

[各支部での特別講演]

## 慢性腎不全患者における副甲状腺ホルモンと骨代謝

寺山百合子\* 佐藤元昭\*\* 高橋信好\*\*\* 百瀬昭志\*\* 舟生富寿\*

\*財団法人鷹揚郷腎研究所 \*\*財団法人鷹揚郷腎研究所弘前病院 \*\*\*弘前大学医学部泌尿器科

key words: 慢性腎不全, 副甲状腺ホルモン, 骨代謝マーカー, 二次性副甲状腺機能亢進症

### 要旨

透析患者の長期的な予後を良好にするために、骨折や異所性石灰化を予防することはきわめて重要なことである。そのためには血清副甲状腺ホルモン (PTH) レベルを適正に維持することが大切であるが、腎不全では骨が PTH に抵抗性となっているので適正な PTH レベルについても一定の結論は出されていない。現段階では一般に血清 PTH のほかに骨代謝マーカーや骨密度を同時に測定し、骨の状態を推測している。

今回は、①PTH と骨代謝マーカー、②慢性腎不全保存期患者、③血液透析患者、④二次性副甲状腺機能亢進症、⑤異所性石灰化について自験成績を呈示し、若干の考察を加える。

結論として、透析患者においては活性型ビタミン D<sub>3</sub> の種類と投与方法、P 摂取量の管理と指導、および P 吸着薬の投与などについて各種検査値をみながら個々の患者毎に対処するべきと考える。

### はじめに

2001 年 12 月現在のわが国の慢性透析患者は約 22 万人であり、そのうち 24.1% が透析歴 10 年以上である<sup>1)</sup>。透析歴が 10 年以上になると副甲状腺摘除術発生のリスクが高くなり<sup>2)</sup>、異所性石灰化などを合併

し、QOL が低下する。慢性透析患者の長期的予後を良好なものにするためには、慢性腎不全保存期から副甲状腺機能を適正に維持することが大切である。

慢性腎不全では腎機能の低下とともに腎でのカルシウム (Ca) 再吸収低下、リン (P) 排泄量の減少、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 産生低下が進行し、副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌が亢進する。一方、骨は PTH に対して抵抗性となり、しかも骨の PTH に対する感受性は患者毎に異なるので、慢性腎不全患者では血清 PTH のほかに骨代謝マーカーを同時に測定し、個々の患者に適正な PTH レベルを求めべきと思われる。

今回は、①PTH と骨代謝マーカー、②慢性腎不全保存期患者、③血液透析 (HD) 患者、④二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT)、⑤異所性石灰化について自験成績を中心に述べる。

### 1 PTH と骨代謝マーカー

骨は周知のように「吸収相-逆転相-形成相-休止相」のリモデリング・サイクルで代謝を営んでおり、その平衡状態によって一定の骨量が維持されている。PTH はこのリモデリングに対してきわめて重要な役割を有し、血清 PTH レベルが低すぎても高すぎても骨代謝に異常をきたす。骨のリモデリングでは吸収相では破骨細胞から、形成相では骨芽細胞から特有の骨

代謝マーカーが産生され、血中および尿中に検出されるが、腎不全患者の場合血中の骨代謝マーカーを測定する。

PTHの測定にはアレグロ intact PTHが広く用いられてきたが、本法は1~84 PTHのほかに7~84 PTHも検出していることがわかり、最近1~84 PTHのみを検出する whole PTHの測定が可能になった<sup>3)</sup>。今後これら2法の差異が明らかになると思われるが、今回はアレグロ intact PTHによる測定値と、アレグロ intact PTHと良好に相関し、測定時間が25分と短いエクルーシス intact PTH (ロシュ・ダイアグノステックス)による測定値を用いた。

骨形成マーカーとしては骨芽細胞が産生する骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)、オステオカルシン (BGP)、コラーゲン生成過程で放出されるI型プロコラーゲンC末端プロペプチド (PICP)、骨吸収マーカーとしては破骨細胞が産生する酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP)、コラーゲン分解物であるI型コラーゲンC末端テロペプチド (I-CTP)を測定した。I-CTPおよびBGPは腎排泄性であるため腎不全患者では腎機能正常群より高値を示す。骨密度 (BMD)については quantitative computed tomography (QCT)法による第2~4腰椎の平均皮質骨BMDと海綿骨BMD, dual energy X-ray absorptiometry (DXA)法による全身部位別BMDを測定した。

## 2 慢性腎不全保存期患者

慢性腎不全で保存期の治療を受けている症例および透析導入目的で入院となった未透析の症例97例について、血清クレアチニン (SCr) レベルにより5 mg/dl未満, 5以上8 mg/dl未満, 8以上12 mg/dl未満および12 mg/dl以上に分けると、平均SCrはそれぞれ3.6, 6.5, 9.5および15.9 mg/dlとなった。これら各群における平均血清Ca値はSCrレベル順にそれぞれ8.3, 7.5, 7.3および6.6 mg/dl, 平均血清P値も同様に4.6, 5.4, 6.5および9.9 mg/dlとなり、腎機能の低下とともに低Ca, 高P血症が顕著になった。低Ca, 高P血症に伴い平均血清PTHは順に110, 165, 202および256 pg/mlとなった。骨形成マーカーの血清BAPおよびBGPはSCr 5 mg/dl以上の3群間で差がなく、BAPは健常人レベル~やや高値, BGPは著しい高値, 骨吸収マーカーの

TRAPは全群で健常人レベル~高値を示した。

BMDはQCT法による腰椎海綿骨および皮質骨, DXA法による全身部位別のいずれも明らかな低値例はみられなかった。BMDは長期間の骨代謝の結果であり、骨代謝マーカーは採血時点での骨代謝状態を示しているため、BMDと骨代謝マーカーは必ずしも一致しないので注意が必要である。

慢性腎不全保存期における適正な血清PTHレベルはHD患者よりやや高くするのがよいようである<sup>4)</sup>。慢性腎不全保存期では腎機能に応じた食事療法があり<sup>5)</sup>、食事時の蛋白質とPはきわめて良く相関する<sup>6)</sup>ので、低蛋白食は腎機能低下を遅らせるほかに血清Pも低下させ<sup>7)</sup>、骨代謝の面からも有用である。患者が食事療法の重要性を理解できるように十分な説明が必要である。それでもPTH分泌が亢進した場合には活性型ビタミンD<sub>3</sub> (以下D<sub>3</sub>)投与も行う<sup>4)</sup>。

## 3 血液透析 (HD) 患者

HDに導入される患者の原疾患は糖尿病性腎症 (DM)が最も多くなり、毎年増加している。糖尿病では高血糖が骨Ca代謝に影響し、骨回転が低下し、PTHや骨代謝マーカーが低値でBMDも低いとされる<sup>8)</sup>一方で、糖尿病性腎症によるHD患者のBMDは慢性糸球体腎炎によるHD患者のBMDと差がないとの報告もある<sup>9)</sup>。

われわれがDMと非糖尿病性 (NDM)のHD患者についてPTHおよび各種骨代謝マーカーを測定した結果では、血清Caに差がなく、血清PTHはDMがNDMより低値傾向であったものの、PTHレベル別にみた骨代謝マーカーにはDMとNDMで差を認めなかったため、今回はDMとNDMを特に区別せずに観察することにした。

腎不全患者では1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の産生障害があるので、一般にD<sub>3</sub>を投与しているが、D<sub>3</sub>とP吸着薬としての炭酸カルシウムを併用すると高Ca血症となりPTH分泌が抑制され、無形成骨症となる例もみられる。

D<sub>3</sub>投与量を変更することでPTH分泌がどの程度影響を受けるかをみるために、平均D<sub>3</sub>投与量を0.64 μg/dayから1.17 μg/dayへ増量した群 (9例)と0.63 μg/dayから投与中止した群 (15例)について3週間という短期間であるが、HD開始前の血清

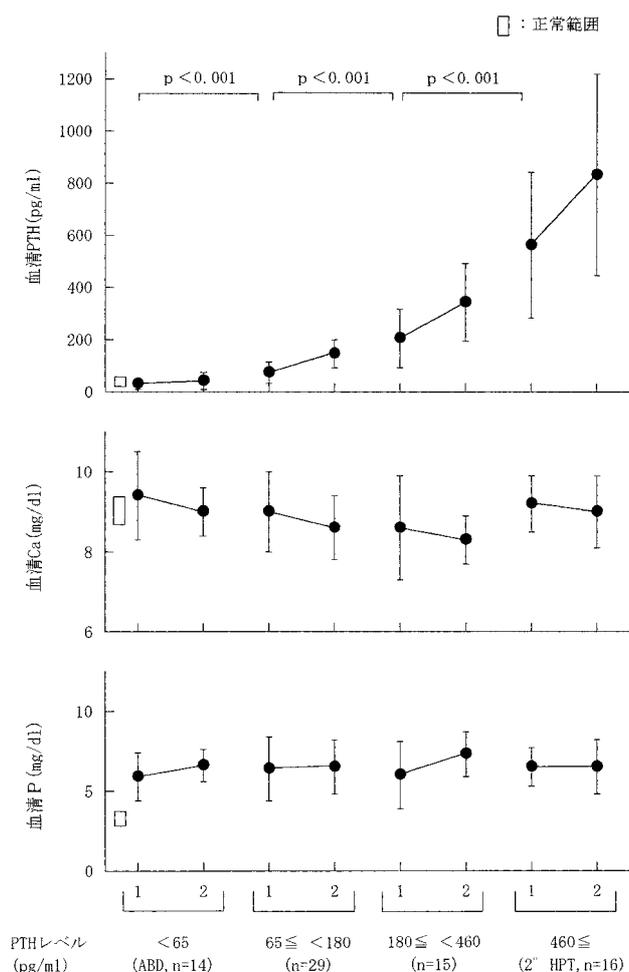


図1 PTH レベル別にみた6カ月間の血清PTH, Ca, Pの変化 (M±SD)

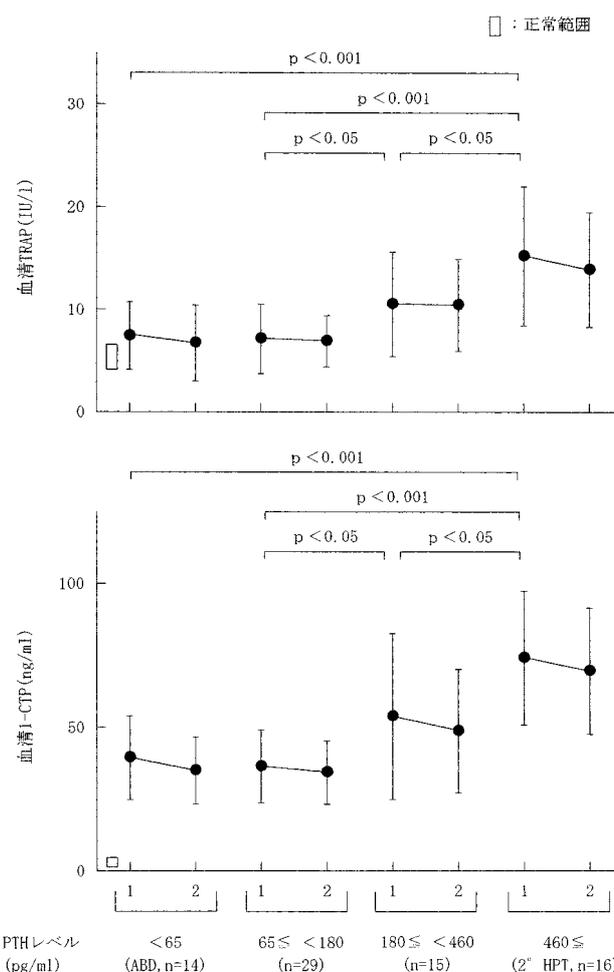


図2 PTH レベル別6カ月間の骨吸収マーカーの推移 (M±SD)

PTH, Ca, PICP, BGP, TRAP とともに  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  も測定した。まず、血清  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は変更前には2群とも正常値下限から低値で、変更後には増量群がほぼ不変、中止群がほぼ全例測定感度以下まで低下したが、必ずしも用量に比例した血清濃度ではなかった。血清CaはD<sub>3</sub>増量群で上昇、中止群で低下、血清PTHはD<sub>3</sub>増量群で平均185 pg/mlから143 pg/mlへやや低下、中止群で平均14 pg/mlから42 pg/mlまで増加した。骨形成マーカーのPICPおよびBAPは2群とも同レベルでほぼ不変、BGPはD<sub>3</sub>中止群が低値であった。骨吸収マーカーのTRAPは増量群がほぼ不変、中止群がやや増加した。3週間という短期間のためD<sub>3</sub>中止群の血清PTHは依然低値ではあるが、さらに続けることで医原性の無形成骨症を予防できると考えている。

次に、D<sub>3</sub>および炭酸カルシウム投与量を一定にせず、血清PTHと骨代謝マーカーおよびBMDの6カ月間の推移を、60歳以下の男性維持透析患者74例

を対象として観察した。透析液Ca濃度は2.5 mEq/lである。対象を1回目の血清PTHにより65 pg/ml未満の無形成骨症、460 pg/ml以上の線維性骨炎を示す二次性副甲状腺機能亢進症(2°HPT)、65~460 pg/mlの症例を相対的低PTHとされる180 pg/ml未満と180 pg/ml以上に二分して4群に分けた<sup>10)</sup>。4群とも2回目に血清Caがやや低下し、PTHが増加した(図1)。

骨吸収マーカーのTRAPとI-CTPの分布は類似しており、PTH低値の2群に差がなく、2°HPT群で最も高値であった。I-CTPは腎排泄性のため健常人に比べきわめて高値であった(図2)。

骨形成マーカーのBAPはTRAPと同様、BGPはPTH高値群ほど高値となり、測定した骨代謝マーカー中最もPTHレベルを反映していた(図3)。ただし、I-CTPと同様腎排泄性のため健常人より著しい高値であった。

QCT法による腰椎の海綿骨BMDは2°HPT群が

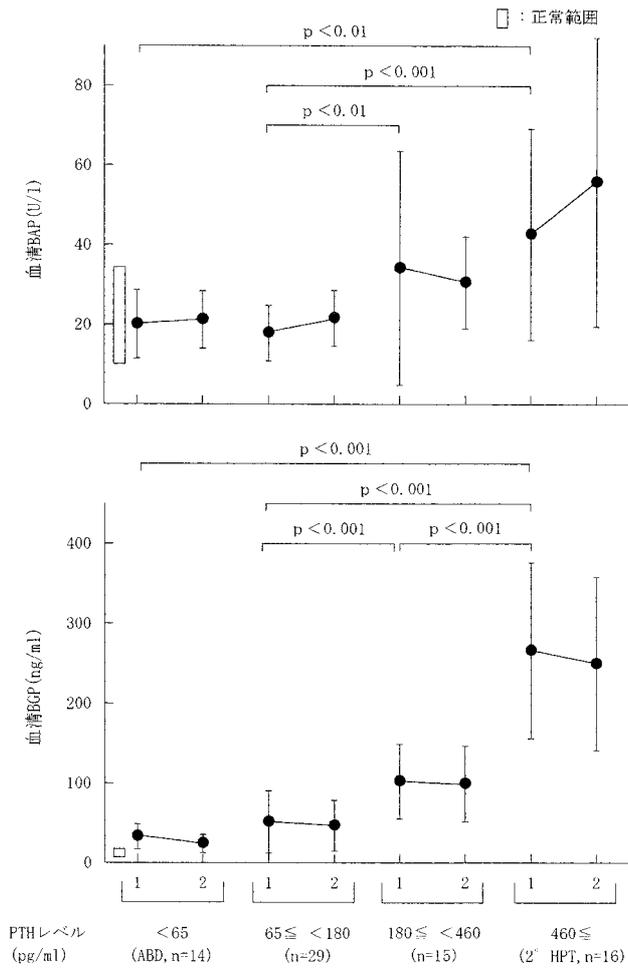


図3 PTH レベル別 6 カ月間の骨形成マーカーの推移 (M±SD)

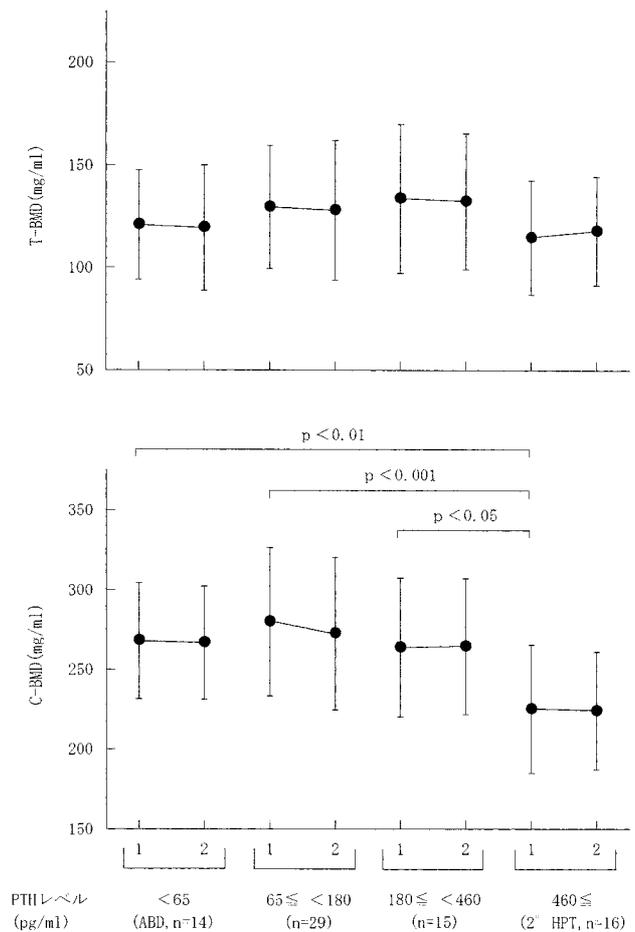


図4 PTH レベル別 6 カ月間の QCT 法による腰椎海綿骨 (T) および皮質骨 (C) 骨密度の推移 (M±SD)

やや低値、皮質骨 BMD は 2° HPT 群が明らかに低値であった (図 4)。PTH は海綿骨より皮質骨に強く作用する結果と思われる<sup>11)</sup>。低 PTH の HD 患者では QCT 法による腰椎皮質骨 BMD, 海綿骨 BMD, DXA 法による全身部位別 BMD が慢性腎不全保存期患者と同程度である成績を得ているので、BMD をみる限り低 PTH は問題とならない。しかし、低 PTH は無形成骨症であり、高 Ca 血症になりやすいなど Ca と P のコントロールに十分注意すべきである。

HD 患者の血清 PTH レベルをどの程度に維持すべきか議論されているが、富永は intact PTH 100~200 pg/ml が妥当であると主張している<sup>12)</sup>。この PTH レベルを維持するためには D<sub>3</sub> 剤および P 吸着薬の投与量をきめ細かくコントロールすることで血清 Ca および P を一定のレベルに維持する必要がある。

#### 4 二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT)

2° HPT を予防するには血清 Ca を 10.5 mg/dl 未満,

血清 P を 6.0 mg/dl 未満に維持し、骨代謝マーカーを参考にしながら患者毎に適正な血清 PTH レベルを求めるべきであるが、骨代謝マーカーを頻繁に測定できない場合には血清 PTH を 100~200 pg/ml に維持するのがよいようである<sup>12)</sup>。しかし、透析歴が長くなるにつれて血清 Ca と PTH との feed back 調節機序が作動し難くなり、目標とする PTH レベルにコントロールするのが容易でなくなる<sup>13)</sup>。実際には各種活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1α(OH)D<sub>3</sub>; 0.25~1.0 μg/day または 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; 0.25~0.75 μg/day または 26, 27-F<sub>6</sub>-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; 0.15~0.3 μg/day) を経口投与し、食事からの P 摂取量制限および P 吸着薬などを使用して血清 Ca および P をコントロールする。さらに透析液 Ca 濃度を 2.5 または 3.0 mEq/l のどちらにするかなどを考えて、血清 PTH の上昇を抑制する。

十分注意していても透析歴が長くなるにつれて 2° HPT となる症例が増えてくる。D<sub>3</sub> の経口投与で血清 PTH レベルをコントロールできなくなったら D<sub>3</sub>

の静注投与（マキサカルシトール  $2.5\sim 10\ \mu\text{g}\times 3/\text{週}$  またはカルシトリオール  $0.5\sim 1.5\ \mu\text{g}\times 2\sim 3/\text{週}$ ）を行う。D<sub>3</sub> 静注療法は血清 PTH が著しい高値例には効果がないので、intact PTH 1,000 pg/ml 以下（できれば 800 pg/ml 以下）の症例が適応となる。D<sub>3</sub> 静注療法中高 Ca 血症のため D<sub>3</sub> 注射量を減量したり、中止せざるをえないことがあり、この場合多くの例で血清 PTH は再上昇する。

われわれがマキサカルシトール  $10\ \mu\text{g}\times 3/\text{週}$  投与で開始した 26 例について、2 年間マキサカルシトール投与量を変化させながら観察した結果では、13 例（有効群）で血清 PTH を十分低下させ、そのレベルをほぼ維持できたが、残る 13 例では血清 PTH が投与後 9 カ月まで低下したものの有効群より高値で、12 カ月以後再上昇した（再上昇群）。PTH 再上昇群では有効群に比し、治療前血清 PTH に差がなかったが、血清 Ca がやや高値であり、再上昇以後血清 P が高値傾向であった。

骨吸収マーカーの TRAP は両群とも 9 カ月後までは漸減、有効群ではほぼそのレベルで維持したが再上昇群ではやや増加した。骨形成マーカーの BAP は両群とも 9 カ月後まで漸減し、12 カ月以後も両群ともそのレベルを推移した。同じく骨形成マーカーである BGP は D<sub>3</sub> 静注 1 カ月後には両群とも治療開始前より増加、その後有効群ではゆるやかに減少、18 カ月以

後はほぼ一定となり、再上昇群では 9 カ月後まで漸減、その後再上昇し、血清 PTH と同様の推移となった。D<sub>3</sub> 静注療法の場合も骨形成マーカーの BAP と BGP はやや異なる推移をするので注意すべきである。

D<sub>3</sub> 静注療法の対象にならない程の血清 PTH 高値例または D<sub>3</sub> 静注療法を高 Ca 血症などで継続できない例には、経皮的エタノール注入療法（PEIT）ないし副甲状腺摘除術（PTx）を行わなければならない。そのためには副甲状腺の局在診断が必要になるが、副甲状腺は原則として甲状腺の背面上極および下極に上下一対ずつ 4 腺存在する。しかし、PTx を施行すると、5 腺以上存在する例が約 12% みられる<sup>14)</sup>。画像診断として超音波診断、<sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutyl isonitril (MIBI) シンチスキャン、computed tomography (CT)、magnetic resonance imaging (MRI) などがあるので、適宜組み合わせる。PEIT についてはわれわれは行っていないので PTx の成績を述べる。

PTx は存在する副甲状腺をすべて摘出した上で、摘出腺の中から結節性の部分を避けて約  $1.5\times 1.5\times 1.5\ \text{mm}$  に細切したものを 15 個を前腕筋肉内に自家移植する。残存腺があると術後血清 PTH は十分に低下せず、再び 2° HPT となるので注意する。

術中副甲状腺が全摘されていることを確認する方法として、迅速病理診断法があるが、この方法は摘出し

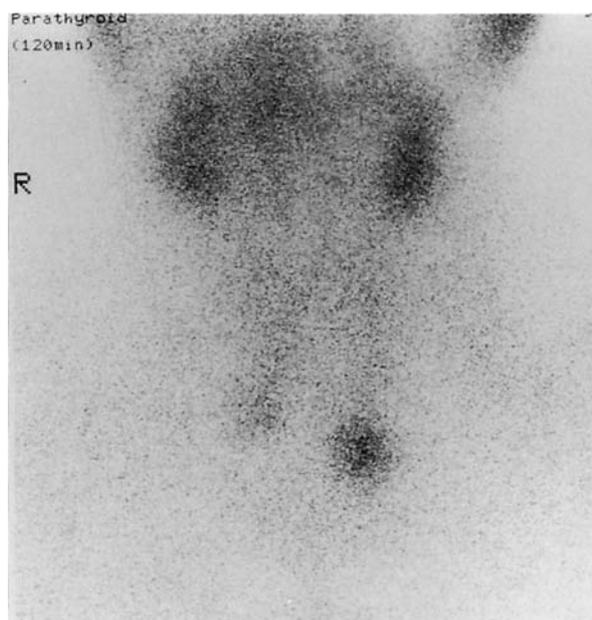


図 5 (a) 46 歳、男性例における<sup>99m</sup>TcMIBI シンチグラム（副甲状腺の左右下腺に明瞭な RI の集積がみられ、左が右より強く描出されている。）

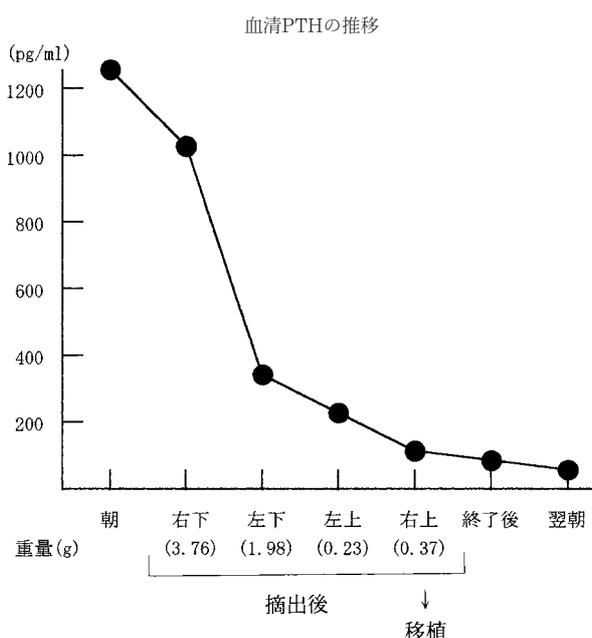


図 5 (b) 46 歳、男性例における各副甲状腺摘出後の血清 PTH 値

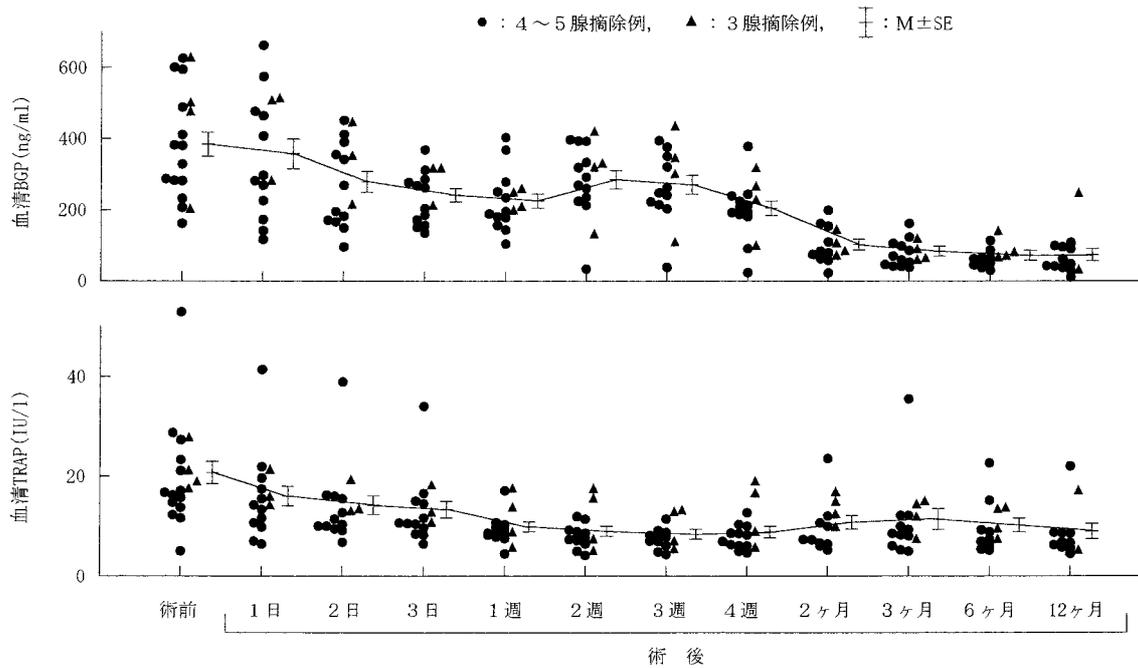


図6 副甲状腺摘除術前後における血清 BGP, TRAP の推移

た腺を副甲状腺と診断できても残存腺がないとは断言できない。われわれは、血清 PTH 測定が採血から結果判明まで 25 分で可能なエクルーシス intact PTH 測定法を用いて、術中血清 PTH を測定して全摘されているか否かを判断している。術中 1 腺摘除毎に血清 PTH を測定するとどの腺から PTH が最も多く分泌されていたかがわかる (図 5)。図 5 では 3.76 g の右下腺より 1.98 g の左下腺の摘除後の PTH の減少が著しく、<sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチの所見と血清 PTH の減少がよく一致した。副甲状腺全摘の確認のためには術後の 1 回のみ血清 PTH を測定すれば十分と思われる。

術後副甲状腺が全摘されていれば血清 PTH の激減に伴い、血清 Ca も急激に低下するので、グルコン酸カルシウムの静注および D<sub>3</sub> の投与などにより血清 Ca レベルを維持する。血清 P も Ca よりやや遅れて低下する。血清 PTH は術後 2 週目頃から徐々に増加してくるが、12 カ月後でも依然低値のままの例もある。われわれの PTx 例では術後 12 カ月での血清 PTH は平均 52 pg/ml であった。骨形成マーカーである血清 BAP は術後 1~4 週目には術前より高値、2 カ月以後術前より低値となり漸減した。

同じく骨形成マーカーである血清 BGP は術後 1 週目までやや低下、その後 2~3 週目にやや増加後漸減し、12 カ月後には平均 56 ng/ml となり、骨回転性は十分と思われた (図 6)。術後 1 年経過しても血清

BGP は PTH に比べ高値で、2° HPT を呈さない HD 患者より高いように思われた。骨吸収マーカーの TRAP は術後漸減し、血清 PTH と類似の推移を示した。

## 5 異所性石灰化

異所性石灰化は、関節などへの腫瘍状のものはもちろんであるが、血管の石灰化特に冠動脈の石灰化が心血管障害のリスクとなるので、予防が大切である。異所性石灰化を予防するには血清 Ca×P 値を 60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> 以下にコントロールすべきとされている。われわれは血清 Ca×P 値と腹部大動脈石灰化および関節石灰化との関連性をみたところ、Ca×P 値が 50 を越えるにつれ異所性石灰化例数も漸増した。さらに、腹部大動脈石灰化例では HD 歴の長期化、血中 PTH 高値による骨代謝回転の亢進が関連していた<sup>13)</sup>。

血清 Ca×P 値を 60 以下にコントロールするためには血清 P を 6.0 mg/dl 以下に維持する必要がある。血清 P をコントロールすることにより血清 PTH の上昇もある程度予防できる。今年になって、P 吸着薬として従来の炭酸カルシウムのほかに Ca を含まない陰イオン交換樹脂製剤の塩酸セベラマーを使用できるようになったので、血清 P のコントロールをしやすくなると思われる<sup>15)</sup>。塩酸セベラマーは血管石灰化の進行も抑制できるとの報告<sup>16)</sup>もあり、その効果が期待さ

れる。また、骨粗鬆症の治療薬であるビスホスホネートが血管石灰化の進行を抑えるとの報告もある<sup>17)</sup>。

## おわりに

透析患者に合併する腎性骨異常栄養症をできるだけ予防して患者の QOL を向上させるために、血清 Ca および P のコントロールにより副甲状腺機能を適正に維持することが大切である。最近の数年間に各種 D<sub>3</sub> 剤、新しい P 吸着薬などが登場したので、従来より血清 PTH のコントロールをしやすくなるものと期待される。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2001 年 12 月 31 日現在)。透析会誌, 36; 1, 2003.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (1998 年 12 月 31 日現在)。透析会誌, 33; 1, 2000.
- 3) 玉垣圭一, 深川雅史：副甲状腺ホルモンを用いた診断の進歩。腎と透析, 52; 403, 2002.
- 4) 加藤尚彦, 笠井健司, 重松 隆：腎不全保存期の腎性骨異常栄養症 (ROD: renal osteodystrophy)。Clinical Calcium, 10; 1464, 2000.
- 5) 中島泰子：保存期慢性腎不全, 栄養指導。腎臓病の食事指導ハンドブック; 飯田喜俊, 折田義正, 中島泰子編, 南江堂, 東京, P 99, 2002.
- 6) 岡田倫之, 笠井康正, 椿原美治：高リン血症と食事療法。Clinical Calcium, 12; 1428, 2002.
- 7) Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, et al.: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. Kidney Int, 22; 371, 1982.
- 8) 石田 均, 清野 裕：糖尿病性骨減少症。最新医学, 50; 781, 1995.
- 9) Kaji H, Hattori S, Sekita K, et al.: Factors affecting bone mineral density in Hemodialysis patients with diabetic nephropathy. Endocrine Journal, 50; 127, 2003.
- 10) 塚本雄介：腎生検—その臨床的意義。腎と透析, 38; 631, 1995.
- 11) 佐藤元昭, 寺山百合子, 高橋信好, 他：慢性血液透析患者における腰椎骨密度および血中骨代謝パラメーター測定の臨床的意義—quantitative computed tomography (QCT) 法による海綿骨と皮質骨の分離測定—。透析会誌, 30; 975, 1997.
- 12) 富永芳博：透析患者における至適 PTH 濃度はいかにすべきか—第 43 回日本透析医学会ミッドナイトディベイトより—。透析会誌, 32; 257, 1999.
- 13) 寺山百合子, 佐藤元昭, 高橋 淳, 他：血液透析患者における異所性石灰化と 2, 3 の骨代謝パラメーターとの関連性について。腎と透析, 40; 285, 1999.
- 14) 富永芳博：上皮小体 (副甲状腺) 摘出術の適応と予後。腎と透析, 52; 457, 2002.
- 15) 鈴木正司, 栗原 怜, 大藪英一, 他：血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤 PB-94 (Sevelamer Hydrochloride) の効果—沈降炭酸カルシウム製剤 (カルタン®錠 500) を対照とした比較臨床試験—。腎と透析, 55; 383, 2003.
- 16) Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al.: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int, 62; 245, 2002.
- 17) 田村和広, 橋場弘武, 向後博司, 他：ビスホスホネートと血管石灰化。Clinical Calcium, 12; 1129, 2002.

(平成 15 年 6 月 1 日/青森県「第 27 回青森人工透析研究会」)