原 著

アルミニウム骨症合併二次性副甲状腺機能亢進症に対する 副甲状腺摘出術の有用性

飛田 美穂 角田 隆俊 武林 祥裕 倉田 和久
中村 一賀 北村 真 平賀 聖悟 佐藤 威
久保田 光博*

東海大学移植学 1・腎センター 同外科 2*

key words : 慢性腎不全, アルミニウム骨症, 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺摘出術, MD/MS 法
〈要旨〉

1-25(OH)₂D₃ 大量間欠療法で治療が困難なアルミニウム (Al) 骨症合併二次性副甲状腺機能亢進症 (2°HPT) 透析患者を対象として副甲状腺摘出術の有効性につき検討した。

透析歴 10 年以上の Al 骨症合併 2°HPT 患者 3 例に副甲状腺摘出術 (PTX) を施行し, その後の骨病変の改善状態を multiple scanning X-ray photodensitometry による骨密度測定 (MD/MS 法) により評価するとともに Ca・骨代謝以外に対する PTX の効果について検討し次のような結果を得た。

1. PTX 後 desferrioxamine (DFO) による Al 除去を血液濾過透析 (HDF) に併用することにより骨塩量 (ΣGS) および骨密度 (μ') はともに著明に増加し, 骨病変は著明に改善した。2. PTX 後に DFO による Al 除去が行われなかった 1 例において, PTX 後一過性に ΣGS および μ' の低下をきたし, 骨病変はさらに悪化した。DFO による Al 除去を HDF に併用することにより漸次 ΣGS および μ' の増加をきたし骨病変の改善が得られた。3. PTX 後 3 例ともに貧血の改善, 咳嗽発作の消失を認め, QOL の著しい向上を示した。また 1 例においては心機能の著明な改善を認めた。

以上より Al 骨症合併 2°HPT 症例に対する PTX は必ずしも術前に十分な Al 除去が行われていなくとも, 術後十分な Al 除去が行われれば hungry bone に陥ることなく良好な骨病変の改善が期待できる。また, 骨病変の改善以外に貧血, 咳嗽, 心機能および QOL の改善が期待できる。

Effect of parathyroidectomy on secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with Al-osteodystrophy

Miho Hida, Takatoshi Kakuta, Yoshihiro Takebayashi, Kazuhisa Kurata, Kazuyoshi Nakamura, Makoto Kitamura, Seigo Hiraga, Takeshi Satoh, Mitsuhiro Kubota*

Department of Transplantation 1 and Kidney Center, and Department of Surgery 2*, Tokai University School of Medicine

Renal osteodystrophy is a grave complication in dialysis patients. In this study, we evaluated the effect of parathyroidectomy (PTX) on secondary hyperparathyroidism (2°HPT) that was resistant to treatment with intermittent high doses of 1-25(OH)₂D₃ in maintenance dialysis patients with Al-osteodystrophy.

PTX was performed in three patients who had been on hemodialysis for more than ten years and had developed 2°HPT and Al-osteodystrophy as complications. The effect of PTX on metabolic bone disease was evaluated by multiple scanning X-ray photodensitometry (MD/MS), and the following results were obtained :

飛田 美穂 東海大学移植学 1・腎センター 〒259-11 伊勢原市望星台 (0463-93-1121)

〔受付：平成 6 年 3 月 30 日, 受理：平成 6 年 9 月 27 日〕

1. After PTX, elimination of desferrioxamine (ODF)-AI by hemodiafiltration increased Σ GS and the μ' scores, and densitometry bone patterns recovered. 2. In one patient who did not exhibit elimination of DFO-AI after PTX, the Σ GS and μ' scores were significantly decreased before PTX. Elimination of DFO-AI by hemodiafiltration after PTX, however, caused an increase in Σ GS and the μ' scores, and bone densitometry pattern gradually recovered. 3. There was recovery from anemia and cough, and QOL improved as well as recovery from metabolic bone disease. In one case, there was significant recovery of cardiac function.

In conclusion, the elimination of DFO-AI after PTX for 2°HPT resistant to treatment with intermittent high doses of 1-25(OH)₂D₃ in patients with AI-osteodystrophy induces recovery of metabolic bone disease and recovery of anemia, cough, cardiac function and QOL.

緒言

長期透析患者の増加に伴い多様な合併症を有する患者が増加しているが、なかでも quality of life (QOL) を著しく低下させるものとして、二次性副甲状腺機能亢進症 (2°HPT)・アルミニウム (AI) 骨症あるいはアミロイド骨関節症などによる骨障害が問題となる。しかも、これらの病態はほとんどの場合単純ではなく複雑に混在しているのが現状であり、その治療に苦慮することも決して少なくない。

今回、AI 骨症合併 2°HPT 患者に対し副甲状腺摘出術 (PTX) 施行後の AI 除去療法の有用性につき検討したので報告する。

対象および方法

AI 骨症合併 2°HPT 患者 3 例を対象として PTX 施行し、その後に desferrioxamine (DFO) による AI 除去を行った。

対象とした 3 症例の経過の概略は次のごとくである。

症例 1 は 54 歳女性。1978 年 1 月より慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため血液透析に導入され、徐々に四肢関節の痛みと体型の変形をきたしていた。1990 年より心肺機能の低下および乾性咳嗽をきたすようになり精査するに AI 骨症および副甲状腺腫大を伴う 2°HPT の合併をきたしていた。1992 年末当科外来に来院した。

症例 2 は 49 歳女性。1979 年 7 月より妊娠腎による慢性腎不全のため血液透析に導入された。1989 年より四肢の関節の痛みと乾性咳嗽をきたし精査の結果 AI 骨症とともに副甲状腺腫大を伴う 2°HPT の合併をきたしており、D₃ 製剤の大量

間欠投与および DFO による AI 除去療法が行われていた。1992 年末当科に来院した。

症例 3 は 47 歳女性。1979 年 5 月より膀胱尿管逆流を伴う慢性腎盂腎炎による慢性腎不全のため血液透析に導入された。36 歳時 (透析歴 8 年) 2°HPT のために右肩、左肘および恥骨部に腫瘤状石灰沈着をきたし保存的治療で軽快している¹⁾。1993 年になり再び著明な搔痒と四肢の関節痛をきたすようになり当科再受診した。

AI 骨症合併の診断は DFO 負荷テスト陽性 (DFO 500 mg 投与前と投与 48 時間後の血清 AI 値の差が 150 μ g/dl 以上あるいは過去 3 か月間 AI 製剤の投与のない状態で DFO 投与前の血清 AI 値 50 μ g/dl 以上) であり、活性型ビタミン D₃ 製剤が 4 μ g $\times$ 2/週の投与により血清カルシウム (Ca) mg/dl $\times$ リン (P) mg/dl 積が 75 を越えることとともに骨シンチグラフィ所見にて行った。2°HPT では頭蓋骨、顎骨、脊椎骨、膝蓋骨および長管骨への activity の亢進を認めるが AI 骨症では骨シンチグラフィにて back-ground activity の亢進および肋骨への異常集積が特徴的である。図 1 に典型的な AI 骨症症例、症例 1、症例 2 および症例 3 の骨スキャン所見を示す。3 症例ともに頭蓋骨、下顎骨、脊椎骨、膝蓋骨および長管骨への activity の亢進をきたすとともに症例 1 では両下部肋骨の 4 箇所、症例 2 では肋軟骨部と左上部肋骨に、症例 3 では肋軟骨部への集積像がみられる。同時に back-ground activity の亢進が観察される。multiple ° scanning X-ray photodensitometry による骨密度測定 (MD/MS 法)²⁾による骨評価は第 II 中手骨 X 線写真を AI

図 1 Bone scan finding

step wedge (gray scale, 20 段, 1 段 1 mm) を入れて撮影し, MD 法 6 指標より骨パターンと重症度判定をするとともに MD/MS 法 3 指標 (骨幹部中央の骨塩量: Σ GS, 骨幹部中央の骨密度: μ' , 断面二次モーメント: I) により行った。また, Σ GS および μ' の偏差度は “測定値-健常人の平均値/標準偏差” より求めた。

治療効果につき MD/MS 法および骨スキャン像による骨評価より検討した。さらに, Ca・骨代謝以外に対する効果についても検討した。

DFO による Al 除去療法時における治療スケジュールは DFO 500 mg を high performance

membrane (HPM) を用いた血液濾過透析 (HDF) 終了毎に合計 6 回静脈内投与を 1 クールとした 2 週間休薬し DFO-complex を血中より完全に除去した後³⁾再び DFO の 2 クール目の投与を行い, 合計 8 クール行った。なお DFO 投与開始時には感染症のないことを確認した。また, DFO 投与による副作用は認めていない。

結果

1. 術前検査

3 症例の術前の血中副甲状腺ホルモン (PTH) 値, Ca 値, P 値および ALP 値と超音波検査による副甲状腺の大きさを表 1 に示す。症例 1 は

intact-PTH が 1,545 pg/ml と著明に高く、ALP 値も 1,357 U/l と著高を示していた。また、超音波検査では4腺ともに大きく腫大しており、右上極の副甲状腺は分葉状を示していた。症例2および3は intact-PTH が 277 および 569 pg/ml、高感度 (HS)-PTH がそれぞれ 53,791 および 83,547 pg/ml を示しており、症例2では高 Ca 血症、症例3では高 P 血症をきたしていた。2例ともに ALP 値は正常値範囲内を示していた。

2. MD/MS 法および骨スキャン像による骨評価

PTX 施行後の骨病変の改善状態につき MD/MS 法および骨スキャン像により観察した。

図2に症例1の術後経過を示す。術後 hungry bone に陥らないように DFO による Al 除去を HPM を用いた HDF とともに反復して行った。その結果、術前には著明に低下していた ΣGS および μ' は術後徐々に回復し術前骨病変重症度判定Ⅲ度、骨パターンHすなわち慈大分類での骨粗

図2 Clinical course (case 1)

表 1 Clinical findings

Case (Us finding on PTG)	Time of exam.	Biochemical data					MD/MS finding		
		PTH (pg/ml)		Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (u/l)	ΣGS (Degree of deviation)	μ' (-3.59)	Grade of Bone disease (Bone pattern)
		Intact	HS						
1	Pre ope	1,545	129,225	10.2	4.3	1,357	8.53 (-6.22)	0.412 (-3.59)	Ⅲ (H)
	Post ope (9 M)	60	2,785	10.5	2.2	886	10.51 (-5.25)	0.535 (-1.99)	Ⅱ (G)
2	Pre ope	277	53,791	12.2	5.8	116	18.47 (-2.04)	0.450 (-3.09)	I (D)
	Post ope (6 M)	32	5,200	10.4	4.5	114	20.75 (-1.01)	0.544 (-1.86)	Normal (B)
3	Pre ope	569	83,547	10.8	7.9	173	19.52 (-1.64)	0.500 (-1.57)	Initial (D)
	Post ope (11M)	143	3,750	11.0	4.2	104	20.22 (-1.63)	0.597 (-1.38)	Normal (B)

PTG : parathyroid glands

Degree of deviation=
$$\frac{\text{actual score}-\text{mean score of normal subjects}}{\text{standard deviation}}$$

鬆症Ⅲ度の病変であったのが、術後9か月では骨病変重症度判定ではⅡ度、骨パターンではGへと改善した(表1)。骨スキャン所見では術前には図1に示すように骨格全体に著明なトレーサーの取り込みと肋骨の一部へのトレーサーの取り込み、さらに back-ground activity の亢進が認められ high bone turnover の状態にあるとともに骨盤、恥骨、仙骨、坐骨そして両大腿頸部の不全骨折をきたしていたが術後11か月ではなお high bone turnover ではあるが骨格へのトレーサーの取り込みは減少し back-ground activity も低下している。また、術前に認められた肋骨の一部へのトレーサーの取り込みも消失あるいは軽減している(図1)。

症例2では PTX 前 D_3 療法が施行されているが、PTH 値は低下傾向を示したものの骨病変は改善が得られていないばかりか、かえって悪化の傾向を示した。本症例も症例1と同様に PTX 施行直後より DFO による Al 除去と HDF を反復して行った。その結果、骨病変は順調に改善を示した。骨スキャン像でも術後6か月で肋軟骨部あるいは肋骨の一部へのトレーサーの集積像が消失あるいは軽減している(図1)。

症例3の場合、術直後よりの Al 除去が行われておらず、PTX 前に比して術後8か月では $\Sigma GS18.92$ および $\mu'0.458$ とともに低下し骨パターンはDのままであるが重症度判定では初期からⅠ度へと骨病変は PTX 前より悪化していた。その後 Al 除去と HDF を反復することにより術後11か月では骨病変は少し改善傾向を示した。骨スキャン像でも図1に示すように PTX および Al 除去治療前に比して肋軟骨部および肋骨の一部のトレーサーの取り込みの軽減がみられた。

3. Ca・骨代謝以外に対する効果

表2に Ca・骨代謝以外に対する PTX およびその後の Al 除去治療の効果について示す。もちろん全例皮膚の掻痒あるいは四肢関節痛は PTX 後消失している。貧血については3例ともに改善しているが特に症例1は著明に改善した。また PTX 前に認めた咳嗽が3例ともに減少した。症例1は PTX 前 PO_2 66.2 mmHg と低下を認めて

表2 Effects of PTX on clinical manifestations

	case 1	case 2	case 3
Anemia	recovery	recovery	recovery
Cough	decrease	decrease	decrease
Respiratory condition	recovery	_____*	_____*
Cardiac condition	recovery	_____*	_____*
QOL	recovery	recovery	recovery

* without organ failure

図3 RBC, Ht, TP and Alb concentration (case 1)

いたが PTX 後には正常に復し、また、心臓超音波検査にて ejection fraction が PTX 前 52%であったものが PTX 後 80%まで上昇した。心胸比も術前には 70%を示していたが術後には 54.5%まで低下した。さらに、PTX 前血清総タンパクおよびアルブミン値は 6.5~6.8 g/dl および 3.5~3.6 g/dl であったのが術後3か月頃よりそれぞれ 7.4~7.5 g/dl および 4.0~4.2 g/dl へと上昇した。QOL は3例ともに改善したが特に症例1においては歩行も困難な状態であったのが術後には健常人と変らぬといっても良い程度まで活動量の増加が認められている。図3に血液一般、血清総タンパク質およびアルブミン値の経過を示す。

考察

$2^{\circ}HPT$ に対する PTX は通常 PTH の分泌過多、副甲状腺腫大、X線上線維性骨炎があり骨シンチグラムで high bone turnover が認められる症例に対し D_3 の大量間欠投与などの保存的療法で期待される効果が十分認められない場合に適応

される⁴⁻⁶⁾。

高 Ca 血症や高 P 血症の誘発のために D₃ が十分に投与されない場合、あまり長期に渡り保存的治療を行うことは異所性石灰化の危険などを考慮しさけるべきである。このような症例はしばしば AI 中毒症による AI 骨症の合併が認められる。AI 骨症の確定診断は骨組織所見によるが、今回は 3 症例とも骨生検は行っていない。しかし、AI 骨症合併診断に骨シンチグラムは有用であり、AI 骨症では back-ground activity の亢進と病変部に一致した異常集積像とくに肋骨への異常集積像が認められる。今回の 3 症例においてもこれらの所見が観察された。AI 骨症が 2°HPT に合併している場合まず AI のキレート剤である DFO 投与により AI 骨症の改善を待って D₃ の大量投与を行い、2°HPT のコントロールを行うことが一般的である。AI 骨症合併 2°HPT 症例に PTX を先行すると hungry bone に陥る危険があるからである。骨生検が行われておらず骨の組織学的検討による AI 骨症と線維性骨炎についての検討が行い得なかったが、今回の MD/MS 法および骨シンチグラフィによる骨評価からの検討では、AI 骨症が合併している症例においても PTX を AI 除去に先行させて行っても十分な効果が得られた。ただし症例 3 については PTX 直後の AI 除去が行われず骨病変は PTX 後 PTX 前に比してさらに悪化した。AI 除去を行うことにより少しずつ骨病変の改善が認められている。今後、反復して AI 除去を行うことにより骨病変のさらなる改善が期待できる。また、血中の骨代謝マーカーである PTH、オステオカルシン (OC)、ALP あるいは酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP) は代謝性骨疾患における病態・治療効果を評価する上で重要なパラメータである。骨形成の程度の評価には、骨芽細胞より分泌される ALP と OC が広く用いられている。今回の 3 症例においては ALP は症例 1 では術前 1,357 U/l と著高を示していたが、他の 2 例は正常値を示していた。そして OC は症例 1 では 700 ng/ml (正常値 2.5~13.0 ng/ml) と高値を示していた。3 症例ともに PTX 後の AI 除去療法併用により PTH は急激な低下をきたした

が ALP は症例 1 ではさらに高値となり症例 2, 3 においても PTX 前より高値を示した。この術後の ALP の上昇は PTX 後約 1 か月続き、その後ゆっくりと低下を示した。症例 1 の OC の経過は ALP のように術後さらに上昇するということではなかったが、約 1 か月間 500~600 ng/ml を示しその後ゆっくりと低下した。一方 TRACP は破骨細胞に由来し骨吸収を反映する血液パラメータとして用いられている。今回、症例 1 のみの観察であるが、術前 TRACP 値は 22 (正常値 0.9~2.1 IU) IU と高値であったが、術後経日的に低下し 1 か月後には正常値に復していた。MD/MS 法あるいは骨シンチグラフィ所見と骨代謝マーカーの推移からも PTX 後の AI-DFO 除去療法が骨病変の修復過程をもたらしただけでなく、本来治療というのは、症状の悪化を防止するだけでなく、症状の早期の改善を期待するものである。D₃ 製剤が広く普及し慢性腎不全の患者に必発である 2°HPT に対しては D₃ 製剤補充療法、D₃ 製剤大量間欠投与あるいは腫大した副甲状腺へのエタノール注入療法⁷⁻¹⁰⁾などにより PTX を必要とする患者が減少はしているものの、やはり骨病変の改善に対しては PTX を必要とするものも少なくない。また、骨病変のみならず PTX を必要とする症例は rHuEPO 治療に抵抗性の貧血、さらには心肺機能低下などの合併症を有し QOL の低下をきたしている症例が多くみられ、これらの病態に対しても PTX の有用性が報告されている^{11,12)}。PTH は線維性骨炎を引き起こす結果、骨髄の線維化¹³⁾、赤血球産生阻害¹⁴⁾、呼吸筋の抑制¹⁵⁾、心筋収縮の抑制^{16,17)}、あるいは免疫グロブリンの産生阻害¹⁸⁾などを惹起し尿毒素の一つと考えられている¹⁸⁾。重松ら¹¹⁾は PTX が腎性貧血の rHuEPO 製剤による治療効果を改善させることを明らかにしている。そして、その機序は PTH の除去が、骨髄の rHuEPO 治療に対する反応性を改善させる結果によると述べている。また、PTX 後 rHuEPO 製剤の効果出現までに 1.5~2 か月の time lag が存在することより、その効果は PTH 低下による rHuEPO 製剤に対する CFU-E 反応性の低下の改善といった直接効果ではなく PTX による 2°

HPT 改善による骨病変改善に続く骨髄機能の改善と、PTH 低下による短縮していた赤血球寿命の改善という間接的な効果の可能性が高いとも述べている。一方、佐藤ら¹²⁾は PTX 前に認められた左房拡大が PTX 後に改善を示し、また、拘束性換気機能障害および拡散異常に関しては PTX 後拡散異常が改善することを認めている。今回の症例においても全例 QOL は著しく向上し、さらに 1 例においては貧血、心肺機能が著しく回復し、また血中タンパク質量の増加を認めた。PTX 後の ADL および QOL の改善による活動量の増加あるいは食欲の増進もこれらの改善をもたらした大きな要因であったと考える。しかしながら、胸郭の変形や血管壁への石灰沈着の改善は得られなかった。ROD の病態は複雑であるが、2°HPT の要素だけでも PTX により解決し、その後の適切な後療法を行うことにより hungry bone に陥ることなく良好な予後が期待される。

結語

高度な 2°HPT に対する保存的療法は D₃ 療法の応用により進歩したものの、いたずらに保存的療法を継続すべきではない。AI 骨症合併 2°HPT 症例であっても PTX 後の適切な後療法により hungry bone に陥ることなく良好な予後が得られる。

文献

- 1) 佐藤 威, 平賀聖悟, 飛田美穂, 常道健一: 透析患者の合併症(5)一骨・関節病変一. 日本医事新報 No. 3382, 37-40, 1989
- 2) 小口茂樹, 白須敏夫, 田川 宏, 井上哲郎, 山下源太郎: Multiple scanning X-ray photodensitometry による骨密度の測定. 整形外科 40: 133-140, 1989
- 3) 飛田美穂, 田坂登美, 飯田宜志, 北村 真, 黒川順二, 平賀聖悟, 佐藤 威, 中村一賀, 竹内正気: 維持血液透析者に対する Desferrioxzmine 投与の臨床効果について. 透析会誌 19: 911-916, 1986
- 4) 富永芳博, 高木 弘: 二次性(腎性)上皮小体機能亢進症一外科から. 臨床外科 45: 1567-1571, 1990
- 5) 田島知郎, 飛田美穂, 佐藤 威: 二次性(腎性)上皮小体機能亢進症一コメント. 臨床外科 45: 1575-1577, 1990
- 6) 飛田美穂: 続発性上皮小体機能亢進症の診断と治療 1. 診断と手術適応について(3)続発性上皮小体機能亢進症の保存的治療と限界. 乳腺・甲状腺外科 Practical Discussion ② 64-69, 1992
- 7) 貴田岡正史: 活性型ビタミンDパルス療法とエタノール副甲状腺注入療法を施行した症例. 治療学 26: 109-113, 1992
- 8) 角田隆俊, 藤崎智隆, 飛田美穂, 平賀聖悟, 佐藤 威, 久保田光博: 二次性上皮小体機能亢進症に対する外科的治療の拡大. 透析会誌 26 (Suppl): 867, 1993
- 9) 羽路 一, 川西秀樹, 丹治英裕, 森石みさき, 高橋直子, 難波晋一郎, 土谷太郎: 透析患者に対する経皮的上皮小体エタノール注入療法(PEIT)の経験. 透析会誌 26 (Suppl): 868, 1993
- 10) 村本弘昭, 道下泰克, 水毛生直則, 織田邦夫, 藤田恭子, 横山邦彦: 難治性二次性副甲状腺機能亢進症に対するエタノール注入療法の効果. 透析会誌 26 (Suppl): 868, 1993
- 11) 重松 隆, 前澤浩美, 若林良則, 百瀬光生, 山本裕康, 久保 仁, 川口良人, 酒井 紀: 長期血液透析患者における副甲状腺摘出術(PTX)前後における rHuEPO 治療効果の検討. 透析会誌 26: 1157-1163, 1993
- 12) 佐藤圭介, 河合真千夫, 柴田昌雄, 富永芳博, 沼野正浩, 幅 俊人, 浅野浩史, 打田和治, 高木 弘: High risk 手術症例としての腎性上皮小体機能亢進症. 透析会誌 26 (Suppl): 867, 1993
- 13) Massry SG: Pathogenesis of the anemia of uremia: role of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int (Suppl 16): S204-207, 1983
- 14) Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. J Clin Invest 67: 1263-1269, 1981
- 15) Gomez Fernandez P, Sanchez Agudo L, Calatrava JM, Martinez ME, Escuin Sancho F, Selgas R, Sanchez Sicilia L: Parathormone as a uremic toxin. Possible effect on respiratory muscle function. Possible effect

- on respiratory muscle function in uremia. Med Clin (Barc) 82 : 395-397, 1984
- 16) Rampe D, Lacerda AE, Dage RC, Brown AM : Parathyroid hormone : an endogenous modulator of cardiac calcium channels. Am J Physiol 261 : H1945-1950, 1991
- 17) Himelman RB, Helms CA, Schiller NB : Is parathormone a cardiac toxin in uremia ? Int J Card Imaging 3 : 209-215, 1988-1989
- 18) Gaciong Z, Alexiewicz JM, Linker Israeli M, Shulman IA, Pitts TO, Massry SG : Inhibition of immunoglobulin production by parathyroid hormone. Implications in chronic renal failure. Kidney Int 40 : 96-106, 1991