

# 経口パルス療法と静注パルス療法を比較検討した1例

蝦名謙一

男鹿みなと市民病院 泌尿器科

## A case report of comparison of oral and iv vitamin D pulse therapy

Ken-ichi Ebina

Department of Urology, Oga-minato Municipal Hospital, Akita

### <はじめに>

腎不全・透析患者に対するVD投与の意義は2つに大別され、1つは、腎不全病態で欠乏するVDの補充あるいはVDを介した血清Ca是正による2°HPT（2次性副甲状腺機能亢進症）の発症・進展防止にあり、通常、連日経口投与が行われる<sup>1)</sup>。もう1つは進行した2°HPTに対する積極的治療であり、パルス療法に代表されるVDの直接的な副甲状腺ホルモン（PTH）の合成・分泌抑制を意図した間歇大量VD投与方法（パルス療法）である<sup>2)</sup>。

今回、1人の患者に対して経口パルス療法と静注パルス療法を試みた例を経験したので、比較検討してみた。

### <症 例>

70才 女性

原疾患：両側腎結石症

透析歴：9年（1992年11月3日HD開始）

既往歴：1983年左腎結石で左腎摘出術。

1993年直腸癌手術。

現病歴：1999年4月9日から当院でHD週3回

検査成績（第1回目のパルス療法開始時）

Na 143 mEq/l、K 4.4 mEq/l、Cl 106 mEq/l、Ca 8.6 mEq/l、P 7.3 mg/dl、BUN 69.2 mg/dl、Creat 9.55 mg/dl、尿酸 6.6 mg/dl、ALT 5 U/l、AST 11 U/l、AIP 393 IU/l、LDH 342 IU/l、T.Bil 0.5 mg/dl、 $\gamma$ -GTP 13 U/l、T-Cho 185 mg/dl、TG 94 mg/dl、HDL-C 56 mg/dl。

WBC 4900、RBC  $287 \times 10^4$ 、Hb 10.2 g/dl、Ht 30.7 %、MCV 107.0 fl、MCH 35.5 pg、MCHC 33.2 g/dl、Plt  $12.1 \times 10^4$ 。

i-PTH 882 pg/ml

CTで、副甲状腺部に一致して約9mmのlow densityの軟部陰影があった。MRIで、副甲状腺部に一致して10mmのT2高信号の腫瘍が認められた。

## <方 法>

経口パルス療法は1,25D（ロカルトロール）で行った。パルス療法開始に当たり、連日経口投与していた1- $\alpha$ D（アルファロール）はそのまま0.5 $\mu$ gで継続投与を続け、VD濃度18pg/ml（正常値20-60pg/ml）と正常下限に維持した。血中P 吸着目的で投与していたCa製剤は高Ca血症を引き起こすため、パルス療法開始と同時に中断した。

静注パルス療法は22-oxacalcitriol（オキサロール）で行った。連日経口投与の1- $\alpha$ Dは、22-oxacalcitriolにどのような影響を与えるかわからないため、パルス療法開始と同時に中断した。P 吸着目的で投与していたCa製剤は、そのまま継続してみた。

1999年8月14日から第1回目のパルス療法を1,25D 8 $\mu$ gで経口パルス療法で開始した（図1）。経口パルス開始16週でi-PTHは208 pg/mlまで改善したが、血清Caが10.0 mg/lと上昇し始めたため、1,25Dを4 $\mu$ gと減量した。i-PTHは165 pg/mlまで改善したが、血清Caが12.8 mg/lと上昇したため、この時点でパルス療法を終了した。

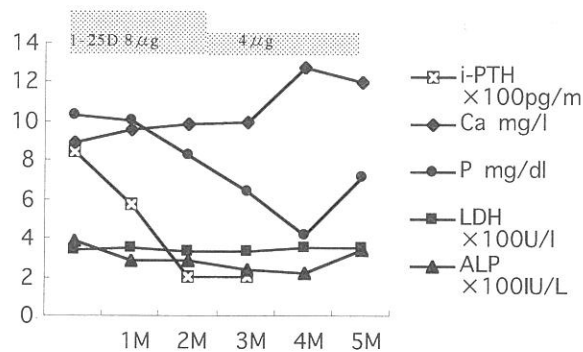


図1 第1回目経口パルス療法

9ヶ月後に、i-PTHが770 pg/mlまで再び上昇し、2000年12月12日から第2回目のパルス療法を22-oxacalcitriol 10 $\mu$ g静注パルス療法で開始した（図2）。

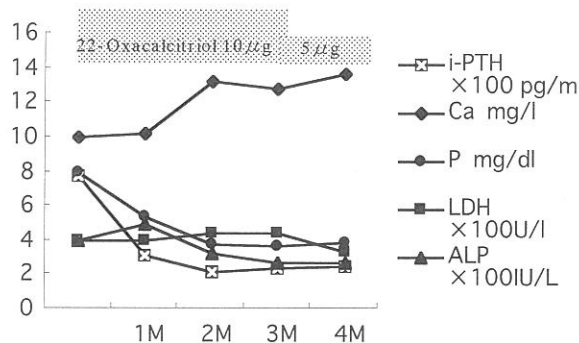


図2 第2回目静注パルス療法

静注パルス療法開始16週でi-PTHは218pg/mlまで改善したが、血清Caが12mg/lと上昇し始めたため、22-oxacalcitriolを5 $\mu$ gと減量したが、その後も血清Caが上昇を続けたため、2001年4月24日静注パルス療法開始を終了した。

しかし、わずか3ヶ月後に、i-PTHが848 pg/ml まで再び上昇し、2001年7月26日から第3回目の経口パルス療法を、1,25D8 $\mu$ gで経口パルス療法で開始した(図3)。

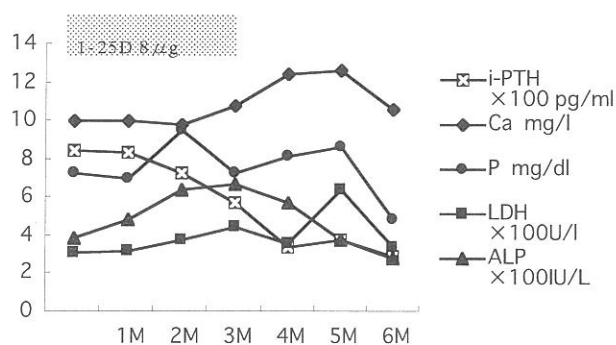


図3 第3回目経口パルス療法

11月の時点でi-PTHが340pg/mlまで改善したが、血清Caが12mg/lと上昇したため、この時点でパルス療法を終了した。パルス療法終了後も血清Caは上昇したが、i-PTHは下降し、2002年2月の時点で、293pg/mlであった。

#### <結果>

血清Ca濃度上昇は、経口パルス療法は静注パルス療法に比べ、i-PTHの下降比較的緩やかであった。経口パルスと静注パルスとも投与期間に比例し血清Ca濃度が上昇した。

i-PTHの反応は、経口パルス療法は静注パルス療法に比べ、比較的ゆっくりと思われたが、1例だけでは何ともいえない。

経口パルスと静注パルスとも、i-PTH抑制の程度、反応とも同じ程度の効果であると思われた。パルス療法終了後のi-PTHの再上昇は、静注パルス療法は経口パルス療法に比べ、かなり早期に再上昇し始め、静注パルス療法終了後にi-PTHの追跡は頻回に行う必要があると思われた。また、静注パルス療法は、中断せず、長期にわたる必要があることが示唆された。

#### <考察>

腎不全・透析患者に対するVD投与の意義は2つに大別される。1つは、腎不全病態で欠乏するVDの補充あるいはVDを介した血清Ca 是正による2° PHPT (2次性副甲状腺機能亢進症)の発症・進展防止にあり、通常、連日経口投与が行われる。もう1つは進行したHPTに対する積極的治療であり、パルス療法に代表されるVDの直接的な副甲状腺ホルモン(PTH)の合成・分泌抑制を意図した間歇大量VD投与法(パルス療法)である。一般的には、血液透析の場合は透析終了直後に、CAPDの場合は睡眠直前に、血清Ca濃度が最も低くなる時をねらってVDを大量投与している。

現在まで1,25D静注パルス療法と1,25D経口パルス療法を比較検討した成績がいくつか報告されているが、両者の中～長期的な治療効果や副作用(高Caあるいは高P血症)の発現には差がなく、静注療法の優位性は証明されていない<sup>3-6)</sup>。理論的には静注VDの方がbioavailabilityが高く、腸管

---

を介する作用が少ないなどの点は、経口投与に比し優位であると考えられるが、臨床的に明らかな相違は示されていない。

現在、わが国で使用できる静注VD製剤である22-oxacalcitriol (OCT) に関しては、約30%に高Ca血症の発現が見られたとはいえ、減量・休薬による長期的な安全性は確認されているものの<sup>7)</sup>、他のVD製剤あるいは投与ルートの違いに対する比較試験は行われていない。他のVD製剤あるいは投与ルートで臨床的に相違があるかどうかは、まだ不明である。また、パルス療法を行っている間は、血清Ca、血清Pのコントロールが難しくなるため、Caを含まないP吸着薬が待たれている。

#### <結 語>

経口パルス療法と静注パルス療法とも、i-PTH抑制の程度、反応とも同じ程度の効果であると思われた。経口パルス療法では、パルス療法終了後もi-PTHは、抑制されていたが、静注パルス療法では、パルス療法終了後早期にi-PTHの再上昇が起こった。i-PTHの再上昇が早期におこる場合は、他の治療法を選択する必要があると思われた。

血清Ca、血清Pのコントロールのため、Caを含まないP吸着薬が必要であると思われた。

#### 参 考 文 献

- 1) Brickman AS, Sherrad DJ, Jowsey J, et al. : 1, 25-dihydrocholecalciferol. Effect on skeletal lesions and plasma parathyroid hormone levels. Arch. Int. Med. 134 : 883-888, 1974.
- 2) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. : Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1, 25-dihydrocholecalciferol. in uremic patients. J. Clin. Invest. 74 : 2136-2143, 1984.
- 3) Ficher ER, Harris DCF : Comparison of intermittent oral and iv calcitriol in hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism. Clin. Nephrol. 40 : 216-220, 1993.
- 4) Chan R, Gleim GW, DeVuta MV, et al. : Effects of oral vs. iv calcitriol on serum parathyroid hormone levels in chronic hemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 22 : 736-220, 1993.
- 5) Quarles LD, Yphay DA, Carroll BA, et al. : Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. Kidney. Int. 45 : 1710-1721, 1994.
- 6) Levine BS, Song M : Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 7 : 488-496, 1996.
- 7) 黒川清、秋澤忠男、鈴木正司ほか：透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する22-oxacalcitriol (OCT) 注射剤の安全性および有効性の検討－第3相一般臨床試験－. 腎と透析 48 : 875-897, 2000.