原 著

維持透析患者におけるカルシトニン製剤投与による 骨生化学的パラメータの検討

岡島 英五郎 吉田 克法* 本宮 善恢* 貴宝院 邦彦*
平尾 建谷* 石田 正史* 米田 龍生 金子 佳照
平尾 佳彦

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 翠悠会本宮医院*

key words : 維持透析患者, 腎性骨異常栄養症, カルシトニン (CT), 骨生化学パラメータ

〈要旨〉

カルシトニン (CT) の臨床的有用性は骨粗鬆症をはじめとする骨萎縮性疾患において確認されているが, 維持透析患者に認められるような骨疾患においては未だその有用性は明らかではない。

今回, 維持透析患者 40 例において骨萎縮度の程度により 2 群に分け, 骨変化の著しい症例に対しては 80 単位, 比較的軽度な症例に対しては 40 単位それぞれ CT 製剤を約 10 か月投与し骨生化学的パラメータの変動によりその臨床的効果を検討した。

CT 製剤投与後 10 か月後での血清 Ca 値においては低下傾向は認めなかったが, 血清 P 値は有意な低下が認められ, また同様に血清 Ca×P 値においても有意な低下が認められた。血清 ALP 値においても有意な低下傾向が認められ, 特に投与前に高値を示していた症例に低下傾向が著しかった。血清 C-PTH 値は投与前高値を示していた症例に低下傾向は認められたが全症例においては有意差は認められなかった。血清 hydroxyproline (OH-pro) 値は有意な低下が認められた。骨塩量の変化は digital imaging processing (DIP) 法による Σ GS/D で有意な改善傾向が認められた。

以上より, 維持透析患者の骨変化に対する CT 製剤の有用性が示唆された。

Effect of calcitonin on osteodystrophy associated with maintenance hemodialysis patients

Eigorou Okajima, Katsunori Yoshida*, Yoshihiro Motomiya*, Kunihiro Kihouin*, Kenya Hirao*, Masashi Ishida*, Tatuo Yoneda, Yoshiteru Kaneko, Yoshihiko Hirao

Department of Urology, Nara Medical University ; Suiyuukai Motomiya Clinic*

The effect of calcitonin (CT) on osteoporosis has been demonstrated, but it is not clear whether CT would have a beneficial effect on the bone changes in maintenance hemodialysis patients. Therefore, in this study, we attempted to demonstrate the effect of CT on renal osteodystrophy (ROD) in 40 hemodialysis patients.

CT was administrated for ten months in 40 maintenance hemodialysis patients with clinical signs of ROD using two different doses based on the severity of their bone changes. One group (n=20), regarded as having slight bone change, took 40 unit of CT, while the other (n=20), regarded as having severe bone change, took 80 unit of CT.

After 10 months' administration of CT, serum P levels, serum (Ca×P) index, serum ALP level, and serum hydroxyproline (OH-pro) level were lower than the initial levels before the ingestion of CT. The differences were statistically significant. On the other hand, serum Ca level and serum C-PTH level did not change significantly with CT administration. Additionally, Σ GS/D, measured by the digital imaging processing (DIP) method, was significantly improved after 10 months.

Therefore, based on these results, it was concluded that CT had an effect on bone changes due to secondary hyperparathyroidism and that the administration of CT to hemodialysis patients with ROD can be expected to be of clinical benefit.

緒言

カルシトニン (CT) に関する報告は以前より多数認められ、その生理学的作用については十分確認されており、また骨粗鬆症等の骨変化に対する臨床的有用性に関する報告も認められている。

1976 年 Heynen ら¹⁾の報告以来、維持透析患者に合併する renal osteodystrophy (ROD) に関し CT の関与の可能性が指摘され、その臨床的有用性が示唆されるなか、欧米においては主にサケ CT 製剤、また本邦においてはウナギ CT 製剤が使用され骨変化に対する臨床的有用性が検討されてきた。しかし、維持透析患者に認められる ROD をはじめとする代謝性骨疾患に対する CT の働きは 2 次性副甲状腺機能亢進症の病態あるいはアルミニウム骨症等種々の因子の影響も複雑に関わり合っており臨床的有用性に関しては未だ明らかとなっていない。

今回、我々は維持透析患者 40 例において骨変化の程度

に応じて CT 製剤を 40 単位、80 単位の 2 投与量で 10 か月間投与し、投与前後での骨生化学パラメータの変動および骨 X 線学的骨塩量を測定し CT 製剤の臨床的効果を評価した。

対象および方法

対象症例は慢性糸球体腎炎を原疾患とする維持透析患者で男性 20 例、女性 20 例、年齢は 28 歳より 78 歳、平均 51.0 ± 13.2 歳 (男性 52.35 ± 14.05 歳、女性 49.60 ± 12.49 歳)、透析歴は 14 か月より 151 か月、平均 71.5 ± 39.2 か月 (男性 79.25 ± 43.25 か月、女性 63.65 ± 33.95 か月) であり、肝機能障害、糖尿病等の合併症を有する症例は除外した (表)。

CT 製剤の投与方法については、まず骨萎縮度を digital image processing (DIP) 法²⁾にて $\Sigma GS/D$ を測定し、各年齢での基準値の 1SD 以内の軽度骨変化群に対しては 40 単位、また 1SD 以上の高度骨変化群に対しては 80 単位の CT を毎透析時にヘパリン Ca と混合し持続注入投与した。また $1\alpha(OH)D_3$ のビタミン D 製剤、炭酸 Ca およびアルミゲル等のリン吸着剤は CT 投与前後を通してそれぞれ投与しており、投与量に関しては増減しなかった。透析液は全ての症例に重炭酸透析液 (Ca 濃度 $3.0 \sim 3.5$ mEq/l) を用いた。

比較検討した血液学的検査項目は、血清 Ca 値、血清

表 Age, sex, numbers, and duration of hemodialysis of patients

Sex	Number	Age	HD duration (months)
Male	20	52.35 ± 14.05	79.25 ± 43.29
Female	20	49.60 ± 12.49	63.65 ± 33.95

図 1 Changes of serum Ca levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

図 2 Changes of serum P levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

図 3 Changes of serum $\text{Ca} \times \text{P}$ levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

図 4 Changes of serum ALP levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

P 値, 血清 ALP 値, 血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値の一般的な項目に加えて, 骨生化学的パラメータとしての血清 C 末端 PTH (C-PTH), 血清 Bone-Gla-Protein (BGP), 血清ハイドロキシプロリン (OH-pro) および内因性 CT 値を測定した。また骨 X 線学的に骨萎縮度の改善傾向を観察するために, CT 投与前後で DIP 法により $\Sigma \text{GS/D}$ を計測した。

図 5 Changes of serum C-PTH levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

図 6 Changes of serum Bone-Gla-Protein (BGP) levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

なお, CT 製剤投与前後の統計学的検討における有意差検定は Student t 検定を用いた。

図 7 Changes of serum hydroxyproline levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

図 8 Changes of serum calcitonine levels throughout 10 months after ingestion of calcitonin

図 9 Changes of Σ GS/D throughout 10 months after ingestion of calcitonin

結果

1. 血清 Ca, P 値および血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値の変動

血清 Ca 値は CT 製剤投与前後では低下傾向は認められたが、有意ではなかった。血清 P 値は投与前 $7.05 \pm 1.73 \text{ mg/dl}$ から投与後 $6.32 \pm 1.51 \text{ mg/dl}$ と有意な低下 ($p < 0.05$) を示した。同様に血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値も投与前 67.76 ± 19.71 から 58.3 ± 13.9 と有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

2. 血清 ALP 値の変動

血清 ALP 値は投与前 $383.8 \pm 284.9 \text{ IU/l}$ より投与後 $274.7 \pm 173.4 \text{ IU/l}$ と有意の低下 ($p < 0.05$) が認められ、特に投与前に高値を示していた症例に低下傾向が著しかった。

3. 血清 C-PTH 値、血清 Bone-Gla-Protein (BGP) 値、血清 OH-pro 値の変動

血清 C-PTH 値は投与前 $15.1 \pm 20.7 \text{ ng/ml}$ 、投与後 $11.3 \pm 13.0 \text{ ng/ml}$ と低下傾向が認められ、特に投与前に異常高値を示していた症例に低下が認められたが有意ではなかった。血清 BGP 値は投与前後で測定できた症例は 18 例であったが、図 6 に示すごとくその反応は様々であり統計学的には差は認められなかった。血清 OH-pro 値は投与前 $4.92 \pm 3.86 \mu\text{g/ml}$ 、投与後 $3.82 \pm 3.14 \mu\text{g/ml}$ と有意の低下 ($p < 0.05$) が認められた。内因性 CT は測定症例 34 例において投与前 $107.3 \pm 48.1 \text{ pg/ml}$ 、投与後 $97.1 \pm 49.4 \text{ pg/ml}$ で有意の差は認められなかった。

4. DIP 法による $\Sigma \text{GS/D}$

$\Sigma \text{GS/D}$ の測定値は投与前 $2.04 \pm 0.40 \text{ mmAl}$ 、投与後

2.13±0.42 mmAl と改善傾向 ($p<0.05$) が見られた。

考察

CT は 1962 年に Copp ら³⁾によって発見され血中 Ca 低下作用をもつ強力なペプチドホルモンで、副甲状腺ホルモンあるいは活性型ビタミン D とともに骨代謝にとって重要なホルモンである。その作用は主に CT が破骨細胞による骨吸収を抑制する作用に基づき、臨床的には骨粗鬆症等に投与されその臨床的効果が確認されている。

一方、維持透析患者にとって避けることのできない renal osteodystrophy (ROD) による骨変化に対し CT の臨床的応用が試みられており、本邦においても自覚症状の消失等の臨床的有用性が認められ一部骨生化学パラメータの改善が報告されている^{4,5)}。

今回の検討では、血清 P 値は投与後に有意の低下が認められ、また骨塩量を表す血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 値においても有意の低下が認められた。しかし血清 Ca 値は投与前後で有意の差は認められなかった。これは炭酸 Ca 剤あるいはアルミゲル剤の投与等により CT の主な作用である血清 Ca 低下作用が修飾されたものと考えられた。血清 ALP は全体的に有意の低下が認められたが、森井ら⁵⁾の報告にも認められるように特に高血清 ALP 症例について改善例が著しかった。また骨 turn over の良い指標とされる BGP については、Deftos ら⁶⁾は Paget 病および高 Ca 血症を伴う悪性腫瘍に対し CT 製剤投与で BGP の速やかな低下を報告しているが、我々の症例では測定した 18 例中 11 例に低下が認められたが全体的には有意な差は認められなかった。また骨基質成分のコラーゲンの代謝産物である OH-pro は、伊藤ら⁷⁾の報告と同様に CT 製剤投与により有意の低下が認められた。

PTH については、一般的に、PTH-破骨細胞活性-血中 Ca 濃度の関係は negative feed back loop 機構をもって作動すると考えられている。したがって ROD 症例での CT 製剤投与はこの機構の末端に相当する破骨細胞レベルで抑制するため、骨 turn over の低下をきたすと同時に negative feedback 作用の減弱による PTH 分泌亢進をもたらすことが予想され、Cundy ら⁸⁾は無効例ほど C-PTH の上昇が著しいと報告している。今回我々の症例では、C-PTH 上昇例は 40 例中 17 例に認めたに過ぎず全体としては有意な差は認めず、むしろ高値例においては低下傾向を認め、また伊藤らの報告でも CT 製剤投与により一時期低下傾向は認めるも最終的には有意の差はなかったとしている。このことは、CT 製剤による破骨細胞活性に抑制がかかっている当初は分泌亢進した C-PTH により骨芽細胞活性のみ刺激されるが、長期におよんだ場合最終的に再び破骨細胞活性も亢進させ結果的には、より促進された状態の high turn

over state に至り C-PTH 上昇が抑えられるものと考えられ、また岩本ら⁹⁾は線維性骨炎に対し CT 製剤を使用し増悪をみたと報告し、この問題点を指摘している。一方、C-PTH 値が投与前高値を示していた症例において低下傾向が見られた点は、CT 製剤が直接的にあるいは川島ら¹⁰⁾が述べるごとく vitamin D 活性を介して PTH 分泌を抑制することも考えられるが、この点については文献の根拠がなく今後の課題であると考ええる。

文献

- 1) Heynen G, Kanis JA, Earnshaw M, Russell RGG, Woods CG : Plasma immunoreactive calcitonin and bone disease in patients on haemodialysis. Dialysis transplantation nephrology. Proc EDTA 18 : 403-408, 1976
- 2) 林 泰史, 山本吉藏 : DIP 法. 骨ミネラルと骨粗鬆症 (森田陸司編), p 43-47, メディカルレビュー社, 大阪, 1989
- 3) Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AGF, Henze KG : Evidence for calcitonine : A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology 70 : 638-649, 1962
- 4) 井上聖士, 藤田嘉一, 下村林平, 森頼太郎, 稲垣王子, 宮本 孝, 土居 真, 佐藤良一, 申 曾洙 : 慢性血液透析患者の異所性石灰沈着に対するカルシトニンの治療効果. 透析会誌 14 : 15-20, 1981
- 5) 森井浩世, 岡本輝夫, 西沢良記, 揖場和子, 森口英世, 大西康夫, 井上 隆, 松下義樹, 聴濤貴一郎, 井上喬之 : カルシトニンによる腎性骨ジストロフィーの治療. Prog Med 2 : 33-40, 1982
- 6) Deftos LJ, Parthemore JG, Price PA : Changes of plasma bone GLA protein during treatment of bone disease. Clacif Tissue Int 34 : 121-124, 1982
- 7) 伊藤三喜雄, 澤西謙次, 松島宗弘, 曾和信正, 滝 吉郎, 森本泰介, 野田春夫, 安田和弘, 広瀬由紀, 石川英二, 奥村秀雄, 久也益治, 岡村康彦, 谷 雅彦, 相馬隆臣, 上松貞彦 : 長期血液透析患者の腎性骨異常栄養症に対するエルシトニンの効果 (第 1 報) —血中 free-hydroxyproline の変動について—. 透析会誌 21 : 309-315, 1988
- 8) Cundy T, Kanls JA, Heynen G, Paton S, Earnshaw M, Woods CG : Deterioration of renal bone disease in patients treated with salmon calcitonin. Clin Endocrinol 16 : 29-37, 1982
- 9) 岩元則幸, 小野利彦, 山崎 悟, 福田豊史, 近藤宗寛, 山本則之, 日野 恵, 山本逸雄 : 腎性骨異常

- 症の臨床的分類の試み 透析会誌21：369-374, 1988
- 10) Kawashima H, Kurokawa K : Unique hormonal regulation of Vitamin D metabolism in the mammalian kidney. Mineral Electrolyte Metab 9 : 227-235, 1987