

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 宇 納 恵 三

無機リン (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おり、侵襲下の生体にとって不可欠な物質である。本研究は手術侵襲時における Pi 代謝—特に術後早期における副甲状腺ホルモン (PTH) の Pi 利尿作用—を解明するため、臨床研究と動物実験にて、術後の血中 Pi 濃度、Pi バランス、PTH の腎での Pi 利尿作用の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 臨床研究では、胃全摘もしくは胃下垂全摘術を施行された8人の胃癌患者を対象に、術前および術後第1・2・3・5・7病日に採血・採尿をおこなった。その結果、術後第1・2病日に明らかな低 Pi 血症を認め、第3病日にも血中 Pi 濃度の低下は遷延する傾向にある事が示された。

2. また同臨床研究において、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。そして、第1病日における尿中 Pi 排泄量と出血量は有意に相関する事、また尿中 Pi 排泄量と手術時間は相関する傾向にある事が示された。

3. さらに、術前後の尿中 Pi 排泄量と尿中ナトリウム (Na) 排泄量の経時変化を Two-way Repeated Measures ANOVA で検定した結果、両者の経時変化に差がない事が示された。

4. 動物実験では、手術侵襲(胃切)を加えたラット (Wistar 系雄性ラット) と加えないラットに甲状腺副甲状腺全摘 (TPTX) を施し、内因性の PTH を排除した後に外因性に直

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。その結果、PTH 投与後、尿中 Pi 排泄分画 (FEPi) 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。このことから、外科侵襲時には u-cAMP が低下し、腎での PTH の Pi 利尿作用が弱まる事が示された。したがって、手術侵襲時早期には、生体は Pi を体内に保持し、侵襲を乗り切ろうとする可能性が強く示唆された。

以上、本論文は、1) 外科手術後には低 Pi 血症が生じること、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こと、を確認し、さらに手術侵襲時早期には、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きを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、外科侵襲時の Pi 代謝におよぼす PTH の影響の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。