

第8回日本透析医会シンポジウム

透析医療におけるConsensus Conference'95

—二次性副甲状腺機能亢進症に対する保存的治療の限界と手術適応—

日本透析医会研修委員会

委員長 阿岸 鉄三

担当理事 今 忠正

日 時 平成7年11月19日(日)

場 所 津田ホール

プログラム・抄録集

1. 活性型V. D. パルス療法はPTxを駆逐するか.....	23
昭和大大学藤が丘病院内科	秋澤 忠男
2. 血液生化学所見を中心とする二次性副甲状腺機能亢進症の保存的治療の限界.....	26
信楽園病院内科	鈴木 正司
3. 骨の画像診断所見を中心として二次性副甲状腺機能亢進症患者を外科に紹介するとき.....	28
春日部秀和病院腎臓内科	栗原 怜
4. 骨生検所見を中心とする二次性副甲状腺機能亢進症の保存的療法の限界.....	31
北里大学医学部内科	塚本 雄介
5. 上皮小体の画像診断所見を中心とした二次性上皮小体機能亢進症の手術適応.....	36
名古屋第二赤十字病院第5外科	富永 芳博
6. 血液透析患者と腹膜透析患者の副甲状腺機能亢進症の差異.....	39
東京慈恵会医科大学内科学第2	重松 隆
7. 二次性副甲状腺機能亢進症に対するエタノール注入療法の有用性と限界.....	45
代々木山下医院	山下 賀正
まとめ.....	49
東京医科歯科大学第2内科	秋葉 隆

1. 活性型ビタミンDパルス療法はPTxを駆逐するか

昭和大学藤が丘病院 内科
秋澤忠男

結論 活性型ビタミンD (VD)パルス療法が2次性副甲状腺機能亢進症(2° HPT)治療から手術療法(副甲状腺全摘後一部移植術:PTx)を駆逐することはない。以下にその根拠を考察する。

1. 2° HPTの成因からの考察

2° HPTの成因を表に示す。

表 2° HPTの成因とパルス療法の機序から考察した効果

2° HPTの成因	機序に基づく効果
1 Pの貯留	×
血清Ca低下	○
VD活性化障害	○
副甲状腺に対する直接作用	×
2 VDの欠乏	○
血清Ca低下	○
VD receptor減少	△
直接的PTH産生・分泌抑制の低下	○
副甲状腺増殖抑制刺激の不足	○
3 VD receptor, post receptorの異常	△
数の減少	○
receptor機能の異常	?
VD response elementとの結合の障害	△
4 Ca sensing receptorの異常	
Ca-PTH S字状曲線の右方偏位	△
receptor densityの低下	?
receptorの機能異常	?
5 骨のPTHに対する反応性低下	
PTH receptorの減少?	?
VDの欠乏	○
PTH or VD receptorの機能異常?	?
高PTH血症	△
6 副甲状腺の遺伝子異常	×or△

○:VDパルス療法で効果あり △:効果あるかもしれない ×:効果なし ? :不明

① Pの蓄積

P貯留はBrickerのtrade-off仮説以来血清Ca⁺⁺の低下、あるいは腎臓でのVD活性化障害を介して2° HPTの成因となることが知られていたが、今年Pが直接的にPTHの分泌を促進することがin vitroで証明された。P制限食下の腎不全動物では、血清CaやVD濃度に、P非制限食群と差がなかったにもかかわらずPTHの減少が認められ、血清Pが2° HPTの病因として重要な直接的役割を果たすことが明らかとなった。これまでPのコントロールが不十分な症例では2° HPTが進行しやすかったり、VDパルス療法の効果の不十分なことが経験的に知られていたが、これらが学問的に説明可能になったといえる。

② VDの欠乏

VD欠乏に伴う低Ca血症、副甲状腺に対する直接的なPTH産生・分泌抑制刺激の低下は2° HPTの重要な発症促進因子である。副甲状腺を代表的臓器とするVD receptorの減少については、receptor数減少の発症自体にVD欠乏の関与は不明確であるものの、receptorのupregulateが達成されないのはVD不足が一因となる。VDは副甲状腺増殖の抑制因子として作用することが動物実験や一部の臨床試験で明らかにされており、VDの欠乏は副甲状腺腫大の原因ともなる。

③ VD receptorとpost receptorの異常

尿毒症状態により各臓器のVD receptor数は減少するだけでなく、尿毒素はVD receptorとVD response elementの結合を阻害することが明らかになった。つまり尿毒素はreceptorを介するVDの作用をDNAレベルで阻害する訳である。

④ Ca sensing receptorの異常

Ca sensing receptorの異常はCa-PTH S字状曲線の右上方への移動で示されるセットポイントCa濃度の右方偏位で顕在化する。このため本来PTH分泌が抑制される高Ca血症となってもPTH分泌が持続することになる。2°HPT時にはCa sensing receptor densityの低下が認められ、receptor数の減少あるいは機能異常の存在がうかがわれる。こうしたCa sensing receptor densityの低下は原発性副甲状腺機能亢進症(1°HPT)にも認められるのに対し、VD receptor数の減少は1°HPTにはみられないと報告されている。しかし、2°HPTに出現するCa sensing receptor densityの低下とVD receptor数の減少ないし、VDの欠乏が何らかの因果関係を持つ可能性は否定できない。その傍証として、VDパルス療法にはセットポイントCa濃度の是正効果が報告されている。

⑤ 骨のPTHに対する反応性低下

PTHが分泌されても骨のPTHに対する反応が低下し、骨からのCaの供給が不十分にとどまるため2°HPTはさらに進行する。こうした骨のPTHに対する反応性の低下にVD欠乏が関与することは古くから指摘されていた。一方、高PTH血症自体も反応性を低下させ、PTxした腎不全ラットでは非PTxラットに比し反応性の改善することが知られている。しかしPTxによっても反応性は腎機能正常のラットには及ばず、腎不全の他の影響の関与がうかがわれる。腎不全ラットでは腎臓でのPTH/PTHr P receptor数の減少が知られており、骨でもこれらreceptor数の減少している可能性がある。高PTH血症によるdown regulationやVD receptorにみられたpost receptorでの機能異常の可能性も否定できない。

⑥ 副甲状腺の遺伝子異常

polyclonalの増殖を開始した副甲状腺は、やがてmonoclonalな増殖を呈するようになる。結

節性過形成はび慢性過形成に比し形態学的にも機能的にも進行した病態で、VD receptor数は減少し、高CaによるPTH分泌抑制は低下する。monoclonalityの増殖を示す組織の鑑別は容易ではないが、高度の2°HPTの組織では11q13にallelic lossを認める染色体の存在が報告された。11q13の異常は非家族性副甲状腺腺腫の一部にも認められる所見で、増殖をregulateする遺伝子の異常がoncogeneとして副甲状腺の増殖をもたらしている可能性がある。一方、11q13以外のM27 β などにDNA欠損を指摘する報告もみられる。こうした遺伝子異常をもたらす原因は不明である。

2. VDパルス療法の作用機序からの考察

VDパルス療法の作用機序は薬理学的濃度の1.25(OH)₂D₃が直接的に副甲状腺のPTH産生、増殖を抑制するとともに、減少していたVD receptor数をupregulateして組織のVDに対する反応性を向上させることにある。薬理学的濃度に達するVDを投与すれば必然的に血清Caは上昇することから、このリスクを軽減するため間歇的投与法が選択されたが、最近の研究では持続的濃度のVDより、間歇的ピークを持つVDの方が副甲状腺の増殖やPTH産生抑制に有効であることが示されている。付随的に上昇する血清Ca濃度もPTHの産生・分泌の強力な抑制刺激となることは明らかである。

しかし、こうした作用機序で先に示した2°HPTの病因に対抗することは可能であろうか。まずPの貯留に対してはパルス療法は全く効果を持たず、逆にパルス療法に伴う腸管からのP吸収の増加や骨回転減少に伴う高P血症の増悪がしばしば経験される。またCa上昇に伴うP吸着剤(Ca製剤)の減量も高P血症の促進因子として作用する。活性型VDの欠乏に対してはパルス療法で不十分ながら対応可能で、VD receptorの減少についても、腎不全病態から反

応は鈍いながらもreceptor数のupregulationは期待できる。しかしVD receptorの機能障害やDNA domainとの結合の障害については、receptor数の増加で代償可能な部分を除いてはパルス療法の効果は期待できない。

Ca sensing receptorの異常については、VDパルス療法でセットポイントCaの偏位が是正されるとの報告があるが、Pが適切に管理されている場合に限られ、またたとえ是正されてもセットポイントCa濃度は腎機能正常者に比しなお高値である。一方、VDパルス療法によるセットポイントCaに対する効果を否定する論文も多い。骨のPTHに対する反応性の低下の一部はパルス療法で改善する可能性は残るが、基本的病態は不変である。副甲状腺の遺伝子異常については、この原因がVDの欠乏に起因することが確認されなければパルス療法の効果は期待できない。しかしこれらの遺伝子異常は腎不全に伴う2°HPT以外の副甲状腺機能亢進症にも報告されていることから、VDの欠乏のみで遺伝子異常の病因を説明することは不可能である。

このように、2°HPTの病因とVDパルス療法の作用機序を対比させると、パルス療法で2°HPTの発症・進展を完全に防止するのはきわめて困難であることが良く理解できる(表)。

3. VDパルス療法の現状からの考察

それでは実際にVDパルス療法によりPTxは回避されているであろうか。VDパルス療法の継続を断念せざるをえない最大の原因は高Ca血症の発症である。厚生省研究班の全国調査結果からも経口パルス療法施行72例中67%に高Ca血症、22%に高Ca症状がみられ、安全に施行できたのは44%に過ぎなかったという。また、パルス療法後PTxが施行された例では高Ca、高P血症とイライラ感などの精神症状、血管壁石灰化が高度であったという。このように、全

国調査からは高Ca血症の出現をある程度容認しながらVDパルス療法が施行されている実態をうかがうことができる。

こうした無理を押しつけてパルス療法を施行しても現実には多数のPTxが行われている。平成5年の調査では、全国の9施設で過去3年間に227例のPTxが行われ、一方この間のC-PTH20、あるいはHS-PTH50ng/mlを超えた2°HPTに対するVDパルス療法例は168例であったという。これら168例のうちVDパルス療法でPTxを回避し得たと考えられるのは17例(10.1%)で、このうち6例はPTHの低下は認められなかったもののAl-pの低下や骨生検像で線維性骨炎が否定されたためにPTxが見送られた例であった。このように、HS-PTH50ng/mlを超えるような2°HPTにはVDパルス療法を行ってもPTxを回避し得る可能性はきわめて低いと言える。

それではこうした進行した2°HPTの出現をVDパルス療法で予防し、臨床的にPTxを回避することは可能であろうか。それにはまず保存期における2°HPT治療の実用化とより有効なP吸着剤の開発がkey pointとなる。現状では保存期の2°HPT治療は腎機能に及ぼす悪影響が払拭されていないことから広く行うことは困難であり、透析導入時には既にpolyclonalな副甲状腺の増殖をはじめ、2°HPTの病因は完成している。こうした病態下でVDパルス療法を開始してもその効果には限界があり、その一番の阻害要因はPのcontrolである。したがって、保存期治療とP吸着剤の実用化が満たされない限りはVDパルス療法にPTx駆逐の可能性は皆無で、たとえこれらが完成しても、2°HPTの複雑な原因からはPTxは回避し得ない可能性が高いと言わざるを得ない。Ca sensing receptorへcalcimimeticな作用を及ぼす製剤の応用や、遺伝子異常のより詳細な解析がPTx駆逐の鍵を握ると考えられる。

2. 血液生化学所見を中心とする二次性副甲状腺機能亢進症の保存療法の限界

信楽園病院 内科
鈴木正司

二次性副甲状腺機能亢進症に対し、我々がこれまで経験してきた副甲状腺摘出術 (PTX) を retrospective に検討し、その中から内科的保存療法の限界を明らかにしたい。これらの症例では過去に各種のビタミンD治療を経験し、近年の例ではパルス療法を経験した例も含まれる。

1. 対象症例

我々の施設で平成6年末までに実施したPTXは91症例に対し95回である。このうちには2回のPTXを受けた3例と、3回のPTXを受けた1例が含まれる。これらの複数回のPTXを受けた4例は、初回PTXで4個の副甲状腺が摘出できなかったり、自家移植部分が再腫大したため、3ヵ月から4年後に再手術、再々手術を行ったものである。便宜上これらはそれぞれ一回のPTXとして取り扱った。

対象年齢：26～67歳 (43.2 ± 9.5)

透析歴：33～261ヵ月 (142.2 ± 45.5)

摘出個数：1～5個 (3.5 ± 0.9)

総摘出重量：300～18,150mg ($3,540.2 \pm 2,484.4$)

2. 厚生省研究班の基準

一方では1993年に厚生省研究班からPTX基準が提示されている。それによればMajor Criteria (①～④の全てを満たす)

①C-PTH ≥ 20 ng/ml or HS-PTH ≥ 50 ng/ml

②副甲状腺腫大 (画像診断)

③線維性骨炎 or 高回転骨の所見 (X-P、骨シンチ等)

④内科的治療に抵抗

Minor Criteria (①～④の全ては満たさなくとも、下記の所見によりPTXが必要と診断)

- a. 高Ca血症の持続
- b. 異所性石灰化の進行
- c. 高度の骨・関節症状
- d. 治療抵抗性の掻痒症
- e. calciphylaxis

3. 我々のPTX症例の吟味

Minor Criteriaのどれにも当てはまらない症例は4例あったが、そのMajor Criteriaでは①～④の全てを満たしていた。

95例でのMinor Criteriaの有所見率は

- a. 高Ca血症の持続：25.3%
- b. 異所性石灰化の進行：9.2%
- c. 高度の骨・関節症状：91.6%
- d. 治療抵抗性の掻痒症：42.1%
- e. calciphylaxis：0.0%

であった。

しかしMajor Criteriaの中でも①の条件に合致しない例が4例存在した。

これらの4例を除外してPTX実施時の血液生化学所見を見ると、

C-PTH (n=63): 43.2 ± 15.0 ng/ml (20.1～88.3)

HS-PTH (n=44): 107.3 ± 37.1 ng/ml (27.2～201.0)

INS (Intact-N-specific)-PTH (n=63): $1,532.8 \pm 979.4$ pg/ml (209～5280)

Intact-PTH (n=4): $3,642.4 \pm 2486.0$ pg/ml (530～2210)

となった。

また正常上限値がIntact-PTH ≤ 60 pg/ml、INS-PTH ≤ 120 pg/mlであるため、便宜上はINS-PTH $\div 2 \times$ Intact-PTHと置き換えが可能である。しかしこの場合は、Intact-PTHの測定例が少ないため、この様な変換は行わなかった。

4. ビタミンD治療とPTHレベル

PTXの直前まで積極的なビタミンD療法、特にパルス療法を続けていた症例では、C-PTHやHS-PTHの高値に比して、INS-PTHはむしろ低下の傾向が見られた。積極的なビタミンD療法下にある場合、このような現象には次の項で述べる如く注意を要すると思われる。

5. 摘出組織重量とPTH

摘出組織重量とC-PTH、HS-PTHはそれぞれ有意な正相関を呈したが、INS-PTHとは相関が見られなかった。

この相関グラフから2,000mgの副甲状腺組織に相当するPTHレベルを読みとると、大概のところC-PTHで20ng/ml、HS-PTHで50ng/mlとなる。

摘出重量の2,000mgがPTX時の適切なレベルかどうかには疑問も残るが、厚生省研究班のPTX基準は、一応は妥当な線を示唆していると思われる。

6. 結論

Major Criteriaの①を満たさない4症例でも、3例では3～4個、1190～2200mgの組織が摘出された。たしかに近年中にcalcitriolの静注法が、さらに22-oxa-calcitriol (OCT)などのビタミンD強化療法が可能となる状況にある。このような例、あるいはこれ以上の高度の例でもPTXが制限される時代が到来すると予測される。

いずれにしても現時点ではretrospectiveに見て、副甲状腺重量が2000mgを越える状態では、保存療法の限界と考えるべきである。

その観点からすれば、保存療法を続けてもC-PTH \geq 20ng/ml or HS-PTH \geq 50ng/mlの改善が不可能な例ではPTXあるいはPEITに踏み切るべきと結論し得る。

3. 骨の画像診断所見を中心として二次性副甲状腺機能亢進症を外科に紹介するとき

春日部秀和病院 腎臓内科

栗原 怜

はじめに

線維性骨炎(osteitis fibrosa, OF)の程度を診断する最も確実な方法は、骨生検による骨形態計測であることは言うまでもない。しかし骨生検は侵襲が大きくかつ組織作成、形態計測などの技術的な問題もあり、すべての施設で簡単に行える検査ではない。その点、画像診断、特に骨単純X線像による診断は一般透析クリニックでも容易に行える。透析患者の多くが一般透析クリニックで治療を受けている現状を考えると、単純骨X線像からOFを診断し、時期を失することなく外科的治療を選択することが重要である。本稿ではOFの画像診断上での特徴につき述べる。

I II° HPT患者における画像診断の意義

二次性副甲状腺機能亢進症(II° HPT)とは副甲状腺ホルモン(PTH)が過剰に分泌されている状態であるが、これが直ちにOFの存在を意味しているものではない。副甲状腺摘出術の必要な場合は内科的治療に抵抗性のII° HPTで、明らかなOFを有する場合である。一般的には表1に示すようなプロセスを経て手術適応が決定される。中等度から高度に進展したOFでは、画像診断上特徴的な所見が出現する。

表1 II° HPTに対する手術適応基準

1. 内科的治療に抵抗するII° HPT
2. 副甲状腺ホルモン値(PTH)の上昇
(PTH-HS >6,000pg/ml,
PTH-Intact >500pg/ml)
3. 画像診断(Echo)で副甲状腺腫大を認める
(少なくとも一腺が7mm 直径以上)
4. アルミニウム蓄積が否定できる
(Δ Al < 100 ug/l)
5. 骨画像診断で線維性骨炎の所見が認められる

(春日部秀和病院基準)

II 画像診断の実際

1) 単純骨X線像の特徴

単純骨X線像では主に骨量、石灰化程度、骨構築の変化、さらに異所性石灰化の有無について観察するが、OFが進行してくると表2に示すようないくつかの特徴的所見が特定の部位に出現してくる。この特徴を十分把握した上で全身骨X線写真を読影することが重要である。

表2 骨単純X線写真での線維性骨炎の特徴

- 1) 骨吸収像(外骨膜下、内骨膜下、骨皮質内)
手指骨、鎖骨遠位端、恥骨結合部、頭蓋骨、
歯槽硬線、
- 2) 骨硬化像
頭蓋骨、椎体骨、骨盤
- 3) 嚢胞形成(brown tumor)
長管骨、顎骨
- 4) 骨新生(骨膜性骨新生)
長管骨骨幹部、恥骨上縁
- 5) 異所性石灰化
大中血管、関節周囲、心弁膜

A) 骨吸収像 (bone resorption)

OFに特徴的な所見は皮質骨に見られる外骨膜下吸収像、内骨膜下吸収像、皮質内骨吸収像などである。好発部位は手指骨、鎖骨末端部、恥骨結合部、頭蓋骨などである。また歯槽硬線の消失もしばしば観察される。

B) 骨硬化像 (bone sclerosis)

骨吸収に対応して不均一に骨形成が促進されると骨硬化像が出現する。頭蓋骨、椎体骨、骨盤、肋骨などに認められる。

C) 出現しやすい特徴的な X 線所見 (表 3)

① 手指の骨吸収像

OFの存在を示す最も信頼できる X 線所見であり、OFの重症度分類 (Jensen分類) にも用いられている。第 2、第 3 中節骨の内側外骨膜下に好発し、進行すると外側の骨膜下および他の手指にも進展する。虫喰い状のギザギザとして観察されるが、軽度の場合は虫メガネを用いて観察しないとわかりにくい。また末節骨先端部の骨吸収はネギ坊主状と表現される。

② 頭蓋骨の斑紋状変化

骨吸収と骨形成の不均一な混在を示す変化であり胡麻塩状 (salt & pepper like) と形容される。程度によってはスリガラス状、綿花様を示すこともある。また外板と内板が不明瞭となることも特徴の一つである。

③ 椎体骨の帯状硬化像

腰椎に出現しやすく、X 線側面像で椎体の上縁部と下縁部が骨硬化像を示し、いわゆるラグビーシャツの縞模様 (rugger-jersey like) と形容される。

④ その他

鎖骨遠位端の骨吸収像は出現頻度が高い。また頻度は低いが恥骨結合部位の骨吸収像も重要な観察ポイントとなる。

表 3 出現しやすい特徴的な X 線所見

- I) 手指骨の吸収像
 - 1) 示指第 2, 3 中節骨橈側の鋸歯状外骨膜下骨吸収 ; 虫喰い状 (moth-eaten erosion)
 - 2) 末節骨のネギ坊主状変化
- II) 頭蓋骨の斑紋状変化
 - 1) 骨吸収と骨形成の混在 ; 胡麻塩状 (salt and pepper like)
 - 2) 骨吸収 > 骨形成 ; スリガラス状 (ground-glass like)
 - 3) 骨形成 > 骨吸収 ; 綿花様 (cotton-wool like)
 - 4) 内板と外板の不明瞭化
- III) 腰椎の帯状骨硬化 ; ラグビーシャツ様 (rugger-jersey like)
- IV) 鎖骨遠位末端骨吸収
- V) 恥骨結合部骨吸収

2) 骨シンチグラフィ

99mTc-MDPあるいは99mTc-HMDを用いた骨シンチグラフィを行うと、OFでは頭蓋骨、顎骨への集積が著明となる。逆に骨軟化症では関節、肋骨への集積が目立つ。またアルミニウム蓄積を有する患者では骨への集積が減少し、軟部組織への取り込みが増加することが知られている。

3) 定量的骨塩定量法

DEXA法あるいはQCT法による骨塩定量でOFの存在あるいはその程度を判定することは困難である。本法はあくまで骨塩量の多いか少ないかを判定するのみである。重度例では骨塩量の低下が観察されるが、軽度ないし中等度例では逆に腰椎骨塩量は帯状硬化像を反映し上昇する場合が多いので注意が必要である。その点撓骨での測定がより正確に骨塩量を反映するとされている。

III X 線像と骨組織所見との関連

OFに特徴とされるいくつかの骨 X 線所見がいかなる頻度で出現するか、また骨組織像と関連があるのかについて検討した我々の結果を以下に述べる。対象は臨床的に II° HPTと診断され、テトラサイクリン標識後の骨生検で形態計測が行われた 28 (男 19、女 9 例) 例である。PTH- HS が $91, 500 \pm 38, 400 \text{pg/ml}$ 、PTH-INTACTが $1, 030 \pm 731 \text{pg/ml}$ であった。Coburnらの分類に従っ

た骨組織型分類ではOF型が20例、混合(MIX)型が1例、軽度変化(MIL)型が7例であった。骨X線像は手指骨の骨膜下吸収像、頭蓋骨の斑紋状変化、鎖骨遠位末端部の骨吸収像、腰椎の带状硬化像、恥骨結合部の骨吸収像を観察し、Grade(G) - 0 ; 認められず、G - 1 ; 明瞭ではないが認められる、G - 2 ; 明らかに認められる、G - 3 ; 高度に進行した状態で認められるの4段階に分類し検討した。

1)特徴的骨X線所見の出現率(図)

OFと診断された20例についてみると、一見して明らかな異常像と確認できるG - 2以上の出現率は、椎体带状硬化像が60%と最も高く、次いで手指骨骨膜下吸収像で55%、鎖骨末端部吸収像で50%、頭蓋骨斑紋状変化で30%、恥骨結合部で15%の順であった。明瞭ではないが認められる、のG - 1以上までを含めると椎体で95%、頭骨で90%、鎖骨末端で85%、手指骨で75%、恥骨結合部で60%の出現頻度であった。すなわち線維性骨炎が存在すると、骨単純X線で高頻度に異常像が出現してくる。

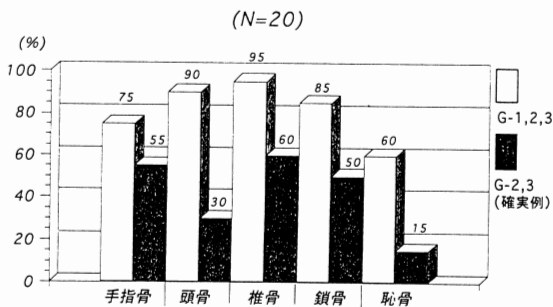


図 線維性骨炎例でのX線異常出現率

2) X線所見と骨形態計測パラメーターとの関連 (表4)

OFの程度を示す線維量(Fb. V/TV, %)は手指骨、恥骨結合部、椎体骨の変化と比較的良好な関連が認められた。また骨形成率(BFR/BV)では恥骨結合部、手指骨、椎体骨の変化の程度と関連が認められた。

表4 II° HPTにおける骨形態計測パラメーターと骨単純X線異常像との関連

(春日部秀和病院例, N=28)

	頭骨	手指骨	鎖骨末端	椎体骨	恥骨結合
BV/TV	-.003	-.196	-.014	-.101	-.211
ES/BS	.012	.312	.327	.118	.320
N.Oc/BS	.233	.312	.327	.283	.432
FbV/TV	.255	.642	.370	.433	.503
BFR/BV	.147	.347	.205	.313	.453

骨X線異常は以下の4段階に分類し、骨形態計測パラメーターと比較した。

0 : 認めず 1 : 明瞭ではないが認められる

2 : 明らかに認められる 3 : 高度に進行した状態で認められる

3)骨組織型が軽度変化型であった7例の骨X線所見

臨床的にはII° HPTと診断されたが、骨生検でOFが認められず軽度変化型と診断された7症例の骨X線所見での異常像(G - 2以上)出現は鎖骨で4/7例、椎体骨で3/7例認められたが、手指骨と恥骨では認められなかった。

これらの結果より、その出現率はやや低いが手指骨骨膜下吸収像がOFの存在を示す最も信頼できる骨X線像と考えられるが、さらに他の部位での特徴的な所見が加わればその診断はより確実となると思われる。

おわりに

活性型ビタミンDの治療に抵抗性を示すII° HPTは、適当な時期に手術が必要である。手術適応を判断する重要な根拠は内科的治療に抵抗するOFが存在することである。骨生検でのOFの証明が最も信頼できるが、実際の臨床では臨床症状、血液生化学データおよび画像診断に頼らざるを得ない。OFで出現しやすい特徴的な骨X線所見を熟知した上でフィルムを読影すれば、よりの確にOFの診断が可能と考える。

4. 骨生検所見を中心とする二次性副甲状腺機能亢進症の保存療法の限界

北里大学医学部 内科
塚本雄介

1. 保存療法とは

(1)高リン血症の是正、(2)活性型ビタミンD3剤の連日投与、(3)ビタミンDパルス療法(経口、経静脈的)、の以上をここでは指す。

2. 二次性副甲状腺機能亢進症の治療の目標とは

骨病理像の改善が当然のことながら目標である。その内容を以下に記した。すなわち、骨形成率の正常化、未熟な類骨(網状類骨)の消失、石灰化の正常化、骨吸収活性の正常化、骨髄内線維化の消失、正常な骨構築の再生、骨皮質の増加である。それ以外に骨外症状が実際には患者の主な訴えであることも多く、重症例では異所性石灰化の消失、循環障害の改善を目標とする。また効果の持続と、治療に伴う異所性石灰化の増悪を防ぐために血清Ca値、リン値の適正化が最も基本的な課題となる。

3. 治療の効果判定

以上の治療効果は骨生検によって確かめることが基本となるが、非観血的診断法の目標としては、(1)血清PTH濃度の低下(intact PTH: 60~460pg/ml)、(2)血清Al-p値の正常化、(3)血清intact osteocalcin(帝人)値: 40~100ng/ml、(4)血清Ca値: 8.2~10.5mg/dl、(5)血清リン値: 3.0~6.0mg/dl、にまとめられる。

4. 骨組織を予想しうる非観血的診断法とは

表1にintact PTH値(Allegro[®])による骨形成率の予測を示した。この結果、PTH値が65pg/ml以下であれば全例無形成骨と診断が出来るが、高回転骨と100%診断するためにはPTH値

が800pg/ml以上である必要がある。しかしながら、460pg/ml以上であればかなりの確率で無形成骨は否定しうる。この診断精度を上げるために、血清intact osteocalcin(帝人)濃度で検討した結果を表2に示した。この結果、40ng/ml以下であれば全例無形成骨で100ng/ml以上であれば全例高回転骨とかなり診断精度が高いことが判明した。以上より、PTH値のみで治療の効果判定をすることはきわめて危険であり、intact osteocalcin値やX線所見を加味して診断することが重要である。またその他のPTH測定法はintact PTH値に比し、診断精度はかなり落ちると言わざるを得ない。

またアルミニウム蓄積が存在すると、非観血的な高回転骨の診断は不可能となるので、まずAl骨症の存在をDFO負荷試験により明確に否定しておく必要がある。Al骨症と高回転骨が混在する混合性腎性骨症の場合は骨生検以外に診断は不可能である。

以上から図1の診断治療チャートを作成した。

5. ビタミンDパルス療法の適応および禁忌、限界

- (1) 適応: 明らかに高回転骨が上記の診断法により考えられ、Al骨症が否定される場合適応となる。
- (2) 禁忌: Al骨症(混合性を含む)、高Ca血症、高リン血症を是正できない場合、異所性石灰化が高度で循環障害を伴うような場合、は禁忌と考える。
- (3) 限界: 血清Al-p濃度が抑制されず、X線でも骨膜下吸収像が改善されない。血清PTH濃度の減少や、腺腫の縮小が見られな

くても限界とは考えない。

- (4) 高Ca血症の意味：CaCO₃剤や常用量の活性型D3剤で容易に高Ca血症が見られる場合、無形成骨とAl骨症を疑い、パルス療法、PTX共に行うべきではない。パルス療法施行中に高Ca血症を来す場合は骨回転が抑制されすぎたと考え減量し、これをもってパルス療法の限界とはしない。活性型D3剤に伴う高Ca血症の原因の多くは骨回転の抑制に伴うものである。

6. PTXの適応(すなわち、保存療法の限界)

- (1) 3次性副甲状腺機能亢進症を疑う場合。
骨生検によって高度な線維性骨炎が確認され、かつ血清Ca値が容易に11mg/dlを越えてしまう場合。
- (2) 異所性石灰化が高リン血症を是正しても改善しない場合。
- (3) 循環不全、カルシフィラキシーが存在する場合。
- (4) 高リン血症が是正できない場合。
- (5) 副甲状腺癌を疑う場合。

以上

表1 intact PTH値と高感度PTH値の骨形成率診断精度。表内の数字は出現例数を示す。
 LTB：無形成骨、NTB：正常骨、HTB：線維性骨炎

intact PTH (pg/ml)	LTB <17	NTB 18- 54	HTB >55
< 65	4/4	0/4	0/4
66-195	9/13	3/13	1/13
196-460	5/13	4/13	4/13
461-800	3/13	2/13	8/13
>801	0/5	0/5	5/5

HS-PTH (ng/ml)	LTB <17	NTB 18-54	HTB >55
< 6	2/2	0/2	0/2
6-10	2/3	0/3	1/3
10-20	2/6	4/6	0/6
20-30	7/8	0/8	1/8
30-40	3/7	3/7	1/7
40-50	2/4	0/4	2/4
50-100	3/9	2/9	4/9
>100	0/5	0/5	5/5

表2 インタクトオステオカルシン(病人: intact BGP)とオステオカルシン従来法(C-BGP)の骨形成率診断精度。表内の数字は出現例数を示す。LTB: 無形成骨、NTB: 正常骨、HTB: 高回転骨

intact BGP (ng/ml)	LTB <17		NTB 18-54		HTB >55	
	11/11	0/11	1/13	1/13	3/7	1/7
<40	11/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
<47	11/13	1/13	1/13	1/13	1/13	1/13
48-79	3/7	3/7	3/7	3/7	3/7	3/7
>80	0/12	1/12	1/12	1/12	11/12	11/12
>100	0/11	0/11	0/11	0/11	11/11	11/11

c-BGP (ng/ml)	LTB <17		NTB 18-54		HTB >55	
	7/11	2/11	2/11	4/7	2/11	1/7
<99	7/11	2/11	2/11	4/7	2/11	1/7
100-150	2/7	4/7	4/7	4/7	1/7	1/7
>151	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	10/10

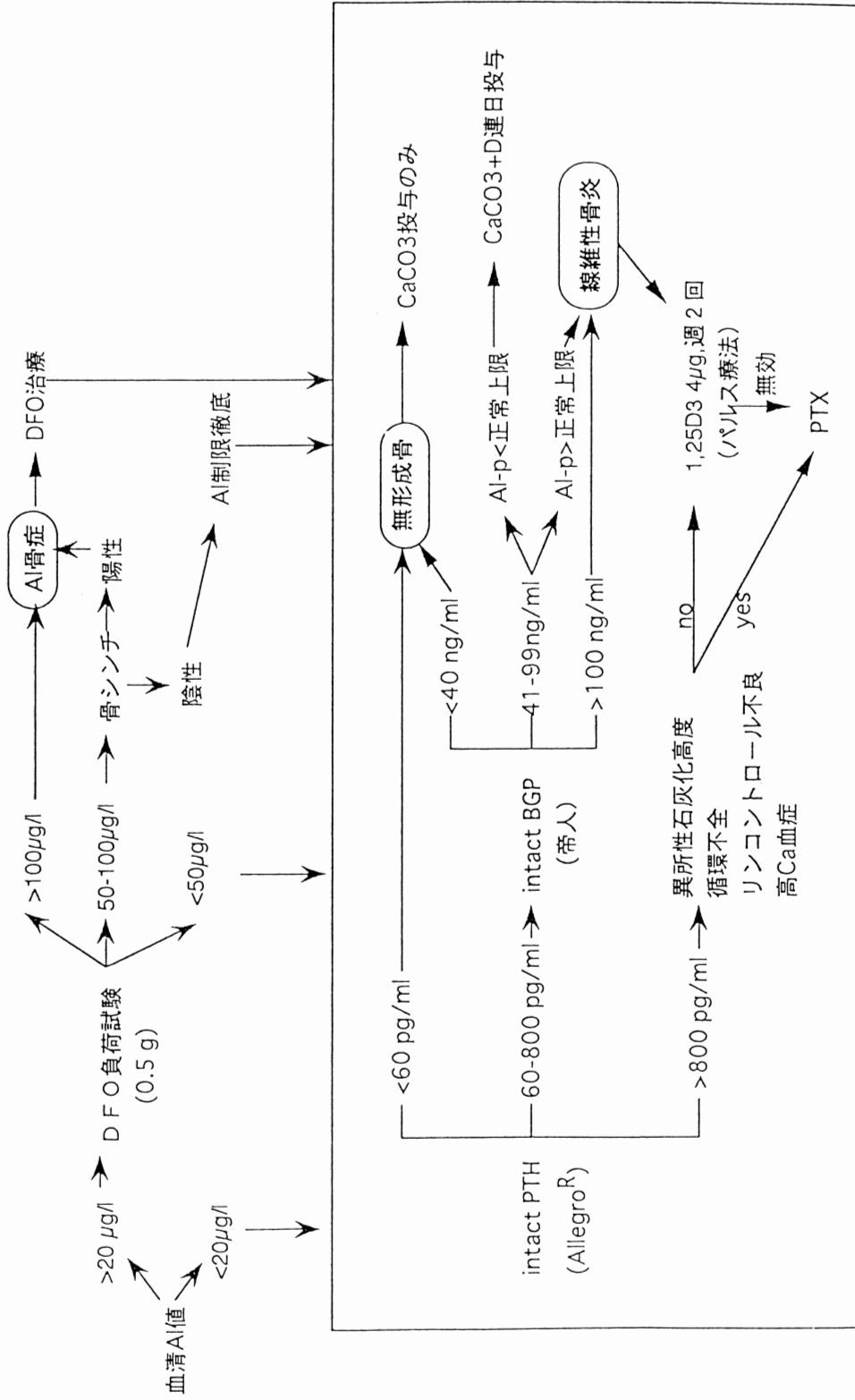


図1 ROD診断治療チャート

5. 上皮小体の画像診断所見を中心とした二次性上皮小体機能亢進症の手術適応

名古屋第二赤十字病院 第5外科

富永芳博

われわれの腎性上皮小体機能亢進症例における病理組織学的、病態生理学的研究および臨床的検討によると結節性過形成にまで進展した上皮小体は縮小させることは困難である。つまり1個でも結節性過形成を有する症例では現行の内科的治療では上皮小体機能亢進症の改善は困難で手術を必要とする可能性が高い。以下にその根拠を述べ、この観点より画像診断の有用性を述べ、最後にわれわれの臨床的手術適応を述べる。

1. 病理組織学的検討

腎性上皮小体機能亢進の過形成のpatternはびまん性過形成と結節性過形成に分類される。びまん性過形成は正常の小葉構造を維持したままびまん性に上皮小体実質細胞が増加した腺で正常上皮小体にて見られる脂肪細胞が散見される事が多い。結節性過形成は被膜を有する幾つかの結節を有する腺で脂肪細胞は一般に見あたらない。結節性過形成の腺ではびまん性過形成の腺に比して腺重量は重く過形成の程度は高度と考えられる。

上皮小体細胞の増殖能を検討すると、image cytometric DNA analysis 法、proliferating cell nuclear antigen又はKi67の発現を免疫組織染色法で検討する方法にても、びまん性過形成に比して結節性過形成を構成している細胞で有意に増殖能が亢進している事が判明している。

結節を構成している細胞は均一であり、免疫染色でも同様な染色形式を示すことよりmonoclonalに増殖していることが示唆されてきたが、X-chromosome-linked phosphoglycerokinase geneが女性でrandomにinactivationされることを応

用した方法で結節性過形成の結節はmonoclonalに増殖していることが判明した。

以上の結果より腎不全下では上皮小体ははじめpolyclonalにdiffuseに増殖しやがてmonoclonalな増殖を示す幾つかの結節を有するようになることが推測された。

2. 病態生理学的検討

摘出した上皮小体組織における細胞外カルシウム濃度の上昇に伴うPTH分泌抑制能に関して検討した。摘出した上皮小体組織を初代培養し、培養液のカルシウム濃度を変化させ上清中に分泌されるPTHを測定し、カルシウム上昇によるPTH分泌抑制能について検討した。びまん性過形成より得た上皮小体細胞と結節性過形成由来の細胞とでPTH分泌抑制曲線(sigmoid curve)、PTHの分泌が最高値の1/2となるカルシウム値(set point)を比較すると結節性過形成で両者とも有意に高カルシウム側に偏位していた。つまり結節性過形成では正常カルシウム値よりかなり高カルシウムにしなければ十分なPTHの抑制ができないことが判明した。

その原因の一つと考えられる上皮小体細胞における1,25(OH)₂vitD₃ receptor (VDR)の異常について検討した。手術で摘出した組織のVDRをantiVDR antibodyを用いてimmunohistochemistry法を用いて検討した。VDRの発現はびまん性過形成に比し結節性過形成で有意に抑制されていた。この結果は結節性過形成でPTHの分泌抑制のset pointが高カルシウム側に偏位している事、上皮小体細胞の増殖性が亢進している事を説明する一つになり得るかもしれない。

以上より病態生理学的検討にても結節性過形

成ではPTH分泌に関しても異常を有した細胞にて構成されていることが推察された。

3. 臨床的検討

後述するわれわれの手術適応を満たし手術を施行したvitD pulse療法に抵抗した症例を含む症例で過形成のpatternを検討してみると、95%の症例で1腺以上の結節性過形成の腺が存在した。これと、病理組織学的、病態生理学的特性とを合わせ考えると、結節性過形成に陥った上皮小体ではvitD pulse療法を含む内科的治療にても上皮小体機能亢進症は改善せず上皮小体摘出術が必要であると考えられた。超音波検査にて確認された腫大した上皮小体がvitD pulse療法にて縮小することが報告されその機序としてapoptosisが考えられているが、500mg以上に腫大した腺では縮小困難と言われており、重量から考えて、これらの腺は結節性過形成である可能性が高い。又、手術で自家移植した際、びまん性過形成に比し結節性過形成を移植した方が有意に再発率が高かった。

4. 画像診断の有用性

そこで術前に結節性過形成をどのようにして診断するののかと言う点が問題となる。手術にて摘出した上皮小体の過形成のpatternと腺重量とを比較検討してみると、腺重量が大きくなるにつれてびまん性過形成の頻度が減り結節性過形成の頻度が増加した。500mg以上の腺の約86%が、1000mgの腺の98%が結節性過形成であった。つまり腺重量が500mgを越すとほぼ結節性過形成であると言える事となる。超音波検査にて腫大した上皮小体の3方向を計測し、縦径×横径×巾× $\pi/6$ にて体積を求める事により腺重量を推測可能である。われわれの検討では超音波検査による術前推定重量と実際の腺重量の間には高い相関が得られた。つまり、超音波検査により腺重量を推定することにより結節性過形成

の存在を推測する事ができ、手術適応決定の大きな判断材料となる。

5. われわれの手術適応

表にわれわれの腎性上皮小体機能亢進症に対する手術適応を示す。major criteriaとして(1)高PTH値 (2)画像診断での上皮小体の腫大の確認 (3)X線上での線維性骨炎所見又は骨代謝markerでのhigh turn boneが挙げられる。結節性過形成の存在の推測は(2)にて可能である。(1)から(3)を満たし更に内科的治療に抵抗する症例が手術適応となる。(1)(2)を満たしても、つまり結節性過形成の存在が疑われても、骨回転が亢進していなければ、原則的には手術の適応とはならない。内科的治療に抵抗すると判断する要因としては、表に挙げた項目が考えられる。高カルシウム血症、高リン血症による血管などの異所性石灰化は上皮小体摘出術にても改善せず、生命予後をも左右する為注意が必要である。vitD pulse療法にても、われわれの適応を満たす症例では改善せず手術が必要である事は、pulse療法後に手術を施行した症例での術前所見からも窺われる。更に平成5年度厚生省科学研究班での検討に於いてもわれわれとほぼ同等の手術適応を示す以上に上皮小体機能亢進症の進行した症例では、約6%の症例しか手術を回避することができなかったと言う結果からもわれわれの適応の妥当性が示された。

結語

結節性過形成に陥れば、腎性上皮小体機能亢進症の改善は困難である。結節性過形成の術前診断としては超音波検査による重量計測が有用である。推定重量500mg以上の腺では結節性過形成の可能性が高い。

表 腎性上皮小体(副甲状腺)機能亢進症の手術
適応

major criteria

1. PTH高値(C-PTH>20ng/ml or HS-PTH>50ng/ml or 1-84PTH>500pg/ml)
2. 画像診断による上皮小体腫大の確認>500mg
3. 骨X線写真上での線維性骨炎所見の存在または骨代謝マーカでの骨回転亢進の確認(骨シンチグラムでのbone/soft tissue ratioの亢進、骨型アルカリフォスファターゼの上昇、オステオカルシンの上昇(intact osteocalcin>150ng/ml))

以上1、2、3、の項目を同時に認めかつ内科的治療に抵抗する症例

内科的治療に抵抗性を示す基準

1. 高カルシウム血症
2. 異所性石灰化の進行
3. 自覚症状(掻痒感、骨関節痛、筋力低下、イライラ感など)
4. 高度な線維性骨炎(Jensenの分類のgrade4,5は絶対適応、grade3は少なくとも適応)
5. コントロール不可能な高リン血症
6. calciphylaxis
7. 骨量の進行的な減少
8. EPOに抵抗性の貧血

6. 血液透析患者と腹膜透析患者の副甲状腺機能亢進症の差異

東京慈恵会医科大学 内科学第2

重松 隆

I. はじめに

本邦の維持透析患者数は135,000人(1993年末)に達している。このうち維持腹膜透析(PD)症例数はおよそ7,000人で全症例の5.2%を占める¹⁾。一方、腎性骨異栄養症(ROD)に代表される骨関節症は維持透析療法の進歩にもかかわらず未だ重大な合併症である。このうち線維性骨炎(OF)を伴う二次性副甲状腺機能亢進症(Ⅱ°-HPT)の症例もビタミンD・Ca代謝研究の進歩によっても減少したとは言えない。

本稿では、腹膜透析患者を対象を絞りROD研究の最近の動向と、自験例を中心とした副甲状腺機能(PTHレベル)のデータを示し、Ⅱ°-HPTに対する治療について述べる。

II. 腹膜透析例と二次性副甲状腺機能低下症

従来よりPD例を含めた維持透析症例ではPTHに対する骨抵抗性の存在が知られていた²⁾。このため、維持透析患者では骨代謝回転を正常に保つPTHレベルは腎機能正常者に比べ高く(例えば3~7倍)、また必ずしもPTHレベルは骨病変を正確に反映していないことが明らかになってきている³⁾。このため今日では、Ⅱ°-HPTの治療としてはPTHレベルの低下を目的とはせず、OFなどの骨病変改善を主たる目的とするようになっている。さらに骨生検を中心としたRODの検討から、慢性PD(多くはCAPD)と糖尿病症例では低代謝回転骨病変(Adynamic Boneなど)が多いと報告され、いわゆるⅡ°-HPTを伴ったOFなどの高代謝回転骨病変の頻度は少ないことが認識されている^{4,5)}。Sherrardらは、PD患者の13%のみがOFで86%がAplastic Boneと報告し⁴⁾、Peiらは糖尿病症例でも非糖尿病

維持透析例に比して低代謝回転骨病変が有意に多いとしている⁵⁾。我が国でもこの低代謝回転骨の合併が多い副甲状腺機能低下症が詳細に分析され、CAPD症例では約65%もの高率に出現するとされている⁶⁾。これらのPD症例ではintact-PTHはHD症例より低値で、平均約1/2レベルであった。副甲状腺機能抑制が低代謝回転骨病変の発現に果たすとしたHerczらの報告⁷⁾を考えると、PD特にCAPD症例ではⅡ°-HPT例はHD患者に比べ頻度が低いと考えられる。

ビタミンD剤は使用せずリン吸着剤としてCa製剤のみを使用している、安定したCAPD症例90名(平均年齢49.5±11.4歳、平均CAPD期間49.0±3.4ヶ月: mean±SD)にて血液生化学検査の我々の結果を表1に示す。血清補正Ca値は9.7±0.9mg/dl・血清リン値は5.0mg/dlと、HD症例に比し血清Caレベルは高めでリンレベルはやや低めを呈していた。intact-PTHはビタミンDの未使用にもかかわらず平均153.0pg/mlで血清アルカリフォスファターゼ活性(ALP)も平均235.6mU/ml(正常120-320)と正常であった。このPTHレベルは、骨生検結果から高代謝回転骨病変(Mixed lesionとOF)が発生してくるとされるPTHレベル⁸⁾よりも低値であり、過半数のCAPD患者では高代謝回転骨病変発生の危険性は低いであろう。これらの症例はCa濃度が3.5mEq/LのCAPD透析液を用いていた。こうしたCAPD症例では経腹膜的なCaバランスが正の方向に傾き易く、活性型ビタミンDは少量の0.25~0.5μg/dayでも高Ca血症の危険から投与困難であることを示している。我々もCAPD例では活性型ビタミンD製剤投与は平均0.25μg/day程度にとどめざるを得なかったことを観察

している⁹⁾。特に骨代謝回転が低い症例では、骨のCaとリンの貯蔵庫としての能力が低下し、高Ca血症と高リン血症の危険がより高いことが指摘され¹⁰⁾、活性型ビタミンD製剤は現行ではほぼ使用が不可能である。図1に表1に示した症例にて、各症例2ないし3回/人にて行っ

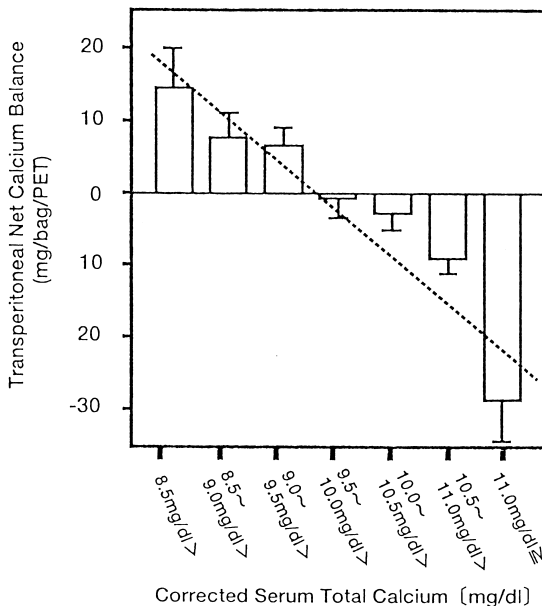
たFast PET (Peritoneal Equilibration Test : 腹膜平衡試験)の際の血清補正Ca値とintact-PTHの関係を示す。両者の間には強い正の相関関係が存在し、いわゆるⅡ°-HPTを有しOFなどの高代謝回転骨病変を呈しPTXが必要な症例は比較的少数であることを示している。

表1 安定したCAPD施行例90名の血液生化学検査データ

—活性型ビタミンD剤は使用せず、リン吸着剤はCa剤のみの症例—

(Concentration)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	UN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	cCa (mg/dl)	Pi (mg/dl)	Mg (mg/dl)
Mean±SD	6.3±0.7	3.5±0.4	59.2±14.1	13.1±3.1	9.7±0.9	5.0±1.4	2.4±0.4

(Concentration)	ALP (mU/ml)	intact-PTH (pg/ml)	HS-PTH (ng/ml)	C-PTH (ng/ml)
Mean±SD	235.6±83.0	153.0±172.4	15.4±17.8	6.0±6.7



両者の間には、 $[Y=-90.5X+1015.8, N=231, r=0.973, P<0.01]$ の有意な正の相関関係が見られた。

補正Ca値のレベルによって段階的に7つに分類した。

それぞれの検体数は低い方から、13, 21, 26, 55, 59, 33, 17であった。

図1 血清補正Ca値とintact-PTH値との相関関係

Ⅲ. 腹膜透析例と二次性副甲状腺機能亢進症

しかしCAPD例においても、高代謝回転骨病変を有し副甲状腺摘除術(PTX)が必要となるⅡ°-HPT症例も明らかに存在する。こうした症例ではPTX前の値では、PTHは明らかに高く、OFが発症するとされるレベルに達している。しかも、血清補正Ca値は10.5mg/dlと軽度ながらも高Ca血症すら生じている。こうした症例では従来の活性型ビタミンD製剤とリン吸着剤としてのカルシウム製剤を用いた治療ではコントロールできない。このため、1, 25(OH)2D3製剤による経口ビタミンDパルス療法ないし、できれば1, 25(OH)2D3または22-Oxa-Calcitriol (OCT)などの経静脈的なビタミンDパルス療法が保存療法として残されている。このビタミンDパルス療法の適応と治療終了ないし治療中止の基準¹¹⁾は基本的にはHD症例と差はないと考える。しかしCAPD症例は在宅で維持透析療法をしていることがその特徴であり、後にHD療法等に移

行する例が大半のことから、経静脈的なビタミンDパルス療法は通院回数の飛躍的な増大と将来のBlood Access作製時のマイナス面より、社会的に適応がないであろう。とすると、我々が報告した経口ビタミンDパルス療法が残された可能性である¹²⁾。しかし、同時に我々はCAPD症例においてはビタミンD投与が腹部大動脈の石灰化を促進することを観察し^{13,14)}、さらに冠動脈の石灰化にも繋がる可能性があり得るため¹⁵⁾、その実施には慎重であるべきである。経口ビタミンDパルス療法に際しては適応基準と中止基準¹¹⁾(血清補正Ca値 ≤ 10.0 mg/dl、血清リン値 ≤ 6.0 mg/dl)をCAPD症例では厳格に守るべきである。こうした症例では経腹膜的Caバランスが正となる3.5や4.0mEq/LのCa濃度の腹膜透析液は用いるべきでなく、低Ca腹膜透析液の使用は必須である。言い換えれば、低Ca腹膜透析液使用ができない環境ではビタミンDパルス療法は施行すべきでない。1995年10月現在、本邦で実地臨床で使用できる低Ca腹膜透析液は2.5mEq/LのCa濃度一製剤のみである。今後、より低Ca濃度の腹膜透析液が幾つか出現し、いわゆる処方腹膜透析が可能となることを期待したい。そして、ビタミンDパルス療法の実施ないし継続が困難でPTXの適応基準¹⁶⁾に合致している症例に対しては遅滞なくPTXに踏み切ることを勧めたい。

このようにCAPD例のようなPD症例では、高Ca血症の危険性がHD症例より高いと予想され、PTX例が少ないとの印象がある。しかしCAPD療法は歴史も浅く、特に諸外国では腎移植のつなぎの場合もあり、必ずしもHDと同列には論じられない場合が多い。我々は表2に示す9例のPTX症例を経験している。透析期間や原疾患や転帰を無視して換算すれば、CAPDに導入した219例中4.1%でPTXが施行されている。これまでHD症例を中心として提示されているPTXの適応基準¹⁶⁾は、基本的にCAPD症例でも有効

であると考え。事実、我々の経験した9例でもPTHレベルはこのPTX適応基準は満たしており、全例で腫大副甲状腺が手術前に確認されていた。ではPTXが必要となる症例はCAPD患者では本当に少ないのだろうか？。また如何なる症例がII°-HPTとなりPTX症例となるのだろうか？。現在までこれらの疑問に明確に回答した報告はない。CAPD例とHD例とでは維持透析期間の違いが大きく、血清Caやリンの動態も波動的なHDの場合とは異なり安定的で、軽度の代謝性アルカローシスが透析液Bufferの関係から常に存在するため、比較検討が困難なためである。幸い我々は、こうした症例とは全く逆の低代謝回転骨と相対的二次性副甲状腺機能低下症〔我々はDialysis Related (Secondary or Primary) Hypoparathyroidismとの概念を提唱している〕症例を同数の9例有しており、同時に表2に示している。副甲状腺機能に関してはHyper-とHypo-の対照的な二群ではあるが、不思議なことに血清補正Ca値には全く差がなく、血清リン値・年齢・性別・CAPD施行期間に全く差を認めていない。継続する血清Caとリン値の変動の積分値に差がある可能性も捨てきれないが、あまりに対照的な副甲状腺の表現型を示している。今までのところ両群の差は全く不明だが、やはり遺伝的因子の関与も考慮する必要があるのかもしれない。最近、副甲状腺細胞にVitamin D受容体(VDR)¹⁷⁾とCa受容体(Ca Sensor)¹⁸⁾が相次いで見出され、これらの関与も今後検討されるべき課題と思われる。

最後にこれまで述べてきたことを総合し、CAPDなどのPD症例におけるII°-HPTに対する保存的治療のフローチャートを予備的に作製提示する。この図2が今後の議論のたたき台となれば幸いである。

表2 HyperparathyroidismとHypoparathyroidismを呈した安定したCAPD症例—各9例

PTXが施行されたCAPD症例9名（Hyperparathyroidism）：PTX前の測定値を示す。

平均CAPD期間：5.5±2.6年、平均年齢：51.1±13.6歳、F/M=4/5

腎不全の原疾患：8例がCGN, 1例が不明 (non-DM)

	血清補正Ca (mg/dl)	血清Pi (mg/dl)	cCa×Pi (mg/dl) ²	ALP (mU/ml)	intact-PTH (pg/ml)	HS-PTH (ng/ml)	C-PTH (ng/ml)
mean±SD	10.3±1.2	5.4±1.1	55.8±11.4	513.2±487.5	836.0±295.5	74.4±21.1	35.7±11.5
N	9	9	9	9	5	7	9

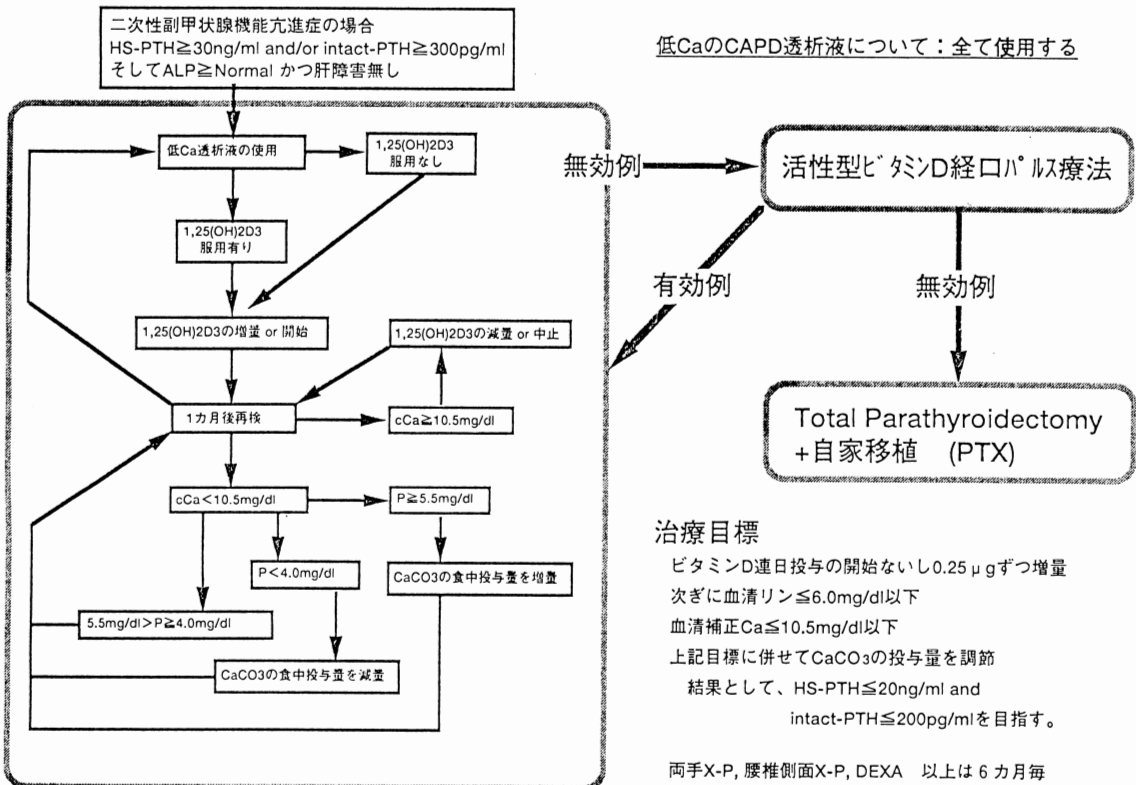
低Ca透析液が使用されたCAPD症例9名（Hyporparathyroidism）：低Ca透析液前の測定値を示す。

平均CAPD期間：5.0±2.7年、平均年齢：54.4±9.1歳、F/M=2/7

腎不全の原疾患：6例がCGN, 1例がPCK, 1例がGout, 1例がNephrosclerosis

	血清補正Ca (mg/dl)	血清Pi (mg/dl)	cCa×Pi (mg/dl) ²	ALP (mU/ml)	intact-PTH (pg/ml)	HS-PTH (ng/ml)	C-PTH (ng/ml)
mean±SD	10.5±0.7	4.5±1.1	47.8±12.2	234.8±63.7	21.1±11.4	3.8±1.5	2.0±0.8
N	9	9	9	9	9	9	9

図 2



IV. 参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況(1993年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌、28: 1-30, 1995
- 2) Rodriguez M., Felsenfeld AJ., Llach F. : Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int.* 40 : 1063-1068, 1991
- 3) L. Darryl Quarles, Bruce Lobaugh, Gayle Murphy: Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75: 145-150, 1992
- 4) Donald J. Sherrard, Gavril Hercz, York Pei, Norma A. Maloney, Celia Greenwood, Arif Manuel, Carl Saiphoo, Stanley S. Fenton, Gino V. Segre: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-An evolving disorder. *Kidney Int.* 43: 436-442, 1993
- 5) York Pei, Gavril Hercz, Celia Greenwood, Gino Segre, Arif Manuel, Carl Saiphoo, Stanley Fenton, Donald Sherrard: Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int.* 43: 159-164, 1993
- 6) 秋澤忠男、黒川清、秋葉隆、塚本雄介、衣笠えり子：長期透析患者における副甲状腺機能低下症に関する実態の調査と対策. 平成6年度 厚生科学研究費補助金「腎不全医療研究事業」研究報告書、三村信英班長、国立佐倉病院、pp56-61
- 7) Gavri Hercz, Y. Pei, C. Greenwood, A. Manuel, C. Saiphoo, W.G. Goodman, g. V. Segre, S. Fenton, D. J. Sherrard: Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int.* 44: 860-866, 1993
- 8) Albert Fournier, Paule Hardy Yverneau, Patricia Hue, Said Said, Nasser Hamdini, Hatem Mohy Eldin, Salah Mohageb, Roxana Oprisiu, Annick Marie, Martine E. Cohen Solal, Philippe Moriniere: Adynamic bone disease in patients with uremia. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 3: 396-410, 1994
- 9) 山本裕康、川口良人、相澤純雄、中山昌明、横山啓太郎、久保仁、百瀬光生、笠井健司、酒井紀：Continuous ambulatory peritoneal dialysis 症例におけるphosphate binderとしてのcalcium carbonate の有用性. 腎と骨代謝 4 : 55-60, 1991
- 10) Peter Kurz, Marie-Claude Monier-Faugere, Benedek Bognar, Eckhard Werner, Paul Roth, Jannis Vlachoianis, Hartmut H. Malluche: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int.* 46: 855-861, 1993
- 11) 重松隆、上條武雄、川口良人：経口パルス療法の効果と限界 骨と骨代謝 8 : 165-176, 1995
- 12) Kawaguchi Y., Aizawa S., Ogawa A., Morita T., Kubo H., Watanabe S., Kimura Y., Sakai O. Intermittent calcitriol therapy in CAPD patients. *Current Concepts in PD*, 1992, Elsevier Science Publishers B. V., Ota K. eds, pp575-579
- 13) 横山啓太郎：Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 患者の血管石灰化に関する研究—特に活性型ビタミンDの影響について— *日本腎臓学会誌*35: 1171-1180, 1993
- 14) 横山啓太郎、重松隆、川口良人、山本裕康、中山昌明、池田雅人、若林良則、長谷川俊男、宇都宮正範、酒井紀：Continuous ambulatory

peritoneal dialysis (CAPD)患者の血管石灰化に関する活性型ビタミンDの影響について.

腎と骨代謝 7 : 239-244, 1994

- 15) 宇都宮正範、太田真、佐藤成明、田中博、重松隆、杉本健一、田村忠司、小野益照、斉藤広重、岡田秀雄、川口良人、酒井紀：維持透析患者における冠動脈病変と石灰化の検討（第1報）日本透析医学会雑誌27: 1411-1416, 1994
- 16) 秋澤忠男、黒川清、富永芳博、秋葉隆、塚本雄介、清野佳紀、貴田岡正史、衣笠えり子：二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究
平成5年度 厚生科学研究費補助金「腎不全医療研究事業」研究報告書、三村信英班長、国立佐倉病院、pp57-62
- 17) Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y.: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. Clin. Invest. 92: 1436-1443, 1993
- 18) Edward M. Brown, Gerardo Gamba, Daniela Riccardi, Michael Lombardi, Robert Butters, Olga Kifor, Adam Sun, Matthias A. Hediger, Jonathan Lytton, Steven C. Hebert: Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid.
Nature 366: 575-580, 1993

7. 二次性副甲状腺機能亢進症に対するエタノール注入療法の有用性と限界

代々木山下医院

山下賀正

はじめに

腎性骨症で総称される腎不全における骨合併症は、多彩な病態の集合体で骨代謝についても hyperdynamic と hypodynamic なものが同居している。hyperdynamic な病態を示す副甲状腺機能亢進症に対しては、まず内科的治療が行われるが、それで control できなければ、外科的切除が行われてきた。しかし、外科的切除は、一時的あるいは持続的な機能低下症をきたし、骨代謝において hypodynamic な状態が増悪することがみられる。hypodynamic な状態を引き起こす活性型ビタミンDの産生低下による骨軟化症や骨組織中のアルミニウム蓄積によるアルミニウム骨症も、副甲状腺機能低下症の中では、さらに治療が難しくなる。また、最近では、アルミニウムの蓄積の問題から、隣吸着剤としてのアルミニウム製剤が、炭酸カルシウムに変更されるようになり、血清Ca値が高くなる傾向がつよく、活性型ビタミンDの投与を中止せざるを得ない症例もある。また、透析患者の中には、低Ca刺激に対してPTH 分泌の反応の悪い副甲状腺機能低下症も存在している。

このような状況の中で、内科的治療と外科的治療の中間に位置するものとして、内科的治療が困難となったが中程度に副甲状腺機能を低下させる目的でPEITを試みた症例を供覧し、近年の超音波診断装置進歩による興味ある画像について報告する。

方法および対象

使用機器は、GE社LOGIQ 500 と10MHz のプローブを使用、カラードップラーエコー下に27G針を副甲状腺内に挿入し、100 % ethanol

を注入した。27G針は通常のツベルクリン針もしくは皮膚からの深さが深すぎるときには23Gのサフローの内筒針を使用した。ethanol の注入量は、1回あたり最大1mlで注入時のエコーでの副甲状腺への取り込まれ方や注入時の患者の症状で減量した。注入回数、注入間隔は注入後の生化学検査や合併症の有無など症例により変更した。複数の副甲状腺の肥大のあるときには、カラードップラーで血流の多いものを選択し、一度に1個の副甲状腺への注入を原則とし、一度に甲状腺の両側には注入はしなかった。注入時は、穿刺部を中心に甲状腺被膜まで1%キシロカインで局所麻酔をおこなった。全例、外来患者であった。

対象は、患者の症状、骨所見、血液生化学ホルモン値などから総合的に副甲状腺機能亢進症と診断され、その部位も超音波、シンチグラム、CTなどで確定されたもので、副甲状腺の穿刺にあたり頸動静脈などが邪魔にならないことを、必要条件とした。それらの中で、手術を拒否するものや高齢などのため行えないもの、社会的に入院加療ができないもの、高Ca血症を合併してVD pulse療法が継続できなかったり行えないものを選んだ。それ以外に、副甲状腺摘出術後の自家移植された副甲状腺機能亢進症の再発の1例に対して移植副甲状腺への局所注入療法をおこなった。症例は17例(男10、女7)で、PEITの効果の診断は、前後での血清でのPTHホルモン、Ca、P、alp 値、患者の自覚症状、レントゲン所見の変化から総合的におこなった。

結果

施行した症例のPEIT前後でのデータ、副甲

状腺の数と大きさ、注入部位と注入回数、その期間、総注入量について以下の表1に示す。

表1 エコーでdetectされた副甲状腺とPEITできた副甲状腺

氏名	性別	年齢	副甲状腺(注入腺)mm	施行(回数/期間/総注入量)
Y. T	M	35	2個(23×11×12, 14×13×11)	17/4month/ ?ml
K. U	F	23	1個(20×11×15)	6/6week/4.4 ml
T. S	F	52	4個(7×6×5, 8×5×5, 18×13×13, 9×8×5)	3/3week/1.8 ml
C. I	M	46	3個(16×12×14, 10×4×6, 7×5×6)	4/2week/2.1 ml
A. I	M	49	3個(16×9×8, 10×11×11, 13×10×9)	4/2week/2.0 ml
J. M	M	38	4個(10×9×10, 16×14×12, 10×9×8, 27×17×10)	5/2week/5.0 ml
K. Y	M	36	3個(7×9×15, 12×6×8, 6×6×12)	5/3week/1.5 ml
K. N	F	38	1個(8×9×8)	1/1day /0.5 ml
Y. T	F	31	3個(15×5×9, 4×5×4, 6×4×4)	4/2month/1.1ml
S. S	M	48	3個(8×6×20, 16×10×10, 11×11×10)	4/3week/1.9 ml
K. Y	F	53	1個(16×9×14)	4/2month/1.3ml
M. T	F	72	2個(18×7×8, 29×11×10)	4/3week/1.3 ml
U. O	M	47	2個(31×15×15, 27×13×10)	5/3week/4.0 ml
T. W	M	41	2個(15×7×9, 8×4×3)	4/6week/2.4 ml
M. M	M	53	2個(8×8×16, 3×4×5)	4/6week/0.9 ml
T. T	M	35	2個(19×16×17, 31×12×17)	4/3week/2.7 ml
M. M	F	55	1個(15×20×13)	3/4week/1.1 ml

以上17例の成績を表2に示す。c-PTH値で見ると、前値の2/3以下となった低下群は7例、不変群は7例、上昇群は3例となった。それぞれ3群でのalp値の変化は、低下群は全例低下、不変群では低下3例と不変および上昇4例、上昇群では全例上昇であった。同様にCa値の変化をみると、低下群では全例低下、不変群では低下3例不変1例上昇3例、上昇群では全例低下していた。P値には傾向は見いだせなかった。自家移植例をのぞく16例で、38個の副甲状腺が確認でき、そのうち22個にethanol注入をおこ

なった。注入によりPTHホルモンとalpが上昇した3例のうち1例で、胸腔内にシンチグラムで異所性副甲状腺を確認した。注入による副作用として、副甲状腺の被膜外に漏れると同側の下顎部や胸骨部の疼痛を認めたが中止により1-2分で消失、多量に漏れたものでは、反回神経麻痺を起こしたものが3例に認められた。しかし、PEITを中止したところ、いずれも一過性で、短いものでは3日、長いものは4週間で回復した。自家移植例は、注入による筋肉の疼痛がひどく、PEITの継続はできなかった。

表2 PEIT前後でのc-PTH, Ca, P, alpの変化(前/後)

氏名	c-PTH ng/ml	Ca mg/dl	P mg/dl	alp IU/l	備考
Y. T	23.5/56.0	10.5/9.8	7.4/6.3	350/654	異所性副甲状腺
K. U	59.1/11.7	11.0/9.0	4.7/4.2	505/220	
T. S	29.0/24.0	11.0/9.4	5.2/4.9	1443/998	

C. I	29.0/16.0	9.8/8.3	5.4/5.4	737/591	
A. I	49.0/30.0	10.7/9.8	7.6/6.0	178/158	反回神経麻痺
J. M	59.0/73.0	10.0/9.7	6.6/4.0	212/299	反回神経麻痺
K. Y	32.0/36.0	9.1/9.1	6.8/4.5	272/309	
K. N	31.0/26.0	8.5/8.9	4.9/5.1	590/662	副甲状腺自家移植
Y. T	37.2/23.3	10.3/9.7	6.0/5.9	125/113	
S. S	55.0/36.0	9.4/8.8	6.5/4.6	572/381	
K. Y	27.0/14.0	11.7/10.6	7.4/5.1	226/213	
M. T	57.0/46.0	9.1/8.5	5.9/5.8	2311/1499	
U. O	56.0/54.0	9.9/9.8	5.1/4.6	444/517	
T. W	35.0/34.0	10.5/10.9	6.3/6.4	200/203	
M. M	19.2/15.0	10.3/10.3	5.6/6.2	238/187	
T. T	58.0/58.0	10.8/11.3	7.2/7.0	265/291	反回神経麻痺
M. M	25.0/15.0	11.3/10.0	4.5/4.7	288/232	

考察

以上の結果から、PTH値の低下で判断すれば、疼痛のため中止した自家移植例をのぞいた16例中7例で、alp値の低下を加えれば16例中10例で、PEITは骨の代謝のhyperdynamic stateをおさえることができた。Ca値で考えると、PTH値上昇と自家移植の4例をのぞいた13例中10例で低下した。このことはVDのpulse therapyの再開できる可能性が増えることになる。しかし、PEITが逆にPTH値とalpの上昇という骨代謝の亢進を引き起こすものも3例あった。1例では異所性副甲状腺が見つかり、1例では神経麻痺のため中止、1例では、ethanolの注入が1つの腺の中で全体に広がらないことが認められ結節性となっていることが推定された。中途半端なethanolの注入がかえってその腺を刺激するのか、ethanolの注入による1つの腺のsuppressが、他腺の刺激となるのかなどの発生機序が考えられるが、詳細は不明である。またそれらPTH値の上昇群で、Ca値が低下傾向にあったのも興味あることである。ethanolを注入する副甲状腺の決定はカラードップラーからの腺の血流量の多さを判断、多いものほど活動性が高

いと考え、さらに、穿刺に頸動脈などが邪魔にならないことなどで判断している。従って、活動性が高いと考えられるものであってもPEITが行えないものがあり、この点は問題である。しかし、外来で手軽に行え、適当なレベルでの副甲状腺の機能低下が可能であり、また血清Ca値を下げる効果もあるので、外科的療法と内科的療法の間接的なものとしてや、血清Ca値があがりすぎて中止されたVDのpulse therapyを再開することができるものとして位置づけられないかと考えている。また、最近ではX線で骨変化が少ない血清Ca値の上昇が著明なもの、つまり1次性副甲状腺機能亢進症のchemical typeに近いものが増加しているような印象があり、血清Ca値のcontrolはより重要と考えている。

PEIT後での副甲状腺内に起こる内部エコーの変化はdiffuseなechogenicityの上昇で、VDのpulse therapyでの副甲状腺内に起こる内部エコーでの変化とよく似ている。PEITでのethanolの注入の制限がその毒性によるものであり、そのために深かったり小さな副甲状腺への注入が行えない。ethanolをVDへ変更できないか、PEIT

後の長期的な予後、PEIT後の副甲状腺の癒着での手術の困難性、など興味ある問題点もあるが、もう少し症例をかさねてみたいと思っている。

まとめ

日本透析医学会理事 東京医科歯科大学第2内科
秋葉 隆

はじめに

本シンポジウムは日本透析医学会研修委員会の主催する教育研修プログラムとして、平成7年11月19日午前9時から午後3時の昼休みを挟んで5時間、渋谷区千駄ヶ谷津田ホールにおいて行われた。

当日は、平澤由平会長に代わって今忠正研修委員会担当理事の挨拶、阿岸鉄三研修委員会委員長の趣旨説明で開幕した。本コンセンサスカンファランスは前々回、濾過器の機能別の適応について、前回抗凝固剤の適応について行われ、学問的にはなかなか決着がつかないが臨床的には明確な意志決定の必要な課題について、壇上のエキスパートと聴衆と一緒にコンセンサスを打ち立て、日本透析医学会雑誌に発表してきた。

本年は、「二次性副甲状腺機能亢進症に対する保存的治療の限界と手術適応」について、7名のエキスパートと聴衆により、保存的治療の限界＝手術の適応の観点から、内科医と外科医が一体となって討論し、コンセンサスを得た。

本稿は、この熱気あふれる討論とその到達点を紹介し、日常臨床の資としたい。

本シンポジウム開催の目的は慢性透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症患者の診療において、保存的治療から手術的治療へ移行⁽¹⁻⁴⁾すべき臨床的指標について合意を得ることである。

午前の部では、各エキスパートに、基調講演をお願いした。最初に秋澤(昭和大学藤が丘病院)は「活性型ビタミンDパルス療法^(1,5,6)はPTXを駆逐するか」と題し、2°HPTの病因とVDパルス療法の作用機序を対比させると、パルス療法で2°HPTの発症・進展を完全に防止するのはきわめて困難であることが良く理解できると

し、2°HPTの成因とパルス療法の機序から効果が期待できるか考察し、Pの貯留・副甲状腺に対する直接作用・VDの欠乏・直接的PTH産生・分化抑制の低下・VD receptor、post receptorの異常・数の減少・副甲状腺抑制刺激の不足などに有効性が期待されるものの、PTHやVD receptorの機能異常、副甲状腺の遺伝子異常などには有効性が期待できないと述べた。すなわち進行した腺腫には無効であり、外科的治療に移行すべきであると述べた。

さらに、鈴木(信楽園病院)は、自院の外科手術を選択した症例を厚生省腎不全研究⁽⁷⁾の基準にもとずき再評価し、その基準が妥当であること、さらに現時点でのHPTに対する手術は副甲状腺重量が2000mgを越える状態で行われており、これが保存療法の限界と考えるべきであると述べた。さらに臨床検査成績からみると、保存療法を続けてもC-PTH \geq 20ng/ml or HS-PTH \geq 50ng/mlの状態の改善が不可能な例ではPTXあるいはPEITに踏み切るべきと結論した。

栗原(春日部秀和病院)は、日常的に使用する骨レントゲン像から骨症の進行度判断を試み、生化学的所見、骨生検像、DEXA所見などの補助診断としての有用性を示した。自院における診断基準では、内科的治療に対する副甲状腺ホルモン値がPTH-HS $>$ 60,000pg/ml、または、PTH-Intact $>$ 500pg/ml、画像診断(Echo)で副甲状腺腫大を認める(少なくとも一腺が7mm直径以上)、アルミニウム蓄積が否定できる(Δ Al $<$ 100ug/l)、骨画像診断で線維性骨炎の所見が認められる項目を挙げた。

塚本(北里大学)は骨生検像と臨床検査成績を対比してオステオカルチンが、線維性骨炎と良

く相関することを示した。さらにビタミンDパルス療法の限界=PTXの適応として、いわゆる3次性副甲状腺機能亢進症を疑う場合、骨生検によって高度な線維性骨炎が確認され、かつ血清Ca値が容易に11mg/dlを越えてしまう場合などを挙げた。

フロアより乳原(虎ノ門病院)は、PTXにより心不全の改善した症例を提示し、副甲状腺ホルモンの骨外作用、特に心機能抑制に注目すべきであると述べた。

外科手術⁽⁸⁻¹²⁾を行う立場から富永(名古屋第二赤十字病院)は「腎性上皮小体機能亢進症の手術適応」として、PTH高値(C-PTH>20ng/ml or HS-PTH>50ng/ml or 1-84PTH>500pg/ml)、画像診断による上皮小体腫大の確認、骨X線写真上での線維性骨炎所見の存在または骨代謝マーカーでの骨回転亢進の確認(骨シンチグラムでのbone/soft tissue ratioの亢進、骨型アルカリ性フォスファターゼ活性の上昇、オステオカルシンの上昇(intactosteocalcin>150ng/ml)の3項目を同時に認めかつ内科的治療に抵抗する症例とし、ほぼ厚生省腎不全研究班(表1)と同様の基準に従っていることを明らかにした。さらに最近の知見として、副甲状腺容積500mm³以上の副甲状腺は結節状過形成を示すことが多いこと、結節状過形成を示した副甲状腺細胞はmonoclonalなoriginであること、移植した場合再発率が高いこと、などを示し、一腺でも副甲状腺容積500mm³以上では手術に踏み切った方が良いと述べた。

表1 厚生省腎不全研究「腎不全研究」(1993年)によるPTX基準

Major Criteria (①-④)をすべて満たす)

- ① C-PTH \geq 20ng/mlまたはHS-PTH \geq 50ng/ml
- ② 副甲状腺腫大(画像診断)
- ③ 線維性骨炎または高回転骨の所見(x-p、骨シンチなど)
- ④ 内科的治療に抵抗

Minor Criteria (①-④)のすべては満たさなくとも下記の所見によりPTXが必要と判断)

- a. 高カルシウム血症
- b. 異所性石灰化の進行
- c. 高度の持続的骨関節症状
- d. 治療抵抗性の掻痒症
- e. calciphylaxis

重松(慈恵会医科大学)はCAPDにおけるカルシウム代謝についてデータを示し、血液透析との違いを浮き彫りにした。一般に副甲状腺機能は低下症例が多い中で、亢進症例の臨床的な特徴について延べ、残腎機能の重要性、低カルシウム透析液が得られない現状でのビタミンD補給の困難さなどについて述べた。CAPD患者の場合も診断基準としては低カルシウム透析液・活性型ビタミン・炭酸カルシウム使用下で無効例に活性型ビタミンD経口パルス療法を行い、さらに無効例にPTXをするものとした。

山下(代々木山下医院)はエタノール注入療法⁽¹³⁾についてその適応・手技・合併症・有効率などについて広く示した。特に適応については、全摘・自家移植術と共通部分以外に、高齢などのため手術が行えないもの、社会的に入院加療ができないものを挙げた。

以上の基調講演から、厚生省腎不全研究班の診断基準は、一定の役割を果たしたこと、その後の進歩からみて、①副甲状腺ホルモン測定法

として、高感度PTH(ヤマサ醤油)に加えてIntact-PTH(Allegro、メジフィジックス社)を導入すべきであること。②腫大した副甲状腺腫の容積に対する基準を取り入れるべきこと、③線維性骨炎の診断基準としてオステオカルチンを導入すべきことが合意された。

この合意に基づき、表2の様な基準が提示された。各項目については、おおむね同意が得られたものの、 $\Delta\text{Al} < 50\text{ug/l}$ については、「これではほとんどの症例が手術前にアルミニウム蓄積に対する治療を先行させなければならず、その必要性に対する検証がされていない」こと、「 $\Delta\text{Al} < 100\text{ug/l}$ で充分である」との意見があったことを併記する。

さらに、本基準を満たす症例は全例手術すべきであると断定するには、本基準を満たすが手術されなかった症例の予後について調査する必要があることが確認された。

表2 二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する手術的療法の適応に関するコンセンサス

I. 二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する手術的療法を考慮すべき臨床症状・所見など
保存的治療に抵抗性の

- ① 高度の持続性骨関節症状
- ② 皮膚掻痒症
- ③ 異所性石灰化
- ④ calciophylaxis
- ⑤ 高カルシウム血症
- ⑥ 高リン血症

II. 二次性副甲状腺機能亢進症に対する手術療法の適応を確定するための所見・検査値など。

- ① 血清PTH濃度
C-PTH $> 20\text{ng/ml}$
HS-PTH $> 50\text{ng/ml}$
1-84PTH $> 500\text{pg/ml}$
- ② 画像診断による副甲状腺腫大
副甲状腺超音波図法により少なくとも一

腺の副甲状腺容積 $> 500\text{mm}^3 (= 500\text{mg})$

③ 画像診断で線維性骨炎ないしは高回転性骨症を示唆する所見

骨単純X-P、骨シンチグラフ、骨型アルカリ性フォスファターゼ、インタクトオステオカルシン ($> 80\text{ng/ml}$) など

重度のアルミニウム骨症の存在を否定
(メシル酸デフェロキサミン試験で $\Delta\text{Al} < 50\text{ug/l}$) しておく。

現在、表3に示すような腎性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療薬について、治験、ないしは動物実験が行われている⁽¹⁴⁾。遠くない将来これらの薬物治療により副甲状腺機能亢進症に対する外科的治療の必要性は激減するかもしれない。しかし一度失われた骨は二度とは戻らないといわれる。現時点では時機を失わず手術を要する例にはそれを決断する事は、透析患者主治医の責務である。本基準が何らかの形でお役に立てば幸いである。

表3 副甲状腺機能亢進症の治療—将来の可能性

Vitamin D analogue

22-Oxa-1, 25(OH) 2VD3

1 α , 25(OH) 2-2 β - (3-hydroxypropoxy) VD3

24, 25(OH) 2VD3

flocalcitril

Calcium receptor agonist

PTH antagonist

細胞増殖とapoptosisのコントロール

参考文献

- 1) 秋葉隆 骨疾患 腎性骨異常栄養症 治療
最新内科学大系73巻 245-249頁、1995.
- 2) Druke TB, Zingraff J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Current opinion in Nephrology and Hypertension* 3: 386-395, 1994.
- 3) Ritz E. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol Dialysis Transplant* 9: 1819-1821, 1994.
- 4) Cannella G, Bonucci E, Rolla D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46: 1124-1132, 1994.
- 5) Akiba T, Ando R, Shioyama K, Kuriyama R, Chida R, Ono J, Kurihara S, Hoshino M, Togashi K, Marumo F. Intermittent high-dose oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃ for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Bone Mineral Metab* 9: 287-293, 1991.
- 6) Akiba T, Kurihara S, Yamada T, Ogasawara M, Yoneshima H, and Marumo F. Intravenous calcitriol can increase bone mass of osteitis fibrosa in hemodialysis patients. *J Bone Mineral Metab* 9: 287-293, 1994.
- 7) 秋澤忠男、衣笠えり子 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究—PTX の適応とPTX後の副甲状腺機能 平成4年厚生科学研究腎不全医療研究報告書 106-109頁 平成5年3月 厚生省
- 8) 富永芳博 上皮小体の外科 透析会誌 25: 1087-1094、1994.
- 9) 片桐誠、原田種一 二次性副甲状腺機能亢進症に対する外科的治療について 内分泌外科 11: 157-166、1994.
- 10) Kim HC, high JS, David SS, et al. Long-term results of subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *American Surgeon* 60: 641-649, 1994.
- 11) Myrick SR, Radomski JS, Michael HJ, et al. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by sub-total parathyroidectomy. *American Surgeon* 60: 638-640, 1994.
- 12) Kaye M, Rosenthal L, Hill RO, et al. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *Clinical Nephrol* 39: 192-197, 1993.
- 13) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, et al. Reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 46: 1110-1117, 1994.
- 14) Kurokawa K, Akizawa T, Suzuki M, Akiba T, Ogata E, Slatopolsky E. Suppression of PTH by 22-oxacalcitriol in hemodialysis patients by secondary hyperparathyroidism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 6(3):966, 1995.