

## 4 治療抵抗性の副甲状腺機能亢進症にどう対処するか

### POINT

- 副甲状腺インターベンションは、内科的に抵抗する二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) に対して、薬物治療に加えて物理的に介入することを示すものである。
- PTx と、PEIT を代表とする副甲状腺薬物直接注入療法が挙げられる。
- 内科的治療の変化のなかで SHPT 治療にもっとも大きな影響を与えたものはシナカルセット塩酸塩の治療参加である。
- 活性型ビタミン D、シナカルセット、PEIT、PTx の適切な時期と組み合わせが有効な治療戦略の組み立てと思われる。

### I. 内科的治療抵抗性の副甲状腺機能亢進症にどう対処するか

内科的治療に抵抗性を示す患者への対策としては副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy ; PTx)<sup>1)</sup> と、副甲状腺エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy ; PEIT)<sup>2), 3)</sup> を代表とする副甲状腺薬物直接注入療法 (percutaneous injection therapy ; PIT)<sup>4)</sup> が挙げられる。あわせて副甲状腺インターベンションと称される。

#### 1. 副甲状腺摘出術 (PTx)

PTx はもっとも効果的な副甲状腺インターベンションである。わが国では副甲状腺全摘術 + 前腕筋肉内自家移植術が一般的である<sup>5)</sup> が、全摘術のみの施設もある<sup>6)</sup>。自家移植副甲状腺の再発を別にすれば、ほぼ一度の治療で完結する。高度の二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism ; SHPT) に対する PTx の実施は、副甲状腺ホルモン (PTH) 値を劇的に低下させ、血清リン (P)、カルシウム (Ca) 値の管理を

改善するとともに、自覚症状、高回転型骨病変の組織所見を改善し、骨密度を上昇させる。さらに観察研究では、PTx の実施が透析患者の骨折リスクの低減、生命予後の改善につながる可能性が示されている<sup>7)</sup>。したがって、副甲状腺機能亢進症による自覚症状 (骨痛、かゆみ)、高回転骨の所見がある場合には、より積極的に PTx 適応を考える根拠となる。また、calciphylaxis を有する症例でも、PTH 高値例では PTx 後に改善することが報告されている<sup>8)</sup>。

#### 2. 副甲状腺エタノール注入療法 (PEIT)

PEIT は、腫大した副甲状腺腫内に経皮的にエタノールを注入し、その機能を減弱させるものである。本邦では選択的 PEIT [内科的に抵抗すると考えられる著しく腫大した腺 (結節性過形成) を選択的に破壊し、その後、ビタミン D パルス療法をはじめとする内科的治療で管理する] によるコントロールが普及した<sup>2), 3)</sup>。

## II. 副甲状腺インターベンションの適応となるPTH値

PTxの適応となる具体的なPTH値については、2003年のKDOQIガイドラインでは800 pg/mL<sup>9)</sup>、2006年の透析患者におけるSHPTガイドライン（JSDT 2006）<sup>10)</sup>では副甲状腺インターベンションとして500 pg/mLが提唱されていた。2009年KDIGOガイドラインでは、PTHの測定法による違いなどもあり、PTHの目標値も正常上限の2～9倍とされ、PTxの適応についても、具体的なPTH値については挙げられなかった<sup>11)</sup>。2012年のCKD-MBD診療ガイドライン（JSDT 2012）<sup>7)</sup>では、副甲状腺インターベンション

の適応基準としてJSDT 2006を踏襲し、intact PTH 500 pg/mL、whole PTHで300 pg/mLを超える場合とされた。わが国のPTHの管理目標値が比較的低い範囲に設定されており、PTxの適応となるPTH値も2003年のKDOQIより低く、2009年のKDIGOガイドラインの管理目標値の上限に相当する約600 pg/mLよりも低いレベルになる。このようにわが国のPTH値の管理目標値および副甲状腺インターベンションの適応となるPTH値が比較的低いレベルに設定され、早期のPTxの実施が推奨される根拠としては、一つには、観察研究でintact PTH 400～600 pg/mL以上で死亡リスクが有意に上昇することが報告されていることが挙げられる<sup>12)～14)</sup>。また、わが国の透析症例の生命予後が世界の

表4-4-1 JSDTガイドライン第4章（副甲状腺インターベンションの適応と方法）の比較

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（JSDT 2006） <sup>10)</sup>	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（JSDT 2012） <sup>7)</sup>
<p>I. 内科的治療に抵抗する高PTH血症が持続し<sup>*1)</sup>、高P血症（&gt;6.0 mg/dL）または、高Ca血症（&gt;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)</sup> <sup>*3)</sup>。</p>	<p>[ステートメント]</p> <p>I. 内科的治療に抵抗する高度の二次性副甲状腺機能亢進症<sup>*1)</sup>に対しては、副甲状腺摘出術（PTx）を推奨する（1B）。</p> <p>II. 腫大副甲状腺が1腺のみで穿刺可能な部位に存在する場合、経皮的エタノール注入療法（PEIT）を考慮することは妥当である（グレードなし）。</p>
<p>[脚 注]</p> <p>*1) Intact PTH&gt;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。</p> <p>*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。</p> <p>*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が存在する場合は、副甲状腺PEITで長時間、副甲状腺機能亢進症の管理が期待できる。</p>	<p>[補 足]</p> <p>*1 高度の二次性副甲状腺機能亢進症とは、intact PTHが500 pg/mLを超える場合とする。ただしこれ以下の値であっても、管理目標値を上回る高P血症あるいは高Ca血症が是正困難な場合、PTxの適応を検討することは妥当である。</p>

なかでも良好で、長期透析例が多く<sup>15)</sup>、SHPTの進展や合併症の発症に、より注意が必要というメッセージでもある。なお、PTH 値がこの基準値以下でも、高 P 血症や高 Ca 血症がコントロールできない場合は、PTx の適応となる。

### Ⅲ. 副甲状腺インターベンションを取り巻く環境

JSDT 2006 および JSDT 2012 いずれも第 4 章が「副甲状腺インターベンションの適応と方法」となる。表 4-4-1 に JSDT 2006, 2012 のステートメントおよびそれぞれの脚注、補足を示す。その違いは JSDT 2006 のなかで PTx と PEIT を副甲状腺インターベンションとしてひとくくりにしていたものを JSDT 2012 では PEIT 症例の減少を受けて PTx を推奨の中心におき、1 腺腫大例の選択肢として PEIT を位置づけている以外、大

な変化はみられない。一見変わりのない適応であるが、両ガイドライン 4 章の大きな違いは取り巻く内科的治療の変化にある。すなわち、① 透析液 Ca やダイアライザの進歩、② 2009 年 KDIGO ガイドラインに示された推奨 PTH 値管理目標 (intact PTH 130~600 pg/mL に相当)<sup>11)</sup>、③ 新しい P 吸着薬としての炭酸ランタン、④ PTH 抑制薬としてのシナカルセト塩酸塩の登場である。静注 vitamin D receptor activation (VDRA) に加えシナカルセト塩酸塩ほか、新しい治療戦略を加えても P, Ca, PTH コントロールの難しい SHPT が副甲状腺インターベンションの適応となる。

日本の PTx 件数は、JSDT 2006 の「透析期間の長い日本の患者において VDRA に抵抗する SHPT は長く放置してはならない」というメッセージを受けて 2007 年、日本の主要 106 施設中 77 施設のアナケートで 1,749 件まで増加した。しかし 2008 年のシナカル

表 4-4-2 シナカルセト塩酸塩、副甲状腺摘出術、PEIT の比較

	シナカルセト塩酸塩	副甲状腺摘出術 (PTx)	副甲状腺 PEIT
適応 (目安となる PTH 値)	中等度から高度の SHPT (300 pg/mL 以上)	高度の SHPT (500 pg/mL 以上)	高度の SHPT (400 pg/mL 以上: 副甲状腺インターベンション研究会)
侵襲度	低い	高度	軽度
効果	症例による	確実	1 腺腫大なら確実
副作用	・消化器症状 ・低カルシウム血症	・反回神経麻痺 ・出血 ・術後の副甲状腺機能低下症	・反回神経麻痺 ・疼痛 ・出血、血腫 ・癒着 (PTx が困難になる)
利点	内服で治療可能	効果が確実	・外来治療が可能 ・手術が不能の高リスク例でも可能
注意	・服用を継続する必要がある	・熟練した外科医が必要 ・長期的には再発のリスクがある	・熟練が必要 ・2 腺以上腫大では効果が少ない ・治療後の内科的治療が必須



セト塩酸塩の日本での発売後、2010年に448件、2011年には411件まで減少している。また、PEITに関しても大幅に減少し、年間数例を数えるのみとなっている<sup>16), 17)</sup>。

シナカルセト塩酸塩はCa受容体にアロステリックに結合し、Ca感受性を変化させる作用をもつカルシミメティクスで、内科的PTxともいわれ、強力なPTH抑制作用、Ca・P低下作用を有する。従来、ビタミンDでは治療困難であるビタミンD受容体やCa受容体が減少した結節性過形成を有する高度のSHPTにも効果があり、PTxの適応と考えられた症例の8割がシナカルセト塩酸塩により、治療可能との報告もみられる<sup>18), 19)</sup>。このため両者の適応は一部重複するが、現時点では両者の効果を比較したエビデンスはないため、治療選択は患者の希望や全身状態に応じて、症例ごとに検討する必要がある。副甲状腺インターベンションとシナカルセト塩酸塩の特徴を表4-4-2に示す。ただし、シナカルセト塩酸塩による治療に抵抗性がみられる場合や、副作用などで効果が不十分となる場合は、PTxを考慮すべきである。

#### 文 献

- Richards ML, Wormuth J, Bingener J, et al : Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism : Is there an optimal operative management? Surgery 2006 ; 139 : 174-180
- Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, et al : Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999 ; 33 : 1091-1099 観察研究(後向き)
- 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)
- Kitaoka M, Fukagawa M, Fukuda N, et al : Direct injections of calcitriol into enlarged parathyroid glands in chronic dialysis patients with severe parathyroid hyperfunction. Nephrology 1995 ; 1 : 563-567 観察研究(後向き)
- 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—アンケート調査結果. 透析会誌 2003 ; 36 : 1361-1369
- Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al : Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Nephrol 2012 ; 25 : 755-763 観察研究(後向き)
- 日本透析医学会ワーキンググループ : 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
- Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, et al : Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. Surgery 2001 ; 130 : 645-650 観察研究(後向き)
- National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 (Suppl 3) : S1-S202
- 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. 透析会誌 2006 ; 39 : 1435-1455
- 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
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 2208-2218 観察研究(前向き)
- Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients : the USRDS waves 1, 3, and 4 study. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1788-1793 観察研究(前向き)
- Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al : Association

- of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients : the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 2007 ; 11 : 340-348 観察研究 (後向き)
- 15) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 3270-3277 観察研究 (後向き)
- 16) 富永芳博 : シナカルセト時代の PTx. *透析会誌* 2011 ; 26 : 203-208
- 17) 富永芳博 : わが国における SHPT に対する PTx の現況. *透析会誌* 2012 ; 45 (Suppl 1) : 526
- 18) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al : Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 328-335 観察研究 (後向き)
- 19) 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 観察研究 (前向き)

(角田隆俊)