慢性腎不全における C-PTH の半減期の検討

兵庫医科大学 人工透析部

井 上 聖 士, 藤 田 嘉 一

同 泌尿器科学教室

生 駒 文 彦, 有 馬 正 明

大阪大学 泌尿器科学教室

園 田 孝 夫

隈病院

隈 寛 二, 小 林 彰

住吉川病院

坂 井 瑠 実, 西 岡 正 登, 駒 場 啓太郎

西北神 HD クリニック

申 曾 洙

Studies on the Half-life of C-terminal Parathyroid Hormone in Chronic Renal Failure

**Seishi INOUE, Yoshikazu FUJITA, Fumihiko IKOMA*,
Masaaki ARIMA*, Takao SONODA**, Kanji KUMA***,
Akira KOBAYASHI***, Rumi SAKAI****, Masato NISHIOKA****,
Keitarou KOMABA**** and Sooshu SHIN*******

Dialysis Unit, Department of Urology*, Hyogo College of Medicine,
Department of Urology, Osaka University**,
Kuma Hospital***,
Sumiyoshigawa Hospital****,
Seihokushin HD Clinic*****

Subtotal parathyroidectomy (PTX) was performed for patients with hyperparathyroidism associated with chronic renal failure, and from sequential determination of PTH after PTX, the half-life of 2 different C-PTH was calculated.

The half-life ($T_{1/2}$) of 46 ~ 84 PTH and 65 ~ 84 PTH was 18.1 ± 3.9 and 14.0 ± 2.2 hours (Mean $\pm$ SD) respectively. Half-life of both C-PTH was markedly prolonged compared with that (30 ~ 60 minutes) of healthy subjects.

It is considered that the longer half-life of 46 ~ 84 PTH than 65 ~ 84 PTH might be attributed to the difference of molecular weight, degrading enzymes and operative procedures. Determined value of C-PTH in chronic renal failure should be evaluated in consideration of prolonged metabolic clearance of C-PTH.

緒 言

慢性腎不全 (Chronic renal failure, 以下 CRF と略す) に続発性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism, 以下 2°HPT と略す) が合併してくることは良く知られている¹⁾³⁾⁹⁾。一方、腎は副甲状腺ホルモン (以下 PTH と略す) の代謝に重要な役割を演じており、腎機能不全は PTH、特に C-terminal PTH (以下 C-PTH と略す) の代謝の著しい遅延をもたらす。

PTH は血中に分泌された後生物学的活性を有する N-terminal PTH (以下 N-PTH と略す) と活性を有さない C-PTH に分解される²⁾が測定法の安定性や Kit 化し易い理由で、今日では C-PTH が広く測定されている¹¹⁾¹⁶⁾。

我々は過去に高 Ca 透析液を用いた血液透析を行ない、患者を高 Ca 血症にした際、N-PTH は著しく下降したにもかかわらず C-PTH は下降が見られず、むしろ上昇する例も経験し、その理由として C-PTH の代謝の著しい延長を考えた。

今回 CRF に合併した重症 2°HPT に対し副甲状腺亜全摘術⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾ (Subtotal parathyroidectomy, 以下 PTX と略す) を行い術後経時的に 2 種類の C-PTH を測定しその半減期を算出した。

対 象 と 方 法

兵庫医科大学および関連病院において昭和55年より昭和60年12月までに PTX を受けた長期透析患者75例中、術後 PTH が十分に下降し、術前の C-PTH が20ng/ml 以上の症例で、かつ術後経時的に PTH を測定し得た20症例を対象とした。

20症例は PTX の方法と測定した C-PTH の種類により 2 群に分類した。

第一群は12例で PTX の方法は副甲状腺 4 腺中正常に近い 1 腺の50-100mg をその腺の位置に残し、測定した C-PTH は46-84PTH で榮研 Kit¹¹⁾¹⁶⁾ を用い兵庫医科大学で測定した。本 Kit による健康人正常値は0.5ng/ml 以下である。

第 2 群は 8 例で PTX の方法は 4 腺全摘後 1 腺の50-100mg を数個の小片とし胸鎖乳突筋内または前腕筋内に自家移植し、測定した C-PTH は65-84PTH (INC 社) で北里バイオケミカルラボラトリーズに測定を依頼した。本方法による健康人正常値は1.2ng/ml 以下である。

PTX 後の PTH の採血は、術者に副甲状腺の 4 腺の内最大腺を最後に摘出するようにしてもらった後、その腺の血流を断った時間を 0 分とし、その後30, 60, 120分、その後は術後第 2 病日からは早朝あるいは午前 9 時に 1 日 1 回採血、第 5 病日まで毎日続け、術前の採血と合せ計 8 本の採血を行い時刻も明記した。

採血の方法は、術前と PTX 後30, 60分は手術室で、その後は病室で採血し水中に保存、遠沈後の血清を冷凍庫内に測定まで一括保存した。

PTH の半減期の算出は、両群とも術後最低値を示した第 5 病日の PTH 値を各 PTH の値から減じ、前値を100として時間経過を考慮して片対数グラフにプロットし、著しい測定値のばらつきが無いことを確かめた上、Canola F20P 計算機にて相関式を求め半減期を算出した。

術後30, 60分の採血分については主として半減期の短い N-PTH 測定用に用いたため症例によっては一部 C-PTH 測定を省略した。

Table 1. Profiles of the patients and chemical findings.

	N0	Name	Age	Sex	HD-Dur.(H)	S-Ca(mg/dl)	S-Pi(mg/dl)	Al-P(KAU)
Group 1 (46-84 PTH)	1	F Y	24	F	63	10.1	5.5	67.0
	2	M C	44	F	84	10.5	5.1	40.8
	3	M K	41	F	98	8.9	7.9	69.5
	4	S T	33	M	117	9.5	5.6	58.7
	5	K S	40	F	81	10.5	7.7	85.2
	6	I K	45	M	148	8.9	7.8	75.1
	7	I S	43	F	99	9.9	5.9	62.0
	8	T I	41	M	141	8.8	7.4	48.7
	9	N F	62	F	106	9.0	8.4	61.1
	10	K M	52	F	91	9.3	4.5	114.1
	11	F S	53	F	123	11.0	3.5	71.4
	12	O K	58	F	109	10.0	6.8	37.2
	Mean		44.7 M/3		105	9.7	6.3	65.9
	S D		10.5 F/9		25	0.7	1.0	20.6
Group 2 (65-84 PTH)	1	H K	56	M	118	11.0	7.7	35.6
	2	T Y	34	F	144	10.1	5.9	16.9
	3	N K	43	M	90	9.4	6.6	57.9
	4	O K	33	F	114	10.8	7.1	69.3
	5	N R	62	M	118	9.8	8.1	11.0
	6	A K	60	M	47	9.8	5.4	116.0
	7	N T	54	M	121	9.2	7.1	57.3
	8	T M	41	F	104	10.5	8.7	29.4
	Mean		47.9 M/5		107	10.1	7.1	49.2
	S D		11.6 F/3		29	0.6	1.1	40.0

成 績

両群の PTX 時の年齢、性、透析期間、血清 Ca、無機 P、Alkaline phosphatase (以下 Al-P と略す、KA 単位) 活性を Table. 1 に示す。第一群の男女比に差がみられる以外は特記すべき差は見られない。

両群の摘出副甲状腺重量、術前の C-PTH と T1/2 を Table. 2 に示す。副甲状腺重量と C-PTH には両群間に有意差は認められなかったが、T1/2 は第一群の 18.1 ± 3.9 時間 (Mean $\pm$ SD) に対し、第 2 群は 14.1 ± 2.2 時間で 46-84 PTH は 65-84 PTH に比べて代謝速度が有意に遅かった ($P < 0.015$)。Fig. 1 に各症例の T1/2 をプロットした。第 2 群は第 1 群に比して T1/2 の範囲は狭くなっている。

考 察

健康人における N-PTH の代謝は数分²⁾⁸⁾、C-PTH でも数十分とされているので、副甲状腺機能亢進症や低下症に対する Ca 負荷試験や、EDTA 試験において、測定する PTH の種類はあまり問題とはならない。今回のわれわれの成績は腎不全における C-PTH の代謝の著しい遅延を証明したと同時に、その代謝時間も明確にした、このことは腎不全に対して副甲状腺機能検査、ことに負荷試験を行なうに当たり PTH の種類や測定法に十分注意すべきであると考えられた。

腎不全における C-PTH の代謝の遅延については 1978 年 Yalow¹⁵⁾ は、PTX 後の経時的な C-PTH と Intact PTH の測定から C-PTH の T1/2 は 24-48 時間と報告しており、Intact PTH も軽度延長しているとしている。

Table 2. PTG, preoperative PTH levels and T 1/2 of 2 kinds of C-PTH.

	N0	Name	PTG removed	Preope PTH	T 1/2
Group 1 (46-84 PTH)	1	F Y	5.55 (g)	23.0 (ng/ml)	24.0 (Hr)
	2	M C	1.10	30.8	12.0
	3	M K	2.30	29.1	13.0
	4	S T	6.55	66.7	16.0
	5	K S	7.12	53.1	16.5
	6	I K	2.16	31.1	18.0
	7	I S	5.40	70.0	23.0
	8	T I	1.13	29.8	15.0
	9	N F	3.51	54.1	22.0
	10	K M	4.49	67.0	21.0
	11	F S	4.87	30.1	18.0
	12	O K	2.29	39.0	19.0
	Mean		3.88	43.7	18.1
	S D		2.08	17.5	3.9
Group 2 (65-84 PTH)	1	H K	7.90	64.8	14.5
	2	T Y	3.30	68.0	16.5
	3	N K	4.80	57.6	12.0
	4	O K	2.90	53.4	16.0
	5	N R	3.65	30.0	12.0
	6	A K	3.30	33.6	13.0
	7	N T	3.40	54.0	12.0
	8	T M	6.70	51.0	17.0
	Mean		4.49	51.6	14.1
	S D		1.85	13.5	2.2

#Parathyroid glands removed

Fig. 1. Half-life (T 1/2) of 2 different C-PTH in chronic renal failure.

1985年坂口ら¹²⁾は活性 Vit. D など良くコントロールされた腎不全では、生物学的活性をもつ BioPTH は正常範囲内にあるにもかかわらず C-PTH は正常値の20倍以上を示したと報告し、これらの患者における高 C-PTH 血症は分泌の亢進よりも代謝の著しい遅延によることを示唆しており、今回の我々の成績と一致する。

今回我々が測定した2種類の C-PTH には代謝速度に差が認められ、46-84PTH は65-84PTH に比し T1/2 が大であった。この差については二つの理由が想像される。第一は Fragment の大きさが異なり分子量約4000の前者の方がより小分子の後者より代謝を受けにくくそれは degradation に関する酵素が異なるか⁴⁾⁵⁾、あるいは活性の相違によるものと考えられた。第二の理由は手術方法の差、すなわち、第一群が亜全摘であるのに対し、第2群では全摘+自家移植を行っており、術後の低 Ca 血症も後者の方が早くかつ高度に生じている。前者では残した腺に血流が残されており、PTH 分泌が続いているのに対し、後者では血流が断たれている為とも考えられる。富永ら⁶⁾は副甲状腺組織が筋肉内で血流を再開するのは移植後約5週間後と報告している。この判別については今後同一人についてこの2種類の PTH を同時測定することによっても解決し得ると考える。

さて、以上の我々の成績から、腎不全においては高または低 Ca 負荷試験のごとき短時間に副甲状腺機能を追跡するには C-PTH の測定では問題が多いことが数値的にも証明された。そこで2例だけではあるが別の症例 Case11, 12について PTX 後30分毎に Intact PTH を測定したところ Fig. 2のごとく、いずれも T1/2は30分以内であり、腎不全においても Intact PTH は上記の負荷試験も応用可能であることが判明した。この事については症例を重ね改めて報告する。

Fig. 2. Sequential determination of C- and Intact PTH after subtotal parathyroidectomy in chronic renal failure (Cases 11, 12).

結 語

慢性腎不全に合併した2°HPTにPTXを行ない、2種類のC-PTHの半減期を算出した。

46-84PTHのT1/2は平均 18.1 ± 3.9 (SD)、65-84PTHのそれは 14.1 ± 2.2 時間であった。前者のT1/2が大であったのは、分子量の差、degradationに関与する酵素活性の差、手術方法の差などによると想像された。腎不全においてはこの様にC-PTHの代謝が著しく遅延していることを念頭において数字をよむべきであろう。

文 献

- 1) Alvarez-Ude, F., Feest, T.G., Ward, M.K., Pierides, A.M., Ellis, H.A., Peart, K.M., Simpson, W., Weightman, D. and Kerr, D.N.S.: Hemodialysis bone disease: Correlation between clinical, histological and other findings. *Kidney Inter.*, 14: 68-73, 1978.
- 2) 馬場久光, 西井易穂: 副甲状腺ホルモンの代謝. *J. Bone Mineral Metab.*, 3: 29-37, 1985.
- 3) Coburn, J.W. and Llach, F.: Renal osteodystrophy and maintenance dialysis. Replacement of renal function by dialysis (by Drukker, Persons, Maher) Martinus-Nijhoff Publishers (Boston), 679-683, 1983.
- 4) Fujita, T., Ohata, M., Orimo, H., Yoshikawa, M. and Maruyama, M.: Enzymatic hydrolysis of ^{125} I-labeled parathyroid hormone. *Endocrinol. Japon.*, 16: 383-389, 1969.
- 5) Fujita, T., Baba, H., Yoshimoto, Y., Fukase, M., Kishihara, M., Tomon, M., Fukami, T., Imai, Y., Nishii, Y. and Fukushima, M.: Physiological significance of PTH degradation through limited hydrolysis by rat kidney cytosolic enzymes. in "Endocrine control of bone and calcium metabolism" (ed by Cohn, D.V., Fujita, T., Potts, J.T., Jr. and Talmage, R.V.) *Excerpta Medica, Amsterdam Vol 8A*. pp238-241, 1984.
- 6) 富永芳博, 高木 弘, 打田和治, 山田宣夫, 河合真千夫, 鈴木春見, 森本剛史, 安江満悟, 吉田篤博, 後藤 泉, 加納忠行, 川原勝彦, 石井高博, 両角国男: 腎性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体全摘出術と自家移植術. *透析会誌*, 16: 149-155, 1983.
- 7) Gordon, H.E., Coburn, J.W. and Passaro, E. Jr.: Surgical management of secondary hyperparathyroidism. *Archs Surg. Chicago*, 104: 520-526, 1972.
- 8) Hawker, C.D. and DiBella, F.P.: Parathyroid hormone in chronic renal failure: Studies with two different parathyroid hormone radioimmunoassay. *Contr. Nephrol.*, 20: 21-37, 1980.
- 9) Massry, S.G. and Ritz, E.: The pathogenesis of secondary hyperparathyroidism of renal failure: Is there a controversy? *Archs Intern. Med.*, 138: 853-856, 1978.
- 10) Memmos, D.E., Williams, G.W., Eastwood, J.B., Gordon, E.M., Coshrane, C.L., Gower, P.E., Curtis, J.R., Phillips, M.E. and deWardener, H.E.: The role of parathyroidectomy in the management of hyperparathyroidism in patients on maintenance haemodialysis and after renal transplantation. *Nephron*, 30: 143-148, 1982.
- 11) 西山宗六, 藤本茂紘, 児玉美穂子, 松田一郎: ヒトPTH C-末端フラグメントを用いた副甲状腺ホルモンのラジオイムノアッセイ. *ホルモンと臨床*, 31: 253-256, 1983.
- 12) 坂口和成, 南方 保, 今井康雄, 馬場久光, 恒成 徹, 深瀬正晃, 藤田拓男: Cytochemical bioassayによる腎不全患者血中副甲状腺ホルモンの測定. *日内分泌誌*, 61: 300-300, 1985.
- 13) Sivula, A., Kuhlback, B., Kock, B., Kahri, A., Wallenius, M. and Edgren, J.: Parathyroidectomy in chronic renal failure, *Acta Chir. Scand.*, 145: 19-25, 1979.
- 14) Wells, S.A., Gunnells, C.G., Shelburne, E.D., Schneider, A.B. and Sherwood, L.M.: Transplantation of the parathyroid glands in man. Clinical indications and results. *Surgery*, 78: 34-44, 1975.
- 15) Yalow, R.S.: Clinical significance of the heterogeneity of parathyroid hormone. *Contr. Nephrol.*, 20: 15-20, 1980.
- 16) 弓田 滋, 孫 孝義, 三浦 良, 古川洋太郎: ヒト副甲状腺ホルモン測定キットの基礎的および臨床的検討. *ホルモンと臨床*, 31: 233-238, 1983.

(受付日: '86. 4. 18)