

# 治療法の進歩は副甲状腺摘出術を駆逐するか？

## 駒場大峰

東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

key words : Ca 受容体作動薬, 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺摘出術

### 要 旨

二次性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌亢進を特徴とする透析患者において最も深刻な合併症のひとつである。その治療手段のなかで、最も劇的な効果が期待されるのが副甲状腺摘出術 (PTx) である。PTx は骨痛や皮膚掻痒などの自覚症状を改善し、さらに死亡・心血管イベント・骨折のリスク低下につながる可能性も報告されている。しかし、わが国における手術件数は 2007 年をピークに右肩下がりの状況にある。この要因となったのが、2008 年のシナカルセト塩酸塩の登場である。本薬剤は腫大腺を有する症例でも PTH 分泌を強力に抑え、さらに活性型ビタミン D 製剤とは逆に血清 Ca・P 値を低下させるため、両者を併用することにより内科的管理の幅が大きく広がった。近年、さまざまな Ca 受容体作動薬が使用可能となっており、また患者の多くは手術よりも内科的治療を希望することから、PTx の手術件数はさらに低下していく可能性が高い。しかしここで立ち止まって考えるべきは、PTx と Ca 受容体作動薬の優劣について、客観的・科学的に評価することである。両者の選択は、医療経済の観点からも重要である。また、PTx と Ca 受容体作動薬は PTH 値を低下させる効果の強さが異なることから、両者の比較は PTH 管理目標値を再検討する上でも重要な知見を提供すると考えられる。PTx と Ca 受容体作動薬の直接比較は、二次性副甲状腺機能亢進症の治療を最適化する上で、今後取り組むべき重要な検討課題である。

### はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) の分泌亢進と副甲状腺過形成を特徴とする透析患者において最も深刻な合併症のひとつである。透析導入後間もない時期では、副甲状腺はポリクローナルなびまん性過形成を呈するが、透析歴が長くなるに従い一部の細胞が活発に増殖し、やがてモノクローナルな結節からなる結節性過形成に至る<sup>1)</sup>。この段階に至ると、副甲状腺細胞におけるカルシウム (Ca) 受容体、ビタミン D 受容体の発現が低下し、細胞外 Ca 濃度の上昇や活性型ビタミン D 製剤に対する反応が減弱する結果、PTH の自律的分泌がさらに亢進した状態となる。

副甲状腺過形成の進展に伴い、二次性副甲状腺機能亢進症の管理が不十分となると、高回転型骨病変 (線維性骨炎) をきたし骨折リスクが上昇するだけでなく、ミネラル代謝異常を介して血管石灰化の発症・進展にもつながる。さらに PTH には、貧血や免疫不全、心肥大、筋力低下、慢性消耗などを惹起する可能性も報告されている<sup>2)</sup>。このため、二次性副甲状腺機能亢進症の管理は透析患者の予後改善を図るうえで最重要課題の一つといえる。

二次性副甲状腺機能亢進症の治療手段のなかで、最も劇的な効果が期待されるのが副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy; PTx) である。PTx は内科的治療に抵抗性を示す症例において PTH 値を劇的に低下させ、血清 Ca・リン (P) 値の管理を改善し、骨痛や皮膚掻

痒などの自覚症状も改善する。しかしながら近年、Ca受容体作動薬の登場により、PTxの手術件数は大きく低下傾向にある<sup>3)</sup>。では、PTxの役割は終わりを迎えつつあるのだろうか？ Ca受容体作動薬が普及した現代において、PTxはどのような症例に行うべきであろうか？

本稿では二次性副甲状腺機能亢進症におけるPTxとCa受容体作動薬の治療効果に関する近年のデータを振り返り、PTxの手術適応のあり方、今後検討すべき課題について考察する。

## 1 副甲状腺摘出術の適応と臨床効果

PTxは重度の二次性副甲状腺機能亢進症に対する最終手段であり、内科的治療に抵抗性を示す場合に行われる。2012年に発表された日本透析医学会「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」では、intact PTH値500 pg/mL以上でPTxの適応を検討することが記載されている<sup>4)</sup>。これは、この段階に至ると副甲状腺過形成の推定体積が500 mm<sup>3</sup>を超え、活性型ビタミンD製剤に抵抗性を示す結節性過形成の可能性が高いことが根拠となっている。一方、2003年に発表された米国「KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ガイドライン」では、PTxの基準としてintact PTH値800 pg/mL以上とされている<sup>5)</sup>。日米の適応を比較すると、米国ではかなり重度になってからPTxが行われているといえる。

PTxの術式に関しては、わが国では長期透析となる場合が多いことから、再発時の残存副甲状腺切除の容易さから、全摘術+自家移植術が広く行われている<sup>3)</sup>。一方、米国では、全摘術よりも部分摘出術の頻度が高い<sup>6)</sup>。わが国よりも腎移植の機会が多いことが、術式選択の違いの背景にあるものと考えられる。

PTxの術後は、PTH値が劇的に低下するとともに、血清Ca値が大きく低下し、しばしば大量のCa製剤と活性型ビタミンD製剤の投与を要する。この状態はhungry bone syndromeと呼ばれ、骨にCaが活発に取り込まれるために生じる。PTx術前・術後の骨組織を比較した検討では、骨吸収を反映する破骨細胞面は術後速やかに低下し、この状態が長期間維持する一方、骨形成を反映する骨芽細胞面は術後一過性に上昇した後に、徐々に低下していくことが示されている<sup>7)</sup>。すなわちPTx後、最終的には骨代謝は低回転となる

わけであるが、その過程で骨形成が骨吸収よりも優位となる、いわゆるアンカップリングの状態が出現する。PTx後に一過性に骨形成が亢進する機序は未だ明らかではないが、このような骨代謝の変化がhungry bone syndromeの背景にあると考えられる。また、PTx後は骨密度が上昇することが知られているが<sup>8)</sup>、これにもhungry bone syndromeの過程で骨形成が一過性に亢進することが関与していると考えられる。

PTxが骨折リスクに及ぼす影響に関しては、これまでUnited States Renal Data System (USRDS)からの報告が1報あるのみである<sup>6)</sup>。PTxと骨折は比較的頻度の低いイベントであり、両者の関連性を比較するには非常に大きなサンプルサイズが必要となる。このため、USRDSからの報告以外には同様の検討がこれまでなかったものと考えられる。このUSRDSからの報告では、患者背景をマッチしたコントロール群と比較し、PTx群において骨折リスクが有意に低下していたことが報告されている。PTx後に骨のCa取り込みが亢進すること、骨密度が増加することをあわせて考えると、PTxには骨強度を改善する効果があるものと考えられる。PTx後は長期的には低回転骨（無形成骨）となり、正常な骨の新陳代謝が損なわれるため、骨強度が低下するという意見もある。しかし、これを実際に証明した検討はなく、PTx後に観察される骨折リスクの低下を考えると、PTH過剰抑制が本当に骨強度の低下につながるかどうかは疑問であり、再考の余地があると思われる。

PTxには骨代謝の改善に加え、心血管リスクを低下させる可能性も期待されている。小規模な検討では、PTx術前と比較し、術後は血管石灰化の進展が緩和されたことが報告されている<sup>9)</sup>。さらに近年、心血管イベント・総死亡との関連性に関して、さまざまな国・地域でコホート研究が行われているが、わが国からの報告を含め<sup>10)</sup>、ほぼすべての研究においてPTxが総死亡、心血管死亡のリスク低下に関連していたことが示されている<sup>11)</sup>。これらの結果は観察研究で得られたものであり、PTxは外科的侵襲を伴う治療であることから、選択バイアスの可能性には十分な配慮が必要であるが、人種や生活習慣、透析医療が大きく異なる国・地域で概ね一貫した結果が示されたことから、PTxが予後を改善する可能性が強く示唆されるものと捉えられる。

重度の二次性副甲状腺機能亢進症は、貧血や免疫不全、心肥大、筋力低下、慢性消耗などを惹起することが知られているが、PTx 後にはこれらの症状が改善したという報告がいくつかなされている。見方を変えれば、PTx 後にこれらの症状の改善を認めたという臨床医の注意深い観察から、二次性副甲状腺機能亢進症がさまざまな症状を引き起こすことが明らかになったともいえよう。これらの中で慢性消耗に関しては、近年、PTH が脂肪細胞に作用し、熱産生・エネルギー消費を亢進させることがその主たる機序であることが明らかとなっている<sup>12)</sup>。

## 2 Ca 受容体作動薬の登場

上述の通り、PTx には非常に大きな臨床効果が認められるが、わが国における PTx の手術件数は 2007 年をピークに右肩下がりの状況にある (図 1)<sup>3)</sup>。この大きな要因となったのが、2008 年のシナカルセット塩酸塩の登場である。日本透析医学会の統計調査データを Web-based Analysis of Dialysis Data Archives (WADDA) システムで調べると、シナカルセット塩酸塩の登場後、PTH 管理が徐々に改善傾向にあることがわかる (図 2)<sup>1)</sup>。2017 年には静注製剤のエテルカルセチド塩酸塩、2018 年には上部消化管系の有害事象の発現を抑えることに成功したエボカルセトが登場し、PTx の手術件数はさらに低下しつつある。2021 年に

は第二の静注製剤となるウパシカルセトが登場する予定であり、Ca 受容体作動薬を中心とする管理は今後さらに拡大していくものと予想される。

これらの Ca 受容体作動薬は、副甲状腺細胞の Ca 受容体に作用することにより PTH 分泌を強力に抑えることが可能であり、その効果は腫大腺を有する重度の症例でも認められる<sup>13)</sup>。さらにこれらの薬剤は、活性型ビタミン D 製剤とは逆に血清 Ca・P 値を低下させるため、両者を併用することにより内科的管理の幅が大きく広がることとなった。後述する EVOLVE 試験のサブ解析でも、PTx 実施、および intact PTH 値 1,000 pg/mL 以上かつ血清 Ca 値 10.5 mg/dl 以上で定義される重度の治療抵抗性二次性副甲状腺機能亢進症の発生が、シナカルセット塩酸塩により 31% まで抑制されたことが報告されている<sup>14)</sup>。

Ca 受容体作動薬が骨代謝に及ぼす影響に関しては、投与開始後、骨吸収マーカーは速やかに低下する一方、骨形成マーカーは一過性に上昇してから低下することが示されている<sup>15)</sup>。これは PTx 後に生じる hungry bone syndrome と同様のパターンであり、この過程で一過性に骨への Ca 取り込みが亢進し、骨量が増加するものと考えられる。より長期的な骨組織への影響に関しては BONAFIDE 試験で検討が行われており、6～12 カ月間のシナカルセット塩酸塩治療により高回転型骨病変が改善したことが報告されている<sup>16)</sup>。

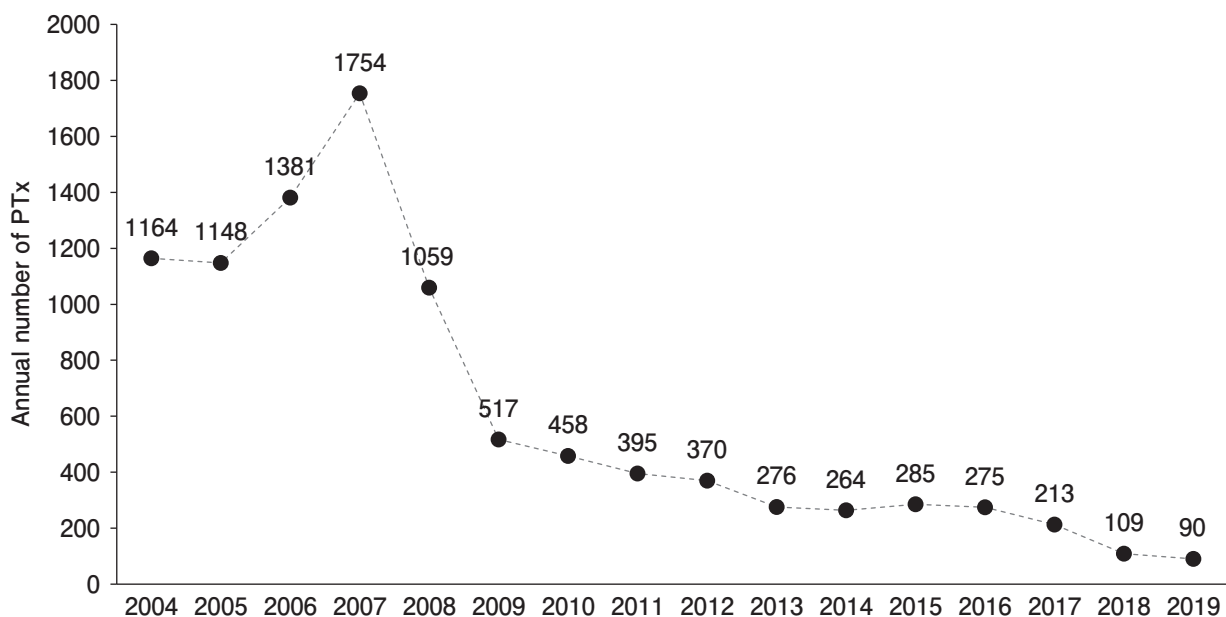


図 1 わが国の透析患者における PTx 件数の推移

2004～2013 年のデータは Tominaga らの報告 (文献 3) より引用。2014 年以降のデータは副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会ホームページ (<http://2hpt-japs.jp/>) より引用。



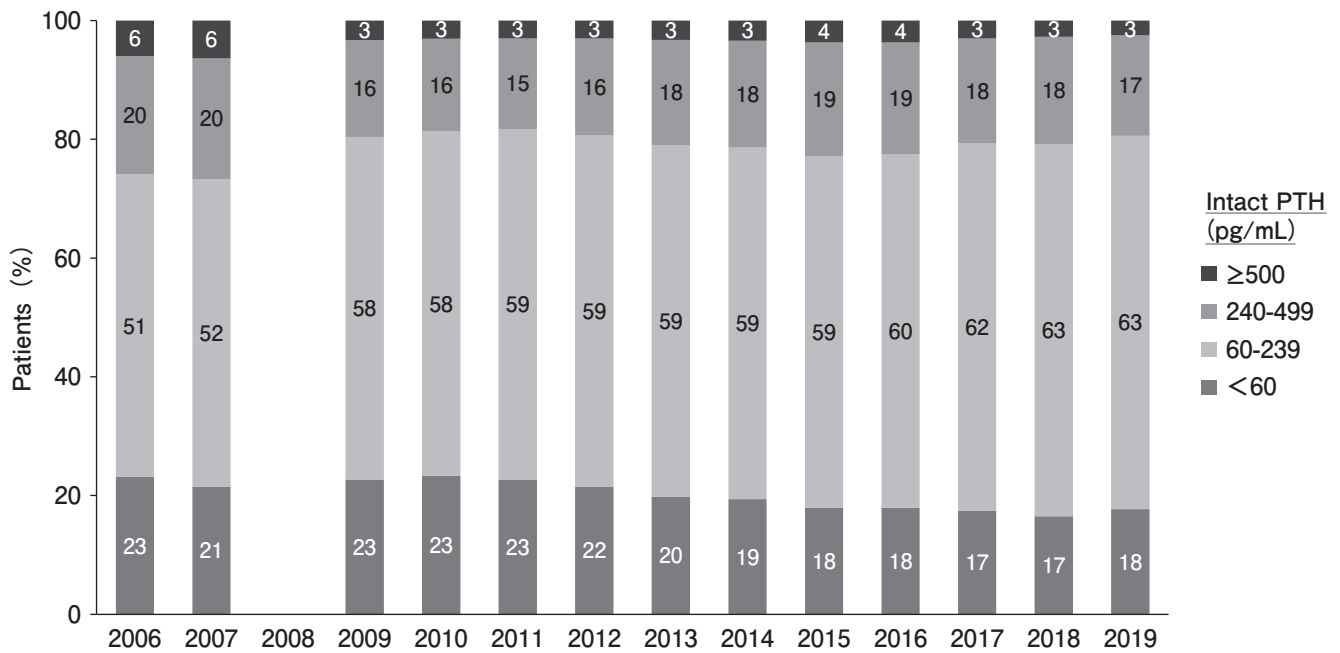


図2 わが国の透析患者における intact PTH 値分布の推移

日本透析医学会の統計調査データを WADDA システム (参考 URL 註1) により抽出し作成。2008 年は intact PTH 値が調査されていないため欠測。

骨折リスクに及ぼす影響に関しては、EVOLVE 試験のサブ解析の結果が報告されている<sup>17)</sup>。本研究は、プラセボ群の症例の一部が医薬品としてシナカルセト塩酸塩を内服したこと、プラセボ群で PTx がより多くの症例で行われたことなど、シナカルセト塩酸塩の効果を評価するうえでいくつかの問題点があり、主解析では有意な結果は示されなかった。しかし、これらの問題点を考慮した lag-censoring analysis では、シナカルセト塩酸塩による有意な骨折リスクの低下が示されている。

Ca 受容体作動薬が血管石灰化に及ぼす影響に関しては、ADVANCE 試験によりシナカルセト塩酸塩が冠動脈石灰化や大動脈弁石灰化の進展を抑制したことが報告されている<sup>18)</sup>。心血管リスクに及ぼす影響に関しては、EVOLVE 試験により検証がなされている<sup>19)</sup>。本研究では、主解析では死亡および心血管合併症からなる主要評価項目に関して有意な結果は示されなかったものの、試験の問題点を考慮した lag-censoring analysis では、シナカルセト塩酸塩による有意なリスク低下が示されている。わが国では大規模コホート研究である MBD-5D 研究が行われ、やはりシナカルセト塩酸塩の処方総死亡や心血管イベントのリスク低下に関連したことが確認されている<sup>20)</sup>。

また EVOLVE 試験のサブ解析では、シナカルセト

塩酸塩によりカルシフィラキシスの発症が大きく抑制されたことも報告されている<sup>21)</sup>。さらに、心血管イベントをアテローム硬化性イベントと非アテローム硬化性イベントに分けて行った解析では、シナカルセト塩酸塩によるリスク低下は、非アテローム硬化性イベントでより顕著であったことが報告されている<sup>22)</sup>。ミネラル代謝異常に伴う血管石灰化は、内膜の粥状動脈硬化よりも血管平滑筋細胞の存在する中膜を中心に進展することから、シナカルセト塩酸塩によりカルシフィラキシスや非アテローム硬化性イベントのリスクが大きく低下したことは病態生理学的に合理的な結果といえる。

Ca 受容体作動薬の登場により、活性型ビタミン D 製剤のみでは治療に難渋した症例においても内科的管理を継続することが可能となったが、第一選択薬としてどちらを使用すべきかに関しては未だコンセンサスはない。PARADIGM 試験では、活性型ビタミン D 製剤とシナカルセト塩酸塩の単剤としての効果が比較され、PTH 降下作用に関しては両薬剤の効果は同等であった<sup>23)</sup>。しかし、Ca・P 代謝に及ぼす影響に関しては、活性型ビタミン D 製剤と Ca 受容体作動薬は大きく異なる。活性型ビタミン D 製剤は血清 Ca・P 値を上昇させる一方、Ca 受容体作動薬は血清 Ca、P 値を低下させることから、治療開始前の血清 Ca・P 値の

状態に応じて、両者の選択はなされるべきと考えられる。

また近年、マキサカルシトールとエテルカルセチド塩酸塩を比較したランダム化比較試験において、血管石灰化の進展を予測する T50 値がエテルカルセチド塩酸塩において有意に低下していたことが示されている<sup>24)</sup>。血管石灰化の高リスク症例では Ca 受容体作動薬をより積極的に選択する根拠となるかもしれない。

### 3 副甲状腺摘出術と Ca 受容体作動薬の比較

Ca 受容体作動薬の登場後、PTx の件数が大きく低下した背景には、いくつかの理由が考えられる。おそらく最大の理由は、患者の多くが手術よりも内科的治療を希望するという点にあると思われる。PTx は患者にとって「望ましくない転帰」ともいえるものであり、実際、多くの臨床研究で PTx はアウトカムのひとつとされている。透析患者を診療する医師にとっても、PTx のリスク・ベネフィットを吟味し、患者と shared decision making を行い、熟練した外科医のいる病院を探して患者を紹介することは、Ca 受容体作動薬を開始することと比べるとかなりハードルが高い。

また、PTx と Ca 受容体作動薬は、そもそも適応となる PTH 値の基準が異なる。PTx は一般に intact PTH 値 500 pg/mL 以上の場合に検討されるが、Ca 受容体作動薬は内科的管理の一環としてより早期に開始される場合が多い。Ca 受容体作動薬が登場したばかりの頃は PTx と Ca 受容体作動薬の選択を考える状況もあったが、現在はそのような状況も少なくなった。Ca 受容体作動薬が処方されないまま、PTx の適応を満たす状態に至ることがほとんどなくなったのである。

では、Ca 受容体作動薬に代表される治療法の進歩により、PTx の役割は終えたといえるだろうか？ しかしここで立ち止まって考えるべきは、PTx と Ca 受容体作動薬の優劣について、客観的・科学的に評価することである。透析患者において PTx と Ca 受容体作動薬を比較した検討は、これまで小規模な後向き観察研究 1 報しかない<sup>25)</sup>。この研究では、PTx が実施された 78 例とシナカルセト塩酸塩が開始された 131 例が比較され、PTx 群のほうが心血管イベントの発生率が大きく低下していたことが報告されている。しかし、PTx 群の手術 1 年後の平均 intact PTH 値が 77 pg/mL であったのに対し、シナカルセト群の平均 intact PTH 値

は 519 pg/mL であり、決して良好な PTH コントロールが得られていたとはいえない。この管理状況の違いが、心血管リスクに影響した可能性は十分考えられるだろう。また PTx 群は全身麻酔・手術に耐えられる症例のみが含まれることから、大きな選択バイアスが存在する。本研究では、これらの問題が十分には考慮されておらず、PTx とシナカルセト塩酸塩のどちらが心血管リスクの低下に効果的かは明らかではない。

PTx と Ca 受容体作動薬の比較に関しては、日本透析医学会の統計調査データを用いた検討も行われている。この結果は 2019 年に開催された米国腎臓学会 Kidney Week で発表されており、傾向スコアマッチングで両群の背景を調整した検討において、シナカルセト群と比較し、PTx 群において有意な死亡リスクの低下が認められたことが報告されている<sup>26)</sup>。

PTx と Ca 受容体作動薬の直接比較ではないが、EVOLVE 試験でもこの点に関して興味深い結果が示されている。本研究は上述の通り、シナカルセト塩酸塩による心血管リスクの低下は主解析では有意ではなかったが、PTx 実施症例の観察期間を手術時点で打ち切ると、シナカルセト塩酸塩によるリスク低下が有意となったことが示されている<sup>19)</sup>。これは、プラセボ群で PTx を受けた症例のほうがシナカルセト塩酸塩を継続した症例よりも心血管リスクが低く抑えられていたことを示唆し、間接的ではあるものの、PTx がシナカルセト塩酸塩よりも効果的に心血管イベントを回避できる可能性が示されたものと思われる。

### 4 費用対効果の観点

PTx と Ca 受容体作動薬の選択は、医療経済の観点からも重要である。Ca 受容体作動薬は基本的には終生、継続的に内服する必要があることから、長期的には必然的に PTx よりも医療費は高くなる。より具体的に PTx 適応のある重度の症例を想定した場合、仮に PTx と Ca 受容体作動薬の効果が同等とすると、PTx を行うほうが Ca 受容体作動薬を長期的に処方するよりも費用対効果に優れるということになる。PTx が Ca 受容体作動薬よりも予後改善につながると仮定した場合は、より明確に PTx を選択すべきと考えられる。この場合は PTx が Ca 受容体作動薬と比較し、効果が高く費用も低いため、医療経済的に「優位 (dominant)」と表現される。

一方、PTx 適応の基準には至っていない、中等度の二次性副甲状腺機能亢進症の場合は、状況は少し複雑となる。この場合は、Ca 受容体作動薬を開始するか、活性型ビタミンD製剤とリン吸着薬を中心とする従来治療を継続するのかを比較検討することとなる。この点に関して検討したシミュレーション解析では、年齢55歳、intact PTH 値300 pg/mLの透析患者において、シナカルセト塩酸塩はPTxが不可能な症例においてのみ費用対効果に優れることが示されている<sup>27)</sup>。すなわちPTxが可能な症例では、シナカルセト塩酸塩を開始せず従来治療を継続し、必要に応じてPTxを行うことが医療経済の観点からは望ましいといえる。

Ca 受容体作動薬が広く普及した現在において、このような価値観でその使用を制限することはコンセンサスが得られないと思われる。しかし将来、医療費がさらに増大し、その抑制が必要となった場合は、Ca 受容体作動薬の使用が制限されることも選択肢としては残ると思われる。実際、医療費の増大が問題となっている英国では、Ca 受容体作動薬はintact PTH 値800 pg/mL以上でPTx不可能な症例においてしか使用が認められていない。わが国においても、PTx可能な症例、特に長期予後が期待できるような症例において、どこまでCa 受容体作動薬の使用を許容するのか、医療経済の観点からもさらなる議論が必要と思われる。

## 5 PTH 管理目標値を再考する

PTx と Ca 受容体作動薬の臨床効果は、PTH 管理目標値を考えるうえでも示唆に富む。現在のガイドラインの目標値は、日本透析医学会の統計調査データの解析により示された死亡リスクとの関連性から設定されたものであり<sup>28)</sup>、わが国の透析患者のデータに基づいているという点で一定の妥当性はある。しかしながら、現在の目標値は観察研究に基づいたものであり、エビデンスレベルが高いとはいえない。観察研究の最大の限界は、因果関係に言及できないことであり、現在の目標値を目指してPTH管理を行うことが予後の改善につながるかは明らかではない。

このような課題を抱える現状において、PTx と Ca 受容体作動薬の臨床効果の比較はひとつの仮説を導き出す可能性がある。PTxを受けた場合とCa 受容体作動薬が処方された場合では、その後のPTH管理状況が異なる。WADDAシステムを用いて2019年におけ

る日本透析医学会の統計調査データを調べると、PTx術後の症例のintact PTH中央値は86 (51~192) pg/mLであった一方、Ca 受容体作動薬で治療中の症例のintact PTH中央値は152 (92~237) pg/mLであった<sup>21)</sup>。すなわち両者の選択により、PTH管理の強度が異なってくるのがわかる。

ここで仮にPTxがCa 受容体作動薬よりも予後改善に貢献することが示された場合、その機序としてPTH値がより大きく低下したことが関与したと考えられるため、従来以上に厳格なPTH管理が今後目指すべき方向性になっていく可能性がある。一方、両者の予後への効果が同等であった場合は、PTx並みにPTHを低く下げることの意義はないものと考えられ、過剰な薬物治療を防ぐ観点からもPTH管理目標値を高くする方向に議論が進む可能性が考えられる。

しかしながら、PTx と Ca 受容体作動薬の比較から得られる考察も、決して確定的なものではない。より理想的なPTH管理目標値を知るためには、異なるPTH目標範囲(例えば60~180 pg/mL vs. 180~360 pg/mL)を設定し、それぞれの管理が死亡や骨折に及ぼす影響をランダム化比較試験で検討する試みが必要になると考えられる。このような研究は過去に高血圧や糖尿病、腎性貧血、最近では高リン血症<sup>29)</sup>に関しても行われており、エビデンスに基づいた医療の確立に大きな貢献を果たしてきた。このような試みをPTH管理に関しても行うことが次の重要な課題であると思われる。

## おわりに

Ca 受容体作動薬が普及した現在におけるPTxの役割、今後の課題について考察した。Ca 受容体作動薬の登場・普及により二次性副甲状腺機能亢進症の内科的管理の幅は広がり、PTx件数は大きく低下した。しかしPTxの優れた臨床効果を考えると、PTxは今後も一定の役割を担うべきと思われる。PTxとCa 受容体作動薬の直接比較、費用対効果の視点、PTH管理目標値の再検討などが今後の重要なテーマになると思われる。

## 謝 辞

本総説で紹介したデータの一部は、日本透析医学会が提供するWADDAシステムを用いて著者が出力し



た帳票に基づく、WADDA システムの結果の利用、解析、結果および解釈は著者が独自に行ったものであり、同会の考えを反映するものではない。

### 利益相反自己申告

協和発酵キリン（講演料、共同研究費）

### 文 献

- 1) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. : Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13 : 78-86.
- 2) Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M : Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(Suppl 1) : 37-45.
- 3) Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. : Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20 : 6-11.
- 4) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012; 45 : 301-356.
- 5) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3) : S1-S201.
- 6) Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. : Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 2401-2407.
- 7) Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al. : Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 : 729-738.
- 8) Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. : Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : Possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 2003; 35 : 259-264.
- 9) Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al. : Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 : 464-469.
- 10) Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. : Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88 : 350-359.
- 11) Komaba H, Nakamura M, Fukagawa M : Resurgence of parathyroidectomy : evidence and outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26 : 243-249.
- 12) Kir S, Komaba H, Garcia AP, et al. : PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab* 2016; 23 : 315-323.
- 13) Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. : Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 2305-2314.
- 14) Parfrey P, Chertow G, Block G, et al. : The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2013; 98 : 4834-4844.
- 15) Shigematsu T, Akizawa T, Uchida E, et al. : Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2009; 29 : 230-236.
- 16) Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. : Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 87 : 846-856.
- 17) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. : Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1466-1475.
- 18) Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. : The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1327-1339.
- 19) EVOLVE Trial Investigators : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2482-2494.
- 20) Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, et al. : PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2016; 6 : 19612.
- 21) Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. : The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 800-807.
- 22) Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. : Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 : e001363.
- 23) Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. : A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 1031-1040.
- 24) Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. : S Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism : a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16 : 599-612.
- 25) Kim WW, Rhee Y, Kim BS, et al. : Clinical outcomes of parathyroidectomy versus cinacalcet in the clinical management of secondary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2019; 66 : 881-889.
- 26) Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. : Parathyroidectomy vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients un-

- dergoing hemodialysis [abstract no. FR-PO129]. J Am Soc Nephrol 2019; 30 : 466.
- 27) Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al. : Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. Am J Kidney Dis 2012; 60 : 262-271.
- 28) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. : Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013; 17 : 221-228.
- 29) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. : Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2021; 32 : 723-735.

#### 参考 URL

- ‡1) 日本透析医学会「WADDA system Ver2.1」<https://member.jsdt.or.jp/member/statistics> (2021/8/21)