二次性上皮小体（副甲状腺）機能亢進症に対する 経皮的エタノール注入療法（PEIT）の効果と問題点

北島 久視子 瀧之上 昌平 阿 岸 鉄 三 林 哲 朗*

東京女子医科大学第3外科 同腎センター臨床検査部*

key words: 慢性腎不全, 二次性上皮小体機能亢進症, 経皮的エタノール注入療法

〈要旨〉

慢性腎不全で、二次性上皮小体（副甲状腺）機能亢進症を合併している24症例に対し、経皮的エタノール注入療法（PEIT）を施行した。対象は31~70歳（平均54.4歳）までの男性10例、女性14例で、平均透析歴は14年7か月である。骨変化は手指骨で最も多く17例にみられたが、自覚症状を伴っていた症例は6例のみであった。また、PTx後の再発症例が4例含まれていた。注入は1~4腺に対し行い（平均2.1腺）、1腺の大きさでは最大径で10~20mmのものが16例と最も多かった。内部への血流状態により3群に分類し、intact-PTHの推移とともに注入後の効果の判定に用いた。

PEITによりintact-PTHが低下した症例は17例（70.8%）であり、このうち前値の50%以下になった症例を14例（58%）に認めた。低下しはじめるまでの注入回数は最多で4回を要した。また、自覚症状を有していた6例中5例では症状は著明に軽快したが、1例のみさらに増悪したため摘出するに至った。一方、開始前よりintact-PTHが上昇した症例も2例（8.3%）に認められ、この2例はいずれも手術により摘出した。

注入に直接起因する合併症として、反回神経麻痺を6例（25%）に認め、治癒までの期間が最も長い症例では約3か月を要したが、全例一過性であった。また、いずれも下上皮小体への注入後に発生したものであった。

PEITは、二次性上皮小体機能亢進症で内科的治療のみでは限界となった症例や、手術の適応外とみなされた症例などに対する治療法として、その有効性が充分期待できるものと考えられた。

Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) for secondary hyperparathyroidism

Kumiko Kitajima, Shohei Fuchinoue, Tetsuzo Agishi, Tetsuro Hayashi*

Tokyo Women's Medical University, Third Department of Surgery and Clinical Laboratory of Kidney Center*

Secondary hyperparathyroidism (II° HPT) is a major complication in chronic dialysis patients, and percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) has become a useful alternative treatment for II° HPT. We report here, 24 cases that were treated by parathyroid PEIT at our hospital.

To evaluate the effect of PEIT, we classified the patients into 3 groups based on their color flow mapping patterns using the Doppler method. Serum intact-PTH levels were also evaluated. The patients were 31 to 70 years of age, and the mean duration of dialysis was 175 months. Four of the 24 patients exhibited recurrent II° HPT after parathyroidectomy.

Radiographic changes of the bones were detected in 17 patients of the 24 patients, but only 6 patients had symptoms.

PEIT was performed in 1 to all of the parathyroid glands (average: 2.1). Most (16 cases) parathyroid glands ranged from 10 mm to 20 mm in size.

Decrement of intact-PTH levels after PEIT was observed in 17 cases (70.8%), and the intact-PTH levels decreased to less than 50% of the pre-treatment level in 14 to 17 patients.

Patients usually required 1 to 4 courses of PEIT before the intact-PTH level began to decrease. Five of the symptomatic patients showed improvement, and only 1 patient required parathyroidectomy because of worsening ankle pain.

Two patients showed an increase in intact-PTH levels after PEIT, and they required parathyroidectomy.

The most serious complication of PEIT was recurrent nerve palsy, which was observed in 6 patients (25%). All 6 patients' symptoms (hoarseness) improved within 3 months. PEIT was performed on the inferior parathyroid gland of these patients.

We conclude that PEIT is a useful treatment for II° HPT in patients in whom medication is ineffective or surgery is contraindicated.

緒 言

慢性腎不全患者では、透析が長期にわたるにつれ、様々な合併症を併発するため、それらに応じて各種ダイヤライザーや新たな透析方法の導入など、数々の開発がなされている。これらにより改善する症例も多くみられるが、一方で投薬も含めたこれらの内科的治療に反応せず、治療の限界と判断せざるを得ない症例も少なくない。そのひとつである二次性上皮小体（副甲状腺）機能亢進症（II° HPT）に対して、経皮的エタノール注入療法（PEIT）が新たな治療法として注目をあびるようになり、その有効性についての報告を散見するようになった^{1,2)}。内科的治療の補助という観点からは利点も多いが、反面、摘出と異なり根治療法ではないため、総じて無効となる可能性もありうる。今回自験例の結果から、その有効性を述べるとともに、これをふまえてPEITの限界についても検討した。

I. 対 象

対象は、年齢31～70歳（平均54.4歳）までの24例（男性10例、女性14例）で、透析歴は1年2か月～23年7か月（平均14年7か月）である。自覚症状を認めた症例は24例中6例（25%）で、その内訳は腫部痛1例、膝関節痛3例、イライラ感1例、全身掻痒1例であった。他覚的所見として、X線上の骨変化は手指骨で最も多く（17例、70.8%）、次いで頭蓋骨12例（50%）、腰椎5例（20.8%）の順に認められた。また、術後再発症例は24例中4例である。

＜PEIT 開始前の上皮小体所見＞

1. 大きさ

最大径でみると10～20 mm大の症例が16例（66.7%）で最も多かったが、これ以外のものも9例含まれており（20 mm以上4例；16.7%、10 mm以下5例；20.8%）、最大で径30.1×18.9×15.0 mm（体積4.46 cm³）、最小は径5.2×4.1×5.2 mm（体積0.06

図1 腫大上皮小体への血流分布による分類

cm³）であった。

2. 血 流

血流の評価に使用した超音波診断装置はACUSON社製128XP/10で、周波数7.5 MHzのリニア型プローブを用いた。

血流の変化について客観的に評価することが重要であるが、流入血管径が細小であり定量化は困難であったため、内部の分布状態などにより以下のように3群に分類した（図1）。第I群は、被膜に沿う血流の有無を問わず内部に流入する血流が全く認められないもの、第II群は内部への血流を認め、かつこれらの被膜からの流入点および内部での走行が末梢まで鮮明に描出され、内部血管の“本数”が数えられるもの、第III群は内部血管が非常に豊富で、その本数や走行状態が明確に把握できないものである。これによると、第II

表 1 当科における PEIT の適応

1. 症例についての条件
1) 術後再発例
2) 手術の適応外 (ex. 重症心疾患, 脊椎疾患)
3) 患者が手術を拒否する場合
2. 上皮小体についての条件
1) サイズ: 最大径で 10 mm 以上 20 mm 以下
2) 個数 : 腫大上皮小体が 2 腺以下

備考) ・原則として 1, 2 両者を満たすものを適応とする。
 ・上記の 1) の 3) の場合や, 入院が不可能な症例などでは 2 を満たしていない場合でも, 適宜状況に応じ適応とする。

群と第Ⅲ群, すなわち内部への血流が確認できた症例が 24 例中 23 例 (96%) にみられ, さらに, このうち第Ⅲ群に属していた 7 例は全例 intact-PTH が 1000 pg/ml 以上を示していた。第Ⅰ群であった 1 例は PTx 術後再発症例で頸部に 1 腺と右前腕部に移植した上皮小体の両方に腫大を認めており, 内部への血流が認められなかったのは PEIT を施行した頸部上皮小体についてである。同時に摘出した前腕部の腫大上皮小体については, 内部への非常に豊富な血流を認めていた。

II. 方 法

PEIT 導入前に設定した, 当科における注入の適応ならびに注入開始後のプロトコルを表 1, 表 2 に示す。初診時に, 血清ホルモンをはじめとする各種血清学的検査, 骨 X 線撮影, 超音波検査を行い, これに加えて異所性上皮小体の有無を検索するため, 核医学, CT 検査を PEIT 開始前に全例施行した。パナルジン® などの抗血小板剤を服用中の場合は注入前 1 週間より中止とした。

実際の注入にあたっては, 患者を仰臥位とし, 肩枕を用いて可能な限り頸部伸展位となるような体位をとった。使用した超音波装置は Aloka 社製 SSD 2000 で, 7.5 MHz のコンベックス型プローブに専用の穿刺用金具をとりつけて用いた (図 2)。注入針としては, 目的とする上皮小体の深さに応じ, 比較的浅部のものであれば 23 G カテラン針 (針部分 6 cm) を, また, 深部に位置するものに対しては 23 G スパイナル針 (針部分 9 cm) を適宜選択し使用した。用いた薬剤は全例 dehydrated ethanol である。

まず, 超音波ガイド下に皮下を中心に 1%キシロカインで麻酔し, そのまま上皮小体内まで針を進める。画面上で針先が確実に上皮小体内にあることを確認したらエタノールに交換し注入する (カテラン針の場合)。

表 2 当科における PEIT のプロトコル

1. 注入間隔および注入回数
注入間隔は初回時のみ 2 週間後来院。3 回目以後は原則として 1 か月に 1 回とする。
注入回数は効果の程度に応じ適宜異なるが, 3~5 回までを目標とする。
2. 施行する検査
1) 採血 (PTH (intact, 高感度, C 末端), ALP, Ca, P, Ca^{++} , Al, $1.25(\text{OH})_2\text{VD}$, オステオカルシン, カルシトニン)
2) 超音波検査
3) 骨 X-P (手根部より末梢, 頭部 2 方向, 腰椎 2 方向)
4) 頸部 CT, シンチ

備考) ・3) は初診時のみ行う。
 ・4) は初回注入時までに行っておく。
 ・初診時の採血は上記項目の他, HBs 抗原, HCV 抗体, ワ氏, ALP 分画を加えて行う。

図 2 使用プローブ (専用金具, 穿刺針付き)

合)。スパイナル針を用いる場合は, 局麻後一旦抜針し, 改めてスパイナル針を用い, 穿刺, 注入を行った。

血清学的評価については様々な方法があるが, 今回は intact-PTH を用い評価を行った。

III. 結 果

Dehydrated ethanol の 1 回あたりの平均注入量は, 0.76 ml (0.2~2.3 ml) であった。

1. PEIT 開始前の intact-PTH 値

最大 2810 pg/ml, 最小 451 pg/ml で, 平均値は 1167 pg/ml であった。

2. 有効性

24 例全例における intact-PTH の推移を図 3 に示す。

PEIT 開始後, 最低 2 回は測定した intact-PTH の値でみると, 前値に対し 50%以上低下した症例を 24 例中 14 例 (58%) に認め, 20%以内の低下例を加えると 17 例 (70.8%) において intact-PTH の低下を認めた。一方, 前値より上昇した症例を 2 例 (8.3%) に認

図3 intact-PTHの推移
上段：全例の実測値
下段：平均値±標準偏差

め、その他5例(20.1%)は不変であった。また、50%以上低下した症例の50%以下になるまでの平均注入回数は2.4回(1~5回)であった。これをPEIT開始前の値でみると、開始前のintact-PTHが1000 pg/ml以上(8例)の場合平均2.6回、1000 pg/ml以下の症例(6例)では2.2回と、有意差は認められなかった。また、効果が出るのが最も遅かった症例では、はじめて低下するまでに4回の注入を要した(表3)。

血流状態について毎回超音波で確認したところ、有効症例の場合、前回注入された部位には血流は消失し、これを回避するように、注入されなかった辺縁に近い部位などにのみ血流が残存するといった、明らかな分布の変化が認められた場合が多く、このような症例では今回分類した3群で評価すると、III群症例は全例II群へと変化した。しかしながら、I群、すなわち内部への血流が完全に消失した症例はみられず、注入開始前II群であった症例においても、その本数は減少したものの、分類上はII群のままであった。これに対し、無効症例では、詳細にみると内部を走行する血管の分

表3 結果

* 症 状：6例中1例のみ増悪(→摘出)
* intact-PTH 低下：17例(70.8%)
不変：5例(20.1%)
上昇：2例(8.3%)
・注入前の50%以下に低下：14例(58%)
↳ <平均注入回数>
注入前1000 pg/ml以上：2.6回
注入前1000 pg/ml以下：2.2回
* PTHが低下しはじめるまでの注入回数：1~4回

図4 intact-PTH上昇例の推移

布や方向は変化しているものの、総じて血流の減少は認められなかった。

症状の変化については、有症状であった6例中5例は軽快または消失したが、強い踵部痛を認めていた1例はPEIT施行開始後も軽快せず、むしろ増悪傾向を示した。この1例は、上皮小体摘出後の頸部再発例で、後述するようにintact-PTHもPEIT後さらに上昇を認めた(図4-症例1)。

Intact-PTHがPEIT前より上昇した2例のホルモン値の推移を図4に示し、簡単に経過を述べる。

症例1：前述したように踵部痛がPEIT開始後も次第に増悪した症例である。再発した1腺の大きさは5.8×4.6×7.9 mmで、血流は第III群に属するものであった。局在は、上端が甲状腺右葉下端よりさらに尾側に位置するもので、頸部長が短く、やせ型で鎖骨が張り出しているため、プローブを適正な位置に置くことに難渋した症例であった。2回のPEITを行った後全麻下に摘出したが、摘出時、上皮小体と周囲組織との癒着はみられず、また、病理組織学的には変性等有意な所見は認められなかった。摘出により即座に症状は消失し、ホルモン値も図4のごとく著明に低下した。

症例2：本症例は透析導入がPEIT開始直前であり透析期間は最も短かったが、約10年前より慢性腎不全の診断で経過観察されていた。当科初診時には、自覚症状はなかったがX線写真で有意な骨変化を認め、PTHはintact、C末端はいずれも非常に高値であっ

図 5 症例 2 におけるホルモン値の推移

図 6 症例 2 における上皮小体摘出標本の病理組織像

表 4 合併症

- ・ 嚔声：6 例（25%）
 - * 右反回神経完全麻痺（1 例）
 - ↳ 嚔声は 3 か月後治癒
 - * 全例下上皮小体への注入時の発症
- ・ 皮下出血：2 例（8.3%）
- ・ 注入部周囲の疼痛，後頸部痛，嚔下痛等

皮小体と思われる腫瘍を計 4 個摘出した。右下の腫瘍は、外観上から明らかに PEIT を施行した上皮小体であると判断され、超音波でも唯一確認できたものであったが、左下は完全に周囲組織との境界をもつ充実性腫瘍であったが、全体に黒色一色に変色し通常みられる上皮小体とは異なっていた。この他の左右の上 2 個は、境界もやや不明瞭で色調も周囲甲状腺組織とほぼ同様のものではあった。術中迅速病理で 4 腺中 2 腺（右上，左上）は甲状腺組織であることが判明したが、他に上皮小体を疑わせる腫瘍が見当らなかったため、上皮小体としては 2 腺のみの摘出で手術を終了した。結果的に、典型的な上皮小体の像を呈していた右下の 1 腺のみが超音波，CT およびシンチで捉えられ，変色が著明であった左下は CT およびシンチで検出されていた。また，シンチで上皮小体とみなされた左上のもうひとつの腫瘍は，病理診断で甲状腺結節であることが判明した。PEIT を行った腺の病理組織像を図 6 に示す。注入部位と思われる変性が認められるが，一方でほぼ正常に近い上皮小体組織も混在しており，分布の不均一性が明らかであった。

3. 合併症

局所および周囲への放散痛はほぼ全例にみられたが，いずれも長くても 2～3 日以内に消失した。嚔声は 6 例（25%）に認められ，このうちの 1 例は右反回神経の完全麻痺をきたしたが，約 3 か月後に治癒した。また，この 6 例はいずれも下上皮小体への注入時に発症したものであった。その他の合併症としては皮下出血，

た（図 5）。超音波にて明らかに腫大上皮小体と認識できる 1 腺を右葉下縁に認めたため（大きさ：8.1×14.7×11.5 mm），これに対し PEIT を施行した。図 5 のように，初期には注入に反応するものの 1 か月の休止期間中に再上昇するパターンが繰り返されたため，注入間隔を短くした。しかしながら 4 回注入後，intact-PTH は 683 pg/ml から 1814 pg/ml まで上昇したため CT，核医学検査（ ^{99m}Tc ， ^{201}Tl subtraction）を再検したが，いずれも PEIT 施行前と同様の所見であり，異所性上皮小体は認められなかった。このため引き続き PEIT を行ったが，図 5 にみるように次第にホルモン値が上昇したため計 11 回の PEIT の後摘出するに至った。手術所見として注入腺周囲には癒着がみられたが，剥離は比較的容易であり，これを含め上

嚥下痛などであるが一過性のものであった（表4）。

IV. 考 察

慢性腎不全に伴う合併症として骨病変は従来より大きな位置を占め、中でも二次性上皮小体機能亢進症（II° HPT）は、透析技術の向上を主体とする長期透析例の増加に伴い、症例数は年々増加していると考えられる。これまでは、内科的治療が有効でない場合手術による摘出のみが唯一の治療法であり、根治療法という点からは現在もその位置は不変である。しかしながら、重度の心疾患合併例や、脊椎病変のために一定時間の仰臥位が困難な場合などで手術に耐えられない症例も以前と比べ増加の傾向にあり、これらの症例や、また、摘出後長期間を経て頸部または移植部に再発をきたした症例などではPEITは最も良い適応となる。摘出と異なり、それ自身完結治療でないため、複数回繰り返さなければならないこと、治療の効果に確実性を欠くことなど、不利な点もいくつかあげられるが、内科的治療にも反応せず、また手術も不可能といった行き詰まった状況下では、PEITは新たな治療法という点で大きな福音となったといえる。さらに入院を要さず外来で簡便に行えることも、この治療法が普及する根拠のひとつになっているものと思われる。

先にも述べたように、PEITは単独の治療法ではなく、その後の内科的コントロールが極めて重要であり³⁾、これと併せてはじめて一治療体系といえるものであるが、今回はPEITの直接的な効果および、合併症を含む種々の問題点についての考察、検討を行った。

Intact-PTHの推移について、施行前と比較し、2例は上昇したが、50%以上低下した症例を24例中14例（58%）に認めた。また、有症状症例6例中、摘出に至った1例を除き5例は軽快または消失したことをあわせると、成績は概ね良好であったと思われる。注入中、エタノールの分布がより均等であればあるほど、後のPTHの変化が大きいと思われるが、当施設では一般の針を使用しているため分布が片寄ることも何度かみられ、このような場合にはPEIT専用針を用いることが望ましいと考えられた⁴⁾。いずれにしても超音波の画像から目を離すことなく、注入針の先端が確実に上皮小体内にあることを常に確認できていることが重要であり、従って操作にあたっては、熟練した検者が行うことが、より確実性を高めるという意味から好ましいと考えている。

合併症として最も重大と考えられるものは嗄声である。今回の6例についてはいずれも一過性であったが、

原発性上皮小体機能亢進症に対しPEITを施行した症例で、永続したという報告もあり⁵⁾、その発生を最小限にとどめるために細心の注意と工夫を施さなければならない。嗄声の発生には、反回神経の解剖学的走行状態が大きく関与しており、まずこの部分の解剖を熟知することが大切であるのはいうまでもない。その上で今回の経験から得たこととして、6例とも下上皮小体に対して注入した場合に発生しており、上上皮小体注入例には1度も発生しなかった。下上皮小体は、反回神経との位置関係上、腫大した場合、より近接面が多くなるため注入による神経の圧排がおこりやすいものと考えられた^{6,7)}。このため、下上皮小体の場合は、そのサイズが径10 mm以下の場合や、鎖骨などにより超音波プローブが適正にあてられないなど、手技的に困難が予想される時は、高度な症状などで即座に治療を要する場合を除いては、さらに腫大した後に行うことが、安全かつ確実にできる方法であると思われた。

一方、注入を繰り返していても有効性が認められず、PEITの限界と考えられる症例もある。しかし、個々の症例に応じ適宜判断せざるを得ないのが実情である現況では、それを判断する明確な基準を設けることは困難である。“少量頻回”を支持する報告もいくつか散見するように⁸⁾、注入間隔も重要な1要素と思われるが、今回の経験の中で客観的な評価の指標として用いたintact-PTHの推移でみると、経過中、前値の50%以下に低下した症例でも3回目までは全く変化せず、その後ようやく低下しはじめたものもあった。従って、今回設定した治療間隔で行った場合においては、効果の判定までに4~5回は注入を行うことが望ましいと考えられた。しかし、真の意味でPEITの限界をみるためには、投与間隔をより短縮し、注入回数を増やすことが必要であるものと思われた。

以上のことより、今回の結果をふまえ、より適切なプロトコルを作成することを検討したいと考えている。

結 論

PEITは、その適応として医学的要因が最も重要な条件であることはいうまでもないが、それに加え、患者の年齢や職業など、社会的要因も考慮し、慎重に決定されるべきものと思われる。そして、注入に伴う合併症を極力回避するよう細心の注意を払い行うことにより、成功率を上昇させることも充分可能で、後の内科的治療の補助療法として有効な手段であると思われた。

本論文の要旨は第43回日本透析医学会総会（1998年5月，横浜）にて発表した。

文献

- 1) 笠井健司，辻本文雄，加藤尚彦，佐治正勝，徳田忠昭，川口良人，酒井 紀：副甲状腺に対する percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) 後に臍石灰沈着が消失した長期透析患者の1例. 透析会誌 27：985-989, 1994
- 2) 菊池 洋，福井博義，外牧洋之，渡邊 治，中下 清：少量頻回の ethanol 注入と β -blocker 療法により QOL の著しい向上をみた心不全を伴う高度二次性副甲状腺機能亢進症の1例. 透析会誌 28：179-186, 1995
- 3) 高須伸治，笹原恭一：慢性血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する PEIT and VitD pulse 併用療法. 腎と透析 41：691-694, 1996
- 4) 貴田岡正史：副甲状腺 PEIT の実際. 腎と骨代謝 10：131-135, 1997
- 5) Karstrup S, Hegedus L, Herik Holm H：Ultrasonically guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. A follow-up study. Clin Endocrinol 38：523-530, 1993
- 6) 河西信勝：甲状腺切除のための解剖学. 甲状腺切除のテクニックと患者管理. 19-32, 医学書院, 東京, 1991
- 7) 片桐 誠，大多和孝博：解剖—正確な頸部手術のために. 手術 51：705-718, 1997
- 8) 村本弘昭：二次性副甲状腺機能亢進症に対する経皮的エタノール注入療法. 腎と透析 40(別冊腎不全外科)：49-55, 1996