

## 2 HPT に対する保存療法とその限界

深川雅史 駒場大峰

平成 19 年 7 月 28 日/北海道「平成 19 年度北海道透析医会研修講演会」

### 1 CKD-MBD という新しい概念

腎臓は生体のカルシウム (Ca), リン (P) のバランスを保つために最も重要な臓器の一つであるため、「慢性腎臓病 (CKD)」では種々の骨ミネラル代謝異常をきたす。このような病態は従来、骨病変に着目して「腎性骨異常栄養症 (ROD)」と呼ばれてきたが、最近では生命予後を重視する世界的な流れから、血管石灰化を含むより広い概念として「CKD に伴う全身性の骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)」と呼ばれている<sup>1, 2)</sup>。

### 2 日本のガイドラインのポリシー

2006 年 10 月に日本透析医学会より「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」が発表された<sup>3)</sup>。このガイドラインでは、以下のようなポリシーが重要視されている。

- ① ルーチン検査のデータをきちんと解釈する。
- ② 血清 P, Ca 濃度の管理をすべてに優先する。
- ③ これが達成された場合にのみ、副甲状腺と骨のことを考える。
- ④ 内科的治療に抵抗する症例は、早期にインターベンションの適応を考える。

本ガイドラインの大きな特徴は、K/DOQI ガイドライン<sup>4)</sup>以降の CKD-MBD に関するパラダイムシフトを受けて、生命予後をアウトカムとして目標値が設定されていることである。アウトカムに与える影響は、血清 P, 血清 Ca, 血清 PTH の順で寄与度が高いた

め、本ガイドラインでは血清 P がコントロールされていることが最も最優先され、その後血清 Ca, 続いて血清 PTH となっている。

血清 P に関しては、日本人のデータベースの再解析や J-DOPPS などで、高 P 血症が死亡率上昇に関与することが示されている。実際の目標値は K/DOQI を参考にして設定され、日本では週初めに採血されることを考慮し、3.5~6.0 mg/dL に設定された。血清 Ca は、日本人データベースの再解析の結果から、目標値 8.4~10.0 mg/dL に設定されている。

P, Ca の治療指針に関しては、血清 P, Ca 濃度と管理目標値を比べて、①低い、②コントロールされている、③高い、に分けて、その組み合わせの 9 パターンにおけるそれぞれの治療指針が作成された。血清 P, Ca 濃度をそれぞれ上げる治療、下げる治療の内容は、K/DOQI ガイドラインに準じて設定されている。高 P 血症の治療薬は、日本では炭酸 Ca と塩酸セベラマーが使用可能である。塩酸セベラマーは炭酸 Ca よりも、高 Ca 血症や血管石灰化のリスクが低く<sup>5, 6)</sup>、最近発表された *post hoc analysis* では生命予後を改善する可能性が示されている<sup>7)</sup>。そのため K/DOQI を含む多くのガイドラインで、塩酸セベラマーが P 吸着剤として推奨されている。しかし一方で、両者の P 吸着剤の生命予後に差がなかったとする報告もあり<sup>8)</sup>、今後さらなる検討が必要である。

血清 PTH に関しては、血清 P, Ca 濃度を最優先するというポリシーから、前提としてこれが達成されている必要がある。PTH は骨代謝のおおよその指標

ともなるが、その目標値は骨代謝よりも生命予後が重視され、60~180 pg/mL に設定されている。2 HPT の治療に関しては、活性型ビタミン D 治療などの保存的治療に抵抗性を示す場合は、いたずらに内科的治療を継続せず、副甲状腺インターベンション（副甲状腺摘除術、選択的エタノール注入療法）を検討することが推奨されている。具体的には intact PTH > 500 pg/mL で副甲状腺インターベンションが強く推奨されるが、これ以下の PTH 値であっても、内科的治療により P、Ca 濃度が管理目標を逸脱する場合には、インターベンションの適応を検討すべきである。特に超音波検査で測定した推定体積 ( $\pi/6 \times a \times b \times c$ ) 500 mm<sup>3</sup> 以上、または長径 1 cm 以上の腫大腺は、結節性過形成の可能性が高く、この段階に至ると内科的治療に抵抗性を示すことから、副甲状腺インターベンション選択の重要な因子となる<sup>9)</sup>。選択的エタノール注入療法の適応に関しては、1 腺のみが推定体積 500 mm<sup>3</sup> または長径 1 cm を超え腫大している場合で、穿刺可能な部位に副甲状腺が存在する場合に、長期的な管理が期待できる<sup>10)</sup>。

### 3 PTH のアッセイと新しい分子

PTH は通常、第 2 世代 PTH アッセイを用いて intact PTH として測定されるが、従来用いられていた Nichols 社の Allegro-Lite Intact PTH が供給中止となり、現在は世界で 10 種類以上の intact PTH 測定法が存在している。各アッセイにより測定値が異なるため、取り扱いには注意が必要である<sup>11)</sup>。

PTH は血中に様々な長さの fragments が存在し、第 2 世代 PTH アッセイは、生理活性を有する 1-84 PTH の他に 7-84 PTH も測定するという問題がある。第 3 世代の bio-intact PTH、whole PTH は 1-84 PTH のみを測定するため、第 2 世代 PTH アッセイの測定値よりも低く、正確性に長けていると考えられている<sup>12)</sup>。しかし一方で、第 2 世代、第 3 世代 PTH アッセイは非常に良い相関を示し、intact PTH = 1-84 PTH × 1.7 の式によりおおよそ変換可能であることが示されている<sup>13)</sup>。第 3 世代 PTH アッセイの意義・評価に関しては、今後エビデンスの集積が待たれる。

非常に特殊な症例では、第 3 世代 PTH/第 2 世代 PTH の比が 1 以上に逆転することが報告されている。このような現象は、重度の原発性副甲状腺腺腫、副甲

状腺癌のほか、2 HPT の最終形態である single nodular lesion でも報告され、副甲状腺摘除術や自己梗塞による spontaneous remission で改善することが示されている<sup>14~18)</sup>。このような症例では、N 端を有する新規 PTH 分子が存在することが明らかとなっている。この新規 PTH 分子は N 端 (1-6) が正常で、15-20 の部分のアミノ酸がなんらかの修飾を受けており、そのため第 3 世代 PTH アッセイでは認識されるが、第 2 世代 PTH アッセイでは認識されないと考えられている。このような逆転現象は非常に重篤な副甲状腺機能亢進症の症例に限定されるため、第 3 世代 PTH/第 2 世代 PTH の逆転現象が、保存的治療抵抗性の予測因子となる可能性も考えられている。現在このような症例のデータ解析が行われている。

### 4 今後の展望

日本のガイドラインは、現在入手可能な範囲のエビデンスに基づいたものであるが、日本人のデータに基づくエビデンスは未だ十分でない。しかしながら、日本独自のガイドラインが一応の完成に至った意義は非常に大きい。今後はこのガイドラインを踏み台にして、長期的展望を持ったデータの収集・解析を行い、目標値の妥当性を検討することが重要である。さらには、新たな薬剤のもたらす影響の評価や、生命予後をアウトカムにすることの検証も必要であろう。また今後、保存期患者、CAPD 患者、2 HPT 以外の CKD-MBD に関してもカバーできる広範なガイドラインの作成が望まれる。

### 文 献

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 69; 1945-1953, 2006.
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 15; 2208-2218, 2004.
- 3) 社団法人日本透析医学会: 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌*, 39; 1435-1455, 2006.
- 4) Massry S: K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(suppl. 3); 1-201, 2003.
- 5) Chertow GM, Burke SK, Raggi p: Sevelamer attenu-

- ates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245-252, 2002.
- 6) Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
  - 7) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71; 438-441, 2007.
  - 8) Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, et al.: A Prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol*, 16; 281A, 2005.
  - 9) Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al.: Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial*, 10; 198-204, 2006.
  - 10) Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al.: Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 522-528, 2007.
  - 11) Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al.: Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*, 70; 345-350, 2006.
  - 12) John MR, Goodman WG, Gao P, et al.: A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 84; 4287-4290, 1999.
  - 13) Nakanishi S, Kazama JJ, Shigematsu T, et al.: Comparison of intact PTH assay and whole PTH assay in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38(suppl. 1); S 172-S 174, 2001.
  - 14) D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al.: Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem*, 49; 2037-2044, 2003.
  - 15) Rakel A, Brossard JH, Patenaude J-V, et al.: Overproduction of an amino-terminal form of PTH distinct from human PTH(1-84) in a case of severe primary hyperparathyroidism: Influence of medical treatment and surgery. *Clin Endocrinol*, 62; 721-727, 2005.
  - 16) Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, et al.: An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH(1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem*, 53; 1470-1476, 2007.
  - 17) Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, et al.: Normalization of reversed bio-intact-PTH(1-84)/intact-PTH ratio after parathyroidectomy in a patient with severe secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*, 64; 69-72, 2005.
  - 18) Arakawa T, D'Amour P, Rousseau L, et al.: Overproduction and secretion of a novel amino-terminal form of parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 525-531, 2006.

\*

\*

\*