

Title	副甲状腺ホルモンに対する腎の反応性に及ぼす加齢及び女性ホルモンの影響について
Author(s)	今中, 俊爾
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/35646
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	いま 今	なか 中	しゅん 俊	じ 爾
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7969	号	
学位授与の日付	昭和63年2月8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	副甲状腺ホルモンに対する腎の反応性に及ぼす加齢及び女性ホルモンの影響について			
論文審査委員	(主査)			
	教授 熊原 雄一			
	(副査)			
	教授 松本 圭史		教授 園田 孝夫	

論文内容の要旨

[目的]

代謝性骨疾患の一つである骨粗鬆症は、老人の社会的活動性を低下させる疾患として重要であるがその病因は未だ明らかでない。骨粗鬆症のうち閉経後骨粗鬆症は、閉経期に一致して骨量の減少が加速されることから副甲状腺ホルモン (PTH) をはじめとするカルシウム (Ca) 代謝調節ホルモンに加えて女性ホルモンが本症の発生に関係していると考えられている。女性ホルモンは、骨粗鬆症の治療に用いられており骨吸収を抑制しCaバランスを正に保つことが示されている。一方、腎は骨、腸管とともにCa代謝調節ホルモンの標的臓器の一つに数えられるが、Ca代謝調節ホルモンの腎への作用に及ぼす加齢及び女性ホルモンの影響についてはよく知られていない。そこで、本研究ではPTHの腎への作用を加齢や女性ホルモンがいかにか修飾するかについて検討した。

[対象および方法]

加齢のPTHに対する腎反応を検討するため女性ホルモンの影響を除外できる男性例を対象とした。すなわち、健常高齢男性6名(69-83歳, 平均77歳)と若年男性7名(21-24歳, 平均22歳)についてPTHの投与を行った。つぎに、女性ホルモンによるPTHに対する腎反応性の影響を検討するため健常高齢女性8名(67-88歳, 平均81歳)を対象に抱合型エストロゲン1.25mgを4週間経口投与し、投与前後でPTHの反応性をみ、同時に健常若年女性9名(19-23歳, 平均20歳)との比較を行なった。PTH負荷試験には合成ヒトPTH(1-34)(以下PTH)100Uを用いた。PTHの腎への反応性の指標としては、尿中cAMP及びPを各々静注前後1時間及び2時間の差($\Delta u-cAMP$, $\Delta u-P$; 100mlGFR補正)として表わした。また、PTH静注前に採血しC端PTH(iPTH), Ca, P, アルブ

ミン、クレアチニンを測定した。女性例については、尿細管P最大吸収量 (TmP/GFR) および尿細管Ca最大吸収量 (TmCa/GFR) を算出した。

[結 果]

1) 男性例における腎のPTHに対する反応性

GFRは、高齢群で若年群に比し低値を示した (高齢群 59.2 ± 22.6 (平均値 \pm 標準偏差) vs 若年群 134.9 ± 19.4 ml/min, $P < 0.001$)。血中補正総Ca値 (9.72 ± 0.29 vs 9.50 ± 0.30 mg/dl), P値 (3.17 ± 0.31 vs 3.24 ± 0.48 mg/dl) に差はなかったが、血中iPTHは高齢群で優位に高値を示した (0.262 ± 0.086 vs 0.097 ± 0.031 ngEq/ml, $P < 0.001$)。基礎値の尿中cAMP, P (100ml GFR補正) に優位な差はなかった。尿中 Δu -cAMP及び Δu -Pを標準的なEllsworth-Howard試験に従って μ mol/hr, mg/2hrで表わすと両者とも高齢群で有意に低値を示したが (Δu -cAMP: 3.65 ± 2.50 vs 7.41 ± 2.77 μ mol/hr, $P < 0.05$; Δu -P: 14.7 ± 15.5 vs 41.8 ± 22.7 mg/2hr, $P < 0.05$), 体重当りのPTH投与量及び100ml GFRで補正すると両群に差はなかった (Δu -cAMP: 52.1 ± 19.8 vs 60.0 ± 47.0 nmolkg/100ml GFR U hr; Δu -P: 0.315 ± 0.163 vs 0.186 ± 0.107 mgkg/100ml GFR U 2hr)。

2) 女性例における腎のPTHに対する反応性

高齢群では、女性ホルモン投与後PTH投与により尿中cAMPは有意に増加し (Δu -cAMP 93.4 ± 59.1 (女性ホルモン投与前) vs 225.6 ± 127.4 (後) nmol/100ml GFR h, $P < 0.05$), 尿中Pも増加傾向を示した (Δu -P 0.500 ± 0.453 vs 1.058 ± 0.646 mg/100ml GFR 2hr)。さらに、高齢群の女性ホルモン投与前後の Δu -cAMP, Δu -Pは血中エストラジオールレベルと各々有意に正の相関を示した (Δu -cAMP: $r = 0.755$, $P < 0.01$; Δu -P: $r = 0.510$, $P < 0.05$)。基礎値のTmCa/GFRは有意に上昇し (7.02 ± 0.79 vs 7.64 ± 0.79 mg/dl, $P < 0.05$), TmP/GFRは低下, 尿中cAMPは上昇 (5.46 ± 1.68 vs 6.77 ± 2.67 nmol/100ml GFR), 尿中Caは低下した。これらのデータは、血中PTHの作用増強を示唆するが、血中iPTHはむしろやや低下した (0.470 ± 0.352 vs 0.423 ± 0.212 ngEq/ml)。血中補正総

数Ca値は 9.01 ± 0.54 vs 9.82 ± 0.48 mg/dl ($P < 0.02$) と有意に上昇し, P値は 3.73 ± 0.43 vs 3.13 ± 0.45 mg/dl ($P < 0.05$) と有意に低下した。尚, 若年群においては尿中各パラメーターは血中エストロゲンレベルと有意な相関は認められなかった。

[総 括]

①加齢自身によるPTH腎反応性の影響 (男性例の検討)

高齢群ではGFRの低下がみられ、このためのPTH反応性が予想されるが、若年群との比較において体重当りのPTH投与量, 100ml GFRによる補正で両群による差は認められなかった。さらに高齢群では内因性PTHが高くそのためのdown regulationも想定されPTHのactiveなネフロンに対する反応性は必ずしも低下していないように思われた。

②女性ホルモンによるPTH腎反応性の影響 (女性例の検討)

高齢女子群では、内因性PTHが変化しない状況で女性ホルモン投与は外因性PTHに対する反応性を亢進させた。また、女性ホルモン投与により基礎値においてもTmCa/GFRは有意に上昇し, TmP

反応性を亢進し、恐らく内因性PTHによる反応も促進しているためと思われた。以上のことから、女性ホルモンのCaバランスを正に保つという作用は腎においてはPTHの反応性を高めることを介している可能性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は、副甲状腺ホルモンに対する腎の反応性が骨と同様に加齢や女性ホルモンにより影響を受けるか否かを検討したものである。加齢の影響は、女性ホルモンの影響が除外できると考えられる高齢男性例を対象とした。また、女性ホルモンの影響は高齢女性を対象に抱合型エストロゲンを経口投与しその前後に検討した。両検討とも各々若年群をその対照とし、又、外因性副甲状腺ホルモンに対する反応性を検討するため副甲状腺ホルモン負荷試験を行なった。その結果、加齢は副甲状腺ホルモンの個々のネフロンに対する反応性を必ずしも低下させないが、腎全体としての反応性は低下させること、また女性ホルモンは副甲状腺ホルモンの腎反応性を亢進することを見出した。又、このことから老人性および閉経後骨粗鬆症の発症に加齢や女性ホルモンの低下が副甲状腺ホルモンに対する腎反応性を低下させ、カルシウム保存能を低下させること、カルシウムバランスの面では負に傾けることに関与していることを示した点で意義深い。

以上、本研究は骨粗鬆症の発症、治療の病態生理的役割解明に有益な示唆を与える研究であり、学位に値すると評価できる。