

小児腎不全における $1,25-(OH)_2D_3$ の大量投与による副甲状腺機能亢進抑制の試み

分担研究：小児腎疾患の長期管理における運動・食事・社会心理に関する研究
分担課題：長期の食事管理に関する研究

里村憲一、清野佳紀

Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) にて透析療法中で、2次性副甲状腺機能亢進症を合併した慢性腎不全児5例に対して、経口的に大量の $1,25-(OH)_2D_3$ を1回投与し、副甲状腺ホルモン、イオン化カルシウムに対する影響を検討した。イオン化カルシウムの有意な上昇は認めなかつたが、副甲状腺ホルモンは $1,25-(OH)_2D_3$ 投与24時間後に有意に低下した ($P < 0.05$)。経口的 $1,25-(OH)_2D_3$ の大量投与は、経静脈的に $1,25-(OH)_2D_3$ を頻回に投与することが困難な2次性副甲状腺機能亢進症に対して有効な治療法と思われる。1回投与では高カルシウム血症は認めなかつたが、長期間の間欠大量療法を行う場合は経静脈投与と同様注意が必要と思われる。

2次性副甲状腺機能亢進症、 $1,25-(OH)_2D_3$ パルス療法、CAPD

〔研究方法〕 大阪大学医学部小児科において Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) を行っている慢性腎不全児中、2次性副甲状腺機能亢進症を伴った症例に対して、経口的に大量の $1,25-(OH)_2D_3$ を1回投与し、副甲状腺ホルモン (PTH) および血中カルシウム濃度の変化を検討した。対象となった症例は男2例、女3例の計5名、年齢は、2歳6カ月から14歳7カ月であった（表1）。ビタミンD代謝物 (25-OHD、24,25-(OH)₂D、 $1,25-(OH)_2D$)、PTH、イオン化カルシウム、リン、クレアチニン、尿素窒素を測定したのち $1,25-(OH)_2D_3$ を体重当り0.1から0.2 μg 、平均0.13 $\mu g/kg$ 経口投与した。投与後、4、8、12および24時間後にビタミンD代謝物、PTH、イオン化カルシウムを測定した。投与前の検査成績を表2に示す。ビタミンD代謝物は既に著者が報告した方法¹⁾を用いて、PTHはニコルス社のアレグロインタクトPTHキットを用いて、PTHの分泌状態を反映するとされるintact PTHを測定した。有意差検定には、Paired t testを用いた。

〔結果〕 血中25-OHDおよび24,25-(OH)₂Dの変動を図1に、イオン化カルシウム、 $1,25-$

表1

対 象

症例	性別	年齢	原疾患
KI	男	2歳 6カ月	過酸尿症
AE	男	14歳 7カ月	不明
AO	女	8歳 11カ月	肺ヘモジデロシス
KH	女	10歳 10カ月	慢性腎炎
TO	女	11歳 1カ月	先天性腎症

(OH)₂D および PTH の変動を図2に示す。血中25-OHD 濃度には明かな変動はなく、24,25-(OH)₂D 濃度は、負荷前平均0.40 ng/ml から負荷後12時間で0.85 ng/ml と上昇傾向であったが、有意ではなかった。血中 $1,25-(OH)_2D$ 濃度は負荷前平均34 pg/ml から負荷後4から8時間後にピーク値（平均140 pg/ml）を示し、24時間後には前値に復帰した。イオン化カルシウムは、負荷前は平均1.18 mmol/l であったが、8時間後から上昇傾向を認め、24時間後に1.25 mmol/l となつたが有意な上昇ではなかった。PTH値は、負荷前には平均197 pg/ml であったが、4時間後から低下傾向を認め、24時間後には118.4 pg/ml

大阪大学医学部小児科

Kenichi Satomura, Yoshiki Seino

Dept. of Pediatrics, Osaka Univ. Medical School

と、負荷前に比べ有意 ($P < 0.05$) な低下を認めた(図3)。

表2

1,25(OH)₂D₃負荷前検査成績

症例	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	intact PTH (pg/ml)
KI	81	5.0	9.2	8.7	159
AE	66	9.3	8.4	7.0	114
AO	106	7.6	8.8	6.0	211
KH	70	4.8	8.8	5.6	345
TO	62	6.5	9.2	7.0	154
Mean ± SE	77 ± 7	6.6 ± 0.5	8.9 ± 0.1	6.9 ± 0.5	197 ± 36

図1

The changes of serum levels of 25-(OH)D and 24,25-(OH)₂D after oral administration of 1,25-(OH)₂D₃

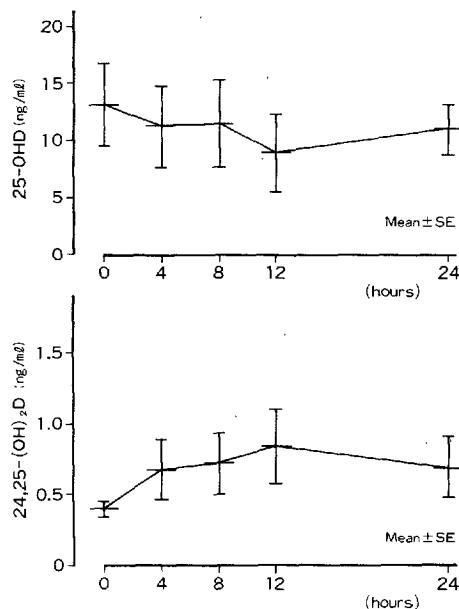
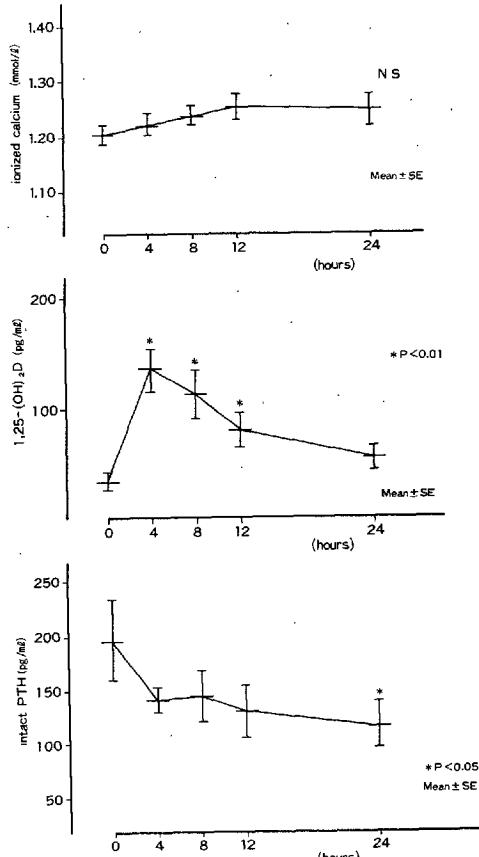


図2



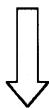
【考案】腎性骨異常症は、小児期慢性腎不全の重大な合併症であり、その主な原因の一つに2次性副甲状腺機能亢進症が挙げられる²⁾。慢性腎不全においては、正常カルシウム(Ca)濃度を保つだけでは、副甲状腺機能を抑制するのは困難であるとの報告されている³⁾。副甲状腺には1,25-(OH)₂D₃レセプターが存在し、血中カルシウム濃度だけでなく、血中1,25-(OH)₂D₃によってもPTH合成が抑制されることが報告された⁴⁾。Slatopolskyら⁵⁾は、1,25-(OH)₂D₃を慢性血液透析中

の2次性副甲状腺機能亢進症を伴った腎不全患者に対し静脈内投与（3回／週）し、PTH分泌を抑制し得たと報告した。しかし、CAPDで管理されている慢性腎不全児では、通常通院間隔が長く、また静脈確保が困難な症例が多い。これらの症例に対して、Slatopolskyらの方法に従って週に3回、 $1,25-(OH)_2D_3$ を静脈内投与することは困難であるので、経口大量投与による2次性副甲状腺機能亢進症の治療を試みた。経口的に投与された $1,25-(OH)_2D_3$ は、経静脈的に投与された場合に比較し、最高血中濃度は低く、血中からの消失速度も遅いことが予想される^{1,5)}。従って、経静脈的投与法に比較し、副甲状腺機能抑制効果が少なく、投与後に副作用としての高Ca血症の発症が考えられた。しかし、今回の検討では、1回の経口投与によりPTH分泌が有意に抑制された。血清Ca値は、投与後24時間では有意な上昇を認めなかつたが、上昇傾向にあり連続投与をする場合には高Ca血症に注意が必要と思われる。最近、慢性腎不全患者に $1,25-(OH)_2D_3$ を投与したところ、副甲状腺の血清Caに対する閾値が下がり、PTH分泌が速やかに抑制されたと報告されている⁶⁾。 $1,25-(OH)_2D_3$ 投与後4時間でPTHが低下傾向にあるのは、副甲状腺の血清Caに対する感受性が回復したことを反映している可能性がある。

経口的 $1,25-(OH)_2D_3$ の大量投与は、経静脈的に $1,25-(OH)_2D_3$ の頻回投与が困難な、2次性副甲状腺機能亢進症に対して、有効な治療法と思われる。

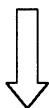
〔文献〕

- 1) Seino Y., Tanaka H., Yamaoka K., and Yabuuchi H. Circulating $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D levels after a single dose of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ or 1α -hydroxyvitamin D₃ in normal men. *Bone and Mineral.* 2:479-485, 1987.
- 2) Feinfeld DA., and Sherwood LM. Parathyroid hormone and $1,25-(OH)_2D_3$ in chronic renal failure. *Kidney Inter.* 33:1049-1058, 1988.
- 3) Brown EM., Wilkson RE., Eastman RC., Pallotta J., and Marynick SP. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54:172-179, 1982.
- 4) Silver J., Naveh-Many T., Mayer H., Schmelzer HJ., and Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo by rat. *J. Clin. Invest.* 78:1296-1301, 1986.
- 5) Slatopolsky E., Weerts C., Thielan J., Horst R., Harter H., and Martin K.J. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of $1,25$ -dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J. Clin. Invest.* 74:2136-2143, 1984.
- 6) Delmes JA., Tindra C., Grooms P., Dusso A., Windus W., and Slatopolsky E. Parathyroid hormone suppression by intravenous $1,25$ -dihydroxyvitamin D. A role for increased sensitivity to calcium. *J. Clin. Invest.* 83:1349-1355, 1989.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis(CAPD)にて透析療法中で、2次性副甲状腺機能亢進症を合併した慢性腎不全児5例に対して、経口的に大量の1,25-(OH)2D3を1回投与し、副甲状腺ホルモン、イオン化カルシウムに対する影響を検討した。イオン化カルシウムの有意な上昇は認めなかったが、副甲状腺ホルモンは1,25-(OH)2D3投与24時間後に有意に低下した($P < 0.05$)。経口的1,25-(OH)2D3の大量投与は、経静脈的に1,25-(OH)2D3を頻回に投与することが困難な2次性副甲状腺機能亢進症に対して有効な治療法と思われる。1回投与では高カルシウム血症は認めなかったが、長期間の間欠大量療法を行う場合は経静脈投与と同様注意が必要と思われる。