ヒト副甲状腺ホルモン負荷に対する反応性 からみた高カルシウム尿症の病態

東北大学医学部泌尿器科教室 (主任: 折笠精一教授)

田口 勝行 桑原 正明 神部 広一 庵谷 尚正
斎藤 敏典 白井 修一 折笠 精一

東北大学医学部第2内科教室 (主任: 吉永 馨教授)

水 梨 一 利

仙台市立病院内科

古 川 洋太郎

THE PATHOGENESIS OF HYPERCALCIURIA FROM THE ASPECT OF THE RESPONSE TO HUMAN PARATHYROID HORMONE IN Ca CONTAINING STONE FORMERS

Katsuyuki Taguchi, Masa-aki Kuwahara, Kouichi Kambe, Naomasa Ioritani,
Toshinori Saitoh, Syuichi Shirai and Seiichi Orikasa

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. Seiichi Orikasa)

Kazutoshi Mizunashi

Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. Kaoru Yoshinaga)

Yohtaro Furukawa

Department of Internal Medicine, Sendai City Hospital

In order to clarify the pathogenesis of hypercalciuria, the response to extrinsic human parathyroid hormone (h-PTH) was studied in 21 patients with calcium containing urinary stone(s) and 5 normal controls (NO). The stone patients were classified into 3 groups from the result of the oral calcium loading test, i.e. Non-hypercalciuria (NH, n=8) and absorptive hypercalciuria (AH, n=8) and renal hypercalciuria (RH, n=5).

Only in the AH group, urinary excretion of calcium (u-Ca) was strongly correlated to that of sodium (u-Na) in pre-load of h-PTH, and both increments were also correlated in post-load of h-PTH. As of this fact the increase in Na excretion seems to be responsible for a cause of hypercalciuria in the AH group.

There was a significant correlation between the value of %TRP in pre-load of h-PTH and the rate of urinary phosphorus (P) increment between pre-load and post-load of h-PTH in the NO and NH groups. However, this relationship was not found in the AH and RH groups. These findings indicate that there is response disorder of P to h-PTH. In addition, serum P was low, plasma 1, 25 (OH)₂D was high, N-c-AMP was low in the AH group, whereas both serum P and %TRP were low in the RH group in pre-load of h-PTH. These findings are compatible with the primary renal P leak. The fact that plasma 1, 25 (OH)₂D was not so high and N-c-AMP was not so low in the RH group as compared to those of the AH group will be explained by the high urinary Ca excretion.

In conclusion, pathogenesis of hypercalciuria can be explained by a single line of primary renal P leak, and it seems to exist a continuous pathogenesis between the AH and RH groups depending on the amount of renal Ca leak.

Key words: calcium nephrolithiasis, hypercalciuria, parathyroid hormone

要旨：Ca 含有結石患者21名を正常 Ca 尿症 (NH 群) 8 名，腸管吸収型高 Ca 尿症 (AH 群) 8 名，腎漏出型高 Ca 尿症 (RH 群) 5 名に分類した後，ヒト副甲状腺ホルモン (h-PTH) を静注し，その反応性から高 Ca 尿症の病態について検討した。対照として正常者 (NO 群) 5 名にも施行した。

尿中 Ca 排泄量と尿中 Na 排泄量は，h-PTH 負荷前，負荷後の増加率で AH 群のみ強い正の相関を示し，AH 群における高 Ca 尿症の一因として尿中 Na 排泄量は無視できないと考えられた。また，h-PTH 負荷前の %TRP と負荷後の尿中 P 排泄量の増加率では NO 群，NH 群で有意の相関を認めた。しかし，高 Ca 尿症では明らかな関係を認めず P の h-PTH 反応性に障害があると考えられた。加えて，AH 群では，h-PTH 負荷前の血中 P が低値を，血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値を，N-c-AMP が低値を示すことから，一方 RH 群でも，負荷前の血中 P と %TRP が低値を示すことから高 Ca 尿症における一次的な P の漏出が考えられた。しかし，RH 群では同時に Ca の漏出があるため，AH 群に比べ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値を示さず，N-c-AMP が低値を示さなかったと考えられる。

すなわち高 Ca 尿症の原因として，一次的な P の漏出があり Ca 漏出の程度により AH 群から RH 群まで連続的な病態が存在していると考えられた。

キーワード：Ca 含有結石，高 Ca 尿症，副甲状腺ホルモン

緒 言

尿路結石の約90%を占めるカルシウム (以下 Ca) 含有結石患者では，なんらかの Ca 代謝障害があると考えられているが，その本態は不明のことが多い。現在，尿中 Ca 排泄量の点から結石患者を分類した場合，正常 Ca 尿結石患者 (NH 群：Non-hypercalciuric nephrolithiasis)，腸管吸収型高 Ca 尿症 (AH 群：Absorptive hypercalciuria)，腎漏出型高 Ca 尿症 (RH 群：Renal hypercalciuria) の3群に分類するのが一般的である。しかし，その分類，病態については異論^{1)~4)}も多い。これら各群の副甲状腺機能については，AH 群で抑制されており，RH 群で亢進しているとの報告^{5)~8)}が多いが，高 Ca 尿症の定義の違いや，各群での腎原性 c-AMP や血清 PTH 値が正常域に近い範囲で変動していることなどから，各群における副甲状腺機能の詳細は不明である。今回各群の副甲状腺ホルモン (以下 PTH) に対する反応性を検討する目的で，Ca 含有結石患者を NH 群，AH 群，RH 群に分類した後，h-PTH の負荷試験を行い，各群の病態について比較検討を加えた。

1. 対象

Ca 含有結石患者21例 (男性16名，女性5名) を対象とした。年齢は，男性が19歳～61歳，平均43.3歳，女性が38～61歳，平均40.4歳であった。今回は対照として基礎疾患のない健常者5名 (男5名) (以下 NO 群：Normal control) (年齢21～30歳，平均25歳) について検討した。自由食下で1日尿中 Ca 排泄量が200mg/day 以上を示した者に対して，経口カルシウム負荷試験を施行し，次項2及び図1でのべる定義に従って次

の3群に分類した。

Non-hypercalciuric nephrolithiasis (以下 NH 群)：8 名 (男6名，女2名)

Absorptive hypercalciuria (以下 AH 群)：8 名 (男6名，女2名)

Renal hypercalciuria (以下 RH 群)：5 名 (男4名，女1名)。

いずれの症例も，尿路結石以外に基礎疾患を認めず，腎機能も正常であり，血中 Ca 値は正常範囲である。また，通過障害や明らかな尿路感染症も認めなかった。NH 群8例は，再発性，あるいは多発性の Ca 含有結石患者であった。c-AMP の検討では NH 群7名，AH 群7名を対象とした。なお，測定上の問題より，血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は，NH 群4名，AH 群5名，RH 群4名，NO 群1名を対象とした。

2. 経口カルシウム負荷試験 (図1)

Ca 負荷試験の方法は，孫らの方法⁹⁾に準じて施行した。すなわち，検査前日3～7日間乳製品などの高カルシウム含有食の摂取を禁止，少なくとも12時間以上の絶食の後，9：00a.m. にカルシウム1g を乳酸カルシウムとして服用させた。7：00a.m.～1：00p.m. まで，2時間ごとに採尿と各中間時間の採血を3回ずつ施行し，採尿ごとに水300ml をのませた。NH 群，AH 群，RH 群は，図1に示した表に従い分類した。

3. PTH 負荷試験 (図2)

入院の上，Ellsworth-Howard 試験 (以下 E-H 試験)¹⁰⁾に準じて施行したが，検査前日は乳製品の摂取を禁止し，夕食 (6：00p.m.) 後は飲水のみとして，overnight-fasting の状態で施行した点で標準法と異

図1 経口カルシウム負荷試験の方法と高カルシウム尿症の分類

図2 h-PTH 負荷の方法

なる。7:00a.m.~1:00p.m.まで、1時間ごとに採尿と各中間時間の採血を行い、採尿ごとに水200mlを飲ませた。10:00a.m.に、ヒトPTH 100単位を生食5mlに溶解し5分かけて静注した。用いたヒトPTHは、東洋醸造社製の、ヒト副甲状腺ホルモンのN末端(1-34)ペプチド製剤(以下h-PTH)である。7:00a.m.~8:00a.m.までの尿をU1、以下順次U2からU6までとした。尿中Cr, Ca, Na, P, c-AMPは、U1~U6で測定した。血中Cr, c-AMPは採尿の各中間時間で測定した。腎原性c-AMP(以下N-c-AMP)は尿中c-AMP排泄量から血中c-AMPを差し引いて求めた。血中PはU3の中間時間で、血中c-AMPは、PTH負荷直前と負荷後0, 5, 10, 15, 20, 30, 60分で、血漿1,25(OH)₂Dは、PTH負荷直前と負荷後3, 6, 12, 24時間でそれぞれ測定した。

図3 尿中Ca排泄量の変動

血中、尿中CrはBrod and Sirot's法、尿中CaはEGTA滴定法、血中、尿中P、尿中Naはautoanalyzer、血中、尿中c-AMPはヤマサキットを用いてラジオイムノアッセイ法、血漿1,25(OH)₂Dはヤマサ製receptor cytosolを用いたradioreceptor assay法により測定した¹¹⁾。各尿中排泄量はGFR補正で比較検討した。

結果はmean±standard deviation (mean±SD)で表示し、Students's t testにて有意差検定をした。

結果

1. 尿中Ca排泄量(mg/dlGF)(図3)

1-a) h-PTH負荷前(U1~U13)

尿中Ca排泄量は、RH群で他の3群より有意に高値を示したが、NO, NH, AH群の間には有意差を認めなかった。

1-b) h-PTH負荷による変動

h-PTH負荷後1時間尿(U4)の尿中Ca排泄量は、負荷前(U3)に比べ、個々の症例で様々な変化を呈し、各群で一定の傾向を認めなかった。負荷後2時間尿(U5)の尿中Ca排泄量は、負荷前(U3)に比べ、全ての群で有意に低下した。各群間にはいずれも差を認めなかった。

2. 尿中Na排泄量(mEq/IGF)(図4)

2-a) h-PTH負荷前(U1~U3)

尿中Na排泄量は、各群間に有意差を認めなかった。

2-b) h-PTH負荷による変動

h-PTH負荷後1時間尿(U4)の尿中Na排泄量は、負荷前(U3)に比べ著明に上昇した。また、負荷後2時間尿(U5)では、U3に比べ全ての群で有意に減少した。各群間にはいずれも差を認めなかった。

3. 尿中Caと尿中Na排泄量の関係

3-a) h-PTH負荷前(U1~U3)(図5)

図4 尿中 Na 排泄量の変動

図5 h-PTH 負荷前 (U3) における尿中 Ca 排泄量と尿中 Na 排泄量の関係

尿中 Na 排泄量と Ca 排泄量は、AH 群の U2, U3 で有意に正の相関を示したが、他の 3 群では相関を認めなかった。図 5 には U3 での両者の関係を示した。

3-b) h-PTH 負荷による変動

h-PTH 負荷前後 1 時間尿の尿中 Ca 排泄量の増加率と Na 排泄量の増加率 $\{(U4-U3)/U3\}$ は、AH 群でのみ有意に正の相関を示し、他の群では相関はみられなかった (図 6)。負荷後 2 時間尿の増加率 $\{(U5-U3)/U3\}$ でみても、両者は AH 群でのみ有意に正の相関を示した。

4. 尿中 P 排泄量 (mg/dlGF)、血中 P (mg/dl)、%

図6 h-PTH 負荷後 1 時間尿での尿中 Ca と Na 排泄量の増加率 $\{(U4-U3)/U3\}$ の関係

図7 h-PTH 負荷前 (U3) における血中 P 値

TRP

4-1) h-PTH 負荷前 (U1~U3)

尿中 P 排泄量は各群間に有意差を認めなかった。U3 採取時における血中 P は AH 群、RH 群で NO 群に比べ有意に低値であった (図 7)。また、U3 における %TRP は RH 群で他群に比べ有意に低値を示したが、他の 3 群間に有意差を認めなかった (図 8)。%TRP と N-c-AMP の間には、各群とも有意の相関は示さなかった。

4-2) h-PTH 負荷による変動 (図 9)

h-PTH 負荷後 1 時間尿 (U4) の尿中 P 排泄量は、負荷前 (U3) に比べ著明に上昇した。負荷後 2 時間尿 (U5) では、RH 群の尿中 P 排泄量は他の 3 群より有意に高値を示した。また負荷前の %TRP と負荷後の尿中

図8 h-PTH 負荷前 (U3) における%TRP

図9 尿中 P 排泄量の変動

図10 h-PTH 負荷前 (U3) の%TRP と負荷後の尿中 P 排泄量の増加率の関係

図11 h-PTH 負荷前 (U3) における腎原性 c-AMP (N-c-AMP)

図12a 血中 c-AMP の変動

図12b 血中 c-AMP の最大値

P 排泄量の増加率 $\{(U4-U3)/U3\}$ は、NH 群と NO 群で有意の相関を示したが、AH 群、RH 群では明らかな相関を認めなかった (図10)。なお、負荷前の N-c-AMP と負荷後の尿中 P 排泄量の増加率の間には各群とも有意の相関を認めなかった。

5. 尿中 c-AMP 排泄量 (nmol/dlGF), 血中 c-AMP (pmol/ml), N-c-AMP (nmol/dl)

5-1) h-PTH 負荷前 (U1~U3)

尿中 c-AMP 排泄量は、各群間に有意差を認めなかった。N-c-AMP は、AH 群で他の 3 群より有意に低値を示した (図11) が、他の 3 群間には有意差を認めなかった。

図13a 尿中 c-AMP 排泄量の変動

図13b h-PTH 負荷後 1 時間尿 (U4) における尿中 c-AMP 排泄量

5-2) h-PTH 負荷による変動

5-2-a) 血中 c-AMP (図12a)

血中 c-AMP は、各群とも h-PTH 負荷後明らかに上昇し、5 分～10 分で最大値を示し、負荷後60分には負荷前の値まで低下した。血中 c-AMP の変動、最大値では各群間に差を認めなかった (図12b)。

5-2-b) 尿中 c-AMP (図13a)

尿中 c-AMP 排泄量は、各群とも h-PTH 負荷後 1 時間尿 (U4) で明らかに上昇した。NO 群と結石患者群には有意差を認めなかった。しかし、AH 群では、RH 群に比べ有意に低値を示した (図13b)。h-PTH 負荷前の N-c-AMP との負荷後の尿中 c-AMP 排泄量の間には有意の相関を認めなかった。

6. 血漿 1,25(OH)₂D (pg/ml)

6-1) h-PTH 負荷前 (U3) (図14a)

血漿 1,25(OH)₂D は、AH 群で他の群に比べ有意に高値を示した。

6-2) h-PTH 負荷による変動 (図14b)

h-PTH 負荷後、全例で上昇した。上昇程度、上昇時間については、明らかな傾向は見られなかった。

考 察

今回の h-PTH 負荷においては E-H 試験に準じたが、E-H 試験自体は、副甲状腺機能低下症での鑑別試

図14a h-PTH 負荷前 (U3) における血漿 1,25(OH)₂D 値

図14b 血漿 1,25(OH)₂D の変動

験としてわが国において広く用いられている。しかし、一般に行われている E-H 試験は、尿中 P 排泄量の変動に主眼を置いているので尿中 P 排泄量の変動の少ない 1:00p.m. に h-PTH を負荷してその反応性を検討している¹⁰⁾。今回は、尿中 Ca 排泄量の変動に主目的をおき、尿中 Ca 排泄量に与える食事の影響を出来るだけ少なくするために、over night fasting の状態で施行し、10:00a.m. に h-PTH を負荷して比較検討を加えた。

1. 尿中 Ca 排泄量

結石患者における PTH 負荷による尿中 Ca 排泄量の変動については報告が少なく、わずかに、Dunzen-dorfer 等¹²⁾が、PTE (Parathyroid Extract) 投与後、結石患者でも正常コントロールと同様に尿中 Ca 排泄量が上昇したと報告しているだけである。高 Ca 尿症の有無による反応性について比較検討した報告は検索した範囲ではみあたらなかった。

今回の検討では、h-PTH 負荷後 1 時間尿の尿中 Ca 排泄量は、各群とも明らかな傾向を認めなかった。一

方 PTH は Na 再吸収を抑制することが知られており¹³⁾、今回の検討で尿中 Na 排泄量が負荷後 1 時間尿で著明に増加したこと、PTH が Na 再吸収を抑制すること¹³⁾、Ca 再吸収の大部分が遠位尿細管以前の Na 再吸収に coupling して行われること¹³⁾を考慮すると、h-PTH 負荷後 1 時間尿の尿中 Ca 排泄量が一定の変動を示さなかった理由は次のように考えられる。h-PTH 負荷による近位尿細管での Na 再吸収抑制に伴い、同部位での Ca 再吸収が抑制され、遠位尿細管に達する尿中 Ca 量が増加した結果、h-PTH 直接作用による遠位尿細管での Ca 再吸収が相殺されたためであると考えられた。h-PTH 負荷後 1 時間尿 (U4) での尿中 Na 排泄量増加に比べ Ca 排泄量増加は明らかに少なく、このことは遠位尿細管での h-PTH による Ca 再吸収が行われたことを示唆していると考えられた。したがって、各群における遠位尿細管での Ca 再吸収機構には明らかな障害は無いと考えられた。

h-PTH 負荷後 2 時間尿での Ca 排泄量は負荷前に比べ低下したが、尿中 Na 排泄量も著明に低下した。この Na 排泄量の低下は、負荷後 1 時間尿での著明な排泄量の増加に引き続く rebound によるものと推測される。このことから、負荷後 2 時間尿の Ca 排泄量の低下は、h-PTH 負荷による直接的变化ではなく、近位尿細管での Na 再吸収亢進に伴う Ca 再吸収亢進の結果であると考えられた。以上のごとく PTH 負荷後の尿中 Ca 排泄量には尿中 Na 排泄量が大きく関与していることが示唆された。

2. 高 Ca 尿症の病態

正常者において、Na を負荷すると尿中 Ca 排泄量が増加することが知られているが¹⁴⁾、尿路結石患者における尿中 Ca と尿中 Na の関係については明らかでない。

Muldowney 等¹⁵⁾は、高 Ca 尿症の大きな原因は Na の過剰摂取であるとしているが、逆に Coe 等⁴⁾は、高 Ca 尿症の主因として尿中 Na の影響は少ないとしている。しかし、いずれの報告も AH 群、RH 群での違いについては検討していない。

今回の検討では、h-PTH 負荷前の尿中 Ca と Na 排泄量、および負荷後 1 時間尿、2 時間尿での両者の増加率をみると、ともに AH 群でのみ強い正の相関を示した。尿中 Na 排泄量では他の群と差を認めないことから、AH 群における尿中 Ca 排泄量は尿中 Na 排泄量に強く影響されていると考えられた。その原因としては次のように考えられた。AH 群では負荷前での

N-c-AMP が低値を示しており、副甲状腺機能が抑制されていると考えられる。したがって遠位尿細管での Ca 再吸収量が少なくなるため、近位尿細管における Na 再吸収抑制に伴う Ca 再吸収抑制の変化が強調されてくると考えられる。以上より、AH 群における高 Ca 尿症の一因として尿中 Na 排泄量の増加による二次的影響は無視できないものと考えられた。

RH 群では、他の群に比べ負荷前の尿中 Ca 排泄量が、尿中 Na 排泄量に関係なく高値を示し、RH 群における Ca 排泄量の増加は、Ca 漏出にあることが示唆された。また、既述したように遠位尿細管での Ca 再吸収機構に障害の無いことが示唆されることから、Ca 漏出の原因は Sakhaee 等¹⁶⁾が言うように近位尿細管にあると考えられた。この様に、空腹時における尿中 Ca 排泄量と尿中 Na 排泄量の関係をみると、AH 群では Muldowney 等の報告¹⁵⁾を、RH 群では Coe 等の報告⁴⁾を支持する結果が得られたことは興味深い。

次に尿中 P 排泄量について検討してみたい。まず、各群における負荷前の %TRP と N-c-AMP の間に相関関係を認めなかったことから、今回の測定範囲では、%TRP が必ずしも副甲状腺機能を反映していないことが示唆された。また、NO 群、NH 群において PTH 負荷後の尿中 P 排泄量の増加率と負荷前の %TRP と有意の相関を示したが、負荷前の N-c-AMP とは明らかな関係を認めなかった。したがって、h-PTH 負荷後の尿中 P 排泄量の増加率は負荷前の %TRP の値の影響が大きいと考えられる。しかし、AH 群、RH 群では、尿中 P 排泄量の増加率と %TRP の間に有意の相関を認めなかった。この結果は、NH 群で有意の相関を示したことを考慮すると、少なくとも結石による尿細管障害などの二次的影響によるものではなく、高 Ca 尿症における P の h-PTH 反応性に障害があるためと考えられた。

さらに各群についてみると、AH 群では、NO 群 NH 群に比べ basal period での血中 P が低値を、血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値を、N-c-AMP が低値を示した。これは、尿細管における P 漏出のために $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の活性化が亢進し、二次的に副甲状腺機能が抑制された結果であり、P の一次的な漏出を示唆するものと考えられた。

RH 群では、h-PTH 負荷前において %TRP が低値を示したが、一般に %TRP が低値を示す原因として副甲状腺機能の亢進あるいは尿細管の機能障害が考えられている¹⁶⁾。今回の検討では負荷前での N-c-AMP が

高値を示していないにもかかわらず、血中 P が低値であったことから尿細管機能障害によるものと考えられた。既述したように P の h-PTH 反応性に障害があることを考え合わせると、AH 群同様 RH 群においても P の漏出が存在すると考えられた。AH 群と異なり P の漏出があるにもかかわらず $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 活性化の亢進と副甲状腺機能の抑制を認めなかったのは、同時に Ca 漏出があるために副甲状腺機能が刺激され、結果的に副甲状腺機能の抑制がおきないと推測された。すなわち、RH 群の副甲状腺機能と $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の活性化は P 漏出と Ca 漏出のバランスにより決定されているものと考えられた。

以上をまとめると、高 Ca 尿症には一次的な P の漏出があり、これに様々な程度の Ca 漏出が加わることにより、AH 群から RH 群まで連続的な病態が存在すると考えられた。この仮説は、一般に AH 群と RH 群の間の尿中 Ca 排泄量、N-c-AMP 等に連続性が認められる事、経口 Ca 負荷試験で AH 群と RH 群の mixed type (空腹時尿中 Ca 排泄量、及び経口 Ca 負荷後の尿中 Ca 排泄量の増加がともに異常) が存在することを矛盾無く説明することができる。しかし、今回対象とした RH 群では負荷前での副甲状腺機能の亢進を認めず、Sakhaee 等¹⁶⁾の分類する FH 群 (Fasting hypercalciuria) に近い病態とも考えられ、明らかな副甲状腺機能の亢進を伴う RH 群についてはさらに検討が必要である。

NH 群では、h-PTH 負荷前の %TRP にばらつきが大きい、尿中 P 排泄量の変動、及び増加率等において明らかな障害を認めなかったことから、h-PTH に対する P の反応性に障害はないと考えられた。

3. 尿中 c-AMP 排泄量、血中 c-AMP、血漿 $1,25(\text{OH})_2$ の変動

既述したような各群での負荷前における副甲状腺機能状態の違いを考慮すると、尿中、血中 c-AMP、血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ に何等かの違いがあると予想された。しかし、h-PTH 負荷後の尿中 c-AMP 排泄量、血中 c-AMP は、負荷前の N-c-AMP、あるいは尿中 c-AMP 排泄量と有意の相関を認めず、今回の h-PTH 負荷の方法では、負荷前の副甲状腺機能と h-PTH 反応性の間には明らかな因果関係は見出だせなかった。その理由としては、各群における負荷前の副甲状腺機能が正常域にあったためと推測している。また、尿中 c-AMP 排泄量、血中 c-AMP、血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の変動では、NO 群を含めて各群に特徴的所見を認めず、各群での

h-PTH 反応性には明らかな障害はないことが示唆された。これらのことから、各群の副甲状腺機能は各病態に対して正常に反応していることが推測される。しかしながら、内分泌学的に明らかな異常のない症例、特に結石患者において c-AMP の変動から h-PTH 反応性をみた報告がないこと、さらに血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の h-PTH 反応性自体が未だ不明である事などから、これらの PTH 反応性に関しては今後の検討課題と思われる。また、今回の検討では NO 群の性、年齢のマッチングについては考慮しなかったため、性差、年齢差についてはなお検討する必要があるかもしれない。

結 語

Ca 含有結石患者を正常 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) に分類した後、ヒト副甲状腺ホルモン (h-PTH) を負荷し、その反応性から各群の病態について加えた。なお対照として正常者 (NO 群) にも同様の負荷試験を施行した。

(各物質の変動)

h-PTH 負荷後の尿中 Ca 排泄量は一定の傾向を認めず、尿中 Na 排泄量の変動による二次的な影響を受けると考えられた。尿中 P 排泄量は h-PTH 負荷後明らかに増加し、h-PTH 負荷前 (U3) の %TRP と負荷後 1 時間での尿中 P 排泄量の増加率 $\{(U4-U3)/U3\}$ は NO 群、NH 群で正の相関を示した。血中 c-AMP は h-PTH 負荷後 5~10 分で最大値に達し、血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ も負荷後上昇したが各群に違いを認めなかった。

(各群の検討)

1. NH 群では、h-PTH 負荷前後の尿中排泄量の変動は NO 群と明らかな違いがなく、h-PTH 反応性に異常を認めなかった。

2. AH 群では、尿中 Ca 排泄量の変動は尿中 Na 排泄量の影響を特に強く受け、高 Ca 尿症の一因として尿中 Na 排泄量による影響は無視できないと考えられた。また、h-PTH 負荷前 (U3) の %TRP と負荷後 1 時間尿の増加率 $\{(U4-U3)/U3\}$ では、NO 群、NH 群と異なり、高 Ca 尿症 (AH 群、RH 群) では明らかな関係を認めず、P の h-PTH 反応性に障害があると考えられた。血中 P が低値を示すこと、血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値を示すこと、N-c-AMP が低値を示すこと等から、一次的な P の漏出があると考えられた。

3. RH 群では、Na 排泄量に関係なく尿中 Ca 排泄量が高値を示し、Ca の漏出が示唆された。また、P の

h-PTH 反応性に障害があること、血中 P が低値で % TRP も低値を示すことから、AH 群同様の P の漏出が示唆された。しかし、AH 群と異なり、血漿 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が高値を示さず、N-c-AMP が低値を示さないことから、RH 群の副甲状腺機能と $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 活性化は P 漏出だけでなく Ca 漏出とのバランスにより決定されている可能性が考えられた。

4. 高 Ca 尿症の原因は一次的な P の漏出が根本であり、Ca の漏出の程度により AH 群から RH 群まで連続的な病態が存在していると考えられた。

文 献

- 1) Broadus, A.E., Dominguez, M. and Bartter, F. C.: Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria: Use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **47**, 751—760, 1973.
- 2) Annoym.: Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Lancet*, **I**, 1001—1002, 1984.
- 3) Evans, R.A., Hills, E., Wong, S.Y.P., Wyndham, L.E., Eade, Y. and Dunstan, C.R.: The pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: Evidence for hyperparathyroid hyperfunction. *Q.J. Med.*, **209**, 41—53, 1984.
- 4) Coe, F.L. and Parks, J.H.: Familial (Idiopathic) hypercalciuria in nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment. *Year Book Med. I.N.C.*, Chicago. London. Bocaration, 2nd. ed., p. 106—138, 1988.
- 5) Pak, C.Y.C., Chata, M., Lawrence, E.C. and Synder, W.: The hypercalciurias: Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J. Clin. Invest.*, **54**, 387—400, 1974.
- 6) Pak, C.Y.C., Britton, F., Peterson, R., Ward, D., Northcutt, C., Breslau, N.A., McGuire, J., Sakhaee, K., Bush, S., Nicari, M., Norman, D.A. and Peters, P.: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am. J. Med.*, **69**, 19—30, 1980.
- 7) Kaplan, R.A., Haussler, M.R., Deftos, L.J., Bone, H. and Pak, C.Y.C.: The role of 1α , 25 -dihydroxyvitamin D in the medication of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, **59**, 756—760, 1977.
- 8) Bordier, P., Psckewart, A., Gueris, J. and Rasmussen, H.: On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am. J. Med.*, **63**, 398—409, 1977.
- 9) 孫 孝義: 特発性高 Ca 尿症の病型分類と鑑別診断. *ホルモンと臨床*, **34**, 1003—1007, 1986.
- 10) 尾形悦郎, 藤田拓男, 古川洋太郎: ヒト PTH (1—34) による Ellsworth-Howard 試験の実施法と判定基準. *日内分泌会誌*, **60**, 971—984, 1984.
- 11) Mizunashi, K., Furukawa, Y., Sohn, H., Miura, R., Yumita, S. and Yoshinaga, K.: Heterogeneity of pseudohypoparathyroidism type I from the aspect of urinary excretion of calcium and serum levels of parathyroid hormone. *Calcif. Tissue Int.*, **46**, 227—232, 1990.
- 12) Dunzendorfer, U. and Knoner, M.: Effects of high level bovine parathyroid extracts on serum PTH, cAMP and urinary cAMP, Na, K and Uric acid in stone-forming patients. *Eur. Urol.*, **8**, 363—366, 1982.
- 13) Maxwell, M.H. and Kleeman, C.R., 編: 二価イオン恒常性維持機構—Ca, P, Mg ならびに骨の生理と代謝. *水電解質代謝の臨床*, p. 321—470, 中外医学社, 1984.
- 14) McCarron, D.A., Rankin, L.I., Bennett, W.M., Krutzik, S., McCutung, M.R. and Luft, F.C.: Urinary calcium excretion at extremes of sodium intake in normal men. *Am. J. Nephrol.*, **1**, 84—90, 1981.
- 15) Muldowney, F.P., Freaney, R. and Moloney, M. F.: Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrom. *Kid. Int.*, **22**, 292—296, 1982.
- 16) Sakhaee, K., Nicari, M.J., Brater, C. and Pak, C. Y.C.: Exaggerated natriuric and calciuric response to hydrochlorothiazide in renal hypercalciuria but not in absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **61**, 825—829, 1985.

(1992年1月9日受理)