

## イタイイタイ病患者に対する Dihydratichysterol の臨床応用について

\*金沢大学医学部衛生学講座

\*\*萩野病院(富山県婦中町)

能 川 浩 二\*

萩 野 昇\*\*

石 崎 有 信\*\*

(昭和48年11月20日受付)

富山県神通川流域に発生したイタイイタイ病（以下イ病）の治療については、種々の試みがなされたが、現在では、ビタミンD（以下V.D）の大量投与が最も有効な治療方法であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。しかし、V.Dの大量投与によっても自覚症状の寛解しがたい症例や投薬中止により症状の再発がみられる症例もあり、このような患者に対する効果的な治療法の確立

が重要な課題となってきている。

V.Dの誘導体である Dihydratichysterol（以下DHT）は、V.Dと Parathormone との中間的作用があるとされ、副甲状腺機能低下症やV.D抵抗性クル病などのV.D代謝異常による疾患に効果があり<sup>2)-6)</sup>、しかも症例によってはV.Dでは効果がなく、DHTで効果がみられることがあると報告されている<sup>7)</sup>。

表1 D. H. T. 投薬患者の経過

	症 例 1	症 例 2	症 例 3	症 例 4	症 例 5
年令・性	83才、女	77才、女	77才、女	64才、女	68才、女
初診年月日	昭和45年3月30日	昭和46年8月21日	昭和43年1月22日	昭和44年5月10日	昭和47年6月26日
初診時の骨線像	骨折 両鎖骨 肋骨5ヶ所 骨盤 右大腿骨に改変層 脱灰強度	左大腿骨に 改変層	骨折 肋骨1ヶ所 右前腕骨2ヶ所 左大腿骨に改変層 脱灰強度	脱灰はあるが骨折 改変層は見られない	右大腿骨頸部骨折 脱灰
現在までのビタミンD投与量	1370万単位	260万単位	9460万単位	1490万単位	140万単位
投薬前の骨線像	両鎖骨、肋骨に骨折の治癒像 右大腿骨に改変層 脱灰強度	左大腿骨に改変層の治癒像 脱灰あり	脱灰強度	脱灰あり	右大腿骨頸部骨折 脱灰強度
投薬前の自覚症状	腰痛 四肢痛	腰痛 左大腿部に痛み	両下肢痛 右前腕に痛み	腰痛 両下肢痛	腰痛 両下肢痛
投薬期間	47年9月6日～10月31日	47年9月6日～10月17日	47年9月6日～10月17日	47年9月6日～10月31日	47年9月6日～10月31日
投薬による骨線像の変化	改変層にやや改善が認められる	不変	不変	不変	不変
投薬による自覚症状の変化	疼痛は不変	疼痛は不変 10月17日食欲不振 嘔気のため投薬中止	疼痛は不変 10月17日食欲不振 嘔気のため投薬中止	疼痛は不変	疼痛はやや改善
富山県イ病診断委員会の区分	認定患者	認定患者	認定患者	要観察者	要観察者

A Study on the Treatment of Itai-Itai Disease with Dihydratichysterol **Koji Nogawa\***, **Noboru Hagino\*\***, **Arinobu Ishizaki\*** \*Department of Hygiene, School of Medicine, Kanazawa University. \*\*Hagino Hospital.

今回、我々は、種々の原因でV.D投与が困難であったり、またV.D投与では症状の寛解がみられ難かったイ病患者に対するDHTによる治療の可能性について検討を行った。

研究 方 法

症例は、表1に示したように萩野病院に入院中の患者5人である。症例1, 2, 3は富山県イ病診断委員会の判定でイ病とされた患者であり、症例4, 5は要観察者と認定された患者である。これらは、V.Dの投与により初診時よりも骨変化、自覚症状はかなり改善されているが、完全には寛解をみない患者である。患

者のDHT投与直前の骨レ線所見、自覚症状については表1に示してある。

DHT製剤は、Hytakerol (Winthrop社製)を使用した。これは1カプセル中0.125mgのDHTを含有する製剤である。1日量としてHytakerol 3錠(0.375mg)、リン酸水素カルシウム3g、レモンドライ3錠を各患者に投与した。投与期間は、症例1, 4, 5は昭和47年9月6日~10月31日、症例2, 3は昭和47年9月6日~10月17日である。その間、自覚症状、骨レ線像、血清、尿についての観察を行った。血清は、Ca、無機P、アルカリフォスファターゼについて測定した。尿の検査項目と測定方法は、蛋白

図1 血清 Ca, 無機 P, アルカリフォスファターゼの変化

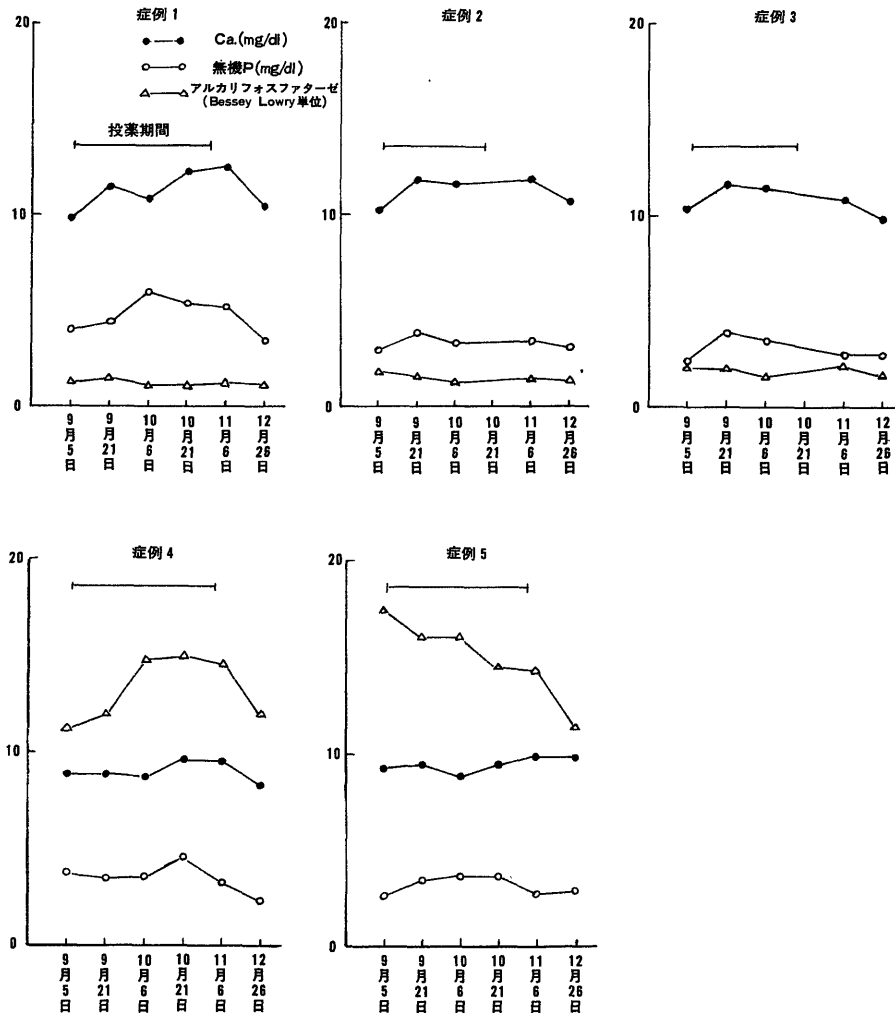


図2 尿検査成績

● Ca(mg/日) ▲ 糖(mg/dl) ■ Cd(μg/日)  
○ P(mg/日) △ 蛋白(mg/日) □ アミノ-N(mg/日)

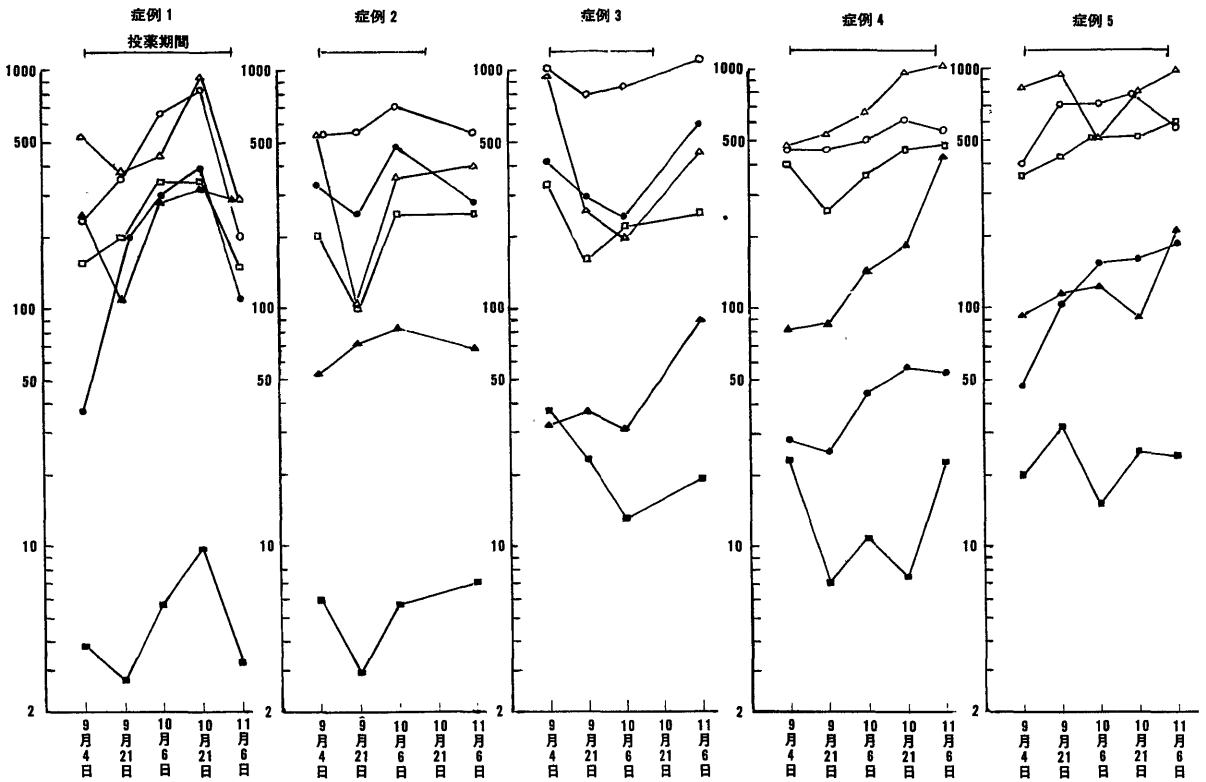
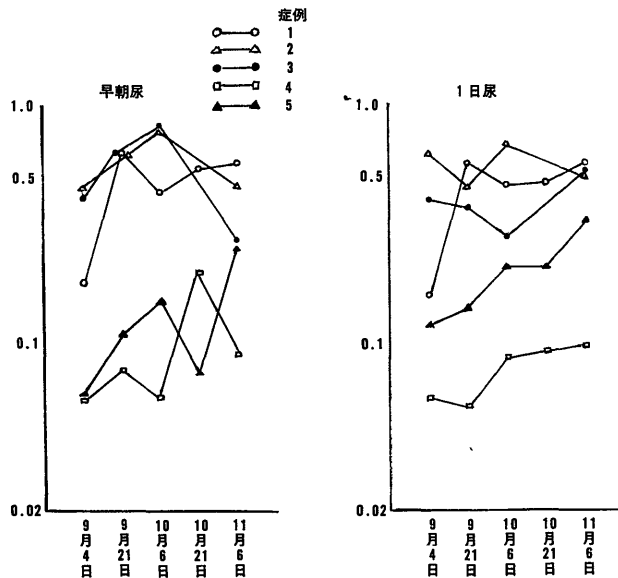


図3 尿 Ca/p



(3%ズルフォサリチル酸法), 糖(O-T.B法), Ca(原子吸光法) P(Allen法<sup>9)</sup>)  $\alpha$ -アミノ-N(アルカリ濾紙法<sup>9)</sup>), Cd(原子吸光法)である。

## 成 績

### I. 自覚症状(表1)

投薬によって症例5にわずかな軽快が見られた以外疼痛の軽減はほとんど認められなかった。また、症例2, 3では投薬中に食欲不振, 嘔気の訴えが出現したため投薬を中止し, 数日で訴えは消失した。

### II. 骨レ線像(表1)

症例1の骨改変層にやや改善がみられた以外は投薬によって, 骨レ線像に変化は認められなかった。

### III. 血清(図1)

Ca及び無機P濃度は, 各症例により反応の時期に差はみられるが, 投薬により増加の傾向をしめし, また中止により減少傾向をしめた。アルカリフォスファターゼは, 正常値を示していた症例1, 2, 3では変化は見られなかったが, 高値を示していた症例4では増加し, 症例5では減少を示した。

### 尿(図2, 図3)

Ca量は, 症例3以外は投薬により増加し, 投薬中止により減少する傾向を示した。

P量も症例3以外はほぼCa量と同様の傾向を示し, 投薬により排泄量は増加の傾向を示した。

蛋白質, 糖濃度については, 投薬による特別の影響と思われるものは認められなかった。 $\alpha$ -アミノ-N量は, 症例1, 5では投薬期の値がやや高いと思われる。

Cd量は, 一定の傾向を示さなかった。

Ca/pは, 早朝尿では全症例で, 1日尿では症例1, 4, 5で上昇の傾向がみられた。

## 考 察

DHTは, Ergosterolの照射によって Ergocalciferol(V.D<sub>2</sub>)ができる過程で生じる Tachysterolを還元することによって得られる。その薬理作用は, 血液中Ca濃度を増加させ, 骨吸収を促進し, 尿中へのP排泄量を増加させるとされている。従って臨床的には, 各種の副甲状腺機能低下症や骨軟化症, V.D抵抗性クル病などのV.D代謝異常による疾患, あるいは骨異栄養症などに用いられ, その治療効果が認められている<sup>2)-7)</sup>。

一方, V.Dの作用起点については最近の研究によって, V.D<sub>3</sub>とよばれている Cholecalciferolは肝で25-OH-Cholecalciferolになり, さらに腎で1.25-

diOH-Cholecalciferolに転換されることによりその生理作用が高まることが解明された<sup>10)</sup>。V.D<sub>2</sub>である Ergocalciferolでも同様の変化があると考えられている<sup>11)</sup>。

イ病患者では, Cdが肝に著しく蓄積し<sup>12)</sup>, また腎にはCdに原因すると推定できる尿細管を主とした強い病理組織学的変化が認められている<sup>13)14)</sup>。従って, 肝及び腎におけるV.Dの代謝異常がその発病起点に関与していることは十分考えられる。

DHTはV.D<sub>2</sub>やV.D<sub>3</sub>とその活性化起点が異なるようであり<sup>15)</sup>, 腎障害の際の骨塩代謝異常に有効であるという考えもある<sup>10)</sup>。また, V.D<sub>2</sub>との効力比は疾患別, 個人別で著しく差のあることが報告されている<sup>11)</sup>。このような観点から, V.D<sub>2</sub>投与では治療効果が充分でないイ病患者に, DHTを投与してみるに十分な価値があると考えられた。

DHT投与の効果については, 我々が第一に目的とした自覚症状の改善は1例についてわずかに認められた程度に過ぎなかった。イ病患者に対するV.D投与では, 約1ヶ月までに著しい自覚症状の改善がみられるのが普通である。しかし, 今回のDHT投与では, 自覚症状の改善は少なく, また症例2, 3では副作用と思われる食欲不振, 嘔気であられたが, 投薬中止により数日で消失している。

骨レ線所見の改善については, 投与前と投与後にレ線撮影をして比較してみたが, 1例にわずかに改善のみられた以外は, 特に効果のあったという所見は見出しえなかった。従って, DHTはイ病患者に全く効果が無いとはいえないが, 少なくともV.Dよりも治療効果がすぐれているという結果はえられなかったのである。

血清所見については, Ca, 無機P濃度はDHT投与により上昇し, 中止により減少する傾向が認められた。DHTの薬理作用の主要点として血中Ca濃度の上昇があげられており, イ病患者でも同作用が認められたことになる。しかし, 今回の症例も含めイ病患者では, 血清Caは正常ないしはやや低下の範囲にあり, 著しくCa濃度が低下することはほとんどない。従ってDHT投与によりCa濃度が増加することは, イ病患者に対し治療効果と同時に副作用があらわれやすいという欠点となる。今回の症例でも, 2例に副作用によると思われる症状がみられたが, 今後の使用に際しては, 十分留意すべき点であろう。

アルカリフォスファターゼは, 正常範囲にある症例では変化がみられなかったが, 上昇している症例では変化が認められ, 症例5ではDHT投与によると思わ

れる低下がみられた。

血清残余窒素については、図示しなかったが、DHT投与による影響は全く見られてなく、投与は腎の窒素排泄機能には、影響を与えなかったと思われる。

尿所見に関しては、Ca, P量は投与により増加し、中止により減少する傾向がうかがわれた。DHTは尿中へPの排泄を高める作用があるとされているが、今回は尿Ca/Pも投与により増加しているの、イ病患者ではCaの排泄がより大きく、特にCa/Pの低い症例ではその傾向のあることが認められた。この機点は血清Caの上昇と対応するものと考えられる。

蛋白量、糖濃度はDHT投与により特に変化は認められなかったが、アミノ-N量が2症例で増加傾向を示したことは注目される。

Cd量については投与による影響は全くみられず、DHTはCd排泄を促進する作用はないようである。

#### 結 論

イ病患者に対する Dihydroxycholesterol による治療の可能性について検討を行った。イ病認定患者3人、要観察者2人の5症例について、約1.5ヵ月間 Dihydroxycholesterol 1日量0.375mgの投与を行い、自覚症状、骨線像、血清Ca、無機P、アルカリフォスファターゼ、尿中Ca、P、蛋白、糖、 $\alpha$ -アミノ-N、Cd量についての観察を行った。結果は以下のようであった。

1. 自覚症状、骨線像では、改善はわずかに認められた程度に過ぎなかった。また2症例では、副作用と思われる食欲不振などの症状が1時的にみられた。

2. 血清Ca、無機P濃度は、投与により増加し、中止により減少する傾向が認められた。

3. 尿中Ca、P量は投与により増加した。またCa/Pが上昇しているのでP量に比しCa量の排泄が多い傾向があると考えられる。蛋白、糖、Cd量に影響は認められなかった。以上の結果、イ病患者に対しては、DHTの投与が有利である症例が少しはあるようであるが、全般的にみてV.Dよりもすぐれているものではなく、また投与に際しては血清Caの変化についての十分な注意が必要であるといえよう。

稿を終るに当り、Winthrop社より、DHT製剤の供与を受けたことを記し、感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) 萩野 昇：労働の科学，28，32 (1973).
- 2) Ryan, E. J. & McCullagh, E. P. : Ohio M. J., 37, 430 (1941).
- 3) Rose, G. A. : Brit. Med. J., 6, 805 (1956).
- 4) Steinberg, H. & Waldron, B. R. : Medicine, 31, 133 (1952).
- 5) Liu, S. H. & Chu, H. I. : Medicine, 22, 103 (1943).
- 6) Saville, P. D., Nassim, J. R., Stevenson, F. H., Mulligan, L. & Carey, M. : Clin. Sci., 14, 489 (1955).
- 7) 中島博徳・保科 清・中田益充：日臨，30，814 (1972).
- 8) Allen, R. J. L. : Biochem. J., 34, 858 (1940).
- 9) Szentirmai A., Braun, P., Horvath, I. & Hauk, M. : Clin. Chim. Acta, 7, 459 (1962).
- 10) Norman, A. W. : Am. J. Clin. Nut., 24, 1346 (1971).
- 11) Sada T., DeLUCA, H. F. & Tanaka, Y. : J. Nut., 100, 1049 (1970).
- 12) 石崎有信・福島匡昭・坂元倫子：日衛誌，26，268 (1971).
- 13) 梶川欽一郎・奥野史郎・井川和夫・広瀬了徹：日病会誌，46，655 (1957).
- 14) 武内重五郎・篠田 暄・小林一到・中本 安・高沢 至・黒崎正夫：内科，21，876 (1968).
- 15) Kaye, M., Chatterjee, G., Cohen, G. F., Ch, B. & Sagar, S. : Annals of Internal Medicine, 73, 225 (1970).

## Abstract

Five patients with "Itai-Itai" disease were treated with 0.375 mg dihydrotachysterol per day for about two months. The following examinations were carried out upon the patients during the treatment : contents of protein, glucose,  $\alpha$ -amino-N, Ca, P in urine and Ca, inorganic P, alkaline phosphatase in serum. Furthermore, examinations of radiography of bones were undertaken before and after the treatment.

The results were as follows :

1) Noticeable effects in pain and bone X-ray films were not observed by the administration of dihydrotachysterol. Two patients complained of slight neusea and poor appetite temporarily.

2) As fo the Ca and inorganic P in the serum, they increased by the administration, and decreased by the discontinuance.

3) Ca and P contents and the value of Ca/P in urine increased by the administration, whereas no significant changes were observed in the contents of protein, glucose and Cd in urine.

On the basis of our observations, it is logical to belive that dihydrotachysterol is not more effective than V. D to treat the patients with "Itai-Itai" disease.

---