

## 23 22-oxacalcitriol を投与した二次性副甲状腺機能亢進症の透析患者での各PTH測定を検討

豊科赤十字病院 臨床工学課 山田吉広 熊藤公博 袖山孝徳

同泌尿器科 酒井善之 須澤クリニック 須澤大知 百瀬医院 百瀬光生

### 【目的】

近年、慢性血液透析患者では、糖尿病や高齢者における低回転型の無形成骨と並んで、二次性副甲状腺機能亢進症（以下Ⅱ° HPT）における、骨痛、骨膜下吸収像などの臨床所見を呈する高回転型の線維性骨炎の治療が問題になっている。

Ⅱ° HPT の診断として各種の副甲状腺ホルモン（以下PTH）の測定が、末期腎不全患者において副甲状腺の機能評価に用いられている。今回我々は内服ビタミンD<sub>3</sub>製剤抵抗性のⅡ° HPTの血液透析患者に活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体 22-oxacalcitriol（以下OCT）を投与し、副甲状腺ホルモンC末端（以下PTH-C）、高感度PTH（以下PTH-HS）、副甲状腺ホルモンintact（以下PTH-int）、副甲状腺ホルモンwhole（以下PTH-w）、骨型アルカリフォスファターゼ（以下BAP）および補正カルシウム（以下補正Ca）を定期的に測定し、各PTHの有用性を検討した。

### 【対象と方法】

対象は当院に毎週3回通院している慢性腎不全血液透析患者6名（男性4名、女性2名、年齢69.0±10.1歳、透析歴3.8±1.1年、PTH-int 350～500 pg/ml）とした。OCTを毎回透析終了時に5μgを透析回路から静注し、16週間経過を観察した。リン吸着剤を内服している患者は5人いたが投与開始時から変更しなかった。高度な異所性石灰化は認められなかった。採血は2週間毎の透析前に行い、補正Ca 11.5mg/dl以上またはPTH-int 150pg/ml以下になったときは投与を中止することとした。

PTH-int はアレグロ intact PTH キットで immunoradio metric assay（以下IRMA）法、PTH-w は Scantibodies 社の IRMA 法、PTH-C は PTH-C（榮研）キットで二抗体 radio immuno assay、PTH-HS は fragment PTH（ユカ）キットで IRMA 法、アルブミンは和光純薬社の BCG 法、血清 Ca は

小野薬品社の酵素法、補正 Ca は Paine らの式<sup>12)</sup>により算出した。統計は student's t-検定を行い、成績は mean±SD で表し、Pearson の相関係数の検定をおこなった。また危険率 p < 0.01 を統計的に有意差ありとした。

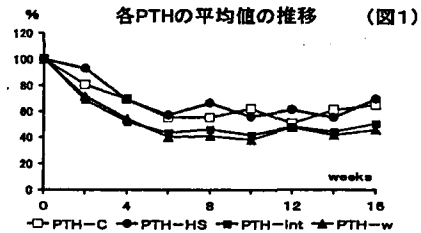
### 【結果】

#### 1) OCT 投与について

対象患者 6 例全症例において 16 週まででは、補正 Ca 11.5 mg/dl 以上または PTH-int 150 pg/ml 以下になることはなかった。

#### 2) 各PTHの平均値の推移（図1）

OCT 投与前値を 100% として各PTHの平均値の経時的変化を示す。16 週では PTH-C、PTH-HS は前値に比し平均 40% 減少し、PTH-int、PTH-w は前値に比し平均 50% 減少した。



#### 3) 各PTH間の相関（表1）

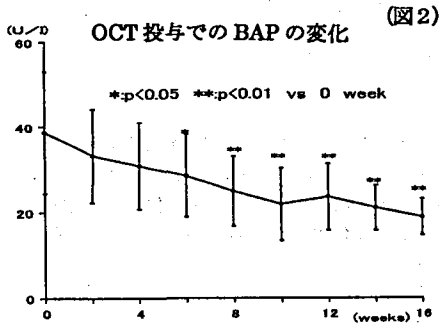
OCT 投与での各PTHの相関は PTH-C と PTH-HS では  $r=0.82$   $p<0.01$ 、PTH-int と PTH-w も  $r=0.86$   $p<0.01$  と両群で有意な相関関係が存在した。また PTH-HS と PTH-int 間にも  $r=0.53$   $p<0.01$  で相関関係が存在した。

各PTH間の相関（表1）

	PTH-C	PTH-HS	PTH-int
PTH-HS	$r=0.82$ $p<0.01$		
PTH-int	$r=0.27$ $p<0.1$	$r=0.53$ $p<0.01$	
PTH-w	$r=0.14$ $p=0.15$	$r=0.36$ $p<0.01$	$r=0.86$ $p<0.01$

4) OCT 投与での BAP の変化 (図2)

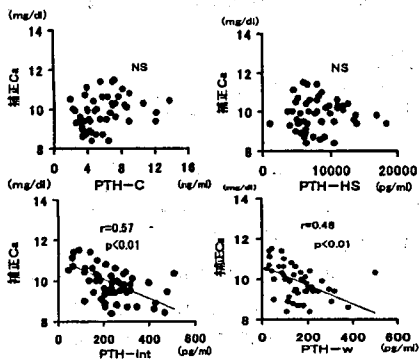
OCT 投与により BAP は、平均 38 U/I より緩やかに低下し、16 週では平均 21 U/I まで減少した ( $p < 0.01$ )。また、再上昇を認めることはなかった。



5) 各 PTH と透析前補正 Ca (図3)

OCT 投与での PTH-C、PTH-HS と透析前補正 Ca との間では、相関関係は存在しなかったが、PTH-int 及び、PTH-w と透析前補正 Ca との間では、負の相関関係が存在した。(  $r = 0.57$ ,  $p < 0.01$  及び  $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$  )

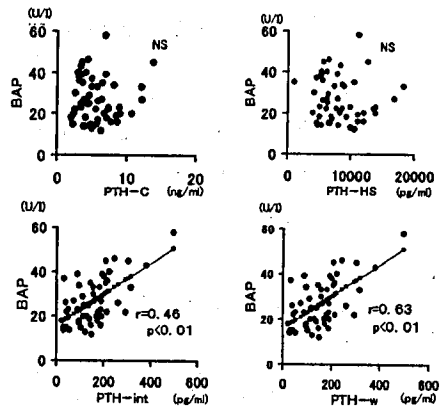
OCT 投与での補正 Ca と PTH (図3)



6) OCT 投与での各 PTH と BAP (図4)

OCT 投与での PTH-C、PTH-HS と BAP の間には相関関係は存在しなかった。PTH-int、PTH-w と BAP との間には正の相関関係が存在した。PTH-int より PTH-w の方が相関係数が高かった。(  $r = 0.46$ ,  $p < 0.01$  及び  $r = 0.63$ ,  $p < 0.01$  )

OCT 投与での各 PTH と BAP (図4)



【考察】

Ⅱ° HPT 透析患者では 2000 年 8 月までは VitaminD 経口パルス療法が治療の中心であり、PTH を減少させる効果が得られる半面、Ca 値が上昇するなど治療継続が困難になる場合が少なくなかった。

しかし同年 9 月より OCT の静脈内投与が可能となり、副作用の軽減が期待された。今回の我々の OCT 5  $\mu\text{g}$  の週 3 回投与では、対象患者 6 例全症例において OCT 投与 16 週までに、補正 Ca 11.5 mg/dl 以上または PTH-int 150 pg/ml 以下になることはなかった。OCT は血中半減期が短く、副甲状腺細胞へ直接に作用することにより PTH の合成分泌を選択的に抑制するので、PTH 値の低下率に比較して、血清 Ca 濃度の上昇作用が小さいとされている<sup>10)12)</sup>。今回もこの利点により高 Ca 血症を起こさず、安全に投与できたと考えられた。

OCT 投与前値 (PTH-int 350 ~ 500 pg/ml) を 100% としての OCT 投与による各 PTH の平均値の推移で、各 16 週では PTH-C、PTH-HS は前値に比し平均 40% 減少し、また PTH-int、PTH-w は前値に比し平均 50% 減少した。各 PTH の減少率を比較すると PTH-C、PTH-HS より PTH-int、PTH-w の方が減少率が高かったが、これは抗体標識アミノ酸部位による差と考えられる。PTH-C と PTH-HS の標識部位は PTH ホルモン 1-84 アミノ酸の

うち、C末端側（84番目）付近であり、PTHの活性部位といわれている1-6番目アミノ酸の部位を直接に測定していない<sup>11)</sup>。これに対してPTH-int、PTH-wではPTHホルモン1-84アミノ酸のうち、活性部位1-6番目（N末端側）より認識しており、PTH活性がある部分を含めて1-84アミノ酸の全PTHを測定しているといわれている<sup>10)</sup>。PTH-CとPTH-HS、PTH-intとPTH-wはそれぞれほぼ同一のアミノ酸部位を測定しているため、それぞれの間に強い正の相関相関が存在していると考えられる。以上のことより、OCTによるPTHの各測定法による減少率に差が出たものといえる。

BAPは骨芽細胞により形成される基質小細胞膜に発現する酵素であり、骨形成の量を良く反映する精度の高いマーカーであり、線維性骨炎に代表される高回転型の骨回転の評価に用いられている<sup>4)</sup>。OCT投与によりPTHが減少することに伴いBAPも減少するといわれているが、今回も同様な結果となった。また、その後再上昇を認めることはなかった。

各PTHと透析前補正Caの間には、PTH-CとPTH-HSには相関関係は存在しなかったが、PTH-int、PTH-wと負の相関関係が存在した。

この違いも、各PTH測定での標識アミノ酸部位の相異によると考えられる。OCTはPTHの合成、分泌抑制作用に比して、血清Ca上昇作用が少ないとされているが<sup>10) 12)</sup>、今回の検討ではOCT投与時においては、PTH-int、PTH-wの値が、血清Ca濃度と密接に関係している可能性を示唆する結果が得られた。

OCT投与での各PTHとBAPの関係では、PTH-int、PTH-wはBAPと有意な相関関係があるのに対し、PTH-CとPTH-HSに相関関係は存在しなかった。これも、後者の両PTHはPTH抗体標識部位が活性部位と離れているので、真のPTH活性との間にずれがあるためではないかと考えられる。

また、PTH-intが副甲状腺ホルモン測定の代表的測定項目とされ、臨床に多様されている現状であるが、OCT投与でのPTH-int、PTH-wとBAPの間にはそれぞれ正の相関関係が存在したものの、PTH-wの方がPTH-intより相関係数が高かった。活性型副甲状腺ホルモンである

PTH(1-84) fragmentにはPTH(1-6) fragment及びbig PTH(7-84) fragmentと呼ばれる分解産物が存在することが明らかになり、現在のPTH-int測定はbig PTH(7-84) fragmentも含めて測定していることが報告されている<sup>2)</sup>。またこのbig PTH(7-84) fragmentにはPTH(1-84) fragmentの作用を抑制する作用があり、PTH-intの測定は真のPTH活性を評価していないのではないかとされている<sup>3) 12)</sup>。

以上より、OCT投与による正確な効果判定には、今後PTH-wの方が指標として適していると考えられる。

II° HPT透析患者にOCTを投与し、OCT投与下で各PTH、BAP値は共に減少し、高Ca血症を誘発せず、副甲状腺の機能を抑制した。現在PTH-intが頻回に測定され、臨床に使用されているが、BAPにより反映される骨回転との相関上では、PTH-wの方がより有用性が示され、今後の臨床評価が期待される。

#### 【結語】

PTH-wは他のPTHに比し、骨代謝回転に密接した優れたマーカーであり、今後の二次性副甲状腺機能亢進症の治療指針となることが期待される。

#### （参考文献）

- 1) 秋澤忠男、黒川 清、秋葉 隆ほか：長期透析患者における副甲状腺機能低下症に関する実態の調査と対策。厚生省腎不全研究班報告書。56-61 (1994)
- 2) Lepage R, Roy L, Brossard J - H, et al. : A non - (1-84) circulating parathyroid hormone ( PTH ) fragment in terferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic sample. ClinChem 44 : 805 - 809, 1998.
- 3) Slatopolsky E, Finch J, et al. : A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. Kidney Int. 58, 753-761 (2000)
- 4) Urena P, Hruba M, Ferreira A, et al: Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 7:506-512, 1996
- 5) Couttenye MM, D'Haese PC, Van Iloof VO,

et al :Low serum levels of alkanin phosphatase of bone origin :a good marker of adynamic bone disease in hemodialysis patients. NephrolDial Transplant 11:1065-1072,1996

6) Jarava C,Armas JR, Salgueira M,et al:Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 11(Suppl 3):43-46,1996

7) 三浦義昭、石山剛、寺邑朋子：透析骨症、とくに無形成骨症の診断における ISEA 法による骨型 ALP 測定の有用性について。腎と透析 Vol45. 535-541 1999

8) 西井易穂、森井浩世、江澤郁子、小島至：PTH と PTHrP の測定法と血液濃度、カルシウムと骨 240-244. 2001

9) Gao P, Scheibel S, D'amourp P, C

T : Mesuring the biologically active or authentic whole paratyroid hormone (PTH) with a novel immunoradiometric assay without cross-reaction to the PTH (7-84) fragment, J Bone Miner Res 14:SU 057, 1999.

10) 加藤尚彦、重松隆：新しいビタミンD誘導体の治療への応用。CLNICAL CALCIUM Vol9. 764-769 1999

11) 深川雅史、黒川清：透析骨症と二次副甲状腺機能亢進症 CLNICAL CALCIUM Vol2. 707-710 2002

12) 黒川清、秋沢忠男：慢性期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-Oxacalcitriol(OCT)注射剤の安全性及び有効性の検討 腎と透析 第48巻 第6号 別冊 2000.6