透析導入時上皮小体機能に関する検討

山 中 正 人 布 川 朋 也 中 西 良 一 甲 藤 和 伸
小 島 圭 二 川 西 泰 夫 沼 田 明
高松赤十字病院泌尿器科

key words : 透析導入, 上皮小体機能

〈要旨〉

目的 : 透析導入期の上皮小体腫大の有無と血液生化学検査パラメーターとの関連を検討した。

対象と方法 : 透析導入患者 31 例 (男性 21 例, 女性 10 例) を対象とし, 頸部超音波検査および血液検査を施行し, これらの関連を検討した。

結果 : 上皮小体の腫大は 5 例 (16%) で認めすべて単発でサイズは長径 5~10 mm であった。対象症例の年齢, 血清 intact PTH 値, 血清骨型アルカリフォスファターゼ (ALP) 値, 血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値はそれぞれ中央値 66 歳 (40~87), 210 pg/mL (6~910), 20.9 U/L (14.1~53.0), 7.4 pg/mL (3.6~17.4) であった。血清 intact PTH 値と補正 Ca 値, リン値にはそれぞれ有意な負, 正の相関がみられたが上皮小体腫大との関連は認めなかった。上皮小体腫大は補正 Ca 値が高値である場合と性別では女性において有意に高頻度で認められた。

結論 : 透析導入時に二次性上皮小体機能亢進症 (2 HPT) による線維性骨炎を有している症例は少なかったが, すでに上皮小体の腫大を有する症例がみられており, 保存期腎不全時期より 2 HPT に対し十分な管理, 治療が必要であると考えられた。

Clinical study of parathyroid function in end-stage renal failure

Masahito Yamanaka, Tomoya Fukawa, Ryoichi Nakanishi, Kazunobu Katto, Keiji Kojima, Yasuo Kawanishi, Akira Numata

Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Aims : To investigate hyperplasia of the parathyroid glands in end-stage renal failure, 31 predialysis patients were examined.

Results : Hyperplasia of a parathyroid gland ($\phi 5\sim 10$ mm) was detected in only 5 patients by ultrasonography. There was no correlation between the serum parathyroid hormone level and hyperplasia of the parathyroid gland. However, there was a significant correlation between the serum corrected calcium level, sex and hyperplasia of the parathyroid gland.

Conclusion : We suggest that severe renal osteodystrophy is limited in end-stage renal failure. However, parathyroid gland hyperplasia developed in 5/31 (16.1%) patients. We concluded that management of secondary hyperparathyroidism should be started early during the course of chronic renal failure.

緒 言

慢性腎不全症例にみられる腎性骨症は透析患者の QOL に関し多大な影響を及ぼす合併症である。腎不全早期より骨の組織学的変化が認められ¹⁾, 血中クレア

チニン値が 2 mg/dL を超えると血清 intact PTH 値の上昇, 血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下がみられると報告されている²⁾。透析症例における 2 HPT の治療に関し, 至適血清 intact PTH 値や血清リン値の目標値はほぼコンセンサスが得られている。ところが, 保存期腎不全期の目標値は議論の多いところである。今回,

図 血清 intact PTH 値と原疾患の関係

われわれは透析導入期に内科的治療に抵抗をきたす³⁾と考えられる 2 HPT の有無に関するレトロスペクティブな検討を行った。

I. 方 法

2002 年に当院で透析を導入した 31 例を対象とした。対象症例の年齢は中央値 66 歳 (40~87 歳)、性別は男性 10 例、女性 21 例であった。腎不全の原疾患は慢性糸球体腎炎 9 例、糖尿病性腎症 13 例、腎硬化症 3 例、慢性腎盂腎炎 2 例、嚢胞腎 1 例、不明 3 例であった。透析導入期に頸部超音波検査 (東芝メディカル社製 APLIO, プローブ 11 MHz) と血液生化学検査を施行し、これらの関連を検討した。頸部超音波検査は 1 人の放射線科医師により施行された。血液検査は透析導入日の透析前に採取した。各種検査所見の統計処理は SAS 社製統計解析ソフト Stat View (5.0) を用いて行い $p < 0.05$ で有意差ありとした。

II. 結 果

1. 透析導入時ビタミン D, カルシウム剤内服状況

カルシトリオール剤 (0.25 μ g/日) と沈降炭酸カルシウム剤 (1.5 g/日) 併用が 2 例、沈降炭酸カルシウム剤 (1.5 g/日) 単独が 6 例、沈降炭酸カルシウム剤 (3.0 g/日) 単独が 2 例に投与されていた。その他の 21 例にはカルシトリオール剤と沈降炭酸カルシウムは投与されていないかった。

表 1 血清 intact PTH 値との関連

	相関係数	p 値
年齢	-0.403	0.0245
血清クレアチニン値	0.603	0.0003
血清補正カルシウム値	-0.504	0.0038
血清リン値	0.614	0.0003
血清骨型 ALP 値	0.318	0.0863
血清 pH 値	-0.487	0.0054
血清 1,25(OH) ₂ D	-0.093	0.6192

2. 透析導入期血液生化学所見の結果

血清クレアチニン値は中央値 7.8 mg/dL (3.5~21.3 mg/dL), 血中補正カルシウム値は中央値 8.8 mg/dL (5.4~9.9 mg/dL), 血清リン値は中央値 5.5 mg/dL (3.2~9.0 mg/dL) であった。血清 intact PTH 値 (Chemiluminescent immunoassay 法) が 200 pg/mL 以上であった症例は 17 例 (54.8%), 100 pg/mL 以下であった症例は 3 例 (9.7%) であった。血清骨型 ALP 値 (Enzyme immunoassay 法) が高値であった症例は 1 例 (3.2%) のみであった。血清 1,25 (OH)₂D 値 (Radio immunoassay 2 抗体法) は全例低値であった。

3. 血清 intact PTH 値と慢性腎不全原疾患の検討

図のように原疾患により透析導入期の血清 intact PTH 値に有意な差を認めた (Kruskal-Wallis の検定: $p = 0.0256$)。慢性糸球体腎炎と糖尿病性腎症、慢性腎盂腎炎と糖尿病性腎症の間に有意差がみられた (Mann-Whitney の U 検定: それぞれ $p = 0.0101$, $p = 0.0415$)。

4. 血清 intact PTH 値と年齢, 血液生化学検査の関連

表 1 のように血清 intact PTH 値と年齢, 血清クレアチニン値, 血中補正カルシウム値 (血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満時に (血中 Ca 値 + 4 - 血中アルブミン値) で補正), リン値, pH 値との間に有意な相関関係を認めた。ステップワイズ回帰分析の結果, 血清 intact PTH 値は血中補正カルシウム値 (標準回帰係数: -0.424) とリン値 (標準回帰係数: 0.429) の 2 独立変数により 52.3% 説明できる検査であった (R^2 乗値 0.523, 回帰分析 $p < 0.0001$)。

5. 上皮小体腫大の有無に関する検討 (表 2)

頸部超音波検査で上皮小体の腫大を認めた症例は 5 例 (16.1%) であった。全例単発の腫大で大きさは長径 5~10 mm であった。血液生化学検査では血中補正カルシウム値のみが腫大の有無により有意差がみられ, 腫大群は血中補正カルシウム値が高値であった (腫大群 9.5 ± 0.3 mg/dL (平均値 $\pm$ 標準偏差), 非腫大群 8.4 ± 1.1 mg/dL (平均値 $\pm$ 標準偏差), Mann-Whit-

表 2 上皮小体腫大の有無

	hyperplasia (－)	hyperplasia (+)	p 値
Age	66±13	69±11	p=0.5546
Female/Male	6/20	4/1	p=0.0274
Therapy +/－	8/18	2/3	p=1.0000
血清 intact PTH 値	278±221	272±200	p=0.7883
血清クレアチニン値	8.7±4.6	8.3±4.8	p=0.8932
血中補正カルシウム値	8.4±1.1	9.5±0.3	p=0.0108
血清リン値	5.8±1.7	5.5±0.8	p=0.9570
血清骨型 ALP 値	23.1±8.7	23.8±7.0	p=0.6807
血清 1,25(OH) ₂ D ₃ 値	7.7±2.6	8.1±6.4	p=0.4821
血清 pH 値	7.34±0.09	7.36±0.04	p=0.6099

Therapy：カルシトリオール and/or 沈降炭酸カルシウム剤の内服

ney の U 検定：p=0.0108）。また、腫大群では有意に女性が多かった（Fisher の直接法：p=0.00274）。

III. 考 察

慢性腎不全による 2 HPT は透析患者の QOL に大きな影響を及ぼす合併症である。透析骨症や尿毒素としての PTH⁴⁾による血管障害を含めた臓器障害に対し透析医は予防および適切な治療を心がける必要がある。しかし、近年高齢者透析導入症例の増加および原疾患が糖尿病性腎症である透析症例の増加により典型的な線維性骨炎を伴った 2 HPT 例は減少しており、無形成骨を合併した上皮小体機能低下症が増加している。このような背景下で、透析導入期に内科的な治療で抵抗する³⁾と考えられる上皮小体の腫大を伴った 2 HPT の頻度を検討する目的でレトロスペクティブな臨床的検討を行った。

2002 年に当科で 31 例の末期腎不全症例に透析を導入し、年齢の中央値が 66 歳で高齢者が多かった。導入時の血清 intact PTH 値は中央値 210 pg/mL で 200 pg/mL 以上であった症例は 17 例 (54.8%) であった。また、100 pg/mL 以下であった症例は 3 例 (9.7%) であり、透析導入時血清 intact PTH 値は比較的高値であった⁵⁾。しかし、血清骨型 ALP 値が 53 U/L と高値であった症例は 1 例のみであり線維性骨炎を伴っていると考えられる症例は少なかった。慢性腎不全による 2 HPT の発生機序はリンの蓄積に対する代償によるとする Bricker ら⁶⁾の Trade-off theory, Massry ら⁷⁾の骨の PTH に対する抵抗によるとする説, Slatopolsky ら⁸⁾のリンの上皮小体に対する直接作用によるとする説がある。本検討でも透析導入期症例の血清 intact PTH 値は血清リン値、血中補正カルシウム値と有意な関連を認めた。しかし、血清 intact PTH 値は頸部超音波検査による上皮小体の腫大の有無とは有意な関

連がみられなかった。これは、本論文の対象症例の導入時年齢が中央値で 66 歳と高齢であったことや糖尿病性腎症例が 13 例と多かったことによるものに起因するかもしれないが、近年の透析導入時における特徴でもあり、導入時の上皮小体機能を考察する上で問題となるものではないと思われる。また、頸部超音波検査の腫大上皮小体検出感度は 34～92%（平均 65%）、偽陽性率は 4～25%（平均 12.5%）と報告されており⁹⁾、検査時に腫大腺の見逃し等の影響が加わった可能性があると考えられた。

透析導入時、超音波検査により 5/31 例 (16.1%) で上皮小体の腫大がみられたが全例単発で、大きさは長径 5～10 mm 大であった。腺重量は超音波検査により 3 方向 (A, B, C) を測定し、 $A \times B \times C \times \pi / 6$ の数式をあてはめることによって推測できると報告されており¹⁰⁾、今回検出できた上皮小体の重量は全例 500 mg 以下であると考えられ、これらの腫大腺は結節性過形成である頻度は少なく¹¹⁾カルシトリオール剤を含めた内科的治療に反応すると思われる³⁾。

超音波検査による上皮小体の腫大は血中補正カルシウム値が高値である場合と性別が女性である場合に有意差をもって高頻度に認められた。透析導入前にビタミン D 沈降炭酸カルシウム剤を服用していた症例は 10/31 例 (32.3%) で服用の有無で血中補正カルシウム値と腫大腺の有無に統計学的な有意差はみられなかったが（血中補正カルシウム値：服用群 8.6 ± 0.9 ，非服用群 8.5 ± 1.2 ，Mann-Whitney の U 検定：p=0.9663，腫大腺の有無：Fisher's Exact Test：p=1.0000），血清 intact PTH 値は服用群で高値であった（服用群 403.0 ± 264.5 ，非服用群 216.6 ± 160.5 ，Mann-Whitney の U 検定：p=0.00424）。したがって血中補正カルシウム値の上昇は内服薬による影響は少ないと思われ、透析導入期における上皮小体の腫大を示唆できる因子と考えられた。今後さらに症例を蓄積

し、透析導入前後の治療や性別等の因子と上皮小体腫大の変化を検討することが重要である。

PTH は尿毒症性物質であり、透析導入前の生体に影響を与えていると考えられる⁴⁾。しかし、本研究の対象症例では比較的血清 intact PTH 値が高値であったにもかかわらず高度な腎性骨症を有する症例は認められなかった。しかし、透析導入期にすでに上皮小体の腫大を有する症例がみられており保存期腎不全時期より 2 HPT に対し十分な管理、治療が必要であると考えられた。

本論文の要旨は、第 48 回日本透析医学会(2003.6. 大阪)で発表した。

文献

- 1) Ritz E, Malluche HH, Krempien B : Bone histology in renal insufficiency. Davis, ed : Perspectives in nephrology and hypertension. New York, Willey, p 197-233, 1977
- 2) Martinez I, Zaracho R, Montenegro J : The role of calcitriol in the secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 4 : 725, 1993
- 3) 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 patients. Nephron 68 : 221-228, 1994
- 4) 丹羽利充：尿毒症物質としての PTH. 腎と骨代謝 16 : 175-178, 2003
- 5) 塚本雄介：透析前腎不全. 腎と骨代謝ハンドブック(黒川 清, 鈴木正司, 秋澤忠男, 松本俊夫, 塚本雄介編), p 187-195, 日本メディカルセンター, 東京, 1997
- 6) Slatopolsky E, Bricker NS : The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Kidney Int 4 : 141-145, 1973
- 7) Massry SG, Coburn JW, Lee DB, Jowsey J, Kleeman CR : Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure : Study in 105 human subjects. Ann Int Med 78 : 357-364, 1973
- 8) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest 97 : 2534-2540, 1996
- 9) Doppman JL, Miller DL : Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. J Bone Miner Res 6 : S153-S159, 1991
- 10) Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P : Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 7 : 412-421, 1992
- 11) 富永芳博, 田中勇治, 高木 弘：特集腎性上皮小体機能亢進症. 病理組織と病態生理. 内分泌外科 14 : 87-95, 1997-6