

原発性副甲状腺機能亢進症ならびに特発性高カルシウム尿症にみられる高カルシウム尿症の成因，ことにカルシウム調節ホルモンの働きについて

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

川 村 寿 一
岡 田 裕 作
吉 田 修

京都大学医学部放射線・核医学教室（主任：鳥塚莞爾教授）

土 光 茂 治・福 永 仁 夫
山 本 逸 雄・滋 野 長 平
森 田 陸 司・鳥 塚 莞 爾

CALCIUM REGULATING HORMONES IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA

Juichi KAWAMURA, Yusaku OKADA, Osamu YOSHIDA,
Shigeharu DOKOH*, Masao FUKUNAGA*, Ithuo YAMAMOTO*,
Tyohai SHIGENO*, Rikushi MORITA* and Kenji TORIZUKA*

From the Departments of Urology and Nuclear Medicine,
Faculty of Medicine, Kyoto University*

Calcium regulation hormones, parathyroid hormone (PTH), 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) and calcitonin (CT) were measured and calcium and phosphate metabolism investigated in primary hyperparathyroidism (PHP, $n=15$), normocalcemic idiopathic hypercalciuria (IHC, $n=12$) and related metabolic disorders of calcium, and pathogenesis of hypercalciuria was discussed. Calcium-47 dynamic study using whole body counter consisting of intestinal absorption and body retention rates of calcium was also applied in those patients.

1. Elevations of serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and urinary calcium excretion were seen as a common feature between PHP and IHC and increased intestinal calcium absorption and decreased serum phosphorus as a similar directional change.

2. Biochemical differences were seen between adenoma and hyperplasia in PHP. In hyperplasia, while serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ increased significantly, serum phosphate and urinary excretion of calcium increased and PTH decreased, but these were not significant changes. In adenoma, alkaline phosphatase significantly increased.

3. In PHP, excessive production of PTH stimulates production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in the kidney, which enhances intestinal absorption of calcium. Hypophosphatemia had no effects on serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and urinary excretion of calcium.

4. In IHC, although the subgroup, either absorptive or reabsorptive, should be classified, elevation of serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ was a characteristic feature, which enhanced intestinal absorption of calcium, resulting in increased urinary excretion of calcium. However, increased levels of $1,25$

(OH) $_2$ D $_3$ did not parallel the amount of intestinal absorption. Since there was a good correlation between serum 1,25(OH) $_2$ D $_3$ and phosphorus or urinary excretion of calcium and serum phosphorus, hypophosphatemia is a factor which stimulates the production of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in the kidney. PTH levels were within normal limits.

5. Serum CT levels were normal in those patients in spite of alterations of PTH and 1,25(OH) $_2$ D $_3$.

6. Except that elevations of serum calcium and PTH were seen in PHP, the level of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in the hyperplasia group of PHP was similar to that in IHC. Levels of serum phosphorus and the amount of urinary calcium excretion in hyperplasia group showed a similar directional changes to those in IHC. It is suggested that an intermediate form possibly exists between reabsorption type in IHC and hyperplasia in PHP.

1. はじめに

近年, radioimmunoassay によって各種ホルモンの測定が容易になってくるとともに, カルシウム・リン酸代謝に関係する副甲状腺ホルモン (PTH) やカルシトニン (CT) の測定がルーチンの臨床検査の一環としてなされるようになり, 副甲状腺疾患に代表されるカルシウム代謝異常疾患への診断に役立ってきた。また, 生体内における vitamin D 代謝経路の解明や合成活性型 vitamin D (1 α (OH)D $_3$) の臨床応用などから, 腎で生成される 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH) $_2$ D $_3$) の働きが注目され, 血中 PTH, カルシウム (Ca), リン酸 (P) レベルとの相互関係から, 本ホルモンが生体内で Ca 代謝や調節に PTH とともに中心的な役割をはたしていることが明らかにされてきた。

尿路結石症の成因に関して, 従来から内分泌学的立場から, 原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism, PHP) が代表的なものとしてとりあげられ, 血中や尿中の Ca, P 動きは PTH を中心に論じられてきた。しかし, 新たに Ca 調節ホルモンとしての 1,25(OH) $_2$ D $_3$ の登場により, PTH と 1,25(OH) $_2$ D $_3$ を中心とした Ca, P 代謝異常が新たな病態像として脚光をあびるようになる。また, 従来から, Ca 代謝異常の観点からの尿路結石の成因のひとつとして, 特発性カルシウム尿症がいわれてきたが, 最近の諸家の成績から, この腎由来の活性型 vitamin D の 1,25(OH) $_2$ D $_3$ が腸管からの Ca 吸収に関係して, その病態の中心になっていることも明らかにされてきた¹⁻⁴⁾。

本論文においては, 副甲状腺摘出術がなされた結石型の原発性副甲状腺機能亢進症 (PHP) と PTH 正常, 高 Ca 血症を認めない高カルシウム尿症 (以下, 単に高 Ca 尿症) を対象にして, Ca 調節ホルモンである

PTH, CT, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (vit D $_3$) を測定し, Ca, P 代謝面からそれらの成因につながる高 Ca 尿状態を検討したところ, 興味ある知見をえたので報告する。

2. 対象ならびに方法

対象症例として, 1970~1979年までに京大泌尿器科に入院し, 副甲状腺機能亢進症の診断にて手術を施行した15症例ならびに外来にて観察中かあるいは手術の目的で入院した尿路結石症から, PHP は否定された高 Ca 尿症 (普通食にて尿中 Ca 排泄量が 300 mg/day 以上) の12症例をえらんで, これらを data base にした。さらに, PTH と vit D $_3$ の測定値として, 骨型副甲状腺機能亢進症 (n=5), 他院より測定依頼された血清 (n=3), 副甲状腺摘出後症例の血清 (n=3), 悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症 (n=3), 腎移植後の高 Ca 血症 (n=1) をつけ加えた。また 45 Ca 動態試験を施行したのは, 副甲状腺機能亢進症5例, 高 Ca 尿症7例, 高 Ca 尿症を認めない両腎結石3例, その他高 Ca 血症 (悪性腫瘍, 腎移植の各1例) の2例であった。

副甲状腺機能亢進症については, その摘出副甲状腺組織像に従って, 腺腫 (n=7) と過形成 (n=8) の2群に分け, 摘出組織重量, 血清 Ca, P, 尿中 Ca 排泄量, % TRP, PTH, vit D $_3$, CT, alkaline phosphatase の検査項目を比較した。なお, PTH, vit D $_3$, CT の3種類の測定ができたのは最近の3年間の症例に限られた。入院症例については原則として Ca 制限食 (1日 Ca 500 mg, P 1000 mg 含有食) の摂取下において諸検査がなされた。高 Ca 血症を認めない高 Ca 尿症 (n=12) については, 入院した8症例以外の4例では外来レベルで Ca 製品摂取制限の指導下にてこれらの測定を行なった。

45 Ca 動態試験 (45 Ca 腸管吸収試験, 45 Ca 全身残留試験) においては Ca 制限食を施行7日前から投与

Table 1.

Summary of clinical features of patients with hypercalciuria (Means $\pm$ S.D.)

	Serum calcium (mg/100 ml)	Serum phosphorus (mg/100 ml)	Urinary excretion of calcium (mg/100 ml GFR/day)	Serum i-PTH (ng/ml)	Serum 1,25 (OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	Serum calcitonin (ng/ml)	Alkaline phosphatase (mU/ml)
Primary hyperparathyroidism with renal stones							
I. Adenoma (n = 7)	12.6 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 0.4	248.3 $\pm$ 84.3	1.61 $\pm$ 1.21	28.8 $\pm$ 9.9	0.030 $\pm$ 0.010	150.4 $\pm$ 41.1
II. Hyperplasia (n = 8)	12.2 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 0.5	297.3 $\pm$ 149.8	1.48 $\pm$ 0.68	52.6 $\pm$ 12.4	0.040 $\pm$ 0.010	109.9 $\pm$ 46.5
III. Hypercalciuria with renal stones (n = 12)	9.5 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.3	382.8 $\pm$ 110.2	0.22 $\pm$ 0.08	51.1 $\pm$ 13.0	0.040 $\pm$ 0.020	68.5 $\pm$ 15.9
Significance of values between groups							
I - II	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	p < 0.05	N. S.	p < 0.05
I - III	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.01	N. S.	p < 0.001
II - III	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.01	p < 0.001	N. S.	N. S.	p < 0.01

N.S. : not significant

し、検査終了までつづけた。

これらの検査項目の間で、相関関係を検討したのは1) PTH と vit D₃, 2) vit D₃ と血中 P あるいは尿中 Ca 排泄量, 3) 尿中 Ca 排泄量と血中 P, 4) PTH と血中 P, 5) 腸管 Ca 吸収率と vit D₃, 6) 尿中 Ca 排泄量と腸管 Ca 吸収率あるいは Ca 体内残留率, であった。

血中ならびに尿中 Ca は原子吸光装置により、P は Fiske & Subba Row 法⁵⁾ により測定した。尿中 Ca 排泄量は1日の排泄量として算出し、さらにクレアチニン・クリアランス (GFR) を求めて、100 ml GFR 当りに換算して表示した。正常範囲は血中 Ca 8.5~10.5 mg/100 ml, 血中 P 2.5~4.5 ng/100 ml, 尿中 Ca 排泄量は 80~250 mg/100 ml GFR/day であった。

PTH は C 末端を測定する栄研 RIA Kit⁶⁾ により、CT は第1ラジオアイソトープ社の RIA Kit⁷⁾ により測定した。正常値は PTH <0.5 ng/ml, CT 0.025~0.090 ng/ml であった。

1,25(OH)₂D₃ は土光らの competitive protein binding assay⁸⁾ により測定し、正常値は 8~30 pg/ml の範囲に分布した。

⁴⁷Ca 動態試験: ⁴⁷Ca を静脈内と経口性に別々に投与して human counter (whole body counter) により全身的に測定する山本ら⁹⁾ の方法によった。これによって腸管からの ⁴⁷Ca 吸収率を求めるとともに ⁴⁷Ca の体内残留率 (⁴⁷Ca の骨への取込み率) を求めることができる。対照として成人男子12例について求めた正常値は、腸管吸収率20~40%, 体内残留率70~80% であった。

得られた値について、疾患群間での有意差検定には paired もしくは unpaired student 't' test を用いた。また、相関関係における諸係数は least squares 法により求めた。

3. 成 績

PHP にみられる副甲状腺の組織形態の違い (腺腫、過形成) により臨床検査成績に違いがみられるかどうか、比較検討した (Table 1, I ならびに II)。

摘出組織の重量としては腺腫の方が大きく、血清 Ca 値の増加、P の減少には両群で差はなかった。尿中 Ca 排泄量の増加については過形成で多い傾向がみられたが、腺腫に比べて有意差は認められなかった。また、% TRP の減少、iPTH の増加にはともに両群で差はなく、CT は正常範囲であった。注目されるのは vitD₃ レベルの上昇で、これは過形成に著明で、

腺腫でも平均すると正常上限以上に分布していた。血清 alkaline phosphatase は腺腫でより高値を示し、過形成でも増加していた。

Table 1, III には高 Ca 尿症患者の成績を掲げた。血清 Ca, P は正常範囲にあり、尿中 Ca 排泄量は平

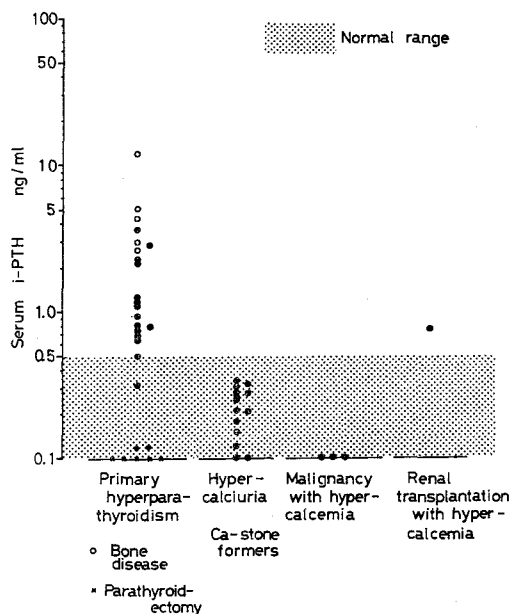


Fig. 1. Serum PTH levels in patients with metabolic disorders of calcium.

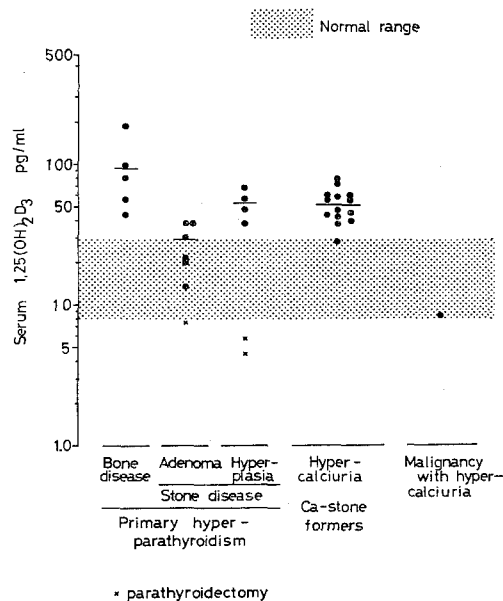


Fig. 2. Serum 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25 (OH)₂D₃) levels in patients with metabolic disorders of calcium.

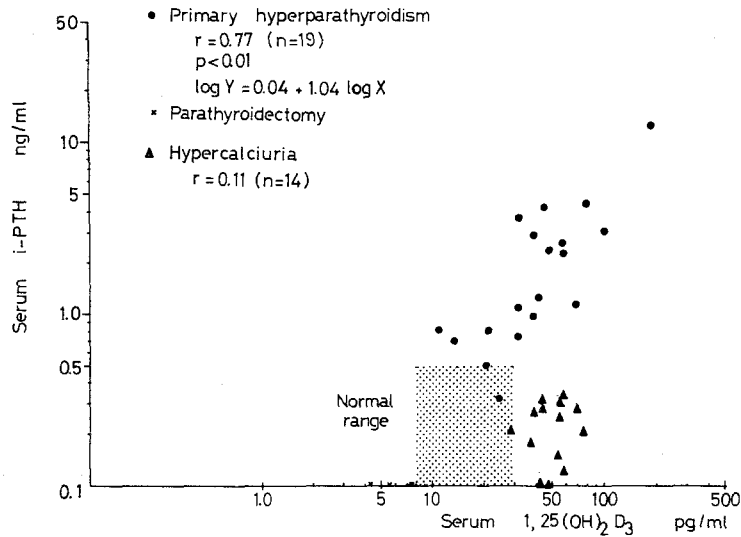


Fig. 3. Relationship between serum PTH and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in PHP and hypercalciurias.

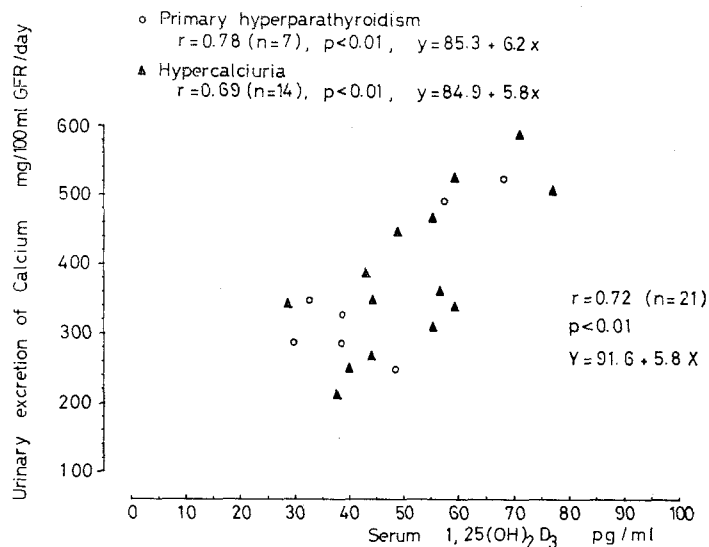


Fig. 4. Relationship between urinary excretion of calcium and serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

均 $382.8 \text{ mg}/100 \text{ ml GFR}/\text{day}$ であったが、2 症例において、ホルモン測定に近い検査日の値としてはやや低目であった。iPTH、CT は正常範囲であったが、先の PHP の場合と同様、vit D_3 は全例において高値を示した。alkaline phosphatase は 1 例において、軽度増加がみられたが、まず正常であった。

以上のごとく、PHP における腺腫と過形成、さらに高 Ca 尿症の 3 群間で、血清 Ca と iPTH を除いて、他の検査項目ではそれらの値が腺腫→過形成→高 Ca 尿症へと、高低いずれにしても、移行していった

いることに気がつく。ことに、vit D_3 レベルは PHP 過形成と高 Ca 尿症で同程度に上昇していた。

つぎに、PTH と vit D_3 をとりあげて、他の Ca 代謝異常疾患を若干例加えて、Fig. 1, 2 に図示した。いずれも対数目盛でプロットしてある。PHP でも結石型に比べて骨型では PTH, vit D_3 ともに高値をとっている。先に述べたごとく、PHP の腺腫、過形成そして高 Ca 尿症では vit D_3 レベルの上昇を認めたが、副甲状腺摘出後、1 か月以内の vit D_3 は正常以下の低値を示していた。悪性腫瘍の末期で、高 Ca 血症を

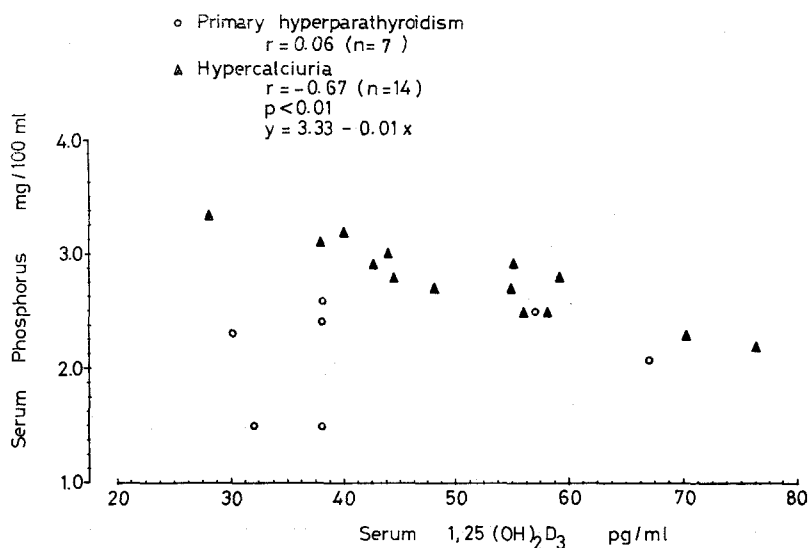
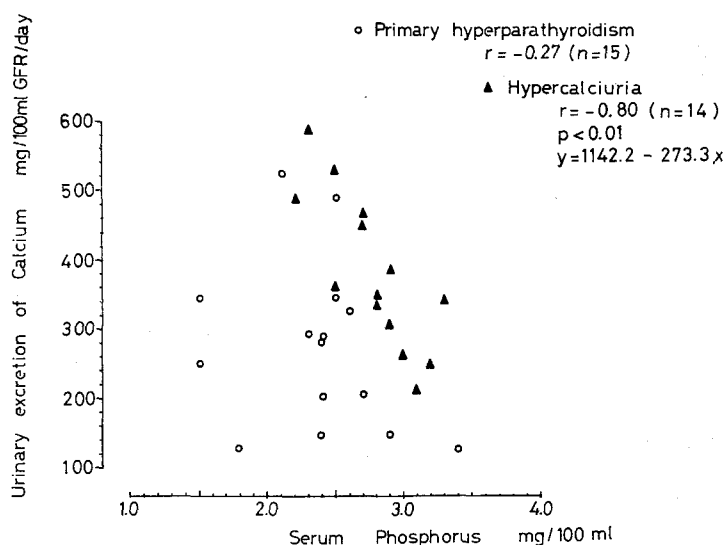
Fig. 5. Relationship between serum phosphorus and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Fig. 6. Relationship between serum phosphorus and urinary excretion of calcium.

示した腎細胞癌2例、膀胱癌1例において、PTHは測定感度以下の低値を示し、vit D₃の測定ができた腎細胞癌の1例では正常下限であった。腎移植後5年になる高Ca血症を呈している1症例ではPTHレベルは高く、いわゆる tertiary hyperparathyroidism の状態が想定された。

つぎに、これら PTH と vit D₃ の間にみられる関係を検討したところ、Fig. 3 に示すごとく、PHP では両ホルモン間に $r=0.77$ の正の相関が認められたが、高Ca尿症では認められなかった。また、Fig. 4

に掲げたごとく、PHP、高Ca尿症ともに vit D₃ レベルの上昇に平行して1日Ca排泄量の増加がみられ、両者間に正の相関関係が認められた。血清P値と vit D₃ 値 (Fig. 5); 血清P値と1日Ca排泄量 (Fig. 6) の関係をみてみると、高Ca尿症群においてのみ、これらの値の間に一定の関係がみられ、低P血症の症例ほど vit D₃ レベルが上昇し、尿中Ca排泄量は増加した。

なお、PTH (対数目盛) と血清Pとの関係は Fig. 7 にみる如く、全体としては負の相関が認められるが、

PHP, 高 Ca 血症それぞれにみても、有意な関係はみられなかった。

つぎに、 ^{47}Ca 動態テストの成績を示す (Fig. 8, 9). 腸管からの Ca 吸収は PHP で亢進しており (平均 52.1%), 高 Ca 血症では 7 例中 5 例に正常範囲を上まわっていた。高 Ca 血症を認めない腎結石患者や高 Ca 血症、高 Ca 血症を示した腎移植症例では正常であった。高 Ca 血症を示した悪性腫瘍患者では CT 投

与を中止して本テストを施行したが、Ca の腸管吸収は低下していた。一方、骨への取込みについては、PHP では 1 例を除き亢進しており (平均 83.7%), 高 Ca 血症など結石群ではおおむね正常であったが、2 症例で低値 (62.4, 61.7%) を示した。腎移植例では正常、悪性腫瘍例ではやや低値をとった。

この腸管 Ca 吸収率と vit D₃ レベルとの関係をみると、Fig. 10 に示すごとく、PHP では $r=0.83$ の正の、高 Ca 血症では $r=-0.87$ の負の相関関係がみられた。Fig. 11 は Ca 腸管吸収率と尿中 Ca 排泄量との関係をみたものであるが、これら Ca 代謝障害例では $r=0.66$ の正の相関関係が存在し、腸管からの Ca 吸収が増すと、尿中 Ca 排泄も増すことが示された。一方、骨への取込み率と尿中 Ca 排泄量の関係をみると、Fig. 12 のごとく、あまり一定の関係がみられず、PHP のみとりあげると $r=-0.85$ の負の相関関係が認められた。

以上、PHP と高 Ca 血症を中心に Ca, P 代謝に関係する内分泌学的、生化学的な事柄を検討してきたが、両疾患群での成績に関する類似性を少し模式的に図示し、まとめた (Table 2). PTH は増加と正常の相反する変化を示し、vit D₃ は両群とともに増加し、血中 Ca は増加と正常の逆方向の変化を示した。血中 P は程度の差はあるが両群で低下し、尿中 Ca 排

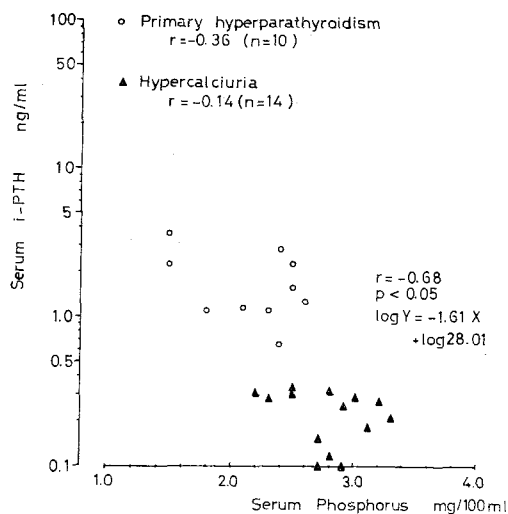


Fig. 7. Relationship between serum PTH and phosphorus.

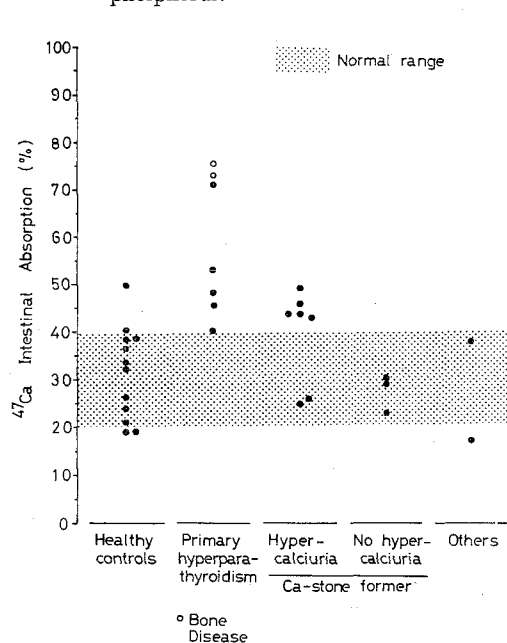


Fig. 8. Intestinal absorption study of ^{47}Ca in healthy controls and patients with metabolic disorders of calcium.

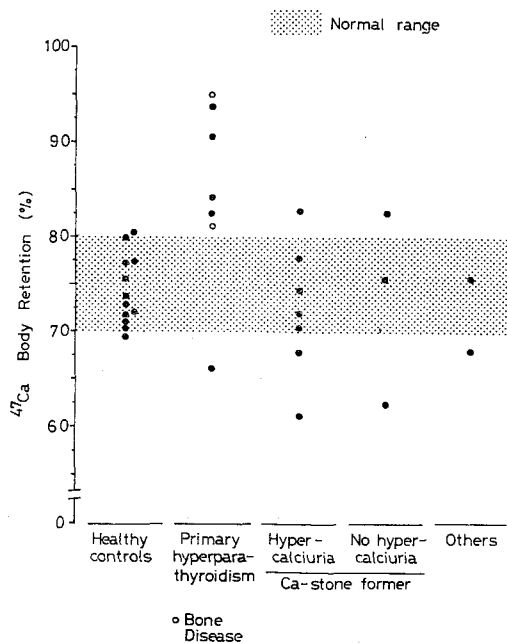


Fig. 9. Body retention study of ^{47}Ca in healthy controls and patients with metabolic disorders of calcium.

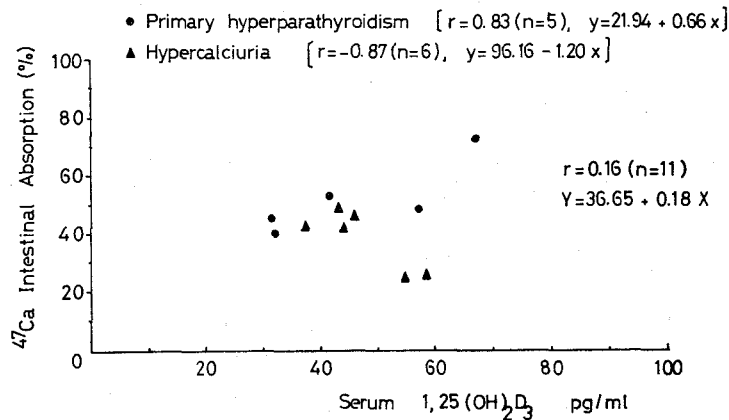


Fig. 10. Relationship between intestinal calcium absorption and serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ level in PHP and hypercalciurias.

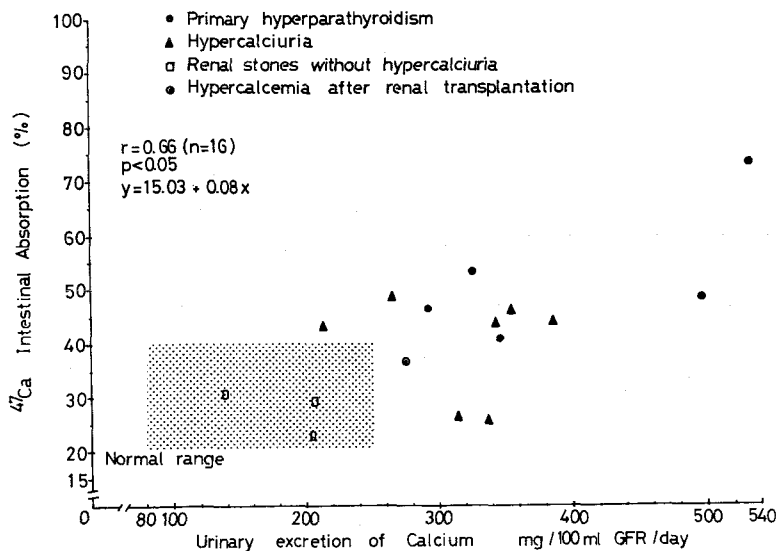


Fig. 11. Relationship between intestinal calcium excretion in patients with metabolic disorders of calcium.

泄量はともに増加し、腸管で Ca の吸収は両群で亢進しているが、PHP でより著明であった。

4. 考 察

本邦における腎結石の約80%は Ca 含有結石であり¹⁰⁾、尿中 Ca 排泄の増加はその成因を考える上で大切である。この尿中 Ca 排泄量は食事性 Ca 量によって左右されることが多いゆえに食生活の違いや人種差などで変ってくる。したがって、尿中 Ca 排泄量の万国共通の正常値というものは定めにくい。しかし、経口摂取される Ca 量を一定にした時の尿中排泄量を基準にして、Ca 代謝異常を論ずることが必要である

う。本論文では、入院患者だけでなく外来通院症例をも対象に加えたので、尿中 Ca 排泄量の点では足並みがそろっていないくらいはあるが、これからは Ca 制限食（例えば Ca 500 mg P 1000 mg）を投与した時の採血、採尿の成績を論ずるようにしたい。もっとも、Broadus & Thier¹¹⁾ は 400 mg の低 Ca 条件下では正常と overlap してくる高 Ca 尿症群があるので、普通食での 1000 mg Ca 摂取下での尿中 Ca 排泄量を重視している。

さて、高 Ca 尿症をきたす病態にはいろいろなものがあるが、Ca を主成分とした結石を作る疾患群として「resorptive」「absorptive」「reabsorptive」の3型

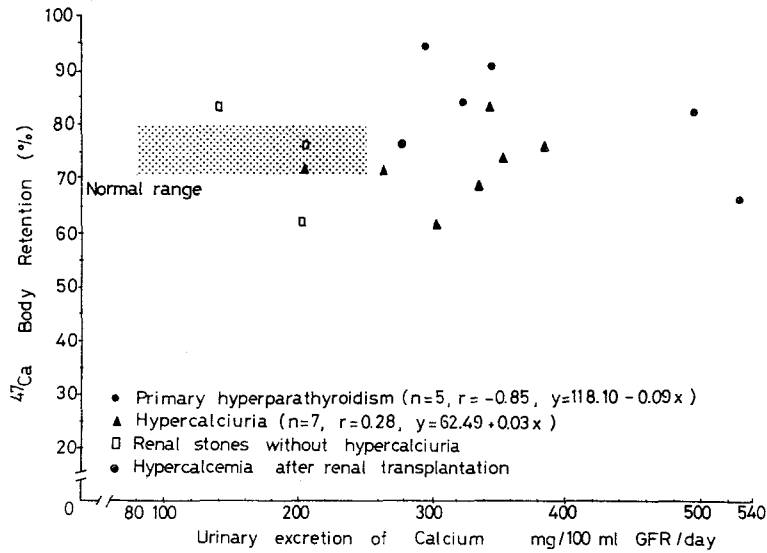


Fig. 12. Relationship between body retention of calcium and urinary calcium excretion in patients with metabolic disorders of calcium.

Table 2.

COMPARISON OF HORMONAL AND BIOCHEMICAL FEATURES BETWEEN
PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND HYPERCALCIURIA

	Primary hyperparathyroidism	Hypercalciuria	Between two groups
Serum i-PTH	↑	→ ~ ↓	x
Serum 1,25(OH) ₂ D ₃	↑	↑	o
Serum Calcium	↑	→	x
Serum Phosphorus	↓	→ ~ ↓	Δ
Urinary Calcium Excretion	↑	↑	o
⁴⁷ Ca Intestinal absorption	↑	↑ ~ →	Δ

↑=high, ↓=low, →=normal

o = similar results
x = opposite direction
Δ = same direction

が区別されている。「resorptive」タイプの代表は PHP であり、後二者は idiopathic hypercalciuria の概念のもとにまとめられ、いくつかの subgroup に分けられている。これらの疾患においては、内分泌環境の立場から PTH や新しい腎ホルモンである 1,25(OH)₂D₃ を中心にその病態の解明や鑑別診断がなされつつある^{1-3,12,13}。

1. PHP における Ca 調節ホルモンの働き

PHP は副甲状腺組織からの PTH の過剰産生により一次的に血中 PTH が増加し、高 Ca、低 P 血症、alkaline phosphatase の増加を特色とし、きわめて高率に腎結石を合併してくる。

PTH は骨、小腸、腎の 3 カ所に働き場所をもっている。骨では osteosclerotic, osteoblastic 両方の働きを促進させるが、結果的には bone resorption に偏した作用となる。このため、骨からの血中への Ca の

動員が増加し、高 Ca 血症の原因となる。腎では $25(\text{OH})\text{D}_3$ の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ への転換を刺激し、この活性型 vit D が、骨では PTH の生物学的な働きを発揮するのに大切であり、小腸では Ca 吸収を促進する。しかし、高 Ca 尿症のため、体内の Ca バランスからは $50\sim 100\text{ mg/day}$ の Ca の負のバランスになっている。本来、PTH の腎での働きとして、糸球体通過の Ca の $5\sim 10\%$ に相当する部分が遠位尿細管で再吸収を受けるのに関与するが、血中 Ca レベルが高いため糸球体にかかる Ca 負荷が大きく、遠位尿細管の吸収部位へはこぼれてくる Ca 量が多くなっていて、結果的には高 Ca 尿症となって現われる。

PTH は Ca のほかに P の近位尿細管での再吸収を抑制し、リン酸利尿をひきおこすことが知られている。これは $\% \text{TRP}$ の減少としてとらえられてきた。その他、PTH はナトリウムや重炭酸イオンの近位尿細管での再吸収も阻害するため、尿中 pH が増加してくる（一種の renal tubular acidosis）。尿 pH 6 以上ではリン酸カルシウム塩の混合である apatite の溶解度が著しく低下し、尿中 Ca、P 濃度の増加と相俟って、リン酸カルシウム塩の析出をきたしやすくなる。いったん結晶の核ができ上がると、さらに Ca 塩が析出し、磷酸カルシウムも出現してくる。尿がリン酸カルシウム塩を溶解しよう間は結石とはならないが、その溶解能力をこえたと結石を作るに至る。PHP にみられる結石の主成分は apatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\cdot\text{OH}_2$ か brushite, $\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ からなるリン酸カルシウムの核をもっていることが多い。

以上のような PHP における PTH レベルの上昇から高 Ca 尿症に至る病態経路を Fig. 13 に図示したが、著者の成績からもこれらの病態を確認しえた。Ca 調節ホルモンのうち、PTH の増加は当然のことにしても、vit D₃ も増加し、摘出標本でみた過形成の方が腺腫よりもそのレベルが高かったことは、例数が少なく確定的なことはいえないにしても、興味ある成績といえる。

Broadus ら¹⁴⁾は PHP の結石型と骨型を vit D₃ レベルの高低で区別しようとした。1 g の Ca 負荷により腸管 Ca 吸収の著明なタイプは vit D₃ レベルも高く、結石発生の頻度も高いと述べている。著者の成績では結石型 PHP でも過形成の方が vit D₃ レベルが高く、高 Ca 尿症のそれに匹敵していたことから、副甲状腺の機能亢進を示す腺腫と過形成という形態的特徴が2つのホルモンの示す機能的特徴（過形成で vit D₃ が高値で、有意ではないが PTH が若干低値で、血清 P がすこし高い傾向にある）から区別されるようになるかも知れない。さらに、PHP 過形成では vit D₃ レベルの類似性のみならず、尿中 Ca 排泄量や血清 P 値において、程度の差はあれ、高 Ca 尿症と同じ方向に変化することが示されたので、高 Ca 尿症でも二次性に PTH 増加が考えられる renal Ca leak タイプとの移行型の存在が示唆される。

さて、欧米の諸報告をみると、PHP で PTH と vit D₃ の増加を認めても、両者間には相関はないという成績が多い¹⁴⁻¹⁷⁾。著者の成績では両ホルモンの間に正の相関関係が認められた。また、著者の成績と同じく、vit D₃ レベルの上昇は尿中 Ca 排泄量や腸管 Ca 吸収率と正の相関関係を認めている報告は多い¹⁴⁻¹⁶⁾。実験的には PTH の増加が腎における vit D₃ 産生亢進をひきおこすことが示されたが^{18,19)}、次項でふれるように、PTH の増加していない高 Ca 尿症でも vit D₃ レベルの上昇が認められ、副甲状腺摘出ラットで低 P 血が存在すると、これが vit D₃ 産生を刺激するという成績^{20,21)}や人でも低 P 血症下で、PTH が減少しても、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の代謝が亢進して、腸管における Ca 吸収が促進されるという成績²²⁾もみられる。著者の成績では、PHP では低 P 血症と vit D₃ レベルとの間には一定の関係がみられなかった。もちろん、血中 P と vit D₃ レベル間に相関関係がみられないからといって、PHP にみられる低 P 血症が腎における vit D₃ 産生に関与していないということにはならない。しかし、PHP では過剰産生の PTH が vit D₃

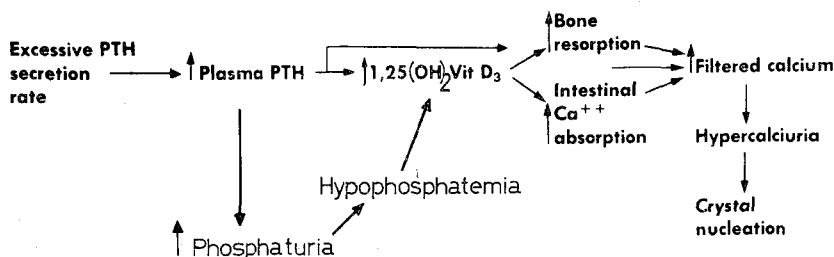


Fig. 13. Pathogenesis of resorptive hypercalcemia.

産生をうながす要因のひとつといえる。

ところで、vit D₃ レベルの上昇の結果、腸管における Ca 吸収は全例において亢進していたが、その程度は vit D₃ レベルや尿中 Ca 排泄量と平行していた。また、骨への Ca 取込み率は尿中 Ca 排泄量に反比例していたが、これは血中 Ca のうち、骨へ残る部分より尿中から体外へ排泄される部分の方が多いことを物語るものだろうか。

2. PHP 以外の高尿 Ca 症, absorptive タイプと reabsorptive タイプにおける Ca 調節ホルモンの動向

normocalcemic idiopathic hypercalciuria の概念でとらえられてきた疾患群は absorptive と reabsorptive の 2 型に分けて考えられ、Ca 負荷試験^{23,24)}や thiazide 投与²⁵⁾をおこなって、両型を鑑別する努力がなされている。本論文では例数が少なく、Ca 負荷試験の成績も不十分なため、両型を分けることはせず、PHP 群と比較して、PTH, vit D₃, CT と Ca, P 代謝を検討した。

absorptive タイプにおける高 Ca 尿症の成因は Fig. 14 のごとき経路が考えられ、reabsorptive タイプで、renal Ca leak では Fig. 15 のごとき、renal P leak では Fig. 16 のごとき経路がそれぞれ想定されている。これらの一次的病因が「absorptive」では腸管からの Ca 吸収亢進であり、「reabsorptive」では腎から

の Ca あるいは P の喪失にあるといっても、中心的な事柄は vit D₃ レベルの上昇であることが注目される。今回、著者のしらべえた高 Ca 尿症では全例に vit D₃ の増加が認められ、各タイプの成因の一部を説明できることが判明したが、このことはすでに Shen ら²⁶⁾ (1977), Kaplan ら¹⁵⁾ (1977), Gray ら¹⁶⁾ (1977), Caldas ら²⁷⁾ (1978), Zerwekh & Pak²⁵⁾ (1980) が報告しているところである。

この vit D₃ レベルが尿中 Ca 排泄量と相関するのは先の PHP の場合と同じであるが、PHP と異なるのは、vit D₃ と血清 P、尿中 Ca 排泄量と血清 P の間に負の相関がみられたことである。動物実験の成績から P 欠乏状態下では vit D₃ は増加をみる^{20,21)}そして、vit D₃ が直接に小腸、骨、多分、腎にも働いて、P の血中への移行を促進する可能性も述べられている^{21,28,29)}。また、vit D₃ レベルの上昇が低 P 血症とともに副甲状腺に作用して、PTH の分泌を抑制し³⁰⁾、これが間接的には腎における貯留の方向に働くと言う人もいる³¹⁾。この低 P 血症による vit D₃ 増加、PTH 減少は Fig. 16 の renal P leak の病態の中心をなすものであることがわかる。したがって、尿中 Ca 排泄増加は血清 P レベルの上昇につづく、二次的な現象と理解されるかも知れない²⁶⁾。

高 Ca 尿症における腸管 Ca 吸収は PHP に比べてきほど亢進はしていなかった。しらべえた 7 例中 5

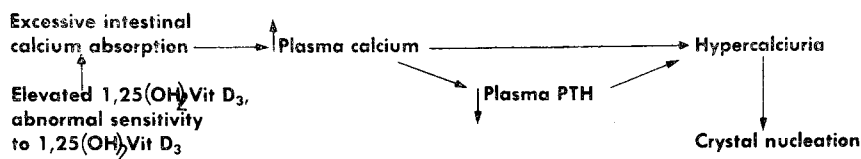


Fig. 14. Pathogenesis of primary absorptive ("idiopathic") hypercalciuria.

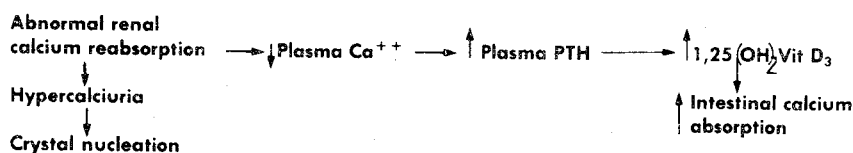


Fig. 15. Pathogenesis of reabsorptive hypercalciuria (renal calcium leak).

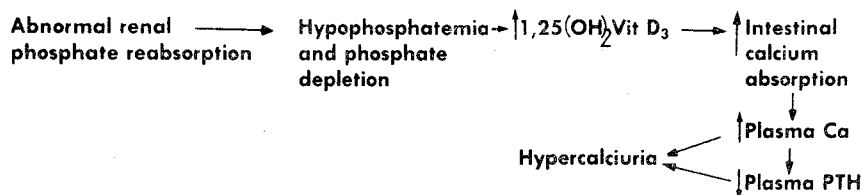


Fig. 16. Pathogenesis of reabsorptive hypercalciuria (renal phosphate leak).

例に軽度の亢進を認めたが、vit D₃ レベルとは逆相関がみられた。この成績は高 Ca 尿症で absorptive タイプ、reabsorptive タイプともに、腸管 Ca 吸収は vit D₃ レベルに依存することが大きいという Kaplan ら¹⁵⁾の成績と異なる点である。もし、vit D₃ レベルに比べて腸管 Ca 吸収の亢進がみられなかった2症例を除くと、PHP の場合と同様、正の相関がみられるようになる。もっとも、Kaplan ら¹⁵⁾は腸管 Ca 吸収が vit D レベルに比べて異常に亢進している症例を報告しており、著者の2症例とは逆の関係になっている。いずれにしろ、症例数が少なく、確定的なことはいえないが、腸管 Ca 吸収の亢進をうながすのは vit D₃ ばかりではないのかも知れない。他方、腸管 Ca 吸収の増加は尿中 Ca 排泄増加と相関し、その原因疾患が何であれ、腸管吸収増加の結果が尿中 Ca 排泄の増加となって表われることを示すものであろう。

このようにみてくると、PHP とは異なり高 Ca 尿症では尿中 Ca 排泄増加をきたす要因として、vit D₃ や血清 P レベルなど、少なくとも、ひとつの因子によって左右されるのではないようにみえる。このことは、同じ vit D₃ の増加を認めても、区別すべき absorptive と reabsorptive の subgroup が含まれていることを物語るものであるかも知れない。Zerwekh & Pak²⁵⁾の報告によると、thiazide を15カ月間投与して、これらのタイプを区別している。absorptive タイプでは尿中 Ca 排泄量は減少するが、腸管 Ca 吸収や vit D₃ レベルは不変であり、reabsorptive タイプでは尿中 Ca 排泄量、腸管 Ca 吸収、vit D₃ のすべてのレベルで低下がみられるとしている。そして、高 Ca 尿症の成因として、absorptive では vit D₃ レベルの上昇だけではすべての説明がつかないとし、reabsorptive では vit D₃ レベルの上昇による腸管 Ca 吸収の亢進にその成因が求められていると述べている。

PTH レベルについては、reabsorptive タイプの Ca 喪失型で二次性副甲状腺機能亢進症状態が想定されているところであるが、高 Ca 尿症では全例正常範囲に分布していた。したがって、PTH レベルをもって、absorptive と reabsorptive の両型を区別しようとする基準^{2,11,13)}に従うと、全例 absorptive ということになる。しかし、臨床経過中、PTH の測定を頻回に実施しなければ、一過性の PTH 増加はつかまらないのかも知れない。

なお、カルチトニンについては、PHP、高 Ca 尿症共に正常範囲内で、やや低値を示す傾向にあったが、その生体内での役割については PTH と vit D₃ の陰にかくれて、さだかではなかった。

5. ま と め

結石型副甲状腺機能亢進症 (PHP) と正 Ca 血症性高 Ca 尿症を data base にして、Ca 調節ホルモンを測定し、血中ならびに尿中 Ca、P の動きから、高 Ca 尿症にかかわる要因を検討し、whole body counter による ⁴⁷Ca 動態試験を併せ施行した。

1. PHP と高 Ca 尿症に共通の所見として、血中 vit D₃、尿中 Ca 排泄量の増加がみられ、同じ方向への変化として、腸管 Ca 吸収の亢進、血清 P の減少がみられた。

2. PHP でも腺腫と過形成の組織型で違いがみられた。過形成では vit D₃ が有意に高値を示し、PTH はすこし低値を、血清 P や尿中 Ca 排泄量はすこし高値をとったが、いずれも有意差はなかった。alkaline phosphatase は腺腫で有意に高値であった。

3. PHP では過剰産生の PTH による vit D₃ 産生の亢進、腸管 Ca 吸収の増加に由来する高 Ca 尿症がおもなる病態であり、低 P 血症は直接には vit D₃ レベルや尿中 Ca 排泄量には関係がなかった。

4. 高 Ca 尿症ではタイプが absorptive であれば、reabsorptive であれば、vit D₃ レベルの上昇がみられ、腸管 Ca 吸収の程度とは parallel ではなかったが、尿中 Ca 排泄増加につながる要因と考えられた。PHP とはことなり、vit D₃ と血清 P レベル、尿中 Ca 排泄量と血清 P レベルの間に一定の関係がみられたことから、低 P 血症も vit D₃ 増加にかかわる因子と考えられた。なお、PTH レベルは正常であった。

5. PTH や vit D₃ の変動にもかわらず、カルチトニンはこれらの対象疾患において正常であった。

6. PHP の過形成では血中 Ca、PTH レベルの上昇を除けば、高 Ca 尿症と vit D₃ レベルは等しく、血清 P や尿中 Ca 排泄量は高 Ca 尿症のそれらに近づく傾向が示され、PHP の過形成と高 Ca 尿症（とりわけ PTH の増加する reabsorptive 型）との間に移行型の存在が示唆された。

本論文の要旨は第10回日本腎臓学会西部部会（昭和55年6月20日、松山市）におけるパネルディスカッション「尿路結石症と内分泌代謝異常」にて、川村が口演した。

参 考 文 献

- 1) Sherwood, L. M.: Idiopathic hypercalciuria: a mixed bag of stones. J. Lab. Clin. Med., **90**: 951~953, 1977.
- 2) Pak, C. Y. C.: Kidney stones: various forms and treatment. Nephron, **23**: 142~146, 1979.

- 3) Martinez-Maldonado, M.: Continuing challenges to the understanding of the definition and pathophysiology of hypercalciuria. *Nephron*, **24** : 209~211, 1979.
- 4) Norman, A. W.: Vitamin D metabolism and calcium absorption. *Am. J. Med.*, **67** : 989~998, 1979.
- 5) Fiske, C. H. and SubbaRow, Y.: The colorimetric determinations of phosphorous. *J. Biol. Chem.*, **66** : 375~400, 1925.
- 6) 福永仁夫・森田陸司・高坂唯子・土光茂治・山本逸雄・鳥塚莞爾：PTH 栄研の基礎的および臨床的検討。核医学, **17** : 59~67, 1980.
- 7) 福永仁夫・中島言子・滋野長平・土光茂治・山本逸雄・森田陸司・鳥塚莞爾：カルチトニン RIA・Kit の基礎的、臨床的研究。核医学, **17** : 371~379, 1980.
- 8) Dokoh, S., Morita, R., Fukunaga, M., Yamamoto I. and Torizuka, K.: Competitive protein binding assay for 1, 25-dihydroxy-vitamin D in human plasma. *Endocrinol. Japon.*, **25** : 431~436, 1978.
- 9) 山本逸雄・福永仁夫・土光茂治・古松萱子・森田陸司・鳥塚莞爾：Human counter による腸管カルシウム吸収測定法について。医学のあゆみ, **114** : 348~350, 1980.
- 10) 吉田 修：日本における尿路結石症の疫学。日泌尿会誌, **70** : 975~983, 1979.
- 11) Broadus, A. E. and Thier, S. O.: Metabolic basis of renal-stone disease. *New Engl. J. Med.*, **300** : 839~845, 1979.
- 12) Maggio, A. J. Jr., Coburn, J. W., Brosman, S. A. and Das, S.: The role of vitamin D in idiopathic hypercalciuria. *J. Urol.*, **122** : 147~151, 1979.
- 13) Pak, C. Y. C.: Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *Am. J. Physiol.*, **237** : F415~F423, 1979.
- 14) Broadus, A. E., Horst, R. L., Lang, R., Littledike, E. T. and Rasmussen, H.: The importance of circulating 1,25 dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone forming in primary hyperparathyroidism. *New Engl. J. Med.*, **302** : 421~426, 1980.
- 15) 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 mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, **59** : 756~760, 1977.
- 16) Gray, R. W., Wilz, D. R., Caldas, A. E. and Lemann, J. Jr.: The importance of phosphate in regulating plasma 1,25 (OH)₂ vitamin D levels in humans: studies in healthy subjects, calcium-stone formers and in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **45** : 299~306, 1977.
- 17) Lund, B., Sorensen, O. H., Lund, B., Bishop, J. E. and Norman, A. W.: Stimulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production by parathyroid hormone and hypocalcemia in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **50** : 480~484, 1980.
- 18) Rasmussen, H., Wong, M., Bickle, D. and Goodman, D. B. P.: Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to 1,25 dihydroxycholecalciferol. *J. Clin. Invest.*, **51** : 2502~2504, 1972.
- 19) Fraser, D. R. and Kodicek, E.: Regulation of 25 hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in human by parathyroid hormone. *Nature*, **241** (No.110) : 163~166, 1973.
- 20) Hughes, M. R., Brumbaugh, P. F., Haussler, M. R., Wergedal, J. and Baylink, D. J.: Regulation of serum 1α -25-dihydroxyvitamin D₃ by calcium and phosphate in the rat. *Science*, **190** : 578~580, 1975.
- 21) DeLuca, H. F.: The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D. *Am. J. Med.*, **58** : 39~47, 1975.
- 22) Domingenz, J. H., Gray, R. W. and Lemann, J. Jr.: Dietary phosphate deprivation in woman and men: Effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 25 OH-vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **43** : 1056~1068, 1976.
- 23) Pak, C. Y. C., Kaplan, R. A., Bone, H., Townsend, J. and Waters, O.: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *New Engl. J. Med.*, **292** : 497~500, 1975.
- 24) Broadus, A. E., Domingenz, 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, 1978.
- 25) Zerwekh, J. E. and Pak, C. Y. C.: Selective effects of thiazide therapy on serum $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciurias. *Metabolism*, **29** : 13~17, 1980.
- 26) Shen, F. H., Baylink, D. J., Nielsen, R. L. Sherrard, D. J., Ivey, J. L. and Haussler, M. R.: Increased serum $1,25$ -dihydroxy vitamin D in idiopathic hypercalciuria. *J. Lab. Clin. Med.*, **90** : 955~962, 1977.
- 27) Caldas, A. E., Gray, R. W. and Lemann, J. Jr.: The simultaneous measurement of vitamin D metabolites in plasma: studies in healthy adults and in patients with calcium nephrolithiasis. *J. Lab. Clin. Med.*, **91** : 840~849, 1978.
- 28) Puschett, J. B., Fernandez, P. C., Boyle, I. T., Gray, R. W., Omdahl, J. L. and DeLuca, H. F.: The acute renal tubular effects of $1,25$ -dihydroxycholecalciferol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **141** : 379~384, 1972.
- 29) Raisz, L. G., Trummel, C. L., Holick, M. F. and DeLuca, H. F.: $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol: a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science*, **175** : 768~769, 1972.
- 30) Chertow, B. S., Baylink, D. J., Wergedal, J. E., Su, M. H. H. and Norman, A. W.: Decrease in serum iPTH in rats and in PTH secretion in vitro by $1,25$ -dihydroxycholecalciferol. *J. Clin. Invest.*, **56** : 668~678, 1975.
- 31) Massry, S. G., Friedler, R. M. and Coburn, J. W.: Excretion of phosphate and calcium. Physiology of their renal handling and relation to clinical medicine. *Arch. Intern. Med.*, **131** : 828~859, 1973.

(1980年8月7日受付)