

[研究助成論文]

維持透析患者におけるマキサカルシトールの副甲状腺ホルモン分泌抑制と造血能に関する検討

高橋則尋^{1*} 藤岡 宏^{1*} 広畑 衛^{2*} 石津 勉^{2*} 秋山賢次^{2*} 富田忠孝^{3*} 原 大雅^{3*}
太田 卓^{4*} 藤田由美子^{5*} 青野正樹^{6*} 海部泰夫^{7*} 小路哲生^{7*} 横井 徹^{8*} 河野雅和^{1*}

1* 香川医科大学第二内科 2* 三豊総合病院 3* 内海病院 4* 太田病院 5* 藤田脳神経外科病院 6* こはし内科医院
7* 海部医院 8* 横井内科医院

key words : 副甲状腺機能亢進症, マキサカルシトール, 腎性貧血, 維持透析患者

要 旨

透析患者において副甲状腺ホルモン (PTH) は尿毒症物質であり, 二次性副甲状腺機能亢進症は難治性貧血の一因とされている. 維持透析下二次性副甲状腺機能亢進症へのマキサカルシトール (OCT) 投与による PTH 分泌抑制が造血能へ与える影響を検証する. 対象は香川県下の透析施設において 2001 年 1 月までに OCT が投与された維持血液透析患者 36 例で, 観察期間を 12 カ月とし, 月毎に臨床検査を施行する. 短期効果として観察 2 カ月時, 長期効果として観察 12 カ月時における PTH 分泌抑制と造血能との関係を検討する. iPTH は 494 ± 240 (pg/ml) が 1 カ月後 370 ± 234 , 2 カ月後 319 ± 214 , 12 カ月後 360 ± 382 と有意に低下した. 観察開始前後の血清 Ca (補正) は 9.4 ± 1.1 (mg/dl) から 9.8 ± 0.9 , iP は 5.3 ± 1.3 (mg/dl) から 6.0 ± 1.6 とともに有意な変動は認めなかった. 短期効果として観察 2 カ月間で EPO 投与量が期間中に不変であった 27 例において, iPTH の分泌抑制にかかわらず, 造血能の改善は認めなかった. 一方, 長期効果として iPTH が観察 12 カ月間終了後に 10% 以上低下した 26 例において, 観察初期の Hb が 9.4 ± 0.7 (g/dl) から終了時に 10.0 ± 0.8 と有意に増加したが, EPO 投与量では観察前後に差を

認めなかった. PTH 分泌抑制による造血能の改善は短期的にはみられず, 長期的に認められたことより, この効果は PTH 低下による直接的な作用以外のものと示唆された.

緒 言

古くは原発性副甲状腺機能亢進症の患者にしばしば貧血を合併し, さらに副甲状腺摘除術後に貧血が改善することが知られている¹⁾. また, 従来から維持透析患者にみられる二次性副甲状腺機能亢進症において, 過剰に分泌された副甲状腺ホルモン (PTH) は尿毒症物質の一種と考えられている. したがって, このような状態下では PTH はいわゆる uremic toxin として造血能に影響を与え, 治療抵抗性の貧血を呈することがある²⁾. 一方, 二次性副甲状腺機能亢進症を合併した維持透析患者にみられる難治性貧血が, 副甲状腺摘出後に貧血の改善がみられることが知られている³⁾.

一方, 維持透析下二次性副甲状腺機能亢進症の治療として活性型ビタミン D₃ 製剤の注射薬が開発され, 臨床応用が可能となった. これにより, 過剰な PTH 分泌の抑制に対し, 十分な効果が期待できる⁴⁾.

そこで, われわれはこの新しい活性型ビタミン D₃ の静注製剤を用いた PTH 分泌抑制がどのように造血能に影響を与えるのかを臨床的に検討する.

Parathyroid hormone and hematopoiesis in hemodialysis patients treated with Maxacalcitol
Second Department of Internal Medicine, Kagawa Medical University
Norihiro Takahashi
Mitoyo General Hospital
Mamoru Hirohata
Uchinomi Hospital
Tadatoka Tomita

1 対象・方法

香川県下の透析施設（三豊総合病院，内海病院，太田病院，藤田脳外科病院，こはし内科医院，海部医院，横井内科医院）において維持透析療法施行中の症例で，二次性副甲状腺機能亢進症に対して活性型ビタミンD₃注射剤であるマキサカルシトール（オキサロール注，中外製薬，以下 OCT）が投与されている症例とする．対象症例は維持透析患者 36 例（男性 15 例，女性 21 例）で，基礎疾患は慢性腎炎 25 例，糖尿病性腎症 3 例，多発性嚢胞腎 2 例，原因不明 2 例，その他 4 例であり，年齢は 58 ± 14 歳，透析歴は 126 ± 84 カ月であった．なお，本研究の開始にあたり，全例に研究に参加することへのインフォームド・コンセントを得た．

OCT 投与直前を 0 カ月とし，投与後 12 カ月までそれぞれ各月毎に臨床検査を施行する．検査項目は末梢血液検査，血液生化学検査のほか，インタクト PTH（iPTH）を測定する．さらに週当たりの OCT 投与量，エリスロポエチン製剤（EPO）投与量の推移も検討する．研究終了後に得られた結果の推移を検討し，OCT による PTH 抑制効果と造血能の改善との関係を検証する．観察期間中の OCT は各施設の担当医により，用法・用量に則り適宜増減した．

OCT 投与による造血能への影響をみるために，近接効果として OCT 投与開始後 2 カ月間，EPO の投与量が一定の症例を抽出し，末梢血所見の推移を OCT による治療効果別に比較，検討した．また，遠

隔効果として 12 カ月間の観察期間に OCT が有効であった症例を抽出し，末梢血所見，EPO 投与量の推移を比較，検討した．OCT の治療効果は iPTH の減少率として期間中の iPTH 減少量を開始時の iPTH で除し，百分率で表した．減少率が 10% 以上であるものを有効例，それに達しなかったものを無効例とした．

成績はすべて mean \pm SD で表示し，統計学的検討には，Student's t-test を用い， $p < 0.05$ を有意とした．

2 結果

OCT 投与開始時の iPTH は 494 ± 240 pg/ml であり，そのうち 500 pg/ml 未満 21 例，500 pg/ml 以上 15 例であった．また，OCT の投与開始量は週当たり $2.5 \mu\text{g} \times 3$ 回が 6 例， $5 \mu\text{g} \times 3$ 回が 19 例， $10 \mu\text{g} \times 3$ 回が 11 例であった．血清 Ca が 9.3 ± 1.1 mg/dl，iP が 5.3 ± 1.3 mg/dl であった．

iPTH は投与 1 カ月後に 370 ± 234 pg/ml，2 カ月後に 319 ± 214 pg/ml と減少し，観察終了時は 360 ± 382 pg/ml であり，観察期間中，良好に抑制されていた（図 1）．また，観察期間中の血清 Ca と iP については有意な変動を認めなかった（図 2）．

近接効果については観察 2 カ月間前後のヘモグロビン濃度が，有効 20 例では 9.4 ± 0.9 mg/dl から 9.5 ± 0.8 mg/dl，無効 7 例で 9.3 ± 1.4 mg/dl から 9.5 ± 1.1 mg/dl と推移し，各々の群間に有意差を認めなかった（表 1）．次に，遠隔効果では有効 26 例において観察期間前後の週当たり EPO 投与量に差を認めなかつ

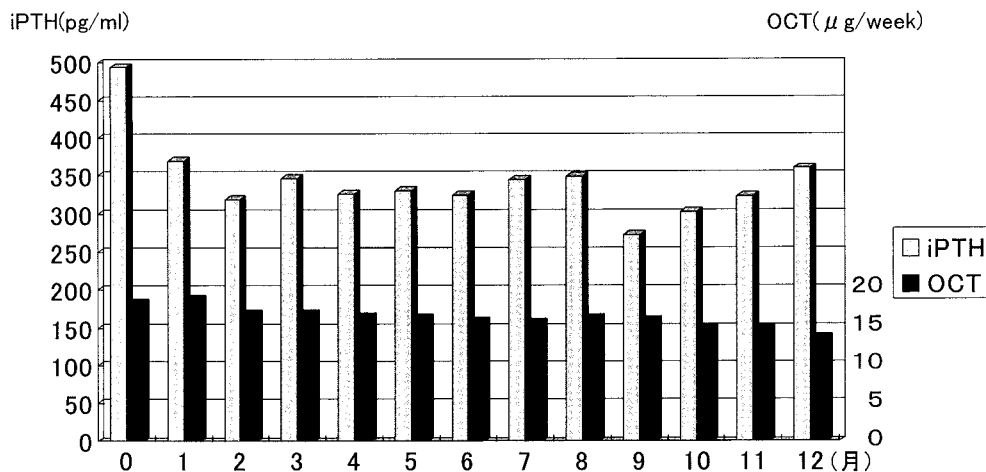


図 1 iPTH と OCT 投与量の推移

#iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，OCT：マキサカルシトール

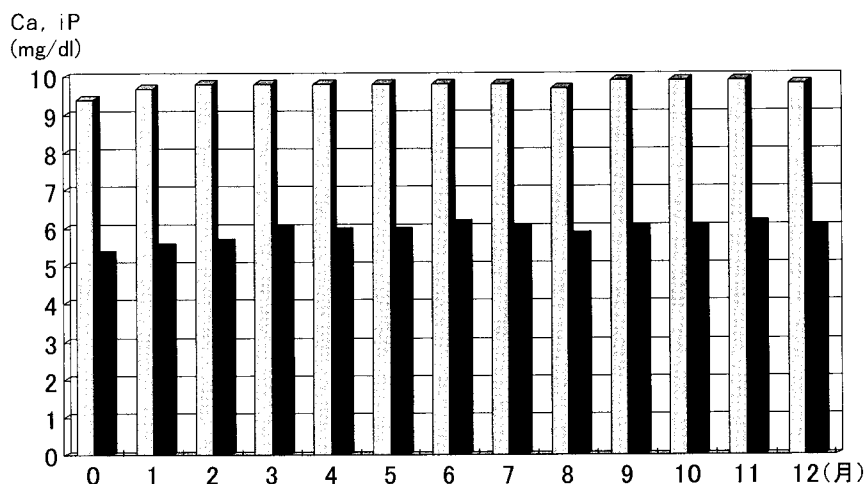


図2 血清CaとiPTHの推移

表1 近接効果：治療効果別のHb値

	観察開始時 Hb (g/dl)	観察終了時 Hb (g/dl)
無効群：～-10% (n=7)	9.3±1.4	9.5±1.1
有効群：-10%～ (n=20)	9.4±0.9	9.5±0.8

#治療効果：

$$\text{減少率} = \frac{(\text{観察終了時 iPTH}) - (\text{観察開始時 iPTH})}{(\text{観察開始時 iPTH})} \times 100 (\%)$$

Hb：ヘモグロビン

表2 遠隔効果：治療有効群のHb値・EPO投与量

有効群：-10%～ (n=26)	観察開始時	観察終了時
Hb値 (g/dl)	9.4±0.7	10.0±0.8*
EPO投与量 (U/week)	4,313±3,561	4,531±2,819

*：p<0.05

Hb：ヘモグロビン

EPO：エリスロポエチン

たが、ヘモグロビン濃度が9.4±0.7mg/dlから10.0±0.8mg/dlと有意に増加していた(表2)。

3 考察

二次性副甲状腺機能亢進症の治療は、内科的には食事療法としてのリンの摂取制限や高性能ダイアライザーの使用による高リン血症の是正、リン吸着剤や活性型ビタミンD₃の経口製剤投与などがある。内科的治療では自ずと限界があり、十分なPTH抑制が得られないこともある。一方、外科的には経皮的なエタノール注入術や副甲状腺摘出術があり、特に副甲状腺摘出術では確実なPTH抑制が得られるが、一部に取り残し

により効果が十分でないものや、全身状態により手術ができない症例が存在する。

近年、本邦において活性型ビタミンD₃の注射薬の臨床応用が可能となった。海外ではすでにこの製剤によるパルス療法の有効性が確立されており、本邦での導入が待たれていたものである。したがって、適応症例を選択して静注パルス療法を行えば、十分なPTH抑制が期待できる。

維持透析下二次性副甲状腺機能亢進症にEPO不応性の難治性貧血の合併が知られている。このような症例において、尿毒症物質と考えられているPTHの抑制により貧血の改善が得られる可能性がある。しかし、副甲状腺機能亢進症に対し十分な内科的治療がなされず、あるいはなんらかの理由により摘出術が施されずに漫然とEPOや鉄剤が投与されるとすれば、医療コストの面から、あるいは患者のQOLの面からも誠に不幸なことであるといわなければならない。したがって、このように透析医療においてみられる興味ある事象の解明の端緒として、本研究では活性型ビタミンD₃の注射剤による過剰なPTHの分泌抑制と造血能との関係を検討した。

香川県下の多施設より、二次性副甲状腺機能亢進症に対してOCTが投与された維持透析患者36症例の臨床成績から、PTHと造血能の関係を検証した。観察2カ月間にEPO投与量不変の症例において、OCTによるPTH分泌抑制と造血能に明らかな関係を認めなかった。OCT投与12カ月間の観察開始直後および終了時の比較において、PTH分泌抑制症例ではEPO製剤投与量は不変にもかかわらず、造血能の改

善を認めた。

二次性副甲状腺機能亢進症の代表的な骨病変は骨髓線維症で、骨髓内の線維組織が著明に増加するものであり、結果的に造血骨髄量が減少し、造血能が低下すると推測される。透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症による骨髓線維症と貧血の関係では、貧血の程度はPTH分泌の程度より骨髓線維症の重症度に相関し、副甲状腺摘出術後の貧血の改善は骨髓線維化の程度の高いものほど大きいと報告されている^{5), 6)}。さらに近年、EPO治療下の透析患者の成績が報告されており、EPO低反応群ではPTH濃度が有意に高く、骨髓の線維組織量も有意に増加していた⁷⁾。

経口あるいは注射製剤の活性型ビタミンD₃製剤による二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療は腎性貧血を改善する、あるいはEPO抵抗性を改善させるとする結果が海外より報告されている^{8), 9)}。本研究のOCTによるPTH抑制は造血能を改善するとした結果もこれらの報告を支持するものである。その作用は短期間の観察ではみられず、長期的な経過でみられたことより、PTH低下という液性因子の関与でなく、たとえば副甲状腺機能亢進症においてみられる骨髓の組織学的変性の改善による造血能の向上のような因子の関与が推測された。今後は、このような観点からの解明のため、病理学的な検索も必要であると思われた。

結 語

本研究の結果より、OCTによるPTH抑制は造血能を改善する可能性があること示唆された。その作用は長期的な経過でみられたことより、PTH低下という直接的な関与ではなく、骨髓の組織学的変性の改善などが関与したと推測された。

なお、本論文の要旨については、第47回日本透析

医学会学術集会において発表した。また本研究は、平成14年度日本透析医会学術研究助成によってなされたものである。

文 献

- 1) Boxer M, Ellman L, Geller R, et al: Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 137; 593, 1977.
- 2) Meytes D, Bogin E, Ma A, et al: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest*, 67; 1263, 1981.
- 3) Mandolfo S, Malberti F, Farina M, et al: Parathyroidectomy and response to erythropoietin therapy in anaemic patients in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 13; 2708, 1998.
- 4) Marie-Claude MF, Zhaopo G, Robert MF, et al: 22-Oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without including low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int*, 55; 821, 1999.
- 5) Zingraff J, Druke T, Marie P, et al: Anemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 138; 1650, 1978.
- 6) Barbour GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 139; 889, 1979.
- 7) Rao DS, Shin MS, Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response of erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*, 328; 171, 1993.
- 8) Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al: Simple criteria indicating the refractoriness of hyperparathyroidism and the need for parathyroidectomy in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 12; 27, 1997.
- 9) Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, et al: Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the needs for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 78; 23, 1998.