

# 二次性副甲状腺機能亢進症に対する 副甲状腺摘出術 3,000 例の経験

冨永芳博

名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科

key words : 副甲状腺摘出術, 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺過形成, 副甲状腺ホルモン

## 要 旨

当科にて経験した, 二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺摘出術施行症例が 3,000 例に到達した. その経験を解析した概要を提示した. 術前の臨床症状, 摘出腺重量などは, 内科的治療の変遷に伴い大きく変化した. 手術後の生命予後は良好で, 手術の効果が明瞭であった. 臨床的な研究以外に, 本病態の, 病理組織学的, 病態生理学的側面の一部を明らかにすることができた.

今後, わが国の透析医療の変遷に対応できる副甲状腺機能亢進症に対する治療体制を構築していく必要性を再認識した.

## はじめに

血液透析療法の進歩は著しい. 透析歴 40 年以上の患者に遭遇することも珍しくはない. しかしながら, 透析療法では避けて通れない, 解決されていない, 様々な合併症, 医学的, 社会的問題が存続していることも否定できない. 慢性腎臓病 (CKD) に合併する二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) はそのうちの重大な問題の一つである. この分野でもたえない病態の解明, 治療の進歩が認められる. 活性型 VitD 誘導体, vitamin D receptor activator (VDRA), cinacalcet HCl (cinacalcet) の導入, リン (P) 吸着薬としては, Al-gel よりカルシウム (Ca) 含有リン吸着薬へ, さらに様々な Ca 非含有リン吸着薬へのシフト, 適切

な透析液カルシウム濃度などである. SHPT に対する考え方も, renal osteodystrophy (ROD) という骨の疾患の治療から, 異所性石灰化による心血管系合併症予防による生命予後の改善を目標とするようにシフトしてきた. このような内科的治療の進歩にもかかわらず, 内科的治療に抵抗する SHPT は少なからず存在し, それらの症例に対して副甲状腺摘出術 (PTx) を施行してきた. その症例数は 2013 年 6 月末で 3,000 例に達した. 単独施設 (グループ) での症例数では世界で最も多いと自負している.

これら 3,000 例から学んだことは多々存在する. 臨床的な側面以外に, 摘出した副甲状腺の病理組織学的検討より, SHPT の進行のプロセスを明瞭にできたことの意義は大きいと考える. それらの事項に関して, 解析し, 後世にその成果を残し, さらに解明されていない事項を明白にし, 指針を残すことは, この経験に携わった者の使命と考える.

本稿では, われわれが経験した PTx の患者背景, 術前検査所見, 術所見などを, 経時的に解析した結果を述べる.

## 1 症例の背景

1973 年 7 月より 2013 年 6 月の期間に, 透析患者の SHPT および腎移植後も持続する三次性 HPT (THPT) 計 3,000 例に対して PTx を施行した. 図 1 に経年的症例数を示す. 1983 年より年間 10 例を超え, 以後 2007 年 (270 例/年) まで, ほぼ全国透析患者数の増加カ

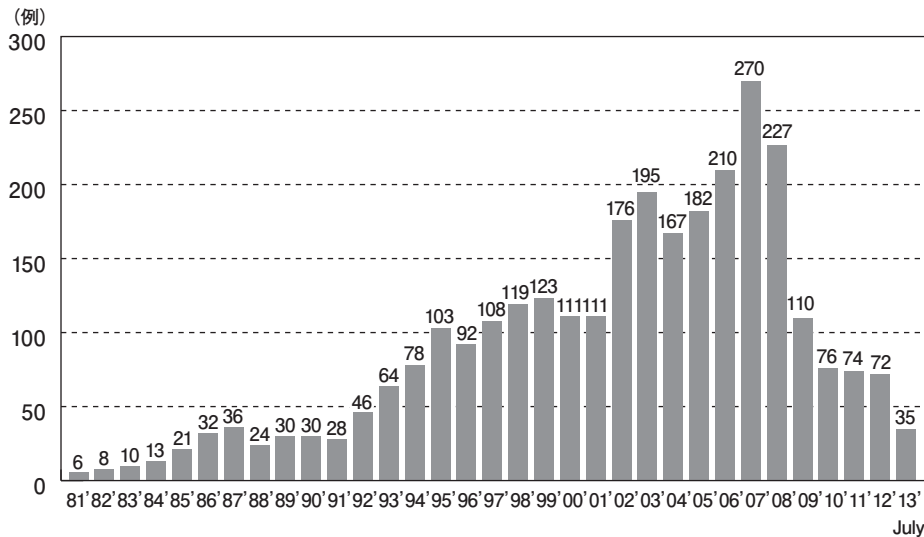


図1 年度別 PTx 施行症例数

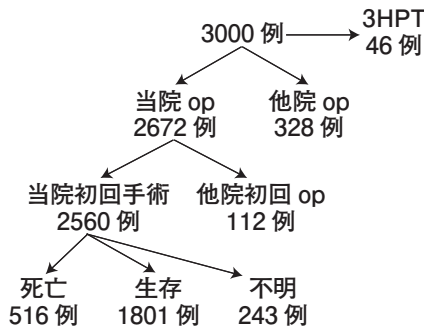


図2 PTx 施行 3,000 例の内訳

ープと同様な増加カーブを示した。2008年からの症例数の減少は2008年1月に cinacalcet が導入されたためと考える。総透析患者数は増加し続けていること、2009年炭酸ランタン導入以外に、新しい薬剤の導入がなかったことが、cinacalcet 導入が症例数減少の主因であると考えられる根拠である。この現象はVDRA単独で管理できず、PTxを余儀なくされた症例のかなりの症例がcinacalcetの使用により、PTxが一時的に回避されていることを物語っている。

2007年から2012年までの「二次性副甲状腺機能に対するPTx研究会」(PSSJ)の統計によると、全国のSHPTに対するPTxの約25%を当科で施行したことになる。

3,000例の内訳を図2に示す。THPTでPTx施行が46例。われわれが外向いて他院で手術した症例は20施設、328例。当院でPTx施行2,672例、うち、当院初回手術2,560例。他院で初回手術を施行し、持続性HPT、再発で当科に紹介され当科で再手術を施行した症例112例。当院での初回手術2,560例中、経過中に

死亡が確認された症例が516例存在した。その内術後30日以内に死亡した症例は3例のみであった。

症例は全国36都道府県の423施設より紹介された。症例数上位20施設中14施設が愛知県に存在した。他には、岐阜県3施設、三重県1施設、静岡県1施設、鹿児島県1施設であった。

## 2 方法

1973年7月から2013年6月までを、主たる治療法により表1に示す5群に分類した。

男女比はEra 1, 2では明らかに男性優位であったが、以後はほぼ同等であった。わが国の透析患者は男性優位であることを勘案すると、SHPTは女性で進行しやすいと考えられた。PTx時年齢は経年的に高齢化し現在では平均60歳であった。年齢分布は50歳代35%、60歳代27%、40歳代20%であった。わが国の透析患者の平均年齢を考慮するとPTxを必要とする症例は比較的若いといえる。透析導入からPTxまでの透析期間も長期化した。Era 3以降は大きな変化はなく12年から14年の間であった。腎不全の原疾患に関しては詳細な調査は困難であったが、糖尿病性腎症の比率は約7.9%であった。

手術適応に関しては、Era 1からEra 3までは自覚症状、骨病変の存在を重視した。Era 4以降では、副甲状腺の腫大の程度(超音波検査で測定し、結節性過形成が存在する可能性が高いこと)、血清Ca値、P値が管理困難で異所性石灰化のリスクが大きいことを重視した。日本透析医学会(JSDT)が「わが国の透析

表 1 治療法別分類

	期 間	症例数	治 療 法
Era 1	1981 年以前	n = 16	経口 VitD 導入前 リン吸着薬 (Al-gel)
Era 2	1982~1990	n = 190	経口 VitD リン吸着薬 (Al-gel)
Era 3	1991~2000	n = 757	経口 VitD リン吸着薬 (炭酸カルシウム主体)
Era 4	2001~2008	n = 1,268	静注 VitD リン吸着薬 (炭酸カルシウム, Ca 非含有リン吸着薬)
Era 5	2009~2013	n = 269	cinacalcet + 静注 VitD リン吸着薬 (炭酸カルシウム, Ca 非含有リン吸着薬)

患者の SHPT の治療についてのガイドライン」を提示後は原則的にガイドラインに沿って手術適応を決定してきた。

われわれは術前副甲状腺画像診断に努めてきた。Era 1 から、超音波検査 (US), CT, scintigram (Era 3 までは  $^{201}\text{TlCl}$  を主体, Era 4 以降は  $^{99\text{m}}\text{TcMIBI}$  scintigram を施行した。) をルーチンに施行している。Era 4 以降は US で測定した副甲状腺の大きさに注目し、部位診断以外に、内科的治療の限界の予測、外科治療の適応決定に用いている。

術式に関しては、最初の 19 例は副甲状腺垂全摘出術を用いたが、再発による頸部再手術を高頻度に経験したため、20 症例目 (Era 2) から副甲状腺全摘出後、前腕筋肉内自家移植術に変更した。当初は副甲状腺機能低下症を危惧して、大きな腺 (結節性過形成) より切片を作成し移植したが、移植腺由来の再発が高頻度なため、Era 2 より、びまん性過形成より切片を作成し、 $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}$  の切片 30 個を移植することとした。また同時期より、過剰副甲状腺が高頻度に存在する胸腺舌部を頸部創よりルーチンに切除することとした。Era 4 より、術中 PTH モニタリングを導入し、術中に測定した PTH 値が低下することですべての腺を切除したことを判断し、さらなる侵襲を避けている。または neuro-monitoring にて反回神経、上喉頭神経外枝の確認温存に努めている。

術後の Ca 補充療法は、Era 3 まではルーチンに中心静脈 (CV) カテーテルを挿入し、血清 Ca 値が  $9.0 \text{ mg/dL}$  まで低下したら、塩化 Ca 製剤の点滴投与を開始するとともに、アルファカルシドール  $3 \mu\text{g/day}$ 、炭酸カルシウム  $12 \text{ g/day}$  の経口投与から開始していたが、Era 4 からは総アルカリフォスファターゼ (Al-P)  $500 \text{ IU/L}$  を超え hungry bone が高度な症例に限り CV line を挿入している。術後は 1 週間後に退院し、退院後は 2 週、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、以後 6~12 ヶ月毎に当科外来にてフォローした。

### 3 結 果

- ① 各時期の PTx 時の血清 Ca 値、P 値に大きな変動はなかった。Era 5 での平均 Ca 値  $9.71 \text{ mg/dL}$ 、Pi 値  $5.97 \text{ mg/dL}$  であった。PTH 値に関しては、Era 1~3 までは測定法が一定化しないので比較が困難だが、intact PTH 平均値はいずれも  $1,000 \text{ pg/mL}$  以上であり、Era 毎に低下した。Era 4, 5 では PTH 値の平均値は一定化し、それぞれの平均値は Era 4 ( $862.8 \text{ pg/mL}$ )、Era 5 ( $710.0 \text{ pg/mL}$ ) で cinacalcet 導入後やや低下した。PTx 時の Al-P 値は経年的に低下した。Era 1, 2 では、 $1,000 \text{ IU/L}$  を超える症例も稀でなかった。Era 3 での平均値は  $388.0 \text{ IU/L}$  以降は安定し、Era 5 ではさらに低下傾向にあった (Al-P 値  $396.3 \text{ IU/L}$ )。
- ② 摘出腺数には各時期で大きな変動はなかった。全症例で検討すると、初回手術時摘出腺数の頻度は 1 腺 ( $0.16\%$ )、2 腺 ( $0.51\%$ )、3 腺 ( $4.26\%$ )、4 腺 ( $77.5\%$ )、5 腺 ( $15.7\%$ )、6 腺 ( $1.8\%$ )、7 腺 ( $0.12\%$ ) であった。3 腺以下の症例は  $4.9\%$ 、5 腺以上の過剰副甲状腺が存在した頻度は  $17.6\%$  であった。
- ③ 摘出腺総重量は Era 1 (平均値  $3,903.8 \text{ mg}$ ) から Era 5 ( $1,675.1 \text{ mg}$ ) まで直線的に低下した。同様に摘出最大腺重量も Era 1 (平均値  $2,086.2 \text{ mg}$ ) から Era 5 (平均値  $921.3 \text{ mg}$ ) まで直線的に低下した。
- ④ 術後、Ca, P, PTH, Al-P の平均値はいずれの時期も安定していた。Era 2 以降、術後 PTH 値は徐々に低下し、副甲状腺機能は総じてよく管理されていた。
- ⑤ 術後の前腕筋肉内自家移植腺由来の再発再手術率は  $10.6\%$  であった。頸部または縦隔内に残存した副甲状腺由来の持続性 HPT による再手術の頻度は  $3.6\%$  で、残存部位としては、縦隔内、顎下部 (下降不全の腺) が高頻度であった。
- ⑥ 全 PTx 患者での PTx 後 10 年生存率は  $83.1\%$ 、20 年生存率は  $61.9\%$ 、50% 生存期間は 304 ヶ月 ( $25.3$

年)であった。30歳未満, 30歳代, 40歳代, 50歳代, 60歳代, 70歳以上の各年代の90%生存期間は順に224ヵ月, 120ヵ月, 106ヵ月, 102ヵ月, 56ヵ月, 36ヵ月であった。

#### 4 考察

内科的治療に抵抗する高度なSHPTに対するPTx症例が3,000例を超えた。単独施設での手術件数では世界で最も多いと自負している。透析療法の今後を考慮すると、少なくともわが国でこの症例数を超える施設の出現は困難であろう。だからこそ、われわれのデータを解析し、公表することは、われわれの大きな責務と考えている。本稿ではその第1段を提示する。

SHPTに対するPTxの適応は当然内科的治療の限界に左右される。活性型VitDが使用できなかったEra 1では、現在では遭遇できない典型的な高度線維性骨炎像を示す症例が大半であった。骨・関節痛、筋力低下、頑固なかゆみなどの自覚症状がPTxにて著明に改善することより、PTxの効果を認識してもらい、症例数も増加した。経口活性型VitD、静注VDRAの出現でも透析患者のSHPTを押さえ込むことはできなかった。びまん性過形成の症例では、VDRAにてPTH値の管理は可能であったが、結節性過形成まで進行したSHPTではその改善は困難であることが臨床的に、あるいは副甲状腺の病理組織学的・病態生理学的検討の結果判明し、USで測定した副甲状腺の大きさで内科的治療の限界をある程度予測することが可能となった。また内科的治療の目標は、びまん性過形成より結節性過形成への進展を阻止することで、そのためには早期より積極的なVDRAによる内科的治療が必要であると考えられた。

われわれは、摘出した副甲状腺の病理組織学的検討を研究テーマのひとつとしており、上述したVDRAの限界についての解明に貢献できたと考えている。cinacalcetの出現は、われわれの施設を含めPTxの件数を著しく低下させた。しかしながら、cinacalcetに抵抗性を示す症例も存在し、cinacalcetに抵抗する事を予測する要因の解明が必要である。また、cinacalcet使用例の副甲状腺では線維化、梗塞、のう胞変性などが高率に認められ、cinacalcetとの関連性、手術時期などについて今後の研究が必要であろう。

今回の解析で明らかになり興味深いことは、第一に

時代とともにPTx時のAl-Pが低下していることである。これはVDRA, cinacalcetによるPTHの低下を介してなのか、骨への直接作用か? 第二に副甲状腺の摘出総重量、最大腺重量が時代とともに直線的に低下している点である。VDRA, cinacalcetによると考えられるが、単に手術適応が軽度(早期)にシフトしたためか、他に腺を縮小させる機序が存在しているのか、その機序に関しても検討する必要がある。第三にPTx後、Ca, P, PTH, Al-Pが安定して管理可能であり、PTxの効果を生命予後に対する効果とともに再認識できた点である。また、PTxの適応となる症例は比較的年齢が若いとはいえ、PTx後の生命予後はきわめて良好である。もちろん、PTxは生命予後を改善させるという要因もあるが、生命予後が比較的良い集団(たとえば、若くて、栄養状態が良く、蛋白質の摂取量が多いなど)が、長期生存し、PTxが必要となることも充分考えられる。だとするなら、この集団に入っている症例は、生命予後の点でも経済性の点でも、早期に積極的にPTxを施行することが望まれるのかもしれない。この事項も解明する必要があるであろう。

われわれはSHPTに対するPTxを施行してきたと同時に、内分泌外科にかかわる研究(副甲状腺の画像診断<sup>1)</sup>、術式<sup>2)</sup>、副甲状腺の腫大の程度の検討<sup>3-5)</sup>、異所性副甲状腺(縦隔内、甲状腺内、下降不全など)<sup>6-9)</sup>、術中PTHモニタリング<sup>10)</sup>、再発、再手術<sup>11-13)</sup>、神経刺激装置、併存する甲状腺腫瘍など)をしてきた。さらに、病理組織、病態生理にかかわる研究(SHPTにおける過形成の特徴、進展機序、PTH合成、分泌機序、腫瘍化の機序、副甲状腺癌の発生機序など<sup>14-22)</sup>、CKD-MBDに関する研究(SHPTの内科的治療の限界を予測する要因)、骨代謝<sup>23, 24)</sup>、手術効果<sup>25, 26)</sup>、三次性HPT<sup>27)</sup>、calciphylaxis<sup>28)</sup>などを施行してきた。これらの事項に関しては、できる限り国際学会で発表し、論文文化してきた。またSHPTに関するいくつかの英語のレビューを書く機会も得た<sup>29, 30)</sup>。

今後わが国の透析患者は高齢化し、当然、導入後の生存予測期間も短縮する。SHPTが進展しにくいとされる糖尿病性腎症が透析導入の最も高頻度な原因である。さらに、新しいcalcimimetics, VDRA, リン吸着薬など内科的治療の進歩も著しい。これらを考慮すると、今後SHPTに対してPTxを必要とする症例が増加する要因が乏しい。しかしながら、内科的治療は高

額であり、経済的効率を考慮して今後の PTx の立ち位置を考慮する必要が生じてくるだろう。われわれは、どのような状況になっても質の高い PTx が提供できるよう準備しておくことを心がけたい。

## 結 語

PTx の適応は内科的治療の変遷に伴い変化するが、高度 SHPT に対する PTx は有効な治療法であり、内科的治療に抵抗する症例では適切な時期に PTx に委ねるべきである。

## 文 献

- 1) Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, et al. : Image diagnosis of parathyroid gland in chronic renal failure. *Ann Surg*, 198; 74-79, 1983.
- 2) Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, et al. : Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg*, 200; 18-23, 1983.
- 3) Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al. : Is the volume of the parathyroid gland a predictor of maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism?. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 10; 198-204, 2006.
- 4) Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, et al. : Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to Maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Ahre Dial*, 11; 266-273, 2007.
- 5) Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. : Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism. *Ther Apher Dia*, 12; 91-395, 2008.
- 6) Numano M, Tominaga Y, Uchida K, et al. : Surgical significance of super-numerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 22; 1098-1103, 1998.
- 7) Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, et al. : Surgical significance of undescended parathyroid gland in renal hyperparathyroidism. *Surgery*, 139; 815-820, 2006.
- 8) Yamashiro N, Tominaga Y, Matsuoka S, et al. : A supernumerary parathyroid gland located in an unusual site, parapharyngeal space, in a patient with persistent renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 419-420, 2008.
- 9) Uno N, Tominaga Y, Matsuoka S, et al. : Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 32; 2516-2519, 2008.
- 10) Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. : Quick-intraoperative Bio-intact PTH assay at parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2007.
- 11) Tominaga Y, Katayama A, Sato T, et al. : Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18 (suppl 3); 65-70, 2003.
- 12) Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. : Recurrent renal hyperparathyroidism caused by parathyromatosis. *World J Surg*, 31; 299-305, 2007.
- 13) Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N : Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg*, 34; 1312-1317, 2010.
- 14) Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, et al. : Polymorphism of parathyroid glands in patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. *Endocrinol Japon*, 30; 463-468, 1983.
- 15) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. : Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg*, 16; 595-603, 1992.
- 16) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. : Decreased 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 92; 1436-1443, 1993.
- 17) Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, et al. : Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 20; 744-752, 1996.
- 18) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. : Histopathology, pathophysiology and indication for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars Surg Oncol*, 13; 78-86, 1997.
- 19) Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, et al. : Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int*, 55; 1375-1383, 1999.
- 20) Hibi Y, Kambe F, Tominaga Y, et al. : Up-regulation of the gene encoding protein kinase A Type I $\alpha$  regulatory subunit in nodular hyperplasia of parathyroid glands in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 91; 563-568, 2006.
- 21) Tominaga Y, Tsuzuki T, Matsuoka S, et al. : Expression of parafibromin distant metastatic parathyroid tumors in patients with advanced secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *World J Surg*, 32; 815-821, 2008.
- 22) Sato T, Kikkawa Y, Hiramitsu T, et al. : Role of multifunctional cell cycle modulators in advanced secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*, 15; 26-32, 2011.
- 23) Yajima A, Tanaka K, Tominaga Y, et al. : Early changes of bone histology and circulating markers of bone turnover after parathyroidectomy in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*, 56; 27-34, 2001.
- 24) Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, et al. : Mini modeling re-

- duces the rate of cortical bone loss in patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 49; 440-451, 2007.
- 25) Sato T, Tominaga Y, Ueki T, et al. : Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 44; 481-487, 2004.
- 26) Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, et al. : Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients ; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol*, 9; 138-141, 2005.
- 27) Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. : Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial*, 15; 33-37, 2011.
- 28) Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, et al. : Calciphylaxis :A rare complication of patients who required parathyroidectomy for advanced renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 29; 632-635, 2005.
- 29) Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N : Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg*, 33; 2335-2342, 2009.
- 30) Tominaga Y : Surgical management of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*; second edition, Gregory W. Randolph, Elsevier, pp. 639-647, 2012.