

原発性副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症

—その統計的観察と 1α -OH- D_3 投与後の検討—

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

小	出	卓	生
武	本	征	人
板	谷	宏	彬
木	下	勝	博
園	田	孝	夫

POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA IN
PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM—THE STATISTIC OBSERVATION AND THE
THERAPEUTIC EFFECT OF 1α -OH- D_3 —

Takuo KOIDE, Masato TAKEMOTO, Hiroaki ITATANI,

Katsuhiro KINOSHITA and Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University School of Medicine

(Director: Prof. T. Sonoda, M. D.)

Postoperative hypocalcemia in primary hyperparathyroidism, an unavoidable complication, was studied statistically. Two types were recognized in the pattern of the postoperative hypocalcemia. One was that the recovery of serum calcium level was observed in the early period, 5th to 7th day postoperatively and the other was the prolonged severe hypocalcemia lasting more than 2 weeks postoperatively. Then, 1α -OH- D_3 , which is expected to be converted to active form of vitamin D_3 , 1, 25-(OH) $_2$ - D_3 , by 25-hydroxylation in the liver, was used for the treatment of the six hypocalcemic patients belonging to the latter type. In the results, 1α -OH- D_3 was safe and effective so far as being controlled by serum calcium and urinary calcium excretion. We emphasize that the excessive excision of the parathyroid glands should be avoided because the long-term management of the postoperative hypocalcemia is troublesome even by 1α -OH- D_3 .

副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症にもとづくテタニーは、多くの場合一過性の合併症であるが、往々にして患者の不安感や食思不振、離床の遅れなどをもたらし回復を遅延させる一因となる。従来この副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症に対する治療は、ビタミン D_2 や D_3 の投与と、テタニー発作時のグルコン酸カルシウム静脈内投与が行なわれていたが、必ずしも良好な結果を得ていない。

近年のビタミン D 代謝に関する非常な進歩により、ビタミン D は肝および腎で水酸化を受けて活性型ビ

タミン D である 1α , 25-(OH) $_2$ - D_3 となり¹⁾、腎でこなわれる 1α 水酸化反応には副甲状腺ホルモンの存在が必要ながことが明らかにされている²⁾。したがって副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症に対するビタミン D_2 などの投与はときに大量を要し、効果発現は緩徐であり、また過剰投与による高カルシウム血症の危険もあり、臨床上一厄介な問題のひとつであった。

最近、肝での25水酸化反応により活性型ビタミン D に変換するビタミン D アナログである 1α -OH- D_3 が

合成され、各種のビタミン D 抵抗性疾患に投与が試みられ好成績が報告されている。われわれは原発性副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症に $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与を行なったので、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 非投与例における低カルシウム血症の検討とともに報告する。

対象症例および結果

当教室では、1978年9月までに98例の原発性副甲状腺機能亢進症手術を経験しているが、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 非投与対照例として最近の37例について検討した。非投与例37例は、年齢20～64歳、男子25人、女子12人で、癌腫1例、腺腫35例、過形成1例である。

一般に非投与群の術後血清カルシウム値は術後1～3日目ではほとんどすべての症例で低下傾向を示すが、創治癒の頃にはすでに正常化を認めるものが多い。そこで術後5～7日目の血清カルシウム値を観察すると、この時点ですでに血清カルシウム値が正常値を示

す群と、いまだ低値を示す群がみられ、正常値下限の 8.9 mg/dl を境として、それ以下の群を A グループ、それ以上の群を B グループと分別した (Fig. 1)。さらに、これら A・B 両グループの血清カルシウム値の推移をみると、B グループでは術後4日目にはほとんどの症例で血清カルシウム値の正常化を認め、一部の症例で術後2～3日目に軽いしびれ感などの症状を訴えたにすぎないが、A グループでは術後2週目においても血清カルシウム値は低値を示しており、多くの症例でテタニー症状に対する頻回のグルコン酸カルシウム静脈内投与を余儀なくされている (Fig. 2)。つぎに、これら A・B 両グループと、術前の血清カルシウム値の関連を検討したが明らかな相関はみられない (Fig. 3)。さらに病型との間にも明らかな相関は認め難いが (Fig. 4)、術前高度の骨脱灰像を呈する4例はすべて A グループに属していた。

つぎに術後 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与症例は6例であり、年

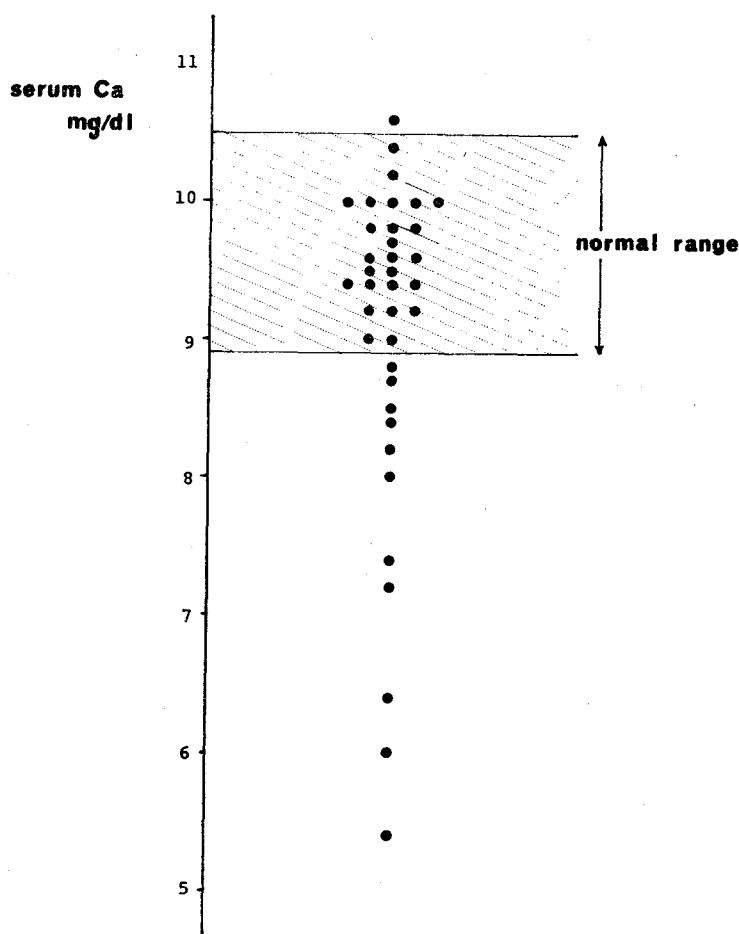


Fig. 1. serum Ca level of 5—7 days after operation

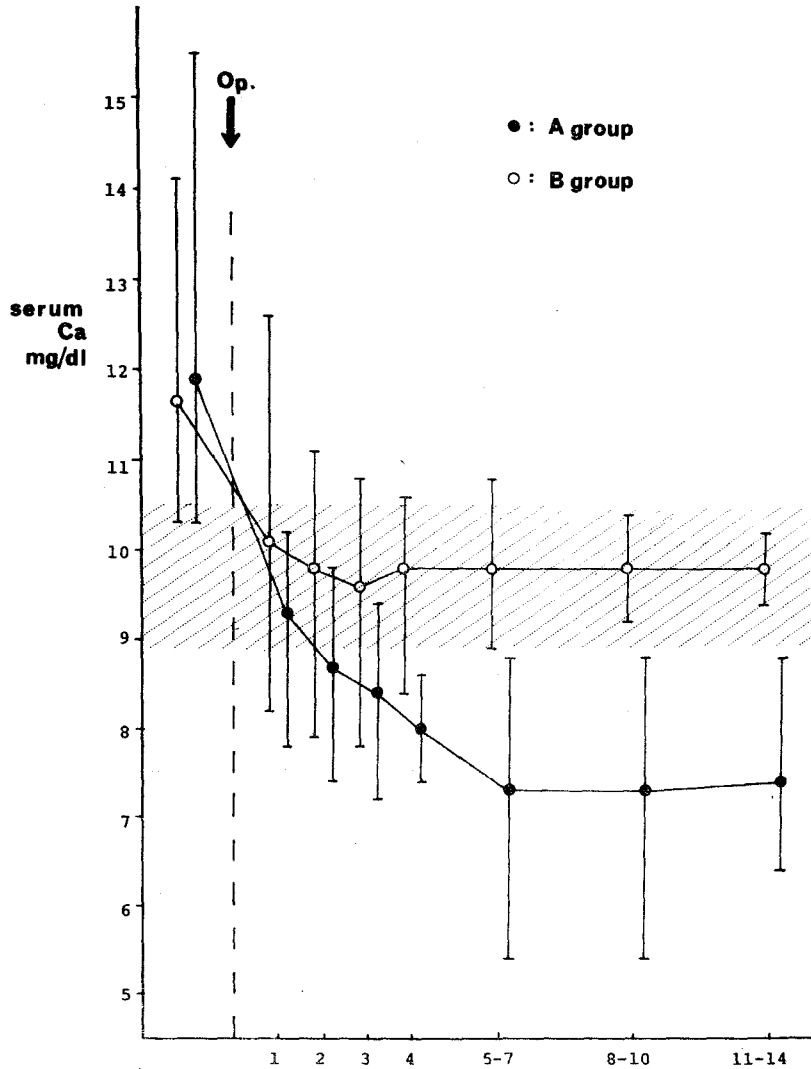


Fig. 2. A・B両グループの術後血清カルシウム値の推移

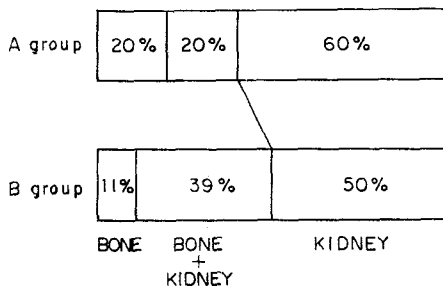


Fig. 3. 術前の血清カルシウム値とA・B両グループの関連

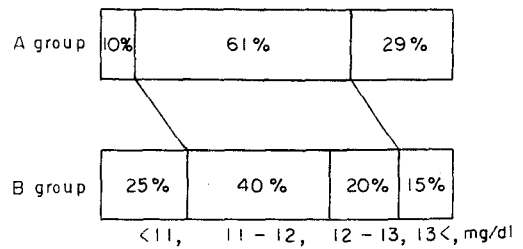


Fig. 4. 病型とA・B両グループの関連

年齢は32～63歳，男子3人，女子3人で全例腺腫症例である。いずれも高度の骨脱灰あるいは術前高度の高カルシウム血症を示した症例である (Table 1)。

Table 1. $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与症例

Case	Age	Sex	Urolithiasis	Bone demineralization	Histology
1	47	F.	(+)	(++)	adenoma
2	43	F.	(-)	(++)	adenoma
3	63	F.	(+)	(++)	adenoma
4	37	M.	(+)	(++)	adenoma
5	32	M.	(+)	(-)	adenoma
6	47	M.	(-)	(+)	adenoma

症例1：術前高度の骨脱灰および骨折を呈した症例で，術後1日目から $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 4 $\mu\text{g/day}$ 投与し，術後4～5日目から血清カルシウム値の上昇傾向とともに多量の尿中カルシウム排泄を認めたため，術後7日目から 2 $\mu\text{g/day}$ に減量したところ，術後9日目に血清カルシウム値の低下とともにテタニー症状の発現を認めた。その後は血清カルシウム値は 8.0～8.8 mg/dl に安定していたため，術後30日目から 1 $\mu\text{g/day}$ にさらに減量したところ術後32日目に血清カルシウム値は 7.2 mg/dl に低下し，テタニー病状を認めた。このため術後32日目から再び 2 $\mu\text{g/day}$ に増量した。その後は，術後52日目から 1 $\mu\text{g/day}$ に減量し，術後61日目に $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与を中止し良好に経過した (Fig.5)。

残り5例の経過については Fig. 6 に血清および尿中カルシウムの変動について示した。症例2，5，6では，血清カルシウム値は良好にコントロールされており，症例2では $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 1～2 $\mu\text{g/day}$ ，症例5では 3 $\mu\text{g/day}$ ，症例6では 1 $\mu\text{g/day}$ と投与量の違いはあるが，尿中カルシウム排泄量からみてそれぞれが至適投与量であろうと思われる。他方，症例3，4では $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 2 $\mu\text{g/day}$ の投与を行なったが，いずれも血清カルシウム値の低下は著しく，尿中カルシウム排泄量も少なく，投与量を増量すべきであったと考えられる。

なお，以上の6例とも， $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与と，血清リンおよび尿中リン排泄の間には明らかな関係はみられず，また $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与例と非投与例の術後の血清リンおよび尿中リン排泄の推移に明らかな相異はみられなかった。

考 察

一般に副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症は一時的であるにせよ避け難い合併症であるが，その程度はさまざまである。われわれの $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 非投与例の検討においても，A グループに示されるように遷延する高度の低カルシウム血症を呈するものと，B

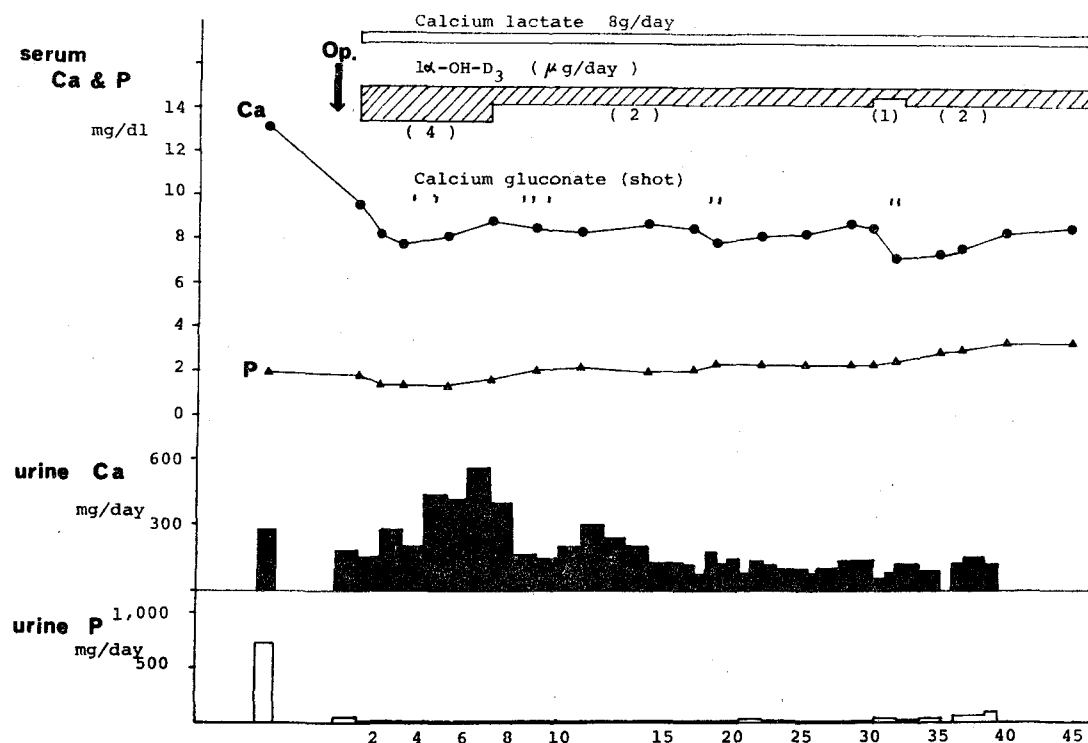


Fig. 5. 症例1の術後経過

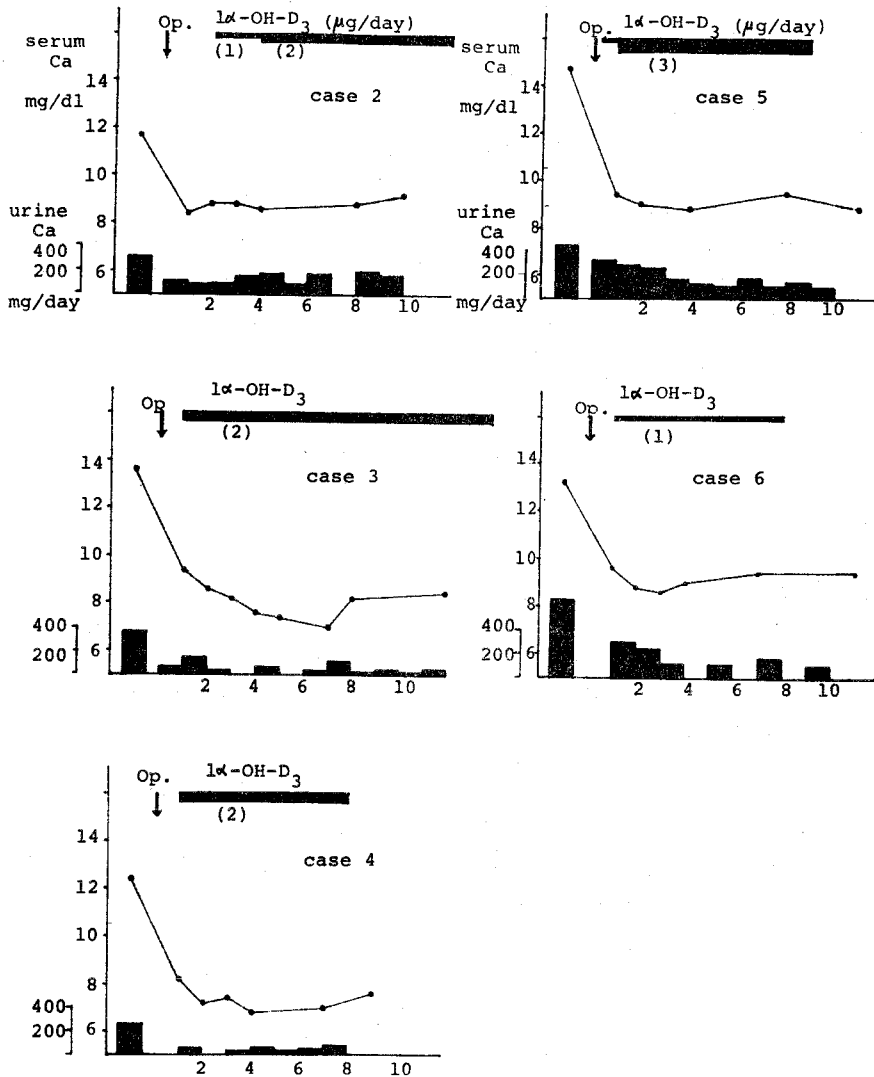


Fig. 6. 症例2～6の術後経過

グループに示されるように術後短期間の軽度の低カルシウム血症を示すにすぎないものがみられる。すなわちAグループは、高度の骨髄灰などカルシウムプールの著しい減少のあるものや術後残存副甲状腺機能不全の著明なものと思われる。病型と術後の低カルシウム血症の程度の間には明らかな関連を認めることはできなかったが、これは骨病変の程度を定量的に比較する手段を過去に持たなかったという点と、高度の骨髄灰、いわゆる hungry bone を有する4例がすべてAグループに属していたということから、骨病変の程度と術後の低カルシウム血症の程度の間には密接な関連が考えられる。

ただ注目すべきは、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 非投与例においても、

テタニー症状を招来するような高度の低カルシウム血症の持続期間は比較的短く、病的骨折をきたすような高度の骨髄灰例においても、せいぜい2～3カ月でビタミン D_2 の投与などを中止しても低カルシウム血症の改善を認めるのが普通であり、それ以上長期に高度の低カルシウム血症をみる場合は、手術の際の過剰切除が原因である場合が少なからずあると思われる。

他方、活性型ビタミン D アナログである $1\alpha\text{-OH-D}_3$ は各種のビタミン D 抵抗性疾患に投与され好成績が報告されているが、副甲状腺機能亢進症術後の投与報告はいまだ投与例数も多くなく、投与量、投与期間あるいは投与量決定の指標などについても確定していない。

われわれは骨脱灰の高度のものや術前に高度の高カルシウム血症を呈するものなど、術後低カルシウム血症症状に悩まされるであろうと思われる症例について、術後できるだけ早期から予防的に $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与を行なった。投与量は一応 $2\text{ }\mu\text{g/day}$ を基準として症例により増減したが、良好なるコントロールを得た症例においても $1\sim 3\text{ }\mu\text{g/day}$ と、症例による差が大きい。しかし投与量が過剰あるいは過少であった場合の是正は容易で、症例1の経過では $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 増減の効果は2日以内に発現しており、副甲状腺機能亢進症術後の場合この点においてビタミン D_2 などによる管理よりはるかに安全である。また $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与指標として血清カルシウムは最良の指標であるが、症例1の初期 $4\text{ }\mu\text{g/day}$ 投与時にみられるように、過剰投与は必ずしも血清カルシウム高値を示さず、尿中カルシウム排泄量の著しい増加として現われている。また至適投与量と思われる状態では、充分な尿中カルシウム排泄量をみるのに対し、過少投与例では尿中カルシウム排泄量はいずれも低値を示しており、尿中カルシウム排泄量も投与指標としては、重要と考えられる。尿中カルシウム／クレアチニン比を指標とする報告もある³⁾ が、副甲状腺機能亢進症、とりわけ術後に高度の低カルシウム血症をきたすものでは、少なからず術前の高カルシウム血症による腎障害を有しており適当な指標とはなり難い。

$1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与量に関しては文献的に、Russell ら⁴⁾ は副甲状腺機能低下症で $0.68\sim 2.7\text{ }\mu\text{g/day}$ との報告をしているが、術後性副甲状腺機能低下症は非術後性のものに比して多量の $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与を必要とする報告もみられる⁵⁾。しかし血清カルシウム値のみを指標として、いたずらに $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の投与量を増大することは、前述したごとく著しい高カルシウム尿症を

招き、臥床と相まって、尿路結石増大あるいは形成の点から慎むべきであろう。また著しく多量あるいは長期の投与を要する報告が散見されるが、これらはむしろ手術操作によるところが多いと思われ、不必要なまでの副甲状腺切除や exploration を避けることが肝要と考えられる。

結 語

1. 原発性副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症について検討した。

2. 6例の原発性副甲状腺機能亢進症に、術後 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 投与を行ない検討した結果、術後の低カルシウム血症の治療に、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ は安全かつ効果的に投与しうること、投与量は症例により差が大きいこと、投与の指標として血清カルシウム値のみならず尿中カルシウム排泄量が重要であることが判明した。

3. 過量の $1\alpha\text{-OH-D}_3$ 長期投与は、血清カルシウム高値をきたさなくとも、著しい尿中カルシウム排泄量の増加を認め、尿路結石症の増悪あるいは形成因子として注意すべきである。

4. 術後の副甲状腺機能の観点から手術操作の問題点を考察した。

参 考 文 献

- 1) Omdahl, J. L. and DeLuca, H. F.: *Physiol. Rev.*, **53**: 327, 1973.
- 2) Kooh, S. W. et al.: *New Engl. J. Med.*, **293**: 840, 1975.
- 3) 長 秀男・ほか：診療と新薬，**15**: 1573, 1978.
- 4) Russell, R.G.G. et al.: *Lancet*, **2**: 14, 1974.
- 5) 岡野一年・ほか：診療と新薬，**13**: 1649, 1976.
(1979年1月19日迅速掲載受付)