1,25(OH)₂D₃ 投与中の血液透析患者の 血清 1,25(OH)₂D 濃度に対する ursodeoxycholic acid の効果

弓 田 滋*¹ 関 野 宏*² 鈴木 富夫*² 高 橋 壽*³藤 倉 良裕*⁴ 野 月 満*³ 山内 茂樹*⁵ 竹澤 順一*⁶医療法人宏人会腎内分泌研究部*¹ 中央クリニック*² 木町病院*³ 石巻クリニック*⁴SRL 先端事業企画開発部*⁵ ヤマサ醤油株式会社診断薬部*⁶key words : 1,25(OH)₂D₃, 血液透析, 胆汁酸, ursodeoxycholic acid

〈要旨〉

血清カルシウム (Ca) の正常化に比較的高用量の活性型ビタミンD製剤の投与を必要とし、同製剤の吸収障害が疑われる慢性透析患者がしばしば経験される。我々は肝硬変を合併し、1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) の吸収障害が疑われた症例に対して脂溶性ビタミンの吸収を改善するとされる胆汁酸製剤, ursodeoxycholic acid (UDCA) の投与を試み、血中 1,25(OH)₂D の上昇と二次性副甲状腺機能亢進症の著明な改善、さらに 1,25(OH)₂D₃ の維持量の減量も可能であったことを経験し、今回、この効果をさらに 16 例の透析患者で確認した。医療法人宏人会で維持血液透析中の症例のうち、1,25(OH)₂D₃ が投与されている 16 例を対象に、体重 (kg) 当たり 10 mg/day の UDCA を 3 回に分けて投与し、投与前および 4 週間後の血中 1,25(OH)₂D の値の変化を観察した。血清胆汁酸は HPLC を用い、血中 1,25(OH)₂D は簡易カラムにて精製後、ウシ乳腺 1,25(OH)₂D 受容体を用いた RRA にて測定した。UDCA 投与 4 週間後、血清胆汁酸における UDCA の比率は有意に上昇し、血中 1,25(OH)₂D の値も有意に上昇し、UDCA の投与が 1,25(OH)₂D₃ の吸収を促進することが示唆された。以上の結果より 1,25(OH)₂D₃ の吸収障害が疑われる慢性透析患者に対する UDCA の投与は有用であると考えられた。

Effect of UDCA on serum 1,25(OH)₂D levels in hemodialysis patients given 1,25(OH)₂D₃

Shigeru Yumita*¹, Hiroshi Sekino*², Tomio Suzuki*², Hisashi Takahashi*³, Yoshihiro Fujikura*⁴, Mitsuru Nozuki*³, Shigeki Yamauchi*⁵, Junichi Takezawa*⁶Department of Nephroendocrinology*¹, Kojinkai Central Hospital*²; Kojinkai Kimachi Hospital*³; Kojinkai Ishinomaki Clinic*⁴; Department of Diagnostic Development, SRL*⁵; and Diagnostics Division, YAMASA Corporation*⁶

This study was designed to determine the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on absorption of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) in chronic renal failure (CRF) patients undergoing hemodialysis. Sixteen patients given 0.25~1.0 μg/day of 1,25(OH)₂D₃ served as subjects. UDCA was administered in a dose of 10 mg/kg body wt/day. Blood samples were drawn for biochemistry studies before and after 4 weeks of treatment with UDCA. Serum calcium (Ca) was adjusted for serum albumin levels, and 1,25(OH)₂D was determined by means of a radioreceptor assay using 1,25(OH)₂D receptors prepared from bovine mammary gland after single-cartridge purification of the samples. After administration of UDCA, there was a significant increase in the ratio of UDCA to total bile acid (10.9% vs. 60.0%), and in the serum 1,25(OH)₂D levels of all subjects. The

increment in 1,25(OH)₂D was greater in subjects receiving larger doses of 1,25(OH)₂D₃, suggesting recovery of impaired absorption of this compound in these subjects. Based on these findings, we conclude that administration of UDCA is useful in patients with CRF suspected of having 1,25(OH)₂D₃ malabsorption.

Drug compliance が良好であるにもかかわらず、血清カルシウム (Ca) の正常化に比較的高用量の活性型ビタミンD製剤の投与を必要とし、同製剤の吸収障害が疑われる慢性透析患者がしばしば経験される。胆汁酸製剤、ursodeoxycholic acid (UDCA) は脂溶性ビタミンの吸収を改善するとされ、実際に、腸切除後の症例において血中 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) やビタミンAの前駆体であるカロチン濃度を上昇させることが報告されている¹⁾。我々は肝硬変を合併し検査所見等から活性型ビタミンDの吸収障害が疑われた維持血液透析患者の症例に UDCA を投与し、良好な成績を得た。以下に症例を提示する。

症例報告

症例は 61 歳の男性で、1988 年に肝硬変と診断され、また、1989 年より血液透析療法を開始した。本症例の臨床経過を図 1 に示したが、一日 4.0 μ g の 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃)、および 6.0 g の炭酸カルシウム (Ca) の投与にもかかわらず血清 Ca は 7.9 mg/dl と低 Ca 血症を呈し、HS-PTH は高値で、続発性副甲状腺機能亢進症をきたし、さらに、血清中 1,25(OH)₂D が測定感度以下であったことから 1,25(OH)₂D₃ の吸収障害の存在が疑われた。本症例に胆汁酸改善剤である UDCA を投与し、臨床経過を観察した。UDCA は初めの 4 週間は体重 (kg) 当たり 10 mg/day を、以後は 5 mg/day を 3 回に分けて投与した。UDCA の投与 4 週間後、血清中の UDCA は測定感度以下から 2.69 mg/ml まで上昇し、全胆汁酸 (total bile acid, TBA) に対する UDCA の占める割合 (UDCA/TBA) も 61.7% となった。本症例では高 Ca 血症を予防するために、それまで連日で投与されていた 1,25(OH)₂D₃ は、一回当たりの用量は変更せず、透析終了時毎の投与とした。UDCA 投与後、血清 Ca は上昇し、HS-PTH²⁾ も十分に抑制された。治療開始時に測定感度以下であった早朝空腹時の 1,25(OH)₂D の

図 1 Clinical course of the patient with liver cirrhosis undergoing hemodialysis before and after treatment of UDCA. After the administration of UDCA, the fasting level of 1,25(OH)₂D increased from <5.0 pg/ml to 23.8 pg/ml and intact and HS-PTH greatly decreased in the present case.

値も 4 週後には 23.8 pg/ml と上昇し、その後もほぼ安定した。投与開始 12 週後より 1,25(OH)₂D₃ の投与量を減量したが、PTH は良好にコントロールされており、骨シンチにおいても著明な改善が認められた。

以上の経験から、今回、1,25(OH)₂D₃ 服用中の血液透析患者の血清 1,25(OH)₂D に対する UDCA の効果を検討した。

対象および方法

一日 0.25~1.0 μ g の 1,25(OH)₂D₃ が投与されている 16 例の維持血液透析患者を対象とした。対象とした症例のプロフィールおよび UDCA 投与開始前の検査成績を表 1 に示す。0.25 μ g/day の 1,25(OH)₂D₃ が投与されていた症例は 5 例、0.5 μ g/day が 5 例、0.75 μ g/day 3 例、1.0 μ g/day 3

表 1 Biochemical parameters before administration of UDCA of the subjects

Case	Age (years)	Sex	Dx	Duration of HD (years)	Ca (mg/dl)	iCa (mg/dl)	IP (mg/dl)	iPTH (pg/ml)	1,25(OH) ₂ D (pg/ml)
1	45.6	M	CGN	7.4	8.8	4.8	5.3	112	9.4
2	63.6	M	CGN	5.8	9.1	4.9	5.4	45	8.8
3	55.2	F	DM	5.6	8.1	4.4	5.6	83	5.9
4	61.9	M	DM	4.6	9.0	4.8	5.3	82	7.2
5	63.4	F	DM	2.9	9.3	5.5	4.2	56	10.0
6	48.2	F	CGN	2.1	8.5	5.2	4.2	32	18.8
7	57.2	M	CGN	13.4	9.7	5.5	4.8	95	17.1
8	46.3	M	CGN	8.3	8.1	4.9	5.7	75	11.0
9	46.1	F	CGN	12.6	8.1	5.0	6.1	262	21.1
10	47.3	F	CPN	17.8	8.4	4.3	4.8	115	<5.0
11	47.8	M	CGN	14.6	9.5	5.0	6.4	319	22.4
12	45.9	M	CGN	6.7	9.6	5.8	6.0	135	16.6
13	49.4	F	CGN	9.2	8.7	4.7	5.9	368	17.9
14	41.9	M	CGN	7.4	8.8	4.8	6.1	482	13.5
15	51.9	M	CGN	15.4	8.5	4.5	5.8	715	<5.0
16	41.0	M	CGN	12.6	8.6	4.8	5.8	769	12.8

Dx represents cause of CRF (CGN : chronic glomerulonephritis, DM : Diabetes mellitus, and CPN : chronic pyelonephritis). Ca was adjusted by serum albumin (adjusted Ca=Ca-Alb+4.0). IP represents inorganic phosphate, iPTH represents intact PTH determined by means of IRMA. 1,25(OH)₂D represents 1,25-dihydroxyvitamin D determined by means of RRA, after purification of serum sample with a single column. Cases 1~5, 6~10, 11~13, and 14~16 were administered 1,25(OH)₂D₃ in doses of 0.25, 0.5, 0.75 and 1.0 μ g/day, respectively.

例であった。高用量の 1,25(OH)₂D₃ が投与されている症例では intact-PTH は高値で、1,25(OH)₂D は比較的低値である傾向が認められた。UDCA はそれぞれの患者の同意を得た上で、体重当たり 10 mg を 3 回に分けて投与し、投与開始前、および 4 週間後の 1,25(OH)₂D₃ 服用前に採血を行った。血清 Ca は血清アルブミン値により補正した (補正 Ca 値 (mg/dl)=血清 Ca 実測値 (mg/dl)-血清アルブミン値 (g/dl)+4.0)³⁾。血清胆汁酸および脂肪酸は HPLC により、intact-PTH は Nichols の Allégro INTACT PTH Kit を、また血清 1,25(OH)₂D は簡易カラムで精製後、ウシ乳腺 1,25(OH)₂D 受容体を用いた YAMASA の RRA キットにて測定した⁴⁾。平均値の差の検定は対応 2 試料無作為化検定法を用いた。

結果

UDCA 投与前後の胆汁酸、および脂肪酸分析の結果を表 2 に示す。投与開始後、血清中の UDCA は、0.27 から 1.53 mg/ml と有意に上昇し、UDCA/TBA も、10.9% から 60.0% に増加した。また、4 種の必須脂肪酸に関しても UDCA 投与

後に軽度ではあるが有意の上昇が認められた。

UDCA 投与前後の血清 1,25(OH)₂D の比較を図 2 に示す。UDCA 投与後、1,25(OH)₂D₃ の用量 0.25, 0.5, 0.75 および 1.0 μ g/day の各群で血清 1,25(OH)₂D の有意な上昇が認められた (0.25 μ g/day 群 7.2 ± 2.23 vs 17.3 ± 6.86 pg/ml, $p < 0.02$, 0.5 μ g/day 群 15.6 ± 4.93 vs 27.6 ± 4.23 pg/ml, $p < 0.005$, 0.75 μ g/day 群 18.6 ± 3.46 vs 35.8 ± 9.69 pg/ml, $p < 0.02$, 1.0 μ g/day 群 10.4 ± 4.72 vs 37.6 ± 1.95 pg/ml, $p < 0.005$)。UDCA の併用は、特に比較的高用量の群で有効であった。

考察

UDCA は cholic acid の代謝産物であり、chenodeoxycholic acid と互いに立体異性体の胆汁酸である。両者のコレステロール胆石溶解効果はよく研究されており、臨床的にも広く用いられているが^{4,5)}、胆汁酸の作用はコレステロール溶存能だけではなく、むしろ小腸における脂質の吸収の調節にあると考えられている⁶⁾。UDCA の投与は胆汁酸の組成を改変し、脂質や脂溶性ビタミンの吸収に影響を与えるといわれており、特に脂肪

表 2 Bile acid and free fatty acid analysis before and after administration of UDCA

Bile acid analysis before and after administration of UDCA.				
	CA (mg/ml)	CDCA (mg/ml)	DCA (mg/ml)	UDCA (mg/ml)
Before	0.78±0.669	1.07±0.924	0.36±0.304	0.27±0.448
After	0.27±0.210	0.56±0.376	0.19±0.174	1.53±1.277
significance	p<0.01	p<0.05	p<0.05	p<0.001
Free fatty acid analysis before and after administration of UDCA.				
	DHLA (mg/ml)	AA (mg/ml)	EPA (mg/ml)	DHA (mg/ml)
Before	20.7±6.3	136.3±21.8	56.8±25.5	120.3±39.2
After	24.1±7.7	144.2±16.5	75.1±27.9	139.1±38.9
significance	p<0.004	p<0.02	p<0.004	p<0.05

Data were represented as mean±SD. CA ; cholic acid, CDCA ; chenodeoxycholic acid, DCA ; deoxycholic acid, UDCA ; ursodeoxycholic acid, DHLA ; dihomo-γ-linolenic acid, AA ; arachidonic acid, EPA ; eicosapentanoic acid (DHA)

図 2 Levels of serum 1,25(OH)₂D in the subjects before and after treatment with UDCA. Data were represented as mean±SD. Level of significance : p<0.02 (0.25 µg/day, n=5), p<0.005 (0.5 µg/day, n=5), 0.75 µg/day : p<0.02 (n=3) ; and 1.0 µg/day : p<0.005 (n=3).

吸収不良に対する効果では、回腸切除を受けた症例における検討で、血中高級脂肪酸分画のパルミチン酸、リノール酸などの上昇や、血中 25(OH)D およびビタミン E の上昇などが報告されている¹⁾。以前我々は 1α-hydroxyvitamin D₃ (1α(OH)D₃) が投与されている血液透析患者を対象に UDCA の血中 vitamin D 代謝産物に対する効果を検討し、25(OH)D は有意に上昇するが、1,25(OH)₂D は逆に有意に減少することを報告し

た⁷⁾。25(OH)D の上昇は native vitamin D の吸収の亢進で説明できると思われたが 1,25(OH)₂D の低下の原因として、① 吸収障害、② 肝における 1α(OH)D₃ の活性化障害 (25-hydroxylation における native D と 1α(OH)D₃ の competition)、あるいは③ UDCA の胆汁分泌促進作用による 1,25(OH)₂D の胆汁中への排泄亢進、などの機序が考えられた。① に関しては、1α(OH)D₃ の血中濃度を測定することが不可能であったため、評価はできなかったが、② に関しては 25-hydroxylase が native vitamin D と 1α(OH)D₃ の両者を基質とすることが明らかとなっていることから⁸⁾、competitive inhibition により 1,25(OH)₂D が低下した可能性も否定はできない。少なくとも、今回の検討において血中 1,25(OH)₂D の上昇が確認されたことから、③ の機序は考えにくいものと考えられる。

UDCA の併用が、特に 1,25(OH)₂D₃ 製剤の比較的高用量の群で有効であったことは、これらの症例では同薬剤の吸収障害が存在し、そのために薬用量相当の効果が得られず、投与量が増えていたためと考えられる。今回の検討においては 25(OH)D の評価は行っていないが、脂溶性ビタミン製剤である 1,25(OH)₂D₃ の吸収障害改善作用が確認された。さらに、症例によっては 1,25(OH)₂D₃ 製剤の投与量の減量も可能であっ

た。しかしながら、UDCA の投与開始比較的早期に下痢をきたす症例もあった。下痢を合併した尿毒症の症例では deoxycholic acid (DCA) が低値であることが報告されていることから⁹⁾、UDCA 投与後に DCA が低下することが下痢の原因である可能性も考えられた。

以上の結果より 1,25(OH)₂D₃ の吸収障害が疑われる血液透析患者に対する UDCA の投与は有効であると考えられた。

文献

- 1) 石黒直樹, 福島恒男, 仲野 明, 杉田 明, 増沢成幸, 土屋周二: 回腸切除後の脂肪吸収障害と Ursodeoxycholic acid 投与の影響. 消化と吸収 10: 210-216, 1987
- 2) Martin KJ, Hruska K, Freitag J, Bellorin-Font E, Slatopolsky E: Clinical utility of radioimmunoassay for parathyroid hormone. Mineral Electrolyte Metab 3: 283-290, 1980
- 3) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Br Med J 4: 643-646, 1973
- 4) Watanabe Y, Kubota T, Suzumura E, Suzuki T, Yonezawa M, Ishigami T, Ichikawa M, Seino Y: 1,25-dihydroxyvitamin D receptor assay using bovine mammary gland receptor and non-high performance liquid chromatographic purification. Clin Chim Acta 225: 187-194, 1994
- 5) Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S: Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid. Jpn J Gastroenterol 72: 690-702, 1975
- 6) Igimi H, Carey MC: Cholesterol gallstone dissolution kinetics of crystalline (anhydrate and monohydrate) cholesterol with chenodeoxycholate, ursodeoxycholate, and their glycine and taurine conjugates. J Lipid Res 22: 254-270, 1981
- 7) 堀内 至: ヒトの腸管におけるコレステロール吸収に与える胆汁酸の影響について. 胆道 2: 239-247, 1988
- 8) 弓田 滋, 野月 満, 上田 仁, 藤倉良裕, 関野 宏: 1 α -hydroxyvitamin D₃ 投与中の血液透析患者の血中 vitamin D metabolites に対する ursodeoxycholic acid の効果. 透析会誌 25: 887-891, 1992
- 9) Masumoto O, Ohyama Y, Okuda K: Purification and characterization of vitamin D 25-hydroxylase from rat liver mitochondria. J Biol Chem 263: 14256-14260, 1988
- 10) Stenvinkel P, B'ar'any P, Bjorkhem I, Einarsson K: Decreased concentrations of deoxycholic acid in serum of uraemic patients with diarrhoea. Scand J Clin Lab Invest 50: 337-341, 1990