

二次性副甲状腺機能亢進症の 治療ガイドラインをめぐって

—管理手段—

衣笠えり子

昭和大学横浜市北部病院 内科

key words : P 低下 (吸着) 薬, Ca 製剤, 塩酸セベラマー, 活性型ビタミン D

要 旨

日本透析医学会 (JSDT) による二次性副甲状腺機能亢進症治療 (2°HPT) ガイドラインにおける管理目標値として, 血清リン (P) 値: 3.5~6.0 mg/dL, 血清 (補正) カルシウム (Ca) 値: 8.4~10.0 mg/dL, インタクト PTH: 60~180 pg/mL が提示された。P 管理が最優先され, 次に Ca, ついで PTH が管理目標値内に維持するよう管理する。これを遂行する上で, P 管理においては食事 P 摂取制限, 十分な透析の施行に加えて, P 結合薬として炭酸 Ca あるいは塩酸セベラマーを適切に投与することが重要である。Ca 負荷を軽減するためには, 炭酸 Ca 投与は 3.0 g/日以下にとどめることが望ましく, Ca 非含有 P 結合薬である塩酸セベラマーへの切り替え・併用によって P を管理する。Ca 管理は主に Ca 製剤, 各種ビタミン D (VD) 製剤の投与量を増減することで調節する。PTH は, P, Ca が管理目標にあることを確認した上で, 低 PTH 血症では Ca 製剤や VD 製剤の減量, 高 PTH 血症では VD 静注療法などで対処する。こうした治療に抵抗して進行する 2°HPT に対しては, いたずらに内科的治療を長引かせることなくインターベンションや副甲状腺摘出術 (PTx) を考慮することが肝要である。今後, 前向き試験により, このガイドラインの妥当性を検証する必要がある。

はじめに

2006 年, JSDT によりわが国独自のガイドラインとして「透析患者における 2°HPT ガイドライン」が発表された¹⁾。それ以前の K/DOQI ガイドライン²⁾と比較すると, P, Ca の管理目標値に大きな相違は見られないが, インタクト PTH の管理目標値は大きく異なり, また Ca×P 積がパラメーターに含まれないなどの違いが認められる (表 1)。PTH の相違に関しては, K/DOQI では骨代謝回転が正常に近いレベルに維持されると考えられる濃度を管理目標としたのに対し, JSDT では日本人透析患者の生命予後を最大の規定因子として管理目標を設定した点が異なる。Ca×P 積を省略した点については, Ca×P 積は血清 P 濃度に規定されるところが大きく, 血清 P が管理目標値内にあれば概ね Ca×P 積は至適範囲内に入るという観点から, なるべくパラメーターを少なくして臨床的に使いやすいガイドラインにする, という小委員会の基本的理念を反映したものである。

管理の優先順位としては, まず血清 P を管理目標

表 1 JSDT および K/DOQI ガイドラインの比較

	JSDT	K/DOQI
血清 P (mg/dL)	3.5~6.0	3.5~5.5
血清 Ca (mg/dL)	8.4~10.0	8.4~9.5
Ca×P 積 (mg/dL) ²	—	<55
インタクト PTH (pg/mL)	60~180	150~300
1日炭酸 Ca 投与量 (g)	<3.0	<3.75

値に維持することを最優先し、次に血清 Ca, ついで PTH を管理目標値内に管理することとしている。

1 慢性腎不全・透析患者における Ca・P の動態

慢性腎不全では腎機能障害の進行に伴い P 排泄障害が認められ、高 P 血症を呈するようになる。一方、同じころから腎でのビタミン D (VD) の活性化障害が出現し、血中 1,25 D 濃度の低下により腸管からの Ca 吸収が障害され、低 Ca 血症が進行する。低 Ca 血症は PTH 分泌の強い刺激となるが、高 P 血症もそれ自体血清 Ca を低下させると同時に、直接的に PTH の合成・分泌を促進し、副甲状腺細胞増殖を刺激する。PTH は骨に作用し、骨の融解により血清 Ca を上昇させるが、その PTH 作用の持続は長期的には線維性骨炎を発症させる。

こうした Ca・P・VD・PTH 代謝異常を管理する目的で、従来から Ca 製剤を主体とする P 低下薬や活性型 VD 剤による治療が行われてきた。しかしながら、Ca 製剤による生体への Ca 負荷は活性型 VD 投与と相まって腎性骨異常栄養症 (ROD) の新しい病型としての無形成骨症を発症させ、また異所性石灰化、特に血管石灰化を介した心血管系合併症リスクの増加は、患者予後悪化因子として働くことが次第に明らかとなった^{3,4)}。また血清 P 濃度や Ca×P 積が透析患者の生命予後を規定する大きな要因となる^{5,6)}ことから、National Kidney Foundation による K/DOQI ガイドラインをはじめ幾つかの国や機関によって透析患者の骨ミネラル代謝に関するガイドラインが策定されている。

また近年、このような Ca・P・VD・PTH 代謝異常から派生する様々な病態を個々の異常としてではなく、全身性の疾患・症候群として捉えようとする方向にあり、CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, 慢性腎臓病に伴うミネラル骨代謝異常症) という呼称が提唱されている⁷⁾。

2 P 管理手段

P 管理は主として、①食事 P 制限、②透析による除去、③P 低下薬による腸管からの排泄の三者によって行われるが、食事 P 制限は通常 700~800 mg/日で行われるが、食事 P 制限は蛋白制限にも繋がることから、低 P 食品などを併用して良質の食事蛋白

量を確保しながらうまく P 制限を行うことが肝要である。

1日 800 mg の P を摂取した場合の透析患者の P の出納を考えてみる。残存腎機能が無く、骨組織や軟部組織からの P の出入りを 0 とすると、約 80% (640 mg) が小腸から吸収され、消化管液として約 150 mg が分泌される結果、糞便中には 310 mg が排泄される。最終的に 1日 490 mg (週 3,430 mg) が体内に蓄積する結果となる。血液透析 1 回当たりの P 除去を 800 mg とすると、週 2,400 mg の除去となり、週 1,030 mg が体内に蓄積することになる。1 回の透析による P 除去が 1,000 mg に増加すれば、週 3,000 mg の除去となり、体内蓄積量は 430 mg にまで低減できることになる。

治療による P 除去を増大させる手段として、治療時間の延長、治療モードの変更 (血液濾過透析)、連日透析などがあるが、特に連日夜間透析では P 低下薬が不要となるなどの臨床効果も報告されている⁸⁾。

P 低下薬は、腸管内で食物中の P と結合して便中への排泄を促進する P 結合 (吸着) 薬と、小腸の Na-Pi 共輸送体活性を阻害して P 吸収を抑制する P 吸収抑制薬の二者に分けられる。現在わが国で P 結合薬として適応がある薬剤は、沈降炭酸 Ca と塩酸セベラマー (以下セベラマー) の 2 剤のみである。

P 結合薬の歴史を振り返ると、当初用いられていたアルミニウム (Al) 製剤による Al 蓄積が判明して以来、1980 年代後半からは沈降炭酸 Ca を主体とする Ca 製剤に変遷してきた。しかしながら前述したように、Ca 製剤投与に伴う生体への Ca 負荷が、無形成骨の発症や血管石灰化、生命予後の悪化などに関与することが次第に明らかにされはじめ、こうした臨床的問題を背景に Al も Ca も含有しない P 低下薬としてセベラマーが登場した。

わが国で 2003 年にセベラマーが発売となり約 4 年が経過したが、2004 年末の透析患者での使用頻度は 26~28% にとどまっている。一つには Ca 製剤に比して臨床的な P 低下作用が弱く、比較的大量投与を要すること、便秘・腹部膨満などの消化器系の副作用発現頻度が高いことなどが、セベラマーの使用を妨げている要因と考えられる。しかしながら Ca 製剤とセベラマーとを比較した海外の成績では、セベラマー使用群では冠動脈石灰化の進行が有意に抑制され、生命予

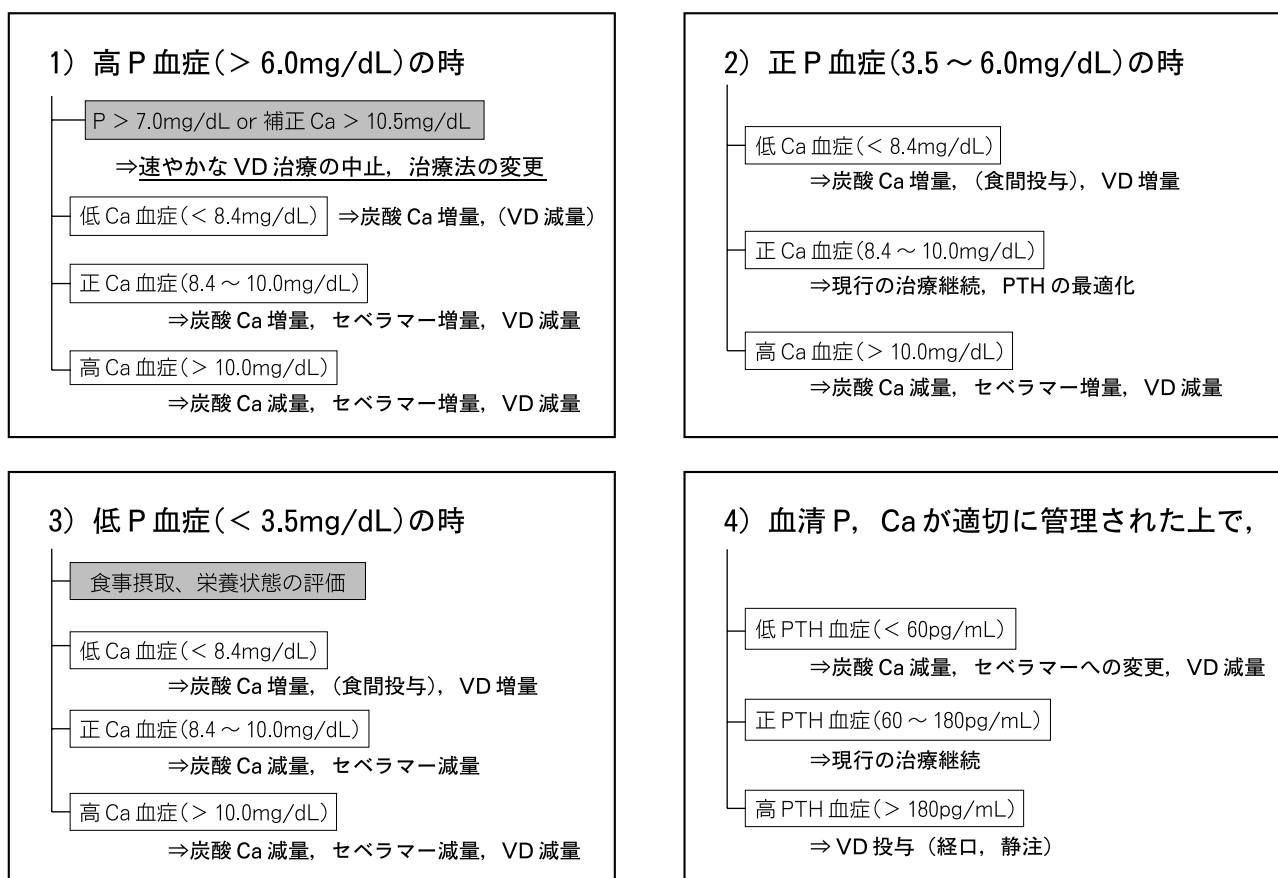


図 1 P, Ca, PTH 管理のアルゴリズム

後も改善することが報告されており^{9~11)}, Ca 負荷を軽減する P 管理の重要性が示唆されている。

また腸管での P 吸着を効果的に行うためには, 服薬のタイミングも重要である。炭酸 Ca では食中から食直後, セベラマーでは食直前から食中の服薬が望ましいとされる。特に Ca 製剤では, 食事から服薬までの時間が長くなれば P 吸着よりも Ca 上昇作用が強く現われることになる。K/DOQI ガイドラインでは Guerin らの成績³⁾をもとに, P 低下薬としての 1 日 Ca 投与を 1,500 mg (炭酸 Ca として 3.75 g/日) 以内としているが, JSDT ガイドラインでは日本人の体格などを考慮し, 炭酸 Ca 投与量は 3.0 g/日を越えないことが望ましいとした。

その他, P 低下作用を示す薬剤として, セベラマーと類似の構造をもつコレスチミドの有効性¹²⁾や, 腸管からの P 吸収抑制作用を介したニセリトロールの P 低下作用¹³⁾などが報告されている。また選択的 PEIT や現在治験中の calcimimetics などでは PTH 低下作用を介して血清 P を低下させる¹⁴⁾。

血清 P 管理目標値は 3.5~6.0 mg/dL であり, 血清

P 濃度に応じた管理のアルゴリズムを図 1 に示す。血清 P 値 7.0 mg/dL 以上が持続すれば, 速やかな VD の中止あるいは治療法の変更を行う必要がある。また通常は高 P 血症が問題となることが多いが, 低 P 血症の場合には食事摂取が十分であるかどうか, 栄養状態の悪化がないかどうかの評価が必要である。

3 Ca 管理手段

透析患者における血清 Ca 濃度は, 腎における出納を 0 とした場合, 摂取した Ca の吸収と腸管からの排泄, 骨組織における骨形成と骨吸収のバランスに大きく左右され, これに透析液 Ca 濃度がかかわってくる。前者は食事としての Ca 摂取以外に P 低下薬として投与される Ca 製剤と活性型 VD の投与量に大きく左右され, また後者は ROD 病型の影響を強く受けている。JSDT ガイドラインでは血清 Ca 管理目標値を補正 Ca で 8.4~10.0 mg/dL とした。

低 Ca 血症に対して, 血清 Ca を上昇させる手段としては Ca 製剤と活性型 VD 投与がある。Ca 製剤に関して P 低下作用よりも Ca 上昇作用を期待する場合

には、食間や眠前など食事との間隔を空けるなどの配慮を行う。また Ca が高値の場合の対策として、炭酸 Ca や活性型 VD が投与されている場合には、これらの減量・中止を行う。こうした対策でなお Ca 高値の場合、不動を含めた高 Ca 血症の原因を検索し、透析液 Ca 濃度の調整などの検討を行う。補正 Ca 10.5 mg/dL 以上では、速やかな VD 治療の中止、治療法の変更を行う。

こうして血清 P, Ca が管理目標に入ったことを確認し、PTH 管理に移る。

4 PTH 管理手段

透析導入期などの低 Ca 血症が高度の時期には、Ca 製剤による血清 Ca 濃度の是正のみでも、ある程度 PTH は管理可能である。しかしながら長期的に見ると、副甲状腺は細胞増殖とともに VD 受容体 (VDR) や Ca 受容体 (CaR) が減少し、次第に VD 抵抗性となり、Ca セットポイントの異常が出現してくる。こうした状況を回避するためには、血清 P, Ca 管理が許す限り VD 投与を行うことが望ましい。

臨床的に使用される VD 製剤には経口薬と静注薬があり、経口薬にはカルシトリオール、アルファカルシドール、ファレカルシトリオールの 3 剤が、静注薬としてカルシトリオール、マキサカルシトールの 2 剤が使用できる。一般に経口薬は軽度～中等度の 2°HPT に使用され、静注薬は中等度～高度の 2°HPT に対して投与されるが、今回のガイドラインではこれらの製剤の使用基準に関しては明記されていない。

経口のカルシトリオール、アルファカルシドールは血清 Ca 濃度の是正を目的に投与されることが多いが、腸管からの P 吸収も増大させるために P も上昇することに注意する必要がある。アルファカルシドールは肝臓で 25 位の水酸化を受けてカルシトリオールに変換されるプロドラッグであり、カルシトリオールに比し半減期が長い。ファレカルシトリオールは、代謝物にも VD 活性があることから持続的な作用を持つことが特徴とされ、Ca 上昇を起こさない投与量で強力に PTH 低下作用を示す。

静注 VD 製剤は、投与直後に高い最高血中濃度を達成し、直接副甲状腺細胞に働くことにより強力に PTH 合成・分泌を抑制する。合成 VD アナログであるマキサカルシトールは、VD 結合蛋白との結合親和

性がきわめて弱く血中半減期が短いという特徴などから、Ca 上昇を起こしにくい薬剤として注目されたが、臨床的には用量依存性に高 Ca 血症を示した。

Ca 製剤の減量・中止、セベラマーへの切り替えなどによっても、なお血清 Ca 高値により VD 製剤が使用しづらい場合、低 Ca 透析液への変更なども考慮される。また適応があれば副甲状腺 PEIT を試みてもよい。さらに P, Ca が管理困難となり、500 pg/mL 以上の高 PTH 血症が持続するようになれば PTx を考慮すべきである。この際、超音波検査による副甲状腺体積の推定が参考になる。

近い将来、新しい 2°HPT 治療薬として calcimimetics が登場してくると考えられ、より効果的な P, Ca, PTH 管理が可能となることが期待される。

5 今後の問題点

今回のガイドラインは、JSDT 統計調査の再解析データを主体に生命予後を指標として P, Ca, PTH 管理目標値が設定された。今後この設定値が適正であるかどうかを前向きに検討することが最重要課題と考える。また保存期腎不全におけるガイドラインの策定、炭酸ランタン、calcimimetics、新規 VD 誘導体など近い将来登場してくるであろう新しい治療薬剤への対応を考慮しつつガイドラインを見直すためのエビデンスの蓄積が必要である。

文 献

- 1) 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.
- 2) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis, 42(Suppl 3); S1-S201, 2003.
- 3) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al.: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant, 15; 1014-1021, 2000.
- 4) 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; 1478-1483, 2000.
- 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.: Association of serum phosphorus and calcium×phosphate product with mortality risk in chronic renal hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis, 31;

- 607-617, 1998.
- 6) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al.: Association of elevated serum PO(4), Ca \times PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2131-2138, 2001.
 - 7) 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.
 - 8) Mucsi I, Gavril Hercz G, Uldall R, et al.: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*, 53; 1399-1404, 1998.
 - 9) Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuate the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245-252, 2002.
 - 10) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
 - 11) Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al.: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71; 438-441, 2007.
 - 12) 伊達敏行, 川下誉晃, 佐竹伸由: 慢性維持透析患者における Colestimide のリン吸着剤としての有用性. *透析会誌*, 34; 111-117, 2001.
 - 13) Katai K, Tanaka H, Tastumi S, et al.: Nicotinamide inhibits sodium dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 1195-1201, 1999.
 - 14) Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 350; 1516-1525, 2004.