

6

副甲状腺機能の評価

a 副甲状腺ホルモン

POINT

- 副甲状腺ホルモン (PTH) 値の正確な測定は、二次性副甲状腺機能亢進症の管理を行ううえで非常に重要なテーマである。
- PTH 分子には、完全体である 1-84 PTH 以外に、断片化され活性を失ったフラグメントも数多く存在する。このため、1-84 PTH をより特異的に測定するための工夫がなされてきた。
- 第 2 世代 PTH アッセイ、いわゆる intact PTH アッセイは 1-84 PTH のみでなく、7-84 PTH にも交差反応性を示す。一方、第 3 世代 PTH アッセイはより特異的に 1-84 PTH を測定することが可能である。
- 現状では第 2 世代 intact PTH アッセイが広く使われているが、メーカーにより測定結果が異なるため、結果の解釈には注意が必要である。
- 最近、放射性同位体を用いない、全自動測定装置による第 3 世代 PTH アッセイが開発された。今後、第 3 世代 PTH アッセイに関するデータ蓄積、エビデンス創出が期待される。

はじめに

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) は、副甲状腺の主細胞でおもに合成され、生体のミネラル代謝調節において中心的な役割を担っている。CKD 患者では、腎機能低下とともにリン蓄積や活性型ビタミン D 低下、低カルシウム血症などを生じるため、これらを代償する作用のある PTH が分泌され、二次性副甲状腺機能亢進症に至る¹⁾。

このように二次性副甲状腺機能亢進症には、生体の恒常性を維持するための反応として発症する側面があるが、透析導入後、PTH 分泌がより高度となると、高回転型骨病変や

骨折リスク上昇の原因となるだけでなく、ミネラル代謝異常を介して血管石灰化や生命予後に重大な影響を及ぼすことが示されている²⁾。このため透析患者の PTH 値を正確に評価することは、二次性副甲状腺機能亢進症の管理を適切に行い、予後の改善をはかるうえで非常に重要なテーマといえる^{3), 4)}。本稿では、透析患者における PTH 測定法について、その歴史的変遷を含め概説し、今後の課題について考察を加える。

I. PTH の合成・代謝

副甲状腺における PTH の合成は、第 11 染色体短腕 (11p15) に位置する PTH 遺伝子の

翻訳に始まる。翻訳された PTH mRNA は、スプライシングを受けて 115 個のアミノ酸からなる pre-pro-PTH となる。pre-pro-PTH は、エンドヌクレアーゼにより 25 個のアミノ酸が切断され pre-PTH となり、さらに 6 個のアミノ酸が切断されることにより、84 個のアミノ酸からなる成熟型 PTH (1-84 PTH) となる。このような PTH 合成は、副甲状腺主細胞のみならず、好酸性細胞でも行われていることが最近報告されているが、その生理的意義は明らかではない⁵⁾。

血中に分泌された PTH は、肝臓、腎臓などの末梢組織で代謝、断片化され失活する⁶⁾。断片化され、血中を循環するフラグメントはさまざまな大きさのものが存在する。PTH フラグメントに関する研究は、これまで D'Amour のグループを中心に精力的に行われてきたが⁷⁾、最近、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF MS) を用いた検討により、その詳細が明らかとなった (図 2-6-1)⁸⁾。これらのフラグメントのうち、7-84 PTH は細胞外カルシウム濃度の上昇に反応して副甲状腺細胞から直接分泌されることが知られており、副甲

状腺における 1-84 PTH 分泌量の微調節に関与していると考えられている⁹⁾。また 7-84 PTH は、1-84 PTH の作用に拮抗し、透析患者における骨の PTH 抵抗性の一因となることが知られている¹⁰⁾。

II. PTH 測定の意義

透析患者において PTH 値は、骨形態計測から得られる骨回転指標と相関し、骨病変の病型予測にも一定の有用性があることが報告されている¹¹⁾。透析患者では、さまざまな要因により骨が PTH 抵抗性になることが示されており、骨生検での検討を行った研究では、透析患者の骨代謝回転を健常人レベルに維持するためには、健常人の 2~3 倍の PTH が必要であることが報告されている¹¹⁾。このような研究成果に基づき、2003 年に米国で発表された K/DOQI ガイドラインでは、intact PTH 150~300 pg/mL という管理目標が提唱された¹²⁾。

しかしその後、複数の観察研究により、二次性副甲状腺機能亢進症は骨病変の原因となるだけでなく、血管石灰化を介して生命予後

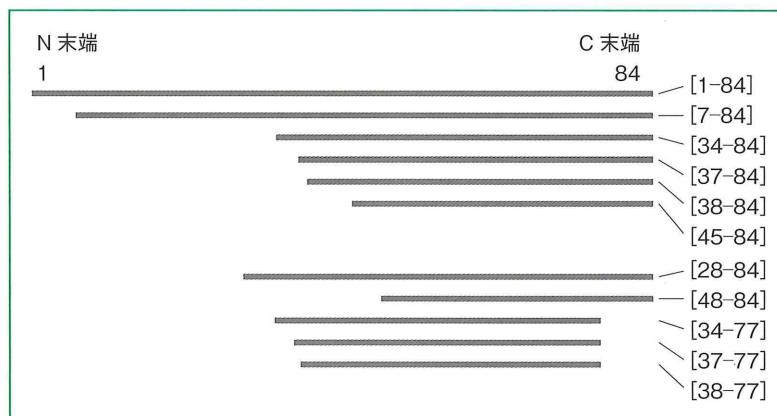


図 2-6-1 血中に存在するさまざまな PTH フラグメント

ヒトの血中には、完全体である PTH 1-84 のほか、断片化され活性を

失ったフラグメントも数多く存在する

(Lopez MF, et al : Clin Chem 2010 ; 56 : 281-290⁸⁾ より一部改変して掲載)

に深く関わっていることが明らかとなった²⁾。これらの報告を受けて、KDIGO の主導により CKD-MBD という全身性疾患としての概念が創出された¹³⁾。一方、K/DOQI ガイドラインで推奨された範囲に PTH 管理を行っても、必ずしも健常人レベルの骨代謝回転が得られないという研究結果も報告された¹⁴⁾。

このようなパラダイムシフトが起きるなか、2006 年に発表された日本透析医学会のガイドラインでは生命予後の観点から管理目標が検討され、統計調査データの解析の結果、intact PTH 60～180 pg/mL という管理目標が設定された¹⁵⁾。その後に発表された KDIGO ガイドラインでも、生命予後の観点から、正常上限の 2～9 倍という管理目標が設定されている¹⁶⁾。2012 年には日本透析医学会のガイドラインが改訂され、統計調査データの再解析の結果、intact PTH 60～240 pg/mL という管理目標が設定されている(表 2-6-1)¹⁷⁾。このように現在は、PTH 値の管理は骨代謝への影響のみではなく、生命予後の影響をより重視して行なうことが推奨されている。

III. PTH 測定法の変遷

1. 第 1 世代 PTH アッセイの登場

血中を循環する PTH 分子には、完全体である 1-84 PTH 以外に、断片化され活性を失ったフラグメントも数多く存在する。この

ため、1959 年に PTH アッセイが登場して以降、1-84 PTH をより特異的に測定するための工夫がなされてきた。

最初に開発された PTH アッセイは、C 端フラグメントの 53-84 PTH に対する抗体を用いた C-PTH アッセイや、中間部領域の 44-68 PTH に対する抗体を用いた Mid-PTH アッセイ、あるいは高感度 PTH (hypersensitive PTH ; HS-PTH) アッセイなどであり、これらは現在、第 1 世代 PTH アッセイと総称されている¹⁸⁾。いずれも放射免疫測定法 (radioimmunoassay ; RIA) により、1 抗体で PTH 分子の一部を認識するため、血中に存在するさまざまなフラグメントを測定し、PTH 値を過大評価するという問題があった。また副甲状腺機能低下症に対する感度不足も指摘されていた。

2. 第 2 世代 intact PTH アッセイの登場

このような第 1 世代 PTH アッセイの問題点を克服するため、1987 年 Nichols 社により第 2 世代 PTH アッセイ、いわゆる intact PTH アッセイが開発された¹⁹⁾。本アッセイは、PTH 分子の C 端 39-84 アミノ酸を認識する一次抗体と N 端付近の 15-20 アミノ酸を認識する二次抗体を用いてサンドウイッチ法により測定する。このような原理で PTH 分子を認識することにより、従来のアッセイでは認識されていた PTH フラグメントを認

表 2-6-1 各ガイドラインにおける PTH 管理目標

発表年度	ガイドライン名 (略称)	PTH 管理目標
2006 年	日本透析医学会ガイドライン ¹⁵⁾	intact PTH 60～180 pg/mL (whole PTH の測定値は 1.7 を掛けることにより intact PTH の値に換算する)
2009 年	KDIGO ガイドライン ¹⁶⁾	正常上限の 2～9 倍
2012 年	日本透析医学会ガイドライン (改訂版) ¹⁷⁾	intact PTH 60～240 pg/mL whole PTH 35～150 pg/mL

識しないと考えられ、生理活性を有する 1-84 PTH のみを測定すると考えられていた。

このアッセイの登場後、透析患者における PTH に関する研究は大きく進展したが、最初に開発された Nichols 社の Allegro intact PTH アッセイは免疫放射定量法 (immunoradiometric assay; IRMA) による測定系であり、汎用性の点で問題があった。その後、複数のメーカーからさまざまな intact PTH アッセイが発売され、放射性同位体を用いないアッセイや全自动測定装置の登場により、intact PTH アッセイはさらに広く透析患者の診療の場で普及した²⁰⁾。

その一方、これらのアッセイはメーカーにより PTH を認識する部位が異なり、測定結果も異なるため、臨床現場では大きな問題となった。表 2-6-2 にわが国で現在市販されている intact PTH アッセイを示す。各アッ

セイの測定結果を比較した研究結果²⁰⁾より、わが国では Allegro intact PTH アッセイと比較的良好な一致性を示す Roche Diagnostics 社のエクルーシス PTH アッセイが主流となっている。

3. 米国での事例

このようにさまざまな intact PTH アッセイが登場する状況のなか、米国で由々しき事態が起こった。米国では 1992 年に Nichols 社が化学発光免疫測定法 (chemiluminescence immunoassay; CLIA) による Advantage intact PTH アッセイを開発し、従来の Allegro intact PTH アッセイと比較し測定が簡便であり、ほぼ同等の結果が出ることから、米国の代表的な検査会社がすべて本アッセイに移行した。しかしその後、1999 年から 2005 年にかけて、Advantage intact PTH

表 2-6-2 わが国で市販されている第 2 世代 intact PTH アッセイ

試薬名	メーカー	測定原理	標識	認識部位		正常範囲 (pg/mL)
				固相抗体	標識抗体	
エクルーシス試薬 PTH	ロシュ・ダイアグノスティックス	ECLIA	ルテニウム	26-32	37-42	10~65
E テスト「TOSOH」II (インタクト PTH)	東ソー	EIA	アルカリフォスファターゼ	非公開	非公開	8.7~79.6
アキテクト・PTH	アボットジャパン	CLIA	アクリジニウム	非公開	非公開	15.0~68.3
アクセスインタクト PTH	ベックマン・コールター	CLEIA	アルカリフォスファターゼ	非公開	非公開	12~88
スフィアライト インタクト PTH	和光純薬工業	CLIA	ペルオキシダーゼ	非公開	非公開	13~53
シーメンス・イムライズ インタクト PTH III	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス	CLEIA	アルカリフォスファターゼ	44-84	1-34	11~67
ケミルミ iPTH	シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス	CLIA	アクリジニウムエステル	39-84	1-34	14~72
ビトロス iPTH	オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス	CLEIA	ペルオキシダーゼ	39-84	1-34	7.5~53.5

EIA：酵素免疫測定法、CLIA：化学発光免疫測定法、CLEIA：化学発光酵素免疫測定法、ECLIA：電気化学発光免疫測定法

アッセイの測定結果が Allegro intact PTH アッセイの 1.2~1.5 倍となる事態が起こった。この結果、米国内での副甲状腺摘出術の症例数や活性型ビタミン D 製剤の販売量が大幅に増えるという大変な問題が生じた²¹⁾。

このような経験を踏まえ、2009 年に発表された KDIGO ガイドラインでは、透析患者の PTH 値が一様に低下あるいは上昇した場合は、治療内容を変更する前に、PTH アッセイの変更がなかったか確認するよう記載されている¹⁶⁾。

4. 7-84 PTH との交差反応の問題

第 2 世代 intact PTH アッセイは、二つの抗体を用いてサンドウイッヂ法により PTH 分子を認識するため、開発当初は生理活性を有する 1-84 PTH のみを測定していると考えられていた¹⁸⁾。しかし 1996 年 D'Amour のグループにより、intact PTH アッセイは N 端に対する標識抗体の認識部位が N 末端のアミノ酸までを含んでいないために、1-84 PTH のみではなく 7-84 PTH も測定しているこ

とが明らかとなった（図 2-6-2）²²⁾。しかも透析患者では、腎臓における 7-84 PTH の代謝が低下するために、その血中濃度が上昇することも同時に示された²²⁾。

さらに 2000 年には Slatopolsky らにより、7-84 PTH はフラグメントとして血中を循環しているだけでなく、1-84 PTH の作用に拮抗する作用を有することも示された¹⁰⁾。この 7-84 PTH による 1-84 PTH 拮抗作用は、PTH 1 型受容体 (PTH/PTHrP type 1 receptor; PTH1R) ではなく C 端 PTH 受容体を介すると考えられている²³⁾。これらの知見より、当時主流であった intact PTH アッセイには大きな問題があることが明らかとなり、より特異的に 1-84 PTH を認識するアッセイの開発が望まれることとなった。

5. 第 3 世代 PTH アッセイの登場

第 2 世代 intact PTH アッセイで明らかになったこのような問題点を解決すべく、1999 年に Scantibodies 社により最初の第 3 世代 PTH アッセイである whole PTH アッセイが

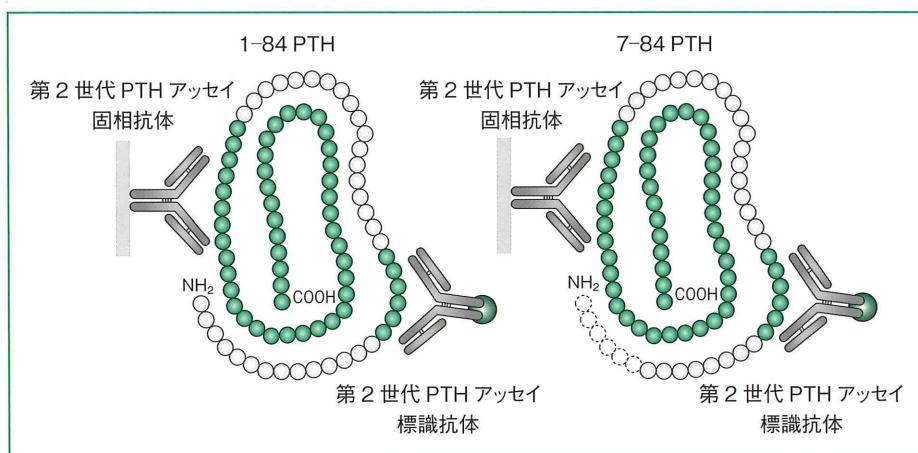


図 2-6-2 第 2 世代 intact PTH アッセイ

第 2 世代 intact PTH アッセイは当初、生理活性を有する 1-84 PTH のみを測定していると考えられていたが、N 端に対する標識抗体の認識部位が N 末端のアミノ酸までを含んでいないため、7-84 PTH にも交差反応を示すことが明らかとなった

〔Komaba H, et al : Bone 2009 ; 44 : 666-670³⁾ より一部改変して掲載〕

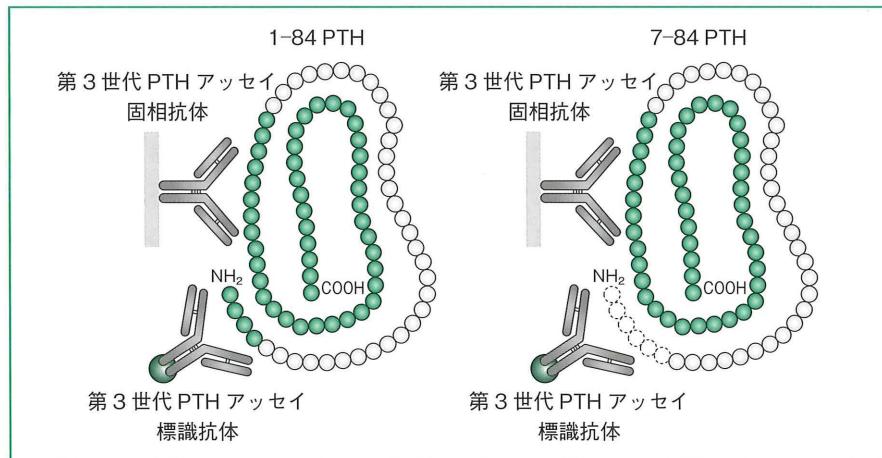


図 2-6-3 第3世代 whole PTH アッセイ

第3世代 whole PTH アッセイは、標識抗体が N 末端のアミノ酸を含む領域を認識することにより、7-84 PTH との交差反応は示さず 1-84 PTH をより特異的に測定することができる。

[Komaba H, et al : Bone 2009 ; 44 : 666-670³⁾ より一部改変して掲載]

開発され²⁴⁾、次いで 2001 年に Nichols 社より Bio-Intact PTH が開発された。これらのアッセイは、標識抗体が N 末端のアミノ酸を含む領域を認識することにより、7-84 PTH との交差反応は示さず 1-84 PTH をより特異的に測定できることが示されている（図 2-6-3）。

第3世代 PTH アッセイの登場後、複数のグループにより、この新しい PTH アッセイが従来の intact PTH アッセイと比較して、骨代謝マーカー、骨病変の予測マーカーとしてより有用かどうかが検討された。Malluche のグループは、透析患者における PTH 値と骨代謝回転との相関を解析し、第2世代 PTH アッセイによる測定値より第3世代 PTH アッセイによる測定値のほうが骨代謝回転との相関が良好であったが、それ以上に、両者の測定値より計算される 1-84 PTH/7-84 PTH の比率がより強く骨代謝回転と相関したという研究成果を 2001 年に報告した²⁵⁾。この結果は、7-84 PTH が 1-84 PTH の作用に拮抗するという基礎研究データ¹⁰⁾ に合致するも

のであり、当時、多くの注目を集めた。しかしその後、ほかのグループによる検討では、このような結果は再現されず²⁶⁾、透析患者の骨代謝の評価に 1-84 PTH/7-84 PTH 比が普及することはなかった。

一方、生命予後との関連性に関しては、CHOICE 研究の保存血清を再利用した検討が報告されている²⁷⁾。保存血清が利用可能な 515 名の透析導入患者を対象に、第2世代 intact PTH アッセイ、第3世代 whole PTH アッセイで PTH 値を測定し、生命予後との関連を再解析した結果、第2世代 PTH アッセイによる測定値では有意な関連性は示されなかったが、第3世代 PTH アッセイによる測定値では死亡リスクと有意な関連性が示されている。

6. 現在の PTH アッセイの使用状況と問題点

このように、限定的には第3世代 PTH アッセイの有用性が示されるものの、第2世代 PTH アッセイに対する優位性に関するエビ

デンスは乏しく、さらに Bio-Intact PTH アッセイが供給中止となり、唯一使用可能であった whole PTH アッセイは、放射性同位体を使用し、全自動化されておらず、汎用性の点で問題があった。

このため、第2世代 PTH アッセイから第3世代 PTH アッセイへの移行はなかなか進まず、2006年に発表された日本透析医学会のガイドラインでは、PTH 値の測定は通常、第2世代 PTH アッセイを使用することとされ、第3世代 PTH アッセイを用いる場合は、測定値に 1.7 を掛けることにより第2世代 PTH アッセイの測定値に換算して解釈することとされた¹⁵⁾。しかしながら、換算式で用いられる比率は症例によりばらつきがあり、また治療によって変化することも報告されており²⁸⁾、第3世代 PTH アッセイの特徴が十分には活かされない状況となっている。2009年末に集計された日本透析医学会のデータでも、わが国における PTH アッセイ使用状況は、第2世代 intact PTH アッセイ 89%、第3世代 whole PTH アッセイ 10%との報告であり²⁹⁾、第3世代アッセイによるエビデンス集積が期待しにくい状況が続いている。

7. 新たな第3世代 PTH アッセイの登場

このように第3世代 PTH アッセイへの移行がなかなか進まない状況であるが、2012年に Roche Diagnostics 社により新たな第3世代 PTH アッセイが開発された。本アッセイは放射性同位体を用いない電気化学発光免疫測定法 (electrochemiluminescence immunoassay; ECLIA) であり、whole PTH アッセイの測定値とほぼ同等の測定値となることが示されている³⁰⁾。またわが国で現在、使用頻度の高いエクルーシス PTH アッセイと同じ全自動測定装置を用いることから、今後普及していく可能性が予測される。本アッセイ

の登場により、1-84 PTH 測定がより簡便となり、第3世代アッセイのエビデンス集積につながることが期待される。

IV. PTH 測定に影響を及ぼす因子

PTH 値の測定結果には、使用するアッセイの種類だけでなく、ほかの条件も影響を及ぼすため注意が必要である。採血後、検体が常温でしばらく置かれる場合、4 時間以内であれば、測定結果に大きな影響は出ないが、6 時間を超えると、とくに血清検体の場合に PTH 分子が分解され徐々に測定値が低下する^{31), 32)}。ただし、血清検体の場合でも 4°C で保存すれば、72 時間まで結果に大きな影響は出ないと報告されている。一方、検体を凍結保存する場合は、血漿検体よりも血清検体の方が分解による PTH 値の低下が小さい³¹⁾。アッセイの種類によっては、血漿検体を用いる場合、チューブの密閉が不十分だと測定結果に誤差が生ずることも知られている³²⁾。

このように保存状態、保存期間により、血清検体、血漿検体のどちらが優れるかは異なるが、血清検体では PTH 値と同時にカルシウム値を測定することが可能であるため、一般に血清検体が用いられる場合が多い。

V. PTH 逆転現象と新規 N-PTH 分子

第3世代 PTH アッセイは、7-84 PTH を認識しないため、通常は第2世代 intact PTH アッセイによる測定値よりも低い値をとる²³⁾。しかし非常に特殊な症例では、この関係が逆転し、第3世代 PTH アッセイによる測定値が intact PTH アッセイによる測定値より高くなることが報告されている。

このような逆転現象は、重度の原発性副甲

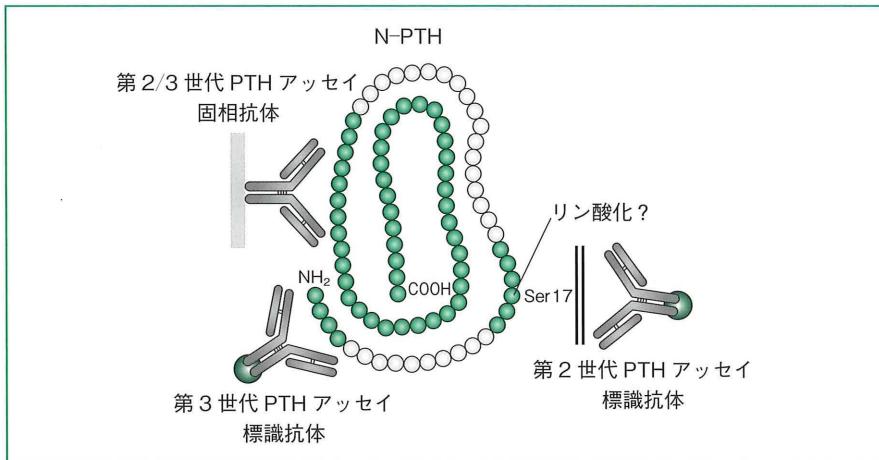


図2-6-4 想定されるN-PTHの分子構造

N-PTHは84アミノ酸から成る完全体でN端を有するため、第3世代PTHアッセイでは認識されるが、15-20アミノ酸が何らかの修飾を受けるため、第2世代intact PTHアッセイでは認識されないと考えられている。その詳細な構造は明らかではないが、17番目のセリンがリン酸化されている可能性が指摘されている。

〔Komaba H, et al: Bone 2009; 44: 666-670³⁾より一部改変して掲載〕

状腺腺腫³³⁾や副甲状腺癌³⁴⁾、結節性過形成を呈する二次性副甲状腺機能亢進症^{35)~38)}で報告されており、N-PTHと呼ばれる新たなPTH分子の存在が明らかとなっている。この分子は84アミノ酸から成る完全体でN端を有するため、第3世代PTHアッセイでは認識されるが、15-20アミノ酸がなんらかの修飾を受けるため、多くの第2世代intact PTHアッセイでは認識されないと考えられている。その詳細な構造は明らかではないが、17番目のセリンがリン酸化されている可能性が指摘されている(図2-6-4)³³⁾。なお、わが国で使用頻度の高いエクルーシスPTHアッセイは、おそらく26-32アミノ酸を認識するためにN-PTHを測定することが可能であることが知られている³⁹⁾。

N-PTHの生理的意義は明らかでないが、透析患者の報告では骨代謝回転の著しい上昇が報告されており³⁶⁾、生理活性を有する可能性が高い。またシナカルセト塩酸塩治療により逆転現象が正常化するという報告からは、

1-84 PTHと同様にカルシウム受容体刺激により分泌が抑制される可能性が考えられる³⁸⁾。N-PTH分子は健常人にもわずかながら存在することが示されているが³⁹⁾、逆転現象に至るほどのN-PTH過剰分泌となる症例は、副甲状腺癌や重篤な副甲状腺機能亢進症に限定されるため、活動性の高い副甲状腺細胞から分泌される可能性が推測される。

このようにN-PTHに関してはまだ明らかでない点が多いが、限られた情報からは非常に重要な分子である可能性が考えられる。この分子に関するさらなる研究が必要である。

おわりに

透析患者におけるPTH測定法について、その歴史的変遷に焦点をあてて概説した。二次性副甲状腺機能亢進症は透析患者においてもっとも深刻な合併症の一つであり、PTH値の正確な測定は、生命予後の改善をはかるうえで非常に重要なテーマである。今後、よ

り正確で実用的なPTH測定法が普及し、新しい測定系によるエビデンスが蓄積されるとともに、PTH分子に関する研究がさらに進展することに期待したい。

文献

- 1) Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M : Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 797–809
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2208–2218
- 3) Komaba H, Goto S, Fukagawa M : Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone* 2009 ; 44 : 666–670
- 4) Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP : Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 93–100
- 5) Ritter CS, Haughey BH, Miller B, et al : Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E1499–E1505
- 6) Segre GV, D'Amour P, Hultman A, et al : Effects of hepatectomy, nephrectomy, and nephrectomy/uremia on the metabolism of parathyroid hormone in the rat. *J Clin Invest* 1981 ; 67 : 439–448
- 7) D'Amour P : Circulating PTH molecular forms : what we know and what we don't. *Kidney Int* 2006 ; 70 (Suppl 102) : S29–S33
- 8) Lopez MF, Rezai T, Sarracino DA, et al : Selected reaction monitoring–mass spectrometric immunoassay responsive to parathyroid hormone and related variants. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 281–290
- 9) Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al : Direct in vitro evidence of extracellular Ca²⁺–induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone (1–84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 5774–5778
- 10) Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al : A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 753–761
- 11) Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, et al : Relationship between intact 1–84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 836–844
- 12) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : S1–S121
- 13) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945–1953
- 14) Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al : K/DOQI–recommended intact PTH levels do not prevent low–turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 771–777
- 15) 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治療ガイドライン. 日透会誌 2006 ; 39 : 1435–1455
- 16) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 76 (Suppl 113) : S1–S130
- 17) 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. 日透会誌 2012 ; 45 : 301–356
- 18) Berson SA, Yalow RS : Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *Clin Endocrinol Metab* 1968 ; 28 : 1037–1047
- 19) Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, et al : Highly sensitive two–site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 1364–1367
- 20) Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al : Inter–method variability in PTH measurement : Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 345–350
- 21) Cantor T : Parathyroid hormone assay drift : an unappreciated problem in dialysis patient management. *Semin Dial* 2005 ; 18 : 359–364
- 22) Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al : Accumulation of a non–(1–84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure : Importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol*

- Metab 1996; 81: 3923-3929
- 23) Divieti P, Inomata N, Chapin K, et al: Receptors for the carboxyl-terminal region of PTH (1-84) are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology* 2001; 142: 916-925
- 24) John MR, Goodman WG, Gao P, et al: A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-4290
- 25) Monier-Faugere MC, Geng ZP, Mawad H, et al: Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84) large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460-1468
- 26) Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD, et al: Similar predictive value of bone turnover using first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 63: 1801-1808
- 27) Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, et al: Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1650-1658
- 28) Kazama JJ, Omori K, Higuchi N, et al: Intact PTH assay overestimates true 1-84 PTH levels after maxacalcitol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 892-897
- 29) 中井 滋, 井関邦敏, 伊丹儀友, 他: わが国の慢性透析療法の現況 (2009年12月31日現在). 透析会誌 2011; 44: 1-36
- 30) Tanaka H, Komaba H, Koizumi M, et al: Novel electrochemiluminescence immunoassay exclusively for full-length parathyroid hormone during treatment with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2011; 15(Suppl 1): 56-61
- 31) Cavalier E, Delanaye P, Carlisi A, et al: Stability of intact parathyroid hormone in samples from hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 370-372
- 32) Joly D, Drueke TB, Alberti C, et al: Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a crosssectional study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 987-995
- 33) D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al: Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH (1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem* 2003; 49: 2037-2044
- 34) Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, et al: An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH (1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007; 53: 1470-1476
- 35) Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, et al: Normalization of reversed bio-intact-PTH (1-84)/intact-PTH ratio after parathyroidectomy in a patient with severe secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005; 64: 69-72
- 36) Arakawa T, D'Amour P, Rousseau L, et al: Overproduction and secretion of a novel amino-terminal form of parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 525-531
- 37) Komaba H, Takeda Y, Abe T, et al: Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism with normalization of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1760-1762
- 38) Komaba H, Shin J, Fukagawa M: Restoration of reversed whole PTH/intact PTH ratio and reduction in parathyroid gland vascularity during cinacalcet therapy for severe hyperparathyroidism in a uraemic patient. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 638-641
- 39) D'Amour P, Brossard JH, Räkel A, et al: Evidence that the amino-terminal composition of non-(1-84) parathyroid hormone fragments starts before position 19. *Clin Chem* 2005; 51: 169-176

(駒場大峰)

b 副甲状腺の画像診断

POINT

- 副甲状腺の画像診断の第一選択は、簡便・安価・非侵襲性であり、多くの情報を得ることができる超音波検査である。
- 副甲状腺の推定体積と数を評価することで、副甲状腺インターベンションの適応や手技を決定する目安の一つとなる。
- 副甲状腺内の血流評価は副甲状腺の機能評価を可能とし、治療効果の判定にも有用である。
- 頸部以外に存在する異所性腺は超音波検査の死角では描出困難であるため、MIBI シンチグラフィーを含む他画像検査にて評価を行う。

はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の診断・治療上で画像検査の役割としては、腫大副甲状腺腫 (PTG) の局在診断と副甲状腺機能の画像上把握があげられる。2012年の日本透析医学会 CKD-MBD 診療ガイドライン (JSDT 2012)¹⁾ の中でも、副甲状腺インターベンションの項目 (第4章) に画像診断の意義と役割を「画像診断で判別できるサイズによる組織の推定とそれによる活性型ビタミン D 製剤 (VDRA) 治療抵抗性の有無」に関して記述されている。

I. 超音波検査 (US) の意義

副甲状腺の画像診断の第一選択肢は US である。これは、簡便・安価・非侵襲性であり、空間的認識にも優れているからである。

1. US による局在診断

内科的治療に抵抗性を示す患者への対策として副甲状腺摘出術 (PTx) と副甲状腺エタ

ノール注入療法 (PEIT) で対処しなければならない。これらの治療には副甲状腺の局在診断が欠かせない。PEITにおいては治療対象となる PTG の把握から治療が始まる。

副甲状腺は第三咽頭囊由来の下副甲状腺 (外上皮小体)、および第四咽頭囊由来の上副甲状腺 (内上皮小体) に分けられる。通常副甲状腺は甲状腺の背側に位置し、上副甲状腺はほとんどが甲状軟骨と輪状軟骨の境界付近の高さで、甲状腺側葉上 1/3 付近に存在する。下副甲状腺は甲状腺下極付近に存在することが多いが、発生をともにする胸腺とともに下降するため頸動脈鞘、胸腺、前縦隔などいろいろな場所に存在する可能性があり約 10% が前縦隔内にみられる。これらの異所性副甲状腺以外には、食道の背側、鎖骨近傍が死角になるが、その他は US で把握が可能である (図 2-6-5)。

2. US による機能の把握

内科的治療限界の把握と治療法選択には副甲状腺のサイズが大きく関わる。SHPT を有する透析患者では、長期に副甲状腺ホルモン (PTH) 過分泌が続くと、副甲状腺はびまん

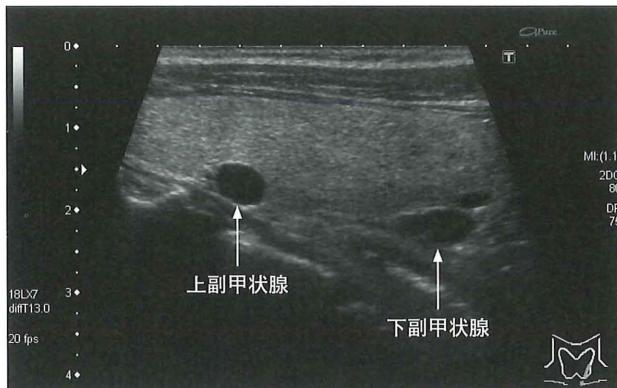


図 2-6-5 副甲状腺の位置

上副甲状腺：甲状腺側葉上 1/3 付近に存在することが多い。

下副甲状腺：甲状腺側葉下極付近に存在することが多い。

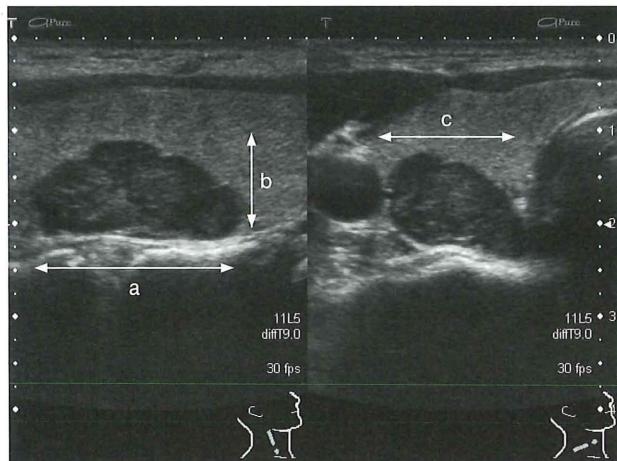


図 2-6-6 副甲状腺の計測方法

a：長径，b：厚み，c：短径

近似式 [体積算出 = 長径(a) × 厚み(b) × 短径(c) × $\pi/6$]

性過形成から結節性過形成へと進行する。結節性過形成の存在は副甲状腺のサイズによって推定され、推定体積 500 mm³ 以上または長径 1 cm 以上の腫大腺では結節性過形成の可能性が高い²⁾。結節性過形成は増殖能が高く、vitamin D receptor (VDR), calcium sensing receptor (CaSR) の発現が低下しており上記の大きさ以上の腫大腺を有する症例では VDRA を中心とする内科的治療に抵抗性を示す。

US で指摘した PTG の大きさは 3 方向で計測し (図 2-6-6)，近似式 (体積算出 = 長径 × 短径 × 厚み × $\pi/6$) を利用し体積を算出することができる。副甲状腺の重さと US によるサイズが比例し PTG の質よりもサイズがホルモン分泌量と比例することも報告され

ている (図 2-6-7)³⁾。また、腺数 1 腺の場合に PEIT が有効であることも報告されており手技の選択にも必要となる⁴⁾。

血流評価も US で可能な PTG の機能評価である。病理学的に結節性過形成であり、分泌機能が高ければ内部の血流量が多くなる。ドプラで血流分布を評価することにより PTG のホルモン分泌量が把握できる。また、PEIT 前後の血流状態の評価がよく機能を反映する (図 2-6-6)。血流を目安に PEIT を施行することで、PTG 内へのエタノール注入量と反回神經麻痺を減らす工夫がなされている。また体積を算出することで、PEIT 時の必要アルコール注入量を求めることができる⁵⁾ (図 2-6-8)。

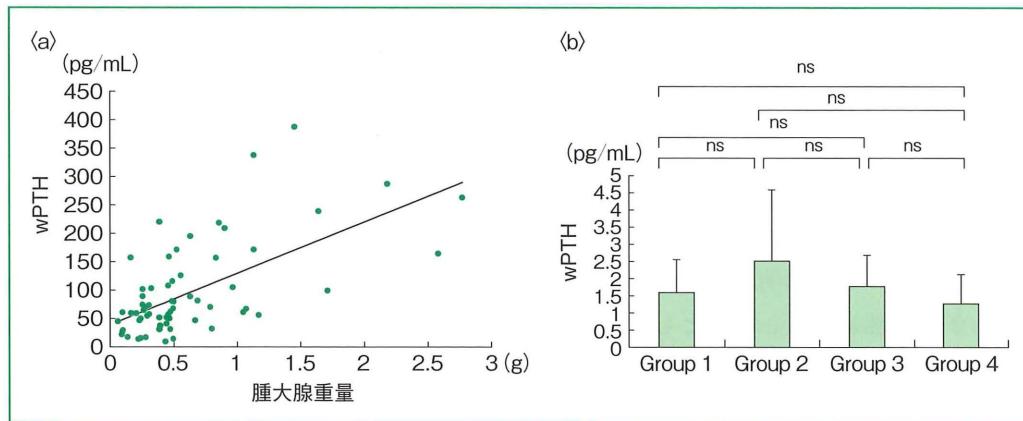


図 2-6-7 脳大副甲状腺重量と wPTH 分泌量

a : 脳大副甲状腺重量と分泌される wPTH 量

b : 単位重量当たりの wPTH 分泌量

Group 1 : びまん性 < 0.5 g (N=8), Group 2 : 結節性過形成 < 0.5 g (N=33), Group 3 : 結節性過形成 0.5~1 g (N=12), Group 4 : 結節性過形成 > 1 g (N=11)

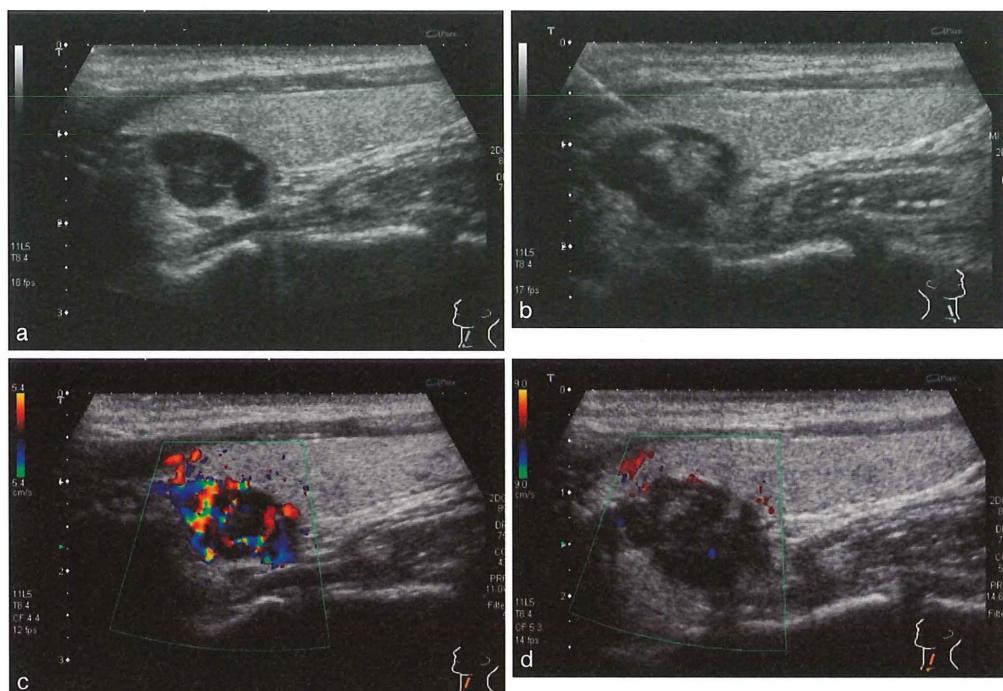
[Kakuta T, et al : Ther Apher Dial 2008 ; 12 : 385-390³⁾ より改変]

図 2-6-8 PEIT の実際

a : PEIT 前 (B モード), b : エタノール注入時 (B モード), c : PEIT 前 (ド プラモード), d : PEIT 後 (ド プラモード)

超音波は、形態的なもののみならず血流を指標に機能をはかることができる。

II. 副甲状腺超音波検査の実際

1. 超音波診断装置

プローブはリニア型、周波数が7.5 MHz以上のものを使用する。現在は10 MHz以上の周波数を使用し、より鮮明な画像を得ることができるが、深部は減衰し腫瘍として捉えづらくなるので周波数を下げるなどの注意が必要である（図2-6-9）。また鎖骨上窩に落ち込むように存在するPTGには、コンベックス型プローブを併用することも必要である。現在はドプラ機能が搭載されている装置が多く、腫瘍の血流評価を行うことが可能である。

2. 副甲状腺超音波検査の手順

患者に仰臥位になってもらい、肩の部分にタオルなどを入れ、首を十分伸展させる。患者の頸部にゼリーを塗布し、横断走査および縦断走査でスキャンする。この際、フォーカスは副甲状腺が存在する甲状腺背側位に合わせ、腫瘍が深部に存在する場合には適時腫瘍の下縁の位置辺りにフォーカスを動かすことが重要である。

3. 副甲状腺超音波所見の評価

1) Bモード所見

正常の副甲状腺のサイズは5×3×1 mm

（重量30～40 mg）程度であり、甲状腺との間に音響的なコントラストが形成されないため正常副甲状腺は描出が難しい。腫大した副甲状腺は甲状腺背側位に低エコー腫瘍として描出される。しかし甲状腺内に迷入するようには存在する場合もあるので甲状腺腫瘍との鑑別が必要である。この場合、甲状腺との境に高輝度エコー（甲状腺の被膜に相当）が描出されれば副甲状腺の可能性が高い。

腫瘍の形状は扁平状～橢円形とさまざまであり、結節状を呈することもある。扁平状で気管に接して存在する場合には見落としやすいので注意が必要である。時にリンパ節との鑑別が困難な場合があり、内部にリンパ節門を反映している線状高エコーの有無を確認することが重要である。サイズが大きくなると線維成分の増加を反映して、内部エコーレベルが上昇する場合があり、出血は囊胞変性をきたすこともある。一般に副甲状腺は4腺存在することが多いが、5腺以上存在する場合が10%近く存在する⁶⁾。4腺描出できたとしても5腺目の存在を意識し、丁寧なスキャンを心がけることが重要である。

2) ドプラ所見

血流評価として3パターン（①腫瘍に血流シグナルなし、②腫瘍辺縁に血流シグナルあり、③腫瘍辺縁および内部に血流シグナルあり）に分類する（図2-6-10）と、病

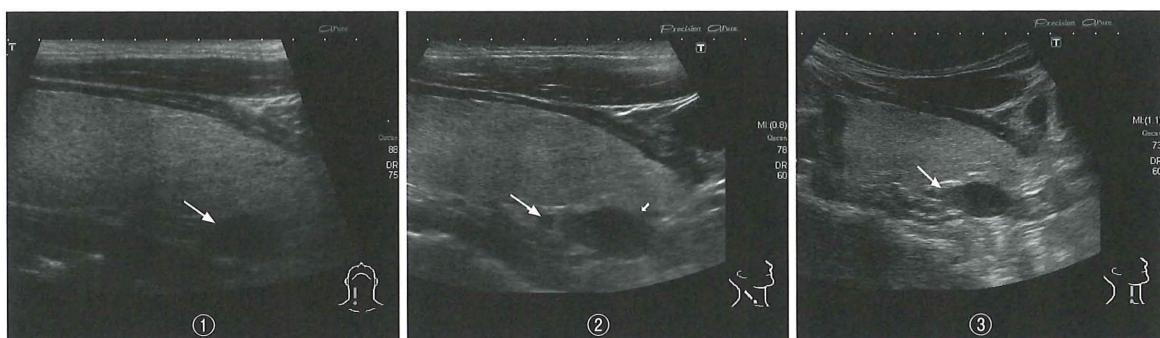


図2-6-9 プローブ周波数の違いによる副甲状腺の超音波画像
① 14 MHz リニア型、② 8.0 MHz リニア型、③ 7.0 MHz コンベックス型

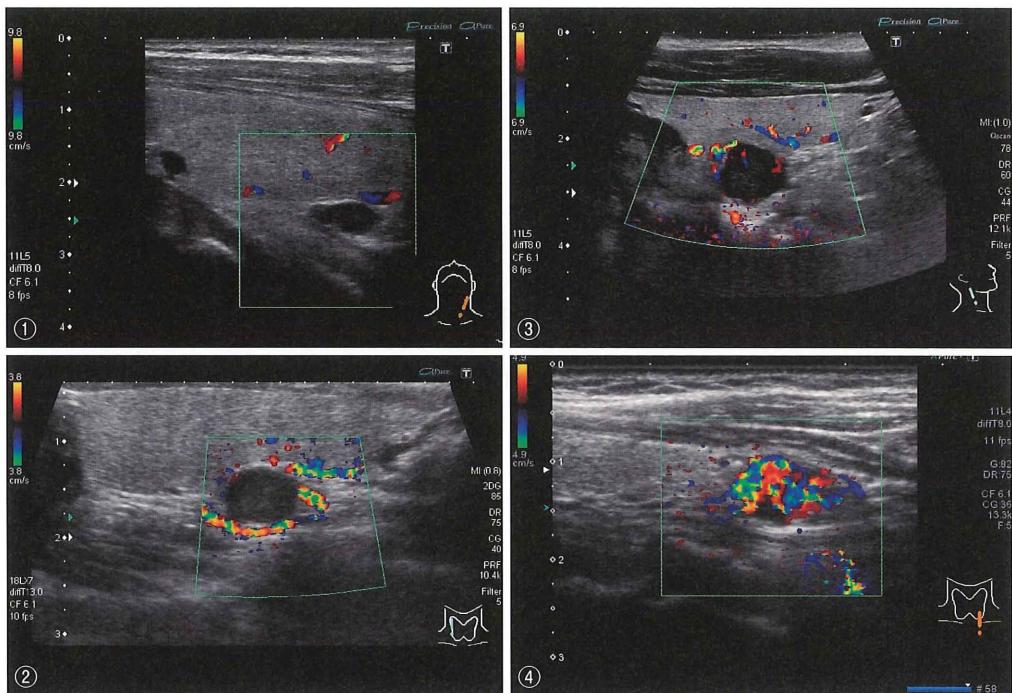
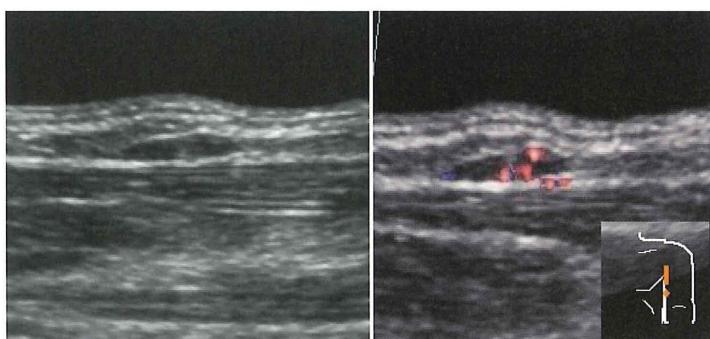


図 2-6-10 ドプラによる血流評価

- ①腫瘍に血流シグナルなし、②腫瘍辺縁に血流シグナルあり、③腫瘍辺縁内部に血流シグナルあり、④腫瘍辺縁内部に豊富な血流シグナルあり
 ③、④のように内部に血流シグナルを認める腫瘍は病理組織学的に結節性過形成といわれるもの可能性がある。

図 2-6-11 左上腕に移植した副甲状腺
 サイズ：6×1 mm 大、腫瘍内に血流シグナルあり。

理組織像のびまん性過形成は②のパターンが多く、結節性過形成が③のパターンが多いと報告されている⁷⁾。血流評価を行う際には、深部に存在する腫瘍はドプラの検出感度が低下するため高周波プローブでは過少評価となってしまうので注意が必要である。また超音

波装置のメーカーによっても感度は異なるので、絶対的評価は困難であり、診断の一助として評価を行う。最近では、contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) を用いてより小さい副甲状腺の確定診断や術前評価に有用との報告もある⁸⁾。

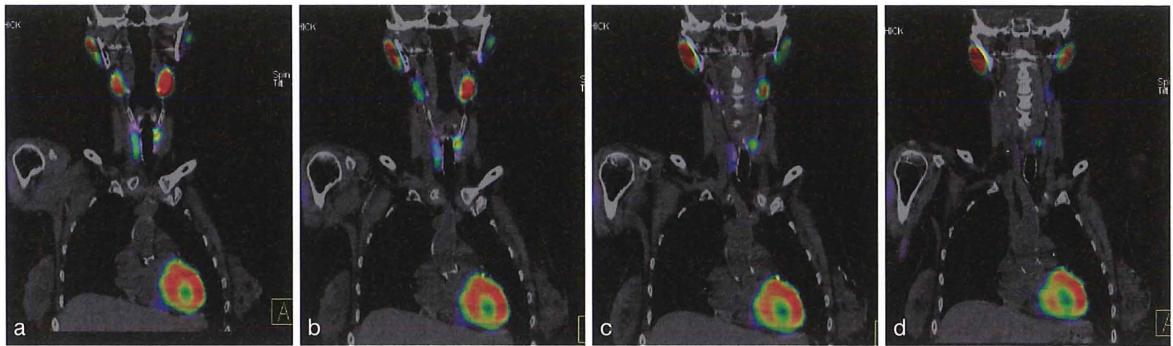


図 2-6-12 位相を変えた SPECT による副甲状腺の表示による PTG

PTx の術式が副甲状腺全摘 + 前腕筋肉内移植の場合、SHPT の再発を認めることがある。US にて前腕の移植部の検査を行うと、移植した副甲状腺の腫大と血流シグナルの増加がみられる（図 2-6-11）。

III. その他の画像診断

生化学データが高いにもかかわらず相当する腫大副甲状腺が US で見つからない場合や、異所性副甲状腺の検索に他の画像診断を必要とする。

1. computed tomography (CT)

腫大副甲状腺は、単純 CT で CT 値が筋組織とほぼ同じで甲状腺より低吸収領域として描出される。造影 CT では、造影後副甲状腺は動脈相で強い早期濃染を示し、後期相では造影効果が弱く甲状腺と筋肉組織との中間の濃度を示す。ダイナミック CT を用いると上下甲状腺動脈、支配血管の同定に有用である。後述の MIBI 画像と単純 CT を fusion し位置を割り出せば、核医学の CT である single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT 専用機を用いなくとも work station で良好な fusion 画像が作製できる。造影効果のない場合、単純 CT のみでは骨、

関節などのアーチファクトの影響を受ける。

2. MRI

腫大副甲状腺は、MRI の T1 強調画像では脂肪より低信号で甲状腺とほぼ同信号を示し、T2 強調画像では脂肪より高信号を示す。CT と同様異所性の検出も可能だが、透析患者では腎性全身性線維症（nephrogenic systemic fibrosis; NSF）の発症が報告されているためガドリニウム系造影剤の使用ができない、MRI 施行の意義は見出しがくいが最近では、造影効果を保てるようになり、今後に期待される。

3. シンチグラフィー

副甲状腺を描出するシンチグラフィーとしては ^{99m}Tc -sestamibi (MIBI) が有用である。MIBI シンチ以前に主流であった ^{201}Tl と ^{99m}Tc のサブトラクション法は感度が劣るため、MIBI シンチの保険適応が認められて以来、実施頻度は少なくなっていると考えられる。MIBI は、本来心筋シンチとして開発されたが腫瘍親和性もあり乳癌や肺癌などにも取り込まれる。甲状腺・副甲状腺の両者に取り込まれるが副甲状腺の洗い出しが甲状腺よりも遅いため、投与 2 時間の後期相が副甲状腺を反映する。ミトコンドリアの豊富な好

酸性細胞に集積するとされ、血流を反映するが副甲状腺機能自体は反映しない。また、正常の副甲状腺の集積は非常に少ない。²⁰¹Tlと同様 ^{99m}Tc-pertechnetateとのサブトラクションで検出感度が改善されるとの報告もあるが MIBI 単一での検索がほとんどである。

原発性副甲状腺機能亢進症例における検出感度は 90% に近いとされるが⁹⁾、SHPT の場合 4 腺が同様に腫脹し強い血流をもつということがなく、この腫瘍検出率は原発性の豊富な血流をもつ adenoma に限られるものと考えられる。SHPT の場合は、やはり US の補助診断となる。

しかし、SPECT を併用することにより三次元の部位診断が可能になり、検出率は向上する。図 2-6-12 はわれわれの施設の手術例であるが、CT による解剖学的位置と MIBI を用いた SPECT による機能提示 (SPECT/CT 専用機) で摘出すべき副甲状腺の把握ができる。同様な画面が横断面でも可能であるため、併用することにより精度が増すと考えられる。

原発性副甲状腺機能亢進症で单腺腫の場合は、MIBI のアイソトープを感知することで 1 cm くらいの創で副甲状腺腫を摘出される場合もある (minimally invasive radioguided parathyroidectomy ; MIRP)^{10), 11)}。

おわりに

卓越した外科医の指が、もっとも精度の高い局在診断といわれる。しかし、画像診断で局在と機能を把握することで俯瞰的に副甲状腺を見る事ができるようになり、内科的にも外科的にも治療技術の進歩に結びついていくと考えられる。

文 献

1) 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

- 2) 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
観察研究 (後向き)
- 3) Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, et al : Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial 2008 ; 12 : 385-390
観察研究 (後向き)
- 4) 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 2007 ; 22 : 522-528
観察研究 (後向き)
- 5) 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会報告：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 2007 ; 40 : 31-35
- 6) 登 政和：上皮小体の外科解剖. 外科診療 1987 ; 29 : 139-155
- 7) 小野田教高：臨床現場の副甲状腺マニュアル. 28-29, 三原医学社, 東京, 2007
- 8) Agha A, Hornung M, Rennert J, et al : Contrast-enhanced ultrasonography for localization of pathologic glands in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery 2012 ; 151(4) : 580-586
観察研究 (後向き)
- 9) Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al : Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-^{99m}-sestamibi (doublephase study). Nucl Med 1992 ; 33 : 1801-1807
- 10) Kakuta T, Suzuki Y, Tadaki F, et al : Long-term prognosis of parathyroid function for chronic dialysis patients after minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP). Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18(Suppl3) : iii71-75
- 11) Sackett WR, Barraclough B, Reeve TA, et al : Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. Arch Surg 2002 ; 137 : 1055-1059

(五嶋玲子, 角田隆俊)