

Phosphocitrateの腎結石形成抑制効果に関する実験的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード: 作成者: 山口, 一洋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15070

学位授与番号	医博乙第1184号
学位授与年月日	平成4年6月3日
氏名	山口一洋
学位論文題目	Phosphocitrate の腎結石形成抑制効果に関する実験的研究

論文審査委員	主査	教授	久住治男
	副査	教授	山本博
		教授	正印達

内容の要旨および審査の結果の要旨

Phosphocitrate はクエン酸に1個の磷酸基が結合した物質で、磷酸カルシウムの結晶化を抑制するが、磷酸カルシウム結石形成に及ぼす影響については一定の見解がない。そこで実験的腎結石形成モデルラットを用いて、このことを明らかにするとともに、その尿中排泄および50%致死量(LD₅₀)値などについて検討を行った。

ラットに高カルシウム食およびエチレングリコール水を自由摂取させ腎結石形成モデルとした。これを4群に分け、Phosphocitrate 5 μ mol, クエン酸ナトリウム 5 μ mol, 500 μ molあるいは生理食塩水0.5 mlを2週間腹腔内投与し、腎組織内カルシウムおよび尿酸濃度を測定した。また Phosphocitrate の尿中排泄についてイオンクロマトグラフィーを用い、単回静脈内および14日間連続腹腔内投与において検討し、さらにLD₅₀値について腹腔内投与において検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

1. 腎組織内カルシウム濃度および尿酸濃度はともに生理食塩水投与群に比しPhosphocitrate 投与群において有意に低値であったことより、Phosphocitrate の投与によって尿酸カルシウム結石の形成が抑制されると考えられた。
2. 尿中排泄率は単回投与では24時間で平均23.6%であり、また連続腹腔内投与では最大40.2%、最少10.0%であった。
3. LD₅₀値は腹腔内投与において700~800mg/kgの間と考えられた。この値は本実験における薬効発現用量の500倍以上であった。
4. 以上より、ラット尿酸カルシウム結石形成モデルにおいて、Phosphocitrate が尿酸カルシウム結石の形成を抑制すると考えられる。この作用は、尿中へ未変化体のまま排泄された Phosphocitrate が、磷酸カルシウム結晶の形成を抑制し、これによって尿酸カルシウムの不均一核生成を抑制することと、カルシウムイオンとのキレート作用によって直接尿酸カルシウム結晶の成長を抑制するとの2つが考えられた。
5. Phosphocitrate の毒性は現在臨床において使用されているクエン酸ナトリウムより約2倍強いものの、LD₅₀値の約500分の1という比較的安全域内の投与量にて尿酸カルシウム結石の形成を抑制したことより、本物質の臨床への応用が期待された。

この論文は尿路結石再発防止に新しい展開を示したもので、泌尿器科学の発展に資するすぐれた研究と認められた。