

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

笠井健司*¹ 阿部良悦*² 若林正則*³ 中村一賀*⁴
澤谷 哲*⁵ 若林庸道*³

The clinical evaluation of maxacalcitol on therapy for secondary hyperparathyroidism of chronic hemodialysis patients

Kenji KASAI*¹, Ryouetsu ABE*², Masanori WAKABAYASHI*³, Kazuyoshi NAKAMURA*⁴,
Satoshi SAWATANI*⁵, and Tsunemichi WAKABAYASHI*³

*¹Department of Nephrology, Fujl City General Hospital, *²Gotenba Daiichi Clinic,
*³Bousei Daiichi Clinic, *⁴Fuji Daiichi Clinic, *⁵Izu-Nagaoka Daiichi Clinic, Shizuoka, Japan

The spectrum of bone disease in end-stage renal failure is changing, but secondary hyperparathyroidism is still a troublesome complication. The vitamin D₃ analog, maxacalcitol, has reduced calcemic action compared to vitamin D₃, but show equivalent suppression of parathyroid hormone (PTH) secretion. In the first step of the study, we investigated the severity of secondary hyperparathyroidism in 670 chronic hemodialysis patients, whose age, sex (male/female), and duration on dialysis were 63.5±12.4 years, 383/287, and 7.3±6.0 years, respectively. The number of patients with serum intact-PTH concentrations over 300 pg/ml was 118. Most patients in this group (87.3%) were already being prescribed oral vitamin D₃ analog.

In the second step, maxacalcitol was administered intravenously, instead of the oral vitamin D₃ analog, to 92 patients selected from the above-described group. The age, sex (male/female), and duration of dialysis were 59.4±11.5 years, 56/36, and 7.3±6.0 years, respectively. Serum intact-PTH concentration and alkaline phosphatase activity decreased significantly, from 612.3±32.7 to 414.2±26.8 pg/ml, and from 329.3±17.3 to 277.0±12.5 IU/l, respectively. Serum calcium phosphorous concentration increased significantly, and maxacalcitol administration was interrupted because of hypercalcemia in 17 patients (18.5%). Serum intact-PTH concentration did not decrease in patients with serum Ca concentrations of 10.5 mg/dl or more before maxacalcitol therapy. In conclusion, maxacalcitol suppressed PTH secretion more effectively in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism than did oral active vitamin D₃ therapy, especially in patients with serum Ca concentrations lower than 10.5 mg/dl

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 464-470.

Key words : maxacalcitol, secondary hyperparathyroidism, hypercalcemia, hemodialysis

緒 言

治療法の変遷とともに腎性骨異常栄養症の病態は変化してきているが、二次性副甲状腺機能亢進症は依然として透析骨症の最重要の病態である。maxacalcitol はわが国初の静

注活性型ビタミンD₃製剤として同症への高い治療効果が期待されている¹⁻⁵⁾。本剤は血清Ca上昇作用が低く、副甲状腺への直接作用によって副甲状腺ホルモン(PTH)の合成・分泌を抑制することが期待できる薬剤である⁶⁾。本剤を使用することによって、二次性副甲状腺機能亢進症に

*¹ 富士市立中央病院腎臓内科, *² 御殿場第一クリニック, *³ 望星第一クリニック, *⁴ 富士第一クリニック, *⁵ 伊豆長岡第一クリニック
(平成14年5月8日受理)

対する内科的治療がより有効に行われる可能性がある。筆者らは本剤の有用性を明らかにするために以下の検討を行った。すなわち、まず透析専門施設で治療中の血液透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の現状を調査し、maxacalcitol 投与の対象になる症例の分布を把握した。続いて、対象症例に用法・用量に準拠して maxacalcitol を投与し、その有用性を検証した。市販後早期の比較的多数例を対象に行った本剤の臨床効果に関する検討であり、今後の治療方針を明らかにするうえでも有意義な結果が得られたので報告する。

対象・方法

血液透析専門施設で維持透析療法施行中の血液透析患者 670 例の血液生化学検査を集計し、血清 intact-PTH (iPTH) 濃度の分布を調査した。対象の年齢は 63.5 ± 12.4 歳、男性 383 例、女性 287 例、透析期間 7.3 ± 6.0 年、原疾患は慢性糸球体腎炎 304 例、糖尿病 205 例、腎硬化症 24 例、その他 137 例であった。これら症例の活性型ビタミン D 製剤内服状況の調査に加え、血清 iPTH、calcium (Ca) 濃度、phosphate (P) 濃度、および alkaline phosphatase (ALP) 活性を測定し、maxacalcitol 投与の対象となる症例の出現頻度について評価した。iPTH の測定は immunoradiometric assay (日本メジフィジックス社アレグロインタクト PTH キット[®]) により行った。血清 Ca 濃度、P 濃度、ALP 活性は、それぞれ o-cresolphthalein complexone 法、リンモリブデン酸法、4-nitrophenylphosphate 基質法により測定し、血清 Ca 濃度は補正 Ca 値により評価した。

続いて、この症例中血清 iPTH 300 pg/ml 以上を示し、かつ血清 Ca 濃度が 11.5 mg/dl を超えない症例のなかから主治医の判断によって、同意が得られた 92 例 (Table 1) に用法・用量に準じて maxacalcitol を投与した。すなわち、血清 iPTH 濃度 300 pg/ml 以上 500 pg/ml 未満の 43 症例には maxacalcitol を 1 回 5 μ g 以下から、500 pg/ml 以上の 49 症例には 1 回 10 μ g から投与を開始し、iPTH 150 pg/ml 以下に低下した場合および血清 Ca 濃度 11.5 mg/dl を超えた場合は本剤投与を中止した。評価対象は血清 Ca、P、ALP、iPTH 濃度および DIP 法による骨塩量とし、推移を 24 週にわたって観察した。測定値は平均値 \pm 標準誤差で表記した。また、有意差検定は t 検定および Fisher 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

Table 1. Background of subjects

Case number	92
Age	59.4 ± 11.5
Sex	
male	56
female	36
Years on dialysis	
male	7.2 ± 6.0
female	7.4 ± 6.1
total	7.3 ± 6.0
Origin	
CGN	61 (66.3%)
DM	14 (15.2%)
nephrosclerosis	4 (4.4%)
others	13 (14.1%)
Calcium concentration of dialyzate	
2.5 mEq/l	33
3.5 mEq/l	59
Laboratory data	
intact-PTH	612.3 ± 314.0
calcium	9.5 ± 0.8
phosphate	5.9 ± 1.3
alkaline phosphatase	329.3 ± 141.3

Table 2. Patient number of each serum intact-PTH level

intact-PTH level (pg/ml)	number of patients	serum Ca (mg/dl)	serum P (mg/dl)	ALP (IU/l)
< 60	199	9.3 ± 0.9	5.6 ± 0.6	207 ± 88
$60 \leq, < 160$	252	9.0 ± 0.9	5.8 ± 1.5	220 ± 124
$160 \leq, < 300$	101	9.0 ± 0.9	6.4 ± 4.5	240 ± 153
$300 \leq, < 500$	60	8.7 ± 0.8	5.9 ± 1.4	263 ± 109
$500 \leq$	58	9.1 ± 0.8	6.1 ± 1.3	362 ± 204

結 果

1. 血液透析患者の血清 iPTH 濃度の分布と活性型ビタミン D 製剤内服状況

対象 670 例の血清 iPTH、Ca、P 濃度、ALP 活性はそれぞれ 217 ± 270.5 pg/ml、 9.1 ± 0.9 mg/dl、 5.9 ± 2.2 mg/dl、 244.2 ± 14.0 IU/l を示した。血清 iPTH 濃度の分布は 60 pg/ml 未満が 199 例 (29.7%)、60 pg/ml 以上 160 pg/ml 未満が 252 例 (37.6%)、160 pg/ml 以上 300 pg/ml 未満が 101 例 (15.1%)、300 pg/ml 以上 500 pg/ml 未満が 60 例 (9.0%)、500 pg/ml 以上が 58 例 (8.7%) を占めた (Table 2)。血清 iPTH 濃度が 300 pg/ml 以上を示す症例のうち、血清 Ca 濃度が 11.5 mg/dl を超えた症例が 1 例あった

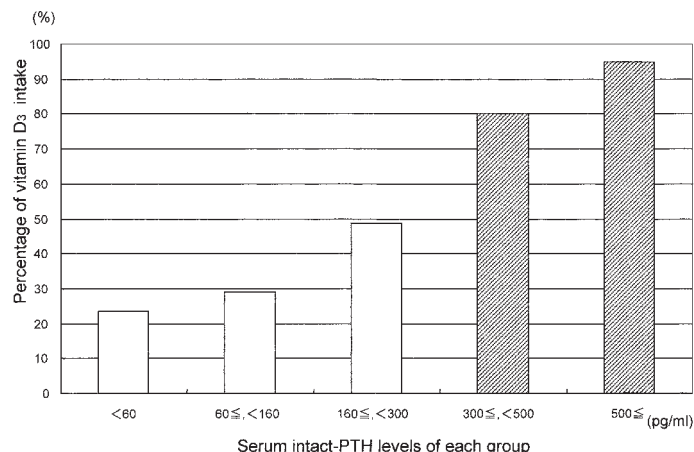


Fig. 1. Percentage of the patients who were prescribed oral active vitamin D₃ analog before maxacalcitol administration

め、maxacalcitol 投与の適応になる症例は 117 例 (17.5%) であった。

また、対象症例中活性型ビタミン D 製剤を内服中であった症例は 60 pg/ml 未満で 47 例 (23.6%)、60 pg/ml 以上 160 pg/ml 未満で 73 例 (29.0%)、160 pg/ml 以上 300 pg/ml 未満で 49 例 (48.5%)、300 pg/ml 以上 500 pg/ml 未満で 48 例 (80%)、500 pg/ml 以上で 55 例 (94.8%) を占めており、血清 iPTH 濃度が高値な群ほど高頻度に投与されていた (Fig. 1)。

2. Maxacalcitol の臨床効果

A. 血清 iPTH 濃度抑制効果

血清 iPTH 濃度の低下率の推移をみると、全症例では投与開始 4 週後に 30.3% と有意に低下した後、30.6% から 36.6% の間で推移した (Fig. 2)。投与量別にみると、初回 5 μg 以下投与群では投与開始 4 週後に 25.3% に低下した後 20 週後までは 22.5% から 25.2% の間で推移し、24 週後には 39.9% とさらに著しい低下を示した。初回 10 μg 投与群では投与開始 4 週後に 35.4% まで低下した後 30.4% から 47.4% の間で推移した。また、iPTH 濃度の絶対値で評価すると、maxacalcitol 投与開始後観察期間中に血清濃度が 250 pg/ml 以下にまで低下した症例は 69 例 (75.0%)、200 pg/ml 以下にまで低下した症例は 59 例 (64.1%)、150 pg/ml 以下にまで低下した症例は 34 例 (37.0%) であった。

B. 血清 iPTH, Ca, P 濃度の推移

観察期間中、血清 iPTH 濃度は 612.3 ± 32.7 pg/ml から投与開始 4 週後に 414.2 ± 26.8 pg/ml にまで有意に低下したのち、 354.9 pg/ml から 427.9 pg/ml の間で維持可能であった。血清 Ca 濃度は 9.5 ± 0.1 mg/dl から投与開始 4 週

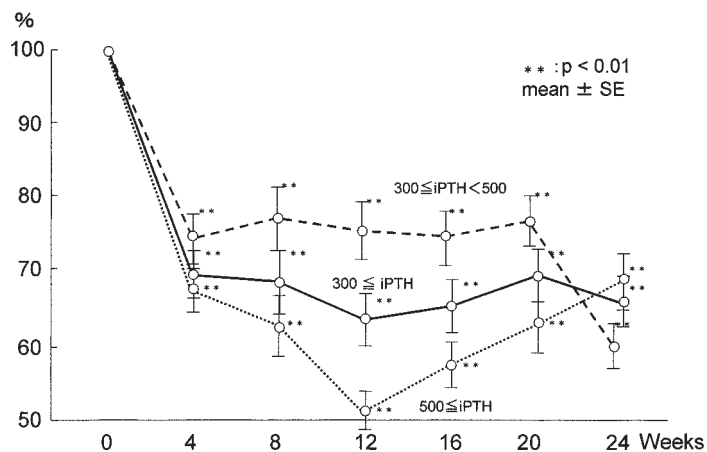


Fig. 2. Percentage change in serum intact-PTH concentration after maxacalcitol administration

— : changes of total patients
 - - - : changes of patients prescribed 5 μg or lower doses
 ···· : changes of patients prescribed 10 μg

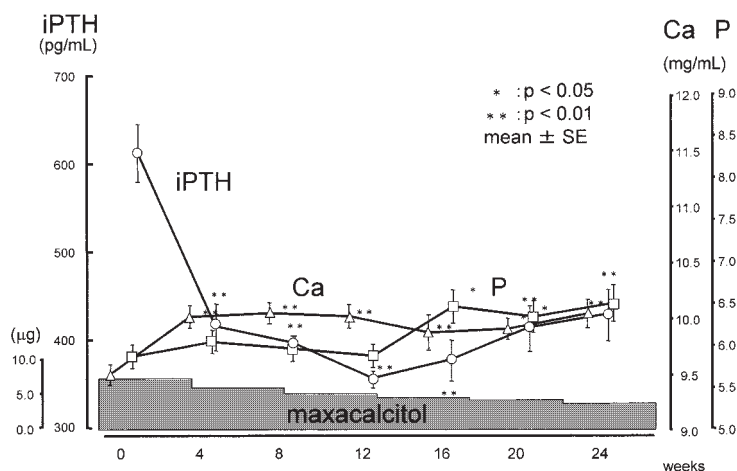


Fig. 3. Changes in serum intact-PTH, calcium, and phosphorus concentrations after maxacalcitol administration

後に 10.0 ± 0.1 mg/dl にまで有意に上昇し、以後 $9.9 \sim 10.0$ mg/dl で推移した。血清 P 濃度は 5.9 ± 0.1 mg/dl から最初の 12 週は変化を示さなかったが、16 週後には 6.5 ± 0.2 mg/dl と有意な上昇を示した。経過中の maxacalcitol の平均投与量は 7.2 ± 2.5 μg/日から 24 週後の 3.6 ± 3.0 μg/日 (平均 ± 標準偏差) まで時間経過とともに減少した (Fig. 3)。

C. 血清 iPTH 濃度と ALP 活性の推移

全症例の血清 ALP 活性は血清 iPTH 濃度の低下にやや遅れ、 329.3 ± 17.3 IU/l から投与開始 8 週後になって初めて 277.0 ± 12.5 IU/l と有意に減少した。24 週後に血清 iPTH 濃度がやや上昇傾向をみせた後も血清 ALP 活性はさらに低下する様子を見せた (Fig. 4)。

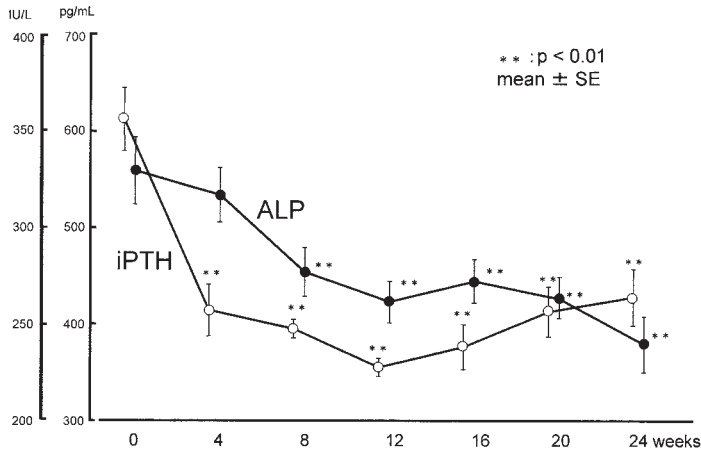


Fig. 4. Changes in serum intact-PTH, and alkaline phosphatase activity after maxacalcitol administration

D. 投与開始時血清 Ca 濃度別にみた血清 iPTH 濃度抑制効果

投与開始時の血清 Ca 濃度別に経過を評価すると、投与開始時血清 Ca 濃度が 10.0 mg/dl 以下の症例では血清 iPTH 濃度は 610.7 ± 40.3 pg/ml から投与開始 4 週後には 413.2 ± 33.6 pg/ml、さらに 24 週後には 349.5 ± 30.9 pg/ml に低下し、良好な反応を示した (Fig. 5a)。血清 Ca 濃度は 9.2 ± 0.1 mg/dl から投与開始 4 週後には 9.7 ± 0.1 mg/dl にまで上昇したが、以後 10 mg/dl 以下で推移した。

投与開始時血清 Ca 濃度が 10.5 mg/dl 未満の症例でもほぼ同様な経過を示した (Fig. 5b)。すなわち、血清 iPTH 濃度は 614.3 ± 36.9 pg/ml から投与開始 4 週後には 401.3 ± 29.6 pg/ml にまで低下し、24 週後には 391.9 ± 37.7 pg/ml を示した。血清 Ca 濃度は 9.3 ± 0.1 mg/dl から投与開始 4 週後には 9.9 ± 0.1 mg/dl にまで有意に上昇、以後 9.7~9.9 mg/dl を維持した。

一方、投与開始時血清 Ca 濃度 10.5 mg/dl 以上の症例では血清 iPTH、Ca 濃度とも有意な変化を示さなかった (Fig. 5c)。血清 PTH 改善効果が得られない場合、maxacalcitol は 1 回 20 μ g にまで増量可能とされているが、10 μ g を超えて投与された症例はなかった。

なお、投与開始時血清 Ca 濃度 10 mg/dl 以下、10.5 mg/dl 未満、10.5 mg/dl 以上の症例における、初めの 4 週の透析ごとの maxacalcitol 投与量はそれぞれ 7.4 ± 2.5 μ g、 7.0 ± 2.8 μ g、 7.4 ± 3.0 μ g (平均 \pm 標準偏差) であり、各群間に有意差を認めなかった (Fig. 5a, b, c)。

E. 骨塩量の変化

DIP 法による骨塩量の評価においては、BMD は 1.989 から 1.952、MCI は 0.409 から 0.402 と、ともに有意な変

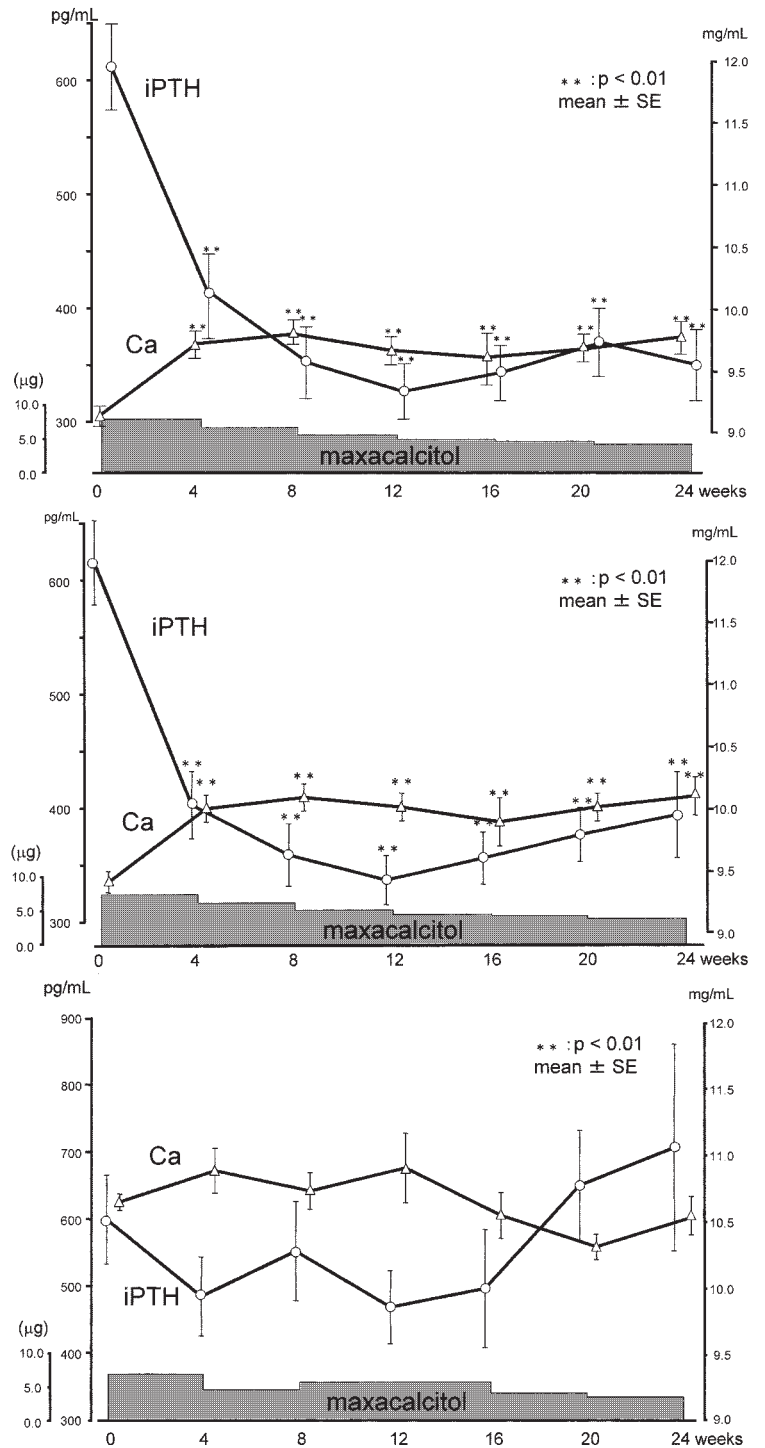


Fig. 5. Differences in efficacy of maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism

- a : Changes in serum calcium, intact-PTH concentrations, and doses of maxacalcitol administered at each hemodialysis in patients whose serum calcium concentrations were 10.0 mg/dl or lower before maxacalcitol administration.
- b : The same data for patients whose serum calcium concentrations were lower than 10.5 mg/dl.
- c : The same data for patients whose serum calcium concentrations were 10.5 mg/dl or higher.

Table 3. Numbers of patients who dropped out because of hypercalcemia (≥ 11.5 mg/dl)

Time (weeks)	$\leq 5 \mu\text{g}$ per HD treatment group	$10 \mu\text{g}$ per HD treatment group	Total
2	0	2	2
4	1	3	4
6	1	1	2
8	1	1	2
10	0	1	1
12	0	0	0
14	2	2	4
16	0	0	0
18	0	0	0
20	0	1	1
22	1	0	1
24	0	0	0
Number of events	6 (14.1%)	11 (22.4%)	17 (18.5%)
Number of patients	43	49	92

化を示さなかった。

F. 高 Ca 血症発現率

経過中の 11.5 mg/dl 以上の高 Ca 血症は 92 例中 17 例 (18.5%) に発現し、そのうち 10 例 (59%) は投与開始 8 週間以内に認められた。初回 $5 \mu\text{g}$ 以下投与群では 43 例中 6 例 (14.1%)、 $10 \mu\text{g}$ 群では 49 例中 11 例 (22.4%) に発現したが、両群間に統計学的な有意差は認めなかった (Table 3)。

投与開始時血清 Ca 濃度別に高 Ca 血症出現率を評価すると、血清 Ca 濃度 10 mg/dl 以下では 66 例中わずかに 3 例 4.6% に認められたにすぎなかった。これは、投与開始時血清 Ca 濃度が 10.0 mg/dl より高く 10.5 mg/dl 以下を示した症例、 10.5 mg/dl より高く 11.0 mg/dl 以下を示した症例と比較して有意に低率であった (Table 4)。

考 察

透析患者の高齢化や糖尿病患者の増加、あるいは活性型ビタミン D 製剤の普及や P 吸着剤としての Ca 製剤の使

用に伴い、透析骨症の病態が近年大きく変貌しつつある^{7,8)}。二次性副甲状腺機能亢進症に関しては、無形成骨の頻度が増加してその相対的な頻度が低下したのに加え、早期から治療を開始することにより重症症例は少なくなりつつあるといわれる⁹⁾。しかし、結節性過形成をきたした副甲状腺組織は、calcium-sensing receptor¹⁰⁾ならびに vitamin D receptor の減少¹¹⁾をきたした細胞の単クローン性増殖を特徴¹²⁾としており、活性型 vitamin D 製剤のパルス療法を含めた内科的治療に抵抗性を示す¹³⁾。10 年以上血液透析継続例の 10~30% には二次性副甲状腺機能亢進症に対する外科的治療が行われている¹⁴⁾とされ、いまだに二次性副甲状腺機能亢進症は透析骨症の最重要の病態であることに変わりがない。

Akizawa ら¹⁵⁾は、iPTH 60 pg/ml 未満を絶対的副甲状腺機能低下症 (A-Hypo)、 60 pg/ml 以上 160 pg/ml 未満を相対的副甲状腺機能低下症 (R-Hypo) と定義している。われわれの検討でも、いわゆる A-Hypo、R-Hypo がそれぞれ 29.7%、37.6% を占めており、血液透析患者の多くがこの群に属していた。一方、血清 iPTH 濃度 300 pg/ml 以上の症例は 670 例中 118 例 (17.6%) を占めるにすぎなかった。しかし、これら症例の活性型 vitamin D 製剤内服率は、血清 iPTH 濃度が高い群ほど高く、iPTH 濃度 300 pg/ml 以上 500 pg/ml 未満の群では 80%、 500 pg/ml 以上の群では 94.8% を占めた。このことは、対象症例のうち血清 iPTH 濃度高値例の多くは経口活性型ビタミン D 製剤による内科的治療を駆使しているにも関わらず、二次性副甲状腺機能亢進症をコントロールし得ない状況にあったことを示唆している。

Maxacalcitol は、 1α -25(OH) $_2$ D $_3$ と比較して血中半減期が著しく短く、長時間持続する腸管からの Ca 吸収促進効果を欠くという際立った特徴を有する¹⁶⁾。また、わが国で使用可能な初めての静注活性型ビタミン D $_3$ 誘導体製剤であり、二次性副甲状腺機能亢進症に対して本格的なパルス療法が施行可能になると期待されている¹⁷⁾。われわれの検討でも、maxacalcitol は期待通りの血清 iPTH 濃度抑制効

Table 4. Number of patients who dropped out because of hypercalcemia (≥ 11.5 mg/dl)

Time (weeks)	Serum Ca at start ≤ 10.0 mg/dl	$10.0 <$ serum Ca at start ≤ 10.5 mg/dl	$10.5 <$ serum Ca at start ≤ 11.0 mg/dl
hyper Ca (+)	3	11	2
hyper Ca (-)	63	8	5

p < 0.0001, Fisher's exact

果を示した。すなわち、対象症例 92 例に対する同剤の投与により血清 iPTH 濃度は 612.3 ± 32.7 pg/ml から 4 週後には 414.2 ± 26.8 pg/ml にまで有意に低下し、以後維持可能であった。本検討では経口活性型ビタミン D 製剤の内服中止と同時に maxacalcitol 投与が開始された。したがって、wash out 期間をおいた本剤の第 III 相臨床治験プロトコールと比較して^{4,5)}、より実際の臨床の場に即した評価ができたと考えられた。すなわち、maxacalcitol は従来行われていた活性型ビタミン D 製剤経口投与を含めた標準的治療に抵抗性の症例に対して、優れた血清 PTH 濃度抑制効果を示したといえる。一方、本剤投与開始後に到達した血清 iPTH 濃度で評価すると、投与症例の 64.1% の症例で血清 iPTH 濃度を 200 pg/ml 以下にまで抑制することが可能であった。Block ら¹⁸⁾は、現時点では血清 iPTH 濃度が 100~200 pg/ml に維持するのが妥当であると述べている。本剤によって、より重症の二次性副甲状腺機能亢進症の抑制が可能になったことは明らかである。

本剤の臨床効果として期待された血清 PTH 濃度抑制効果はこのようにきわめて明確に認められたが、その反応性は maxacalcitol 投与前の血清 Ca 濃度によって規定されていた。すなわち、治療開始前の血清 Ca 濃度が 10.5 mg/dl 未満の症例では、maxacalcitol の投与により良好な血清 iPTH 濃度の低下を認めた。この結果は、本剤投与前の血清 Ca 濃度 10 mg/dl 以下の症例が本剤に対する high responder であるとする Tsukamoto ら¹⁹⁾の報告と同様であった。一方、10.5 mg/dl 以上の症例においては、maxacalcitol 投与にもかかわらず血清 iPTH 濃度は有意な低下を示さなかった。この群では血清 Ca 濃度の有意な上昇が認められなかったことから、maxacalcitol をさらに増量することが可能であったと考えられる。しかし、血清 Ca 濃度がすでに上昇している症例への活性型ビタミン D 製剤の増量には限界があり、症例によっては手術療法などのより侵襲の高い治療を考慮せざるを得ない。今後、このような内科的治療に抵抗性を顕す前の段階で本剤の投与を開始し、二次性副甲状腺機能亢進症の重症化を阻止する必要があると考えられた。

本剤使用上の最も大きな障害になると考えられる高 Ca 血症は 92 例中 17 例、18.5% に認められたにとどまった。特に、maxacalcitol 投与開始時血清 Ca 濃度が 10 mg/dl 以下を示した症例においては、11.5 mg/dl 以上の高 Ca 血症は 66 例中わずか 3 例 (4.6%) に発現したにすぎなかった。maxacalcitol の第 III 相一般臨床試験の際には血清補正 Ca 値が 11.5 mg/dl を超えて高 Ca 血症と判定された例

は、11.5 mg/dl 未満で高 Ca 血症と判定された症例を含め 160 例中 82 例 (51.3%) に達していた⁴⁾。しかし、その対象症例の血清 Ca 濃度、iPTH 濃度はそれぞれ 9.96 ± 0.58 mg/dl、 811.4 ± 689.5 pg/ml と高く、本検討と比較して重症な症例が対象とされていたことが高 Ca 血症頻発の原因と考えられた。一方、本検討では maxacalcitol 投与開始 16 週後に有意な血清 P 濃度の上昇を認めた。maxacalcitol 著効例では投与前後の血清 P 濃度が低値を示したとの報告もあり²⁰⁾、本剤投与時の高 P 血症は正の重要性が注目されている。ただし、血清 P 濃度を正常化するために Ca 含有 P 吸着剤を増量せざるを得ない状況では、血清 Ca 濃度の上昇と血清 P 濃度の上昇は同じ病態を表しているともいえる。したがって、高 Ca 血症、高 P 血症が maxacalcitol 投与量の規定因子となり、ひいては二次性副甲状腺機能亢進症の治療抵抗性の指標となる可能性がある。

Maxacalcitol による血清 iPTH 濃度抑制効果は明瞭であるが、その結果、骨塩を増加させるか否かに関してはいまだ明確ではない⁴⁾。われわれの検討においても、DIP 法において明らかな骨塩増加作用は認められなかった。本剤が骨塩減少を阻止しているか否かを明らかにするためには厳密な control study を行う必要があるが、わが国の臨床研究環境から実施が困難である。観察期間を延長することによって骨塩量の増加が観察されないか、さらに経過を追跡していきたいと考えている。また、血清 iPTH 濃度と血清 ALP 活性は興味深い推移をみせた。まず、maxacalcitol 投与 1 カ月後に血清 iPTH 濃度が低下し、やや遅れて 2 カ月後に血清 ALP 活性が低下した。さらに、投与開始 6 カ月後に血清 iPTH 濃度が下げ止まったのに対して、血清 ALP 活性はさらに低下傾向を示した。すでに、maxacalcitol 投与により血清 iPTH 濃度に有意な変化がないにも関わらず、血清骨型 ALP 活性が低下したとの知見も得られている²¹⁾。また、本剤が無形成骨を改善させる可能性も指摘されており²²⁾、本剤の副甲状腺への作用と骨組織への作用が異なることも考えられる。本剤の作用機序あるいは臨床効果に関して更なる検討が重ねられ、より有効な使用法が明らかになることが期待される。

結 語

以上の結果より、maxacalcitol は経口ビタミン D 製剤による従来治療と比較して、より有効に二次性副甲状腺機能亢進症を抑制することが可能であった。しかし、すでにある程度の内科的治療が行われている場合、maxacal-

citrol 投与開始時血清 Ca 濃度が 10.5 mg/dl 以上に上昇している症例は治療抵抗性であり、この段階に至る前に治療を開始する必要がある。

文 献

1. 角尾道夫, 宍戸 亮, 尾形悦郎. $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 の新規誘導体 22-oxacalcitriol (OCT) の静脈内単回投与および間欠投与による臨床第 I 相試験. 臨床透析 1999 ; 15 : 1193-217.
2. 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 越川昭三, 平沢由平, 小椋陽介, 塚本雄介, 稲田俊雄, 星野正信, 下田研二, 栗原 怜, 衣笠えり子, 高橋淳子, 野村幸範, 鈴木好夫, 乳原善文, 尾形悦郎, Slatopolsky E. 維持透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-oxacalcitriol (OCT) 注射剤の効果—前期第 II 相予備投与試験—. 臨床透析 1999 ; 15 : 1333-53.
3. 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 越川昭三, 平沢由平, 小椋陽介, 塚本雄介, 稲田俊雄, 星野正信, 下田研二, 栗原 怜, 衣笠えり子, 高橋淳子, 野村幸範, 鈴木好夫, 乳原善文, 尾形悦郎, Slatopolsky E. 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) 注射剤の効果—前期第 II 相試験—(第 2 報). 腎と透析 1999 ; 47 : 715-37.
4. 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 西沢良記, 大橋靖雄, 尾形悦郎, Slatopolsky E. 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 III 相一般臨床試験—. 腎と透析 2000 ; 48 : 875-97.
5. 黒川 清, 秋澤忠男, 鈴木正司, 秋葉 隆, 越川昭三, 出浦昭國, 平沢由平, 小椋陽介, 塚本雄介, 稲田俊雄, 星野正信, 下田研二, 栗原 怜, 衣笠えり子, 中山文義, 野村幸範, 鈴木好夫, 乳原善文, 横山啓太郎, 尾形悦郎, Slatopolsky E. 22-oxacalcitriol (OCT) 注射剤長期投与の効果(第 2 報). 腎と透析 2000 ; 48 : 243-64.
6. 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 both parathyroid hormone synthesis and secretion. J Clin Invest 1989 ; 84 : 728-32.
7. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Meloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre G. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—An evolving disorder. Kidney Int 1993 ; 43 : 436-42.
8. Moniere-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy : a survey from 1983 to 1995 in a total of 2,248 patients. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11(Suppl 3) : 111-20.
9. Tokuyama K, Iseki K, Yoshi S, Yoshihara K, Nishime K, Uehara H, Tozawa M, Wake M, Arakaki M, Fukiyama K. An epidemiologic analysis of parathyroidectomy in chronic dialysis patients. Jpn J Nephrol 1996 ; 38 : 309-13.
10. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drueke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. Kidney Int 1997 ; 51 : 328-36.
11. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Saino Y. Decreased $1, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. J Clin Invest 1993 ; 92 : 1436-43.
12. 富永芳博. 二次性上皮小体機能亢進症の分子生物学. 医学のあゆみ 1997 ; 183 : 338-43.
13. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Semi Surg Oncol 1997 ; 13 : 78-86.
14. Tominaga Y. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. Am J Med Sci 1999 ; 317 : 390-7.
15. Akizawa T, Kinugasa E, Akiba T, Tsukamoto Y, Kurokawa K. Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. Kidney Int 1997 ; 52 : S72-4.
16. 西井易穂. ビタミン D 作用の多様性から医薬品への道. ビタミン 2000 ; 74 : 239-53.
17. Kurokawa K, Akizawa M, Suzuki M, Akiba T, Ogata E, Slatopolsky E. Effect of 22-oxacalcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients : results of a preliminary study. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11(Suppl 3) : 121-4.
18. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : Recommendations for a change in management. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 1226-37.
19. 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 2000 ; 35 : 458-64.
20. 渡邊佐代子, 後藤晃一, 毛利佳代, 行広清子, 真野真由紀, 柴田浩子, 中村ミネコ, 岩知道登志子, 川井伸一郎, 重井文博. 維持血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症におけるマキシカルクトールの使用経験. 透析会誌 2001 ; 34(Suppl) : 829.
21. 西本幸弘. 透析者における 22-oxacalcitriol 投与の短期臨床的評価(既存骨代謝改善薬に対する比較について). 透析会誌 2001 ; 34(Suppl) : 732.
22. 栗原 怜, 秋葉 隆, 谷澤龍彦, 高橋栄明. 維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する 22-oxacalcitriol (OCT) 投与時の骨組織形態計測学的検討. 腎と透析 1999 ; 47 : 559-72.