

Maxacalcitol の骨に対する直接効果が示唆された副甲状腺摘除術適応の二次性副甲状腺機能亢進症の 1 症例

塩田 潤* 田中新樹**

A case with secondary hyperparathyroidism suggesting the direct suppressive effect of maxacalcitol on osteoblasts

Jun SHIOTA* and Araki TANAKA**

*Department of Internal Medicine, Urayasu-Ichikawa City Hospital, **Shin-Minamigyotoku Clinic, Chiba, Japan

The direct effect of vitamin D on osteoblasts in secondary hyperparathyroidism(2°HPT) is not necessarily obvious. We found an unusual hemodialyzed patient without any response to oral calcitriol pulse therapy ($4 \mu\text{g} \times 2/\text{week}$), and who was administrated maxacalcitol at a dose of up to $15 \mu\text{g} \times 3/\text{week}$ for 28 months. Plasma intact parathyroid hormone(PTH) was not suppressed from the initial level of 1,773 pg/ml to 2,100 pg/ml. However, on the contrary, alkaline phosphatase(ALP) was successively suppressed from 2 weeks from the initial level of 1,261 IU/l to 276 IU/l.

This result suggests a direct suppressive effect of maxacalcitol on osteoblasts in 2°HPT.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 471-475.

Key words : maxacalcitol, secondary hyperparathyroidism, osteoblast, alkaline phosphatase

緒 言

骨芽細胞はビタミン D 受容体(VDR)を豊富に発現しているためビタミン D の主要な標的臓器であると考えられるが^{1,2)}, maxacalcitol の骨芽細胞への直接効果はいまだ明確ではない。今回われわれは、副甲状腺摘除術(PTx)適応症例に maxacalcitol を投与した結果、PTH が高値を持続したにもかかわらず明らかな ALP の低下を認めたことから、maxacalcitol の直接的な骨代謝回転抑制作用が示唆されたので報告する。

症 例

患 者 : 50 歳, 男性

主 訴 : 骨格変形, 瘙癢感

家族歴 : 腎臓病 ; 兄弟 2 人, 祖母

既往歴 : 36 歳 ; 左前腕内シャント再建術(2 回), 右前腕グラフト移植術。43 歳 ; グラフト感染, 左肘部上腕動脈表在化術。49 歳 ; 高血圧性心臓病, 僧帽弁閉鎖不全症

現病歴 : 4 歳時ネフローゼ症候群(詳細不明)。20 歳頃より高血圧出現。36 歳時血液透析導入。以後, 一人暮らしであり食事制限は困難で, 服薬のコンプライアンスも不良であった。透析では 60%以上の尿素除去率を得たが, とくに通院を欠くこともあり透析不足であった。1998 年 10 月より前医にて維持透析施行中, 骨格変形, 筋肉痛, 瘙癢感があり, ビタミン D の連日少量投与ではコントロールされない intact-PTH 高値および ALP 高値を認めたため, 翌 1999 年 11 月より calcitriol 経口パルス療法($4 \mu\text{g} \times 2/\text{週}$)が開始された。

経口 calcitriol パルス療法開始時現症 : 身長 149 cm, 体

重 39.0 kg, 血圧 151/98 mmHg, 脈拍 84/分。胸部 亀背・胸郭変形, 収縮期雑音あり。ラ音なし。腹部および神経学的異常なし。

経口 calcitriol パルス療法初期検査所見 (Table) : SUN, K の上昇を認めたが, 食事性と考えられた。Ca, Mg は正常範囲にあったが P は上昇しており, また, ALP (III型優位) および bone gla-protein (BGP) の著明な上昇が認められた。三菱化学ビーシーエルにて測定された内分泌学的検査では c-PTH および intact-PTH の著明な上昇を認めたが, intact-PTHrP の上昇は認めなかった。

頭蓋骨単純 X 線では salt and pepper 所見 (Fig. 1a), 胸部 X 線では著明な胸膜の異所性石灰化所見 (Fig. 1b), 腹部 X 線では rugger-jersey 所見 (Fig. 1c), 両手骨 X 線では高度の骨吸収を認めた (Fig. 1d)。頸部超音波検査では右上 21×10 mm, 右下 12×13 mm, および左上 13×15 mm の大きさの 3 個の腫大した副甲状腺を認め (Fig. 1e), ドプラー法にて内部に血流シグナルが確認された。なお, DIP 法による骨量は 0.90 mmAl であり, 年齢に照らした平均

Table. Laboratory findings at the beginning of oral calcitriol pulse therapy

Blood chemistry		Peripheral blood	
TP	7.0 g/dl	WBC	5,600/ μ l
Alb	4.0 g/dl	Hb	8.9 g/dl
SUN	127.9 mg/dl	Ht	27.6%
Cr	12.9 mg/dl	Plt	20.0×10 ⁴ / μ l
ALP	910 IU/l	Endocrinological findings	
(II 31.9%, III 66.8%, V 1.3%)		c-PTH	70.8 ng/ml
BGP	615 ng/ml	intact-PTH	2,570 pg/ml
Na	136 mEq/l	intact-PTHrP	<1.1 pmol/l
K	6.2 mEq/l		
Cl	103 mEq/l		
corrected Ca	9.1 mg/dl		
iP	7.7 mg/dl		
Mg	2.6 mg/dl		
Al	4.8 μ g/dl		

的骨量の 30%, 若年成人の平均的骨量の 31% と著明な低下を示していた。

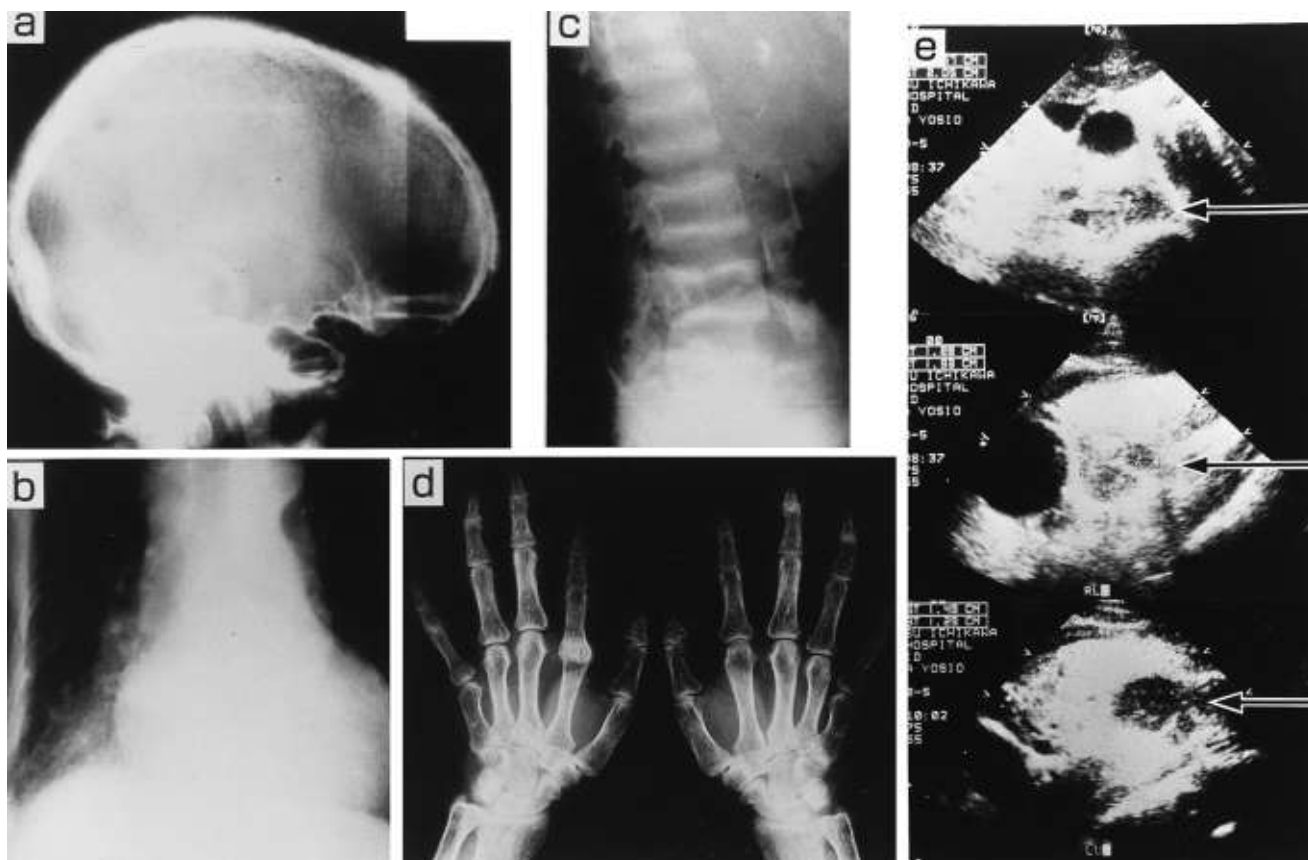


Fig. 1. Imaging diagnosis of secondary hyperparathyroidism

Salt and pepper appearance in cranial X-ray (a), pleural ectopic calcification in chest X-ray (b), rugger-jersey appearance in abdominal X-ray (c), severe bone absorption in hands X-ray (d) and swollen parathyroid glands (arrows) in ultrasound (e) were revealed.

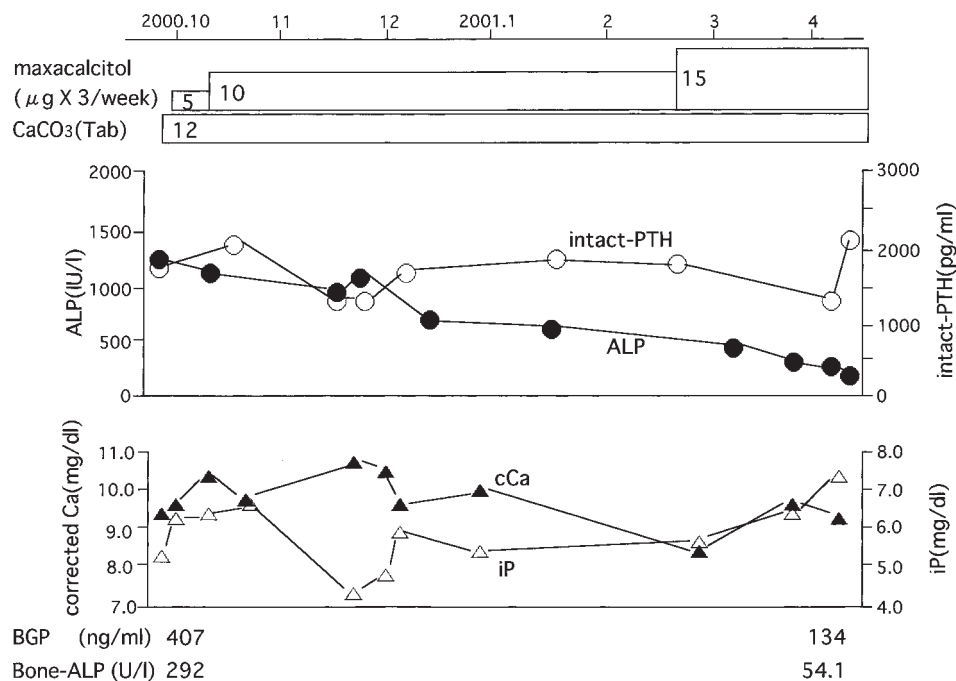


Fig. 2. Clinical course of intravenous maxacalcitol therapy

経口 calcitriol パルス療法開始後臨床経過：1999年12月より calcitriol 4 µg×2/週のパルス療法を開始し約12カ月間継続した。intact-PTHは、開始時1,689 pg/mlと高値であり、高P血症時一過性の上昇を示したが12カ月後も1,773 pg/mlと依然高値であった。同様に、ALPも開始時996 IU/lと高値であったが、12カ月後も1,261 IU/lとむしろ上昇していた。そこで calcitriol パルス療法が無効であり、頸部超音波検査にて副甲状腺の結節性過形成が推定されたことから、PTxの適応と考えられたが拒否されたため maxacalcitol 投与を試みた。

Maxacalcitol 療法開始後臨床経過 (Fig. 2)：intact-PTHは開始前1,773 pg/mlで若干の変動は認められたが、28週後も2,100 pg/mlと依然高値を示していた。intact-PTHと対照的にALPは開始前1,261 IU/lと高値を示していたが2週間には低下が確認され、7週後は985 IU/l、10週後は737 IU/l、28週後は276 IU/lと明らかな低下を示した。なお、治療前後でBGPは407 ng/mlから134 ng/mlに、骨型ALPは292 U/lから54.1 U/lに低下した。

考 察

Calcitriolは骨芽細胞機能を抑制するとの *in vitro* における報告もあるが³⁾、calcitriolによる二次性副甲状腺機能亢進症(2°HPT)の治療時にはPTHの分泌抑制も伴うた

め、calcitriolが直接的に骨芽細胞を抑制するか否かの確認は困難である。しかしながら、calcitriolによるパルス療法でPTHの低下なく骨形成速度低下により無形成骨が発生した症例⁴⁾も報告されており、calcitriolが直接的に骨代謝回転を抑制する可能性はある^{5,6)}。

一方、*in vitro*におけるmaxacalcitolの骨芽細胞に対する効果は増殖抑制作用³⁾あるいはcalcitriolと同等のBGP、ALP上昇作用⁷⁾と一定せず、PTHも同時に変化する2°HPT治療中の*in vivo*における骨芽細胞への直接作用は現時点では明確ではない。2°HPT患者にmaxacalcitolを投与すると、PTHは投与開始1週間より有意に低下するがALPは遅れて6週間より有意に低下する⁸⁾。本症例は結節性過形成と推測される2°HPTでありPTH低下は認めなかった。しかし、PTHと独立してALPがmaxacalcitol投与2週間より低下し続けた点が非常に興味深かった。2°HPT患者においてmaxacalcitol投与がPTHの低下と並行しない骨組織の改善を示した症例の報告⁹⁾や、maxacalcitol投与によりPTHは低下しなかったが皮質骨領域で骨形成および骨吸収抑制を認めた骨生検で線維性骨炎と診断された透析患者の報告¹⁰⁾もみられることから、maxacalcitolの直接的な骨代謝回転抑制作用が示唆された。本例は経口ビタミンDパルス療法が無効の明らかなPTx適応症例であるため、他の報告と比べて副甲状腺への効果を除いた骨に対するmaxacalcitolの直接効果を観察し得た。

in vitro の報告ではあるが、calcitriol は直接的に骨芽細胞の PTH/PTHrP 受容体を減少させることから¹¹⁾, maxacalcitol が腎不全のためすでに減少した¹²⁾骨芽細胞の PTH/PTHrP 受容体をさらに減少させ、骨の PTH 抵抗性を増強することにより骨代謝回転を抑制する可能性が推察された。しかしながら、高度の 2°HPT ではない腎不全イヌ (PTH 約 380 pg/ml) に 8 カ月にわたり maxacalcitol を投与したところ、4 カ月以降 PTH は 700 pg/ml とむしろ上昇し、一方、骨吸収は変化しないものの骨形成は抑制されたとの報告¹³⁾もあるので、maxacalcitol が直接的に骨芽細胞機能を抑制する可能性もある。また、現在の intact-PTH 測定法は骨芽細胞機能抑制性の 7-84 PTH も測り込んでいるため¹⁴⁾, maxacalcitol 投与時 intact-PTH は不変でも、7-84 PTH の割合が増加し分泌直後の 1-84 PTH が低下した結果 ALP が低下した可能性も完全には否定できない。

2°HPT における maxacalcitol 投与で、PTH に先行して ALP が低下する症例は一般的ではない⁸⁾理由として、PTx 適応ほど高度の 2°HPT に maxacalcitol を投与する機会が少ないことと、maxacalcitol の直接的な骨代謝回転への影響には個体差がある可能性が考えられた。最近、VDR を介したビタミン D の作用は転写共役因子にかなり依存することが知られている¹⁵⁾ので、仮に骨芽細胞においてビタミン D・VDR 複合体が PTH/PTHrP 受容体遺伝子の転写を抑制するならば、転写共役因子が有効に働く個体においては maxacalcitol 投与時、PTH が低下する以前に骨代謝回転が抑制され得ると推察された。

in vitro において maxacalcitol は calcitriol と対照的に IL-6 の誘導作用も有しているため過度の骨芽細胞機能抑制は起こしにくいと考えられるが¹⁶⁾, *in vivo* では症例により maxacalcitol は過度の骨芽細胞機能抑制から無形成骨をきたす恐れもあり、ALP の監視が重要と考えられた¹⁷⁾。

結 語

Maxacalcitol による著明な骨代謝回転抑制効果を認めた PTx 適応の 2°HPT の症例を報告した。

文 献

1. 風間順一郎, 丸山弘樹, 下条文武. ビタミン D 代謝障害. 腎と透析 2000 ; 48 : 453-7.
2. Takeda S, Yoshizawa T, Nagai Y, Yamato H, Fukumoto S,

- Sekine K, Kato S, Matsumoto T, Fujita T. Stimulation of osteoblast formation by 1,25-dihydroxyvitamine D requires its binding to vitamine D receptor (VDR) in osteoblastic cells : Studies using VDR knockout mice. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 1005-8.
3. Kanatani M, Sugimoto T, Kaji H, Kano J, Chihara K. Effects of 22-oxacalcitriol on bone metabolism *in vitro* : comparison with calcitriol—Effects of 22-oxacalcitriol on osteoblast-like cell formation and bone-resorbing activity. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 133 : 618-25.
4. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky IB. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1160-6.
5. Pahl M, Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Studies in a hemodialysis patient indicating that calcitriol may have a direct suppressive effect on bone. *Nephron* 1995 ; 71 : 218-23.
6. Ureña P, Prieur P, Petrover M. Calcitriol may directly suppress bone turnover. *Nephron* 1997 ; 75 : 116-7.
7. Pernalet N, Mori T, Nishii Y, Slatopolsky E, Brown AJ. The activity of 22-oxacalcitriol in osteoblast-like (ROS 17/2.8) cells. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 778-84.
8. 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, 中山文義, 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. 腎と透析 1999 ; 47 : 715-37.
9. 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 Kid Dis* 2000 ; 35 : 458-64.
10. 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.
11. Gonzalez EA, Martin KJ. Coordinate regulation of PTH/PTHrP receptors by PTH and calcitriol in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 63-70.
12. Hoyland JA, Picton ML. Cellular mechanisms of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1999 ; S73 : S8-13.
13. 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* 1999 ; 55 : 821-32.
14. John R, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not aminotermally truncated fragments : Implication for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4287-90.

15. 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* 1999 ; 19 : 1049-55.
16. Melytyre CW, Schroeder NJ, Burrin JM, Cunningham J. Effect of new analogues of vitamin D on bone cells : Implications for treatment of uremic bone disease. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 500-11.
17. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, Manni M, Mantella D, Mazzaferro S, Napoletano I, Sardella D, Taggi F. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2294-302.