

intact と wholePTHの違い

今回は検査値PTHの話題になります。PTHは「副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone)」の略で、血中のカルシウム(Ca)の濃度調節に関わる84個のアミノ酸(1-84PTH)からなるポリペプチドホルモンです。今回の薬剤師の学習会の中で出てきたメインテーマではなかったのですがちょっと気になった検査値だったので取り上げてみます。

1) PTHの合成と分泌

PTHは血中のカルシウムイオン(Ca²⁺)の濃度が低くなった時に副甲状腺内で合成され血中に分泌されます。この時、血中Ca²⁺濃度を感知するのは副甲状腺細胞表面にある「Ca受容体」になります。

- この受容体にアロステリックに結合して「血中Ca²⁺濃度が高い」と受容体に誤った情報を伝えてPTH分泌を抑制する薬剤には二次性副甲状腺機能亢進症治療薬のシナカルセト(レグパラ®錠)やエボカルセト(オルテア®錠)があります。

2) PTHの作用(血中のCa濃度を上昇する方向に作用する一方、リン酸塩濃度を減少させる)

- PTHが骨芽細胞を刺激し、骨芽細胞はRANKリガンド(RANKL)を誘導・分泌し、そのRANKLが破骨細胞のRANKL受容体を刺激して破骨細胞を活性化、その細胞数を増加させて骨吸収を促進し血中のCa濃度を増加させます。
 - 関連する治療薬としてPTHのN末端側の34個のアミノ酸で構成されるテリパラチド(テリボン®皮下注等)があり間欠投与により骨芽細胞への分化を促進させバランスの良い骨形成が期待できるとされています(継続投与は骨吸収を促進させてしまう)。
- 腎尿細管のヘンレループ上行脚および遠位尿細管のCaチャンネルを活性化して尿中Caの再吸収を促進して血中Ca濃度を増加させます。
- 腎臓におけるビタミンD₃の活性化(肝臓で25-OH化されたビタミンD₃の1αOH化)を促進し、その活性型ビタミンD₃が小腸からのCa吸収を促進させ血中Ca濃度を増加させます。

3) PTHの代謝

PTHは血中に放出されるとプロテアーゼによって分解されN末端側ペプチド、C末端側ペプチド、中間部分ペプチドなどに分解されます。後述しますが7-84PTHというポリペプチドもあります。

- 前述したテリパラチドのようにN末端側に生理活性がありますが、N末端側の最初のアミノ酸2つが失われると生理活性の大部分が失われます(カッツング薬理学9版より)。

4) 血中でのカルシウムの存在形式(ガイトン生理学13版より)

血中のカルシウムはCa²⁺としてのイオン化型が50%、アルブミン等蛋白質と結合したCaが41%、陰イオンと結合したCaが9%の比率で存在しています(本ニュース432号では50%:40%:10%と紹介)。このうちイオン化Ca²⁺のみが種々の薬理活性をもっています。つまり「Ca受容体」と結合できるのはイオン化Ca²⁺のみです。

5) 検査値としてのPTH (intactPTHとwholePTH)

以上までが前知識的な部分になりますが、今回の学習会ででてきた検査値の中に「intact PTH」がありました。普段あまり目にしない検査値で検査値付き処方箋でも見たことはありません。今回の症例では血清Ca値が少し高めめの**10.6**mg/dL(基準値8.4~10.4)でした。また理由は不明ですが少し血清アルブミン値も低めめの**3.7**g/dL(基準値3.8~5.2)でしたので「補正Ca値」(本ニュース432号参照)を求めると**10.9**mg/dLと高Ca血症気味でした。本例では活性型ビタミンD₃製剤エルデカルシトールが投与されていたので、薬による副作用なのか副甲状腺機能亢進症によるかを鑑別するために血中のPTH量が測定されたのですがその際の検査値がintact PTHでした。結果は**40**pg/mL(基準値10~65)と基準値内だったので副甲状腺機能亢進症が否定され、エルデカルシトールによって高Ca血症気味になったのであろうという結論となりエルデカルシトールの減量が提案されました(日経ドラッグフォーメーション4月号より引用)。

- 一般的かどうかは分かりませんが本例のような若干の血清Ca値上昇程度では顕著なPTHの低下は無いのだろうか?とは思いましたが、低PTH値になりうる薬剤として活性型ビタミンD₃製剤が挙げられています(臨床検査ハンドブック第3版)。

今回の症例ではintact PTHが用いられましたが、whole PTHという検査値もあります。英和辞典を調べると、intactは「損なわれていない」、「完全な」という意味になっていますから「分解されていないPTH」本体そのものと解釈できます。一方のwholeは「全体の」、「完全な」という意味で「全体の」で解釈すると「分解されたPTHの断片も含んだPTH類全体」と解釈でき、「完全な」と解釈するとintact PTHと全く同じく「分解されていないPTH」本体そのものとも解釈できます。しかし、各基準値はintact PTHが10~65pg/mL、whole PTHが8.3~38.7pg/mLとなって異なっています。

結論からいうと当初はPTH本体そのものを測定していたはずのintact PTHでしたが、後に7-84 PTHなどの分解物を含む値だったことが分かり、よりターゲットを絞ったつまりPTH本体を正確に測定できるようになり新たにwhole PTHという検査値が登場したのでした。

PTHが分解されはじめるとPTH本体の他に分解物も血中に存在してきます。極端にたとえると1個のPTHと1個のPTHが二分したようなものまでもintact PTHの測定法に引っかかってくると本来2個であったものが3個となって測定されてしまいます。実際にwhole PTH×1.7≒intact PTHという換算式もありますが、本来のPTHを知る上で最近ではwhole PTHを測定する場合も多くなっているようです(どちらの検査料が高いのかまでは調べていません)。

6) 補足：副甲状腺ホルモン関連タンパク(PTHrP)

悪性腫瘍によって高カルシウム血症になる場合があります。これはがん細胞自身が副甲状腺ホルモン関連タンパク(PTHrP)を分泌して骨吸収を亢進するからですが、固形癌の中で最も多いのが肺がん、血液がんの中では成人T細胞白血病(ALT)が高頻度となっているようです。

- PTHrPはPTHより大きく141個のアミノ酸から構成されています。検査値にはPTHrP-intactがあり基準値は1.1pmol/L未満となっています。

悪性腫瘍による高カルシウム血症の適応になるのがビスホスホネート製剤のゾレドロン酸(ゾメタ[®]点滴静注)になります。RANKLへのモノクローナル抗体製剤のデノスマブ(ランマーク[®]皮下注)は破骨細胞を抑制するため強力な血清カルシウム低下作用はありますが、「固形癌骨転移による骨病変」などに対して適応を持っているものの今のところ悪性腫瘍による高カルシウム血症には保険適応がありません。

(終わり)