

アルファカルシドールのビタミンD欠乏ラットに及ぼす影響

大洋薬品工業株式会社 薬理研究課

実験材料及び方法

1. 動物

4週齢のWistar系雄性ラットを日本SLCから購入し、温度 22 ± 1 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間8:00~20:00の飼育室に収容し、固形飼料(CE-2、日本クレア)及び水道水を自由に摂取させて1週間予備飼育を行った。

2. 方法

実験は川島らの方法¹⁾に従って行った。

(1) ビタミンD欠乏ラットの作成

動物はビタミンD欠乏低Ca食(Ca=0.0036%、日本クレア)で4週間飼育し、体重増加の抑制、血清Caレベルの低下を確認した後、実験に使用した。

(2) 骨塩溶解及び骨形成作用

ビタミンD欠乏ラットをCa含量がそれぞれ0.0036%及び0.45%の飼料に換え、アルファカルシドールを $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、10日間経口投与して5日目に血清Caレベルを、10日目には血清Caレベル及び大腿骨中のCa量を測定した。

(3) 腎摘出ラット(Nt)の作成

ビタミンD欠乏ラットの腎動脈及び静脈を結紮した後、両腎を摘出した。15時間後にアルファカルシドールの $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ を腹腔内に投与し、8及び24時間後に血清Caレベルを測定した。

(4) Caの測定

血清Caの測定はOCPC法²⁾を用いて行った。また、骨中Ca量はラットの大腿骨を電気炉内で 800 、6時間加熱灰化し、6N塩酸で溶解した後、OCPC法を用いて測定した。

結果及び考察

1. 骨塩溶解作用及び骨形成作用

Ca含量0.0036%の条件下でアルファカルシドールの投与によって5日目及び10日目における血清中のCaレベルは有意に増加した。一方、骨中のCa量には有意ではないが減少が見られた(表1)。飼料をCa含量0.45%に換えた条件下でアルファカルシドールの投与によって5日目及び10日目における血清中のCaレベルは有意に増加し、10日目ではほぼ正常値を示した。また、骨中のCa量も有意に増加した(表2)。

Ca含量0.0036%の条件下では血清中のCaレベルは増加したのに対して骨中のCa量は減少を示したことから、アルファカルシドールは腸管からのCa吸収がほぼ0のときには骨吸収作用を有すると思われる。一方、飼料中に十分な量のCaが存在する条件下では血清中のCaレベル及び骨中のCa量はともに増加したことから、アルファカルシドールは腸管からのCa吸収が十分なときにはCa吸収促進作用及び骨形成作用を有すると思われる。

2. 腎摘出ラットに及ぼす影響

アルファカルシドールはビタミン D 欠乏低 Ca 食で飼育した腎摘出ラットにおいて血清中の Ca レベルを増加させた (表 3)。従って、アルファカルシドールは腎不全におけるビタミン D 代謝異常に対しても有効であると思われる。

表 1 アルファカルシドールのビタミン D 欠乏ラットの血清中及び大腿骨中 Ca 量への影響 (飼料の Ca 含量 : 0.0036%)

薬物	血清中 Ca 量 (mg/dL)		大腿骨中 Ca 量 (%)
	5 日目	10 日目	10 日目
コントロール	4.6 ± 0.13	4.5 ± 0.13	8.0 ± 0.21
アルファカルシドール (2.5 µg/kg/day)	5.3 ± 0.12**	5.5 ± 0.35**	7.6 ± 0.16

血清中 Ca 濃度は薬物投与直前に同時に測定した。

平均 ± 標準誤差、n=5、** ; P<0.01 対コントロール

表 2 アルファカルシドールのビタミン D 欠乏ラットの血清中及び大腿骨中 Ca 量への影響 (飼料の Ca 含量 : 0.45%)

薬物	血清中 Ca 量 (mg/dL)		大腿骨中 Ca 量 (%)
	5 日目	10 日目	10 日目
コントロール	5.5 ± 0.26	5.3 ± 0.23	14.1 ± 0.22
アルファカルシドール (2.5 µg/kg/day)	8.0 ± 0.35***	10.1 ± 0.44***	15.6 ± 0.33**

血清中 Ca 濃度は薬物投与直前に同時に測定した。

平均 ± 標準誤差、n=5、** ; P<0.01、*** ; P<0.001 対コントロール

表 3 アルファカルシドールの腎摘出ビタミン D 欠乏ラットの血清中 Ca 量への影響

薬物	投与後時間 (hr)	血清中 Ca 量 (mg/dL)
コントロール	-	4.8 ± 0.09
アルファカルシドール (0.25 µg/kg)	8	5.3 ± 0.12**
	24	5.5 ± 0.14**

薬物投与は腎摘出 15 時間後に行った。

平均 ± 標準誤差、n=5、** ; P<0.01 対コントロール

参考文献

- (1) 川島博行ら : 日薬理誌 , 74 , 267 (1978)
- (2) Connerty et al. : Am.J.Clin.Path. , 45 , 290 (1966)

アルファカルシドールのステロイド性骨粗鬆症に及ぼす影響

実験材料及び方法

1. 動物

4週齢のWistar系雄性ラットを日本SLCから購入し、温度 22 ± 1 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間8:00~20:00の飼育室に収容し、固形飼料(ラボMRストック、日本農業工業株)及び水道水を自由に摂取させて1週間予備飼育を行った後、5週齢で実験に使用した。

2. 方法

実験は伊沢らの方法¹⁾に従って行った。ステロイドによる骨粗鬆症ラットはヒドロコルチゾン(ハイドロコト注射液:万有製薬株)を40mg/kg/day、12時間皮下注射して作成し、ヒドロコルチゾンコントロールとした。無処置コントロール群には生理食塩水を注射した。アルファカルシドールはエタノールに溶解し、用時コーンオイルで希釈して $0.10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{mL}$ を12週間経口投与した。血清Caの測定はOCPC法²⁾を用いて行った。また、骨中Caはラットの大腿骨を電気炉内で800、6時間加熱灰化し、6N塩酸で溶解した後、OCPC法を用いて測定した。

結果及び考察

ヒドロコルチゾンの注射により血清中Caレベル及び骨中Caは無処置コントロール群と比較して有意に減少した。これに対してアルファカルシドールは有意な改善作用を示した(表1)。従ってアルファカルシドールはステロイド剤過剰状態で発症する骨粗鬆症の治療剤として有効であることが示唆された。

表1 アルファカルシドールのヒドロコルチゾン処理ラットに対する血清中及び大腿骨中Ca量への影響

薬物	血清中Ca量(mg/dL)	大腿骨中Ca量(%)
無処置コントロール	10.1 ± 0.14	40.0 ± 0.36
ヒドロコルチゾンコントロール	$9.5 \pm 0.08^{**}$	$37.1 \pm 0.33^{***}$
アルファカルシドール($0.10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	$10.4 \pm 0.18^{++}$	$39.1 \pm 0.66^{+}$

アルファカルシドールは12週間1日1回経口投与した。

ヒドロコルチゾンは12週間40mg/kg/day皮下投与した。

平均 \pm 標準誤差、n=10

** ; P<0.01、*** ; P<0.001 対無処置コントロール

+ ; P<0.005、++ ; P<0.01 対ヒドロコルチゾンコントロール

参考文献

(1) 伊沢義弘ら : Prog.Med. , 2 , 1080 (1982)

(2) Connerty et al. : Am.J.Clin.Path. , 45 , 290 (1966)