第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

維持透析患者における活性型ビタミンD製剤の
時間治療学

鶴岡 秀一^{*1} 杉本 孝一^{*1} 大森 正規^{*1}
川口 敦弘^{*1} 斎藤 鉄男^{*2} 藤村 昭夫^{*1}

【目的】

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療として、ビタミンD製剤の大量間歇経口投与が行われるが¹⁾、高カルシウム血症をきたすことがあり、投与を中止せざるを得ないことがある。一方、血中カルシウム濃度には、午前中に高く夜間に低いという日内リズムがあることが知られている²⁾。本研究では、投与時刻を変えることによってビタミンDの血中カルシウム濃度の上昇が異なるか否かを明らかにすることを目的とした^{3,4,5)}。

【方法】

維持透析を受けている女性の二次性副甲状腺機能亢進症患者6名(平均年齢58才)を対象とした。少なくとも4週間以上ビタミンD製剤を休薬した後、1,25(OH)₂cholecalciferol(D3)2μgを朝8時または夜8時に経口投与した。投与前および投与後2、4、6、12、24、48時間目に採血し、全血イオン化カルシウム(Ca²⁺)、血清カルシウム(Ca)、リン(P)およびD3濃度を測定した。また投与前および投与24時間後には血清 intact PTH濃度も測定した。D3投与時(朝夜2回)および無投薬時(朝夜2回)の採血はそれぞれ4週間の間隔を置いて交叉法により実施した。

【結果】

投与前のCa²⁺、Ca、およびP濃度は朝の方が夜よりも有意に高く、D3投与後の各パラメータのCmaxおよびAUCも朝投与の方が有意に高値であった(図1、表1)。血中D3濃度の時間推移には投与時刻間で差がなかった。D3投与24時間後の intact PTHの低下についても両投与時刻間で差はなかった。

【結論】

ビタミンD製剤の有害反応である高カルシウム血症および高リン血症は、本薬の夜投与により軽減できる。一方、ビタミンDの治療効果は朝、夜投与時で同程度である。このような投与時刻による有害反応の差には、薬物動態以外の機序が関与している可能性がある。

^{*1} 自治医科大学臨床薬理学
〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

^{*2} 真岡病院

Table I. Comparison of AUC0-48h of ionized Ca, serum Ca, IP and 1,25 (OH)2-vitamin D3 between Morning and Evening dosings.

	Ca ⁺⁺ (mmol.hr/l)	Ca (mg.hr/dl)	P (mg.hr/dl)	1,25 (OH)2-D3 (pg.hr/ml)
Morning	55 ± 1	471 ± 21	280 ± 40	1770 ± 250
Evening	49 ± 1 *	430 ± 18 *	229 ± 30 #	1580 ± 290

Mean ± SE * P<0.01, # P<0.1 vs morning

【文献】

- 1) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 1984; 74: 2136-43.
- 2) Calvo NS, Eastell R, Offord KP et al: Circadian variation in ionized calcium and intact parathyroid hormone: Evidence for sex differences in calcium homeostasis. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1991; 72: 69-76.
- 3) Schaefer K, Umlauf E, Von, HD: Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administering calcitriol at night. Am J Kidney Dis 1992; 19: 460-4.
- 4) Sweny, P: Optimum route of administration of vitamin D in renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995; 4: 29-32.
- 5) Tsuruoka S, Sugimoto K, Ohmori M et al: Clin. Pharmacol. Ther. in press.