

社団法人 日本透析医学会

「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」

Guidelines for the management of
secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients

目 次

はじめに	1437
第 1 章 最低限必要なルーチン検査項目と測定頻度	1440
第 2 章 血清 P, Ca 濃度の管理	1442
第 3 章 副甲状腺機能の管理と骨代謝の評価	1447
第 4 章 副甲状腺インターベンションの適応と方法	1451
おわりに	1455

主な略語

- CKD (Chronic Kidney Disease) : 慢性腎臓病
ROD (Renal Osteodystrophy) : 腎性骨異栄養症
P (Phosphate) : リン
Ca (Calcium) : カルシウム
Alb (Albumin) : アルブミン
PTH (Parathyroid hormone) : 副甲状腺ホルモン
ALP (Alkaline phosphatase) : アルカリフォスファターゼ
PEIT (Percutaneous Ethanol Injection Therapy) : 選択的エタノール注入療法
PTx (Parathyroidectomy) : 副甲状腺摘除術
- CKD-MBD : CKD-Mineral and Bone Disorder
QOL : Quality of life
K/DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
DOPPS : Dialysis Outcome and Practice Patterns Study

はじめに

I. 慢性腎臓病患者における骨ミネラル代謝異常の新しい概念

腎臓は、副甲状腺、骨、腸管とともに、生体のカルシウム (Ca)、リン (P) のバランスを保持し、細胞外液中の Ca イオン濃度を生理的範囲に保つための精巧な制御システムにおいて、大きな役割を果たしている。したがって、腎機能が障害される慢性腎臓病 (Chronic kidney disease : CKD) では、さまざまな骨ミネラル代謝異常が生ずる。

CKD における骨ミネラル代謝の異常は、骨の病変を生ずるだけでなく、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼすことが近年注目されている。その結果、従来から使われている腎性骨異栄養症 (Renal Osteodystrophy : ROD) という用語は骨そのものの病変に限定して使用することとし、新たに全身性疾患として「CKD-Mineral and Bone Disorder : CKD-MBD (慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常)」という概念が提唱されている¹⁾。

二次性副甲状腺機能亢進症は、この中でも、頻度が高く、重要な病態である。CKD 患者においては、低 Ca 血症、高 P 血症、活性型ビタミン D 低下などが適切に補正されなければ、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が刺激され、高回転骨病変 (線維性骨炎) や心血管系の石灰化等を生ずる。さらに長期に PTH 分泌が持続すると、副甲状腺過形成をとめない、副甲状腺の Ca イオンや活性型ビタミン D に対する感受性が低下するため、通常の内科的治療では管理できなくなるだけでなく、治療そのものが石灰化を促進してしまうような重篤な病態に進行する。したがって、二次性副甲状腺機能亢進症の管理には、適切な予防策を講じ、病態の進行度を考慮して、適切な治療法を選択することが、重要である。

II. ガイドライン作成の経緯と手順

CKD 患者の骨ミネラル代謝異常に関するガイドラインとしては、すでに米国 (K/DOQI)²⁾ やヨーロッパのガイドラインが広く用いられており、最近ではオーストラリア、イギリスなどのガイドラインも出版されている。さらに、KDIGO が主導してグローバルなガイドラインを作ろうという動きが始まっている。これらに共通するのは、CKD-MBD の概念に見られるように、骨ミネラル代謝異常を全身疾患として捉えようという意図である。そのために、従来のように骨などの特定の臓器の病変の改善ではなく、生命予後の改善を最も重要な目的として、各目標値を設定している。

当ガイドラインは、このような状況を考慮して、日本透析医学会の斎藤明理事長 (当時) の指示により、ガイドライン作成小委員会 (学術委員会) のもとに組織されたワーキンググループ (表 1) によって、2005 年初めより作成を開始した。表 2 に示すような委員会、合宿、プレビュー会を経て、2006 年第 51 回日本透析医学会コンセンサスカンファレンスにて原案を発表、学会ホームページを介した意見聴取を経て、最終的に確定したものである。本ガイドラインは、全 4 章からなり、それぞれ本文、脚注、解説、文献で構成されている。なお、このガイドラインの内容は、CKD-MBD のすべての異常をカバーするものではなく、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に関する事項に限定して提示する。

国際的に通用するレベルのガイドラインを作成するためには、生命予後を含めた日本人のエビデンスに可能な限り立脚する必要がある。その根拠としては査読された英文論文の出版が必須である。今回は、K/DOQI ガイドラインのスクリーニングした期間後の文献も含めて検討を加えた。しかしながら、すでに汎用されている欧米のガイドラインも、すべてが明確な強いエビデンスに基づいているわけではなく、多くは opinion のレベルである。日本人のデータにもとづいて出版されている英文論文の数は、さらに

少ないことがわかった。

そこで、本ガイドラインを作成するに当たっては、特に目標値の設定に関して、統計調査委員会に依頼して、透析医学会のデータベースの公式な解析を行った。また、J-DOPPS のデータ解析も参考にした。さらに、日本に特有な事情³⁾として、医療保険など制度の違いだけでなく、(1) 採血のタイミング、(2) 使用可能な薬剤の違い、(3) 腎移植が少ない、(4) 透析歴が長い、なども総合的に考慮して作成作業を行った。

III. ガイドラインのエンドユーザーと理解すべき主要なポリシー

このガイドラインは、エンドユーザーとして、透析医療に従事している医師およびスタッフが、日常診療の現場で使いやすいよう、なるべく本文をシンプルなものにした。

ガイドラインを使用するにあたっては、重要なポイントとして、

- (1) ルーチン検査の結果をきちんと解釈する。
- (2) 血清 P, Ca 濃度の管理をすべてに優先する。
- (3) これが達成されている場合にかぎって、PTH 濃度を適切に調節する。
- (4) ただし内科的治療に反応しない重篤な副甲状腺機能亢進症は、深追いせずにインターベンション治療にまわす。

というポリシーを理解する必要がある。その上で、それぞれの患者の病態に応じた具体的な治療法を、各自の責任のもとに選択して欲しい。

さらに、目標値の設定に関しては、生命予後を最も重要視したが、従来からの治療目標も全く無視しているわけではない。また、各章の解説に詳しい理由は述べているが、ガイドライン本文に取りあげていない事項は、現時点ではエビデンスが充分ではないと判断された結果である。

IV. 今後の展望と問題点

このガイドラインは、現在入手可能な範囲のエビデンスに基づいたものであるが、前述のように日本人のデータに基づくエビデンスは充分でなく、今後さらに長期的展望を持ったデータの収集、解析、出版が必要である。さらに、新しい薬剤の登場の有無にかかわらず、一度設定された目標値を含む、ガイドラインの妥当性の検討も、近い将来不可欠である。さらに、生命予後を最優先することが、データや QOL の改善にとって良いのかについても検討が必要と思われる。

また、今回のガイドラインは、基本的に血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に限定している。したがって、保存期患者、CAPD 患者、さらにこれ以外の骨ミネラル代謝異常に関してもカバーできる広範なガイドラインの作成が望まれる。

謝辞：J-DOPPS、副甲状腺インターベンション研究会の協力を感謝する。

文献

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO) : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006
- 2) National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 3) : S1-S202, 2003

- 3) Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy : An Overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2003. Ther Apher Dial 9 : 431-458, 2005

ワーキンググループ

委員長 深川 雅史

表 1 ガイドラインの作成に携わった委員リスト

(役職はワーキンググループ発足当初のものを, 所属は現在のものを示す. 委員は五十音順)

二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン作成ワーキンググループ		
委員長	深川雅史	神戸大学腎臓内科・代謝機能疾患治療部
委員・監修	平方秀樹	福岡赤十字病院腎センター
委員・監修	秋澤忠男	昭和大学医学部腎臓内科
委員	秋葉 隆	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科
委員	石村栄治	大阪市立大学腎臓病態内科
委員	角田隆俊	東海大学腎代謝内科
委員	風間順一郎	新潟大学医歯学総合病院集中治療部
委員	衣笠えり子	昭和大学横浜市北部病院内科
委員	塚本雄介	秀和総合病院腎臓内科
委員	富永芳博	名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター外科
委員	弓田 滋	医療法人宏人会腎内分泌研究部 (2006年7月5日逝去)
委員	横山啓太郎	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
統計調査委員会		
委員	木全直樹	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科
委員	中井 滋	藤田保健衛生大学医学部腎内科

表 2 委員会等開催記録

2005年1月7日	第1回ワーキンググループ委員会
2005年5月20日	第2回ワーキンググループ委員会
2005年8月26日	第3回ワーキンググループ委員会
2005年11月4日	第4回ワーキンググループ委員会
2006年1月28~29日	ワーキンググループ合宿
2006年2月24日	第5回ワーキンググループ委員会
2006年3月17日	第6回ワーキンググループ委員会
2006年4月28日	第7回ワーキンググループ委員会
2006年5月13日	日本透析医学会役員等に対するプレビュー検討会
2006年6月23日	第51回日本透析医学会コンセンサスカンファランスにて原案発表
2006年8月25日	第8回ワーキンググループ委員会

第 1 章 最低限必要なルーチン検査項目と測定頻度

I. ルーチン検査として、以下の項目の測定を行う^{*1)}.

II. 血清リン(P)、カルシウム(Ca)濃度の測定頻度

- 1) 血清 P, Ca 濃度は、月最低 1~2 回測定する.
- 2) 血清 P, Ca 濃度が管理目標値から逸脱した場合、あるいはその危険性が高い場合^{*2)}は、その値が安定するまでは、毎週測定する.
- 3) 低アルブミン(Alb)血症 (4 g/dL 未満) のある場合は、必ず補正值を用いる.

Payne の式：補正 Ca (mg/dL) = 実測 Ca + (4 - Alb)

III. 副甲状腺ホルモン(PTH)および骨代謝マーカーの測定頻度

- 1) PTH は、通常は 3 か月に 1 回測定する。ただし、積極的な治療を施行している際^{*3)}、あるいは治療を変更した際は、安定するまで、少なくとも 3 か月間にわたって 1 か月に 1 回の測定を行うべきである。
- 2) 骨代謝マーカーとしては、通常月 1 回測定する血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値をまず利用する。

脚 注

- *1) 原則として週の初回透析開始時の値を用いる。
- *2) *3) 逸脱する危険性が高い場合、および積極的治療とは、活性型ビタミン D パルス療法、選択的エタノール注入療法 (PEIT)、副甲状腺摘除術 (PTX) などをさす。

解 説

このガイドラインでは、通常の透析患者の診療において、ルーチンに行われている検査の結果を有効に活用し、特殊な検査は必要な症例を選んで行うという姿勢を基本としている。なお、歴史的にわが国では週の初回透析開始時の値を用いることが圧倒的に多いので、当ガイドラインでも、その結果を用いることとする¹⁾。ルーチン検査の中で、このガイドラインに関係するものは、以下の項目である。

血清 P および血清 Ca の測定頻度は K/DOQI ガイドラインでは月 1 回と記載されている²⁾。しかし、ガイドラインにおける測定頻度間隔の設定を大きくすると、本来必要と思われる測定の回数を制限する危険性がある。また、血清 P, Ca 濃度は食事により変化するので月 1 回のみでの測定値が管理目標を超えただけで治療の変更を示すガイドラインは受け入れにくいと考えた。さらに、本邦での現状を勘案し、「最低月 1~2 回、ビタミン D パルス療法中は安定するまでは毎週の測定が望ましい」とした。また、同時に血清アルブミンも測定し、Payne の式で補正 Ca 値を計算することとした(第 2 章解説参照)³⁾。これは、高 Ca 血症を見逃さないためにも重要である。

PTH は、第 3 章に示すように、現状では intact PTH を主として用い、K/DOQI と同様に、通常 3 か

月に 1 回測定する。ただし、積極的な治療を施行している際、あるいは治療を変更した際は、安定するまで、血清 P, Ca 濃度を測定することと連動して、少なくとも 3 か月間にわたって、1 か月に 1 回の測定を行うべきである。

骨代謝マーカーとしては、本ガイドラインは日常診療の範囲でやるべきことに限定しているため、通常月 1 回測定する血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値をまず利用することとした (詳細は第 3 章参照)。

文献

- 1) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Kono T, Yoshida T, Hosoya T : Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. Am J Kidney Dis 44 : 383-384, 2004
- 2) National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis 42(Suppl 3) : S1-S202, 2003
- 3) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. Br Med J 4 : 643-646, 1973

第 2 章 血清 P, Ca 濃度の管理

I. 血清 P, 補正 Ca 濃度の管理目標値^{*1)}

- 1) 血清 P 濃度の目標値
3.5~6.0 mg/dL
- 2) 血清補正 Ca 濃度の目標値
8.4~10.0 mg/dL

II. P, Ca の管理目標値からの治療指針

- 1) 血清 P 濃度, 血清補正 Ca 濃度を管理目標値内に維持することを, 血清 PTH 濃度を管理目標値内に維持することより優先する.
- 2) 血清 P 濃度と血清補正 Ca 濃度を指標に治療法を選択する (図 1 を参照)^{*2)}.
- 3) 血清 P 濃度 7.0 mg/dL 以上, あるいは血清補正 Ca 濃度 10.5 mg/dL 以上では速やかに治療の変更を考慮する.
- 4) 高 Ca 血症では活性型ビタミン D と炭酸カルシウム減量・中止, 高 P 血症では P 吸着薬の増量と活性型ビタミン D 減量・中止を図る.

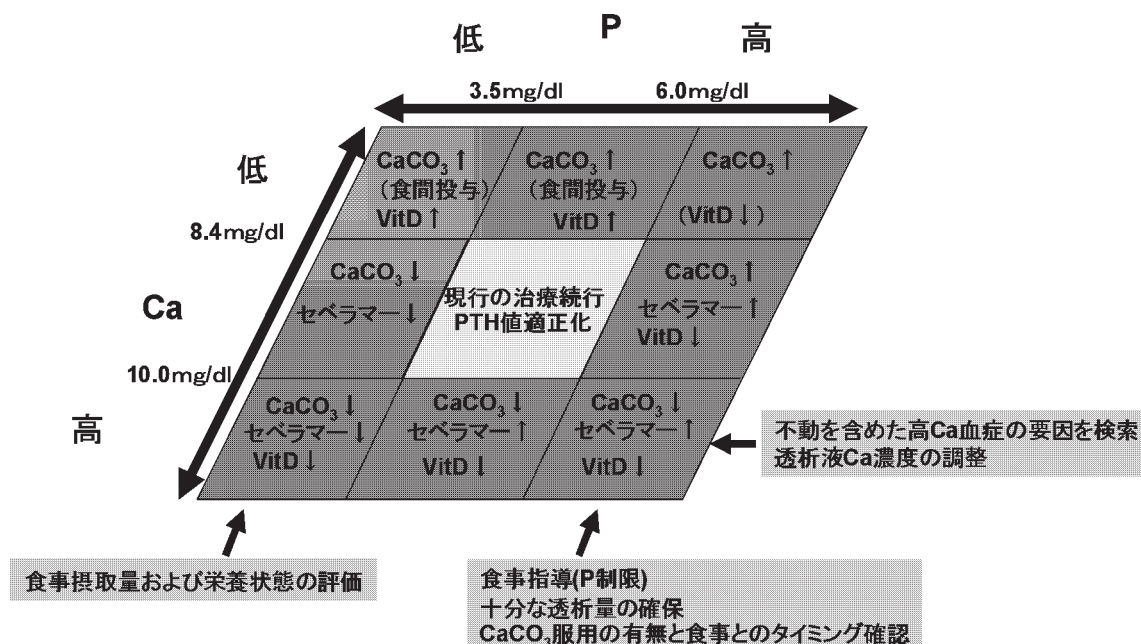
脚 注

- *1) 血清 P 濃度, 血清補正 Ca 濃度を管理目標値内に維持することで, 通常血清 Ca×P 積は適正レベルに維持することが可能となる.
- *2) 炭酸カルシウムの投与量は 3 g/day までとする.

解 説

K/DOQI 以降の CKD-MBD に関するガイドラインの大きな特徴の一つは, 腎疾患患者の Ca, P 代謝異常を骨病変との関連のみで捉えているのではなく, むしろ動脈硬化や生命予後の関連した病態として捉えていることにある¹⁾. K/DOQI ガイドラインと同様に, 本ガイドラインは, 維持血液透析患者の大規模横断的観察研究から生命予後を良好に保つための血清 P 濃度と血清 Ca 濃度を管理目標値として設定したため, CAPD 患者に関しては妥当性を示すエビデンスは乏しい. したがって, 本ガイドラインは原則として一般的な維持血液透析患者を想定して作成されたものであるといえる.

アウトカムを生命予後とした場合, 血清 P, 血清 Ca, 血清 PTH のいずれの順で寄与度が高いだろうか? それぞれ分布, あるいは単位が異なるため比較は困難であるが, その分布頻度(高値 20 パーセントイル)から, 血清 P, 血清 Ca, 血清 PTH の順で寄与度が高い^{2~7)}. したがって, 血清 P がコントロールされていることが最優先され, その後血清 Ca 続いて PTH となる. 本ガイドラインも「血清 P, 血清 Ca がコントロールされている前提で PTH のコントロールをしていく」という骨格を基として立案されるべきであると考えられる. この条件下では, 血清 P, 血清 Ca 管理目標値の範囲を狭くすればするほど PTH のコントロールは制限されることになる. したがって本ガイドラインでは P, Ca の順で管理目標値を記述する.



高Ca血症ではVitDとCaCO₃減量・中止、高P血症ではVitD減量・中止とP吸着剤の増量を図る。
高P血症で血清Caが管理目標値内の時のCaCO₃増量は高Ca血症の出現に留意し、3g/dayまでの増量とする。
高P血症で血清Caが管理目標値以下の時はCaCO₃でPのコントロールが出来ない時にVitDを減量する。

図 1 P, Ca 治療管理
VitD: 活性型ビタミンD CaCO₃: 沈降炭酸カルシウム

血清 P と血清 Ca の濃度を指標に 9 つのパターンに分け治療法を選択する。

1) 血清 P 濃度が目標値以上の時

血清 Ca 濃度にかかわらず、P 摂取制限の食事指導を行うとともに、十分な透析量を確保する。
その上で血清 Ca 濃度によって高 P 血症の治療を選択する。

血清 Ca 高値の場合

炭酸カルシウムの服薬が食事中あるいは食直後であるかを確認する。
炭酸カルシウムの減量または中止 (塩酸セベラマーへの切り替え)
活性型ビタミン D の減量または中止
不動などを含めた高 Ca 血症の要因を検索
透析液 Ca 濃度の調整

血清 Ca 目標値内の場合

炭酸カルシウムの服薬が食事中あるいは食直後であるかを確認する。
炭酸カルシウム・塩酸セベラマーの開始または増量
活性型ビタミン D の減量または中止

血清 Ca 低値の場合

炭酸カルシウムの服薬が実際なされているか確認する。
炭酸カルシウムの開始または増量
炭酸カルシウムの増量で P のコントロールができない時、活性型ビタミン D の減量

2) 血清 P 濃度が目標値にある時

血清 Ca 高値の場合

炭酸カルシウムの減量または中止 (塩酸セベラマーへの切り替え)
活性型ビタミン D の減量または中止
不動などを含めた高 Ca 血症の要因を検索
透析液 Ca 濃度の調整

血清 Ca 目標値内の場合

現行の治療続行 (PTH 値の適正化)

血清 Ca 低値の場合

炭酸カルシウムの開始または増量 (食間投与)
活性型ビタミン D の開始または増量

3) 血清 P 濃度が目標値以下の時

血清 Ca 濃度にかかわらず、まず十分な食事ができているかどうか、また低栄養状態でないかどうかを評価する。
その上で血清 Ca 値によって低 P 血症の治療を選択する。

血清 Ca 高値の場合

炭酸カルシウム・塩酸セベラマーの減量または中止
活性型ビタミン D の減量または中止
不動などを含めた高 Ca 血症の要因を検索
透析液 Ca 濃度の調整

血清 Ca 値目標値内の場合

炭酸カルシウム・塩酸セベラマーの減量または中止

血清 Ca 低値の場合

炭酸カルシウムの開始または増量 (食間投与)
活性型ビタミン D の開始または増量

P の管理目標値は、3.5~6.0 mg/dL と設定した。K/DOQI ガイドラインでは、3.5~5.5 mg/dL である。「中程度の高 P 血症」(5.01~6.5 mg/dL) が透析患者の独立した死亡危険因子であることも報告されている⁸⁾。日本人を対象とした解析では、「2004 年わが国の慢性透析療法の現況」では血清 P 濃度 8 mg/dL 以上で、日本人のデータベース (日本透析医学会統計) を新たに解析した結果によれば、1 年生命予後では 7 mg/dL 以上で 3 年生命予後では 5 mg/dL 以上の血清 P 濃度において高い死亡リスクを認める。また、JDOPPS では 6.5 mg/dL 以上で有意な死亡率の上昇を示している。これらは、観察研究であるが、縦断的観察研究によって K/DOQI ガイドラインの P の管理目標値を遵守することが、生命予後に良好な影響を与えることも明らかになっている⁹⁾。日本が週初めの採血を参考に行っていることを考えると K/DOQI の 5.5 mg/dL 以上は 6.0 mg/dL 以上に相当すると考え、日本人の P の管理目標値は 3.5~6.0 mg/dL とした。ヨーロッパでは 4.6 mg/dL を目標としているが、血清 P は血液透析後に大きく低下するので、生命予後を最も良好にするための測定値から管理目標値を決定した (しかしながら CAPD 患者においては HD 患者より低い P 値の設定が可能かもしれない)。

血清 Ca は補正 Ca で評価し、管理目標値を 8.4~10.0 mg/dL とした。血清 Ca に関しては血液透析直後に大きく低下することはないので、生命予後を最も良好にするための測定値と正常値の両者の値を参考にし、管理値を求めることにした。管理目標値設定の根拠は、日本人のデータベース (日本透析医学会) を新たに解析した結果により、1 年予後、3 年予後ともに補正 Ca が 10.0 mg/dL 以上において高い死亡リスクを認めたことにある。血清 Ca 値が低ければ低いほど生命予後が良好であることを示した観察研究がある^{6,7)}。日本人のデータベース (日本透析医学会) を新たに解析した結果によれば、血清 Ca が管理目標値より低下すると生命予後は悪化していた。

今回、管理目標値に加え、治療の許容値を設定した。血清 P が 7.0 mg/dL を超える場合、あるいは補正血清 Ca 値が 10.5 mg/dL を超える場合には「速やかに治療の変更を考慮する」こととした。今回の指針では、血清 P と血清 Ca が管理目標値と比べて、1) 低い、2) コントロールされている、3) 高い、に分けて、その組み合わせの 9 パターンにおけるそれぞれの治療指針を作成した (図 1)。なお、血清 Ca × P 積に関しては、その値がほとんど血清 P に左右されること、またパラメータを一つ増やすことが治療アルゴリズムを複雑化することから、本ガイドラインでは治療指針のパラメータから省いた。

血清 P を下げる治療、血清 P を上げる治療、血清 Ca を下げる治療、血清 Ca を上げる治療それぞれの内容は K/DOQI ガイドラインに順じて図 1 のように設定した¹⁾。本邦において、活性型ビタミン D 製剤の能書に高 Ca 血症患者ではその投与量を減量するように記載されているが、高 P 血症患者では減量するように明記されていない。そのため、高 P 血症患者でも高 Ca 血症を認めない場合、活性型ビタミン D 製剤を使用している施設も少なくないと思われる。本ガイドラインでは、活性型ビタミン D 製剤が血清 P を上昇させることを根拠に¹⁰⁾、K/DOQI ガイドラインと同様に高 P 血症患者で活性型ビタミン D 製剤の減量・中止を明記した¹⁾。

すなわち、高 P 血症では日本腎臓学会の指針に基づき 700 mg/日以下の P 摂取制限の食事指導と十分な透析量の確保に加えて、活性型ビタミン D 製剤減量・中止と P 吸着薬の増量を考慮する。高 Ca 血症では活性型ビタミン D 製剤と炭酸カルシウムを減量・中止する。また、低 P 血症では十分な食事摂取がなされているか、また低栄養状態でないかどうかを評価し、低 Ca 血症では炭酸カルシウム開始・増量を行うこととした (図 1)。

なお、血清 P、血清 Ca、血清 PTH は週 3 回透析患者の週初め (月曜あるいは火曜) と週半ばの測定値では単純な比較ができないことから¹¹⁾、週初め (月曜あるいは火曜) の測定値を基準とし、血清 Ca は Payne の式による補正 Ca を用いることを推奨する^{6,12,13)}。

Payne の式 (血清 Alb 値 < 4.0 g/dL の患者でのみ補正する)

$$\text{補正 Ca mg/dL} = \text{血清 Ca mg/dL} + (4 - \text{血清 Alb 値})$$

血清 Ca の管理目標値として補正 Ca よりイオン化 Ca で設定することを求める声もあるが、日常臨床

レベルでは困難である。また、補正式としては米国骨代謝学会が提唱する補正 Ca mg/dL = 血清 Ca mg/dL + (4 - 血清アルブミン値) × 0.8 という換算式もあるが、本邦においては透析医学会以外の学会でも Payne の式が認知されている点、また両補正式で透析患者の補正血清 Ca 値に大きな影響を与えない点から¹²⁾補正 Ca 式として Payne の式を選択した。

Ca 負荷が生命予後に悪影響を与えるという報告から^{14,15)}「炭酸カルシウムの投与量は 3 g/day を超えないことが望まれる」ことを明記した。炭酸カルシウムの負荷量は、欧米の報告では、3.75 g/day を超えないことが推奨されているが、体格差を勘案し、「炭酸カルシウムの投与量は 3 g/day を超えないことが望まれる」とした。そのため、高 Ca 血症下でのリン吸着薬の使用は、炭酸カルシウムを塩酸セベラマーに切り替える必要があるが、血清 Ca が正常でも血清リンが高い場合は、炭酸カルシウムの使用の上限は 3 g/day として塩酸セベラマーに切り替えることが望まれる。実際に塩酸セベラマーがカルシウム含有 P 吸着薬より、冠動脈石灰化を進展させないという報告がある^{16,17)}。

また、この血管石灰化が透析患者の生命予後と関連することが明らかになってきている^{4,18)}。透析導入時は血清 P のコントロールが可能なが多いが、透析導入当初から P 吸着薬として炭酸カルシウムより塩酸セベラマーを使用した症例において血管石灰化の進展が抑制されていたとの報告もある¹⁹⁾。血管石灰化を MDCT (Multidetector-Row Computed Tomography) や EBCT (Electron Beam Computed Tomography) で評価した報告はあるが^{15,20)}、日常臨床には胸部レントゲンあるいは腹部レントゲンでの観察が主たるものである。しかしながら現段階では、胸部レントゲンあるいは腹部レントゲンで評価した血管石灰化と生命予後に関連する報告は少ない^{21,22)}。今後スクリーニング検査としての妥当性が評価されるべきであろう。また、血清 P 濃度が高いことが頸動脈の内膜肥厚と関連するという横断研究があり²³⁾、血管石灰化のみならず血清 P 濃度と動脈硬化との関連の解明が待たれるところである。ただし、本邦では、塩酸セベラマーが消化器症状を惹起する頻度が高いことから、塩酸セベラマー少量からの漸増投与法や炭酸カルシウムとの併用療法が有効であるという報告²⁴⁾に関しても参考にする必要があると思われる。

今後の問題点としては、P および Ca の管理目標値は従来の横断的観察研究による結果が基盤となっているため、time dependent (その値を取り続けることが生命予後にどのような影響を与えるか) などの検討が望まれる。また、治療薬の変遷による見直しが必要であろう。

管理目標値は、患者個々の属性を考慮に入れていない。例えば心疾患の患者は Ca レベルを低く設定した方が良いことが JDOPPS でも示されているように、今後は個々の患者の属性を勘案したガイドラインも必要と思われる。透析液 Ca 濃度も処方透析として評価される問題であると思われる。すなわち、透析液 Ca 濃度を 2.5 mEq/L を選択するべきか 3.0 mEq/L を選択するべきかについては、Ca 含有 P 吸着剤、活性型ビタミン D あるいは今後使用される Ca 受容体遮断薬やランタンなどの、個々の患者に使用される薬剤が、Ca 負荷量にいかなる影響を与えるかを勘案した上で、処方透析として評価される問題であると思われる。

文献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis 42(Suppl 3) : S1-S202, 2003
- 2) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK : Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. Am J Kidney Dis 13 : 607-617, 1998
- 3) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 15 : 458-482, 1990
- 4) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 38 : 938-942, 2001
- 5) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK : Association of elevated serum PO₄(4), Ca ×

- PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2131-2138, 2001
- 6) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
 - 7) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients : the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1788-1793, 2005
 - 8) Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P : Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 68-77, 2005
 - 9) Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT ; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group : The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD : association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 925-932, 2005
 - 10) Slatopolsky E, Finch J, Brown A : New vitamin D analogs. *Kidney Int* 85(Suppl) : S83-87, 2003
 - 11) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Kono T, Yoshida T, Hosoya T : Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis* 44 : 383-384, 2004
 - 12) Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Sakai S, Yumita S, Ishida M, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Yoshida Y, Kono T, Wakabayashi T, Kimura Y, Hosoya T : The influences of method of Ca correction and the timing of blood collection on application of The K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Japan. *Ther Apher Dial* 10 : 257-261, 2006
 - 13) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4 : 643-646, 1973
 - 14) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F : Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1014-1021, 2000
 - 15) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342 : 1478-1483, 2000
 - 16) Chertow GM, Burke SK, Raggi P ; Treat to Goal Working Group : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 : 245-252, 2002
 - 17) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P : Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68 : 1815-1824, 2005
 - 18) Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, Negrao AP : A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 1480-1488, 2004
 - 19) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P : Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68 : 1815-1824, 2005
 - 20) Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Ogawa T, Majima K, Watanabe R, Aoki T, Nihei H : Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 27 : 527-533, 2004
 - 21) Shigematsu T, Kono T, Satoh K, Yokoyama K, Yoshida T, Hosoya T, Shirai K : Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3) : iii86-89, 2003
 - 22) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H : Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1731-1740, 2003
 - 23) Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y : Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : 859-865, 2005
 - 24) Koiwa F, Onoda N, Kato H, Tokumoto A, Okada T, Fukagawa M, Shigematsu T ; ROD 21 Clinical Research Group : Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 9 : 340-346, 2005

第 3 章 副甲状腺機能の管理と骨代謝の評価

I. 副甲状腺ホルモン(PTH)測定の意義

- 1) PTH は通常 intact PTH として測定され^{*1)}, 副甲状腺機能の指標となる.
- 2) Intact PTH の値から骨代謝の状態がおおよそ推定できる.

II. PTH の管理目標

- 1) Intact PTH の管理目標は, 生命予後がもっとも良好と考えられる 60~180 pg/mL とする^{*2)}.
- 2) PTH 値管理の前提として P, Ca の管理が達成されている必要がある.

III. PTH の管理目標を逸脱した場合の治療

- 1) 血清 P, Ca が管理目標内で, intact PTH が管理目標上限値を大きく超える場合, 活性型ビタミン D 製剤を用いて intact PTH の低下を図る.
 - a) 治療を確実にするためには, 活性型ビタミン D またはそのアナログの静注製剤を用いることが望ましい^{*3)}.
 - b) 前項 a) の治療により, 血清 P, Ca が管理目標内で, かつ, intact PTH を管理目標範囲内に管理できた場合には, 経口活性型ビタミン D 製剤などによる維持治療に移行できる可能性がある.
- 2) 活性型ビタミン D 製剤による治療を行っても血清 P, Ca, intact PTH の 3 つの値を同時に管理目標内に維持できない場合には, 副甲状腺インターベンション治療の適応を検討する.

IV. 骨代謝の評価

- 1) 血清 ALP 値は, 肝障害あるいは血液疾患の合併がない条件では骨代謝マーカーとして有用である^{*4)}.
- 2) コンピューター断層像を含む X 線画像検査は, 骨折や異所性石灰化の診断に利用できる^{*5)}.
- 3) 以下の場合には骨生検が有用と考えられる.
 - a) 骨代謝マーカーの値と, それから予想される血清 P, Ca, および intact PTH 値の間に大きな乖離が認められる場合.
 - b) 大量のアルミニウム (Al), 鉄 (Fe), カドミウム (Cd) などに曝された既往があり, 骨軟化症を疑う場合.
 - c) 原因不明の病的骨折, 骨痛, 骨折治癒の遷延などがみられた場合.

脚 注

*1) 1-84PTH の測定系である bio-intact PTH あるいは whole PTH の測定値から以下の式により intact PTH の値に概ね換算することができる.

$$\text{Intact PTH} = 1\text{-84PTH} \times 1.7$$

- *2) 骨代謝を維持する観点から, intact PTH の管理目標をより高値に設定すべきとの意見もあるが, 本ガイドラインは生命予後を優先させた.
- *3) 活性型ビタミン D あるいはそのアナログの静注製剤による治療に際しては, 血清 P, Ca 値の管理に一層の注意を払う必要がある.
- *4) 骨代謝マーカー, 特に骨型 ALP 値の測定は, 骨回転の評価に有用である.
- *5) 骨塩量あるいは骨密度の測定は骨折の危険予測に有用との報告がある.

解 説

PTH の測定値は, 副甲状腺機能の良好な指標である. 従来, 慢性腎不全患者における PTH の測定には主として intact PTH アッセイが用いられてきた. 今日の病態理解や予後の推定の多くは intact PTH 測定によって得られてきた知見の積み重ねに依存しており, このため, 本ガイドラインにおいても通常の PTH 測定は intact PTH によって行われると規定した. 近年, 1-84PTH のみを測定する bio-intact PTH あるいは whole PTH の測定系が開発され, 臨床現場でも使用され始めている. これらの測定値と intact PTH の値との間には良好な一次相関関係が認められ, その係数はおよそ 1.7 であった¹⁻⁶⁾. したがって bio-intact あるいは whole PTH の測定値に 1.7 を掛けることにより intact PTH の測定値にほぼ換算することができる. 本ガイドラインにこの換算式を記載したのは, 臨床現場で bio-intact PTH や whole PTH を使用する際に, 過去の知見からの連続性を担保するためである.

CKD 患者において, intact PTH 値は多くの骨代謝マーカーや生検骨形態計測値から得られた骨回転の指標と相関している⁷⁻¹¹⁾. このように, PTH 測定には副甲状腺機能の指標のほかに, 今日において最も信頼性の高い非侵襲的な骨回転の指標としての意義がある.

進行した CKD において, 骨回転を健常人レベルに維持するためには健常人の正常域を超える PTH 活性が必要である. このような骨回転との相対的関係を念頭において, 従来は PTH の管理目標範囲を健常人よりも高いレベルに設定することが推奨されてきた¹²⁻¹⁶⁾. ただし, この考え方の妥当性は確定されておらず, その範囲を設定するに足る根拠も充分ではない.

近年, 二次性副甲状腺機能亢進症や腎性骨症は独立の疾患ではなく, CKD に伴う全身的な骨ミネラル代謝異常のそれぞれの部分症状であるとする考え方が提唱され¹⁷⁾, 国際的にも支持されるようになった. 本ガイドラインでは, この疾患概念の変遷に則り, PTH の管理目標も全身性疾患のアウトカム, すなわち生命予後を重視して設定するという立場をとった.

維持透析下にある慢性腎不全患者の生命予後には各国間で大きな隔たりがあるため, 本邦で使用されるガイドラインの基礎資料は本邦の施設から得られたデータを用いることが好ましい. 日本透析医学会統計調査委員会において日本人のデータベースを新たに解析した結果によれば, intact PTH 値が 180 pg/mL 未満であった患者群は, 180 pg/mL < intact PTH < 360 pg/mL に設定した標準群よりも 1 年死亡率が統計学的に有意に低いことが判明した. 3 年死亡率で比較すると, 標準群よりも統計学的に有意に低かったのは 30 pg/mL < intact PTH < 120 pg/mL の患者群であった. 同様な検討を, 補正因子を変えたり, intact PTH 値の区切りを変えたりして繰り返してみると, それぞれの死亡率が 60 pg/mL < intact PTH < 120 pg/mL を最小とする緩やかな J 型曲線を描くことが再現性をもって確認された. 本ガイドラインでは, この事実を踏まえた上, 従来の管理目標からの移行の容易さ, 適応の容易さなどを考慮して, 60 pg/mL < intact PTH < 180 pg/mL を末期腎不全患者における PTH の目標範囲に設定した. ただし, 統計学的に有意ではあっても, 死亡率のハザード比は標準群に対して最小でも 0.83 であり, その差が決定的に大きいとはいえなかった. 現時点では生命予後以外に骨折率などの評価可能なアウトカムのエビデンスは乏しく, これらのエビデンスが集積された段階で, この PTH 管理目標値は改めて見直しが必要となると考えられる.

PTH 値の管理にはその前提として血清 P 値および Ca 値が前項に述べた管理目標内に維持されている必要がある。これは、血清 P 値および Ca 値の管理による生命予後への影響が PTH 値のそれよりも大きいためである¹⁸⁾。

PTH 値が管理目標を大きく逸脱して上昇した場合には、治療介入によって副甲状腺機能を抑制することが望ましい。活性型ビタミン D 製剤による治療はこの目的を達するために有用な手段である^{19~21)}。ただし、血清 P 値および Ca 値の管理は PTH 値の管理に優先するため、活性型ビタミン D 製剤による PTH 管理は、その厳密性よりも安全性を重視すべきである。活性型ビタミン D 製剤による治療はしばしば血清 P 値および Ca 値の上昇をきたすため、治療中には非 Ca 含有型経口 P 吸着薬を併用する^{22,23)}、食事療法、低 Ca 濃度の透析液を使用する^{24,25)}などの工夫が必要となる。

治療抵抗性を示す副甲状腺機能亢進症例に対して漫然と活性型ビタミン D 治療を継続することは好ましくない^{26,27)}。このため、活性型ビタミン D 治療前ないしは治療中にその反応性を予測することは診療上意義がある。副甲状腺の画像診断、特に超音波断層法による所見は活性型ビタミン D 製剤による治療効果の予測に重要な情報をもたらす。

骨の評価のために、侵襲的検査である骨生検を繰り返して頻回に施行することは現実的でない。したがって、骨生検は透析患者の日常診療の指針とならない。骨型 ALP 値は慢性腎臓病患者における骨回転の評価に有用であることが指摘されている¹⁰⁾。肝疾患あるいは血液疾患の合併がない場合には、血清 ALP 値が骨型 ALP 値の機能を代行しうる。

CKD 患者において、骨塩量や骨密度の測定は骨折の危険を予見するために有効であるとする意見があるが^{28~30)}、異論もある^{31,32)}。骨強度を規定するのは骨量と骨質であるが、腎不全患者では骨質の多様性が著しい。このために骨折の危険性に与える骨量の寄与が相対的に低下している可能性がある。

本ガイドラインは骨生検を透析患者の日常診療の指針として位置づけてはいない。しかし、診断が困難な骨の代謝異常が遷延する場合には、骨生検の適応を推奨する。骨生検は代謝性骨疾患診断のゴールドスタンダードであり、非侵襲的検査だけでは診断が困難な症例における治療方針の選択に有用である。

文献

- 1) Fujimori A, Sakai M, Yoshiya K, Shin J, Kim JI, Inaba Y, Miyamoto T, Inoue S, Fukagawa M : Bio-intact parathyroid hormone and intact parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism receiving intravenous calcitriol therapy. *Ther Apher Dial* 8 : 474-479, 2004
- 2) Reichel H, Esser A, Roth HJ, Schmidt-Gayk H : Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 759-768, 2003
- 3) Kazama JJ, Yamamoto S, Kameda S, Maruyama H, Narita I, Shigematsu T, Gejyo F : Direct comparison between two 1-84PTH assays in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 99 : c8-12, 2005
- 4) Kazama JJ, Omori T, Ei I, Ei K, Oda M, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M : Circulating 1-84PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. *Clin Exp Nephrol* 7 : 144-149, 2003
- 5) Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Ueda M, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y : Significance of Bio-intact PTH(1-84) assay in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 16 : 517-525, 2005
- 6) Kazama JJ, Omori K, Higuchi N, Takahashi N, Ito Y, Maruyama H, Narita I, Cantor TL, Gao P, Gejyo F : Intact PTH assay overestimates true 1-84PTH levels after maxacalcitol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 892-897, 2004
- 7) Gal-Moscovici A, Popovtzer MM : New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 63 : 284-289, 2005
- 8) Joffe P, Heaf JG, Jensen C : Can bone histomorphometry be predicted by clinical assessment and noninvasive techniques in peritoneal dialysis? *Miner Electrolyte Metab* 22 : 224-233, 1996
- 9) Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, Bondatti F, Bonucci E, Pasquali M, Sardella D, Tomei E, Taggi F : Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand X-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron* 56 : 261-266, 1990
- 10) Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC : Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 506-512, 1996

- 11) Morishita T, Nomura M, Hanaoka M, Saruta T, Matsuo T, Tsukamoto Y : Anew assay method that detects only intact osteocalcin. Two-step non-invasive diagnosis to predict adynamic bone disease in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 659-667, 2000
- 12) 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
- 13) Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH : Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 26 : 622-631, 1995
- 14) Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, Hernandez A, de Bonis E, Darias E, Gonzalez-Posada JM : Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients : evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47 : 1434-1442, 1995
- 15) Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, Giustini M, Giordano R, Nicolai G, Manni M, Sardella D, Taggi F : Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients : comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 91 : 103-111, 2002
- 16) Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y : Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 26 : 836-844, 1995
- 17) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006
- 18) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
- 19) Indridason OS, Quarles LD : Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. *Kidney Int* 57 : 282-292, 2000
- 20) Fischer ER, Harris DC : Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 40 : 216-220, 1993
- 21) Tamura S, Ueki K, Mashimo K, Tsukada Y, Naitoh M, Abe Y, Kawai H, Tsuchida A, Wakamatsu R, Nojima Y : Comparison of the efficacy of an oral calcitriol pulse or intravenous 22-oxacalcitriol therapies in chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 9 : 238-243, 2005
- 22) Coladonato JA : Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 16(Suppl 2) : S107-114, 2004
- 23) Ogata H, Koiwa F, Shishido K, Kinugasa E : Combination therapy with sevelamer hydrochloride and calcium carbonate in Japanese patients with long-term hemodialysis : alternative approach for optimal mineral management. *Ther Apher Dial* 9 : 11-15, 2005
- 24) Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C : Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43 : 630-640, 1993
- 25) Hamano T, Oseto S, Fujii N, Ito T, Katayama M, Horio M, Imai E, Hori M : Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. *Bone* 36 : 909-916, 2005
- 26) Goodman WG : Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3) : iii2-8, 2003
- 27) Wolisi GO, Moe SM : The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Dial* 18 : 307-314, 2005
- 28) Kaji H, Suzuki M, Yano S, Sugimoto T, Chihara K, Hattori S, Sekita K : Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22 : 325-331, 2002
- 29) Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S : Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 19 : 549-555, 1996
- 30) Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J : Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 30 : 57-62, 1988
- 31) Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G : Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54 : 218-226, 2000
- 32) Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC : Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 2325-2331, 2003

第 4 章 副甲状腺インターベンションの適応と方法

1. 内科的治療に抵抗する高 PTH 血症が持続し^{*1)}、高 P 血症 (>6.0 mg/dL) または、高 Ca 血症 (>10.0 mg/dL) が存在する場合は、副甲状腺摘出術 (PTx) または経皮的エタノール注入療法 (PEIT) などの副甲状腺インターベンションを考慮すべきである^{*2)*3)}。

脚 注

- *1) Intact PTH > 500 pg/mL では、副甲状腺インターベンションが強く推奨される。これ以下の PTH 値でも、内科的治療により P, Ca 濃度が管理目標を逸脱する場合には、インターベンションの適応を検討すべきである。
- *2) 超音波検査で測定した推定体積が 500 mm³以上または長径 1 cm 以上では結節性過形成の可能性が高く、副甲状腺インターベンション選択の重要な要因となる。
- *3) 1 腺のみが推定体積 500 mm³、または長径 1 cm を超え腫大している場合で、穿刺可能な部位に副甲状腺が存在する場合は、副甲状腺 PEIT で長期間、副甲状腺機能亢進症の管理が期待できる。

解 説

副甲状腺インターベンションの適応に関しては、生命予後、QOL の障害を第一に考慮すべきである。管理目標より逸脱した高 PTH が持続し、高 P 血症、高 Ca 血症が管理できない場合は、生命予後に影響を与えるため、副甲状腺インターベンションを考慮すべきである。適切な PTx が施行されれば、生命予後、QOL の改善が期待される。ただし、血管、心臓の弁の石灰化、皮質骨の骨塩量の改善は困難で、これらの病態が進行する前に、副甲状腺インターベンションを施行すべきである。

ガイドラインに記載された項目を満たし、さらに、(1) 自覚症状(骨関節痛、筋力低下、イライラ感、不眠、かゆみなど)、(2) 骨回転の亢進、(3) 進行的な骨塩量の低下、(4) 進行性の異所性石灰化(特に、血管、心臓の弁、腫瘤状石灰化)、(5) calciphylaxis、(6) エリスロポエチン治療に抵抗する貧血、(7) 拡張型心筋症様心 (DCM like heart) の一項目でも有すれば、副甲状腺インターベンションは絶対適応と考えるべきである¹⁻¹¹⁾。

長期に PTH 過分泌が続くと、副甲状腺はびまん性過形成より、結節性過形成へと進行する。結節性過形成は monoclonal に増殖し、増殖能は亢進し、vitamin D receptor (VDR)、calcium sensing receptor (CaR) の発現が減少しており、結節性過形成にまで進行すると現在の内科的治療に抵抗する可能性が高い。推定体積 500 mm³、または長径 1 cm 以上では結節性過形成の可能性が極めて高い。

Intact PTH 値と摘出総重量は有意な相関があり、intact PTH 500 pg/mL は摘出重量約 2,000 mg に相当する。4 腺が均一に増殖するとすれば 1 腺が 500 mg に相当する。実際は均一に増殖することは稀なので、500 pg/mL 以上となれば少なくとも 1 腺以上の結節性過形成が存在する可能性が高く、内科的治療には抵抗する可能性が高い。つまり intact PTH > 500 pg/mL となれば十分に副甲状腺インターベンションを考慮すべきで、内科的治療に抵抗する高 P 血症、高 Ca 血症が併存すれば、長期的な生命予後を考慮しても副甲状腺インターベンションが強く推奨される。500 pg/mL 未満の症例でも、高 P 血症、高 Ca 血症が管理できない症例では副甲状腺インターベンションを考慮すべきである。特に、それらの症例

の中でも、超音波検査で結節性過形成の存在を疑う症例では、副甲状腺インターベンションの適応とすべきで、いたずらに内科的治療を継続すべきでない^{12~22)}。

1 腺のみが上記の大きさを超え腫大している場合で、穿刺可能な部位に副甲状腺が存在する場合は、PEIT で長期間、副甲状腺機能亢進症の管理が期待できる。2 腺以上腫大している症例では、PTH を低下させることが困難なことが多いので、PTx を選択すべきである。PEIT 後の PTx では、周囲との癒着があり、反回神経の同定が困難で損傷の危険が高くなることに留意すべきである。副甲状腺 PEIT 後には、強力な内科的治療(静注用活性型ビタミン D 製剤など)が必要である。インターベンション後の PTH の目標値は、当ガイドラインに準ずる。活性型ビタミン D 製剤の副甲状腺直接注入療法は保険外診療であり、また長期的効果についてはエビデンスがなく、現時点では PEIT のみに限定すべきである。PTx, PEIT のいずれにせよ、これらの手技に精通した術者に委ねるべきである。PEIT の詳細については、副甲状腺インターベンション研究会のガイドラインを参照されたい^{23~32)}。

二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx の術式に関しては、亜全摘出術と全摘出後前腕筋肉内自家移植術がひろく用いられているが、両者の比較では、どちらが優れているかの報告はない。ただし、PTx 後長期間の観察では、再発率は 10 年で 20%前後であり、再発時の残存副甲状腺切除の容易さを考えると、少なくとも長期透析を要する症例では全摘出後前腕自家移植術が優れている。副甲状腺インターベンション研究会のアンケート調査でわが国の 90%の施設は全摘出後前腕筋肉内自家移植術を採用している。また、自家移植をしない副甲状腺全摘出術では、腎移植後の低 Ca 血症の管理が困難となる可能性があること、無形成骨は避けられないこと、また、長期的な報告は十分でないことより、推奨は避けたい^{33~40)}。

PTx の術前画像診断は、再手術の際には必須であることに異論はない。初回手術に関しては、持続性副甲状腺機能亢進症、再発を防ぐ目的で、最低限、頸部の超音波検査または CT または MRI と、scintigram (²⁰¹TiCl または^{99m}TcMIBI) が推奨される。^{99m}TcMIBI scintigram はわが国では現在副甲状腺画像診断としては保険収載されていないが、副甲状腺の描出率が優れていることが報告されている。特に異所性副甲状腺(縦隔内、胸腺内、甲状腺内、下降不全など)の確認には有効である^{41~49)}。

PTx 後には Ca 補充療法を要する。骨吸収が亢進しており術後血清 Ca 値が著しく低下すると予測される症例(いわゆる hungry bone が強い症例)では中心静脈ラインを挿入し、Ca の静注補充が必要となる。長期的には再発、副甲状腺機能低下症を防ぐために当ガイドラインに準じて血清 Ca, P の管理が必要である。Ca 補充療法の詳細は各施設の方法にしたがって施行する^{3,33,36,50)}。

文献

- 1) Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pinsoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : the dialysis outcomes and practice pattern study. *Kidney Int* 67 : 1179-1187, 2005
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
- 3) Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T : Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 9 : 44-47, 2005
- 4) Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, Sherrard DJ, Stehman-Breen C : Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 66 : 2010-2016, 2004
- 5) Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, Numano M, Tanaka Y, Inagaki H, Watanabe I, Hachisuka T, Takagi H : More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 38(Suppl) : S166-S171, 2001
- 6) Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, Goto N, Sato T, Katayama A, Haba T, Uchida K, Kobayashi K, Nakao A : Calciphylaxis : a rare complication of patients who required parathyroidectomy for advanced renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 29 : 632-635, 2005
- 7) Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HF, Tominaga Y, Inou T, Otsubo O : Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 42 : 729-738, 2003

- 8) Chou FF, Chen JB, Lee CH : Parathyroidectomy can improved bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism in dialysis patients : Recommendation for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35 : 1226-1237, 2000
- 9) Gallieni M, Corsi C, Brancaccio D : Hyperparathyroidism and anemia in renal failure. *Am J Nephrology* 20 : 89-96, 2000
- 10) Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Katayama A, Haba T, Uchida K : Cardiovascular complications caused advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients ; specific focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 9 : 138-141, 2005
- 11) Yasunaga C, Nakamoto M, Matsuo K, Nishihara G, Yoshida T, Goya T : Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 178 : 332-336, 1999
- 12) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H : Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars Surg Oncol* 13 : 78-86, 1997
- 13) Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, Nagasaka T, Haba T, Uchida K, Tanaka Y, Takagi H : Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 20 : 744-752, 1996
- 14) Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, Haba T, Otsuka S, Ichimori T, Yamada K, Numano M, Tanaka Y, Takagi H : Expression of PRAD1/cyclinD1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 55 : 1375-1383, 1999
- 15) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y : Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92 : 1436-1443, 1993
- 16) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovanini M, Goureau Y, Sarfati E, Druke TB : Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51 : 328-336, 1997
- 17) Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, Tahara H, Kukita K, Kurihara S, Onoda N, Tsuruta Y, Tsutsui S, Ohata K, Kuwahara M, Tanaka M, Nishizawa Y : Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 10 : 198-204, 2006
- 18) 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 long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 68 : 221-228, 1994
- 19) Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, Yamamoto H, Sano K, Saito I, Nakano H, Kasai K, Kubo H, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T : Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 35 : 465-468, 2000
- 20) Okuno S, Ishimure E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Imanishi Y, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y : Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 2613-2621, 2003
- 21) Onoda N, Kurihara S, Sakurai Y, Owada K, Osano E, Adachi H, Suga M, Yoneshima H : Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl) : iii34-iii37, 2003
- 22) Tominaga Y, Numano M, Uchida K, Katayama A, Haba T, Asano H, Sato K, Tanaka Y, Takagi H : Parathyroidectomy for patients with renal hyperparathyroidism refractory to calcitriol pulse therapy. *J Bone Miner Met* 12(Suppl 1) : S99-S104, 1994
- 23) Solbiati L, Giangrand A, Pra LD, Belloti E, Cantu P, Ravett C : Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance : Treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 155 : 607-610, 1985
- 24) Giangrande A, Castioglioni A, Sorbiati L, Allaria P : Ultrasound guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 412-421, 1992
- 25) Cinton C, Karstrup S, Ladefoged S, Joffe P : Tertiary hyperparathyroidism treated by ultrasonically guided percutaneous fine-needle ethanol injection. *Nephron* 68 : 217-220, 1994
- 26) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, Kurokawa K : Reduction of functioning parathyroid mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 46 : 1110-1117, 1994
- 27) Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, Akizawa T, Kurokawa K : Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of the parathyroid in chronic dialysis patients : the Japanese strategy. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2574-2577, 1999
- 28) Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, Hida M, Suzuki H, Sakai H, Kurokawa K, Saitho A, et al : Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow

- mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 : 1091-1099, 1999
- 29) Tanaka R, Kakuta T, Fujisaki T, Tanaka S, Sakai H, Kurokawa K, Saito A : Long-term (3 years) prognosis of parathyroid function in chronic dialysis patients after PEIT guided by colour Doppler ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3) : 51-61, 2003
 - 30) Nakamura M, Fuchinoue S, Teraoka S : Clinical experience with percutaneous ethanol injection therapy in hemodialysis patients with renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33 : 739-745, 2003
 - 31) Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Fukagawa M : Combination therapy of intravenous maxacalcitol and percutaneous ethanol injection therapy lowers serum parathyroid hormone level and calcium \times phosphorus product in secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 13 : 1-7, 2005
 - 32) Shiizaki K, Hatamura I, Negi S, Narukawa N, Mizobuchi M, Sakaguchi T, Ooshima A, Akizawa T : Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. *Kidney Int* 64 : 992-1003, 2003
 - 33) Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada N, Kawai M, Kano T, Morimoto T : Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg* 200 : 18-23, 1984
 - 34) Rothmund M, Wagner PK, Scharck C : Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism : A randomized trial. *World J Surg* 15 : 745, 1991
 - 35) Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K : Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism : Is there optimal operative management? *Surgery* 139 : 174-180, 2006
 - 36) Tominaga Y : Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Med Sci* 317 : 390-397, 1999
 - 37) Tominaga Y, Katayama A, Sato T, Matsuoka S, Goto N, Haba T, Hibi Y, Numano M, Ichimori T, Uchida K : Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 : iii65-70, 2003
 - 38) Hibi Y, Tominaga Y, Sato T, Katayama A, Haba T, Uchida K, Ichimori T, Numano M, Tanaka Y, Takagi H, Imai T, Funahashi H, Nakao A : Reoperation for renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 26 : 1301-1307, 2002
 - 39) Cattani P, Halimi B, Aidan K, Billotey C, Tamas C, Druke TB, Sarfati E : Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism : Are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery* 127 : 562-565, 2000
 - 40) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Numano M, Uchida K, Falkmer U, Grimerius L, Johansson H, Takagi H : Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg* 16 : 595-603, 1992
 - 41) Hibi Y, Tominaga Y, Uchida K, Takagi H, Imai T, Funahashi H, Nakao A : Preoperative imaging diagnosis for persistent renal hyperparathyroidism. *Asian J Surg* 24 : 153-159, 2001
 - 42) Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R : Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95 : 14-21, 1984
 - 43) Phitayakorn R, McHenry CR : Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 191 : 418-423, 2006
 - 44) Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, Goto N, Sato T, Katayama A, Uchida K, Nakao A : Surgical significance of undescended parathyroid gland in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 139 : 815-820, 2006
 - 45) Numano M, Tominaga Y, Uchida K, Orihara A, Tanaka Y, Takagi H : Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 22 : 1098-1103, 1998
 - 46) Gotway MB, Leung JW, Gooding GA, Litt HI, Reddy GP, Morita ET, Webb WR, Clark OH, Higgins CB : Hyperfunctioning parathyroid tissue : spectrum of appearances on noninvasive imaging. *AJR* 179 : 495-502, 2002
 - 47) De Feo ML, Colagrande S, Biagin C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, Borrelli D, Cicchi P, Tonelli F, Amorosi A, Serio M, Brandi ML : Parathyroid glands : combination of $^{99m}\text{TcMIBI}$ scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 214 : 393-402, 2000
 - 48) Fukunaga M, Morita R, Yonekura Y, Dokoh S, Yamamoto I, Fujita T, Torizuka K, Kawamura J : Accumulation of ^{201}Tl -chloride in a parathyroid adenoma. *Clin Nucle Med* 4 : 229-230, 1979
 - 49) Schurrer ME, Seabold JE, Gurll NJ, Simonson TM : Sestamibi SPECT scintigraphy for detection of postoperative hyperfunctional parathyroid glands. *AJR* 166 : 1471-1474, 1996
 - 50) Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Tominaga Y, Takagi H : Parathyroid function and bone metabolic markers in primary and secondary hyperparathyroidism. *Seminars Surg Oncol* 13 : 125-133, 1997

おわりに

学術委員会の下部組織として新たに設けられたガイドライン作成小委員会の中にワーキンググループが組織され、あしかけ2年間で、わが国初の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインが発表できた。ワーキンググループ委員の先生方とともに、統計調査委員会の先生方には大変な負担を強いた。先生方の真摯な貢献に心より感謝したい。

本ガイドラインの特徴は、ミネラル代謝や骨症の是正を超えて、最重要目的として生命予後の改善を掲げたことである。この考えは、最近提示された「慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-Mineral and Bone Disorder : [CKD-MBD])」を先取りしたものである。治療の出発点と流れはルーチン検査の結果に立脚し、その評価は、P, Ca, PTHの順に優先させた。まずは、PとCaを適正に管理すべきである。PTHの治療目標値を欧米のガイドラインよりも低く設定したことも特徴だが、エビデンスとなる日本の十分な研究報告はなく、統計調査委員会との合同委員会を組織して新たな解析を依頼し、その結果を踏まえて設定した。

国際的な比較研究である Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) は、わが国の透析医療の成績が最も優れていることを明らかにしている。移植が極端に少なく、長期透析例が多い、使用薬剤に多くの制約があるなど、特殊な状況下で、わが国の透析医療は世界をリードしている。何が寄与しているのか、エビデンスレベルの高い研究は少なく、それは副甲状腺機能亢進症の分野にもあてはまる。今回の治療ガイドラインは、今後の前向き研究のプロトコールでもある。臨床に適用して、実現可能性を含めて検証し、その結果を世界に報告していただきたい。次回の改訂作業は是非ともわが国のエビデンスをもとに進めたい。

稿を終えるにあたり、精力的に委員会活動をリードされた弓田滋先生の御冥福を心からお祈り申し上げます。

ガイドライン作成小委員会
委員長 平方 秀樹