

2 次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的, 外科的 治療効果と問題点

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

杉村 武嗣, 山上 征二

THE EFFECT OF CONSERVATIVE AND SURGICAL MANAGEMENT FOR SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AND THEIR PROBLEMS

Takeshi Sugimura and Seiji Yamagami

From the Department of Urology, School of Medicine, Osaka City University

We compared the effect of conservative treatment with that of surgical treatment after applying them on secondary hyperparathyroidism patients (2nd HPT) in order to study the application of surgery on 2nd HPT patients. We selected the test subject of 39 maintenance dialysis patients with complications of 2nd HPT. The conservative treatments were; elcitonine administration ($40 \text{ u} \times 3/\text{W}$) (group 1), ipriflavon administration ($200 \text{ mg} \times 3/\text{day}$) (group 2), and pulse treatment ($1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3 \text{ } 6 \mu\text{g}/\text{W}$) (group 3). For surgical treatment, we adopted total parathyroidectomy with auto-transplantation into the arm (PTX). The transition of serum parathyroid hormone (PTH-C), alkaliphosphatase (ALP), bone scintigraphy of every 6 months, and change of bone mineral content (BMC) were compared to judge the effects of treatments. We measured 1/3, 1/6 radial region with single photon absorptiometry (SPA) and L3 region with dual photon absorptiometry (DPA) to obtain BMC.

We were forced to transfer the patients in groups 1 and 2 (conservative treatment) to pulse treatment or PTX as 12 months later they showed increase in serum PTH-C, ALP and significant drop ($P < 0.05$) in BMC average change rate (1/3). In group 3 of pulse treatment, though significant decrease in serum ALP ($P < 0.01$) was detected for 10 cases out of 12, serum PTH-C was either unchanged or increased for 4 cases with the value of more than 30 ng/ml . Furthermore the average change rate of BMC stayed at the same level.

In the PTX group, all cases showed a drop in serum PTH-C, ALP and after 6 months a significant increase of BMC was observed in every measurement region ($P < 0.05$). These findings showed that the administration of calcitonine preparatives cannot prevent the BMC in cortical bone from decreasing though it lessens the joint pain, its use requires careful consideration. Moreover, it is considered that for the patients with remarkable decrease in BMC, PTX should be applied in an early stage while it is advisable to apply pulse treatment for patients who retain a certain level of BMC.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1203-1208, 1991)

Key words: Secondary hyperparathyroidism, Calcitonin, Pulse therapy, Parathyroidectomy

緒 言

慢性腎不全に合併する2次性副甲状腺機能亢進症の治療は、副甲状腺ホルモン(以下PTH)分泌を抑制する保存的治療が原則となっている。しかし、血清Ca, P濃度が高値のため、炭酸カルシウム剤の投与や、従来のvit D₃療法の適用が困難な症例やこれらの治療法に抵抗する症例が治療上問題となって来た。

そのため、外科的治療を含む他の治療法の適用を考慮する必要がある。事実、Ca・P積が $70 (\text{mg/dl})^2$ 以上の症例では、vit D₃製剤を少量連日投与すると、心肺に高度の異所性石灰化^{1,2)}をきたし、死亡した症例も経験している。そこで、近年Ca・Pの腸管吸収が持続する少量vit D₃連日投与に対し、大量のvit D₃を間歇投与する $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ パルス療法³⁾が考案され臨床的に応用されるようになって来た。ま

た、関節痛の強い症例では、標的臓器レベルで PTH と拮抗するカルシトニン製剤も投与される。しかし、これら保存的治療の選択基準は不明確でいまだ統一されたものがないように思われる。さらに、保存的療法と外科的療法の効果判定は、自覚症状、血清データ、骨レ線像より評価されてきた。しかし、これらのパラメーターでは長期透析患者の増加とともに問題になる加齢等による骨量の減少を評価することができない。また、将来予想される腎移植によるステロイド骨粗鬆症⁹⁾の発生も念頭におくと、骨量の減少する線維性骨症（以下 OF）の治療効果判定に対して、骨塩量（以下 BMC）を測定することは重要と考えられる。そこで、今回、私共は OF に対する保存的療法と外科的療法の治療効果を血清学的並びに骨シンチ、骨塩量の推移より比較し治療法選択の基準を検討したので報告する。

対象および方法

39人の維持透析患者を対象とした。慢性腎不全の基礎疾患は、慢性糸球体腎炎38名および多発性嚢胞腎1名であり、糖尿病性腎症は含まれていない。また、肝機能障害を有するもの、抗痙攣剤服用患者も対象より除外されている。

すべての患者は骨関節痛を主訴とし、血清学的に PTH (PTH-c>10 ng/ml), AIP (正常上限の2倍以上) と高値を示した。また、骨レ線像上、頭蓋骨の salt and pepper pattern や手指骨の骨膜下吸収像を認め、さらに全身骨シンチ上、頭蓋骨、椎体および四肢骨端部の uptake が亢進した典型的な secondary hyperparathyroid pattern⁶⁾ を呈した。その治療は、臨床重症度より、日常生活 (ADL) にすでに障害のある患者には副甲状腺全摘出術 (parathyroidectomy: PTX) を通用し、運動負荷時に四肢の関節痛を認めるが、ADL に障害のない患者には、保存的療法を通用した。保存的療法の方法 Table 1 は、elcitonine 40 U を週3回透析中に持続静注する elcitonine 療法

群, ipriflavon 200 mg を1日3回内服する ipriflavon 療法群 1.25(OH)₂D₃ 6 μg を週1回内服する Pulse 療法群の3群とした。各保存療法は、患者の了解を得た後、外来で原則として無禁忌に適用した。しかし、Pulse 療法群には elcitonine 群より変更した2症例が含まれている。外科的治療群の対象は、当院で PTX を施行した50例のうち術前、術後1年以上の BMC 経時的測定が可能であった16例である。外科的治療は術式として、副甲状腺全剝・前腕筋肉内移植術を選択した。各群の背景因子、血清データは Table 2 に示すように透析歴では Pulse 群が PTX 群より短期間 (P<0.01) であり、血清 P 値は Pulse 群で ipriflavon 群より低値 (P<0.05) を示した。血清 AIP は elcitonine 群で ipriflavon 群より低値 (P<0.05) を示した。各治療群の血液透析法は elcitonine, ipriflavon, 外科的治療群に対し、Ca 濃度 3.5 mEq/l の透析液を用いた。pulse 療法群では Ca 濃度を 2.5 mEq/l とした。保存療法群の高 P 血症に対しては、低 P、低蛋白食等の食餌指導、炭酸カルシウム剤の内服、high permeable membrane の選択および透析時間の延長で対処した。治療効果の判定はまず自覚症状の変化、血清 Ca, P, ALP, TH-C の推移および治療前後6ヵ月、12ヵ月と経時的に測定した骨シンチ、BMC 所見を検討した。PTH 測定は C terminal 法を選択した。その理由は長期の経過

Table 1. Protocol of treatment for osteitis fibrosa (secondary hyperparathyroidism)

Conservative management	
1) Elcitonine	40U of Elcitonine is infused during HD 3 times per week
2) Ipriflavon	600mg of Ipriflavone is administered per day
3) 1.25(OH) ₂ D ₃ pulse therapy	6μg of 1.25(OH) ₂ D ₃ is administered once per week
Surgical management	
Total parathyroidectomy with autotransplantation	

Table 2. Laboratory findings in 2° HPT patients before treatment

Treatment	Age	Sex		History ys	Ca mg/dl	P mg/dl	Ca x P (mg/dl) ²	ALP IU	PTH-C ng/ml
		M	F						
I Elcitonine	40.2±7.1	2	4	7.8±5.1	8.9±1.0	6.5±1.9	57.8±17.0	683.8±523.3*	27.6±9.9
II Ipriflavon	42.4±10.9	3	2	11.5±5.4	8.9±0.5	6.9±1.0*	61.9±9.1	1366.2±407.2*	20.2±12.0
III Pulse	43.8±6.9	6	6	7.3±3.0**	9.6±0.9	5.8±0.9*	55.9±11.1	1249.8±1127.3	29.0±13.3
IV PTX	47.3±9.1	8	8	10.6±2.7**	9.4±1.2	6.4±1.4	60.3±13.9	1275.1±130.6	32.4±16.6
mean±SD									*p<0.01 **p<0.05

観察を行なううえで、日内変動が少ないためである。BMC 測定部位は、非荷重皮質骨として橈骨 1/3 部位 (Rad1/3)、非荷重海綿骨として橈骨 (Rad1/6)、荷重海綿骨として第3腰椎部 (L3) を選択した。BMC の測定方法は前2者は single photon absorptiometry (SPA)、後者は dual photon absorptiometry (DPA) を用いた。BMC の経時的推移は、原則として % change で比較し、又、5% 以上の変化を有意と判定した。なお、各群の背景因子は χ^2 検定, non-paired t 検定を用い有意差検定し、さらに、血清データ、BMC の経時変化には、mean $\pm$ SE を算出し、paired t 検定を用い有意差検定を行なった。

結 果

臨床症状の変化: elcitonine 投与群, ipriflavon 投与群では、投与開始後平均6カ月間において、骨関節痛の改善を認めた。しかし、症状が完全に消失した症例は1例も認めず、6カ月以後しだいに増悪した。そして、12カ月後 elcitonine 投与群では、6人中2人は pulse 療法、4人は PTX に変更し、ipriflavon 投与群では5人中2人を pulse 減法に3人は PTX に変更せざるを得なかった。pulse 療法群では、全例において治療開始後1カ月以内に疼痛の改善を認めた。さらに経過観察中12カ月間は疼痛の再燃を認めなかった。PTX 群では全例において術後48時間以内にすでに疼痛の改善を認めた。さらに1カ月後で患者の疼痛はほぼ消失し、その後最長3年間の経過観察中再燃も認めなかった。

血液生化学データの変化 (Fig. 1, 2): 血清 Ca, P の経時変化は、PTX 群で術後1カ月で前値に対し有意な低下 ($P<0.01$) を示したが保存療法群では有意な変化を認めなかった。血清 PTH-C の経時変化は、elcitonine 群では増加傾向を示し、ipriflavon 群では治療開始12カ月後で前値に対し有意な増加 ($P<0.05$) を示した。pulse 療法群では、血清 PTH-C 30 ng/ml 以上の4症例で12カ月の経過観察期間中不変又は増加を示した。30 ng/ml 未満の8症例では、治療開始後6カ月、12カ月で1カ月後に対し有意な低下 ($P<0.05$) を示した。PTX 群の PTH-C は術後1カ月で前値に対しすでに有意な低下 ($P<0.01$) を示し、以後低値で推移した。血清 ALP の経時変化は、elcitonine, ipriflavon 投与群で治療開始12カ月後で前者では、治療開始前後1カ月、6カ月に対し有意な増加 ($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$) を示し、後者では治療開始後1カ月、6カ月に対し有意な増加 ($P<0.05$, $P<0.05$) を示した。pulse 療法

群の血清 ALP の変化は12例中10例で経時的に低下した。治療開始後6カ月、12カ月目で治療前後1カ月に対し有意な低値 ($P<0.01$, $P<0.01$) を示した。また、12カ月後では、70%の症例で正常範囲まで低下した。ALP の低下を示さなかった2例はいずれも PTH-C 30 ng/ml 以上の症例であった。骨代謝回転の亢進した OF においては、ALP の低下が治療効果の1つの指標となり、今回の検討でも ALP 低下症例を pulse 療法有効群として Fig. 1, 2 に示した。PTX 群では血清 ALP は術後約3週間の1過性上昇を示した後低下し、術後6カ月、12カ月で前値に対し有意な低値 ($P<0.01$) を示した。また、術後12カ月で88%の症例が正常域を示した。

骨シンチ所見の変化 (Fig. 3, 4): elcitonine 投与群, ipriflavon 投与群では、pulse 療法無効群 (Fig. 3) に示すように頭蓋骨及び全身骨の集積像に改善を認めなかった。PTX 群では、puls 療法有効群 (Fig. 4) に示すように経時的に頭蓋および全身骨集積像の改善を認めた。

骨塩量の推移: a) Rad1/3 (Fig. 5): 保存療法群では、BMC が前値に対し5%以上の増加を示した症例が、6カ月後で elcitonine 投与群に1例、pulse 療法有効群に1例認められた。しかし、12カ月後では、

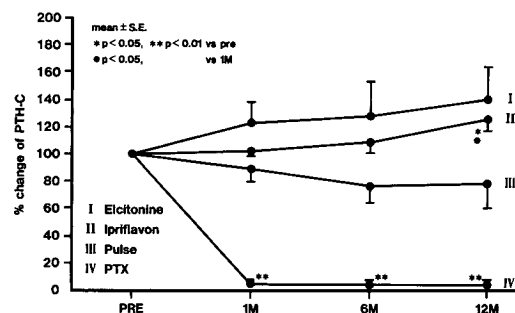


Fig. 1. Effect of elcitonine, ipriflavon, 1,25 (OH)₂ D₃ pulse therapy and PTX on s-PTH-C

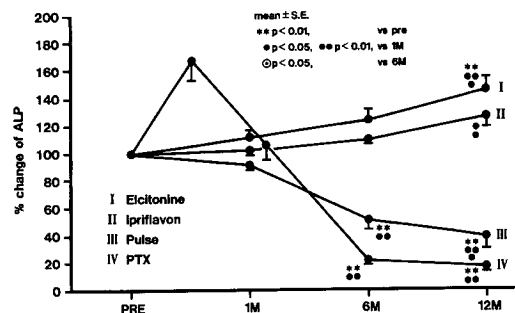


Fig. 2. Effect of elcitonine, ipriflavon, 1,25 (OH)₂ D₃ pulse therapy and PTX on s-ALP

pulse 療法有効群の 2 例のみが 5 %以上の増加を示した。BMC の平均変化率では、elcitonine, ipriflavon 投与群で治療開始後12カ月で前値に対し有意な減少 ($p<0.05$) を示したが、pulse 療法有効群では不変であった。pulse 療法無効例では、1 例に減少、1 例で不変を示した。一方、PTX 群では、BMC は全例で経時的に増加し、その平均変化率は、術後 6 カ月、12カ月で前値に対し有意な増加 ($p<0.01$) を示した。b) Rad 1/6 (Fig. 6): 保存療法群では、BMC が前値に対し 5 %以上の増加を示した症例が、6 カ月目で、elcitonine 群、ipriflavon 群、pulse 療法有効に各 2 例認められたが、12カ月後では各群 1 例に減少した。BMC の平均変化率では、3 群共有意な変化を示さなかった。pulse 療法無効例では、2 例とも減少を示した。一方、PTX 群では、全例で経時的に増加し、その平均変化率も、術後 6 カ月、12カ月で前値に対し有意な増加 ($P<0.05$, $P<0.01$) を示した。c) L3 (Fig. 7): 保存療法群では、BMC が前値に対し 5 %以上の増加を示した症例が 6 カ月で elcitonine 群に 2 例、ipriflavon 群に 2 例、pulse 療法有効群に 6 例認められたが、12カ月後では、各 1 例、2 例、4 例であった。その平均変化率は、elcitonine 群で、12 カ月後で 6 カ月後に対し有意な減少 ($P<0.05$) を示した。後 2 者では、有意な変化を示さなかった。Pulse 療法無効例では、1 例に増加、1 例に減少を認めた。一方、PTX 群では、全例で増加し、その平均変化率も前値に対し、6 カ月、12カ月で有意に増加 ($P>0.01$) を示した。

保存療法群では、各測定部位で BMC の増加を認めた症例でも、全測定部位における増加を示した症例は 1 例もなかった。

考 察

近年、透析技術の発展は、透析患者の長期生存を可能とさせた。その一方で、透析患者に対する腎移植件数も増加し、維持透析期間中の種々の合併症管理がより重要となって来た。その中でも、長期化する透析患者の加齢等による骨量の減少は、移植後投与されるステロイドによる骨合併症の発生を考慮すると重要な問題である。そのため、維持透析患者の多くに合併し、骨量の減少をきたす 2 次性副甲状腺機能亢進症を基礎とする線維性骨症の治療は、mineral content を維持することが非常に重要と考えられる。しかし、その治療法は、vit D₃ 少量連日投与⁶⁾を始めとし、最近導入されて来た大量 vit D₃ 間歇投与によるパルス療法³⁾に至るまで種々の保存的療法がある。そのた

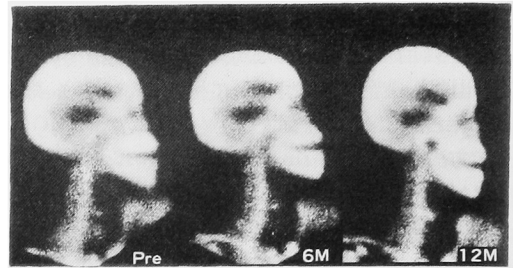


Fig. 3. Effect of 1.25 (OH)₂D₃ pulse therapy on bone scintigram in 2° HPT patients (ineffective cases)

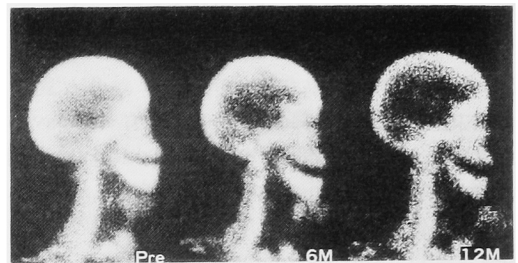


Fig. 4. Effect of 1.25 (OH)₂D₃ pulse therapy on bone scintigram in 2° HPT patients (effective cases)

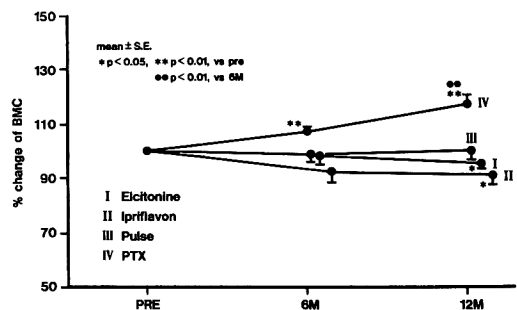


Fig. 5. Effect of elcitonine, ipriflavon, 1.25 (OH)₂D₃ pulse therapy and PTX on BMC at Rad 1/3

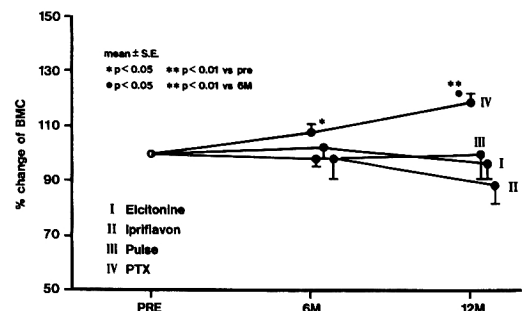


Fig. 6. Effect of elcitonine, ipriflavon, 1.25 (OH)₂D₃ pulse therapy and PTX on BMC at Rad 1/6

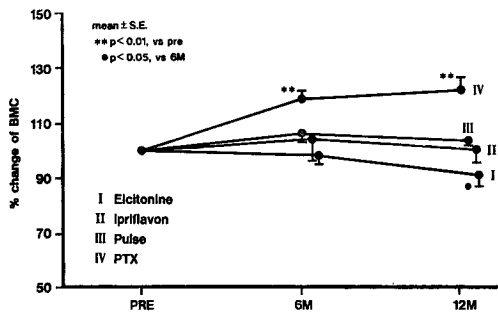


Fig. 7. Effect of elcitonine, ipriflavon, 1.25 (OH)₂D₃ pulse therapy and PTX on BMC at L3

め、外科的治療の適用も変化しつつあるのが現状である。そこで、各種保存治療法、外科療法の血液生化学データの変化、BMC に与える効果を比較し、各治療法の適用・問題点について検討する必要があると思われる。今回は、保存療法として、カルシトニン製剤、1.25 (OH)₂D₃ パルス療法を選択し、手術療法は、副甲状腺全剝出・前腕筋肉内移植術を施行しその効果を比較検討した。

I) 内因性および外因性カルシトニンは、標的臓器の1つである骨で、直接破骨細胞に作用し PTH との拮抗作用を発現する。その作用機序から、外因性カルシトニン製剤である elcitonine、そして、内因性カルシトニン作用を増強させる ipriflavon は、OF における骨吸収抑制作用を有する。また、OF は Frost 等の提唱する骨吸収相と形成相より構成される basic multicellular unit (BMCU)^{7,8)} が PTH により動員され、骨吸収相優位に同期した病態と考えられる。つまり、OF は、低回転型骨粗鬆症の骨量増加を目的とする ADFR (activation, depression, free, repetition) 療法の A の状態にすでに設定された状態と考えられる。したがって、カルシトニンにより骨吸収相が選択的に抑制されれば、骨量の増加が期待される。今回の elcitonine, ipriflavon 投与群における BMC の変化でも、治療開始後 6 カ月目では、各 BMC 測定部位で一部症例に前値に対し 5% 以上の BMC 増加を認めた。しかし、12 カ月後では、血清 PTH-C, ALP の上昇と平行して、Rad 1/3 における BMC 平均化率は前値に対し有意な減少を示した。また、elcitonine 投与群では、L3 でも、BMC 平均変化率は、12 カ月後で 6 カ月後に対し有意な低下を示した。皮質骨成分の多い Rad 1/3 での BMC 減少が他測定部位と比較して強いというこの結果は、代謝性骨疾患における骨病変が全身骨で均等ではなく⁹⁾、線維性骨症における BMC 減少が、海綿骨より皮質骨に強い

という諸家の報告¹⁰⁾と一致する。また、Jowsey 等¹¹⁾は、高回転型骨粗鬆症である閉経後骨粗鬆症に対し、カルシトニン製剤を投与し検討している。その結果、カルシトニンの血清 Ca 低下作用が PTH 分泌を促進させ長期的には骨吸収をさらに増悪させる可能性を示唆している。OF でも、このカルシトニンの PTH 分泌促進作用が 12 カ月後の BMC 減少に関与している可能性が否定出来ず、PTH 分泌を抑制する vit D₃ 製剤を併用した方がよいと思われる。さらに、近年、カルシトニンには、骨に対する作用と共に、中枢性に作用し、ACTH, Endorphine 分泌促進作用が指摘^{12,13)}されている。このことは、カルシトニン製剤による疼痛の改善には、骨病変だけでなく、疼痛域値の上昇も関与することを示唆する。したがって疼痛は改善しても骨病変は悪化しているという discrepancy の生じる可能性も否定出来ない。したがって、カルシトニン製剤投与時には、自覚症状だけでなく、各種骨パラメーターの推移より手術時期の検討が必要と考えられる。

II) PTH は、骨芽細胞を介して間接的に破骨細胞を活性化させている。pulse 療法、PTX での作用機序は、PTH 分泌を低下させ BMCU の動員を減少させるとともに骨芽細胞機能賦活および破骨細胞機能を抑制する事にあると考えられる。しかし、その治療効果は、ALP の低下した pulse 療法有効群と PTX 群を比較しても、BMC 平均変化率では、前者が BMC 温存効果を持つのに対し、後者では、BMC 増加効果と差を認めた。pulse 療法の BMC 温存効果は、Andress 等の 1.25 (OH)₂D₃ 静注による 1 年間のパルス療法後ミネラル化骨量が不変であったとする結果¹⁴⁾と一致している。この両治療群の BMC に与える効果の差異には、おそらく、両者の PTH 低下速度の違いが関与するものと考えられる。すなわち、pulse 療法群では、血清 PTH-C 30 ng/ml 以下の血清 PTH, AIP とともに明らかな低下を示す症例に限定しても、血清 PTH レベルの低下速度は緩徐で ALP の一過性上昇を惹起しなかった。一方、PTX 群では、術直後からの急速な血清 PTH レベル低下により血清 ALP の一過性上昇が惹起されている。つまり、PTH レベルの低下が緩徐な場合、BMCU における骨吸収と骨形成の平衡を保持しながら BMCU の動員が減少し効率的な骨量の増加が得られないと考えられる。しかし、PTH の低下が急速な場合には、BMCU の動員が減少するだけでなく、同期した BMCU の吸収相が抑制を受け骨形成相が賦活されるため効率的に BMC が増加するものと推測される。また、pul-

se 療法における血清 ALP の低下には, PTH レベルの低下だけでなく, 血清 $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ レベルが高濃度になることで直接骨芽細胞が抑制を受ける機序の関与も指摘¹⁴⁾ されている. 今回の pulse 療法有効群でも, 血清 PTH-C 30 ng/ml 以上の 2 例に PTH-C レベルの低下を認めず, $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ による骨芽細胞直接抑制作用の関与が示唆された. このような両者の治療効果の差異を考えると, PTH-C レベルが 30 ng/ml 以下で, BMC の比較的温存された OF には, pulse 療法が適切な治療法である. PTH-C レベルが 30 ng/ml 以上, 以下であっても, BMC の減少が顕著な症例には, PTX を早期より実施した方がよいと考えられる.

文 献

- 1) Chinn DH, Camsu G, Webb WR, et al.: Calcified pulmonary nodules in chronic renal failure. *AJR* **137**: 402-405, 1981
- 2) Haque AK, Rubin SA and Leveque CM: Pulmonary calcification in long-term hemodialysis: A mimic of pulmonary thromboembolism. *Am J Nephrol* **4**: 109-113, 1984
- 3) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25 -dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* **74**: 2136-2140, 1984
- 4) Adinoff AD and Hollister JR: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* **309**: 265-268, 1983
- 5) Karsenty G, Vigneron K, Jorgetti V, et al.: Value of the ^{99m}Tc -methylene diphosphate bone scan in renal osteodystrophy. *Kidney Int* **29**: 1058-1065, 1986
- 6) Brickman AS, Sherrard DJ, Jowsey J, et al.: 1.25 -dihydroxycholecalciferol: Effect in skeletal lesions and plasma parathyroid hormone levels in uremic osteodystrophy. *Arch Intern Med* **143**: 883-888, 1974
- 7) Frost HM: Treatment of osteoporoses by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin Orthop* **143**: 227-244, 1979
- 8) Parfitt AM: The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis & Rel Res* **4**: 1-6, 1982
- 9) Dalen N and Jacobson B: Bone mineral assay: Choice of measuring sites. *Invest Radiol* **9**: 174-185, 1974
- 10) 藤田拓男, 井上哲郎: 骨量の変化は本当に測定できるか. 第4回骨粗しょうシンポジウム協和企画通信
- 11) Jowsey J, Riggs BL, Goldsmith RS, et al.: Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *Acta Endocrinol* **33**: 752-758, 1971
- 12) Ustidal M, Dogan P, Soyuer A, et al.: Treatment of migraine with salmon calcitonin. *Biomed & Pharmacother* **43**: 687-691, 1989
- 13) Collin E, Bourgoin S, Gorce P, et al.: Intrathecal porcine calcitonin enhances the release of $[\text{Met}^5]$ -enkephalin-like material from the rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* **168**: 201-208, 1989
- 14) Adress DL, Norris KC, Coburn JW, et al.: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* **321**: 274-279, 1989
(Received on March 7, 1991)
(Accepted on April 22, 1991)