



Title	腫瘍により誘発されたビタミンD抵抗性骨軟化症，近位尿細管障害および1, 25 (OH) 2D欠乏との関連について
Author(s)	福本，泰明
Citation	大阪大学，1980，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32476
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	福 本 泰 明
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 8 2 2 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	腫瘍により誘発されたビタミンD 抵抗性骨軟化症、近位尿細管障害および 1,25 (OH) ₂ D 欠乏との関連について
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 熊原 雄一 教 授 和田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

成人発症ビタミンD 抵抗性骨軟化症が、偶然合併していた骨腫瘍の摘出後全治したという Prader ら (1959) の報告以来、約20例の同様な症例の記載がある。しかしながら、その病態は未だ明らかでない。約2年間の進行性の筋力低下、筋肉痛を主訴として来院した27才女性の低リン血症性ビタミンD 抵抗性骨軟化症が、左脛骨近位部の良性骨芽細胞腫の摘出により、完全に治癒した自験症例を詳細に検討し、このいわゆる Tumor-induced osteomalacia の病態を明らかにし、病因についても考察を加えた。ことに本病態が可逆的な Fanconi 症候群類似の近位尿細管障害を伴うことは、本研究によってはじめて明らかにされた。

〔方法ならびに成績〕

血清リン1.6mg/dl, カルシウム8.9mg/dl, アルカリフォスファターゼ27KAU, および定型的な骨X線像, 骨生検所見等より, 骨軟化症と診断した。2000mg EDTA2 時間点滴負荷によるPTH反応は前値 (0.12ng/ml), 頂値 (1時間後1.10ng/ml) とともに正常反応を示し, また600mgカルシウム4 時間点滴負荷によるカルチトニン分泌反応 (前値<0.1ng/ml, 3 時間後頂値0.98ng/ml) も正常であった。血中 25(OH)D 濃度は52ng/mlと正常範囲 (20—60) にあったが, 1,25(OH)₂D 濃度は4 pg/ml 以下 (正常8—30) と, 尿細管リン再吸収率 (TRP) 75.8±1.6% (SEM) とともに低値を示した。ビタミンD₂治療の効果については, 4000単位はもとより, 30万単位数週間にても血清リン濃度, 尿中リン排泄量とも改善を認めなかった。1α(OH)D₃治療では1 μg/日1 週間投与後これを漸増し, 48 μg 連日投与7 日目の血中1,25 (OH)₂D は43.8pg/ml と高値を示し, TRPは85.2±0.3%と改善 (P<

0.01) したが、血清リンはなお2.4mg/dℓにとどまった。治療中止3週後腫瘍を摘出すると、血清リンは急速に上昇し始め、7日目には3.1mg/dℓと正常範囲(3.0~4.5)に入り、以後4.5mg/dℓ前後に維持され、血中1,25(OH)₂D 25.9pg/ml, TRP 90.4±0.4%とともに完全に正常化し、骨X線上の治癒も確認された。腎における理論的リン排泄閾値(TRPT)は術前0.9mg/dℓより術後5.5mg/dℓ(正常2.7~4.1)に、個々のアミノ酸の尿中排泄増加および血中濃度の低下(腎性汎アミノ酸尿)はすべて正常化するに至り、アミノ酸の尿中総排泄量は術前2063mg/日より術後541mg/日(正常775~1002)、血中濃度は35.2mg/dℓより51.9mg/dℓ(同41.9~50.0)となった。また尿中グルコース排泄量(hexokinase, glucose 6-phosphate dehydrogenase法による微量定量)は術前271±60mg/日(FBS 78mg/dℓ)より術後62±11mg/日(FBS 88mg/dℓ)と正常化(38.1~60.1)した。

〔総括〕

本患者において、血清リン、%TRP、および血中1,25(OH)₂Dの低下が認められ、骨腫瘍摘出により急速かつ完全に正常化した。しかし、1α(OH)D₃投与により血中1,25(OH)₂Dを正常化しても、低リン血症および%TRPの完全な正常化には至らなかった。従って本疾患の病因には1,25(OH)₂Dの欠乏以外に、低リン血症をきたす他の因子の存在が示唆された。PTHおよびカルチトニンの過剰分泌による低リン血症の可能性は否定された。%TRP、TRPTの低下に加え、各種アミノ酸およびグルコースの尿中排泄増加(腎性汎アミノ酸尿および腎性糖尿)がみられたことより、近位尿細管の全般的な再吸収機能低下が考えられる。25(OH)Dより1,25(OH)₂Dへの水酸化反応も、近位尿細管細胞のミトコンドリアにおいて行なわれることをあわせ考えると、tumor-induced osteomalaciaの病因は、腫瘍より生成ないし分泌される活性物質のため、近位尿細管細胞が可逆的に障害されることに由来すると考えられる。すなわち、リンの再吸収障害による低リン血症と、1位水酸化反応阻害による1,25(OH)₂D欠乏の両者により、骨軟化症が惹起されるものである。

論文の審査結果の要旨

本研究はtumor-induced osteomalaciaの病態を精細に分析し、近位尿細管において無機リンのみならず、グルコースおよびすべてのアミノ酸も再吸収が可逆的に障害されていることを見出した。さらにビタミンDの血中動態の吟味を加えて、tumor-induced osteomalaciaが、『腫瘍より生成された活性物質による可逆的な近位尿細管障害に起因する、低リン血症と1,25(OH)₂D欠乏の両者によって惹起されたものである』という新しい概念をうちたてた。学位に値する業績と考える。