

## 特発性ネフローゼ症候群における骨代謝

新潟大学医学部小児科学教室 (主任: 堺 薫教授)

渡 辺 繁 子

### Bone Metabolism of Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome

Shigeko WATANABE

*Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine*

*(Director: Prof. Kaoru SAKAI)*

Children with nephrotic syndrome are frequently at risk for osteodystrophy due to secondary hyperparathyroidism. Severe proteinuria is accompanied by loss of 25-OH-Vit. D<sub>3</sub>, which causes hyperparathyroidism following hypocalcemia. On the other hand, administered glucocorticoid suppresses protein synthesis in osteoblasts to cause osteoporosis, and disturbs absorption of calcium in the intestine, which also leads to hyperparathyroidism.

In this study 66 children with nephrotic syndrome were examined to elucidate bone metabolism associated with proteinuria and glucocorticoid therapy.

Children with nephrotic syndrome showed high free hydroxyproline in urine (a parameter of turnover of the bone) and high NcAMP (which correlates with PTH), suggesting that administration of glucocorticoid for 1.5 to 2 months might cause secondary hyperparathyroidism.

In children with nephrotic syndrome, the more glucocorticoid was given, the less bone mineral content was.

These findings suggest that measurement of free Hyp and NcAMP, and analysis of bone construction with bone mineral analyzer or microdensitometer may be useful to estimate bone metabolism in children with nephrotic syndrome.

---

Key words: hyperparathyroidism, NcAMP, free Hydroxyproline, Bone mineral Analyzer, Microdensitometer

副甲状腺機能亢進症, 腎性 cAMP, フリーハイドロキシプロリン, 骨塩分析, マイクロデンストメーター

ネフローゼ症候群の骨代謝の指標として血中 25-OH-Vit. D, free Hydroxyproline (骨の turn over の亢進を示す), および Nephrogenous cAMP (NcAMP) (immunoreactive Parathyroid hormone, iPTH と相関する), 全体的な骨量の目安として, 定量化できる

Bone mineral analyzer および microdensitometer 法 (MD 法) による骨塩解析を行った。

血中 25-OH-Vit. D は, 初発時・再発時, またステロイドホルモン投与中も低下傾向があり, free Hyp は, 初発時・再発時, ステロイドホルモン投与後 1.5ヶ月の

---

Reprint Reprint requests to: Shigeko Watanabe, Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町1番町  
新潟大学小児科学教室 渡 辺 繁 子

時点で高値であった。NcAMP では、明らかな変化を認めなかった。これらの事より、ネフローゼ症候群では①強い蛋白尿と②ステロイド長期投与という2つの病態生理学的機序で、二次的な副甲状腺機能亢進症が出現することが示唆された。

骨塩解析では、ステロイドホルモンの投与量が多い程、正常対照児との差が認められた。<sup>9</sup>

### I. はじめに

筆者は、すでに小児腎疾患、特に特発性ネフローゼ症候群における骨代謝異常について検討し骨コラーゲンのturn overの指標としてfree Hydroxyproline (以下free Hyp) がすぐれている事<sup>1)</sup>、そして長期的な骨変化の指標として、Microdensitometer法 (MD法)、Bone mineral analyzerの骨塩定量<sup>3)</sup>が臨床上有用であることを論じてきた。

本文においては、これら成績を総合的に把握し、骨代謝の臨床的パラメーターとして有用であることを述べる。

### II. 対象と方法

対象は骨疾患および腎疾患のない健常小児214例、および小児特発性ネフローゼ症候群66例 (男53例, 女13例)である。

検査は尿中 (一部尿) free Hyp, total Hyp を

Bergman ら<sup>4)</sup>の方法で測定し、それをクレアチニン (Jaffeの方法で測定) で除した値を以って表現した。

25-OH-Vit. D<sub>3</sub>の測定は、直接法による competitive protein binding assay 法<sup>5)</sup>により行った。

MD法は井上ら<sup>6)</sup>の方法に準じた。Bone mineral analyzer (BMA) (Norland-Cameron社製)での骨塩量測定に際しては、先づ、患児の左前腕の長さを測定し、その末梢端1/3の部位で尺骨 (1st bone), 橈骨 (2nd bone) を4回 scanning した。単位は、骨塩含量を骨幅で除し、単位面積当りの骨塩含量として表現した。

次に、Nephrogenous cAMP を Broadus らの方法<sup>7)</sup>で測定し、副甲状腺ホルモン (PTH) の指標とした。

### III. 成 績

#### 1. 特発性ネフローゼ症候群の初発時・再発時の25-OH-Vit. D, 尿中 free Hyp, NcAMPの動態について

1) 図1は特発性ネフローゼ症候群初発例における血中25-OH-Vit. Dの推移を示したものである (血中25-OH-Vit. Dは季節的変動のある事が知られているが、年間を通じての小児の正常値は  $28.57 \pm 9.55 \text{ ng/ml}$  である)。

初発時、血中25-OH-Vit. Dは低下していたが、ス

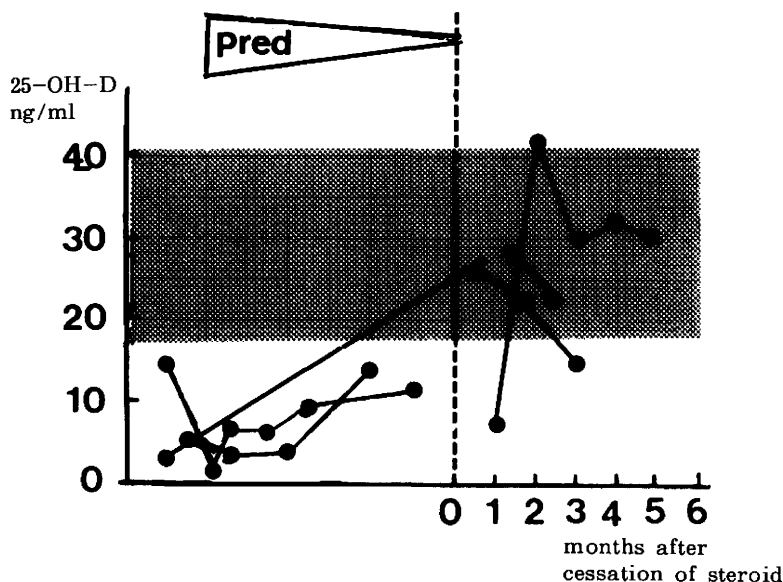


図1 ネフローゼ児における血中25-OH-Vit. Dの推移 (初発例)

剤投与により、6~10日で蛋白尿が消失するとともに、血中 25-OH-Vit. D は次第に上昇した。

図2に、再発例における血中 25-OH-Vit. D の推移を示した。再発時には、25-OH-Vit. D は  $15.6 \pm 13.0$  ng/ml と有意の低下がみられた。これらの変化は、統計学的に0.1%以下の危険率で有意であった。

以上の変化はステロイド投与により、蛋白尿の減少とともに正常範囲に復元した。

2) 尿中 free Hydroxyproline (free Hyp)のネフローゼの病状経過における推移をみた。

表1に、ステロイド治療前の尿中 free Hyp の動態を示した。健常児の尿中 free Hyp は3~7才で  $2.36 \pm 0.87$  (n=78), 7才以上では、 $1.61 \pm 0.64$  (n=99) であった<sup>1)</sup>。

ネフローゼ初発時の尿中 free Hyp/cr は  $4.27 \pm 2.57$

(n=18) で0.1%以下の危険率で有意の高値を示し、再発時にも、 $2.58 \pm 1.05$  (n=16) で統計学的に有意の高値を示した。

total Hyp/cr は、初発時は  $123.6 \pm 71.23$  (n=9) で、健常児のそれと有意の差はみられなかったが、再発時には  $148.2 \pm 21.6$  (n=6) で、0.1%以下の危険率で増加を示した。

free/total Hyp 比は、初発時  $5.78 \pm 1.51\%$  (n=10) で0.1%以下の危険率で有意に増加を示したが、再発時は  $2.08 \pm 1.07\%$  (n=6) で正常児との差は認められなかった。

3) Nephrogenous cAMP の動態

図3に、ステロイド剤離脱時の再発例、図4にステロイド剤連続投与中の再発例における NcAMP の動態を示した。

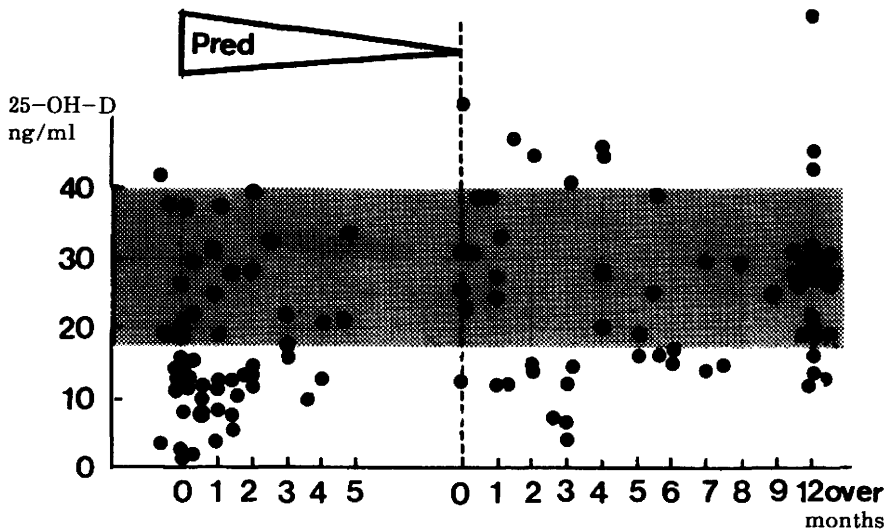


図2 再発したネフローゼ児における血中 25-OH-Vit. D の推移

表1 ネフローゼ症候群における Hyp 動態

	ステロイド非使用時				ステロイド使用時				
	初 発	再 発	寛 解	治 癒	1 W	2 W	3 W	4 W	8 W
free Hyp/cr	4.27 ±2.57	2.58 ±1.05	1.84 ±0.66	1.56 ±0.54	2.84 ±1.40	2.34 ±1.09	3.55 ±3.30	2.64 ±1.06	2.11 ±0.69
total Hyp/cr	123.6 ±71.23	148.2 ±21.6	125.92 ±34.82	114.79 ±36.23	102.57 ±32.99	77.85 ±49.91	82.24 ±28.1	72.76 ±28.1	63.81 ±36.98
free/total Hyp	5.78 ±1.51	2.08 ±1.07	1.41 ±0.43	1.54 ±0.54	3.74 ±2.73	3.29 ±1.67	2.72 ±1.08	4.07 ±2.51	3.73 ±1.42

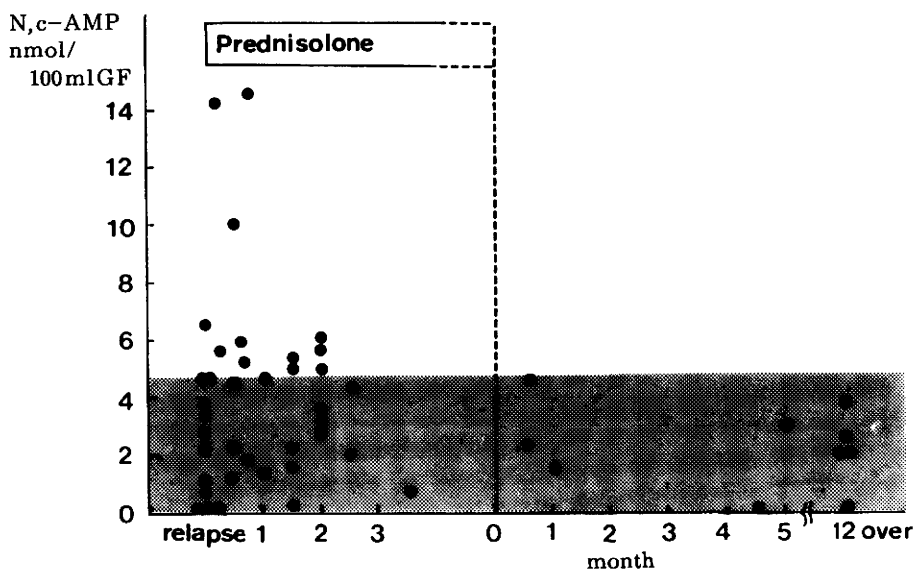


図3 プレドニゾロン投与後の NcAMP の動態

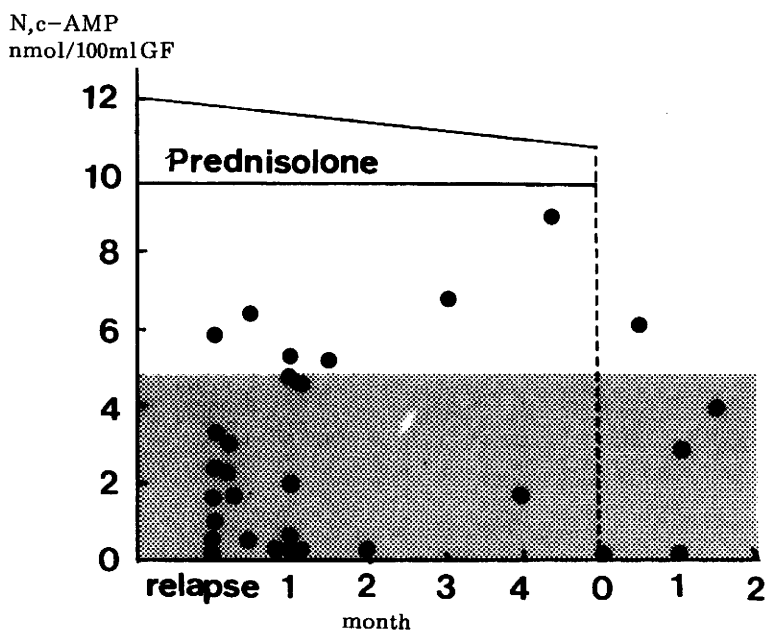


図4 プレドニゾロン投与後の NcAMP の動態

ステロイド剤離脱中に再発した10例の NcAMP は  $2.28 \pm 2.74$  nmol/100ml GF (10例中2例が高値)であった。ステロイド剤連続投与中に再発した4症例の NcAMP は  $1.19 \pm 1.95$  nmol/100ml GF (4例中1例が高値)であり、健常児 ( $2.00 \pm 1.40$ )と較べて、有意差はなかったが、再発時には NcAMP の高値を示す例

があった。

2. ステロイド剤投与による血中 25-OH-D, 尿中 free Hyp, NcAMP の動態

1) 血中 25-OH-Vit.D

図5に Prednisolone 投与中の血中 25-OH-Vit.D の変動を示した。投与16週間における全症例の血中 25-

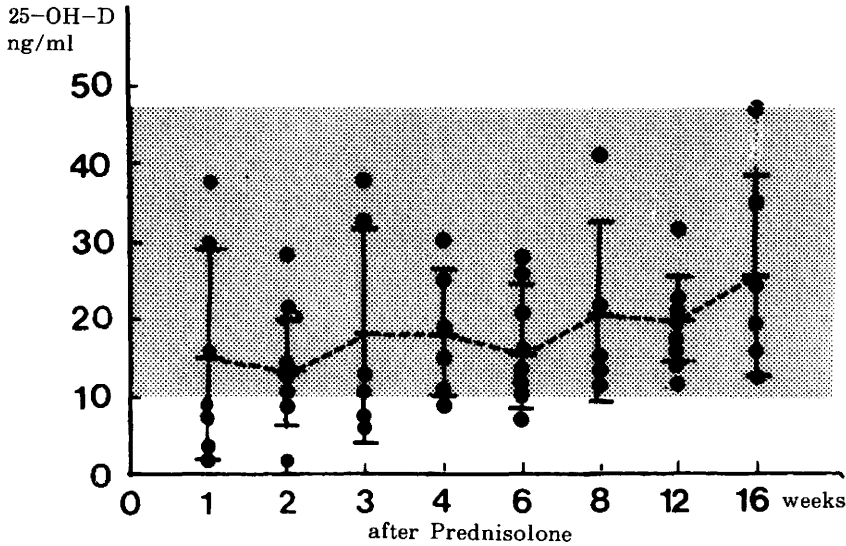


図5 プレドニゾロン投与後の血中 25-OH-Vit. D の変動

OH-D は  $17.41 \pm 9.76 \text{ ng/ml}$  ( $n=57$ ) で 0.1% 以下の危険率で有意の低下がみられた。

各週ごとの血中 25-OH-Vit. D 濃度に関しては有意差は認められなかったが、投与 1 週目と投与 2 週目を比較すると、平均値は、第 2 週目の方が低値であった。また、8 週、12 週、16 週は 1 ~ 6 週より高値であった。

2) 尿中 free Hyp

表 1 に Prednisolone 投与時の尿中 free Hyp, total Hyp, free/total Hyp の動態を示した。ステロイド投与時の尿中 free Hyp/cr は全週にわたり、健常児との有意差は認められなかった(表 2 に健常児の値を示した)。

3) 尿中 total Hyp/cr

一方、total Hyp/cr は投与 4 週、8 週で 5% 以下の危険率で有意に低下していた。

4) 尿中 free/total Hyp 比

free/total Hyp 比は投与 4 週で 0.1% 以下の危険率で有意の増加がみられた。

表 2 健常小児における Hyp 動態

free Hyp/cr	3 ~ 7 y.	$2.36 \pm 0.87$
	7 y. ~	$1.61 \pm 0.64$
total Hyp/cr	3 ~ 7 y.	$138.3 \pm 53.7$
	7 y. ~	$93.1 \pm 37.9$
free/total Hyp	2 y. ~	$1.8 \pm 0.78$

5) NcAMP

NcAMP 測定前の 2 週間、1 カ月、2 カ月、3 カ月の Prednisolone 量(体表面積あたり)と、NcAMP の関係をみたが、それぞれの間には相関性はなかった。また NcAMP と尿中 free Hyp/cr, total Hyp/cr, free/total Hyp 比との相関性を検討したが、それぞれの間には相関性は認められなかった。しかし、個々の症例(図 6)においては、Prednisolone 投与後、1.5 ~ 2 カ月の時点において、NcAMP は高値を示す傾向があった。

3. Prednisolone 投与による骨萎縮度と骨塩量の動態

1) Microdensitometer 法(MD 法)による骨萎縮度

骨萎縮度は、MD 法で測定した。MD 法は骨撮影の際、gray scale を併置して撮影し、densitometer により骨萎縮度を判定する方法である<sup>6)</sup>。図 7 に示したごとく、第 2 中手骨の両端の 2 点 X, Y の中間点で測定し、コンピューターにより図 8 のような形を作成し、Metacarpal index (MCI), 骨幅幅 d, 骨髄中央部のピーク高  $\Delta GS_{min}$ ,  $\Delta GS_{max}$  (橈側骨皮質のピーク高と尺側骨皮質のピーク高の平均),  $E/\Delta GS_{min}$  を  $\Delta GS_{max}$  で除した値、パターン面積を骨幅で除した値 ( $\Sigma GS/D$ ) などの 6 つのパラメーターを設定し検討した。

これらのうち、MCI と E は、ステロイド使用群に

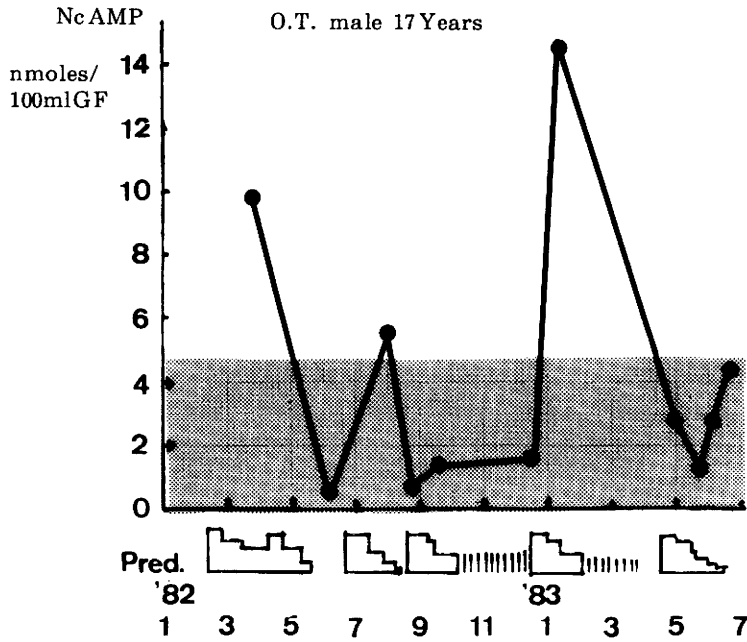


図 6 ネフローゼ症候群の1例における NcAMP の変化

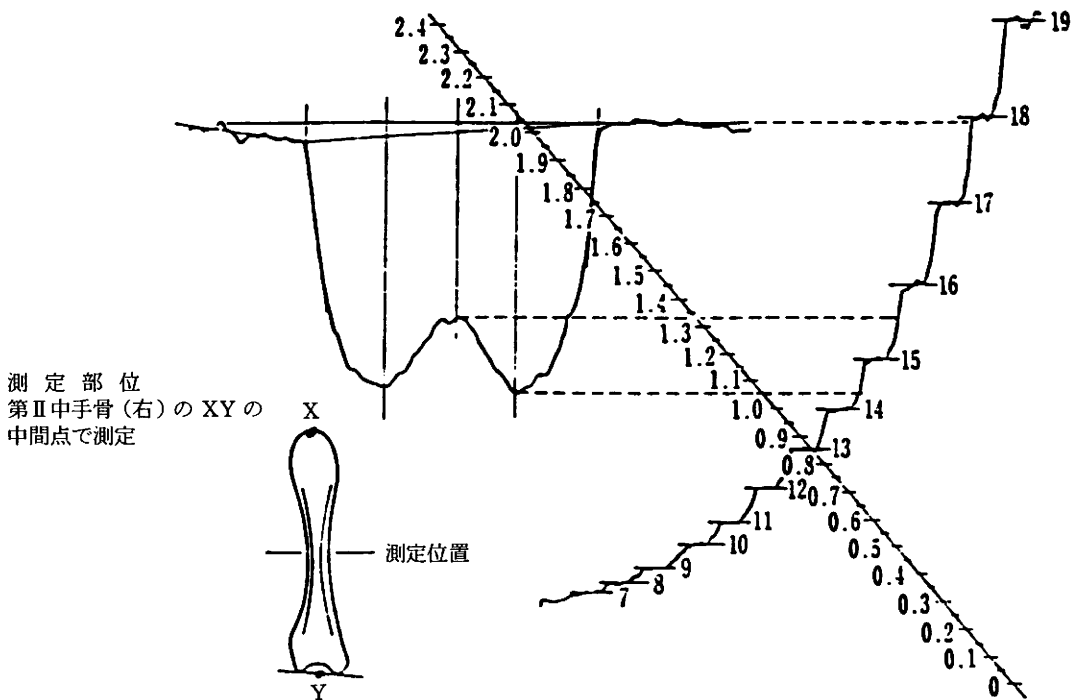


図 7 Densitometer chart

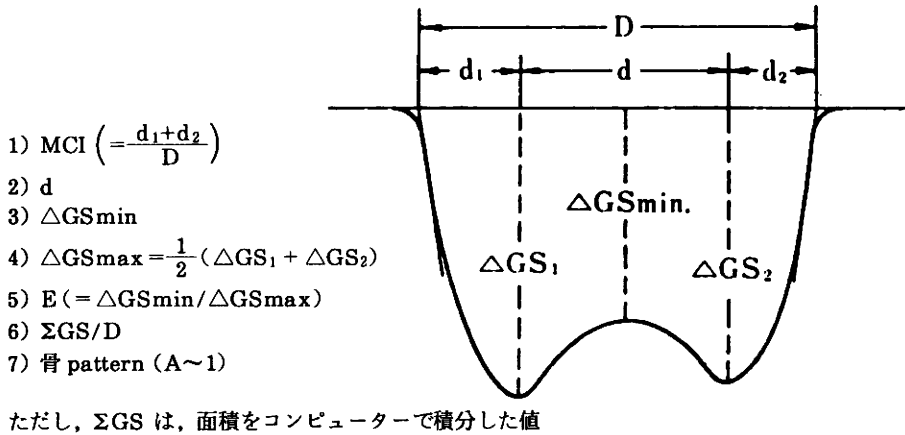


図 8 Densitometer pattern and characteristics

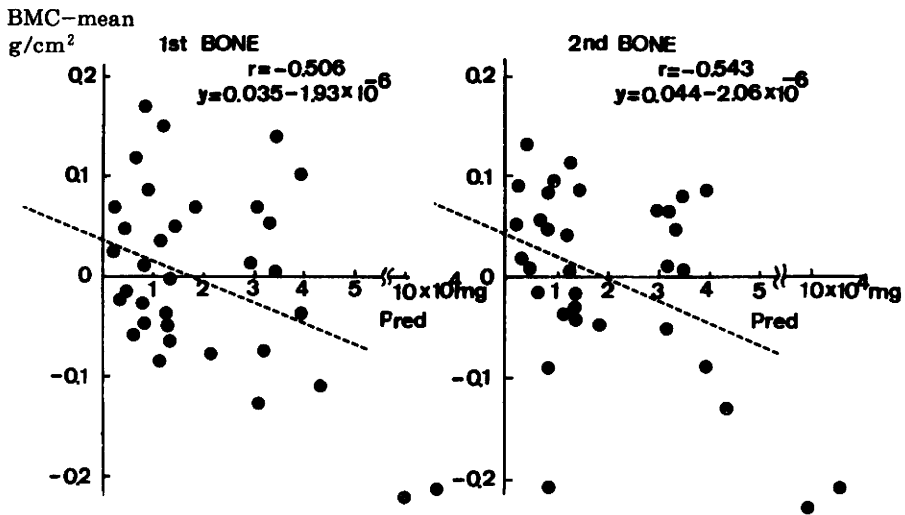


図 9 BMC とプレドニゾロン総量との関係 (骨塩量)

において、健常者の回帰方程式からの隔たりがかなり認められた。

2) Bone mineral analyzer (BMA) による骨塩量は年齢、身長、体表面積などと、相関係数0.9前後で相関する<sup>3)</sup>。年齢別では、尺骨で  $y = 0.165 + 0.0317x$  ( $x =$  年齢)、橈骨で  $y = 0.177 + 0.0317x$  身長 (cm) では尺骨で  $y = -0.211 + 0.0511x$ 、橈骨で  $y = -0.257 + 0.00549x$ 、体表面積 ( $xm^2$ ) では、尺骨で  $y = 0.0978 + 0.331x$ 、橈骨で  $y = 0.0767 + 0.353x$  ( $y$  は骨塩量) という式で算出する<sup>3)</sup>。

次にネフローゼ症候群の小児の体表面積より換算した ideal Bone Mineral Content (BMC) 骨塩量からの隔たりと、ステロイド投与量との関係をみた。骨塩量と prednisolone 総量とは、相関係数  $-0.343$  で5%以下の危険率で有意の逆相関を示した<sup>3)</sup> (図9)。

個々の症例についての経過を表3に示した。また、骨塩量との測定前1年間の体表面積あたりの prednisolone 総量との関係を検討したが有意な相関はなかった。

表 3 ネフローゼ症候群における BMC の推移

	年齢	性	全経過 (月)	Pred総量 (mg)	最近1年間の Pred/体表面積	BMCの 施行間隔 (月)	BMC-ideal BMC		BMCの推移*
							I st Bone	II nd Bone	
1.	14	M	93	43675	5443	6	-0.049→-0.122	-0.086→-0.126	↓
2.	6	F	44		5097	13	-0.068→-0.165	-0.027→-0.15	↓
3.	6	M	33	12825	2085	12	-0.026→-0.097	-0.003→-0.08	↓
4.	13	M	112	34185	2871	13	-0.02 →-0.015	0.008→-0.002	
5.	5	M	15	8620	6281	12	-0.083→ 0.018	0.039	
6.	3	M	13		10177	8	-0.07 →-0.097	-0.305→-0.001	
7.	5	F	12	3545	3688	7	-0.001→-0.021	0.031→ 0.078	
8.	9	M	60		971	9	0.123→-0.083	-0.022→-0.017	
9.	10	M	60	18405	2949	12	0.005→ 0.04	0.05 → 0.029	
10.	18	M	156	38500	310	17	0.136→ 0.097	0.082→ 0.086	
11.	7	M	20	8145	5705	12	-0.08 →-0.075	-0.039→-0.038	
12.	17	M	18	12980	4697	6	-0.18 →-0.076	-0.085→-0.043	↑
13.	11	M	18	13640	6236	12	-0.088→-0.076	-0.035→-0.015	↑
14.	18	M	204	106477	3073	12	-0.202→-0.195	-0.202→-0.188	↑
15.	9	M	14	11895	8692	8	0.079→ 0.114	0.066→ 0.092	↑

\* : BMCの推移は Ist Bone, II nd Bone ともに同方向にある場合判定した。

考 按

1. 骨形成の機序

骨基質のコラーゲンはほとんど type I のコラーゲンであり、 $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  鎖を含んでいる。 $\alpha$  鎖が合成される過程では、先づ、第1のステップで mRNA の transcription が構成され、これにより procollagen 鎖ができる。そのうち、プロリン残遺の水酸化により Hydroxyproline が形成され、helix を作って安定する。一方、リジン残遺の水酸化により Hydroxylysine を形成し、コラーゲンの cross-linking が形成され複雑な構造物となる。これらはゴルジ体へ輸送され、osteoblast により分泌される。コラーゲン線維と架橋形成の関係においてギャップができるが、この空洞を hole zone と呼び、その場所にミネラルの沈着が生じてくるといふ<sup>6)</sup>。

つまり、コラーゲンは骨新生の back bone となっている<sup>8)</sup>。

一方、常に骨は remodelling を行っている。その remodelling には、osteoclast, osteoblast が、組織学的機能的にそれぞれ独自の作用をするものではなく、一つの生理的な単位 (basic multicellular units (BMU)) として密接な関連の下に働いている。

BMU の活動は、活性化 (activation) → 吸収期

(resorption) → 逆転期 (reversal phase) → 形成期 (formation) → 休止期 (resting phase) という順序で起こる<sup>9) 10)</sup>。

2. 骨形成に関与する因子 (特に、ネフローゼ症候群において)

Raisz<sup>11)</sup> らは骨形成に関与する因子 (表 4) を詳細に分析しているが、筆者はネフローゼ症候群において、骨成長に関与する因子として PTH, 1, 25(OH)<sub>2</sub>Vit. D<sub>3</sub>, glucocorticoid などに注目した。

25-OH-Vit. D<sub>3</sub> は肝でビタミン D<sub>3</sub> から合成され血中に分泌されるが、ヒトでは四季を通じて、20~30ng/ml に保たれており、一方、それは腎で活性化され、1, 25(OH)<sub>2</sub>Vit. D<sub>3</sub> となり、血清カルシウムレベルの調節、副甲状腺ホルモンとの相互作用を保ちつつ骨形成にかかっている。

特発性ネフローゼ症候群においては、蛋白尿とともに、25-OH-Vit. D<sub>3</sub> が尿中に失われ<sup>12)</sup>、血中 25-OH-Vit. D の基質不足のため 1,25(OH)<sub>2</sub>Vit. D の産生不足と 25-OH-Vit. D の低値より、血中カルシウム値が低下し、さらに副甲状腺が刺激され、二次的な副甲状腺機能亢進症が生じてくると考えられる。さらに、治療の目的で glucocorticoids を使用することにより、PTH の産生が刺激される。尿中 free Hyp, NcAMP の推移を検討すると、大量の prednisolone (60mg/m) 投与



表4 Factors that May Regulate Bone Growth\*

AGENT	Effect on Bone Formation	
	DIRECT	INDIRECT
Calcium regulatory hormones		
Parathyroid hormone	↓	↑
1,25-Dihydroxyvitamin D	↓	↑
Calcitonin	—	? ↑
Systemic hormones		
Glucocorticoids	↑ ↓ †	↓
Insulin	↑	↑
Thyroxine	?	↑
Sex hormones	—	↑
Growth hormone	—	↑
Growth factors		
Somatomedin (insulin-like growth factors)	↑	↑
Epidermal growth factor	↓	?
Fibroblast growth factor	↓	?
Platelet-derived growth factor	↑	?
Local factors		
Prostaglandin E <sub>2</sub>	↑ ↓ †	↑
Osteoclast activating factor	↓	?
Bone-derived growth factor(s)	↑	?
Ions		
Calcium	↑	↑
Phosphate	↑	↑

\* Agents that have been tested for their direct effects in vitro are listed as increasing (↑), decreasing (↓), or not changing (—) bone formation. Where there is evidence for an important indirect effect, mediated through another factor, the dominant direction is indicated. Key references to both in vitro and in vivo data are provided.

† Biphasic or dual response, depending on dose or direction of treatment.

後1~1.5カ月でもとも高値の傾向をし、ステロイドによる副甲状腺機能亢進症が示唆される。

血中 25-OH-D が、ステロイド投与により減少することは、加納らが3投4休の患者において証明している<sup>13)</sup>。

1,25(OH)<sub>2</sub>Vit.D は直接骨に作用してPTHと同様に osteoclast を活性化し、骨代謝に影響を与える。この際1,25(OH)<sub>2</sub>Vit.D のPTHとの作用機序の相違は、後者がcAMPを介するのに比し、前者は直接骨に作用する点である<sup>14) 15) 16)</sup>。投与量や投与期間により骨形成を刺激したり抑制したりする点では共通類似しており、臨床的には同傾向作用物質とみられている。

また1,25(OH)<sub>2</sub>Vit.Dの働きは、骨の net growth にはならないといわれている<sup>11)</sup>。これに関しては次のような考察がされている。カルシウム、リンなどのミネラルの補充が低下すると、健全な生態では、1,25(OH)<sub>2</sub>Vit.Dの合成が増加し、腸管、骨よりのカルシウム動員がある。これらのカルシウム、リンは軟部組織に用いられたり、すでに形成された骨基質のミネラル化、骨の修復や remodelling に用いられるためと考えられている。

一方、ネフローゼで、その大量が治療目的で用いられる glucocorticoids の骨に対する作用機序は、大量投与では、骨代謝に抑制的に働くと考えられている。

Wong<sup>17)</sup>によれば、ステロイドホルモンを大量投与すると、osteoblastの蛋白合成能が低下するが、一方、osteoclastの骨吸収はそのまま活動しているため、osteoporosisがみられると説明している。

また、ステロイドホルモンは腸管に作用して、カルシウム輸送を阻害し、血中カルシウム含有量が低下し、2次的な副甲状腺機能亢進症を招来する<sup>18)</sup>。このことは、さらにosteoporosisを助長し、脱灰現象により、カルシウムの尿中排泄が増長するので、尿路結石発生の原因にもなりうる。

一方、カルシトニンは、骨吸収を抑制するが<sup>19) 20)</sup>、osteoblastには直接的な効果はないという。

筆者も、ステロイド大量投与で1~1.5カ月では、尿中free Hyp, NcAMPが増加して、2次的副甲状腺機能亢進症を示すが、一方、ステロイド減量中での再発時には、total Hypの増加というステロイドの骨形成に対する多面性を経験した。

Goldsteinら<sup>21)</sup>は、ネフローゼの患者でimmuno-reactive PTH (iPTH)増加の症例がある事を証明し、筆者の成績でも再発の際にiPTHの増加のみられた例があった。

しかし、ネフローゼ患者に骨生検を施行した報告では、osteomalaciaやosteitis fibrosaの所見はなかったとする報告<sup>22)</sup>と、あったとする報告とがあり、種々の条件下での骨の様相の複雑さを思わせる。

それは、個々の症例による蛋白尿の持続期間や尿中蛋白量の喪失の程度により、種々の段階のosteomalaciaや2次的副甲状腺機能亢進症が存在するためと考えられる。しかし、ネフローゼ症候群の既往のある尿毒症の患者と、別の原因による尿毒症の患者との間には明らかな重症度の差はみられない<sup>23)</sup>。

### 3. パラメーターとしてのNcAMPとfree Hypの意義

NcAMPもfree Hypも副甲状腺の機能亢進の有無をみるには、良いパラメーターとなる。

骨はミネラル成分とコラーゲン成分とからなり、骨新生にあたっては、コラーゲン繊維に、カルシウム、リンが沈着し、骨新生のback boneとなっている<sup>8)</sup>。Hypはコラーゲン成分の14%を占めている。コラーゲンには可溶性コラーゲンと不溶性コラーゲンとがあり、可溶性コラーゲンは、不溶性コラーゲンへの途上にあり、より可逆的な状態と解される<sup>24) 25)</sup>。また、Hypにはfree type, peptide type, protein binding typeとがある。コラーゲン中のHypは、生合成の過程で、freeのHypから

合成されるのではなく、prolineがコラーゲンの生合成の段階において水酸化されたものである。free Hypは新しく合成されたコラーゲンの分解産物で<sup>26)</sup>、主に可溶性コラーゲンの破壊の際に出現する。そしてコラーゲン生成には再利用されず、尿中に排出される。従って、free Hypの増加はコラーゲンの分解亢進を意味する。

free Hypは組織学的な骨変化と相関することが述べられている<sup>26)</sup>。ネフローゼ症候群の初発時、再発時には、free Hyp/crの増加がみられ、また再発時よりも、初発時の際に、尿中free Hyp/crの増加が著しかった。この事より、free Hypの増加には、尿中蛋白量の増加と、蛋白尿持続期間が関与すると考えられた。

NcAMPは特異的にPTHの腎作用を反映しており<sup>27)</sup>、Krenskyら<sup>28)</sup>によれば、血中iPTHとNcAMP (nmoles/100mlGF)は、相関係数(r)=0.89でよく相関したと報告している。

筆者の検索では、ネフローゼ症候群の再発の際、14例中3例にNcAMPの異常高値が認められた。このことから、ネフローゼ症候群の再発の際には、高度持続蛋白尿症例ほど、2次性副甲状腺機能亢進症があると推測された。また、ステロイド剤投与1.5~2カ月の時点での尿中free Hypの増加、NcAMPの増加は、この時点でのステロイド剤投与による2次性副甲状腺機能亢進症をうかがわせた。

### 4. 長期的パラメーターとしてのMD法とBMA法の意義

骨量を定量化する目的でphoton absorptiometry, metacarpal index(cortical to total bone thicknessの比), neutron activationなどの方法が提示されている。しかし、これからは、骨異常の原因の情報は得られず、注意深い骨レ線像とともに用いられるべきといわれている。

BMA法により、筆者は、ネフローゼ症候群の長期ステロイド投与例に、骨塩量の低下を明らかに認めた。

尿中free Hyp, NcAMPは疾病過程における一時点での2次的副甲状腺機能亢進症を示唆するものであり、それまでの全体的な骨代謝の異常を示すものではない。特にネフローゼ症候群のような、大量のステロイドホルモンが投与される疾患では、6カ月~1年に1回ごとのMD法やBMAによる骨塩定量が望ましいと考えられた。

また、骨異常の判明した例、あるいは、骨異常を生じてくる可能性のある時期には、1 $\alpha$ -Vit. D(肝で25-hydroxylationを受けて、活性型の1,25(OH)<sub>2</sub>Vit. Dとなる)の投与(0.1 $\mu$ g/kgまでは副作用がないといわれ

ている)が望ましいのかもしれない。

### ま と め

ネフローゼ症候群では①強い蛋白尿, ②ステロイド長期投与という2つの病態生理学的機序で2次的な副甲状腺機能亢進症による osteodystrophy が合併する。

1. 尿中 free Hyp, NcAMP の動態により, ステロイド投与後, 1.5~2カ月で2次的な副甲状腺機能亢進症があると考えられた。

2. 尿中 free Hyp, NcAMP は一時点での骨の動態をあらわし, 全体的な骨代謝の異常を示すには, MD 法, BMA 法が勝れている。

3. 大量のステロイドホルモンが投与される本疾患においては, MD 法, BMA 法による骨塩定量が望ましい。

稿を終えるにあたり, 御指導と御校閲を賜った塚薫教授に心から感謝致します。

### 参 考 文 献

- 1) 渡辺繁子, 他: 小児ネフローゼ症候群および慢性腎炎における骨コラーゲン代謝について—free Hydroxyproline の動態. 日児誌, 87: 252, 1983.
- 2) 橋本隆也, 他: ステロイド骨粗鬆症の発現に関する研究. 日児科, 87: 1575, 1983.
- 3) 渡辺繁子, 他: 小児科領域における Bone Mineral analyzer の応用—ネフローゼ症候群における検討—. 日児誌, 88: 1014, 1984.
- 4) Bergman, I., et al.: The determination of hydroxyproline in urine hydroxylysates. Clin. Chim. Acta, 27: 347, 1970.
- 5) Besey, R.E., et al.: A rapid assay for 25-OH-Vitamin-D without preparative chromatography, J. Clin. Endocrinol. Metab., 38: 1046, 1974.
- 6) 井上哲郎: X線像による骨萎縮度判定法と骨代謝. 日本メディカルセンター, 大野丞二, 他, 1980, p. 125.
- 7) Broadus, A.E., et al.: Effects of glucagon on adenosine 3,5-monophosphate and guanosine 3,5-monophosphate in human plasma and urine, J. Clin. Invest. 49: 2237, 1970.
- 8) Glincher, M.J., et al.: The organization and structures of bone and the mechanism of calcification. In B.S. Gould(ed) Treatise, In Collagen, New York: Academic, 1968. vol. 2B. p.67.
- 9) Frost, H.M.: Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases. Thomas, Springfield, 1973.
- 10) Takahashi, H., et al.: Evidence that bone resorption precedes formation at the cellular level. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 12: 359, 1964.
- 11) Raisz, L.G., et al.: Regulation of bone formation (First of two parts), New Eng. J. Med., 309: 29, 1983.
- 12) Barragry, J.M., et al.: Vitamin D metabolism in nephrotic syndrome. Lancet, 1: 629, 1977.
- 13) Kano, K., et al.: serum 25(OH)D and 24, 25(OH)<sub>2</sub>D levels in childhood Nephrosis under different therapeutic regiments of steroid administration. Eur. J. Pediatr., 138: 162, 1982.
- 14) Luben, R.A., et al.: Biochemical characterization with parathormone and calcitonin of isolated bone cells provisional identification of osteoclasts and osteoblasts. Endocrinology, 99: 526, 1076.
- 15) Wong, G.L., et al.: 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathormone. Effects on isolated osteoclast like cells. Science, 197: 663, 1977.
- 16) 須田立雄: 腎における活性型ビタミンDの合成・細胞合成と合成調節因子. 最新医学, 33: 1063, 1978.
- 17) Wong, G.L.: Basal activities and hormone responsiveness of osteoclast like and osteoblast like cells are regulated by glucocorticoids. J. Biol. Chem., 254: 6337, 1979.
- 18) Fucik, R.F., et al.: Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40: 152, 1974.
- 19) Dietrich, J.W., et al.: Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro: effects of parathyroid hormone and calcitonin, Endocrinology, 98: 943, 1976.
- 20) Weiss, R.E., et al.: Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. J. Clin. Invest., 68:

- 815, 1981.
- 21) Goldstein, D.A., et al.: Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. Studies in 26 patients. *Ann. Intern. Med.*, **87**: 664, 1977.
- 22) Malluche, H.H., et al.: Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **63**: 494, 1979.
- 23) Coburn, J.W., et al.: The vitamin D, Parathyroid hormone, and renal osteodystrophy, The kidney, edited by Brenner, B.M., et al. Sanders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1981, p. 2213.
- 24) Sakata, R.: Biochemical studies on the collagen metabolism. Collagen metabolism of the skin in some pathological states, Kumamoto, M.J., **13**: 41, 1960.
- 25) Laitinen, O.: The metabolism of collagen and its hormonal control in the rat. *Acta Endocrinologica. Supple.*, **120**, 1967.
- 26) Hart, W., et al.: The Hydroxyproline content of plasma of patients with impaired renal function. *Clin. Nephrology*, **4**: 104, 1975.
- 27) Kaminsky, N.I., et al.: Effects of parathyroid hormone on plasma and urinary adenosine 3,5-monophosphatase in man. *J. Clin. Invest.*, **49**: 2387, 1970.
- 28) Krensky, A.M., et al.: Elevated nephrogenous cyclic adenosine monophosphate to monitor renal osteodystrophy. *Clin. Nephrology*, **16**: 245, 1981.

(昭和61年7月5日受付)

---