慢性血液透析症例におけるCimetidineによる 副甲状腺ホルモン分泌抑制効果の臨床的検討

伊達 敏行 千葉 栄市 菅原剛太郎* 寺田 雅生** 江夏 朝松***
熊本 悦明****

市立三笠総合病院腎センター 腎友会滝川クリニック* 寺田泌尿器科医院**

苫小牧王子総合病院*** 札幌医科大学泌尿器科****

(昭和 57 年 1 月 10 日受付)

Key words : hemodialysis, cimetidine, parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, renal osteodystrophy

〈要旨〉

慢性血液透析症例を対象に cimetidine 400 mg/day を 4 週間の短期間及び 6 か月間の長期間に亘り、各々経口投与し、その血中副甲状腺ホルモン (PTH) 低下作用を中心に検討を行った。

1) 短期間投与による PTH の変化 : PTH 高度上昇群では、PTH は投与前 8.03 ± 3.63 ng/ml から投与 4 週後 5.67 ± 2.94 ng/ml と有意に低下し、投与中止後は再び上昇傾向を示した。PTH 軽度上昇群では、PTH は投与前 3.36 ± 0.88 ng/ml から投与 4 週後 2.56 ± 0.66 ng/ml と軽度低下傾向を示したが有意な変化ではなかった。なお、両群ともに全経過を通じて血清 Ca, P に有意な変化はみられず、cimetidine の PTH 低下作用は血清 Ca 値による二次的効果ではないものと思われた。

2) 長期間投与による PTH の変化 : PTH 高度上昇例 5 名の PTH は、投与前 7.66 ± 3.91 ng/ml から投与 1 か月後で 5.17 ± 3.05 ng/ml と有意に低下し、6 か月後では 3.63 ± 1.12 ng/ml まで低下した。特に PTH が 14.39 ng/ml と異常高値で、 1α -OH- D_3 の最小投与量でも容易に高 Ca 血症を呈するため、十分な 1α -OH- D_3 投与を行うことができず、骨痛も著明であった症例では、cimetidine 投与により PTH が低下した時点で、 1α -OH- D_3 を増量しても高 Ca 血症とならず、 1α -OH- D_3 の十分な投与が可能となり骨痛も消失した。

3) 血中 cimetidine 濃度の推移と血液透析による減少率 : cimetidine 200 mg 経口投与後、血中 cimetidine 濃度は 4 時間で 1.84 ± 0.63 μ g/ml と最高血中濃度に達し、以後漸減し 10 時間で 0.86 ± 0.33 μ g/ml まで低下した。4 週間の継続投与で特に蓄積効果は認めなかった。1 回の血液透析による血中 cimetidine 濃度の減少率は、平均透析膜面積 $1.3m^2$ 、5 時間透析で $69.2 \pm 10.5\%$ であった。

いわゆる、抑制不能性の二次性副甲状腺機能亢進症に対し、cimetidine 投与は副甲状腺全摘除術の前の 1 つの試みとして価値があるものと考えられた。

Clinical study of parathyroid hormone decreasing effect of cimetidine in chronic hemodialysis patients

Toshiyuki Date, Eiichi Chiba, Gotaro Sugawara*, Masaiku Terada**, Asamatsu Enatsu***
Yoshiaki Kumamoto****

Kidney Center, Mikasa Municipal General Hospital, Jinyukai Takikawa Clinic*, Terada Clinic**,
Tomakomai Oji General Hospital***, Department of Urology, Sapporo Medical College*****

Cimetidine, 400 mg a day, was orally administered to the patients on chronic hemodialysis for a 4-week period and a 6-week period to determine mainly the reduction rates of serum parathyroid hormone (PTH).

1) Changes in PTH after the short-term cimetidine therapy.

In the group with markedly increased PTH (the pre-cimetidine therapy level of PTH being 8.03 ± 3.63 ng/ml), PTH dropped significantly to 5.67 ± 2.94 ng/ml within 4 weeks, but tended to increase after the cessation of

cimetidine therapy. In the group with moderately increased PTH (the pre-cimetidine therapy level of PTH being 3.36 ± 0.88 ng/ml), PTH decreased moderately to 2.56 ± 0.66 ng/ml within 4 weeks. This decrement was not significant. In the both groups, serum calcium and phosphate did not show any significant change throughout the period of cimetidine therapy, suggesting that PTH reducing activity of cimetidine was not due the secondary effect of serum calcium.

2) Changes in PTH after the long-term cimetidine therapy.

The PTH levels in 5 patients belonging to the group with markedly increased PTH were 7.66 ± 3.91 ng/ml before the cimetidine therapy, but dropped significantly to 5.17 ± 3.05 ng/ml in one month and to 3.63 ± 1.12 ng/ml 6 months after the cimetidine treatment. In the patient with abnormally high PTH level (14.39 ng/ml), even a minimal dose of 1- α -(OH)-D₃ induced hypercalcemia promptly, thus a sufficient amount of 1- α -(OH)-D₃ could not be given, and the patient complained of severe bone pain. However, as the PTH level decreased with cimetidine therapy, an increased dose of 1- α -(OH)-D₃ did not produce hypercalcemia, and bone pain disappeared.

3) Changes in the serum cimetidine concentration and it's reduction rates during and after hemodialysis.

After the oral administration of cimetidine 200 mg, the serum cimetidine concentration reached a maximal level of 1.84 ± 0.63 μ g/ml in 4 hours and decreased gradually thereafter to 0.86 ± 0.33 μ g/ml by 10 hours. Even after the continuous administration for 4 weeks, there were no signs of the accumulation.

The reduction rate of serum cimetidine concentration per single hemodialysis was $69.2 \pm 10.5\%$ after 5 hours of hemodialysis using a dialyzer with a mean membrane surface area of 1.3M².

Cimetidine therapy to the patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism is considered worthwhile to attempt before performing subtotal parathyroidectomy.

緒言

慢性血液透析症例における骨代謝障害、いわゆる Renal Osteodystrophy の特徴の 1 つに二次性副甲状腺機能亢進症があり、その成因は主に P の蓄積、ビタミン D 代謝障害等に基づく低 Ca 血症により、副甲状腺ホルモン（以下 PTH）の分泌亢進が長期間続くことより発生すると考えられている。

最近、活性型ビタミン D 剤として 1,25-dihydroxy-cholecalciferol（以下 1,25-(OH)₂-D₃）あるいは、その analog として 1 α -hydroxycholecalciferol（以下 1 α -OH-D₃）の投与により、大部分の二次性副甲状腺機能亢進症は治療が可能となったが、中には既に副甲状腺の過形成をおこしてしまい、高 PTH 血症、高 Ca 血症のため、活性型ビタミン D 剤で治療効果を得ない症例も存在する。このような、いわゆる抑制不能性の二次性副甲状腺機能亢進症に対しては、副甲状腺垂全摘除術を施行しているのが現状である。

ところが最近、Histamine H₂ receptor antagonist としての cimetidine が PTH 分泌抑制能を有することが報告されるようになった。そこで我々は、その cimetidine の薬理作用を利用し、前述のような慢性血液透析症例の高 PTH 血症、特に、いわゆる抑制不能性の二次性副甲状腺機能亢進症を cimetidine がどの程度抑えるものかどうかを検討したので、その成績を報告する。

対象及び方法

市立三笠総合病院腎センターにおいて、慢性腎炎による腎不全のため、血液透析施行中の症例を対象に cimetidine を 1 日 400 mg 経口投与し、4 週間の短期間及び 6 か月間の長期間の各々につき、PTH の変化を中心に検討を行った。

短期投与例

まず PTH 高度上昇を示す 5 名の A 群、PTH 軽度上昇を示す 5 名の B 群、計 10 名について検討した。投与開始時より投与中止後 2 週までの 6 週に亘り、PTH、血清総 Ca（以下 T-Ca）、イオン化 Ca（以下 Ca⁺⁺）、血清無機 P（以下 P）につき 1 週毎の測定を行いその変化を検討した。投与開始時の年齢、性別、透析期間及び血液生化学データは表 1 に示した。なお、cimetidine 投与を行う前、B 群の 1 例を除く全症例に対しては既に、1 α -OH-D₃ を 0.5~3.0 μ g/day 投与を 6 か月以上行い一応血清 Ca 値を正常化している。その 1 α -OH-D₃ 投与期間の PTH と血清 Ca 値の変化の関係についても併せてまとめた。

また、両群 10 名につき、cimetidine 200 mg 経口投与後の血中 cimetidine 濃度につき、投与開始時と、継続投与後 4 週目の 2 回に亘り、非透析日に投与直前より投与後 10 時間までの合計 7 回測定してその推移を検討した。また、9 名については透析日に、透析開始 2 時間前に、

case	Age (y)	Sex	HD Period (M)	PTH (ng/ml)	T-Ca (mg/dl)	Ca ⁺⁺ (mEq/l)	Ca ⁺⁺ /T-Ca (%)	P (mg/dl)	Mg (mg/dl)	Al-P (KAU)	Group
No. 1	34	F	79	14.39	11.1	2.90	52.2	5.5	3.8	26.3	A (markedly PTH increased)
No. 2	32	F	66	5.99	10.4	2.50	48.1	3.3	3.6	18.7	
No. 3	53	F	66	5.49	10.3	2.57	49.9	3.7	3.1	14.2	
No. 4	67	F	67	6.94	10.6	2.25	42.5	6.3	3.1	20.4	
No. 5	48	M	44	7.36	10.3	2.41	46.8	6.5	5.1	16.4	
m ± SD	47 ± 14		64 ± 13	8.03 ± 3.63	10.5 ± 0.3	2.53 ± 0.24	46.9 ± 4.6	5.1 ± 1.5	3.7 ± 0.9	19.2 ± 4.6	
No. 6	37	M	104	3.90	10.0	2.42	51.5	4.8	3.8	13.0	B (moderately PTH increased)
No. 7	69	M	10	2.47	11.7	2.75	52.8	3.8	3.7	8.0	
No. 8	53	F	75	3.96	10.3	2.32	48.5	7.0	4.3	24.8	
No. 9	76	F	31	2.33	10.2	2.40	50.7	3.9	3.3	13.0	
No. 10	68	M	42	4.14	10.2	2.52	46.9	3.5	3.8	10.6	
m ± SD	61 ± 16		52 ± 37	3.36 ± 0.88	10.5 ± 0.5	2.48 ± 0.17	50.1 ± 2.4	4.6 ± 1.4	3.8 ± 0.4	13.9 ± 6.4	

表1 Short term treated cases (4WS)

cimetidine 200 mg を経口投与した後、透析前後で血中 cimetidine 濃度を測定しその減少率を算出した。

なお、case 7 を除く全症例は、上述のごとく以前より 1α -OH-D₃ の長期投与を受けており、かつ最短でも 4 か月以上前からは、その投与量を変えずに経過している症例なので、研究期間中も引き続き同じ投与量を維持した。また、水酸化アルミニウム投与症例も同様に、研究期間中投与量の変更は行わなかった。

長期投与例

次に A 群の case 1, 3, 5 に、上述の case とは別に、新たに PTH 高度上昇例の 2 名を加えた高度 PTH 上昇例 5 名を対象に、cimetidine 1 日 400 mg の経口投与を 6 か月間行い、血液生化学データの推移及び骨塩量の推移を Bone Mineral Contents/Bone Width (以下 BMC/BW), Metacarpal Index (以下 MCI) につき各々検討した。長期投与開始時の年齢、性別、透析期間及び血液生化学データは表 2 に示した。

透析方法は、全例 1 回 5 時間、週 3 回透析で、透析液の Ca 濃度は 6.0 mg/dl、アルカリ剤は case 1, 2 が bicarbonate、他は acetate を用いた。

各測定方法は、T-Ca は OCPC 法 (正常値 9.0~11.0 mg/dl)、Ca⁺⁺ は Orion 社製 SS 20 を用いたイオン電極法 (正常値 2.06~2.54 mEq/l)、P は Phosphor B test を用いた比色法 (正常値 2.7~4.7 mg/dl)、Mg は Magnesium B test を用いた比色法 (正常値 1.9~2.5 mg/dl)、Al-P は Kind-King 法 (正常値 2.7~10.0 KAU)、PTH は抗ウシ血清 C 末端抗体を用いた radioimmunoassay 2 抗体法 (正常値 1.02~1.78 ng/ml) により、また、BMC/BW はアロカ社製 Bone Mineral Analyser により ¹²⁵I, ²⁴¹AM を用いた空中 2 線源法により、MCI は左手第 2 中手骨 X-P より Exton-Smith 等の方法に準じ D²-d²/DL (D: 骨幅, d: 骨髄幅, L: 骨長) として各々測定した。

結果

1) PTH 高度上昇群 A 及び PTH 軽度上昇群 B における 1α -OH-D₃ による T-Ca, Ca⁺⁺ の変化と PTH の変化率の関係 (図 1, 図 2)

PTH 高度上昇群 A では、図 1, 2 上段のごとく 1α -OH-D₃ 治療により T-Ca が 1.7 ± 0.9 mg/dl, Ca⁺⁺ が 0.46 ± 0.38 mEq/l と一応はっきりとした上昇性変化を示

case	Age (y)	Sex	HD Period (M)	PTH (ng/ml)	T-Ca (mg/dl)	Ca ⁺⁺ (mEq/l)	Ca ⁺⁺ /T-Ca (%)	P (mg/dl)	Mg (mg/dl)	Al-P (KAU)
No. 1	34	F	79	14.39	11.1	2.90	52.2	5.5	3.8	26.3
No. 3	53	F	66	5.49	10.3	2.57	49.9	3.7	3.1	10.3
No. 5	48	M	44	7.36	10.3	2.41	46.8	6.5	5.1	16.4
No. 11	53	F	72	4.54	10.5	2.63	50.1	5.2	3.9	19.6
No. 12	66	M	29	6.52	10.7	2.59	48.4	5.6	2.9	14.8
m	51		59	7.66	10.6	2.60	49.5	5.3	3.8	18.9
±	±		±	±	±	±	±	±	±	±
S D	12		21	3.91	0.3	0.21	2.0	1.0	0.9	8.7

表2 Long term treated cases (6 MS)

図1 Relation between T-Ca change and PTH variation ratio

したのに対して PTH の変化率は少なく、 $-3.8 \pm 4.4\%$ と軽度の下向き変化を示した。特に case 1 では T-Ca が 11.2 mg/dl から 14.5 mg/dl , Ca^{++} が 2.84 mEq/l から 3.96 mEq/l と大きく変化したにもかかわらず、PTH は 9.55 ng/ml から 9.29 ng/ml と変化したのみで、前値に対する変化率はわずか -2.7% であった。

なお、A群の全症例は血清 Ca 値の値如何にかかわらず、PTH は 5.0 ng/ml 以上であり、PTH の値はその時

図2 Relation between Ca⁺⁺ change and PTH variation ratio

の血清 Ca 値に多少影響は受けているものの、大きく左右されてはいないという特徴をもっている。

一方 PTH 軽度上昇群 B では、図 1, 2 下段にみられるごとく、T-Ca が $1.3 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$, Ca^{++} が $0.36 \pm 0.20 \text{ mEq/l}$ の上昇性変化を示したのに対して、PTH の変化率も $-28.8 \pm 20.7\%$ とかなり大きい変動を示している。例えば case 10 のごとく、T-Ca が 9.6 mg/dl から 10.2 mg/dl , Ca^{++} が 2.25 mEq/l から 2.61 mEq/l への変化に

つれて、PTH も 3.16 ng/ml から 1.21 ng/ml と著明な変化を示している。この群では PTH の値が、その時の血清 Ca 値に比較的強く左右されているという特徴をもっている。

2) A 群における cimetidine 4 週間投与期間中の血中諸 parameter の推移 (図 3)

A 群の PTH は投与前 $8.03 \pm 3.63 \text{ ng/ml}$ 。投与 1 週後 $7.75 \pm 5.14 \text{ ng/ml}$ 、2 週後 $7.65 \pm 2.13 \text{ ng/ml}$ 、3 週後 $8.09 \pm 2.86 \text{ ng/ml}$ とほぼ不変であったが、4 週後 $5.67 \pm 2.94 \text{ ng/ml}$ と有意に低下した ($p < 0.05$)。投与中止後は、1 週目 $6.59 \pm 3.84 \text{ ng/ml}$ 、2 週目 $6.72 \pm 3.80 \text{ ng/ml}$ と再び上昇傾向を示したが有意な変化ではなかった。

T-Ca は投与前 $10.5 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ 、4 週後 $10.0 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$ 、投与中止 2 週後 $10.3 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ と、全経過を通じてほぼ不変であった。

Ca^{++} は投与前 $2.53 \pm 0.24 \text{ mEq/l}$ 、4 週後 $2.50 \pm 0.26 \text{ mEq/l}$ 、投与中止 2 週後 $2.62 \pm 0.44 \text{ mEq/l}$ と、T-Ca と同様全経過を通じてほぼ不変であった。

P も投与前 $5.1 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$ 、4 週後 $5.9 \pm 1.8 \text{ mg/dl}$ 、投与中止 2 週後 $5.6 \pm 2.1 \text{ mg/dl}$ とほぼ不変であった。

3) B 群における cimetidine 4 週間投与期間中の血中諸

parameter の推移 (図 4)

B 群の PTH は投与前 $3.36 \pm 0.88 \text{ ng/ml}$ 。投与 1 週後 $3.33 \pm 0.82 \text{ ng/ml}$ 、2 週後 $3.47 \pm 1.57 \text{ ng/ml}$ 、3 週後 $3.22 \pm 1.63 \text{ ng/ml}$ とほぼ不変であったが、4 週後 $2.56 \pm 0.66 \text{ ng/ml}$ と軽度低下し、投与中止後は、1 週目 $2.43 \pm 0.51 \text{ ng/ml}$ 、2 週目 $2.37 \pm 0.55 \text{ ng/ml}$ と比較的低値を持続したが、いずれも有意な変化ではなかった。

T-Ca は投与前 $10.5 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ から投与 3 週後 $10.0 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ と軽度低下傾向を示したが、4 週後 $10.6 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$ 、投与中止 2 週後 $10.9 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$ と再び上昇傾向を示した。

Ca^{++} は投与前 $2.48 \pm 0.17 \text{ mEq/l}$ 、投与 4 週後 $2.75 \pm 0.09 \text{ mEq/l}$ と軽度上昇傾向を示したが、投与中止後は、2 週目で $2.80 \pm 0.20 \text{ mEq/l}$ とほぼ不変であった。

P は投与前 $4.6 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ 、投与 4 週後 $5.4 \pm 1.7 \text{ mg/dl}$ とほぼ不変であったが、投与中止後 1 週目で $3.8 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ と低下し、2 週目では再び $5.0 \pm 2.3 \text{ mg/dl}$ と前値に復した。

4) cimetidine 投与期間中における血中 cimetidine 濃度の推移 (図 5)

Cimetidine 投与開始時における 200 mg 経口投与後の

図 3 Changes of various serum parameters by Cimetidine treatment (Group A, markedly PTH increased)

図 4 Changes of various serum parameters by Cimetidine treatment (Group B, moderately PTH increased)

図5 Changes of serum concentration of Cimetidine

図6 Reduction rate of Cimetidine by Hemodialysis

血中 cimetidine 濃度は、1 時間で $0.31 \pm 0.80 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $0.78 \pm 0.91 \mu\text{g/ml}$ と上昇した。4 時間で $1.84 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ と最高血中濃度に達し以後漸減し、10 時間後では $0.86 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ まで低下した。

一方、1 日 400 mg の経口投与を 4 週間継続した後での 200 mg 経口投与後の血中 cimetidine 濃度は、投与前既に $1.01 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ で、以後 1 時間で $1.26 \pm 1.07 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $2.24 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$ と上昇し、やはり 4 時間で $2.75 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$ と最高血中濃度に達し、10 時間後

では $1.04 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ まで低下した。前値が既に比較的高値を示したのは、採血の 12 時間前に 200 mg 投与しているためと思われ、投与後の血中濃度推移パターンは、初回投与時と同様であった。

最高血中濃度は初回投与時の約 1.5 倍となっているが、6 時間以降はほぼ同程度の値を示した。

5) 1 回透析による cimetidine の減少率 (図 6)

平均透析膜面積 1.3 m^2 、5 時間透析での減少率は、透析開始 2 時間前に 200 mg 経口投与し、透析前後での血中 cimetidine 濃度から算出したが、前値 $3.95 \pm 1.88 \mu\text{g/ml}$ 、後値 $1.16 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$ で、減少率は $69.2 \pm 10.5\%$ であった。

6) cimetidine 長期間 (6 か月) 投与における PTH, T-Ca, Ca^{++} , P, Al-P 及び骨塩量の推移 (図 7, 図 8, 図 9)

図7 Changes of PTH in long term treated cases

対象例はすべて PTH 高度上昇例 (5 例) で PTH は前値 $7.66 \pm 3.91 \text{ ng/ml}$ と高かったが、1 か月後で $5.17 \pm 3.05 \text{ ng/ml}$ と有意に低下し、6 か月後では $3.63 \pm 1.12 \text{ ng/ml}$ まで低下した。 ($P < 0.01$)

特に、PTH の異常高値を示した case 1 は、前値 14.39 ng/ml から 6 か月後では 5.14 ng/ml まで著明に低下した。服用していた $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与量が、cimetidine 投与前は、最小投与量 $0.25 \mu\text{g/day}$ でも容易に高 Ca 血症を呈するため、度々投与中止せざるを得なかったのが、cimetidine 投与後は、3 か月で $1.0 \mu\text{g/day}$ 、4 か月で 2.

図8 Changes of various serum parameters in long term treated cases

0 $\mu\text{g/day}$ まで増量しても高Ca血症は呈さず、Al-Pも前値 26.3 KAU から6か月後は 11.5 KAU と、ほぼ正常値上限近くまで下降した。全体でみると、T-Ca は1~2か月間は軽度低下傾向を示したが、3か月以降は 10.0~11.0 mg/dl の間でほぼ安定していた。

Ca⁺⁺ は 2.30~2.60 mEq/l は、P は 4.0~6.0 mg/dl と共に全経過を通じてほぼ一定レベルであった。Al-P は case 1 で著明な改善を示したが、全体としては、アイソザイム分析で肝由来 Al-P の比較的高値の例も多く、有意な改善は認めなかった。

骨塩量は、BMC/BW が前値 $0.713 \pm 0.040 \text{ g/cm}^2$ 、6か月後 $0.732 \pm 0.037 \text{ g/cm}^2$ 、MCI が前値 0.1029 ± 0.0120 、6か月後 0.1048 ± 0.0107 とともにほぼ不変であった。

考察

消化性潰瘍の治療薬として開発された Histamine H₂ receptor antagonist としての cimetidine に PTH 分泌抑制作用の可能性のあることを最初に報告したのは、1979 年 Sherwood¹⁾ 等である。彼女等は 1 名の原発性副甲状腺機能亢進症の患者に、cimetidine 300 mg を 1 日 4 回 1 か月間投与することにより、臨床症状及び PTH を始めとした血液生化学所見の著明な改善が得られたと報

図9 Changes of Bone Minerals in long term treated cases

告している。また、同年 Williams²⁾ 等は、in vitro の実験から、Histamine が H₂ receptor を介して直接 PTH 分泌を刺激し、その効果が cimetidine により block されることを報告している。

血液透析症例の高 PTH 血症に対する cimetidine 投与の試みは、1980 年 Jacob³⁾ 等によって行われている。彼等によると 7 名の患者に対し、cimetidine 300 mg を 1 日 2~3 回投与することにより、10 週後で PTH は前値の 26% まで低下したが、投与中止後は 2 週目で前値の 48% まで再度上昇し、20 週目では前値に復している。なお、血清 Ca、P 値は全経過を通じて有意な変動を示さず、PTH の測定も抗血清 CH-824 を用いているため、C 末端 PTH と同時に intact PTH も測定しているため、PTH 低下は C 末端 PTH の degradation 亢進によるものではなく、PTH の合成あるいは分泌抑制に基づくものであろうと述べている。一方 Fiore⁴⁾ 等は、末期腎不全症例 8 名に対し、cimetidine 600 mg を 15 日間投与し、C 末端 PTH は低下したが、N 末端 PTH は低下せず、血清 Ca 値も変化しなかったことから、cimetidine は PTH の末梢での代謝に影響を与えている可能性を示唆している。

現在, cimetidine の PTH 抑制作用に関しては, 賛否両論に分れている。Palmer⁵⁾等は, 副甲状腺機能亢進症患者 12 名中 8 名は, PTH が正常ないし正常近くまで低下したが, 残り 4 名は高値を持続したと述べている。一方 Ljunghall⁶⁾等は, 原発性副甲状腺機能亢進症患者で, 明らかな高 Ca 血症を有する症例では, cimetidine は無効であったと述べ, 各報告の違いは対象患者選択の違いによる可能性を指摘している。さらに, Ljunghall⁷⁾等は, 正常の副甲状腺機能例を対象に cimetidine 投与を行い, cimetidine は正常の PTH レベルには影響を与えないと述べている。Sherwood⁸⁾等は, 原発性副甲状腺機能亢進症患者においても, cimetidine は normal gland に対しては抑制効果を発揮しないであろうと述べている。Knigge⁹⁾等は, 正常の PTH 例を対象に Histamine 刺激試験を行い, PTH の分泌調節は H₂ receptor を介さず, したがって cimetidine の PTH 抑制効果は, 他のメカニズムによる可能性があるとして述べている。

一方, Bourgoignie¹⁰⁾等は, 血液透析症例で正常ないし低 Ca 血症患者では, cimetidine 投与により PTH は低下するが, 血清 Ca 値は不変で, 高 Ca 血症患者では, PTH, 血清 Ca 値ともに低下し, かつ便中 Ca は低下することより, Ca の positive balance が得られたと述べている。また, Lanier¹¹⁾等は, 高 Ca 血症, 高 PTH 血症患者に cimetidine を投与し, 急速な血清 Ca 値の正常化が得られたが, 決して低 Ca 血症にはならないことより腸での Ca 吸収, 及び骨での Ca の turnover にまで cimetidine が影響を与えている可能性を示唆している。

今回, 我々の成績では, 4 週間の短期投与で, 特に PTH の異常高値を示した群で PTH の有意な低下が得られ, かつ T-Ca, Ca⁺⁺ がほぼ不変であったことは, Jacob³⁾等の成績とも一致し, cimetidine の PTH 抑制作用が, 血清 Ca 値を介した二次的な効果ではなく, 副甲状腺組織に対する直接作用を示唆するものと思われる。しかし, PTH の測定に C 末端抗体を用いているため, Fiore⁴⁾等の指摘するごとく, cimetidine が N 末端 PTH には影響を与えず, 単に C 末端 PTH の degradation を促進した結果である可能性も否定はできない。Freitag¹²⁾等によると, 末期腎不全例での C 末端 PTH 測定では, 80 % は生物学的に不活性な PTH の蓄積によるもので, 真の過剰分泌は 20 % 相当といわれ, また, Martin¹³⁾等によると, 骨に対して生物学的活性を有するのは intact PTH よりも, むしろ N 末端 PTH と考えられること等より, N 末端 PTH を測定することがより望ましい。しかし, 現在 N 末端 PTH の測定は, 一般化されておらず, Lustenberger¹⁴⁾等によると, C 末端 PTH と骨生検像による副甲状腺機能亢進症の程度には良い相関が認められ

ることでもあり, 特に長期的に PTH の分泌状態の変化を観察する場合には, C 末端 PTH 測定でもある程度評価はできるものと考えられる。

実際, 今回の 6 か月間の長期投与の成績では, 特に PTH の異常高値を示した 1 例では, cimetidine 投与前, 1 α -OH-D₃ の最小投与量でも容易に高 Ca 血症を呈するため, 度々投与中止せざるを得なかったのが, cimetidine 投与により, PTH が低下するのに伴い, 1 α -OH-D₃ の投与量を増加させても高 Ca 血症とならず, Al-P も著明な低下を示している。これは真の生物学的活性を有する PTH の抑制を反映しているものと思われた。

最後に cimetidine の投与量であるが, Finkelstein¹⁵⁾等によると, 経口ないし静脈投与された cimetidine は 24 時間以内に 50~70% は未変化のまま腎から排泄されるといわれている。また, Larsson¹⁶⁾等によると, 血漿半減期は正常腎機能者で 2.1 時間, クレアチニンクリアランス 5 ml/min 以下では 5.2 時間とされている。一方胃酸分泌 50% 阻止有効血中濃度維持のためには, 透析症例を含むクレアチニンクリアランス 5 ml/min 以下の症例では, 200 mg を 12 時間毎投与するのが適当とされている。

我々も, 1 日 400 mg を 2 回に分け 12 時間毎の投与を行ったが, 正常腎機能者に比べると, 最高血中濃度はやや高値となった。しかし, 特に蓄積効果は認められず, また 1 回透析での減少率も約 69% と, Jones¹⁷⁾等の報告の 71% とほぼ同程度であり, 比較的安全に使用できるものと思われた。但し副作用も, 女性化乳房¹⁸⁾, 無顆粒球症¹⁹⁾, 血小板減少症²⁰⁾, インポテンツ²¹⁾, 精神錯乱²²⁾, hypersensitivity²³⁾, delayed hypersensitivity²⁴⁾ 及び視床下部, 下垂体一生殖腺の機能異常²⁵⁾ 等の報告がある。最近では悪性腫瘍に対する免疫療法としての役割^{26,27)} も注目されている。一方他剤との interaction も多数報告^{28~30)} されており, 今回我々は特に cimetidine 投与によると思われる副作用は認めなかったが, 透析症例は他剤服用の機会も多く, その長期投与にあたっては, より細心の注意と厳重な観察が必要になってくるものと思われる。

結語

血液透析症例を対象に cimetidine 投与を行い, その PTH 抑制作用につき検討した。

- 1) PTH 高度上昇例では, 4 週間の短期投与により PTH は有意に低下した。しかし, 血清 Ca 値の変化は認められなかった。
- 2) PTH 軽度上昇例の 4 週間投与では, PTH, 血清 Ca 値ともに有意な変化は認められなかった。
- 3) PTH 高度上昇例での 6 か月間の長期投与により

PTH は有意に低下し、中には 1α -OH- D_3 の投与量増加が可能になった症例もあった。

- 4) 長期投与による副作用は特に認めなかった。
- 5) 血液透析での cimetidine の減少率は約 69%であった。

文 献

- 1) Sherwood J., Reindard D., Garcia M. : Does cimetidine inhibit parathyroid hormone secretion? *N.Engl. J. Med.* 300 : 200—201, 1979.
- 2) Williams G.A., Longley R.S., Hargis G.K., Bowser E.N., Kukreja S.C., Johnson P.A., Jackson B.L., Kawahara W.J. : Effect of histamine on secretion of parathyroid hormone. *Clin.Res.* 27 : 704 A, 1979.
- 3) Jacob A.I., Lanier D.Jr., Canterbury J., Bourgoignie J. : Reduction by cimetidine of serum parathyroid hormone levels in uremic patients. *N. Engl. J. Med.* 302 : 671—674, 1980.
- 4) Fiore C.E., Malatino L.S., Kanis J.A. : Effect of cimetidine on parathyroid hormone metabolism. *Lancet* 1 : 501, 1981.
- 5) Palmer F.J., Sawyers T.M., Wierzbinski S.J. : Cimetidine and hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 302 : 692, 1980.
- 6) Ljunghall S., Akerström G., Rudberg C., Wide L., Johansson H. : Cimetidine in primary hyperparathyroidism *Lancet* 2 : 480, 1980.
- 7) Ljunghall S., Adami H.O., Björklund O., Enander L.K., Gustavsson S., Lööf L., Nordahl A., Wide L. : Serum concentrations of parathyroid hormone in euparathyroid subjects during cimetidine treatment. *N. Engl. J. Med.* 303 : 1178—1179, 1980.
- 8) Sherwood J.K., Ackroid F.W., Garcia M. : Effect of cimetidine on circulating parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1 : 616—620, 1980.
- 9) Knigge U., Wallesen F., Christiansen P.M. : Histamine H_2 -receptors and parathyroid hormone secretion. *Lancet* 2 : 212, 1980.
- 10) Bourgoignie J.J., Jacob A.I., Lanier D.Jr., Gavelas G., Canterbury J. : Cimetidine inhibition of iPTH in chronic renal disease. *Kidney Int.* (abstracts) 16 : 918, 1979.
- 11) Lanier D.Jr., Favre H., Jacob A.I., Bourgoignie J. J. : Cimetidine therapy for severe hypercalcemia in two chronic hemodialysis patients. *Ann. Intern. Med.* 93 : 573—574, 1980.
- 12) Freitag J., Martin K.J., Hruska K.A., Anderson C., Conrades M., Landenson J., Klahr S., Slatopolsky E. : Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 298 : 29—32, 1978.
- 13) Martin K.J., Hruska K.A., Freitag J.J., Klahr S., Slatopolsky E. : The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N. Engl. J. Med.* 301 : 1092—1098, 1979.
- 14) Lustenberger N., Hehrmann R., Jüppner H., Dellinger G., Hesch R.D. : Kinetics of PTH metabolism and PTH fragments in chronic renal failure. *Contr. Nephrol.* 13 : 115—124, S. Karger, Basel. München. Paris. London. New York. Sydney. 1978.
- 15) Finkelstein W., Isselbacher K.J. : Cimetidine. *N. Engl. J. Med.* 299 : 992-996, 1978.
- 16) Larsson R., Bodemar G., Norlander B. : Oral absorption of cimetidine and its clearance in patients with renal failure. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 15 : 153—157, 1979.
- 17) Jones R.H., Lewin M.R., Parsons V. : Therapeutic effect of cimetidine in patients undergoing haemodialysis. *Brit. Med. J.* 1 : 650—652, 1979.
- 18) Hall W.H. : Breast changes in males on cimetidine. *N. Engl. J. Med.* 295 : 841, 1976.
- 19) Klotz S.A., Kay B.F. : Cimetidine and agranulocytosis. *Ann. Intern. Med.* 88 : 579—580, 1978.
- 20) McDaniel J.L., Stein J.J. : Thrombocytopenia with cimetidine therapy. *N. Engl. J. Med.* 300 : 864, 1979.
- 21) Waefe M.M. : Impotence on cimetidine treatment. *N. Engl. J. Med.* 300 : 94, 1979.
- 22) Schentag J.J., Cerra F.B., Calleri G., DeGlopper E., Rose J.Q., Bernhard H. : Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine-associated metal confusion. *Lancet* 1 : 177—181, 1979.
- 23) Delaunois L. : Hypersensitivity to cimetidine. *N. Engl. J. Med.* 300 : 1216, 1979.
- 24) Avella J., Madsen J.E., Binder H.J., Askenase P. W. : Effect of histamine H_2 -receptor antagonists

- on delayed hypersensitivity. Lancet 1 : 624—626, 1978.
- 25) Van Thiel D.H., Gavalier J.S., Smith W.I.Jr., Paul G. : Hypothalamic-pituitary-gonadal-dysfunction in men using cimetidine. N. Engl. J. Med. 300 : 1012—1015, 1979.
- 26) Osband M.E., Hamilton D., Shen Y.-J., Cohen E., Shlesinger M., Lavin P., Brown A., McCaffrey R. : Successful tumor immunotherapy with cimetidine in mice. Lancet 1 : 636—638, 1981.
- 27) Gifford R.R.M., Ferguson R.M., Voss B.V. : Cimetidine reduction of tumor formation in mice. Lancet 1 : 638—640, 1981.
- 28) Serlin M.J., Sibeon R.G., Mossman S., Breckenridge A.M., Williams J.R.B., Atwood J.L., Willoughby J.M.T. : Cimetidine : Interaction with oral anticoagulants in man. Lancet 2 : 317—319, 1979.
- 29) Klotz U., Reimann I. : Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. N. Engl. J. Med. 302 : 1012—1014, 1980.
- 30) Donovan M.A., Heagerty A.M., Patel L., Castleden M., Pohl J.E.F. : Cimetidine and bioavailability of propranolol. Lancet 1 : 164, 1981.

FuSa

キングダリー液 AF-1 号 AF-1P 号

人工腎臓用透析液キングダリー液シリーズに、そのアルカリ化剤として従来の酢酸塩の代りにより生理的な重炭酸塩を用い、2剤1セットとしたAF-1号(A液・B液セット)及びAF-1P号(A液・B末セット)が加わりました。

使用時にはつぎの希釈比率のバイカーボネート型サプライヤーを用いて血液透析を行って下さい。

AF-1号 A液：B液：希釈水 = 1：1.26：32.74

AF-1P号 A液：(B末水溶液＋希釈水) = 1：34

キングダリー液各号希釈使用時の電解質組成

◇適応症、用法・用量、使用上の注意は添付文書をご参照下さい。

◇包装

1号 2.5ℓ × 4瓶
2号, 3号, GF号 10ℓ × 2瓶
AF-1号 (A液9ℓ 1瓶, B液11.34ℓ 1瓶)セット
AF-1P号 (A液10ℓ 1瓶, B末 882g 1包)セット × 2

	容量	電 解 質 組 成 (mEq/ℓ)							ブドウ糖 (mg%)
		Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻	
キングダリー液 1号	2.5ℓ	134	2.6	2.5	1.5	104	36.6	—	554.5
2号	10ℓ	132	2.0	2.5	1.5	105	33.0	—	200
3号	10ℓ	132	2.0	3.5	1.5	104	35.0	—	200
GF号	10ℓ	135	2.0	3.75	1.5	105.25	37.0	—	—
キングダリー液 A液 AF-1号 B液	9ℓ 11.34ℓ	135	2.5	3.5	1.5	106.5	8.0※	30	—
キングダリー液 A液 AF-1P号 B末	10ℓ 882g								

※ pH調整剤 水酢酸の CH₃COO⁻ 2mEq/ℓ を含む

薬価基準収載品

製造発売元
扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50番地