

# シナカルセト発売後の副甲状腺摘出術の適応について

富永芳博

名古屋第二赤十字病院移植・内分泌外科

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺摘出術, calcimimetics, シナカルセト, 副甲状腺過形成

## 要旨

Cinacalcet HCl (シナカルセト) の登場は, わが国の二次性副甲状腺 (上皮小体) 機能亢進症 (2HPT) の治療方針にも少なからず影響を与えると考える. 原則的にはシナカルセトを含めた内科的治療に抵抗する症例は副甲状腺摘出術 (PTx) の適応となる. わが国では長期間の血液透析を要する症例が多いため, 長期的展望, 経済性も含め, PTx の適応を考えるべきである. 従来通りの活性型 VitD 製剤に反応せず, 長期間の生命予後が期待される症例では PTx を推奨したい. また, 2HPT の症状が高度な症例, シナカルセトで PTH 値の低下が不十分な症例 (intact-PTH > 300 pg/mL), 高カルシウム血症, 高リン血症が管理困難な症例, 副作用で内服継続が困難な症例, 薬物相互作用が懸念される症例では PTx が必要となる. 一方, 手術で 2HPT を改善させることが困難な病態が存在する. つまり, ①手術, 全身麻酔のリスクが高い症例, ②縦隔内など異所性副甲状腺の切除が困難な症例, ③PTH 過剰分泌源が同定できない症例, ④副甲状腺癌, parathyromatosis などすべての病的副甲状腺組織を切除困難な症例, ⑤再手術により両側反回神経麻痺など重大な合併症を引き起こす可能性がある症例などである. それらの症例にはシナカルセトはレスキュー療法として PTx に優先して適応になる.

## はじめに

Cinacalcet HCl (シナカルセト, 商品名レグパラ錠) は calcimimetics (カルシウム感受受容体 (CaSR) 作動薬) の一つで, CaSR に allosteric に作用し, 細胞外カルシウムに対する感受性を増強することによって副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌を抑制する薬剤である. 欧米を中心に多くの基礎的研究成果, 臨床的有用性に関する論文が報告されている<sup>1)</sup>. わが国では 2008 年 1 月より使用可能となったが, その使用適応, 時期, 限界などについてはまだ一定の見解が得られていない. われわれは, 今までの副甲状腺摘出術 (PTx) の臨床的効果を基に, わが国におけるシナカルセト登場後の PTx の適応について私見を述べてきた<sup>2)</sup>. シナカルセト使用後に PTx を施行した経験も増え, その臨床像, 病理組織像も明らかになりつつある. 本来なら, 高度な二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT) に対して無作為にシナカルセトと PTx を割付け, 前向きにその臨床効果, 生存率, 心血管系合併症, 入院, 骨折などを検討する必要があるが, そのような報告は欧米を含め存在しないし, 現実的には困難である. 長期透析患者の多いわが国でのシナカルセト登場後の PTx の適応, 役割について, われわれの主張を以下に述べる.

## 1 二次性副甲状腺機能亢進症の内科的治療

—シナカルセトの位置付け

現在, 2HPT に対する治療手段としては表 1 にあげ

表 1 二次性副甲状腺機能亢進症の治療手段

1. リン吸着薬
炭酸カルシウム, 酢酸カルシウム
塩酸セベラマー
炭酸ランタン
2. 活性型ビタミン D 製剤
1 $\alpha$ OHD <sub>3</sub> (Alfacalcidol)
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (Calcitriol)
Falcalcitriol
22-oxacalcitriol (Maxacalcitol)
19nor-1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>2</sub> (Paricalcitol)
1 $\alpha$ OHD <sub>2</sub> (Doxercalciferol)
3. calcimimetics
cinacalcet HCl

たものがある。わが国では2008年1月よりシナカルセトが使用可能となり、2009年3月には、新しいリン吸着薬（炭酸ランタン）も登場した。また、アメリカでのビタミンD（VitD）の市場の大半を占めるビタミンD誘導体パリカルシトールも治験段階にある。さらに新しいリン吸着薬の研究も進められており、われわれは、多くの2HPTに対する治療手段を所有することになる。このような状況で、経済効率も含め適切な治療戦略を構築する必要がある。

わが国の透析医学会（JSDT）の作成した透析患者における2HPT治療ガイドライン、米国腎臓学会（K/DOQI）のガイドラインでも提示しているように、2HPTの治療の基本は、血清リン（P）、カルシウム（Ca）を目標域内に管理することである<sup>3,4</sup>。次にPTHを目標値内に管理することにある。内服、静注製剤を含め、活性型VitD製剤が2HPT管理の基本である。VitDはCa調節作用以外のnon-calcemic actionが注目されており、生命予後の観点からもその重要性が指摘されている<sup>5</sup>。

VitD製剤でPTH値が目標域内に管理できないで、高Ca血症、高P血症を呈した場合に、次の手段としてシナカルセトが適応になると考えるのが妥当であろう。PTHがどの値以上になればシナカルセトを使用すべきかは意見の別れるところであるが、われわれはintact-PTH 300 pg/mL以上を考えている。この時点でシナカルセトを使用するか、PTxを選択するかについては後述する。

## 2 シナカルセトの臨床効果

欧米の臨床治験、わが国の臨床治験ともシナカルセ

トは大変速やかに、顕著に血清PTH値を低下させる。わが国の臨床治験では、250 pg/mL以下に低下させる頻度は使用前のPTH値に依存し、500 pg/mL以下では81.0%、500~800 pg/mLでは48%、800 pg/mL以上では25%である<sup>6</sup>。しかしながら、シナカルセト中止によりPTH値は速やかに上昇する。つまりシナカルセトはPTHの分泌を強力に抑制するが、PTHの合成、増殖した副甲状腺細胞を減少させることは困難で、PTH値を抑制しておくためには長期間内服を継続する必要がある。

シナカルセトはPTHと同様にCa値も有意に低下させる。血清Ca値を正常に維持するために通常VitD、またはその誘導体の併用または増量が必要である。VitDの併用は、VitDのシナカルセトとは異なる機序による2HPT治療の効果も期待でき妥当である<sup>7</sup>。シナカルセトは血清P値も、血清Ca値ほどではないが低下させる。しかしながら、リン吸着薬の減量が可能となる症例もあるが中止は困難である<sup>6</sup>。

CaSRは副甲状腺細胞だけではなく、膵臓、消化管細胞、骨、脳、腎臓などにも存在し、それらの細胞にも高Ca刺激を与える。最も高頻度な副作用は消化管ホルモンの分泌増加が原因の一つと考えられる消化器症状で、30~40%で認められ、投与量が増加するにつれて症状は強くなる。低Ca血症も無視できない合併症であり、適切なCa製剤、VitDの投与、あるいは透析液Ca濃度の上昇が必要となる<sup>6</sup>。また他の薬剤との薬物相互作用があるため、CYP3A4阻害薬であるマクロライド系抗菌剤、アゾール系抗真菌薬、CYP2D6基質薬物である抗不整脈薬、抗うつ薬などの使用の際は注意が必要である。

費用の面からみると、シナカルセトは比較的高価である（わが国の薬価：25 mgは554.9円、75 mgは1,019円）。

以上が現在判明したシナカルセトの臨床効果の要約である。

## 3 シナカルセト登場後のPTxの役割

Cunninghamの臨床治験の結果では、シナカルセト群はプラセボ群に比してPTxの頻度が93%減少しているが、入院の頻度、死亡率に関しては差を認めていない<sup>8</sup>。シナカルセトは急激にPTH値を低下させるので、多分、わが国でもPTxの頻度は減少するであ

表2 シナカルセト導入後の副甲状腺摘出術の適応

1. ビタミンD製剤にて二次性副甲状腺機能亢進症の治療が困難な症例で、長期生命予後が期待できる症例 (intact-PTH>300~500 pg/mL, 副甲状腺推定体積>300~500 mm <sup>3</sup> , または長径>1 cm で、内科的治療にても管理できない高カルシウム血症 (>10 mg/dL), 高リン血症 (>6 mg/dL))
2. 二次性副甲状腺機能亢進症の臨床症状が高度な症例 (骨・関節痛, 神経・筋精神症状, 高度な異所性石灰化, 高度な高回転骨, calciophylaxis, EPO 抵抗性貧血, DCM like heart など)
3. シナカルセトにて充分 PTH 値が低下しない (intact-PTH>300 pg/mL) 症例
4. シナカルセト使用にても高カルシウム血症 (>10 mg/dL), 高リン血症 (>6.0 mg/dL) の内科的管理が困難な症例
5. calcimimetics の内服継続が困難な症例 (消化器症状, 低カルシウム血症, 薬物相互作用, 内服コンプライアンスが悪いなど)
6. 甲状腺腫瘍の摘出が必要な症例

ろう。

一方で、PTx の利点についてはいくつかの報告がある。PTx は、シナカルセトを含むどのような内科的治療に比しても劇的に2HPTの病態を改善させる。そして2HPTに由来する臨床症状を改善させることによりQOLを改善させ、さらに生命予後も改善させる。PTx後は血清Ca, Pの管理が容易になる<sup>2)</sup>。われわれの2,000例のPTx症例の生命予後の検討では、PTx時の平均年齢が55歳、平均透析期間が144カ月にもかかわらず、その後10年生存率は約80%、透析導入時に換算すると10年生存率は99%であった<sup>2)</sup>。長期的に見れば、経済的効率はPTxのほうがシナカルセトに比して良好である<sup>9)</sup>。もちろんPTxには全身麻酔のリスク、反回神経麻痺のリスク、約10日間の入院加療が強いられるなどの不利な点は存在する。

これらの長、短所を勘案した上で高度な2HPTの治療法を選択することになる(表2)。どの程度のPTH値をシナカルセトの反応不良と考えるかは議論のあるところではあるが、シナカルセトでintact-PTH 300 pg/mL以下に管理困難で、結節性過形成と思われる腫大した副甲状腺(推定体積>500 mm<sup>3</sup>, または長径>1 cm)が超音波検査などで確認されればPTxを選択すべきと考える。自験例で、シナカルセト使用にもかかわらずintact-PTH>300 pg/mLでPTxを施行した症例の平均総摘出重量は2,800 mg、平均結節性過形成の数は2.8であった。特に透析療法で今後長期間の生命予後が期待できる比較的若い患者では、従来どおり、VitDに抵抗した時点でPTxを選択すべきであろう<sup>2,3)</sup>。

もちろん2HPTが高度で、骨・関節痛、神経・筋・精神症状などの自覚症状が強い、異所性石灰化が顕著、骨量の低下が著しい、calciophylaxis, DCM like heart, EPO抵抗性貧血などの臨床症状が強く、早期に改善が必要となる症例ではPTxが推奨される<sup>3)</sup>。

シナカルセト使用にもかかわらず高P血症、高Ca血症が管理不可能な症例はPTxの適応となる。シナカルセトの副作用として消化器症状は少なからず存在する。特に投与量が増加すると高頻度となり、症状も顕著となる。消化器症状でシナカルセトの内服継続が困難な症例もPTxの適応となる。低Ca血症が管理困難、その他の副作用で内服困難、コンプライアンスが悪い症例、薬物相互作用が懸念される症例ではPTxのほうがよいと考える。無理をして長期間シナカルセトを強いることがあってはならない。もちろん、甲状腺癌が疑われるような甲状腺腫瘍を合併しており、甲状腺の摘出が必要な症例はPTxの適応となる。

#### 4 外科医のシナカルセトへの期待事項

高度な2HPTに対して外科医が手術を躊躇する、あるいは外科的に2HPTを管理することが困難な症例では、まずシナカルセトを使用し、その反応性を見た上でPTxを考えるべきである。それらの病態を表3に示す。

##### 1) ハイリスク症例

長期透析患者がPTxの対象となるため、全身麻酔、手術に対するハイリスク症例には日常的に遭遇する。高齢透析患者(一概には言えないが、生命予後を勘案

表3 副甲状腺摘出術が困難でシナカルセトを優先すべき症例

- 
1. 手術、全身麻酔に対するリスクが高い症例  
(超高齢者 (>80歳), 心機能障害, 高度な心臓弁疾患, 高度な冠動脈疾患, 脳血管障害, 肝機能障害, 呼吸機能障害など)
  2. 摘出が侵襲的な部位 (縦隔内など) に副甲状腺が存在する症例
  3. すべての副甲状腺組織が摘出困難な症例  
(副甲状腺癌, parathyromatosis などによる再発)
  4. 再発, 持続性 HPT で PTH 過剰分泌源が画像診断で確認できない症例
  5. 再手術困難な再発, 持続性 HPT 症例  
(両側反回神経麻痺の危険性が高い症例など)
- 

すると 80 歳以上が妥当か), 高度な心血管系合併症, 呼吸機能障害, 肝障害, などを有している症例では, まずシナカルセトを使用するべきであろう<sup>10)</sup>.

## 2) 異所性副甲状腺の摘出

副甲状腺が時に異所性に存在することはよく知られている<sup>11)</sup>. 問題となる位置は, 縦隔内, 甲状腺内完全埋没, 下降不全 (顎下部, 下咽頭, 上咽頭), などである<sup>12)</sup>. 原則的に副甲状腺がどこにあらうと部位診断ができていれば, 手術に臨む. しかし, 縦隔内副甲状腺, 特に aortico-pulmonary window に存在する腺の摘出は侵襲が大きくなる. これらの症例に対してもシナカルセトは手術前に試してみる価値はあるであろう.

## 3) 副甲状腺癌

副甲状腺癌はまれな疾患である. 副甲状腺癌の病理的診断は必ずしも容易ではない. 所属リンパ節, 肺, 骨, 肝, 脳への転移が報告されており, 転移により副甲状腺癌の診断が得られる症例が半数を占めると報告されている. 一般に, 化学療法, 放射線療法にも反応しない. 死因は高 Ca 血症のため, 可及的に局所再発部位, 転移部位の切除が推奨されている<sup>13)</sup>. 2HPT での副甲状腺癌の頻度は, 原発性 HPT に比してさらにまれである<sup>14)</sup>. われわれは, 5/2,600 例で転移性副甲状腺癌を経験しており, 2 例を高 Ca 血症で, 1 例を calciphylaxis で失った<sup>15)</sup>.

欧米では, シナカルセトが切除不能な原発性 HPT の副甲状腺癌による高 Ca 血症に使用が認可されている. 1 日量 140 mg から 360 mg という大量投与にて著しい高 Ca 血症を改善させることができたが, 正常域内に維持することは困難であると報告されている<sup>16,17)</sup>. 2HPT の副甲状腺癌再発に対するシナカルセトの使用経験が最近報告されたが, その反応性は, 結

節性過形成による再発例より悪いようである<sup>18)</sup>. しかしながら現在, 他に有効な治療手段は無くシナカルセトに期待したい.

わが国でも, 原発性 HPT の副甲状腺癌で手術不能による高 Ca 血症に対しても, シナカルセトが欧米のように, 一刻も早く使用できることを期待したい.

## 4) parathyromatosis

parathyromatosis には二つの型が存在する. Type 1 は胎生期にばら撒かれた parathyroid rests が腎不全などの刺激により増殖する型である. 問題となるのは Type 2 で, 原発性, 腎性 HPT 共に見られる現象である. 良性 (腺腫, 過形成) な副甲状腺細胞が, 手術時に被膜が損傷などすることにより周囲に播種し, 増殖してくる病態である<sup>19)</sup>. parathyromatosis の術前画像診断は困難である. 再発例で甲状腺表面に多発する結節が超音波検査で確認されれば parathyromatosis を疑う. 甲状腺も en-bloc に切除しても高 PTH 値を改善させることが困難であることが多い. つまりすべての副甲状腺組織の切除が困難である<sup>20)</sup>. このような症例に, シナカルセトは有効と考えられる<sup>21)</sup>. われわれも, それまでの経過より parathyromatosis を疑った症例で, シナカルセトにて顕著に PTH 値が低下した症例を経験している<sup>22)</sup>.

## 5) 再手術症例

副甲状腺全摘出後前腕筋肉内自家移植術後に再発する場合, もっとも高頻度なのは移植副甲状腺由来の再発であり, PTx 10 年後には約 20% の症例で移植腺の摘出が必要であった. 前腕からの移植副甲状腺の切除は局所麻酔下に低侵襲に可能であり, シナカルセトの使用よりは原則的に手術を選択すべきである. PTx 後の頸部に遺残した腺による再発, 持続性 HPT の再手

術では反回神経麻痺のリスクが高くなる。特に再手術例、PEIT後の症例で、すでに反回神経麻痺が存在し、再手術で両側反回神経麻痺、気管切開の危険がある症例、再発で病的副甲状腺組織の部位診断が困難な症例などでは、まずシナカルセトを使用し、その反応を観察することは意義あることと考える<sup>23)</sup>。

### おわりに

シナカルセトの導入はわが国の2HPTの治療に大きな影響を与えると考えられる。しかしながら、PTxを選択したほうが適切である症例も少なからず存在する。われわれ外科医にはその要望に応え、確実に、合併症がなく、再発、機能低下症にも対応できる外科治療が期待される。われわれは、全国どの地域でも適切なPTxが提供できるようなネットワーク作りを目指し、二次性副甲状腺機能亢進症に対するPTx研究会を立ち上げた。今後の活動に是非力添えをお願いしたい。

### 文 献

- 1) Drueke T, Martin D, Rodriguez M : Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 1828-1839, 2007.
- 2) Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, et al. : Parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the Era of Calcimimetics. *Ther Apher Dial*, 12 (supple 1); S21-S26, 2008.
- 3) 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*, 9; 1435-1455, 2006.
- 4) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42 (supple 3); S1-S202, 2003.
- 5) 庄司哲雄, 西沢良記 : ビタミンDと生命予後. *腎と骨代謝*, 8; 229-234, 2005.
- 6) 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 level in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 328-335, 2008.
- 7) de Francisco AL : New strategies for the treatment of hyperparathyroidism incorporating calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest*, 37; 915-922, 2007.
- 8) Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. : Effect of calcimimetic, cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 67; 760-771, 2005.
- 9) Narayan R, Pekins RM, Berbano EP, et al. : Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD : a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis*, 49; 801-813, 2007.
- 10) 富永芳博 : 周術期の観察点とサポート. *臨牀透析*, 23; 1707-1712, 2007.
- 11) Pitayakorn R, McHenry CR : Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg*, 191; 418-423, 2006.
- 12) 富永芳博 : 副甲状腺 (上皮小体) 摘出術のコツと注意点. *手術*, 60; 1959-1964, 2006.
- 13) Thompson SD, Prichard AJN : The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 12; 93-97, 2004.
- 14) Khan MW, Worcester EM, Straus II FH, et al. : Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Am Coll Surg*, 199; 312-319, 2004.
- 15) Tominaga Y, Tsuzuki T, Matsuoka S, et al. : Expression of parafibromin distant metastatic parathyroid tumors in patients with advanced secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *World J Surg*, 32; 815-821, 2008.
- 16) Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, et al. : Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab*, 83; 1083-1088, 1998.
- 17) Szmuiłowicz ED, Utiger RD : A case of parathyroid carcinoma with hypercalcemia responsive to cinacalcet therapy. *Nature Clinical practice Endocrinol & Metab*, 2; 291-296, 2006.
- 18) Lomonte C, Antonelli M, Losurdo N, et al. : Cinacalcet is effective in relapses of secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 2056-2062, 2007.
- 19) Aeddick RL, Costa JO, Marx SJ : Parathyroid hyperplasia and parathyromatosis. *Lancet*, 1; 549, 1977.
- 20) Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. : Recurrent renal hyperparathyroidism caused by parathyromatosis. *World J Surg*, 31; 299-305, 2007.
- 21) Daphnis E, Stylianou K, Katsipi I, et al. : Parathyromatosis and the challenge of treatment. *Am J Kidney Dis*, 48; 502-505, 2006.
- 22) Eriguchi R, Umakoshi J, Tominaga Y, et al. : Successful treatment of inoperable recurrent secondary hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant*, 4; 218-220, 2008.
- 23) Tominaga Y : Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *UP J Med Sci*, 111; 277-292, 2006.