実験的腎障害犬における副甲状腺機能について

東京大学医学部中尾内科 (指導 中尾喜久教授)

折 茂 肇

PARATHYROID FUNCTION IN DOGS WITH EXPERIMENTAL RENAL LESIONS

Hajime ORIMO

The Third Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, University of Tokyo

(Director: Prof. Kiku Nakao M.D)

概要 実験的腎障害が副甲状腺機能に及ぼす影響について犬を用いて検討した。副甲状腺機能検査法としては、**乳酸 Na** 負荷試験を用い、実験動物には両側腎摘犬、両側尿管結紮犬、酒石酸ソーダ投与による近位尿細管障害犬、および昇汞注入による遠位尿細管障害犬を用いた。その結果、酒石酸ソーダ投与による近位尿細管障害犬および腎摘犬においては**乳酸 Na** 点滴による低 **Ca** 血症からの回復が著しく速く、副甲状腺機能亢進を示唆し、一方昇汞注入による遠位尿細管障害犬および両側尿管結紮犬においては低 **Ca** 血症からの回復は正常犬とほぼ等しく、副甲状腺機能は正常と推定された。細尿管障害部位は組織学的ならびに機能的に **P S P** 排泄試験、濃縮試験、**pitressin** 試験を行ない推定した。従来慢性腎疾患にしばしば認められる副甲状腺肥大の原因としては、血清 **P** 上昇、血清 **Ca** 低下が想定されているが、われわれの実験では腎摘犬、酒石酸ソーダ注入による近位細尿管障害犬においては血清 **Ca** はともに正常であり、従来の説のみでは説明困難と考えられる。

I. 緒 言

腎と副甲状腺との関係は古くから注目されており、1905年McCallum¹⁾が慢性腎炎において副甲状腺の肥大と細胞分裂像の増加を認めて以来、数多くの研究者により、慢性腎疾患の際にしばしば副甲状腺機能亢進を来すことが確認されるに至った。しかるにその機序にかんしては、従来より高 **P** 血症乃至は低 **Ca** 血症による副甲状腺刺激説が有力ではあるが、詳細は未だに不明といわざるを得ない現状である。一方、最近ではRasmussenら²⁾により得られた精製副甲状腺ホルモンを用い、副甲状腺ホルモンの腎尿細管に対する作用が詳細に検討され、とくに尿細管レベルでの磷再吸

収、乃至は分泌をめぐって活発に議論が交されている。すなわち副甲状腺ホルモンの尿中磷排泄の機序をめぐって、近位尿細管磷再吸収抑制説と遠位尿細管磷分泌説とが対立しており、また臨床的には原発性副甲状腺機能亢進症の際の尿濃縮力障害が問題となつている。以上の如く副甲状腺ホルモンの腎に対する作用は詳細に検討されているが、逆に腎障害、とくに尿管障害の際の副甲状腺機能にかんしては極めて知見に乏しく、わずかに臨床的に腎性クル病として総括され特異な尿管機能異常を伴うPhosphate diabetes, Fanconi syndrome, renal tubular acidosisなどにおいて副甲状腺機能が問題とされているに過ぎない。著者はこの点に注目し、実験的腎障害における副甲状腺機能およびその機序について若干の検討を行なつた。

本論文の要旨は第11回内分泌学会東部会総会において発表した。

II. 実験方法および動物

体重 7.7~12.7kgの雌雄犬を一夜絶食後、つぎの6群に分け実験に用いた。麻酔はチオペンタールNaを用い、充分深く麻酔させた。

第1群 正常犬 6頭

第2群 甲状腺副甲状腺摘出犬 3頭

犬の副甲状腺は甲状腺組織の内部に包埋されるもの1個と、甲状腺から遊離して上極または下極に1個、両側で計4個見出されるが、これらを確認した後、甲状腺副甲状腺を摘出した。摘出は実験前24時間乃至72時間前に行なつた。

第3群 a) 両側腎摘出犬 6頭

b) 甲状腺副甲状腺摘出後両側腎摘出犬 3頭

腎摘は犬を側臥位に固定し、通常一側腎を摘出後、直ちに反対側に固定、対側腎を摘出した。摘出は実験直前乃至48時間前に行なつた。

第4群 両側尿管結紮犬 4頭

尿管結紮は犬を背臥位に固定後、膀胱上部にて腹部に正中切開を加え、両側尿管が膀胱に入る直前において結紮した。結紮は実験前24時間前に行なつた。

第5群 a) 酒石酸ソーダ投与による近位尿管障害犬 5頭

30%酒石酸ソーダ 5ml/kgを数カ所に皮下注射後、24~48時間絶食、脱水後実験に用いた。

b) 甲状腺副甲状腺摘出後、酒石酸ソーダ投与犬 3頭

第6群 昇汞注入による遠位尿管障害犬 3頭

0.05%HgCl₂液を150cmの高さに固定した点滴装置より両側尿管を経て逆行性に腎に5分間注入、生理食塩水にて洗滌後48乃至72時間後に実験に用いた³⁾。以上第4,5,6群においては実験終了後おのおの腎を摘出しホルマリン固定パラフィン包埋後アザン染色にて組織学的に障害部位の検索を行なつた。

副甲状腺機能検査法

副甲状腺機能検査法としては 蔞酸Na負荷試

験⁴⁾⁵⁾を用いた。すなわち蔞酸Na点滴前に採血後、直ちに生理食塩水に溶解した蔞酸Na 400mg/100ml溶液を40mg/kgの割合に15~20分間に点滴静注する。点滴直後および点滴直後より15分、30分、以後30分毎に3時間にわたって採血する。採血は全て股静脈より行なつた。血漿Ca定量はMunson-Iseri変法(EDTA滴定法⁶⁾)により行なつた。Ca 10mg/100mlを含む標準液10本の平均標準誤差は±0.05mgであつた。血清P定量はFiske & Subbarow法により行なつた。血漿Caレベルの回復を一つの曲線として表わす実験式を求めるために、時間(T)に10を加えた値と対応する各Ca値の常用対数値を求め、それぞれ x_i , y_i とする($x_i = \log_{10}(10 + T)$, $y_i = \log_{10}(Ca)$, $i = 0.1 \dots N$, $i=0$ 値は蔞酸Na点滴直後を示す)。 x_i , y_i の平方和(S_{xx} , S_{yy})および共変動(S_{xy})を計算する。

$$S_{xx} = \sum_0^N x_i^2 - \frac{\left(\sum_0^N x_i\right)^2}{N}$$

$$S_{yy} = \sum_0^N y_i^2 - \frac{\left(\sum_0^N y_i\right)^2}{N}$$

$$S_{xy} = \sum_0^N x_i y_i - \frac{\sum_0^N x_i \sum_0^N y_i}{N}$$

以上から直線回帰の平方和(S_R)と直線回帰からのへだたりの平方和(S_{DR})を次表の如く計算し、 S_R と直線回帰からのへだたりの不偏分散 V_{DR} の商 $F_0 = \frac{S_R}{V_{DR}}$ が自由度 $n_1 = 1$, $n_2 = N - 2$ の $F(0.05)$ より大きい場合、 x への y の回帰曲線の一次部分が有意であり、同時に $x \cdot y$ の相関係数 $\frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} S_{yy}}}$ が有意であることを示すこととなる。 $F_0 < F_{N-2}(0.05)$ の場合は血漿Caの対数値の変動が時間(T)に10を加えた値の対数値の変化に無関係であることを示す。直線が有意であることが示された場合には、最小自乗法により x への y の回帰曲線 $y = a + bx$ を計算する。

$$b = \frac{N \sum_0^N x_i y_i - \sum_0^N x_i \sum_0^N y_i}{N \sum_0^N x_i^2 - \left(\sum_0^N x_i\right)^2}$$

$$a = \frac{\sum_{i=0}^N y_i \sum_{i=0}^N x_i^2 - \sum_{i=0}^N x_i \sum_{i=0}^N x_i y_i}{N \sum_{i=0}^N x_i^2 - \left(\sum_{i=0}^N x_i \right)^2}$$

この実験式から期待回復時間“expected time of recovery”(ETR)(蔭酸Na点滴前の血漿Caレベルに回復するまでの時間)

$$ETR = \text{anti log} \left(\frac{y_p - a}{b} \right) - 10$$

($y_p = \log_{10}$ [点滴前Ca値])

を求めることができる。血漿Caは $[Ca] = 10_n (10 + T)^b$ という実験式に従って回復することになる。

要 因	平方和	自由度	不偏分散
直線回帰	S_R	1	$V_{DR} = \frac{S_{DR}}{N-2}$
直線回帰からのへだたり	S_{DR}	$N-2$	

腎機能検査

正常犬3例, 酒石酸ソーダ投与による近位尿細管障害犬3例, 昇汞注入による遠位尿細管障害犬3例につき, 近位尿細管機能としてPSP排泄試験を, 遠位尿細管機能として濃縮試験, pitressin試験を行なった。PSP排泄試験は以下の如く行なった。すなわち水200ccを経口負荷後, 利尿をつけるため5%ブドウ糖と生理食塩水との等量混合液を一定速度で点滴静注し, 尿量がほぼ一定

した時にphenolsulfophthalein 1 cc/10kg 静注, 15分, 30分, 1時間, 2時間にわたってカテーテル尿を採取し, そのおのおのにつき10%NaOHを加え最も強く発色させた後, 1000ccに稀釈し, 標準液と比色した。

濃縮試験はFishberg氏法に準じ一夜絶食後, 翌朝8時, 9時, 10時の3回カテーテル尿を採取し, おのおのにつき比重測定を行なった。pitressin試験は5%ブドウ糖と生理食塩水の等量混合液を一定速度で点滴, 尿量がほぼ一定した後, 15分間隔で2時間にわたって採尿, さらにpitressin 20単位(Park-Davis社製)を皮下注射し, 以後15分間隔で2時間採尿し, 尿量, 比重を測定した。

III. 結 果

正常犬6例の期待回復時間(ETR)の平均値と平均標準誤差は 4.9 ± 0.4 であり, 両側腎摘犬6例のETRの平均値は 2.4 ± 0.2 で腎摘犬において明らかに短縮を認め, 統計的に有意差がある。($P < 0.001$)(Table 1 aおよびb)。一方両側尿管結紮犬4例のETRは 4.5 ± 0.2 で正常犬との間に有意差を認めなかつた(Table 1 c)。酒石酸ソーダ皮下注による近位尿細管障害犬5例のETRの平均値は 2.7 ± 0.2 で, 正常犬に比し著明に短縮しているが($P < 0.001$), 他方昇汞注入による遠位尿細管障害犬3例のETR平均値は 5.8 ± 1.0 で, 正

Table 1-(1). 蔭酸 Na (40mg/kg) 点滴後の血漿 Ca (mg/100ml) の変動および期待回復時間(ETR)

Dog No.	Initial value	End of inf.	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	Fo	P	a	b	ETR
			Hr. after end of infusion											
a. 正 常 犬														
1	9.9	5.2	7.3	7.3	7.7	8.1	8.7	8.3	8.5	9.64	<0.025	-0.542	1.349	3.8
2	11.4	6.4	7.6	8.7	8.8	9.6	9.7	9.5	10.3	18.96	<0.005	-0.552	1.418	3.6
3	9.1	7.2	7.3	7.7	8.0	7.9	8.1	8.2	8.2	28.52	<0.005	0.384	0.483	5.5
4	10.6	8.0	8.4	9.1	8.7	9.0	9.0	9.1	9.6	13.80	<0.005	0.433	0.488	6.4
5	10.5	7.2	7.8	7.9	7.7	8.8	8.8	9.5	8.7	18.98	<0.010	3.586	0.837	5.0
6	10.1	6.1	6.6	7.3	7.4	7.8	8.1	8.4	8.3	39.66	<0.005	-0.290	1.104	4.9
Mean±SEM	10.3±0.3	6.7±0.3												4.9±0.4

Table 1-(2)

Dog No.	Initial value	End of inf.	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	F ₀	F	a	b	ETR
			Hr. after end of infusion											
b. 両側腎摘犬														
1	9.0	6.4	6.6	6.5	7.6	7.7	8.0	8.5	9.0	139.31	<0.005	-0.510	1.314	3.0
2	11.4	7.5	8.8	9.7	10.8	11.1	11.0	10.9	11.0	11.35	<0.025	-0.267	1.204	2.6
3	9.3	5.5	7.1	8.2	8.2	9.0	9.4	10.3	9.9	22.52	<0.005	-1.080	1.899	2.0
4	11.0	7.3	8.3	8.7	10.6	10.6	10.6	10.7	10.9	17.91	<0.005	-0.469	1.379	2.5
5	7.9	6.2	7.2	7.6	7.1	7.6	7.4	8.1	8.2	11.09	<0.025	0.927	0.737	2.3
6	11.6	8.3	9.8	10.6	12.3	11.9	12.1	12.0	12.1	10.07	<0.025	-0.179	1.161	1.8
Mean±SEM 10.0±0.6 6.9±0.4													2.4±0.2	
c. 両側尿管結紮犬														
1	12.3	8.3	9.4	9.7	10.2	10.1	10.3	10.6	11.0	22.19	<0.005	0.150	0.804	4.8
2	8.7	7.5	7.5	7.9	8.0	8.2	8.1	8.2	8.5	35.99	<0.005	0.456	0.424	3.9
3	9.2	7.1	7.1	7.9	8.0	8.7	8.6	7.9	8.4	6.95	<0.050	0.269	0.599	4.4
4	9.4	7.3	7.6	8.3	8.4	8.5	7.9	8.7	8.8	8.62	<0.050	0.350	0.534	4.7
Mean±SEM 9.9±0.8 7.6±0.3													4.5±0.2	

Table 1-(3)

Dog No.	Initial value	End of inf.	0.25	0.5	1.	1.5	2	2.5	3	F ₀	P	a	b	ETR
			Hr. after end of infusion											
d. 酒石酸ソーダ投与犬														
1	10.5	8.9	9.2	9.9	10.0	9.2	10.4	10.7	10.7	13.45	<0.025	0.334	0.627	2.5
2	10.1	7.8	8.9	9.0	9.1	9.6	9.5	9.4	9.9	12.99	<0.025	0.298	0.629	3.3
3	9.3	6.9	8.1	8.1	8.1	8.4	8.8	8.9	9.2	21.69	<0.01	0.570	0.818	3.0
4	9.2	8.6	8.8	8.7	8.7	9.1	9.6	9.2	9.0	5.99	<0.05	0.667	0.271	2.5
5	9.1	7.4	7.6	7.9	8.9	9.0	8.8	8.9	9.5	27.17	<0.005	2.237	0.860	2.3
Mean + SEM 9.6±0.3 7.9±0.4													2.7±0.2	
e. 昇汞注入犬														
1	13.2	9.7	10.9	10.7	10.9	11.1	11.1	11.6	11.9	19.30	<0.005	0.457	0.554	5.8
2	9.0	7.3	7.3	7.6	7.7	7.7	7.6	7.8	8.3	18.47	<0.005	0.496	0.369	7.5
3	10.9	5.0	6.8	8.3	8.3	8.5	8.8	8.5	8.9	7.09	<0.05	-0.698	1.508	4.1
Mean + SEM 11.0±1.2 7.3±1.0													5.8±1.0	

Table 1の注

血漿 Ca は $y=a+bx$ なる実験式に従い回復すると仮定する. $y=\log$ 〔血漿Ca値〕, $x=\log$ (時間+10) この直線の有意性を検定するため $F_0=\frac{R_R}{V_{DR}}$ を計算する.

$(S_R=\frac{(S_{xy})^2}{S_{xx}})$, $S_{DR}=S_{yy}-S_R$, $V_{DR}=\frac{S_{DR}}{N-2}$, S_{xx} , S_{yy} は各々 x, y の平方和を表わし S_{xy} は共変動, N はサンプル数を表わす.)

$F_0 < F'_{N-2} (0.05)$ の時にこの直線は有意となり, 期待回復時間 (ETR) は次式により計算される.

$$ETR = \text{anti log} \left(\frac{y_p - a}{b} \right) - 10, \quad (y_p = \text{血漿 Ca 点滴前値})$$

Table 2. 蔞酸Na(40mg/ 100ml) 点滴後の血漿 Ca (mg/ 100ml) の変動および期待回復時間 (ETR)

Dog No.	Initial value	End of inf.	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	Fo	P	a	b	ETR
			Hr. after end of infusion											
a. 甲状腺副甲状腺摘出犬														
1	11.0	7.5	7.9	7.5	7.6	8.2	8.3	8.9	8.4	16.40	< 0.01	0.326	0.549	10.0
2	5.9	4.0	4.2	4.0	3.6	4.2	4.1	4.3	4.1	0.66	> 0.20	-	-	-
3	6.4	5.1	4.9	5.2	5.3	5.9	5.2	5.5	5.1	0.78	> 0.20	-	-	-
Mean±SEM	7.8±1.6	5.5±1.0												
b. 甲状腺副甲状腺摘出+腎摘出犬														
1	7.8	5.2	5.7	5.2	5.5	5.2	5.5	5.6	4.2	1.57	> 0.20	-	-	-
2	5.2	3.9	4.7	5.1	4.7	4.7	4.8	4.7	4.7	0.86	> 0.20	-	-	-
3	5.3	4.7	4.7	4.7	4.7	4.8	4.8	4.8	4.7	1.76	> 0.20	-	-	-
Mean±SEM	6.1±0.8	4.6±0.4												
c. 甲状腺副甲状腺摘出+酒石酸ソーダ投与犬														
1	6.5	4.2	5.7	5.2	5.0	5.3	5.8	5.6	5.3	2.15	> 0.05	-	-	-
2	6.2	5.7	5.7	5.8	5.3	5.5	5.3	5.8	5.7	0.06	> 0.20	-	-	-
3	6.8	5.3	5.5	5.6	5.1	-	5.2	5.2	5.2	2.44	> 0.05	-	-	-
Mean±SEM	6.5±0.2	5.1±0.4												

常犬との間に有意差は認められなかった (Table 1 e).

甲状腺副甲状腺摘出犬3例中2例は血漿Caと時間に10を加えた値の対数値間に直線の有意性がなく, ETRの計算は不能であり, 直線の有意性を示した1例のETRは10.0と著しく延長していた (Table 2). 甲状腺副甲状腺摘出後, 両側腎摘乃至は酒石酸ソーダ投与犬おのおの3例では, 全例において直線の有意性がみられず, ETRの計算は不能であつた (Table 2).

腎機能検査の結果は正常犬3例においてはPSP排泄値15分値が平均21%, 2時間値66%, 濃縮力試験では尿最高比重1050, pitressinに対する反応は良好であつた. 酒石酸ソーダ投与犬3例ではPSP排泄試験のみ著明に障害されており, 濃縮力試験およびpitressin試験は正常範囲にあり, 一方昇汞注入犬ではPSP排泄試験はやゝ低下, 濃縮力試験およびpitressin試験は著明に低下していた (Table 3).

組織学的検索では酒石酸ソーダ投与犬においては近位尿管の硝子変性が

Table 3-(1). 実験的腎障害犬における尿管機能

	犬	正常犬		酒石酸ソーダ投与犬		昇汞注入犬	
		15分値	2時間値	15分値	2時間値	15分値	2時間値
PSP排泄試験	1	19%	68%	8%	27%	12%	56%
	2	23 "	62 "	10 "	34 "	6 "	52 "
	3	22 "	70 "	12 "	35 "	12 "	50 "
濃縮試験 (最高比重)	1	1063		1038		1024	
	2	1032		1040		1024	
	3	1055		1045		1014	

Table 3-(2). 実験的腎障害犬における尿管機能 (pitressin 試験)

		正常犬			酒石酸ソーダ投与犬			昇汞注入犬		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
		尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重	尿量 比重
Pitressin 20単位 筋注	1	220/1020	210/1020	21/1035	250/1010	380/1008	52/1016	120/1004	55/1016	34/1014
	2	182/1012	340/1010	23/1036	280/1009	350/1006	42/1018	130/1003	60/1011	80/1011
	3	260/1013	300/1008	26/1021	280/1009	260/1006	44/1018	150/1003	55/1010	50/1014
	4	352/1014	410/1008	36/1018	260/1007	300/1003	43/1018	140/1002	75/1008	40/1019
	5	342/1013	660/1008	47/1016	275/1009	200/1009	43/1018	160/1002	40/1009	40/1019
	6	300/1015	650/1008	48/1014	300/1007	160/1010	44/1018	150/1002	25/1012	42/1019
	7	320/1014	570/1009	49/1013	250/1009	140/1010	42/1018	180/1002	45/1012	44/1019
	8	220/1015	700/1008	48/1011	180/1009	130/1010	44/1016	210/1002	55/1009	54/1018
	1'	265/1016	74/1017	35/1012	20/1011	34/1021	21/1036	150/1003	55/1012	36/1016
	2'	200/1018	164/1017	23/1036	25/1011	50/1035	21/1034	180/1002	56/1016	52/1018
	3'	180/1020	214/1017	26/1043	30/1014	75/1020	20/1034	120/1002	45/1016	44/1015
	4'	220/1018	264/1020	25/1045	25/1015	66/1027	18/1034	110/1005	35/1016	50/1014
	5'	230/1018	212/1018	11/1045	25/1016	80/1017	16/1036	110/1005	42/1016	54/1012
	6'	112/1024	135/1016	08/1045	25/1016	76/1017	17/1036	130/1005	45/1016	50/1011
	7'	228/1018	270/1018	28/1045	24/1016	110/1017	18/1034	130/1005	38/1018	54/1017
	8'				186/1020	28/1045	44/1016	110/1016	20/1034	170/1005

尿量 cc/15min

Fig. 1. 酒石酸ソーダ投与犬では近位尿細管の硝子変性(図で左上)が著明に認められるが、糸球体、血管系および遠位尿細管には殆ど変化はない。

Fig. 2. 昇汞注入犬では遠位尿細管の軽度腫脹、輪郭の不明瞭化、管腔内出血(図で右下)が認められるが、近位尿細管、糸球体、血管系の変化は軽度である。

Fig. 3. 両側尿管結紮犬では近位、遠位尿細管の軽度拡張のみが認められる。

Table 4. 実験的腎障害犬における血清 Ca, P 値

	動物数	血清 Ca ($\text{mg}/100\text{ml} \pm \text{SE}$)	血清 P ($\text{mg}/100\text{ml} \pm \text{SE}$)
正常犬	6	10.3 ± 0.3	3.6 ± 0.2
腎摘犬 直後	6	10.0 ± 0.6	3.7 ± 0.1
酒石酸ソーダ投与犬 (24~48時間後)	5	9.6 ± 0.3	4.2 ± 0.2

* 注 腎摘犬においては腎摘直後の血清Pは正常であるが時間と共に上昇する傾向あり。

Fig. 4. 腎摘犬における血清Pの時間的変動

著明に認められるが、糸球体、血管系および遠位尿細管には殆ど変化がなかった (Fig. 1). 昇汞注入犬では、これに対し、遠位尿細管細胞の軽度腫脹、輪郭の不明瞭化、管腔内出血が認められ、近位尿細管、糸球体の変化は極く軽度であった (Fig. 2).

両側尿管結紮犬では近位、遠位尿細管の軽度拡張のみが認められた (Fig. 3).

血漿Ca値の変動は腎摘犬、酒石酸ソーダ投与犬、昇汞注入犬、尿管結紮犬のいずれにおいても殆ど認められなかった (Table 4, Fig. 4). 血清Pは腎摘犬では上昇が認められたが、酒石酸ソーダ投与犬では正常範囲にあつた。

IV. 考 察

副甲状腺の機能は血清Caを一定に保つことにあるが、また一方その機能調節は血清中Caイオンにより行なわれていると考えられている。しかし、その他の調節機構、例えば血清P、脳下垂体、性腺、副腎、腎、神経系の関与については、なお不明の点が多い。内科臨床の面では、副甲状腺と腎とは最も密接な関係を有し、慢性腎疾患の際の続

発性副甲状腺機能亢進症は古くから注目されており、また生理学的にも副甲状腺ホルモンの作用部位として腎が古くから研究対象となつている。まず副甲状腺ホルモンの腎に対する作用としては、尿中磷排泄増加が最も重要であり、その機序としては、近位尿細管での磷再吸収抑制および遠位尿細管からの磷排泄促進の二つが考えられている。かつては副甲状腺ホルモンのこの尿中磷排泄増加作用は、GFRの増大による間接作用と考えられたこともあつたが、Rasmussenら⁷⁾は彼らの精製副甲状腺ホルモンを犬の腎動脈に注入すると、注射した側の腎のみから磷排泄増加がみられ、その際GFR、RPFは変化しないことを見出し、副甲状腺ホルモンが直接腎に作用することを確認した。副甲状腺ホルモンの作用部位にかんしては、Nicholson⁸⁾は犬で昇汞注入により撰択的に遠位尿細管を障害すると、副甲状腺ホルモンを投与しても磷排泄は起こらないのに対し、一方酒石酸ソーダの腎動脈注入により近位尿細管障害を起こさせた際には、副甲状腺ホルモンの磷排泄作用には変化のみられない点から、副甲状腺ホルモンは遠位尿細管に作用し、その磷分泌を促進するものと結論した。しかし、Bartterら⁹⁾は近位尿細管における磷再吸収抑制説を主張し、未だに意見の一致をみるに至っていない。臨床的には慢性腎疾患の際の副甲状腺の変化が注目されており、Pappenheimer¹⁰⁾、Pollak¹¹⁾らにより詳細に研究されている。すなわちPappenheimerら¹⁰⁾は27例の腎疾患例において、個体の副甲状腺重量（通常4個の重量）が正常の117mgに比し177mgに増加し、重症例では244mgに達するものを認め、組織学的にも実質細胞の増加、脂肪、結合組織の減少、水様透明細胞の増加、好酸球の減少を認めた。Pollakら¹¹⁾は慢性腎疾患の約1/5に副甲状腺肥大を認めたと述べている。実験的にも慢性腎炎患者の血液、腎摘犬の血液が、ウサギの血清Caを上昇させることが報告されており、Highmanら¹²⁾は犬において片側腎半摘後、他側腎摘を行なうと、副甲状腺肥大を起こすと述べている。Talmageら¹³⁾は破骨細胞数を副甲状腺機能の指標とし、腎摘ラットでは破骨

細胞数が増加することから、腎摘により副甲状腺機能亢進を来たと考えた。Lehrら¹³⁾はラットに腎摘、あるいはスルフォンアミド投与により腎障害を惹起させると特異的な血管壊死を生ずるが、予め副甲状腺摘出を行なうとこれが完全に防止できることを報告しており、ある種の血管壊死の発生に腎と副甲状腺が重要な役割を演ずると考えた。Goldblattウサギでは特有な血管壊死の発生が認められるが、藤田ら¹⁵⁾は片側Goldblattウサギにおいて血中副甲状腺ホルモン様物質の増加を認めている。

以上の如く腎と副甲状腺にかんする研究は多方面から行なわれているが、尿細管障害の際の副甲状腺機能にかんしては極めて知見に乏しい現状である。従つて本研究においては副甲状腺機能の指標として蓆酸Na負荷試験を用い、撰択的尿細管障害犬における副甲状腺機能につき検討した。蓆酸Na負荷による低Ca血症からの血清Caの回復は、副甲状腺摘出犬では正常犬に比し著しく遅延し、StewartおよびBowen⁴⁾はこの方法が副甲状腺機能を表現し得ると考え、Coppら¹⁶⁾も蓆酸Naの代りにEDTAを用い同様の結果を報告している。犬においては副甲状腺摘出後、血清Caは5時間目に低下し始めるとされているが、Hastingsら¹⁷⁾によると、血中副甲状腺ホルモンは6時間後にはなお残つており、24時間後には消失するという。Coppら¹⁶⁾は副甲状腺摘出直後にEDTAを負荷した犬では、低Ca血症からの回復は遅延はするが軽度回復し、2週間前に副甲状腺を摘出し血清Caが6mg/100mlに低下した犬では、EDTA点滴後の低Ca血症は約6時間で点滴前のレベルに回復すると述べている。本実験では副甲状腺摘出後24時間から72時間に蓆酸Na負荷試験を行なつたが、全例とも血清Ca低下からの回復は著しく遅延し、1例のみ10.0時間後に回復したのみで、他ではすべて回復が認められなかつた。血清Caの回復に副甲状腺が関与していることは、森井⁵⁾が示した如く、副甲状腺摘出犬に蓆酸Na点滴直後Eli-Lilly社の“Parathyroid Injection”を1回静注すると投与量には平行して血清Ca回

復が促進されることから裏付けられる。腎摘および酒石酸ソーダ投与による近位尿細管障害犬では、蓼酸Na負荷による低Ca血症からの回復が促進しており、副甲状腺機能亢進を示唆するが、この原因としては腎摘、酒石酸ソーダ投与による血行動態の変化、尿中Ca排泄の変化なども考えられるが、予め副甲状腺摘出を行なうと低Ca血症からの回復が全然みられない点から、副甲状腺の存在が不可欠のものと考えられる。尿管結紮犬、昇汞注入による遠位尿細管障害犬では、低Ca血症からの回復は正常犬と変らず、副甲状腺機能は正常と考えられる。尿細管障害部位により副甲状腺機能にかゝる差のみられることは興味深く思われる。本研究に用いた撰択的尿細管障害法はNicholsonらの方法³⁾を改変したものであるが、その障害部位の決定は組織学的検索ならびに機能検査を併用して行なつた。すなわち酒石酸ソーダ投与犬では変性は主として近位尿細管に局限し、PSP排泄試験は著明に障害されているが、尿濃縮力、pitressin試験は正常であつた。一方、昇汞注入犬では、変性は主として遠位尿細管に局限しており、PSP試験は軽度障害、濃縮力試験、pitressin試験は著明に障害されていた。すなわち障害部位の決定において組織学的所見と機能検査の結果とがかなり良く一致したと考えられる。慢性腎疾患の際の副甲状腺機能亢進の機序としては、糸球体濾過値低下により血清Pが上昇し、その結果血清Caが低下、副甲状腺が刺激されると考えられているが、腎摘犬および酒石酸ソーダ投与による近位尿細管障害犬においては血清Caはともに正常値を示し、血清Pは腎摘犬では上昇するが、酒石酸ソーダ投与犬では殆ど不変であり、血清Ca、Pの変動のみで、これらにおける副甲状腺機能亢進を説明するのは困難と考えられる。Elliott, Freemanら¹⁸⁾はラットで腎摘後、血清Caの一時的上昇を認めたが、同時に血清クエン酸も上昇することから、血清クエン酸の上昇が腎摘後の高Ca血症の原因と考えた。Dentら¹⁹⁾は慢性腎疾患の際、血清P上昇の認められぬ例に

においても血清Ca低下を来たす例のあること、またかゝる例においてCaの腸管からの吸収障害が認められることから、腎障害の際にはVitamin Dに対する感受性が低下するのではないかと考えている。著者²⁰⁾はin vitroでラット腎切片が副甲状腺ホルモン活性を著明に減弱させることを見出し、以上の事実から正常腎は副甲状腺ホルモンを不活化するか、乃至はその作用を抑制する作用があるが、腎障害の際にはこれらの作用が失われるために副甲状腺機能亢進を来たすと考えているが、さらに詳細に検討を続ける予定である。

V. 結 論

1) 体重10kg前後の成犬に蓼酸Na負荷試験を行ない、血清Caの対数値と蓼酸Na負荷直後からの時間に10を加えた値の対数値間の直線性の有意を検定した後、最小二乗法により実験式を求め期待回復時間を計算した。

2) 甲状腺、副甲状腺摘出犬では期待回復時間は延長しているが、直線の有意性が認められなかつた。

3) 正常犬6例の期待回復時間は 4.9 ± 0.4 であつた。

4) 腎摘犬および酒石酸ソーダ投与による近位尿細管障害犬では全例において低Ca血症からの回復が速やかであり、期待回復時間はそれぞれ 2.4 ± 0.2 , 2.7 ± 0.2 で、副甲状腺機能亢進が示唆された。

5) 尿管結紮犬、昇汞注入による遠位尿細管障害犬では低Ca血症からの回復は正常で、期待回復時間はおのおの 4.5 ± 0.2 , 5.8 ± 1.0 で、副甲状腺機能は正常と考えられた。

6) 予め甲状腺副甲状腺摘出後、腎摘乃至は酒石酸ソーダ投与を行なうと、低Ca血症からの回復は認められず、直線の有意性がなかつた。

7) 酒石酸ソーダ投与犬では変性は主として近位尿細管に局限し、機能的にはPSP排泄試験が著明に障害され、尿濃縮力、vasopressin試験は正常であつた。一方昇汞注入犬では変性は主として遠位尿細管にみられ、PSP排泄試験は軽度に

障害され、尿濃縮力、vasopressin試験は著明に障害されていた。

8) 腎摘犬においては血清Caは正常、血清Pは上昇、酒石酸ソーダ投与犬では血清Ca、Pともに正常範囲であり、これらの際の副甲状腺機能亢進を血清Ca、Pの変動のみで説明するのは困難と考えられた。

文 献

- 1) McCallum, W.G.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 16: 87, 1905. —2) Rasmussen, H.: J. biol. Chem., 235: 3442, 1960. —3) Nicholson, T.F.: Canad. J. Biochem., 35: 641, 1957. —4) Stewart, G.S. and Bowen, H.F.: Endocrinology, 48: 568, 1951. —5) Morii, H., Fujita, T. and Okinaka, S.: Endocrinology, 72: 173, 1962. —6) Munson, P.L., Iseri, O.A., Kenny, A.D., Cohn, V. H. and Sheps, M.C.: J. dent. Res., 34: 714, 1955. —7) Pullman, T.N., Lavender, A.R., Aho, I. and Rasmussen, H.: Endocrinology, 67: 570, 1960. —8) Nicholson, T.F.: Canad. J. Biochem.

- 37: 113, 1959. —9) Bartter, F.C.: The Parathyroids, Thomas, Springfield, Ill., p 473, 1961. —10) Pappenheimer, A.M., and Wilens, S.L.: Amer. J. Path., 11: 73, 1935. —11) Pollak, V. E., Schneider, A.F., Freund, G. and Kark, R. M.: Arch. intern. Med., 103: 200, 1959. —12) Highman, W.J. Jr. and Hamilton, B.: Arch. Path., 26: 1029, 1938. —13) Talmage, R.V. and Toft, R.J.: The Parathyroids, Thomas, Springfield, Ill. p. 224, 1961. —14) Lehr, D.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 72: 901, 1959. —15) Fujita, T., Morii, H. and Okinaka, S.: Endocrinology, 70: 711, 1962. —16) Copp, D.H., Moghadam, H., Mensen, E.D. and McPherson, C.D.: The Parathyroids, Thomas, Springfield, Ill., p. 203, 1961. —17) Hastings, A.B. and Higgins, C.B.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 30: 48, 1933. —18) Elliott, J.R. and Freeman, S.: Endocrinology, 59: 181, 1956. —19) Dent, C.E., Harper, C.M. and Philipot, G.R.: Quart. J. Med. 30: 1, 1961. —20) 折茂肇, 藤田拓男, 森井浩世, 井林博, 中尾喜久: 第37回日本内分泌学会総会にて発表.