

副甲状腺の内分泌代謝に関する研究

I : cyclic AMP による尿路結石の形成実験

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

郡 健二郎・高田 昌彦・加藤 良成

片岡 喜代徳・井口 正典・栗田 孝

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

八 竹 直

STUDIES ON THE ENDOCRINOLOGICAL METABOLISM
OF PARATHYROIDI. THE PRODUCTION OF RENAL CALCINOSIS
BY CYCLIC AMP INJECTION IN RATKenjiro KOHRI, Masahiko TAKADA, Yoshinari KATO,
Kiyonori KATAOKA, Masanori IGUCHI and Takashi KURITA*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kurita)*

Sunao YACHIKU

*From the Department of Urology, Asahikawa Medical School**(Director: Prof. S. Yachiku)*

We found that a few patients with urolithiasis had normal parathyroid hormone levels but high cyclic AMP excretion. The purpose of this paper was to study the endocrinological mechanism.

Male rats were given intraperitoneally dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP), a derivative of cyclic AMP, per 100 gm of body weight for 50 days. Feed and water were supplied ad libitum.

Crystal formation or calcification in mainly the distal tubules and collecting system were found in 3 out of 10 rats, and renal calcium stones in 2 rats. The cyclic AMP of the renal parenchyma, especially the renal medulla, was elevated by more than 100 times after DBcAMP administration. Serum calcium levels, urinary calcium and phosphate excretion, and the adrenaline levels of the renal parenchyma were significantly increased. Serum parathyroid hormone was slightly enhanced, but vitamin D and the noradrenaline levels of the renal parenchyma were not changed.

Based on these findings, it is suspected that stone formation in rats injected DBcAMP occurs through the action of DBcAMP on the renal tubules to increase urinary calcium excretion and to make renal stones as a form of primary hyperparathyroidism.

Key words: Cyclic AMP, Urinary stone, Parathyroid hormone, Primary hyperparathyroidism

結石症の発生原因のひとつとして、カルシウム代謝異常があることを報告してきた。それらの研究過程において、従来の副甲状腺の内分泌代謝の概念では説明

がつかない、2つの新しい代謝機序を見出した。それらを本論文と次の論文とで報告する。

本研究を始めるに至ったきっかけは、カルシウム含

有結石患者のカルシウムならびに副甲状腺機能を調べていたところ、副甲状腺ホルモン値は正常であるが、その働きを伝達する物質 (second messenger) の cyclic AMP 値が高い症例が数例みられるようになったためである。この現象は、今までにわかっている副甲状腺の内分泌代謝機序では考えられないことである。

上記の結石患者の内分泌機序は Fig. 1 のごとく、副甲状腺機能は正常であるが、腎尿細管細胞に存在する副甲状腺ホルモンの膜レセプターがなんらかの原因で異常に亢進して働き、Fig. 2 に示すような原発性副甲状腺機能亢進症の内分泌代謝に似た機序で尿路結石が発生するものと考えた。そこで cyclic AMP の

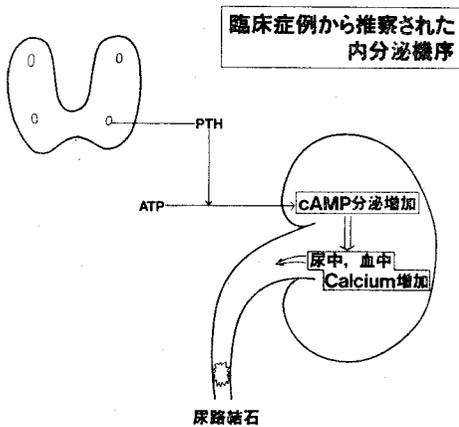


Fig. 1. Suspected endocrinological mechanism of the patients with normal parathyroid hormone levels but high cyclic AMP excretion.

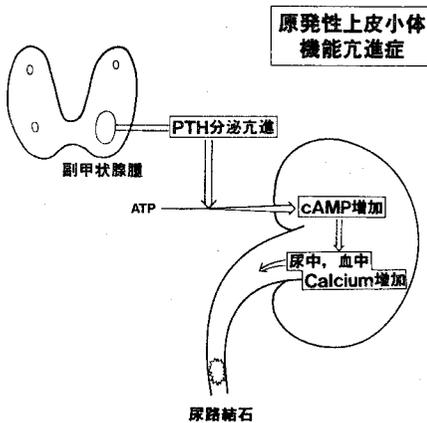


Fig. 2. Endocrinological mechanism of the patients with primary hyperparathyroidism.

誘導体である dibutyryl cyclic AMP を大量にラットに投与し、上記の結石患者のような内分泌機序と尿路結石を持つ実験動物モデルを作り、内分泌学的と組織学的見地から尿路結石の発生機序を考えるとともに、このような内分泌機序が原因で結石ができる可能性を報告する。

実験方法および対象

(1) 尿路結石の形成方法

5週齢のウィスター系雄ラット20匹を2群に分け、体重100 mg 当り5 mg または50 mg の dibutyryl cyclic AMP (以下 DBcAMP と略す) を約50日間連続腹腔内に投与した。飼育飼料はクレア製ラット固型飼料 CE-2 を用い、自由飲水とした。対照群として同条件の10匹を用いた。

(2) 生化学的・内分泌学的検討

投与後20日目と投与終了時の50日目に、代謝ケージにて採尿し、尿中のカルシウム (以下 Ca と略す)、磷 (以下 P と略す)、cAMP のそれぞれの排泄量を従来の方法で測定した¹⁾。

cAMP は多くの物質の second messenger で、種々の生体反応に関与している²⁾。このため、今回の cAMP による結石形成の原因が副甲状腺代謝以外の機序が関与している可能性があるため、結石と cAMP とのどちらにも関係深い物質の、DBcAMP 投与前後の変化を調べた。検査方法は、10週齢の雄ラットを用い、DBcAMP の投与前と投与後1時間目の下記物質について血清および腎 (皮質・髄質別) 組織内濃度を測定した。測定物質とその測定方法は、副甲状腺ホルモンを radioimmunoassay 法 (RIA 法) で、アドレナリンおよびノルアドレナリンを trihydroxy indole 法で、 $1-\alpha-25(\text{OH})$ ビタミン D を radioreceptor assay 法で測定した。

(3) 病理学的検討

病理学検討はおもに光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡、ならびにエネルギー分散型 X 線元素分析装置を用いておこなった。観察に用いた機種や試料の作成方法は観察目的により種々異なった。ここでは走査電顕の代表的な試料の作成を2, 3述べる。

DBcAMP 投与終了後に、ネブタール麻酔下にて左心室にカニューレーションをし、生理食塩水にて十分に灌流をし、ついでカコジル酸で緩衝した2%電顕用グルタルアルデヒド (pH 7.2) にて灌流固定した。固定された腎臓は摘出後、一部はカコジル酸緩衝液に一昼夜入れた後、一部はただちに約 $1 \times 1 \times 5$ mm 角に細切し、緩衝液で5分間、3回洗滌した。ついで1%

OsO (緩衝) に 2 時間固定し、緩衝液で 20 分間、3 回洗滌した後、順次高濃度のジメチルスルフォキシド (DMSO と略す) にて洗滌し、50% DMSO 内に一昼夜放置した。翌日凍結割断器にて割断し、蒸留水で 15 分間、4 回洗滌した。以上の操作はすべて 4°C の条件下でした。ついで 0.1% OsO にて 24 時間固定した。翌日 1% OsO に 1 時間固定した後、エタノール系列で脱水し、酢酸イソアミルに 15 分間添加後、臨界点乾燥法の操作の後、走査電顕にて観察した。

また腎臓内の Ca 分布を調べる目的では、水平の方法や凍結乾燥法³⁾により試料を作成した。これらの試料を作るさい、同部位の腎臓を顕用として H・E 染色と von Kossa 染色した。試料の観察は主として、日立 S-450、日立 8010 および堀場 EMAX 8700、EMAX 2200 を用いた。

結 果

(1) DBcAMP による尿路結石の形成結果

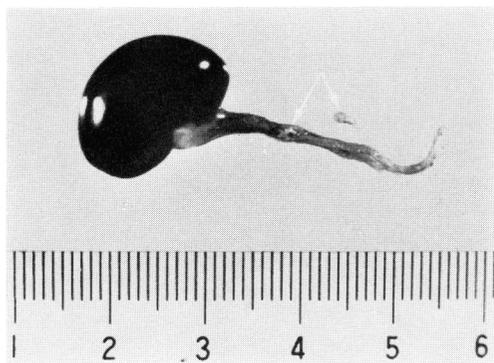


Fig. 3. Experimental urinary stone induced by dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) in the rats

DBcAMP を体重 100 g 当り 5 mg を投与した群では、50 日間連日投与中の死亡例はなかった。しかし尿路結石も肉眼的にあきらかなものは 1 例もなく、腎尿細管内に Ca のわずかな沈着物を 1 例に認めるにすぎなかった。いっぽう体重 100 g 当り 50 mg 投与群では、この量は DBcAMP の LD₅₀ 量に相当するため、投与後 1 週間前後から、後述する副作用や死亡例が増え、最終日まで投与できたのは 4 例のみであった。死亡例は剖検し、結石の有無を調べたところ投与後 20 日以内では 1 例もあきらかな結石はできていなかった。20 日以上投与しえた 7 例中 2 例に肉眼的にあきらかな腎または尿管結石を認め、うち 1 例は両側性であった (Fig. 3)。残り 3 例にも顕微鏡的には、腎髄質を中心に腎尿細管内の Ca 沈着がみられた。結石の赤外線分光分析の結果は蔞酸 Ca とリン酸 Ca との混合結石であった (Fig. 4)。

なお対照ラットに結石形成は 1 匹もみられなかった。また後述のごとく DBcAMP 投与ラットは高 Ca 尿症がみられたことから、これが結石形成の原因かと考え、7 匹のラットに炭酸カルシウムを混合させた飼料を摂取させ約 10 倍もの高 Ca 尿症ラットを作ったが、結石形成は 1 例もみられなかった。

DBcAMP 投与中の症状や副作用は①体重増加が鈍ったこと (20 日目には対照群の体重に比べ約 12% 減、50 日目には約 30% 減であった) ②体毛の光沢が落ち、ぼさばさになった。③ DBcAMP 投与直後の最高血圧は平均 120 mmHg から平均 40 mmHg と著明に低下し、④心拍数も約 350/分から約 150/分に低下し、⑤体動の鈍化または不動の状態が約 2 時間続いた。

(2) 病理学的検討の結果

肉眼的には、尿管結石を持つラットの 1 腎のみ水腎症であったが、他の腎臓では異常がなかった。

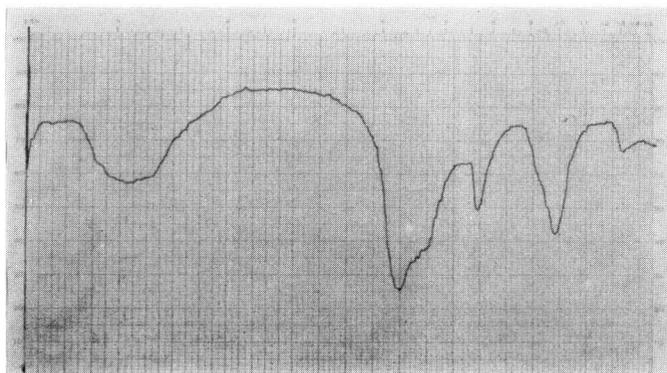


Fig. 4. Infrared spectroanalysis showing mixtures of calcium oxalate dihydrate and calcium phosphate

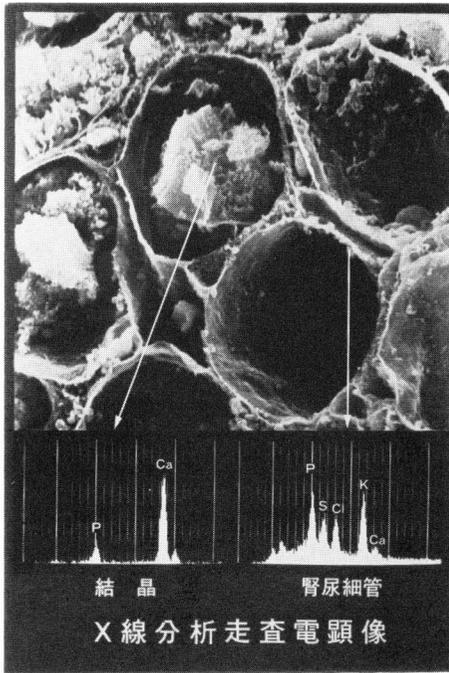


Fig. 5. X-ray energy spot pulse analysis shows that crystals (substances) in the distal tubules contain calcium and phosphate ($\times 1,000$)

顕像では、腎髄質の尿細管腔内に石灰化沈着物が多く、一部は皮質の尿細管腔内にもみられた。そこでそれらの部分を中心に走査電顕ならびにX線分析装置により観察した。それらの典型例は Fig. 5 のごとく、壊れた上皮の遠位尿細管ないしは集合管内に大小多数の結晶をみとめ、その主成分はCaとPであることがわかった。

(3) 生化学的内分泌学的検討の結果

上記のごとく、DBcAMP によると思われる結石形成の原因を確かめるため生化学的および内分泌学的検討をした。cAMP は前述のごとく副甲状腺ホルモンの他にも多くの物質の second messenger とされている。そこで尿路結石の発生原因に多少なりとも関係あると思われ、かつ cAMP とも関係あると報告されている物質について、DBcAMP 投与後の変化を調べた。

DBcAMP 投与後の1時間後の血清Ca値の変化は、投与前 9.5 ± 0.3 mg/dl から 10.4 ± 0.7 mg/dl (平均 \pm SD) と有意な上昇がみられ、いっぽう血清P値の変化は 4.4 ± 0.6 mg/dl から 3.0 ± 0.2 mg/dl (平均 \pm SD) と有意な低下がみられた (Fig. 6)。血清Caの上昇は副甲状腺摘除ラットでも、 6.0 ± 0.6 mg/dl か

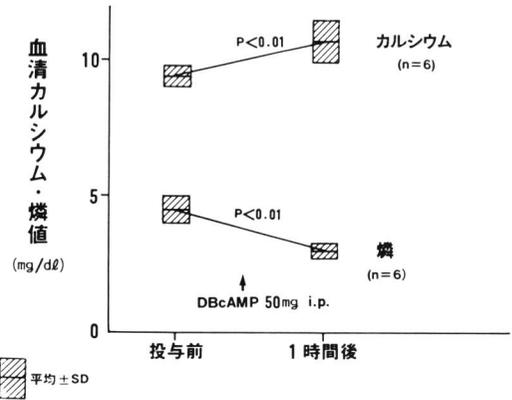


Fig. 6. Change of serum calcium and phosphate levels after DBcAMP

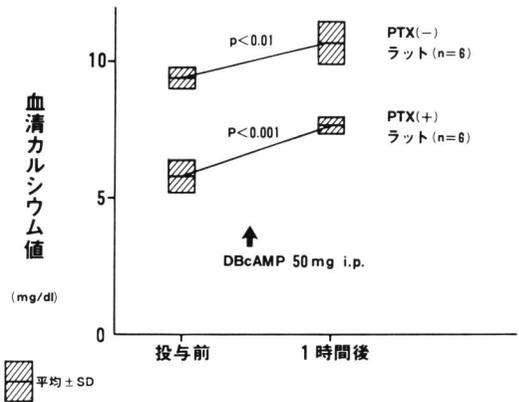


Fig. 7. Change of serum calcium levels after DBcAMP in the rats with and without parathyroidectomy

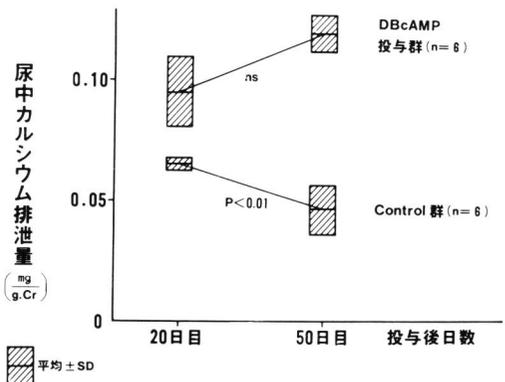


Fig. 8. Change of urinary calcium excretion after DBcAMP administration

ら 7.5 ± 0.2 mg/dl (平均 \pm SD) とみられた (Fig. 7).

尿中排泄物の経時的变化を調べるには尿量が少ないため経日的变化で調べた。また実験経過中に、ラットの体重増加がみられるため、クレアチン比で検討した。Ca の排泄量は、対照群では実験開始後50日目では20日目に比べて有意の低下をみたが ($P < 0.01$), DBcAMP 投与群 (5 mg 投与群 3 匹、50 mg 投与群 3 匹計 6 匹) では上昇傾向にあった (Fig. 8).

尿中 cAMP 排泄量は対照群では変化はなかったが、DBcAMP 投与群では、投与後20日目に比べ50日目には有意に上昇することがわかった ($P < 0.05$) (Fig. 9).

腎組織内の cAMP 濃度は対照群に比べ、腎皮質と腎髄質の両方ともに著明な増加を認めた。さらに腎髄質内の cAMP 濃度は腎皮質内の cAMP 濃度に比べ

高かった ($p < 0.01$) (Table 1).

DBcAMP 投与による血清副甲状腺ホルモンの変化の検討は7匹におこなった。投与前の 0.40 ± 0.13 ng/ml から投与後1時間目には 0.83 ± 0.52 ng/ml と増加をみたが、有意差はなかった。

Table 1. Cyclic AMP concentration of the renal cortex and medulla in the normal rats and the rats with dibutyryl cyclic AMP injection

腎組織内cAMP量 (n mol/g)		
Control群 (n=6)	皮質	1.0 ± 0.5
	髄質	0.9 ± 0.5
DBcAMP群 (n=6)	皮質	131.0 ± 49.1
	髄質	308.0 ± 181.5
(mean \pm SD)		

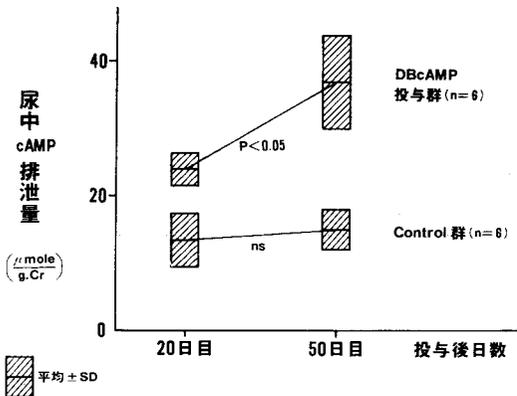


Fig. 9. Change of urinary cyclic AMP excretion after DBcAMP administration

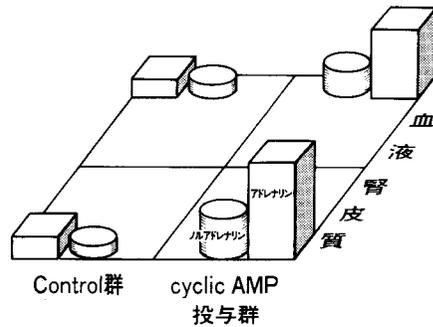


Fig. 10. Change of adrenaline and noradrenaline levels after DBcAMP administration

Table 2. Adrenaline and noradrenaline levels of renal parenchyma in the rats after dibutyryl cyclic AMP injection

§ アドレナリン

	腎皮質	腎髄質	血液
対照ラット (n=6)	2.64 ± 2.24 *	4.60 ± 1.79	0.52 ± 0.43
DBcAMP投与ラット (n=6)	9.19 ± 4.44	9.53 ± 4.61	2.88 ± 1.37
	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

* mean \pm SD . ng/g

§ ノルアドレナリン

	腎皮質	腎髄質	血液
対照ラット (n=6)	174.2 ± 25.1	114.8 ± 58.5	0.45 ± 0.12
DBcAMP投与ラット (n=6)	188.5 ± 46.0	85.3 ± 40.1	2.04 ± 1.88
	ns	ns	ns

* mean \pm SD . ng/g

アドレナリンとノルアドレナリンの変化を Table 2, Fig. 10 に示した. アドレナリンは腎皮質, 腎髄質, 血液のいずれにおいても有意な増加がみられた. (いずれも $p < 0.01$) ノルアドレナリンは血液で増加傾向にあったが, 腎組織内濃度には変化がなかった.

1- α -25(OH) ビタミンDについては, 対照ラット (N=6) のビタミンD濃度は 58.2 ± 7.2 pg/ml で, DBcAMP 投与ラット (N=6) の 652 ± 5.0 pg/ml との間に有意差を認めなかった.

考 察

尿路結石症の実験動物モデルをつくり, その発生機序を調べようとする研究は数多い. Ca 代謝に関係あるものとしては, 副甲状腺ホルモン^{4,5)} やビタミンD^{6,7)} を用いた実験がある. 他に 蔞酸塩投与⁷⁻⁹⁾, サルファ剤投与¹⁰⁾, マグネシウム欠乏食投与¹¹⁾ による結石のほか, 感染性結石や尿酸結石の実験動物モデルが作られている⁹⁾. また1984年の泌尿器科学会総会のシンポジウムの主題にも取り上げられている¹²⁾.

今回の研究は副甲状腺ホルモンの second messenger である cAMP により尿路結石をラットに作ったものである. この研究を始めるきっかけは, 先に述べたごとく臨床症例の中に, 現在までにわかっている副甲状腺の内分泌代謝では説明がつかない副甲状腺機能, すなわち副甲状腺ホルモン値は正常だが cAMP は異常に高いという症例がみられたためである. そこで cAMP を大量にラットに投与し, このような症例に似た内分泌代謝と, できればさらに尿路結石をもつ実験動物モデルを作り, その機序を解明できないものかと考えた.

cAMP の代りに, その誘導体である DBcAMP を使用した理由は, DBcAMP のほうが細胞膜の透過性が良く, 生物学的活性が高いためである¹³⁾. DBcAMP の作用が cAMP の作用と必ずしも一致しない点があるとの意見¹⁴⁾ もあるが, 大半の生物学的実験には DBcAMP が用いられているようである. DBcAMP の投与量を 5 mg または 50 mg/100 g 体重と決めた理由は, 大量に投与したかったことと, LD 量の報告が $34.5 \sim 114$ mg/100 g 体重^{15,16)} であったことによる. また投与期間を50日間とした理由は, 死亡例の剖検結果や投与期間中の軟性X線の結果, 30余日すぎから結石形成が確認し始めたからである.

DBcAMP を LD₅₀ 量に相当する 50 mg/100 g 体重投与したところ, 最終まで投与しえたのは4割で, その間にも種々の副作用がみられた. しかし, 10例中2例に肉眼的にあきらかな結石を, また3割に顕微鏡的に腎石灰化をみとめた. これらを走査電顕ならびにエネルギー分散型X線で観察したが, 前者を用いて腎結石の形成過程を調べた研究は江藤ら^{8,17)} (1976) により詳細になされており, 後者では Hienzsch ら¹⁸⁾ (1979) の研究がある. これらは蔞酸塩, グリオキシル酸またはビタミンDの投与による結石形成を観察したもののだが, 今回同様, 遠位尿管を中心結晶化をみたと報告している. なおラットの腎結石の自然発生症例は非常にまれとのことである¹⁹⁾.

DBcAMP により結石ができることがわかったが, その化学的・内分泌学的機序を確かめるため, cAMP に関係が深くかつ尿路結石にも関係があると思われる物質, すなわち副甲状腺ホルモン, ビタミンD, アドレナリン, ノルアドレナリン, Ca および P の cAMP

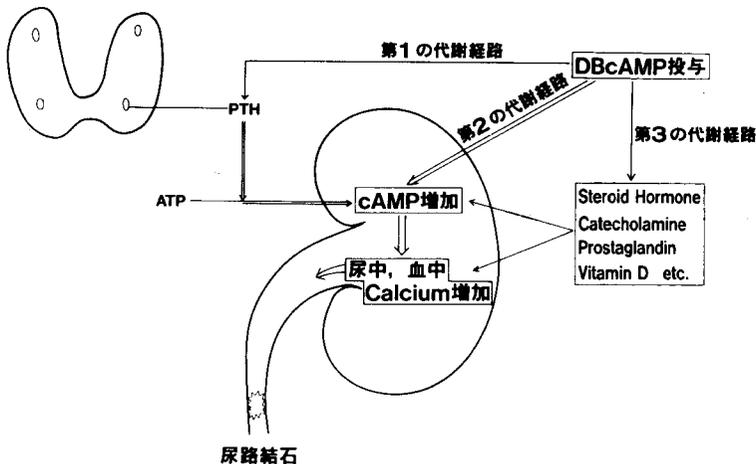


Fig. 11. Suspected endocrinological mechanisms of the rats with urinary stones induced by DBcAMP

投与前後の変化を調べた。その結果は副甲状腺ホルモン投与後とまったく同じ反応で^{20,21)}血清Caの上昇と血清Pの低下が一過性に著明にみられ、尿中排泄量はCa、Pともに漸増がみられた。またDBcAMP投与後の腎組織内のcAMP濃度は皮質・髄質共に著増がみられた。

最後に、以上の結果をもとに、投与したDBcAMPがいかなる経路で腎臓内へ取りこまれ、結石形成にかかわっているかを考察する。考えられる3つの代謝経路をFig. 11に示した。第1の代謝経路は、DBcAMPが副甲状腺ホルモンの分泌を刺激し、副甲状腺機能亢進症と似た症状(尿路結石)を呈するもので、第2は、投与したDBcAMPが直接腎臓内に取りこまれ、副甲状腺機能亢進症のように腎臓内のcAMPが増え、結石形成に作用する経路で、第3は、DBcAMPがステロイドホルモンやカテコールアミン、あるいはビタミンDなどの濃度を高め、これらが直接結石形成に関与する機序と、cAMPを介して作用する機序とが考えられる。これらの中でもっとも考えやすい機序は、今回の実験結果からみると、第2の機序である。しかし、腎臓内にとりこまれたDBcAMPが結石形成を生じる機序は、副甲状腺機能亢進症の機序に類似したものと考えられるが、それがいかなるものかは現在のところあきらかでない。ただし、高Ca尿症が原因のひとつかと考え、Ca剤を投与し正常ラットよりも約10倍もの高Ca尿症ラットをつくったが、1匹も結石形成はみられなかったことから、高Ca尿症だけが結石の成因ではない。いっぽう副甲状腺ホルモン投与による結石形成に際してはムコ多糖類の存在が重要との報告⁵⁾があることから、われわれも検討中だが²²⁾、DBcAMP投与ラットでは副甲状腺ホルモン投与ラットと同様にムコ多糖類が多いようで、さらに詳細に調べたい。これらの動物実験の結果を、冒頭に述べた特異な副甲状腺機能を持つ尿路結石患者の内分泌機能に当てはめてみると、副甲状腺ホルモンの分泌は正常だが、腎尿細管細胞に存在する副甲状腺ホルモンレセプターがなんらかの理由で異常に働き、cAMP濃度が増え副甲状腺機能亢進症のように尿路結石ができるものではないかと考えたい。

ま と め

1. 副甲状腺ホルモンは正常値であるが、そのsecond messengerであるcAMPが高値、という従来までの知識では説明しがたい副甲状腺機能を持つ尿路結石患者に遭遇した。そこで、このような内分泌代謝と、できればさらに尿路結石症を持つ、実験動物モ

デルを作り、その機序を解明しようとした。そこで雄ラット10匹にcAMPの誘導体であるDBcAMPを50 mg/100 g体重、50日間連続投与した。

2. その結果は副作用が強く、計画どおり投与できたのは4例のみであったが、途中の剖検例を含め肉眼的にあきらかな結石形成は2例に、顕微鏡下で認められる石灰沈着は3例にみられた。それを走査電顕・エネルギー分散型X線元素分析装置を中心に観察したところ、遠位尿細管に結晶化がみられた。結石の分析結果は蔞酸カルシウムとリン酸カルシウムとの混合結石であった。

3. 生化学・内分泌学的な検討結果は次のようであった。DBcAMPにより著明な増加をみたものは腎皮質および腎髄質内のcAMP濃度で、有意の増加をみたものは、経時的变化でみた血清Ca値と経日変化でみた尿中CaおよびP排泄量、ならびに腎組織内アドレナリンであった。また増加傾向にあるのは副甲状腺ホルモンで、ビタミンD、腎組織内のノルアドレナリンは変化がなかった。

4. 以上から、この実験モデルの代謝機構は、投与したDBcAMPが腎組織内にとりこまれ、なんらかの機序で尿路結石を作るものと思われた。これを前述の症例に当てはめると、腎尿細管細胞にある副甲状腺ホルモン膜レセプターが、なんらかの機序で一時的にせよ異常亢進をし、尿路結石を生じるものと推察された。ただし、これらの結石は必ずしも高Ca尿症や高Ca血症のCa代謝異常だけによるものではない事実として、正常ラットよりも約10倍もの高Ca尿症ラットを作成しても結石はできなかった。この点については、ムコ多糖類を中心に今後さらに検討したい。

稿を終えるにあたり、本研究の電顕観察を御指導いただいた東京医科歯科大学難治疾患研究所水平敏知教授、当大学ライフサイエンス研究所小宮久尚技師長、同東洋医学研究所勝城忠久先生、ならびに御協力いただいた当教室岡村美穂嬢、大野住嬢、伊東恭子嬢、宮崎靖子嬢に感謝いたします。

本論文の要旨は第33回泌尿器科中部連合総会(浜松)のシンポジウム「副甲状腺機能亢進症の外科」、第71回日本泌尿器科学総会(大阪)、および72回同総会(徳島)のシンポジウム「尿路結石発生機序に関して」において発表した。

本研究は文部省科学研究費、一般研究C56570556の補助を受けた。

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) 垣内史郎: サイクリック AMP 研究の進歩とその歴史. 日本医師会雑誌 **79**: 1110~1119, 1978
 - 3) 水平敏知・Russ JC.: 包埋切片法による生体内電解質代謝の研究. 分析電子顕微鏡-微小部X線分析の理論と生物医学的応用, 209~276. 日本メジカルセンター・出版部, 東京, 1978. および水平敏知からの私信
 - 4) Engel MB and Catchpole HR: Excretion of urinary mucoprotein following parathyroid extract in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **84**: 336~338, 1953
 - 5) Resnick MI, Oliver J and Drach GW: Intranephronic calculosis in the Brazilian Squirrel monkey. *Invest Urol* **15**: 297~298, 1978
 - 6) 安田利頭: 尿路結石形成に関する研究 第2編 実験編「ビタミン」D過剰症 (Hypervitaminosis D) における尿路結石形成について. 日泌尿会誌 **36**: 267~277, 1944
 - 7) 松尾光雄: 尿結石症の成因に関する研究 第1編 結石形成物質および薬剤投与による実験的尿路形成について. 泌尿紀要 **12**: 847~857, 1966
 - 8) 江藤耕作: 腎結石症の発生機転に関する電子顕微鏡学的研究. (特別講演) 日泌尿会誌 **67**: 692~696, 1976
 - 9) 竹内秀雄: 尿路結石症 (ラット). 疾患モデル動物ハンドブック. 川俣順一・松下宏, 第1版, 336-P 339, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1979
 - 10) 土屋文雄・大森清一: Sulfonamid 剤による尿路結石形成の実験的研究(1). 日泌尿会誌 **29**: 117~136, 1940
 - 11) Cowey CB, Knox D, Adron JW, George S and Pirie B: The production of renal calculosis by magnesium deficiency in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Br J Nutr* **38**: 127~135, 1977
 - 12) 第72回日本泌尿器科学会総会学術大会抄録集: シンポジウムII, 尿路結石発生機序に関して. 徳島, 1984
 - 13) 西塚泰美・杉野幸夫: cyclic AMP と dibutyryl cyclic AMP. cyclic AMP. —基礎と臨床—. 西塚泰美, 兼子俊男, 初版, 359~P 362, 中外医学社, 東京, 1977
 - 14) 岡 博・兼子俊男: cyclic AMP による代謝の調節 cyclic AMP —基礎と臨床—. 西塚泰美・兼子俊男, 初版, 109~113, 中外医学社, 東京, 1977
 - 15) 佐藤朝市: ヤマサ醬油社内研究 (私信)
 - 16) Watanabe M, Arikawa H and Kasuya Y: Acute toxicity of cyclic AMP in mice. *Jap J Pharmacol* **24**: 50, 1974
 - 17) 河田栄人・野田進士・江藤耕作: 尿酸塩結石発生過程に関する走査型電子顕微鏡学的研究. 日泌尿会誌 **67**: 822~838, 1976
 - 18) Hienzsch E, Hesse A, Bothor C, Berg W and Roth J: A contribution to the formation mechanism of calcium oxalate urinary calculi IV. Experimental investigation of the intrarenal crystallisation of calcium oxalate in rabbit. *Urol Res* **7**: 223~226, 1979
 - 19) 朱宮正剛: ラットの尿路結石に関するユーザー情報. *RTS* **14**: 83~86, 1978
 - 20) Knox FG, Preiss J, Kim JK and Dousa TP: Mechanism of resistance to the phosphaturic effect of the parathyroid hormone in the hamster. *J Clin Invest* **59**: 675~683, 1977
 - 21) Burnatowaska MA, Harris CA, Sutton RAL and Dirik JH: Effects of PTH and cAMP on renal handling of calcium, magnesium, and phosphate in the hamster. *Am J physiol* **233**: 514~518, 1977
 - 22) 加藤良成・佐々木正人・光林 茂・郡健二郎・栗田 孝・井口正典・片岡喜代徳: cyclic AMP による実験的尿路結石症と尿中酸性ムコ多糖体について. 第34回 泌尿器科中部連合総会抄録集, 大津. 1984

(1985年4月12日受付)