

[各支部での特別講演]

## 透析骨症の新しい治療方針

阿部貴弥 喜田亜矢 深川雅史

神戸大学医学部附属病院 腎臓内科・代謝機能疾患治療部

key words : 腎性骨異栄養症 (ROD), whole PTH, sevelamer hydrochloride, calcimimetics

### 要 旨

腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy : ROD) の治療目的は骨の状態を正常に近づけることである。このためには血清カルシウム値の上昇を引き起こさずに血清リン値やカルシウム・リン積 (Ca×P) をコントロールすることと、骨代謝を適切に保てる範囲に副甲状腺機能をコントロールすることが最も重要である。そのためには骨の状態をより正確に把握する必要がある。副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) 値のみならず骨代謝マーカーなどの変動を総合的に判断する必要がある。

sevelamer hydrochloride やビタミン D アナログ製剤などの新しい薬剤は、血清カルシウム値への影響を最小限にしながら血清リン値や Ca×P の改善が可能である。今後異所性石灰化の減少など全身的な有効性が期待される。

今後透析患者の「骨の PTH 抵抗性」や無形成骨の原因解明や治療法の確立が必要と考えられる。

### はじめに

近年、透析骨症、別名腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy : ROD) の治療方法は、新たな薬剤の開発や治療技術の進歩により多種多様になった。しかしそれに伴い治療目的が副甲状腺ホルモン (para-

thyroid hormone : PTH) をコントロールすることのみが主になっている感がある。PTH は副甲状腺機能の指標であり、骨代謝については間接的な指標である。

本来の ROD の治療目的は骨の状態を正常に戻すことである。血清カルシウム値の上昇を引き起こすことなしに、血清リン値やカルシウム・リン積 (Ca×P) のコントロールを中心に骨代謝を適切に保つ範囲に副甲状腺機能をコントロールすることである。そのためには sevelamer hydrochloride や calcimimetics など新しい治療法が重要となってくる。

### 1 腎性骨異栄養症

ROD は二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism : II°HPT) に伴う線維性骨炎 (osteitis fibrosa)、ビタミン D<sub>3</sub> の活性化の低下やアルミニウム蓄積に伴う石灰化障害による骨軟化症 (osteomalacia)、線維性骨炎と骨軟化症が同一組織内に混在する混合性骨症 (mixed osteodystrophy)、PTH の相対的欠乏による無形性骨 (adynamic bone) に大別される。実際には骨形成率からも分類され、骨形成および骨吸収ともに上昇している高回転骨 (high turnover bone) と骨形成および骨吸収ともに低下している低回転骨 (low turnover bone) に分けられることが多い。線維性骨炎は高回転骨に、骨

New treatment of ROD

Division of Nephrology & Dialysis Center, Kobe University School of Medicine

Takaya Abe

Aya Kita

Masafumi Fukagawa

軟化症と無形成骨は低回転骨に当てはまる。

さらに透析患者においては、関節や血管壁などへの異所性石灰化が加わり、この異所性石灰化を含め ROD の治療には、カルシウムとリンのコントロールおよび骨代謝を適切に保つことが重要である。

2 副甲状腺機能評価

図 1 に示すように、腎機能低下に伴い高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺細胞におけるビタミン D 受容体 (vitamin D receptor: VDR) や calcium-sensing receptor (CaR) の減少などにより II°HPT が生じ、副甲状腺から過剰な PTH が分泌される。一般的に用いられる副甲状腺の機能評価として、血中 PTH 値測定と副甲状腺腺腫の腫大度測定があげられる。

血中 PTH の測定方法として、intact-PTH (i-PTH) assay が現在一般的に用いられている。この i-PTH assay の測定原理は、一次抗体が 39-84 番目のアミノ酸を認識し、別の抗体が 7-34 番目のアミノ酸部分を認識する。そのため実際には 1-84 PTH のみならず 1-84 PTH の作用を阻害<sup>1)</sup>する 7-84 PTH などの PTH の fragment も同時に測定される。そのため i-PTH による副甲状腺の評価は過大評価される傾向にある。

この問題点を解決するために、1-84 PTH のみを測定する whole PTH assay が開発<sup>2)</sup>された。この whole PTH assay は N 末端の 1~6 番目のアミノ酸を認識するため、純粋な 1-84 PTH を測定することが可能である。このため whole PTH 値は透析患者

において、実際の PTH 活性を反映し、i-PTH 値の 7 割程度の値となる<sup>3)</sup>。最近化学発光法により 1-84 PTH を測定する bio-intact-PTH assay が開発<sup>4)</sup>され、より迅速な診断が可能となった。

腎不全患者における副甲状腺腺腫の過形成の進行は、最初に高リン血症や低カルシウム血症など様々な刺激により副甲状腺細胞の増殖が起こり、びまん性過形成が形成される。これらの中 VDR の数が少なくなった細胞はさらに激しく増殖し、小結節を形成し、結節性過形成に進行する。このため結節性過形成の腺腫は、ビタミン D パルス療法など内科的治療に抵抗性を呈する。この副甲状腺過形成の評価には、超音波を用いた副甲状腺腺腫の腫大度測定が簡便であり、直径 1 cm 以上の場合結節性過形成に至っている可能性がきわめて高い<sup>5)</sup>。

3 骨代謝の評価

骨代謝は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収がバランスを保つように調整されている。この骨代謝の状況を最も的確に把握する方法は、骨生検による組織学的評価である。

しかし透析患者の骨評価で一般的に用いられている方法は、腎機能低下に伴うマーカーの蓄積などの問題点があるが、様々な骨代謝マーカーが用いられている。骨代謝マーカーは骨形成マーカーと骨吸収マーカーに大別される。骨形成マーカーは骨型アルカリホスファターゼ (bone alkaline phosphatase: BAP) など骨芽細胞から産生される酵素や、オステオカルシン

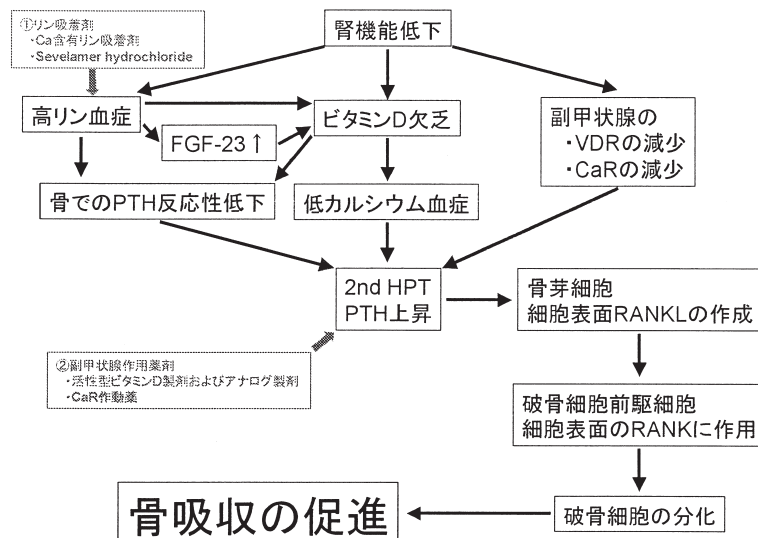


図 1 II°HPT と骨代謝

(osteocalcin: OC) など骨基質蛋白などがある。また骨吸収マーカーには、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase: TRACP) など破骨細胞による骨吸収時に産生されるコラーゲン代謝産物などがあるが、透析患者においては評価が難しい一面がある。

透析患者におけるこれらの骨代謝マーカーの特異性などを理解した上で、骨代謝マーカーのみならず、前述の i-PTH 値や血清アルミニウム値などを総合的に判断し、骨の状況を判断する必要がある。

#### 4 高リン血症と治療

透析患者における高リン血症は II° HPT の誘因のみならず、血管壁などへの異所性石灰化の誘因である。また Goodman ら<sup>6)</sup> は、冠動脈石灰化を伴った維持透析患者群は、冠動脈石灰化を伴わない患者群に比べ、血清リン値が高い傾向が見られ、また Ca×P およびリン吸着剤としてのカルシウム製剤の摂取量が優位に高かったことを報告している。これらのことから Ca×P の上昇を伴わないリンのコントロールが大切であり、食事療法とともに薬剤によるリンのコントロールが重要である。

これまでにリン吸着剤として用いられてきたカルシウム製剤はカルシウム負荷となり、Ca×P の上昇を導く危険性を有している。しかし sevelamer hydrochloride (図 2) は、カルシウム、アルミニウム、マグネシウムをまったく含まないポリカチオン性ポリマーである。主な作用機序として、消化管内で、アミノ基の部分陽性荷電状態となり、陰性荷電のリン酸イオン ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  など) とイオン結合あるいは水素結合し、消化管から吸収されることなく糞便中に排泄され、リン酸の体内への吸収を抑制する<sup>7)</sup>。

この sevelamer hydrochloride の使用により、血

清カルシウム値に影響することなく血清リン値、血清 i-PTH 値、Ca×P の低下を認めた。また動脈硬化を促進する脂質代謝において、血清総コレステロール値、血清 LDL コレステロール値、血清中性脂肪値の低下および血清 HDL コレステロール値の上昇など好影響を認めたと報告<sup>8), 9)</sup> されている。

sevelamer hydrochloride は血液学的影響のみならず全身的な影響も報告されており、Chertow ら<sup>10)</sup> は、sevelamer hydrochloride 使用群とカルシウム含有リン吸着剤使用群において、electron beam tomography を用い冠動脈および大動脈の石灰化の進行を検討し、sevelamer hydrochloride 使用群はカルシウム含有リン吸着剤使用群に比べ、有意にその進行を抑制したことを報告している。また動物実験での評価であるが、腎機能低下の促進を抑制する可能性も報告<sup>11)</sup> されている。

sevelamer hydrochloride 使用に伴う問題点として、便秘などの消化器症状、併用薬剤の吸着作用の有無があげられる。また sevelamer hydrochloride 単独使用に伴うカルシウムは長期的には negative balance になる可能性があり、ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の併用や透析液中のカルシウム濃度の検討などが今後必要と考えられる。

#### 5 副甲状腺作用薬剤

副甲状腺に直接作用し、PTH 合成、分泌作用を低下させる薬剤は、ビタミン D およびそのアナログ製剤と CaR 作動薬に大別される。

##### 1) 活性型ビタミン D 製剤とそのアナログ製剤

図 1 に示すように、腎臓におけるビタミン D の活性化障害が、II° HPT の重大な成因である。そのため活性型ビタミン D を直接補充することは合目的な治療法であり、また Slatopolsky らの報告<sup>12)</sup> 以来ビタミン D そのものの薬剤として calcitriol ( $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) が用いられていたが、血清カルシウムおよびリン値の上昇作用を有しており、それに伴う Ca×P の上昇が問題となってきた。それらの問題点を解決すべく、calcitriol の 22 位の炭素が酸素に置き換わった maxacalcitol ( $1, 25(\text{OH})_2-22_{\text{oxa}}-\text{D}_3$ )、calcitriol の 26, 27 位の水素がフッ素に置き換わった falecalcitriol

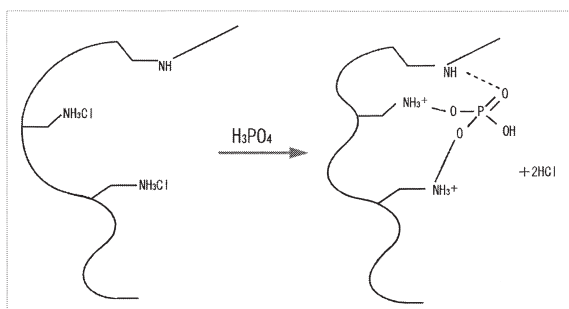


図 2 sevelamer hydrochloride

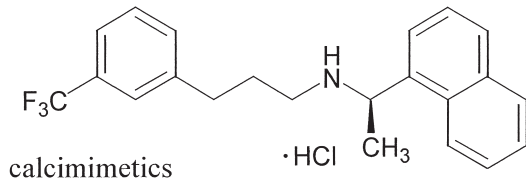


図3 AMG 073 (KRN 1493)

(F6-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), calcitriol の 19 位の炭素が欠損し、D3 側鎖が D2 で置き換わった paricalcitol (19-nor-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>) など様々なビタミン D アナログ製剤が開発されている。Ⅱ°HPT に対し paricalcitol を使用した群は、calcitriol を使用した群に比べ生存率が高い可能性があるとの報告<sup>13)</sup> など骨代謝以外にも含めて今後さらなるビタミン D アナログ製剤の有効性の評価が必要であり、またこれらの薬剤をどのように使い分けるか検討が必要である。

## 2) CaR 作動薬

CaR 作動薬 (calcimimetics) は副甲状腺 CaR を選択的に活性化することにより PTH を抑制する。このため前述の活性型ビタミン D 製剤やアナログ製剤に比べ高カルシウム血症をきたすことなく、強力に PTH 抑制効果が期待される。現在第二世代の AMG073 (KRN1493, 図 3) が臨床試験されており、PTH および Ca×P の抑制効果が報告<sup>14)</sup> されている。

## 6 PTH に対する骨の抵抗性

PTH の受容体は破骨細胞には存在せず、骨芽細胞に存在するために、PTH は骨芽細胞に作用し、骨芽細胞自身の作用を増強するのみならず、骨芽細胞表面に receptor activator of NF-κ B ligand (RANKL) を発現する。この RANKL は macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) の存在下で破骨細胞前駆細胞の膜表面の RANKL ligand (RANK) に結合し、破骨細胞の分化を誘導し、骨吸収を促進する。

しかし透析患者において、正常の骨回転を保つためには健常人の 2～3 倍の PTH が必要であり<sup>15)</sup>、「骨の PTH 抵抗性」が認められる。この成因として、①骨芽細胞における PTH 受容体の減少、②PTH fragment の影響、③破骨細胞分化抑制因子の蓄積、④尿毒素の関与などがあげられる。

### ① 骨芽細胞における PTH 受容体の減少

前述したように PTH 受容体は骨芽細胞表面に存在し、1-84 PTH のみならず 7-84 PTH や PTH related peptide (PTHrP) も認識するため PTH/PTHrP 受容体と言われる。末期腎不全患者において、この PTH/PTHrP receptor の mRNA 発現は健常人に比べ低下しており<sup>16)</sup>、PTH 抵抗性の一因とされている。

### ② PTH fragment の影響

PTH には様々な fragment が存在し、その中でも 7-84 PTH は生物学的活性がなく、PTH 受容体のレベルで生物学的活性を有する 1-84 PTH と競合的に作用し 1-84 PTH の作用を阻害する<sup>1)</sup> と言われている。

### ③ 破骨細胞分化阻止因子 (osteoprotegerin : OPG) の蓄積

骨芽細胞表面に RANKL が発現し、RANK に結合し、破骨細胞の分化を誘導し、骨吸収を促進する。この結合を競合阻止し decoy 受容体として働く、破骨細胞分化阻止因子が存在する。この OPG は腎臓で代謝されるため、腎不全患者では蓄積を認め、蓄積した OPG は RANKL の作用を阻害して破骨細胞の活性化を阻害することにより、PTH の抵抗性を示す<sup>17)</sup>。

### ④ 尿毒素の関与

腎不全により蓄積するなんらかの uremic toxins が PTH の骨芽細胞の活性化を抑制することが考えられ、その一つとして indoxyl sulfate があげられる。

## 7 異所性石灰化

透析患者における心血管系などへの異所性石灰化は高リン血症および Ca×P の上昇が要因である。高リン血症は直接的に Ca×P の上昇を導くだけでなく、副甲状腺細胞に対し増殖作用を示し、PTH の分泌促進を介して、骨からカルシウムおよびリンを動員し、その結果 Ca×P のさらなる上昇を導くといった間接的な働きも有する。

リン以外の異所性石灰化の促進因子として、osteocalcin などが考えられており、その一方抑制因子として matrix Gla protein (MPG), OPG, alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein (Ahsg)<sup>18)</sup> などが考えられている。



## 8 無形成骨

無形成骨は類骨の形成、石灰化、骨吸収も低下している ROD の特殊な形態であり、PTH の分泌不全と前述した「骨の PTH 抵抗性」が主因と考えられている。現在行われている治療法として、過剰なビタミン D 製剤やカルシウム製剤の減量あるいは中止、低カルシウム透析液の使用などがある。将来的な治療法としては、PTH 製剤の投与<sup>19)</sup>、副甲状腺細胞の CaR の感受性を低下させる calcilytics<sup>20)</sup>などがあげられる。

### おわりに

ROD の治療には血清リン値、適正なカルシウムバランスの確保、骨代謝を正常に保つことが可能な PTH のコントロールが大切である。

### 文 献

- 1) Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al.: A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int*, 58; 753, 2000.
- 2) Lepage R, Roy L, Brossard JH, et al.: A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremia samples. *Clin Chem*, 44; 805, 1998.
- 3) Nakanishi S, Kazama JJ, Shigematsu T, et al.: Comparison of Intact PTH Assay and Whole PTH Assay in Long-Term Dialysis Patients. *Am J Kid Dis*, 38 (Suppl 1); S172, 2001.
- 4) Terry AH, Orrock J, Meikle AW: Comparison of two third-generation parathyroid hormone assays. *Clin Chem*, 49; 336, 2003.
- 5) Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, et al.: Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int*, 56 (Suppl 73); S65, 1999.
- 6) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342; 1478, 2000.
- 7) Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al.: Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet*, 41; 517, 2002.
- 8) Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, et al.: Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*, 10; 133, 2003.

- 9) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA, et al.: Rena-Gel®, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int*, 55; 299, 1999.
- 10) 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.
- 11) Nagano N, Miyata S, Obana S, et al.: Sevelamer hydrochloride, a phosphate binder, protects against deterioration of renal function in rats with progressive chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 2014, 2003.
- 12) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest*, 74; 2136, 1984.
- 13) Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*, 349; 446, 2003.
- 14) Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al.: The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calciumXphosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 63; 248, 2003.
- 15) Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G: Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*, 75; 145, 1992.
- 16) Picton ML, Moore PR, Mawer, EB et al.: Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 58; 1440, 2000.
- 17) Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, et al.: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (Osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kid Dis*, 39; 525, 2002.
- 18) Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al.: Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: A novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int*, 63 (Suppl. 84); S84, 2003.
- 19) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 344; 1434, 2001.
- 20) Nemeth EF, Delmar EG, Heaton WL, et al.: Calcilytic compounds: potent and selective Ca<sup>2+</sup> receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *J Pharmacol Exp Ther*, 299; 323, 2001.

(平成 15 年 7 月 20 日/香川県「第 30 回香川県透析医会・医学会」)