

[別紙1]

## 論文の内容の要旨

論文題目 外科手術後のリン代謝：手術侵襲時における  
副甲状腺ホルモンのリン利尿作用についての検討

指導教官 上西紀夫教授

東京大学大学院医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 宇納恵三

### 〈背景〉

Piはあらゆる細胞内に存在し、高エネルギーリン酸化合物としてエネルギー代謝に重要な役割を果たしている。またPiは組織への酸素運搬に関与している。Piが低下すると赤血球の2・3diphosphoglycerateが欠乏し、ヘモグロビンが組織に対し酸素を供給できなくなる(tissue hypoxia)。さらにPiはリン脂質、核酸、核蛋白として細胞の構成成分をなしている。

手術侵襲や外傷後に低Pi血症がおきることはこれまでに報告されている。しかしPiの主な調節因子である副甲状腺ホルモン(PTH)の手術侵襲下での変化は不明である。そこで、外科侵襲時のPi代謝に対するPTHの影響を解明する目的で、以下の臨床研究と動物実験をおこなった。

### 〈臨床研究〉

#### [目的]

本研究の目的は、1) 外科手術後に血中Pi濃度が低下するか、2) 外科手術後に尿中へのPi排泄がどのように変化するか、3) 外科手術後に血中PTH濃度がどのように変化するか、を調べることである。

## [方法]

胃全摘もしくは胃亜全摘術を施行された8人の胃癌患者（男性：6人，女性：2人，年齢54～77才；平均年齢 $64.9 \pm 7.3$ 才）を対象とした。術前および術後第1・2・3・5・7病日に採血・採尿をおこない，血中・尿中のナトリウム (Na), Pi, カルシウム (Ca), creatinine 濃度および血中 PTH 濃度を測定した。

## [結果]

術後第1・2病日に明らかな低 Pi 血症を認め（術前： $3.6 \pm 0.2$  mg/dL；第1病日： $2.8 \pm 0.2$  mg/dL；第2病日： $2.1 \pm 0.1$  mg/dL），第3病日にも血中 Pi 濃度の低下は遷延する傾向にあった（ $2.8 \pm 0.3$  mg/dL,  $P = 0.06$ ）（Fig. 1）。U<sub>24h</sub>-Pi は第1病日に増加する傾向にあり（術前： $330 \pm 61$  mg/day；第1病日： $785 \pm 94$  mg/day,  $P = 0.06$ ），その後徐々に減少し第7病日には術前のレベル（ $307 \pm 39$  mg/day）までもどった（Fig. 1）。Pi バランスは術前と比べ，第1病日で著名なマイナスバランスとなり，その後徐々に回復傾向に向かった（Fig. 2）。U<sub>24h</sub>-Na は術前値と比べ，第1・2病日で有意に増加し（術前： $79 \pm 10$  mEq/day；第1病日： $200 \pm 39$  mEq/day；第2病日： $122 \pm 16$  mEq/day），その後徐々に減少し第7病日には術前のレベル（ $69 \pm 21$  mEq/day）までもどった（Fig. 1）。U<sub>24h</sub>-Pi と U<sub>24h</sub>-Na の経時変化を Two-way Repeated Measures ANOVA で検定した結果，両者の経時変化に差がないことが示唆された（時間と反応の交互作用： $P = 0.77$ ）。第1病日における U<sub>24h</sub>-Pi と出血量は有意に相関し，U<sub>24h</sub>-Pi と手術時間は相関する傾向にあった（Table 1）。血中 PTH 濃度は第1病日で術前値よりやや高値であったが，有意差は認めなかった（術前値： $35.0 \pm 4.2$ ，第1病日： $43.5 \pm 5.5$ ， $P = 0.32$ ）。そして第3～7病日で有意に低下した（第3病日： $22.8 \pm 3.2$ ，第5病日： $18.2 \pm 1.1$ ，第7病日： $17.3 \pm 1.6$ ， $P < 0.05$ ）。

## [考察]

胃手術後の患者で有意な血中 Pi 濃度の低下を認めた。この原因として，1) Na 利尿に連動して Pi の尿中排泄が増加すること；2) 手術侵襲により Pi が尿中に失われること，の可能性が考えられた。しかし，PTH が u-Pi の増加に関与するか否かは，不明であった。

## 〈動物実験〉

### [目的]

本実験の目的は，術後の u-Pi に対する PTH の影響を調べることである。

### [方法]

手術侵襲(胃切)を加えたラットと加えないラットに TPTX を施し，内因性の PTH を排除した後外因性に直接 PTH もしくは saline を投与することで，腎での PTH の Pi 利尿作用を検討した。

### [結果] (Fig. 3)

PTH 投与後，尿中 Pi 排泄分画 (FE<sub>Pi</sub>) は，非手術ラットと比べ胃切ラットで有意に低下した。また，PTH 投与後の cAMP (PTH 作用のセカンドメッセンジャー) の尿中排泄量 (u-cAMP) は，非手術ラットと比べ胃切ラットで有意に低下した。

[考察]

外科侵襲時には u-cAMP が低下し、腎での PTH の Pi 利尿作用が弱まる。そして、侵襲時に生体は Pi を体内に保持し、侵襲を乗り切ろうとすることが推測される。

〈まとめ〉

- 1) 外科手術後には低 Pi 血症が生じる。
- 2) この原因として、外科侵襲による尿中への Pi 喪失と Na 利尿に伴う Pi 利尿の可能性が考えられる。
- 3) この時、Pi 排泄の主要な調節ホルモンである PTH に対する腎応答は減弱し、生体内に Pi を保持しようとする働く。

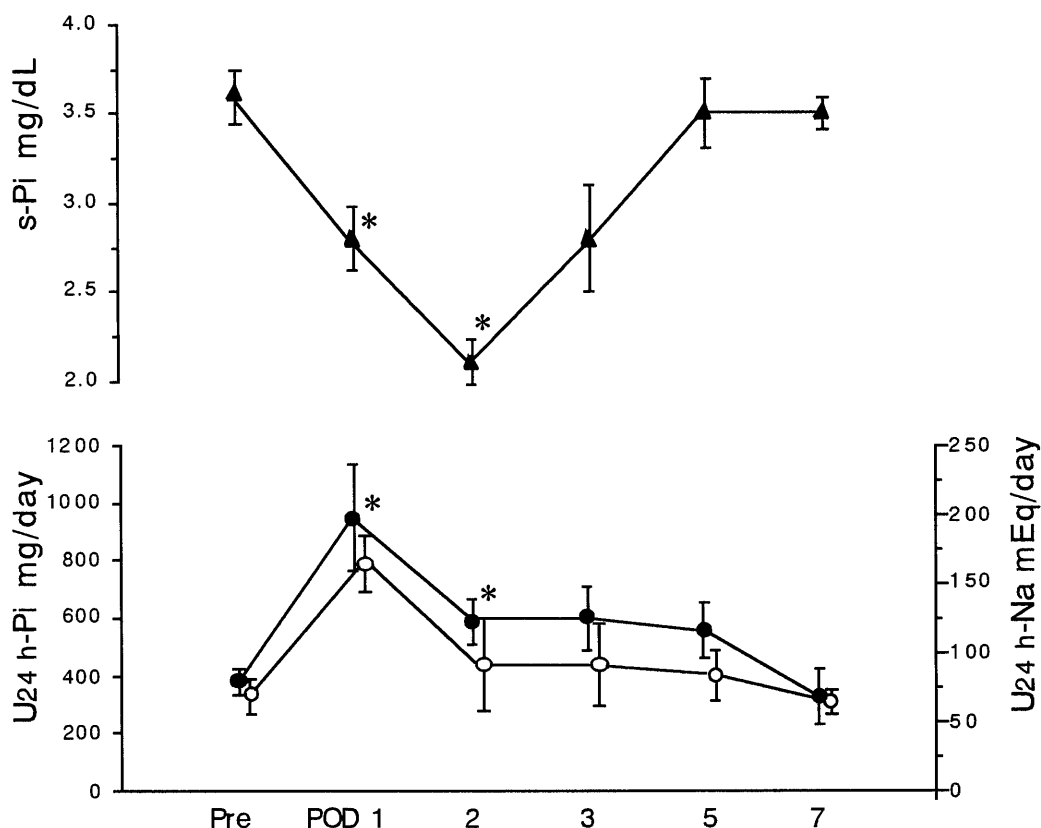


Fig. 1: Time course of serum and urinary concentrations of phosphate in patients after gastrectomy. Pre: preoperative day; POD: postoperative day. Serum phosphate concentrations (s-Pi, ▲) significantly decrease during the early postoperative period and phosphate excretion (U24h-Pi, ○) tends to increase during the first operative day and is associated with natriuresis. U24h-Na (●), sodium excretion. All values are expressed as means  $\pm$  SE. \*  $P < 0.05$ , versus preoperative values, paired  $t$ -test.

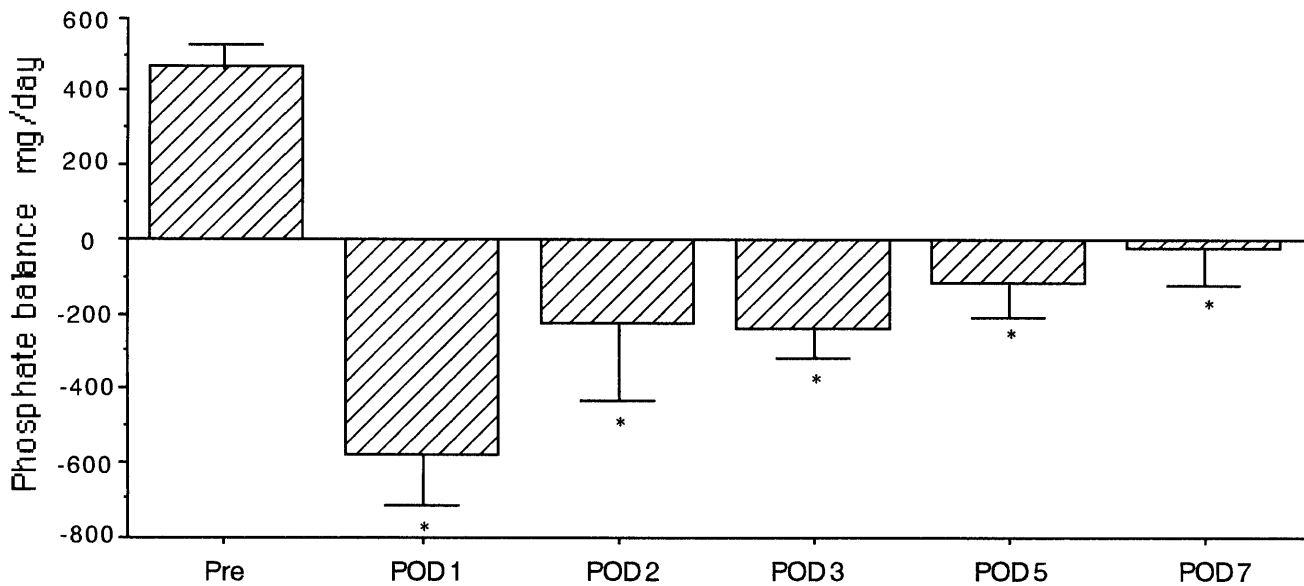


Fig.2: Time course of phosphate balance in patients after gastrectomy. Pre: preoperative day; POD: postoperative day. All values are expressed as means  $\pm$  SE. \*  $P < 0.05$ , versus preoperative values, paired  $t$ -test.

Table 1. Relationship between phosphate excretion and clinical factors on postoperative day 1

Clinical factor	Correlation coefficient	$P$
Age	-0.38	0.57
Height	0.46	0.49
Body weight	0.50	0.22
Body surface area	0.57	0.14
Operating time	0.69	0.06
Intraoperative bleeding	0.81	0.01

Correlation coefficient: each clinical factor versus phosphate excretion.

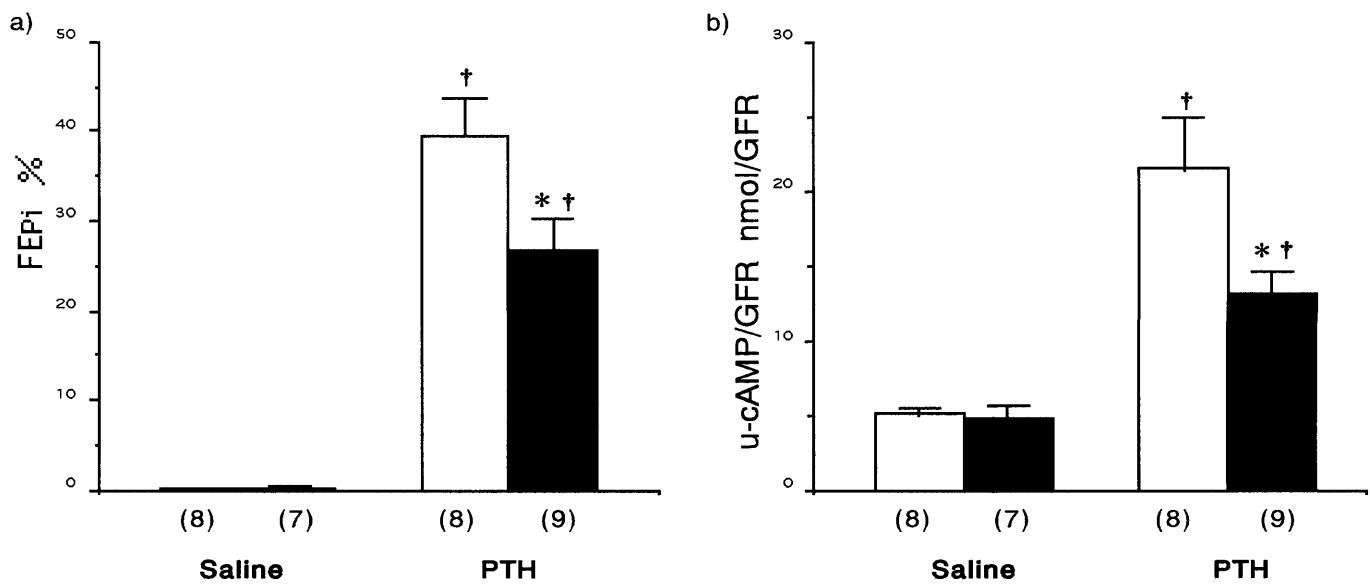


Fig.3 Effect of gastrectomy on parathyroid hormone-mediated phosphata excretion in rats. ■: rats that have undergone gastrectomy. □ rats that have undergone only catheterization operation. Figures in parenthesis were the numbers of animals. a) fractional excretion of phosphate (FEPI) after parathyroid hormone (PTH) or saline (Saline) infusion. b) cAMP excretion (u-cAMP) per glomerular filtration rate (GFR) after PTH or saline infusion. All values are expressed as means  $\pm$  SE. \*  $P < 0.05$ , versus catheterization group. <sup>†</sup>  $P < 0.05$ , versus saline-infused rats. ANOVA.