

シナカルセト時代の PTx

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, cinacalcet HCl, 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機能亢進症 (SHPT) の治療に少なからず影響を与えている。二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会 (PSSJ) では, 年次別の SHPT に対する副甲状腺摘出術 (PTx) の件数を調査している。2007 年まで増加した PTx の件数は, 2008 年, シナカルセト導入後減少している。しかしながら, 副作用によりシナカルセトの内服継続が困難な症例, シナカルセトに十分反応しない SHPT 症例が明瞭になりつつあり, 今後 PTx 件数は増加すると考えられる。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, SHPT の治療戦略を立てるべきである。従来通りの活性型 VitD 製剤に反応せず, シナカルセトの内服継続困難な症例, SHPT の改善が困難な症例では速やかに PTx に委ねるべきである。

シナカルセトによって引き起こされると考えられる副甲状腺の病理組織学的変化は PTx を難しくしている。特に出血性梗塞は周囲組織に癒着し, 反回神経の同定, 温存を難しくしている。それに対応するため, PSSJ では, 施設の枠を超えた PTx の研修・研鑽のシステムを構築する事に努めている。

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) によるミネラル代謝・骨・異常

(CKD-MBD) は, 骨障害 (腎性骨異常症, ROD) を引き起こすばかりか, 心血管系合併症により生命予後に著しい影響を与えることが注目されてきた。CKD-MBD の病態の中で最も重大な病態は二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) であり, SHPT の管理も心血管系合併症の進展阻止を目的に築かれてきた。日本透析医学会 (JSDT) が提唱したガイドラインもこの見地に立って作成された¹⁾。

SHPT に対する治療は, ①内科的治療の進歩, ②治療ガイドライン, ③医療経済, によって影響を受ける。最近の SHPT に関する内科的治療の進歩は目覚しく, われわれは新しい武器を獲得することができた。ビタミン D 受容体 (VDR) activator に始まり, カルシウム非含有リン吸着剤 (sevelamer HCl, lanthanum carbonate) そして, calcimimetics (cinacalcet HCl) など

表 1 二次性副甲状腺機能亢進症の治療手段

1. リン吸着剤
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 α OHD₃ (alpacalcidol)
1,25(OH)₂D₃ (calcitriol)
falecailitriol
22-oxacalcitriol (maxacalcitol)
19nor-1,25(OH)₂D₂ (paricaicitol)
1 α OHD₂ (doxercalciferol)
3. calcimimetics
cinacalcet HCl

があげられる (表 1).

cinacalcet HCl (シナカルセト, 商品名レグパラ錠) は calcimimetics (カルシウム感知受容体 (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, 臨床の有用性に関する論文が報告されている^{2~4)}.

シナカルセトはわが国では 2008 年 1 月より使用可能となった. シナカルセト登場はわが国の SHPT に対する副甲状腺摘出術 (PTx) にどのような影響を及ぼしているのか? また, シナカルセトの限界, PTx の適応, 役割はどう変化したかについて概説する.

1 わが国の二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx 件数の変遷

われわれは, 2008 年 10 月, 二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会 (Parathyroid Surgeon's Society of Japan; PSSJ) を立ち上げた. これには, 全国 109 の SHPT に対する PTx を日常的に施行している施設が参加している. 研究会の活動目標を表 2 に示

すが, わが国における SHPT に対する PTx についての動向を調査することが主眼である. DOPPS の検討による, わが国の SHPT に対する PTx の症例数を勘案すると, わが国の 90% 以上の症例をリクルートできていると考えている⁵⁾.

図 1 に, PSSJ の調査によるわが国の SHPT に対する年次別 PTx 件数を示す. 2004 年に 1,137 件, その後 2007 年まで年々増加し 1,749 件となった. 2007 年度の増加は, 2006 年に JSDT の透析患者における SHPT の治療ガイドラインが提示され, 内科的治療に抵抗する SHPT では比較的早期に PTx が推奨されたためと考える. 2008 年 1 月にシナカルセトが使用可能となり, 以後 PTx 症例数は激減し, 2010 年度は 448 件となった.

欧米での動向を見てみると, 米国の報告では SHPT に対する PTx 症例は 1998 年より 2001 年まで増加し, その後 2005 年まで低下, その後再び増加している. calcitriol が paricalcitol に変更されたこと, 2004 年より, シナカルセトが使用可能となったことが影響していると考えられる⁶⁾. ドイツからの報告では, PTx の件数は 2003 年より 2006 年まで減少し, その後漸増し

表 2 PTx 研究会活動目標

1. PTx の効果, 適応について内科医側に外科医側から統一して提言する.
2. わが国の SHPT に対する PTx の実態調査. 登録制の確立.
3. 内科医, 患者に満足していただける手術手技の提供. 手術手技の研鑽.
4. わが国のどこでも満足できる PTx が提供できるネットワークの確立.
5. PTx 技術の伝承. 後進の育成.
6. 日本から世界へ発信できる共同臨床研究.

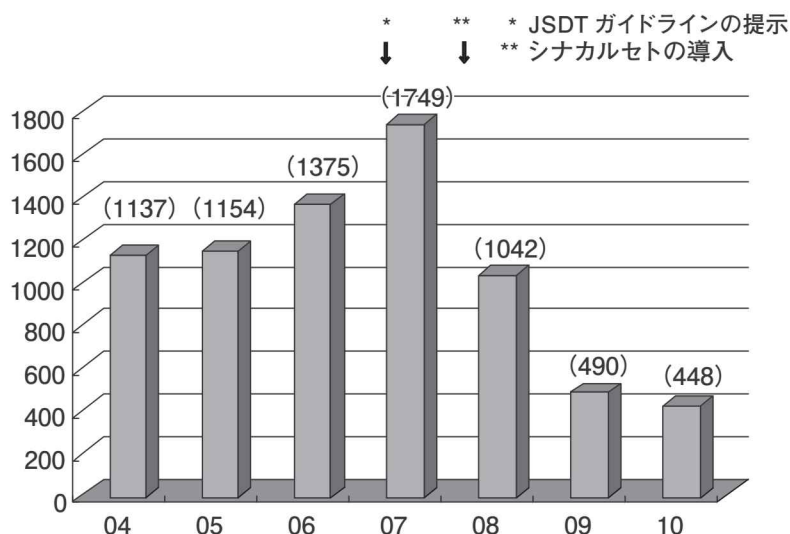


図 1 わが国の SHPT に対する年次別 PTx 件数

ている⁷⁾。最近、当科にても PTx 紹介症例数は増加の傾向にあり、欧米と同様、今後 PTx 症例数は増加すると推測される。

シナカルセット導入後 PTx が激減したため、当然各施設の手術件数も減少した。2007 年度は年間 20 件以上 PTx を施行していた施設が 26 施設存在したが、2010 年度は 6 施設に減少した。手術の技術習得を考えると問題と考えられる。PSSJ では施設の枠を超えた PTx の研修・研鑽システムを構築している。詳細は PSSJ のホームページ (<http://2hpt-japs.jp/>) を参照されたい。

2 シナカルセット導入後の PTx 適応の変遷

シナカルセットの臨床的特性と投与、注意点を表 3 に示す。これを基にわれわれは、シナカルセット導入後の PTx の適応を表 4 に示すように提唱してきた^{4,8)}。

当科に紹介された初回 PTx 症例で、PTx に紹介された主たる理由を 2009 年、2010 年で比較した。PTx に紹介された理由を表 5 のように分類した。2009 年と 2010 年の各理由の比率を表 6 に示す。

シナカルセット未使用で内科的治療に抵抗すると判断し PTx に紹介された比率は、2009 年の 52.7% より

表 3 シナカルセットの特性

1. PTH の分泌を強力に抑制するが、中止すると PTH は rebound する。
2. 症例により PTH の分泌を十分抑制することが困難である。
3. 約半数の症例で消化器症状などの副作用が存在する。
4. ある種の薬剤と drug interaction が存在する。
5. 高価である。

表 4 シナカルセッ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 mm³, 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) 又は高リン血症 (>6 mg/dL))
2. 二次性副甲状腺機能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, caiciphyllaxis, EPO 抵抗性貧血, DCM like heart など)
3. シナカルセットにて充分 PTH 値が低下しない (intact-PTH>300 pg/ml) 症例
4. シナカルセッ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. シナカルセットの内服継続が困難な症例 (GI symptoms, 低カルシウム血症, drug interaction, 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

表 5 PTx に紹介された理由

- A: SHPT がシナカルセット以外の内科的治療に抵抗。
(シナカルセット未使用)
- B: 少量なシナカルセットによる消化器症状など副作用で即座に内服中止。
- C: 副作用にて十分なシナカルセットが投与できない。
- D: SHPT はシナカルセットにて管理可能だが、消化器症状などで長期間の内服を患者が望まない。
- E: SHPT がシナカルセットに抵抗 (十分 PTH 値が低下しない)。
- F: 手術が必要な甲状腺病変を合併。

表 6 PTx に紹介された理由の比率

理由	2009 (n=74)	2010 (n=54)
A	39 (52.7%)	12 (22.2%)
B	14 (18.9%)	11 (20.4%)
C	5 (6.8%)	4 (7.4%)
D	3 (4.0%)	8 (14.8%)
E	12 (16.2%)	16 (29.6%)
F	1 (1.4%)	3 (5.6%)
	22 (29.7%)	23 (42.6%)

理由欄の A~F は表 5 の A~F を参照。

2010年には22.2%に減少し、最近では大半の症例で、シナカルセト使用後に治療に抵抗し、PTxに紹介されてきている。消化器症状などで十分なシナカルセトの投与が困難で、PTxに紹介された表5のB,C,D群を加えた比率は、2009年の29.7%より2010年は42.6%に増加し、約半数の症例でシナカルセトの副作用により、シナカルセトの治療続行が困難であった。シナカルセト使用にてもSHPTが改善せず、PTxに紹介された症例(E群)が増加傾向にあり、それらの症例では摘出総重量が大きい傾向にあった。また、SHPTの治療方針決定のため、頸部超音波検査を施行する頻度が増加し、偶発的に甲状腺腫瘍の合併が発見される症例が増加の傾向にある。

シナカルセトを使用したPTxの改善が十分でない、あるいは消化器症状でシナカルセト継続が困難でPTxに紹介される症例が増加の傾向にあり、われわれが提示した、PTx適応基準は妥当と考えられた。シナカルセトに抵抗する、あるいは継続困難と考えられる症例では、生命予後、QOLを考えると、速やかにPTxに委ねるべきである。

3 二次性副甲状腺機能亢進症の治療におけるシナカルセトとPTxの位置付け

PTxの効果は

- ① 最も劇的にSHPTを改善させる
- ② 術後、血清リン、カルシウム値を示適濃度に維

持しやすい

- ③ QOLを改善させる
- ④ 生命予後を改善させる
- ⑤ 経済性が高い

に要約される。QOLの改善、生命予後の改善については多くの報告がある⁵⁾。

PTxの経済性の高さについてはいくつかの報告がある。アメリカのシミュレーションでは、どのような条件を加味してみても治療開始約9カ月で、PTxはシナカルセトに経済効率で勝ると報告している⁹⁾。ドイツの報告でも同様に、治療開始後約8カ月でPTxがシナカルセトに経済的に勝るとしている⁷⁾。

ヨーロッパ7カ国でのシナカルセト使用に関する報告では、シナカルセト開始時の平均i-PTH値はオーストリアが最も低く約600 pg/mLである。イギリスではi-PTH 800 pg/mL以上で、しかもPTxが困難な症例に限りシナカルセトが適応となっている¹⁰⁾。翻ってわが国のJSDTの報告によると、2009年度の全透析患者のシナカルセト使用頻度は約10%で、そのうち21.6%がi-PTH値61~120 pg/mL、22.6%がPTH値121~180 pg/mL、32.4%が181~360 pg/mLと、比較的低値にPTH値が管理されている。一方、経口ビタミンD剤使用例は全透析患者の36.9%、静注ビタミンD製剤は35.7%である。ビタミンDはnon-calce-mic actionも考えSHPT治療の基本となる薬剤で¹¹⁾、まずビタミンD製剤を使用した上で反応が悪い症例に

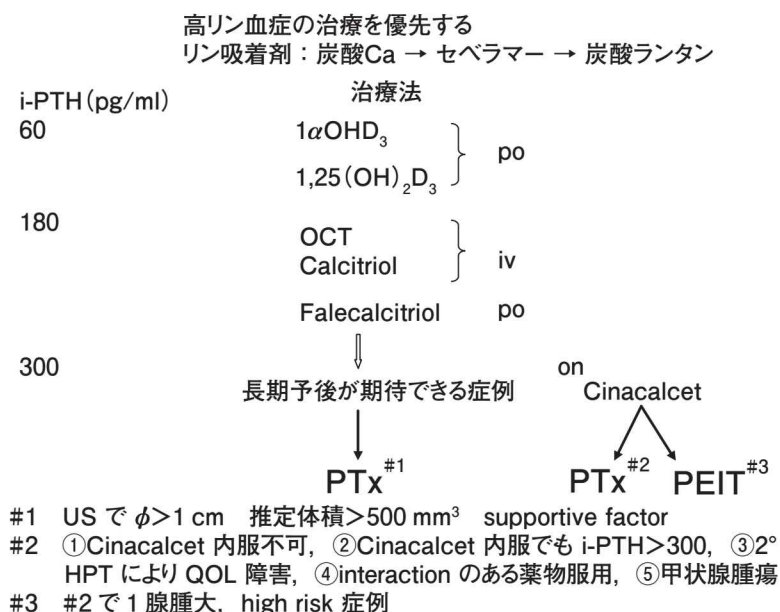


図2 二次性副甲状腺機能亢進症治療戦略

表7 腎性副甲状腺機能亢進症の術式

1. 副甲状腺全摘出術 (without autograft)	
2. 副甲状腺重全摘出術	
3. 副甲状腺全摘出後自家移植術	
移植部位	前腕筋肉内
	胸鎖乳突筋内
	腹壁筋肉内, 皮下組織内

のみシナカルセットを追加すべきと考える。早期からシナカルセットを安易に使用することが危惧される。われわれの SHPT に対する治療戦略を図2に示す。

わが国では透析患者が急速に高齢化している。アメリカの報告では PTx の頻度は年齢に依存し、65 歳以上では 44 歳までに比し PTx の頻度は 1/5 である⁶⁾。われわれの施設の PTx 時の平均年齢は約 55 歳である。わが国の 60 歳以下の透析患者は約 25% で、これらの症例では長期延命が可能で、SHPT が大きな問題となりうる。これらの症例では早期から SHPT の内科的治療に取り組み、内科的治療に抵抗すれば早期に PTx に委ねるべきである。

4 シナカルセット時代の PTx の術式

SHPT に対する術式を表7に示した。われわれは従来より

- ① 術後も骨回転を考慮して適切な副甲状腺機能を維持する
- ② 再発時、低侵襲に移植副甲状腺組織を切除可能といった点より、副甲状腺全摘出後前腕筋肉内自家移植術を採用してきた。シナカルセット導入後も術式は変更していない。alternative procedure としては全摘出術 (without autograft) があげられるが、両者の randomized control test は世界的にもなく、両者の選択は腎移植を希望していなければ、術者の好みとされている⁵⁾。われわれは、全摘出後前腕筋肉内自家移植術施行約 3,000 例の経験を有するが、大きな問題はなく、今後も継続する予定である。

5 シナカルセット導入後の PTx の実際

シナカルセット導入後の PTx 症例の特徴で気になる点を以下に示す。

- ① 十分な内科的治療のためか、高骨回転 (ALP 高値) 症例が少ない。よって、大量の術後カルシウム補充療法を必要とする症例は少ない。

② 不均一な副甲状腺の腫大例 (asymmetric enlargement) が多い。つまり 1, 2 腺は著しく腫大しているが残りの腺は小さく、時に正常大で、探索、摘出が困難である。われわれは術中 PTH assay を施行し、確実に全腺切除できたことを確認するとともに、過度な侵襲的な操作を回避している⁵⁾。

③ シナカルセットによると考えられる副甲状腺の組織学的変化としては follicular degeneration, cystic change, 出血性梗塞などがあげられる。出血性梗塞は周囲組織に癒着し、反回神経の同定、温存を困難にする。われわれは神経刺激装置をルーチンに使用し、術中反回神経を同定するとともに、副甲状腺確認のランドマークとしている。

特に上記の②、③により PTx は以前より難しくなったと感じている。各施設の PTx の件数が減少している。施設の枠を超えた技術研修が必要と考えている。副甲状腺の組織変化については、シナカルセットに特有なのか、その機序はどうなのかなど明らかにすべき点が多々存在する。

6 外科医から見たシナカルセットの適応

外科手術が困難な症例に対する rescuer therapy としてシナカルセットは期待される⁴⁾(表8)。実際、ハイリスク症例に対してはシナカルセットで対応したいのだが、シナカルセットが内服困難、SHPT の反応しない症例も少なからず存在し、シナカルセット導入前と同様、心血管系合併症に留意しながら手術を施行している。

原発性副甲状腺機能亢進症で手術にて改善困難な副甲状腺癌に対するシナカルセットの適応拡大は進行中であり、早期使用可能になることが望まれる¹²⁾。

表8 副甲状腺摘出術が困難でシナカルセッ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を摘出困難な症例 (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 origin 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)

おわりに

シナカルセトの導入はわが国の SHPT の治療に大きな影響を与え PTx の件数を減少させた。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し、その適応も明瞭になってきた。今後、医療経済を含め SHPT の治療戦略を構築する必要があるであろう。シナカルセト導入後、副甲状腺の組織学的変化により、手術は難しくなった。各施設の PTx の件数が減少した現在、施設の枠を超えた、PTx の研修・研鑽のシステム構築が必要である。

文 献

- 1) 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.
- 2) Drüeke T, Martin D, Rodriguez M : Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 1828-1839, 2007.
- 3) 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.
- 4) 富永芳博 : シナカルセト発売後の副甲状腺摘出術の適応について。日透医誌, 24: 129-133, 2009.
- 5) Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, et al. : Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg*, 33; 2335-2342, 2009.
- 6) Li S, Chen YW, Peng Y, et al. : Trends in parathyroidectomy rates in US hemodialysis patients from 1992 to 2007. *Am J Kidney Dis*, 57; 602-611, 2011.
- 7) Schneider R, Kolios G, Koch BM, et al. : An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism—the German perspective. *Surgery*, 148; 1091-1099, 2010.
- 8) 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.
- 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) Vervloet M, Bencova V, Malberti F, et al. : “Real-World” use of cinacalcet for managing SHPT in different European countries: analysis of data from the ECHO observational study. *Clin Nephrol*, 74; 198-208, 2010.
- 11) 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.
- 12) 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.