血液透析患者におけるマキサカルシトール, 静注カルシトリオール¹の二次性副甲状腺機能亢進症に対する効果比較

安藤 亮一^{*1} 吉川 桃乃^{*1} 山下 裕美^{*1} 土肥 まゆみ^{*1}
千田 佳子^{*1} 井田 隆^{*1} 石田 雄二^{*2} 秋 葉 隆^{*3}
中野総合病院内科^{*1} 境南クリニック^{*2}
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化部門^{*3}

key words: マキサカルシトール, カルシトリオール, ビタミン D 静注製剤, 二次性副甲状腺機能亢進症, whole PTH

〈要旨〉

活性型ビタミン D 静注製剤である、マキサカルシトールとカルシトリオール¹の透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する効果を比較検討した。また、新たに開発された 1-84 副甲状腺ホルモン (PTH) のみを測定する whole PTH の測定を行い、whole PTH および C 端の不活性フラグメント 7-84 PTH への効果についても比較検討した。対象は年齢、透析歴、PTH をマッチングさせた、各群 10 例の二次性副甲状腺機能亢進症を有する透析患者である。PTH の値に応じて、マキサカルシトール 5 あるいは 10 μg を週 3 回各透析後に (マキサカルシトール群)、また、カルシトリオールを 0.5 あるいは 1.0 μg を週 3 回 (カルシトリオール群) より開始し、intact PTH, whole PTH, 7-84 PTH, 骨型アルカリフォスファターゼ (BAP), インタクトオステオカルシン (iOC), I 型プロコラーゲン N プロペプチド (PINP), 補正カルシウム (Ca), リン (P) に及ぼす影響について、24 週間にわたり前向きに比較検討した。

両群ともに、4 週後に whole PTH の有意な低下が認められた。カルシトリオール群では、8 週~12 週において PTH の低下が少ない傾向であったが、薬剤の増量により、16 週以後、マキサカルシトール群と同様に低下した。Intact PTH, 7-84 PTH は、whole PTH と同様の経過を示した。BAP, iOC, PINP も同様の傾向を示したが、カルシトリオール群では有意な低下ではなかった。また、補正 Ca は両群ともに増加、P は変動が大きい有意な変化を認めなかった。これらの検査値は 24 週後において、両群間に有意な差を認めなかった。薬剤の投与量を調節した結果、24 週後の投与量の比は約 7:1 であった。以上より、マキサカルシトールとカルシトリオールは投与量を調節すれば、ほぼ同等の二次性副甲状腺機能亢進症に対する効果が得られ、その効力比はマキサカルシトールを 1 とするとカルシトリオールで約 7 に相当すると考えられた。

Prospective comparison of the effects of maxacalcitol and of intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients

Ryoichi Ando^{*1}, Momono Yoshikawa^{*1}, Yumi Yamashita^{*1}, Mayumi Doi^{*1}, Yoshiko Chida^{*1}, Takashi Ida^{*1}, Yuji Ishida^{*2}, Takashi Akiba^{*3}

Department of Medicine, Nakano General Hospital^{*1}; Kyonan Clinic^{*2}; Division of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Woman's Medical University^{*3}

To compare the effect of maxacalcitol and of intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism, we conducted a 24-week prospective study for 20 chronic hemodialysis patients. Five or ten μg of maxacalcitol (5 μg for patients with intact parathyroid hormone (PTH) less than 500 pg/mL and 10 μg for those with intact PTH higher than 500 pg/mL) was administered intravenously to 10 patients, and 0.5 or 1.0 μg of calcitriol (0.5 μg for patients with intact PTH less than 500 pg/mL and 1.0 μg for those with intact PTH higher than 500 pg/

安藤 亮一 中野総合病院内科 〒164-8607 東京都中野区中央 4-59-16

Ryoichi Ando Tel: 03-3382-1231 Fax: 03-3382-1588

〔受付: 平成 14 年 10 月 28 日, 受理: 平成 14 年 12 月 17 日〕

mL) was administered intravenously to 10 patients, at the end of every hemodialysis session. Dosage was changed according to PTH and serum calcium. We compared whole PTH, a new immunoradiometric assay exclusively for biologically active PTH (1-84), carboxy-terminal fragment (7-84) of PTH, intact PTH, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), intact osteocalcin (iOC), amino-terminal propeptide of type I procollagen (PINP), serum calcium adjusted for albumin (Ca) and phosphorus (P).

Both maxacalcitol and calcitriol suppressed whole PTH 4 weeks after the start of administration. Calcitriol had less suppressing effect on whole PTH from 8 to 12 weeks of the study. From 16 to 24 weeks of the study, maxacalcitol and calcitriol showed almost equal whole PTH-suppressing effects. Intact PTH, 7-84 PTH, BAP, iOC and PINP showed almost similar changes as in whole PTH. However, the changes in BAP, iOC and PINP in patients treated with calcitriol were comparable. Ca increased and P showed no significant change. At the end of the study, there was no significant difference in these parameters between maxacalcitol and calcitriol. The effect of maxacalcitol was found to be 7 times higher than that of calcitriol.

In conclusion, maxacalcitol and calcitriol had almost equal effects on PTH, calcium and phosphorus, if dosages of these drugs are adjusted. The efficacy ratio of maxacalcitol to calcitriol was considered about 1 : 7.

緒 言

二次性副甲状腺機能亢進症は、透析患者の主要な合併症のひとつである。活性型ビタミン D は直接副甲状腺における prepro-PTH メッセンジャー RNA 産生抑制作用、副甲状腺細胞増殖抑制作用、ビタミン D 受容体増加作用、血清 Ca 増加作用などの機序を介して PTH の産生、分泌を抑制する作用を有し、本症の治療上で重要な役割を果たす^{1,2)}。

透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として、種々のビタミン D およびそのアナログが使用されているが、わが国では、従来よりもっぱら経口剤治療がなされてきた。2000 年、わが国初めてのビタミン D アナログの注射剤であるマキサカルシトールが発売され、さらに 2001 年、静注カルシトリオールが 2 番目の活性型ビタミン D 静注製剤として発売された。これらの 2 種類の活性型ビタミン D 静注製剤はいずれも、強力な PTH 抑制作用を有し、高度の二次性副甲状腺機能亢進症が治療対象と考えられる。特に、マキサカルシトールは動物実験においては、カルシトリオールよりも血清カルシウムおよびリン上昇作用が少なく、同等の PTH 抑制作用があるとされるが、ヒトにおける両剤の比較に関する検討はほとんどされていない^{3,4)}。本研究では、二次性副甲状腺機能亢進症の程度、年齢、透析歴をマッチングさせた 2 群の血液透析患者で両剤の PTH をはじめとした種々の骨代謝マーカーに対する効果の比較検討を行った。また、副甲状腺機能への効果を検討する上で、現在広く PTH の測定に用いられている intact PTH は本来の PTH である 1-84 PTH 以外にその作用に拮抗する C 端フラグメントである 7-84 PTH も一緒に測り込んでいることが

判明し、新たに開発された 1-84 PTH のみを測定する whole PTH の測定も行い、whole PTH, 7-84 PTH への効果についても比較検討した^{5,6)}。

I. 対象と方法

対象は intact PTH 250 pg/mL 以上を呈する外来血液透析患者 20 例で、年齢、透析歴、PTH 値が同等になるように、10 例ずつマキサカルシトール投与群 (以下、マキサカルシトール群) と静注カルシトリオール投与群 (以下、カルシトリオール群) に割り当てた。年齢はマキサカルシトール群 54.5 ± 13.4 (平均 $\pm$ 標準偏差) (17~70) 歳、カルシトリオール群 53.4 ± 15.0 (26~71) 歳、透析歴はマキサカルシトール群 10.8 ± 7.0 (2.9~20.4) 年、カルシトリオール群 12.1 ± 6.7 (3.6~25.9) 年でいずれも両群間に有意差を認めなかった (表)。

前治療はマキサカルシトール群では 10 例中 6 例でビタミン D 治療がなされており、うち 2 例でカルシトリオールの経口パルス療法が行われていた。カルシトリオール群では 10 例中 3 例でビタミン D 治療が行われ、うち 2 例でカルシトリオールの経口パルス療法が行われていた。P 吸着薬は全例で処方され、マキサカルシトール群では 10 例中 9 例で沈降炭酸カルシウムが、1 例で酢酸カルシウムが投与され、カルシトリオール群では 10 例中 8 例で沈降炭酸カルシウムが、酢酸カルシウム、ペリシットが各 1 例で投与されていた。沈降炭酸カルシウムの投与量は、マキサカルシトール群で平均 2.8 ± 0.8 g/日、カルシトリオール群で平均 3.1 ± 0.8 g/日であった。副甲状腺のサイズはマキサカルシトール群およびカルシトリオール群いずれも 7 例において超音波で計測され、最大径はマキサカルシトール

表 対象症例の背景

症例	年齢	性別	透析歴 (年)	原疾患	ビタミン D 前治療	炭酸 Ca (g/day)	副甲状腺腫 最大径, mm
マキサカルシトール群							
1	70	女	3.8	腎硬化症		1.5	17
2	48	女	20.4	CGN	0.25	2	14
3	17	男	2.9	CGN	OP 2.5/w	3	0
4	54	男	14.7	CGN	0.5	4.5	12
5	52	女	19.6	CGN		3	17
6	55	男	18.4	CGN		3	11
7	70	男	6.6	CGN	0.25	酢酸 Ca 2.9	11
8	50	男	16.8	CGN		3	測定せず
9	62	男	7.0	CGN	0.25	2	測定せず
10	54	男	10.5	CGN		3	測定せず
mean	53.4		12.1			2.8	11.7
sd	15.0		6.7			0.8	5.8
カルシトリオール群							
11	58	女	15.0	PCKD		3.5	9
12	70	女	6.4	CGN		1.5	23
13	71	男	7.8	CGN		4.5	測定せず
14	51	女	25.9	CGN	OP 3.0/w	3	6
15	62	男	13.6	腎硬化症	OP 4.0/w	3	測定せず
16	26	男	3.6	DM		酢酸 Ca 2.9	7
17	57	男	16.7	CGN		3	11
18	41	男	4.9	CGN		3	13
19	50	女	9.1	DM		ペリシット 4	測定せず
20	59	男	4.9	腎硬化症	0.25	3	4
mean	54.5		10.8			3.1	10.4
sd	13.4		7.0			0.8	6.3

ビタミン D 前治療：無印の数字は 1α -水酸化ビタミン D の一日当たりの投与量，
OP は経口パルス療法で数字は週当たりの経口カルシトリオール量

群で 11.7 ± 5.8 mm, カルシトリオール群で 10.4 ± 6.3 mm で、両群間に差を認めなかった。

マキサカルシトールは PTH 500 pg/mL 以上で $10 \mu\text{g} \times 3/\text{週}$ より、PTH 500 pg/mL 未満では $5 \mu\text{g} \times 3/\text{週}$ より開始し、 $2.5 \sim 20 \mu\text{g} \times 1 \sim 3/\text{週}$ の範囲で調節した。また、カルシトリオールは PTH 500 pg/mL 以上は $1.0 \mu\text{g} \times 3/\text{週}$ より PTH 500 pg/mL 未満では $0.5 \mu\text{g} \times 3/\text{週}$ より開始し、 $0.5 \sim 1.5 \mu\text{g} \times 1 \sim 3$ 週の範囲で調節した。いずれも、血清補正 Ca が 11.0 mg/dL 以上のときは減量し、 11.5 mg/dL 以上では中止し、 11.0 mg/dL 以下にて再開した。また、PTH の低下が不十分な場合、適宜増量した。

経過中、whole PTH, intact PTH, 骨型アルカリフォスファターゼ (BAP), intact オステオカルシン (iOC), I 型プロコラーゲン N プロペプチド (PINP) を 4 週毎に、血清補正 Ca, P を 2 週毎に測定した。Whole PTH は 1-6 PTH, 39-84 PTH に対する抗体を用いた IRMA 法 (Scantibodies 社) にて測定した^{5,6)}。Intact PTH は IRMA 法にて、BAP は EIA 法にて、iOC は EIA 法にて、PINP は RIA 法にて測定し

た。7-84 PTH は、intact PTH から whole PTH をひいて計算した。

マキサカルシトール群の 1 例が心不全により 16 週で脱落し、カルシトリオール群の 1 例が転居により 12 週で脱落した。

透析は 1 回あたり 4 時間を週 3 回で行われ、透析液は Ca 濃度 3.0 mEq/L を使用した。

測定結果は平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。検定には、対応のある、あるいは、対応のない t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

1. PTH の経過 (図 1, 2)

Whole PTH はマキサカルシトール群では投与前平均 $289.8 \pm 49.7 \text{ pg/mL}$ より、4 週目で $198.4 \pm 31.9 \text{ pg/mL}$ へと有意に低下した ($p < 0.05$)。その後も一部の症例を除いて 200 pg/mL 前後で経過し、24 週では $103.3 \pm 16.1 \text{ pg/mL}$ と有意な低下を示した ($p < 0.01$)。16 週で上昇したが、これは一例で高 Ca 血症の

図 1 whole PTH (1-84 PTH) (左), intact PTH (1-84 PTH + 7-84 PTH) (右) の経過 (*p<0.05, **p<0.01 vs. 0 週)

図 2 7-84 PTH (左), CAP(1-84 PTH)/CIP(7-84 PTH) 比 (右) の経過 (*p<0.05, **p<0.01 vs. 0 週)

ために、一時マキシカルシトールを中断した結果、whole PTH が 928 pg/mL まで上昇したためである。同例はマキシカルシトールの再開にて 20 週には 72.6 pg/mL まで低下した。カルシトリオール群では、投与前平均 293.0 ± 38.6 pg/mL より、4 週後 236.2 ± 24.9 pg/mL と有意に低下した。8 から 12 週ではマキシカルシトール群より高値傾向を示したが、増量により 16 週以降同程度に低下し、24 週後では、 146.0 ± 24.5 pg/mL と有意な低下を示した ($p<0.01$)。マキシカルシトール群、カルシトリオール群いずれの時期においても 2 群間に有意差を認めなかった。

Intact PTH も whole PTH とほぼ同様の経過を示し、マキシカルシトール群では投与前平均 457.7 ± 60.3 pg/mL より、4 週目で 309.3 ± 40.7 pg/mL へと有意に低下した ($p<0.05$)。16 週では上昇傾向であったが、24 週では 182.5 ± 28.0 pg/mL と有意な低下を示した ($p<0.01$)。Whole PTH と同様に一例は 16 週で 1,554 pg/mL まで上昇したが、20 週には 143 pg/mL へ低下した。カルシトリオール群では、投与前平均 491.6 ± 69.4 pg/mL より、4 週後 413.8 ± 48.0 pg/mL と有意に低下し ($p<0.05$)、8~12 週では低下の程度がマキシカルシトール群に比して少なく、16 週以降同程度に低下し、24 週後では、 249.4 ± 35.9 pg/mL と有意

な低下を示した ($p<0.01$)。マキシカルシトール群、カルシトリオール群の間では、8 週目でマキシカルシトール群で 287.6 ± 52.4 pg/mL、カルシトリオール群で 470.9 ± 68.8 pg/mL とマキシカルシトール群でカルシトリオール群より有意な低値 ($p<0.05$) を示した以外、いずれの時期においても 2 群間に有意差を認めなかった。

7-84 PTH、および CAP (1-84 PTH)/CIP (7-84 PTH) 比の経過を図 2 に示す。7-84 PTH はマキシカルシトール群では、前値 186.3 ± 20.3 pg/mL より、4 週 121.7 ± 13.9 pg/mL ($p<0.01$)、20 週 80.3 ± 10.9 pg/mL ($p<0.05$)、24 週 89.2 ± 15.0 pg/mL ($p<0.01$) へと有意な低下を認めた。カルシトリオール群では、前値 198.6 pg/mL より、20 週 113.2 ± 14.1 pg/mL ($p<0.05$)、24 週 100.6 ± 11.1 pg/mL ($p<0.05$) へと有意な低下を認めた。いずれの時期においても 2 群間には有意な差を認めなかった。CAP(1-84 PTH)/CIP(7-84 PTH) 比は、マキシカルシトール群では、前値 1.40 ± 0.14 より、24 週 1.14 ± 0.08 ($p<0.05$) へ、カルシトリオール群では、前値 1.59 ± 0.16 より、4 週 1.43 ± 0.12 ($p<0.05$) へと有意な低下を認めたが、その低下はわずかであり、他の時期では有意な変動を認めなかった。いずれの時期においても 2 群間には有意

図3 BAP(左), iOC(中央), PINP(右)の経過(* $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. 0週) 図4 補正Ca(左), P(右)の経過(* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs. 0週)

な差を認めなかった。

以上をまとめると、マキサカルシトール群では、whole PTH, intact PTH, 7-84 PTH は全例で低下し、24週における低下率は各々、平均で $60.4 \pm 7.9\%$, $58.1 \pm 7.4\%$, $51.5 \pm 7.5\%$ であった。カルシトリオール群では、whole PTH, intact PTH, 7-84 PTH の低下不良例が一時期認められたが、最終的には24週で各々 $45.1 \pm 9.2\%$, $45.4 \pm 8.0\%$, $42.2 \pm 6.6\%$ の低下を認め、低下率においても両群間で差を認めなかった。

2. BAP, iOC, PINP の経過 (図3)

BAP は、マキサカルシトール群では前値 34.2 ± 6.8 U/L で、16週まで経過とともに低下傾向を認めたが有意ではなく、20週 24.8 ± 4.1 U/L ($p<0.05$), 24週 23.6 ± 4.0 U/L ($p<0.05$) と有意な低下を認めた。カルシトリオール群では、前値 32.1 ± 4.9 U/L で、8週以降低下傾向を示したが、有意ではなかった。

iOC は、マキサカルシトール群では前値 65.5 ± 13.9 ng/mL で、8週 50.5 ± 9.2 ng/mL ($p<0.05$) と有意に低下し、以後も24週 35.1 ± 9.8 ng/mL ($p<0.01$) まで有意な低下が継続した。カルシトリオール群では、前値 57.9 ± 11.9 U/L で、16週以降低下傾向を示したが、有意ではなかった。

PINP は、マキサカルシトール群では前値 $167.4 \pm$

$26.1 \mu\text{g/L}$ で、20週 $125.4 \pm 34.1 \mu\text{g/L}$ ($p<0.01$), 24週 $125.8 \pm 35.4 \mu\text{g/L}$ ($p<0.01$) において有意な低下が認められた。カルシトリオール群では、前値 $161.6 \pm 37.9 \mu\text{g/L}$ で、12週以降低下傾向を示したが、有意ではなかった。

BAP, iOC, PINP のいずれも経過中、2群間に有意な差を認めなかった。

3. 補正Ca, P の経過 (図4)

補正Ca は、マキサカルシトール群で前値 9.5 ± 0.3 mg/dL より、4週 10.5 ± 0.5 mg/dL と有意に上昇し ($p<0.01$)、以後も有意な高値が続き、24週で 10.9 ± 0.3 mg/dL と有意な高値であった ($p<0.01$)。カルシトリオール群では、前値 9.9 ± 0.2 mg/dL より、8週 10.4 ± 0.3 mg/dL ($p<0.01$)、で有意に上昇し、14週以降24週 10.7 mg/dL ($p<0.05$) まで有意な高値を示した。試験期間中 11.5 mg/dL 以上の高Ca血症は、マキサカルシトール群で6例、カルシトリオール群で5例認められた。

P は、マキサカルシトール群で前値 6.2 ± 0.5 mg/dL で以後も個々の変動は大きい、6~7 mg/dL で経過し、有意な変動を認めなかった。カルシトリオール群でも前値 6.5 ± 0.4 mg/dL で、以後平均値は6~7 mg/dL で経過し、有意な変動を認めなかった。

図5 マキサカルシトールとカルシトリオールの週当たりの投与量の経過
(週当たりの投与量の経過を各症例毎に積み上げた図)

補正 Ca, P いずれも経過中 2 群間に有意な差を認めなかった。

4. 薬剤投与量の経過 (図5)

24 週まで治療を継続したマキサカルシトール群 9 例とカルシトリオール群 9 例の 1 人・1 週あたりの薬剤投与量の経過をみると、マキサカルシトール群では、投与開始時平均 $18.33 \pm 2.20 \mu\text{g}/\text{週}$ で、24 週で、 $20.83 \pm 3.00 \mu\text{g}/\text{週}$ と、わずかに増量された。一方、カルシトリオール群では、投与開始時平均 $2.0 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{週}$ で、24 週で、 $3.2 \pm 0.78 \mu\text{g}/\text{週}$ と、約 1.6 倍に増量された。

III. 考 察

マキサカルシトールはわが国初の活性型ビタミン D 静注製剤として、2000 年より市販され、二次性副甲状腺機能亢進症への高い治療効果が期待されている。その特徴は、カルシトリオールの化学構造が修飾され、血中半減期が短く、消化管における Ca の吸収が比較的少ないため、カルシトリオールに比べて血清 Ca 上昇が少なく、PTH の合成・分泌を抑制することができる点である^{3,4)}。また、マキサカルシトールは動物実験において、線維性骨炎を改善させる一方、カルシトリオールと異なり長期に投与しても低回転骨を起こさないことが報告されているが、その機序は不明である⁷⁾。線維性骨炎の改善作用はヒトにおける臨床使用でも確認されている⁸⁾。

マキサカルシトールが臨床に実際に使用され始めると、前述した動物実験でのデータとは異なり、高 Ca 血症は高頻度で認められている。12 か月の長期臨床試験

では、intact PTH の抑制率は 45.2%、 11.5 mg/dL 以上の高 Ca 血症は 24.3% にみられた⁹⁾。第 3 相多施設共同研究では、intact PTH は 40.9% 低下し、高 Ca 血症は 48.1% に認められた¹⁰⁾。また、笠井ら¹¹⁾の市販後の多施設共同試験では、intact PTH は 4 週後に 30.3%、その後 30.6~36.6% の低下で推移した。一回投与量は $7.2 \pm 2.5 \mu\text{g}$ より $3.6 \pm 3.0 \mu\text{g}$ へと減量され、比較的少量投与にもかかわらず、高 Ca 血症は 18.5% に認められている。

一方、静注カルシトリオールは、1984 年米国の Slatopolsky ら¹²⁾が、難治性の二次性副甲状腺機能亢進症に対して使用して、薬理学的高濃度のカルシトリオールが血清 Ca 濃度上昇を介さず、直接 PTH の産生、分泌を抑制することを報告して以来、欧米では、活性型ビタミン D 静注製剤のスタンダードであった。わが国では、長らくカルシトリオールの静注製剤が認可されなかったことより、カルシトリオールの経口間歇大量療法（経口パルス療法）が施行され、一定の成績をあげてきた^{13~15)}。しかし、経口パルス療法では、高い最高血中濃度を得るためには、大量のカルシトリオールを要し、高 Ca 血症をきたしやすいことや、吸収に個人差があることなどが問題であった。静注カルシトリオールは、2001 年、マキサカルシトールに続いて、わが国 2 番目の活性型ビタミン D 静注製剤として市販された。12 週間の前期第 2 相試験では、PTH の最終抑制率は 39.6%、高 Ca 血症の発現率は 22.6%¹⁶⁾、48 週間の長期投与試験では、PTH の最終抑制率は 52.8%、高 Ca 血症の発現率は 24.4%¹⁷⁾、52 週間の第 3 相試験では、PTH の最終抑制率は 35%、高 Ca 血症の発現率は 13.4% であった¹⁸⁾。

以上のような臨床試験から、わが国における標準的使用量としては、マキサカルシトールの場合、PTHの前値を基準に5~10 μg を週3回、静注カルシトリオールの場合は、1回1 μg を週2~3回とされている。

両薬剤の薬理動態に関しては、マキサカルシトール(99.4~103.8分)がカルシトリオール(10.4~10.9時間)に比べて短い半減期を有し、副甲状腺への分布もマキサカルシトールが投与2分後に速やかに分布し、3時間後には消失するのに対し、カルシトリオールは3時間後でもかなり分布しているなど違いが明らかである。また、マキサカルシトールおよびカルシトリオールの作用は核内のビタミンDレセプターを介して行われるが、マキサカルシトールのビタミンDレセプターへの親和性はカルシトリオールの1/8とされる¹⁹⁾。また、ビタミンD結合蛋白との親和性はカルシトリオールの1/580と少ない²⁰⁾。その後、マキサカルシトールはビタミンDレセプターとの結合にカルシトリオールとは異なるcoactivatorを要することが、作用の違いに関連している可能性も示されている²¹⁾。そして、両薬剤の効力比は、重松²²⁾は、ビタミンDレセプターへの親和性の比から、1:8(マキサカルシトールを1として)と推定している。

ラットの実験では、カルシトリオールの約7倍の量のマキサカルシトールを投与した場合、PTH抑制効果はマキサカルシトールの方が弱いという結果がでているが、臨床における、マキサカルシトールと静注カルシトリオールの比較の検討はほとんどなかった²³⁾。

加藤ら²⁴⁾は、PTH、年齢をマッチさせた2群の二次性副甲状腺機能亢進症例に、今回のわれわれの検討と同様な量のマキサカルシトールおよび静注カルシトリオールを投与し、8週間の経過を比較検討している。PTHの低下がみられた治療反応群に関しては、PTHの低下率に両薬剤で差を認めなかった。この報告の中で、初回投与量はマキサカルシトールに関しては5あるいは10 μg 週3回投与、静注カルシトリオールに関しては1 μg 週3回であるが、その後の投与量に関する比較はなされていない。一方、藤森ら²⁵⁾は、5あるいは10 μg 週3回投与のマキサカルシトールが2 μg 週2回投与の経口カルシトリオールパルス療法と血清CaおよびPTH抑制に関しては同等であることを報告している。経過中の投与量の比較はしていないが、そのデータを解析すると、最終的な投与量の比は約4:1と推定されるが、マキサカルシトール群で20名中5例で中止された結果、比較的低い比率になったと考えられる。

本研究では、製剤の容量と添付文書の用法・用量か

ら、マキサカルシトールと静注カルシトリオールの投与量を10:1の比率で開始した。開始当初はカルシトリオール群の方で、PTHの抑制が少なく、血清Ca上昇作用も少ない傾向が認められた。一方、マキサカルシトール群の方では、PTH抑制効果は比較的速やかに発現したものの、一部の症例で高Ca血症により一時中止を余儀なくされ、その際のリバウンドとみられるPTHの著明な上昇が認められた。PTH、血清Caを指標に両薬剤の投与量を調節した結果、24週において、両群ほぼ同程度のPTH抑制、血清Caの上昇がみられた際の両薬剤の投与量比は約7:1となっていた。この結果より、両薬剤の効力比をただちに1:7(マキサカルシトールを1として)と断定することは、種々の条件をマッチングしたとはいえ、PTHのレベルに幅のある、異なった対象での検討であり困難であるが、ひとつの目安と考えることはできると考えられた。

今回検討したwhole PTHは、従来から広く用いられてきたintact PTHが1-84 PTHのみでなく、C端の巨大フラグメントである7-84 PTHと一緒に測定していたのに対し、1-84 PTHのみを測定する系である^{5,6)}。すなわち、従来のintact PTHは透析患者のPTHを過大評価していた可能性があり、whole PTHの方が、より正確な副甲状腺機能評価方法であるとされる。さらに7-84 PTHが本来の1-84 PTHの作用を阻害することが明らかにされ、1-84 PTHと7-84 PTHの比が無形成骨症を呈する透析患者では1.0以下と7-84 PTHが相対的に増加していることが示され、腎性骨症における臨床的意義が注目された^{26,27)}。しかし、その後、この比が低回転骨と高回転骨で差がないと否定する報告もある²⁸⁾。注意しなくてはならない点はこれらの報告はいずれも、ビタミンD治療をうけていない患者が対象であることである。ビタミンD製剤を投与中の症例を含んだ長期透析患者のワンポイントの測定では、この比が1以下の症例は99例中わずかに1例のみとする報告がある²⁹⁾。

ビタミンD治療が1-84 PTH、7-84 PTHおよびその比の動態にどのような影響を及ぼすのかについては、いまだで十分検討されていない。

今回の成績では、whole PTH、intact PTHの経過はほぼ同じであり、低下率にも差を認めなかった。両者はマキサカルシトールおよびカルシトリオール投与後も含め全経過を通じて、相関係数は0.98と相関性が非常に高く、薬剤別、期間別で検討しても、相関係数は0.95以上と高値を認め、whole PTHはintact PTHの約6割を示した。また、7-84 PTHはマキサカルシトール群、カルシトリオール群いずれにおいても、

whole PTH とほぼ同様な経過を示し、低下した。CAP (1-84 PTH)/CIP (7-84 PTH) 比はマキシカルシトール投与では 24 週で、静注カルシトリオール投与では、4 週で有意な低下が認められたが、両群間に有意な差を認めなかった。この比は骨代謝回転を反映し、Monier-Faugere ら²⁷⁾は Ca 負荷により、低下が引き起こされることを動物実験で示したが、今回の研究では、Ca の経過と CAP (1-84 PTH)/CIP (7-84 PTH) 比の経過は一致せず、また、この比の低下の程度は少なく、その原因や臨床的意義については不明で、今後の検討を要する。以上のことより、whole PTH は真の PTH を反映するという意味では、有意な測定法と考えられたが、治療効果を観察する上では、intact PTH に優る独自の測定意義は明らかではなかった。

今回は PTH のほかに、骨形成マーカーとして、BAP, iOC, PINP の経過を両薬剤で比較した。これらの骨形成マーカーは PTH とほぼ同様の経過を示したが、カルシトリオール群では有意な低下を示さなかった。この原因としては、ひとつは、骨への直接作用に若干の差がある可能性、すなわち、マキシカルシトールの方が、骨代謝回転をより強く抑制する可能性が考えられる。もうひとつは、カルシトリオールで、当初設定した 10:1 の作用比が過大評価されたため、PTH 抑制作用がマキシカルシトールよりも弱く、遅れて用量を増加して、PTH に対しては同程度に抑制したのに対し、骨代謝回転の抑制には時間がかかるために、骨代謝マーカー低下作用が遅れた可能性が考えられた。これらのマーカーのうち PINP は比較的新しい骨形成マーカーで、骨が形成される際に骨芽細胞より分泌される I 型プロコラーゲンの N 末端と C 末端が切断されてコラーゲンとなるが、その時、血中に放出された I 型プロコラーゲンの N 末端であり、骨粗鬆症の経過をみる上では、他の骨形成マーカーよりも早期に変動するといわれている³⁰⁾。今回の検討では、他の骨形成マーカーの経過との違いを明らかにすることはできなかった。

今回のわれわれの研究より、マキシカルシトールと静注カルシトリ奥ールの効力比は 1:7 程度であり、投与量を効力比の逆の約 7:1 に調節すると、同等の PTH 抑制効果が期待できることが推察された。そして、1-84 PTH, 7-84 PTH, CAP/CIP 比に対する影響もこの投与量の比率で同等であった。また、血清 Ca, P, への影響もこの比率で差を認めなかった。骨形成マーカーへの影響には若干、差がある可能性が示唆されたが、骨自体への作用にこの両剤で差があるのかどうかは、今回の研究では明らかでなく、今後の課題と考え

られた。

文献

- 1) Martin KJ, Gonzalez EA : Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis* 38 : 1430-1436, 2001
- 2) Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ : Update on vitamin D and its newer analogues : Actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 62 : 367-374, 2002
- 3) Brown AJ, Ritter CR, Finch JL, Morrissey J, Martin KJ, Murayama E, Nishii Y, Slatopolsky E : The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 84 : 728-732, 1989
- 4) Finch JL, Brown AJ, Kubodera M, Nishii Y, Slatopolsky E : Differential effects of 1,25-(OH)₂D₃ and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 43 : 561-566, 1993
- 5) John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H : A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments : implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 4287-4290, 1999
- 6) Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, Cantor TL : Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84 : implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 16 : 605-614, 2001
- 7) Monier-Faugere MC, Geng Z, Friedler RM, Qi Q, Kubodera N, Slatopolsky E, Malluche HH : 22-oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 55 : 821-832, 1999
- 8) Tsukamoto Y, Hanaoka M, Matsuo T, Saruta T, Nomura M, Takahashi Y : Effect of 22-oxacalcitriol on bone histology of hemodialyzed patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 35 : 458-64, 2000
- 9) Akizawa T, Suzuki M, Akiba T, Nishizawa Y, Kurokawa K : Clinical effects of maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism of uremic patients. *Am J Kidney Dis* 38(4 Suppl 1) : S 147-151, 2001
- 10) 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 越川昭三, 出浦照国, 平沢由平, 小椋陽介, 塚本雄介 : 透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-oxacalcitriol (OCT) 注射剤の安全性および有効性の検討—第 3 相一般臨床試験。腎と透析 48 : 875-897, 2000
- 11) 笠井健司, 阿部良悦, 若林正則, 中村一賀, 澤谷 哲,

- 若林庸道：血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症治療における Maxacalcitol の有用性に関する検討。日腎誌 4：464-470, 2002
- 12) Slatopolsky E, Weerts C, Thielen J, Horst R, Harter H, Martin KJ : Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 78 : 1097-1102, 1984
- 13) Tsukamoto Y, Nomura M, Marumo F : Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25(OH)₂D₃ pulse therapy. *Nephron* 51 : 130-131, 1989
- 14) Shigematsu T, Kawaguchi Y, Unemura S, Yamamoto H, Momose M, Yokoyama K, Wakabayashi Y, Ikeda M, Hasegawa T, Sakai O : Suppression of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients by single oral weekly doses of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Intern Med* 32 : 695-701, 1993
- 15) Akiba T, Ando R, Shioyama K, Kuriyama R, Chida Y, Ono J, Kurihara S, Hoshino M, Togashi K, Marumo F : Intermittent high-dose oral 1,25-dihydroxyvitamin D for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Bone Mineral Metabolism* 9 : 287-294, 1991
- 16) 越川昭三, 尾形悦郎, 黒川 清, 丸茂文昭, 酒井 紀, 荒川正昭, 森井浩世, 清野佳紀, 秋澤忠男, 秋葉 隆, 塚本雄介, 鈴木正司：二次性副甲状腺機能亢進症に対する Ro21-5535 (calcitriol) 注射剤の臨床効果—多施設共同前期第2相臨床試験—。腎と透析 46 : 415-435, 1999
- 17) 越川昭三, 秋澤忠男, 尾形悦郎, 黒川 清, 丸茂文昭, 秋葉 隆, 酒井 紀, 塚本雄介, 荒川正昭, 鈴木正司, 森井浩世, 清野佳紀, 大橋靖雄：透析期腎不全患者に合併した二次性副甲状腺機能亢進症に対する calcitriol 注射剤 (Ro21-5535) の長期投与による臨床効果。腎と透析 46 : 123-144, 1999
- 18) 越川昭三, 尾形悦郎, 黒川 清, 丸茂文昭, 酒井 紀, 荒川正昭, 森井浩世, 清野佳紀, 秋澤忠男, 秋葉 隆, 塚本雄介, 鈴木正司, 大橋靖雄：二次性副甲状腺機能亢進症に対するカルシトリオール注射剤 (Ro21-5535) の治療効果および安全な使用方法に関する検討—多施設共同第3相臨床試験—。腎と透析 48 : 723-740, 2000
- 19) Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E : 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 50 : 34-39, 1996
- 20) Ichikawa F, Hirata M, Endo K, Katsumata K, Ohkawa H, Kubodera N, Fukagawa M, Kurokawa K : Attenuated up-regulation of vitamin D-dependent calcium-binding protein by 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in uremic rats. A possible mechanism for less-calcemic action. *Nephrology* 4 : 391-395, 1998
- 21) Takeyama K, Masuhiro Y, Fuse H, Endoh H, Murayama A, Kitanaka S, Suzawa M, Yanagisawa J, Kato S : Selective interaction of vitamin D receptor with transcriptional coactivators by a vitamin D analog. *Mol Cell Biol* 19 : 1049-1055, 1999
- 22) 重松 隆：ビタミンD 静注療法における calcitriol と maxacalcitol (22-oxacalcitriol : OCT) の差異の考察。第13回腎とビタミンD 研究会記録集, p 103-105, 2002
- 23) Kubrusly M, Gagne ER, Urena P, Hanrotel C, Chabanis S, Lacour B, Drueke TB : Effect of 22-oxa-calcitriol on calcium metabolism in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44 : 551-556, 1993
- 24) 加藤 仁, 松村 治, 吉川 賢, 佐藤雅男, 林 千絵, 松田昭彦, 御手洗哲也, 竹内 誠：二次性副甲状腺機能亢進症 (2 HPT) に対する静注ビタミンD 製剤の効果。第13回腎とビタミンD 研究会記録集, p 70-72, 2002
- 25) 藤森 明, 内藤秀宗, 依藤正彦, 吾妻眞幸, 宮崎哲夫：副甲状腺ホルモン抑制効果に関してマキサカルシトール静注治療はカルシトリオール経口パルス治療と同等である。透析会誌 35 : 185-189, 2002
- 26) Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A : A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 58 : 753-761, 2000
- 27) Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, Malluche HH : Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 60 : 1460-1468, 2001
- 28) Coen G, Bonucci E, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Nicolai GA, Fischer MS, Lifrieri F, Manni M, Morosetti M, Moscaritolo E, Sardella D : PTH 1-84 and PTH “7-84” in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 40 : 348-354, 2002
- 29) Nakanishi S, Kazama JJ, Shigematsu T, Iwasaki Y, Cantor TL, Kurosawa T, Fukagawa M : Comparison of intact PTH assay and whole PTH assay in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38 (Suppl 1) : s 172-s 174, 2001
- 30) Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD : Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years. *J Bone Miner Res* 14 : 1614-1621, 1999