Wills, M.R., Gill, J.R. and Barter, F.C. Jr.: The interrelationships on calcium and sodium excretions. *Clin. Sci.*, **37**, 621—630, 1969.
- 22) Parfitt, A.M.: The acute effect of mersalyl, chlorothiazide and mannitol on the renal excretion of calcium and other ions in man. *Clin. Sci.*, **36**, 267—282, 1972.
- 23) Aldred, J.P., Kleszynski, R.R., Stubbs, R.K. and Bastian, J.W.: Requirement of the adrenal for certain urine electrolyte effects of salmon calcitonin in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **137**, 1145—1151, 1971.
- 24) Knox, F.G., Preiss, J., Kim, J.K. and Dousa, T.P.: Mechanism of resistance to the phosphaturic effect of the parathyroid hormone in the hamster. *J. Clin. Invest.*, **59**, 675—683, 1977.
- 25) Queener, S.F. and Bell, N.H.: Calcitonin: A general survey. *Metabolism*, **24**, 555—567, 1975.
- 26) Murad, F., Brewer, H.B. Jr. and Vaughan, M.: Effect of thyrocalcitonin on adenosine 3':5'-cyclic phosphate formation by rat kidney and bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **65**, 446—453, 1970.
- 27) Chabardès, D., Imbert-Teboul, M., Montégut, M., Clique, A. and Morel, F.: Distribution of calcitonin-sensitive adenylate cyclase activity along the rabbit kidney tubule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 3608—3612, 1976.
- 28) Chase, L.R. and Aurbach, G.D.: Parathyroid function and the renal excretion of 3'5'-adenylic acid. *Proc. N.A.S.*, **58**, 518—525, 1967.
- 29) Jost, J.P. and Rickenberg, H.V.: Cyclic Amp. *Ann. Rev. Biochem.*, **40**, 741—774, 1971.
- 30) Hardman, J.G., Robison, G.A. and Sutherland, E.W.: Cyclic nucleotides. *Ann. Rev. Physiol.*, **33**, 311—336, 1971.

(1980年7月21日 特別掲載)