維持透析患者における副甲状腺摘除術の 腎性貧血に及ぼす影響

吉田 克法 鳥本 一匡* 壬生 寿一* 谷 善 啓*
中辻 史好* 田中 正己* 高尾 雅也* 影林 頼明*
大園 誠一郎* 岡島 英五郎* 平尾 佳彦*

奈良県立医科大学附属病院透析部 奈良県立医科大学泌尿器科学教室*

key words: 腎性貧血, 副甲状腺ホルモン, 副甲状腺摘除術, エリスロポエチン

〈要旨〉

背景と目的: 維持透析患者に認められる腎性貧血の原因は、造血ホルモンであるエリスロポエチン (EPO) の相対的低下が主な原因であるが、透析患者に特有な血中尿毒症性物質も重要な因子とされている。今回、手術を必要とする二次性副甲状腺機能亢進症症例に副甲状腺全摘除術後自家移植術 (PTx) を施行した症例について PTx の貧血に及ぼす影響を検討した。

対象と方法: 二次性副甲状腺機能亢進症を合併した維持透析患者 11 例について PTx 後の血清副甲状腺ホルモン (高感度 PTH: HS-PTH, C 末端 PTH: C-PTH, intact-PTH) 値, 貧血指標としての赤血球 (RBC) 値, 血中ヘモグロビン (Hb) 値, 網状赤血球数, さらに血中 EPO 濃度を経時的に観察し, さらに EPO 製剤の投与量の変化と EPO 製剤への感受性についても検討した。

結果: 11 例全ての症例で PTx 後に血清 C-PTH 値, HS-PTH 値, および intact-PTH 値は著しい低下を示し, これに伴い RBC 値, Hb 値, 網状赤血球数は上昇を示した。経過観察中において血清 EPO 値は変化が認められなかったが, 大部分の症例で EPO 製剤の投与量は減少し, EPO 製剤に対する感受性が増大したことを示した。

結論: EPO 製剤にて反応性の低い維持透析患者の腎性貧血に対し, PTx が有効であると考えられた。

Role of parathyroidectomy on erythropoiesis in maintenance hemodialysis patients

Katsunori Yoshida, Kazumasa Torimoto*, Toshikazu Mibu*, Yoshihiro Tani*, Fumiyoshi Nakatsuji*, Masaki Tanaka*, Masaya Takao*, Yoriaki Kagebayashi*, Seiichirou Ozono*, Eigo Okajima*, Yoshihiko Hirao*

Division of Hemodialysis, Nara Medical University Hospital; Department of Urology, Nara Medical University*

Background: Anemia is common in patients with chronic renal failure (CRF) receiving maintenance hemodialysis (HD). Relatively decreased production of erythropoietin (EPO) is the main factor underlying the anemia in these patients. However, this concept does not always account for the anemia and other mechanisms of EPO activity inhibition such as uremic toxins may also play a role. Uremic toxin accumulates in hemodialysis patients, and parathyroid hormone (PTH) may be a uremic toxin. In this study, the effect of PTH on anemia of patients with CRF receiving HD was evaluated after total parathyroidectomy (PTx) with autotransplantation.

Material and method: PTx was performed in 11 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism and anemia. Serum HS-PTH, C-PTH and intact-PTH were evaluated chronologically after PTx, and the RBC level, Hb level, and reticulocyte counts were evaluated as erythropoiesis in the same period. In addition, serum EPO levels were estimated between pre-PTx and the final evaluation of this study, defined as post-PTx.

吉田 克法 奈良県立医科大学附属病院透析部 〒634-8522 橿原市四条町 840 (0744-22-3051)

Katsunori Yoshida Fax 0744-22-9282

[受付: 平成 10 年 3 月 18 日, 受理: 平成 10 年 10 月 7 日]

Result : The levels of serum HS-PTH, C-PTH, and intact-PTH decreased immediately after PTx. On the other hand, RBC, Hb and reticulocyte counts decreased temporarily after PTx, but increased gradually from 1 to 2 months after PTx. Concerning serum EPO, the levels did not change significantly between pre-PTx and post-PTx, and the dose of recombinant human EPO (r-hEPO) agent significantly decreased.

Conclusion : These findings demonstrated that elevated PTH affected erythropoiesis in CRF patients with HD, and suggested that parathyroidectomy is useful for anemia if adequate doses of r-hEPO are not effective in HD patients.

緒 言

腎性貧血および二次性副甲状腺機能亢進症は維持透析患者に認められる一般的な合併症である。前者はエリスロポエチン (EPO) の相対的不足が主な原因とされており、現在では EPO 製剤の普及により多くの維持透析患者がその恩恵に預かり、重篤な貧血に悩む症例は減少してきた。しかし、相当量の EPO 製剤の投与にもかかわらず、著しい貧血が持続する症例も少なからず存在し、造血抑制物質としての uremic toxin の関与が示唆されている。

二次性副甲状腺機能亢進症は、透析患者にみられる腎性骨異常栄養症 (ROD) の最も重要な原因であり、著しく上昇した副甲状腺ホルモン (PTH) は、骨に対しては線維性骨炎を主とした変化を引き起こし、骨髄の広汎な線維化の原因となっている。さらに PTH は直接的な赤血球産生障害、赤血球寿命の短縮等に関わる uremic toxin の一つとされている。今回、我々は骨関節障害を主とした二次性副甲状腺機能亢進症症例に対し副甲状腺全摘除術後自家移植 (PTx) を施行した症例に関して、PTH の貧血に及ぼす影響および EPO 製剤の感受性の変化について検討した。

I. 対象および方法

対象症例は慢性糸球体腎炎を原因疾患とした維持透析患者 (男性 6 例、女性 5 例)、年齢は 37 歳より 64 歳で透析歴は 65 か月より 215 か月の長期透析患者である。主訴は骨関節症状を主とし、二次性副甲状腺機能亢進症と診断され、ビタミン D₃ 間歇大量療法 (パルス療法) の保存的治療にても効果が認められず、手術目的で入院した症例である。血清 HS-PTH は 32000 pg/ml より 230000 pg/ml と著しい高値を示しており、また血清 C-PTH, intact-PTH も同様に高値を示していた。また頸部超音波検査等の画像診断でほとんどの症例が副甲状腺 4 腺腫大が認められていた。

貧血に関しては、長期にわたり EPO 製剤を投与され、RBC は $194 \times 10^4/\mu\text{l}$ より $493 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり、症

表 Characteristics of hemodialysis patients and HS-PTH & RBC level

Case	Sex	Age	Duration of HD (mo.)	HS-PTH (pg/ml)	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Follow up periods (mo.)
1.	(◆) M	46	130	130000	194	36
2.	(■) M	62	120	50000	289	12
3.	(△) F	49	147	64000	337	12
4.	(×) M	45	215	80000	493	12
5.	(※) M	43	192	49000	285	18
6.	(●) M	38	207	230000	190	18
7.	(+) M	51	198	72000	285	6
8.	(-) F	64	144	37000	235	12
9.	(=) F	45	128	150000	301	3
10.	(○) F	48	168	32000	345	6
11.	(□) F	37	65	110000	284	12

例 4 を除いて EPO 製剤を必要とする腎性貧血を示していた (表)。

手術法は全身麻酔下に副甲状腺 4 腺を全て摘除し、その一部を前腕に自家移植する方法を原則とした¹⁾。術後の低 Ca 血症に対しては、術直後より経時的にイオン化 Ca 値を測定し、Ca 製剤を適宜静脈投与し、Ca 濃度が安定した時点で少量のビタミン D₃ 製剤および Ca 製剤の経口投与に切り替え維持投与量とした。PTx 前および PTx 後に血清 HS-PTH, C-PTH, intact-PTH 濃度を経時的に測定し、また骨吸収を反映する血清アルカリフォスファターゼ (Al-p) を PTx 前と PTx 後の最終観察時期に比較検討し、PTx の効果および骨に対する変化を評価した。また赤血球 (RBC)、血中ヘモグロビン (Hb)、網状赤血球数 (reticulocyte) を測定し、PTx 後の血清 PTH の変化と貧血状態の変化を経時的に検討した。EPO 製剤投与量および血清 EPO 濃度に関しては PTx 前と PTx 後の最終観察時期で比較検討した。また EPO 製剤に対する感受性の指標として網状赤血球数/EPO 製剤投与量を PTx 前および PTx 後の最終観察時期で評価した。血清 HS-PTH, C-PTH, intact-PTH, 血清 EPO 濃度は radioimmunoassay 2 抗体法で測定し、採血時期は透析開始時とした。

II. 結 果

PTx における術中の出血はほとんど認めず、輸血を

図 1 Chronological changes of HS-PTH level post PTx

図 3 Chronological changes of intact-PTH post PTx

図 2 Chronological changes of C-PTH post PTx

図 4 Changes of Al-p between pre & post PTx

必要とした症例はなかった。PTx 後の観察期間は 3 か月より 36 か月であった。PTx 後の血清 PTH 濃度は HS-PTH, C-PTH および intact-PTH の 3 測定法において、術後より 1 か月目にかけて全ての症例で速やかな低下を示し、特に血清 HS-PTH 濃度は PTx 術直後より著しい低下を示した。自家移植した副甲状腺片の機能は、PTx 術後 6 か月目頃より徐々に回復し、PTH の再上昇が認められ、C-PTH でその傾向が著しかった(図 1, 2, 3)。血清 Al-p 値は PTx 後に低下した症例がほとんどで、特に PTx 前に高値を示した症例においてその傾向が著しかった(図 4)。

術後の貧血の経時的な変化については、術後 1 か月目にほとんどの症例で一過性の RBC, Hb, 網状赤血球数の低下を認めたが、術後 3 か月目より上昇が認められた。これらの症例のうち、症例 1, 6 の 2 症例において 6 か月目と 12 か月目に RBC の一時的な低下がみられたが、これらの症例は同時期に EPO 製剤投与量を減量した症例である(図 5, 6, 7)。

PTx 術前後の血漿 EPO 濃度の変化については、PTx 前値と最終観察日の血清 EPO 濃度を PTx 後値として比較検討したが、血清 EPO 濃度は術前後で有意な差は認めなかった(図 8)。EPO 製剤の投与量に関し、PTx 術後に EPO 製剤の減量可能であった症例は

11 例中 8 症例(72.7%)で、そのうち週 9000 単位、4500 単位を使用していた 2 症例で、PTx 後には EPO 製剤を必要としない症例も認めた。3 症例は EPO 製剤投与量には変化は認められなかったが、同投与量で貧血状態は改善傾向を示した(図 9)。EPO 製剤に対する感受性の指標としての網状赤血球数/EPO 製剤投与量は、PTx 後に EPO 製剤の投与の不必要になった症例も含めて、PTx 後は PTx 前に比較して高値を示した(図 10)。

III. 考 察

末期腎不全症例、特に維持透析症例における合併症のうち腎性貧血は患者の QOL に大きな影響を及ぼす重要な合併症であったが、EPO 製剤の登場により輸血を必要とするような著しい貧血症例はほとんど認めることはなくなった。しかし、EPO 製剤の多量投与によっても貧血の改善がみられない症例も少なからず認められており、原因として鉄・葉酸の欠乏、感染症あるいは炎症性疾患、高アルミニウム血症、骨髓線維化、透析による残血、さらに種々の造血阻害物質の存在が

図 5 Chronological changes of RBC post PTx

図 8 Changes of plasma EPO levels between pre & post PTx

図 6 Chronological changes of Hb post PTx

図 9 Changes of dosage of recombinant-EPO agent between pre & post PTx

図 7 Chronological changes of reticulocyte counts post PTx

図 10 Changes of ratio of reticulocyte counts/r-EPO dose (R/E) between pre & post PTx
(* case 5. case 10 : non-treatment by r-EPO at post PTx)

指摘されている²⁾。透析患者の血中 EPO 濃度の測定に関しては radioimmunoassay (RIA) 法にて測定されているが、維持透析患者の血中 EPO 濃度は健常者の血清 EPO 濃度と比較しても、有意な低下を認められておらず³⁾、貧血が存在するにもかかわらず、血清 EPO 濃度が高値の症例も存在している。一方、EPO の生物学的活性に関しては、種々の方法により測定した報告⁴⁾がみられるが、著者らは以前に fetal mouse liver cell を用いた *in vitro* colony forming unit of erythroid assay により維持透析患者および健常者の EPO 活性を測定し報告した。その結果、維持透析患者の生物学的 EPO 活性は健常者に比較して有意な低下を示していたが³⁾、RIA 法における血清 EPO 濃度は低値を

示していないことより、慢性腎不全患者においては造血抑制物質の存在が示唆されている⁵⁾。今回、RIA 法にて測定した血清 EPO 濃度に関し検討した 9 症例にお

いても1例を除いて、血清 EPO 濃度は PTx 前および最終観察期において有意な差を認めず、PTx 後の貧血の改善は血中 EPO 濃度の変化のみに起因するものではないことが推察された。

副甲状腺ホルモン (PTH) は、保存期の腎不全の病態においても腎性貧血の発現とともに上昇傾向が認められ、さらに末期腎不全状態となり維持透析療法が長期に及ぶとともに血清 PTH 濃度は上昇傾向を示し、骨関節症状を中心とした二次性副甲状腺機能亢進症が発現する。長期にわたる PTH の著しい上昇は骨髄の線維化を引き起こし、骨髄の造血部位の線維化により造血機能が低下し、維持透析患者における貧血が一段と助長される。我々の症例においても、血清 Al-p 値が PTx 後に減少を示し、同時に貧血の改善が認められたことは、亢進していた骨吸収が改善されることにより造血部位としての骨髄機能の改善が得られることが推測された。Quarles ら⁹⁾は末期腎不全患者 39 例に対して骨生検を施行し、PTH 濃度が著しく高い症例は、骨髄部位の線維化が著明で、これらの症例においては血清 PTH 値と骨髄線維化の程度は相関することを報告し、透析患者において PTH は骨髄造血部位の線維化および骨吸収により間接的に造血抑制に関わっていることを示唆している。PTH の直接的な造血抑制作用については、Meytes ら⁷⁾は PTH の erythropoiesis に対する直接的影響を検討するために、mouse bone marrow を使用して bone marrow erythroid colony-forming unit (CFU-E) による生物学的活性を測定し、PTH 自体が造血抑制因子であることを報告している。我々の症例のうち、症例1および症例6は血清 PTH が著しく高値を示し、PTx 後の貧血改善の程度が速やかである点から、PTx の直接的な造血抑制作用、あるいは赤血球寿命に対して直接的増悪因子として機能していることが推察された。

一方、臨床的に Algiles ら⁸⁾は血清 intact-PTH が 500 pg/ml 以上を示している維持透析患者に alfacalcidol の大量間歇療法を施行し、血清 intact-PTH が低下するとともに貧血が改善することを報告している。しかし今回対象とした症例においては、PTx 前に二次性副甲状腺機能亢進症の治療目的で alfacalcidol あるいは calcitriol の大量間歇療法 (パルス療法) を施行しているが、貧血状態の改善は得られておらず、貧血に対するパルス療法の有用性にはさらに検討が必要である。

PTx 後の血清 EPO 濃度に関しては、今回の我々の検討では PTx 前後で、EPO 製剤を減量したにもかかわらず有意な差を認めなかったが、Urena ら⁹⁾は PTx

後の血中 EPO 濃度 (RIA 法) は上昇し、貧血は改善したと報告している。また Rao ら¹⁰⁾は bone marrow fibrosis と血清 PTH 濃度の有意の相関を確認した上で、血中 EPO 濃度と bone marrow fibrosis の程度は有意な相関が認められるとし、EPO 製剤による貧血改善効果の認められない症例に対する PTx の有用性を示唆している。しかし、我々の症例においては PTx 前および最終観察期で血清 EPO 濃度に有意な変化は認められず、特に症例1においては血清 EPO 濃度は著しい高値を示しているにもかかわらず、貧血の程度は逆に著しく、EPO の効果発現に関して PTH の直接的要因も考えられた。EPO 投与量の減量にもかかわらず血清 EPO 濃度の低下が認められなかった理由として、前述したごとく RIA 法にて測定した透析患者の血清 EPO 濃度は健常者とほとんど差がなく、*in vitro* bioassay (CFUE) の検討で透析患者は低下を示したことより、腎不全患者においては、蓄積された生物学的活性を示さない EPO like substance が多量に存在し、血清 EPO 値 (RIA 法) が低下を示さなかったものと推察された。

PTx 後の EPO 製剤の投与量に関しては、貧血の改善に伴い EPO 製剤の投与量は8例で減量が可能であり、3例で PTx 前投与量を継続し、投与量の増加を必要とした症例はなかった。PTx 前投与量継続の3例においても、ヘマトクリット値は28%以上と徐々に上昇傾向にあり、投与量の漸減予定である。血清鉄に関しては、PTx 前後での血清 Fe 濃度は $53.3 \pm 18.7 \mu\text{g/dl}$, $59.5 \pm 22.5 \mu\text{g/dl}$ とほとんど変化は認めず、また PTx 前より鉄剤を投与していた症例は1例のみであった。

PTx 後1~2か月間における一時的な貧血の増悪傾向については、手術による影響あるいは PTx 後の持続的な低 Ca 状態が EPO 効果発現において抑制的に機能している可能性がある¹¹⁾。重松ら¹²⁾も PTx 後に一時的な貧血の増悪の後に貧血の改善を確認しており、その機序として EPO 製剤の感受性の増加、PTH 除去による骨髄機能の改善、赤血球寿命の改善を指摘している。我々の症例においては、PTx 後約2か月目より貧血状態が改善し、さらに11例中8例で EPO 製剤の減量が可能であったが、貧血改善の機序としては、PTH の造血作用に関する直接的な抑制作用、あるいは赤血球に対する直接的な作用も考えられた。特に血清 PTH 濃度の著しく高値を示す症例において、PTx 後に速やかに改善したことは、赤血球および造血に対する直接的な作用の存在が示唆された。しかし、今回経験した全症例を通じて、貧血は PTx 後2~3か月目よ

り改善傾向を示したことより、PTH の低下による bone marrow の造血機能発現までには一定の時間が必要であったと推察された。

QOL の面からみると、PTx 後は骨関節症状が改善され、また貧血の改善とともに活動範囲も拡大されることにより食餌摂取量も増加し、PTx 後の血清蛋白濃度も上昇していることから判断しても、これらの要因が益々貧血改善に相乗効果を示したものと思われた。

以上今回の研究において、PTx により EPO 抵抗性の腎性貧血の改善がみられることを示したが、さらに従来より指摘されている PTH 自体にも造血抑制作用を有することが確認でき、EPO 製剤投与にても貧血改善のみられない維持透析症例には、PTx は選択すべきまたは考慮すべき治療法の 1 つであることが示唆された。

文献

- 1) Bessell JR, Proudman WD, Parkyn RF, Disney APS : Parathyroidectomy in the treatment of patients with chronic renal failure : a 10-year review. *Br J Surg* 80 : 40-42, 1993
- 2) Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J, Kirilin LF, Katz MA, Ogden DA : Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 35 : 712-716, 1989
- 3) 吉田克法 : 維持透析患者におけるエリスロポエチン活性—CFU-E 由来コロニー形成能と血漿 EPO 濃度の比較—. *奈良医学雑誌* 41 : 1-8, 1990
- 4) Wellner SF, Kurnick JE, Ward HP, Vautrin R, Alfrey AC : The anemia of chronic renal failure and chronic disease : In vitro studies of erythropoiesis. *Blood* 47 : 561-569, 1976
- 5) Cassidy MJ, De Jager C, Ebrahim O, Camachio P, Robson S : Peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic renal failure release factors which suppress erythropoietin secretion in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 775-779, 1994
- 6) Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G : Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75 : 145-150, 1992
- 7) Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massay SG : Effects of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67 : 1263-1269, 1981
- 8) Algilés A, Mourad G, Lorho R, Kerr PG, Flavier JL, Canaud B, Mion M : Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anaemia in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 1809-1812, 1994
- 9) Urena P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, Roland E, Druke T, Kurtz A : Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism : effect of parathyroidectomy. *Nephron* 59 : 384-393, 1991
- 10) Rao DS, Shin MS, Mohini R : Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328 : 171-175, 1993
- 11) Scaro JL, Miranda C, Cardoso O, Martin B, Carrera MA : Acute hypocalcemia and erythropoiesis in the mouse. *Acta Physiol Lat Am* 30 : 125-131, 1980
- 12) 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