第 51 回日本透析医学会ワークショップより 『腎性骨症治療法の適応と限界を見極める』

角田 隆俊*¹ 深川 雅史*²

東海大学医学部腎代謝内科*¹ 神戸大学医学部腎臓内科・代謝機能疾患治療部*²

はじめに

腎機能が障害される慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) では、さまざまな骨ミネラル代謝異常が生ずる。二次性副甲状腺機能亢進症 (2°HPT) は、この中でも頻度が高く線維性骨炎をその特徴とする。しかし透析患者において、2°HPT のコントロールは腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy: ROD) の一面とともに生命予後にかかわる合併症のコントロールとしての重要度が増している¹⁾。従来から使われている ROD という用語は骨そのものの病変に限定して使用することとし、新たに全身性疾患として「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD)」という概念が提唱された。これらの治療として、活性型ビタミン D₃ (Vit. D₃) 製剤の経口および静注パルス療法^{2~4)}をはじめとする内科的治療が存在する。内科的治療はそのバリエーションも増え、侵襲が少なくその効果も評価されるものである (表)^{2~4)}が、抵抗性を示す症例においては、治療継続により高カルシウム (Ca)、高リン (P) 血症を招き、異所性石灰化を惹き起こす¹⁾。異所性石灰化は、血

管の石灰化、硬化に繋がり生命予後に影響を与える。従来動脈の石灰化と透析患者の死因との関係を直接解析しようとすることはあまりなかったが、近年この 2 つの関係に注目が集まった。骨代謝異常との関係でのみ考えられた Ca/P 代謝異常が血管異常に影響を与えるのではないかという報告が多く寄せられ、Ca/P 代謝を血管病変との関係という新たな視点で再評価する必要がでてきた^{5~11)}。

I. 内科的治療の限界を見極める

すべての治療に先立つ問題は「内科的治療の限界を如何に見極めるか」である。2003 年に K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) より「慢性腎疾患における骨代謝・骨疾患治療ガイドライン (K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease)」が発表された¹²⁾。K/DOQI では、維持透析 (HD および PD) 患者の PTH の適正値を intact PTH で 150~300 pg/mL、血清 P 値を 3.5~5.5 mg/dL、血清 Ca 値は、臨床検査正常範囲内 (できれば、下限値に近い値) が望まれている (8.4~9.5 mg/mL)。K/DOQI

表 二次性副甲状腺機能亢進症に関わる薬剤

1. 活性型ビタミン D 製剤 (アナログ製剤を含む)	2. Ca 受容体アゴニスト	3. リン吸着剤
<ul style="list-style-type: none"> • 経口製剤 (alfacalcidol, calcitriol, falecalcitriol) • 静注製剤 (calcitriol, maxacalcitol, paricalcitol* doxercalciferol*) 	<ul style="list-style-type: none"> • calcimimetics* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ca 含有系 (炭酸カルシウム, 酢酸カルシウム) • 非 Ca 含有系 (塩酸セベラマー, 炭酸セベラマー**) 炭酸ランタン*

*本邦未承認, **未承認

角田 隆俊 東海大学医学部腎代謝内科 〒259-0093 神奈川県伊勢原市望星台
Takatoshi Kakuta Tel: 0463-93-1121 Fax: 0463-96-2530 E-mail: kakuta@is.icc.u-tokai.ac.jp
深川 雅史 神戸大学医学部腎臓内科・代謝機能疾患治療部 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2
Masahumi Fukagawa Tel: 078-382-6500 Fax: 078-382-6509 E-mail: fukagawa@med.kobe-u.ac.jp

ガイドラインは、Ca, P, PTH の管理が単に骨病変のみならず異所性石灰化を含む動脈硬化や心血管系合併症など、患者の予後に影響を与えることが明らかになったことと、種々の Vit D, Vit D アナログや新しい P 吸着剤の開発を加味してのことと考えられる。PTH 値に主眼をおくよりも Ca, P のコントロールを重視している。至適 PTH 濃度を設定するためには、まず至適な Ca, P 濃度を設定してその範囲内で考慮する必要がある。しかし、K/DOQI のガイドラインの PTH 値は欧米に比して遙かに透析患者の予後の良いわが国にとっては、高すぎる値であるし、PTH 値は、骨代謝からの見解しか述べられていない。2006 年に日本透析医学会において二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン作成ワーキンググループから透析患者のガイドラインが示された¹³⁾。その中での P, Ca (Ca, P の順番ではなく、その管理の重要性からあえて P, Ca) intact PTH の管理目標値は以下になる。

1. 血清 P, 補正 Ca 濃度 管理目標値

血清 P 濃度の目標値：3.5~6.0 mg/dL

血清補正 Ca 濃度の目標値：8.4~10.0 mg/dL

2. Intact PTH の管理目標値：60~180 pg/mL

この値は日本人の生命予後に基づいた値であるため、intact PTH < 180 pg/mL を保つためにこの血清 P, 補正 Ca 濃度 管理目標値の遵守ができなくなった場合が内科的治療の一つの限界であると考えられる。その時点ですでに次の手を考える必要がある。ガイドラインの中では次の手として副甲状腺インターベンションを用意した。

3. 内科的治療に抵抗する高 PTH 血症が持続し、高 P 血症 (>6.0 mg/dL) または、高 Ca 血症 (>10.0 mg/dL) が存在する場合は、副甲状腺インターベンション：副甲状腺摘出術 (PTx) または経皮的エタノール注入療法 (PEIT)^{14~26)}を考慮すべきであるということである。

II. 本ワークショップの意義

本ワークショップは、日本における二次性副甲状腺機能亢進症のガイドラインの理念を実現させるための現在われわれが持っている道具(武器)のワークショップである。内科的治療の限界を見極めた上で現在われわれの所持している道具をどの時期から、どのように用いて治療戦略を組み立てるかを中心に企画されたものである。発表された先生方に内容をまとめていただいた。

1. 保存期からの予防の重要性

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

山本裕康

2. カルシウムとリンを適正におさめるための道具 (ツール)

和歌山県立医科大学腎臓内科・

血液浄化センター 重松 隆

3. 副甲状腺機能の適切な評価と管理のための手段, その限界

大阪市立大学大学院医学研究科

代謝内分泌病態内科学 稲葉雅章, ほか

4. 骨を評価する道具

新潟大学医歯学総合病院集中治療部

風間順一郎

5. インターベンション 1: 副甲状腺 PEIT の有効性に関する検討

昭和大学藤が丘病院内科腎臓

小岩文彦, ほか

6. インターベンション 2: Parathyroidectomy (PTx)

名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科

富永芳博, ほか

文献

- 1) US Renal Data System. USRDS 2000 Annual Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000
- 2) Slatopolsky EA, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 74: 2136-2143, 1984
- 3) Tsukamoto Y, Nomura M, Marumo F: Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25(OH)₂D₃ pulse therapy. Nephron 51: 130-131, 1989
- 4) Tsukamoto Y, Hanaoka M, Matsuo T, Saruta T, Nomura M, Takahashi Y: Effects of 22-oxacalcitol on bone histology of hemodialyzed patients with severe secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 35: 458-464, 2000
- 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 13: 607-617, 1998
- 6) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance

- hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
- 7) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK : Association of elevated serum PO(4), $\text{Ca} \times \text{PO}(4)$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2131-2138, 2001
 - 8) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38 : 938-942, 2001
 - 9) London GM, Marty C, Marchais SJ, et al : Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15 : 1943-1951, 2004
 - 10) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342 : 1478-1483, 2000
 - 11) Chertow GM, Burke SK, Raggi P ; Treat to Goal Working Group : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 : 245-252, 2002
 - 12) National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 3) : S1-S202, 2003
 - 13) 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
 - 14) Solbiati L, Giangrand A, Pra LD, et al : Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance : Treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 155 : 607-610, 1985
 - 15) Page B, Zingraff J, Souberbielle JC, et al : Correction of severe secondary hyperparathyroidism in two dialysis patients : surgical removal versus percutaneous ethanol injection. *Am J Kidney Dis* 19 : 378-381, 1992
 - 16) Giangrande A, Castioglioni A, Sorbiati L, Allaria P : Ultrasound guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 412-421, 1992
 - 17) Cinton C, Karstrup S, Ladefoged S, Joffe P : Tertiary hyperparathyroidism treated by ultrasonically guided percutaneous fine-needle ethanol injection. *Nephron* 68 : 217-220, 1994
 - 18) Giangrande A, Castioglioni A, Sorbiati L, et al : Chemical parathyroidectomy for recurrence of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 24 : 421-426, 1994
 - 19) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, et al : Reduction of functioning parathyroid mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 46 : 1110-1117, 1994
 - 20) Forley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 : S112-119, 1998
 - 21) Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, et al : Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int* 56(Suppl 73) : s-65-69, 1999
 - 22) Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, et al : Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of the parathyroid in chronic dialysis patients-the Japanese strategy. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2574-2577, 1999
 - 23) Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, et al : Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 : 1091-1099, 1999
 - 24) Nakamura M, Fuchinoue S, Teraoka S : Clinical experience with percutaneous ethanol injection therapy in hemodialysis patients with renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33 : 739-745, 2003
 - 25) Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, et al ; for the Japanese Society for Parathyroid Intervention. Guideline for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl) : 31-33, 2003
 - 26) Tanaka R, Kakuta T, Fujisaki T, et al : Long-term (3 years) prognosis of parathyroid function in chronic dialysis patients after PEIT guided by colour doppler ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3) : 51-61, 2003