

副甲状腺手術後の低カルシウム血症に対する
合成活性型ビタミンDの使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

川村 寿一・寺地 敏郎

岡田 裕作・朴 勺*

岡部 達士郎・吉田 修

EFFECT OF 1α -HYDROXYCHOLECALCIFEROL (1α -OH D_3) ON
HYPOCALCEMIA FOLLOWING PARATHYROID SURGERYJuichi KAWAMURA, Toshio TERAJI, Yusaku OKADA,
Kyun PAK, Tatsushiro OKABE and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida)

A synthetic analogue of active form of Vitamine D (1α -OH D_3) was administered to three patients with hypocalcemia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its effect on hypocalcemic and hyperphosphatemic states was discussed.

Owing to recent advance of Vitamine D metabolism, it was elucidated that postoperative hypoparathyroidism is pathophysiologically one of Vitamine D deficient states. 1α -OH D_3 replaced the Vitamine D substances (cholecalciferol or ergocalciferol) and produced increased levels of calcium and decreased levels of phosphate in the blood. However, its cessation led to a rapid decrease of calcium levels in the blood to avoid calcium intoxication.

はじめに

近年、ビタミン D (Vit D) の代謝に関する研究はめざましいものがある。とりわけ、DeLuca 一派により Vit D の活性型が $1, 25(\text{OH})_2$ cholecalciferol (D_3) であることが同定されたことは Vit D 代謝の基礎的な理解に光をあてる一因となり、Vit D の関連疾患の病態生理の解明と治療という臨床応用への道が開ける端初となった。他方、 1α -hydroxy Vit D (1α -OH D_3) が Holick ら¹⁾, Barton ら²⁾, Kaneko ら³⁾によって、それぞれ独立に合成され、本物質が活性型 Vit D の強力なアナログであることが判明した。この合成 Vit D は $1, 25(\text{OH})_2 D_3$ に比して、その合成が簡単で、その作用機序としては生体内で 25 位の hydroxylation を経て活性型の Vit D として働き、

$1, 25(\text{OH})_2 D_3$ と同様にきわめて少量で有効なことが示された。

本論文ではこの合成活性型 Vit D アナログの臨床応用のひとつとして、従来、Vit D 剤で治療されていた副甲状腺手術後にみられる一過性の低カルシウム血症に対して、 $1\alpha(\text{OH}) D_3$ を用いる機会を得たので、その経験を述べたい。

症 例

症例 1. 病歴を Fig. 1 に、入院時の臨床検査データを Fig. 2 に掲げた。腎結石の既往歴をもち、高血圧も指摘されていたが、アルカリフォスファターゼ (正常値 30~85 mU/ml) の上昇、血清カルシウムやイオン化カルシウム (正常値 1.90~2.20 mEq/L) の上昇、血清リンの低値を認めた。% TRP は正常範囲

* 現 滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室

内であったが、iPTH (正常値 0.5 ng/ml 以下) は正常より少し増加していた。

1977年12月6日、全身麻酔下に副甲状腺摘出術が施行された。左右、上下、4個の副甲状腺を確認したが、右下のものが特に大きく、これを含めた右側の2腺を摘出し、左側は上下とも、半切除を行なった。組織学的には右下の大きい腺 (20×25 mm, 1.5g) が腺腫で

症例: K.M. 24歳 男 銀行員

主訴: 腰痛, 全身倦怠

現病歴: 昭和49年12月10日 右腎結石にて腎盂切石ならびに腎切石術を受けたが、この頃から高カルシウム血症 (11.9 mg/dl), 低リン血症 (2.3 mg/dl) を認め、副甲状腺機能亢進症の疑いもたれていた。翌50年2月に高カルシウム血症の精査のため入院したが、%TRP, 急速カルシウム負荷試験, 骨レ線検査所見からは副甲状腺機能亢進症の診断に決め手を欠き、自覚症状もなく退院した。以来、外来にて経過を観察していたが、高カルシウム血症 (11.7~12.2 mg/dl), 低リン血症 (1.6~2.4 mg/dl) が続くため再度入院した (昭和52年10月20日)。

家族歴: 特記するものなし。

既往歴: 昭和49年12月 腎結石の手術。この頃から高血圧 160/85 mmHg を指摘されている。

入院時現症: 身長 173.8 cm, 体重 53.2 kg, 体格やや痩身, 血圧 132/80 mmHg, 脈搏 76/分, 整。胸部: 理学的所見に異常なし。腹部: 平坦, 肝, 脾, 両腎触知せず。右側腹部に手術創。両側下肢に浮腫なく, 腱反射は正常。

Fig. 1. Clinical history of the case 1

Biochemistry

GOT	32	mU/ml
LDH	113	mU/ml
Alk. Phos.	224	mU/ml
T. Bil.	0.7	mg/dl
Alb.	4.7	g/dl
T. P.	7.1	g/dl
Chol.	173	mg/dl
Uric Acid	6.1	mg/dl
BUN	11	mg/dl
Glu.	106	mg/dl
P	2.2	mg/dl
Ca	11.9	mg/dl
Ca ⁺	2.65	mEq/L

Hemogram

Na	142	mEq/L
K	4.2	mEq/L
Cl	111	mEq/L

Renal Function

Renal Function

GFR	120 ml/min
PSP	15 min 40%
	120 min 82%
Urinalysis:	
	protein (±), sugar (-)
	RBC 1~2
	WBC 1~2) × 400
	Epith (+)
	Granular cast (+)
	Bact (-)
24 hrs Ca excretion:	288, 291.9 mg/day

Parathyroid Function

PTH	0.92, 0.90, 0.50 ng/ml
%TRP	97.3, 87.4, 87.8
Ca loading Test:	Normal pattern

General Bone X-ray Survey:	Normal
Bone Scintillation:	Normal
BMC	1.27, 1.13 g/cm ² (1.30 ± 0.35)

Fig. 2. Laboratory data of the case 1

あった。

Fig. 3 に、術後経過中に示された低カルシウム血症に対して 1α-(OH) D₃ が投与され、カルシウム, リン, アルカリフォスファターゼの変化を示した。副甲状腺摘出後、3週間は DHT (dihydrotachysterol) とカルシウム剤の補給にもかかわらず、血中カルシウ

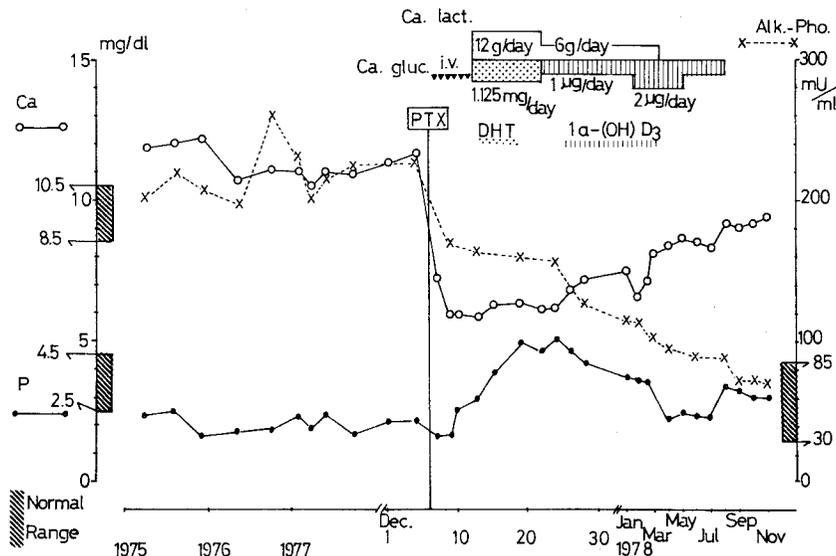


Fig. 3. Clinical course of the case 1 with special reference to changes in plasma calcium, phosphate and alkaline phosphatase before and after the administration of 1α-OH D₃

ルシウム排泄量の増加も認められた。% TRP は低値ないし正常下限で i PTH は増加していた。なお、骨レ線検査、骨シンチグラムでは骨軟化症や骨脱灰所見の部位は認められなかった。

1977年8月23日、全身麻酔下で副甲状腺摘出術を施

行した。確認しえた4腺のうち、一番大きい右下(5×20 mm, 350 mg)と右上、左上の3腺を摘出した。右下の腺は組織学的に過形成であった。

症例1と同様に、術後の経過を Fig. 6 に掲げた。術後1カ月は DHT, カルシウム剤の補給にも拘らず、

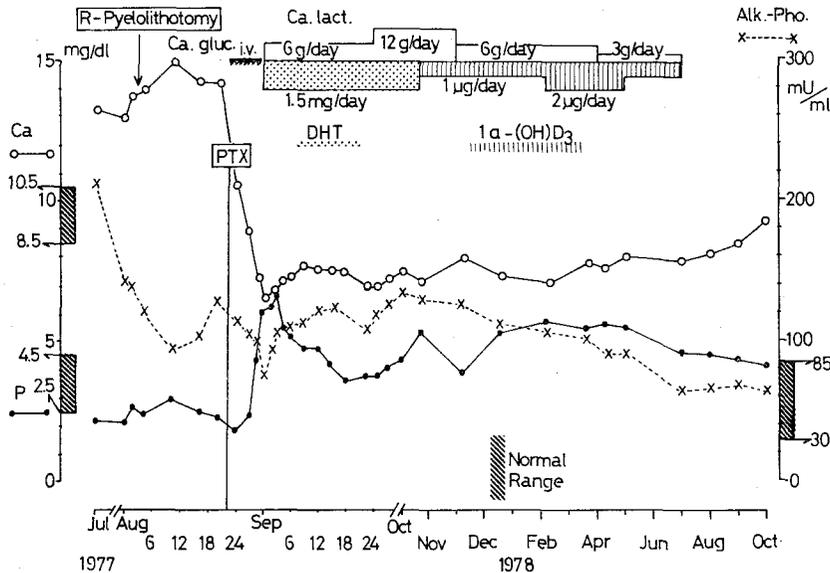


Fig. 6. Clinical course of the case 2 with special reference to changes in plasma calcium, phosphate and alkaline phosphatase before and after the administration of $1\alpha\text{-(OH)D}_3$

7~7.5 mg/dl の血中カルシウム・レベルで回復が悪く、DHT にかえて $1\alpha\text{(OH)D}_3$ 1 μg を使って 7.5~8mg/dl に上昇したが、なお不安定で、回復が悪いため、2 μg に増量し、ようやく 8.0 mg/dl 台が維持できるようになった。術後10カ月で、すべての投薬が中止できた。血中リンはカルシウムの変動に呼応して、低カルシウム血症の時期には高リン血症を示し、以後正常より高目で変動し、ようやく正常化してきた。

症例 3. 病歴を Fig. 7 に、副甲状腺手術前、左腎盂切石術前の臨床データを Fig. 8 に示した。また、症例 1, 2 にならって、入院後の血清カルシウム、リン、アルカリフォスファターゼの変動を Fig. 9 に掲げた。血清カルシウムは外来検査時より引き続いて高値 (15.0 mg/dl) を示したため、副甲状腺手術に先立って、ウナギカルトニン (ECT) を使用した。40U/日 (筋注) より始め、6日単位で倍量に増加し、160 U/日ではじめて 15.0 mg/dl より 12.3 mg/dl に血中カルシウム・レベルが低下した。また、本例では前頸部の触診にて、甲状腺右葉下部に腫瘍をふれ、 ^{210}Tl 副甲状腺シンチグラムで、同部に R1 の集積を認め

松 ○ 博 ○ 23歳 男 会社員

主 訴：左側腹部痛。

現病歴：昭和53年8月下旬頃から腰痛を訴え、9月初旬より左側腹部痛を覚えるようになり、某医にて血尿を指摘され、精査のため来院した。IVPにて左腎結石を認め、また、血中Ca値の上昇(15.4 mg/dl)、血中Pの低値(1.5 mg/dl)をも認めたので、左腎結石の手術と副甲状腺機能亢進症の検査のため入院した(昭和53年9月14日)。

家族歴：特記するものなし。

既往歴：特記するものなし。

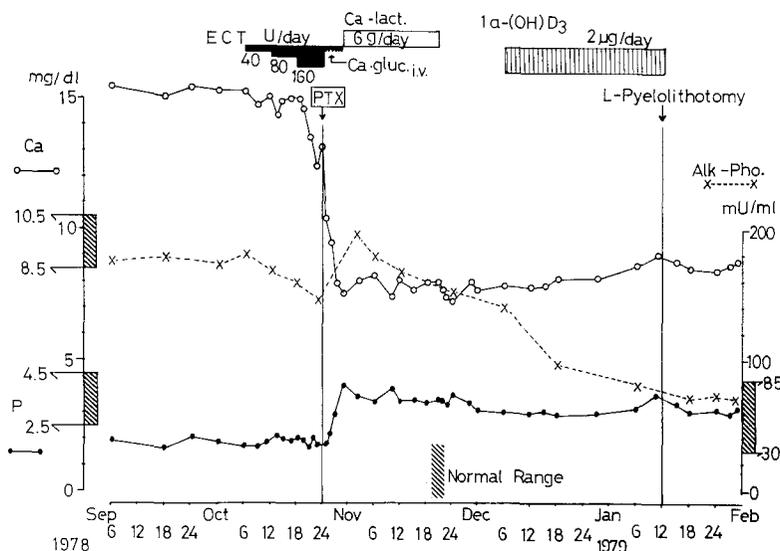
入院時現症：

身長 160 cm, 体重 62 kg, 体格 中等度, 栄養良好。血圧 118/88, 脈搏 76/分, 整。心胸部：理学的所見に異常なし。腹部：平坦, 肝, 脾, 両腎触知せず。両下肢に浮腫なく, 腱反射は正常。なお、甲状腺の触診にて、右葉下方に5~8mm大の腫瘍が触知された。

Fig. 7. Clinical history of the case 3

		Before			
		Parathyroidectomy	Pyelolithotomy		
Biochemistry				Renal Function	
GOT	39	56	mU/ml	Endogenous Ccr.	=67.5 ml/min
LDH	152	133	mU/ml	PSP { 15 min	18 %
Alk. Phos.	145	81	mU/ml	{ 120 min	48 %
T. Bil.	0.5	0.8	mg/dl	Blood Analysis	
Alb.	4.2	4.3	g/dl	pH	7.351
T.P.	6.5	7.0	g/dl	pCO ₂	45.5 mmHg
Chol.	235	196	mg/dl	HCO ₃ ⁻	23.8 mEq/L
Uric Acid	6.4	5.4	mg/dl	Urinalysis	
BUN	12	19	mg/dl	pH	6~7
Glu.	101	97	mg/dl	Protein (±), Sugar (-)	
P	1.9	2.7	mg/dl	RBC	10~15 } / × 400
Ca	12.4	8.6	mg/dl	WBC	10~15 } / × 400
Ca*	2.61	1.81	mEq/L	Epith (+)	
Na	143	139	mEq/L	Crystal (+)	
K	3.9	3.8	mEq/L	24 hrs Ca excretion	234 mg/day
Cl	111	107	mEq/L	Urine Culture	10 ⁶ Enterobacter Cloacae
Hemogram				Parathyroid Function	
RBC	452 × 10 ⁴	500 × 10 ⁴		i PTH	3.65 ng/ml
Hb	13.9	15.2		%TRP	43 %
Ht	39.5	41.8		Bone X-ray:	Normal
WBC	9900	6200		Bone Scintillation:	Normal
Platelet	24.4 × 10 ⁴	28.7 × 10 ⁴		BMC	0.84 g/cm [1.35 ± 0.35]
Bleeding Time	2 min			²⁰¹ Tl parathyroid scintigram:	
Clotting Time	9 min 30 sec			R-inferior parathyroid adenoma suggested (Fig. 10)	

Fig. 8. Laboratory data of the case 3.

Fig. 9. Clinical course of the case 3 with special reference to changes in plasma calcium, phosphate and alkaline phosphatase before and after the administration of 1α -OH D_3 .

(Fig. 10-a), ^{99m}Tc-O₄- 甲状腺シンチグラムで、右葉の内外方からの圧排を認めた (Fig. 10-b). i PTH は 3.65 ng/ml と高値を示し、レ線上下では脱灰所見を認めなかったが、bone mineral contents (BMC) は有意に低値を示した。

1978年10月24日、全身麻酔下にて副甲状腺摘出術を施行した。術前診断と同様に、右下副甲状腺はきわめ

て大きく (3.8 × 3.0 × 2.1 cm, 12.0 g)、他の3腺はまず正常大で、左側上下2腺を残して右上腺も摘出した。右下のものは組織学的に腺腫であった。

術後3週間はカルシウム剤を補給して、血中カルシウム・レベルを 7.4~8.2 mg/dl に維持したが、低カルシウム血症の自覚症状がないため、カルシウム剤を打切った。術後6週頃より、左腎結石が腎盂尿管移行

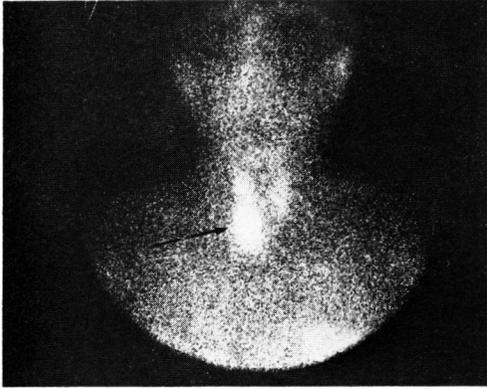


Fig. 10-a High activity of 201-Tl (arrow) in the inferior portion of the right lobe of thyroid gland which demonstrates an accumulation of the isotope in the right inferior parathyroid gland

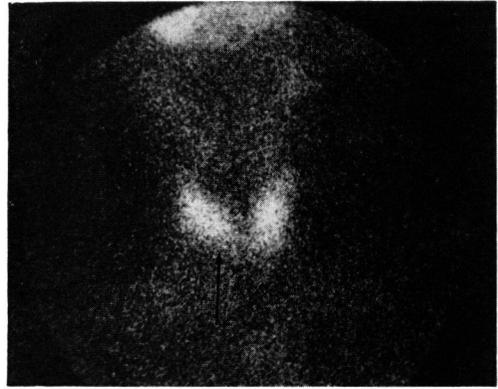


Fig. 10-b 99m-Tc pertechnetate thyroid scintigram. Right lobe of the thyroid gland is distorted to the upper direction by the mass located in the inferior portion (arrow).

部へ移動し、水腎症ならびに左側腹部痛が増強してきたため、左腎結石の処置が要求された。血中カルシウム・レベルは 7.8 mg/dl と低目であったので、 1α -(OH) D_3 を 2 μ g 投与開始し、年をこして5週目に 8.0 mg/dl 以上のレベルが維持されて左腎盂切石術を施行した。血中リン・レベルは副甲状腺手術後にすみやかに正常域に復したが、ECT によってはそのレベルは影響を受けなかった。また 1α (OH) D_3 投与中は徐々に正常範囲内で増加した。アルカリフォスファターゼ値は ECT 投与により少し減少したが、副甲状腺摘出後一時増加するも、徐々に下降し、 1α (OH) D_3 投与後は比較的速やかに正常域に戻った。

考 察

1, 25 dihydroxy cholecalciferol ($1, 25$ (OH) $_2$ D_3) が Vit D の最終的な活性型として、小腸においてカルシウムおよびリンの吸収を促進し、骨においては骨吸収 (bone resorption) を促進することが明らかとなり⁴⁾、この基礎的見地にもとづいて、従来から Vit D 製剤 (D_2 : エルゴカルシフェロール, D_3 : コレカルシフェロール) で治療されてきた単純性クル病, 特発性, 術後性あるいは偽性副甲状腺機能低下症, さらに、今まで Vit D 抵抗性とみなされていた慢性腎不全による renal osteodystrophy, また、各種原因による骨軟化症においても、少量で効果が認められることが明らかとなってきた^{4,5)}。しかし、いまだ本邦では、この活性型 Vit D_3 を日常臨床に使用するまでには至っていないが、これに代るものとして、そのアナログの 1α -(OH) D_3 が登場してきた。このアナログはその合

成が、 $1, 25$ (OH) $_2$ D_3 に比べてはるかに簡単で、その作用についても主体内で25位の水酸化をへて、活性型の Vit D として働くことがわかり、 $1, 25$ (OH) $_2$ D_3 と同様にきわめて少量で十分であることが明らかになり⁶⁾、本邦でもよく使用されてきている⁷⁾。

一般的にいうと、ホルモン臓器の機能低下症では、その不足している臓器ホルモンの補充が治療の中心的事柄であるが、副甲状腺機能低下症においては不足している副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone, PTH) の補充療法ではなく、Vit D 製剤の投与がなされてきた。自験例のごとき術後性副甲状腺機能低下症においても、その低カルシウム血症に対して、従来から、多分に経験的に、Vit D とカルシウム製剤の投与がなされてきた。一方、近年における Vit D 代謝の研究成果によると、Vit D は肝および腎で水酸化を受け、最終的に活性型の $1\alpha, 25$ (OH) $_2$ D_3 としてその作用が発揮されることになる。この Vit D の活性化に最も必要な腎における 1α 位の水酸化反応は血中 PTH レベルの上昇⁸⁾ と血中リン酸値の低下⁹⁾ により促進されることがわかってきたので、この副甲状腺低下症において、PTH が低下ないし欠如し、高リン酸血症の存在することは活性型 Vit D の生成されにくい病態であるといえる。したがって、最近の概念から、 $1\alpha, 25$ (OH) $_2$ D_3 を腎のホルモンのひとつと考えるなら¹⁰⁾、活性型 Vit D に対して PTH は一種の上位ホルモンということができるし、血中カルシウム、リン酸、PTH, 1α -25 (OH) $_2$ D_3 の各レベルからの feed back メカニズムも推定されるところである。このように考えてくると、副甲状腺機能低下症の病態の一部

は続発性の活性型 Vit D 欠乏症であるといえる。したがって、単に経験的な事柄から本症の治療に Vit D が使われてきたことに対して、ひとつの理論的な根拠が示されたといえる。さらにまた、 25 (OH) D_3 から 1α - 25 (OH) $_2$ D_3 への転換には PTH の存在が不可欠であるという事実¹¹⁾からしても、PTH の分泌低下の存在している場合には、従来の Vit D 製剤に代って活性型 Vit D を使用することには Vit D 代謝面からも妥当性があるといえよう。

さて、本論文で示した3症例はいずれも一過性の相対的な副甲状腺機能低下症であり、残された副甲状腺が機能を回復するまでの低カルシウム血症の対策が術後における治療の中心となる。術直後の低カルシウム血症に対してはカルシウム剤が使用されるが、いたずらに外因性にカルシウム・レベルを上げるのは考えものである。残っている副甲状腺組織の自律性を早く獲得するためにはカルシウム剤に頼らず、テタニー発作のおこらない程度のカルシウム・レベルで観察した方がよいといわれている。したがって、Vit D を使って徐々に生体内のカルシウム・バランスを正の方向に進めることは大切であろう。自験例にみられた腺腫あるいは過形成の組織重量は比較的大きく、ことに第3例目の腺腫は今までに当数室で経験されたもののうちで最大であった。この例では腺腫の大きさに比例してか、結石型の副甲状腺機能亢進症にしては高カルシウム血症の程度が強く、予め、ウナギ・カルチトニンを使ってカルシウム・レベルを下げて副甲状腺手術を施行した。術後、腎機能保善と疼痛緩和のため、腎結石手術が急がれ、このためにも低カルシウム血症の是正が要求されたが、 1α -(OH) D_3 の使用により、カルシウム剤を早目に打ち切って、短期間に残存副甲状腺組織の機能回復を導き、血中カルシウム・レベルを徐々に上げることができた。

なお、第2症例において、10年間にわたって抗ケイレン剤が投与されていたということから、その肝における Vit D 代謝への影響と副甲状腺機能亢進症との関係が興味をもたれた。Dent¹²⁾、Broadus¹³⁾ は抗ケイレン剤投与による骨軟化症に副甲状腺機能亢進症が合併しているとき、Vit D 欠乏状態を是正し、骨変化が改善されてくるとともに、今まで、Vit D 欠乏により PTH の働きが mask されていたのがとれて、高カルシウム血症が出現して、原発性副甲状腺機能亢進症が close up されてくることを報告している。また、従来から tertiary hyperparathyroidism とされていた malabsorption による Vit D 欠乏性骨軟化症もこのような Vit D 欠乏状態下での PTH の作用阻

害、hyperparathyroidism の masking の概念でとらえられようとしている。しかし、本例では Vit D 欠乏症状を欠き、骨軟化症の所見も認められなかったことから、副甲状腺機能亢進症の存在は抗ケイレン剤の投与とは別のカテゴリーのものと考えられた。

自験例において、従来から使用してきた Vit D 製剤と 1α -(OH) D_3 との効果を比較することはできなかったが、 1α -(OH) D_3 の方が投与量が少なく、患者には服用しやすい利点が考えられた。また、その作用機序の点からも 1α -(OH) D_3 の方が作用発現も早く、高カルシウム血症の発現した場合も投薬を中止すれば比較的速くそれが消退するといわれている¹⁴⁾。この点からも、外来通院で観察する場合、その check 回数も減らせて患者に好評であった。

1α -(OH) D_3 使用に際しての副作用については、高カルシウム血症に伴う組織の石灰化、食欲不振、悪心、嘔吐、全身倦怠感および高カルシウム尿症に伴う尿路結石、血尿、腎障害が報告されているが、自験例ではこれらの副作用は認められなかった。しかし、 1α -(OH) D_3 には 1α - 25 (OH) $_2$ D_3 に認められるカルシウムを介しての negative feedback は存在しないといわれており¹⁵⁾、その投与期間が長くなる場合には治療量と中毒量が近接しているため、副作用発現に対して十分に注意をはらう必要がある。

ま と め

結石型の副甲状腺機能亢進症において、副甲状腺腫瘍摘出後に比較的長期間にわたって低カルシウム血症を示した3症例に対して、カルシウム剤とともに、従来からの Vit D 製剤にかえて、合成活性型 Vit D (1α -(OH) D_3) を使用したので、その経験を述べた。

近年、明らかにされてきた Vit D 代謝の過程から、副甲状腺機能低下症が活性型 Vit D 欠乏症としての病態を示すことが判明し、このことから、本症において活性型 Vit D を使うことの理論的根拠が示されてきたといえる。

謝 辞

1α -(OH) D_3 の提供を受けた中外製薬株式会社、ならびに、ウナギカルチトニン (ECT) の提供を受けた東洋醸造株式会社それぞれ深謝する。

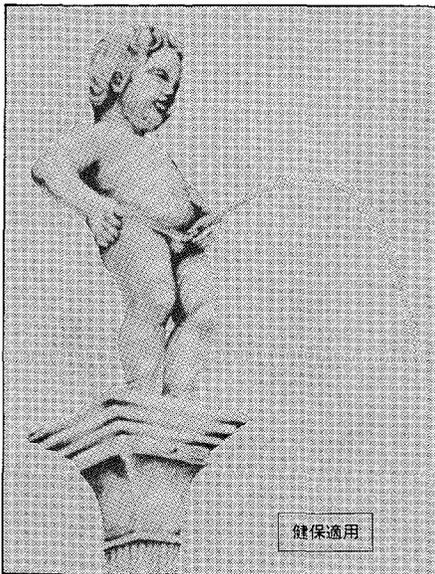
本論文の要旨は、第1回関西カルシウム懇話会(1978年11月25日)の席上で発表された。

文 献

- 1) Holick, M. F. et al.: Science, **180**: 190, 1973.

- 2) Barton, D. H. R. et al.: J. Am. Chem. Soc., **95**: 2748, 1973.
- 3) Kaneko, C. et al.: Steroids, **23**: 75, 1974.
- 4) DeLuca, H. F.: New Eng. J. Med., **289**: 359, 1973.
- 5) Kodicek, E.: Lancet, **i**: 325, 1974.
- 6) Peacock, M. et al.: Lancet, **i**: 385, 1974.
- 7) 活性型 VD₃, α -D₃ の最近知見—その基礎と臨床 (No. 2)—: 診療と新薬 15 (臨時増刊号, No. 6), 1978.
- 8) Fraser, D. R. and Kodicek, E.: Nature, **241**: 163, 1973.
- 9) Baxter, L. A. and DeLuca, H. F.: J. Biol. Chem., **251**: 3158, 1976.
- 10) Lawson, D. E. M. et al.: Nature, **230**: 228, 1971.
- 11) Garabedian, M. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci., **69**: 1673, 1972.
- 12) Dent, C. E. et al.: Lancet, **i**: 1161, 1975.
- 13) Broadus, A. E. et al.: Am. J. Med., **63**: 298, 1977.
- 14) Kanis, J. A. and Russell, R. G. G.: Brit. Med. J., **i**: 78, 1977.
- 15) Fukushima, M. et al.: FEBS Letters, **65**: 211, 1976.

(1979年2月27日受付)

ROBAVERON®

排尿障害の排尿力増強に!

ロバベロン

—排尿障害治療剤—

- 本剤は、性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。
- 本剤は、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与し、排尿力を高めます。
- 本剤の排尿力増強作用により、自・他覚所見の改善がみられます。

適応症 神経因性膀胱。前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細小、排尿痛、残尿および残尿感。

包装 1ml×10アンプル

使用上の注意 説明書をご参照下さい。

輸入発売元

**日本商事株式会社**

大阪市東区石町2丁目30番地
TEL 06-941-0301

製造元

ロバファルム社

(スイス・バーゼル)