

二次性副甲状腺機能亢進症に対する 副甲状腺摘出術患者の生命予後

小野寺一彦

社会医療法人北楡会札幌北楡病院外科

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺摘出術, 生命予後, ガイドライン, Calcimimetics

要 旨

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) が非常に高いだけでなく骨吸収像や異所性石灰化が見られ、骨痛、癢痒感、脱力、倦怠感、食思不振、精神症状などのある二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism; SHPT) に、副甲状腺摘出術 (Parathyroidectomy; PTx) を施行し症状がなくなり喜ばれた時代を経て、2006 年のガイドライン (GL)¹⁾ で intact PTH (i-PTH) >500 pg/mL に PTx が勧められた頃には、PTH 中等度高値の症例が多数手術された。そして 2008 年にシナカルセットが上市されると、残りの SHPT のほとんどにこの新薬が適用され、2012 年の GL²⁾ では i-PTH 60~240 pg/mL への管理が勧められ、PTx は激減していった。

PTx については驚くほど良い生命予後が国内の各施設で知られていたが、元気で若い人が手術されるからだろうというバイアスを払拭できなかった。しかし GL 以降各国からバイアスを減らす補正をした PTx と非 PTx の予後比較の報告が相次ぎ、2016 年に岩元らは自家移植なしの副甲状腺全摘術で術後 i-PTH が低い方が予後は良いと報告した。そして 2022 年に駒場らは「PTx とシナカルセットの予後比較」で PTx の優位と、術後 i-PTH が低い方が予後は良いと報告した。

ここに来て PTx とカルシウム受容体作動薬 (Calcimimetics) の i-PTH 低下作用の違いが予後に影響する可能性が示されたが、PTx が激減した現況において新たなガイドラインにどう反映されるか注目される。

はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism; SHPT) の予後については「SHPT は血管石灰化を招き心血管イベントを起こして予後を悪くする」と三段論法で考えられていた。しかし副甲状腺摘出術 (Parathyroidectomy; PTx) という介入と予後の関係を直接検討するには、前向き無作為化比較試験をするしかないので実際には不可能である。

かつて PTx はつらい症状のある重症の SHPT に適用されていたが、実地臨床では intact PTH (i-PTH) 500 pg/mL 以上の患者に対して Vitamin D (VD) パルス療法を繰り返して、一時的に i-PTH を低下させてはまた再上昇を繰り返し、骨や血管への悪影響を気にしつつ手術に踏み切るかどうか数年がかりで迷っていたのが実状だった。しかし富永らにより PTx の有用性が唱えられ、次第に無症状でも副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) を下げ SHPT の悪化を防ぐために PTx を施行する風潮になっていった。そして SHPT に対する PTx による介入と予後の関係を直接証明するものはなかった 2006 年に、日本透析医学会 (JSDT) からガイドライン (GL) が出て、さらに 2 年後の新薬の上市と相まって、PTx は激減する状況が生まれた。

1 PTx 手術数の推移

PTx 研究会から報告された年間 PTx 手術数の推移³⁾を見ると、相変わらず PTx は減少傾向で最近では年間 100 例を下回っている (図 1)。どこの施設の手術数も

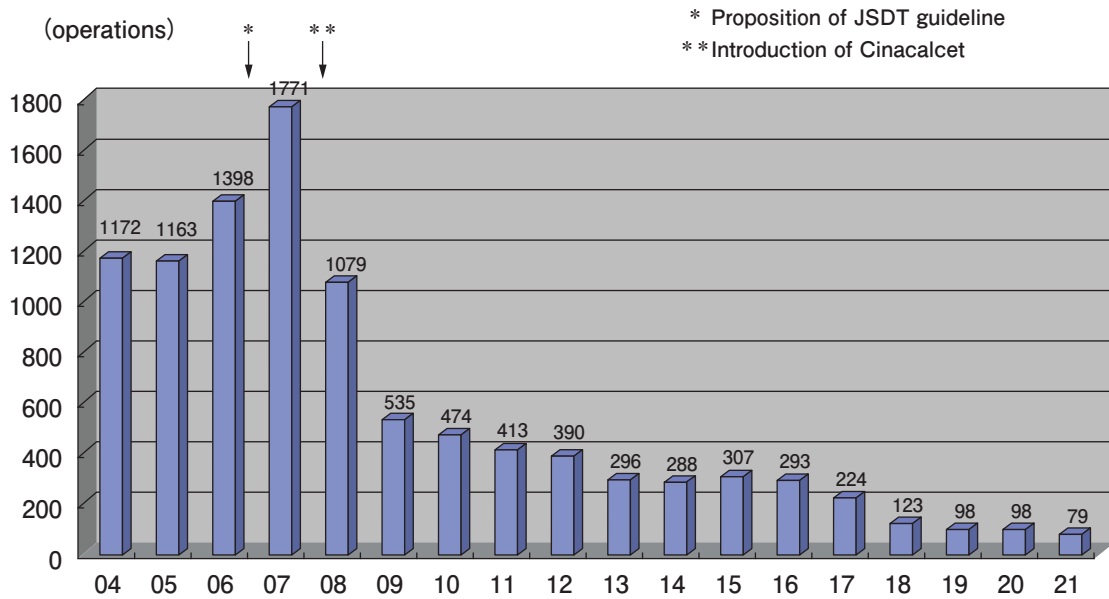


図1 日本におけるSHPTの年間PTx件数
(文献3より)

このグラフとほぼ同じカーブを描き、我々もピーク時には毎週のように副甲状腺摘出術をしていたが最近では年間数例以下である。

このグラフを二つのイベントから解釈してみる。2006年からPTxは増え始めていたが、一つ目のイベントである2006年に出たGLがiPTH>500 pg/mLにPTxを勧めたため手術の踏み切りがついて、このGLの翌年には手術が急増した。その結果、本来この後に手術されたであろうSHPT症例が先に手術され、その後数年の手術が減ったと考えられる。そして二つ目のイベントがその2年後の2008年に発売されたシナカルセトで、これが上市されると多くのSHPTに使用

された。これが軽症症例を現在までほぼコントロールしているように見える。

シナカルセト以降までもなく手術された症例は、すでに結節性過形成に進展していたため薬で抑えられない中等症以上だったと考えられる。すなわちシナカルセトはPTx適応例の少ない時期に使用されることとなり、PTHの分泌抑制だけでなく副甲状腺過形成の増殖および結節の多段階進展をも抑制したと考えざるを得ない。

2 GL当時のPTx予後報告

GL当時の当院のPTx後の5年生存率は85%だっ

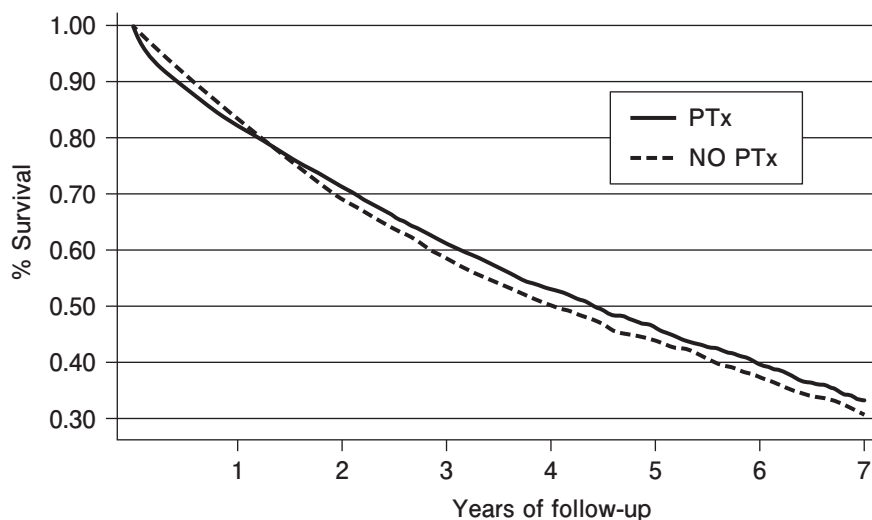


図2 PTxの有無による累積生存率 (Kaplan-Meier 法)
(文献4より)

た、それ以前から富永らは10年生存率80%と報告していた。これはSHPTに限らず透析患者全体の予後と比べても良好だった。

GL以前に「PTxの予後への影響」に関する論文は唯一アメリカから2004年にあり⁴⁾、米国腎データベースシステムのデータを利用した観察コホート研究で、年齢・人種・性別・原疾患・透析方法をマッチングして比較した結果、PTxの術後1カ月は従来法より予後が悪いが2年後からは良好であった。しかしその差はわずかであり5年生存率は50%以下とかなり低かった(図2)。

3 GL以降のPTx予後比較報告

GL以降の報告ではPTxの比較対照患者は透析患者全体かPTxをしない従来法(薬物治療)のSHPT症例で、予後に影響する因子は可及的に補正されている。心疾患などの合併症(Charlson score)や他の併存症をマッチさせているものもある。以下これを発表年代順に示す。

2007年ブラジルからは⁵⁾、PTxの適応とされ手術した患者と待機中の患者を比較したところ、PTxをした群に有意な予後改善が認められた(図3)。なお両群間で年齢・性別・人種・PTH・カルシウムリン積・心血管評価の変数は同等だった。

2007年スイスからの透析期間だけを調整した比較では⁶⁾、PTxが予後良好な傾向はあるものの、心合併

症などの術前併存症の影響の方が大きいと指摘された(図4)。

2007年フランスからの年齢・性別を調整した比較では⁷⁾、PTxが有意差を持って予後良好と報告された(図5)。

2012年アメリカからの年齢・性別・人種・糖尿病・透析期間・透析方法をマッチさせた比較でも⁸⁾、PTxが有意差を持って予後良好と報告された(図6)。

2012年日本からの性別・年齢・原疾患・透析歴をマッチさせた比較でも⁹⁾、PTxが有意差を持って予後良好と報告された(図7)。

2013年イタリアからの調整なしの比較では¹⁰⁾、有意差なしと報告された(図8)。なお両群の年齢・性別・透析期間・併存症は同等であった。

2013年ブラジルから¹¹⁾、年齢、性、糖尿病のほかVD治療をもマッチさせて比較してもPTxが有意差を持って予後良好と報告された(図9)。

2014年台湾からの非糖尿病患者における比較では¹²⁾、PTxが予後良好な傾向ありと報告された(図10)。なおCharlson 併存疾患指数はPTx群で高かった。

2015年スウェーデンからのスウェーデン腎登録を用いた研究では年齢・性別・原疾患をマッチさせ¹³⁾、hazard ratio 0.80でPTxが予後良好であった。しかしカルシメティクス発売後の年代で解析すると有意差がなかった(図11)。

2015年日本からの日本透析医学会の全国登録デー

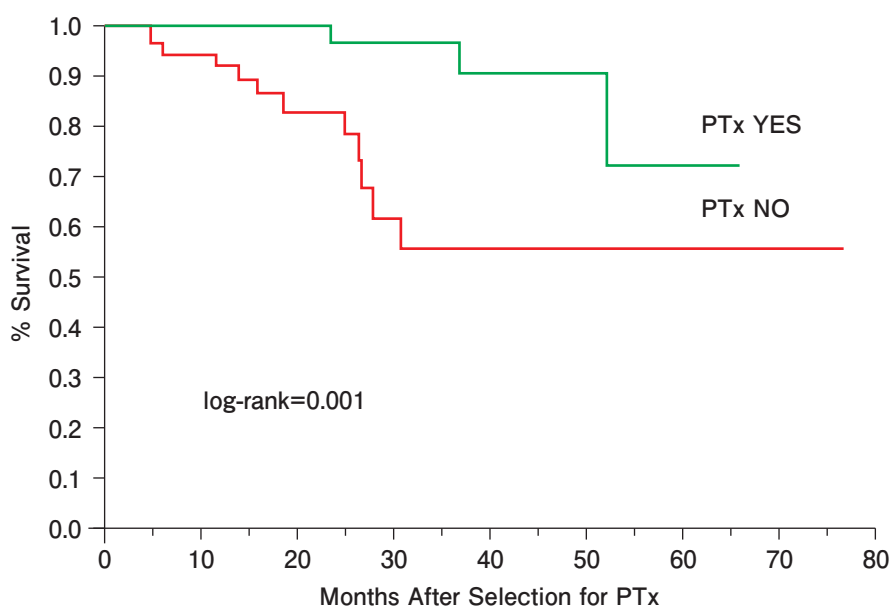


図3 SHPTを有するCRF患者におけるPTxの生存率への影響
(文献5より)

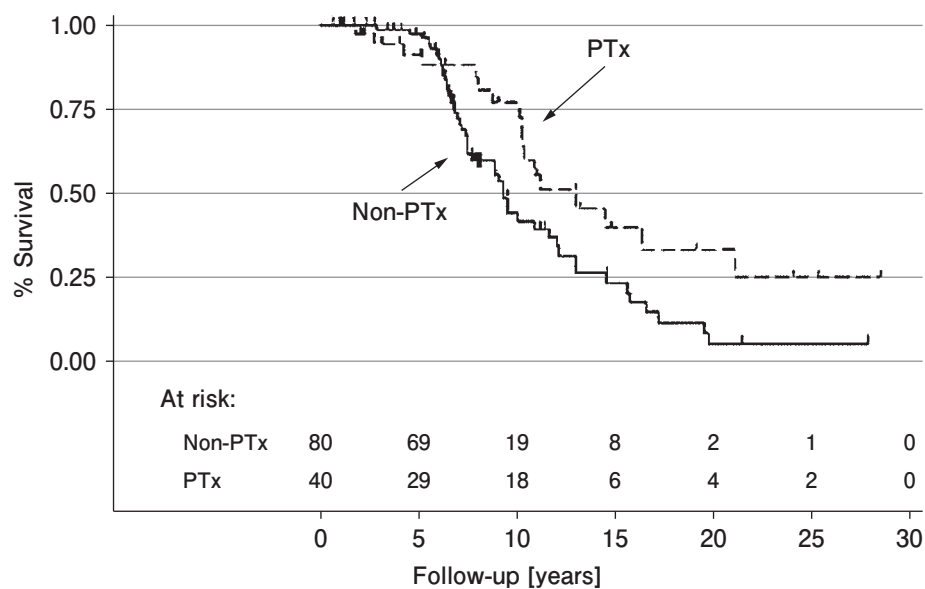
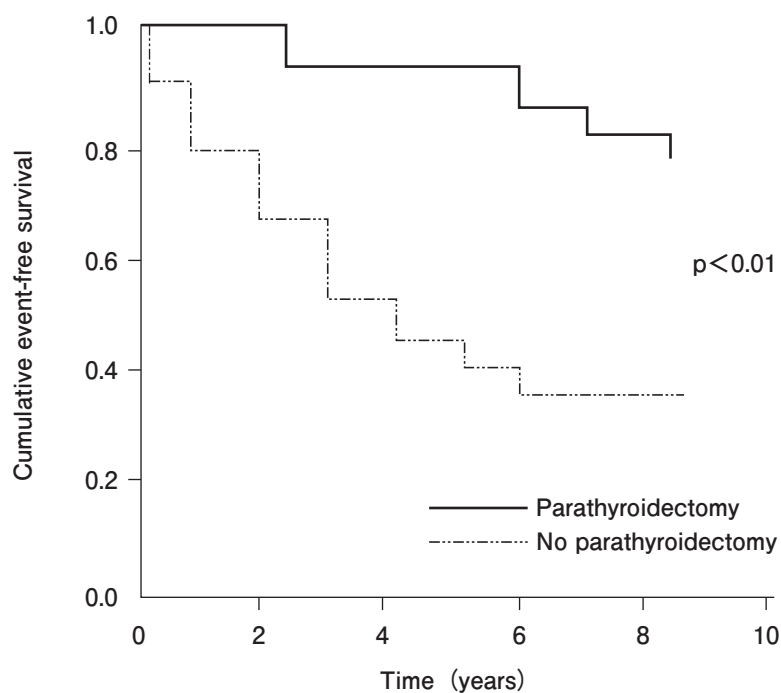


図4 PTx後の生存率

PTx 群における最初の透析と PTx の間と同等の平均透析期間 (± 2 年) を持つ症例をコントロール群から各 2 例無作為に選択し、生存率を分析した。
(文献 6 より)



Number of patients					
PTx	19	17	17	16	15
Non-PTx	32	22	14	12	12

図5 年齢と性別の調整後の Kaplan-Meier 生存曲線
(文献 7 より)

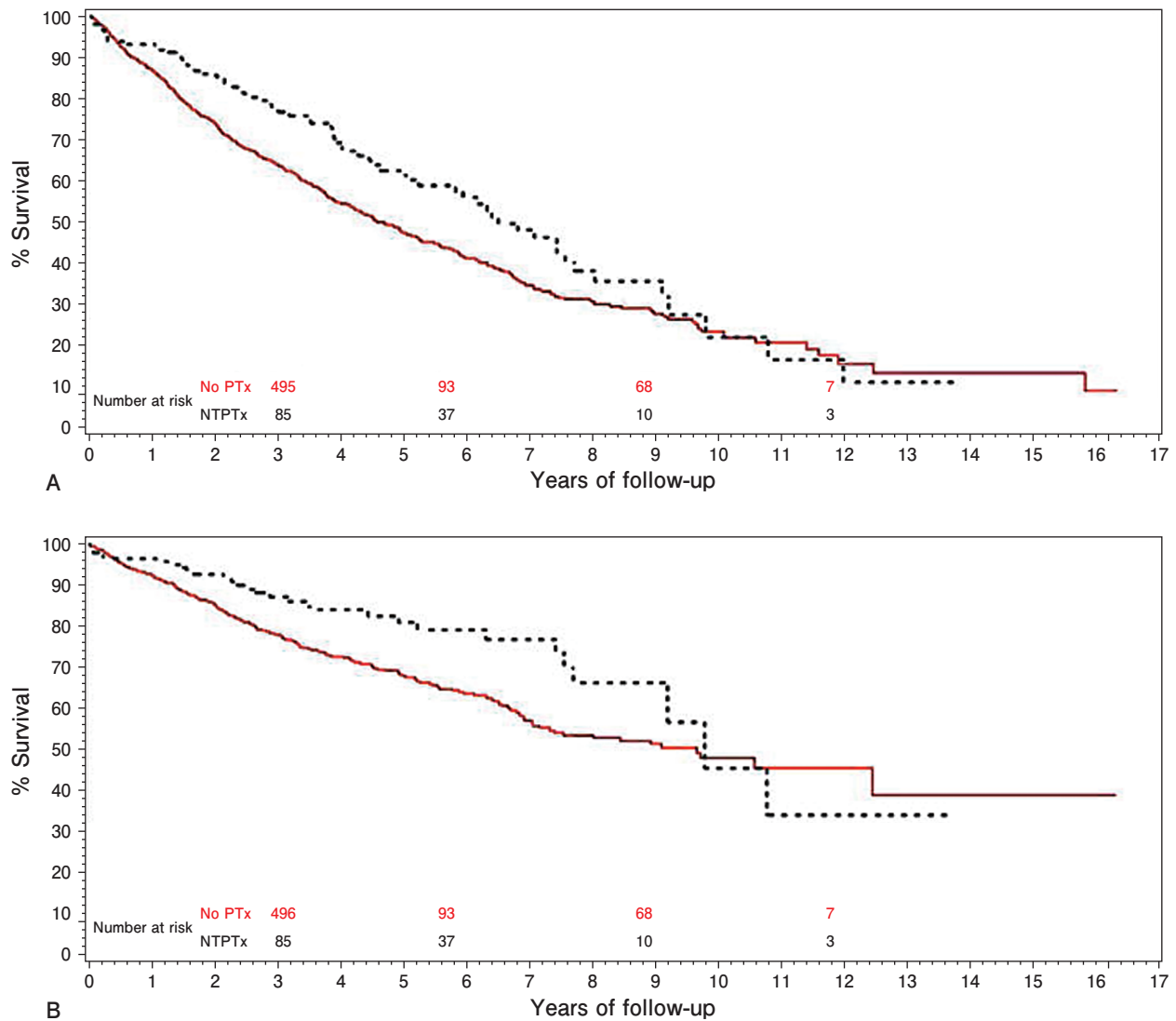
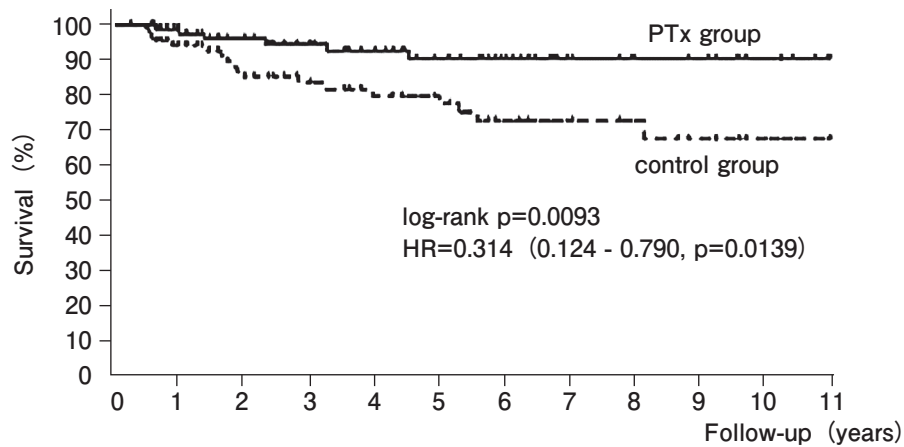


図6 副甲状腺全摘を受けた患者とマッチさせたコントロールのKaplan-Meier生存曲線
累積生存 (A) および心血管生存 (B) のp値は、0.006および0.01。
NTPTx: near-total parathyroidectomy (黒点線)
(文献8より)



Control	88	70	54	47	39	33	25	17	13	10	3
tPTx	88	73	61	52	45	36	28	17	13	12	5

図7 PTx群 (実線) とコントロール群 (点線) の全生存曲線 (Kaplan-Meier法)
tPTx: total parathyroidectomy
(文献9より)

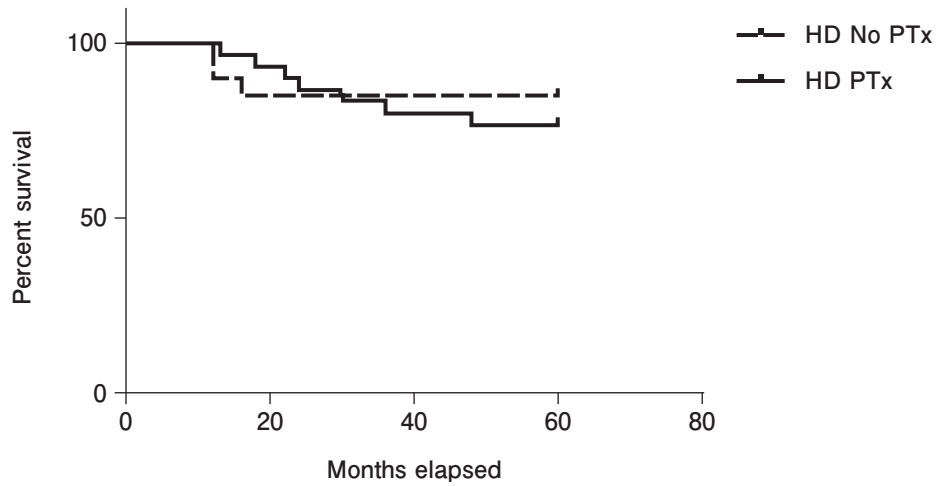


図8 PTxの生存曲線

コントロール群（点線）とPTx群（実線）の曲線間に有意差はなかった。[log-rank Mantel-Cox test (p 値=0.5559), Gehan-Breslow-Wilcoxon test (p 値=0.6592)]
(文献 10 より)

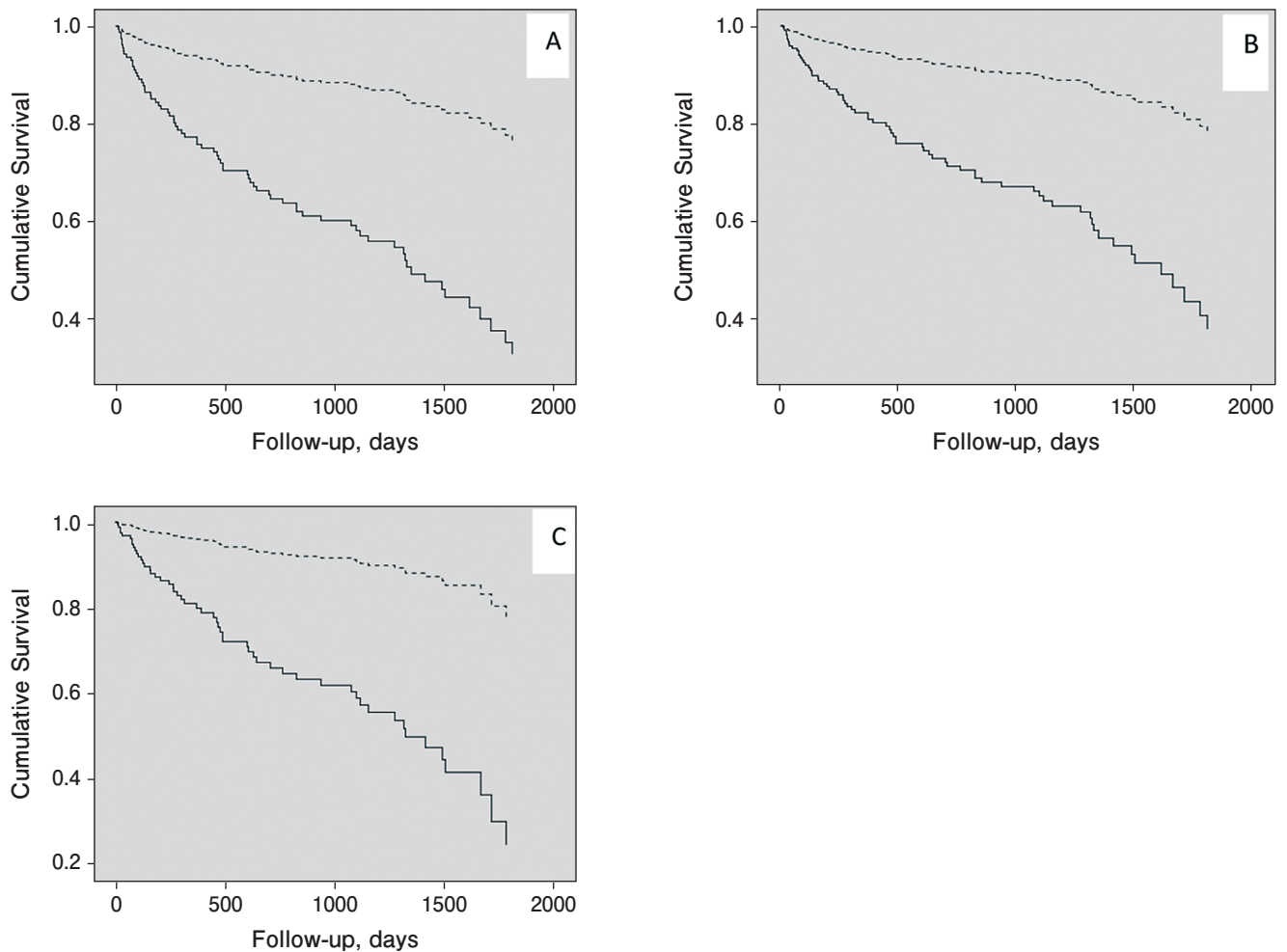


図9 PTxの生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

PTx 群（点線）の生存期間中央値 (2,185 日) は非 PTx 群（実線）の生存期間中央値 (1,357 日) よりも長かった。

A (未調整), B (年齢, 性別, 糖尿病を調整), C (年齢, 性別, 糖尿病, ビタミン D を調整) のいずれも log-rank 検定で $p < 0.0001$.

(文献 11 より)

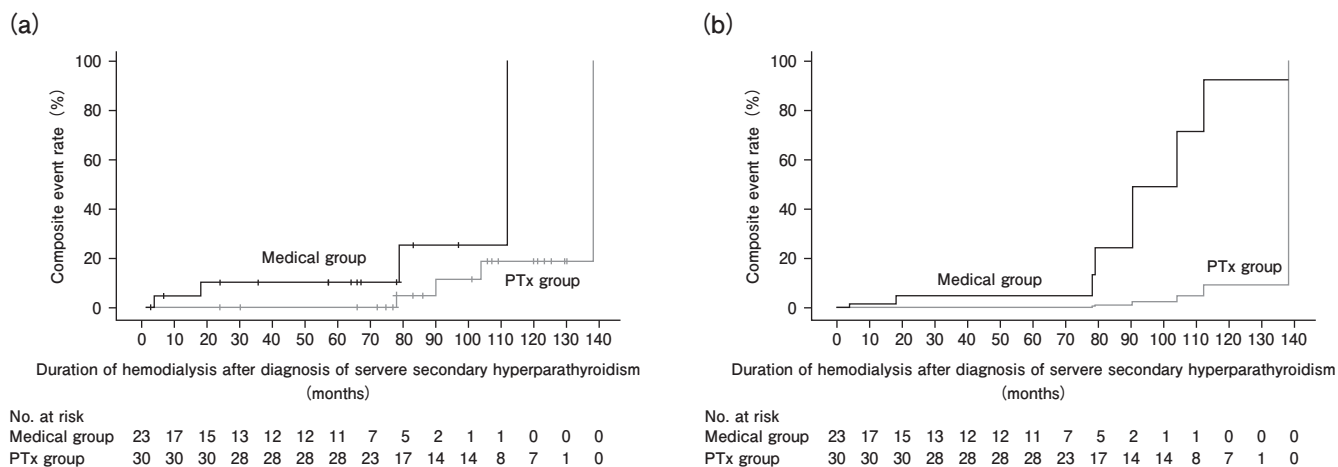


図 10 重度の SHPT を有する非糖尿病患者において PTx は主要心血管イベントの発生率を低下させる

(a) 未調整. 内科的治療のみを受ける medical 群と内科的治療および PTx を受ける PTx 群の間にイベント発生率の有意な差が確認された (permlogrank test $P=0.021$).

(b) 年齢, 血清アルブミン, ヘモグロビン, 性別, 血清カルシウム, 平均血圧, BMI, 血清コレステロールを調整 ($P=0.033$).

(文献 12 より)

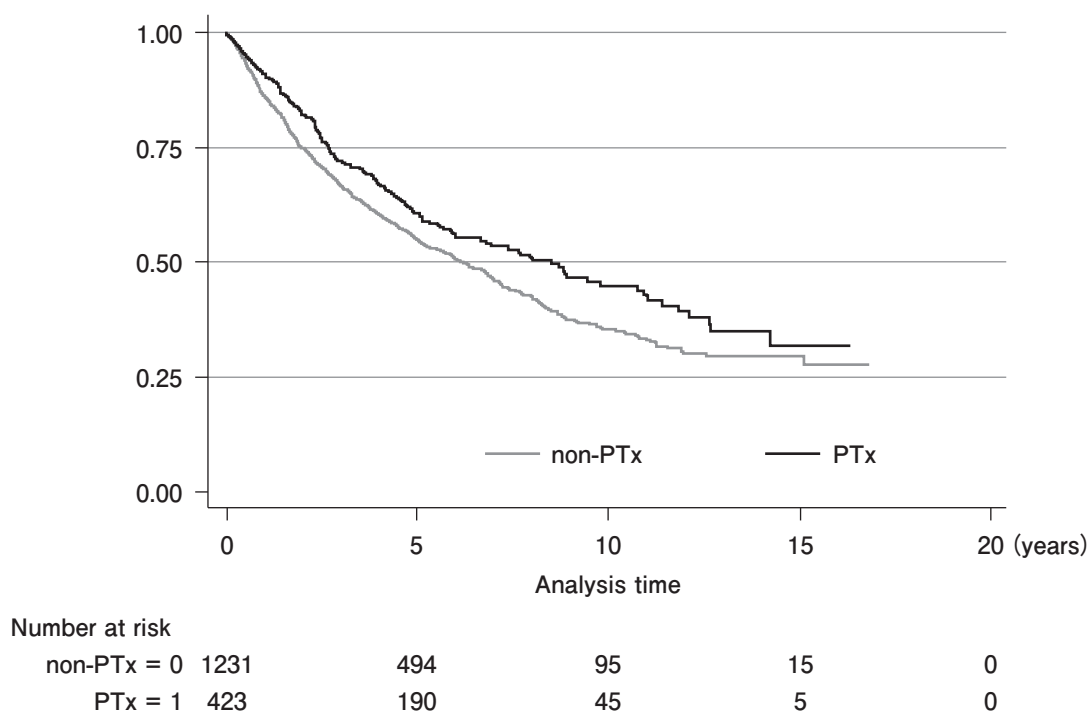


図 11 透析中の PTx および非 PTx 患者の生存率 (Kaplan-Meier 法)
(文献 13 より)

タを用いた傾向スコアマッチング分析では心血管疾患の病歴までもマッチさせ¹⁴⁾, PTx が有意差を持って予後良好と報告された (図 12).

2015 年台湾からの調整なしの比較では¹⁵⁾, PTx が有意差を持って予後良好と報告された (図 13).

2015 年ルーマニアからの調整なしの比較では¹⁶⁾, PTx が有意差を持って予後良好と報告された (図 14).

2016 年中国からの術後 1 年間の前向きコホート研究では¹⁷⁾, PTx が有意差を持って予後良好. しかし生存率自体は不良であった (図 15).

2016 年台湾からの国民健康保険のリサーチデータベースを利用した傾向スコアマッチング分析では併存疾患までもマッチさせ¹⁸⁾, PTx が有意差を持って予後良好であった.

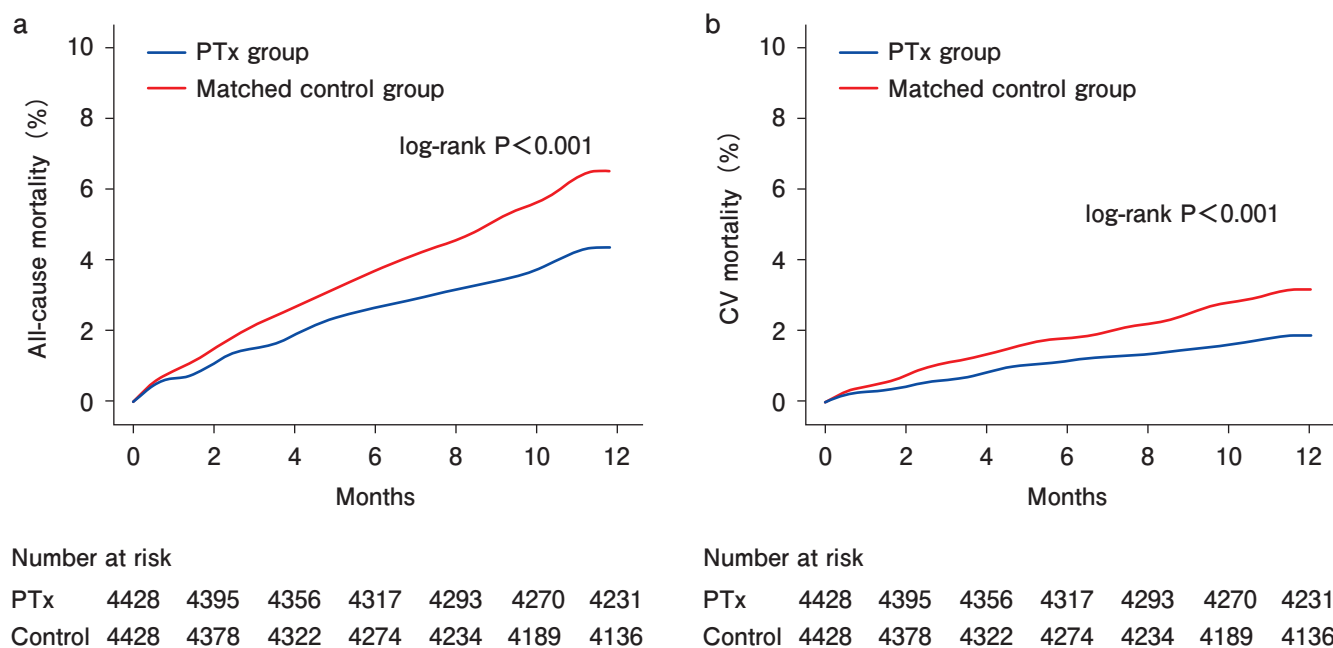


図 12 傾向スコアに基づいてマッチングしたコホートにおける PTx 群と非 PTx 群の全死
 因死亡および心血管死亡の Kaplan-Meier 解析
 (a) 全死因死亡, (b) 心血管死亡
 (文献 14 より)

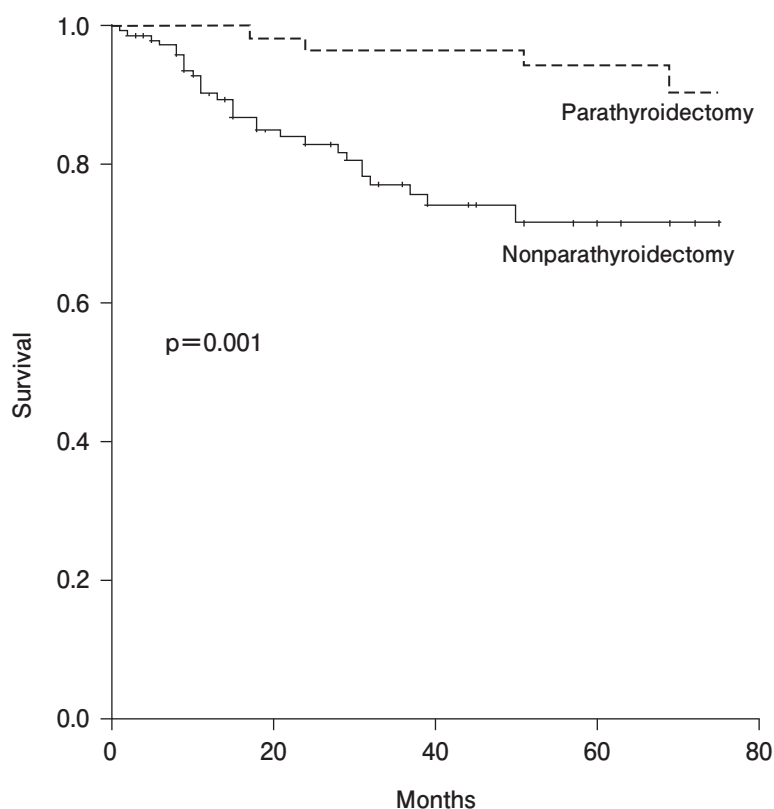


図 13 PTx 群と非 PTx 群の全死因死亡生存曲線 (Kaplan-Meier 法)
 PTx 群で全死因死亡率は低かった (log-rank test で $p = 0.001$).
 (文献 15 より)

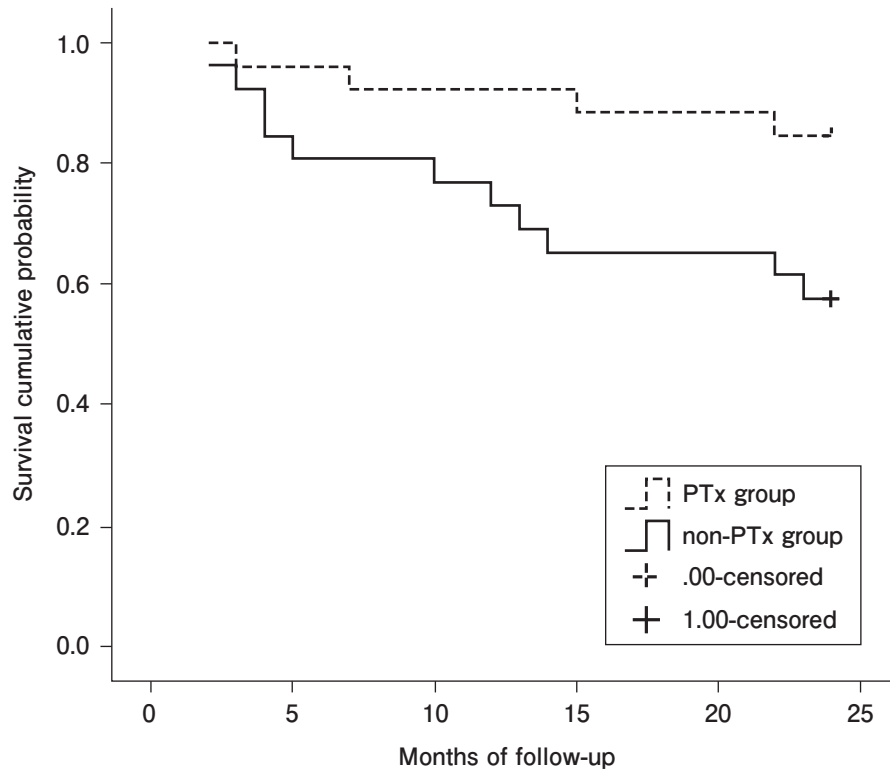


図 14 PTx 群と非 PTx 群の 24 カ月生存率 (Kaplan-Meier 法)
 PTx 群が 84.6% で非 PTx 群が 53.8% ($p=0.01$).
 (文献 16 より)

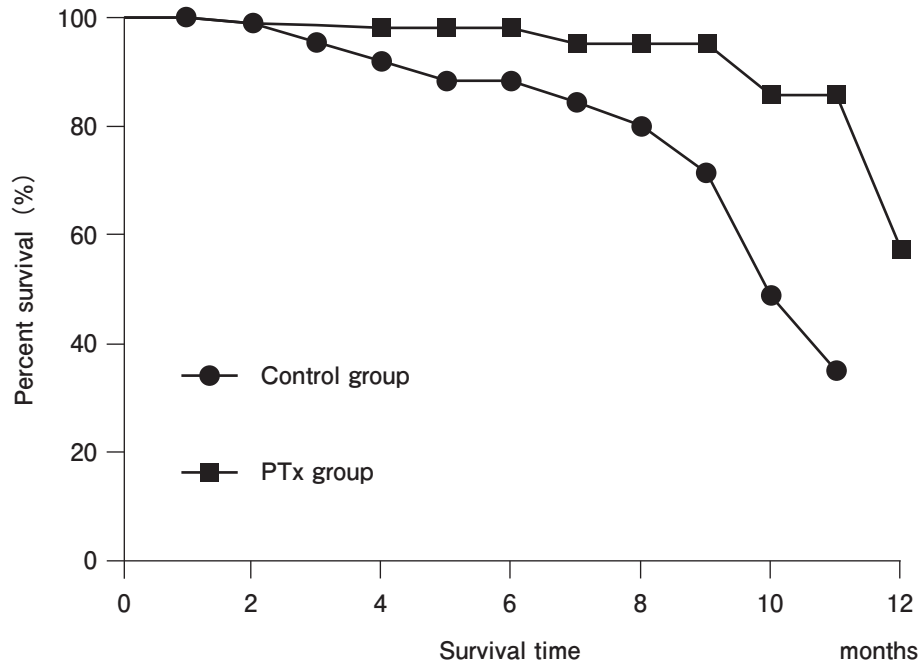


図 15 PTx 群とコントロール群を比較したコホートにおける生存率 (Kaplan-Meier 法)
 PTx 群は非 PTx 群より全死因死亡リスクが低かった ($P=0.005$).
 (文献 17 より)

4 PTxの予後—メタアナリシス

PTx 術後の予後をメタアナリシスした中国の報告では¹⁹⁾, overall で Hazard Ratio 0.72 で有意差があった

(図 16).

Apetrii M. のメタアナリシスでも²⁰⁾, Hazard Ratio は前者とほぼ同じ 0.74 で有意差があった (図 17).

したがって少なくとも, PTx をした SHPT の患者に

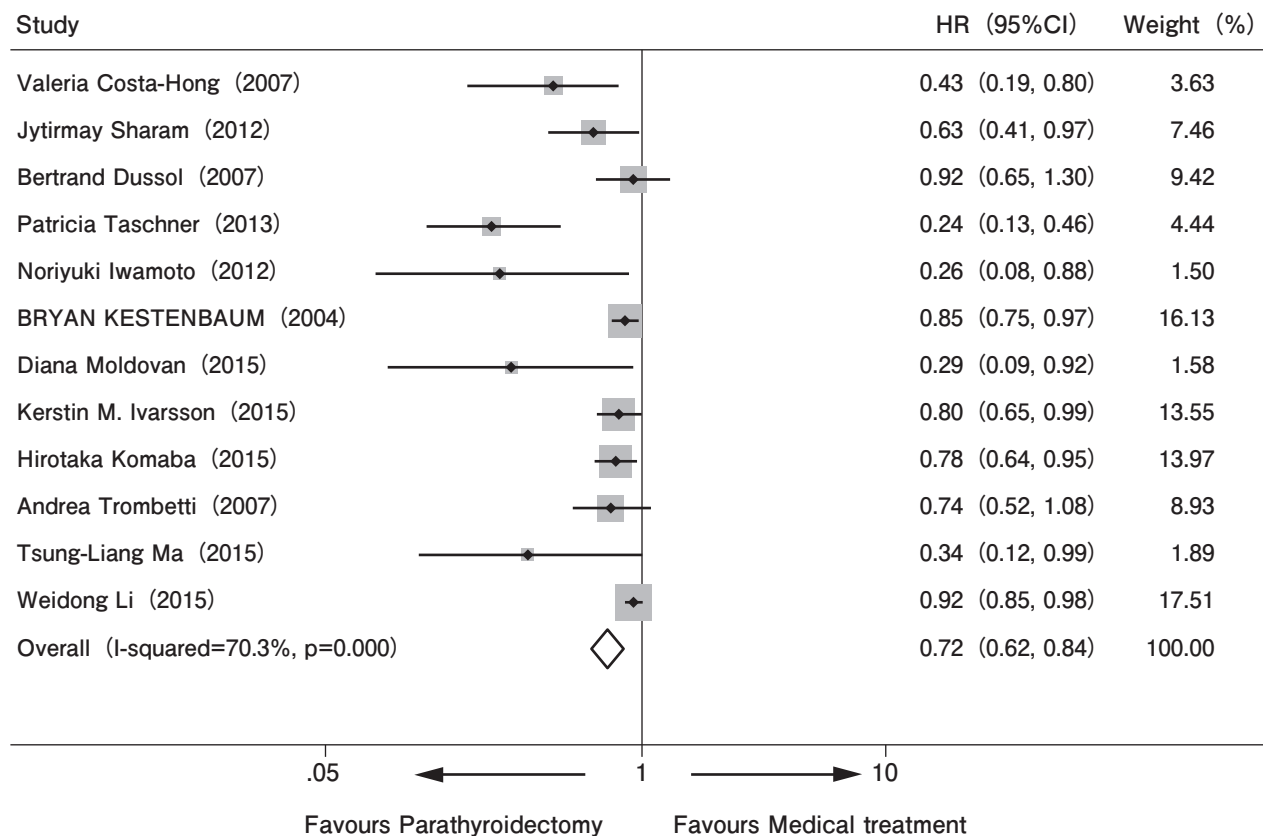


図 16 全死因死亡のフォレストプロット

22,003 人の参加者を含む 12 件の研究で全死因死亡が報告され, 追跡期間は 12 カ月から 96 カ月だった. PTx 群は内科的治療群と比較して全死因死亡が有意に減少 (28%) したことが示された (HR 0.72, 95% 信頼区間 0.62~0.84). (文献 19 より)

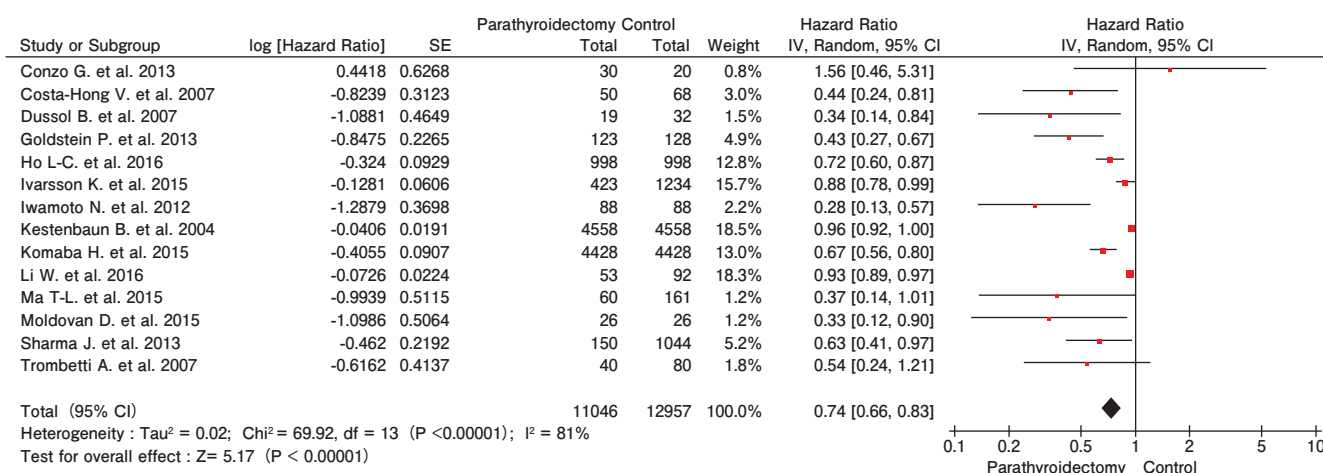


図 17 PTx の全死因死亡への影響

SHPT を有する ESKD 患者において, 標準治療と比較して PTx は全死因死亡の減少と関連していた (相対リスク 0.74 [95% 信頼区間 0.66~0.83]). (文献 20 より)

生存上のメリットがあったことは疑いようがない。

5 カルシミメティクスと PTx の予後比較

2012 年にはシナカルセトの予後への影響を調べた EVOLVE 試験の結果が報告された²¹⁾。内科的副甲状腺摘出術とまで言われたシナカルセトなので PTx の予後を推測するものでもあったが、従来の内科的治療法との間に有意差は出なかった。しかし現在明らかに PTH を下げて PTx を減らすことには貢献している。

そこで新たに解明すべきはカルシミメティクスと PTx の予後の比較だった。これを駒場らが、解析可能

な手術例がまだ多かったシナカルセト使用初期というギリギリのタイミングのデータを使って、2022 年に発表した²²⁾。結果は優位に PTx が予後良好で、PTH 高値例と高 Ca 例においてその効果が顕著というものだった (図 18)。さらにサブ解析で PTx 術後 i-PTH が低いほど予後が良いことも報告しているが (図 19), PTx 術後 i-PTH が低いほど予後が良いことは岩元らも 7 年前に指摘していた²³⁾ (図 20)。

PTH をゼロに近づけるのは PTx しかないわけだから、「PTH が低いほど予後が良い」ということは、PTx が Calcimimetics より予後を改善すること

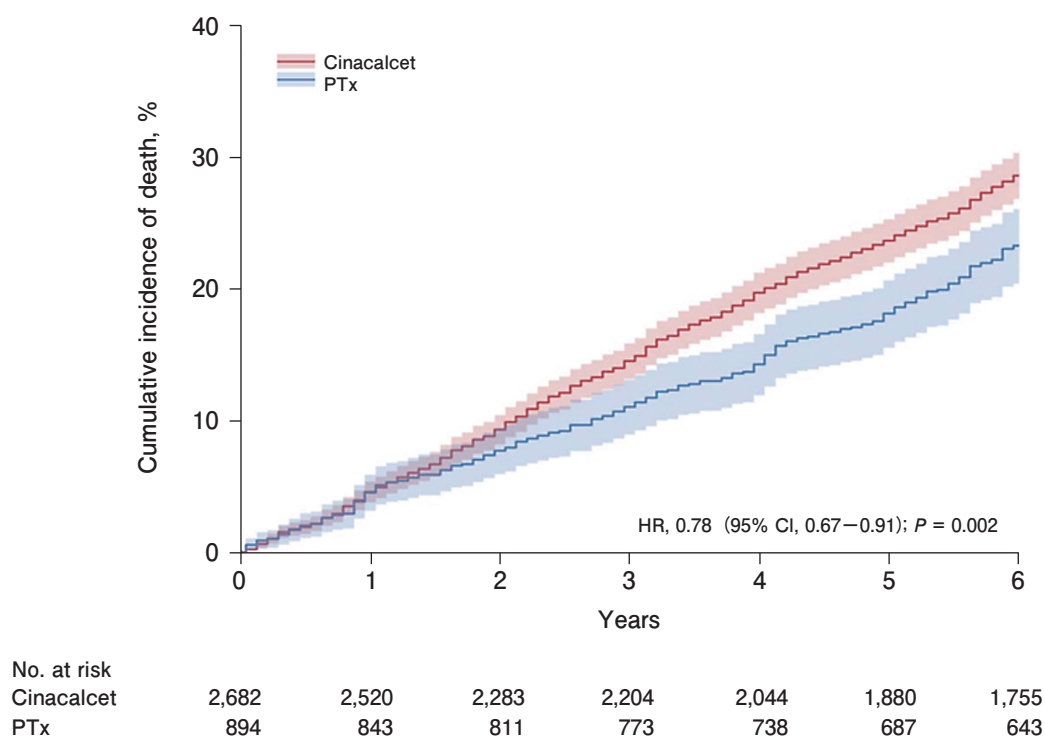


図 18 Cinacalcet 群と PTx 群の死亡累積発生率 (Kaplan-Meier 法)

傾向スコアに基づいてマッチングされたコホートにおける死亡の累積発生率曲線が示されている (影の部分は 95% 信頼区間)。

(文献 22 より)

Postoperative intact PTH	PTx			Cinacalcet			Hazard ratio	95% CI
	Median (IQR) posttreatment intact PTH, pg/mL ^b	n		Median (IQR) posttreatment intact PTH, pg/mL ^b	n			
Tertile 1 (<35 pg/mL)	12 (7-20)	304		231 (148-401)	912	0.56		0.42-0.74
Tertile 2 (35-163 pg/mL)	83 (53-121)	304		232 (140-383)	912	0.73		0.55-0.95
Tertile 3 (≥164 pg/mL)	321 (226-522)	304		213 (135-343)	912	1.02		0.79-1.30

図 19 PTx 術後の PTH レベルによる層別化と傾向スコアマッチング後の PTx とシナカルセトの死亡リスク

PTx を受けた患者を術後の intact PTH レベルに基づいて 3 分位に層別化し、各分位に対して傾向スコアマッチングを行った結果、術後の intact PTH レベルが持続的に低下した患者で最も顕著な生存上の利益が得られた。

(文献 22 より)

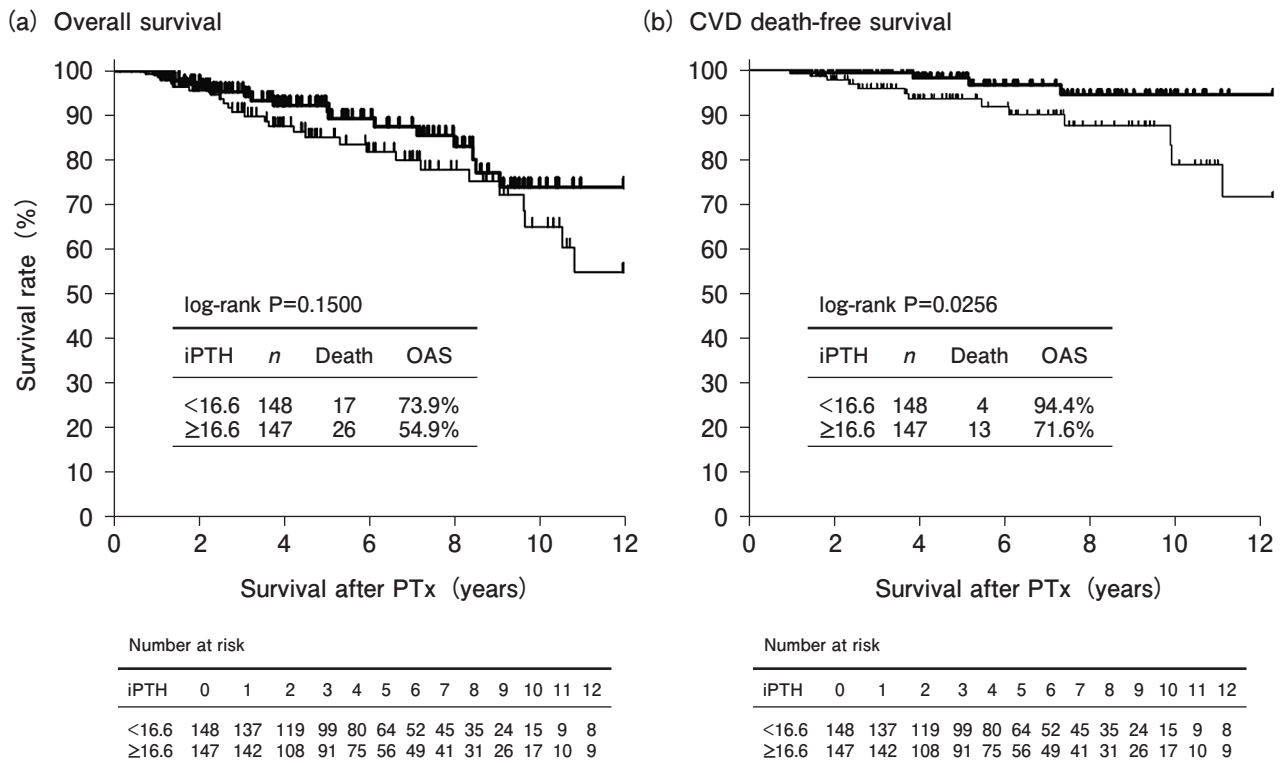


図 20 PTx 後累積生存率

a は全体生存率, b は心血管疾患 (CVD) 関連死亡を除く生存率. 太線と細線はそれぞれ低 PTH 群と高 PTH 群の生存率を示す.
(文献 23 より)

にほかならない.

6 考 察

PTx が予後を改善する仮説として, 諸臓器に存在する PTH レセプター以降にある透析患者の異常による悪影響は PTH がゼロに近くなければ防ぎきれないのではないかと考えられる.

また SHPT 治療後の PTH 低値とほかの原因 (高齢, 低栄養, 糖尿病) による PTH 低値の予後へ及ぼす違いや, PTx (全摘) されても生体自ら PTH を代償してくる機序なども, 解明が必要だろう.

時代により扱う SHPT の重症度や目標 PTH 値だけでなく周辺の治療薬も進歩していくので, 早めに層別化した成績比較ができる体制も望まれる.

結 語

PTx の目的はかつて症状の改善だったが, 今後は予後の改善になるかもしれない. 手術と余命を天秤にかけ, 患者が治療法を選択するには SHPT の予後に関わる病態の更なる解明も必要と思われる.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

- 1) 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 2006; 39: 1435-1455.
- 2) 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 2012; 45: 301-356.
- 3) 副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会: PSSJ 調査における SHPT に対する PTx の現況 2021, 2022.
- 4) Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al.: Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. Kidney Int. 2004; 66(5): 2010-2016.
- 5) Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, et al.: Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. Surgery 2007; 142(5): 699-703.
- 6) Trombetti A, Stoermann C, Robert JH, et al.: Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. World J Surg 2007; 31(5): 1014-1021.
- 7) Dussol B, Morand P, Martinat C, et al.: Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: a prospective observational study. Ren Fail 2007; 29(5): 579-586.
- 8) Sharma J, Raggi P, Kutner N, et al.: Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. J Am Coll Surg 2012; 214(4): 400-407; discussion 7-8.

- 9) Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. : Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol* 2012; 25(5) : 755-763.
- 10) Conzo G, Perna AF, Savica V, et al. : Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2 : S4.
- 11) Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, et al. : Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism : a comparative study. *PloS one* 2013; 8(8) : e68870.
- 12) Lin H-C, Chen CL, Lin HS, et al. : Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinology* 2014; 80(4) : 508-515.
- 13) Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. : The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(12) : 2027-2033.
- 14) Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. : Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88 : 350-359.
- 15) Ma T-L, Hung PH, Jong IC, et al. : Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Biomed Res Int* 2015; 639587.
- 16) Moldovan D, Racasan S, Kacso IM, et al. : Survival after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Int Urol and Nephrol* 2015; 47(11) : 1871-1877.
- 17) Li W, Zhang M, Du S, et al. : Impact of parathyroidectomy on survival among haemodialysis patients : A prospective cohort study. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2016; 21(2) : 133-138.
- 18) Ho L-C, Hung S-Y, Wang H-H, et al. : Parathyroidectomy associates with reduced mortality in Taiwanese dialysis patients with hyperparathyroidism : evidence for the controversy of current guidelines. *Scientific Reports* 2016; 6 : 19150.
- 19) Chen L, Wang K, Yu S, et al. : Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism : a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016; 38(7) : 1050-1058.
- 20) Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, et al. : Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) —A systematic review and meta-analysis *PLoS One* 2017; 12(11) : e0187025.
- 21) EVOLVE Trial Investigators : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2482-2494.
- 22) Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. : Parathyroidectomy vs Cinacalcet Among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Clin Endocri Metab* 2022; 107(7) : 2016-2025.
- 23) Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. : Low parathyroid hormone levels after parathyroidectomy reduce cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(5) : 808-814.