

## 副甲状腺インターベンション

富永芳博

名古屋第二赤十字病院 移植・内分泌外科

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺インターベンション, 副甲状腺摘出術,  
経皮的エタノール注入療法

### 要 旨

日本透析医学会より透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインが提示された。本ガイドラインの基本的姿勢は、生命予後をアウトカムとした点にある。内科的治療にても目標域に、P, Ca, PTH 値を管理できない場合には副甲状腺摘出術 (PTx), または経皮的エタノール注入療法 (PEIT) を考慮すべきである。具体的には intact-PTH > 500 pg/mL では強く推奨され、超音波検査で結節性過形成の存在が推測されることは、適応決定の重要な要因となる。1 腺のみが腫大している症例では、PEIT のみで長期間管理できることが期待できる。

### はじめに

2006 年 10 月, 日本透析医学会より透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; 2 HPT) 治療ガイドラインが提示された<sup>1)</sup>。本ガイドラインの基本的姿勢は、生命予後をアウトカムとした点にある。内科的治療にても目標域に、血清リン (P), カルシウム (Ca), parathyroid hormone (PTH 値) を管理できない場合には速やかに副甲状腺摘出術 (PTx), または経皮的エタノール注入療法 (PEIT) などの副甲状腺インターベンションを考慮すべきことを推奨している。本稿ではガイドラインに沿って、高度な 2 HPT に対する副甲状腺インターベンションについて概説する。

### 1 ガイドラインの基本的姿勢

高度な 2 HPT が患者の QOL を妨げるばかりでなく、生命予後を悪化させることに関しては異論がない<sup>2, 3)</sup>。PTx でいくつかの臨床症状は劇的に改善するばかりか、PTx にて生命予後も改善する<sup>4)</sup>。本ガイドラインの本文と脚注について表 1 に示す。

本ガイドラインの基本的姿勢は、

- ① 高 P 血症, 高 Ca 血症, 高 PTH 血症は透析患者の生命予後を悪化させるため、それぞれを tar-

表 1 副甲状腺インターベンションの適応と方法

1. 内科的治療に抵抗する高 PTH 血症が持続し<sup>†1)</sup>, 高リン血症 (s-Pi > 6.0 mg/dl) または、高カルシウム血症 (s-Ca > 10.0 mg/dl) が存在する場合は、副甲状腺摘出術 (PTx) または経皮的エタノール注入療法 (PEIT) などの副甲状腺インターベンションを考慮すべきである<sup>†2, †3)</sup>。

脚注: †1 intact-PTH > 500 pg/ml では副甲状腺インターベンションが強く推奨される。これ以下の PTH 値でも、内科的治療により P, Ca 濃度が管理目標を逸脱する場合には、インターベンションの適応を検討すべきである。

†2 超音波検査で測定した推定体積が 500 mm<sup>3</sup> 以上または長径 1 cm 以上では結節性過形成の可能性が高く、副甲状腺インターベンション選択の重要な要因となる。

†3 1 腺のみが推定体積 500 mm<sup>3</sup>, または長径 1 cm を超え腫大している場合で、穿刺可能な部位に副甲状腺腺が存在する場合は、副甲状腺 PEIT で長期間、副甲状腺機能亢進症の管理が期待できる。

(透析会誌, 39; 1435-1455, 2006, より引用)

get range 内に維持させること

- ② target range より高値側に偏移し、適切な内科的治療によっても改善できない場合は、いたずらに内科的治療を継続すべきでなく、速やかに副甲状腺インターベンション治療を考慮すべきであること、である。

## 2 副甲状腺インターベンションの適応

2 HPT では、副甲状腺はびまん性過形成より結節性過形成へと進行する。結節性過形成の結節構成細胞は、monoclonal に増殖し、増殖能は亢進し、ビタミン D 受容体、Ca 感受受容体の発現が減少していることが報告されている<sup>5)</sup>。このような研究より、副甲状腺が結節性過形成まで進行すると、内科的治療で target range 内に PTH 値を改善させることは困難である可能性が高いと考えられる。副甲状腺の最大腺の大きさが、ビタミン D 誘導体である maxacalcitol の反応性を予測できることからこの事実は裏付けられている<sup>6)</sup>。

本ガイドラインも、副甲状腺が結節性過形成まで進行すると、内科的治療での改善は困難であることを根拠として作成された。頸部超音波検査で測定した副甲状腺の推定体積が 500 mm<sup>3</sup> を超すか、長径が 1 cm を超せば結節性過形成の可能性が高いため、その大きさを超えた副甲状腺を確認することを、インターベンション治療を選択する重要な要因とした。さらに PTx にて摘出した副甲状腺の総重量は術前の intact-PTH と正の相関があり、intact-PTH 500 pg/mL は摘出総重量 2,000 mg に相当する<sup>7)</sup>。intact-PTH > 500 pg/mL では 4 腺の副甲状腺が均一に腫大していると仮定すると、少なくとも 1 腺は 500 mg 以上で結節性過形成の可能性が高い。この事実を基に、intact-PTH が 500 pg/mL 以上が持続し、内科的治療にて、高 P 血症 (>6.0 mg/dL)、高 Ca 血症 (>10.0 mg/dL) が管理できない場合は強く副甲状腺インターベンションを推奨することとした。また、intact-PTH < 500 pg/mL の症例でも、高 P、高 Ca が内科的治療では管理できない場合も、副甲状腺インターベンションを考慮すべきである。

高度な 2 HPT は表 2 に示すごとく様々な臨床症状を示し、QOL を妨げる。PTx は、筋力低下、いらいら感、不眠、うつなどの神経・筋・精神症状、骨・関

表 2 二次性副甲状腺上皮小体機能亢進症の手術適応

1. 高 PTH 値 (intact-PTH > 500 pg/ml) の持続
2. 副甲状腺の腫大の確認 (推定体積 > 500 mm<sup>3</sup>, または長径 > 1 cm)
3. 内科的治療に抵抗する高カルシウム血症 (10.0 mg/dL 以上) または高リン血症 (6.0 mg/dL 以上)  
上記 3 項目を満たせば手術適応。さらに下記に示す臨床所見を 1 項でも有すれば絶対適応
1. 異所性石灰化の進行
2. 自覚症状 (骨・関節痛, 筋力低下, そう痒感, いらいら感など)
3. 高骨回転, 線維性骨炎, 骨格変形
4. 骨量の進行性の減少
5. calciphylaxis
6. エリスロポエチンに抵抗性の貧血
7. DCM like heart

節痛、かゆみ、頑固な咳などを劇的に改善させる<sup>8)</sup>。骨生検の観察でも、骨吸収は劇的に改善し、海面骨を主体とした腰椎骨塩量は約 10% は増加する<sup>9)</sup>。左室収縮能がびまん性に低下している拡張型心筋症様の心 (DCM like heart) も改善するし、エリスロポエチン抵抗性の貧血の改善も報告されている<sup>10)</sup>。よって表 2 に示すような臨床所見が一つでも存在する場合は、副甲状腺インターベンションの絶対適応と考えるべきであり、選択の時期としては遅いと言える<sup>11)</sup>。

高度な 2 HPT が生命予後に影響を与える要因として最も大きな要因は、血管、心臓の弁などの異所性石灰化による心血管系合併症である。PTx にて関節周囲の石灰化 (tumoral calcinosis) は改善するものの、血管、弁の石灰化は進行を防いでも、改善は困難なので、副甲状腺インターベンションの時期を逸しないように注意すべきである。

## 3 副甲状腺摘出術と経皮的エタノール注入療法の選択

PEIT はわが国で広く普及しているが、長期的な成績が明らかになりつつあり、その結果を基に、本ガイドラインでは PTx と PEIT との棲み分けに言及している。

表 1 の脚注 †3 にも記載してある通り、1 腺のみの副甲状腺が結節性過形成と思われる推定体積 500 mm<sup>3</sup> 以上、または長径 1 cm を超えており、穿刺可能な部位に腫大した副甲状腺が存在する場合は、PEIT のみで長期間 2 HPT の管理が期待できる<sup>12)</sup>。PEIT 後の PTx は副甲状腺が周囲組織と癒着しており、反回神経の損傷のリスクが高くなること、副甲状腺の確認が

困難となることは念頭に置くべきである。PEITのみで2 HPTの改善が困難と予測される症例では、最初からPTxを選択すべきである。

実際のPEITの適応、手技、術後管理については副甲状腺インターベンション研究会が2007年版のガイドラインを提示している<sup>13)</sup>。PTx、PEITいずれにせよ、これらの手技に精通した術者に委ねるべきである<sup>13)</sup>。

#### 4 術前画像診断

PTxの術前画像診断は、再手術の際には必須であることに異論はない。わが国ではPTx後も長期間の透析療法を必要とする症例が多く、持続性HPT、再発を防ぐためには、すべての副甲状腺の確認が要求される<sup>14)</sup>。

副甲状腺は正常では米粒大で、脂肪組織と色がよく似ており、確認が困難である。胸腺内、甲状腺完全埋没、縦隔内、下降不全など異所性に存在する事もよく知られている<sup>15, 16)</sup>。また2 HPTでは20%程度で5腺以上の過剰副甲状腺が確認されている<sup>17)</sup>。したがって初回手術であっても、副甲状腺の部位が予測できれば、手術侵襲も少なく確実な手術が期待できる。そのためガイドラインでは初回手術でも、最低限頸部超音波検査またはCTと、scintigram (<sup>201</sup>TlCl または <sup>99m</sup>TcMIBI) を推奨している。この組み合わせにより、甲状腺周囲ばかりでなく、異所性副甲状腺の存在も確認可能である<sup>18)</sup>。

#### 5 術式の選択

2 HPTに対するPTxの術式に関しては大きく分類し、全摘出術 (without autograft)、亜全摘出術と全摘出後自家移植術が存在する。さらに自家移植の部位としては、前腕筋肉内、胸鎖乳突筋内、腹直筋内、皮下組織内などが用いられている<sup>19)</sup>。全摘出し、自家移植しない術式も、再発を防ぐために一部の施設より報告されているが、PTx後腎移植術を施行した際、低Ca血症の管理が困難なこと、無形成骨が避けられないことが懸念される。わが国ではPTx後も長期間生存が可能であり、無形成骨の長期的な予後が明瞭ではない現在、本術式を推奨する根拠に乏しい。

現在、世界的にひろく用いられている術式は、亜全摘出術と全摘出後前腕筋肉内自家移植であるが、両者

の比較ではどちらが優れているかの報告はなく、術者の好みによって選択されている<sup>20)</sup>。ただし、PTx後長期間の観察では、再発率は10年で20%前後であり、再発時の残存副甲状腺切除の容易さを考えると、少なくともPTx後も長期透析を要する症例では全摘出後前腕筋肉内自家移植術が優れている<sup>19)</sup>。副甲状腺インターベンション研究会のアンケート調査によると、わが国の90%の施設は全摘出後前腕筋肉内自家移植術を採用している<sup>20)</sup>。

#### 6 副甲状腺摘出後のカルシウム補充療法

前腕に移植した副甲状腺が機能しだすには2~3週間を要する。また術後速やかに骨吸収が抑制され、骨形成が優位となるため、血液中のCa、Pが骨に移行する<sup>9)</sup>。よって、確実なPTxがなされれば、ほとんどの症例ではPTx後には血清Caは急速に低下し、Ca補充療法が必要となる。本ガイドラインでは、それぞれの施設が独自の、施設の事情にあった方法を提示しており、特に一定の方法を推奨していない。ただし、術後血清Ca値が著しく低下すると予測される症例、hungry boneが強い症例では、内服による補充に併せて中心静脈 (CV) ラインを挿入し、Caの静注補充が必要となることが多い。われわれの施設では、Al-P>500 IU/Lの症例では、CVラインからの静注によるCa補充を経口Ca製剤、活性型ビタミンD製剤に併用している<sup>21)</sup>。

長期的には再発、副甲状腺機能低下症を防ぐために、当ガイドラインに準じて血清P、Ca、PTHの管理が必要である<sup>1)</sup>。

#### 文 献

- 1) 日本透析医学会：透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症のガイドライン。透析会誌，9；1435-1455，2006。
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 15; 2208-2218, 2004.
- 3) Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al.: Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. Kidney Int, 70; 351-357, 2006.
- 4) Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al.: Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. Kidney Int, 66; 2010-2016, 2004.

- 5) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al.: Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars Surg Oncol*, 13; 78-86, 1997.
- 6) Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al.: Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial*, 10; 198-204, 2006.
- 7) Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, et al.: Clinical feature and hyperplastic pattern of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to Maxacalcitriol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* (in press).
- 8) Yasunaga C, Nakamoto M, Matsuo K, et al.: Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 178; 332-336, 1999.
- 9) Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al.: Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 42; 729-738, 2003.
- 10) Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, et al.: Cardiovascular complications caused advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; specific focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol*, 9; 138-141, 2005.
- 11) Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T: Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*, 9; 44-47, 2005.
- 12) Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al.: Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 522-528, 2007.
- 13) 小野田教高, 深川雅史, 富永芳博, 他: 副甲状腺インターベンション研究報告: 選択的副甲状腺局注療法に関するガイドライン. *透析会誌*, 40; 31-35, 2007.
- 14) Tominaga Y, Katayama A, Sato T, et al.: Reoperation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18; iii 65-70, 2003.
- 15) Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*, 95; 14-21, 1984.
- 16) Phitayakorn R, McHenry CR: Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg*, 191; 418-423, 2006.
- 17) Numano M, Tominaga Y, Uchida K, et al.: Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 22; 1098-1103, 1998.
- 18) 富永芳博: 上皮小体(副甲状腺)の画像診断. 透析患者の検査値の読み方; 黒川 清監修, 日本メディカルセンター, 東京, pp. 288-290, 2002.
- 19) Tominaga Y: Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Upsala J Med Sci*, 111; 277-292, 2006.
- 20) Rothmund M, Wagner PK, Schark C: Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: A randomized trial. *World J Surg*, 15; 745, 1991.
- 21) 富永芳博, 貴田岡正史, 秋澤忠男, 他, わが国の腎性上皮小体(副甲状腺)機能亢進症に対する上皮小体摘出術の現況. *透析会誌*, 36; 1361-1369, 2003.
- 22) 富永芳博: 上皮小体(副甲状腺)摘出術. *腎と透析*, 59; 697-703, 2005.