

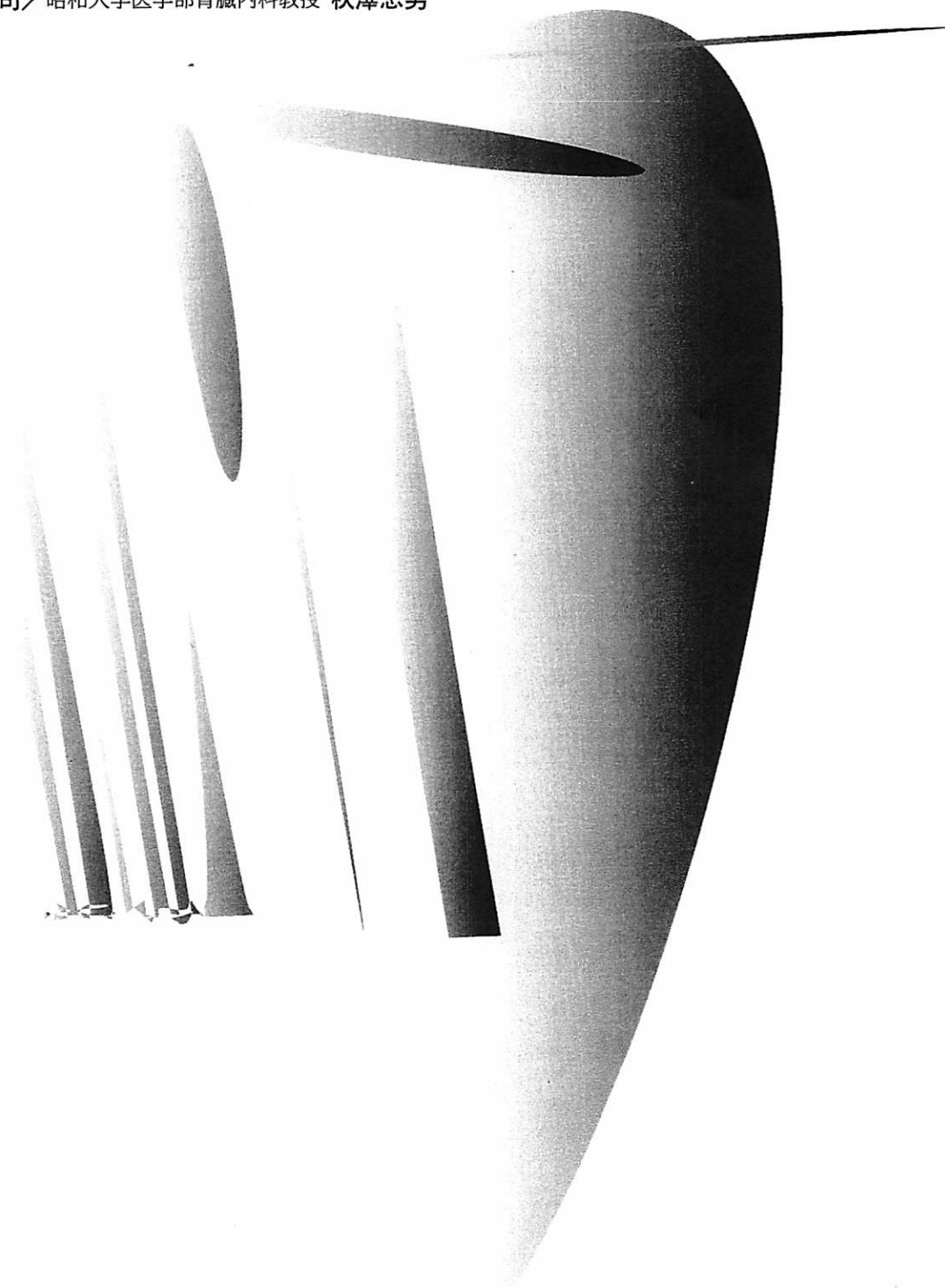
透

析療法における

様々な疑問に答える

series 6

監修● 前田記念腎研究所理事長 前田貞亮／神奈川県立汐見台病院顧問 川口良人／大阪市立大学名誉教授 岸本武利  
信楽園病院顧問 鈴木正司／昭和大学医学部腎臓内科教授 秋澤忠男



## 副甲状腺ホルモン(PTH)管理

風間順一郎 (新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部)  
Junichiro James Kazama

### はじめに

副甲状腺機能の異常は、維持透析者一般に認められる合併症である。本稿では維持透析者における副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)値の管理指標を、最近発表された日本透析医学会(JSDT)ガイドラインの考えに基づいて概説する。

### 慢性腎不全と副甲状腺機能の異常

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症は、糸球体濾過率が80mL/min以下に低下するころにはすでに顕性化する。副甲状腺機能が活性化する機序として、従来からいわゆるトレードオフ仮説が提唱されてきた。細かな修正は施されてきたものの、その大筋は今日に至るまでほぼ支持されている。

ただし、副甲状腺機能亢進症の原因がすべてこのような「慢性腎不全に伴う体内のCa-P代謝環境の変化と、それに対する副甲状腺機能の適応」という機序で説明できるならば、この疾患を内科治療によって治療することは容易なはずである。現実はそのようなわけにはいかず、進行例では内科治療に抵抗性を示す。この病態が持続しているうちに、副甲状腺細胞に内部変化が起こってしまうからである。すなわち、ビタミンD受容体や細胞外Ca濃度感知受容体などの発現が抑制された異常クローンが出現し、これがモノクローナルに増殖してくるのである。このようないわゆる結節性過形成病変は内科治療に十分な反応を示さず、したがって異常クローンの物理学的排除のみが有効な治療法となる。

健常人ではPTH値の正常値は、intact PTHアッセイで10~65 pg/mL程度である。一部の例外を除

けば、透析者のintact PTH値がこの範囲を下回ることはきわめて稀である。したがって、厳密な意味で透析者に副甲状腺機能低下症患者はほとんど存在しない。いわゆる「相対的副甲状腺機能低下症」とはintact PTH値が透析者独自の標準域範囲を下回る症例を示し、病的意義付けにはいまだコンセンサスがない。

### 慢性腎不全患者における副甲状腺機能の評価

PTHの測定値は副甲状腺機能の良好な指標である。従来、この目的には主として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3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、これらの測定値の間には良好な一次相関関係が認められる<sup>1)2)</sup>。昨今、市場へのintact PTHアッセイ供給が不安定となり、また各intact PTHアッセイ間の再現性がきわめて乏しいことも問題視されるようになった。このような背景から、今後のPTH測定の主体は第3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3世代PTH測定値の間に係数を1.7とする換算式を設定した。これは今日までに蓄積されたintact PTHによる知見を、第3世代PTH測定に基づいた将来の臨床につなげる橋渡しにするためである。

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<sup>3)4)</sup>。この事実は、一見便利なようで、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。

ここには大きな問題がある。まず、PTHと骨代謝回転とは、集団内においては確かに緩やかな正の相関を示すのであるが、その關係は決して緊密なものではない。PTHと骨回転があたかも1対1で対応するかのように考えることはあまりにも現実離れしている。

さらに、PTHの骨作用は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<sup>5)</sup>。この「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」とする見解の妥当性は、実はいまだに検証されていない。一方で、「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。この両者に折り合いをつけることも難しい。

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ってしまった。

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た<sup>6)</sup>。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である生命予後を重視して設定すべきである。JSDTは、世界に先駆けてこの視点の転換を臨床ガイドラインに取り入れた。そもそも従来からCaやPの管理目標は生命予後との關係で設定されるのが通例であったのに、PTHだけ別のルールを当てはめていたのが不自然なのである。

日本透析医学会統計調査委員会の解析結果によれば、わが国の透析者の3年死亡率は、intact PTH 60

pg/mLを最小とする緩やかなJ型曲線を描く。この事実を踏まえた上で、運用にも配慮して、JSDTガイドラインでは60pg/mL < intact PTH < 180pg/mLを透析者における副甲状腺機能維持範囲に設定した。世界的にみれば低めに設定された標準範囲であるが、これが臨床現場にどのような影響を及ぼすかは今後の検証を待たねばならない。

## 副甲状腺機能異常に対する治療介入

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<sup>7)</sup>、食事療法、低Ca透析液の使用<sup>8)</sup>などの工夫が推奨される。PTH値、P値およびCa値の3者が揃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製剤の場合、一般に静注療法は副甲状腺機能を直接抑制するために、経口療法は消化管Ca吸収効率を改善するために有利な治療法である。実際にも、静注療法の方が副甲状腺抑制効率は優れているという意見がやや優勢である。一方、大量間欠経口療法(いわゆる経口パルス療法)は医療経済的観点からは有利である。

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。JSDTガイドラインでは、特にintact PTH値が500 pg/mLを超える場合には副甲状腺インターベンションを積極的に適用するよう勧告している。

## おわりに

JSDTガイドラインにおけるPTH管理の考え方は、従来のいかなる臨床ガイドラインとも異なっている。その先進性は、ガイドラインの普及が透析者の予後改善を招く結果が得られたときに初めて立証されるであろう。逆に、悪影響が認められた場合には躊躇

なく改訂すべきである。ともかくも、たゆまぬ検証の努力が必要である。

### 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

とうせきりょうほう      さまざま      ぎもん      こた  
**透析療法における様々な疑問に答える series 6**      定価 本体2,800円(税別)

2011年3月30日 第1版第1刷発行©

監修者／<sup>まえだていりょう</sup>前田貞亮・<sup>かわぐちよしひと</sup>川口良人・<sup>きしもとたけとし</sup>岸本武利・<sup>すずきまさし</sup>鈴木正司・<sup>あきざわただお</sup>秋澤忠男

発行者／松岡光明

発行所／株式会社メディカルレビュー社

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル  
 (編集部) TEL 06-6223-1556 FAX 06-6223-1414  
 editor1-k@m-review.co.jp

(販売部) TEL 06-6223-1469 FAX 06-6223-1245  
 sales@m-review.co.jp

振替／大阪 6-307302

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル  
 TEL 03-3835-3041 FAX 03-3835-3063

URL <http://www.m-review.co.jp>

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

印刷・製本／第一印刷出版株式会社  
 乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-7792-0716-7 C3047 ¥2800E