

氏 名	はま だ くに お 濱 田 邦 夫
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1769 号
学位授与の日付	平 成 14 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	サルコイドーシスにおけるカルシウム代謝異常に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 和 田 洋 已 教 授 清 野 裕 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

サルコイドーシス(サ症)は原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。その臨床的特徴のひとつにカルシウム(Ca)代謝異常がある。病変部の類上皮細胞肉芽腫内に1- α 水酸化酵素が発現, 基質依存性に産生された1, 25ビタミンD₃(1, 25-Dihydroxyvitamin D₃)が血液循環中に流入して相対的ビタミンD過剰状態となり, Ca代謝異常を惹き起こす。1, 25ビタミンD₃は, マクロファージの活性化, 類上皮細胞への分化, 肉芽腫形成とその維持に必須な要素と考えられ, 本症におけるビタミンD及びCa代謝異常は疾患活動性と密接に関連する。

本研究の目的はCa代謝異常という観点から本疾患を捉えることにより, 特に血清イオン化カルシウム濃度(sCa^{2+})に注目した。Ca制限食下(1日摂取量Ca500 mg およびリン1000 mg)の36症例(男15名, 女21名, 平均 48 ± 15 歳)を対象とした研究では, 高Ca血症(アルブミン補正值 > 2.54 mmol/L)は2名(5.6%), 高 Ca^{2+} 血症($sCa^{2+} > 1.26$ mmol/L)は10名(27.8%), 高Ca尿症は12名(33.3%)に認められ, 何らかのCa代謝異常が16名(44.4%)に認められた。 sCa^{2+} は従来の疾患活動性の指標である血清アンギオテンシン転換酵素活性(sACE)および血清1, 25ビタミンD濃度($s1, 25VD_3$)と有意な正相関を示した($r=0.517$ 及び 0.554 , いずれも $p<0.001$)。また, sCa^{2+} を指標として, 疾患活動性指標である肺外病変および高Ca尿症に関する判別分析では, 肺外病変に関してはカットオフ値を1.23 mmol/Lとして感受性50%, 特異性100%, 高Ca尿症に関しては1.24 mmol/Lをカットオフ値として感受性75%, 特異性83%を示した(主論文1)。

さらに症例数を追加し, サ症50名(男23名, 女27名, 平均 47 ± 15 歳)について, 腎機能とCa代謝異常との関連を検討した。クレアチニークリアランスはZ値に変換して検討された。Z値-2以下の重度の腎機能低下症例は7名(14%)に認められ, 対照群(他疾患197名)と比較して有意に頻度が高かった($p<0.001$)。回帰分析で最も腎機能低下に寄与する因子は sCa^{2+} であり, 相関分析においても sCa^{2+} がZ値と最も強い相関を示した($r=-0.574$, $p<0.0001$)。Z値-1以下に関する判別分析では, $sCa^{2+} 1.30$ mmol/Lをカットオフ値として感受性69%, 特異性89%であった(主論文3)。

骨塩量に関する研究は33症例(男15名, 平均 40 ± 12 歳, 女18名, 平均 51 ± 11 歳)を対象に行った。女性症例群においてのみ骨塩量(Z値)は $s1, 25VD_3$ と sCa^{2+} にそれぞれ有意な逆相関を示し($r=-0.635$, $p<0.01$ 及び $r=-0.482$, $p<0.05$), $s1, 25VD_3$ は血清オステオカルシン濃度と正相関を示した($r=0.658$, $p<0.01$)。男性症例群および男女対照群では有意な相関は認められなかった。このことから, 疾患活動性の高い女性症例では, $s1, 25VD_3$ の上昇に伴い高骨回転型骨粗鬆症傾向を示すと考えられた。健常者とは異なり, $s1, 25VD_3$ および sCa^{2+} 高値が, 逆に骨塩量低下を示唆するという本疾患の特異な臨床像が明らかにされた。

以上の臨床研究から, サ症はCa代謝異常合併頻度の高い特異な疾患であり, とくに sCa^{2+} が疾患活動性, 腎機能, 骨塩量などの評価に有用な指標であることが示された。

論文審査の結果の要旨

サルコイドーシスは原因不明の炎症性肉芽腫性疾患であり病変は全身に起こりうる。カルシウム (Ca) 代謝異常はその臨床的特徴のひとつであり、病変に関連して起こる相対的ビタミン D 過剰がその原因である。1, 25-2 水酸化ビタミン D₃ はマクロファージの活性化、類上皮細胞への分化、肉芽腫形成とその維持に必須であり、腎における調整とは無関係に肉芽腫病変内で基質依存性に産生されている。従って、本症における Ca 代謝異常は疾患活動性と密接に関連する。

本研究では Ca 代謝異常とくに血清イオン化 Ca 濃度 (sCa^{2+}) に注目し、 sCa^{2+} を指標とした高 Ca 血症の頻度、 sCa^{2+} の疾患活動性指標としての有用性、Ca 代謝異常と腎機能および骨塩量との関連を検討した。

これらの検討から、サルコイドーシス症例において sCa^{2+} は Ca 代謝異常の直接的指標であることに加え、疾患活動性指標としても有用であること、肺外病変や高カルシウム尿症の有無の判別に有用な指標であること、また、サルコイドーシスでは腎機能低下症例が有意に多く、 sCa^{2+} が強く関連してその有用な指標となること、疾患活動性の高い女性症例では Ca 代謝異常に伴う骨塩量低下が認められることなどが示された。これらの検討は sCa^{2+} を指標にサルコイドーシスの病態を捉えた点で、また Ca 代謝異常と腎機能の関連について系統的検討を加えた点でユニークである。

以上の研究は、サルコイドーシスにおけるカルシウム代謝異常の解明に貢献し、同疾患の病態研究および治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年11月15日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。