難治性二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-oxacalcitriol の臨床的有用性

宮 高 和 彦 大 貫 雅 弘 大 山 信 雄* 本 宮 善 恢*
済生会中和病院内科 翠悠会本宮医院*

key words: 二次性副甲状腺機能亢進症, 22-oxacalcitriol, 副甲状腺ホルモン, 血液透析

〈要旨〉

22-oxacalcitriol (OCT) は活性型ビタミン D₃ (Vit D₃) の誘導体であり, calcitriol と比べ血清 Ca 上昇作用が弱いことが報告されている. 今回我々は二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) を合併し Vit D₃ 経口パルス療法で治療困難であった患者 10 例を含む維持透析患者 14 例を対象に OCT 週 3 回 26 週間静脈内投与を行い, その有用性を検討した. intact-PTH は投与前 1553±626 pg/ml から 26 週後では 1063±608 pg/ml に, ALP 値も 769±536 IU/l から 501±498 IU/l にいずれも有意 (p<0.01) に減少した. 投与開始時に比較し intact-PTH が 50%以上減少した著明改善例は 5 例 (35.7%) に, 30%以上 50%未満減少した中等度改善例は 4 例 (28.6%) に認められた. 自覚症状 (掻痒感, 骨・関節痛) を有した 13 例中 7 例 (53.8%) に改善が認められた. 高 Ca 血症は全く認めず, 臨床検査値異常あるいは副作用など安全性に問題はみられなかった. OCT は Vit D₃ 経口パルス療法で治療困難な難治性 2° HPT に対し有用であることが示唆された.

Clinical efficacy of 22-oxacalcitriol against secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients

Kazuhiko Miyataka, Masahiro Ohnuki, Nobuo Ohyama*, Yoshihiro Motomiya*
Department of Internal Medicine, Saiseikai Chuwa Hospital; Suiyukai Motomiya Clinic*

A unique analogue of vitamin D₃ (Vit D₃), 22-oxacalcitriol (OCT), has a significant suppressive effect on the parathyroid gland and reduced calcemic action compared to calcitriol. An OCT trial was performed over 26 weeks in 14 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (2° HPT), of whom 10 cases were refractory for oral Vit D₃ pulse therapy to assess the usefulness of this therapy.

Excellent reduction greater than 50 % of the initial value of intact parathyroid hormone (i-PTH) was obtained in 5 cases (35.7 %) and moderate reduction from 30 to 50 % of the initial value of i-PTH in 4 cases (28.6 %). In addition, improvement of the subjective symptom (pruritus, bone and joint pain) was noted in 7 cases (53.8 %). No side effects such as hypercalcemia were found during the trial term.

Thus, this study showed a practical benefit of OCT in the treatment of 2° HPT and a potential advantage over the conventional oral Vit D₃ pulse therapy.

緒 言

Slatopolsky ら¹⁾によって報告された活性型ビタミン D₃ (Vit D₃) pulse 療法は慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) の画期的治療法として評

価されているが, わが国での経口パルス療法では高 Ca 血症のため投与ができないこともあって継続困難な症例や不応例も少なくない.

中外製薬株式会社 (東京) において開発された 22-oxacalcitriol (OCT) は動物実験において 1,25(OH)₂D₃ と同様の PTH 抑制作用を有し, かつ血清 Ca 上昇

表 関連検査結果 (OCT 投与前)

intact-PTH (pg/ml)	AL-P (IU/l)	*補正 Ca (mg/dl)	i-P (mg/dl)	S-Al (μg/l)
1706±892 (713~3970)	767±593 (246~2565)	9.5±0.9 (8.1~10.9)	6.2±1.1 (3.6~7.6)	3.81±1.7 (1.7~7.5)

* 血清 Ca 補正值 (mg/dl) = 血清 Ca 実測値 (mg/dl) - 血清 Alb 値 (g/dl) + 4.0

が少ないとされている^{2~4)}。今回我々は従来の経口パルス療法で治療困難であった 10 例を含む計 14 例の 2° HPT を合併した慢性透析患者を対象に OCT の臨床試験を実施し、臨床的有用性を検討した。なお本試験は治験審査委員会の承認を受けるなど GCP に則り実施した。

I. 方 法

1. 対 象

高 Ca 血症のための Vit D₃経口パルス療法中断例 2 例および Vit D₃経口パルス無効例 8 例を含む 2° HPT を合併した維持透析患者 14 例を対象とした。Vit D₃経口パルス無効例 8 例中 1 例は PTX 後 2° HPT 再発例であった。なお経口パルス療法の用量は alfacalcidol または calcitriol で週平均投与量 5.4±1.7 μg であり、男性 4 例、女性 10 例、平均年齢は 52 歳、平均透析期間は 145±59 か月で、基礎疾患は、慢性糸球体腎炎 13 例、嚢胞腎 1 例であった。

なお、臨床的にアルミニウム骨症の疑いの強い症例、慢性肝疾患合併例は除外した。治験の実施に先立ち定められた内容を患者または代理人に対し説明し、治験への参加について自由意思による書面での同意を得た。

2. 投与方法

透析患者における本剤の使用に関しては第 2 相臨床試験において至適初期投与量は 10 μg/HD と評価されている^{5~7)}。本剤投与に先立って活性型 Vit D₃剤の投与を 4 週間以上休薬し、血清補正 Ca 値を 11.0 mg/dl 未満、血清 P 値を 7.0 mg/dl 未満にコントロールした後、OCT 投与を一回量 10 μg/A より開始し、15~17.5 μg の維持量にて合計 26 週間、毎透析終了直前に静脈回路側より注入した。

3. 測定項目

投与前から 26 週目まで 4 週ごとに intact-PTH 値は IRMA 法 (アレグロ intact PTH キット) で、血清アルミニウム (Al) 値は原子吸光法で測定し、総 AL-P 活性および血清 Ca および無機リン (i-P) 値は日立自動分析装置で測定した。

4. 自覚症状

アンケート調査とベッドサイド問診により瘙痒感はいずれの「かゆみの重症度基準」⁸⁾に準じ、5 段階 (なし・軽微・軽度・中等度・激烈) で 2° HPT に伴う骨痛・関節痛は 4 段階 (なし・軽度・中等度・高度) で判定した。

5. 併用療法

他の Vit D₃製剤は併用せず、透析液のカルシウム濃度は経口パルス療法時と同じ 2.5 mEq/l で投与期間中その濃度を変更しないこととした。また、血清 Ca 値は 11.0 mg/dl 未満、血清 i-P は 8.0 mg/dl 未満になるように制酸剤、カルシウム製剤を投与した。期間中 intact-PTH 値が 200 pg/dl 以下に低下した場合および、血清補正 Ca 値 11.5 mg/dl を越えた場合は OCT 投与を一時中止することとした。

6. 統計学的解析

成績はすべて mean±SD で表示し、統計学的検討には Wilcoxon 順位検定を用い、p<0.05 を有意とし、多重性については SIDAK の補正を行い評価した。

II. 結 果

1. 治療前臨床的背景

対象症例の OCT 投与 2 週前の検査所見を表に示した。intact-PTH 値は 713~3970 pg/ml (1706±892 pg/ml) で全例 parathyroidectomy (PTX) の適応基準値⁹⁾の一つとされる 500 pg/ml 以上であった。総 AL-P 活性は 246~2565 IU/l (767±593 IU/l) と高値を示した。血清補正 Ca 値は 8.1~10.9 mg/dl (9.5±0.9 mg/dl)、血清 i-P 値は 3.6~7.6 mg/dl (6.2±1.1 mg/dl) であった。なお、血清 Al 値は全例で 10 μg/l 以下であった。

2. OCT 投与量

OCT 投与は毎透析時 10 μg/回で開始し 3 週目に 12.5 μg/回、5 週目に 15 μg/回と漸増した。4 例では 15 μg/回を維持量としたが、8 例では 14 週目に 17.5 μg/回に増量し、他の 2 例では intact-PTH 値 200 pg/dl 以下の低下が得られたので 20 週目に OCT 投与を中止した。

3. intact-PTH 値 (図 1)

OCT 投与より投与開始時 (1553±626 pg/ml) に比較して intact-PTH 値は 4 週後 (1183±656 pg/ml) 有意な下降がみられ (p<0.01)、26 週目では 1063±608 pg/ml とさらに低下した (p<0.01)。14 例中 3 例では 6~10 日目から 500 pg/ml 以下で維持された。

図 1 intact-PTH 値の推移

図 4 自覚症状改善度

図 2 総 AL-P 活性値の推移

図 3 血清補正 Ca, 血清 i-P 値の推移

4. 総 AL-P 活性 (図 2)

総 AL-P 活性は投与前 769 ± 536 IU/l は、投与とともに徐々に下降し始め投与 20 週で 582 ± 636 IU/l ($p < 0.05$), 26 週後には 501 ± 498 IU/l ($p < 0.01$) と有意に低下した。また 7 例で正常上限値 270 IU/l 以下の低下が認められた。

5. Ca, i-P 値 (図 3)

投与前血清補正 Ca 値 9.36 ± 0.82 mg/dl は 8 週目で 9.82 ± 0.70 mg/dl と軽度上昇したが、全例 12 週目

図 5 各症例の intact-PTH 値の推移

9.78 ± 0.57 mg/dl, 26 週目 9.67 ± 0.83 mg/dl と正常範囲内で推移し高 Ca 血症を呈した症例はなかった。また血清 i-P 値にも投与前に比べ有意な変動はみられなかった。

6. 自覚症状 (図 4)

2° HPT に関連した自覚症状として痒疹感、骨・関節痛を調査した。痒疹感では 7 例中 3 例に改善がみられ、骨・関節痛では 10 例中 7 例に改善をみたが、いずれの症状も intact-PTH 値の低下と関係はみられなかった。

7. intact-PTH 値の改善度による有効性 (図 5)

PTH の低下率 50%以上の著明改善は 14 例中 5 例 (35.7%), 30%以上低下した中等度改善例は 14 例中 4 例 (28.6%), 10%以上低下した軽度改善例は 2 例

図 6 著効例 (Y.K., 53 歳, 男性)

(14.3%) にみられた。なお、無効例は 3 例 (21.4%) であった。著明改善した 5 例の内訳は、パルス中断例 2 例・パルス予定例 3 例で、うち 2 例は intact-PTH 200 pg/ml 以下に低下した。また OCT 投与終了 2 週間後には 14 例中 12 例に intact-PTH 値の再上昇を認めた。

8. 副作用・臨床検査値異常変動

OCT の副作用に痒痒感があるが、今回投与した症例において痒痒感を伴ったり、増悪した例はなかった。また OCT 投与により intact-PTH 値は 150 pg/ml 以下に低下し、骨回転低下防止のため 2 例で一時休薬したが、高 Ca 血症など臨床検査値異常や自覚症状で投与を中止した例はなかった。

9. 症例呈示

1) 著効例 (図 6)

63 歳、透析歴 151 か月の男性で経口パルス無効例である。OCT を 10 μg より開始した。12.5 μg に増量してから急激に intact-PTH は低下し、総 AL-P 値は徐々に減少した。血清補正 Ca 値の軽度上昇がみられたが正常範囲内で推移し、血清 i-P 値の変化はみられなかった。自覚症状 (痒痒感) には著変はなかった。

2) 再燃例

OCT 投与量 17.5 μg/回で維持した 8 例中 3 例でそれぞれ intact-PTH 値の再上昇を認めた。経口パルス無効例 2 例と PTX 後 2° HPT 再発例であった。

III. 考 察

慢性腎不全に伴う 2° HPT に対する Vit D₃パルス療法は欧米においては高い有効性が確認されている^{1,10)}が、わが国の経口パルス療法においては中断例や無効例が 44%¹¹⁾~52%¹²⁾と報告され、秋澤ら¹³⁾は高 Ca 血症を伴うことなく安全性に問題なく経口パルス療法

を施行できた例は 44%にすぎなかったと報告している。その主な理由は高 Ca 血症併発もしくは i-P コントロール不良のため充分量の活性型 Vit D₃を投与できないことにある。一方従来から Vit D₃の多様な生物活性は広く認識され、そのアナログの開発が活発に進められていた¹⁴⁾。その一つ OCT は新規に合成された活性型 Vit D₃の誘導体で 1,25(OH)₂D₃の 22 位の炭素原子を酸素原子に置換した化学構造²⁾を有し、calcitriol の持つ諸生理学的作用は保持されているにもかかわらず¹⁵⁾、血清 Ca の上昇作用が軽度であるという特徴をもつ^{2,5,16~18)}。In vivo でも、腎不全モデルで血清 Ca の上昇なしに PTH が抑制されたことが確認され臨床応用が期待されていたが、黒川ら⁵⁾により臨床的有用性が明らかとなった。

今回の検討では intact-PTH が 30%以上低下した著明および中等度改善は 14 例中 9 例 (64.7%) であったが Vit D₃経口パルス無効例 10 例中 5 例に中等度以上の改善を認めたことは意義深い。

さらに、高 Ca 血症のためパルス療法の中断を余儀なくされた 2 症例も含め、すべて血清 Ca 値は正常範囲内で推移し OCT を中断することなく継続投与することができた。

OCT 投与の血清 Ca 上昇作用が軽度である原因として、calcitriol と比べて OCT の血中消失速度が健常人で約 100 分と極めて速い点と、カルシウム結合蛋白の発現の相違により小腸からのカルシウム吸収の第 2 相が欠如している点とが想定されている^{18,19)}。さらに骨からのカルシウム動員作用が calcitriol より非常に弱いとされることも関与していると考えられる^{16,20)}。

また、Vit D₃は消化管からのカルシウムとリンの吸収促進作用を合わせ持つため、副作用として高 P 血症が懸念されたが、血清 i-P 値においても有意な変化はみられなかった。

自覚症状では、痒痒感や骨・関節痛の改善は 13 例中 7 例 (53.8%) に認められたが、intact-PTH 改善度や血清補正 Ca 値との間に明確な関係はみられなかった。このことは骨・関節痛の改善に OCT の PTH 分泌抑制作用だけでなく、他の機序として骨への直接作用を示唆している可能性も否定できない。今後 X-P 所見・骨密度、エコー所見および他の骨マーカーなどの結果についても報告する予定である。

結 語

1) 難治性 2° HPT を有する維持透析患者 14 例に対し、ビタミン誘導体である OCT 静注療法を行い、そ

の有用性について検討した。

2) OCT 26 週間連続投与の結果, 総 AL-P 活性および intact-PTH 値はいずれも有意に低下し, また PTH 低下率 50% 以上の著効例は 14 例中 5 例 (35.7%) に, 30% 以上の有効例は 14 例中 4 例 (28.6%) にみられた。

3) 自覚症状 (掻痒感, 骨・関節痛) の改善は 13 例中 7 例 (53.8%) に認められた。

4) OCT 投与により臨床検査値異常や明らかな副作用はみられなかった。

5) 以上より, Vit D₃ 経口パルス療法にて効果不十分な難治性 2° HPT 合併例において, OCT 静注療法の有用性が確認された。

なお本論文の要旨は, 第 42 回日本透析医学会総会にて発表した。

文献

- 1) Slatopolsky E, 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
- 2) Abe J, Morikawa M, Miyamoto K, Kaiho S, Fukushima M, Miyaura C, Abe E, Suda T, Nishii Y : Synthetic analogues of vitamin D₃ with an oxygen atom in the side chain skeleton. *FEBS Lett* 226 : 58-62, 1987
- 3) Takahashi F, Furuichi T, Yorozu K, Aso Y, Kubodera N, Slatopolsky E : Effect of intravenous 22-oxa-calcitriol and calcitriol on secondary hyperparathyroidism in dogs with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 5 : 890, 1994
- 4) Endo K, Hirata M, Ohkawa H, Kumaki K, Kubodera N, Slatopolsky E : 22-oxa-calcitriol, a noncalcemic analog of 1,25(OH)₂D₃, is effective in suppressing secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 4 : 719, 1993
- 5) 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 尾形悦郎, Slatopolsky E : 二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-oxacalcitriol (OCT) の効果. *透析会誌* 28 (Suppl 1) : 690, 1995
- 6) Kurokawa K, Akizawa T, Suzuki M, Akiba T, Ogata E, Slatopolsky E : Effect of 22-oxa-calcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients : Result of a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl 3) : 121-124, 1996
- 7) 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 西澤良記, 大橋靖雄, 尾形悦郎, Slatopolsky E : 二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) に対する 22-oxacalcitriol (OCT) の効果—プラセボ (P) を対照とした 4 用量間二重盲検多施設共同試験. *日腎会誌* 38 (Suppl) : 33, 1996
- 8) 白取 昭 : Mequitazine (LM-209) による掻痒性皮膚疾患の治療効果. *西日本皮膚科* 45 : 470, 1983
- 9) 秋澤忠男, 黒川 清, 富永芳博, 秋葉 隆, 塚本雄介 : 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究. *腎不全医療研究事業研究報告書* : 57-62, 1994
- 10) Silver J, Russell J, Sherwood LM : Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 4270-4273, 1985
- 11) 塚本雄介, 野村幸範, 富樫和美, 丸茂文昭 : 経口的 1,25(OH)₂D₃, パルス療法長期施行例の検討. *腎と骨代謝* 3 : 35-40, 1990
- 12) 木下靖子, 高橋 進, 矢内 充 : 二次性副甲状腺機能亢進症に対する活性型ビタミン D 大量間欠療法におけるメチルグアニジンの動態に関する研究. *日腎誌* 34 : 163-169, 1992
- 13) 秋澤忠男, 根本 孝 : 2 次性副甲状腺機能亢進症治療薬としてのビタミン D 誘導体. *Kidney Metab Bone Dis* 9 : 33-40, 1996
- 14) 森井浩世, 越川昭三, 三村信英, 小椋陽介, 鈴木正司, 黒川 清, 川口良人, 西沢良記, 井上聖士, 鈴木好夫, 前田憲志, 藤見 惺 : 血液透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する ST-630 (falecalcitriol) の至適投与量の検討—後期第 II 相臨床試験—. *透析会誌* 30 : 895-910, 1997
- 15) 秋葉 隆 : 新しいビタミン D アナログによるパルス療法 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Metab Bone Dis* 8 : 177-182, 1995
- 16) 久保寺 登, 横山貞明, 西井易穂 : 1 α ,25(OH)₂-22-oxaD₃ (OCT). *臨牀透析* 10 : 661-669, 1994
- 17) 西井易穂, Slatopolsky E, 小林 正 : 二次性副甲状腺機能亢進症治療剤として期待される新規ビタミン D 誘導体 22-oxa-calcitriol. *腎と骨代謝* 4 : 7-16, 1991
- 18) Brown AJ, Finch J, Grief M, Ritter C, Kubodera N, Nishii Y, Slatopolsky E : The mechanism for the disparate action of calcitriol and 22-oxacalcitriol in the intestine. *Endocrinology* 133 : 1158-1164, 1993
- 19) 岡野登志夫, 津川尚子 : ビタミン D 誘導体の作用発現に及ぼす要因—VDR と DPB の結合性ならびに代謝. *腎と骨代謝* 9 : 15-24, 1996
- 20) Nishii Y, Abe J, Sato K, Kobayashi T, Okano T, Tsugawa N, Slatopolsky E, Brown AJ, Dusso A, Raisz LG : Characteristic of two novel vitamin D₃ analogues ; 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ [OCT] and 2 β -(3-hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ [ED-71]. *Proceedings of 8 th workshop on vitamin D*. 289-297, Paris, France, 1991