

二次性副甲状腺機能亢進症と骨代謝

風間順一郎

新潟大学医歯学総合病院 集中治療部

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 活性型ビタミン D, 第三世代 PTH アッセイ, 骨代謝, 骨生検

要 旨

副甲状腺ホルモン (PTH) の測定値は副甲状腺機能の良好な指標であり, 同時に骨代謝の指標でもある. 主として用いられる intact PTH アッセイと, 第三世代 PTH アッセイ系との間には係数を 1.7 とする一次相関関係がある. JSDT ガイドラインは PTH の標準値をそれ自体と生命予後との直接関係から $60 \text{ pg/ml} < \text{intact PTH} < 180 \text{ pg/ml}$ に定めた. この範囲内を大きく逸脱する場合は, 血清 P/Ca 値が管理目標内に維持されている前提で, 治療介入を試みる. このような治療の優先順位が確立されたので, 骨に対する治療介入を単独に行うことは困難になった.

はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症や, それにも大きく影響される様々な骨代謝異常は, 維持透析者一般に認められる重大な合併症である. 日本透析医学会は二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (以下 JSDT ガイドライン) を発表し, これらの合併症に対する標準的な診療方針を提唱した. 本稿ではこの JSDT ガイドラインの成立背景を振り返りながら, その考え方について概説したい.

1 副甲状腺の機能と内科治療

1) 副甲状腺機能の評価

副甲状腺ホルモン (以下 PTH) の測定値は副甲状

腺機能の良好な指標である. 従来, 慢性腎不全患者における PTH の測定には, 主として intact PTH アッセイが用いられてきた. しかし, 近年, PTH 分子の両端を標的とするサンドウィッチアッセイである第三世代 PTH 測定系が開発され, 臨床現場でも使用され始めている. 横断研究においては, これらの測定値と intact PTH の値との間には良好な一次相関関係が認められ, その係数はおよそ 1.7 であった¹⁻³⁾. 市場への intact PTH アッセイ供給は不安定となっており, 今後の PTH 測定の主体は第三世代にシフトしていく可能性がある. JSDT ガイドラインでは intact PTH と第三世代 PTH 測定値の間に係数を 1.7 とする換算式を設定し, 臨床現場で第三世代 PTH アッセイを使用する際に, 過去の知見からの連続性を担保した.

慢性腎不全患者において, intact PTH 値は多くの骨代謝マーカーや生検骨形態計測値から得られた骨回転の指標と相関している⁴⁻⁶⁾. PTH 測定は, 副甲状腺機能の指標の他に, 透析者においては最も信頼性の高い非侵襲的な骨回転の指標でもある. この事実は, 一方で透析者の副甲状腺機能管理の考え方に混乱をもたらしてきた. すなわち, 副甲状腺機能管理の目標を「好ましい骨回転を維持すること」と捉え, PTH の管理域を骨回転との相対的關係を念頭において設定する流れができてしまったのである. この考え方には大きな問題がある. そもそも大前提である「健常者の状態に近い骨代謝状態である軽度変化型骨症が, 透析者においても最も好ましい骨代謝状態である」とする証拠

はないのだが、本稿ではあえてその点には触れない。

まず、PTH と骨代謝回転とは、集団内においては確かに正の一次相関を示すのであるが、その関係は決して緊密なものではない。保存期腎不全患者において血清クレアチニン濃度と糸球体濾過率との間には緊密な関係があり、実際に血清クレアチニン値から糸球体濾過率を推定する換算式がいくつか提唱されている。しかし、透析者において PTH の測定値から骨形成率を推定する試みは全くなされていない。できないのだ。PTH と骨形成率はその程度に大雑把な相関しか示さないのである。PTH 値と骨回転が 1 対 1 で対応するかのよう考えることは実に観念的であって、現実とはかけ離れている。

さらに問題なのは腎不全状態における PTH と骨回転の相対的な関係の変化である。PTH の骨作用は、様々な理由によって、健常者よりも著しく鈍磨している。このために、透析者の骨回転を健常者レベルに維持するためには、その副甲状腺活性を健常者の正常域を超えるレベルに維持する必要がある。この事実から、透析者の PTH の管理目標範囲は健常者よりも高いレベルに設定することが推奨されてきた^{7,8)}。これは「透析者の骨代謝は健常者に近づける必要があり、そのためにその副甲状腺機能は健常者のレベルを大きく逸脱してもかまわない」とする片手落ちな見解に則ったものであり、その妥当性は検証されていない。「健常者のレベルを大きく逸脱する副甲状腺機能の維持が、長期的には内科治療抵抗性の重度二次性副甲状腺機能亢進症発症を促進するのではないか」と危惧する声もある。かといって、この両者に折り合いをつける妙案も思い浮かばない。このように、従来の「PTH の管理域を骨代謝との相対的關係で規定しよう」という考え方は完全に行き詰まっていたのである。

2) 新概念と JSdT ガイドライン

近年、二次性副甲状腺機能亢進症や腎性骨症は独立の疾患ではなく、慢性腎臓病に伴う全身的な骨・ミネラル代謝異常のそれぞれの部分症状であるとする考え方が提唱され⁹⁾、国際的な合意が得られている。この疾患概念の変遷に則れば、PTH の管理目標も全身性疾患のアウトカム、すなわち生命予後を重視して設定するということになる。JSdT ガイドラインはこの視点の転換を世界に先駆けて取り入れることにした。

日本透析医学会統計調査委員会において解析した結果によれば、intact PTH 値が 180 pg/ml 未満であった透析者群は、180 pg/ml < intact PTH < 360 pg/ml に設定した標準透析者群よりも 1 年死亡率が統計学的に有意に低かった。補正因子を変えたり、群の区切りを変えたり、アウトカムを 3 年予後としてみたりしてみても、それぞれの死亡率は 60 pg/ml < intact PTH < 120 pg/ml を最小とする緩やかな J 型曲線を描くことが再現性をもって確認された。この事実を踏まえた上、従来の管理目標からの移行の容易さや適用の容易さなどを考慮して、JSdT ガイドラインでは 60 pg/ml < intact PTH < 180 pg/ml を透析者における副甲状腺機能維持範囲に設定した。ガイドラインに記載はされていないが、この範囲を既述の式で第三世代 PTH 測定系の計測値に換算すると 35~106 pg/ml となる。なお、この範囲内での PTH 値の維持は、血清 P 値および Ca 値が管理目標内に維持されていることが前提である。

3) 内科治療

PTH 値が管理目標を大きく逸脱して上昇した場合には、活性型ビタミン D 製剤による内科治療がまず試みられる。ただし、血清 P 値および Ca 値の管理をより重視する立場から、活性型ビタミン D 製剤による副甲状腺機能管理は、その厳密性よりも安全性に留意すべきである。治療中には経口 P 吸着薬の併用¹⁰⁾、食事療法、低 Ca 透析液の使用¹¹⁾などの工夫が推奨される。PTH 値、P 値および Ca 値の三者がそろって管理域内に維持されている場合のみ、活性型ビタミン D 治療は成功したと評価される。

活性型ビタミン D 治療が不成功であった症例に対して漫然と活性型ビタミン D 治療を継続することは好ましくない。治療抵抗症例には速やかに副甲状腺インターベンション治療の適応を検討すべきである。

2 骨代謝の評価

骨の機能は第一に生体剛性の維持、第二にミネラルの貯蔵である。骨のミネラル貯蔵機能は細胞外液のミネラル緩衝に反映されるので、それを評価したいのなら血清 P・Ca 濃度を頻回に測定する方が簡便かつ正確である。以上から、透析者の骨機能は、その生体剛性維持機能、すなわち骨強度のみがその評価対象と

なる。

骨量は骨強度を大きく規定する因子であるが、唯一の因子ではない。骨量以外に骨強度に影響を与える要因群は骨質と総称されている。骨質を構成すると考えられている因子には「骨代謝回転/骨回転」「骨石灰化速度」「海綿骨微小3次元構築」などが含まれているが、これらは透析者においてきわめて幅広い値をとる。すなわち、透析者の骨質は、健常者とは比べものにならないほどの多様性を示しているのである。このため、透析者においては骨強度に及ぼす骨量や骨質の一構成因子の相対的寄与度が制限されている。実際に、腎機能に大きな異常のない骨粗鬆症患者ではDEXA値が骨折の危険を予測する良好な指標となっているが、透析者の場合にはそれほどでもない^{12, 13)}。また、透析者において骨代謝回転の指標であるPTH値が骨折予測の指標となるかどうか不明瞭ではない¹⁴⁻¹⁶⁾。おそらく単一で決定的なリスクとなる因子は存在しないのであろう。

このように、満足できる骨機能のモニターは存在しない。その位置にもっとも近いのは圧倒的な情報量を示す骨生検/骨形態計測であるが、侵襲的検査である骨生検を繰り返して頻回に施行することは現実的ではなく、したがって日々変化する骨代謝に日常診療で対処する指針として用いることはできない。骨回転をモニターするなら骨型ALP値や非特異的血清ALP値が、骨量をモニターするなら骨塩量や骨密度の測定がそれぞれ有用であるが、それらはいずれも骨機能のほんの一面を見ているだけである。そもそもJSDTガイドラインではP, Ca, PTHの順に管理の優先順位をつけており、そこを規定されたら骨に対する治療を修飾する余地は残されていない。となれば、骨機能を評価すること自体に意味がないとする見解すらも成り立ってしまう。「JSDTガイドラインは骨に冷たい」という批判を時に頂くが、上記のような背景に基づいていることを理解いただきたい。

骨生検を日常診療の指針として位置づけることはできないが、しかし原因不明の骨代謝異常が遷延する場合には積極的に適用すべきである。骨生検は代謝性骨疾患診断のゴールドスタンダードであり、最終診断法である。非侵襲的検査だけでは診断が困難な症例においても、時に治療の道を切り拓く可能性がある。

文 献

- 1) Fujimori A, Sakai M, Yoshiya K, et al.: Bio-intact parathyroid hormone and intact parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism receiving intravenous calcitriol therapy. *Ther Apher Dial*, 8; 474-479, 2004.
- 2) Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, et al.: Significance of Bio-intact PTH (1-84) assay in hemodialysis patients. *Osteoporos Int*, 16; 517-525, 2005.
- 3) Kazama JJ, Omori K, Higuchi N, et al.: Intact PTH assay overestimates true 1-84 PTH levels after maxacalcitol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 892-897, 2004.
- 4) Gal-Moscovici A, Popovtzer MM: New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol*, 63; 284-289, 2005.
- 5) Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al.: Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand X-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron*, 56; 261-266, 1990.
- 6) Morishita T, Nomura M, Hanaoka M, et al.: A new assay method that detects only intact osteocalcin. Two-step non-invasive diagnosis to predict adynamic bone disease in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 659-667, 2000.
- 7) 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; 145-150, 1992.
- 8) Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, et al.: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis*, 26; 622-631, 1995.
- 9) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 69; 1945-1953, 2006.
- 10) Ogata H, Koiwa F, Shishido K, et al.: Combination therapy with sevelamer hydrochloride and calcium carbonate in Japanese patients with long-term hemodialysis: alternative approach for optimal mineral management. *Ther Apher Dial*, 9; 11-15, 2005.
- 11) Hamano T, Oseto S, Fujii N, et al.: Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. *Bone*, 36; 909-916, 2005.

- 12) Kaji H, Suzuki M, Yano S, et al. : Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 22; 325-331, 2002.
- 13) Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, et al. : Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 2325-2331, 2003.
- 14) Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al. : Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 58; 2200-2205, 2000.
- 15) Coco M, Rush H : Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 36; 1115-1121, 2000.
- 16) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. : Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 70; 1358-1366, 2006.