

新しい Vitamin D 療法

秋澤忠男

はじめに

透析患者では、活性型ビタミンD製剤は主として腎性骨異常栄養症の治療に用いられる。腎性骨異常栄養症は腎不全とその治療に起因する代謝性骨疾患の総称で、線維性骨炎、骨軟化症、両者の混在した混合型腎性骨病変、および無形成骨に分類される。透析液に使用される水道水の浄化やリン吸着薬に用いられたアルミニウム (Al) 製剤の禁止から、Al の体内侵入が防止されて以来、Al の蓄積が主因であった骨軟化症はほとんど姿を消した。線維性骨炎の病因は2次性副甲状腺機能亢進症で、最近この2次性副甲状腺機能亢進症に新しい治療手段が開発されている。

1 2次性副甲状腺機能亢進症治療の問題点

2次性副甲状腺機能亢進症には種々の要因が関与するが(表1)、主因はリンの体内蓄積と活性型ビタミンDの欠乏である。活性型ビタミンD製剤については20年前にアルファカルシドールが実用化され、2次性副甲状腺機能亢進症の予防と治療は完結すると期待されたが、現実にはその期待は幻に終わった。この事実は透析期間が増加するに従い管理困難な2次性副甲状腺機能亢進症発症のリスクが上昇するという日本透析医学会の調査によっても裏付けられる。

この調査によると、5~10年の透析歴に比べ、15~20年では3.9倍、20年以上では7.3倍も副甲状腺摘除術 (PTx) あるいは経皮的副甲状腺内エタノール注入法 (PEIT) のリスクが増加し、2~5年では逆にリスクは0.75倍と有意に減少するという(図1)¹⁾。これは、従来の活性型ビタミンD製剤を用いた治療

では、短期的に2次性副甲状腺機能亢進症を抑制しなくても、10年以上の長期にわたってはコントロールできないことを示している。

この大きな理由は、排泄路を持たない腎不全患者で生理的レベルの血清活性型ビタミンD濃度を維持しようとする高カルシウム血症が出現することで、リン吸着薬にAl製剤が禁忌とされ、カルシウム製剤で

表1 2次性副甲状腺機能亢進症の病因

- | | |
|----|--|
| 1. | リンの貯留
血清カルシウムの低下
ビタミンD活性化障害
副甲状腺に対する直接作用 |
| 2. | 活性型ビタミンDの欠乏
血清カルシウムの低下
ビタミンD受容体減少
直接的PTH産生・分泌抑制刺激の低下
副甲状腺増殖抑制刺激の低下 |
| 3. | ビタミンD受容体, post 受容体の異常
数の減少
受容体機能の異常
response element との結合阻害 |
| 4. | カルシウム受容体の異常
受容体数の減少
Ca-PTH S字状曲線の右・上方偏位 |
| 5. | 骨のPTHに対する反応性低下
PTH受容体減少
高PTH血症
ビタミンD欠乏
高リン血症
その他 |
| 6. | 副甲状腺細胞の somatic mutation |
| 7. | 副甲状腺細胞 apoptosis の抑制? |
| 8. | 遺伝的背景
ビタミンD受容体
カルシウム受容体
PTH受容体
などの遺伝子多型 |

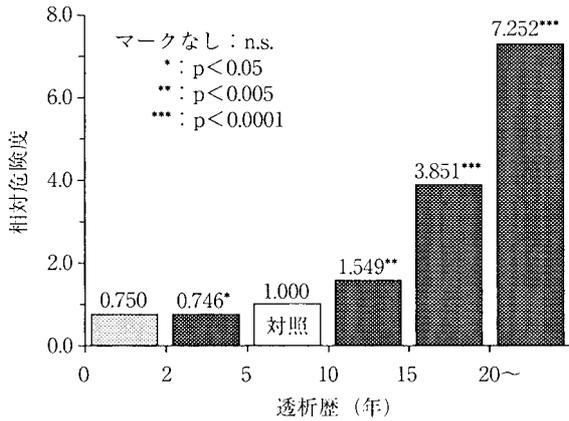


図1 透析歴が血液透析患者の1年間のPTx, PEIT発生に与えるリスク

(日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現状 1998年12月31日現在, p 649より引用)

代用されるとこの傾向はさらに顕著となった。つまり2次性副甲状腺機能亢進症を抑制するのに十分な活性型ビタミンDを投与しようとする高カルシウム血症となり、活性型ビタミンDを減量するか、リン吸着薬であるカルシウム製剤を減量し、高リン血症を是認するかとのディレンマに陥らざるをえないわけである。

こうした経緯からカルシウム上昇作用の弱い活性型ビタミンDアナログと、活性型ビタミンD濃度が急激に上昇し、かつ血中持続時間の短い静注療法用活性型ビタミンD製剤の開発が期待された。

2 新しい活性型ビタミンDアナログ

活性型ビタミンD製剤(表2)として、カルシトリオール(calcitriol: 1,25(OH)₂ vitamin D₃)の注射剤が長く用いられていた米国では、ビタミンD₂製剤がこの目的に応用され、paricalcitolとdoxercalciferolが開発された。前者は19-Nor-1,25(OH)₂ vitamin D₂の注射製剤で、プラセボに対して強力なPTH抑制効果を示す一方、血清カルシウム、リンの増加は比較的軽度である²⁾。これまで使用されていたcalcitriol静注剤に対する比較試験では、PTH抑制作用に差はみられなかったものの、血清カルシウム上昇作用では、paricalcitolが有意に軽度であったという。血清カルシウム上昇作用については、本剤使用に伴い徐々に腸管と骨からのカルシウム誘導の反応性が、ポストレセプターレベルで低下する機序が最近報告されている³⁾。本剤はZemlarという商品名でアボット社から発売されている。

後者の薬剤は1α(OH) vitamin D₂剤で、静注投与

表2 カルシウム上昇作用の軽度な活性型ビタミンDアナログ

1.	26,27-F ₆ -1,25(OH) ₂ D ₃ falecalcitriol
2.	22-oxa-1,25(OH) ₂ D ₃ maxacalcitol (Oxarol [®])
3.	19-Nor-1,25(OH) ₂ D ₂ paricalcitol (Zemlar [®])
4.	1α-(OH)D ₂ doxercalciferol (Hectorol [®])

のほかに、経口の場合は週3回透析毎に投与する、いわば経口ミニパルス製剤として使用される。本剤もプラセボを対象に著明なPTH抑制効果を示し、血清カルシウム上昇作用は比較的軽度に保たれた³⁾。しかし、静注や経口calcitriolパルス療法との比較試験での優位性は十分に証明されていない。本剤はHectorolという商品名でBone Care International社から発売されている。

わが国でもカルシウム上昇作用の軽微な活性型ビタミンDアナログの開発が試みられ、期待に応じて最初に登場したのがmaxacalcitol(オキサロール注: 中外製薬)であった。

本剤はcalcitriolの22番目の炭素を酸素に置換した構造を持つ合成ビタミンD製剤で、その構造式から22-oxacalcitriol(OCT)と呼称された。OCTはcalcitriolよりも血清カルシウム上昇作用を軽微に抑えつつ、高いPTH抑制効果を持つことが*in vitro*や動物実験で示されており、その作用機序として、副甲状腺のビタミンD受容体(VDR)に対するaffinityがcalcitriolの1/8であるのに対し、ビタミンD結合蛋白に対するaffinityは1/500ときわめて弱いこと、血中半減期が約100分と短いこと、VDRに結合する際に作用するcofactorがcalcitriolと異なることなどが報告されている。

PTHの産生・分泌抑制作用はVDRとの結合に強く依存し、この結合はOCT投与後早期に出現することが確かめられている。一方、血清カルシウムの上昇はビタミンD結合蛋白との結合が大きな影響を持ち、この結合が弱いことと、血中への停滞時間が短いことでカルシウム上昇作用は抑制されると考えられている。

臨床試験では濃度依存性の強力なPTH抑制作用が認められた。血清カルシウムの上昇作用も濃度依存性であったが、カルシウムやPTHの変化に応じて投与

量を調整することで、高カルシウム血症のリスクは軽減されたという⁴⁾。また、PTHの低下に伴い、骨代謝マーカーは減少し、高代謝回転を示す線維性骨炎にも改善が認められたが、calcitriolでは骨の代謝回転を過度に低下させ、低回転骨をもたらすリスクが指摘されている。この点についてOCTでは、2次性副甲状腺機能亢進症に起因する線維性骨炎には強い改善効果を示す一方、骨代謝の抑制は軽度であることが動物実験で示されており、低回転骨発症の危険性は低いのではないかとの期待も持たれている。

本剤のもう一つの特徴は、わが国最初の静注ビタミンD製剤である点で、これまでの経口製剤にはない高い血中濃度をもたらす効果が期待される。

次いでわが国で開発されたカルシウム上昇作用の軽微な活性型ビタミンDアナログが、falecalcitriol ($F_6-1,25(OH)_2D_3$)である。本剤はcalcitriolの26位と27位の水素をすべてフッ素で置換した合成ビタミンDアナログで、経口薬であるが、代謝産物の細胞内活性が強く、またビタミンD結合蛋白との親和性が比較的低いことなどから、calcitriolより強い作用を持ちながら血清カルシウムの上昇作用は軽度とされている⁵⁾。事実同じ経口薬のアルファカルシドールとのクロスオーバー比較試験では、falecalcitriol投与時とアルファカルシドール投与時で血清カルシウム

に差がなかったにもかかわらず、PTH抑制はfalecalcitriol投与時に高度であったと報告されている⁶⁾。本剤はフルスタンとして大正製薬とキッセイ薬品が本年6月から販売する。

3 静注用 calcitriol 製剤

わが国では経口製剤しか市販されていなかったcalcitriolについても、静注製剤が6月11日より発売されている。臨床試験では用量依存性のPTH抑制効果と血清カルシウム上昇作用がみられたが⁷⁾、血清カルシウムとPTHの動きに応じて投与量を調節することで長期的には2次性副甲状腺機能亢進症の効果的な管理が可能であったという。米国では高カルシウム血症などからビタミンD₂製剤への転換が図られたが、食事のカルシウムや蛋白摂取量が異なるわが国での効果が注目される。本剤はキリンビールからロカトル注との商品名で発売されている。同じ静注製剤であるOCTと効果と安全性が比較されることとなる。

このように多数のビタミンD製剤やそのアナログが2HPTの治療薬として新たに登場している(図2)。しかし血清カルシウムを上昇させずにPTHの抑制のみをもたらすビタミンD製剤は実用化されておらず、この点からはいずれの薬剤を用いるにせよ、高カルシ

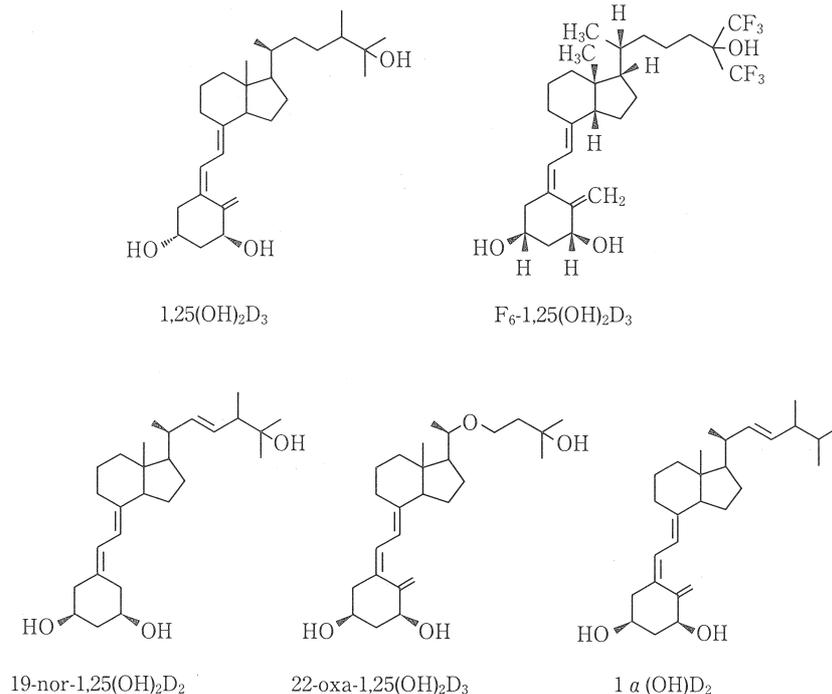


図2 新しいビタミンD誘導体の構造式

ウム血症と過度のPTH抑制の定期的な監視と適切な用量の調節は不可欠である。

4 静注用ビタミンD製剤の新たな使用方法

副甲状腺にエタノールを直接注入し、2次性副甲状腺機能亢進症の治療をはかる方法 (PEIT) は、内科的治療に抵抗する2次性副甲状腺機能亢進症に対し、PTxに代わる治療法として行われてきた。ドップラーエコー下で血流を確認しつつ腫大した副甲状腺にPEITを繰り返すと、副甲状腺細胞の壊死からPTHは下降する。副作用として疼痛や反回神経麻痺があるため、熟達した術者が解像力の高い超音波診断装置を用いて施行する必要があるとされる。最近ではエタノールに代わり、calcitriolなどのビタミンD製剤やビタミンDアナログなどを直接注入する方法も考案されている。こうした薬剤は注入を繰り返し頻回行う必要があるものの、反回神経麻痺などの副作用は回避できる。このような治療は経皮的副甲状腺インターベンションと総称されており、新しい薬物療法とともに有力な2HPT治療手段になると期待される。

5 今後の展望

2次性副甲状腺機能亢進症の病因である活性型ビタミンDの欠乏に対しては、高カルシウム血症の出現を防止しつつPTH抑制の可能な活性型ビタミンDアナログや活性型ビタミンD製剤の開発により新たな治療手段が実用化された。同時に高リン血症についても新たな治療手段が海外では実用化されている。欧米で市販されているのはカチオンに荷電したポリマーである sevelamer で (図3)、本剤は腸管で分解、吸収されることなく便中に排泄される。リン酸は陰性に荷電しており、腸管内では陽性荷電の sevelamer に吸着され、排泄されることで高カルシウム血症やアルミニウム蓄積を懸念せずに、より簡便にリンのコントロールが可能となった⁷⁾。

わが国でもより効果的な2次性副甲状腺機能亢進症の予防と治療のために、こうした新しいリン吸着薬の1日も早い実用化が待たれる。

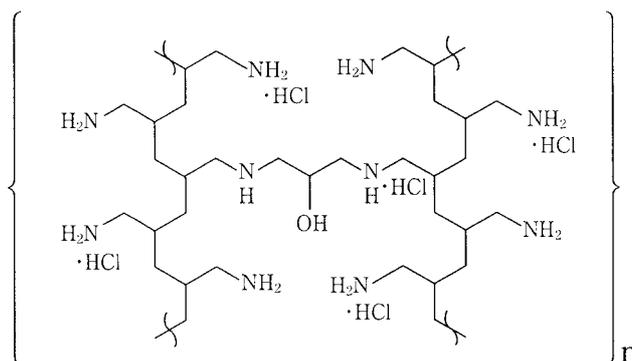


図3 Sevelamer (RenaGel)[®]の化学構造

文 献

- 1) 日本透析医学会：我が国の慢性透析療法の現況—1998年12月31日現在；日本透析医学会，1999。
- 2) Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, et al : 19-Nor-1 α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 9; 1427, 1998.
- 3) Brown AJ, Finch J, Takahashi F, et al : Calcemic activity of 19-Nor-1,25(OH)₂D₂ decreases with duration of treatment. J Am Soc Nephrol, 11; 2088, 2000.
- 4) Tan AU, Levine BS, Mazess RB, et al : Effective suppression of parathyroid hormone by 1 α -hydroxyvitamin D₂ in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Kidney Int, 51; 317, 1997.
- 5) 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 他 : 透析期腎不全患者に合併した2次性副甲状腺機能亢進症に対する22-oxacalcitriol (OCT) 注射剤長期投与の効果. 腎と透析, 48; 875, 2000.
- 6) Morii H, Inoue T, Fukunaga M, et al: Efficacy and safety of long-term oral falecalcitriol treatment in patients with renal osteodystrophy. J Bone Miner Metab, 16; 44, 1998.
- 7) Akiba T, Marumo F, Owada A, et al: Controlled trial of falecalcitriol versus alfacalcidol in suppression of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis, 32; 238, 1998.
- 8) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA, et al: RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. Kidney Int, 55; 299, 1999.