

# 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療の現状と展望

—医療経済面からの考察も含めて—

安永親生 大田隆司

済生会八幡総合病院腎センター

key words : 副甲状腺摘出術, 塩酸シナカルセト, 動脈石灰化

## 要旨

CKD-MBD という新しい概念が提唱され、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症は全身性疾患として捉えられるようになってきた。患者の QOL や予後の改善を目的として JSDT ガイドラインが策定され、またシナカルセト塩酸塩や新しいリン吸着剤の出現により治療の方向性も変遷している。シナカルセトは臨床データを改善、また病理学的にも腫大副甲状腺に形態学的変化をもたらすが、最近の EVOLVE 研究によれば、死亡率および心血管イベントを減少させることはできなかった。副甲状腺摘出術は 2 HPT に対して迅速かつ確実な治療効果が得られる治療法であり、透析患者の QOL、臨床症状および予後をも改善させる可能性がある。医療経済的に見れば、副甲状腺摘出術は最も経済性の高い治療法であると言える。

## 緒言

二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; 2 HPT) は骨、副甲状腺にとどまらず、動脈石灰化および心血管イベントにもつながる全身性の疾患として捉えられるようになってきた。2012 年、JSDT ガイドラインは新しい薬剤を組み入れ、対象の病態を拡張して改訂されたが、その目的として QOL や予後の改善を重視していることには変わらない。内科的治療ではシナカルセト塩酸塩というきわめて有効

な薬剤が出現し多くの症例で用いられているが、その長期的効果についてはこれからの評価が必要である。

この総説では 2 HPT の現状と展望について述べながら、筆者が副甲状腺摘出術 (PTx) を行う外科医である立場から、PTx からみた内科的治療の限界点と PTx の医療経済的優位性についても言及した。

## 1 病態と診断

2 HPT とは、腎機能の低下、廃絶にともなう活性型ビタミン D の産生低下、低カルシウム (Ca) 血症、および高リン (P) 血症によって生じる副甲状腺ホルモン (PTH) の産生亢進の結果として生じる病態である。生理学的には PTH は近位尿細管の  $1\alpha$ -hydroxylase を活性化して  $1,25(\text{OH})_2$  ビタミン D の血中濃度が上昇し、この結果、腸管からの Ca 吸収が促進して血中 Ca 濃度が上昇、PTH が抑制されるフィードバックが存在する (PTH/ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  axis)。近年これに加えて、骨芽細胞により分泌される FGF-23 が腎臓の Klotho を介して FGF 受容体に結合し、P の再吸収抑制と  $1\alpha$ -hydroxylase 活性を抑制する系が存在することが報告されている (FGF23/Klotho axis)<sup>1)</sup>。

PTH の産生・分泌亢進と副甲状腺細胞の増殖によって副甲状腺は腫大し、超音波や CT といった画像診断で複数腺の腫大と血流の増加が観察される (図 1, 2)。

PTH の過剰分泌によって、骨からは Ca (および P) が血液中に放出され、進行した 2 HPT では高 Ca 血症

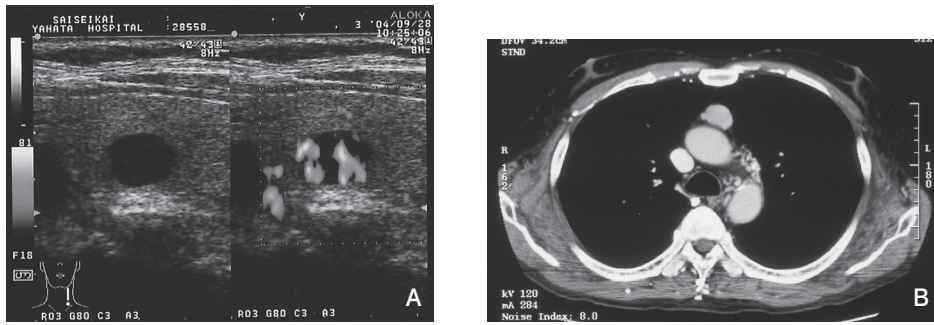


図1 頸部エコー (A) および CT (B) で確認された腫大副甲状腺

本症例は初回 PTx で 4 腺摘出後に十分な PTH 低下が得られず、4 年後に異所性副甲状腺が判明した。

- (A) 甲状腺左葉内に埋没した低エコー腫瘍。強い内部血流により鑑別される。
- (B) 前縦隔に存在する径 22×17 mm の均一に濃染する腫瘍。副甲状腺下腺ではしばしばこのような異所性腺が存在する。

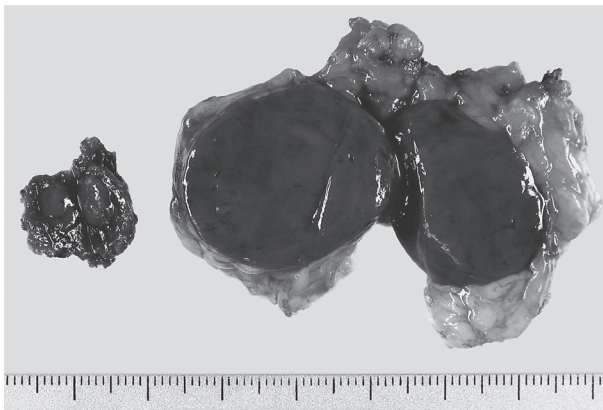
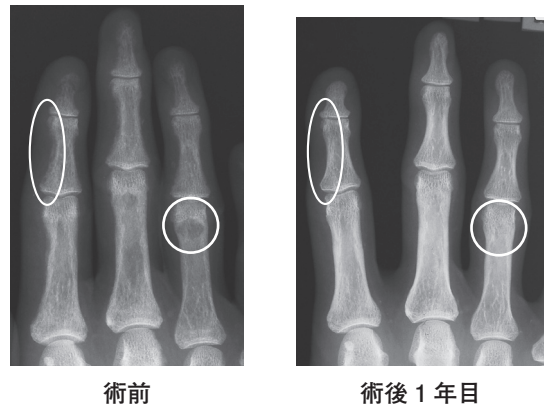


図2 図1の A (左側) および B (右側) に相当する摘出副甲状腺



術前 術後 1 年目

図3 骨の吸収像

42 歳男性，血液透析歴 8 年．術前の手指 X 線 (左側) では著明な骨膜下吸収像と嚢胞性病変を認める．PTx 1 年後の X 線 (右側) では両者ともに消失している。

+ 高 P 血症の状態となり，骨の吸収像 (図3) や軟部組織・動脈などの異所性石灰化 (図4) が出現する。また進行した 2 HPT においては，骨関節痛 (特に両側の膝関節および踵部痛)，皮膚痒痒感，イライラ感および不眠といった精神症状をきたし，透析患者の QOL を著しく損なう。血液所見においては，PTH の増加と骨型 Alp，NTx といった骨形成・吸収マーカーの上昇があり，骨生検では線維性骨炎に代表される高代謝回転骨が観察される。

慢性腎不全にともなう骨病変は腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) と総称され，線維性骨炎，アルミニウム沈着による骨軟化症，骨粗鬆症および  $\beta_2$ -microglobulin 沈着によるアミロイド関節症などが知られている。昨今では透析患者の高齢化が進んでおり，特に閉経後，女性における骨粗鬆症と 2 HPT の合併は骨折リスクをさらに増大させることが危惧され，通常の骨粗鬆症以上の骨量の低下がしばしば経験される。

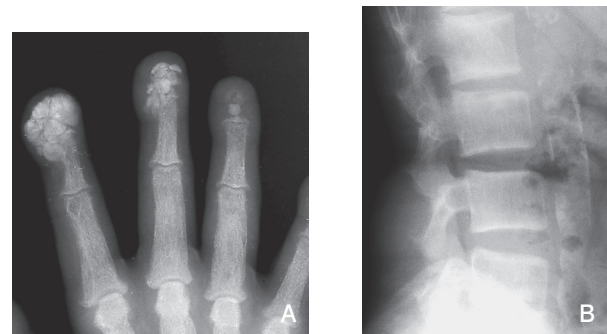


図4 2 HPT による異所性石灰化 (A : 末節骨周囲, B : 大動脈)

A のような軟部組織の石灰化は PTx 後に消失するが，B のような動脈の石灰化は PTx 後にも改善が困難である。

## 2 ガイドラインと管理目標

現在では ROD という用語は骨そのものの病変に限定して使用され，新たに全身性疾患として CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) と

いう概念で呼称されるようになってきている。CKD-MBD のなかで特に血管の異所性石灰化が心血管疾患の発症と関連するとともに、透析患者の予後に影響するとする報告が散見される。

2006年10月、JSDTによる「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」<sup>2)</sup>が刊行された。本ガイドラインではCKD-MBDの概念に基づき、日本透析医学会の統計調査の結果を参考として、生命予後を指標とした管理目標値が設定された。それまでの2 HPT治療はPTHの値のみ追求するくらいであったが、本ガイドラインでは、生命予後への寄与度の高い血清Pをコントロールすることを最優先とし、次に血清Ca、そしてこの二つのコントロールを前提にPTHのコントロールを行うこととされた。このガイドラインは血液透析患者の治療のみに限定され、またCKD-MBDのすべての異常をカバーするものではなかった。2009年8月にはKDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) によるCKD-MBDガイドラインが出版されている<sup>3)</sup>。このガイドラインの対象は成人および子供を含むCKD 3~5期、透析患者および腎移植患者も含む広範なものであり、新しい治療薬であるcalcimimeticsなどの適応についても記載されている。しかし、管理目標値やPTxの適応については「基準範囲内」「内科的治療に抵抗」のような概略的な記載にとどまっている。

2012年にJSDTガイドラインは、CKD患者を対象としてより広い病態を扱うように改訂された<sup>4)</sup>。管理目標値の詳細についてはガイドラインを参照していただきたいが、intact-PTHを用いた管理目標値は生命予後がもっとも良好と考えられる60~240 pg/mLと低めに設定されている(初版では60~180 pg/mL)。また同ガイドラインでは、PTxの適応は「内科的治療に抵抗する高度の二次性副甲状腺亢進症に対してはPTxを推奨する(1B)(intact-PTH>500 pg/mL、ただしこれ以下の値でも高P血症あるいは高Ca血症が是正困難な場合は適応を検討する)」とされた。ちなみに、2003年の米国腎臓財団(NKF)のNKF-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) のガイドライン<sup>5)</sup>では、CKD stage 5においては血清Pは2.5~5.5 mg/dL (Evidence)、血清Caは8.4~9.5 mg/dL (Opinion)そしてintact-PTHは骨代謝回転の過剰抑制を避けるために150~

300 pg/mL (Evidence) とやや高値に設定されている。

### 3 HPT を取り巻く透析療法と治療の変遷

#### 3-1 透析液 Ca 濃度の変遷

当院で血液透析治療を開始したのが1968年6月。当時はCa塩析出の問題から酢酸透析液が用いられ、また全国的に軟水化も十分計られておらず、透析液のCa濃度は2.5 mEq/Lという低い値に設定されていた<sup>6)</sup>。その後、透析の黎明期である1970年代には長期透析を受ける患者が増加、新たな合併症として2 HPTの重要性が認識された。当時のP吸着薬はアルミニウム(Al)製剤が標準的で、かつ活性型ビタミンD製剤もないため、Caを補充することを目的として透析液Ca濃度は3.5 mEq/Lが標準となった。1980年代に経口活性型ビタミンD製剤の使用が開始、またAl蓄積による中毒性脳症や骨軟化症が問題となり、本邦では炭酸CaがP吸着薬として使われるようになった。活性型ビタミンD製剤と含Ca P吸着薬の併用により、当然ながら血清Ca濃度が上昇し、透析液Ca濃度を2.5 mEq/Lに下げることが提唱された<sup>7)</sup>。当院では1997年より、重炭酸透析液でのCa濃度を2.5 mEq/Lとしたが、2003年の米国腎臓財団のCKD/MBDのガイドラインでも透析液Ca濃度2.5 mEq/Lを推奨(Opinion)している<sup>5)</sup>。

現在ではCaを含まないP吸着薬として塩酸セベラマーと炭酸ランタンが使用可能となり、また2008年からはCa受容体作動薬であるシナカルセト塩酸塩も使用開始されたため、Ca負荷が再度負側に傾き、二次性副甲状腺機能亢進症の進展が助長される可能性が指摘されてきている。

#### 3-2 経口から静注型の活性型ビタミンD製剤の開発

腎臓が活性型ビタミンDである1,25D<sub>3</sub>の産生臓器であることが判明してから、腎臓病に起因する骨・ミネラル代謝異常の主因は1,25D<sub>3</sub>の不足・欠乏によるものと考えられるようになった。1971年、活性型ビタミンDであるカルシトリオール、1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>(1,25D<sub>3</sub>)が発見され<sup>8)</sup>、翌年には1,25D<sub>3</sub>が初めて末期腎不全患者に投与された<sup>9)</sup>。1974年にはプロドラッグである1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>(アルファカルシドール)が合成され、低Ca血症や2 HPTの治療に開始された。しかし、進行した2 HPTでは、PTHに対する骨の反応性

の低下とともに、副甲状腺のビタミンD受容体(VDR)も減少しており<sup>10)</sup>、通常のビタミンD投与量では反応性に乏しい。このため、1984年には1,25D<sub>3</sub>を週3回静注することにより、一過性に血中濃度を超生理的濃度に上昇させてPTHを抑制する静注パルス療法が考案された<sup>11)</sup>。

ビタミンDのパルス療法は副甲状腺からのPTH分泌を抑制するとともに、減少したVDRの発現を増加する効果もあることが示されている。2000年には、高Ca血症を比較的起こしにくいといわれるビタミンD静注製剤であるマキサカルシトールが使用可能となり、多くの施設で静注パルス療法が施行されている。同薬剤を用いて、「北九州ビタミンDと骨代謝研究会」で行った22症例を対象とした前向き研究<sup>12)</sup>では、投与前intact-PTH 865±392 pg/mLは1年後には409±253 pg/mL (p<0.001)まで低下し、腰椎の骨塩量(%L<sub>2-4</sub>BMD)測定でも投与前87.8±14.2%から91.0±16.1%と有意(p=0.033)に改善した。しかし、エコーでの副甲状腺総体積は0.40±0.68 cm<sup>3</sup>から0.49±0.76 cm<sup>3</sup> (p=0.023)と有意に増加し、200 pg/mL以下まで低下した症例は5例(23%)のみであった。

ビタミンDの静注パルス療法は現在では一般的となっているが、進行した2HPTの患者では腸管からのCa、P吸収促進により高Ca+高P血症となり、長期的に動脈の異所性石灰化を増悪させる可能性が危惧されている。また、副甲状腺の超音波検査を併用することによって、副甲状腺のサイズが推定体積500 mm<sup>3</sup>以上、長径1 cm以上に至った場合には結節性過形成の可能性が高く、治療抵抗性となっていることが明らかになってきており、進行した2HPTでは副甲状腺摘出術(PTx)の適応となる。

### 3-3 P吸着薬の変遷

腎機能の廃絶にともない、腎尿細管からのP排泄は減少・消失し、経口摂取および体内発生するPは体内に蓄積することとなる。高P血症は異所性石灰化や皮膚癢感の原因となるとともに、それ自体がPTHの分泌を促進することが知られており、透析患者の予後も密接な関係があると報告されている<sup>13-15)</sup>。

末期腎不全患者においては、食事によるコントロールで1日P摂取量を700 mg以下とすることを目標としているが、その多くは蛋白質に含まれており、栄養

状態のバランスから蛋白質を極端に削減することも難しい。このため、透析治療によるP除去に加えてPを低下させる補助手段としてP吸着薬を用いる。本邦では、炭酸Caに加えて2003年より塩酸セベラマー、2009年より炭酸ランタンが使用可能となり、また鉄補充も可能な新しいP吸着薬としてクエン酸第二鉄の治験も開始されている。

2005~2006年に、当院の血液透析導入患者を対象とした前向き研究では、導入時よりP吸着薬として塩酸セベラマーを使用した患者は、炭酸Caを使用した患者よりもCTで測定した大動脈の石灰化指数が有意に抑制されていた。また塩酸セベラマーの使用は、大規模研究により透析患者の予後をも改善する可能性があることも示唆されている<sup>16)</sup>。

### 3-4 副甲状腺摘出術

ここでは、副甲状腺摘出術の黎明期と手術法の変遷について述べる。

副甲状腺摘出術(PTx)は2HPTに対して迅速かつ確実な治療効果が得られる治療法である。1934年、Albrightが腎不全に続発して副甲状腺機能亢進症が発生することを報告し、本疾患に対して行われた最初の手術が1960年William Nicholsonによる副甲状腺亜全摘術<sup>17)</sup>である。1960年代以降、本疾患に対する手術件数が増加したが、1965年Feltsは再発予防のために副甲状腺全摘出術を施行した<sup>18)</sup>。しかし、同術式は術後機能低下症による骨軟化症が報告されて以来採用されなくなった。1969年Alverydが副甲状腺全摘出術後自家移植術を報告<sup>19)</sup>し、1975年Wellsらは、2HPTに対する全摘出後前腕筋肉内自家移植術を提唱<sup>20)</sup>、現在ではこの方法が当院を含めて多くの施設で採用されている。亜全摘出術では頸部再発と癒着により再手術が困難になる可能性があり、PTx後も長期に透析を受ける事の多い本邦では初回手術時に全摘出術を行うことが望ましい。

## 4 副甲状腺摘出術の手術適応とシナカルセト塩酸塩による影響

2012年のJSDTガイドラインにおいて、PTxの適応は「内科的治療に抵抗する高度の二次性副甲状腺亢進症に対してはPTxを推奨する(1B)(intact-PTH>500 pg/mL、ただしこれ以下の値でも高P血症あるい

は高 Ca 血症が是正困難な場合は適応を検討することは妥当)」とされている。

PTx は患者の骨関節痛などの臨床症状や骨塩量を迅速かつ確実に改善する効果があり、高度な骨関節痛や骨塩量の減少、また最近問題となっている進行性の血管石灰化をきたした 2 HPT 患者では機を逸せずに PTx を施行すべきである。2008 年 1 月に Ca 感受性受容体の allosteric 作働薬であるシナカルセト塩酸塩が登場後、従来の PTx の適応は変わりつつある。シナカルセト塩酸塩はその作用機序において、血清 P, Ca および PTH のいずれをも抑制する薬剤であり、著効する症例も数多く報告されている。

2007 年 10 月に発足した 2 HPT に対する PTx 研究会 (Parathyroid Surgeons' Society of Japan; PSSJ) による統計では、JSDT ガイドライン初版直後の 2007 年の PTx 件数が 1,749 件であったものが 2010 年には 448 件にまで激減した<sup>21)</sup>。現在では紹介される PTx 患者の 2/3 以上がシナカルセト抵抗性、もしくは消化器症状などによる不耐性のため中止した患者である。注意すべき点として、PTH が比較的低値であるにもかかわらず、Alp 高値が持続し骨関節痛などの臨床症状が持続する症例を経験することがあり、臨床症状や骨回転の状態も考慮して PTx の適応を決定すべきである。具体的には、シナカルセトの使用下では intact-PTH > 300 pg/mL 程度が PTx の目安になるであろうと思われる。

## 5 PTx の臨床効果と患者の生命予後

PTx による PTH の低下は劇的であり、皮膚癢痒感 は手術翌日より軽快、10 日後の退院時には骨関節痛も改善傾向となる<sup>22)</sup>。内科的治療とは異なり効果の持続性も高い。また、古典的な骨関節痛や高 Ca 血症および高 P 血症にともなう症状のみならず、骨外臓器においても免疫、栄養状態、貧血<sup>23,24)</sup> など、さまざまな改善が認められる。軟部組織の石灰化も PTx によって著明に縮小する。しかし、PTx 術前にすでに存在する動脈石灰化は何例かの改善した報告<sup>25)</sup>はあるものの、完全に消失させることが困難である (図 4)。

では PTx を受けた患者の生命予後は改善するのだろうか? この問いに正確に答えるためには、同程度の 2 HPT 患者を対象としたランダム化比較試験 (RCT) が必要である。しかし、PTx が必要とされる

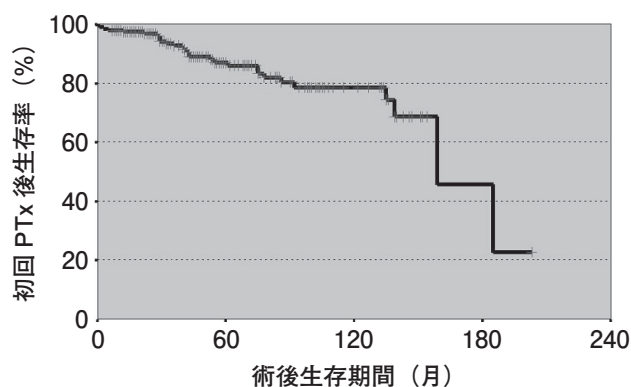


図 5 初回 PTx 200 症例を対象とした生存曲線 (1990~2002 年, Kaplan-Meier 法)

ような進行した 2 HPT 患者に対して RCT を行うことは医学倫理上の問題がある。当院での初回 PTx 200 症例 (1990~2002 年, 手術時の平均年齢  $53.6 \pm 11.7$  歳, 平均透析歴  $14.2 \pm 8.0$  年) を対象とした予後調査によると、5 年生存率 87%, 10 年生存率 79% と良好な成績であった。これは「わが国の慢性透析療法の現況 2001. 12. 31」にみる同時期の透析導入患者 (1983 年以降の導入患者, 原疾患: 慢性糸球体腎炎, 年齢: 45~59 歳) の 5 年生存率 82.8%, 10 年生存率 65.6% に匹敵する生存率であった (図 5)。

最近, Iwamoto らは、性, 年齢, 合併症および透析歴などを適合した患者をコントロールとした多変量解析により、副甲状腺全摘術を受けた患者は心血管系死亡率が低く、高い生存率を示したと報告している<sup>26)</sup>。

## 6 副甲状腺摘出術の経済性

—シナカルセト塩酸塩を中心とした内科的治療との対比

シナカルセトの登場によって全国の PTx の手術数が激減したことを前述した。では、同薬剤を使用することによる透析患者の生命予後や QOL の改善、この高価な薬剤を継続することの医療経済性はどうか。また高 P 血症および高 PTH 血症のコントロールのためには、同薬剤に加えて Ca 非含有の P 吸着薬および静注ビタミン D 製剤などの併用も必要となってくる。

透析患者に対するシナカルセトの投与は、動脈石灰化を抑制することにより心血管系合併症の発生を減少することが期待される。EVOLVE study はこれを目的として進行した 2 HPT 患者を対象とした研究を行った (対象患者 3,883 人, 平均 intact-PTH 693 pg/mL, 中間観察期間 21.2 カ月)。その結果が昨年末の NEJM

に発表されたが<sup>27)</sup>、死亡および心血管イベントの発生率においてまったく改善が見られなかった。

USRDS (United States Renal Data System) のデータを基にした、副甲状腺摘出術とシナカルセト塩酸塩による治療での2年間の医療費および質調整生存年数 (quality-adjusted life years; QALY) の分析比較がある<sup>28)</sup>。死亡率の改善はどちらも15%と予測されたが、医療費および費用対効果においては術後7.25±0.25カ月の時点でPTxがシナカルセトに勝り、同薬剤を最大限有利に評価しても15.28~16.32カ月の時点ではPTxが優れていた。よって、(手術による)死亡リスクの高い患者か移植までの期間が短い患者であればシナカルセトの使用は適切かもしれないと結論づけている。Komabaらは、進行した2 HPT患者のMarkovモデルを作成し、従来の治療とシナカルセト塩酸塩追加の効果、またそれぞれの群で6カ月治療無効の場合にPTxを行う群を設定して生涯フォローによる医療経済分析を行った。増分費用効果 (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) はPTx可能なコホートでは\$352,631/QALYで費用対効果が低く、PTx不能なコホートでは\$21,613/QALYで費用対効果は高いとした (ICERの閾値として\$50,000/QALYを用いた)。よって、PTxの不能な場合のみにおいてシナカルセト塩酸塩の使用は経済的であると結論づけている<sup>29)</sup>。

英国の医療は国営医療制度 (National Health Service; NHS) によって賄われている。NHSによるNICEガイダンスでは、シナカルセト塩酸塩を2 HPTのルーチンの治療としては推奨せず、通常の治療に反応しない進行した2 HPT (intact-PTH>800 pg/mL) で、かつPTxの禁忌の症例に限るとしている。また同薬剤への治療反応性をモニターし、4カ月以内に30%以上のPTH低下の得られた症例においてのみ継続治療を行うとしている<sup>30)</sup>。

DPC対象病院である当院でPTxを施行した場合の基本的入院医療費について概算する。2 HPTに対するPTxにおけるDPCでの平均在院日数は現在11日であるが、当院では術前の状態評価と術後Ca値の安定を優先して、手術3日前の入院、10日後の抜糸で15日間の入院としている。術後には95%の割合で塩酸シナカルセト、静注ビタミンD製剤が中止され、リンのコントロールも良好となり、P吸着薬は通常少量の炭酸Caのみで行うことが可能となる。表1-1, 1-2

表 1-1 副甲状腺摘出術のための入院費用概算

DPC (入院 15 日)	
手術関連 (点)	35,430
麻酔関連 (点)	10,543
病理 (点)	520
DPC (点)	46,244
合計 (点)	92,737

表 1-2 内科的治療継続費用概算

	用量 (日・回)	週あたりのコスト (円)
塩酸シナカルセト	25~50 mg	3,741.5~7,483
マキサカルシトール	2.5~5 μg	3,804~4,926
炭酸ランタン	750~1,500 mg	4,076.1~5,980.8
合計 (円)		11,621.6~18,389.8

(透析費用を除き、薬剤は剤型により算出)

に入院医療費と外来での標準的内科治療の概算の比較を行っているが、50~80週の内科的治療を継続することでPTxの入院医療費を上回る計算となる。

## 7 2 HPT 治療におけるこれからの展望

最近のガイドラインに共通するのは、2 HPTがCKD-MBDの視点から理解されるようになってきたことであり、腎不全患者の生命予後に影響を与える可能性のある動脈石灰化をいかに予防するかという視点である。活性型ビタミンDの投与が患者の生命予後を改善するという報告がある。しかし、2 HPTに対してファーストラインのP吸着薬として炭酸Caのみが使用され、かつ不十分な高P、高Ca血症のコントロール下でビタミンDの静注パルス療法が行われていた時代の患者では、大動脈の石灰化の進行が促進されていた印象があるのだが、これからはどうなるだろうか。

表 2 塩酸シナカルセト投与群に見られる組織学的所見

- 副甲状腺細胞間の嚢胞性変化  
小型の嚢胞  
大型の嚢胞
- 副甲状腺細胞間の出血性変化  
小領域 (細胞間) の出血  
大領域の出血  
細胞間の血鉄細胞の集簇
- 副甲状腺細胞レベルの変化  
核濃縮  
細胞質萎縮  
副甲状腺細胞の多核化

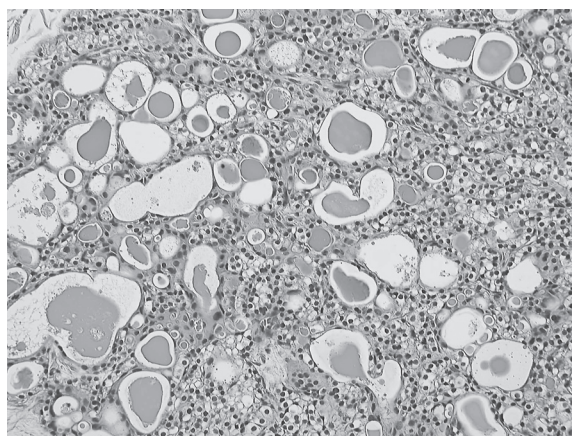


図6 小型の嚢胞性変化

不規則に拡張した腺腔様構造が平坦化した主細胞により囲まれている。内腔には濃いエオジン染色性の物質を含んでいる。(HE染色; ×120)

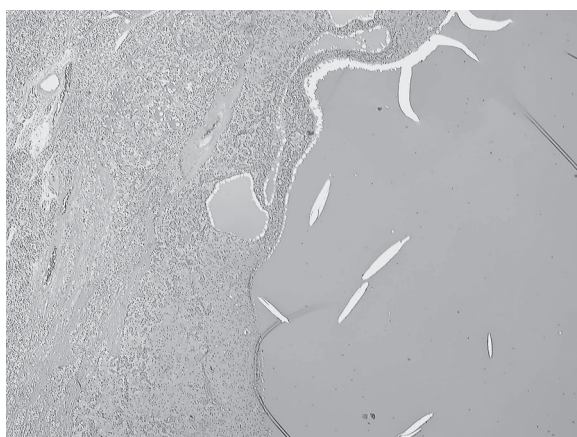


図7 大型の嚢胞性変化

大きい嚢胞は大きく好酸性の胞体を持つオンコサイトにより囲まれている。(HE染色; ×24)



図8 シナカルセト使用後、壊死を来たした結節

下方の結節は広範な凝固壊死に陥り、その一部分は肉芽組織により置換されている。(HE染色; ×24)

シナカルセト塩酸塩を投与しながらPTxを施行した症例において摘出副甲状腺を観察すると、三つの特徴的な所見(表2)が見られる。びまん性過形成から結節性過形成に進展した副甲状腺は内科的治療に抵抗性であり、かつこれがPTxの適応ともされてきた。しかし、シナカルセト服用中にPTxを施行した摘出副甲状腺を形態学的に観察すると、結節性過形成に至った副甲状腺においても同薬剤が臨床的および形態学的効果を起こす(図6~8)ことが示唆され、血液学的データのみでは内科的治療と外科的治療の境界の判断が難しくなってきた印象がある。現行のガイドラインではintact-PTH>500 pg/mLでの副甲状腺インターベンションを強く奨めているが、PTHの値や臨床症状、動脈石灰化の評価を含めた新たな手術適応の検討が必要となっている。

また医療経済学的側面も考慮し、塩酸シナカルセトを無用長期に投与することなく、抵抗性の症例や透析導入後早期にPTxを考慮すべき状態に至った場合には、患者のきたるべき透析歴を考慮してPTxを優先すべきであろう。

#### 文 献

- 1) Quarles LD : Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J Clin Invest, 118; 3820-3828, 2008.
- 2) 日本透析医学会 : 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, 39; 1435-1455, 2006.
- 3) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int, 76(Suppl 113); S1-S130, 2009.

- 4) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌, 45: 301-356, 2012.
- 5) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 42: S1-201, 2003.
- 6) 中村義弘, 秋葉 隆：治療の歴史 透析液カルシウム濃度の変遷. 治療学, 26: 787-790, 1992.
- 7) 弓田 滋：【透析液の選択とその根拠】透析液の種類と選択 私の選択 医師に訊く (2). 透析フロンティア, 15: 8-10, 2005.
- 8) Lawson DE, Fraser DR, Kodicek E, et al.: Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature*, 230: 228-230, 1971.
- 9) Brickman AS, Coburn JW, Norman AW : Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D, in uremic man. *N Engl J Med*, 287: 891-895, 1972.
- 10) Korkor AB : Reduced binding of [<sup>3</sup>H]1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med*, 316: 1573-1577, 1987.
- 11) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. : Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest*, 74: 2136-2143, 1984.
- 12) 安永親生, 松尾賢三, 田中 弘, 他：二次性副甲状腺機能亢進症に対する Maxacalcitol (オキサロール) 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: 573-579, 2007.
- 13) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. : Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. *Am J Kidney Dis*, 31: 607-617, 1988.
- 14) Block GA, Port FK : Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis*, 35: 1226-1237, 2000.
- 15) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. : Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16: 520-528, 2005.
- 16) Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. : Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71: 438-441, 2007.
- 17) Stanbury SW, Lumb GA, Nicholson WF : Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet*, 1: 793-799, 1960.
- 18) Felts JH, Whitley JE, Anderson DD, et al. : Medical and Surgical Treatment of Azotemic Osteodystrophy. *Ann Intern Med*, 62: 1272-1279, 1965.
- 19) Alverdyd A : Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism—identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand*, 389: 1-120, 1968.
- 20) Wells SA Jr., Gunnells JC, Shelburne JD, et al. : Transplantation of the parathyroid glands in man : clinical indications and results. *Surgery*, 78: 34-44, 1975.
- 21) 富永芳博：二次性副甲状腺機能亢進症の外科治療. *CLINICAL CALCIUM*, 22: 125-130, 2002.
- 22) 安永親生, 中本雅彦, 松尾賢三：二次性副甲状腺機能亢進症の治療として PTX と PEIT のどちらを選びますか 8. PTX は患者の疼痛と骨塩量を確実に改善する—第 48 回日本透析医学会コントラバシィより. 透析会誌, 37: 53-56, 2004.
- 23) Yasunaga C, Nakamoto M, Matsuo K, et al. : Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 178: 332-336, 1999.
- 24) Yasunaga C, Matsuo K, Yanagida T, et al. : Early effects of parathyroidectomy on erythropoietin production in secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 183: 199-204, 2002.
- 25) Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al. : Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*, 46: 464-469, 2005.
- 26) Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. : Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol*, 25: 755-763, 2012.
- 27) The EVOLVE Trial Investigators : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 367: 2482-2494, 2012.
- 28) Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, et al. : Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 49: 801-813, 2007.
- 29) Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al. : Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis*, 60: 262-271, 2012.
- 30) National Institute for Health and Clinical Excellence : Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy; 2007, 4-20.