腎性骨異栄養症に対する副甲状腺亜全摘術の 骨格系以外に対する効果

井上 聖士 長坂 肇 平岡 敬介 荘野 忠泰 吾妻 真幸
湯川 進 稲守 美紀 井原 元 岩崎 徹 平林 俊明
宮本 孝 依藤 良一 稲垣 王子 森 頼太郎 藤田 嘉一
兵庫医科大学人工透析部

(昭和58年8月16日受付)

key words: 腎性骨異栄養症, 副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺亜全摘術, PTH, Uremic toxin(s)

〈要旨〉

二次性副甲状腺機能亢進症を伴った重症な腎性骨異栄養症の17例に副甲状腺亜全摘術(PTX)を行い、骨格系以外の系の腎不全症状に対するPTXの効果を検討した。

術前のPTHレベルは全例増加しており(平均18.2 ng/ml), 術後はほとんど全例が正常化した。摘出した副甲状腺の重量は0.45~6.55 g(平均2.7 g)であった。術前の赤血球数の平均は268万であったが術後は292万に増加した。血色素量、ヘマトクリットも同様に増加したが網状赤血球数には変化がなかった。収縮期、拡張期血圧はPTX後ただちに下降し、その後も下降したままであった。平均下降血圧の程度は収縮期で17 mmHg, 拡張期で7 mmHgであった。術前の腓骨神経伝導速度は正常範囲にあり、PTX後も変化しなかった。全例がPTX後体重が増加した。

近年、PTHは尿毒症性毒素の1つと考えられており、多くの尿毒症症状すなわち、貧血、高血圧、神経障害、蛋白代謝障害の原因物質とみなされている。

今回の我々の論文から、PTHが多くの尿毒症性毒素の重要な1物質であることが考えられた。

The effects of subtotal parathyroidectomy on extraskeletal uremic manifestations in patients with renal osteodystrophy

Seishi Inoue, M. D., Hajime Nagasaka, M. D., Keisuke Hiraoka, M. D., Tadayasu Shyono, M. D., Masayuki Azuma, M. D., Susumu Yukawa, M. D., Miki Inamori, M. D., Hajime Ihara, M. D., Tohru Iwasaki, M. D., Toshiaki Hirabayashi, M. D., Takashi Miyamoto, M. D., Ryoichi Yorifuji, M. D., Oshi Inagaki, M. D., Hidetaro Mori, M. D., Yoshikazu Fujita, M. D.

Hyogo College of Medicine, Dialysis Unit

Subtotal parathyroidectomy (PTX) was performed in 17 patients with severe renal osteodystrophy (ROD) associated with secondary hyperparathyroidism, and the effects of PTX on extraskeletal uremic manifestations were evaluated.

Preoperative levels of PTH were elevated in all patients (mean level of PTH 18.2 ng/ml) and postoperative levels returned to normal in almost patients. The weight of the removed parathyroid glands ranged from 0.45 g to 6.55 g (mean weight 2.7 g). The mean preoperative RBC count was 268×10^4 and after PTX it increased to 292×10^4 ; Hb and Ht were similarly increased, but reticulocytes were unchanged. Systolic and diastolic BP were dropped immediately after PTX and thereafter continued at a reduced level. The mean fall in systolic BP was 17 mmHg and of diastolic BP, was 7 mmHg. Preoperative MCV of peroneal nerve was in the normal range, and after PTX it was unchanged. Dry weight was increased in most patients after PTX.

Currently, PTH is considered a major uremic toxin and the source genesis of many of the uremic manifestations, namely anemia, hypertension, neuropathy and protein wasting.

From our results, it is considered that PTH is probably a major component of many uremic toxins.

緒言

慢性人工透析患者において高 PTH 血症が問題となるのは主としてその骨に対する作用による。我々は過去3年間、内科的に治療困難な腎性骨異常栄養症(以下 ROD と略す) に対して後述するような適応基準に従って副甲状腺全摘術 (以下 PTX と略す) を施行し、主として骨病変の改善¹⁾と骨密度、骨塩量の増加について報告²⁾して来た。

一方、腎不全における多臓器障害とその原因物質の研究から多くの Uremic toxins が発見されているが、最近では PTH ^{3,4)} もまたその1つとみなされているばかりでなく、むしろ Uremic toxin の中でも重要な役割を演じている中分子量領域の物質という見方が強くなって来ており、特に神経系、造血管系、循環器系に対する toxicity⁵⁾が注目されている。

今回、PTX を施行した症例の術前術後の比較から骨格系外への効果について検討したので報告する。

対象と PTX 適応基準

兵庫医科大学および関連病院の慢性血液透析患者 17 例を対象とした。内訳は表 1 に示すごとく男子 4 例、女子 13 例、平均年齢は約 40 歳 (24~57 歳)、平均透析期間 は約 8 年 (4 年 4 カ月~13 年 7 カ月) であった。

No.	Name	Age	Sex	Dur. of HD
1		44	f	6 Y 5 M
2		33	f	6 Y 4 M
3		46	f	5 Y 9 M
4		29	f	8 Y 9 M
5		35	f	4 Y 4 M
6		49	m	7 Y 6 M
7		57	f	7 Y 2 M
8		55	m	7 Y 0 M
9		33	f	10 Y 2 M
10		24	f	5 Y 3 M
11		40	f	9 Y 11 M
12		32	m	9 Y 5 M
13		44	f	7 Y 0 M
14		42	f	10 Y 7 M
15		41	f	8 Y 2 M
16		33	m	9 Y 9 M
17		33	f	13 Y 7 M
Mean		39.4	m 4 f 13	8 Y 1 M

表 1 対象

透析の状態は症例 を除く全例が週あたり 3 回、1 回 5 時間以上の透析を受けており、全例透析患者としては良好な状態であった。透析液 Ca 濃度はいずれの施設も最近 4 年間は 6.5~7.0 mg/dl の液を用いていた。

PTX にいたるまでの ROD に対する治療として活性型ビタミン D (以下 V. D と略す) が全例に投与されており、そのうちの 5 例は 1 α -OH-D₃ 0.25 μ g/日の投与でも高 Ca 血症の傾向が強く数カ月の使用後中止しており、2 例では 0.25 μ g/日と少量しか投与し得ない症例であった。症例 S. S. は 1 α -OH-D₃ 0.5 μ g/日 の投与で透析前血清 Ca 13.2 mg/dl となっていたが投与を続けたため著しい血管壁石灰沈着を来たしていた。カルシトニン製剤は 11 例に使用されていたが骨痛、PTH、Al-P 等の ROD 所見、検査値の改善に有効性が見られなかった。

PTX の適応基準として我々は以下の条件を用いている。

- 1) c-PTH の著しい高値。 2) 血清 Al-P 値の高値。
- 3) 骨 X 線上著明な ROD 所見。 4) 骨関節痛の持続。
- 5) 少量の V. D の投与で容易に高 Ca 血症を来す。
- 6) 骨塩量の著しい減少。 7) 副甲状腺シンチグラフィーの陽性所見。

今回対象とした 17 例は既述の内科的治療にもかかわらず進行性の骨病変を認め、PTX 適応基準のうち 4 ~ 7 項目を満足した。

方法

PTX の骨格系以外に対する効果をみるために造血管系に関する検査として、末梢白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、網状赤血球数、TIBC、UIBC、血清 Fe 濃度、循環器系に関する検査として血圧、血漿レニン活性 (以下 PRA と略す)、血漿アルドステロン濃度 (以下 ALC と略す) を、神経系に関する検査として運動神経伝導速度 (MCV と略す) と脳波を一部の症例に、その他、Dry weight、血液生化学一般検査を行った。以上の検査のうち末梢白血球数は PTX の際術前に輸血を行った例ではその影響がないと判断された 6 カ月以後の値の 2 ~ 3 カ月の平均値を、他の検査項目では、やはり PTX 後数カ月後の値の 3 ~ 5 回の平均値を採用した。MCV については PTX 後血清 Ca が十分に正常化した時期に検査した。

PTX の方法は、まず 4 腺を確認した後、栄養血管が十分に残っている 1 腺のうち 50~100 mg を残して他は摘出した。

No.	Name	PTG (g)	PTH (ng/ml)* (pre) (present)	Follow-up (Months)
1		3.40	16.0 0.3	14
2		4.15	16.7 0.4	13
3		0.45	16.7 0.3	18
4		3.50	3.9 0.3	13
5		2.50	7.0 0.7	18
6		3.20	12.7 0.4	12
7		1.20	4.6 0.4	15
8		0.55	12.9 0.6	7
9		5.25	77.4 0.4	11
10		5.55	23.0 0.4	7
11		1.45	5.3 1.1	9
12		0.70	4.5 0.4	9
13		1.10	30.9 0.3	6
14		0.68	5.0 0.4	6
15		2.30	9.2 0.5	6
16		6.55	24.0 0.4	6
17		3.40	39.6 0.5	6
Mean		2.70	18.2 0.46	

* Calculated normal range : <0.5 ng/ml

表2 摘出副甲状腺 (PTG) の湿重量と術前後の PTH レベル

PTX 後の低 Ca 血症に対しては $1.25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ を初期投与量 $7.0\sim 3.0\text{ }\mu\text{g/日}$ で、維持量は $0.5\text{ }\mu\text{g/日}$ ないし $1\alpha\text{-OH-D}_3$ で $0.25\text{ }\mu\text{g/日}$ 投与した。PTX 前後の検査の有意差検定は paired T test により行った。

成績

1. 摘出副甲状腺重量と PTH

表2に示すごとく摘出副甲状腺湿重量の平均は 2.70 g ($0.45\sim 6.55\text{ g}$) で 1.0 g 以下の症例は4例であった。そのうち症例 1 は手術時3腺のみの確認にとどまったが、術後の PTX は十分に下降したため未確認残存副甲状腺組織量は小さかったものと考えられた。症例 11 も3腺のみの確認にとどまった。摘出組織量は 1.45 g ではあったが、術後の PTX の下降はやや不十分であり、残存副甲状腺量が他の症例に比較して多いと考えられた。

PTH はC端を測定した。一部の施設では測定法と正常値が異なっていたので正常範囲を考え補正した値にした。

全例 PTX の効果を認めたが症例 1 のみやや不十分と考えられたが、手術前の PTH の値 5.5 ng/ml と比較すると現在のそれは 1.1 ng/ml で手術の効果は認められた。

2. 造血管系の検査

白血球数には有意の変化を認めなかった。赤血球数、

図1 PTX 前後の RBC, Hb, Ht の変化 (Mean ± SD) 網状赤血球

血色素量、ヘマトクリット、網状赤血球数は図1に示すごとくであった。PTX 前赤血球数は 269 ± 60.5 (Mean ± SD) 万で、一般の透析患者に比して必ずしも低いとは言えなかったが、2例が200万以下であった。PTX 後は 292 ± 55.0 と増加し、危険率1%以下で有意に増加した。血色素量、ヘマトクリットにおいても同様に増加した。網状赤血球数は増加、減少と変化は種々で一定の傾向を認めず有意な変化を示さなかった。

血小板数は全例について測定したが PTX 前後に有意な変化を認めなかった。TIBC, UIBC については6例について測定したがやはり有意な変化はみられなかった。

3. 循環器系の検査

収縮期、拡張期血圧、PRA, ALC を測定した。血圧について図2に示すごとく術前 $139.2\pm 24.3\text{ mmHg}$ を示した収縮期血圧が術後 $122.0\pm 25.9\text{ mmHg}$ と低下した。特に 100 mmHg 以下になった例が1例、 110 mmHg 以下

図2 PTX 前後の血圧の変化 (Mean±SD)

図3 PTX 前後の運動神経伝導速度の変化 (左は ROD の合併のない透析患者のもの)

図4 PTX 前後の体重の変化と平均増加体重

が9例となり、透析中に昇圧剤投与や輸液を必要とする例が増加した。拡張期血圧も平均8 mmHgの下降がみられた。この血圧の下降は術後すぐに始まり、血清Caの正常化後も持続した。

PRAは6例について、ALCは4例について測定したがPTX前後で有意な変化はみられなかった。

4. 神経系の検査

術前は7例について腓骨神経のMCVを測定し術後は正常下限に近い3例について測定した。成績は図3のごとく全例正常値内にあり、PTX後も不変であった。なお、参考までにRODの合併のない本学透析患者33例のMCVの平均は52 m/secであった。

脳波は3例について検査した。1例はPTX前後ともに正常、残りの2例は薬剤による影響、特に安定剤によると思われる変化を認めたのみであり、副甲状腺機能亢進症に特異的な変化の出現と術後の推移をとらえることができなかった。

5. 体重の変化

1例が体重の減少を示したが、残りの16例では体重の増加を認め、その増加量は少ない例で300 g、もっとも増加を認めた例で5.1 kgであった。体重の減少を来した1例はPTX後5ヵ月目に頸椎の骨壊死のため頸椎固定術を行った例で、その術直後より胃潰瘍を合併、絶食が

図5 PTX 前後の血清蛋白質、電解質および鉄の変化

続いた症例であり、その後、胃潰瘍の治癒後も元の体重まで回復していない症例であった。図4に白丸で示したのが本例であるが、残りの16例では1%以下の危険率で有意の増加を認めており、平均2.0 kgの増加であった。

6. 血清蛋白量、電解質の変化 (図5)

血清蛋白量は術前平均 6.86 g/dl、術後 7.10 g/dl と増加した。特に術前 7.5 g/dl 以下であった12例に限ってみると、術前 6.55 g/dl、術後 6.91 g/dl と有意に増加した。

血清 Pi は術直後より血清 Ca と平行して下降し、V.D による血清 Ca の上昇に伴って上昇したが、前値ほどではなく、V.D が維持量に入った後も術前より低いレベルにとどまった。なお、アルミゲルの投与量も減少できる症例が多くみられ、血清 Pi 濃度とアルミゲル服用量の減少の両方を考えれば PTX の血清 Pi 濃度を下げる効果が明らかであった。

血清 Mg 濃度には有意な変化がみられなかった。血清 Fe 濃度は7例のみの検索であったがやや上昇傾向をみるとどまった。

7. 異所性石灰化像、掻痒、皮膚の色素沈着等

大動脈壁石灰沈着像を除いて、血管壁石灰沈着は7症例に認められ、うち4例は血管壁以外の軟部組織の石灰沈着も合併していた。血管壁石灰沈着の部位は両側の橈骨、尺骨に多く、ついで手指の小血管であった。脛骨動脈の石灰沈着は症例に見られたが、本症例は 1α -OH-D₃ 0.5 µg/日 の投与で 12.0 mg/dl 以上の高 Ca 血症を3カ月以上経過した症例であった。

軟部組織の石灰沈着像は5例にみられ、肘、肩、股関節周囲の皮下軟部組織内の小石灰沈着像であったが、症例では大脳鎌に、では両肺実質に小豆大～大豆大の円形の散在性の陰影であった。これらの血管壁石灰沈着像は PTX 後もほとんど不変でわずかに症例

の手指の小血管壁石灰沈着像が1年後に陰影化したにすぎなかったが、軟部組織の石灰沈着像は6～12カ月後には症例を除いて消失した。

程度の差はあったが掻痒を訴える症例は17例中10例であったが、不眠を訴えるほどの重症症例はみられなかった。PTX 後は症例に軽度の掻痒を残したのみで他は全例、早い例で数日後、遅くとも数カ月後には消失した。

客観的に見て皮膚の色素沈着が増強していると判断されたり、自覚的に明らかに皮膚の色が黒くなったと答えた症例は8例みられたが全例 PTX の約1年後には程度の差はあるが色素沈着の改善を指摘している。

考察

多臓器障害を特徴とする腎不全において尿毒症性物質の存在が古くから確認されていたが、PTH が尿毒症性

毒素の1つであると見られるようになったのはそれほど古いことではない。1977年 Massry³⁾ は数多くの他の研究者達の論文を集約して PTH が尿毒症性毒素の1つである可能性が高いと述べている。さらに、Massry⁴⁾ は尿毒症性毒素と見なされるための5つの条件をあげているのでそれを引用し本論文の考察に役立てたい。

その条件とは1) 性状、特徴が明らかにされており、2) 血中濃度が上昇しており、3) 尿毒症症状と濃度との相関性があり、4) その血中濃度の低下にしたがって尿毒症症状や所見の改善がみられること、最後に5) 実験動物に投与することにより尿毒症患者にみられると同様の障害を作り得ることをあげている。そして本論文の成績は以上の第4番目の項目についての証明を試みることになる。

腎不全に起因する二次性副甲状腺機能亢進症、さらに、原発性副甲状腺機能亢進症における貧血の成因に過剰の PTH が重要な役割を演じているとする報告はいくつか見られる。Aurbach⁶⁾ らは58人中12人の患者に過剰の PTH 以外に原因が求められない貧血があることを指摘し、うち8人中7人が PTX 後に貧血が改善したと述べている。さらに、Boxer⁷⁾ らは原発性副甲状腺機能亢進症332例中5.1%に貧血を認め、貧血を有する患者はそうでない患者に比して PTH レベルが4倍であったとし、PTX 後は有意に貧血が改善したことを報告している。今回の我々の成績は図1に示したごとく、必ずしも術前に貧血が強いとは言えなかったが、PTX 後は明らかに RBC、Hb、Ht の増加がみられており、他の条件が術前とほとんど変化していないことから過剰の PTH を除いた効果と考えている。Avram⁸⁾ らは PTX 後網状赤血球の増加をも指摘しているが、今回の我々の成績では変化を認めなかった。その理由は不明であるが、我々の検査した時期がいずれも PTX 後6カ月を経てからであり、貧血の状態が改善し安定化してしまった時期であったためと思われる。以上の成績はまた Podjarny⁹⁾ らの、PTX 前の貧血の程度は生化学的検査値や PTH レベルと相関しないが PTX 後は44%の症例に貧血の改善がみられたとする報告と一致している。

腎不全における高血圧、特に長期血液透析患者の血圧は体液量に依存するところが大きく、過剰の PTH により血圧の上昇があるとするには慎重であらねばならない。そこで今回 PTX 前後において手術後1カ月以内は透析開始時の体重がほぼ同じ時の血圧で、PTX 後6カ月以上の症例では数回の透析開始時の血圧と比較したが、両者の傾向は同じであった。原発性副甲状腺機能亢進症に高血圧が合併することは、1958年 Hellström¹⁰⁾ によって報告されており、その機序については不明である

が、過剰の PTH が大きく関与しているであろうと推定している。今回の我々の成績からも PTX 後の血圧の下降の機序を解明することはできなかったが、目に見えない血管壁の石灰沈着の改善、動脈硬化性変化の改善が血圧の下降に大きく影響しているものと推定している。

神経系に対する PTH の毒性に関する報告は多くみられる¹¹⁻¹⁷⁾。それらの要旨はいずれも急性尿毒症、または慢性透析患者において脳および末梢神経内の Ca 含量^{11,16)}の増加がみられ、EEG 上の徐波の出現^{12,13)}、MCV の低下^{14,15)}であり、それらの現象は PTH レベルと相関し、副甲状腺摘出後には正常化するとしている。今回の我々の成績では、7 例の患者の MCV はいずれも正常範囲内にあり、うち 3 例については術後は軽度の増加を示したものの有意な変化とは言えなかった。このことは術前の値が正常値内にあったため、PTX の効果が出ず当然のことと考えられた。今後術前に MCV の低下していた症例について注意深く検索していくつもりである。今回の症例中に透析脳症の例はみられなかったが、PTH がアルミニウムの脳への蓄積を促進し脳症を発現するとの報告¹⁸⁾もある。我々も PTX 前後において血清アルミニウムを測定しており、別の機会に発表する予定である。

PTX 後の体重増加には種々の原因が考えられるが、その大きな因子は骨痛の改善による運動量の増加、骨構成成分の増加、異化に傾いていた蛋白代謝、アミノ酸代謝^{19,20)}の正常化、筋萎縮の改善、高 Ca 血症を示したものでは血清 Ca の正常化による食欲不振の改善等があげられよう。我々の今回の症例中には消化性潰瘍、肺炎の明らかなものは見られなかったが、PTX 後早期に食欲の亢進を示す症例が多くみられ、その結果 dry weight の増加を来したと思われる。

PTX 後の血清蛋白の増加の原因は体重の増加とほぼ同様の理由によるものと思われる。

血清 P については、PTX 前 7.0 mg/dl 以上の症例は 4 例みられたが、いずれも 10.0 mg/dl 以下で著しい高値とは言えなかった。PTX 後は血清 Ca と平行して術直後から下降した。骨吸収の減少による効果とみられた。

血清 Mg 値は PTX 前後で有意な変化がみられなかった。腎不全における血清 Mg 値は腸管からの吸収量に依存していると考えられるが、PTH がこれにどのように関わっているか不明である。血清 Fe 値の変化は今回の検索ではやや増加傾向にあったが有意ではなかった。これは検索時期が PTX 後 6 カ月以上経過し貧血の改善がみられた後の時期であったと想像され、PTX 後もっと早期に注意深く観察すれば一過性の減少がみられたものと思われた。

さて、PTX の適応の 1 つに異所性石灰化現象²¹⁾、重症

の掻痒症²²⁾を入れている報告がある。異所性石灰化については 2°HPT に加えて Ca×P 積が高値である時にできやすく、掻痒症については血中の PTH レベルの増加と関係ありとする報告²³⁾もある。今回の我々の成績から上記の所見と症状に PTX が有効であったが、PTH の減少とともに血清 P の低下がその因子の 1 つとしてあげられよう。特に軟部組織の石灰沈着については、アルミゲルの内服、カルシトニン注による血清 P の下降で改善する例もみられるからである。

皮膚の色素沈着が PTX 後軽快することのメカニズムは不明であり、他の詳しい報告もみられないが、掻痒感を強く訴える症例に色素沈着が多くみられており、両者が関連する所見とも考えられる。

表 2 に示したごとく、PTX 患者の大部分が透析患者としては PTH が低い状態である。特に今回我々の測定したのは C 端であり、生物学的活性が無く、半減期の長い方である。そのため、実際には PTX 後、むしろ副甲状腺機能低下状態におかれている可能性も否定できない。すなわち PTX 後の low turnover bone disease の発生の可能性²⁴⁾もある。今回の我々の成績からそれを判定することはできなかったが、少なくとも現時点では不都合はでていない。今後この点について注意深く follow up する予定である。

結論

内科的保存的治療が有効でない ROD 17 例に PTX を行い、今回は主として骨格系外の系に対する効果を検討し、PTH の uremic toxicity について考察した。

- 1) PTX 後は貧血の改善をみた。
- 2) Dry weight の増加するものが多くみられ、平均 2.0 kg の増加であった。
- 3) 血圧の下降がみられたが、正常血圧が低血圧になる症例もみられた。
- 4) T. P の増加がみられ、特に 7.5 g/dl 以下の例に著明であった。
- 5) 今回の成績からは PTH の Neurotoxicity は不明であった。

6) PTX 後は軟部組織石灰沈着、掻痒感、皮膚の色素沈着が改善するものがなかったが、血管壁石灰沈着は改善しにくいようであった。

本研究にあたり、手術の労をおとりいただくとともに御助言、御指導いただいた本学泌尿器科（生駒文彦教室）の諸先生方と大阪大学泌尿器科園田孝夫教授に感謝いたします。

文献

- 1) 土居 真, 平林俊明, 依藤良一, 宮本 孝, 稲垣王

- 子, 森頼太郎, 下村林平, 井上聖士, 藤田嘉一, 申曾洙, 有本保文, 大植春樹, 坂井瑠美, 西岡正登, 駒場啓太郎: 腎性骨異常栄養症に対する副甲状腺全摘術の適応と術後経過. 人工透析研究会会誌, 15: 39-44, 1982.
- 2) 井上聖士, 吾妻真幸, 木村美紀, 平林俊明, 依藤良一, 宮本 孝, 稲垣王子, 森頼太郎, 藤田嘉一: 腎性骨異常栄養症に対する副甲状腺全摘術と骨変化. 第25回日本腎臓学会総会予稿集, P. 464, 1982.
- 3) Massry, S. G.: Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron*. 19: 125-130, 1977.
- 4) Massry, S. G.: Parathyroid hormone and the uremic manifestations. *Contr. Nephrol.* 20: 84-91, 1980 (Karger, Basel).
- 5) Avram, M. M., Iancu, M., Marrow, P., Feinfeld, D. and Huatuco, A.: Uremic syndrome in man: new evidence for parathormone as a multisystem neurotoxin. *Clin. Nephrol.* 11: 59-62, 1979.
- 6) Aurbach, G. D., Mallette, L. E., Patten, B. M., Heath, D. A., Doppman, J. L., and Bilezikian, J. P.: Hyperparathyroidism: Recent studies. *Ann. Intern. Med.* 79: 566-581, 1973.
- 7) Boxer, M., Ellman, L., Geller, R., and Wang, C.: Anemia in primary hyperparathyroidism. *Archs intern. Med.* 137: 588-590, 1977.
- 8) Avram, M. M., Alexis, H., Raham, M., Son, B., and Iancu, M.: Decreased transfusional requirement following parathyroidectomy in long-term hemodialysis. *Proc. Am. Soc. Nephrol.* 5: 5, 1971.
- 9) Podjarny, E., Rathaus, M., Korzets, Z., Blum, M., Zevin, D. and Bernheim, J.: Is anemia of chronic renal failure related to secondary hyperparathyroidism? *Arch Intern Med.* 141: 453-455, 1981.
- 10) Hellström, J.: Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer. *Acta. Chir. Scand.*, 116: 207-221, 1958/59.
- 11) Arieff, A. I. and Massry, S. G.: Calcium metabolism of brain in acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, 53: 387-392, 1974.
- 12) Guisado, R., Arieff, A. I., and Massry, S. G.: Changes in the electroencephalogram in acute uremia. *J. Clin. Invest.* 55: 738-740, 1975.
- 13) Cogan, M. G., Covey, C. M., Arieff, A. I., Wisniewski, A., Clar, O. H., Lazarowitz, V., and Leach, W.: Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 65: 963-970, 1978.
- 14) Cooper, J. D., Lazarowitz, V. C., and Arieff, A. I.: Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure: Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 61: 1448-1455, 1978.
- 15) Avram, M. M., Feingold, D. A., and Huatuco, A. H.: Search for the uremic toxin: decreased motor-nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in uremia. *New Engl. J. Med.* 298: 1000-1003, 1978.
- 16) Goldstein, D. A., Chui, L. A., and Massry, S. G.: Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J. clin. Invest.* 62: 88-93, 1978.
- 17) Giulio, S. D., Chkoff, N., Lhoste, F., Zingraff, J., and Drueke, T.: Parathormone as a nerve poison in uremia. *New Engl. J. Med.* 299: 1134-1135, 1978.
- 18) Alfrey, A. C., LeGendre, G. R., and Kaehny, W. D.: The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminum intoxication. *New Engl. J. Med.* 294: 184-188, 1976.
- 19) Hodgkinson, A.: Biochemical aspects of primary hyperparathyroidism: An analysis of 50 cases. *Clin. Sci.* 25: 231-242, 1963.
- 20) Landau, R. L. and Kappas, A.: Anabolic hormones in hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 62: 1223-1233, 1965.
- 21) Sivula, A., Kuhlback, B., Kock, B., Kahri, A., Wallenius, M. and Edgren, J.: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Acta Chir. Scand.* 145: 19-25, 1979.
- 22) Hampers, C. L., Katz, A. I., Wilson, R. E., and Merrill, J. P.: Disappearance of uremic itching after subtotal parathyroidectomy. *New Engl. J. Med.* 279: 695-696, 1968.
- 23) Massry, S. G., Popovtzer, M. M., Coburn, J. W., Makoff, D. L., Maxwell, M. H., and Kleeman, C. R.: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. *New Engl. J. Med.* 279: 697-700, 1968.
- 24) Weinstein, R. S.: Decreased mineralization in hemodialysis patients after subtotal parathyroidectomy. *Calcif. Tissue Int.* 34: 16-20, 1982.