

原著

## 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺摘出術後の再発について

寺山百合子 須藤美穂子 對馬 恵 山谷金光  
齋藤久夫 百瀬昭志 舟生富寿

抄録 透析患者の進行した二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) に対して副甲状腺全摘出術後自家移植術 (PTx・AT) が行われている。副甲状腺の局在部位は一定せず、4腺以上存在する例もあるので、最初の手術で全摘出できないこともある。時にPTx・AT後残存腺や移植腺からのPTH分泌亢進によりSHPTが再発する。われわれはPTx・AT後の再発率を検討した。対象は92例、101回のPTxである。摘出腺数と手術翌日の血清PTHにより5群に分けた。摘出腺数とPTH (pg/ml) は平均値でそれぞれ、A群4.1, 15, B群4.1, 280, C群2.8, 29, D群2.8, 371およびE群(再手術例)1.4, 28であった。再発の基準はPTH>300 pg/mlとした。手術翌日PTH<60 pg/mlのA, CおよびE群の再発率はそれぞれ11.9, 20.0, 16.6%と低く、手術翌日PTH≥60 pg/mlのBおよびD群では再発率は約70%と高かった。再発時のPTH産生はA, C群およびE群ではほとんどが移植腺, BおよびD群では残存腺であった。  
弘前医学 59:65-70, 2008

キーワード: 透析患者; 副甲状腺ホルモン; 二次性副甲状腺機能亢進症; 副甲状腺摘出術; 再発率。

ORIGINAL ARTICLE

## RECURRENCE AFTER PARATHYROIDECTOMY IN DIALYSIS PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Yuriko Terayama, Mihoko Suto, Megumi Tsushima, Kanemitsu Yamaya,  
Hisao Saito, Akishi Momose, and Tomihisa Funyu

**Abstract** Total parathyroidectomy with autotransplantation (PTx・AT) is performed in dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (SHPT). The location of glands is not definite, some patients have more than 4, and so all parathyroid glands are not always removed during initial PTx. Occasionally, SHPT after PTx recurs because PTH over-secretion from remnant glands or autograft. We examined recurrence after PTx・AT. Subjects were 92 patients with SHPT, 101 PTx were performed. The patients were subdivided into 5 groups according to number of removed glands and serum PTH on the next day after surgery, mean number of removed glands and serum PTH (pg/ml) in each group, respectively, group A: 4.1, 15, group B; 4.2, 280, group C; 2.8, 29, group D; 2.8, 371 and group E (cases of re-operation); 1.4, 28. Criterion for recurrence was defined as PTH>300 pg/ml. Recurrence rate was low in serum PTH<60 pg/ml on the next day after PTx, in group A (11.9%), group C (20.0%) and group E (16.6%). On the other hand, recurrence rate was high in group B and group D almost 70% in these group of serum PTH≥60 pg/ml on the next day after PTx. PTH almost secreted from autograft in group A, C and E, and from remnant glands in group B and D.  
Hiroasaki Med. J. 59:65-70, 2008

**Key words:** Dialysis patients; Parathyroid hormone; Secondary hyperparathyroidism;  
Parathyroidectomy; Recurrence rate.

Oyokyo Kidney Research Institute  
Correspondence: Y. Terayama  
Received for publication, October 23, 2007  
Accepted for publication, December 4, 2007

財団法人鷹揚郷腎研究所弘前病院  
別刷請求先: 寺山百合子  
平成19年10月23日受付  
平成19年12月4日受理

## はじめに

慢性腎不全による透析患者では透析期間が長くなるにつれ二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の発症率が高くなり, 内科的治療に抵抗性となった場合には副甲状腺摘出術 (PTx) が行われる. SHPT に対する PTx 施行例の割合は透析期間 2 年未満の 1.7% から透析期間が長くなるとともに漸増し, 10 年以上で 9.4%, 25 年以上では 33.7% に達し, 全期間で見ると, 透析患者の 5.4% に PTx が施行されている<sup>1)</sup>.

SHPT による PTx では術後の再発予防のため副甲状腺の全摘出が原則であり, 術後の副甲状腺機能低下症を防ぐために, 摘出腺の一部を前腕に自家移植するのが一般的である<sup>2)</sup>. 副甲状腺は通常 4 腺存在するが, SHPT による過形成副甲状腺は 5 腺以上存在する場合や, 胸腺内や縦隔内など異所性に存在することがあり<sup>3,4)</sup>, 1 回の手術で全腺を摘出するのは必ずしも容易ではない. PTx に際して全摘出する予定で始めても 4 腺以上摘出できず, 亜全摘出術になる場合や, 自家移植された副甲状腺が過形成となり, 再び SHPT となる場合も散見される<sup>2,5)</sup>.

われわれは PTx が行われた症例について術前および術後には手術翌日から定期的に血清副甲状腺ホルモン (PTH) を測定しているため, 全摘出できたか, 亜全摘出に終わったか, 経過中に SHPT が再発したかを確認できる. そこで, PTx 時の摘出腺数と手術翌日の血清 PTH レベルにより群別し, SHPT の再発率について検討した.

## 対象と方法

対象は 1996 年 4 月～2007 年 7 月に高度の SHPT のため PTx を施行された 20～78 (52.9±11.9) 歳, 透析期間 1～293 (120±56) ヶ月の維持透析治療中の患者 92 例である. 透析方法は血液透析 84 例, 腹膜透析 8 例である. SHPT の診断基準は K/DOQI ガイドライン<sup>6)</sup>による PTH 300 pg/ml 以上とした. また, PTx の適応基準は日本透析医学会のガイドライン<sup>7)</sup>に従って PTH 500 pg/ml 以上, 6.0 mg/dl 以上の高リン血症, 10 mg/dl 以上の高カルシウム血症が存在し, 骨関節痛, 瘙癢などの臨床症状を有し, 且つ超音

波検査, CT 画像および <sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutyl isonitrile シンチグラムによる副甲状腺の画像診断で 2 腺以上の腫大を認めた場合とした. 89 例で 1 回目の PTx が行われ, 89 例中 9 例に 2 回目の PTx が行われた. さらに過去に亜全摘出術が行われた 1 例と過去に甲状腺半切除術が行われ, 片側の副甲状腺が摘出されたと思われる 2 例の計 101 回 PTx が行われた. 手術時に摘出された副甲状腺はそれぞれの重量を測定し, 病理組織学的に副甲状腺であることを確認した. 摘出された副甲状腺の中から原則として最も小さい腺を 1.5×1.5×1.5 mm 程度に細切した切片 5～20 個を前腕に自家移植した. 術後 PTH が 300 pg/ml を超えた時期を SHPT の再発とした.

術前, 手術翌日, 術後 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月, 以後 6 ヶ月毎に最長 120 ヶ月まで採血し, 血清 PTH を測定した. PTH は, 1996 年～2002 年にはアレグロ Intact PTH (日本メジフィジックス) にて, 2003 年からはエクルーシスインタクト PTH (ロシュ・ダイアグノシス) にて測定された.

結果は平均値±SD で示した. 群間の比較は X<sup>2</sup> 検定, Kruskal-Wallis 検定および Kaplan-Meier 法により, p<0.05 を有意とした.

## 結 果

92 例 101 回の PTx を手術時の摘出腺数と, 手術翌日の血清 PTH により A～E の 5 群に分類した. A 群は摘出腺数 4 以上で翌日 PTH<60 pg/ml の 42 例, B 群は摘出腺数 4 以上であるが翌日 PTH≥60 pg/ml の 13 例, C 群は摘出腺数 3 以下で翌日 PTH<60 pg/ml の 10 例, D 群は摘出腺数 3 以下で翌日 PTH≥60 pg/ml の 24 例および E 群は 2 回目の PTx 施行例で, A 群と C 群の再発各 1 例, D 群の 7 例および 1 回目の結果がなく 2 回目みのみの 3 例の 12 例である (表 1). A 群と C 群は全摘出された群, B 群と D 群は亜全摘出に終わった群とみなせる. これら 5 群において年齢, 透析期間に差がなく, PTx 前の PTH は平均値が全群 1000 pg/ml を超え, 差がなかった. 翌日の PTH は当然 A 群, C 群, E 群が B 群, D 群より低値であった (表 1).

A～E の各群における摘出腺数, 摘出腺の重量

表 1. A~E 群の背景

	例数 (男/女)	年齢 (歳)	透析期間 (月)	PTx 前 PTH (pg/ml)	PTx 翌日 PTH (pg/ml)
A 群	42 (22/20)	51.2 ± 11.5	113 ± 48	1212 ± 600	15 ± 9
B 群	13 (6/7)	58.2 ± 13.4	108 ± 32	1416 ± 586	280 ± 213
C 群	10 (3/7)	50.3 ± 10.1	137 ± 79	1179 ± 414	29 ± 18
D 群	24 (15/9)	54.3 ± 11.4	127 ± 65	1284 ± 793	371 ± 369
E 群	12 (7/5)	48.8 ± 9.2	164 ± 55	1165 ± 436	28 ± 25
p 値	(0.499)	0.125	0.097	0.759	<0.001

結果: 平均値 ± SD, A 群: 4 腺以上摘出, 翌日 PTH < 60 pg/ml, B 群: 4 腺以上摘出, 翌日 PTH ≥ 60 pg/ml, C 群: 3 腺以下摘出, 翌日 PTH < 60 pg/ml, D 群: 3 腺以下摘出, 翌日 PTH ≥ 60 pg/ml, E 群: 2 回 PTx.

表 2. A~E 群における摘出副甲状腺量と自家移植切片数

	摘出腺数	総重量 (g)	最大腺 (g)	最小腺 (g)	移植切片数
A 群	4.1 ± 0.3	2.93 ± 1.87	1.49 ± 1.08	0.25 ± 0.29	7.4 ± 4.4
B 群	4.2 ± 0.4	2.68 ± 1.89	1.69 ± 1.73	0.15 ± 0.09	6.8 ± 4.5
C 群	2.8 ± 1.0	2.41 ± 1.14	1.40 ± 0.88	0.35 ± 0.13	7.1 ± 5.2
D 群	2.8 ± 0.6	1.85 ± 1.58	1.01 ± 1.07	0.29 ± 0.21	5.3 ± 3.1
E 群	1.4 ± 0.6	2.31 ± 1.52	1.98 ± 1.32	0.51 ± 0.22	8.3 ± 4.7
p 値	<0.001	0.085	0.061	0.016	0.433

結果: 平均値 ± SD.

表 3. A~E 群における術後の PTH の推移

術後期間	1 ヶ月	6 ヶ月	1 年	2 年	3 年
A 群	12 ± 14 (38)	21 ± 26 (36)	23 ± 19 (33)	48 ± 71 (27)	96 ± 154 (26)
B 群	374 ± 395 (13)	416 ± 414 (11)	405 ± 534 (9)	408 ± 436 (6)	401 ± 213 (4)
C 群	77 ± 77 (10)	109 ± 128 (10)	161 ± 281 (9)	445 ± 544 (4)	147 ± 45 (3)
D 群	314 ± 446 (23)	412 ± 619 (20)	230 ± 449 (16)	356 ± 321 (11)	534 ± 344 (6)
E 群	20 ± 14 (12)	37 ± 37 (12)	56 ± 60 (11)	137 ± 164 (9)	278 ± 324 (7)
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003

結果: 平均値 ± SD. (n): 測定例数.

および自家移植に用いた切片数を見ると (表 2), A 群と B 群ではともに 4~5 腺摘出されたにもかかわらず, B 群では手術翌日の PTH の低下が不十分なので残存腺の存在が疑われた. C 群では B 群とは逆に 3 腺以下の摘出にとどまったのに, 翌日の PTH レベルからは全摘出といえる. D 群は明らかに残存腺があり, E 群では全摘出とみなせた. 各群の摘出組織の総重量と最大腺の重量には差がなかった. 最小腺の重量に有意差がみられたが, 総重量に占める割合が低いので, この差は臨床的にあまり意味がないと思われる. 移植切片数には 5 群で差がなかった.

A 群~E 群の各例で術後の観察期間は種々であるが, PTH を測定できた例について術後 3 年までの平均 PTH の変化を見た (表 3). A 群が最も

低値域を推移, ついで E 群, C 群の順となり, B 群と D 群では高値であった.

PTH が 300 pg/ml を超えた時期を SHPT の再発として, 各群における再発例数と PTH 産生源についてみた (表 4). 再発率は A 群で最も低く 11.9%, ついで E 群 16.6%, C 群 20.0% となり, B 群と D 群ではほぼ 70% の再発であった. 再発時の PTH 産生源は B 群および D 群ではいずれも残存腺, A 群の 4 例と C 群の 1 例では移植腺であった. 残る A 群の 1 例で 1 回目に 5 腺摘出されたにもかかわらず, 3 年 9 ヶ月後に頸部に残存腺が見つかり 2 回目の PTx が行われたので残存腺由来の再発であり, C 群の 1 例では 1 回目に 3 腺摘出され, 7 年 3 ヶ月後に頸部の残存 1 腺と縦隔内の 1 腺の計 2 腺の摘出が行われ, やはり残

表 4. A~E 群における再発例数と PTH 産生源

	例数	再発例数 (%)	PTH 産生源	
			残存腺	移植腺
A 群	42	5 (11.9)	1	4
B 群	13	9 (69.2)	9	0
C 群	10	2 (20.0)	1	1
D 群	24	17 (70.8)	17	0
E 群	12	2 (16.6)	0	2

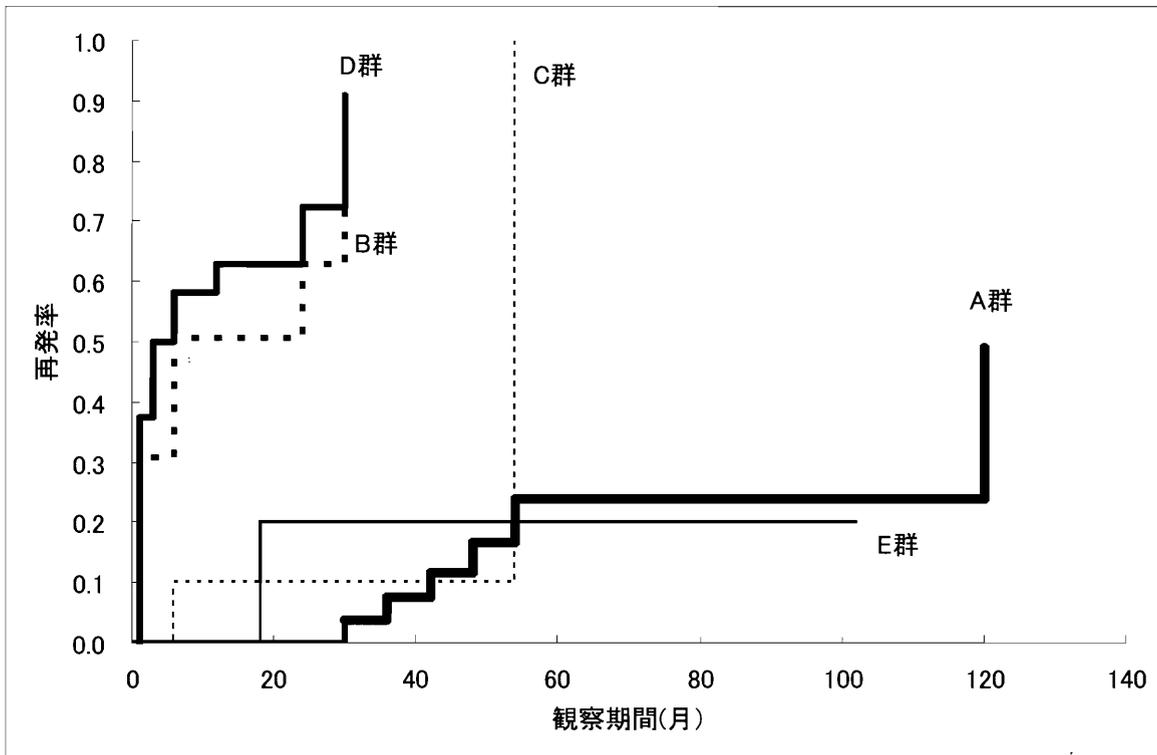


図. A 群~E 群における Kaplan-Meier 法による再発率. 4 腺以上摘出された A 群と B 群では手術翌日の PTH が高値であった B 群で再発率が高く ( $p < 0.0001$ ). 3 腺以下摘出された C 群と D 群でも手術翌日 PTH が高値であった D 群の再発率が高かった ( $p = 0.0054$ ). A 群, C 群および E 群では再発率に差がなかった.

存腺による再発であった.

最後に, 各群における再発率を Kaplan-Meier 法にてみた (図). B 群および D 群では手術直後からほぼ同程度の再発率, C 群では 50 ヶ月頃までは A 群と同様であったが, その後上昇, A 群と E 群では 100 ヶ月頃まではほぼ同じであった. 4 腺以上摘出された A 群と B 群, 3 腺以下摘出された C 群と D 群ではともに手術翌日の PTH が高値であった B 群 ( $p < 0.0001$ ) と D 群 ( $p = 0.0054$ ) の再発率が有意に高かった. A 群と C 群, B 群と D 群とは再発率に差がなく, A 群と C 群および E 群とでも再発率に差はみられなかった.

## 考 察

透析患者の PTH レベルに関しては, intact PTH の測定が普及した 1995 年に 180~360 pg/ml を normo PTH として全国調査が行われ<sup>8)</sup>, 2003 年には K/DOQI ガイドライン<sup>6)</sup>が作成され, PTH を 150~300 pg/ml にコントロールすべきとされた. これら二つのガイドラインは骨代謝回転を正常に維持するための PTH レベルとして設定された. しかし, 活性型ビタミン D の経口投与による治療に加えて静注用製剤が用いられるようになった 2000 年以後 150~200 pg/ml を目標に治療されるようになってきた<sup>9)</sup>. 2006 年の日本

透析医学会の「透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」<sup>7)</sup>では骨代謝よりも生命予後を優先するレベルとして60~180 pg/mlを設定したとされている。

透析患者ではビタミンDの活性化に障害があるので活性型ビタミンDの経口投与は補充療法でもあり、多くの例に投与されている。しかし、経口投与でPTHレベルのコントロールが困難になると静注によるパルス療法が行われ、投与開始基準となるPTHレベルの目安が300 pg/mlである<sup>10)</sup>。今回はSHPTの再発をK/DOQIガイドラインの上限の300 pg/mlとパルス療法開始の目安である300 pg/mlを便宜的にPTx後の再発基準とした。PTxの適応基準は「透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」<sup>7)</sup>で、内科的治療に抵抗する高PTH血症（インタクトPTHで500 pg/ml以上）、高リン血症（ $\geq 6.0$  mg/dl）または高カルシウム血症（ $\geq 10$  mg/dl）が存在し、さらに自覚症状や骨回転の亢進などを認め、超音波検査で2腺以上腫大している例に施行するべきとしている。今回は全例この基準を満たしていた。

PTxに際して、副甲状腺が全摘出されたかどうかの判断基準として富永は手術翌日のPTHが正常上限の60 pg/ml以下になっていることとし、60 pg/ml以下にならない例を持続性SHPTとしている<sup>11)</sup>。PTx後の適正なPTHレベルについてはPTxを行わない患者と同じでよいとし、その後PTHの再上昇により再度PTxを施行した例を再発PTx例と定義し、その割合は1156例中19例1.6%であったとしている。

PTx・AT後の再発は残存腺または移植腺からのPTH分泌亢進によるが、移植腺の場合は移植に用いた切片数と元の副甲状腺の組織像すなわち結節性過形成かびまん性過形成かが関係する。今回検討した5群では移植切片数には差がなかった。PTxで摘出された腺の重量と病理組織像について腺重量が500 mg以上では大部分が結節性で、200~500 mgでも約1/4しかびまん性でないとの報告<sup>12)</sup>がある。我々は移植には摘出した腺の小さいものを用いるようにしているが、摘出腺の重量から推測して大部分結節性部分が移植されていると思われる。

PTH 300 pg/ml以上を再発の基準とすると手術翌日のPTH 60 pg/ml未満を示したA群、C群およびE群では再発率が低く、再発時のPTH産生源はA群およびC群の各1例を除き移植腺であった。A群とB群の比較から、摘出腺数が4腺以上でも全摘出されているとは限らず、手術翌日のPTH 60 pg/ml以下との基準を併用するとより診断率が高くなると思われる。現在ではPTHの迅速測定も可能になっているので、手術中特に副甲状腺摘出後に血清PTHを測定し、PTHの低下が十分であることを確認して1回目のPTxを終了すればより確実になると思われる<sup>13)</sup>。しかし、手術中のPTH測定で残存腺が疑われても、B群には過剰副甲状腺の存在が、D群には縦隔内などの異所性副甲状腺の存在が考えられ、小さい臓器のため摘出しきれない場合もある。

PTx後のPTH低値については、全摘出後自家移植をしない<sup>14)</sup>とか、PTH 180 pg/ml未満群が360 pg/ml以上群より生存率が高い<sup>15)</sup>との報告もあり、PTHは低レベルでも生命予後に影響はないようにも思える。骨代謝についても、われわれはPTHが低値でも骨代謝マーカーのオステオカルシンがそれほど低下しない例も存在することをみている<sup>16)</sup>ので、PTHが低値でも骨代謝が正常の場合もあることを示唆している。

PTx後には移植腺機能を低下症または亢進症にならないようPTHレベルをコントロールするのが大切である。活性型ビタミンDのパルス療法前後で副甲状腺体積を測定した報告<sup>17)</sup>では、PTHは平均値で865 pg/mlから409 pg/mlまで低下したが、副甲状腺体積は増加した。しかし、その一方で、安定して200 pg/ml以下に維持できた例では副甲状腺は縮小傾向を認めたとしている。機能亢進している副甲状腺の腫大抑制の面からも透析医学会のガイドライン60~180 pg/mlは適切であることになる。このPTHレベルを維持するためには注意深い活性型ビタミンDによる治療を行うべきであるが、移植腺が強い結節性過形成由来であれば術後経過期間が長くなるにつれPTHのコントロールは困難になってくる。その際は局所麻酔で手術可能な腫大移植腺の摘出術を速やかに施行すべきと考える。

## まとめ

SHPTの透析患者92例に対して101回PTxを施行, 摘出腺数と手術翌日の血清PTHによりA群~E群の5群に分けて, 術後の再発率を検討した. 再発の基準はPTH>300 pg/mlとした. 摘出腺数に関係なく, 手術翌日のPTH<60 pg/mlのA群, C群およびE群で再発率が低く, 再発時のPTH産生源は移植腺が多かった. 手術翌日のPTH $\geq$ 60 pg/mlのB群およびD群では再発率が高く, PTH産生源は残存腺であった.

## 文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会 同小委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2004年12月31日現在). 透析会誌 2006;39:1-22.
- 2) 富永芳博, 貴田岡正史, 秋澤忠男, 深川雅史, 弓田 滋, 角田隆俊, 小岩文彦, 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;36:1361-9.
- 3) Ohtawa T, Katagiri M, Ohta K, Yoshikawa K, Yasuda K, Hakata H, Harada T. Location of the parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery* 1992;9:267-72.
- 4) 富永芳博. 上皮小体 (副甲状腺) 摘出術の適応と予後. 腎と透析 2002;52:457-63.
- 5) Tominaga Y, Katayama A, Sato T, Matsuoka S, Goto N, Haba T, Hibi Y, et al. Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 (suppl 3) :iii65-iii70.
- 6) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (suppl 3) :S1-S202.
- 7) 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;39:1435-55.
- 8) 秋澤忠男, 深川雅史, 塚本雄介, 栗原 怜, 衣笠えり子. 代謝性骨疾患に関する研究. 平成7年度厚生科学研究補助金 長期慢性疾患総合研究事業 (慢性腎不全) 研究報告書: 1996. p29-35.
- 9) 椎崎和弘, 秋澤忠男. maxacalcitol 開発時のターゲットと臨床上的の問題点. 臨床透析 2003;19:49-54.
- 10) 小岩文彦, 河嶋英里. カルシウム, リン代謝異常の対策. 腎と透析 2006;60:753-8.
- 11) 富永芳博. 上皮小体 (副甲状腺) 全摘出後自家移植術後のフォローアップ—再発予防のために—. 臨床透析 2003;19:79-89.
- 12) 富永芳博, 田中勇治, 高木 弘. 腎性上皮小体機能亢進症 病理組織と病態生理. *内分泌外科* 1997;14:87-95.
- 13) 小原孝男. 副甲状腺外科領域における最近の進歩. *内分泌外科* 2003;20:128-34.
- 14) Francisco A L M, Fresnedo G F, Rodrigo E, Pinera C, Amado J A, Arias M. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*.2002;(80):161-6.
- 15) 岩元則幸, 小野利彦, 保井明泰, 矢鳥息吹, 青木正, 馬淵非砂夫. 二次性上皮小体機能亢進症患者の術後上皮小体機能と生存率の検討. 透析会誌 1998;31:1185-8.
- 16) 寺山百合子, 山谷金光, 舟生富寿. 透析患者における副甲状腺全摘出術後の副甲状腺ホルモンとオステオカルシンについて. *内分泌外科* 2007;24:30-6.
- 17) 二次性副甲状腺機能亢進症に対する Maxacalcitol (オキサロール<sup>®</sup>) による静注パルス療法は臨床症状, 骨塩量の改善と副甲状腺の縮小に効果があるか. 透析会誌 40;573-9,2007.