選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン 2000

Guideline 2000 for Selective Percutaneous Ethanol Injection Therapy (PEIT) of Parathyroid in Chronic Dialysis Patients

深川 雅史 富永 芳博 貴田岡 正史 秋澤 忠男
黒川 清*

副甲状腺 PEIT 研究会 世話人 代表世話人*

はじめに

腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の重症例は、著明な副甲状腺過形成を伴い、内科的治療では管理できない場合が多い。このような患者に対しては、活性型ビタミン D パルス療法も長期的には無効で、外科的に腫大副甲状腺を摘除するしかなかった^{1,2)}。

一方近年、副甲状腺過形成の病態生理が、細胞レベル、分子レベルで急速に解明されてきた。この成果が、注意深い臨床観察の結果と相俟って、副甲状腺が結節性過形成を呈すると内科的治療に抵抗性になること^{3,4)}、さらに結節性過形成の存在は、副甲状腺腫大度などを指標にして臨床的に把握できることが明らかになった⁵⁾。

副甲状腺に対するエタノール注入療法 (PEIT) は、80 年代にイタリアのグループによって外科手術の代替として導入された⁶⁾。しかしながら、外科的副甲状腺摘除術の適応を考慮するほど重症になる遥か以前に、内科的治療が無効になる患者は多数存在する。もちろん、これらの患者にもすでに外科的副甲状腺摘除術の適応があるとも考えられる⁷⁾。現状ではまだ受け入れられていない。しかし、これらの患者に、パルス療法などをむやみに継続することは、単に治療が無効だけでなく、異所性石灰化を助長することになり、極めて危険である。

そこで、このような患者に対して、超音波下に結節性過形成を呈する腺のみを破壊し、残ったびまん性過形成の腺を内科的治療法で管理しようとして開発されたのが、「選択的副甲状腺 PEIT」⁸⁾であり、すでに報告されているように一定の効果をあげている^{8~10)}。

我々は、この治療法を安全かつ確実に行うために、その適応、限界、手技などについて議論を行い、その

結果を選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン (暫定案) として、昨年発表した^{11,12)}。その後 1 年間、この暫定案に対して、本研究会のシンポジウムなどで、国内外から多数の意見が寄せられた。これをもとに、ガイドラインの修正を試み、選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン 2000 としてまとめたので、この場を借りて報告するものである。

このガイドラインは、安全性と効果を保つために、最低限の指標を示したもので、拘束力はないが、各施設の実情に応じて参考にし、この治療法を適正に責任を持って施行していただく一助になれば幸いである。

修正点について

選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン 2000 を、表に示す。それぞれの項目の理論的根拠については、暫定案のところで詳しく説明してあるので、ここでは修正した部分についてのみ解説する。

下線部が、暫定案から変更になった部分である。それぞれについて、その修正の根拠は以下の通りである。

1. 適応について

暫定案では、初回 PEIT の適応の第 1 項は、「生理的血清カルシウムレベル (透析前の血清補正カルシウム濃度 ≤ 10.5 mg/dl) で、intact PTH ≥ 400 pg/ml」となっていた。これは本来、治療によってカルシウムが高くなったせいで一見 PTH が低下している症例でも高回転骨であれば適応になるという意味であったが、カルシウム濃度が正常範囲でなければ行ってもいけないという誤解を生ずる可能性が指摘された。そこで、第 1 項は「intact PTH ≥ 400 pg/ml」のみとし、脚注に「PTH 濃度は必ず血清カルシウム濃度を勘案する。高カルシウム血症を呈している場合には、これ以下の PTH 濃度でも適応となりうる。」という文章を入れ

表 選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン 2000

<p>1. 適応について¹⁾</p> <p>(1) intact-PTH≥ 400 pg/ml²⁾</p> <p>(2) 線維性骨炎または高回転骨の証明(画像, 骨代謝マーカーなど)</p> <p>(3) 超音波検査によって腫大した副甲状腺が確認できたもの³⁾</p> <p>(4) 内科的治療に抵抗⁴⁾</p> <p>(5) 副甲状腺 PEIT に対する同意の得られた患者⁵⁾</p> <p>以上の5つの条件をすべて満たす症例を適応とする。ただし、以下の場合は除外する。</p> <p>除外項目：</p> <p>(1) 超音波ガイド下に穿刺不可能な部位に腫大した副甲状腺がある場合</p> <p>(2) 対側に反回神経麻痺が存在する場合⁶⁾</p> <p>(3) 甲状腺腫瘍などで頸部手術が必要となる場合</p> <p>(4) 手技の項で述べる機器が完備されておらず、熟知した術者が存在しない場合は避けるべきである</p> <p>脚注：</p> <p>1) PTX の適応のある患者で、手術に耐えられない high risk 症例は適応となる。</p> <p>2) <u>PTH 濃度は必ず血清カルシウム濃度を勘案する。高カルシウム血症を呈している場合には、これ以下の PTH 濃度でも適応となりうる。</u></p> <p>3) 目安としては副甲状腺の長径 1 cm 以上または推定体積 0.5 cm³以上。</p> <p>ただし、3 腺以上の腺がこの大きさを超えて腫大している場合には、長期的には副甲状腺 PEIT の効果が不十分となる可能性がある。</p> <p>4) 超音波検査で腫大した副甲状腺が確認されたが、上記の大きさに達しない症例では、ビタミン D パルス療法の選択も有り得る。</p> <p>5) 術後のフォローアップ、食事制限、服薬等の重要性を同意の時に必ず理解させる。</p> <p>6) 施行前に反回神経麻痺が存在しない症例においても、同時に両側にエタノールを注入することは、<u>両側反回神経麻痺を起こすことがあるので、原則として避ける。</u></p>	<p>2. 手技について</p> <p>(1) 装置について</p> <p>7.5 MHz 以上、電子リニアスキャン、メカニカルセクタスキャンを使用</p> <p>空間解像度は 0.5 mm 以上。カラードプラー機能があることが望ましい</p> <p>(2) 穿刺針について</p> <p>22 G 程度で先端を確実に確認可能なものとする。(専用針が望ましい)</p> <p>(3) エタノール注入について</p> <p><u>針の先端を視認しながら、確実に腺内に進める。次に、最少量 (0.02~0.1 cc 程度) をフラッシュし、エタノールが腺内に広がることを確認後、必要量の注入を施行する。</u></p> <p><u>エタノール注入量は初回時は超音波による推定体積の 80%以下を目安とする。追加注入は血流の残存部位に必要最低量で行うことが望ましい。</u></p> <p>(4) 合併症について</p> <p><u>反回神経麻痺、疼痛、血腫、を起こすことがあるので慎重に対処する。</u></p> <p>3. 術後管理について</p> <p>(1) 副甲状腺 PEIT 直後より活性型ビタミン D3 製剤 (パルス療法を含む) の投与とリンのコントロールを行う。<u>長期的 PTH の目標値は、骨代謝を勘案して症例により定める。(200 pg/ml 前後を目安とする。)</u></p> <p>(2) 追加 PEIT の適応：2~4 週間以内に PTH を測定し、十分な下降が見られない場合には、残存する血流を評価し、追加 PEIT を行う。</p> <p>(3) 再 PEIT の適応：PTH が再上昇した場合、<u>残存腺については初回 PEIT の適応基準に従う。PEIT を施行した腺については初回適応の (1), (2) を満たさなくても局所の血流の増加が認められた場合には適応とする。</u></p> <p>(4) 腺が十分に破壊されているにもかかわらず、PTH の低下が不十分な場合は、異所性に存在する腺を画像診断にて確認する。</p>
--	--

た。

次に、外科手術と違い、破壊腺で残存している細胞の再増殖のチェックする必要があること、非破壊腺の内科的治療による管理が極めて重要であることを術前に充分理解させる必要があるため、脚注に「術後のフォローアップ、食事制限、服薬等の重要性を同意の時に必ず理解させる。」という項を加えた。

また、適応に関しては議論があるところだが、今のところ 3 腺以上の腫大症例も PEIT にまわってくる施設も多いことから、安全のために、「施行前に反回神経麻痺が存在しない症例においても、同時に両側にエタノールを注入することは、両側反回神経麻痺を起こすことがあるので、原則として避ける。」と脚注に加えた。

2. 手技について

この項では、暫定案では重複する部分も多かったため、脚注を本文に入れて整理するにとどめた。

3. 術後管理について

まず PTH の目標値を具体的に示したほうが良いのではないかという意見も多かったが、PTH 濃度と骨回転の関係が必ずしも明白でない現状をふまえ^{13~15)}、「長期的 PTH の目標値は、骨代謝を勘案して症例により定める。(200 pg/ml 前後を目安とする。)」と加えるにとどめた。

また、暫定案では適応の項に入っていた再 PEIT の適応を、術後管理の中にいれることとした。

おわりに

以上、選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドラインについて、主な修正点をまとめた。また、このガイドラインは、あくまでも 2000 年版であり、新しいビタミン D 製剤¹⁶⁾、カルシウム受容体作動薬¹⁷⁾、新しいリン吸着剤¹⁸⁾などの登場によって、近い将来、さらに改定

される可能性があることは間違いない。さらに、このガイドラインにより副甲状腺 PEIT が技術的に安全に行われるようになれば、他の薬剤等を使った副甲状腺のインターベンションとして、さらに発展する可能性がある^{19,20)}。

謝辞：この最終案をまとめるにあたりディスカッションに加わっていただいた副甲状腺 PEIT 研究会の参加者の先生方と、ご意見をいただいた国内外の諸先生方に深謝します。

文献

- 1) Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Kakuta T, Kurokawa K : Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int* 56(Suppl 73) : S65-S69, 1999
- 2) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H : Histology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Sem Surg Oncol* 13 : 78-86, 1997
- 3) Fukagawa M : Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *Am J Med Sci* 317 : 377-382, 1999
- 4) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y : Decreased 1,25-dihydroxy-vitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92 : 1436-1443, 1993
- 5) Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E, Kurokawa K : Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patient. *Nephron* 68 : 221-228, 1994
- 6) Solbiati L, Giangrande A, Pra LD, Bellotti E, Cantu P, Ravetto C : Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumor under US guidance : Treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 155 : 607-610, 1985
- 7) Ritz E : Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient? II. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol Dial Trans* 9 : 1819-1821, 1994
- 8) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, Kurokawa K : Reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 46 : 1110-1117, 1994
- 9) Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K : Resistance to vitamin D in chronic renal failure. *Kidney*

- Int* 52(Suppl 62) : S60-S64, 1997
- 10) Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, Hida M, Suzuki H, Sakai H, Kurokawa K, Saito A : Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 : 1091-1099, 1999
- 11) 富永芳博, 貴岡正史, 深川雅史, 秋澤忠男, 黒川 清 : 選択的副甲状腺 PEIT に関するガイドライン (暫定案). *透析会誌* 32 : 1099-1103, 1999
- 12) Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, Akizawa T, Kurokawa K : Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of parathyroid in chronic dialysis patients--the Japanese strategy. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2574-2577, 1999
- 13) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV : The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int* 43 : 436-442, 1993
- 14) 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
- 15) Akizawa T, Kinugasa E, Akiba T, Tsukamoto Y, Kurokawa K : Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 62(Suppl) : S72-74, 1997
- 16) Kurokawa K, Akizawa T, Suzuki M, Akiba T, Ogata E, Slatopolsky E : Effect of 22-oxacalcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients : results of a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 121-124, 1996
- 17) Antonsen JE, Sherrard DJ, Andress DL : A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 53 : 223-227, 1998
- 18) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA : Renagel, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55 : 299-307, 1999
- 19) Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K : Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients : A theoretical approach. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 3) : 125-129, 1996
- 20) Kitaoka M, Fukagawa M, Fukuda N, Yi H, Kurokawa K : Direct injections of calcitriol into parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients with severe parathyroid hyperfunction. *Nephrology* 1 : 563-568, 1995