

二次性副甲状腺機能亢進症に対する 我々の副甲状腺摘除術

岩元則幸*1 佐藤 暢*1 西田雅也*1 橋本哲也*1 小林裕之*1 山崎 悟*1 所 敏子*1
村川真悠子*1 迫田知桂子*1 西村真人*1 沖野功次*1 今井 亮*1 岡本ゆう*1
小野利彦*1 馬淵非差夫*2 足立尚登*2 二宮幹司*2 小山正樹*3 中ノ内恒如*4

*1 桃仁会病院 *2 馬淵診療所 *3 西陣病院 *4 京都第一赤十字病院

key words : 副甲状腺全摘術, 二次性副甲状腺機能亢進症, 血管石灰化, 骨密度, 心血管死亡

要 旨

我々は、1978年11月、二次性副甲状腺機能亢進症への最初の亜全摘術以後、亜全摘術から、1993年、全摘+自家移植術、1998年、全摘術単独へと術式を変更し、2010年7月までに延べ524例の副甲状腺摘除を行った。我々は、4腺以上の切除をetPTxと称している。elective total PTxを行ってもごく少量のintact-PTHが定量可能であり、PTx後の骨折頻度は高くない。2000年のT. Guntherらによる胸腺の副甲状腺予備的作用¹⁾と、2003年のY. Ubaraらのmini-modelingの報告²⁾は、全摘を行っても胸腺からのPTH分泌が可能であることを示し、これは、全摘症例における骨折の頻度が指摘されているほど高くないことの裏付けと考える。今回、etPTx後のPTHの推移、中期の骨密度・血管石灰化の変化、ミネラル代謝、生命予後について報告した。

はじめに

腎性骨異常栄養症は1934年、Albrightにより初めて報告された。以後、副甲状腺摘除術が行われるまで対処困難な病態であった。1960年、Stanburyらが初めて副甲状腺亜全摘術を報告し、その後Oggらの全摘術、1969年から70年代半ばまでのAlverydら、Wellsらの副甲状腺全摘+自家移植術へと術式は変更されてきた。他方、全摘術後の長期観察から1990年代以降、

自家移植を行わない全摘術が行われ、慢性維持透析患者だけでなく腎移植後の患者においても行われている。

振り返って、副甲状腺切除術の適応は、1993年、代謝性骨疾患に関する班研究会より国内で初めて統一基準が示された。その適応は、副甲状腺機能亢進症に伴う高回転骨、あるいはミネラル代謝障害とした。その後、1997年、代謝性骨疾患の班研究会は骨回転を維持する立場から、副甲状腺機能の管理目標を掲げ、intact-PTH 180~360 pg/mlとした。骨回転維持の立場は2003年のK/DOQIのガイドラインへと繋がった。しかしながら、慢性維持透析患者の死亡原因の第1位が腎性骨異常栄養症ではなく心血管合併症であること、心血管合併症とミネラル代謝異常が密接に関与していることが明らかとなった。これにより、2006年に生命予後の改善を目的とした、KDIGOによるCKD-MBDガイドライン、日本透析医学会の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインの提唱へと発展した。

日本透析医学会のガイドラインでは、生命予後を重視する視点から、副甲状腺の機能はintact-PTH 60~180 pg/mlへと変更され、内科的治療に抵抗する高PTH血症+高リン血症、あるいは高Ca血症が存在する場合は副甲状腺インターベンションの適応とし、PEITあるいは副甲状腺摘除が選択されるべきとされた。我々は従来、副甲状腺機能の管理目標をintact-PTH<150 pg/mlとし、管理目標を逸脱し画像的に副甲状腺の腫大を認める場合、骨回転の亢進あるいは明

らかな臨床症状のいかんに関わらず副甲状腺摘除を行うべきであるとしてきた(第48回JSDT)。今回、1998年以降、視認可能な副甲状腺4腺以上を切除し自家移植を行わなかった全摘症例(etPTx)について、術後の血管石灰化、骨密度の推移、再発例と非再発例のミネラル代謝および生命予後に関し報告する。

1 対象と方法

慢性維持透析患者で内科的治療に抵抗する副甲状腺機能亢進症を有し、4腺以上の副甲状腺切除を行った症例である。血管石灰化はLl. Kauppila³⁾らの報告に従い、腰椎側面像にてL1~L4の高さでの石灰化スコアを求め、前後面での合計点とした。骨密度の測定はQDR 2000によるDEXA法を用いた。再発群と非再発群のミネラル代謝を評価した。なお観察期間中1回でもintact-PTH 200 pg/mlを超えた場合を再発と定義した。生命予後は、非糖尿病群で、PTx群の年齢・透析歴に対応する個々の非PTx症例を選択、Kaplan-Meier法にて全生存率、および心血管生存率を評価し、Log-Rankテストにて検定した。

2 結果

2-1 血管石灰化

血管石灰化を61例で評価した。観察期間は平均42カ月であった。手術時に比べ評価時、intact-PTH、血清Pi値、補正Ca値、およびAlpに有意な低下をみた(表1)。石灰化スコア5以上を高度群(n=35)、1~4を軽度群(n=12)、0を無し群とした。高度群は観察開始時 11.1 ± 5.1 、最終観察時 11.2 ± 4.7 、軽度群 2.4 ± 1.2 、 2.4 ± 1.2 、無群0.0、 0.1 ± 0.3 で、いずれの群でも前後で統計的な有意な変化を認めなかった(図1)。前後でスコアの ± 2 以上の変化を悪化あるいは改善としたが、改善群は悪化群に比べ手術時年齢が有意に若く(47.1歳 vs 61.7歳, $p < 0.05$)、手術時に石灰化が高度であった。透析歴には差を認めなかった。

2-2 骨密度

骨密度は、QDR 2000を用いDEXA法で測定した。全身骨、非シャント側橈骨遠位端1/3、頭骨、腰椎正面、大腿骨頸部の4カ所で検討した。対象症例は男：

表1 対象症例

	PTx時	評価時
症例数	61	61
年齢	54.4 ± 9.8 (21.9~70.9)	
透析歴(月)	135.9 ± 58.2 (1.4~296)	
iPTH(pg/ml) [†]	860 ± 350 (220~1,900)	18 ± 34 (0~170)
Alp(/n) [†]	1.5 ± 1.0 (0.6~11.1)	0.7 ± 0.3 (0.4~2.1)
補正Ca(mg/dl) [†]	10.8 ± 0.7 (9.2~12.1)	8.7 ± 0.7 (7.0~10.3)
Pi(mg/dl) [†]	6.2 ± 1.4 (3.9~9.7)	4.8 ± 1.0 (3.2~7.6)
術後観察期間(月)		42.0 ± 24.0 (11.6~96)

[†] $p < 0.001$

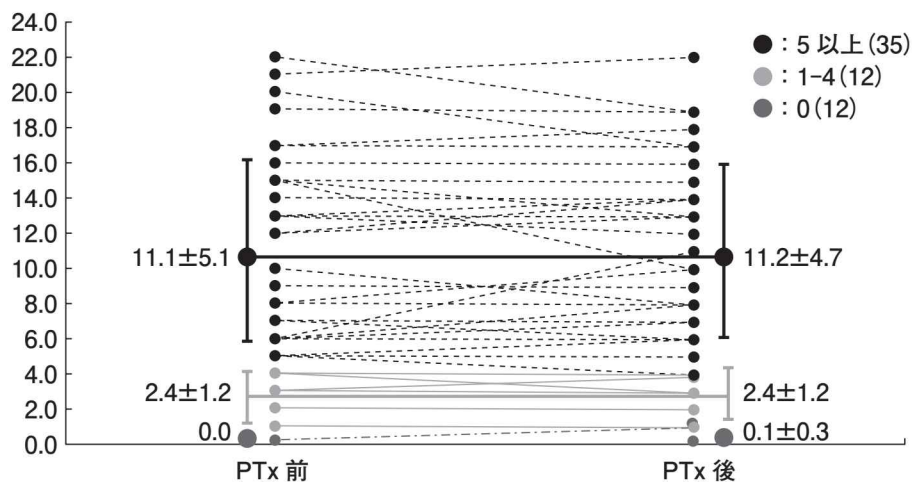


図1 石灰化スコア

表 2 骨密度減少頻度と術後副甲状腺機能

	再 発 (n=7)	非再発 (n=43)	P 値
全身骨	3	2	0.00156
頭 骨	2	2	0.0890
橈骨遠位端 1/3	3	7	0.1326
腰椎正面	3	1	0.0067
大腿骨頸部	6	4	0.0001

女、各 25 例、術後観察期間は平均 47.4 カ月（12～108 カ月）であった。

全身骨は術後で平均 107.18±4.6% と増加、術前に比べ減少例は 5 例であった。頭骨は術後で平均 110.71±11.56% と増加した。減少例は 4 例であった。橈骨遠位端 1/3 において術後に平均 104.14±4.88% と増加したが、減少例 10 例を認めた。腰椎正面において、術後に平均 111.82±8.79% と増加した。減少例は 4 例であった。大腿骨頸部では、術後は平均 107.80±10.19% であった。8 例に減少例を認めた。骨密度減少例を再発、非再発群で検討した。海綿骨優位と考えられる全身骨・頭骨・腰椎・大腿頸部では再発群で減少例は有意に多かったが、皮質骨優位とされる橈骨遠位端で、再発群と非再発群で減少例の頻度に差を認めなかった（表 2）。

2-3 ミネラル代謝

再発群と非再発群で術後ミネラル代謝を検討した。対象は経時的に観察可能であった 116 例、再発群 13 例、非再発群 103 例であった。非再発群と再発群で intact-PTH、血清 Pi 値、補正 Ca 値を術後 7 年まで観察した。再発群に比べ非再発群の intact-PTH および補正 Ca 値は術前に比べ有意に低値であった。また、観察期間中も非再発群の補正 Ca 値は有意に低値あるいは低い傾向にあった。他方 Pi 値は再発群においては術前に比べ有意な低下を認めず、非再発群においては術前に比べ術後有意に低値で経過した（表 3-1, 3-2, 3-3）。非再発群 vs 再発群の観察期間中の intact-PTH、Pi、補正 Ca 値は、おのおの 9.92±17.02 vs 161.46±126.88 pg/ml、4.98±1.19 vs 5.21±1.00 mg/dl、8.71±0.88 vs 9.36±0.74 mg/dl であった。

2-4 副甲状腺全摘による生存率の向上

1998 年より 2009 年 4 月末までに副甲状腺全摘を行った 158 例より DM 症例 9 例を除外した 149 例に対応する生年月日（±1 年）、透析開始年（±2 年）を条件とした非 PTx 症例を対照群として設定し、両群 88 例の予後を後ろ向きに検討した。

表 3-1 術後 PTH 値の推移

(pg/ml)

経過期間(月)	Pre	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	72 m	84 m
例数(非再発：再発)	103：13	71：11	51：9	42：9	30：8	22：6	12：3	8：4
非再発	903±444	11.3±16.5	11.5±24.5	7.1±8.1	6.7±6.7	5.7±3.2	11.4±15.9	26±33.4
再 発	870±271	150±146	184±198	119±60	198±141	216±247	148±166	176±154
P 値	0.7956	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0074	0.0200

表 3-2 術後補正 Ca 値の推移

(mg/dl)

経過期間(月)	Pre	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	72 m	84 m
例数(非再発：再発)	103：13	86：13	67：11	50：11	37：10	26：7	18：4	12：5
非再発	10.7±0.8	8.7±0.8	8.6±0.8	8.8±0.6	8.6±0.7	8.6±0.5	8.8±0.6	8.5±0.5
再 発	10.3±1.0	9.5±1.1	9.5±0.7	9.4±0.6	9.4±0.8	9.4±0.7	9.2±0.4	9.0±0.3
P 値	0.1230	0.0015	0.0013	0.0041	0.0035	0.0014	0.2128	0.0510

表 3-3 術後 Pi 値の推移

(mg/dl)

経過期間(月)	Pre	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	72 m	84 m
例数(非再発：再発)	103：13	86：13	67：11	50：11	37：10	26：7	18：4	12：5
非再発	5.9±1.3	5.0±1.1	5.0±0.9	5.1±1.0	5.2±1.0	5.3±1.2	4.7±0.9	4.6±0.7
再 発	5.8±1.0	5.3±1.1	6.1±1.1	5.6±0.8	5.4±0.9	5.5±0.8	6.2±1.5	4.6±1.1
P 値	0.7762	0.573	0.0007	0.1211	0.6068	0.6546	0.0201	0.9825

表4 患者背景

	対照群 (n=88)	PTx 群 (n=88)	p value
性(f/m)	42/46	42/46	NS
PTx 時あるいは観察 開始時年齢(y)	59.6±8.8	59.5±8.9	NS
PTx 時あるいは観察 開始時透析歴(y)	11.7±5.4	11.9±5.4	NS
併存症			NS
脳卒中	2	2	
PCIの既往	2	2	
albumin(g/dl)	3.9±0.4	3.9±0.4	P=0.6021
補正 Ca(mg/dl)	9.5±0.7	10.5±0.8	P<0.0001
Pi(mg/dl)	5.4±1.3	5.9±1.4	P<0.0085
Alp(mU/ml)	245.9±135.4	418.2±312.0	P<0.0001
iPTH(pg/ml)	269.4±244.5	906.9±409.8	P<0.0001

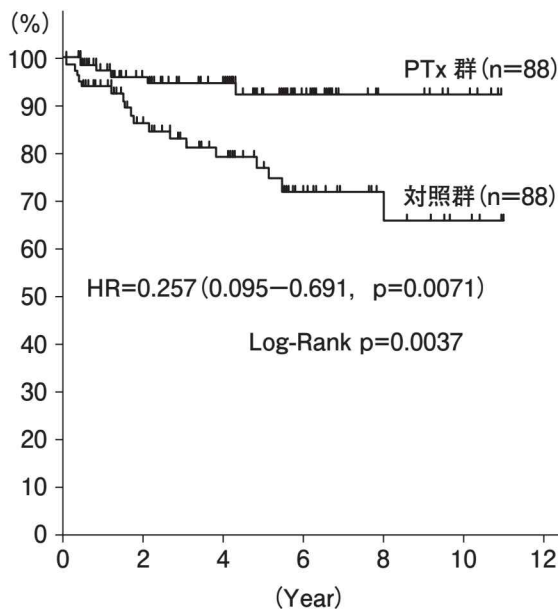


図2 全生存率

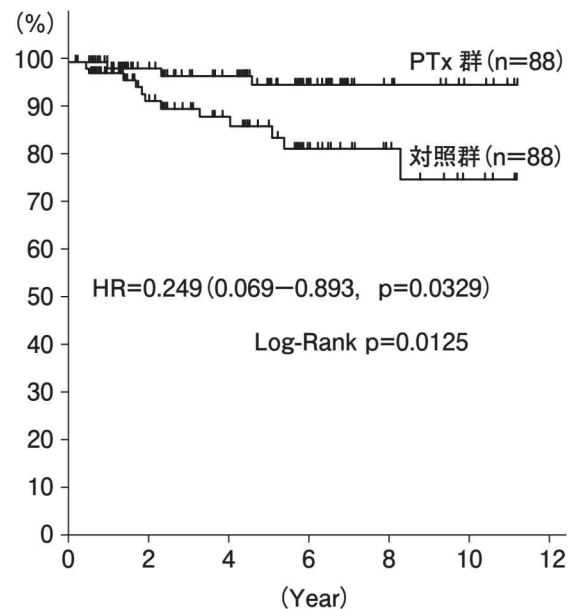


図3 心血管特異的生存率

一次評価は全死亡とし、二次評価を心血管死亡とした。生存率はKaplan-Meier法にて算出し、Log-Rank検定にて評価した。透析開始時年齢はPTx群で平均47.7歳、対照群で47.8歳、透析歴はPTx群で11.7年、非PTx群で11.9年であった。併存症（脳卒中、PCIの既往）に差を認めなかった。観察開始時の血清アルブミンに両群間で差を認めなかったが、血清 intact-PTH、Pi値、補正Ca値、AlpはPTx群で有意に高値であった（表4）。PTx群でマッチ群（88例）、非マッチ群（61例）間に生存率の差を認めなかった（ $p=0.564$ ）。観察期間中に対照群、PTx群におのおの18例、5例の死亡を認めた。また、心血管死亡は対照群12例、

PTx群3例で、その差は有意であった（ $p=0.015$ ）。全累積生存率はPTx群92.4%、対照群66.8%（ $p=0.0037$ ）と、PTx群が有意に良好であった（図2）。心血管特異的生存率はPTx群94.9%、対照群74.2%（ $p=0.0125$ ）と、PTx群が有意に良好であった（図3）。

3 考察

3-1 血管石灰化と副甲状腺

血管石灰化は若年透析患者でも認められ、透析歴の長期化につれ進行性で死亡率の増加へと繋がる⁴⁻⁶。血管石灰化は、血行動態的に大動脈・冠動脈の弾性の消失⁷、収縮期高血圧、脈圧の増加、心肥大、冠動脈

血流の低下をもたらす。その機序は高リン血症、高Ca血症に原因するとされ、長らくCa・Pi積の増加による受動的な異所性石灰化と考えられていた。2000年、Jonoらは、血管石灰化は、高リン血症による血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換による能動的過程である⁸⁾ことを明らかにした。他方、同様の能動的血管石灰化は、高Ca血症^{9,10)}や尿毒症状態¹¹⁾においても確認され、このことは透析患者における血清リン、Ca代謝に加えて尿毒症管理の重要性を示す。

動物実験の腎不全ラットにおいて、二次性副甲状腺機能亢進症は細胞内Ca濃度を上昇¹²⁾させることが示された。更に、PTHは、心筋細胞・血管平滑筋細胞へのCaの流入を促進¹³⁾し、心肥大、心筋線維化し、末梢血管抵抗の増加をもたらす。加えて、PTHはアルドステロン分泌を刺激し、間接的にも心筋細胞の線維化を促進する¹⁴⁾。腎不全ラットにおいて、tPTxは大動脈中膜石灰化をcalcimimeticsと同様に抑制する¹⁵⁾など、PTHの心血管に対する直接作用が明らかとなっている。

臨床的には、低PTH群では、冠動脈石灰化はPTHと明らかな相関を認めないが、高intact-PTH群では、冠動脈石灰化が高度で、特に高Ca血症が伴う場合顕著である¹⁶⁾。これら実験的、臨床的報告は、PTHが血管石灰化、心筋線維化に深く関与していることを示す。血管石灰化は心血管死亡に対する早期のリスクファクターであり¹⁷⁾、PTxにより血管石灰化がどのように変化するか興味深い。

Bleyerらは、PTx後、血管石灰化は改善あるいは安定化する¹⁸⁾と報告している。また脳性Na利尿ペプチド(BNP)はPTx後早期に低下するとされ、その機序は、PTxに伴うintact-PTHの低下が、Caの血管平滑筋細胞への流入低下→末梢抵抗の低下によるものであろうと報告されている。我々も、PTxに伴うPTH低下が、短期的に心後負荷を軽減し長期的に血管石灰化進行の抑制につながり、低PTH群の予後良好なこと¹⁹⁾を裏付ける機序と考える。

3-2 骨密度と副甲状腺

副甲状腺機能亢進症は骨回転を亢進させる。骨回転の亢進は骨密度の低下へと繋がる。副甲状腺摘除による骨回転の低下は骨密度の改善に繋がる。その機序は、骨回転の低下に加えミニモデリングの亢進²⁰⁾、骨細胞

性骨吸収の低下消失²¹⁾であることが最近指摘されている。それらの機序が総合的に骨量の増加に繋がっているものと考えられる。しかしながら我々の検討では、皮質骨中心の橈骨遠位端1/3では骨量低下をPTHで説明できなかった。このような皮質骨と海綿骨の反応性の違いがいかなる機序で生じるのか今後の検討を待たなければならない。

3-3 生命予後と副甲状腺

PTx群と非PTx群の予後を比較した報告は少ないが、両群の予後を比較したいずれの報告でもPTx群が良好な予後を示したとされる^{22~24)}。それらの報告の中で、Kestembaumら²²⁾、Dussolら²³⁾による報告からも、PTx群が良好な予後を示す根拠は不明である。内科的治療に抵抗する副甲状腺機能亢進症において、2008年Costa-Hongらは、PTx群は心血管死亡を抑制したと報告し²⁴⁾、PTxが心血管死亡の抑制に直接的に関与している可能性を初めて指摘した。同様に、駒場らも、重度副甲状腺機能亢進症例でPTxを施行した症例の予後は、非PTx群に比べ明らかに良好で心血管死亡も少なかったと報告し、Costa-Hongらの見解を確認している。

本研究では、コントロール群がCosta-Hongら²⁴⁾、駒場らの報告と異なり、単純な比較は困難である。しかし、PTx群が対照群に比べ生存率が良好で、心血管死亡の減少が生存率の向上に結びついたと考えられ、Costa-Hongら、駒場らの報告と同様の結果であった。tPTx群においては、観察期間中、血清intact-PTH、補正Ca値は対照群に比べ有意に低値で経過し、血清リン値には有意差を認めなかった。以上の結果より、PTxによるPTHの低下に伴う長期のミネラル代謝の改善が心血管死亡の抑制に関与したと考えられ、ミネラル代謝改善の重要性を示唆する。血清PTHおよびCa値の低値に加え、血清アルブミンの良好な管理もまた良好な生存に寄与したと考えられる。このことは、K/DOQI²⁵⁾や日本透析医学会ガイドライン²⁶⁾より、より低いintact-PTH、補正Ca値の適正な管理を目指す必要性を示唆する。

まとめ

副甲状腺全摘術は、ミネラル代謝異常を改善し、血管石灰化の進行を抑制し、骨密度の増加、心血管死亡

を抑制し、透析患者の生命予後の改善をもたらす。

文 献

- 1) Gunther T, Chen ZF, Kim J, et al. : Genetic ablation of parathyroid glands reveals another source of parathyroid hormone. *Nature*, 406; 199-203, 2000.
- 2) Ubana Y, Fishimi T, Tagami T, et al. : Histomorphometric features of bone in patients with primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 63; 1809-1816, 2003.
- 3) Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. : New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta : a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*, 132; 245-250, 1997.
- 4) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. : Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342; 1478-1483, 2000.
- 5) Block GA, Klassen PS, Lazarus GM, et al. : Mineral metabolism, mortality, morbidity in maintenance hemodialysis. *Am J Soc Nephrol*, 15; 2208-2218, 2004.
- 6) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, phosphorus, parathyroid hormone and cardiovascular disease in hemodialysis patients : The USRDS Wave 13 and 4 study. *J Am Soc Nephrol*, 16; 1788-1793, 2005.
- 7) Gurin AP, London GM, Marchais SL, et al. : Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1014-1021, 2000.
- 8) Jono S, Mckee MD, Murry CE, et al. : Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 87; e 10-e 17, 2000.
- 9) Neves KR, Gracioli FG, Reis LM, et al. : Vascular calcification: Contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int*, 71; 1262-1270, 2007.
- 10) Yang H, Curinga G, Giachelli CM : Elevated extracellular calcium levels induces smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int*, 66; 2293-2299, 2004.
- 11) Moe SM, Buan D, Doehle BP, et al. : Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa 1 in human blood vessels. *Kidney Int*, 63; 1003-1011, 2003.
- 12) Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, et al. : Altered cytosolic calcium homeostasis in rat cardiac myocytes in CRF. *Kidney Int*, 45; 1113-1119, 1994.
- 13) Amann K, Ritz E, Wiest G, et al. : A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Am Soc Nephrol*, 4; 1814-1819, 1994.
- 14) Rodriguez-Ayala E, Avila-Diaz M, Folo-Niembro E, et al. : Effect of parathyroidectomy on cardiac fibrosis and apoptosis : Possible role of aldosterone. *Nephron Physiol*, 103; 112-118, 2006.
- 15) Kawata T, Nagano N, Obi M, et al. : Cinacalcet suppresses calcification of the aorta and heart in uremic rats. *Kidney Int*, 74; 1270-1277, 2008.
- 16) Coen G, Manni M, Mantella D, et al. : Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, 22; 3262-3267, 2007.
- 17) Wilson PWF, Kauppila LI, O'Donnell CJ, et al. : Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*, 103; 1529-1534, 2001.
- 18) Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al. : Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*, 46; 464-469, 2005.
- 19) Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al. : Effects of serum calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 12; 49-54, 2008.
- 20) Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, et al. : Bone formation by minimodeling is more active than remodeling after parathyroidectomy. *Kidney Int*, 74; 775-781, 2008.
- 21) van Lierop AH, Witteveen JE, Papapoulos HSE : Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *EUR J Endocrinology*, 163; 833-837, 2010.
- 22) Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. : Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int*, 66; 2010-2016, 2004.
- 23) Dussol B, Morand P, Martinat C : Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients : A prospective observational study. *Renal Failure*, 29; 579-586, 2007.
- 24) Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, et al. : Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery*, 142; 699-703, 2007.
- 25) National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(Suppl 3); S 1-S 202, 2003.
- 26) Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy : Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 12; 514-525, 2008.