

腎性上皮小体機能亢進症の病態と治療

富永芳博

1 はじめに

上皮小体（副甲状腺：parathyroid gland）は生体内に存在する最も小さな臓器で、1850年ロンドン動物園で死亡したインドサイの剖検の際 Richard Owen が最初に発見した。人での発見は1880年 Sweden Uppsala 大学の Ivan Sundstrom による記載が最初である。その生理的役割が認識されるようになったのは1920年代になってからである。上皮小体より分泌される parathyroid hormone (PTH) は生体内の Ca, P 代謝をつかさどる最も重要な hormone である。PTH は vitamin D (vitD) を活性化するとともに腎と骨での Ca と P の出納をコントロールすることにより、血清カルシウム (Ca), リン (Pi) 値をきわめて狭い範囲内に維持している。細胞外濃度の低下などの刺激が上皮小体に加わると瞬時に PTH が分泌され、さらに刺激が加われば PTH の合成が促進され、さらに長時間強い刺激が続けば上皮小体細胞は増殖し、より多くの PTH を補充しようとする。腎不全では続発性に上皮小体に対して長期間強い刺激が加わり、上皮小体機能亢進症（secondary hyperparathyroidism: 2HPT）が引き起こされることはよく知られている。2HPT は透析療法の進歩にもかかわらず依然として腎不全患者において、QOL を損なうばかりか生命予後をも左右する最も重要な合併症の1つである。本稿では現在までに判明している本疾患の病態とそれに基づく治療法について概説する。

2 腎性上皮小体機能亢進症の発症機序

腎不全下では糸球体濾過量の減少に伴い Pi の蓄積

が起こり、それに引き続き起こる低 Ca 血症、活性化 vit D の欠乏が上皮小体を刺激する。最近では Pi の蓄積が低 Ca, 活性 vit D の減少を伴わないで直接 PTH の分泌、上皮小体細胞の増殖を引き起こすことが判明してきた。細胞外 Ca を感知する Ca-sensing receptor (CaR) が発見され、また上皮小体細胞の核に存在する vitamin D receptor (VDR) の存在が判明した。腎不全下での 2HPT の進展にそれら受容体の異常（発現の減少）が関与していることが判明し病態は複雑である¹⁾。さらに腎不全下では骨での PTH の作用に抵抗性が存在し、そのことが無形成骨、2HPT の進展に関与していることが提唱されている。長期間の低 Ca 血症、Pi の蓄積、活性型 vit D の低下が上皮小体の過形成を引き起こすことは明らかであるが、どのような機序で上皮小体細胞の増殖が引き起こされ、また制御されているのかといった点はよく判明していない。

Parfitt は腎不全での上皮小体細胞の増殖の機序として set point mutation という概念を提唱している。上皮小体細胞でのそれぞれの因子の感知機構に異常が生じるため、たとえば正常な細胞外 Ca 濃度であっても上皮小体細胞はその Ca 値を正常とは感知できずに増殖してしまう、という異常が過形成の機序であろうという仮説である²⁾。それぞれの感知機構はいくつかの因子によって制御されているらしい。たとえば CaR はその発現が vit D, Pi の蓄積によって制御されているとの報告があり事態はさらに複雑である³⁾。

3 腎性上皮小体機能亢進症の病理組織学的, 病態生理学的特徴

われわれは内科的治療に抵抗する 2HPT で上皮小体摘出術 (parathyroidectomy: PTx) を施行し, 得られた検体を用い上皮小体の病理組織学的, 病態生理学的検討を施行してきた。

2HPT の病理組織学的特徴は

- ① 不均一な増殖 (同一症例においても 4 腺は必ずしも同様に腫大しない)
- ② 結節を形成する傾向
- ③ oxyphilic/transitional oxyphilic cell の増加

に要約される⁴⁾。2HPT の過形成は, 正常小葉構造を維持したまま上皮小体実質細胞がびまん性に増殖するびまん性過形成と, 線維性被膜によって囲まれたいくつかの結節を有する結節性過形成に分類される。さらに前者より後者への移行型と考えられ, 厚い線維性被膜を有しない結節を有する early nodularity と分類される腺が存在する。また, 1 種類の細胞種によって全腺が占められており, 1 つの結節のみが著しく増殖したと考えられ primary HPT の腺腫に形態的には類似した腺が存在し, single nodular gland とよんでいる。腺重量と上述した 4 つの組織型を比較すると, 腺重量の小さな腺ではびまん性過形成の比率が大きく, 腺重量が大きくなるに従い early nodularity, 結節性過形成, single nodular gland の比率が増加する (図 1)。500 mg 以上の腺では結節性過形成の頻度は 85% 以上となる。これらの結果より 2HPT の上皮小体はびまん性過形成より結節性過形成へ, さ

ら single nodular gland へと進行していくと考えられる⁴⁾。

image cytometric DNA analysis, ki67 の免疫組織染色を用いた検討で, 結節性過形成の結節を構成している細胞はびまん性過形成の細胞に比して有意に増殖能が亢進していることをわれわれは明らかにしている⁵⁾。

結節性過形成の構成細胞はほぼ均一な細胞種によって占められ, 各結節の構成細胞は monoclonal に増殖していると推測された⁶⁾。その仮説を立証するためわれわれは, clonal analysis を施行した。clonal analysis は X chromosome linked gene である phosphoglycerokinase が random に inactivate されることを利用した方法で, polymerase chain reaction を用いて行った。検索したびまん性過形成はすべて polyclonal を示したのに対し, 結節性過形成の 7 結節はすべて monoclonal であった⁷⁾。これらの結果より 2HPT では最初, 上皮小体はびまん性に polyclonal に増殖し, やがていくつかの monoclonal な結節を有する結節性過形成 (multiclonal) に進行すると考えられた。monoclonal な増殖が生じるためには前述した set point mutation の次になんらかの遺伝子的異常 (genetic hit, somatic mutation) が必要と考えられる。genetic hit は細胞分裂の機会が多い程起こりやすく, しかも at random に起こると推察される。この推論に立てば, 2HPT では上皮小体が不均一に増大することも説明可能である⁸⁾。

さて, 2HPT において, どのような遺伝子的異常が生じているのであろうか⁹⁾。散発性原発性 (pri-

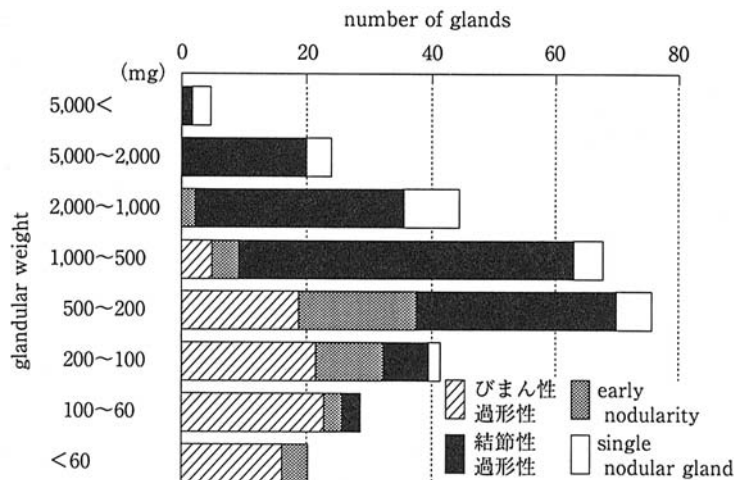


図 1 切除した上皮小体の重量と過形成 pattern の関係

mary : 1) HPT の腺腫では、約 30% で多発性内分泌腫瘍 (MEN1) suppressor gene の欠失が報告されている。さらに最近では上皮小体腺腫において染色体 1p, 6q, 11p, 11q, 15q, X において高率に loss of heterozygosity (LOH) が見付き、novel suppressor gene の関与が推測されている。cell cycle regulator として重要な働きをする cyclin D1 は PTH gene の一部が逆位することによって過剰発現することが明らかとなり、1HPT の腺腫の腫瘍化の原因と考えられている¹⁰⁾。Hsi らの免疫染色による検討では 18% の上皮小体腺腫で、われわれの検討では 40% で cyclin D1 の過剰発現が確認されている^{5, 11)}。以上散発性原発性上皮小体腺腫ではいくつかの腫瘍化の可能性が提唱されてはいるものの、1つの異常のみでは説明困難で、様々な異常の関与が推察される。

前述した、1HPT での遺伝子学的異常が 2HPT でも発現しているのが検討されている。いくつかの研究では 2HPT では MEN1 gene の LOH は検出できなかったと報告され、MEN1 gene の関与は少なくとも大きくないと考えられる。われわれの研究によると 2HPT では cyclin D1 の著しい過剰発現は認められず、2HPT では PTH gene の逆位は腫瘍化の大きな原因とは考えられない⁵⁾。いくつかの報告で 1, 3, 6, 10, 11, 12, 13, X-chromosome で LOH を確認しているがその頻度は 15% にすぎない。結論的には現時点では、1HPT で認められている遺伝子学的異常は少なくとも 2HPT の上皮小体腫瘍化の主たる要因とは考えにくい。

1HPT, 2HPT の上皮小体細胞で CaR が減少していることが報告され、さらに 2HPT においては、結節性過形成でびまん性過形成に比して、CaR が mRNA level, 蛋白 level でも減少していることが報告されている¹²⁾。この事実は結節性過形成を組織培養し、培養液中の Ca 濃度を上昇させたときの PTH 分泌抑制が、びまん性過形成に比して抑制されないことを裏付けるものである⁴⁾。しかしながら現時点では、1HPT, 2HPT の上皮小体腫瘍化の原因として CaR gene の異常は否定的である。腎不全患者においては、上皮小体細胞の核に存在する VDR が減少しており、これが 2HPT の進行の一因であると考えられている。われわれは、VDR は結節性過形成でびまん性過形成より有意に減少しており¹³⁾、結節性過形成においては、

vitD パルス療法に抵抗する根拠と考えている。VDR gene の異常の可能性も充分考えられるのだが確認されていない。最近 VDR の genotype の違いが 1HPT, 2HPT の進行に関与しているとの報告がいくつか存在し、その違いが vit D の上皮小体細胞での反応性に関与している可能性は否定できないが、腫瘍化の機序とは考えにくい。

要約すると 2HPT では初め polyclonal なびまん性過形成が生じ、やがて増殖能が亢進したいくつかの monoclonal な結節を有した結節性過形成に進展する。それらの細胞では CaR, VDR が減少しており、細胞外 Ca の上昇、calcitriol の投与にも抵抗し、内科的治療では改善困難と考えられる。実際、現在用いることができる最も強力な内科的治療法である vit D パルス療法に抵抗し、PTx が必要となった症例の 95% で少なくとも 1 つ以上の結節性過形成の腺を認めている¹⁴⁾。

さて、如何にして結節性過形成の存在を知るかであるが、前述した如く 500 mg 以上に腫大した上皮小体の 85% が結節性過形成である。超音波検査で腺の 3 方向を測定し、腺を楕円形にたとえると $a \times b \times c \times \pi \times 1/6$ で腺の体積を推定できる。比重は約 1 と考えてよく、500 mm³ 以上の腺は結節性過形成と考えてよい¹⁵⁾。長径 1cm 以上あればパルス療法に抵抗すると報告されており、この値も結節性過形成判断の基準となる¹⁶⁾。

4 腎性上皮小体機能亢進症の治療方針

上述した 2HPT の病理組織学的、病態生理学的特性を考慮して 2HPT の治療戦略を企てる。

1) 腎不全患者 (維持透析患者) にとって適正な上皮小体機能

今日まで透析患者における腎性骨異常栄養症の管理はいかに 2HPT の進行を阻止するかに重点が置かれてきた。近年維持透析患者において、PTH の相対的低下、PTH の骨での反応性の低下によると考えられる無形成骨 (adynamic bone), low turnover bone が注目されるようになり、至適 PTH 濃度に対する議論が再燃している。PTH 低値群では生命予後が悪いという報告があるが、その機序、無形成骨の臨床的意

義についてはまだよく判明されていない。高度な上皮小体機能亢進症は心臓の弁、血管の石灰化を引き起こす大きな要因であり、生命予後に大きな影響を与えると考えられるので、治療の原則は高度な 2HPT（結節性上皮小体過形成）に陥らせないことにあると考えている。過度な活性型 vit D の投与による低 PTH は避けるべきと考えるが、以上の見地より、現時点では、日常診療の場での至適 PTH 値はコントロール可能な intact (i-) PTH 100–200 pg/ml, HS-PTH 10–20 ng/ml 程度が妥当と考えている。この範囲内であれば適当量の vitD の投与によって維持可能と考える。実際の臨床の場では、i-PTH 値 100 pg/ml, HS-PTH 値 10 ng/ml 以下では、透析前血清 Ca 値 8.0–9.0 mg/dl を目標に管理し、血清 Ca 値がこの値を超えるようであれば、活性型 vit D 製剤の投与量を減少させるか中止している。i-PTH 値が 100 pg/ml を超えるか、HS-PTH が 10 ng/ml を超えた場合には適当量の活性型 vit D 製剤を投与し、透析前血清 Ca 値を 9.0–10.0 mg/dl に管理し、この範囲内に PTH 値を維持するように努めている¹⁷⁾。

Pi の蓄積は、2HPT を悪化させ、血管壁をはじめとする異所性石灰化の原因となるため、Pi の管理は重要であるが、臨床的には困難なことが少なくない。適切な Pi 摂取量の制限、効率のよい透析、または CAPD、適当量の Pi 吸着剤の投与により透析前血清 Pi 濃度を 3.5–6.0 mg/dl に管理するよう努める。現在広く使用されている Pi 吸着剤である炭酸カルシウム、酢酸カルシウムは Ca を含有しており高 Ca 血症の原因となりうる場所にジレンマがある。PTH が低値で高 Ca 血症、高 Pi 血症を示す症例では低 Ca (2.5 mEq/l) 透析液の使用も考慮すべきである。ただし低 Ca 透析液の使用は 2HPT の急速な進行を惹起することがあるため、症例を選び、しかも注意深い観察が必要である。

2) 高度腎性上皮小体機能亢進症の治療

現在用いることが可能な高度 2HPT の治療法としては vit D パルス療法、PEIT（経皮的エタノール注入療法）、PTx が存在する。前述した病態を考慮してそれぞれの治療法を選択する。

(A) vitamin D パルス療法

本治療の理論的根拠は、VDR の減少している腎不全患者の上皮小体で薬理量の calcitriol (1,25(OH)₂D₃) を投与することにより、PTH の分泌、合成、上皮小体増殖を抑制することにある。高濃度の calcitriol は当然高 Ca 血症を招くため、それを予防するために間欠的に投与される。投与薬剤としては、半減期の短い calcitriol が適切と考えられている。vit D パルス療法の適応を表 1 に示す。Ca×Pi 積が上昇すれば異所性石灰化の危険が高くなるので、Pi のコントロールができていない症例には使用すべきでない。また、PTH 値が高値であっても骨回転の亢進していない症例も適応とならない。そのような症例ではアルミニウム骨症を合併していることがあるので、DFO テストによるアルミニウムの蓄積の検査が必要となる。超音波検査により求めた推定体積が 500 mm³ を超す腺では結節性過形成の可能性が高く、本療法にも抵抗すると考えた方がよい。わが国では現在のところ静注用の calcitriol が使用できないため、calcitriol 4 μg を週 2 回透析終了時に内服させるのがスタンダードな投与方法である。アルブミンで補正した透析前血清 Ca 濃度（補正 Ca 濃度 (mg/dl) = 実測 Ca 濃度 (mg/dl) + (4-Alb(g/dl))) が 10.5 mg/dl（少なくとも 11.5 mg/dl）を超えたとき、または Ca×Pi 積が 70 を超えたときには投与量を減量するか中止すべきである。異所性石灰化の進行にはくれぐれも注意し、いたずらに高 Ca、高 Pi 血症を放置してはならず、反応しない場合は観血的治療に委ねるべきである。過度な PTH 値低下による低回転骨の誘導にも注意が必要で、議論のある処ではあるが、i-PTH 値 150 pg/ml 以下、あるいは 200 pg/ml 以下となれば、本療法を中止して少量の活性型 vit D の毎日少量投与に切り替

表 1 vitamin D パルス療法の適応

- | |
|---|
| (1) intact PTH 値が少なくとも 300 pg/ml 以上または高感度 HS-PTH が 30 ng/ml 以上 |
| (2) 補正血清 Ca 値が少なくとも 10.5 mg/dl 以下 |
| (3) 血清リン値が 6.0 mg/dl 以下に管理可能 |
| (4) 骨代謝マーカー、骨シンチグラム、骨生検などで高骨回転の確認（骨型 Al-P 正常上限以上、intact osteocalcin 80 ng/ml 以上が目安） |
| (5) 高度なあるいは進行している異所性石灰化がないこと |
| (6) 超音波検査で上皮小体の長径が 1 cm 以上または推定体積が 500 mm ³ 以上の腺が存在する場合は反応しない可能性が高い |

えるべきである。

(B) 選択的経皮的な上皮小体エタノール注入療法

(percutaneous ethanol injection therapy : PEIT)

本療法は腫大した上皮小体（特に結節性過形成）を選択的にエタノール注入により壊死させ減量し、その後 vit D パルス療法も含む適切な内科的療法によって 2HPT をコントロールすることが目的である。表 2 に副甲状腺 PEIT 研究会によって作成した PEIT の適応と、除外項目を示す¹⁸⁾。vit D パルス療法が効果があると考えられる i-PTH 400 pg/ml 程度の症例でも、穿刺可能な位置に腫大した上皮小体が存在すれば試みてもよい。全身麻酔下に PTx が施行できないような high risk 症例はよい適応といえる。vit D パルス療法、PTx の適応と同様、高回転骨が存在しない症例では適応とはならない。当然なことながら超音波検査で確認できない位置（異所性上皮小体）、穿刺不可能な位置に上皮小体が存在する場合には適応とはならない。1 腺のみ腫大している症例はよい対象といえるが、3 腺以上の上皮小体が腫大している場合は PEIT による 2HPT のコントロールは困難といえる。すべての上皮小体を壊死させることはできないので、PEIT 後は vit D パルス療法などで残った腺のコントロールが必要となる。頸部にエタノールを注入するのであるから、頸部の超音波検査、本治療法に精通した術者が施行すべきである。最も注意しなくてはならない合併症

は反回神経麻痺である。両側の反回神経麻痺を起こすと気道閉塞により窒息し、気管切開が必要となることがあるので、必ず片側のみ施行する。PEIT も効果判定を適切に行い 2HPT の管理が困難と考えれば、いたずらに放置するのではなく、PTx にゆだねるべきである。われわれも high risk のため PTx が困難な症例に対して PEIT を施行しているが、PTx に比して 2HPT の改善効果は確実でないため、また PEIT 施行により上皮小体周辺には癒着が存在し手術時操作がやりにくいことがありうるため、内科的治療に抵抗する高度 2HPT に対しては PTx を first choice としている。

(C) 上皮小体摘出術

高度 2HPT の最終治療手段ではあるが、治療効果は最も確実であり、内科的治療に抵抗する 2HPT の first choice としている。われわれは今日までに 1,028 例の 2HPT に対して PTx を施行してきた。われわれの方針と手術戦略について以下に述べる^{19, 20)}。

a) 上皮小体摘出術の適応

わが国における 2HPT の外科的治療 (PTx) の適応に関してはすでにコンセンサスが得られていると考えられる。われわれの手術の適応は表 3 を参照されたい。厚生省の班研究で提示された適応基準とほぼ同じである。高度な 2HPT は PTH 値、腫大した上皮小体の確認にて判断する。たとえ PTH 値が PTx 適応の基準値を超え、しかも腫大した上皮小体が画像診断にて確

表 2 選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン (暫定案)

適応について
〈初回 PEIT [†] の適応〉
(1) 生理的血清カルシウムレベル (透析前の血清補正カルシウム濃度 ≤ 10.5 mg/dl) で、intact-PTH ≥ 400 pg/ml
(2) 線維性骨炎または高回転骨の存在の証明 (画像、骨代謝マーカーなど)
(3) 超音波検査による腫大した副甲状腺 ^{††} の確認
(4) 内科的治療 ^{†††} に抵抗
(5) 副甲状腺 PEIT に対する同意が得られること
† PTx の適応のある患者で、手術に耐えられない high risk 症例は良い適応となる。
†† 目安としては副甲状腺の長径 1 cm 以上または推定体積 0.5 cm ³ 以上、ただし、3 腺以上の腺がこの値を超えて腫大している場合には、長期的には副甲状腺 PEIT の効果が不十分となる可能性がある。
††† 超音波検査で腫大した副甲状腺が確認されたが、上記の大きさに達しない症例では、ビタミン D パルス療法の選択も有りうる。
以上の 5 つの条件をすべて満たす症例を適応とする。ただし、以下の場合は除外する。
除外項目
(1) 超音波ガイド下に穿刺不可能な部位に腫大した副甲状腺がある場合
(2) 対側に反回神経麻痺が存在する場合
(3) 甲状腺腫瘍などで頸部手術が必要となる場合
(4) 手技の項で述べる機器が完備されておらず、熟知した術者が存在しない場合

表3 腎性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘出術の適応

〈内科的治療に抵抗する高度に進行した腎性上皮小体機能亢進症〉

- (1) PTH 高値 (C-PTH>20 ng/ml or HS-PTH>50 ng/ml or intact PTH>500 pg/ml)
- (2) 画像診断による上皮小体腫大の確認
- (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ーでの骨回転亢進の確認†

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

† 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>150 ng/ml)

〈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 grade 4, 5 は絶対適応, grade 3 は少なくとも適応)
- (5) コントロール不可能な高 P 血症
- (6) calciphylaxis
- (7) 骨量の進行的な減少
- (8) エリスロポエチンに抵抗性の貧血

認されても、骨の回転が亢進していない症例では術後低回転骨になる危険性が高いため、手術の適応とはならない。前述したように上皮小体が結節性過形成まで進行すれば vit D パルス療法を含めた内科的治療には反応しないと考えてよい。長径 1 cm, 推定体積 500 mm³ を超す上皮小体は結節性過形成である可能性が高いと考えてよく、手術適応を考える際の重要な要因となる^{4, 19)}。高 PTH 値, 腫大した上皮小体の確認, 高回転骨の 3 つの条件を満たし, かつ内科的治療に抵抗する症例が PTx の適応となる。その基準となる項目は次の如くである。高 Ca 血症, 管理不可能な高リン血症, 特に血管, 心臓の弁, 肺, 関節周囲 (tumor calcinosis) などの異所性石灰化の進行, 骨関節痛, 筋力低下, 掻痒感, イライラ感などの自覚症状の存在, 高度線維性骨炎所見 (手指骨骨膜下吸収像, Jensen の分類で grade 4, 5 は絶対適応, grade 3 は少なくとも適応), 四肢末端の壊死である calciphylaxis, 骨量の進行的な減少, エリスロポエチン製剤に反応しない貧血などである。高度な 2HPT をいたずらに放置することは患者の QOL を妨げるばかりか, 心・循環器系の合併症により生命予後を悪くするため, 上記の項目を満たせばたとえ自覚症状がなくても適切な時期に PTx に踏み切るべきである。

b) 術前検査と留意点

手術に際してはいくつかの留意点が存在する。手術は通常全身麻酔下に施行するため, 全身麻酔をかける上の risk factor がないかどうかを検討する必要がある。高度な 2HPT を有した患者では前述した如く, 心・循環器系の合併症を有した症例が多いため, 心エコーで心収縮力の状態, 弁疾患の有無は検査すべきである。最近ではさすがに著しい骨格変形を伴ったような症例 (shrinking man syndrome) は減っているが, vit D パルス療法など内科的治療を強力に行うためか, あるいは高齢の症例が増加しているためか, 虚血性心疾患を合併した症例が多く, 術前に冠動脈造影, intervention, さらに冠動脈バイパス術を施行後, PTx を行う症例が増加しつつある。高度胸郭の変形, 肺の石灰化は換気障害を招くので注意が必要である。肝硬変も長期透析患者で頻度の高い合併症の 1 つであり念頭におくべきである。透析歴が長くなるにつれ, 脊髄症状を有するような頸部破壊性脊椎症, 脊髄管のアミロイド沈着を有する症例も増加しており, 挿管, 手術の際に頸部の過伸展が制限される症例も増えてきており留意が必要である。

c) 術式および、手術に際して留意すべき点

わが国で一般に用いられている 2HPT に対する術式は, 上皮小体全摘出後前腕筋肉内自家移植術である。わが国においては腎移植の機会が少なく PTx 後も長期間の血液透析を強いられることが多いため, 残存させた上皮小体が腫大して再発する危険が大きい。頸部に正常な上皮小体とほぼ同じ大きさの上皮小体を残存させる亜全摘出術では, 再発した際に頸部再開創が必要となる。頸部の再手術は反回神経麻痺の risk が増すなど困難であるし, 患者の侵襲も大きくなる。そこで再発を見越して全摘出し, 前腕筋肉内に自家移植する術式が一般的である。再発した場合には局所麻酔下で腫大した上皮小体組織の切除が可能である²⁰⁾。

(i) すべての上皮小体を確認すること

上皮小体全摘出後自家移植術は, すべての上皮小体を確認して摘出することが前提となる。残存させれば持続性 HPT, 再発の原因となる。最近他院にて初回手術が行われ, 不十分な手術により持続性 HPT, 再発のため当科に紹介され, 再手術を施行する症例が増えているが, それらの症例では残存腺の部位確認が困難で, 繰り返し手術を必要とし難渋

する症例が多く、初回手術ですべての腺を確認することの重要性を痛感している。そのためには上皮小体の解剖学的特徴と、2HPTの病態を考慮して手術を行う必要がある、それらに精通した外科医に委ねるべきである。正常な上皮小体は米粒大であり、脂肪組織と色が類似しているため確認は必ずしも容易ではない。上皮小体は必ずしも甲状腺側後面に存在するわけではなく、異所性に存在することも稀でない。さらに5腺以上の過剰上皮小体が約20%の症例で存在する。これらの理由がすべての上皮小体を確認することを困難にしている。これらに対処するため、われわれは術前に非侵襲的な画像診断を施行し、特に異所性に存在する腺（胸腺内など甲状腺より離れた位置、甲状腺内に完全に埋没している腺など）の確認をしている。最低限超音波検査か、CT、および $^{201}\text{TlCl}$ または $^{99\text{mTcMIBI}}$ scintigramは施行しておいたほうがよい。われわれはroutineに最も過剰上皮小体が存在しやすい胸腺組織（胸腺舌部）を頸部創より可及的に切除し、両頸動脈鞘を開放し、周囲および傍食道、傍気管領域の検索をしている。甲状腺に腫瘍がないかも術中に触診してcheckしている²¹⁾。甲状腺病変の合併も高頻度に認められ留意が必要である²²⁾。

われわれの973例の初回手術では97.9%の症例で4腺以上摘出し、内12.1%の症例では5腺以上摘出している。しかしながらPTx直後の最低i-PTH値が正常の上限である60 pg/ml以下に低下しない症例では残存腺が存在すると考え、持続性HPTと定義しているが、そのような症例が4.2%存在する。それらの大半の症例は内科的治療で管理可能であるが、13例(1.3%)で再手術が必要であった。内9例は縦隔内に存在する過剰上皮小体であり、aortico-pulmonary windowとよばれる大動脈弓と肺動脈起始部の間に最も高頻度に存在した。縦隔内に存在する過剰上皮小体由来の持続性HPTは避けることができない²³⁾。

本手術に特異的な合併症としては、反回神経麻痺と創部出血がある。反回神経は上皮小体摘出に先だって確認しており、まず損傷はない。2%程度で一過性の嘔声を認めている。腎不全患者は易出血性のためドレーンをroutineに留置しているが、約0.5%で再開創止血が必要である。自験例では術後1カ月

以内の死亡は脳虚血、多臓器不全を合併した1例のみである。

(ii) 自家移植の方法と留意点

自家移植に際しては十分な上皮小体機能を保持すること、移植腺由来の再発をいかに少なくするかということに配慮する必要がある。機能低下症を避けるために、われわれは $1\times 1\times 3\text{ mm}$ の上皮小体切片を30個とやや多めに前腕筋肉内に移植している。移植上皮小体の機能は移植側と対側の肘静脈で採血し、i-PTH値を測定することによって知ることができる。両者の比(PTH gradient)が1.5を超せば有意と考え、移植腺は機能していると判断している。ほぼすべての症例で移植腺は機能しておりroutineに凍結保存しているが、解凍して凍結上皮小体組織の再移植を必要とした症例を経験していない²⁴⁾。移植上皮小体由来の再発は無視できず、自験例での再発率はPTx後3年、5年、7年でそれぞれ約10%、20%、30%程度である。再発率は結節性過形成の組織を移植した場合びまん性に比して有意に高く、再発を予防するためには結節性過形成を避け、可及的にびまん性過形成の腺を移植すべきである^{20, 24, 25)}。

d) 術後の管理

PTx後の特別な管理としてはCa補充療法がある。PTx後はPTH値は急速に低下し、移植上皮小体が機能し始めるのには約2~3週間必要である²⁴⁾。PTx後は急速に骨吸収が低下するためしばらくは骨形成が優位となり、血中のCa、Piが骨へと移行することがPTx後の骨生検、骨代謝マーカーの推移の検討より判明している²⁶⁾。そこで、多量なCa補充療法が必要で、線維性骨炎(hungry bone)が高度な症例程多量なCa補充療法を必要とする。われわれは残存上皮小体の存在を早期に知るため、血清Ca値が7 mg/dl以下となってからCa補充療法を開始している。腫大した残存腺が存在する場合は、血清Ca値は術後7 mg/dlまで低下しないことが多い。カルチコール20 A/日持続静注、Ca carbonate 12 g/日、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 3 μg /日の内服より開始し、血清Ca値が8~10 mg/dlとなるように適宜増減している。アルカリホスファターゼ(Al-P)が正常化する頃より骨へのCaの移行はおさまり、血中Ca、Pi値が上昇してくる¹⁹⁾。この段階でPTH値をみながら目標とする血清Ca値を定

めている。つまり i-PTH<100 pg/ml では透析前 Ca 値を 8-9 mg/dl と低めにコントロールし、必要があれば vit D の投与も中止している。PTH 値は PTx 後徐々に上昇してゆき、i-PTH が 100 pg/ml を超えるようになれば、少量の vit D を加え透析前 Ca 値を 9-10 mg/dl に管理するようにしている。

PTH 値が再上昇してきたときの過剰 PTH 分泌 origin としては次の 4 つの可能性を考慮すべきである。

- ① 移植上皮小体組織
- ② 頸部又は縦隔に残存した（過剰）上皮小体
- ③ 頸部に播種した上皮小体組織
- ④ 上皮小体癌の肺などへの転移

4 者の鑑別は時として容易ではない。特に他院にて初回手術が行われ、初回手術の詳細な内容が不明な場合は悩むことが多い。最も頻度の高いのは移植腺由来であり、PTH gradient が高値、Casanova test（移植側の上腕を駆血後に対側の肘静脈で採血し i-PTH を測定）で PTH 値が低下、腫大した上皮小体の触診、MRI などの画像診断で腫大した移植上皮小体組織の確認、によって多くは診断可能であるが、同時に頸部または縦隔にも残存腺が存在する場合もあり、検索困難な場合も存在する。そのような場合は再手術の侵襲の少ない移植腺切除を先に行うことにしている。移植腺腫大以外の原因が考えられる場合でも、画像診断にてその存在位置が判明しなければ手術を施行していない。

(D) 腎性上皮小体機能亢進症の新しい治療法

いくつかの新しい治療法が開発されている。Ca を含有しない新しい Pi 吸着剤として、ポリカチオンポリマーである sevelamer (RenaGel)、希土類元素であるランタンが開発されている。これらの Pi 吸着剤は高 Ca 血症をきたさないため、vit D パルス療法の際の Pi の管理に有用と考えられる。それぞれ欠点も存在するため、すべての症例で現在使用されている Pi 吸着剤に取って代わることはないと考え²⁷⁾。

静注用の calcitriol は日本での治験も終了し、近い将来使用が可能となることが予測されている。vit D パルス療法では経口投与に比して血中濃度を高くすることの可能な静注製剤に取って代わると考えられる。当然のことながら高 Ca 血症には注意が必要である。エタノールに代わって calcitriol をエコーガイド下に直接上皮小体に注入する方法も考えられている。

新しい vit D アナログがいくつか開発されている。22 oxa-calcitriol は vit D 結合蛋白との親和性が低く、ラットの実験では高 Ca 血症をきたさずに PTH を低下させると期待されたが、人での臨床治験では血清 Ca 値の上昇が認められた。本剤も、vit D パルス療法と同様な基準で使用されることとなるであろう²⁸⁾。近い将来使用可能となる予定である。米国では 19-nor-1,25(OH)₂D₂²⁹⁾、1 α(OH)D₂ が発売されており³⁰⁾、2HPT に有効と報告されている。

新しい薬剤としては CaR の agonist である calcimimetics が注目されている。本剤は CaR に Ca 疑似的に作用し、上皮小体細胞内 Ca 濃度を上昇させ PTH の分泌を抑制させる。1HPT、2HPT とともに臨床治験がなされ、PTH 値の有意な低下が報告されている³¹⁾。

結 語

腎不全下の Ca、Pi 代謝異常については近年新たな事実が解明されてきており、それに基づいた新しい治療法が出現しているものの依然として高度な 2HPT は維持透析患者の大きな合併症の 1 つである。1997 年末の日本透析医学会の統計調査によれば、5,201 人 (4.3%) の慢性腎不全患者で PTx が施行されている³²⁾。2HPT に対する PTx はその適応、術式も確立された感がある。われわれは新しく判明した 2HPT の病理組織学的、病態生理学的側面を考慮しながら PTx の適応、術式、術後管理を考え診療にあたっている。長期透析患者が増加する現在、長期予後、経済的側面から考えると、PTx をもう少し早めに施行してもよいのではと感じている。

文 献

- 1) Slatopolsky E: The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 13 (Suppl 3); 3, 1998.
- 2) Parfitt AM: Parathyroid growth, The parathyroids; edited by BiLezikian JP, Levine MA and Marcus R, Raven Press Ltd., New York, p 373, 1993.
- 3) 富永芳博: 副甲状腺過形成の分子生物学. 透析骨病変; 黒川清監修, 日本メディカルセンター, 東京, p 53, 1999.
- 4) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al: Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars Surg*

- Oncol, 13; 78, 1997.
- 5) Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, et al: Expression of PRAD1/cyclinD1, retinoblastoma gene products and Ki67 in parathyroid hyperplasia due to chronic renal failure versus in primary adenoma. *Kidney Int*, 55; 1375, 1999.
 - 6) 高木弘, 富永芳博: 腎性上皮小体機能亢進症の上皮小体病理組織像. 腎性上皮小体機能亢進症の外科, 医歯薬出版, 東京, p118, 1993.
 - 7) Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, et al: Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 20; 744, 1996.
 - 8) Tominaga Y: Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 14 (Supple 1); 63, 1999.
 - 9) 富永芳博: 上皮小体 (副甲状腺) のモノクローナルな増殖機序. 腎と透析, 48; 479, 2000.
 - 10) Arnold A, Kim HG: Clonal loss of one chromosome 11 in a parathyroid adenoma. *J Clin Endo Metab*, 69; 496, 1989.
 - 11) Hsi ED, Zukerberg LR, Yang WI, et al: Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: An immunohistochemical study. *J Clin Endo Metab*, 81; 1736, 1996.
 - 12) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 51; 328, 1997.
 - 13) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 92; 1436, 1993.
 - 14) Tominaga Y, Numano M, Uchida K, et al: Parathyroidectomy for patients with renal hyperparathyroidism refractory to calcitriol pulse therapy. *J Bone Miner Met*, 12; S99, 1994.
 - 15) 富永芳博, 長坂隆治, 田中勇治, 他: 副甲状腺の画像診断, 臨牀透析, 13; 39, 1997.
 - 16) Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al: Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patient. *Nephron*, 68; 221, 1994.
 - 17) 富永芳博: 透析患者における至適 PTH 濃度はいかにすべきか. 透析会誌, 32; 257, 1999.
 - 18) 富永芳博, 貴田岡正史, 深川雅史, 他: 選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン (暫定案). 透析会誌, 32; 1099, 1999.
 - 19) 富永芳博: 副甲状腺摘出術と術後管理. 透析骨病変; 黒川清監修, 日本メディカルセンター, 東京, p172, 1999.
 - 20) Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, et al: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars Surg Oncol*, 13; 87, 1997.
 - 21) 富永芳博, 河合真千夫, 高木弘: 腎性上皮小体機能亢進症の手術. 内分泌外科 標準手術アトラス, インターメルク, 東京, p143, 1992.
 - 22) Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al: Thyroid lesions in patients with renal hyperparathyroidism. *Thyroidology clin experiment*, 10; 275, 1999.
 - 23) Numano M, Tominaga Y, Kazuharu U, et al: Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 22; 1098, 1998.
 - 24) 富永芳博, 田中勇治, 高木弘: PTx 後の副甲状腺機能. 臨牀透析 13; 107, 1997.
 - 25) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato, K et al: Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg*, 16; 595, 1992.
 - 26) 矢島愛治, 田中清和, 稲生綱政, 他: PTx-AT 後早期の骨組織, 血清骨代謝マーカーの変化について. 腎と骨代謝, 11; 201, 1998.
 - 27) 高江洲義滋, 鈴木正司: リン吸着剤の問題点と展望. 腎と透析, 48; 525, 2000.
 - 28) 衣笠えり子, 高橋恵子, 宇田晋: 新しいビタミン D 誘導体—22-oxa1, 25(OH)₂D₃. 腎と透析, 48; 519, 2000.
 - 29) 加藤尚彦, 重松隆: 19-nor-1,25(OH)₂D₂ (paricalcitol, Zemplar). 腎と透析, 48; 507, 2000.
 - 30) 杉山隆之: 新しいビタミン誘導体—1 α(OH)D₂. 腎と透析, 48; 513, 2000.
 - 31) 鳥居義史, 和田倫齊, 永野伸郎: カルシウム受容体作動性薬剤. 腎と透析, 48; 529, 2000.
 - 32) わが国の慢性透析療法の実際. 日本透析医学会, 1998.