

## 二次性副甲状腺機能亢進症の治療戦略

丹田修司 深川雅史

神戸大学医学部代謝機能疾患治療部

### はじめに

腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症（以下 $2^{\circ}$ HPT）のコントロールは腎性骨症の管理において非常に重要である。その治療に関してはビタミンD（vit D）製剤、新しいリン（P）吸着薬、calcimimeticsなどが開発され、実用化されつつある。腎機能がある程度以下に障害されるとCa、P代謝異常が出現することが知られている。具体的には高P血症、低Ca血症傾向となることによって副甲状腺ホルモン（PTH：parathyroid hormone）の過剰状態をきたし $2^{\circ}$ HPTを呈するようになる<sup>1)</sup>。本稿ではPEIT、PTXを含めた $2^{\circ}$ HPTの治療戦略について述べる。

### 1 慢性腎不全におけるCa、P代謝

血中Caは正常では8.5~10.5 mg/dlの狭い範囲に厳密に維持され、これらは腸管からの吸収、骨Caとの動的平衡、腎からのCa排泄により制御されている。体内のCaの約99%が骨を構成し、残りの大部分が細胞外液中に存在している。さらに血清Caの内、約45%を遊離イオン化Caが占め、約45%は蛋白と結合している。一般にGFRが30 ml/分以下になると活性型vit Dの欠乏により低Ca血症を呈することが多い。

一方Caとともに骨の主要な構成成分であるPは、血中濃度は2.5~4.5 mg/dlに維持され生体の有機化合物の代謝、すなわちATPのような生体維持のため

に必須な構成成分として重要である。Pの吸収は胃、腸管で行われ、その排泄の大部分が腎から行われる。このような腎からのPの排泄はPTHを主とするいくつかの液性因子に依存しており、尿中に排泄されるPの90%以上は無機リン酸である。正常で血漿Pの約30%を占める無機リン酸はすべて糸球体で濾過され、その大部分は近位尿細管で再吸収されるので、尿中に排泄されるのは濾過されたうちの10~15%である。血清P濃度の調節にはCaと同様にPTHとvit Dが大きな役割を果たしている。PTHは骨において、骨吸収を促進しCaとPを血中に動員する。またPTHは腎臓においては近位尿細管に働きP再吸収を阻害する。骨でのP動員作用に比較し腎でのP再吸収抑制作用がより強いことから、PTH分泌過剰の状態では低P血症の方向に働く。一方、活性型vit Dは小腸でのP吸収を促進し血清Pを上昇させる。腎機能が正常ならたとえ過剰にPが負荷されてもまもなく腎より排泄されてしまうため高P血症をきたすことはないが、腎不全下においてはGFRの減少に伴い腎からの排泄が低下するため、その多寡にかかわらずPを含む食事を摂取するだけで高P血症をきたすことになる。

### 2 二次性副甲状腺機能亢進症の病態生理

慢性腎不全患者の多くはPの蓄積、低Ca血症、vit Dの活性化障害などによってPTHの分泌が刺激された状態にある。このように $2^{\circ}$ HPTをきたすこと

によって、高回転骨である線維性骨炎を呈するようになると考えられてきた。その治療としてPTHの過分泌と、亢進した骨代謝回転を抑制する目的で経口活性型vit D製剤が使用されるが、実際はすべての2°HPT患者におけるこれらの病態を完全には改善し得ないことがその後明らかになった。つまり血中Ca濃度を正常化し血中 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ レベルを正常に維持したとしても高度の2°HPTの状態ではPTHの分泌を十分に抑制できないことが判明した。この理由として、副甲状腺細胞におけるvit D受容体(VDR)の減少が一因であると考えられている<sup>2)</sup>。腎不全のごく初期より副甲状腺のVDRは減少し、腎不全の進行に伴い活性型vit Dの低下が進むこととあいまって、vit D作用の伝達がさらに低下しvit D抵抗性の原因となる。VDRの情報は標的遺伝子のVD response elementに伝達され活性型vit Dの作用が発揮されるが、慢性腎不全においては蓄積した尿毒症物質もこの伝達を阻害することにより、さらにvit D抵抗性もたらされていると考えられる。

一方、Ca受容体(CaR)は7回細胞膜貫通領域を持つG蛋白共役型の受容体で、副甲状腺、甲状腺C細胞、腎などに存在し、細胞外液Ca刺激を介してPTH遺伝子の転写を抑制し、PTHの産生を抑制することが知られている。このようなCaRが副甲状腺で血中Ca維持の調節を司っていることが確認されている。特に2°HPTにおいては副甲状腺細胞でのCaRの発現が低下しており、これもvit D治療抵抗性の一因と考えられている<sup>3)</sup>。さらに慢性腎不全に伴う2°HPTでは副甲状腺のCa感知機構が右にシフトしている。つまりより高いCa濃度でなければPTH分泌が抑制されないという特殊な状況も存在している。透析患者におけるこのsigmoidal curveのシフトや傾きの変化は活性型ビタミンDパルス療法により改善することがわかっている<sup>4)</sup>。この機序として副甲状腺細胞においてCa感受受容体遺伝子にVDREs(vitamin D responsive elements)が存在し、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によって転写レベルで制御されていることがわかってきた<sup>5)</sup>。

副甲状腺機能が亢進する過程で、副甲状腺細胞の増殖は当初はpolyclonalな増殖(diffuse hyperplasia)であるが、その後持続する刺激によりmonoclonalな増殖を示す結節性過形成病変(nodular

hyperplasia)が見られるようになる。そこに至ると通常vit Dパルス治療に抵抗し、非可逆的であると考えられている。結節性過形成の細胞ではVDR<sup>2)</sup>やCaR濃度<sup>3)</sup>が、びまん性過形成よりも明らかに少ない。これらの受容体の濃度は細胞増殖能や腺重量と負の相関がある。

### 3 二次性副甲状腺機能亢進症の評価

2°HPTの評価として、血清intact-PTH値が主に用いられる。ただし、透析患者では骨のPTHに対する抵抗性があり、血清Ca値、骨代謝マーカーと合わせて、PTH分泌が適切であるか評価しなければならない。

透析患者においてintact-PTHは、正常人の3倍程度(100~150 pg/ml)目標にすべきとされている。intact-PTHは生物学的活性を持つ1-84 PTHを特異的に測定する目的で開発された。しかし実際には、活性を持たないだけでなく、骨や腎尿細管において、1-84 PTHの生物学的活性を競合的に阻害するということが明らかになった7-84 PTHを含めて測定していることが判明した<sup>6)</sup>。そのためこれだけではPTH活性を正確に評価できない。現在、1-84 PTHを特異的に測定できるassay(whole PTH)がつい最近、使用可能となった。骨代謝マーカーとしては、アルカリホスファターゼ、骨型アルカリホスファターゼ、オステオカルシンなどがあり、骨形成を示す骨芽細胞由来のマーカーである。

### 4 画像、局在診断

非侵襲的な画像検査としてUS、CT、MRI、scintigraphyが有用である。USは繰り返し実施でき簡易に施行できる。CT、MRI、scintigraphyは特に異所性腺が疑われるときに考慮されるべきである。副甲状腺は80~90%の人は4腺あり、5~10%が5腺、5%が3腺、5%以下の人が5腺以上と言われている<sup>7)</sup>。そのため3腺以上の腫大を頸部超音波検査にて認めたときは、異所性腺の存在を積極的に検索すべきである。

#### 1) US

エコーでは副甲状腺は通常甲状腺の中・下部の背側にlow echoic lesionとして認められる。正常のもの

の大きさは $6 \times 5 \times 2$  mm 程度である。この程度の大きさならば 7.5 MHz のプローブで検知できるのだが、脂肪のため正常腺の場合甲状腺とエコーレベルが同じになり検知できない。異常腺は脂肪細胞が少ないため大きさが同じでも検知できる。エコーの弱点は食道、気管、胸骨の背側の腺や胸腺の微速の腺を検知できない。そのような場合は CT, MRI を施行する必要がある。甲状腺内に存在する腺は B モードでは検知できない。ドップラーエコーが有用である。現時点では副甲状腺の組織学的差異を見るのは腺の重量が最も適している。ドップラーにて副甲状腺への血流の流入を見ることができるようになり、血流があれば cyst を除外できる。豊富な血流は小さな腺においても活発な細胞増殖、結節形成を示唆させる。

## 2) CT

plain CT では副甲状腺の CT 値は筋肉と同じレベルで甲状腺よりは低い。enhance CT では CT 値は筋肉より高く、甲状腺より低くなり、判別しやすくなる。弱点としては骨のアーチファクトにより画像が落ちる欠点がある。

## 3) MRI

冠状断、矢状断が容易に得られ、特に縦隔病変の評価に有用である。CT より精度がよいとされる<sup>8)</sup>。ただしサイズの小さなものは検出率が悪い。

## 4) scintigram

以前は Tl, <sup>99m</sup>Tc-pertechnate が使用されていたが、最近では <sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutyl isonitrate (MIBI) が注目されており感度が良い。

MIBI は心筋シンチとしてもともと開発された。1989 年に心筋シンチ目的で施行された MIBI シンチでたまたま副甲状腺の異常が示された。MIBI は甲状腺よりも副甲状腺により長い時間とどまり<sup>9)</sup>、2 時間後の delayed scan にてより鮮明な副甲状腺を検知できる。<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin も使用されるが甲状腺からの wash out が MIBI よりも遅い。MIBI での副甲状腺の uptake はミトコンドリアの活動性に依存している<sup>10)</sup>。すなわち細胞の代謝活性の指標となり得、機能面も反映し得る。現時点では MIBI は副甲状腺に対し保険適応となっていないが近い将来に適応となるであ

ろう。

## 5 治療法の選択と適応

腎不全における 2° HPT の治療は、まずは血中 Ca 値を適正に保ちながらの P コントロール、vit D 製剤投与が主体となる。静注 vit D パルス療法（以下パルス療法）は治療戦略に革命的变化をもたらしたが、重症の 2° HPT に対しては効果がないばかりか、高 Ca 血症を招き、すべての患者に用いることはできない。どのような患者がパルス療法ではコントロールできないのか、また重症 2° HPT において最適な治療方法の組み合わせをどのように選択すればよいのか、そのフローチャートを図 1<sup>11)</sup>に示した。

超音波検査で少なくとも 1 腺の体積が  $0.5 \text{ cm}^3$  または直径 1 cm 以上の患者は、長期的にはパルス療法抵抗性である<sup>12)</sup>。また 0.5 g より重い副甲状腺の 90% 以上は結節性過形成で vit D に抵抗性である。病理的検討でも、この大きさ以上の腺は 90% 以上結節性過形成であることが、わかっている。病態生理学的に見れば、結節性過形成が少なくとも 1 腺ある患者ではパルス療法は効果がない。しかし、臨床の現場では 1 年以上も無効なパルス療法が行われ、異所性石灰化を招いている例をしばしば目にする<sup>13)</sup>。このような患者では、比較的早期に選択的 PEIT や副甲状腺摘出術をすべきだと考える<sup>14)</sup>。

3 カ月間のパルス療法に十分に反応しない患者の場合、2 つの可能性を鑑別しなければならない。1 つ目は比較的小さな腺に結節性過形成が発生した可能性である。腺の大きさに加えて、形状も腺内の結節の存在を示唆する<sup>15)</sup>。カラードップラーエコーによって腺内の血流が確認できれば、結節性過形成の可能性が高い。2 つ目は、たとえば縦隔のような超音波で見える範囲外に、結節性過形成を含む腺がさらに存在する可能性である。このような異所性腺は scintigraphy や CT /MRI でのみ同定し得る。もし異所性腺が結節性過形成だと疑われるなら、副甲状腺摘出術の適応である。

投薬、インターベンション、手術に分けて以下に述べてゆく。

### 1) P 吸着薬

P 自体には単独で副甲状腺機能を促進させることが知られており、P 制限食や P 吸着薬の投与が必要と

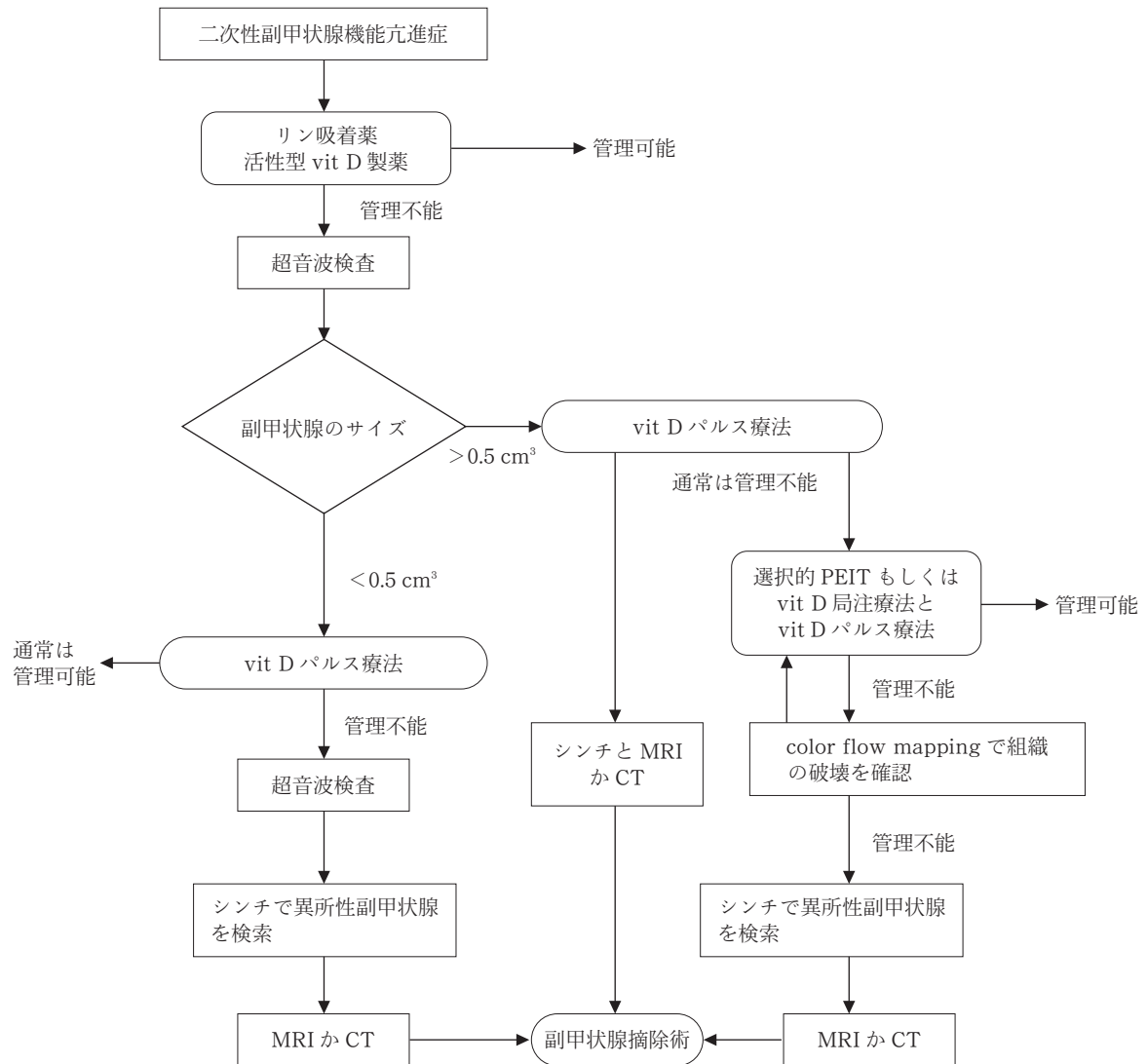


図1 二次性副甲状腺機能亢進症治療のフローチャート  
(文献9より改変)

なってくる。長い年月にわたり水酸化アルミゲルなど Al 製剤が強力な P 吸着薬として使用されてきたが、長期の Al 製剤の投与により Al 脳症や骨軟化症などが起こることが明らかにされ、その使用は制限されるようになった。このような理由から 1980 年代後半から炭酸カルシウムが広く使用されるようになったが、Ca の含有量が 40% と多いことから vit D 製剤との併用により高 Ca 血症をきたしやすくなり、その結果 2°HPT を治療する上での新たな障壁になってしまったという事実がある。2°HPT を抑制するに十分な vit D 投与を可能にするために Ca を含まない P 吸着薬が現在必要とされる理由がそこにあり、実際、高 Ca 血症の危険のない P 吸着薬として陰イオン交換樹脂の sevelamer hydrochloride (RenaGel) が最近

実用化された。これは Ca も Al も含まない陽イオンポリマーで、腸管からは吸収されず水素イオンとの化学結合によって P が吸着される。またこの薬剤は副次的な効果として胆汁酸を吸着し総コレステロール、LDL コレステロールを低下させる作用もあわせ持つため高脂血症合併例に対しても用いやすい利点がある<sup>16)</sup>。また sevelamer は高 Ca 血症を招かず、P のみを低下させることから、異所性石灰化のリスクを低下させると考えられる。実際、Chertow GM らは冠動脈や大動脈の石灰化を抑えることを報告している<sup>17)</sup>。sevelamer は米国ではすでに発売されており日本でも治験が終了した。近日中には使用可能となろう。

## 2) vit D 製剤

経口活性型 vit D として  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol) とそのプロドラッグである  $1\alpha, (\text{OH})\text{D}_3$  (alfacalcidol) がある。alfacalcidol は肝で 25 位水酸化反応を受けて最終的に calcitriol となり、効果を発揮する。活性型 vit D の投与は calcitriol の補充を行う意味で、腎不全における骨病変対策の中心的な役割を果たすものである。calcitriol や alfacalcidol を腎不全の早期から投与することは重要と考えられたが、高 Ca 血症や高 Ca 尿症をきたし腎機能低下を促進するとの報告があり、その保存期からの使用に関しては投与開始時期や投与量の点で一定の結論が得られていない。さらに最近 falecalcitriol が利用できるようになった。この薬剤が適する症例についてはまだ評価が完全には定まっていない。

静注製剤は 2 剤発売されているが用法については前述の通りである。

## 3) calcimimetics

副甲状腺の CaR に選択的に作用し、細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の CaR に対する作用を増強する化合物群を calcimimetics と称する。calcimimetics は in vitro 試験、動物試験および臨床試験において、副甲状腺 CaR に作用し、PTH の分泌を抑制し、血清 Ca 濃度が用量依存性に低下する。2°HPT の治療薬としての今後の実用化が期待される。Ca 受容体はそのほかの臓器にも存在することが知られており、そこに及ぼす効果を検討する必要がある。

## 4) PEIT(percutaneous ethanol injection therapy)

PEIT の適応は、特に高 PTH をきたす高回転骨で vit D パルス療法に対して抵抗性のあるものなかで副甲状腺の長径が 1 cm 以上で 2 腺以下の腫大例とされる。PEIT は vit D 製剤を適度に使うことにより PTX に比し hypoparathyroidism をきたすリスクを低くしうる<sup>18)</sup>。エコーガイド下に針の先端を腺の中心まで進め、0.1% リドカインを混ぜた 90% エタノールをゆっくり注入する。最初は測定し予想される容量の 80% 程度を注入する。周囲に漏出した場合反回神経麻痺を起こし得るからである。最終的には腺内の血流は消失するのがドップラーエコーにて検知できる。

## 5) vit D 局注療法

この治療は腫大副甲状腺内に直接 vit D を注入するというものである<sup>19)</sup>。この治療法は選択的に副甲状腺に注入することで、かなり高い calcitriol 濃度を局所で達成できる。この治療法は PTH 分泌を抑制するだけでなく、calcitriol 受容体を upregulation する可能性を示唆し、反応性を回復させる。少なくとも 3 回の vit D 注入が PTH 抑制に必要なだとの報告もある。結節性過形成腺の除去後は、残ったびまん性過形成腺のコントロールが主な目標となる。再発を防ぐには、食事性の P 制限が非常に重要である。

PEIT と比べ反回神経麻痺の可能性が非常に少なく安全性が高い。過去に麻痺がある例などでは PEIT よりも施行しやすいと考えられる。

## 6) PTX (parathyroidectomy)

結節性過形成が示唆される 3 腺以上の腫大副甲状腺を持つ患者は、PEIT や vit D 局注療法よりも侵襲や再発を考えると副甲状腺摘出術の適応と考えられる。原発性副甲状腺機能亢進症における腺腫 (adenoma) や過形成はたいてい 1 腺であり、選択的部分副甲状腺摘出術では最小限の切開が可能になる。このような修正選択的部分副甲状腺摘出術は 1 腺の結節性過形成腺を伴う透析患者でも挑戦されるだろう。しかし、透析歴 5 年以上の患者ではたいてい残存腺が高頻度に再発するので、全摘術および自家移植 (total PTX with partial autotransplantation: PTX+T) がより好まれている。自家移植片は最も小さいびまん性過形成腺から採取されるべきで、増殖能の強い結節性過形成腺からの移植では頻回の再発が報告されている<sup>20)</sup>。

## 結 語

経口および静注 vit D パルス療法、局注療法、PEIT、PTX などの中から、適切な治療を選択し組み合わせるには、副甲状腺過形成の病態生理や臨床的特徴を理解しなければならない。結節性過形成の存在が明らかになれば、vit D パルス療法を継続せず、比較的早い段階で副甲状腺摘出術または PEIT により、結節性過形成腺を摘除し、異所性石灰化を防ぐように管理すべきである。

## 文 献

- 1) Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*, 333; 166, 1995.
- 2) Fukuda N, Fukagawa M, Kurokawa K, et al: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 92; 1436, 1993.
- 3) Gogusev J, Duchambon P, Drueke TB, et al: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 51; 328, 1997.
- 4) Delmez JA, Tindra C, Grooms P, et al: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D: A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest*, 83; 1349, 1989.
- 5) Canaff L, Hendy GN: Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem*, 277; 30337, 2002.
- 6) Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al: A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int*, 58; 753, 2000.
- 7) Grimelius L, Akerstrom G, Johansson H, et al: Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. *Pathol Annu*, 16; 1, 1981.
- 8) Lee VS, Spritzer CE: MR imaging of abnormal parathyroid glands. *Am J Roentgenol*, 170; 1097, 1998.
- 9) O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells CP, et al: Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: Preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med*, 33; 313, 1992.
- 10) Chiu M, Kronange JF, Piwnica-Worms D: Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium in mouse fibroblasts. *J Nucl Med*, 31; 1646, 1990.
- 11) Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M: Guideline 2000 for selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of parathyroid in chronic dialysis patients. *J Jpn Soc Dial Ther*, 33; 1343, 2000.
- 12) Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K, 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.
- 13) Goodman WG, Goldin J, Salusky IB, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342; 1478, 2000.
- 14) Ritz E: Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient? II. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol Dial Trans*, 9; 1819, 1994.
- 15) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al: Histology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*, 13; 78, 1997.
- 16) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillion MA, et al: Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int*, 55; 299, 1999.
- 17) Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245, 2002.
- 18) Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, et al: Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 33; 1091, 1999.
- 19) Kitaoka M, Fukagawa M, Kurokawa K, et al: Direct injection of calcitriol into parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients with severe parathyroid hyperfunction. *Nephrology*, 1; 563, 1995.
- 20) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al: Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg*, 16; 595, 1992.