

氏 名	白 敷 明 彦
(ふりがな)	(しらす あきひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成27年7月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Clinical characteristics of rotavirus gastroenteritis with urinary crystals (尿中結晶を認めるロタウイルス胃腸炎の臨床的特 徴)
論文審査委員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 中 野 隆 史 教授 浮 村 聡

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒 言》

ロタウイルス胃腸炎は小児期に発症し、脱水症に伴う腎前性腎不全を時に生じる重症ウイルス性胃腸炎である。加えて、近年、ロタウイルス胃腸炎発症後1週間前後に酸性尿酸アンモニウム結石形成・嵌頓に伴う急性腎後性腎不全を発症する症例が我が国から報告されている。しかし、これら酸性尿酸アンモニウム結石形成の病態生理・発症メカニズムは不明である。今回我々はロタウイルス胃腸炎発症後の結石形成メカニズムを明らかにする目的で、尿中結晶を認めるロタウイルス感染症例を結石形成の前段階病変として考え、その臨床的特徴を解析した。

《方 法》

大阪医科大学附属病院およびその関連施設において2009年1月から2011年5月の間にロタウイルス胃腸炎で入院加療を受けた15歳未満の小児患者164名（男児82名、女児82名）について診療録をもとに後方視的に検討した。検討項目は患者の年齢、性別、発症-入院までの日数、入院時検査データ（BUN、Cr、尿酸、Na、K、Cl、静脈血液ガス分析、尿検査）とし、結晶形成群と結晶非形成群に分けて比較検討した。統計解析には、Student's *t* test, Wilcoxon's test, chi-square test を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

《結 果》

解析した患者のうち30名（男児：20例、女児10例）に、入院時、尿中結晶を認めた。これらの症例の年齢は中央値で1.5歳（0.2～10歳）、入院までの期間の中央値は1.5日（0～7日）で、結晶形成群と結晶非形成群で胃腸炎発症から入院までの期間に有意差を認めなかった。血液検査では、血清Crは30例中3例で上昇がみられたが、輸液療法で改善しており尿路閉塞を来した症例はなかった。尿酸測定のなされた12例中9例で高尿酸血症を認め、うち8例が10mg/dLを超える高度な高尿酸血症を呈した。結晶形成群において尿酸値は結晶非形成群より有意に高値を示した。静脈血液ガス分析は30例中3例で施行され、2例に代謝性アシドーシスを認めた。BUN、Cr、K、Clは結晶形成群と結晶非形成群とで有意な差を認めなかった。血清Naは結晶形成群、結晶非形成群ともに正常範囲ではあるものの結晶形成群において有意に高値であった。

尿中結晶成分の解析では、30例中17例（56%）が尿酸結晶、5例（17%）が酸性尿酸アンモニウム結晶、3例（10%）がシュウ酸カルシウム結晶、5例（17%）が不明であった。

尿中pHは結晶形成群では30例中1例を除いてpH6.0未満の酸性尿を呈しており、結晶非形成群に比して酸性尿を呈する患者の割合が多かった。

《考 察》

今回の検討では、入院時、尿中結晶形成群で血清尿酸、Na が結晶非形成群に比し高値であり、結晶形成群においてより脱水傾向が強く、血液濃縮の傾向にあると考えられた。一方、結晶組成は尿酸結晶が多数を占め、結石例での特徴とされる酸性尿酸アンモニウム結晶の頻度は低かった。また、尿 pH は結晶形成群で酸性尿を呈する患者割合が最も高かった。今回結晶・結石組成の違いが生じたメカニズムについて、胃腸炎発症からの病日に着目し仮説をたてた。ロタウイルス胃腸炎では多量の HCO_3^- を含む電解質喪失を伴う重症下痢を呈するため、結果として代謝性アシドーシスを伴う重症脱水に陥る。一般的に代謝性アシドーシス存在下で、腎は緩衝物質としてアンモニアを分泌することで H^+ 分泌を促進する。このアンモニア分泌は、実験的にアシドーシス早期（2 時間後）より増加が始まり、アシドーシスの持続に伴い発症 5-6 日でピークに至ると報告されている。このことから今回、尿酸結晶が多数例を占めた理由はロタウイルス胃腸炎発症早期(1-2 日目)で、尿中へのアンモニア分泌が過飽和に至るほど増加しておらず、尿中尿酸の過飽和から尿酸結晶が主に形成されたためと考えた。結石症例の発症時期であるロタウイルス胃腸炎発症後 6-7 日程度まで代謝性アシドーシスが持続すると、尿中へのアンモニア分泌がピークに達し、過飽和の状態に至り、尿中の過飽和尿酸とともに酸性尿酸アンモニウム結石を形成に至ると推測された。

《結 論》

ロタウイルス胃腸炎に続発して発症する酸性尿酸アンモニウム結石嵌頓に伴う急性腎後性腎不全の発症には、高尿酸血症を伴う遷延して持続するアシドーシスの状態が必要であり、ロタウイルス感染に伴う急性腎後性腎不全を防止するためには、代謝性アシドーシスの改善が重要であると考えられる。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

本研究はロタウイルス胃腸炎に伴う尿路結石形成のメカニズムを明らかとする目的で、尿中結晶を認めるロタウイルス感染症例を結石形成の前段階病変として考え、結晶形成群と結晶非形成群について比較検討したものである。

尿中に結晶成分を認めたロタウイルス胃腸炎患者の結晶組成は尿酸結晶が多数を占め、結石例での特徴とされる酸性尿酸アンモニウム結晶の頻度が低いことが示された。結晶・結石組成の違いが生じたメカニズムについて、胃腸炎発症からの病日に着目し仮説をたてた。尿酸結晶が多数例を占めた理由は、ロタウイルス胃腸炎発症早期(1-2日目)で、下痢による代謝性アシドーシスの代償として生じる尿中へのアンモニア分泌が過飽和に至るほど増加しておらず、尿中尿酸の過飽和から尿酸結晶が主に形成されたためと推察している。結石症例の発症時期であるロタウイルス胃腸炎発症後 6-7 日程度まで代謝性アシドーシスが持続すると、尿中へのアンモニア分泌がピークに達し、過飽和の状態に至り、尿中の過飽和尿酸とともに酸性尿酸アンモニウム結石を形成に至ると推測している。この結果から、ロタウイルス感染に伴う急性腎後性腎不全の予防法の一つとして、代謝性アシドーシスの改善を提唱している。このことは、ロタウイルス感染症の治療に新しい知見をあたえるものである。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pediatrics International in press