

副甲状腺機能亢進症診療ガイドライン 2025

一般社団法人 日本内分泌外科学会

副甲状腺機能亢進症診療ガイドライン作成委員会

目次

第 1 章 原発性副甲状腺機能亢進症の疫学・存在診断	20
CQ1 PHPT の診断に必要な血液検査項目は何か？ 鑑別が必要な疾患は何か？	25
CQ2 手術により生命予後は改善するか？	30
CQ3 手術により骨病変は改善するか？骨折リスクは低下するか？	35
CQ4 正 Ca 血症性 PHPT はどのように診断するか？	45
第 2 章 原発性副甲状腺機能亢進症の局在診断	50
CQ1 原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）の局在診断にどのような検査を行うべきか？	53
CQ2 PHPT の診断において術前の副甲状腺穿刺吸引細胞診は行うべきか？	59
CQ3 異所性副甲状腺腫の好発部位は？	62
CQ4 局在診断が困難となる要因局在診断が困難となる要因は？	66
コラム：副甲状腺ホルモン選択的静脈サンプリング	72
CQ5 画像診断陰性症例に手術適応はあるか？	73
参考． 副甲状腺造影 CT Protocol について	77

第3章 原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の判断	82
CQ1 PHPT への手術により患者の QOL は改善するのか?	92
CQ2 手術により腎結石発症リスクは低下するか?	98
CQ3 無症候性 PHPT 症例に手術適応はないのか?	101
CQ3-1 中等度以上の高 Ca 血症を伴う無症候性 PHPT 症例への手術適応	101
CQ3-2 軽度高 Ca 血症を伴う症例への手術適応	101
CQ3-2-1 高 Ca 尿症を伴う症例への手術適応	101
CQ3-2-2 年齢による手術適応	101
CQ3-2-3 腎機能低下症例への手術適応	102
CQ3-2-4 骨塩量減少症例への手術適応	102
CQ3-2-5 画像診断で尿路結石や腎結石が偶然見つかった症例への手術適応	102
CQ3-2-6 神経・精神症状を有する症例への手術適応	102
CQ3-2-7 消化器症状を有する症例への手術適応	103
CQ3-2-8 心血管病変を有する症例への手術適応	103

CQ4	正 Ca 血症性 PHPT 症例に手術は推奨されるか？	113
CQ4-1	軽度高 Ca 血症性 PHPT 症例での手術を提案・推奨される条件を満たす (BMD 減少、若年齢、腎機能低下、偶然発見された尿路結石、神経・精神症状、 心血管病変) 正 Ca 血症性 PHPT (NcPHPT) への手術適応	113
CQ4-2	画像診断陰性の NcPHPT 症例への手術適応.....	113
第 4 章	原発性副甲状腺機能亢進症の術前管理.....	118
CQ1.	PHPT の術前にビタミン D の測定,ビタミン D 製剤の投与は必要か？	124
CQ2.	PHPT の術前に Ca 摂取制限の指導は必要か？	129
CQ3.	PHPT の術前にビスホスホネート等の骨修飾薬の投与は推奨されるか？ ...	131
CQ4.	PHPT の術前にカルシミメティクスは推奨されるか？	134
CQ5.	副甲状腺クリーゼに対する治療はなにか？	138
コラム：	妊娠期原発性副甲状腺機能亢進症の管理と治療	142
第 5 章	原発性副甲状腺非手術症例への対応.....	146
CQ 1.	PHPT 非手術症例にカルシミメティクスは推奨されるか？	152
CQ2.	骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にビスホスホネート、デノスマブ	

は推奨されるか？	156
コラム: 骨密度上昇は骨折リスク低下のサロゲートマーカーになりうるか？	160
CQ3-1 無症候性 PHPT 非手術症例に天然型ビタミン D は推奨されるか？	163
CQ3-2 無症候性 PHPT 非手術症例に活性型ビタミン D は推奨されるか？	164
CQ4. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例に SERM は推奨されるか？	169
CQ5. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にビタミン K は推奨されるか？	171
CQ6. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症にサイアザイドは推奨されるか？	172
CQ7. 無症候性 PHPT 非手術症例に推奨されるフォロー期間と評価項目はなにか？	174
第 6 章 原発性副甲状腺機能亢進症に対する術式	177
CQ1-① 局在診断で、単腺腫大(副甲状腺腺種)を疑う初回手術での PHPT に対する IOPTH 測定	181
CQ1-② 局在診断不確実症例に対する手術での IOPTH 測定	182

CQ2-① 局在診断で単腺腫大を疑う PHPT に対する minimally invasive surgery ・ 片側検索手術	186
CQ2-② 局在診断で単腺腫大を疑う PHPT に対する両側検索手術.....	186
CQ3 多腺腫大を疑う PHPT に対し、どのような術式が推奨されるか？	188
CQ4 PHPT の持続・再発症例に再手術は推奨されるか？	195
コラム：「腺腫と過形成を病理学的にどう鑑別するか？」	202
コラム：副甲状腺摘出術における術中診断ツール	205
第 7 章 原発性副甲状腺機能亢進症術後の経過観察.....	211
CQ1 原発性副甲状腺機能亢進症手術後に推奨されるフォロー期間、評価項目はな にか？	212
CQ2 PHPT 術後に骨粗鬆症に対する介入は必要か？	216
CQ3 術後に PTH が（一過性に）再上昇する症例にビタミン D の投与は有効か？	220
第 8 章 家族性副甲状腺機能亢進症	225
CQ1 家族性副甲状腺機能亢進症（FHPT）が疑われる場合にどのような遺伝 学的	

検査が推奨されるか？	233
CQ2 家族性副甲状腺機能亢進症（FHPT）の病的バリエント保有者をどのようにフ ォローしていくか？	239
第9章 副甲状腺癌	247
CQ1 副甲状腺癌を強く疑う理学的所見、症状、画像所見、血液検査所見は何か？	255
CQ2 副甲状腺癌に対してどのような治療が推奨されるか？	262
CQ3 副甲状腺癌の予後因子は何か？	268
CQ4 術後の補助療法として有用な治療法は何か（あるか）？	277
CQ5 副甲状腺癌に対してどのような術式が推奨されるか？	279
第10章 腎性副甲状腺機能亢進症の手術適応とその治療効果.....	283
CQ1 RHPT の手術を推奨する PTH 値はいくつか？	288
CQ2 RHPT の手術適応を考慮する血清 Ca、P 値はいくつか？	290
CQ3 RHPT の手術適応を考慮する理学的所見・臨床症状はなにか？	291
CQ4 腫大腺のサイズは手術適応として考慮すべきか？	293

CQ5 SHPT 患者の QOL や生命予後改善に (カルシミメテイクスに比べ) PTx は有効か?	294
CQ6 RHPT の持続・再発症例に再手術は推奨されるか?	296
第 11 章 腎性副甲状腺機能亢進症の外科的治療.....	298
CQ1 RHPT に手術以外のインターベンションは推奨されるか?	300
CQ2 RHPT・腎移植後遷延性 HPT (perHPT) に対してどのような術式が推奨されるか?	303
CQ3 保存期慢性腎臓病の RHPT に手術は推奨されるか?	308
コラム: SHPT の手術に術中迅速 PTH 測定・迅速病理組織診は必要か?	310
第 12 章 腎移植前後の副甲状腺機能亢進症の手術適応	312
CQ1 RHPT を合併した腎移植予定患者に PTx を考慮する血液データ、臨床所見、タイミングは?	319
CQ2 腎移植後 perHPT 患者に PTx を考慮する血液データ、臨床所見、タイミングは?	322
Futered Research Questions	327

はじめに

副甲状腺機能亢進症（HPT）には、副甲状腺細胞外に先行する要因がなく発症する原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）と Ca、リン、ビタミンDの代謝や血中濃度の異常、薬物等の外的要因により発症する二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）がある。後者では末期慢性腎臓病が原因によるものが大部分を占める（腎性副甲状腺機能亢進症：RHPT）。さらには末期慢性腎臓病への根治治療である腎移植後であっても腎性副甲状腺機能亢進症がキャリーオーバーする腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症(per HPT)も知られている。海外では HPT に対し診療ガイドラインはいくつか存在するが、我が国では PHPT から RHPT, 腎移植後 perHPT までを網羅し、かつ外科的治療に当たる医師が活用できる診療ガイドラインがこれまで存在していなかった。そのため、「内分泌外科医の間でも技量や経験の差により治療方針にばらつきがある」、「内分泌内科医と内分泌外科医の間で治療方針の齟齬が発生する」、「非専門医において、副甲状腺機能亢進症への診療指針が明確でないことで、症例発見以降のプロセスを患者に説明しにくい」などといった問題が生じている。これらの問題を解決すべく日本内分泌外科学会により設立された副甲状腺機能亢進症診療ガイドライン作成委員会は、これまで本ガイドラインの作成作業を周到に進めてきた。このたび「副甲状腺機能亢進症診療ガイドライン」初版

が完成するに至り、これを公開するものとする。

目的

このガイドラインの目的および対象、想定する使用者

副甲状腺機能亢進症の診療に携わる医療者を主な使用者と想定し、外科的治療に関する標準的診療指針を明確にすることで、副甲状腺機能亢進症を罹患した患者が、適切な外科治療を受け、より良い健康状態が得られることを目的とした。副甲状腺機能亢進症のうち、腎機能低下以外の二次性副甲状腺機能亢進症は対象外とした。

ガイドライン作成主体

日本内分泌外科学会が統括して作成した。

日本内分泌外科学会副甲状腺機能亢進症診療ガイドライン作成委員会が担当した。

ガイドライン作成委員会メンバーは以下の通りである。

委員長	日比 八束	藤田医科大学医学部 内分泌外科
副委員長	堀内 喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科

ガイドライン作成委員	井上 大輔	帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座
	岩館 学	南相馬市立総合病院 外科
	内野 眞也	野口病院 外科
	宇留野 隆	お茶の水甲状腺クリニック
	尾身 葉子	東京女子医科大学 内分泌外科
	佐藤 伸也	やました甲状腺病院 外科
	竹内 靖博	虎の門病院 内分泌代謝科
	中村 道郎	東海大学医学部 移植外科
	平光 高久	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植・内分泌外科
	榎田 紀子	東京大学大学院医学系研究科 内分泌病態学講座
	宮 章博	隈病院 外科
システマティックレビュー委員		
	石垣 貴之	東京慈恵医科大学附属病院 乳腺・甲状腺・内分泌外科
	井上 玲子	帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座
	岡田 学	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植・内分泌外科
	佐藤 潤一郎	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
	佐藤 哲彦	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 糖尿病・内分泌内科
	進藤 久和	やました甲状腺病院 外科
	竹下 章	虎の門病院 内分泌代謝科
	菅沼 伸康	横浜市立大学附属病院 乳腺・甲状腺外科
	五嶋 由紀子	虎の門病院 内分泌代謝科
	辰島 啓太	虎の門病院 内分泌代謝科
	富家 由美	藤田医科大学医学部 内分泌外科
	間中 勝則	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
	三谷 康二	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
	吉矢 邦彦	原泌尿器科病院 腎臓内科
協力委員		
	亀山 香	昭和大学横浜市北部病院 臨床病理診断科
	越間 佑介	藤田医科大学医学部 内分泌外科

作成方法

ガイドラインの作成作業の具体的な手順は公益財団法人日本医療機能評価機構が発行する「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」が提案する作成方法を参考にした。原発性ならびに続発性副甲状腺機能亢進症における重要な臨床的課題を、クリニカルクエスチョン (CQ) として設定した。CQのうち、治療介入を伴うものは必要に応じ具体的な介入の選択肢を複数提示した。また、今後のエビデンスの蓄積により、将来的に指針提示が望まれる臨床的課題を Future Research Questions として提案した。

1) エビデンスの検索および抽出

文献検索を特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼し 1980 年 1 月 1 日から 2019 年 5 月までの文献を検索した。検索データベースは PubMed, 医中誌 WEB および The Cochrane Library である。検索式と検索結果はガイドライン冊子体には掲載せず、Web 版での公開とする。抽出の採択基準は研究内容が当該 CQ の PICO (population, intervention, comparison, outcome) に適合していることとした。これら以外にもまたアブストラクトの内容からハンドサーチでも抽出された。さらに 2019 年 6 月以降に公開された文献についても、作成工程の間に必要とされれば適宜検索・抽出を追加した。ただし、ガイドラインが提示する CQ は、個々の臨床疫学研究で解決する research question と異なり、PICO の設定は精緻でない。この傾向は GRADE の

提案によってより顕著である。したがって、本ガイドラインでも CQ ごとにみた文献
選択の判断は再現性を欠く可能性がある。

2) エビデンスの評価

エビデンスの吟味

臨床疫学の知識に照らし合わせてエビデンスの内的・外的妥当性を吟味した。GRADE
の提案する“body of evidence”の概念は採用しなかったが、抽出された文献全文を吟味
し、文献情報、研究の対象、方法、および妥当性、結果、文献に対する評価者のコメント
を Critical Appraisal Sheet の形式でサマライズした表を作成し、それらをもとにエビデ
ンスの質を「高」・「中」・「低」で記載した。

3) 推奨のタイプの決定

治療介入の推奨の強さの決定を GRADE システムに基づく Evidence to Decision
Table に各ガイドライン作成委員が記入し、Delphi 法にて投票し推奨の合意を行った。
さらに投票結果を公開し、オンライン上で意見交換し、最終的な推奨レベルを決定した。

推奨					
効果のバランス	望ましくない効果が望ましい効果を明らかに上回る <input type="checkbox"/>	望ましくない効果が望ましい効果をおそらく上回る <input type="checkbox"/>	望ましい効果と望ましくない効果のバランスが拮抗しているか不確かである <input type="checkbox"/>	望ましい効果が望ましくない効果をおそらく上回る <input type="checkbox"/>	望ましい効果が望ましくない効果明らかに上回る <input type="checkbox"/>
推奨のタイプ 4つのカテゴリから1つを選択する	この選択肢は推奨されない（強い推奨） <input type="checkbox"/>	この選択肢を使用しないことを提案する（弱い推奨） <input type="checkbox"/>	この選択肢を使用することを提案する（弱い推奨） <input type="checkbox"/>	この選択肢を推奨する（強い推奨） <input type="checkbox"/>	
投票 (投票/参加者人数)					
最終的な推奨	全パネルメンバーからの意見をまとめ最終的に推奨の強さをひとつに決定する				

4) ガイドラインの評価

パブリックコメント・外部評価委員により指摘を受けた部分については、ガイドライン作成委員会で検討し、必要に応じて修正・追記を行う。

5) 作成の独立性

ガイドライン作成に要する費用（文献検索費、アプリケーションの使用費）については日本内分泌外科学会が負担した。ただし、本ガイドライン作成委員会は同学会から介入を受けることなく、独立した組織としてガイドライン作成を遂行した。

6) 利益相反

ガイドライン作成委員は2024年12月までのCOIの報告を行った。内容は学会ホームページに公開する。

ガイドラインの普及

本ガイドラインは日本内分泌外科学会雑誌にて公開するとともに日本内分泌外科学会のホームページに公開する。

ガイドラインの改訂の予定

本ガイドライン作成委員会は今後も当該領域のあらたなエビデンスの報告を注視していき、5年後をめどに改訂を行う。

利用にあたっての注意点

ガイドラインは、現時点で利用可能なエビデンスに基づいて作成された診療の指針であるが、実際の診療でその指針に従うことを強制するものではない。特に本ガイドラインが示す推奨のタイプに反すると考えられる医療行為についても、これらを実臨床で行うことを完全に否定するものではない。したがって、本ガイドラインを参考にしながらも、個々の患者への最終的な診療方針の決定については、その患者の状況や希望等を十分考慮してなされることが適切である。また本ガイドライン以降に出現した新たなエビデンスについては、それを診療に反映させるかどうかの判断は現場の治療担当者に委ねられる。本ガイドラインの記述内容に関しては、作成委員会が責任を

負うが、実際の治療結果についての責任は治療担当者が負うべきである。なお、本ガイドラインは医療訴訟において利用されることを想定していない。本ガイドラインの著作権は一般社団法人日本内分泌外科学会に帰属する。

本ガイドラインで使用する用語について

- 本ガイドライン委員会では以下のように高 Ca 血症を分類して定義し、ガイドライン内で使用した。
 - 軽度高 Ca 血症：正常上限値を超え、正常値+1mg/dL 未満
 - 中等度高 Ca 血症：正常上限値+1mg/dL 以上、14mg/dL 未満
 - 高度高 Ca 血症：14mg/dL 以上

- これまで透析患者や腎移植患者に発症する続発的な副甲状腺機能亢進症に対して使用される疾患名は様々なものがあり、同一疾患名であっても別の病態を示していることがある。そのため、「副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会」での調査をもとに、本ガイドラインではこれらの疾患名を以下のように記した。
 - ・ 末期慢性腎臓病が原因で発症する続発的な副甲状腺機能亢進症への疾患名は二次性副甲状腺機能亢進症、続発性副甲状腺機能亢進症などが用いられることも多いが、副甲状腺機能亢進症の病因を明確化するために「腎性副甲状腺機能亢進症」と

した。さらに腎移植後も腎性副甲状腺機能亢進症がキャリアオーバーしている病態は三次性副甲状腺機能亢進症と呼ばれることもあるが、疾患名として「腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症」を採用した。

● 略語

aPHPT : asymptomatic primary hyperparathyroidism 無症候性原発性副甲状腺機能亢進症

BE : bilateral neck exploration 両側頸部検索

BMD : Bone Mineral Density 骨密度

BMI : Body Mass Index

BP : bisphosphonate ビスホスホネート

Ca : calcium カルシウム

CCr : creatinine clearance クレアチニンクリアランス

CI : confidence interval 信頼区間

CKD : chronic kidney disease 慢性腎臓病

Cr : creatinine クレアチニン

DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry 二重エネルギーX線吸収測定法

eGFR : estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過量

FE : focused exploration

FECa : fractional excretion of calcium カルシウム排泄分画

FHH : familial hypocalciuric hypercalcemia 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症

FNA : fine needle aspiration

HcPHPT : hypercalcemic primary hyperparathyroidism 高カルシウム血症性原発性副甲状腺機能亢進症

HPT : hyperparathyroidism 副甲状腺機能亢進症

HPT-JT : hyperparathyroidism-jaw tumor 副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍

HR : hazard ratio ハザード比

IOPHT : intraoperative parathyroid hormone 術中副甲状腺ホルモン

MEN : multiple endocrine neoplasia 多発性内分泌腫瘍症

MIBI : methoxy isobutyl isonitrile

MIP : minimally invasive parathyroidectomy 低侵襲副甲状腺切除術

MRI : Magnetic Resonance Imaging 磁気共鳴画像

NcPHPT : normocalcemic primary hyperparathyroidism 正カルシウム血症性原発性副
甲状腺機能亢進症

NIH ; National Institutes of Health アメリカ国立衛生研究所

P : phosphorus リン

PEIT : percutaneous ethanol injection therapy 経皮的エタノール注入療法

perHPT : persistent hyperparathyroidism 持続性副甲状腺機能亢進症

PePTH : persistently elevated PTH

PET : Positron Emission Tomography 陽電子放出断層撮影

PHPT : primary hyperparathyroidism 原発性副甲状腺機能亢進症

PTH : parathyroid hormone 副甲状腺ホルモン

PTx : parathyroidectomy 副甲状腺摘出術

RCT : randomized controlled trial ランダム化比較試験

RHPT : renal hyperparathyroidism 腎性副甲状腺機能亢進症

SD : standard deviation 標準偏差

SEM : standard error of the mean 標準誤差

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography 単一光子放射断層撮影

TBS : trabecular bone score 海綿骨構造指標

US : ultrasonography 超音波検査

1,25(OH)₂D₃ : 1,25 ジヒドロキシビタミン D

25(OH)D : 25 ヒドロキシビタミン D

第 1 章 疫学・存在診断

1. 疫学

わが国における原発性副甲状腺機能亢進症（primary hyperparathyroidism：PHPT）の疫学に関する調査研究は不十分である。2013 年に報告された米国での調査では、有病率は 0.86%とされている（1）。南カリフォルニアでの保険会社のデータに基づく調査では、発症率は 1995 年から 2010 年の間に 3 倍に上昇しており、最近では女性では 10 万人・年あたり 233 例、男性では 85 例と報告されている（2）。発症率には人種差が認められ、黒人で最も高く、次いで白人となり、アジア人は白人の 70%程度と報告されている（2）。同時期に、米国における副甲状腺癌の発症率も 60%程度の上昇を認めたと報告されている（3）。

男女比は 1:3 で、閉経後女性に好発する。良性腺腫が 80%以上を占め、多腺性の過形成が約 10%、癌は 1%程度とされている（4）。良性腫瘍が複数腺に生じることもある。これらの相対頻度に関するわが国の最近の状況については大規模な調査が不十分であり、明らかではない。小児期発症は稀であり、その多くは多発性内分泌腫瘍症（MEN）1 型などの遺伝性疾患である。

現在、新規に診断される PHPT 症例の多くは無症候性であり、骨粗鬆症の原因疾患のスクリーニングや別の目的で行われた生化学検査で指摘された高 Ca 血症を契機に診

断される。無症候性であっても画像検査で腎結石を認める頻度は対照群に比して高いことが報告されている (5)。

2. 発症リスク因子

PHPT の発症リスク因子としては、小児期の頸部放射線外照射、炭酸リチウムあるいはサイアザイド利尿薬による治療が知られている (4)。Ca 摂取量の不足により発症リスクが高まるとする報告がある (6)。また、長期のループ利尿薬投与が発症リスクを高めるとする報告がある (7)。MEN1 型に代表される様々な遺伝子異常により、本症の発症リスクが高まることが知られている。

3. 生命予後

Mayo Clinic から 1998 年に報告された観察研究では、PHPT と診断されてからの生命予後は、全体的には期待値と比べて不良ではないものの、血清 Ca 値が高くなるほど悪化するとされている (8)。未手術の PHPT 患者群では対照群に比べて長期の生命予後は不良であることを示唆する報告がある (9)。副甲状腺手術 (PTx) により非手術群と比べて生命予後が改善する可能性についても報告されている (9)。一方で、比較的最近の観察研究では、手術による生命予後の改善は明らかではないとするものもある (10)。PTx による生命予後の改善に関する前向きは無作為化介入試験の成績は報告されていない。

冠動脈疾患が、手術せずに経過観察した PHPT 患者の生命予後の悪化因子となることが報告されている (10)。別の研究では、高血圧合併例では非合併例に比べて死亡率が 50%上昇することや、本症に対する手術治療による長期予後の改善効果は、高血圧症例で顕著であることが報告されている (11)。手術の有無によらず、糖尿病合併は生命予後不良の因子であるとされている (10)。

4. QOL

PHPT は生命予後については良好な疾患であり、長期的な視野に立つと患者の QOL に対する各治療の影響が問題となってくる。無症候性 PHPT と診断されたデンマーク、スウェーデン、ノルウエーの 191 人を対象とし、外科的治療と内科的治療に無作為に割り付け、2 年間経過をみた臨床研究においては、診断時に SF-36 で評価した QOL は健康者よりも不良であることが報告されている (12)。

一方で、無症候性 PHPT に対する外科治療が QOL に与える影響を検討したところ、術前に比して改善を認める項目があるものの、内科的治療で経過観察した場合との有意な相違は認められなかったとされている (12)。わが国で広く参照されている PHPT に関する国際ワークショップのガイドラインでは、QOL と密接に関連する自覚症状の改善を目的として手術適応を判断することは推奨されていない (13)。

5. 腎機能低下時の診断

本症は腎機能悪化の原因となり得るが、腎機能低下症例では本症の診断が困難となる場合があり注意が必要である。

1) 中等度の腎機能低下時 (CKD ステージ 3b 程度)

PTH 依存性高 Ca 血症において鑑別診断の対象となる家族性もしくは後天性低 Ca 尿性高 Ca 血症は、生化学的な指標としては FECa (fractional excretion of Ca) もしくは Ca/creatinine clearance ratio (CCCR) 低値により PHPT と鑑別される (14)。クレアチニンクリアランスあるいは eGFR が中等度以上に低下すると尿中 Ca 排泄の指標となる FECa が過小評価される場合がある。そのため、中等度の腎機能低下症例では、FECa 低値に基づく病態診断には注意が必要となる。

2) 高度の腎機能低下時 (CKD ステージ 4 または 5)

CKD ステージ 3b になると血中 PTH 濃度が基準値上限を超えることがあり、CKD ステージ 4 または 5 では腎性副甲状腺機能亢進症の病態を示す (15)。一方で、血清 Ca 値は CKD ステージの進行に伴って低下傾向を示す。そのため、CKD ステージ 4 または 5 で副甲状腺機能亢進症を背景とする患者において、PHPT の合併を疑う場合には、生化学検査および副甲状腺画像検査を慎重に評価する必要がある。

【文献】

1. Press DM, Siperstein AE, Berber E, al.: The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery* 154: 1232-8, 2013
2. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, al.: Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1122-9, 2013
3. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, al.: Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 109: 1736-41, 2007
4. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, al.: Hyperparathyroidism. *Lancet* 391: 168-178, 2018
5. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2377-85, 2011
6. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ* 345: e6390, 2012
7. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, al.: Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 2396-404, 2015
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, al.: Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 104: 115-22, 1998
9. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 327: 530-4, 2003
10. Clifton-Bligh PB, Nery ML, Supramaniam R, al.: Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone* 74: 121-4, 2015
11. Hedbäck GM, Odén AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 251: 476-83, 2002
12. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, al.: Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1687-92, 2007
13. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, al.: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3561-9, 2014
14. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, al.: Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 713-20, 2008

15. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, al.: Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. Clin Endocrinol (Oxf) 69: 713-20, 2008
16. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. J Am Soc Nephrol 21: 1427-35, 2010

CQ1 PHPT の診断に必要な血液検査項目は何か？ 鑑別が必要な疾患は何か？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 診断の感度・特異度

ステートメント

- アルブミン補正 Ca、イオン化 Ca、インタクト PTH（あるいは whole PTH）、Cr、eGFR、25 ヒドロキシビタミン D (25(OH)D) *

* 副甲状腺機能亢進症には保険適用外

- 低カルシウム尿性高カルシウム血症 (HH, hypocalciuric hypercalcemia)

解説

- PHPT の確定診断は、手術による生化学的改善と病理診断によるため、診断の感度・特異度の検討対象が手術症例に限定されるという限界がある。

- 低カルシウム尿性高カルシウム血症（HH）の確定診断は、家族性あるいは先天性の症例における Ca 感知受容体遺伝子の不活性型変異の同定に基づく FHH (familial hypocalciuric hypocalcemia) type 1 や *GNA11* 変異による type 2 あるいは *APS21* 変異による type 3 の診断に限定されるため、後天性を含むそれ以外の症例では確定診断による鑑別は困難である。
- 手術で診断が確定した症例を対象とすると、血清 Ca 値あるいはイオン化 Ca 値が施設基準値を超える場合の感度は 96-98%。高 Ca 血症であっても PHPT ではない患者の多くは HH と推測されるが、同一母集団での検討で HH と確定診断された症例や副甲状腺手術を施行するも治癒しなかった症例を一定数含む臨床研究が存在しないため、特異度は不明である。
- 手術で診断が確定した症例を対象とすると、血清インタクト PTH 値が基準値を超える場合の感度は 95.2%。血清インタクト PTH 値はビタミン D 欠乏によっても基準値を超えることがあるため、ビタミン D 欠乏が一般的に認められる現状では、PTH 単独の測定で PHPT 診断に関わる特異度を求めることは困難である。PHPT が疑われる境界領域の症例においては、ビタミン D 欠乏を解消した上で血中 PTH を再評価することが望ましい。
- 不要な手術を避けるという視点から、PHPT と鑑別が必要な疾患は HH である。

HH を PHPT から鑑別するには、24 時間の Ca クリアランス/Cr クリアランス比 (24h-CCCR) <0.01 が推奨されているが、その妥当性についての検証は十分とはいえない。

- FHH type 1 の有病率は男性 PHPT 患者の有病率とほぼ同じとの報告がある。無症候性 PHPT や正 Ca 血症性 PHPT が PHPT 患者の大半を占める現状を鑑みると、PHPT と HH の鑑別は今後の重要な臨床的課題である。

文献の要約

手術により確定診断された PHPT 症例では、術前の血清 Ca もしくはイオン化 Ca のいずれかが基準値を超えるのは 98%であった。血清 Ca あるいはイオン化 Ca 単独では、いずれも 96%であった (1)。また、病理学的に診断のついている PHPT 症例 143 例のうち、24%が診断時にイオン化 Ca 高値かつアルブミン補正血清 Ca 値基準値内であった (2)とする報告があり、PHPT の診断にはイオン化 Ca 測定が必要であるとする意見もある。なお、手術により確定診断された PHPT では、術前のインタクト PTH が基準値を超えるのは 95.2%であった (3)。

ビタミン D 充足状態 (血清(25(OH)D) 30 ng/mL 以上) における血清 whole PTH 値の 95%信頼区間は 9.4-28.9 pg/mL であった (4)。この上限値は、測定キット製造業者の設定する上限値 38.4 pg/mL より 22.4%低かったため、上限値として 38.4 pg/mL を

用いると、それを超える PHPT 症例は 66.6%のみであった。一方で、PTH 上限値を 28.9 pg/mL とすると、PHPT 症例の 90.1%がこの上限値以上の測定値であった (4)。従って、ビタミン D 充足状態の健常者を対象として PTH の基準値を設定することにより、PHPT の診断感度を改善することができる。この問題はインタクト PTH でも同様であり、今後の検討課題である。

PHPT と鑑別を要する主要な疾患である FHH type 1 を対象とする臨床研究では、24 時間 Ca クリアランス/Cr クリアランス比 (24h-CCCR) <0.02 で FHH と診断される感度 98%、特異度 65%、24h-CCCR <0.0115 で感度 80%、特異度 88%であった (5)。この論文では 24h-CCCR <0.02 でスクリーニングし、その後に Ca 感知受容体遺伝子検査で変異のあるものを FHH とすることを推奨している (但し、我が国では同遺伝子検査は保険収載されていない)。

高 Ca 血症を認める無症候性 PHPT と診断された症例において、一般的に HH を疑う基準とされる 24h-CCCR <0.01 を満たす例は、血清 25(OH)D 10 ng/ml 未満では 22.9%に、10 ng/ml 以上では 5.7%に認められた (6)。この成績は、PHPT と HH を適切に鑑別するためには、ビタミン D 充足度の評価が必要であり、ビタミン D を充足させることの重要性を示唆するものである。

FHH type 1 の米国における有病率は 10 万人当たり 74.1 との報告があり (7)、これは

男性 PHPT 患者の有病率とほぼ同じである。FHH type 1 は常染色体顕性遺伝であり、性差はないため、女性における有病率は PHPT の 1/3 程度と推測される。

【文献】

1. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A.: Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem* 4: 849-52, 2011
2. Ong GS, Walsh JP, Stuckey BG, et al.: The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3138-45, 2012
3. Wallace LB, Parikh RT, Ross LV, et al.: The phenotype of primary hyperparathyroidism with normal parathyroid hormone levels: how low can parathyroid hormone go? *Surgery* 150: 1102-12, 2011
4. Souberbielle JC, Massart C, Brailly-Tabard S, et al.: Serum PTH reference values established by an automated third-generation assay in vitamin D-replete subjects with normal renal function: consequences of diagnosing primary hyperparathyroidism and the classification of dialysis patients. *Eur J Endocrinol* 174: 315-23, 2016
5. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al.: Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 713-20, 2008
6. Jayasena CN, Mahmud M, Palazzo F, et al.: Utility of the urine calcium-to-creatinine ratio to diagnose primary hyperparathyroidism in asymptomatic hypercalcaemic patients with vitamin D deficiency. *Ann Clin Biochem* 48: 126-9, 2011
7. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, et al.: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 and Autosomal-Dominant Hypocalcemia Type 1: Prevalence in a Large Healthcare Population. *Am J Hum Genet* 4: 734-747, 2020

CQ2 手術により生命予後は改善するか？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 手術後の心血管イベント発生および生命予後

ステートメント

- PHPT 患者の生命予後は一般住民より不良である。(エビデンスレベル 中)
- 手術により生命予後が改善する可能性はあるが、併存症など患者背景の影響を考慮する必要がある。(エビデンスレベル 低)

解説

- 多くの観察研究で、PHPT 患者の生命予後が正常集団などの対照群に比べて不良であることが報告されている。
- 手術群と非手術群の生命予後を直接比較した観察研究はごく僅かである。手術群で非手術群に比べて生命予後が良好であったとする報告は複数認められるが、差を認めないとする報告も存在する。生命予後に影響する患者背景因子は多数存在していること、手術適応を検討する際にそれらの因子が考慮されるところなどから、手術そのものが生命予後を改善させる効果を評価することは困難である。
- PHPT 患者に対する手術の影響を明らかにする無作為化試験は少数例かつ短期

間のものしかなく、生命予後を評価できる臨床研究はない。

- 最新の第5回 PHPT に関する国際ワークショップのガイドラインでは、手術治療の生命予後に関しては言及されていない。従来の国際ワークショップでのコンセンサスと同様に、心血管イベント発症リスクの低減を手術の適応の要件とはしないことが記載されている。

文献の要約

スコットランドで National Health Service (NHS) に登録されている PHPT の病名が付いた入院患者 (1986 年から 2010 年) 2,589 例の標準化死亡率は一般住民に対して上昇を認めた (1.58, 95% CI, 1.48 - 1.67)。PHPT の死亡原因として、一般住民に比して有意に高率であったのは、心血管疾患、内分泌代謝疾患、腎不全、呼吸器疾患であった。全症例の 54.8% は副甲状腺手術 (PTx) を受け、その標準化死亡率は一般住民に対して 1.30 倍であった (95% CI, 1.18 - 1.43)。非手術例の標準化死亡率は一般住民の 1.88 倍 (95% CI, 1.73 - 2.03) であり、手術例に比べて有意に高値であった ($p < 0.001$)。しかしながら、チャールソン併存症指標で調整すると、非手術例の標準死亡率は 1.49 倍 (95% CI, 1.30 - 1.70) であった (1)。この成績から PHPT 患者において死亡率が上昇することが確認された。また、PTx により生命予後が改善される可能性が示唆されている。一方で、併存症の有無や数で調整すると、PTx による生命予後の改善効果は小さくなる。

すなわち、併存症が多く相対的に生命予後の不良な患者では PTx は選択されていない可能性があることが示唆される。

オーストラリアの Royal North Shore Hospital で 1961 年から 1994 年までに診療された PHPT 症例 561 例では、一般住民に対して相対死亡率の上昇を認めた（相対生存率 86.8%: 95% CI 84.9–86.2, $p < 0.001$ ）。血清 Ca 値 3.00 mmol/L (12.0 mg/dL) より高値群と低値群に分けても、両群間の死亡率に差は認めなかった。全体 561 例中 113 例は PTx を受けなかったが、手術の有無で生命予後に相違は認められなかった (2)。

PHPT 罹患により死亡率が上昇することが確認された。一方で、手術による生命予後の改善は認められなかった。この報告では手術群と非手術群で共通に生命予後悪化と相関する因子は糖尿病の合併であることが示された。

スウェーデン全国で 1958 年から 1997 年の間に手術を受けた 20 歳を超える PHPT 症例 10,995 例における術後の標準化死亡率は、一般住民に対して 1.2 (95%CI, 1.19–1.27) と上昇が認められた。対象を 1985 年から 1997 年に手術された 6,386 例に限定すると、一般住民と比較して上昇は認められなかった。しかしながら、脳卒中、糖尿病および泌尿生殖系疾患による死亡リスクの増大は、調査全期間を対象とした場合と同様に認められた (3)。また、1958 年から 1984 年では術後死亡率が高く、1985 年から 1997 年では術後死亡率の上昇が認められないという結果は、血清 Ca 値測定などで早期診断

が可能になったことによる早期手術が PHPT 罹患による死亡率の低下に寄与することを示唆している。

デンマーク全国で 1980 年から 1999 年の間に PHPT として入院歴のある患者 3,213 例（手術群 1,934 例、非手術群 1,279 例）を調査したところ、手術群では非手術群に比べて、死亡の相対リスクは 0.65 (95%CI 0.57 - 0.73)と低下が認められた。また、手術群では、急性心筋梗塞の相対リスクは 0.59 (95%CI 0.42 - 0.83)、脳卒中の相対リスクは 0.57 (95%CI 0.37 - 0.88)といずれも低下が認められた(4)。手術群と非手術群を比較した数少ない調査研究の成績である。

スウェーデン全国で 1964 年から 1999 年の間に多腺腫大を認める PHPT 患者の手術を受けた 3,485 例における術後の標準化死亡率は、単腺腫例と同様に一般住民と比較して高い (1.4; 95% CI, 1.37-1.52)。死亡率高値は術後 15 年以上まで持続する。超過死亡の原因は、心血管疾患、糖尿病、泌尿生殖系疾患および悪性腫瘍であった。1990 年から 1999 年の手術群では心血管疾患による超過死亡は認められなかった (5)。スウェーデン全国規模のコホート研究であり、先行研究である単腺腫の術後の結果と矛盾しないものである。また、本研究の中では最近 (1990 年から 1999 年) の症例において、全体の超過死亡は高い状況を認めるものの、心血管疾患による超過死亡は認められないという結果も、他の臨床研究の成績を支持するものである。

第 3 回無症候性 PHPT に関する国際ワークショップのガイドラインの報告では、1987 年から 1998 年までに報告された大規模な地域住民コホートに基づいた複数の観察研究からは、PHPT における生命予後不良が報告されている。これは、平均血清 Ca 値 10.4 mg/dl という軽度の PHPT を対象とした観察研究においても示されている。また、その死因は心血管疾患や悪性腫瘍によるものであることが報告されている。一方で、血清 Ca 値と死亡率の間には相関が認められるものの、保存療法（非手術療法）と生命予後の悪化の間には相関は認められていない (6)。最新の国際ワークショップによる PHPT ガイドライン (7) では、手術による生命予後の視点からの検討結果は言及されていない。

【文献】

1. Collier A, Ghosh S, Nowell S.: Increased mortality in patients with primary hyperparathyroidism: Does surgery make a difference? *Endocr Pract* 25: 335-339, 2019
2. Clifton-Bligh PB, Nery ML, Supramaniam R, et al.: Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone* 74: 121-4, 2015
3. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, et al.: Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 17: Suppl 2: N68-74, 2002
4. Vestergaard P, Mosekilde L, et al.: Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 327: 530-4, 2003
5. Nilsson IL, Wadsten C, Brandt L, et al.: Mortality in sporadic primary

hyperparathyroidism: nationwide cohort study of multiple parathyroid gland disease.
Surgery 136: 981-7, 2004

6. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, et al.: Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 94: 366-72, 2009
7. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al.: International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res 37: 2293-2314, 2022

CQ3 手術により骨病変は改善するか？骨折リスクは低下するか？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 手術後の骨密度
- ✓ PHPT 手術後の骨折発生率

ステートメント

- 手術後に骨密度は上昇する。(エビデンスレベル 高)
- 手術により骨折リスクは低下する可能性がある。(エビデンスレベル 中)

解説

- 手術により DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) で評価される腰椎、大腿骨頸部および橈骨遠位端の面積骨密度の上昇が認められる。

- 手術により末梢骨定量的 CT 法(peripheral Quantitative CT : pQCT) * で評価される体積骨密度や骨構造および骨強度の指標の改善が認められる。
- 手術の影響を明らかにする無作為化試験は少数例かつ短期間のものしかなく、骨折リスクの改善を評価できる臨床研究はない。
- 手術の有無と骨折リスクの関係を検討した複数のコホート研究では、手術と骨折リスクの低下との間には有意な関連が認められる。

*末梢骨定量的 CT 法 (pQCT) : 末梢骨の 3 次元的骨密度や骨構造の解析に使用される。最近では、60 μm の解像度を有する high resolution (HR)-pQCT が臨床研究に応用されている。

文献の要約

PHPT 症例 116 例 (99 例は無症候性) において手術例、非手術例ともに 15 年間にわたり経時的に DXA で測定した骨密度を評価した。観察群 (非手術群) では 15 年間にわたり腰椎 BMD の変化は認められなかった。大腿骨頸部 BMD は 10 年目から低下し始め、15 年後では 10 +/- 3% (mean +/- SEM, $p < 0.05$) の低下となった。橈骨遠位部では 15 年後に 35 +/- 5% ($p < 0.05$) の低下を認めた。副甲状腺手術群では 15 年間一貫して各部位の骨密度上昇を認めた (1)。PHPT 患者における骨密度の変化を部位別に長期間観察した重要な臨床研究である。経過観察により皮質骨優位に骨密度が低下すること、

PTxにより皮質骨・海綿骨の両者で骨密度上昇を認めることが明らかにされた。

PTxにより治癒した PHPT 60 症例 (39 例は正 Ca 血症性 PHPT) を 1 年間追跡した観察研究では、正 Ca 血症性 PHPT においても高 Ca 血症性 PHPT と同様に手術 1 年後の腰椎と大腿骨近位部 BMD の有意な上昇を認めた(2)。さらに、両群における BMD 上昇率に有意差は認められなかった。骨密度改善という視点でみた場合、正 Ca 血症性 PHPT であっても手術の効果は期待できることが明らかにされた。本研究の対象には eGFR 40 ml/min/1.73 m² 以下の症例は含まれていないので、続発性に PTH 上昇を認める症例が含まれる可能性は否定的である。

閉経後 PHPT 症例 20 例と対照群 (年齢をマッチさせた閉経後女性) 30 例において、pQCT で測定される骨病変に関連するパラメータを術前と術後 1 年で評価した (3)。橈骨における pQCT で測定される骨病変に関連するパラメータのうち、総体積 BMD と皮質部体積 BMD の上昇を認めた (3.2 +/- 5.4%, 1.6 +/- 2.3%, mean +/- SD)。また、皮質骨幅と皮質骨面積の増加を認めた (8.5 +/- 14.7%, 7.6 +/- 14.6%, mean +/- SD)。いずれも、対照群である閉経後女性における変化率と比べて有意に高値であった。PTx により、面積 BMD の改善のみではなく、体積 BMD や 3 次元的な骨形態指標の改善が得られることが明らかにされた。PTx が骨強度の改善をもたらす可能性を示唆する成績である。一方で、閉経後 PHPT 32 症例において、リセドロン酸は体積 BMD および

pQCT から算出される構造指標に有意な影響をもたらさなかった (4)。PTx は海綿骨の骨塩量 (bone mineral content) (6.44%) と体積 BMD (4.64%) の上昇をもたらし、リセドロン酸群との間に有意差を認めた。皮質骨領域の体積 BMD においても、手術によりリセドロン酸投与よりも有意な上昇を認めた (0.39 % vs. -0.26 %, $p < 0.05$)。少数例かつ非ランダム化での検討ではあるが、副甲状腺手術とリセドロン酸 (ビスホスホネート薬) の骨構造に及ぼす相違を示した研究として重要である。

PHPT 症例 29 例 (女性 21 例、男性 8 例) において、PTx により、橈骨と脛骨いずれにおいても皮質骨、海綿骨および全体のいずれの体積 BMD も術後 6 ヶ月から上昇を認めた (5)。有限要素法による解析では、stiffness と failure load が術後 6 ヶ月以降で改善を認め、PTx は骨強度指標の改善をもたらすことが示された。臨床的に応用可能な非破壊的検査としては最も高精度の HR-pQCT を用いた解析により、PTx が PHPT の骨の力学的特性を改善することを明らかにした重要な臨床研究である。

軽症 PHPT (アルブミン補正血清 Ca 値 : 2.60 - 2.80 mmol/L (10.4 - 11.2 mg/dL)) で、1990 年 NIH ガイドラインのクライテリアで無症候性と判定される 50 - 80 歳の PHPT 症例 191 例 (男性 26 例) を無作為に手術群と観察群に割り付けし、5 年間にわたり経過観察した (6)。生命予後ならびに血圧と心血管疾患、悪性疾患、骨折 (形態骨折 (X 線像で認める椎体骨折) を含む)、腎機能低下と腎結石発症をアウトカムに設定した。

全てのアウトカムに関して両群で有意差は認められなかった。ただし、新規の椎体骨折（臨床症状ではなく画像で確認されるもの）が対照群では5例で認められたものの、副甲状腺手術群では1例も認められなかった。手術群と観察群とに無作為割り付けして5年間にわたり経過を観察するという画期的な臨床試験である。統計学的な有意差を得るには至らなかったが、手術群では5年にわたり脆弱性骨折を生じず、観察群で5例に椎体骨折（臨床症状ではなく画像で確認されるもの）を認めたことは、無症候性であっても手術を勧める場合があることを支持できる可能性がある。

Kaiser Permanente Southern California に加入している PHPT 1569 症例（1995 年 1 月 1 日から 2000 年 12 月 31 日までに診断された症例）において、中央値 6.5 年（1 日 - 10.4 年）の追跡期間で、副甲状腺手術は他の臨床因子と独立して骨折リスクの低下と相関を認める（HR, 0.68; 95% CI, 0.47-0.98）ことが示された（7）。また、女性（HR, 1.82; 95% CI, 1.19-2.80）あるいは血清クレアチニンの上昇（HR per 1 mg/dL increment, 2.05; 95% CI, 1.22-3.46）が独立した骨折リスク因子であることが明らかとなった。年齢や血中 PTH あるいは血清 Ca 値は独立した骨折リスク因子として抽出されなかった。骨折の部位別では、大腿骨近位部骨折において最も顕著な HR 低下が手術との関連で認められた。副甲状腺手術が骨折リスクを低下させることを支持する結果である。この研究テーマについては同じデータベースから複数の論文が発表されていることに配慮が

必要かもしれない。

Kaiser Permanente Southern California Health Care system に登録された患者で、1995年1月から2010年12月までに Kaiser Permanente Southern California Laboratory Management System において PHPT と診断された集団では、10年経過時点での大腿骨近位部骨折発症は 20.4/千人（副甲状腺手術群）、85.5/千人（ビスホスホネート群）、55.9/千人（対照群）、全骨折発症はそれぞれ 156.8、302.5、206.1 であった（8）。対象者を骨密度正常例、骨密度低下例および骨粗鬆症例のサブセットに分けた場合、骨密度低下例と骨粗鬆症例において PT x 施行群で有意に骨折発症の減少を認め、ビスホスホネート投与群でその増加を認めた。10年経過時点での対照群と比較した大腿骨近位部骨折発症と全骨折発症の相対リスク差(%)は、PT x 施行手術群で -35.5 (95%CI -38.4 to -32.5)と-48.8 (-51.1 to -48.0)、ビスホスホネート投与群では 29.7 (27.3 to 31.9)と6.4 (94.2 to 99.4)であった。PTxを推奨するコンセンサスガイドラインに適合するか否かは、PT x 施行群における骨折発症の減少に影響しなかった。後方視的観察研究（コホート研究）ではあるが、PT x が骨折減少と関連するという従来の見解を強く支持する結果である。また、その関連が骨密度低下群においてのみ有意であることを示したことは重要な点である。一方で、ビスホスホネート投与は骨密度上昇をもたらすものの、骨折減少には結びつかず、かえって増加させるという、想定外の結果を明らかにした初

めての論文である。ただし、これまでのところビスホスホネート投与による骨折増加に関する再現性を確認した報告はない。

Kaiser Permanente Southern California に加入している 1995 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日までに診断された PHPT 1737 症例（経過観察群 807 例、手術単独群 303 例、ビスホスホネート単独群 433 例、ビスホスホネート治療後手術群 125 例、手術後ビスホスホネート群 69 例）を中央値 5.2 年 (IQR: 2.8-9.2) の期間にわたって追跡調査した(9)。PTx 単独は骨折リスク低下と関連していた (HR 0.55, 95% CI 0.35-0.84), 同様に、ビスホスホネート投与後手術でも骨折リスク低下が認められた (HR 0.46, 95% CI 0.25-0.83). 一方で、PTx 後ビスホスホネート投与では HR 1.09 (95% CI 0.65-1.81)、ビスホスホネート単独では HR 0.82 (95% CI 0.62-1.08) であり、骨折リスク低下は認められなかった。しかしながら、大腿骨近位部 BMD は手術単独群(5.50%, 95% CI 3.39-7.61)と PTx 後ビスホスホネート群(6.30%, 95% CI 2.53-10.07)で同様に上昇が認められた。PTx が骨折リスクを低下させることを支持する結果である。一方で、ビスホスホネート単独療法では PHPT が関連する骨折リスクの抑制が得られない可能性を示唆する結果でもある。また、PTx 後にビスホスホネートを投与することも、骨折リスク低下につながらない可能性を示しており、PHPT 患者に対するビスホスホネート投与の意義についてのさらなる検討が待たれる。

米国南カリフォルニアにおける健康保険会社に登録された症例に関する後方視的研究として、Kaiser Permanente Southern California Health Care system の PHPT 症例で大腿骨の BMD データのある 533 例(89%が 50 歳以上、87%が女性) について Fracture Free Survival (FFS)を検討した (10)。全体の 30%が PTx 施行例、70%が経過観察例、平均観察期間は 7.4 年 (13 日~10 年) で、FFS は、PTx 施行群が 94%、経過観察群が 81% ($p = 0.006$)であった。骨密度、性別、年齢、人種などに基づいて多変量解析を行ったところ、PTx 施行群の骨折 HR は 0.41 (95%CI 0.18 - 0.93, $p = 0.03$)であった。また、骨粗鬆症 (BMD の T スコア -2.5 以下) であることと非黒人であることで骨折 HR 上昇を認めた。なお、骨密度が正常、骨量減少、骨粗鬆症のサブセットに分けて検討すると、PTx 施行例はどのサブセットでも経過観察群に比べて FFS が良好な傾向を示したが、統計学的な有意差を認めるのは骨粗鬆症例のみであった。ベースラインの骨密度で層別化すると、骨粗鬆症レベルまで骨密度が低下していると、PTx の影響が明瞭になることが示されている。これは、BMD の T スコア -2.5 以下で手術を推奨することの妥当性を裏付けるものである。

2006 年から 2017 年の間に米国の Medicare により医療を受けている全ての PHPT 患者 210,206 人(平均年齢 75 歳 (SD: 6.8)、女性 165,637 人 (78.8%)、白人 183,433 人 (87.3%))において、63,136 人 (30.0%)が診断後 1 年以内に PTx を受けており、147,070

人 (70.0%) は非手術的に管理された (11)。平均 (SD) 追跡期間 58.5 (35.5) ヶ月間における骨折の未調整発生率は、PTx を受けた患者では 10.2% であった。平均 (SD) 追跡期間 52.5 (33.8) ヶ月間における骨折の未調整発生率は、手術以外の方法で観察した患者において 13.7% であった。多変量解析では、副甲状腺切除術は、全ての骨折 (ハザード比 [HR]、0.78 ; 95%CI、0.76-0.80) および大腿骨近位部骨折 (HR、0.76 ; 95%CI、0.72-0.79) の低下と関連があった。2 年、5 年、10 年の経過観察時点において、副甲状腺切除術は、非手術的管理と比較して、それぞれ 1.2% (95%CI、1.0-1.4)、2.8% (95%CI、2.5-3.1)、5.1% (95%CI、4.6-5.5) の絶対骨折リスク低下と関連していた。サブグループ解析では、年齢、性別、フレイル、骨粗鬆症の併存 (骨粗鬆症治療薬使用)、国際ワークショップによる無症候性 PHPT ガイドラインの適合性によって、副甲状腺切除術と骨折リスクとの関連に有意差は認められなかった。Fine-Gray 競合リスク回帰では、死亡の競合リスクを考慮すると、PTx はあらゆる骨折および大腿骨近位部骨折頻度の低下と関連することが確認された (それぞれ、HR, 0.84; 95%CI, 0.82-0.85; HR, 0.83; 95%CI, 0.80-0.85)。Medicare 受給者である 65 歳以上の高齢者において、PHPT に対する副甲状腺手術が臨床的に意味のある骨折リスク低下をもたらすことが明らかにされた。

【文献】

1. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al.: The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3462-70, 2008
2. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, et al.: Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3213-20, 2013
3. Kaji H, Yamauchi M, Nomura R, et al.: Improved peripheral cortical bone geometry after surgical treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3045-50, 2008
4. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al.: Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 32: 151-8, 2014
5. Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, et al.: Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength Improve Following Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 196-205, 2018
6. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al.: SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1359-67, 2015
7. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, et al.: The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 141: 885-91, 2006
8. Yeh MW, Zhou H, Adams AL, et al.: The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study. *Ann Intern Med* 164: 715-23, 2016
9. Orr LE, Zhou H, Zhu CY, et al.: Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 167: 144-148, 2020
10. VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI.: Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 33: 406-11, 2009
11. Seib CD, Meng T, Suh I, et al.: Risk of Fracture Among Older Adults With Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med* 182: 10-18, 2022

CQ4 正 Ca 血症性 PHPT はどのように診断するか？

考慮したアウトカム

正 Ca 血症性 PHPT (NcPHPT) 診断の感度・特異度

ステートメント

- アルブミン補正 Ca、イオン化 Ca、インタクト PTH (あるいは whole PTH)、Cr、eGFR、25(OH)D* を測定し判断する。

*副甲状腺機能亢進症では保険適用外

解説

- PHPT の確定診断は、手術による生化学的改善と病理診断によるため、診断の感度・特異度の検討対象が手術症例に限定されるという限界がある。
- 既存の情報に基づいて NcPHPT 診断の感度や特異度を評価することは困難である。
- NcPHPT の本質は自律的な PTH 分泌であり、診断には血清 PTH 濃度の厳密な評価が必要となる。そのため、二次的に PTH に影響を与える要因を除外する必要がある。少なくとも腎機能低下 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²) およびビタミン D 欠乏 (25(OH)D < 20 ng/ml), あるいはいくつかの薬剤 (サイアザイド、リチウム、ビスホスホネート) の影響を除外することが必須である。

- 横断的な検討では正 Ca 血症と判定される症例であっても、手術までの経過中を通して一貫して血清 Ca 値が基準値内にとどまる例は少数である。したがって、NcPHPT を疑う場合は、定期的な経過観察が重要である。

文献の要約

複数の地域住民コホートをまとめた集団から PHPT を抽出して「症例」とし、同じ集団から「対照」を設定して臨床的に検討した研究では (1)、コホート組み入れ時点で PHPT の診断がついていなかったのは症例群の 63%であった。そのうちの 55%は NcPHPT と判定された。一方、対照群では 21%が NcPHPT と判定された ($p < 0.01$)。将来 HcPHPT と診断されることの予測因子としては、血清 PTH 値よりも血清 Ca 値がすぐれていた。血清 Ca > 2.52 mmol/L (10.08 mg/dL) では陽性適中率 95%であった。血清 25(OH)D が 50 nmol/L (20 ng/mL) 以下を除くと、血漿 PTH > 5 pmol/L (インタクト PTH の場合は 47.2 pg/mL 超) で陽性適中率は 83%であった。観察期間中に高 Ca 血症と高 PTH 血症で診断がつく PHPT は、それ以前に NcPHPT と判定される時期がある場合がほとんどであり、とりわけ血清 Ca 値が基準値内であっても高い値である場合にはその可能性が高まるとした。

骨密度検査に訪れた 6,280 症例中、当日の腎機能低下やビタミン D 欠乏のない血清インタクト PTH 高値の正 Ca 血症で、病理組織学的に副甲状腺病理診断と診断された症

例は 11 人 (0.18%)であった (2)。長期の経過中、常に正 Ca 血症で、かつ血清インタクト PTH 高値であったのは 2 人のみであった。観察期間中の血清 Ca 値は、NcPHPT 群では対照群より高く、HcPHPT 群より低値であった。血清インタクト PTH は、NcPHPT 群では対照群より高く、HcPHPT 群と同等であった。横断的ではなく縦断的に観察すると、真の意味での NcPHPT は稀であり、PTH 依存性の高 Ca 血症を認める症例が多いことが明らかにされた。なお、本研究の対象が骨密度測定のために紹介された患者であるという選択バイアスがかかっている点は考慮する必要がある。

単一の三次医療施設で 2007 年から 2015 年までに副甲状腺手術を受けた PHPT 1,753 例と健常対照者 74 例の後方視的検討では (3)、健常対照者の血清 Ca 値と血清 PTH 値で作成した両者の関係を表す二次元のエリアを用いると、PHPT 手術症例は健常者のエリアから分離されることが明らかとなった。PHPT 手術例の 21%は血清 Ca 値が 10.5 mg/dL 以下かつインタクト PTH 65 pg/mL 以上の NcPHPT であった。本研究の PHPT は正 Ca 血症性を含めて全例手術されており、その点では選択バイアスがかかっている。しかしながら、血清 Ca 値と PTH 値のみで健常者と PHPT をほぼ完全に分離できるとする研究結果は実用的であり、さらなる検討を進める価値が高い。

Harvey らは専門施設で血清 25(OH)D 値を測定した連続する 1,000 症例において、多変量解析の結果、血清 Ca 値、血清 25(OH)D 値および年齢がそれぞれ独立して血清

PTH 値に關与することが明らかになったため、これらの指標を用いて血清インタクト PTH の上限値を個別に求めるノモグラム「 $PTH (pg/mL) = 120 - [6 \times Ca (mg/dL)] - [0.52 \times 25(OH)D (ng/mL)] + [0.26 \times 年齢 (years)]$ 」を提案した。(4)。副甲状腺手術が行われ病理組織学的診断の確定している別のグループにこの式をあてはめると、古典的 PHPT では 100% (238 例中 238 例)で、 NcPHPT では 84% (76 例中 64 例)で正しい診断が得られた。血清 PTH が通常の基準値内にある HcPHPT では 54% (37 例中 20 例) の正診率であった。NcPHPT の診断を、一般の診療で得られる 1 回の検査結果に基づいて推定するためには便利な手法である。しかしながら、手術に至らない症例の確定診断は困難であり、そのような症例においてこのノモグラムの的中率がどの程度であるかの情報が得られない状況では、その有用性は限定的であり、参考所見にとどまると思われる。また Jin J ら同様に $PTH 上限値 = 120 - [6 \times Ca] - [1/2 \times 25(OH)D] + [1/4 \times 年齢]$ のノモグラムを提案し、手術後の病理診断で確定した PHPT 477 例においてこのノモグラムの有用性を検討した。検討例全体の 97%は PTH 上限値を基準とすると、術前に PHPT と正しく判定された。NcPHPT は 66 例存在したが、全例で PTH 上限値との比較により術前に PHPT と診断された。66 例のうち 47 例は 25(OH)D が低値であったが、その影響は認められなかった。ただし、臨床的判断で副甲状腺手術が実施された症例での検討であり、普遍的に NcPHPT に適用できるかどうか

かは不明である。

【文献】

1. Rejnmark L, Amstrup AK, Mollerup CL, et al.: Further insights into the pathogenesis of primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 87-96, 2013
2. Schini M, Jacques RM, Oakes E, et al.: Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab* 105: 1171-86, 2020
3. Lavryk OA, Siperstein AE.: Use of Calcium and Parathyroid Hormone Nomogram to Distinguish Between Atypical Primary Hyperparathyroidism and Normal Patients. *World J Surg* 41: 122-128, 2017
4. Harvey A, Hu M, Gupta M, et al.: A new, vitamin D-based, multidimensional nomogram for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 18: 124-31, 2012
5. Jin J, Mitchell J, Shin J, Berber E, et al.: Calculating an individual maxPTH to aid diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 152: 1184-92, 2012

第 2 章 原発性副甲状腺機能亢進症の局在診断

PHPT は過機能副甲状腺が存在することによって PTH が過剰に分泌され、それが腎、骨などに作用することで Ca・骨代謝に異常をきたす疾患である。その主たる病態は 1) 過機能腺による PTH 高値、2) 腎尿細管での Ca 再吸収亢進や骨での破骨細胞などを介した骨吸収促進に伴う高 Ca 血症、3) 腎尿細管でのリン排泄促進に伴う低リン血症、の 3 点である。一般的にはこの 3 項目が同時に存在することを示すことが PHPT の診断の最初のポイントとなる。ただし、類似の病態を示すことがあるため鑑別を要する疾患として家族性低カルシウム尿症高カルシウム血症 (FHH) (1) や二次性副甲状腺機能亢進症などが知られており、その鑑別のためには腎機能や尿中 Ca 排泄量、ビタミン D (25(OH)D、1,25(OH)₂D₃) の状態、尿路結石の有無、腰椎などの骨密度といった全身的な要素にも着目する必要がある。また、過機能腺の存在があることが PHPT の大前提である。そのため、どの副甲状腺が過機能腺 (腫大副甲状腺) なのか、腫大副甲状腺はいくつあるのかを見極める必要がある。これは、手術で摘出すべき腫大副甲状腺を特定することを主な目的としているが、付加的な意義として、多腺腫大症例を発見し、その多くを占める MEN1 型症例を見つけ出し、関連疾患に対する全身検索および治療につなげることも含まれる。各種画像診断法を駆使して腫大副甲状腺を同定することを『局在診断』と呼んでいる。PHPT に対して最初の手術は 1925 年に Felix Mandl によ

って行われた。当然のことながら当時は現代のような画像診断法はなく、解剖学的知識と理学所見、すなわち外科医の経験によって手術が行われていたと推測される。その後しばらくは「局在診断」不在の時代が続いたが、1972年に選択的静脈サンプリングを行い、PTHを測定することで患側を同定する方法が報告された(2)。また様々な核種(^{75}Se メチオニンや ^{67}Ga citrateなど)を用いたシンチグラフィによる局在診断も試みられ(3,4)、その中で $^{201}\text{TlCl}$ と $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ を用いた subtraction シンチグラフィで良好な結果が得られ(5)、PHPTにおける有力な局在診断法となった。ほぼ同時期にX線CTや超音波診断装置(US)などがPHPTに対する局在診断に導入されるようになり(6,7)、10年ほど遅れてMRIが導入され(8)現在に至っている。各 modality 別の感度、特異度などを文献上確認することはできるが、年代によってPHPTの重症度および各 modality の能力が異なること、背景の甲状腺疾患の有無などによってその検出力に差がある(9)ことにも留意して各 modality の有用性を評価する必要がある。2024年の時点において局在診断に一般的に使用されている modality はUS、CT、MRI、シンチグラフィであり、近年においてはPET使用における報告例も散見される(10)。前述したようにシンチグラフィの核種としては $^{201}\text{TlCl}$ と $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ が用いられていたが、1989年に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBIが副甲状腺に集積することが確認されて(11)以降は、PHPTの画像診断法として使用される核種は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBIが大勢を占めており、文献検索上もUS

と ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーを組み合わせる局在診断を行った報告が多い。2010 年に本邦で ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーが PHPT における画像診断法として保険適応となつてからは、本邦においてもシンチグラフィーの核種としては ^{99m}Tc -MIBI がもっぱら使用されている。これらの modality 別の感度、特異度といった成績もさることながら、modality ごとのコスト、侵襲性、検査にかかる時間なども考慮して、局在診断の検査計画を立案することが重要である。本ガイドラインでは 2024 年時点で本邦の一般的な医療施設で普及している modality の中で、局在診断のためにどの検査を行うべきか、どの検査を優先させるべきかなどについて、文献検索データや海外で発表されてきたガイドライン (12, 13) なども参考に提示する。

【文献】

1. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al.: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. *J Clin Endocrinol Metab*101: 2185-95,2016
2. Powell D, Shimkin PM, Doppman JL, et al.: Primary hyperparathyroidism. Preoperative tumor localization and differentiation between adenoma and hyperplasia. *N Engl J Med*286 : 1169-75,1972
3. Burckhardt P, Bischof-Delaloye A, Ruedi B, et al.: Pre-operative localization of hyperfunctioning parathyroid tissue by parathyroid scintigraphy. *Acta Endocrinol (Copenh)*81: 298-309,1976
4. Bekerman C, Schulak JA, Kaplan EL, et al.: Parathyroid adenoma imaged by Ga-67 citrate

scintigraphy: case report. J Nucl Med18: 1096-8,1977

5. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, et al.: New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. J Nucl Med24: 438-41,1983
6. Doppman J L, Brennan M F, S J Marx S J, et al.: Computed tomography for parathyroid localization.J Comput Assist Tomogr1: 30-36,1977
7. Sample W F, Mitchell S P, Bledsoe R C.; Radiology. Parathyroid ultrasonography27:485-90,1978
8. Kneeland JB, Krubsack AJ, Lawson TL, et al.: Enlarged parathyroid glands: high-resolution local coil MR imaging. Radiology162: 143-6,1987
9. Isik S, Akbaba G, Berker D, et al.: Thyroid-related factors that influence preoperative localization of parathyroid adenomas. Endocr Pract18: 26-33,2012
10. Hellman P, Ahlström H, Bergström M, et al.: Positron emission tomography with 11C-methionine in hyperparathyroidism. Surgery116: 974-81,1994
11. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, et al.: 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun10: 791-4,1989
12. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg151 : 959-968,2016
13. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al.: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab99: 3561-9,2014

CQ1 原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）の局在診断にどのような検査を行うべきか？

考慮したアウトカム

- ✓ 手術成功率
- ✓ 手術成功例での感度、特異度、陽性的中率
- ✓ 術後合併症
- ✓ 検査に伴うコストと患者負担

ステートメント

- 最初に行うべき画像診断法として頸部超音波検査（US）が望ましい。
- US 所見を参考に、CT やシンチグラフィーを適宜追加し、それらの所見を総合的に判断する。

解説

- 経験豊富な検者によって行われる頸部 US は本邦において最も低コスト、低侵襲、アクセスが容易で、繰り返し施行可能であることから、最初に施行されるべき検査である。
- US は随伴する甲状腺疾患（橋本病やバセドウ病、結節性甲状腺腫）の評価能力が高く、次のステップの画像診断の選択に必要な情報を得ることが可能である。
- ^{99m}Tc -MIBI は副甲状腺シンチグラフィーにおいて現在最もよく使用される放射性同位元素で、腫大副甲状腺と甲状腺に集積し、甲状腺より washout が遅延すること

で局在診断が可能となる。CT撮影を同時に行うことで解剖学的情報を付加する方法（MIBI-SPECT/CT）も広く使用され、有用性が示されている。

- 4D-CT と呼ばれる造影剤を用いた dynamic study のプロトコールで撮影し、副甲状腺の造影パターンを認識することで、当該病変が副甲状腺病変であることを推定することが可能となり、その診断能は高いものとなってきている。
- 4D-CT は MIBI シンチグラフィー（MIBI-SPECT/CT 含む）と比較すると、感度が高いと報告されており、2022 年のメタアナリシスでも 4D-CT の感度が MIBI-SPECT/CT と比較して初回手術例でも再発手術例でも高いと報告されている。

文献の要約

Kattar らは 26 文献における PHPT 症例 5845 例に対し質的統合を行い、各 modality 別の正診率、感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率を示している。検査の施行頻度に差異はあるものの、US ではそれぞれ 57.4%、55.3%、85.0%、85.2%、61.1%、4D-CT では 87.7%、79.93%、84.45%、88.41%、71.74%、MIBI-SPECT/CT では 70.55%、64.0%、78.9%、84.9%、65.5%であった。さらに 23 文献での PHPT 症例 4695 例に行ったメタアナリシスでは MIBI-SPECT/CT の感度が 65% [95% CI, 59%-70%] に対し、4D-CT の感度が 81% [95% CI, 77%-84%]、MIBI-SPECT/CT の特異度が 80% [95% CI, 70%-90%] に対し、4D-CT の特異度は 89% [95% CI, 84%-94%] であっ

た。再発例に限定すると、MIBI-SPECT/CT の感度が 53% [95% CI, 35%-71%]、4D-CT の感度が 81% [95% CI, 64%-98%] であった。単腺病変での MIBI-SPECT/CT の感度が 69% [95% CI, 63%-75%]、4D-CT の感度が 82% [95% CI, 74%-89%] に対し、多腺病変では MIBI-SPECT/CT の感度は 25% [95% CI, 8%-42%]、4D-CT の感度は 60% [95% CI, 53%-68%] であった (表 1、2) (1)。

Treglia が施行した 23 文献における PHPT 症例 1236 例に対するメタアナリシスでは、MIBI-SPECT/CT の病変検出率を報告している。症例ごとの検討では、943 例においてその検出率は 88% [95% CI, 84-92%]、病変ごとの検討では、963 病変においてその検出率は 88% [95% CI, 82-92%] であった(2)。

Rodgers らは PHPT 症例 75 例で、4D-CT の有用性につき US 及び ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーと比較して報告した。左右の局在診断の感度は、4D-CT で 88%、US で 57%、MIBI で 65%、4 分位での局在診断の感度は、4D-CT で 70%、US で 29%、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーで 33%であった ($p < 0.0001$) (3)。

Yeh らはの PHPT 症例 400 例で 4D-CT と MIBI-SPECT/CT の診断能を比較報告した。病変ごとで検討すると、4D-CT は MIBI-SPECT/CT と比較してより高い感度であった (79.3% [414 of 522] vs 58.0% [303 of 522], $p < 0.001$)。サブグループ解析では、単腺病変でも多腺病変でも 4D-CT は MIBI-SPECT/CT と比較してより高い感度を示

していた（単腺、92.5% [297 of 321] vs 75.1% [241 of 321]、 $p < 0.001$ ）、（多腺、58.2% [117 of 201] vs 30.8% [62 of 201]、 $p < 0.001$ ）（4）。

Tian らは US と MIBI-SPECT/CT の所見が一致しなかった PHPT 症例 100 例での 4D-CT の診断成績を報告しており、その感度は 4D-CT で 72.9%、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーで 43.8%、US で 52.%であり、持続性・再発性 PHPT に限るとその感度は 4D-CT で 60.0%、MIBI-SPECT/CT で 43.8%、US で 36.4%であった。しかしながら、4D-CT 導入前と導入後の手術成績を比較し、初回手術の成功率（95.4 vs. 95.9%、 $p = 0.85$ ）や、低侵襲手術の達成率（95.4 vs. 95.9%、 $p = 0.85$ ）には有意な差認めなかった（5）。

4D-CT の感度特異度

年	報告者	n	sensitivity (%)	specifity (%)	PPV (%)	NPV (%)
2012	Abbott	535	67.3		67.3	
2019	Binks	165	85.7		94.7	
2011	Broome	1485	77.8	80	87.5	66.7
2015	Brown	100	92		89	
2021	Eller	100	88.6	71.4	95.1	50
2015	Hinson	19	76.5	91.5		
2021	Jategaonkar	42	90.4	100	100	96.7
2019	Kedarisett	58	80	75	92	50
2015	Krakauer	91	58	92	88	69
2021	Piccin	336	84.4	97.3	95.9	93.8
2016	Rodgers	75	70	89		
2011	Starker	87	85.7	83.9		
2015	Suh	38	92.1	95.6	87.5	97.3

2018	Tian	510	72.9	85.6	86.9	70.6
2019	Yeh	400	79	96	90	90

Nrusheel Kattar et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;148(5):448-456.より一部改変し引用

【文献】

1. Kattar N, Migneron M, Debakey MS, et al.: Advanced Computed Tomographic Localization Techniques for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg148: 448-456,2022
2. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, et al.: Detection rate of (99m) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. Head Neck38 Suppl 1: E2159-72,2016
3. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al.: Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. Surgery140: 932-1001,2006
4. Yeh R, Tay YD, Tabacco G, et al.: Diagnostic Performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in Localizing Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. Radiology291 : 469-476,2019
5. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, et al. : Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol25 : 117-121,2018

CQ2 PHPT の診断において術前の副甲状腺穿刺吸引細胞診は行うべきか？

考慮したアウトカム

- ✓ 穿刺吸引細胞診を行うことによる診断率向上の有無
- ✓ 合併症
- ✓ 手術成績

ステートメント

- 副甲状腺穿刺吸引細胞診における局在診断能は低い。(エビデンスレベル 低)
- 副甲状腺腫大を疑う病変への穿刺洗浄液中の PTH 測定は局在診断に有効である。
(エビデンスレベル 低)
- 副甲状腺癌が疑われる場合は穿刺をすべきではない。(エビデンスレベル 低)

解説

- 副甲状腺細胞は、個々の細胞をみただけでは甲状腺濾胞細胞と区別することは難しい。
- 副甲状腺腫大腺を疑う病変に対し穿刺を行い、針内を生理食塩水 (0.5-1.0ml) で洗浄し、洗浄液中の PTH 濃度を血液中の PTH 濃度と比較することは局在診断として有効である。しかしながら穿刺後の出血、穿刺経路播種、術後の病理診断をあいまいにするなどの理由で局在診断が困難な症例を除いて、できれば行わないほうが良い。とくに副甲状腺癌では穿刺による播種の危険性が高いことが懸念される。

文献の要約

Bancos らは PHPT 症例 74 例 75 回の US ガイド下での穿刺吸引細胞診の成績を報告しており (67 例、91%で穿刺液中の PTH 濃度も測定)、穿刺針洗浄液の PTH 濃度の測定も含めた感度、特異度、陽性的中率、正診率をそれぞれ 84%、100%、100%、84%と報告している。一方で、1 例で膿瘍形成、2 例で血種が生じたと報告している (1)。

Norman らは術前に穿刺吸引細胞診を行った PHPT30 例と行わなかった 3000 例を比較した。細胞診非施行群では 4.3% (3000 例中 127 例) のみにしか術中に線維化を認めなかったのに対し、施行群では 63% (30 例中 19 例) に線維化を認め ($p < 0.0001$)、病理組織でも 77% (30 例中 23 例) に線維化を認めた ($p < 0.0001$)。線維化反応は組織学的に悪性腫瘍と紛らわしく、穿刺回数の増加と穿刺針の径の拡大に伴って発生が増加し ($p < 0.05$)、穿刺例では総手術時間は 2 倍以上になった ($p < 0.05$)と報告している (2)。

Canpolat らは US ガイド下での穿刺吸引細胞診と穿刺針洗浄液の PTH 測定を行った PHPT 症例 131 例について報告している。血清インタクト PTH 値の中央値は 142(113 ~197) pg/ml、穿刺液中の平均インタクト PTH 値は 1824 (0~3953) pg/ml で、診断精度は、US-細胞診が 7.92%、MIBI が 67.8%、US-穿刺針洗浄液中 PTH 測定が 90.8%で、MIBI 陽性かつ US-穿刺針洗浄液中 PTH 測定陽性群では陽性的中率と特異度とも

に 100%であった。穿刺 PTH/血清 PTH のカットオフ値が 3.05 以上で感度 91.2%，特異度 89% (p=0.02, AUC 94.5 (88.8-100)) であった (3)。

【文献】

1. Bancos I, Grant CS, Nadeem S, et al. : Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout. *Endocr Pract*18 : 441-9,2012
2. Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid*17 : 1251-5,2007
3. Gökçay Canpolat A, Şahin M, Ediboğlu E, et al.: Diagnostic accuracy of parathyroid hormone levels in washout samples of suspicious parathyroid adenomas: A single-centre retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*89 : 489-495,2018

CQ3 異所性副甲状腺腫の好発部位は？

考慮したアウトカム

- ✓ 異所性副甲状腺の可能性にある存在部位およびその部位別の頻度

ステートメント

- 副甲状腺は第 3、4 咽頭嚢由来の発生であるため、異所性副甲状腺腫はそれに関連する組織および近接する部位に生じる。
- 明らかな異所性の発生部位として、頻度の高い順に胸腺内（および近傍）、甲状腺

内、上縦隔などが挙げられる。

解説

- 副甲状腺の発生過程（第 3、4 咽頭嚢からの移動）で異常が生じることで、異所性に副甲状腺組織が存在し、そこから副甲状腺腺腫や過形成、癌が生じると異所性副甲状腺腫と呼ばれる。
- 文献上報告がある部位としては、頭側から傍咽頭間隙、顎下腺近傍、甲状腺内、胸腺舌部内、縦隔内（胸腺内、胸腺近傍、肺動脈・大動脈靱帯近傍）、頸動脈鞘内などが挙げられる。
- 上記ほど明瞭な位置異常でなくても小さな発生上の位置異常で通常的位置に見当たらないこともある（咽頭背側、食道傍、甲状腺と気管の間、など）。
- 異所性副甲状腺は手術例の 20%前後に見られる。分類法により頻度が異なるが、胸腺内・近傍が異所性例の 50%前後、甲状腺内が 10-20%程度と報告されている。
- 腫大腺にかかる重力や喉頭・気管の嚥下運動が影響し、縦隔方向もしくは背側に移動したと推察される症例があり、特に腫大腺が大きなものではこれにあたる。

文献の要約

Shonka らは甲状腺全摘、放射性ヨウ素内用療法後に生じた PHPT に対し、US、4D-CT および MIBI で当初局在診断できなかった症例を報告している。本例は両側内頸静

脈からのサンプリングで右側優位でインタクト PTH が高値であったことから (R : 736pg/ml、L : 71pg/ml)、右側のサンプリングをその上下2ヶ所で追加し、上頸部で > 2200pg/ml と高値であることが判明したことから、右側上頸部、軸椎 (C2) の高さで切開し、迷走神経線維に囲まれていた腫大副甲状腺が摘出された。術後、インタクト PTH 値は正常化している (1)。

Schneider らは PHPT 1368 例の手術成績を報告している。主たる研究目的は 1 腺検索 (1006 例) と 2 腺以上の検索 (380 例) での再発率の比較で、再発率は前者で 2.5%、後者で 2.1% と差は認めなかった ($p=0.68$)。その報告の中で、207 例 (15.1%) で異所性副甲状腺が判明し、138 例 (66.7%) が胸腺、38 例 (18.4%) が甲状腺内、30 例 (4.8%) が食道傍、10 例 (4.8%) が頸動脈鞘、8 例 (3.9%) が上縦隔に存在したと報告している (2)。

Phitayakorn らは PHPT 231 例において、37 例 (16%) に異所性副甲状腺腫を認めたと報告している。その内訳として上腺の異常は 14 例あり、詳細は①気管食道溝 6 例 (43%)、②食道背側 3 例 (22%)、③後縦隔内 2 例 (14%)、④甲状腺内 1 例 (7%)、⑤頸動脈鞘内 1 例 (7%)、⑥傍食道 1 例 (7%) であった。一方、下腺の異常は 23 例あり、詳細は①胸腺内 7 例 (30%)、②前上縦隔 5 例 (22%)、③甲状腺内 5 例 (22%)、④甲状腺胸腺靱帯付近 4 例 (17%)、⑤顎下部 2 例 (9%) であった (3)。

Roy らは PHPT1562 例中、異所性副甲状腺腺腫は 346 例 (22%) に認めたとし、その中で再手術例や 4 腺過形成症例を除いた 202 例を検討している。89%が single adenoma、11%が double adenoma で、胸腺内に 77 例(38%)、食道背側に 62 例(31%)、甲状腺内に 37 例 (18%)、縦隔内に 13 例 (6%)、顎下腺近傍などの降下不全が 8 例 (4%)、頸動脈鞘が 5 例 (3%) であった。異所性副甲状腺腺腫例では、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィの感度が 89% (161/197) であった一方、US の感度は 59% (35/63) であり、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィは胸腺、縦隔などの異所性副甲状腺腺腫を正確に予測する一方、US は甲状腺内異所性副甲状腺腺腫の存在を予測するのに有用であったと報告している(4)。

Arnault らは 8 施設での HPT 手術症例で縦隔内に存在した異所性副甲状腺腺腫症例の状況を調査している。手術例 7569 例中 181 例 (2.3%) で縦隔内に原因腺を持ち、そのうち 19 例 (0.24%) が大動脈肺動脈靱帯付近に原因腺が存在した (PHPT 10 例、腎性副甲状腺機能亢進症 8 例、腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症 1 例)。この 19 例中 16 例が初回手術として頸部手術を受け、手術不成功となっていた(5)。

【文献】

1. Shonka DC Jr, Danan D. An Intravagal Parathyroid Adenoma in the Poststyloid

Parapharyngeal Space. Laryngoscope131: 453-456,2021

2. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, et al.: Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. Ann Surg259 : 563-8,2014
3. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. Am J Surg191: 418-23,2006
4. Roy M, Mazeh H, Chen H, et al. :Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. World J Surg37 : 102-6,2013
5. Arnault V, Beaulieu A, Lifante JC, et al. : Multicenter study of 19 aortopulmonary window parathyroid tumors: the challenge of embryologic origin. World J Surg34 : 2211-6,2010

CQ4 局在診断が困難となる要因局在診断が困難となる要因は？

考慮したアウトカム

- ✓ 手術成功率
- ✓ 手術成功例での画像診断の感度、特異度、陽性適中率

ステートメント

- PHPT が軽症であること、多腺病変であること、甲状腺疾患が併存すること、男性、肥満、全身合併疾患などの患者背景が、局在診断困難となる要因となりうる（エビデンスレベル 低）

解説

- 局在診断が困難となる具体的要因としては以下のものが挙げられる。
 - ① 軽症（PTH 低値、血清 Ca 低値、腫大腺重量が軽い）

- ② 多腺病変
- ③ 原因腺の位置（異所性含む）
- ④ 結節性甲状腺腫（大きい、石灰化を伴う、多発、悪性）
- ⑤ びまん性甲状腺腫
- ⑥ リンパ節腫大を伴う（主に橋本病、甲状腺癌）
- ⑦ 男性
- ⑧ 肥満
- PHPT が軽症である場合や多腺病変である場合、その同定は US、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィ、CT いずれにおいても困難となる
- 結節性甲状腺腫やびまん性甲状腺腫が併存すると、その背側にある腫大腺を US で同定することは困難となる。
- 甲状腺結節に MIBI が集積する症例や、バセドウ病や橋本病のように MIBI が甲状腺全体に強く集積、遺残する症例では局在診断が困難となる。
- 橋本病や甲状腺癌でリンパ節腫大が顕著であると、腫大副甲状腺との鑑別が困難となる。

- 男性は女性と比較して喉頭の位置が低く、甲状腺下極が縦隔内にあることがあり、
下腺は US での観察が困難である。
- 頸胸境界部は骨や造影剤のアーチファクトの影響で CT の読影が困難な事があり、
下腺の診断に影響を与える可能性がある。
- 肥満は US で腫大腺の観察を困難にするが、CT では影響を与えない。

文献の要約

Medas らは PHPT 212 例の局在診断の成績を報告している。全例で US を受け、感度 62.4%、陽性適中率 92.6%、180 例(84.9%)で ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーを受け、感度は 78.9%、陽性適中率は 89.9%であったが、検出に影響を与える因子として US では術前 Ca 値($p < 0.0001$)と甲状腺疾患併存($p = 0.001$)、多腺病変($p = 0.011$)が示されたが、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーでは術前 Ca 値($p = 0.001$)と多腺病変($p < 0,0001$)であった(1)。

Calva らは PHPT 症例 263 例 (205 例の single adenoma、40 例 double adenoma、15 例の過形成、3 例の不成功。98%の症例で Ca 正常化) で ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーの結果と術前術後因子の相関関係を調べた結果、single adenoma で MIBI 陽性と有意な相関を示した因子は、術前の PTH 高値 ($p = 0.0025$) と摘出腺腫重量高値 ($p <$

0.0001) であったと報告している(2)。

Sho らは 4D-CT を用いて局在診断を行った PHPT 症例 411 例において、CT 所見と術中所見を比較し、所見が一致しなかった要因について検討している。4D-CT と術中所見が不一致だったのは 411 例中 123 例 (29.9%) で、4D-CT の感度、特異度は単腺病変例で 90.7% と 94.7%、多腺病変例で 45.3% と 87.2%。診断不一致例では、多腺病変例が多く (66.7% [82 of 123] vs 24.3% [70 of 288], $p < 0.001$)、甲状腺結節随伴症例が多く (40.7% [50 of 123] vs 29.2% [84 of 288], $p = 0.02$)、腫大摘出腺最大径が小さく (0.86 [0.29] vs 1.24 [0.50] cm; $p < 0.001$)、下腺腫大例が多かった (65.4% [87 of 133] vs 38.1% [177 of 465], $p < 0.001$)。4D-CT において、腫大腺 10 mm 以下 (OR 4.37 [95% CI, 2.24-8.54])、多腺病変 (OR 7.63 [95% CI, 3.49-16.69])、甲状腺結節の随伴 (OR 1.82 [95% CI, 1.01-3.28])、下腺腫大 (OR 6.82 [95% CI, 3.10-14.99]) が診断不一致に関連する因子であった。一方で BMI は診断不一致に関連する因子ではなかった(3)。

Gómez らは甲状腺結節が ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーに与える影響を PHPT 症例 236 例で検討している。彼らは 236 例を A 群：甲状腺疾患なし、B 群：切除不要な甲状腺結節例、C 群：切除が必要な甲状腺結節例の 3 群に分けた場合の ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーの感度は A 群で 78.5%、B 群で 73%、C 群で 54.5% ($p = 0.02$) と甲状腺結

節が併存すると MIBI 検査の感度が低下すると報告している(4)。

Berber らは 1000 例の副甲状腺機能亢進症（原発性、二次性を含む）初回術例において画像診断陰性に寄与する因子を検討した。その中で、散発性 PHPT 症例において US、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーいずれにおいても① BMI、② 腫大腺最大径、③ 腫大腺体積の 3 点が画像診断において独立して影響を与える因子と報告している（US でそれぞれ① $p=0.007$ 、② $p=0.001$ 、③ $p\leq 0.0001$ 、MIBI シンチグラフィーでそれぞれ① $p=0.033$ 、② $p=0.003$ 、③ $p=0.004$ ）。US は厚い脂肪層で超音波の透過が悪いことが理由と推測されるが、MIBI シンチグラフィーについての理由は不明である（5）。

Isik らは PHPT 手術症例 248 例において US と ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーの局在診断の成績を報告している。その中で、甲状腺結節のない症例では US での感度 96.3%、特異度 75.0%、陽性的中率 99.0%、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーでの感度 72.9%、特異度 75.0%、陽性適中率 98.7%であった。一方で、甲状腺結節のある症例では US での感度 96.2%、特異度 83.3%、陽性適中率 99.2%、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーでの感度 55.0%、特異度 83.3%、陽性適中率 98.6%であった。^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーで陰性になる要因は甲状腺結節の存在 ($p=0.004$) と軽い腫大腺重量 ($p<0.001$) であった(6)。

Hughes らは PHPT 手術症例 1910 例において US と ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィー

の局在診断の成績を用いて陽性適中率率に影響する生化学的要因について検討している。US の陽性適中率率は 80% (1135 例/1411 例)、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィの陽性適中率は 88% (705 例/802 例) であった (p<0.01)。ロジスティック回帰分析で、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィ(オッズ比[OR]1.21 [95%CI 1.00~1.47; p < 0.05])と US(OR 1.29 [95%CI 1.03~1.60; p < 0.05])の両方で、局在診断成功と術前血清 Ca 値との間に統計的に有意な正の相関が認められた。また、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィでは PTH 値と局在診断成功との間には、弱い統計的に有意な正の相関が認められた (OR 1.00 [95%CI 1.00~1.01; p < 0.05])(7)。

【文献】

1. Medas F, Erdas E, Longheu A, et al. : Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg*25 : 82-7,2016
2. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, et al. : Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg*205(4 Suppl) : S38-44,2007
3. Sho S, Yuen AD, Yeh MW, et al. : Factors Associated With Discordance Between Preoperative Parathyroid 4-Dimensional Computed Tomographic Scans and Intraoperative Findings During Parathyroidectomy. *JAMA Surg*152 : 1141-1147,2017
4. Gómez-Ramírez J, Sancho-Insenser JJ, Pereira JA, et al. : Impact of thyroid nodular disease on ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*395 : 929-33,2010
5. Berber E, Parikh RT, Ballem N, et al. : Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery*144 : 74-9,2008

6. Isik S, Akbaba G, Berker D, et al. :Thyroid-related factors that influence preoperative localization of parathyroid adenomas. *Endocr Pract*18 : 26-33,2012
7. Hughes DT, Sorensen MJ, Miller BS, et al. : The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound. *J Am Coll Surg*219 : 1010-9,2014

コラム：副甲状腺ホルモン選択的静脈サンプリング

US、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィー、CT いずれにおいても局在が不明なことがある。

そのような場合、IVR の手技を用いて大腿静脈経由で選択的静脈サンプリングを行い、

PTH 値を測定してその step up を参考に患部の位置を推定する方法が報告されている

(1)。また、この方法をより簡易化した方法として両側の内頸静脈から経皮的に静脈血

をサンプリングして PTH 値を測定し、その左右差をもとに患側を決定する方法も報告

されている (2)。これらの手技によって、病変が存在する可能性のある領域をある程度

推定することは可能であるが、どの程度の PTH 値の step up をもって有意とするかに

ついての定見はない。

【文献】

1. Sun PY, Thompson SM, Andrews JC, et al. : Selective Parathyroid Hormone Venous Sampling in Patients with Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism and Negative, Equivocal or Discordant Noninvasive Imaging. *World J Surg*40 : 2956-2963,2016
2. Ito F, Sippel R, Lederman J, et al. : The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg*245 : 959-63,2007

CQ5 画像診断陰性症例に手術適応はあるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 手術成功率
- ✓ 手術に伴う侵襲、合併症とその頻度
- ✓ 手術に伴うコスト

ステートメント

- 画像診断陰性の場合、手術の難易度が高まるため、術中補助手段が使用できる条件下で、経験豊富な術者がその適応を判断し施行すべきである。（エビデンスレベル低）

解説

- 画像診断陰性例では生化学的治癒率が低いとの報告、手術成功率が低いとの報告がある。
- 一方、4D-CTの導入によって、画像所見と手術所見の一致率が高まり（前63%→後90%）、手術時間が短縮したものの（前114分→後76分）、手術成功率に変わりはないとの報告もある。

- 局在が不明もしくは曖昧な場合は広範囲の検索を要するものが多く、手術難易度が高いので、多数例の手術経験がある外科医による再評価を受け、手術適応を判断されるのが望ましい。
- 手術適応ありと判断された場合でも術中迅速 PTH 測定、術中迅速病理診断などの補助的手段が使用可能な条件下で手術が行われることが望ましい。

文献の要約

Dy らは術前に ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーを行った PHPT 症例 2681 例の手術成績を報告している。MIBI 陽性例での治癒率が 97.5%であったのに対し、MIBI 陰性例 (136 例、5.7%) の治癒率が 90.4%であった ($p < 0.001$)、MIBI も US も陰性であった 41 例の治癒率は 89.1%であった。また、MIBI 陰性例では、より低い血清 Ca (10.9 vs. 11.0 mg/ml, $P=0.02$), 血清 Pi (2.9 vs. 3.1 mg/dl, $P < 0.001$), 尿中 Ca 排泄 (251 vs. 287 mg/ml, $P=0.02$) が認められ、多腺摘出例が多く見られた (32% vs. 13%, $p < 0.001$) (1)。

Elarajr らは単一施設で PT x を施行された PHPT 症例 492 例の手術成績を報告している。その中で、MIBI 陽性と陰性の患者内での異所性副甲状腺の割合に有意差はなかったもの (18% vs 12%) の、治癒率において有意差があった (97% vs 89%: $p=0.008$) と報告している。その理由として、陽性例において単腺疾患の発生率が高く (87% vs

63%)、double adenoma の発生率が低く (6% vs 22%)、非対称性過形成の発生率が低かった(7% vs 15%)ことを理由として上げている(いずれも $p < 0.001$) (2)。

Scott-Coombes らは US と ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーの両方を受けた PHPT 手術症例 552 例を A 群 (US、MIBI とともに陰性) 111 例と B 群 (US、MIBI いずれかが陽性) 441 例に分けて後方視的に評価した。A 群 111 例の治癒率が 92.7%、B 群の治癒率は 96.8% ($p < 0.05$)であった。両側検索を行ったのは A 群で 81 例(73%)、B 群で 101 例 (23%) ($P < 0.05$)であった。また、A 群では有意に術前 PTH 値が低く (11.8 pmol/L VS 14.9pmol/L, $p < 0.01$)、摘出腫大腺重量が軽く (280 mg VS 573 mg, $p < 0.01$)、多腺病変が多かった(24% VS 7%、 $p < 0.01$) (3)。

Baugel らは 2 施設で手術が行われた 541 例の PHPT 初回手術例の不成功例について検討している。全体としての手術不成功率は 5% (両側検索で 5%、片側検索で 7%、focused approach で 4%)であったが、US と ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーの両方の画像検査を行った症例を①「2 つ画像所見が一致」、②「互いの画像所見が一致せず」、③「いずれの画像においても検出できず」の 3 群に分けた場合の手術不成功率は、それぞれ 2%、9%、11%であった ($p = 0.01$) (4)。

Chan らは US と ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーがともに陰性であった PHPT 症例 42 例の手術成績を報告している。42 例中 41 例は平均 90 日間の術後観察期間中に追加手

術は不要であったが、1例は再手術を要し、大動脈弓部の縦隔副甲状腺腺腫であった。4腺検索の方針で手術を行い、右側検索→左側検索→胸腺舌部切除→甲状腺部分切除の順で行い、術中PTH低下確認まで検索を続けた。11例は右側検索で治癒、31例は両側検索となった。42例中12例に甲状腺部分切除を要し、9例に胸腺部分切除、17例に気管傍組織切除が行われた。病理診断は42例中26例(61.9%)が単腺

腺腫、14例(33.3%)が過形成、2例がdouble adenomaであった(5)。

Chamらは90例の再発性/持続性PHPT患者における手術成績を報告している。その中で、4D-CTの成績を報告しているが、4D-CT導入後では、画像所見と術中所見の一致率が高く(63% vs 90% : $p < 0.01$)、手術時間が短かった(114分 vs 76分: $p < 0.05$)、手術の成功率は差がなかった。MIBIシンチグラフィ陰性患者に絞ったサブ解析においても4D-CT導入後の患者では外科的一致率が高く(12% vs 83% : $p < 0.0001$)、手術時間が短かった(181分 vs 89分: $p < 0.05$)(6)。

【文献】

1. Dy BM, Richards ML, Vazquez BJ, et al.: Primary hyperparathyroidism and negative Tc99 sestamibi imaging: to operate or not? Ann Surg Oncol19: 2272-8,2012
2. Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, et al.: Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? Arch Surg145 : 578-81,2010

3. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, et al.: Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation? World J Surg41 : 1494-1499,2017
4. Bagul A, Patel HP, Chadwick D, et al.: Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. World J Surg38: 534-41,2014
5. Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, et al.: Surgery for hyperparathyroidism in image-negative patients. Arch Surg143 : 335-7,2008
6. Cham S, Sepahdari AR, Hall KE, et al.: Dynamic Parathyroid Computed Tomography (4DCT) Facilitates Reoperative Parathyroidectomy and Enables Cure of Missed Hyperplasia. Ann Surg Oncol22: 3537-42,2015

参考. 副甲状腺造影 CT Protocol について

はじめに：

年間 100 例前後の副甲状腺手術を施行している専門施設での CT 撮影方法を紹介する。被曝線量を考慮し、4D-CT とは一部異なるが、基本的な撮影パターンは同じである。

検査の流れ：

上腹部単純 CT(腎結石評価目的)→頸部単純 CT→頸部造影 CT (動脈優位相、遅延相の 2 相) →胸部～上腹部 CT (造影)

具体的な撮影セッティング：

- ・ 頸部撮影方向：尾側から頭側方向へ撮影する

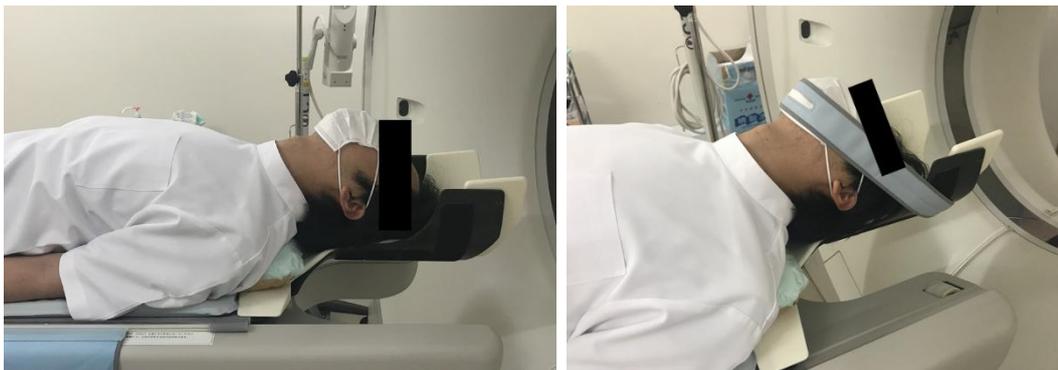
- ・ 頸部撮影範囲：眼窩下縁から気管分岐部まで
- ・ ポジショニング時の注意：頸部撮影時、肩の下に枕を敷いて肩を下げながら背中側に引いて両肩関節からの Artifact を軽減させる。手術時の体位と同じであるため、手術の参考になる。※1
- ・ FOV：20cm 程度
- ・ スライス厚：Routine 2.0mm (読影用)
+Thin Slice：0.5mm (MPR、VR 作成用、小さな病変では読影にも使用)
- ・ MPR：動脈優位相で 1.0mm Coronal 画像を作成
- ・ 頸部造影は動脈優位相、遅延相の 2 相撮影で行う。
- ・ 撮影開始タイミング
動脈優位相：Real Prep を使用。頸部（顎、肩が影響しない位置）でモニタリングを実施し、総頸動脈に造影剤到達後 Manual で Start (ICA で CT 値をモニタリングして CT 値 280～300 到達を目安に)。
遅延相：動脈優位相終了から 30 秒後に撮影を開始する。
- ・ 造影剤投与量
除脂肪体重 1 kgあたりのヨード量：620mgI (注入時間：20 秒、FD：31mgI/kg/sec)

例：除脂肪体重 40 kgの場合

使用造影剤：イオパミロン 370、注入レート 3.4ml/s、注入時間 20 秒

※注入レートを 4.5ml/s を上限としているため除脂肪体重 55 kg以上の方は FD が低下する。また造影剤のポーラス性を担保する為に 3.0ml/s 以下の注入レートにはならないようにしているので体重の軽い方は注入時間が短縮する。

※1 撮影体位

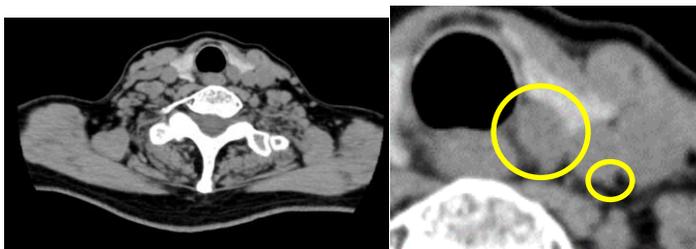


頸の下に枕を入れて胸を張るようにして肩を下げる。

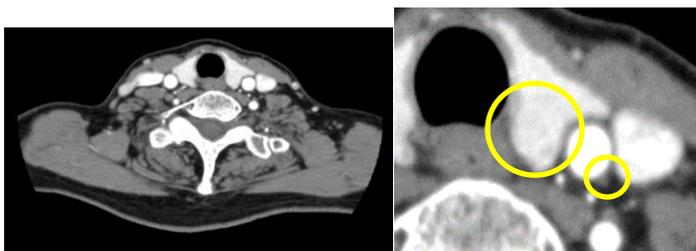
顎をベルトで固定すると安定する。

症例提示：左下副甲状腺腫大

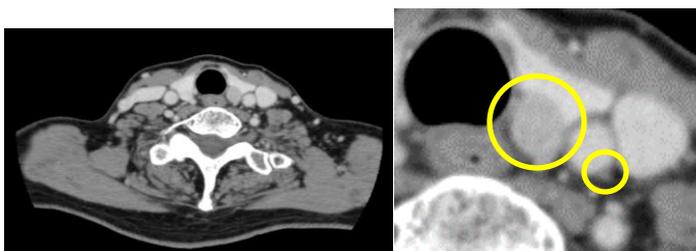
単純



Early Phase (Real Prep)



Delay Phase (70sec)



通常、副甲状腺腫は Early Phase で強く Enhance され、甲状腺より早く Wash Out する。

正常リンパ節は Delay Phase で Enhance されるため Early Phase を撮影することでリン

パ節との鑑別が可能。

副甲状腺腫が甲状腺と同等の CT 値に Enhance されることで境界が不明瞭になること

もあるため単純 CT を同一条件で撮影することも重要である。

第 3 章 原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の判断

PHPT の手術適応

I) PHPT の随伴症状

PHPT による症状および関連疾患をまとめると表 1 のようになる。このうち古典的な PHPT の臨床症状は、骨型といわれる線維性骨炎や、腎型といわれる尿路結石である。しかしながら、現在では、生化学検査の自動化とそれに伴う検査機会の増加に伴い高 Ca 血症で発見される症例が増えて大半を占めているので、骨症状で発見される機会は非常にまれで、腎症状の頻度も低い。

骨型では、骨 X 線撮影で頭蓋骨の脱灰像や、手指骨で線維性骨炎に特徴的な骨膜下骨吸収像を認める。さらに、重度の場合は、長管骨に褐色腫(brown tumor)を認めることがある。これらは PTH が持続的過剰に分泌されたため骨吸収が促進された所見である。PTH 持続過剰状態は骨塩量減少をきたし、骨密度を低下させる。骨密度は海綿骨よりも皮質骨で優位に低下し、橈骨遠位側 1/3 のような皮質骨で顕著に低下する。

腎臓は Ca 排泄に重要な役割を果たしており、高 Ca 血症を伴った PHPT 患者は高 Ca 尿症となり、PHPT 患者の約 15～20%に腎結石が見られる。リン酸 Ca やシュウ酸 Ca を成分とする結石のため腹部の X 線撮影、CT、あるいは超音波検査などで尿路結石の

所見を認める。ただし、腎結石は様々な要因によりできるので、腎結石患者全体からみると原発性による症例はわずかに3%に過ぎない。

自覚症状がなく高Ca血症が発見契機であっても、実際は表1のような高Ca血症に伴う様々な症状を有している可能性がある。しかしながら、これらの多くは非特異的症状であるので、本疾患との因果関係を診断することが困難であり、無症候性PHPTと分類されることが多い。症状がなく検診や他の疾患の精査の際に、骨密度低下や腎結石の所見などを認めた場合は症候性には分類されない。

最近では、骨型や腎型という分類よりは、PHPTに関連する明瞭な症状がある場合を症候性、症状が無い場合を無症候性と分類することが多い。ただし、「無症候性」という言葉の明確な定義は決められておらず、軽度高Ca血症の症例を軽症PHPTとして研究している文献もあるので、文献を読む場合には注意を要する。

II) 随伴症状に対する海外のガイドラインの対応

副甲状腺摘出術 (PTx) は PHPT の唯一の根治的治療法である。腎結石や骨折は副甲状腺摘出術により発症率が低下することが報告されているので、有症状の腎結石や骨疾患がある PHPT は手術の適応である。また、高Ca血症による明らかな症状を有する症候性 PHPT も手術の適応である。

問題は無症候性 PHPT に対する治療の適応である。骨密度低下や腎尿路結石を伴っていても無症状の場合も多く、また非特異的な神経、筋、精神症状などは PHPT との関連性の評価が困難であるので、手術による治療効果判定も困難である。そのため臨床医はこれらの無症候性 PHPT の手術適応の判断に困っているため、いくつかのガイドラインが提唱されている。最も引用されるのは（無症候性）原発性副甲状腺機能亢進症に関する国際ワークショップ（IW）のガイドラインで、表 3 のように最初 1990 年に、その後 2002 年、2008 年、2013 年、そして 2022 年に改訂されてきた¹⁾。

2022 年版 IW のガイドラインでは、無症候性 PHPT の定義を、骨と腎臓という標的臓器への関与の有無により 2 つのカテゴリーに分類したことが注目される。標的臓器関与の評価には、骨は骨折歴、骨密度（脊椎、大腿骨頸部、前腕）および脊椎の画像検査、腎臓は推定糸球体濾過率（eGFR）あるいはクレアチニンクリアランス、超音波検査あるいは CT、24 時間尿中 Ca 排泄量を含めるとした。2022 年の IW ガイドラインでは、タイトルを「無症候性 PHPT」とはせずに、単に「PHPT」と表示し、表 3 のように、1. 血清 Ca 値、2. 骨密度低下、椎体骨折、3. 腎機能障害、高 Ca 尿症、腎結石、石灰化の画像所見、4. 50 歳未満などの条件の少なくともひとつを満たせば手術を薦めるとされた。

IW のガイドライン以外には、少し古いが 2016 年の米国内分泌外科学会(The

American Association of Endocrine Surgeons: AAES)のガイドラインが分かりやすくまとめられているので、これらにおける症状別の対応を紹介する²⁾。

1) 血清 Ca 値

要約：長期の高 Ca 血症は、骨、血管、腎結石、腎機能などに影響を及ぼすので、IW および AAES とも血清 Ca 値が正常上限より 1mg/dL 以上高い場合は手術適応としている。

・IW ガイドライン: 2022 年版でも手術を推奨する血清 Ca 値は正常上限より 1mg/dL 以上高値と以前と変更がなかった。総 Ca 値は、Ca 結合タンパク質であるアルブミンの異常を反映するように補正して評価する。補正 Ca 値=総血清 Ca 値(mg/dL)+0.8x(4.0-血清アルブミン値 g/dL)。

・AAES ガイドライン: 客観的症状の有無に関係なく、血清 Ca 値が正常上限より 1mg/dL 以上高い場合に手術の適応とする。

2) 骨

要約：軽度の PHPT であっても骨に影響があることが報告されており、骨代謝回転マーカーは上昇しており、骨のリモデリングが増加する。デュアルエネルギーX線吸収法 (DXA)による骨密度測定は非常に有用であるが、IW ガイドラインおよび AAES ガイド

ラインとも腰椎・大腿骨頸部・前腕の3部位において骨密度を測定することを推奨している。これは海綿骨よりも皮質骨が影響を受けやすいため、特に皮質部位である橈骨1/3遠位側の部位を測定することは重要な意義がある。

・IWガイドライン: 手術適応は、A. 腰椎、股関節、大腿骨頸部、または橈骨1/3遠位側でのTスコアが-2.5未満の場合で、ただし、閉経前の女性と50歳未満の男性はZスコアを使用することを推奨する。また、B.椎体骨折がX線、CT、MRI、あるいはVFA(DXAによる脊椎骨折評価)により診断される場合も手術適応としている。

・AAESガイドライン: 手術適応は、骨粗鬆症(任意の部位でTスコア<-2.5)、脆弱性骨折、または脊椎画像診断で椎骨圧迫骨折を合併する場合としている。

3)腎機能障害、高Ca尿症、腎結石、石灰化の画像所見

要約: 腎結石症と腎石灰化症はPHPTの最も一般的で明らかな合併症である。副甲状腺切除後も腎不全と既存の腎石灰化は消失しないが、手術はPHPTに関連した腎機能の低下を防ぎ、新たな腎結石形成の頻度を低下させる。腎機能の評価のみならず、尿中Ca排泄量による結石リスクの評価や、無症状の段階でも腎石灰化症あるいは腎結石症を診断するため画像診断が推奨されている。

IWガイドライン: 腎機能の評価は、eGFRあるいはクレアチニンクリアランス(CCr)

が 60ml/min 未満が適応とされた。これは主に CCr が 60ml/min 未満の患者は PTx が成功した後に腎機能は安定したが、手術を受けなかった患者は CCr が低下したという研究に基づいている。しかしながら、PHPT では Ccr の低下が腎臓や骨格に影響がある可能性はあるが、有害な影響がでる閾値は不明である。第 4 回 IW ガイドラインでは高 Ca 尿症は 400mg/日を超える場合とされたが、尿中 Cr、性別、体重などの違いを考慮されてなかったので、第 5 回 IW ガイドラインでは一般的高 Ca 尿症に準じて、女性 250mg/日、男性 300mg/日以上が適応とされた。また、無症状の段階でも腎石灰化症あるいは腎結石症を診断するために X 線、超音波検査、あるいは CT の画像検査を行うとした。

AAES ガイドライン: 腹部画像検査で発見される無症候性腎結石症、腎石灰化症、結石リスクの増加を伴う高 Ca 尿症 (24 時間尿中 Ca > 400 mg / dL)、または腎機能障害 (GFR < 60 cc / min) などを手術適応としている。

4) 精神・神経症状

要約: PHPT による精神・神経症状は非特異的である。そのため軽度 PHPT では関連性の診断が困難であるが、IW ガイドラインと AAES ガイドラインの対応は少し異なる。

IW ガイドライン: PHPT では、精神的集中力の欠如、認知の変化、うつ病、生活の質の低下など非特異的症状を認め、手術によりこれらが改善することがある。しかしながら、

軽度の PHPT における研究では結果に一貫性がなく、また手術後の治療効果も一貫性がない結果が認められた。したがって、神経認知または神経精神症状を改善するためには手術を推奨できないとした。

AAES ガイドライン: かなりの文献が、神経認知および神経精神症状は高頻度で関連があることを示しており、無症候性であっても影響を及ぼしている報告もある。副甲状腺切除は、これらの症状のある程度の改善と関連する。副甲状腺切除は、PHPT に起因する神経認知および/または精神神経症状の患者に推奨している。

5) 心血管症状

要約: 軽度の PHPT では心血管疾患障害には有意な影響はない。

IW ガイドライン: 小規模な研究では、高血圧、左心室肥大、動脈硬化、拡張期充満障害が報告されているが、これらの結果には明確な病態生理学的根拠がなく、PTx 術後に有意な変化を認めていない。したがって、心血管病変を改善するためには手術を推奨できないとした。

AAES ガイドライン: 著しい高 Ca 血症は心血管疾患と強い関連性があり、未治療の PHPT では、重度の心血管疾患と生存率の低下が見られる場合がある。そして、手術により心機能が改善する報告がある。しかしながら、軽度の PHPT では心血管疾患の転

帰に関して有意なデータはない。高血圧症に対する影響に関する報告結果は一貫したものが無い。したがって、副甲状腺切除術は、高血圧症の改善のためだけには手術の適応はない。それ以外の心血管症状を有する患者には適応される場合がある。

6) その他の症状

IW ガイドライン: 症候性 PHPT の典型的胃腸症状には悪心・嘔吐、便秘、消化性潰瘍、膵炎などがあるが、無症候性 PHPT では明らかに関連している症状はないので、胃腸症状を改善するためには手術を推奨できないとした。ただし、ゾリンジャーエリソン症候群の患者は例外である。また、QOL を改善する明らかなエビデンスはないので、QOL を改善するためには手術を推奨できないとした。

AAES ガイドライン: 古典的症状以外の症状として、筋力低下、消化器症状、睡眠障害、線維筋痛症などの報告がある。ほとんどの報告が小規模で短期の研究のため、今後さらに検証される必要がある。しかしながら、これらの患者は、骨格、腎臓または精神・神経症状などの他の症状もしばしば持っており、それらを含めて手術適応を検討される可能性が高い。

7) 診断時年齢

要約: 診断時年齢が IW ガイドラインは 50 歳未満、AAEs ガイドラインは 50 歳以下を

手術適応とする。

診断時に若い患者は、長期の経過観察が必要で、それに伴う費用も掛かる。軽度の高 Ca 血症でも、長期間になれば様々な臓器に影響を与える可能性がある。長期間経過観察するに伴い進行する可能性もある。したがって、症状の有無に関わらず、診断時年齢も手術の適応としている。

III) 正 Ca 血症性 PHPT

PHPT のバリエーションで、PTH は二次的要因がなく高値で、総血清 Ca 値およびイオン化 Ca 値が正常な病態である。経過は十分に分かっていないが、一部は高 Ca 血症になり、また、一部は骨密度低下など標的臓器への影響を及ぼす。

第 4 回 IW 無症候性 PHPT ガイドラインでは、アルブミン補正した血清 Ca 値およびイオン化 Ca 値と血清 PTH 値を、3 から 6 か月の期間で少なくとも 2 回、検査することを推奨している。二次的に PTH 高値となるような、ビタミン D 不足、慢性腎臓病、腎臓からのタンパク漏出、腸管の Ca 吸収障害、薬剤などの要因を除外する必要があるとしている。そして、年 1 回血清 Ca (AAES ガイドラインでは血清イオン化 Ca) および PTH の測定と、1, 2 年毎の DXA の測定を行い、高 Ca 血症が見られた場合は同ガイドラインが提示する手術基準に基づいて手術適応を判断する、また骨密度の悪化、脆弱性骨折、腎結石あるいは腎石灰化を認めた場合は手術適応としている。

【文献】

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al.: International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res 37: 2293-2314, 2022
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg 151: 959-968, 2016

原発性副甲状腺機能亢進症に関する国際ワークショップにおける無症候性の原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術適応				
	1990	2002	2008	2013
血清 Ca 値 (mg/dL) 基準値上限より	1.0～1.6	1.0	1.0	1.0
骨	Z-score<-2.0 (部位不特定)	T-score<-2.5 (いずれかの部位) a	T-score<-2.5 (いずれかの部位) あるいは脆弱性骨折 a	T-score<-2.5 (腰椎、大腿骨頸部あるいは橈骨遠位 1/3) a あるいは X 線、CT,MRI,VFA による椎体骨折
腎臓	A.eGFR <70% B.24 時間尿中 Ca >400mg	A.eGFR <70% B.24 時間尿中 Ca >400mg	A.eGFR <60cc/分 B. 24 時間尿中 Ca 推奨しない	A.クレアチニンクリアランス <60cc/分 B. 24 時間尿中 Ca >400mg と生化学的分析による結石リスクの増加

				C.X 腺、超音波検査、 CT による腎結石、腎 石灰化の診断
年齢（歳）	<50	<50	<50	<50
a 閉経前女性と 50 歳未満の男性では T スコアの代わりに Z スコアを推奨				

CQ1 PHPT への手術により患者の QOL は改善するのか？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 手術後の関連症状の改善

ステートメント

- 高 Ca 血症が中等度以上で明らかに症状がある場合は、手術により様々な症状の改善が期待できる。(エビデンスレベル 中)
- 軽度な高 Ca 血症や血清 Ca 値が正常な副甲状腺機能亢進症の場合は、様々な症状が改善する可能性はありそうだが、結果は一貫しておらず明確なエビデンスはない。
(エビデンスレベル 低)

解説

- 高 Ca 血症が中等度以上の場合は、PTH による腎臓や骨への直接作用や、高 Ca 血症による作用のため関節痛、筋力低下、精神症状、消化器症状など様々な症状を起こすことがあるが、明らかにこれらの症状を伴う場合は手術により症状が改善する可能性がある。
- 軽度な高 Ca 血症や血清 Ca 値が正常の副甲状腺機能亢進症の場合は、システマティックレビューでは手術により様々な症状の改善が報告されているが、一様に観察されたわけではない。また、評価方法は十分に定義されておらず、結果も一貫せず、明らかな有用性は確認されていない。

文献の要約

Brito らのシステマティックレビューとメタアナリシスでは、無症候性を含む原発性副甲状腺機能亢進 (PHPT) に対する手術で、SF-36 を用いた 6 から 12 ヶ月の評価では活力、身体機能、体の痛み、全体的健康感、身体的日常役割機能、精神的日常役割機能、社会生活機能、および心の健康が有意に改善した。また、Pasiaka らが考案した副甲状腺疾患に特異的な尺度の 13 項目の質問で構成される PAS スコアでは、疲労感、口渇感、気分変動、関節痛、神経過敏、気分の落ち込み、脱力感、掻痒感、物忘れ、頭痛、腹痛、骨痛、起立能力が有意に改善した。このように短期から中期の QOL は大幅に改善した(1)。

Cheng らは、無症候性 PHPT に関する 3 つのランダム化比較試験 (RCT) のシステマティックレビューをおこなった(2)。手術 1 年後では、手術群は非手術群よりも身体的日常役割機能および精神的日常役割機能が有意に良好であった。2 年後でも、手術群は非手術群よりも精神的日常役割機能が有意に良好であった。さらに、ベースラインと比較すると、精神的日常役割機能は手術後に改善するが非手術群は悪化した。以上より手術は精神面の QOL 改善には有効であるとした。

Horiuchi らは、無症候性 PHPT における QOL を含む患者報告結果 (PRO) に関する手術治療効果を、4 つのランダム化比較試験と 6 つの観察研究を含むシステマティックレビューで検討した(3)。7 つの研究では SF-36 を使用して QOL を測定しており、また他の 3 つの研究では異なるスケールを使用していたが、これらは一般的な QOL または心理的負担を測定するための手段であり、疾患固有の PRO を測定するための尺度を使用した報告はなかった。結果に関する定量的データは 4 つの観察研究で提供されたが、効果の大きさは推定できなかった。手術のプラセボ効果は、5 つの研究で議論された。結果は、無症候性 PHPT の手術療法では PRO において統計学的に有意な改善がすべての研究で観察されたが、変化の臨床的重要性は詳細には議論されていないので、結論として PRO の改善に関連する可能性はあるが有効と結論付けるには時期早いと報告した。

Bollerslev らは、軽度 PHPT191 人を手術群(n=96)と経過観察群(n=95)に割り当て 2 年

間観察を行い、SF-36 と CPRS(Comprehensive Psychopathological Rating Scale) で評価した(4)。1年後の心の健康は手術群の方がわずかに良かったが、2年後は差がなかった。精神的日常役割機能は、2年後まで手術群の方が良かったが差は小さかった。CPRSは術後1年では経過観察群と比較すると手術群は改善傾向だがわずかで、2年後も同様であった。結論としては、経過観察群と比較して手術群の利点を認めないとした。

Caillardらは、軽度症例27人も含むPHPT100人を対象として、SF-36と21項目の症状調査を行った(5)。術後1年までSF-36の8つのドメインすべてにおいて有意な改善を認め、食欲不振、体重減少、口渇感、頭痛、悪心の5つの症状は有意な改善が持続した。軽度PHPT群でも術後1年のSF-36で同様の改善を認めた。術前の症状調査では、軽度PHPT群でも同様の症状を認めた。

Weberらは、軽度PHPT194人と対照群(甲状腺切除術)186人について、術後1年まで、うつ病、不安、自殺念慮、HRQOLをSF-36、うつ病スケール(HADS)、自殺PHQ9健康アンケートで評価した(6)。術後1年では、うつ病と不安感は大幅に改善し、自殺念慮の有病率も改善した。SF-36スコアは、手術群で改善したが、対照群では改善しなかった。

Blanchardらは、軽度のPHPT116人をSF-36で調査を行った(7)。術後3カ月では8つのドメインすべてにおいて大幅に改善を認め、術後1年でも6つのドメインで有意な

改善を認めた。特に、70歳未満と血清Ca値が10.4mg/dL以上の患者においてより有意な改善を認めた。

Strovallらは、軽度PHPT124人を手術後平均3.3年間経過観察し、健康関連QOLを15Dで評価した(8)。術後各項目とも良好で、特に睡眠、精神機能、不快感、うつ病が改善され、一般集団と同等であった。しかしながら、3.3年後の全体的HRQOLは一般集団まで改善しなかった。

Shah-Beckerらは、軽度PHPT35人を術前と手術1週間後に、神経認知機能を複数の神経心理学的ツールで評価した(9)。認知機能は術後1週間で即時想起、作業記憶、注意力の有意な改善を認めた。気分の検査では、うつ病、不安、負の感情が有意に改善した。不眠症スコアも有意に改善した。手術1週間後という早期に神経認知機能の改善を認めた。

以上をまとめると、PHPTは様々な症状を伴うことがあるが、手術によりそれらの症状が改善する報告が多いが、改善しない報告もあり結果は一貫しておらず、明らかな有用性は確認されていない。PHPTに対する標準的なQOL評価基準は定まっておらず、包括的尺度の代表例であるSF-36を用いた研究や、PHPTに特異的な症状の研究が行われている。しかしながら、QOL評価は主観的なため数値化が困難で、これらの評価方法が本当に適切かどうかは不明である。適切なツールを使用しないと臨床的に重要な評

価項目を見逃す危険性がある。軽症 PHPT でも手術により様々な症状が改善される可能性はありそうだが、それを評価するためには、曖昧な非特異的症状の変化を確実に測定する適切な評価ツールの開発・使用が必要である。

【文献】

1. Brito K, Edirimanne S, Eslick GD.: The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and PASEIKA scales after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism--a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 13: 245-249, 2015
2. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, et al.: Quality of Life After Surgery or Surveillance for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 94: e931, 2015
3. Horiuchi K, Yoshida Y, Okamoto T.: Effects of surgery on the patient-reported outcomes of primary hyperparathyroidism patients with mild hypercalcemia without classic symptoms: a systematic review of the literature. *Surg Today* 50: 650-656, 2020
4. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al.: Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1687-92, 2007
5. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, et al.: Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery* 141: 153-60, 2007
6. Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, et al.: Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg* 148: 109-15, 2013
7. Blanchard C, Mathonnet M, Sebag F, et al.: Quality of life is modestly improved in older patients with mild primary hyperparathyroidism postoperatively: results of a prospective multicenter study. *Ann Surg Oncol* 21: 3534-40, 2014
8. S Storvall S, Ryhänen EM, Heiskanen I, et al.: Surgery Significantly Improves Neurocognition, Sleep, and Blood Pressure in Primary Hyperparathyroidism: A 3-Year

Prospective Follow-Up Study. Horm Metab Res 49: 772-777, 2017

9. Shah-Becker S, Derr J, Oberman BS, et al.: Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Laryngoscope 128: 775-780, 2018

CQ2 手術により腎結石発症リスクは低下するか？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 術後の腎結石の発生率

ステートメント

- 手術後に腎結石の発生率は減少する可能性がある。(エビデンスレベル 低)

解説

- システマティックレビューでは、手術後に腎結石の発生率が減少したという明確な証拠はない。
- 観察研究では、手術後に腎結石の発生率が減少したという複数の報告がある。
- 症候性結石症の既往がある患者では、再発のリスクは 20～50%である。

文献の要約

Rejnmark らのシステマティックレビューでは、手術後に腎結石による入院のリスクは著しく減少するが、10 年間以上にわたり一般的背景集団のリスクを上回る。症候性結石の既往がある患者では、再発のリスクは 20～50%で、特発性結石の再発リスクと

同等である。術後に腎結石の発生率が減少したという明確な証拠はない(1)。しかしながら Silverberg らの前向き症例集積研究では、症候性 PHPT 症例 20 例は尿路結石を伴っていたが、手術を行った 12 例は結石の再発はなかった。一方、保存的治療を行った 8 例中 6 例は結石の再発を認めた(2)。また、Parks らの後向き症例集積研究では、PHPT で結石を伴った群(HPT)105 名、全身疾患がない結石患者群(SF)2416 名、正常対照群(NS)260 名で、HPT 群では PTx 後の結石再発率は 10 分の 1 に減少し、対照群と同程度であった(3)。Rowlands らの後向き症例集積研究では、尿路結石のある PHPT 群の術後 5 年間の結石再発率は 1.5% (65 例中 1 例) で、これは非 HPT 群の結石再発率 25%と比較すると非常に減少した(4)。674 名の PHPT 患者と年齢・性別を一致させた 2021 名の対照者を含む Mollerup らの後向き症例集積研究では、結石の相対リスクは手術前が 40 (95%信頼区間 31~53) で手術後は 16(12~23)に改善した。術後 10 年以上経過すると、リスクは対照群と同等に減少した。手術から 20 年後の無結石率は PHPT 患者群 90.4%、対照群 98.7%で、術後腎結石イベントは 8.3%のリスク差があったとした (5)。Spivacow らの後向き症例集積研究では、PTx 後も高 Ca 尿症は、女性の 30.7%と男性の 50.0%が持続した。PTx 後も高 Ca 尿症が持続した患者の 87.5%は術前に腎結石を認めた。術後も高 Ca 尿症が持続する患者は腎結石のリスクが高い(6)。Deaconson らの後向き症例集積研究では、術前結石の既往が 1 回のみの群 (28 名) は術後には結

石を発症しなかった。術前に複数回の結石の既往があった群（43名）は術後4名で7回の結石を認めたが、結石形成率（結石/患者数/年）は術前0.36(0.08-5.00)が術後は0.02(0-1.50)と有意($p < 0.001$)に減少した(7)。

以上をまとめると、いくつかの研究では腎結石のリスクは副甲状腺摘出後に減少することが示されている。外科的治療にもかかわらず、術後も高Ca血症が持続する場合は、腎結石を形成するリスクが高いが、その原因はむしろPHPT以外の可能性が高い。

【文献】

1. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L.: Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2377-85, 2011
2. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al.: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 341: 1249-55, 1999
3. Parks JH, Coe FL, Evan AP, et al.: Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* 103: 670-8, 2009
4. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, et al.: Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 95: 523-8, 2013
5. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjaer VG, et al.: Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 325: 807-812, 2002
6. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, et al.: Persistence of hypercalciuria after successful surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol* 44: 857-63, 2012
7. Deaconson TF, Wilson SD, Lemann J Jr.: The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis. *Surgery* 102: 910-3, 1987

CQ3 無症候性 PHPT 症例に手術適応はないのか？

考慮したアウトカム

- ✓ 治療効果：血清 Ca 値、PTH 値、一見無症状だが様々な症状の改善、予後の改善
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

推奨

CQ3-1 中等度以上の高 Ca 血症を伴う無症候性 PHPT 症例への手術適応

- 血清 Ca 値が正常上限値より 1mg/dL を超える無症候性 PHPT に対しては手術を行うことを推奨する。(エビデンスレベル 高、推奨レベル一致率: 11/13=84.6%)

CQ3-2 軽度高 Ca 血症を伴う症例への手術適応

CQ3-2-1 高 Ca 尿症を伴う症例への手術適応

- 手術適応判断の選択肢にしないことを提案する。(エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 4/13=30.7%: 投票集計後のディスカッションで合意成立)

CQ3-2-2 年齢による手術適応

- 若年者(性別に関わらず 50 歳未満)では手術を行うことを推奨する。
(エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 9/13=69.2%)

CQ3-2-3 腎機能低下症例への手術適応

- 腎機能が低下している（eGFR が 60mL/分/1.73 m² 未満）の場合には手術を行うことを提案する。（手術侵襲により透析が必要とならない範囲の腎機能であることが必要）

（エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 11/13=84.6%）

CQ3-2-4 骨塩量減少症例への手術適応

- 脆弱性骨折歴はなくとも、骨塩量減少（DXA で腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3 のいずれかの Tスコアが -2.5 未満）の場合は手術を行うことを推奨する。

（エビデンスレベル 高、推奨レベル一致率 8/13=61.5%）

CQ3-2-5 画像診断で尿路結石や腎結石が偶然見つかった症例への手術適応

- 手術を行うことを提案する。

（エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 10/13=76.9%）

CQ3-2-6 神経・精神症状を有する症例への手術適応

- 手術を行うことを提案する。

（エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 8/13=61.5%）

CQ3-2-7 消化器症状を有する症例への手術適応

- 手術適応の判断としないことを提案する。

(エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 8/13=61.5%)

CQ3-2-8 心血管病変を有する症例への手術適応

- 手術を行うことを提案する。

(エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 9/13=69.2%)

付記： 血清 Ca 値が正常上限値から 1mg/dL を超えず、かつ関連所見を伴わない場合でも、局在診断の結果が明瞭で外科医と患者との間で合意が得られれば手術を行うことを提案する。

解説

- 血清 Ca 値が正常上限値より 1mg/dL をわずかに超える程度の高 Ca 血症の PHPT では、一見症状がないように見えるため無症候性とされることが多いが、手術によって骨塩量の回復や尿路結石再発予防なども期待できるので、手術を行うメリット

がある。

- 血清 Ca 値が正常上限値から 1mg/dL を超えず、かつ一見何ら症状を伴わない場合でも、手術後に骨塩量が改善する可能性や尿路結石の再発を予防できる可能性などがあるので、外科医と患者との間で合意が得られれば手術を行うことを提案する。
- 高 Ca 尿症を伴う無症候性 PHPT の手術適応に関しては、明確なエビデンスはない。
- 軽度高 Ca 血症の状態では、24 時間の尿中 Ca 排泄量に関して明確なエビデンスはない。
- 若年者への手術では、年齢に関して明確なエビデンスはないが、無症候性 PHPT をフォローした 50 歳未満と 50 歳以上ではその後の経過観察において（第 3 回国際ワークショップ）の手術適応の基準を満たす症例が有意に増加するという観察研究がある。
- 骨密度の低下を長期間放置すると治療を行っても改善が困難になる可能性があり、女性の場合は閉経後の骨密度低下が重なる可能性がある。経過観察の場合は非常に長期間の診療が必要なため総医療費用が高額になり、また症状がないため経過観察中に受診を中断される可能性もある。骨密度や骨粗鬆症のリスク評価を開始する年齢として、男女とも 50 歳という年齢が広く用いられることもあり、手術適応は 50

歳を目安と考える。

- 腎機能低下に関する手術適応では、eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満という値に関してはエビデンスが乏しい。
- 長期間経過観察を行えば腎臓に関連する障害の発生率が高くなるようだが、軽度の高 Ca 血症の持続が慢性腎臓病（CKD）進行のリスクになるかどうかはエビデンスがなく、手術を行った方が良いというエビデンスもあまりない。しかしながら、疫学的にも CKD3 期となっていれば骨病変や心血管イベントも増えるので全身に影響を及ぼす可能性があり、それ以上の腎機能への悪影響を及ぼす可能性のある因子を可及的に除去するという点で手術が選択されうる。このような腎機能障害の状態では、骨粗鬆症のリスクが増え、心血管イベントも増えるなど全身に大きな影響を及ぼす可能性がある。
- 無症候性でも椎体などの骨折（形態骨折）があれば、骨塩量減少がなくても手術適応である。
- 脆弱性骨折歴はないが、BMD 減少（DXA で腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端 1/3 のいずれかの T スコアが -2.5 未満）の場合は、手術により骨塩量の増加が期待できる。
- 骨折リスクの抑制については、4 つの RCT のメタアナリシスでは有意な結果は認めない。ただし、手術によって骨折リスクが低下する傾向を示している RCT はあ

る。

- 画像診断で偶然発見された尿路結石・腎結石を有する軽度高 Ca 血症性 PHPT 症例においても手術を行うことを提案するが、有症状の尿路結石・腎結石への進行を少しでも排除する可能性を考慮してのことである。
- 尿潜血陽性の症例や CT で著しい尿路結石・腎結石を呈する症例は、無症状であっても積極的に手術を考慮する。
- 軽度高 Ca 血症性 PHPT においても精神・神経症状を有する症例には手術を提案するが、この提案は手術により精神・神経症状の改善が必ずしも得られるわけではないことを患者サイドが理解していることが前提である。
- 消化器症状に関して、手術効果の評価は困難でエビデンスはない。
- 軽度高 Ca 血症性 PHPT においても心血管病変を有する症例では手術を推奨するが、手術適応の判断にあたっては、手術のリスクとベネフィットとのバランスを個々の症例において十分検討することが必要である。ただし、高血圧症は判断材料から除外する。
- 心血管疾患に関しては、副甲状腺ホルモンと死亡率などとの疫学的関連性を示す報告がある。心血管病変を有する症例に対する手術の目的は、治療効果というよりは増悪因子の可及的除去である。手術によって心血管病変の予後を改善するエビデン

スはない。

文献の要約

原発性副甲状腺機能(PHPT)の典型的臨床症状は繊維性骨炎や骨折、あるいは腎結石症や腎石灰化症などであり、症候性 PHPT といわれる。生化学検査を受ける機会の増加に伴い、明らかな症状や徴候を伴わず、偶然発見される無症候性といわれる PHPT 症例が増加している。そこで、2022 年に発行された第 5 回副甲状腺機能亢進症に関する国際ワークショップのガイドラインでは、無症候性原発性副甲状腺機能亢進症の定義を骨と腎臓という標的臓器への関与の有無により 2 つのカテゴリーに分類した(1)。骨の評価は骨折歴の問診、骨密度測定、椎体の画像検査を行い、腎臓の評価は糸球体濾過率(eGFR)かクレアチニンクリアランス、超音波検査や CT などの画像検査、24 時間 Ca 排泄率で行うことを提案した。

第 3 回国際ワークショップ(2008 年)の報告では、無症候性 PHPT に対する手術は骨密度の改善と骨折リスクの改善に有効であったとしている(2)。Lundstam らの軽症 PHPT を対象とした 5 年間の手術群と非手術群の RCT では、手術群は非手術群と比較すると腰椎および大腿骨頸部で非常に有意に骨密度が増加した(3)。新たな脊椎骨折は非手術群のみで発生したが有意差は認めなかったため、長期間の観察が必要であると報告した。Ambrogini らの無症候性 PHPT を対象とした RCT では、手術群は非手術群と

比較すると、骨密度が1年後には腰椎および大腿骨で有意に改善した(4)。Raoらの軽度の無症候性PHPTを対象とするRCTでは、手術群は非手術群と比較すると骨密度は有意に改善したが、差はわずかであったので、手術のリスクも考慮する必要があるとした(5)。Bollerslevらの無症候性PHPTを対象としたRCTでは手術群は骨密度が改善したが保存的治療と比較すると有意差はなかった(6)。このように無症候性PHPTでは手術によって骨密度が改善するようだが、研究対象によっては有意差が僅かであるので、今後大規模のRCTで検証する必要が提唱されている。

無症候性PHPTに関する第4回国際ワークショップガイドラインでは、24時間の尿中Ca排泄量が400mgを超える高Ca尿症も手術適応としたが(7)、この値は著しく高く、この数値の根拠も示されていない。果たしてどの程度腎機能や尿路結石のリスクとなるのかは不明であり、実臨床では、血清Ca値が11mg/dL未満の状態、24時間の尿中Ca排泄量が400mgを超えるような高Ca尿症をきたすことは考えにくい。一般には、24時間の尿中Ca量が女性250mg以上・男性300mg以上の場合に上昇していると思なされるので、2022年に発行された第5回国際ワークショップガイドラインでは24時間尿中Ca量は、女性250mg未満および男性300mg未満とされた(1)。しかしながら、高Ca尿症を伴う無症候性PHPTの手術適応に関しては、明確なエビデンスはないので、本ガイドラインでは手術適応の選択肢とはしない。

年齢についてのエビデンスは乏しいが、Silverberg らは年齢以外で第 3 回国際ワークショップガイドラインの手術適応にあてはまらずフォローしていた無症候性 PHPT 症例のうち 50 歳未満の症例 (n=7) では平均フォローアップ期間が 9 年で、ガイドラインの手術適応内になった症例は 50 歳以上(n=9)の症例に比べ有意に頻度が高かった(62.5% vs 22.2%, $p<0.05$)との報告している(8)。

精神・神経症状に関して、Rao らの軽度 PHPT を対象とした手術群と経過観察群の RCT では、SF-36 では手術群は「社会生活機能」と「精神的日常役割機能」で有意に良好で、心理的機能評価の SCL-90-R では手術群は 9 項目のうち「不安」と「恐怖症」が有意に改善した(5)。しかしながら、利益はわずかであったので、手術のリスクも考慮する必要がある。

Ambrogini らの軽度 PHPT を対象とした手術群と経過観察群の RCT では、SF-36 では手術群は「活力」と「心の健康」が有意に改善したが、SCL-90-R では両群で有意差を認めなかった(4)。Bollerslev らの軽度 PHPT を対象とした手術群と経過観察群の RCT では、1 年後の「心の健康」がわずかに良いが、2 年後は有意差がなかった(6)。「精神的日常役割機能」は 2 年後まで有意に良好だが差はわずかで、また包括的精神病理学的評価尺度(CPRS)でも手術群は改善傾向だがわずかで、手術群は経過観察群と比較して利点は認めなかった。このように精神・神経症状は手術により症状が改善する可能性が

あるが、報告の結果は一貫性がなく、エビデンスレベルは低い。したがって、手術により精神・神経症状の改善が必ずしも得られるわけではないことを患者サイドが十分理解していることが前提である。

消化器症状に関しては、Okamoto らの軽度 PHPT (26 人) の 2 年間の観察研究では便通回数と体重の変化は認めなかった(9)。Bannani らの軽度 PHPT と正 Ca 血症性 PHPT の 1 年間の観察研究では、軽度 PHPT 群では食欲不振、便秘、口渇、体重減少が、正 Ca 血症性 PHPT では口渇が改善した(10)。このように、消化器症状は手術により改善することがあるようだが一貫性がなく、エビデンスもない。

心血管症状に関しては、Persson らの軽症 PHPT を対象とした手術群と経過観察群の心臓超音波検査に関する RCT では、手術群では拡張末期心室中隔壁厚はわずかだが有意に減少した(11)。左心重量係数は減少したが有意差はなく、両群の違いはわずかであった。心血管疾患を伴った軽症 PHPT 症例を対象とした Walker らの報告では、手術 2 年後には頸動脈の硬さは正常範囲 (17%、 $P=0.056$) まで低下し、特に頸動脈硬化の上昇を伴う患者では顕著であった(12)。Bollerslev らの軽症 PHPT を対象とした手術群と経過観察群の 2 年間の RCT では、平均動脈圧と拡張期血圧は両群で低下したが、両群間で有意差は認めなかった(13)。以上より心血管症状は手術により改善することがあるが、わずかな違いのみであった。したがって、心血管症状に関する手術適応の判断は、

手術のリスクとベネフィットとのバランスを十分検討することが必要である。心血管病変を有する症例に対する手術の目的は、治療効果というよりは増悪因子の可及的除去である。

【文献】

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al.: International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 37: 2293-2314, 2022
2. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, et al.: Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 366-72, 2009
3. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al.: SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1359-67, 2015
4. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al.: Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3114-21, 2007
5. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, et al.: Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5415-22, 2004
6. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al.: Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1687-92, 2007
7. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al.: Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3580-94, 2014
8. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP.: Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2002 Dec 1;113:681-4

9. Okamoto T, Kamo T, Obara T. Outcome study of psychological distress and nonspecific symptoms in patients with mild primary hyperparathyroidism. Arch Surg 137: 779-784, 2002
10. Bannani S, Christou N, Guérin C, et al.: Effect of parathyroidectomy on quality of life and non-specific symptoms in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. Br J Surg 105: 223-229, 2018
11. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al.: Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 74: 174-80, 2011
12. Walker MD, Rundek T, Homma S, et al.: Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol 167: 277-85, 2012
13. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al.: Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 94: 2255-61, 2009

無症候性原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応のまとめ

		The 5 th IW (2022)	JAES 副甲状腺機能亢進症診療ガイドライン
高Ca血症	(補正) 血清Ca値	基準範囲上限より >1.0 mg/dL	基準範囲上限より >1.0 mg/dLであれば 推奨
骨	DXAによるBMD	T-score<-2.5 腰椎,股関節全体、大腿骨頸部、 橈骨遠位1/3	T-score<-2.5 (腰椎、股関節、大腿骨頸部、 橈骨遠位1/3) 推奨
	X-ray, CT, MRI, VFA*	椎体骨折の所見	椎体骨折等を認めれば 推奨
腎	尿検査	CCr<60mL/min or eGFR<60mL/分/1.73 m2	eGFR<60mL/分/1.73 m2 未満 かつ患者との合意が得られれば 提案
		尿Ca >250mg/日 (men), >300mg(women) 尿路結石プロファイル作成が妥当	採用しない
	X-ray, US, CT	腎結石、腎石灰化	腎結石、腎石灰化あり かつ患者との合意が得られれば 提案
年齢		<50才	<50才 (推奨)

*VFA(vertebral fracture assessment)
椎体骨折検出のための脊椎DXA画像解析。
潜在的な椎体骨折の同定に有用。
**結石リスクとしての高シュウ酸尿症測定など

局在診断の結果が明瞭で、
患者との合意があれば、これらを
満たさなくても手術をすることを容認



CQ4 正 Ca 血症性 PHPT 症例に手術は推奨されるか？

CQ4-1 軽度高 Ca 血症性 PHPT 症例での手術を提案・推奨される条件を満たす（BMD 減少、若年齢、腎機能低下、偶然発見された尿路結石、神経・精神症状、心血管病変）正 Ca 血症性 PHPT (NcPHPT) への手術適応

CQ4-2 画像診断陰性の NcPHPT 症例への手術適応

考慮したアウトカム

- ✓ 治療効果：血清 Ca 値、副甲状腺ホルモン値、骨密度
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

推奨

- BMD 低下・形態骨折を認める場合には、手術を行うことを提案する。（エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 11/13=76.9%）
- 画像診断で腫大副甲状腺が不明の場合には、手術を行わないことを提案する。（エビデンスレベル 低、推奨レベル一致率 11/13=84.6%）

解説

- BMD が減少している場合には、手術によって BMD の増加が期待できる。

- 若年者ではモニタリングをしっかりと、軽症 PHPT に移行した段階で手術を提案する。
- 局在診断陰性症例に関する研究はないのでエビデンスはないが、手術の場合は両側検索が必要となり侵襲は大きくなる可能性がある。また、手術が不成功になる可能性も高い。したがって、まずは経過観察を行うことが望ましい。

文献の要約

高 Ca 血症性 PHPT (Hypercalcemic PHPT: HcPHPT) に対して、正 Ca 血症性 PHPT (Normocalcemic PHPT: NcPHPT) の定義が文献により一定していないので研究報告を評価する場合は注意を要する。

Koumakis らは、NcPHPT 症例 39 例と HcPHPT 症例 21 例について後向き症例集積研究を報告した (1)。手術 1 年後の骨密度は、NcPHPT 群および HcPHPT 群とも椎体と股関節で増加したが、両群に有意差は認めなかった。NcPHPT 群においても HcPHPT 群と同様に手術が BMD 上昇に有益であることを示した。

Gomez-Ramirez らは、HcPHPT 症例 88 例と NcPHPT 症例 16 例を対象とした前向き症例集積研究を報告した (2)。骨形成マーカーであるオステオカルシンや P1NP (I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド) ,骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) は、HcPHPT 群の方が NcPHPT 群よりも有意に高値であったが、

骨密度は有意差がなかった。術後は両群とも骨代謝マーカーおよび骨密度が改善したが、両群の有意差は認めなかった。NcPHPT は HcPHPT と同じ病態であり、HcPHPT の初期の状態と結論した。したがって、NcPHPT 症例でも HcPHPT 症例と同様に手術の適応があるとした。

Traini らは後向き症例集積研究で、NcPHPT 症例 154 例と HcPHPT 症例 577 例について調べた(3)。手術 6 年後では、NcPHPT 96 人のうち 3 人を除くすべての患者が生化学的に治癒状態であった。NcPHPT に対する手術は HcPHPT と同様に安全で効果的であった。NcPHPT で症状がある場合は、手術は良好な転帰をもたらした。

Bannani らは、NcPHPT 症例と軽症 PHPT 症例について、SF-36v2 による手術前後の QOL と 25 項目の症状を評価した(4)。SF-36 では、身体的 QOL は両群とも術後有意に改善したが、精神的 QOL は軽度 PHPT 群のみで改善した。症状調査は、軽症 PHPT 群は 9 つの項目が改善したが、NcPHPT 群は 2 項目のみであった。NcPHPT 群においても、手術によって QOL と一部の非特異的症状が、わずかだが改善することを示した。

Cusano らのナラティブレビューでは、NcPHPT は、正 Ca 血症のままの群と、後に高 Ca 血症に移行する群があり、管理方法は無症候性 PHPT に準じて症状が出れば手術を行うとした(5)。

しかしながら、手術に際して注意を促す報告がある。Kiriakopoulos らは、NcPHPT は

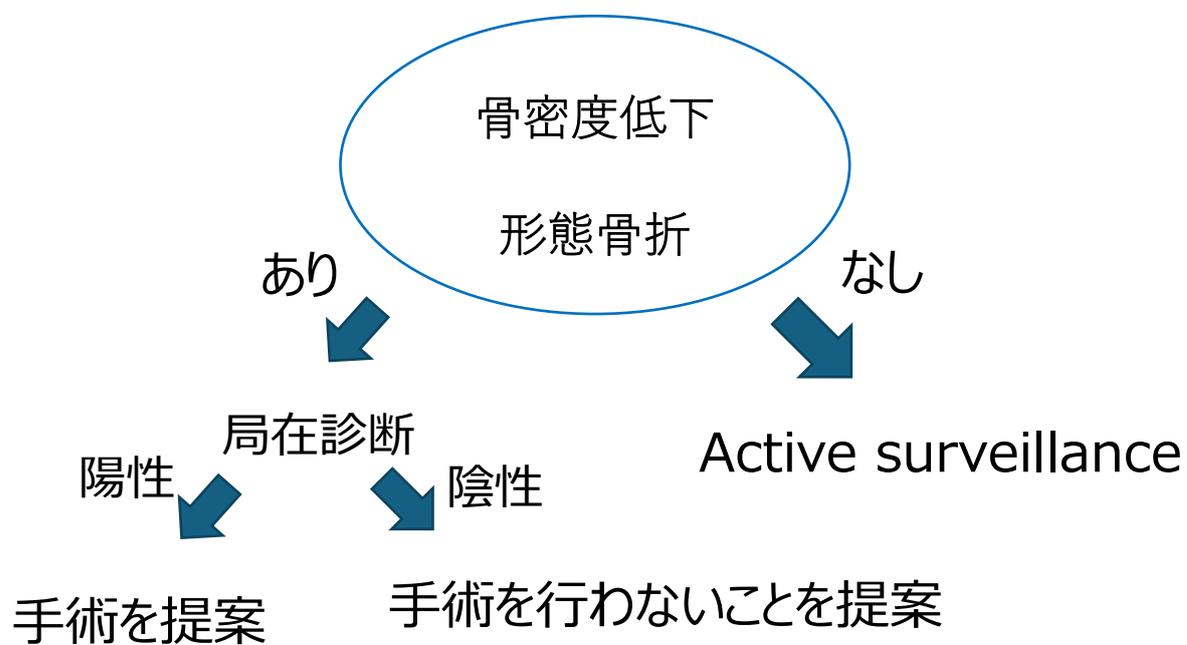
HcPHPT と類似点があり同一疾患と考えるが、NcPHPT は有意に腫大腺が小さく (P=0.023)、有意差はないが多腺腫大が多い傾向があり注意を要すると報告した(6)。

Koumakis らも、多発性腺腫または過形成の存在は HcPHPT よりも NcPHPT の方が多い (P=0.04) と報告している(1)。したがって、NcPHPT の手術では両側検索が必要となり侵襲が大きくなる可能性がある。手術が不成功になる可能性も高いので、まずは経過観察を行うことが望ましい。

【文献】

1. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, et al.: Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3213-20, 2013
2. Gómez-Ramírez J, Gómez-Valdazo A, Luengo P, et al.: Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? *Am J Surg* 219: 150-153, 2020
3. Traini E, Bellantone R, Tempera SE, et al.: Is parathyroidectomy safe and effective in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism? *Langenbecks Arch Surg* 403: 317-323, 2018
4. Bannani S, Christou N, Guérin C, et al.: Effect of parathyroidectomy on quality of life and non-specific symptoms in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 105 : 223-229, 2018
5. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP.: Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 16: 33-92, 2013
6. Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D.: Classic Primary Hyperparathyroidism Versus Normocalcemic and Normohormonal Variants: Do They Really Differ? *World J Surg* 42: 992-997, 2018

正 Ca 血症性原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応



第4章 原発性副甲状腺機能亢進症の術前管理

1) 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の骨への影響、骨折リスク

1. PTH 作用と骨病変

骨において PTH 受容体 (PTHr1) は骨芽細胞/骨細胞系細胞に発現されており、PTH は RANKL の発現誘導などを介して破骨細胞性骨吸収を促進する。したがって、持続的な PTH 過剰は骨代謝回転の亢進をもたらす。これは腸骨生検における組織学的所見により確認されている (1)。典型的骨病変としては頭蓋骨の脱灰像 (salt and pepper appearance of the skull) や手指骨の骨膜下吸収像、長管骨の褐色腫 (brown tumor) などを認めることがある。これらは PHPT における嚢胞性線維性骨炎 (osteitis fibrosa cystica) の表現型と捉えられる。無症候例が大部分を占める近年においては、PHPT でこのような典型的骨病変を呈するのは稀であり、(続発性) 骨粗鬆症が主要な骨関連症状となる (2-4)。

2. 骨密度に対する影響

PHPT では、一般に海綿骨に比して皮質骨優位に骨密度低下が起こると考えられている。これまでの報告で最長の 15 年間にわたる自然経過を観察した成績 (5) では、海綿骨に富む腰椎の骨密度は全経過を通じてあまり低下しなかった。一方、大腿骨頸部やさ

らに皮質骨に富む橈骨遠位 1/3 では 10 年以内に骨密度低下が観察され、最終的な骨密度減少率は各々 $10 \pm 3\%$ 、 $35 \pm 5\%$ であった。これらの成績から、一般的な骨粗鬆症診断においては大腿骨近位部の骨密度が gold standard であるが、PHPT における骨変化を観察するには橈骨遠位部の骨密度測定も有用とされている (6)。

3. 骨折リスク

PHPT 患者では椎体および非椎体骨折の発生率が多いことが幾つかのコホート研究 (7-8) で示されている。また、閉経後女性の椎体形態骨折はコントロールに比して PHPT 症例で 6 倍以上多かったとの成績も報告されている (9)。この検討では症候性 PHPT の方が無症候性 PHPT に比してやや骨折率が高かったが有意差はなかった。以上より、PHPT 患者では皮質骨に富む領域のみならず椎体を含めた各部位で全般的に骨折が増加すると考えられる。骨折リスク因子としては高齢、女性、骨密度低下などが報告されている (9-10)。Ca 濃度などの生化学的パラメータの貢献については議論の余地がある (11)。

4. 骨質に対する影響

多くの骨密度データが皮質骨優位の変化を示しているが、最近の骨質 (骨微細構造) の解析では海綿骨でも構造劣化がみられることが報告されている。HR-pQCT を用いた検討 (12-14) では、海綿骨と皮質骨との両方での体積骨密度の低下が起り、皮質厚

の低下、海綿骨梁の菲薄化なども認められた。

海綿骨スコア (trabecular bone score: TBS) は DXA のデータから算出可能な海綿骨微細構造の指標である。一般に TBS の低下は骨密度低下と独立の骨折リスクとなることが知られている。PHPT 患者では TBS 値の低下があり、それは椎体骨密度の低下よりも高頻度に認められる。PHPT 患者における TBS の低下は骨折とも関連しており、海綿骨の微細構造の劣化が骨強度の低下に貢献していると考えられる (15-17)。

以上の検討成績は PHPT 患者において皮質骨及び海綿骨の両者共に骨強度が低下していることを示しており、椎体も含めた全部位で骨折率が高いという事実に合致する。

2) PHPT の術前管理

PHPT への基本的な根治療法は手術である。手術を行わず内科的治療を選択する場合には長期的な骨密度変化および骨折率や腎予後などを考慮する必要があるが、ここでは診断や短期的な手術待機期間における問題点について述べる。

1. ビタミン D

ビタミン D 不足・欠乏は、PHPT 患者において副甲状腺重量の高値、血清 PTH, Ca, ALP の高値、P の低値などに関連する。また骨密度の低下や全般的な骨病変の重症化をもたらすとされている (4)。一方、ビタミン D 補充は一般に安全で骨保護に関して有

用であると考えられる。また、NcHPHPT の診断にはビタミン D を充足させることが必要である (18)。しかしながら、特に我が国においては天然型ビタミン D 補充はほとんどなされておらず、至適 25(OH)D 濃度も確立されていない (CQ1)。

2. 血中 Ca

PHPT 患者では 1,25(OH)₂D₃ は高値であり、腸管由来の Ca も血中 Ca 濃度上昇に寄与している。一方、Ca 制限食は PTH の上昇をもたらし、PHPT の病態を悪化させる可能性があり、一般的に Ca 制限は行われていない (CQ2)

3. 骨吸収抑制薬

PHPT に対する骨吸収抑制薬は骨粗鬆症に対して有効と考えられる一方、血中 Ca 濃度低下、PTH 上昇などをもたらす PHPT 自体への悪影響が危惧される (CQ3)。アレンドロン酸は血中 Ca, PTH を殆ど変化させずに骨代謝回転を抑制し骨密度を増加させたと報告されている (19)。より限られたデータではラロキシフェン (20) やデノスマブ (21) についても有用性が報告されている。骨折抑制に関するエビデンスはない。また、骨密度に関しては術前短期投与の有効性はあまり期待できない。術前から骨代謝を抑制することにより術後の飢餓骨症候群 (hungry bone syndrome) の発症を抑制する可能性が期待される (22) が、エビデンスは乏しい。

4. カルシメチクス

シナカルセトは血中 Ca 濃度を低下させるが PTH は不変か軽度低下にとどまり、骨密度や骨代謝回転は変化させない。術前の高 Ca 血症のコントロールのためには有効と考えられるが予後を改善させるというエビデンスは乏しい。副甲状腺癌などで高頻度に見られる高度の高 Ca 血症や Ca クリーゼに対してシナカルセトが有効であるとの報告(23)もあるが、標準的治療法として確立はされていない (CQ4, CQ5)。

【文献】

1. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al.: The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 930-8, 1990
2. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP.: Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32: 593-607, 2018
3. Minisola S, Gianotti L, Bhadada S, et al.: Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32: 791-803, 2018
4. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al.: Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 28: 1-19, 2017
5. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al.: The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3462-70, 2008
6. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al.: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3561-9, 2014
7. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, et al.: Primary hyperparathyroidism and the risk of

- fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 14: 1700-7, 1999
8. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al.: Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 321: 598-602, 2000
 9. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, et al.: Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2306-12, 2009
 10. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, et al.: Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 171: 399-406, 2014
 11. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, et al.: Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Bone Miner Res* 33: 1657-1664, 2018
 12. Hansen S, Beck Jensen JE, Rasmussen L, et al.: Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* 25: 1941-7, 2010
 13. Vu TD, Wang XF, Wang Q, et al.: New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone* 55: 57-63, 2013
 14. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, et al.: Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 28: 1029-40, 2013
 15. Silva BC, Walker MD, Abraham A, et al.: Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom* 16: 554-61, 2013
 16. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al.: "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 53: 154-9, 2013
 17. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, et al.: Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 169: 155-62, 2013
 18. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al.: Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3570-9, 2014
 19. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al.: Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3319-25, 2004

20. Zanchetta JR, Bogado CE.: Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 16: 189-90, 2001
21. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, et al.: Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. J Am Geriatr Soc 66: 518-524, 2018
22. Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi HA, Shivaprasad C.: Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. Indian J Endocrinol Metab 21: 76-79, 2017
23. Takeuchi Y, Takahashi S, Miura D, et al.: Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab 35: 616-622, 2017

CQ1. PHPT の術前にビタミン D の測定, ビタミン D 製剤の投与は必要か？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 症例における天然型ビタミン D 測定の有用性
- ✓ 天然型ビタミン D 製剤投与における術後の予後、飢餓骨症候群・術後低 Ca 血症の発症

ステートメント

- PTx 前には血清 25(OH)D 濃度を測定することが望ましい。(エビデンスレベル低)

解説

- ビタミン D 不足・欠乏が PTH を上昇させ、PTH 値の正な評価を妨げると同時に

PHPT の病態を修飾（悪化）する因子となっている可能性を考慮する

ステートメント

- 骨粗鬆症合併患者以外の高 Ca 血症性 PHPT (HcPHPT) 症例において、PTx 前に天然型ビタミン D 製剤の投与をとくに考慮する必要はない。（エビデンスレベル低）

解説

- 術後の予後、飢餓骨症候群・術後低 Ca 血症の発症などのアウトカムに対して、術前の天然型ビタミン D 製剤の投与が有効であるエビデンスは乏しい。
- ただし、正 Ca 血症性 PHPT(NcPHPT)の診断の際にはビタミン D 欠乏による二次性を鑑別するためビタミン D 充足が必要となる。
- 骨粗鬆症合併例に対しては、PTx に先行して天然型ビタミン D 製剤を投与しても良い

文献の要約

ビタミン D 不足・欠乏は健常者においても PHPT 患者においても PTH 分泌を促す。したがって、ビタミン D 不足・欠乏は PHPT における PTH-Ca axis の精確な評価を妨げるのみならず、PHPT の病態を増悪の方向に修飾する可能性がある。また、NcPHPT

の診断のためにはビタミン D を充足させることが必要とされている。138 人を対象として後向き研究で、ビタミン D 充足状態は ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーによる局在診断の精度に影響を及ぼさなかった(1)ことから、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィーの診断能には関係しない。一方、骨粗鬆症や腎結石などの臓器病害を含めた術後の管理のために、ビタミン D 充足状態の把握は有用と考えられる。

一方、術前のビタミン D 補充の有用性については術前診断の精度、術直後血清 PTH 値の変化、術後の治癒率、予後、飢餓骨症候群の頻度がアウトカムとして検討されている。630 人を対象とした後ろ向きのケースコントロール研究で、術前のビタミン D 充足状態は術中の PTH 濃度の変化に影響を及ぼさなかった(2)。さらに、手術による治癒例 351 例において、術前のビタミン D 充足状態は術中迅速測定におけるインタクト PTH の dynamics に影響を及ぼさなかった(3)。従って、術中迅速 PTH 測定値の評価においては、ビタミン D 充足状態を考慮する必要はないと考えられた。

プラセボ対照 RCT においてビタミン D 不足の PHPT 術前後に各々26 週間、ビタミン D3 2,800IU/日の投与を行った。その結果、ビタミン D は術前の PTH を低下させ、骨密度を増加させた(4)が、筋力、姿勢安定性、QOL に影響を及ぼさなかった(5)。PHPT の内科的治療においてビタミン D 治療の有効性は認められており、この結果はそれに矛盾しない。しかし、このような術前あるいは周術期の投与が長期予後を改善するかど

うかは不明である。

術前にビタミン D 充足 1,015 例とビタミン D 不足・欠乏 872 例を後ろ向きに比較検討した研究では、ビタミン D の充足状態は術後の PHPT の非治癒率、再発率、低 Ca 血症発症率に影響しなかった。また、術後の低 Ca 血症の出現率は術前 25(OH)D 値によらず同等であった(6)。さらに、術前 25(OH)D 値および術前のビタミン D 補充の有無は術後の Ca 補充量、インタクト PTH 高値遷延に関連しないとの報告もある(7)。初回手術で病的副甲状腺摘除に成功した 385 例の観察研究では、術後の飢餓骨症候群の発症予測因子について検討されたが、多変量解析の結果、有意に飢餓骨症候群の発症に寄与したのは術前 PTH 濃度のみで、ビタミン D 充足状態は影響しなかった (8)。

無症候性 PHPT に関する第 4 回国際ワークショップでは、PHPT の内科的治療において、ビタミン D 欠乏は重症 PHPT と関連するが、ビタミン D 投与の有効性は充分検討されておらず推奨の是非は結論できないとされた(9)。第 5 回国際ワークショップにおいては、25(OH)D 濃度測定はすべきとされている(10)。また、正 Ca 血症性 PHPT の診断の際にはビタミン D 欠乏との鑑別が必要となるが、全ての PHPT に対して術前のビタミン D 補充は一般には推奨されていない。

以上より、術前に 25(OH)D を測定すること、および天然型ビタミン D 補充はしないことを提案する。しかしながら長期の内科的治療においてはビタミン D 補充が望ま

しく、高 Ca 血症などの増悪因子にはならないとされており、天然型ビタミン D 補充が有害というわけではない。米国内分泌外科学会 (AAES) のガイドラインにおいては、ビタミン D 欠乏患者に対して、ビタミン D 補充は術前から安全に開始することができる、との記述がある(11)。骨粗鬆症合併患者への天然型ビタミン D の投与は術前から行っても良いと考えられる。高 Ca 血症存在下での活性型ビタミン D の投与は原則的に禁忌である。

【文献】

1. Tay YD, Yeh R, Kuo JH, et al.: Pre-operative localization of abnormal parathyroid tissue by ^{99m}Tc -sestamibi in primary hyperparathyroidism using four-quadrant site analysis: an evaluation of the predictive value of vitamin D deficiency. *Endocrine* 60: 36-45, 2018
2. Graves CE, McManus CM, Chabot JA, et al.: Vitamin D Does Not Affect Intraoperative Parathyroid Hormone Kinetics: A Mixed Linear Model Analysis. *J Surg Res* 241: 199-204, 2019
3. Adler JT, Sippel RS, Chen H.: 25-hydroxyvitamin D status does not affect intraoperative parathyroid hormone dynamics in patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 17: 2958-62, 2010
4. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al.: Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1072-80, 2014
5. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al.: No beneficial effects of vitamin D supplementation on muscle function or quality of life in primary hyperparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol* 172: 609-17, 2015
6. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, et al.: Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? *J Surg Res* 204: 94-100, 2016
7. Press D, Politz D, Lopez J, et al.: The effect of vitamin D levels on postoperative calcium

- requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 150: 1061-8, 2011
8. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al.: The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 178: 1-9, 2018
 9. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al.: Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3607-18, 2014
 10. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al.: International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 37: 2293-2314, 2022
 11. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 151: 959-968, 2016

CQ2. PHPT の術前に Ca 摂取制限の指導は必要か？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT への影響
- ✓ 尿路結石発症、高 Ca 血症の増悪、骨粗鬆症への影響

解答

- PTx 前において、とくに Ca 摂取制限の指導は必要ない。(エビデンスレベル 低)

解説

- Ca 摂取制限が PTH をさらに上昇させる可能性がある。

文献の要約

Ca 摂取制限は理論上、尿中 Ca 排泄を減らし尿路結石症のリスクを低下させる可能性がある。しかし PHPT において Ca 摂取制限の好ましい効果を示すエビデンスはない。PHPT に対して一般的に Ca 摂取が制限されることの多かった時期の米国において、PHPT における Ca 摂取量と様々な生化学指標との関連が調べられた。71 人の PHPT 患者を Ca 摂取量によって 3 群に分けた：very low (<300mg/day)、low (300-800mg/day)、sufficient (>800mg/day)。その結果、3 群間で血清 Ca, P, PTH, 1,25D 濃度および尿中 Ca 排泄量に差はみられなかった。椎体、橈骨遠位 1/3、大腿骨頸部の骨密度にも差が無かった。このことから Ca 摂取による明らかな弊害は認められないと結論づけられた(1)。

一方、PHPT の副甲状腺においても細胞外 Ca に対する反応性は保持されている。食事からの Ca 摂取を制限した場合、明らかな血中 Ca 濃度の変化が認められなくても PTH および 1,25 ジヒドロキシビタミン D (1,25(OH)₂ D₃) 濃度の上昇をもたらす。動物レベルでは Ca 制限食が副甲状腺の過形成をもたらすことが知られている(2,3)。Ca 摂取量が PHPT 発症に関与する可能性を示した大規模な観察研究がある。58354 人の女性 (39-66 歳) が登録された Nurses' Health Study I において、22 年間のフォローアップ期間中の Ca 摂取量と PHPT の発症との関係が調査された。参加者は食事からの

Ca 摂取量によって 5 群に分けられた。フォローアップ期間中に 277 例が PHPT を発症した。年齢、BMI、人種などの因子で補正した後、Ca 摂取量最大群においては Ca 摂取量最小群に比して PHPT 発症の相対リスクが 0.56 (95% confidence interval 0.37 to 0.86, $p=0.009$ for trend)であった。したがって、Ca 摂取量が多いほど PHPT の発症リスクは低いと考えられた(4)。

以上の知見を踏まえて、PHPT では一般的に推奨される Ca 摂取量が推奨されており(2,3)、本ガイドラインにおいても Ca 摂取制限を指導する必要はないとした。

【文献】

1. Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP.: Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 102: 543-50, 1997
2. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al.: Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3607-18, 2014
3. Bilezikian JP.: Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 3993-4004, 2018
4. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN.: Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ* 345: e6390, 2012

CQ3. PHPT の術前にビスホスホネート等の骨修飾薬の投与は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 手術の成功率、合併症の頻度、術後の低 Ca 血症および飢餓骨症候群の発症。

推奨

- PTx 前にビスホスホネート等の骨修飾薬を使用しないことを提案する（エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 10/13=76.9%）

解説

- ビスホスホネート等の骨修飾薬の術前投与が、術後の飢餓骨症候群発症を抑制するというエビデンスは十分でない。一方、血中 Ca 濃度を低下させて PTH を上昇させるという危惧もある。

文献の要約

後ろ向き解析で、ビスホスホネート術前投与と術後の飢餓骨症候群発症との関連性が調べられた(1)。飢餓骨症候群を発症した 9 例は全て術前にビスホスホネート投与を受けていなかった。一方、飢餓骨症候群を発症しなかった 14 例のうち、6 例は術前にビスホスホネートの投与を受けていた ($p < 0.05$)。

術前ゾレドロン酸投与 11 例と非投与例 8 例において、飢餓骨症候群の発症が検討された (2)。その結果、ゾレドロン酸投与群では術後 Ca 静注を必要とした頻度は少なく入院期間も短かったが飢餓骨症候群の発症率には有意差が無かった。

PHPT に対するパミドロン酸、クロドロン酸、アレンドロン酸の効果についてシスマティックレビュー(3)では、これらのビスホスホネートは骨代謝マーカーと低下させ、骨密度を増加させることが多いと述べられている。Ca 濃度を低下させるという報告と不変という報告がある。術前の短期投与の影響をみた報告はごく少数で、飢餓骨症候群の発症を抑制したとの報告も散見されるが結論づけるに足るエビデンスはなかった。

PHPT 術後の飢餓骨症候群に関する総説(4)においても、ビスホスホネート術前投与により防ぎ得たという報告があると記載されているが、症例報告もしくはごく少数の後向き研究で、信頼に足る前向き試験はない。また、ビスホスホネート術前投与は無効であったとの報告もみられた。

これらの知見から術前の骨修飾薬投与の有用性に関するエビデンスは乏しく、PHPT 術前ビスホスホネート等の骨修飾薬を使用しないことを提案する。ただし、術前短期に投与することが有害であるという報告もない。

【文献】

1. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, et al.: Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 24: 255-8, 2006 1
2. Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi HA, Shivaprasad C.: Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J*

Endocrinol Metab 21: 76-79, 2017 2

3. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, et al.: Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. Front Endocrinol (Lausanne) 8: 79, 2017 3
4. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, et al.: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol 168: R45-53, 2013 4

CQ4. PHPT の術前にカルシミメティクスは推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 手術の成功率、術後の予後。

推奨

- 高 Ca 血症が著しい場合を除き、PTx 前にカルシミメティクスを使用しないことを提案する。(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 11/13=84.6%)

解説

- カルシミメティクスの術前投与は、腫大腺の縮小や周囲組織への癒着をもたらし、術中検索・操作の支障をきたす可能性がある。また、PTx 直後の経過や予後の改善に貢献するかは不明である。

文献の要約

手術を行うことができない患者に対して、カルシミメティクスは長期的な血中 Ca 濃

度のコントロールに有用であるが、手術症例において術前短期投与による血中 Ca 濃度のコントロールが予後改善に有効か否かは不明である。また、カルシメティクスの術前投与は腫大腺の縮小や周囲組織への癒着をもたらし、術中検索・操作の支障をきたす可能性がある。さらには、血中 Ca や PTH 濃度を術前から下げることにより手術の効果が判断しにくくなる危惧もある。

シナカルセトの効果を示した観察研究は複数あり、実診療で術前に投与された例も多く報告されているが、術前投与の有効性はほとんど検討されていない。シナカルセトを投与した 19 の臨床研究のうち 16 研究で Ca 濃度の変化をプールして解析を行った報告では、Ca 低下効果は一貫しており、長期に保たれていたことを示しているものの術前投与については全く記載がない(1)。

Ca 濃度が 12.5mg/dl 以上で手術予定の PHPT 症例 23 例に対してシナカルセトを投与してその効果を検討した研究(2)では、Ca 濃度を有効に低下させ安全に手術を待つことができたとあるが、術後の予後などについては全く検討されていない。

61 例の PHPT 患者に対してカルシメティクスを投与して効果をみた国内の観察研究では、血中の Ca および PTH 濃度は有意に低下し、腎機能や尿中 Ca に変化は無かった(3)。7 例が手術に移行したとあるが、それらの術後の経過などについては記載がない。

イタリアの市販後調査で PHPT 症例 135 例に対するシナカルセット投与の効果をまとめた報告では、症例の 24% に術前にシナカルセットが投与されていた(21)。また、PHPT 303 例に対してシナカルセットの投与を開始し、その結果を 1 年間観察された欧州の前向き研究のなかで、観察期間中に 45 例に対し副甲状腺摘出術が施行されたが、そのうち 27 例 (60%) はそもそも最初から術前の高 Ca 血症改善目的でシナカルセットが投与されていた(5)。このように欧州の実診療において比較的高頻度に術前シナカルセット投与が行われていることが示されたが、術後の予後に与える影響については不明である。

PHPT 110 例に対して術前に 4 週間、カルシミメティクスを投与した報告では(6)、QOL は有意に改善し、投与前に軽度認知機能低下が認められていた 38 例のうち 11 例で改善がみられた。これらの効果は術後の改善と相関したことから、手術による QOL や認知機能の改善を予測し得る可能性がある。しかしながら、術前のカルシミメティクスの投与が術後経過に良い影響をもたらしたか否かは不明である。

無症候性原発性副甲状腺機能亢進症に関する第 4 回国際ワークショップにおいて内科的治療をまとめたガイドラインでは幅広い PHPT におけるシナカルセットの有効性について記載されているが(7)、術前投与の有効性については全く記載が無い。

2018 年に Bilezikian が総説で、血中 Ca 濃度が正常上限を 1.0mg/dl 以上を越える PHPT 患者ではカルシミメティクスによる治療が考慮されると記載しているが (8)、術前投与

の効果に関しては記述はなされていない。

以上のように、これまでエビデンスがないまま術前にカルシミメティクスが投与される実診療例が多く見られるが、手術の成功率や長期予後に対する影響は殆ど検討されておらず不明である。しかしながら、高度の高 Ca 血症や Ca クリーゼなどがみられた場合はカルシミメティクスも含めた内科的治療の後に手術を行うことが他のガイドラインで推奨されている(9)。本ガイドラインにおいても、PHPT による著明な高 Ca 血症に対しては、手術を想定する場合であってもカルシミメティクスの投与を考慮する、とした。

【文献】

1. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, et al.: Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 24: 255-8, 2006
2. Misiorowski W, Zgliczyński W.: Cinacalcet as symptomatic treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism prior to surgery. *Endokrynol Pol* 68: 306-310, 2017
3. Manaka K, Sato J, Kinoshita Y, et al.: Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience. *Endocr J* 66: 683-689, 2019
4. Saponaro F, Faggiano A, Grimaldi F, et al.: Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79: 20-6, 2013
5. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, et al.: The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 171: 727-35, 2014

6. Koman A, Ohlsson S, Bränström R, et al.: Short-term medical treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism predicts symptomatic response after parathyroidectomy. *Br J Surg* 106: 1810-1818, 2019
7. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al.: Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3607-18, 2014
8. Bilezikian JP.: Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 3993-4004, 2018
9. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 151: 959-968, 2016

CQ5. 副甲状腺クライゼに対する治療はなにか？

考慮したアウトカム

- ✓ 高 Ca 血症、急性腎不全

ステートメント

- 補液、カルシトニン、ゾレドロン酸投与などの一般的治療に加えて、カルシミメティクスを使用する。(エビデンスレベル 低)
- Ca の改善、全身状態の安定を図った上で病的副甲状腺摘出術を行う。(エビデンスレベル 低)
- 進行性の急性腎障害を伴う高度の高 Ca 血症例では、緊急透析を考慮する。(エビデンスレベル 低)

解説

- 副甲状腺クリーゼに対するカルシミメティクス等の投与に関する RCT はなくエビデンスは乏しいものの、高 Ca 血症の改善させることにより多臓器不全のリスクを低下させ、予後を改善する可能性があると考えられる。
- 副甲状腺クリーゼは PTH 依存性の高度の高 Ca 血症 (>14mg/dL) に加えて、多臓器不全の兆候が認められる状態である。一般的な初期治療法はほぼ確立されているが、PHPT に対する特異的な治療としてカルシミメティクスの有効性が期待される。また、保存的治療が無効であっても手術は考慮されるべきであり、手術は唯一の治療となり得る。

文献の要約

Ca クリーゼに関するシステマティックレビュー (1)において、治療に関してはエビデンスは少ないが適切な治療により予後は良好であると記されている。治療は生理食塩水を中心とした補液、十分な補液後のループ利尿薬、カルシトニン製剤、ゾレドロン酸が有効とされている。最も多い原因は PHPT による副甲状腺クリーゼであり、PHPT に対してはシナカルセトが有効であろうとの記載があるが、エビデンスは示されていない。

単施設での 1970–2009 年における PHPT 手術症例をまとめた観察研究(2)では、310

人中、クリーゼが 88 人にみられた。手術成功率は全体の 97% に比して 92% であった。クリーゼ例では成功率がやや低かったものの、クリーゼに対する手術療法の有効性を示す成績と考えられる。

Cannon による後ろ向き研究では、PHPT に対し手術を施行された 92 例のうち 8 例 (2.8%) で副甲状腺クリーゼを認めたことが示された (3)。塩水による補液とフロセミド、ビスホスホネート (8 例中 7 例) を投与後に手術を受け、全例が救命された。副甲状腺クリーゼでは腫瘍重量が大きく、血清 PTH 値が高く、術後の血中 Ca 濃度が低値であった。副甲状腺クリーゼにおいてビスホスホネートを含む治療は手術に至るブリッジ治療として有効と結論づけている。

10 例の副甲状腺クリーゼに対してデノスマブが用いられた報告では (4)、2 例でカルシメチクスも投与されたが、10 例中 7 例は手術を受け、良好な経過を示した。少数例ではあるがデノスマブの有効性を示唆する成績である。ただしわが国においては高 Ca 血症に対するデノスマブ投与は保険収載とはなっていない。

副甲状腺癌における single arm の前向き試験において、中等度から高度の高 Ca 血 (平均 14.1mg/dl) を呈する例に対するシナカルセトの有効性と安全性が示された。62% の症例で血清 Ca 値が 1mg/dL 以上、平均 12.4mg/dL まで低下した (5)。

米国内分泌外科学会のガイドライン (6) では、Ca クリーゼに対する一般的な治療と

して脱水の補正目的の補液、ゾレドロン酸、カルシトニンを初期治療に用い、最終的には病的副甲状腺の摘除を行う、述べられている。さらにシナカルセトは有効だが通常より高用量が必要となる。また、PHPTのCaクリーゼに対する効果を検討した成績はない、と記載されている。

第5回国際ワークショップによるガイドライン(7)では、副甲状腺クリーゼに対しては常に手術を考慮すべきであり、たとえ保存的治療が無効であったとしても常に手術の適応である、と述べられている。

これらの知見に基づき、本ガイドラインでは副甲状腺クリーゼに対して補液、ゾレドロン酸、カルシトニンなどの一般的治療に加えて、カルシミメティクスを使用することを提言する。進行性の急性腎障害を伴う高度の高Ca血症例では、緊急透析も考慮する必要がある。このように改善、全身状態の安定を図った上で病的副甲状腺摘除手術を行う。

【文献】

1. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D.: Hypercalcemic crisis: a clinical review. Am J 128: 239-45, 2015
2. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC.: Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. Surgery 148: 807-813, 2010
3. Phitayakorn R, McHenry CR.: Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge

- to parathyroidectomy. J Am Coll Surg 206: 1106-15, 2008
4. Eremkina A, Krupinova J, Dobрева E, et al.: Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. Endocr Connect 9: 1019-1027, 2020
 5. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al.: Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 92: 3803-8, 2007
 6. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg 151: 959-968, 2016
 7. Perrier N, Lang BH, Farias LCB, et al.: Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 37: 2373-2390, 2022

コラム：妊娠期原発性副甲状腺機能亢進症の管理と治療

原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）は男性と比較して女性は2～3倍の頻度で罹患するとされ(1)、妊孕性のある年齢での発症も起こりうる。妊娠期 PHPT について、実際の臨床で遭遇する頻度が低いゆえに今までどのように管理・治療を行うか定められたものはなかったが、2022 年に行われた PHPT の評価と管理に関する第 5 回国際ワークショップにおいて初めて言及された(2)。

通常の妊娠経過では循環血液量の増加に伴い血清アルブミン濃度が低下するため、母体の血清 Ca 値は低下する。また、胎児への Ca 供給のため母体のイオン化 Ca は経胎盤的に胎児に移行する(3)。妊娠期 PHPT では母体の高 Ca 血症に伴い、胎児にも経胎盤的に過剰な Ca 供給が起こり、母体・胎児ともに周産期合併症の頻度が上昇する(4)。通常の PHPT で起こりうる症状に加えて子宮内発育遅延や流産の危険性があるが、過剰な

Ca 供給に晒されることにより胎児の副甲状腺発生が抑制され、分娩後の新生児副甲状腺機能低下症の発症も報告されている(5)。

局在診断には胎児被曝を避ける点から頸部超音波検査が最適であり、第5回国際ワークショップでも画像診断は頸部超音波検査に限定すべきと推奨された(2)。^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィーは胎児に影響しうる 100mGy 以上の被曝量を超える可能性は低い(6)、妊娠期は母体への不要な被曝は避けることが原則である。また、頸部超音波検査のみでは検索しえない深部や縦隔内の病変を見落とす懸念があり、超音波検査所見陰性の症例に対するさらなる画像診断や、外科的治療をどのように行うかは議論の余地がある。

実際の治療においては母体の血清 Ca 値が重要である。妊娠に伴う血清 Ca 値低下のため、大半が血清 Ca 値正常上限の 1 mg/dL 以内の上昇にとどまる軽症と報告されている(7)。高 Ca 血症が軽度の場合、流産や周産期合併症発生率の上昇と有意な関連は認めず(7)、母体への水分補給と綿密な血清 Ca 値のモニタリングの継続が推奨されている(2)。母体の血清 Ca 値が正常上限の 1 mg/dL を超える場合は治療介入を検討する。

薬物治療として、ビスホスホネート製剤は胎盤通過性があるため胎児の骨成長への影響が不明瞭であり、妊娠中の使用は禁忌である。一方、カルシトニン製剤は胎盤通過性が無いため胎児への安全性はあるが、血清 Ca 低下作用は短期間に限られる(8-9)。シナ

カルセト塩酸塩については母体の高Ca血症の改善への効果は認められるものの胎児合併症発生率を低下させるエビデンスは明らかではなく、母体の外科的治療が困難な場合において使用するなど適応が限られる(5)。いずれの薬物治療においてもPHPTに対する根治治療ではないため、経過中に母体の高Ca血症が増悪する危険性を念頭に置く必要がある。

基本的にPHPTに対する根治治療は外科的治療であり、妊娠期においても同様である。

第5回原発性副甲状腺機能亢進症に関する国際ワークショップのガイドラインにおいても血清Ca値が正常上限を1 mg/dL以上に上回り、外科的治療が禁忌ではない場合は手術検討が推奨されている(2)。手術時期は胎児器官形成期を避け、母体・胎児ともに循環動態が安定する妊娠中期(妊娠14週0日から27週6日)が推奨される(2)。また、母体の血清Ca値以外も含めた指標として1) 症候性、2) 血清Ca値 >12 mg/dL、3) 高Ca血症性クリーゼの既往、4) 30%以上のクレアチニンクリアランスの低下、5) 24時間蓄尿検査での尿中Ca排泄量400mg以上、6) 骨病変の存在、7) 併存疾患の存在、8) 外科的治療の希望、のいずれかが該当する場合は外科的治療を推奨する報告もある(10)。血清Ca値が正常上限の1 mg/dL以上を超えていない場合でも合併症の危険性があることから、実際の外科的治療の適応はより厳格に判断すべきである。

PHPTに対して外科的治療を行わなかった場合、分娩後は母体の高Ca血症の増悪に加

えて新生児の低 Ca 血症に注意する。また、次子の妊娠を希望する場合は次の妊娠前に外科的治療を施行しておくことが安全である(2)。

【文献】

1. Y Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al.: Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1122-9, 2013
2. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al.: Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 37: 2293-2314, 2022
3. 小原範之, 森川肇, 上田康夫他: 妊娠と Ca 代謝 (第一編) 正常妊娠時における Ca 代謝とカルシウム調節ホルモンの分泌動態. *日内分泌会誌* 62: 784-796, 1986
4. Norman J, Politz D, Politz L.: Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71: 104-9, 2009
5. Bashir M, Mokhtar M, Baagar K, et al.: A CASE OF HYPERPARATHYROIDISM TREATED WITH CINACALCET DURING PREGNANCY. *AACE Clin Case Rep* 5: e40-e43, 2019
6. 日本アイソトープ協会: 妊娠と放射線. 丸善 東京 6-21, 2002
7. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, et al.: Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 2115-22, 2015
8. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, et al.: Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 721-729, 2019
9. Vera L, Oddo S, Di Iorgi N, et al.: Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 10: 361, 2016
10. Schnatz PF, Curry SL.: Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 57: 365-76, 2002

第 5 章 原発性副甲状腺非手術症例への対応

本項では、原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）非手術症例に対する内科的治療について考える。まず非手術症例の多くを占める無症候性原発性副甲状腺機能亢進症（aPHPT）から概説する。

PHPT 非手術例に対するマネジメントのエッセンス

原発性副甲状腺機能亢進症に関する第 4 回国際ワークショップガイドライン(2013)と、それ以降のエビデンスを加えた第 5 回国際ワークショップガイドライン(2022)の紹介

aPHPT、つまり無自覚の PHPT とはいっても精査をしてみると骨粗鬆症や腎結石・石灰化が同定される症例も多く、骨粗鬆症は 6 割、椎体骨骨折は 3 割で合併しているとする報告もある(1)。そのような症例では外科的治療が推奨されており、第 4 回および 5 回国際ワークショップのガイドラインでは主に骨と腎合併症の観点から手術適応のクライテリアが提案されている。しかし、PHPT が治癒する唯一の方法は手術による腫大腺の摘出であり、クライテリアを満たさないからといって手術をしてはいけないわけではない。今後合併症が進行する可能性、骨質の低下など日常臨床で拾い挙げるのが困難な臓器障害を伴っている可能性もある。

第4回および5回国際ワークショップのガイドラインでは、aPHPTで手術適応にはならぬ症例だけでなく、症候性であれ無症候性であれ手術適応であるが全身状態などから手術不能な症例、あるいは手術を希望しない症例に対し、定期的なモニターをしながらの内科的マネージメント・薬物治療が提案されている。

- Ca 摂取制限は推奨されない。

Ca 摂取を制限すると PTH 分泌が刺激されることから、健康成人と同等な Ca の摂取が推奨されている。PHPT の自然史を追った研究で、血清 PTH 値、活性型ビタミン D 値が高いと尿中 Ca 排泄が多かったという結果が示されている(2)。また、aPHPT で Ca 摂取量の低い群に 1 年間 Ca を補充することで PTH が有意に低下し、大腿骨頸部の骨密度が上昇したとする報告がある(3)。第4回国際ワークショップのガイドラインでは、軽症の PHPT において Ca 摂取量が少ない場合には、尿中 Ca 排泄をモニターしつつ Ca を補充することが推奨されている。

- 天然型ビタミン D 補充

解説文でも述べるが、PHPT では必然的にビタミン D が低下する。Ca 制限と同様に、ビタミン D が不足すると PTH 分泌が刺激されることから第4回および5回国際ワークショップのガイドラインともに 25(OH)D 低値の場合にはビタミン D 補充が推奨されている。問題は 25(OH)D の目標値をどこに設定するかであるが、第5回国際ワーク

ワークショップのガイドラインでは PTH 分泌刺激をきたさない 25(OH)D 値として >30 ng/mL をめざすことが推奨されている。用量については明示されていないが、第 4 回国際ワークショップのガイドラインでは、血中 Ca、尿中 Ca、インタクト PTH などのパラメータをフォローしつつ 1 日 600~1,000IU (15~25 μ g) のビタミン D を補充することが推奨されている(4)。

- 薬剤

第 4 回国際ワークショップのガイドラインでは、骨粗鬆症を伴う aPHPT に対して腰椎、大腿骨近位部の骨密度上昇効果が示されているビスホスホネート製剤 (BP 製剤) としてアレンドロネートが挙げられている(5,6)。その後デノスマブによる骨密度上昇効果が示された(7)。しかし、これら骨吸収抑制薬で骨折リスクが低下するかどうかについては未だ結論はでていない。

シナカルセトは高 Ca 症を改善し、PTH 値も有意に低下させる効果があるが、骨密度は変えないことが示されている(8)。骨密度上昇と高 Ca 血症改善の両者を期待する場合には、BP 製剤かデノスマブとシナカルセトの併用が考慮される(7)。

正 Ca 血症性原発性副甲状腺機能亢進症 (NcPHPT) に対する内科的治療

NcPHPT の診断にはビタミン D 欠乏を除外する必要がある。内科的治療介入を行った研究として、閉経後女性 30 人の NcPHPT を対象とした前向きランダム化研究がある。天然型ビタミン D 群のみと比較してアレンドロネート併用群では 1 年後に腰椎と大腿骨近位部の骨密度が有意に上昇している(9)。NcPHPT に関する最近の研究は、手術介入による効果を検討したものが多い。

非手術 PHPT における内科的治療における疑問

以下の疑問に基づき CQ を提案、決定した。

Ca 感知受容体作動薬シナカルセトが PHPT に対しても 2014 年から本邦で保険適用となり、2019 年にはエボカルセトも加わった。しかし、これらのカルシミメティクスは非手術 PHPT 症例の何を改善し、何を改善しないのか？ (CQ1)

骨粗鬆症を合併する PHPT 例に対して BP 製剤は骨密度を上昇させる効果は示されているが、真のエンドポイントである骨折リスクを低下させる効果はあるのか？デノスマブは BP 製剤より骨密度上昇効果は強いのか？ (CQ2)

他の骨粗鬆症治療薬 (SERM、ビタミン K など) ではどうか？ (CQ4,5)

非手術 PHPT 例に対して海外では 25(OH)D の測定と、不足している場合には天然型ビタミン D の補充が推奨されている。しかし本邦では 25(OH)D 測定の適応疾患が限定されている。さらに、天然型ビタミン D はデノスマブを投与する場合に限り Ca を含む錠剤（デノタス錠®）としてしか処方できない。このような制限下でも非手術 PHPT 例には天然型ビタミン D が積極的に推奨されるのかどうか？（CQ3）

腎結石・石灰化のリスク低下を目的として、尿中 Ca 排泄抑制効果のあるサイアザイドは効果があるのか？高 Ca 血症を増悪させることはないか？（CQ6）

非手術 PHPT 症例をどのようにいつまで外来フォローしたらよいのか？（CQ7）

CQ1-6 はシステマティックレビューにより推奨文を作成した。CQ7 は第 4 回および 5 回国際ワークショップのガイドラインに基づいた記載とした。

【文献】

1. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al.: Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1309-15, 2015
2. Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP.: Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 102: 543-50, 1997
3. Jorde R, Szumlas K, Haug E, et al.: The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake. *Eur J Nutr* 41: 258-63, 2002
4. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al.: Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management

- of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 9: 3607-18, 2014
5. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, et al.: Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 88: 581-7, 2003
 6. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al.: Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 89: 3319-25, 2004
 7. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, et al.: Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 8: 407-417, 2020
 8. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al.: Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. J Clin Endocrinol Metab 94: 4860-7, 2009
 9. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, et al.: Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. Osteoporos Int 26: 1295-302, 2015

表 1. PHPT 非手術例における内科的マネジメントとモニター項目 (5 回国際ワークショップのガイドライン)

内科的マネジメント	カルシウムの推奨摂取量を維持 カルシウム摂取制限はしない 天然型ビタミンD補充で25(OH)D >30 ng/mLをめざす 高カルシウム血症の増悪、尿中カルシウム排泄増加に注意 シナカルセトは高カルシウム血症の改善に有効 BP製剤とデノスマブは骨密度を上昇させる 高カルシウム血症の改善と骨密度上昇を狙うなら、 BP製剤あるいはデノスマブとシナカルセトの併用を考慮する。
モニター	血中カルシウム値と25(OH)Dを1回/年 骨密度 (腰椎, 大腿骨, 橈骨遠位端1/3) を1回/1-2年 必要なら椎体骨X-ray、VFA、TBS クレアチニンクリアランス (eGFRでもよい) を1回/年 必要なら画像再検 (X-ray, CT, 腎エコー)

CQ 1. PHPT 非手術症例にカルシミメティクスは推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 高 Ca 血症関連所見の改善

推奨

- 軽度高 Ca 血症を呈し、かつ高 Ca 血症関連所見（精神神経症状、腎機能低下など）

がない場合、カルシミメティクスを投与しないことを提案する。

付記：「高 Ca 血症関連所見かどうか不明確な場合は、カルシミメティクス投与によ

り、高 Ca 血症の改善に伴って症状・所見が改善するかを検討してみてもよい」

（エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 11/13=84.6%）

- 中等度以上の高 Ca 血症を呈し、かつ高 Ca 血症関連所見（精神神経症状、腎機能

低下など）を伴う場合で、手術の選択肢がとれない症例では治療としてカルシミメ

ティクスを投与することを提案する

（エビデンスレベル 高、 推奨レベル一致率 11/13=84.6%）

解説

- この提案の背景には、軽度の高 Ca 血症に留まる無症候性の PHPT に安易にカルシミメティクスが投与されることのないよう警鐘を鳴らす意味合いがある。
- PHPT に対してカルシミメティクスは血中 Ca と PTH を有意に下げ、血中リンを上げる効果がある。
- 一方で、カルシミメティクスは尿中 Ca 排泄は変えず、骨密度も上げない。

文献の要約

PHPT は、多くが副甲状腺腺腫からの自律的な PTH 分泌により高 Ca 血症を呈する疾患であるが、PTH と Ca の逆相関の関係は維持されていて、それが右にシフトしているといわれている。カルシミメティクスは、Ca 感知受容体 (CaSR) に対するアゴニストである Ca イオンの感受性を高めることで、副甲状腺からの PTH 分泌を抑制する薬剤で、PHPT に対して世界で最初に臨床応用されたのがシナカルセットである。当初はその PTH 分泌抑制効果から medical parathyroidectomy としての効果が期待されたが、RCT の結果は期待にそぐわないものであった。シナカルセットは血中 Ca と PTH を有意に低下させるが多くは PTH の正常化までは至らず、骨密度上昇作用は認められなかった。以下、文献を解説する。

最初に行われたのが短期間の RCT (15 日間、n=22) で、シナカルセットは早期に血清 Ca 値と PTH を低下させること、尿中 Ca 排泄は変えないことが確認された (1)。その

後、軽度から中等度の高 Ca 血症を呈する PHPT 患者（補正 Ca 10.3~12.5mg/dl, インタクト PTH>45 pg/mL）を対象とする 1 年間の RCT が組まれ（シナカルセット n=40, プラセボ n=38）、シナカルセットにより 73%の患者の高 Ca 血症は正常化することが示された（プラセボでは 5%, $p<0.001$ ）(2)。骨密度については 1 年間では変わらなかったが、PTH の低下作用により長期投与で骨密度増加効果が期待された。しかし、本コホートをベースとした 4.5 年間のオープンラベル研究で（n=45、シナカルセット 30mg1 日 2 回から開始、補正 Ca ≥ 10.3 mg/dL で 50mg1 日 2 回まで増量）、腰椎、大腿骨近位部、前腕のいずれの骨密度（Z score）も有意に変えないことが示された（3）。その後に行われた RCT では、骨のアウトカムは検討されていないが高 Ca 血症に対するシナカルセットの効果と安全性が確認されている（4）。

上記の 3 つの RCT と、CQ2 で解説するデノスマブとの併用を行った RCT（5）を含む 28 研究のメタアナリシスでは（n=722）(6)、血清 Ca 値正常化率 90%（CI: 0.82-0.96）、補正 Ca 低下度（ Δ 補正 Ca）の平均は 1.647 mg/dl（CI: 1.371~1.922, $P<0.001$ ）であったが、PTH の正常化率は 10%（CI: 0.02~0.23）であった。治療前の補正 Ca 値が 12.0mg/dl 以上の群は、それ未満の群と比較して Δ 補正 Ca も大きいという結果も提示されている。

まとめると、シナカルセットは尿中 Ca 排泄を変えず、骨密度増加効果もないが、血中

Ca 値を有意に低下させる効果が示されている（エビデンスレベル高）。中等症以上の高 Ca 血症を呈し、かつ高 Ca 血症関連所見（精神神経症状、腎機能低下など）を伴う PHPT で手術の選択肢がとれない場合には、シナカルセットにより高 Ca 血症が是正され、高 Ca 血症関連所見の改善効果が期待される。

本邦では、原発性副甲状腺機能亢進症に対して 2014 年からシナカルセット、2019 年からエボカルセットが使用可能となっている。先に紹介した RCT ではシナカルセット群とプラセボ群で有害事象の発生率自体には有意差はなかったが、シナカルセットでは嘔気の副作用が多かった（28% vs 16%）（2）、（30% vs 18%）（4）。エボカルセットはシナカルセットによる嘔気などの消化管の副作用を軽減する目的で開発された本邦発のカルシミメティクスである。

【文献】

1. Shoback, D.M., J.P. Bilezikian, S.A. Turner, et al., The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5644-9, 2003
2. Peacock, M., J.P. Bilezikian, P.S. Klassen, et al., Cinacalcet hydrochloride maintains long term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 135-41, 2005
3. Peacock, M., M.A. Bolognese, M. Borofsky, et al., Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4860-7, 2009

4. Khan, A., J. Bilezikian, H. Bone, et al., Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol* 172: 527-35, 2015
5. Leere, J.S., J. Karmisholt, M. Robaczyk, et al., Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 407-417, 2020
6. Ng, C.H., Y.H. Chin, M.H.Q. Tan, et al., Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect* 9: 724-735, 2020

CQ2. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にビスホスホネート、デノスマブは推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 骨密度の上昇

推奨

- 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にビスホスホネート、デノスマブの投与を推奨する。(エビデンスレベル高、 推奨レベル一致率 4/13=30.7%: 投票集計後のディスカッションで合意成立)

付記：デノスマブを使用する際は、天然型ビタミン D と Ca と Mg の合剤であるデノスチュアブル配合錠（Ca として 305mg/1 錠）ではなく、天然型ビタミン D 単剤を併用すること。

解説

- この提案の背景には、骨粗鬆症を伴う PHPT 非手術症例に対して、骨密度を上昇させるエビデンスのある治療はビスホスホネートとデノスマブしかないことがある。
- 骨密度低下を伴う PHPT に対し、ビスホスホネートとデノスマブは有意に腰椎と大腿骨近位部の骨密度を上昇させる。
- PHPT に伴う骨粗鬆症に対し、ビスホスホネート製剤とデノスマブの head-to-head の RCT はなく、ビスホスホネート製剤よりデノスマブの方が骨密度上昇効果が強いというエビデンスには乏しい。
- PHPT に伴う骨粗鬆症において、骨吸収抑制薬によって骨密度は上昇するが、その結果として骨折リスクが低下するというエビデンスには乏しい。

文献の要約

■ビスホスホネート製剤

PHPT に伴う骨粗鬆症に対して最もエビデンスのあるビスホスホネート (BP) 製剤はアレンドロネートである。これまでの 12 研究 (多くは 48 週以上使用、7 研究でアレンドロネート 10mg/日) いずれもが、腰椎と大腿骨近位部の骨密度を有意に増加させるが、皮質骨優位な橈骨 1/3 遠位端の骨密度は変えない、という結果をだしている(1)。中でも代表的な RCT として、44 人の無症候性の PHPT 患者 (手術適応を満たさないか、満たしても手術を拒否した患者) に対して 1 年間アレンドロネートかプラセボ、追加の 1 年間は両群にアレンドロネートを使用した研究がある(2)。腰椎、大腿骨近位部 (頸部、total hip) の骨密度は 24 ヶ月のアレンドロネート使用により有意に上昇、プラセボ群も追加の 1 年間のアレンドロネート使用により腰椎と大腿骨近位部の骨密度について有意に上昇を認めている。その他の BP 製剤として、パミドロネート、クロドロネートでの研究がある。いずれも短期の使用で血中 Ca は低下傾向を示しているが、骨密度に関する長期的な効果は評価されていない。

以上、軽症の PHPT (補正 Ca<12 mg/dl) に対してアレンドロネートを使用すると、副甲状腺腫摘出術と同程度に骨密度が上昇することについては強いエビデンスがある(3)。しかし、最終的なエンドポイントである骨折イベントの低下まで示すことのできた RCT はこれまでにない。一方で、PHPT 患者 (6272 人、症候性含む) を対象に、PHPT の診断後 10 年間までの骨折発症率を検討した後ろ向きの観察研究がある (対象

期間は1995年～2010年(4)。22%が手術、22%がBP製剤(アレンドロネート92%、リセドロネート7%、イバンドロネート1%)、55%が経過観察をされたコホートで、大腿骨近位部骨折の発症率、全部位の骨折発症率が検討されている。本検討では、BP群にはベースの骨の状態が悪い患者が多いというバイアスがあるため、骨密度による層別化解析(骨粗鬆症群、骨密度低下群、骨密度正常群)がなされている。驚くべきことに、骨粗鬆症群において10年間の大腿骨近位部の骨折発症率は、手術群で1000人中25.9人/213.0人、経過観察群で1000人中71.6人/250.8人、BP群で1000人中90.9人/329.1人と、BP群で骨折リスクが経過観察群よりも高いという結果であった。BP製剤は骨回転を低下させ、長期に使用すると非定型骨折のリスクとなることが知られており、PHPTではそれが助長された可能性は否定できない。しかし、PHPTでは海綿骨の骨密度は低下しにくく、骨棘形成などの影響も受けて年齢相応の腰椎骨密度(Z-score)は低下しないことが多くの研究で示されている(5,6)。本研究では、ベースの骨密度として腰椎(L2-4)あるいは大腿骨近位部(total hip)の骨密度を評価しており(両方測定されている場合はより低値のものを採用)、骨密度による層別化だけではバイアスが残っている可能性が十分に考えられる。さらに、同じグループから同じデータベース(対象期間は1995年～2016年)を用いて、手術とその前後のBP製剤の効果を、経過観察あるいはBP製剤のみの群と検討した後ろ向き研究が報告されている(7)。1737人の骨

粗鬆症を合併した PHPT(血清 Ca 値 >10.5 mg/dL, インタクト PTH 値>65 pg/mL)を
対象として、観察期間中央値 5.2 年での全部位の骨折発症率は、経過観察群 (46.5%)
では 1000 観察人年あたり 38.3 人、BP 群 (24.9%) では 1000 観察人年あたり 33.4 人
であった。年齢、性別、人種で補正したハザード比では経過観察群を 1 とすると BP 群
は HR:0.82 (95%CI 0.62-1.08)であり、この検討では経過観察のみに比して BP 使用に
よる骨折リスクの上昇はみられていない。

コラム: 骨密度上昇は骨折リスク低下のサロゲートマーカーになりうるか?

骨粗鬆症に対する治療介入の最終的な目標は骨折リスクの低下である。しかし、トラ
イアルを組む際、イベント発生率の低い骨折をエンドポイントとすると膨大な対象患者
が必要となる。この問題を乗り越えるために、骨密度上昇をサロゲートマーカーとして
骨折リスク低下が予測できる、という発想で行われた研究がある(8)。具体的には、原
発性骨粗鬆症については、骨密度上昇効果とともに骨折リスクを低下させるエビデンス
のある治療薬は複数ある。これら各治療薬の効果が示されている RCT (23 研究、91779
人)に基づき、どのくらい骨密度が上昇すればどのくらい骨折リスクが低下するかをメ
タアナリシスで算出している。しかし、この手法の問題点は骨質の概念を全く考慮にい
れていない点である。PHPT では骨質も低下することが知られており、原発性骨粗鬆症

のエビデンスを安易に PHPT に伴う骨粗鬆症に応用できる可能性については慎重になるべきである(9)。

■デノスマブ

アレンドロネートと比較して PHPT に対するデノスマブの効果については、研究が少ない。1つは、25 人の高齢女性 PHPT 患者と、背景のそろった 25 人の原発性骨粗鬆症患者に対する 1 年間のデノスマブの効果を検討した後ろ向き研究で、PHPT 患者の方が骨密度は有意に上昇している(10)。RCT としては、46 人の PHPT 患者（骨密度 T score -1.0~-3.0）を対象にした単施設の検討があり、デノスマブとプラセボ（補正 Ca 10.9 ± 0.08 mg/dl）、デノスマブとシナカルセット併用（補正 Ca 10.7 ± 0.12 mg/dl）、プラセボ（補正 Ca 10.8 ± 0.12 mg/dl）の 3 つのアームからなる（すべての群でビタミン D 補充あり）(11)。結果は、シナカルセット併用の有無によらず、デノスマブは 1 年後の骨密度（腰椎、大腿骨頸部、total hip）を有意に上昇させることが示された（デノスマブ群では橈骨遠位端 1/3 の骨密度も有意に上昇）。しかし、骨質や骨折リスクについては検討されていない。本邦からの報告で、PHPT 患者に対するデノスマブと手術の効果についての後ろ向きの研究がある(12)。デノスマブ群(n=19、71.8 \pm 7.1 歳、補正 Ca 10.2 \pm 0.5、whole PTH 46.3 pg/ml)の方が手術群（n=19、63.2 \pm 10.4 歳、補正 Ca 11.5 \pm 1.0、whole PTH 140.5pg/ml）と比較して若干年齢が高く PHPT の程度は軽度であったが、

両群ともに骨吸収マーカー（TRAP-5b）依存的に 1 年後の骨密度は有意に上昇した。

特筆すべきは骨質の指標である TBS（trabecular bone score）がデノスマブ群で有意に

上昇していることである（手術群は傾向のみ）。手術でも TBS の上昇まではみられない

という報告がある中で(13-15)、薬物治療で TBS 改善効果が示されたのは初である。今

後は骨折リスクの低下効果について検討が望まれる。

【文献】

1. Leere, J.S., J. Karmisholt, M. Robaczyk, et al., Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8: 79, 2017
2. Khan, A.A., J.P. Bilezikian, A.W. Kung, et al., Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3319-25, 2004
3. Sankaran, S., G. Gamble, M. Bolland, et al., Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1653-62, 2010
4. Yeh, M.W., H. Zhou, A.L. Adams, et al., The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study. *Ann Intern Med* 164: 715-23, 2016
5. Rubin, M.R., J.P. Bilezikian, D.J. McMahon, et al., The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3462-70, 2008
6. Tabacco, G., A.M. Naciu, C. Messina, et al., DXA-Based Bone Strain Index: A New Tool to Evaluate Bone Quality in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021
7. Orr, L.E., H. Zhou, C.Y. Zhu, et al., Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 167: 144-148, 2020
8. Black, D.M., D.C. Bauer, E. Vittinghoff, et al., Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of

- individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 672-682, 2020
9. Bilezikian, J.P., A.A. Khan, S.J. Silverberg, et al., Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 37: 2293-2314, 2022
 10. Eller-Vainicher, C., S. Palmieri, E. Cairoli, et al., Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc* 66: 518-524, 2018
 11. Leere, J.S., J. Karmisholt, M. Robaczyk, et al., Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 407-417, 2020
 12. Miyaoka, D., Y. Imanishi, E. Kato, et al., Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 69: 642-649, 2020
 13. Cipriani, C., A. Abraham, B.C. Silva, et al., Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 55: 591-598, 2017
 14. Miguel, G.A., F.H. Carranza, J.C.R. Rodríguez, et al., Trabecular Bone Score, Bone Mineral Density and Bone Markers in Patients with Primary Hyperparathyroidism 2 Years After Parathyroidectomy. *Horm Metab Res* 51: 186-190, 2019
 15. Lui, D.T.W., M.M.H. Fung, C.H. Lee, et al., The Potential Role of Preoperative Trabecular Bone Score in Predicting Changes in Bone Mineral Density After Parathyroidectomy. *World J Surg* 45: 522-530, 2021

CQ3-1 無症候性 PHPT 非手術症例に天然型ビタミン D は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 骨密度の上昇
- ✓ PTH の低下
- ✓ 高 Ca 血症の増悪

- ✓ 尿中 Ca 排泄の増加

推奨

- 無症候性 PHPT 非手術症例に天然型ビタミン D を投与することを提案する

(エビデンスレベル高、 推奨レベル一致率 12/13=92.3%)

CQ3-2 無症候性 PHPT 非手術症例に活性型ビタミン D は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 高 Ca 血症の増悪

推奨

- 無症候性 PHPT 非手術症例に活性型ビタミン D を投与しないことを推奨する。

(エビデンスレベル 高、 推奨レベル一致率 13/13=100%)

解説

- PHPT 患者はビタミン D 不足・欠乏を合併しやすい。
- ビタミン D 欠乏を伴う軽度の PHPT に対して、天然型ビタミン D はサプリメントとしてしか入手できないが、PTH を低下させ、腰椎の骨密度上昇効果がある。

- 天然型ビタミン D は、高 Ca 血症や高 Ca 尿症をおこすリスクは低いため、服用が望ましい。
- 活性型ビタミン D 製剤は、高 Ca 血症を増悪させる。
- あえて天然型ビタミン D と活性型ビタミン D 製剤の両者を挙げたのは、ビタミン D 不足・欠乏状態に対して本邦では天然型ビタミン D は処方できず、活性型ビタミン D 製剤で代用されてしまうことを懸念してのことである。とくに骨粗鬆症を伴う PHPT 患者に対して、骨粗鬆症に適応のある活性型ビタミン D 製剤（アルファカルシドールやエルデカルシドール）を安易に投与することのないよう留意が必要である。

文献の要約

PHPT では 25(OH)D が低値となることは、古くから知られている疫学的事象である(1)。25(OH)D の低下により PTH 分泌が刺激されるため、ビタミン D 欠乏・不足を伴う軽度の PHPT には天然型ビタミン D の投与が提案される。血清 25(OH)D の目標値には議論があるが、ビタミン D 充足の域値である 30 ng/mL をめざす。

PHPT に伴う 25(OH)D 低下のメカニズムとして、PTH 作用による 1α 水酸化酵素の upregulation により活性型ビタミン D の産生が亢進するため、生体のネガティブフィードバック機構によって、活性型ビタミン D を代謝する 24 水酸化酵素が upregulation

されることが主因と考えられている。この 24 水酸化酵素は基質特異性が低いので、活性型ビタミン D だけではなく 25(OH)D も代謝してしまい、必然的に 25(OH)D が低値となる(2)。また、活性型ビタミン D の産生亢進により、皮膚でのビタミン D₃ の産生が抑制され、これも 25(OH)D 低下に関与する。手術すれば自然にビタミン D 欠乏は改善するが(3)、非手術例では 25(OH)D 低値は持続することになる。

ビタミン D 欠乏を伴う軽度の PHPT (補正 Ca <12 mg/dl、血清 25(OH)D 値 < 20 ng/mL) に対して、術前にビタミン D (ビタミン D₂、ビタミン D₃、25 ヒドロキシビタミン D、ただし活性型ビタミン D 製剤は除く) を補充した観察研究 (8 つの論文 8、2 つの学会抄録、340 人の PHPT 患者) のメタアナリシスがある。ビタミン D (天然型ビタミン D と 25(OH)D) は血清 Ca 値、尿中 Ca 排泄を上昇させることなく有意に PTH を低下させる (平均 33%低下、p=0.003) ことが示されている (4)。この研究の限界として、ビタミン D (天然型ビタミン D と 25(OH)D) の投与量や投与期間などがまちまちであるという問題があったが、下記 RCT で乗り越えられた。46 人の軽度の PHPT 患者 (平均年齢 58 歳、女性 76%、イオン化 Ca 1.39~1.43 mmol/L、インタクト PTH 106~143 pg/mL、血清 25(OH)D 値 19.2~24.0 ng/mL) を高用量ビタミン D₃ 群 (cholecalciferol 2800 単位=70 μg/日) とプラセボ群に割り付け、手術前後の各 26 週間で検討している (5)。ビタミン D₃ 投与群では血中、尿中の Ca パラメーターに有意な

変化はきたさず、術前半年間で PTH は有意に低下 (-17%) し、腰椎の骨密度は有意に上昇(+2.5%) (ただし大腿骨頸部、大腿骨近位部、橈骨遠位端 1/3 の骨密度は不変) した。しかし骨質の指標 TBS (trabecular bone score) は不変であった。一方、手術半年後には骨密度はもとより TBS も両群で有意に上昇していた。手術の圧倒的な効果である。術前半年間のビタミン D₃ 投与で TBS の上昇がみられなかった原因として、そもそも天然型ビタミン D 補充では骨質改善効果はみられない可能性もあるが、半年間という短期間では効果がみえなかった可能性もある。また、天然型ビタミン D 補充で骨密度は上昇しても骨折リスクを低下させるかどうかについては、今後の検討課題である。最近のシステマティックレビュー (non-RCT の 11 研究、388 人の PHPT 患者) でも、用量はまちまちであるが 1 ヶ月以上のビタミン D (ビタミン D₂: ergocalciferol, ビタミン D₃: cholecalciferol, 25 ヒドロキシビタミン D: calcifediol) 内服により血清 Ca 値、尿中 Ca 排泄量には有意な変化をきたさず、PTH と ALP は有意に低下することが示されている(6)。これまでの研究を受けて、第 4 回国際ワークショップのガイドラインでは、PHPT 患者に対し、血清 Ca 値、尿中 Ca、インタクト PTH などのパラメータをフォローしつつ 1 日 600~1000IU (15~25 μg) の天然型ビタミン D を補充することが推奨されている(7)。第 5 回国際ワークショップのガイドラインでは具体的な用量は明示されていないが、高用量内服 (50,000IU/日を週 2 回) では高 Ca 血症、高 Ca 尿症の増悪

に注意すべきことが記されている(8)。

一方、活性型ビタミンD製剤については、かなり以前に軽度のPHPTを対象に1つRCTが行われている(n=31、6ヵ月)。アルファカルシドール1 μ g群で高Ca血症は軽度であるが増悪し(Δ Ca+0.05mM)、PTHの有意な低下は認めていない。さらに18人に対してアルファカルシドール2 μ gを1年間投与したところ、高Ca血症のさらなる増悪(Δ Ca+0.17mM)を認めている(9)。

【文献】

1. Woodhouse, N.J., F.H. Doyle, and G.F. Joplin, Vitamin-D deficiency and primary hyperparathyroidism. *Lancet* 2: 283-6, 1971
2. Clements, M.R., M. Davies, D.R. Fraser, et al., Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)* 73: 659-64, 1987
3. Cipriani, C., F. Biamonte, A.G. Costa, et al., Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1309-15, 2015
4. Shah, V.N., C.S. Shah, S.K. Bhadada, et al., Effect of 25(OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH)D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 80: 797-803, 2014
5. Rolighed, L., L. Rejnmark, T. Sikjaer, et al., Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1072-80, 2014
6. Song, A., H. Zhao, Y. Yang, et al., Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 44: 1667-1677, 2021

7. Marcocci, C., J. Bollerslev, A.A. Khan, et al., Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 99: 3607-18, 2014
8. Bilezikian, J.P., S.J. Silverberg, F. Bandeira, et al., Management of Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 37: 2391-2403, 2022
9. Lind, L., B. Wengle, O.H. Sørensen, et al., Treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in patients with mild primary hyperparathyroidism. Acta Endocrinol (Copenh) 120: 250-6, 1989

CQ4. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例に SERM は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 骨密度の増加

推奨

- 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例に SERM の投与を提案する。

付記 ビスホスホネート、デノスマブのセカンドラインとしての使用が望ましい

(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 7/13=53.8%)

解説

- 女性ホルモンは骨密度を増加させる。

文献の要約

古い研究になるが、閉経後 PHPT に対して (n=42) 女性ホルモンを 2 年間投与された RCT がある(1)。軽度であるが有意に血清 Ca 値を下げ (2.56 ± 0.03 から 2.52 ± 0.03 mM, $p < 0.05$)、平均 PTH はプラセボ群と同程度 (34%) 上昇した。骨密度についてはプラセボ群と比較して女性ホルモン補充群は上昇し (全体で +3.6%、腰椎 +7.3%)、尿中 N-telopeptide は低下した (57%, $p < 0.001$ 、31%, $p < 0.05$)。続いて 2 年間の延長投与が行われ、骨密度はほぼ維持されていた。一方、SERM については無症候性 PHPT を対象としたラロキシフェンの RCT があるが(n=18)、8 週間と期間は短い。血清 Ca と尿中 N-telopeptide は低下している (-13%、18%) (2)。骨粗鬆症を伴う閉経後 PHPT 患者(n=24)に対する非ランダム化前向き研究では、ラロキシフェン(60mg/day)とアレンドロネート (70mg/wk) の効果が比較されており、両群ともに 1 年後の腰椎、大腿骨頸部の骨密度は有意に上昇している(3)。

【文献】

1. Grey, A.B., J.P. Stapleton, M.C. Evans, et al., Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125: 360-8, 1996
2. Rubin, M.R., K.H. Lee, D.J. McMahon, et al., Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1174-8, 2003
3. Akbaba, G., S. Isik, Y. Ates Tutuncu, et al., Comparison of alendronate and raloxifene for the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 36: 1076-82, 2013

CQ5. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にビタミン K は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 骨密度の増加

推奨

- 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にビタミン K の投与をしないことを提案する（エビデンスレベル 低， 推奨レベル一致率 13/13=100%）

解説

- ビタミン K は、閉経後骨粗鬆症患者を対象としたメタアナリシスで腰椎の骨密度維持・改善に有効であることが示されている。
- 骨粗鬆症を伴う PHPT 症例を対象としたビタミン K のエビデンスは皆無である。

文献の要約

ビタミン K は、 γ -カルボキシラーゼの補酵素として作用し、骨のオステオカルシンのグルタミン酸残基を γ -カルボキシル化（Gla 化）を助けて骨形成を促進する。食事でのビタミン K 摂取量が少ない高齢者では、大腿骨頸部骨折の頻度が上昇するという報

告もあり、ビタミン K 欠乏は骨折のリスク因子とされている。閉経後骨粗鬆症患者を対象に行われた 16 の RCT（うち日本から 9 報）のメタアナリシス（n=6425）で、腰椎の骨密度を改善する作用（10 の RCT, p=0.006）、骨折イベントを抑制する作用（1 つの RCT を除いた 9 の RCT, RR 0.43, p=0.01）が示されている(1)。別のメタアナリシスになるが、大腿骨頸部の骨密度には有意な作用は示されていない(2)。

本邦ではビタミン K の一種であるメナキノン-4（メナテトレノン）が骨粗鬆症治療薬として使用されている。しかし、PHPT 症例に対してビタミン K の効果を検討した研究はない。

【文献】

1. Ma, M.L., et al., Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health*. **10**: 979649, 2022
2. Salma, et al., Effect of Vitamin K on Bone Mineral Density and Fracture Risk in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. **10**(5), 2022

CQ6. 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症にサイアザイドは推奨される

か？

考慮したアウトカム

- ✓ 骨密度の増加

推奨

- 骨粗鬆症を伴う無症候性 PHPT 非手術症例にサイアザイドは投与しないことを推奨する。(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 11/13=76.9%)

解説

- サイアザイドは腎臓の遠位尿細管からの Ca 再吸収を亢進させる。

PHPT 症例において、サイアザイドは血中 Ca の有意な上昇をきたさず PTH を低下させたとする後ろ向き研究がある(1)。

エビデンスの高い研究はなく、またサイアザイドは高 Ca 血症を助長させるリスクがあるため(2,3)、サイアザイドは投与しないことを推奨する、とした。

文献の要約

手術不成功あるいは不能な PHPT 患者 500 人から、サイアザイドの使用歴がある患者 72 人を抽出した検討がある(1)。サイアザイド使用中は、血清 Ca 値は有意に上昇することなく、尿中 Ca 排泄とインタクト PTH 値は有意に低下していた。この研究とは離れるが、サイアザイドが骨折リスクを下げる可能性が報告されている。冠動脈疾患を有する高血圧患者を対象にした ALLHAT 研究におけるサブ解析で、降圧剤の違いによ

る大腿骨近位部骨折のリスクを検討している(4)。降圧剤としてクロルタリドリン（サイアザイド系利尿薬）を使用した群はアムロジピンあるいはリシノプリルを使用した群と比較して、大腿骨近位部骨折のリスクが有意に低かった。この結果が PHPT 患者にもあてはまるとは決していえないが、興味深い発想である。しかし、サイアザイドは PHPT においては高 Ca 血症を助長する可能性があるため、現時点では「投与しないことを推奨する」とした。

【文献】

1. Tsvetov, G., et al., Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? J Clin Endocrinol Metab. 102: 1270-1276, 2017
2. Middler, S., et al., Thiazide diuretics and calcium metabolism. Metabolism. 22: 139-46, 1973
3. Dandurand, K., et al., Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. J Clin Med. 10: 1604, 2021
4. Puttnam, R., et al., Association of 3 Different Antihypertensive Medications With Hip and Pelvic Fracture Risk in Older Adults: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 177: 67-76, 2017

CQ7. 無症候性 PHPT 非手術症例に推奨されるフォロー期間と評価項目はなにか？

考慮したアウトカム

- ✓ 高 Ca 血症の増悪
- ✓ 骨密度の低下
- ✓ 腎結石・石灰化の出現、増悪
- ✓ 腎機能障害の進行

ステートメント

- 生化学的評価項目として、血清補正 Ca、P、インタクト PTH、25(OH)D、Cr 値、eGFR は年 1 回モニターする（エビデンスレベル 低）。
- DXA 法による骨密度測定（腰椎、大腿骨、橈骨遠位端 1/3）を 1-2 年に 1 回モニターする（エビデンスレベル 低）。
- 最低 10 年の経過観察が望ましい（エビデンスレベル 低）。

解説

- aPHPT 非手術症例に対する経過観察の目的は、
 - 1)臓器合併症の進行の有無
 - 2)手術適応になる時期の見極めである。

文献の要約

評価項目について第5回国際ワークショップのガイドラインでは、年1回の補正 Ca、25(OH)D、Cre、クレアチニンクリアランスや eGFR のモニター、1-2年に1回の3カ所の骨密度（腰椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端 1/3）のモニターが推奨されている(1)。身長が縮む、腰痛などあれば、椎体骨 X-ray、TBS や VFA(vertebral fracture assessment) の再検、臨床的に腎結石を疑う所見が出現したら画像での検索が推奨されている。本邦においてはモニター項目としてインタクト PTH やリンも加えてもよいかもしれない。

一方で、フォロー期間を明示できる研究はない。PHPT の自然史をフォローした観察研究によると、10年経過すると年齢相応の骨密度（Z-score）が大腿骨近位部、橈骨遠位端 1/3 で低下し、15年を超えると aPHPT 症例の 1/3 で病勢が進むとされている(2)。

【文献】

1. Bilezikian, J.P., et al., Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 37: 2293-2314, 2022
2. Rubin, M.R., et al., The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 3462-70, 2008

第 6 章 原発性副甲状腺機能亢進症に対する術式

原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT)に対する手術治療は、根治が期待できる唯一の治療法である。手術のゴールは、高 Ca 血症の是正であり、血中 Ca の正常化をもって、手術の成功とみなすことが妥当である。血清 PTH 値は、特に術中や術翌日の数値においては、手術成功の予測因子として重要であるが、術後経過観察中の正常 Ca 値や低 Ca 状態での血清 PTH 値上昇は、必ずしも、持続性副甲状腺機能亢進症や再発・再燃を意味するものではない。PHPT の定義は、あくまで、高 Ca 血症下で副甲状腺ホルモンの抑制がないことである。

PHPT の手術目的は、過機能副甲状腺の摘除であり、肉眼的には病的腫大腺の摘除である。1925 年に Felix Mandl による副甲状腺摘除が、両側頸部検索(Bilateral neck exploration, BE)で行われたのが最初の報告とされる。副甲状腺を全腺確認し、腫大腺のみ摘除する術式である。なおこの症例は、6 年後に高 Ca 血症の再発で死亡しており、副甲状腺癌であった可能性もあると考えられている。以来長きにわたり、BE による病的腫大腺摘除が標準術式となり、経験豊富な内分泌外科医(experienced endocrine surgeon)による手術成功率(cure rate)は 95%を超えるとされた(1)。一方で、PHPT の 85%以上は単腺病変の副甲状腺腺腫であり、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィー(+SPECT)および高解像度超音波検査、さらに造影 CT 検査などを組み合わせることで、病的腫大

腺の局在部位がほとんどの症例で術前に明らかになる現代では、病的腫大腺のみにアプローチする低侵襲手術（minimally invasive parathyroidectomy, MIP / Focused exploration, FE）が広く行われるようになった。異所性副甲状腺腫に対しては、上縦郭胸腺内に存在するものの多くは、頸部操作で摘出可能ではあるが、Aortopulmonary-window を含む縦郭内病変には、縦郭鏡や胸腔鏡などによるアプローチが必要となる。切除に当たっては、副甲状腺腫の被膜を損傷しないことが肝要で、術操作による腫瘍の播種は、parathyromatosis といわれる局所再発の原因となり得るため、良性の腺腫であっても注意が必要である(2)。

PHPT の手術における問題点は、次の3つに大別される。1つ目は、術前、術中の病的腫大腺の同定不能であり、2つ目は、多腺腫大への対応、3つ目は副甲状腺癌に対する術式である。いずれも、術後の持続性・再発 PHPT の原因となり得る。

病的腫大腺の同定不能は、術前画像診断での局在不明だけでなく、術前指摘された病変が副甲状腺腫でなかった場合も該当する。前者の場合は、そもそも BE が予定されていることが多いが、術中神経モニタリング(保険適応外)などで一側の一過性声帯麻痺出現が予測される場合には、病勢に応じて、片側検索(unilateral exploration, UE)にとどめて、声帯麻痺の改善後の 2 期的再手術を考慮することもあり得る。MIP/FE を予定しながら、術前診断病変が甲状腺結節やリンパ節などであることもあるが、UE を超えて BE

にコンバートするかは、術前の Informed consent の取得が重要である。BE には、少ない頻度ではあっても、両側声帯麻痺(気管切開)のリスクが伴う。局在不明の副甲状腺腫の検索のためには、異所性副甲状腺の存在部位の知識が重要であるが、再手術症例の副甲状腺腫局在分布では、その多くが、正常位置に存在するとされる(3)。

術前に 2 腺以上の腫大(多腺腫大)が認められた場合は、Double adenomas か遺伝性(家族性)副甲状腺腫(腺腫、過形成)を考慮する。病態によって望ましい術式は異なる。(家族性 PHPT のセクションを参照)。

副甲状腺癌に対しては、術前、術中にその疑いをもったら、腫瘍の露出なく、一塊に摘出(en bloc resection)が推奨される(4)。リンパ節転移、再発は稀であり、リンパ節郭清の意義は明らかではないが、NCCN ガイドライン

([https://www.cancer.gov/types/parathyroid/hp/parathyroid-treatment-](https://www.cancer.gov/types/parathyroid/hp/parathyroid-treatment-pdq#cit/section_1.23)

[pdq#cit/section_1.23](https://www.cancer.gov/types/parathyroid/hp/parathyroid-treatment-pdq#cit/section_1.23))では、腫大リンパ節や硬いリンパ節を認めた場合に、領域の郭清を推奨している。時に反回神経の合併切除を要することもあり得るが、術前の穿刺既往や、出血の既往など、良性にもかかわらず周囲に癒着を生じているケースもあり得る。神経温存を優先するあまりに腫瘍の露出をきたすことが、局所再発の高いリスクになり得ること、播種による局所再発症例の再手術による根治が極めて困難であることをふまえると、術中に副甲状腺癌と判断した場合には、反回神経の合併切除も症

例によっては避けられないが、術中判断は必ずしも容易ではない。十分な informed consent の取得が求められる。

術中 PTH ホルモン (IOPTH) 測定は、インタクト PTH の半減期が 5 分以内であることを利用し、病的副甲状腺腫摘出後 10 分後にインタクト PTH を測定し、手術成功の可否を予測する方法である (5)。

術中に副甲状腺腫同定を補助支援するための検査については、コラムで触れる。

周術期合併症としては、術後出血や反回神経麻痺に加え、低 Ca 血症、腎機能低下に配慮を要する (6)。稀ではあるが、偽痛風発作 (ピロリン酸 Ca (CPPD) 沈着症) を生じることがあり、加療を要することがある。ビスホスホネート製剤投与でも発症するため、血中 Ca 低下が誘因である可能性がある (7)。

【文献】

1. Udelsman R.: Surgery in primary hyperparathyroidism: the patient without previous neck surgery. J Bone Miner Res 17: Suppl 2: N126-32, 2002
2. Guerin C, Paladino NC, Lowery A, et al.: Persistent and recurrent hyperparathyroidism. Updates Surg 69: 161-169, 2017
3. Stack BC Jr, Tolley NS, Bartel TB, et al.: AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. Head Neck 40: 1617-1629, 2018

4. Koea JB, Shaw JH.: Parathyroid cancer: biology and management. Surg Oncol 8: 155-65, 1999
5. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL.: Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. Surgery 114: 1019-22, 1993
6. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, et al.: Redmond HP. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol 24: 1924-1934, 2017
7. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, et al.: Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. Endocrinol Jpn 38: 457-64, 1991
8. Roddy E, Muller S, Paskins Z, et al. Incident acute pseudogout and prior bisphosphonate use: Matched case-control study in the UK-Clinical Practice Research Datalink. Medicine (Baltimore) 96: e6177. 2017

CQ1-① 局在診断で、単腺腫大(副甲状腺腺種)を疑う初回手術での PHPT に対する IOPTH 測定

考慮したアウトカム

- ✓ IOPTH 非実施での手術成績と、IOPTH 測定実施での手術成績（上乘せ効果）

推奨

- 局在診断で、単腺腫大(副甲状腺腺種)を疑う初回手術での PHPT に対する術中 IOPTH 測定を提案する。

(エビデンスレベル 高 推奨レベル一致率 7/13=53.8%)

解説

- 単腺腫大で局在が明らかであれば、IOPTH 測定がなくても成功率は十分高く、IOPTH 測定使用による成功率の上乗せ効果は必ずしも大きくはない。
- 本邦における IOPTH 測定実施による手術時間の延長をも含めたコスト/ベネフィットの評価に関する報告はなく、IOPTH 測定をルーチンに行うことは推奨する十分なエビデンスがあるとは言い難い。
- 一方で、IOPTH 測定実施により、手術成功の可否を術中に判断できるメリットは大きく、術前局在診断に基づく Focused approach で IOPTH 測定結果が思わしくない場合に、両側検索をも含む他腺検索に移行する根拠となり得る。(IOPTH が低下しない場合にどのような対応をとるのかについては、術前に患者と合意を得ていることが望ましい)
- ガイドラインとして考慮すべき要素としては、IOPTH 測定が行える施設は必ずしも多くはないという点に配慮は必要である。
- 以上より、局在診断で、単腺腫大(副甲状腺腺種)を疑う初回手術での PHPT に対する IOPTH 測定は、その使用を推奨ではなく提案にとどめる。

CQ1-② 局在診断不確実症例に対する手術での IOPTH 測定

考慮したアウトカム

- ✓ IOPTH 測定非実施での手術成績と、IOPTH 測定実施での手術成績（上乘せ効果）

推奨

- 局在診断不確実症例に対する手術での、IOPTH 測定を推奨する

（エビデンスレベル 低 推奨レベル—致率 7/13=53.8%）

解説

- 局在診断不確実症例の中には、全く候補の見つからない症例もあれば、不確実とはいえ、腫大腺候補が左右どちらかに偏在している症例もある。経験の豊富な内分泌外科医による両側検索の手術成功率は高いが、IOPTH 測定の実施により、片側検索のみで手術を終了できるチャンスは生じる。
- 一般に、局在診断が確実な単線腫大に対する手術と比べると、不確実例での手術の難易度は高く、術者の手術経験の多寡を問わず、IOPTH 測定は、検索終了判断の大きな助けとなりうる。
- 以上より、局在診断不確実症例に対する手術での、IOPTH 測定を推奨する
- ただし、このような症例であっても経験の豊富な内分泌外科医による両側検索の手術成功率は高く、IOPTH 測定が行えない施設で、このような症例に対する手術を行うことに対する抑止する目的はない。IOPTH 測定が実施できる施設に紹介するかについては、局在診断の確実性だけではなく、個々の状況によって判断されるも

のである。

文献の要約

IOPTH 測定に関する報告は非常に多数存在し、その多くが positive data であるが、質の高い報告は、必ずしも多くはなく、publication bias も加味する必要がある。

2019 年に報告された前向き研究では、全例に IOPTH 測定を実施、クライテリアを満たさなければ他腺を検索するプロトコルで、IOPTH 測定の追加は手術成功率を 83.7%から 97.7%に引き上げて、その Added value を 14%としている。また、IOPTH 測定の added value は、画像診断一致例(11.7%)、不一致例(11-33%)、陰性例(24%)、片側検索(14%)、両側検索(24.6%)、初回手術(12.4%)、再手術(32.6%)のいずれのサブセットでも有意($p < 0.05$)であったとし、IOPTH 測定のルーチン実施を推奨している(1)。

2017 年の前向き研究では、MIBI と US で一致した単腺腫大の PHPT 手術症例で、局在診断がついていても、その 6%に、予期しない術中所見があったため、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーと US が一致する症例でも、IOPTH 測定は必要との結論としている(2)。

2019 年の、後ろ向き研究では、術前の局在診断が明らかな症例で、IOPTH 測定を実施した症例の 6.1%で、両側検索への移行を要し、13 例中 8 例は、多腺腫大の発見につ

なだったが、残りの5例では、追加の腫大腺切除はなく、不必要な exploration に終わったとし、術前の ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィと US の所見が一致している患者に対して片側検索を行う際に、IOPTH 測定は転帰を改善しないとしている(3)。

2017年の、後ろ向き研究では、散発性 PHPT、初回手術症例を対象とし、全体として IOPTH が手術内容に影響を与えたのは、わずか3%しかなく、US・MIBIのうち、1つ以上の陽性の患者に対して、IOPTH 測定がなくても片側検索手術を安全かつ正確に実行できたとしている。ただし、確定的画像検査が1つしかない患者では、治癒率が90から96%に向上し、IOPTH 測定が有益な可能性があるとしている(4)。

【文献】

1. Shawky M, Abdel Aziz T, Morley S, et al.: Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 90: 277-284, 2019
2. Bobanga ID, McHenry CR.: Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? *Am J Surg* 213: 484-488, 2017
3. Sartori PV, Saibene AM, Leopaldi E, et al.: Intraoperative parathyroid hormone testing in primary hyperparathyroidism surgery: time for giving up? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276: 267-272, 2019
4. Najafian A, Kahan S, Olson MT, et al.: Intraoperative PTH May Not Be Necessary in the Management of Primary Hyperparathyroidism Even with Only One Positive or Only Indeterminate Preoperative Localization Studies. *World J Surg* 41: 1500-1505, 2017

CQ2-① 局在診断で単腺腫大を疑う PHPT に対する minimally invasive surgery・片側検索手術

考慮したアウトカム

- ✓ 手術成績、合併症

推奨

- 局在診断で、単腺腫大(副甲状腺腺種)を疑う PHPT に対し minimally invasive surgery・片側検索手術を推奨する

(エビデンスレベル 高、 推奨レベル一致率 6/13=46.2%)

CQ2-② 局在診断で単腺腫大を疑う PHPT に対する両側検索手術

考慮したアウトカム

- ✓ 手術成績、合併症

推奨

- 局在診断で単腺腫大を疑う PHPT に対し、両側検索手術をしないことを推奨する

(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 7/13=53.8%)

解説

- 原発性副甲状腺機能亢進症において、そのほとんどは、単腺腫大の腺腫によるもので、術前の局在診断に基づく単線摘出の成功率は極めて高い
- 両側検索により、潜在的過形成病変の発見や、double adenomaなどを制御できる可能性はあるものの、その頻度は決して高くない
- 手術侵襲、特に手術合併症の頻度については、両側検索に比べて、片側検索は、明らかに優位性がある
- 以上より、局在診断で、単腺腫大(副甲状腺腺種)を疑う PHPT に対し minimally invasive surgery・片側検索手術を推奨する
- IOPTH 測定を実施する場合は、その結果により両側検索手術に移行するのかわいて、術前に患者と合意を得ることが望ましい。

文献の要約

2000年のシステマティック・レビューで、片側検索と両側検索を比較(手術成績、合併症)し、局在診断のついた単腫大に対しては、片側検索手術を推奨している(1)。

2017年のシステマティック・レビューでは、片側検索の手術成績(持続率、再発率、再手術率)は、両側検索手術と遜色なく、手術時間、合併症発生率の点で優れているとしている(2)。

2012年のシステマティック・レビューでは、片側検索手術は、両側検索手術と比べて、安全で侵襲が少なく(痛みが少なく、傷が小さく、手術時間が短い)、コストの面でも推奨されるとされている(3)。

【文献】

1. Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF, et al.: Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: a systematic review. Aust N Z J Surg 70: 244-50, 2000
2. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, et al.: Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol 24: 1924-1934, 2017
3. Gracie D, Hussain SS.: Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. J Laryngol Otol 126: 221-7, 2012

CQ3 多腺腫大を疑う PHPT に対し、どのような術式が推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 術後の再発・持続性副甲状腺機能亢進症の頻度
- ✓ 患者への手術侵襲

ステートメント

- 術前局在診断で多腺腫大の判断が片側に限定する場合は片側検索+IOPTH測定が

望ましい。(エビデンスレベル 低)

- 術前局在診断で多腺腫大の判断が両側に及ぶ場合は画像診断で優位と考える側から開始し、腫大腺摘出後に IOPTH 測定が陽性となった場合には対側の検索を省略することは可能である。(エビデンスレベル 低)
- 散発性過形成症例では術式は症例ごとに検討する。IOPTH 測定の活用により Minimally invasive surgery が可能なケースもあると考えられる。(エビデンスレベル 低)
- わが国では MEN1 型では全摘術, 胸腺舌部切除および自家移植術およびが普及している一方、欧米では副甲状腺機能低下症の頻度から亜全摘術が一般的である。
- MEN2 型での PHPT は病勢が軽微なため、腫大腺のみの摘出が容認される。(エビデンスレベル 低)
- HPT-JT (副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群) は多腺病変である可能性に加え、それらが悪性腫瘍である可能性も看過できないため、その標準術式は確立されていない。

解説

- わが国では散発性過形成の症例は PHPT 全体の 2-3%程度である。
- わが国では多腺腺腫の症例は PHPT 全体の 1%程度である。

- MEN1 型で、海外では副甲状腺亜全摘術が、我が国では副甲状腺全摘術、胸腺舌部切除術+自家移植術が広く行われている。亜全摘術未満の摘出症例の術後成績は決して良くない。
- MEN2A 型における PHPT に対し海外のガイドラインでは腫大腺のみの摘出を推奨している。
- HPT-JT の場合、初回手術時に 20% の症例で多腺腫大が認められる。また異時性に多腺病変と判明する症例の頻度は 23.9% である。副甲状腺癌であることは 21.6% の頻度である。

文献の要約

我が国からは散発性過形成症例は 2-3% 程度の頻度と報告されている (1,2) が海外の報告で両側検索がなされた結果に基づく散発性過形成病変の頻度は PHPT 全体の 2.4% から 34.5% とされている (3)。また PHPT に対し両側検索を標準術式とする施設と Focused approach を標準術式とする施設との間では手術の不成功率はそれぞれに 2.3% と 3.7% で有意差がなかった ($p=0.24$) との報告や (4) や、1006 症例の Minimally invasive surgery と 380 症例の両側検索症例を後方視的に検討した結果、術後再発率はそれぞれ 2.5% と 2.1% であり同様に有意差はなかった ($P=0.68\%$) と報告がある (5)。このように海外での比較的高い散発性過形成病変の頻度の割に

Focused approach で両側検索に比べ遜色のない術後成績が得られていることから両側検索で、病理組織学的に過形成と診断された腺のなかには機能的に問題のないものが存在することが示唆される。散発性過形成腺にても各副甲状腺の腫大の程度がまちまちであることも経験される。明確な腫大腺のみを摘出し軽度腫大腺を遺残させるか、軽度腫大腺を含め亜全摘術または全摘および自家移植術を選択するかは、個々の症例により判断される。この判断には IOPTH の活用が一助となるケースもあると考えられる。

両側検索により判明した Double adenoma の頻度は 2-11%程度と報告されている(3)。ただし、我が国では神戸らが多腺腫の頻度は 1%と極めて少ないことを報告している(1)。術前局在診断で 2 腺の腫大が認められた場合、従来は肉眼的な両側検索を必要とするとされてきたが、IOPTH 測定が普及し機能的な判断ができるようになったため、IOPTH 測定を活用し検索範囲を最小限にすることにより、再手術に支障がないようにすることを考慮することは妥当である。多腺腫大腺が片側に限局している場合はもちろんのこと、両側に腫大腺を疑う場合、画像診断的に優位な腺から検索を開始し、それが責任病変であることが IOPTH 測定で確認できればそれ以上の検索を終了することも妥当である。

多腺腫大をきたす遺伝性 PHPT 症例の大部分は MEN1 型が占める。我が国では腎性

副甲状腺機能亢進症で全摘および自家移植術の症例を多く経験していることもあり、同様に MEN1 型にも同術式を行うことが普及している。欧米では全摘術および自家移植術の術後機能低下症例の頻度が高いため (6,7)、欧米のガイドラインでは亜全摘術を推奨している (3,8)。一方、近年 MEN1 型症例に対し限定的副甲状腺摘出術について議論されている。DutchMEN1 Study Group からは 1990 年から 2009 年の間で外科的治療を行った 16 才以上の retrospective cohort study で 73 例に対し 3 腺未満の腫大腺摘出術が施行され、そのうち 53% の症例で持続・再発 PHPT をきたしたと報告している (7)。またわが国でも堀内らは 1982 年から 2012 年の間の PHPT 手術症例において、術後 10 年で全摘術での再発率が 14.3% であったのに対し、亜全摘術未満では 42.7% であった報告している (9)。画像診断の進歩や IOPTH の普及によりこのような限定的副甲状腺摘出術の成績も向上する可能性もあるが、現段階ではその MEN1 型症例への同術式の採用には慎重な態度をとるべきである。

MEN2A 型では、原発性副甲状腺機能亢進症の浸透率は 20-30% である (10)。MEN2A 型による PHPT は MEN1 型に比べて術後再発率が MEN に比べて低く病勢は乏しいとされている (11-13)。そのため、AAES ガイドラインでは腫大腺のみの摘出を推奨している (8)。また初発症状として PHPT を認める頻度は 4-8% でまれであるため (14)、多くは副甲状腺機能亢進症を呈さない状態での甲状腺髄様癌への手術の

時の対応となる。甲状腺全摘術や頸部リンパ節郭清により副甲状腺機能低下症を回避するために、非腫大腺はそのまま残置するか、血行温存できなければ非腫大腺は摘出し自家移植することが提案される。RET 遺伝子 exon 10 での異常に比べ exon 11、とくにコドン 634 変異での PHPT 発症リスクは高いため、前者では胸鎖乳突筋内に後者では前腕等、頸部とは別の場所に自家移植することを提案されている(15)。一方、わが国からは、MEN2A 型における副甲状腺全摘術および前腕筋肉内自家移植術での副甲状腺機能低下症の頻度はフォロー期間中間値が 107 ヶ月で 9.1%と決して低くないことも報告されている(16)。

HPT-JT の PHPT では、多くはのう胞性もしくは非特異的な組織像を示す良性の単腺腫大であるとされているが、欧米内分泌外科学会の遺伝性副甲状腺機能亢進症のガイドラインではレビューにより、HPT-JT 腫大腺が悪性である可能性は 21.6%であることを示している。またこのレビューでは初回手術時に多腺腫大と判断される症例の頻度は 20%であった。初回手術後再発することは数年から数十年かかるものの、その頻度は全体の 23.9%の症例であったとしている(14)。術後に頸部の遺残腺が再発する、あるいは悪性化するリスクを考慮し、副甲状腺は全摘術が選択されうるが、副甲状腺機能低下症を回避するために自家移植する場合、移植腺組織が悪性化し局所浸潤または全身播種する可能性も懸念され、至適術式の確立は困難である。

【文献】

1. 神戸 雅子, 小原 孝男: 原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績. 内分泌外科 23: 18-23, 2006
2. 富家 由美, 小川 貴美雄, 日比 八束: 再発・持続性副甲状腺機能亢進症への治療経験. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 38: 208-212, 2021
3. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, et al.: Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 400: 887-905, 2015
4. McGill J, Sturgeon C, Kaplan SP, et al.: How does the operative strategy for primary hyperparathyroidism impact the findings and cure rate? A comparison of 800 parathyroidectomies. *J Am Coll Surg* 207: 246-9, 2008
5. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, et al.: Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg* 259: 563-8, 2014
6. Landry JP, Pieterman CRC, Clemente-Gutierrez U, et al.: Evaluation of risk factors, long-term outcomes, and immediate and delayed autotransplantation to minimize postsurgical hypoparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): A retrospective cohort study. *Surgery* 171: 1240-1246, 2022
7. Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M, et al.: Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *Ann Surg* 255: 1171-8, 2012
8. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 151: 959-968, 2016
9. Horiuchi K, Sakurai M, Haniu K, et al.: Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg* 42: 1772-1778, 2018
10. Mulligan LM, Ponder BA. Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine

- neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab 80: 1989-95, 1995
11. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, et al.: Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. J Intern Med 238: 369-73, 1995
 12. Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, et al.: Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multicentric study. Groupe d'Etude des Tumeurs á Calcitonine (GETC, French Calcitonin Tumors Study Group), French Association of Endocrine Surgeons. World J Surg 20: 808-3, 1996
 13. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, et al.: Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Surgery 120: 966-974, 1996
 14. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, et al.: Hereditary hyperparathyroidism--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg 400: 867-86, 2015
 15. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.: American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25: 567-610, 2015
 16. Yoshida S, Imai T, Kikumori T, Wada M, et al.: Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. Endocr J 56: 545-51, 2009

CQ4 PHPT の持続・再発症例に再手術は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 再手術時の治癒率および合併症リスク

ステートメント

- 責任病変の所在が明らかな場合、できるかぎり再手術を考慮する。(エビデンスレベル 低)

- 再手術が困難と判断される場合は専門施設へ紹介することが望ましい。(エビデンスレベル 低)

解説

- PHTP の持続・再発症例において、外科治療と内科治療を比較した質の高いエビデンスはない。
- ハイボリュームセンターからの近年の報告では、再手術の成功率は 90%台と初回手術のそれと同等である。成功率向上の背景に画像診断の進歩 (MIBI/SPECT、高解像度 US など) や術中補助ツール (IOPTH 測定など) の開発がある。
- 高い成功率の一方で、再手術時の永続性反回神経麻痺および副甲状腺機能低下症の頻度は初回手術と比していまだ高率である。
- 再手術に関するデータはないものの、初回手術の成功率は施設/外科医の経験値と関連する。このため、術前局在診断ができない、合併症リスクが高いなどの理由で再手術が困難な場合は専門施設へ紹介することが推奨される。
- 再手術は、重症度、局在診断の結果、手術困難性、合併症リスクを総合し判断されるべきである。

文献の要約

一般的に、初回手術から 6 か月以内に高 Ca 血症を認める場合を持続性 PHPT、6 か

月を超えて高 Ca 血症が出現する場合は再発性 PHPT と定義し、前者は初回手術で責任病変が切除されなかったこと、後者は PHPT の病態誤認（散発性/遺伝性）によることが多い(1)。初回手術後も高 PTH/Ca 血症を認めた場合、副甲状腺以外の要因を除外しておくことは重要である。Ca やビタミンの欠乏、薬剤（サイアザイドやリチウム）、他疾患（リンパ腫、肉芽腫性疾患、甲状腺機能亢進症、ビタミン D 過剰、ミルクアルカリ症候群、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、骨転移、骨髄腫など）が鑑別に挙がる(1)。

患者の健康状態、麻酔リスク、合併症について評価し再手術を検討する必要があるが特に声帯麻痺が存在する場合は、再手術のリスクに重大な影響を与える。両側声帯麻痺のリスクがある場合は、患者と医療者の間で治療方針について十分な議論と説明同意が成される必要がある(1)。また、過去の手術所見、病理検査結果の詳細を確認することは重要である。手術操作が及んだ部位、切除/確認された副甲状腺の位置と病理検査結果（正常/腺腫/過形成）などの情報は再手術時のアプローチや治療方針に大きく影響する(1)。

無計画な Bilateral exploration は癒着に伴う困難性や合併症リスクを増加させるため、再手術は局在診断の結果に基づいて行われることが適切である。信頼性と費用対効果の高い画像検査が推奨される。現在は高解像度 US とシンチグラフィ（MIBI/SPECT）が

最も一般的で、両者は相補的に局在診断の精度を向上させる(1,2)。USによる診断精度は、施行者の技量やモチベーションに大きく影響を受けるものの、非侵襲的かつ高感度であることに加え、甲状腺病変や術後変化の描出にも優れる(1,2)。副甲状腺シンチグラフィとしては^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィが標準的である。異所性腺の同定に有効であり、SPECTと組み合わせることで平面画像に加えて立体画像を得ることができ感度が上昇する。USやMIBI/SPECTのほか、CTやMRIも局在診断に用いられる。特に造影剤を用いた4D CTやダイナミックMRIでは、造影効果やwash outのタイミングから副甲状腺組織を同定する性質に優れている。これらの画像診断で局在が同定できない場合は、USガイド下FNAや頸部静脈血サンプリングによるPTH測定が検討されるが、有効性は施設や施行者の技量に大きく影響を受ける。2012年の報告で、KarakasらはPHPT再手術例125例を手術時期によって2群に分けて解析した。結果、1997年以前の群と比較して、1998年以降の群で局在診断の感度が67%から74%に、治癒率が90.7%から98.6%に改善したことを報告した。筆者は、局在診断の感度・精度、治癒率が改善した要因にMIBI/SPECTや術中PTH測定の導入を挙げている(3)。ただ、1998年以降の群のうち、約5割に術前もしくは術中の静脈血サンプリングも併せて実施されており、1997年以前の群ではほとんど行われてなかった。また同報告において、1998年以降の群では、Bilateral exploration、胸骨切開症例の割合が低く、声帯麻痺や副甲状

腺機能低下症以外の合併症の頻度も低い傾向があった。このことから、局在診断の精度向上が手術侵襲と合併症リスクの軽減にも寄与したことが示唆された(3)。2014年、Nawrotらは88例の再手術例を報告している。全例でUSとMIBIシンチグラフィが行われ、USと^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィそれぞれ単独での感度は60.5%と85.1%であった(組み合わせによる感度は記載なし)(4)。数例に対して、USガイド下穿刺や頸部静脈血サンプリングも施行され良好な結果を得ている。ハイボリュームセンターからの報告では、再手術症例においても90%以上の高い治癒率が示された(3,4)。一方で、永続性声帯麻痺を8-9%程度、副甲状腺機能低下症を10%以上に認めた。このことから、ハイボリュームセンターであっても再手術に関連する合併症の頻度は初回手術よりも高く、再手術のリスクは十分に認識し共有されるべきである(3,4)。再手術は経験値の高い外科医が術中補助ツールを適切に用いて行うことが望ましい。再手術時の術中補助ツールとして術中神経モニタリングやIOPTH測定の使用が推奨される(1,2)。術中神経モニタリングについてはPHPT再手術に限定したエビデンスはないものの、頸部の再手術例や高難度手術での使用についてコンセンサスが得られている。またIOPTH測定は、治癒予測に優れており、余計な手術操作の省略や治癒率向上に寄与する。Karakasらは再手術45例にIOPTH測定を使用し感度は100%であり、かつ、6例の多腺腫大例においてはIOPTH測定の結果が治癒切除に寄与したことを報告した(3)。またNawrot

らは IOPTH 測定を再手術 52 例に使用し 50 例 (96.2%) で良い結果を得たと報告しており(4)、再手術例においても有効性が示されている。その他の術中補助ツールとして、施行者の経験値に基づくガンマプローベによるラジオガイダンスや赤外線装置、術中の静脈サンプリングがある。また、副甲状腺機能低下症が懸念される場合は、その術中の副甲状腺自家移植、もしくは副甲状腺凍結保存後の自家移植が検討される。しかし、凍結後の自家移植におけるグラフトの生着率は低く、習熟した施設で行われることが望ましい。

2002 年、ドイツの Hasse らのグループは PHPT に対する再手術を受けた 75 例の術後 QOL について SF-36 を用いた解析を報告した。非治癒例、PHPT による症状が改善/軽減しない例、胸骨切開例で QOL が低かったことを示し、軽症例における胸骨切開に対して慎重になることを提案している(5)。

再手術を拒否する患者や再手術の適応とならない患者に対する栄養学的/薬学的最適化が成されるべきである(1)。Ca やビタミン D の欠乏は、副甲状腺機能を亢進させるため、適切かつ注意深く是正されるべきである。軽度高 Ca 血症の症例においては、血清 Ca 値を下げることを目的として積極的な治療行う根拠はない。高度高 Ca 血症に対しては、血清 Ca 値を低下させる治療が検討されるべきである。選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシミメティクス、骨粗鬆症治療薬などが選択肢に挙げられる

(1)。

【文献】

1. Stack BC Jr, Tolley NS, Bartel TB, et al.: AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck* 40: 1617-1629, 2018
2. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, et al.: European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 394: 761-4, 2009
3. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, et al.: Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg* 398: 99-106, 2013
4. Nawrot I, Chudziński W, Ciąćka T, et al.: Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med Sci Monit* 20: 1604-12, 2014
5. Hasse C, Sitter H, Brune M, et al.: Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of long-term results. *World J Surg* 26: 1029-36, 2002

コラム：「腺腫と過形成を病理学的にどう鑑別するか？」

原発性副甲状腺機能亢進症患者で臨床的に副甲状腺腺腫を考え腫大腺を摘出し、PTH低下を確認後に手術終了。一週間後にでた病理診断が副甲状腺過形成であった。という経験を持つ方は少なくないのではないのでしょうか。内分泌腫瘍の分野では、臨床診断と病理診断に乖離があることが他の諸臓器より多いと思います。ここではわれわれ病理医が副甲状腺の腺腫と過形成をどのように診断しているか、につき説明したいと思います。

腺腫は基本的に主細胞が充実性、索状、濾胞状など様々な構築をとり増殖しますが、好酸性細胞が集団を形成、あるいは散在性に認められることはまれではありません。しばしば主細胞は濾胞構造を示します。濾胞の内部が空虚に見えるときは副甲状腺腺腫の診断にさほど問題となりませんが、濾胞内にコロイド様の物質が観察される場合は甲状腺腫瘍、特に濾胞腺腫との鑑別が必要となります。このコロイド様物質はアミロイドであるため、偏光顕微鏡で複屈折を呈することを確認することで副甲状腺腫瘍ということが確認できます。もちろんPTH、chromogranin Aといった免疫染色で陽性となることで確認の方が確実で、実施に染めている施設も多いと思います。主細胞の胞体の明澄さが目立つ例や間質のリンパ球浸潤が著明な例もあります。また、主細胞が乳頭状に類似した増殖パターンを示すこともあり、このような場合は甲状腺の乳頭癌や腺腫様甲状

腺腫との鑑別となります。

核は正常細胞と同様に類円形であり均一な形態を示しますが、そのサイズは正常より大きくなります。胞体は明澄から淡好酸性で、核周明庭も観察されます。著明な核異型を有する細胞で構成される腺腫もあります。しかしこれは直ちに悪性を示唆するものではなく、癌の診断には浸潤所見の確認が必要です。異常核分裂像が認められない点のほか、Ki-67の染色も癌との鑑別の一助となります。腺腫では異型細胞にKi-67は染色されません。核分裂像は大部分の腺腫で観察されるため、少数(1個>/10HPF)見つけたからといって直ちに悪性を疑う所見ではありません。

副甲状腺腺腫の病理診断では、腫瘍周囲に認められる正常副甲状腺組織(normal rimと呼ばれる)の存在が重要とされています。これは腫瘍被膜のすぐ外側に存在しますが、被膜形成の明らかな腺腫もあり、こうした例では腫瘍組織に隣接あるいは連続してnormal rimが観察されます。腫瘍細胞はnormal rimよりも脂肪細胞の混在が少なく、細胞内グリコーゲンの含有量も少ない傾向にあります。核のサイズの比較は重要な点であり、腫瘍細胞の核はnormal rimの核よりも大きくなります。PTHの免疫染色を行うと、腫瘍細胞はnormal rimと比較し染色性が低下しています。また、脂肪染色では腺腫で細胞内の脂肪滴の量が減少しており、術中迅速での腺腫か否かの判断の一助となります。しかし、normal rimは腺腫で常に認められるわけではなく、後述するようにnormal

rim と紛らわしい細胞集団が過形成で認められます。

過形成では、被膜形成ははっきりせず、弱拡大では小結節が集合したような形態をとります。結節形成はサイズの大きい過形成でより目立つ傾向にあります。複数の結節が一般的です。各々の結節は主細胞、好酸性細胞あるいは両者の混在した細胞が、充実性、索状、濾胞状など多様な構築を示します。結節間には線維性隔壁が存在することも存在しないこともあります。結節を取り囲む被膜形成があるように見える際は腺腫との異同が問題となってきます。また、様々な割合で脂肪細胞を混在しており、腺の腫大が軽度で脂肪細胞が多く含まれる場合は正常組織との区別が困難となります。過形成では腺全体の上皮細胞が増殖するため、理論的に腺腫のような normal rim は観察されません。

しかし、辺縁の結節があたかも normal rim のようにみえることがあり、これを”押しつぶされた結節”あるいは”pseudorim”と呼んでいます。ここでは核のサイズを強拡大でよく観察し、周囲と差がないことを確かめることが大切となります。腺腫と同様に核の大小不同や多核細胞の出現、核分裂像も観察され、細胞形態単独では腺腫との相違は見出せません。

こうして病理所見を解説してきますと、腺腫と過形成の組織上の区別が容易であるような印象を持たれるかもしれません。しかし実際にはどっちつかずの所見を示す症例がしばしばあり、私に送られてくるコンサルテーションケースでも診断に難渋することが

あります。では病理医の取る最善の道は？

ここで最初の問題に戻ります。画像上は単腺病変で腺腫と思われ切除したものの、組織では多結節性で脂肪細胞の混在もあり過形成も疑われます。一方で術後のインタクトPTHや血清Ca値は低下しており、臨床的には過形成は考えにくい状況です。臨床側の立場でみると、過形成という病理診断がでてしまうとMEN1を代表とする家族性副甲状腺機能亢進症の可能性を探る必要が出てきてしまいます。実際にMEN1が発見される例もごく少数はあると思われませんが、実際に腺腫であれば脳CTやCEA、CT測定といった本来なら必要性の低い検査を行わなくてはならなくなります。したがって、病理医としては単腺病変であればまずは腺腫を考え、どうしても腺腫に合致しない所見があればその所見を文章で記載する、という態度が望ましいと思います。単腺病変ではなるべく”過形成”とは診断しない方がよいでしょう、と病理医には説明しています。この点は最近の病理診断のテキストにも記載しておきましたので、臨床診断と病理診断との乖離が少なくなってくることを期待しています。

コラム：副甲状腺摘出術における術中診断ツール

原発性副甲状腺機能亢進症に対する外科的治療は、画像診断の著しい進歩や術中診断ツールの併用によって両側検索による全腺確認を原則とした手術から腫大腺のみの検索を行う focused approach へとダイナミックな変遷を遂げている。focused approach を行うにあたって副甲状腺の位置を正確に判断することは、有害な合併症を最小限に抑えることにつながるため、非常に重要である(1,2)。今回、副甲状腺摘出術における術中診断ツールについて述べる。

術中迅速 PTH 測定 (IOPTH)：病変摘出後に血清インタクト PTH 値を迅速測定し摘出の成否を確認する方法であるインタクト PTH の半減期はおよそ 4 分程度とされ、腫大腺の摘出後には急速に低下する。その cut off 値には複数の criteria が提唱されており、そのうちもっと普及している「マイアミ基準」では執刀前のインタクト PTH 値に対し摘出後 10 分時でのインタクト PTH 値が 50%以上の低下を示すとしている (3)。

色素法：特定の色素を頸静脈投与して副甲状腺の検出を容易にする方法である。代表的な薬剤としてインドシアニングリーン (ICG) が用いられ、そのほかにアミノレブリン酸やメチレンブルーでの成功例が報告されている(4-6)。ICG は非選択的薬剤であり、副甲状腺実質に特異的に集積する性質は持たないが、副甲状腺は周囲組織に比べて豊富な血流を有しており、より強い蛍光シグナルを発することで副甲状腺を検出することができる (7-9)。ICG は毒性がなく、半減期も短いいため患者に対する安全性が高いとされ

ているがアレルギーには注意する必要がある、またヨウ素を含むことからヨード過敏症の患者に対しても使用を避けるべきである。

近赤外線：副甲状腺組織の持つ赤外波長スペクトルにおける自家蛍光特性を利用した方法である。ICGの蛍光特性と類似するが、自家蛍光であるため薬剤投与が不要であるという利点がある(10-12)。近赤外線の組織透過性は数mmとされ、副甲状腺が周囲組織に被覆された状態では蛍光の観察が難しくなる。近赤外線装置を用いて肉眼的に副甲状腺を認識する前に病変を確認できた例は33%に留まるとの報告もあるが(13)、ICGと近赤外線の副甲状腺検出率を比較した研究ではICG：95%(60/63) 近赤外線：98%(61/62)と同様の検出率が示されている(14)。

術中迅速病理診断：術中に採取した組織を凍結標本として病理診断結果を得る方法である。摘出標本が副甲状腺であるか否かの判断材料として有用であるが、迅速病理標本はパラフィン標本よりも診断精度において劣り、甲状腺組織との鑑別は必ずしも容易ではないことが知られている(15)。正診率は92.2-98.0%と報告されており(16,17)、凍結標本とパラフィン標本では病理診断の結果が異なる例があり得ることを理解する必要がある。

MIBIガイド：^{99m}Tc-MIBIを術直前に投与し、体位を取ったのちにガンマプローベを用いて前頸部検索を行い、最も高いカウントを示した部位に皮膚切開をおいて副甲状腺

に到達する方法である。主に必要最小限の皮膚切開で標本を摘出することを目的に用いられ、手術時間の短縮や手術創の縮小、術後疼痛の軽減が示されている(18)。

洗浄液 AST/LDH 比測定：副甲状腺にはミトコンドリアが豊富に含まれていることが知られている(19)。本法はミトコンドリア内のクレブス回路酵素である AST に着目した手法である。最新の知見では摘出標本を細かく刻んだ懸濁液中の AST/LDH 比を測定することで副甲状腺の摘出確認が出来ると報告されている(20)。しかしながらまだ類似する報告は乏しく、さらなる検討が待たれる。

【文献】

1. Schneider M, Dahm V, Passler C, et al.: Complete and incomplete recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Characterizing paralysis and paresis. *Surgery* 166: 369-374, 2019
2. Sapalidis K, Papanastasiou A, Fyntanidou V, et al.: Comparison between Magnification Techniques and Direct Vision in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 55: 725, 2019
3. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al.: Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 394: 843-849, 2009
4. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, et al.: Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 163: 388-392, 2018
5. Liu WW, Li CQ, Guo ZM, et al.: Fluorescence identification of parathyroid glands by aminolevulinic acid hydrochloride in rats. *Photomed Laser Surg* 29: 635-638, 2011
6. Lieberman ED, Thambi R, Pytynia KB.: Methylene blue and parathyroid adenoma localization: Three new cases of a rare cutaneous complication. *Ear Nose Throat J* 95: 70-72, 2016

7. Vidal Fortuny J, Karenovics W, Triponez F et al.: Intra-Operative Indocyanine Green Angiography of the Parathyroid Gland. *World J Surg* 40: 2378-2381, 2016
8. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, et al.: Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg* 43: 1538-1543, 2019
9. Ladurner R, Lerchenberger M, Al Arabi N, et al.: Parathyroid Autofluorescence-How Does It Affect Parathyroid and Thyroid Surgery? A 5 Year Experience. *Molecules* 24: 2560, 2019
10. McWade MA, Sanders ME, Broome JT, et al.: Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. *Surgery* 159: 193-202, 2016
11. Kim SW, Song SH, Lee HS, et al.: Intraoperative Real-Time Localization of Normal Parathyroid Glands With Autofluorescence Imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 4646-4652, 2016
12. Serra C, Silveira L, Canudo A, et al.: Parathyroid identification by autofluorescence - preliminary report on five cases of surgery for primary hyperparathyroidism. *BMC Surg* 19: 120, 2019
13. Kose E, Rudin AV, Kahramangil B, et al.: Autofluorescence imaging of parathyroid glands: An assessment of potential indications. *Surgery* 167: 173-179, 2020
14. Kahramangil B, Berber E.: The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol* 115: 848-855, 2017
15. 榎本拓茂, 林京子, 梶田咲美乃他.: 原発性副甲状腺機能亢進症の術式選択における術中迅速病理診断の有用性. *日外科系連会誌* 31: 1-6, 2006
16. 根本則道, 桜井勇, 馬場俊吉他.: 術中迅速病理組織診断の精度管理に関する検討. *臨病理* 40: 1319-1328, 1992
17. 寺山清美, 向井万起男.: 術中迅速病理の精度管理に関する検討. *病理と臨床* 19: 15-20, 2001
18. Dinesh Nalbo, Divya Dahiya, Ashwani Sood, et al.: Surgical outcome of radioguided parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *International Surgery Journal* 8: 681-685, 2021
19. Isono H, Shoumura S, Emura S.: Ultrastructure of the parathyroid gland. *Histol Histopathol* 5: 95-112, 1990

20. Kikumori T, Ichikawa T, Inaishi T, et al.: Measurement of the AST to LD Ratio in Parathyroid Tissue Suspension Can Precisely Differentiate a Hyperfunctioning Parathyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 105: dga264, 2020

第 7 章 原発性副甲状腺機能亢進症術後の経過観察

原発性副甲状腺機能亢進症(Primary hyperparathyroidism: PHPT)術後の経過は、術後早期のマネジメントと長期フォローのマネジメントの両方を加味する必要がある。また、手術術式として全腺切除、両側探索手術(Bilateral exploration)、一側探索手術(Unilateral exploration)、単腺摘出術(Focused approach)で術後の経過は変わってくる。手術直後の合併症としては頸部血腫、反回神経麻痺、低 Ca 血症に伴う症状があげられる。頸部血腫の割合は 0.3%程度であると報告されており(1,2)、術後約 6 時間以内で観察されることが多く、一晩の観察が必要である(3)。術後の低 Ca 血症は 5-47%の割合で出現されるといわれている(4)。PHPT 手術直後は低 Ca 血症によるテタニー症状を呈することもあるが、無症候性の場合も少なくない。手術術式は低 Ca 血症を予測する因子となるが、術前の Ca 値、術後の副甲状腺腺腫重量、術中 PTH モニタリングの結果、術後 Ca 値なども重要である(5)。PHPT 術後の約 40%に PTH 上昇が認められるが、これはビタミン D 不足も関与の一因であるとの報告がある(6)。退院後の再入院は 3.8%で認められ、血腫や症候性の低 Ca 血症が原因と報告されている(7)。術後の来院時には血清 Ca や PTH の測定だけでなく、手術前の患者の状態と比較することが重要である。術前にみられた症状の改善、感覚異常の有無、低 Ca 血症の症状、発声の状況などに注意を向ける必要がある。また、稀ではあるがピロリン酸 Ca の関節腔への

沈着が原因の偽痛風発作も生じることがある。

【文献】

1. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, et al.: 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 31: 2075-80, 2007
2. Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR.: Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg* 195: 339-343, 2008
3. Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, et al.: Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery* 130: 914-20, 2001
4. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR.: Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg* 70: 114-120, 2004
5. Vasher M, Goodman A, Politz D, et al.: Postoperative calcium requirements in 6,000 patients undergoing outpatient parathyroidectomy: easily avoiding symptomatic hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 211: 49-54, 2010
6. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, et al.: Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 132: 1086-93, 2002
7. Mullen MG, LaPar DJ, Daniel SK, et al.: Risk factors for 30-day hospital readmission after thyroidectomy and parathyroidectomy in the United States: An analysis of National Surgical Quality Improvement Program outcomes. *Surgery* 156: 1423-1431, 2014

CQ1 原発性副甲状腺機能亢進症手術後に推奨されるフォロー期間、評価項目

はなにか？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 手術後の再発の発見

✓ PHPT 手術後骨病変の改善

ステートメント

- PHPT 術後の持続性・再発性副甲状腺機能亢進症の定義に基づき、PTH 値の推移を観察する必要がある。(エビデンスレベル 低)
- 単腺腫大の症例では、最低 5 年の経過観察が望ましい。(エビデンスレベル 低)
- Double adenoma の症例では最低 10 年の経過観察が望ましい。(エビデンスレベル 低)
- 過形成症例では可及的長期の経過観察が望ましい。(エビデンスレベル 低)
- 生化学的評価項目は血清補正 Ca, インタクト PTH、血清 Cr, eGFR は最低限含める。(エビデンスレベル 低)
- 術前骨病変を認めた症例では DXA 法による骨密度測定術後 1、2 年目に測定する。これに基づき、骨修飾薬等の内科的治療の介入を検討する (CQ2 参照) (エビデンスレベル 低)

解説

- PHPT 術後 6 か月以内に血清 Ca 値 (および血清インタクト PTH 値) が上昇するものは持続性 PHPT、6 か月を超えて上昇するものは再発 PHPT と定義される。
- 単腺腫大による PHPT を手術したのち、再発するケースは約 1.6-1.7%程度と考え

られる。

- Double adenoma として手術を施行した場合、単腺腫大症例や過形成症例よりも再発する可能性が高いことが報告されているためより慎重な経過観察を行うことが望ましい。
- 過形成症例では遺残腺・移植腺による再発をきたす可能性があり、可及的長期の経過観察が望ましい。
- フォローアップの評価項目として血清補正 Ca 値や PTH 値以外に腎機能、尿中 Ca 値の変化を追跡する。自施設での長期フォローが困難な場合、かかりつけ医にこれら採血項目によるフォローの依頼しておくと思われる。

文献の要約

単腺腫大による PHPT を手術したのち、再発するケースは約 1.6-1.7%程度と考えられる。(1,2) また初回手術から再発までの期間の中央値は 40 ヶ月との報告がある(2)。

多腺腫大とくに Double adenoma として手術を施行した場合、再発する症例は 7.3%であり、単腺腫大 (1.7%) や過形成症例 (4.4%) より有意に高い ($P=0.0005$) との報告がある(1)。

PHPT 手術後再発の 1/3 以上の症例が、PHPT 手術後 10 年以上たってから認められたとの報告もあり、可能であれば、10 年以上の経過観察が提案される(3,4)。

術前に骨密度の低下を認めた症例では、骨代謝マーカー、DXA、trabecular bone

score (TBS) 等を測定することによる、経過観察することが望まれる(5-7)。これらの骨量の指標の改善には術後 1-2 年は要する可能性があるため、術前に骨量の低下を認められた症例では、少なくとも術後 1-2 年は、骨量の指標を測定することが望まれる(5-7)。術前骨病変を認めた症例では、その後の骨折リスクを把握するため、術後 2 年間は年に一回、骨密度を測定することが望ましく、以後の骨病変の改善が見られない場合には、あらたな治療介入を検討すべきである。

【文献】

1. Alhefdhi A, Schneider DF, Sippel R, et al.: Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res* 190: 198-202, 2014
2. Mazotas IG, Yen TWF, Doffek K, et al.: Persistent/Recurrent Primary Hyperparathyroidism: Does the Number of Abnormal Glands Play a Role? *J Surg Res* 246: 335-341, 2020
3. Lou I, Balentine C, Clarkson S, et al.: How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy? *Surgery* 161: 54-61, 2017
4. Zaman M, Raveendran L, Senay A, et al.: Long-term Recurrence Rates After Surgery in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 108: 3022-3030, 2023
5. Miguel GA, Carranza FH, Rodríguez JCR, et al.: Trabecular Bone Score, Bone Mineral Density and Bone Markers in Patients with Primary Hyperparathyroidism 2 Years After Parathyroidectomy. *Horm Metab Res* 51: 186-190, 2019
6. Rajeev P, Movseysan A, Baharani A.: Changes in bone turnover markers in primary hyperparathyroidism and response to surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 99: 559-562, 2017
7. Ohe MN, Bonanséa TCP, Santos RO, et al.: Prediction of bone mass changes after successful parathyroidectomy using biochemical markers of bone metabolism in primary hyperparathyroidism: is it clinically useful? *Arch Endocrinol Metab* 63: 394-401, 2019

CQ2 PHPT 術後に骨粗鬆症に対する介入は必要か？

考慮したアウトカム

- ✓ 骨密度、骨折

ステートメント

- 骨折リスクが高い患者に対しては PHPT 術後であってもすみやかに治療介入することが望ましい。(エビデンスレベル 低)
- 骨折リスクが高くない患者に対しては術後すぐには治療介入をしなくてもよいとが、術後2年間経過しても骨粗鬆症が改善しなければ治療介入をすることが望ましい。(エビデンスレベル 低)

解説

- 骨粗鬆症を合併した PHPT において、病的副甲状腺摘出術を行っても骨密度の改善がしばしば限定的であることがある。
- 病的副甲状腺摘出術後に骨密度を経過観察し、改善を認めなかった患者に対する薬物療法を検討した報告はなく、エビデンスは皆無である。

- 病的副甲状腺摘出術後に治療介入（ビスホネート製剤を追加）しても骨折リスク低下あるいは骨密度上昇の上乗せ効果は示されていない。しかし、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者（付記）に対しては、術後の骨密度改善を待っている間に骨折をおこすリスクがあるため、エビデンスはないがすみやかに治療介入が望ましい。
- 骨折リスクが高くない患者に対しては、2年間経過観察しても骨粗鬆症が改善しなければ、PHPTの影響が残存する可能性はあるがPHPTの既往のある骨粗鬆症患者として、骨粗鬆症ガイドライン等に沿って骨粗鬆症の治療を行うことが望ましい。

付記：骨密度 T スコア < -2.5 (YAM < 70%) かつ 1 個以上の脆弱性骨折

腰椎骨密度 T スコア < -3.3 (YAM < 60%)

2 個以上の既存椎体骨折

既存椎体骨折の半定量評価法でグレード 3

文献の要約

解説でも記載したように、病的副甲状腺摘出術後に骨密度の経過を確認した上で、骨密度の上昇が十分でない患者に対して、ビスホスホネート製剤やデノスマブなどの骨修飾薬の効果を確認した報告はなく、本 CQ に直接回答できるようなエビデンスはない。

PHPT に対して病的副甲状腺摘出術を施行した場合の骨密度の改善は術後 1 年で 3 ~4%程度と報告されている(1)。骨密度以外にも骨質の改善が期待されており、病的副甲状腺摘出後 2 年間の観察で、脛骨と橈骨で骨微細構造の改善を認めたという報告がある(2)。ただし、2 年以降の長期にわたる病的副甲状腺摘出の骨格系への効果については、報告が乏しく、明確でない。

PHPT の非手術例においてビスホスホネート製剤やデノスマブが骨密度を改善するエビデンスはあるが、骨折に対する効果は明らかではない(別 CQ 参照)。

PHPT に対する病的副甲状腺摘出術の前後 6 か月以内にビスホスホネートを開始した場合の骨密度や骨折に対する影響が報告されている。その一つとして、1995 年から 2016 年の南カリフォルニア地域のデータベースを用いた後ろ向き観察研究(3)がある。737 例の骨粗鬆症を合併した PHPT の内、経過観察 807 例、病的副甲状腺摘出術のみが 307 例、ビスホスホネートのみが 433 例、ビスホスホネート開始後に病的副甲状腺摘出術が 125 例、病的副甲状腺摘出術後にビスホスホネート開始が 69 例であった。経過観察の骨折頻度を 1 とした時に、中央値 5.2 年の経過で、病的副甲状腺摘出術のみは HR 0.55 (95%CI 0.35-0.84)、ビスホスホネートのみは HR:0.82 (95%CI 0.62-1.08)、ビスホスホネート製剤開始後に病的副甲状腺摘出術は HR: 0.46 (95%CI 0.25-0.83)、病的副甲状腺摘出術後にビスホスホネート製剤開始は HR 1.09 (95%CI 0.65-1.81)であっ

た。また手術前後で骨密度を測定されていた 209 人において、中央値 3.3 年の経過で大
腿骨近位部全体 (total hip) の骨密度は、年齢・性別・人種調整で病的副甲状腺摘出術
のみで 5.5% (95%CI: 3.39-7.61%)、病的副甲状腺摘出後にビスホスホネート製剤を
開始で 6.30%(95%CI: 2.53-10.07)であり、有意な差を認めなかった。もう一つの韓国
の 2 施設の後ろ向き観察研究(4)では、50 例の PHPT の内、病的副甲状腺摘出術のみ
が 24 例で、病的副甲状腺摘出術と前後 6 か月以内にビスホスホネート製剤を開始が 26
例の比較で、両群とも 1 年の経過で骨密度は増加したが、骨密度の変化率は腰椎：
16.17% ± 15.56 vs 15.56% ± 17.63(p=0.089)、大腿骨頸部：12.87% ± 12.79 vs
6.62% ± 5.25 (p = 0.034)、大腿骨近位部全体 (total hip) : 12.22% ± 11.81 vs 7.64%
± 5.41 (p = 0.092)であった。

2 つの報告をまとめると、病的副甲状腺摘出術前後にビスホスホネート製剤を開始す
ることで、少なくとも追加の利点は認められていない。

【文献】

1. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al.: Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 95: 1653-62, 2010
2. Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, et al.: Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength Improve Following Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 103: 196-205, 2018

3. Orr LE, Zhou H, Zhu CY, et al.: Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 167: 44-148, 2020
4. Choe HJ, Koo BK, Yi KH, et al.: Skeletal effects of combined bisphosphonates treatment and parathyroidectomy in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 40: 292-300, 2022

CQ3 術後に PTH が（一過性に）再上昇する症例にビタミン D の投与は有効か？

考慮したアウトカム

- ✓ PHPT 術後に PTH が再上昇する正 Ca 血症性症例の発生頻度、骨密度の改善

ステートメント

- PHPT 術後に PTH が再上昇する正 Ca 血症症例（persistently elevated PTH: PePTH）へのビタミン D 製剤の投与の有効性は明確ではない。（エビデンスレベル低）

解説

- PePTH の頻度は 40%前後とされる。
- PePTH 症例が将来的に血清 Ca も再上昇するケースは少ない。
- PePTH のメカニズムについては、術前のビタミン D 不足の他、飢餓骨に対する術後骨形成促進の反応の結果、PTH の腎・抹消の抵抗性等が報告されている。

- PePTH への積極的治療介入の意義は明確ではない。
- ビタミンDの術後投与により PePTH の頻度が低下するとの後方視的報告が散見されるが、ビタミン D の投与が有効であるとの介入研究は存在しない。

文献の要約

PHPT 術後、血清 Ca が正常化するものの PTH が再上昇する症例を PHPT 術後の 1-6 ヶ月に経験する機会が多い。その頻度は meta-analysis によると全 PHPT 手術症例のうち、術後 3 ヶ月に時点では 12-43%、6 か月の時点では 3-46%である(1)。

これらは PHPT 手術症例全般の再発率と比較すると、あきらかに高い頻度であるため、PePTH 症例において将来的に血清 Ca 値が再上昇する可能性は少ないといえる。

Carsello らは chart review で、術後 6 か月の時点で PePTH を認め、1 年以上フォローした 38 例で 1 例も Ca の再上昇を認めなかったとしている(2)。一方で Carty らは double adenoma 手術症例では PePTH になることが多く、また 106 例の PePTH 症例のうち 3 例 (2.8%) が多発病変のため再発したと報告している(3)。

PePTH を発症するメカニズムは明白ではないが、そのうちの一つに術前のビタミンD 欠乏状態が原因との説が有力である(3-6)。術前のビタミンDの欠乏状態が関与するという報告はこれまでも多く、最近では Lee らが、術後 PePTH と正常 PTH 群とで前者の 25(OH)D 濃度が有意に低く (11.8ng/mL vs. 17.9ng/mL)、31 人の PePTH のうち

18人がビタミンD欠乏症であったと報告している(7)。術後ビタミンDの投与の効果についての介入研究はこれまで存在しないが、no-control, retrospective studyではCarty SEらがPHPT手術症例380例のうち、術後にビタミンD投与を行った症例は行わなかった症例に比べ、有意にPePTH例の発症が少なかったことを報告している(3)。またBeyerらも散発性のPHPT手術症例86名、60名にカルシトリオールと経口炭酸Ca薬を、26名に経口炭酸Ca薬のみが投与されており、それぞれPePTHの発症率は術後1か月から3ヵ月で14%と39%、7月から12か月でそれぞれ22%と83%と有意な差を示したとしている。ただし、この研究では術前の25(OH)D濃度については両群間に有意な差は認めていない(8)。

ビタミンD欠乏以外のメカニズムとしては飢餓骨における術後骨の骨形成促進を反映しているとも考えられるほか(6)、PTHの腎・抹消の抵抗性等(9,10)が原因であることも挙げられている。さらにPePTH発症の予測因子としては腫瘍の大きさ(1,11)や術前のインタクトPTH値(3,5,6,12)も報告されている。これらはPHPTの病勢が強いことにより、骨あるいは他の標的器官や組織に強い影響を与えていることがPePTHの発症に関与している可能性を示している。骨についてはShoらは、71人の正Ca血症性PHPTに対する手術症例において術前、術後のDXAで骨密度を評価したところ術後PTH正常群では有意な改善が得られたものの、38名のPePTH群では得られなかった

と報告しており(13)、血清 Ca 値が正常であっても PePTH への治療介入は行った方が
良いことが示唆される。しかしながら、PePTH は術前のビタミン D 不足が唯一の原因
とはいいきれず、それに対する積極的治療介入の意義も十分明瞭ではない。

【文献】

1. de la Plaza Llamas R, Ramia Ángel JM, Arteaga Peralta V, et al.: Elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275: 659-669, 2018
2. Carsello CB, Yen TW, Wang TS.: Persistent elevation in serum parathyroid hormone levels in normocalcemic patients after parathyroidectomy: does it matter? *Surgery* 152: 575-583, 2012
3. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, et al.: Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 132: 1086-93, 2002
4. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, et al.: Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 182: 15-9, 2001
5. Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, et al.: 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 138: 1018-26, 2005
6. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, et al.: Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* 24: 1323-9, 2000
7. Lee JE, Hong N, Kim JK, Lee CR, et al.: Analysis of the cause and management of persistent laboratory abnormalities occurring after the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res* 103: 12-18, 2022
8. Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA, et al.: Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 141: 777-83, 2007

9. Yamashita H, Noguchi S, Moriyama T, et al.: Reevaluation of parathyroid hormone level after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: importance of decreased renal parathyroid hormone sensitivity. *Surgery* 137: 419-25, 2005
10. Nordenström E, Westerdahl J, Isaksson A, et al.: Patients with elevated serum parathyroid hormone levels after parathyroidectomy: showing signs of decreased peripheral parathyroid hormone sensitivity. *World J Surg* 27: 212-5, 2003
11. Mazzaglia PJ, Milas M, Berber E, et al.: Normalization of 2-week postoperative parathyroid hormone values in patients with primary hyperparathyroidism: four-gland exploration compared to focused-approach surgery. *World J Surg* 34: 1318-24, 2010
12. Caldwell M, Laux J, Clark M, et al.: Persistently Elevated PTH After Parathyroidectomy at One Year: Experience in a Tertiary Referral Center. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 4473-4480, 2019
13. Sho S, Kuo EJ, Chen AC, Li N, et al.: Biochemical and Skeletal Outcomes of Parathyroidectomy for Normocalcemic (Incipient) Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 26: 539-546, 2019

第 8 章 家族性副甲状腺機能亢進症

家系内に複数の血縁者において原発性副甲状腺機能亢進症（Primary Hyperparathyroidism: PHPT）が診断されている場合を家族性副甲状腺機能亢進症と呼ぶ。一般に PHPT は 10 万人・年あたり女性では 233 例、男性では 85 例と、おおよそ人口あたり約 1,000 人・年で 1~2 人程度しか発症しない疾患であることから、家系内に 2 人以上 PHPT が発生することは稀である(1)。したがって、家系内に本人を含めて血縁者に少なくとも 2 人以上に PHPT が診断されている場合を家族性副甲状腺機能亢進症と呼ぶ。そのなかでもすでに原因遺伝子が特定され、遺伝形式が明らかになっている場合を遺伝性副甲状腺機能亢進症と呼ぶ。PHP の約 2~5% は家族性であり、そのほとんどは遺伝性と考えられている(2)。

遺伝性副甲状腺機能亢進症には、PHPT 以外の徴候を合併する症候性のものと、PHPT のみを示す非症候性のものに分けられる(3)。症候性には、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (Multiple endocrine neoplasia type 1; MEN 1)、多発性内分泌腫瘍症 2A 型 (Multiple endocrine neoplasia type 2A; MEN 2A)、多発性内分泌腫瘍症 4 型 (Multiple endocrine neoplasia type 4; MEN 4)、副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群 (Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome; HPT-JT) がある。非症候性は、家族性孤発性副甲状腺機能亢進症 (Familial isolated hyperparathyroidism; FIHP)、家族性低カルシウム尿性高カルシウム

血症 (Familial hypocalciuric hypercalcemia; FHH あるいは HCC)、新生児重症副甲状腺機能亢進症 (Neonatal severe hyperparathyroidism; NSHPT) がある (表 1)。

PHPT の生涯浸透率は各疾患においてそれぞれ異なり、高いものでは 95% 近くあるが、低いものでは 10% 程度、まだ浸透率が明らかではないものもある。明らかな遺伝性であっても、治療時に必ずしも全ての腺が病的腺ではなく、病的腺は単腺のみでその他は正常腺のこともある。好発年齢は疾患により微妙に異なり、必ずしも若年だけではなく、高齢になってから発症する場合もある。病理組織像も遺伝性疾患ごとに過形成、腺腫、癌の頻度が異なる (表 2)。

MEN 1 は常染色体顕性遺伝性疾患であり、PHPT、膵消化管腸神経内分泌腫瘍、下垂体前葉神経内分泌腫瘍を主徴とし、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍、非機能性副腎皮質腫瘍、顔面血管線維腫、皮膚脂肪腫なども認められる。本邦の MEN コンソーシアムの MEN 1 に関するデータ (4) によると、PHPT は 94.4% に、膵消化管腸神経内分泌腫瘍は 58.6% に、下垂体前葉神経内分泌腫瘍は 49.6% に認められている。原因遺伝子は染色体 13q11 上に位置する *MEN1* がん抑制遺伝子である。病的バリエントはエクソン 2~10 に広く分布しているため、サンガーシーケンス法でこれらのエクソンすべてを解析する必要がある。サンガーシーケンス法で病的バリエントが認められなくても、*MEN1* 遺伝子の欠失が検出されることもある (5)。副甲状腺は病理学的に過形成あるいは腺腫

であり、癌は極めてまれである。一般に多腺腫大を示すが、必ずしも全腺腫大するわけではなく、術前に単腺腫大と診断されている場合や、一部の腺は病理学的に正常腺の場合もある。手術術式は副甲状腺全摘＋一部前腕移植か、3腺～3.5腺を摘出して一部を頸部に残す亜全摘のどちらかを選択することが多い。頸部胸腺内に副甲状腺が存在する可能性があるため、頸部胸腺は可能な限り切除しておく。副甲状腺腫を単腺のみ摘出する手術を行った場合には、持続性高Ca血症あるいはPHPT再発をきたしやすい。

MEN 2Aは、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、PHPTを主徴とする常染色体顕性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は染色体10q11.2上に位置する*RET*がん遺伝子である。本邦のMENコンソーシアムによるデータ(6)によると、PHPTはMEN 2Aの11%に発症しており、コドン634の病的バリエーションに最も多い。病理学的には過形成あるいは腺腫を示し、副甲状腺は多腺病変を示す。手術術式はMEN 1と同様に副甲状腺全摘＋一部前腕移植か、3腺～3.5腺を摘出して一部を頸部に残す亜全摘のどちらかが選択されるが、最近では腫大腺のみの摘出が容認されることも多い。一般にMEN 1と比べて、再発予後は比較的良好である(7)。

MEN 4の報告例はまだ少なく、臨床的定義はまだ確立されていない。約80%にPHPTを認め、下垂体腫瘍、膵消化管腸神経内分泌腫瘍、非機能性副腎腫瘍、気管支神経内分泌腫瘍などの合併が報告されており、臨床像はMEN 1に類似している。原因遺伝子は

染色体 12p13 上に位置する *CDKN1B* 遺伝子である。MEN 4 の PHPT は、単腺腫大あるいは多腺腫大を示し、病理学的には腺腫あるいは過形成と、報告により様々である(8)。は単腺摘出、数腺摘出、腺摘出＋一部移植など、例毎に様々な術式が選択されている。

HPT-JT は、HPT、顎あるいは上顎の線維骨性病変、腫瘍(嚢胞、腺腫、過誤腫、Wilms 腫瘍、癌など)、宮病変(子宮筋腫、子宮内膜過形成、子宮内膜ポリープ、子宮腺筋症など)を発症する常染色体顕性遺伝性疾患である。80～95%に PHPT、10～30%に顎腫瘍、15～20%に腎腫瘍、45%の女性に子宮病変が認められる。因遺伝子は 1q25-q31 上に位置する *CDC73* がん抑制遺伝子である。*DC73* 遺伝子は 17 のエクソンから成り、PT-JT 患者の 50～80%に生殖細胞系列の病的バリエントを認める。的バリエントの約 80%はエクソン 1～8 に集中しており、伝子欠失も報告されている(9)。変の多くは単腺病変であるが、腺腫大など多腺病変のこともある。腺病変の場合は同時性だけでなく、異時性のこともある。また、副甲状腺病変の嚢胞性変化も特徴とされ、PHPT の 25%に認められている(10)。病理学的には約 10～15%が副甲状腺癌であり、その他はほとんど腺腫と診断される。術前に HPT-JT と診断されていない症例に対しては腫大腺のみの摘出が行われていることが多く、PHPT の再発は約 25%の症例にみられている。手術術式は単腺摘出、片側 2 腺摘出、亜全摘、全摘＋前腕移植などの中から選択することになるが、推奨される術式はまだ確立されていない。

FIHP は、家系内に PHPT のみが発症している家系であり、一般に常染色体顕性遺伝形式をとる。本人や家系内で PHPT 以外の徴候がまだ認められていない場合で、遺伝学的に *MEN1* 遺伝子や *CDC73* 遺伝子などの原因遺伝子が調べられていない、あるいは調べたものの病的バリエーションが認められない場合が FIHP と呼ばれている。したがって、実は MEN 1 や HPT-JT で PHPT のみが発症している家系も含まれていることがある。原因遺伝子としては、*MEN1*、*CDC73* 遺伝子以外に、*CASR*、*GCM2* 遺伝子が知られている(11)。病変は単腺腫大あるいは多腺腫大を示し、病理学的には腺腫、過形成、癌いずれもあり得る。したがって手術術式も症例ごとに単腺摘出～全摘＋前腕移植までの中から選択する。

FHH (HCC と呼ぶ) は Ca 感知受容体の異常により、血清 Ca 値に関わらず PTH が不適當に分泌される常染色体顕性遺伝性疾患である。血液検査所見では血清 Ca 高値、副甲状腺ホルモン高値を示すため、一見 PHPT と誤診されやすいが、尿中 Ca 排泄量低値 (FECa<1.0%) より本疾患を疑うことができる。遺伝学的に FHH は 3 つの型に分類され、それぞれの原因遺伝子は 1 型が *CASR* 遺伝子、2 型が *GNA11* 遺伝子、3 型が *AP2S1* 遺伝子である(12)。*CASR* 遺伝子の不活性型病的バリエーションのヘテロ型が FHH であり、ホモ型が NSHPT である。*CASR* 遺伝子は染色体 3q21.1 上に位置し、*CASR* 遺伝子の細胞外ドメインあるいは膜貫通型ドメインの病的バリエーションは FHH の約 2/3

に認められる。残りの約 1/3 は *GNA11* 遺伝子あるいは *AP2S1* 遺伝子の病的バリエーションによるものであり、CASR を発現している細胞の細胞外 Ca 感知能が低下することによる。FHH では、PHPT と同様に副甲状腺過形成を認めることが多い。高 Ca 血症は一生継続すが、無症候性であり治療の必要はない。

【文献】

1. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al.: Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 1122-9, 2013
2. Li Y, Simonds WF.: Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer* 23: R229-47, 2016
3. Marx SJ, Goltzman D.: Evolution of Our Understanding of the Hyperparathyroid Syndromes: A Historical Perspective. *J Bone Miner Res* 34: 22-37, 2019
4. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 533-9, 2012
5. Lemos MC, Thakker RV.: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 29: 22-32, 2008
6. 内野真也.: 内分泌外科稀少疾患の日本の現状把握と診療指針の作成. 4. 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果. *日本外科学会雑誌* 113: 362-367, 2012
7. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al.: Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract* 17: 7-15, 2011
8. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA.: MEN4 and *CDKN1B* mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer* 24: T195-T208, 2017

9. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV.: Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat* 38: 1621-1648, 2017
10. Sarquis MS, Silveira LG, Pimenta FJ, et al.: Familial hyperparathyroidism: surgical outcome after 30 years of follow-up in three families with germline HRPT2 mutations. *Surgery* 143: 630-40, 2008
11. Marx SJ.: New Concepts About Familial Isolated Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 4058-4066, 2019
12. Marx SJ.: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia as an Atypical Form of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 33: 27-31, 2018

表 1 家族性副甲状腺機能亢進症を示す疾患と原因遺伝子，染色体座位

家族性副甲状腺機能亢進症を示す疾患	原因遺伝子	染色体座位
Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1)	<i>MEN1</i>	11q13
Multiple Endocrine Neoplasia type 2A (MEN2A)	<i>RET</i>	10q11.2
Multiple Endocrine Neoplasia type 4 (MEN4)	<i>CDKN1B</i>	12p13
Hyperparathyroidism-Jaw Tumor syndrome (HPT-JT)	<i>CDC73</i>	1q31.2
Familial Isolated Hyperparathyroidism (FIHP)	<i>MEN1</i>	11q13
	<i>CDC73</i>	1q31.2
	<i>CASR</i>	3q21.1
	<i>GCM2</i>	6p24.2

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH)	<i>CASR</i>	3q21.1
	<i>GNA11</i>	19p13
	<i>AP2S1</i>	19p13.2-q13.3
Neonatal Severe Hyperparathyroidism (NSHPT)	<i>CASR</i>	3q21.1

表 2 家族性副甲状腺機能亢進症における副甲状腺病変の臨床病理学的特徴

症候群	発症年齢	PHPT の頻度	単腺/多腺	副甲状腺の病理組織像
MEN1	20 歳代～	約 95%	多腺	過形成>腺腫
MEN2A	30 歳代～	約 10%	多腺	過形成>腺腫
MEN4	若年～高齢	約 80%	単腺, 多腺	腺腫>過形成
HPT-JT	10 歳代～	約 80%	単腺, 多腺	腺腫>過形成, 癌
FIHP	若年～高齢	原因遺伝子により異なる	単腺, 多腺	腺腫>過形成, 癌

CQ1 家族性副甲状腺機能亢進症（FHPT）が疑われる場合にどのような遺伝学的検査が推奨されるか？

考慮したアウトカム

✓ FHPT における遺伝学的検査の臨床的有用性

ステートメント

○ 以下の場合に、FHPT を疑い、遺伝学的検査の対象となる

- ・ PHPT の発症年齢が若年（45 歳以下）
- ・ PHPT が多腺性
- ・ PHPT の再発、あるいは術後持続性の PHPT
- ・ PHPT に加えて、症候性 FHPT に特徴的な他の臨床徴候*がある。
- ・ PHPT の家族歴がある。
- ・ 血縁者に PHPT の家族歴はないが、症候性 FHPT に特徴的な他の臨床徴候*を有する血縁者がいる。
- ・ 病理組織診断が副甲状腺癌の場合（HPT-JT、FIHP）

*他の臨床徴候：MEN1 における下垂体前葉神経内分泌腫瘍、膵胃十二指腸神経内分泌腫瘍、気管支胸腺神経内分泌腫瘍など、MEN2A における甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、HPT-JT における顎腫瘍、腎腫瘍、子宮病変など

◆ 考慮すべき遺伝学（FHPT の対象疾患）

- ・ *MEN1* 遺伝子（MEN1、FIHP）
- ・ *RET* 遺伝子（MEN2A）
- ・ *CDKN1B* 遺伝子（MEN4）
- ・ *CDC73* 遺伝子（HPT-JT、FIHP）
- ・ *GCM2* 遺伝子（FIHP）
- ・ *CASR* 遺伝子（FHH、FIHP、NSHPT）
- ・ *GNA11* 遺伝子（FHH）
- ・ *AP2S1* 遺伝子（FHH）

解説および文献の要約

FHPT を疑う臨床所見は、発症年齢が若年、病的腺が2腺以上ある多腺性の場合、過去に PHPT の手術を受けて確実に病的腺が摘出されているにも関わらず再発した、

あるいは術後持続性の高Ca血症を示す場合などである(1-3)。また PHPT に加えて、症候性 FHPT に特徴的な他の臨床徴候(MEN1 における下垂体前葉神経内分泌腫瘍、膵胃十二指腸神経内分泌腫瘍、気管支胸腺神経内分泌腫瘍など、MEN2A における甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、HPT-JT における顎腫瘍、腎腫瘍、子宮病変など)がある症候性の場合も FHPT を疑う。家族歴に関しては、本人以外に少なくとも 1 人以上 PHPT の血縁者がいる場合は FHPT を強く疑い、遺伝学的検査の対象となる(1-3)。血縁者に PHPT の家族歴がなく、上記にあげた症候性 FHPT に特徴的な他の臨床徴候を有する血縁者が少なくとも 1 人以上いる場合も FHPT を疑う。上記の FHPT を疑う項目数が多いほど、遺伝学的検査で病的バリエントを証明できる可能性は高くなっていく。

年齢に関しては、文献により 30 歳以下(3)、40 歳以下(1,2)、45 歳以下(4,5)とされているが、発症年齢は疾患ごとに異なる傾向があり(表 2)、FIHP や MEN4 では MEN1 や HPT-JT 比較して発症年齢が高い傾向もあるため、FHPT 全体として本ガイドラインでは若年の定義をやや高めの 45 歳以下に設定した。

FHPT が疑われた場合の遺伝学的検査としては、どのような遺伝性腫瘍が疑われるかを想定し、どの遺伝子を解析するかを個々に選択する。症候性の場合、特徴的な臨床徴候を有する遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子をそれぞれ検索する。すなわち、

MEN1 が疑われる場合は *MEN1* 遺伝子を、MEN2A が疑われる場合は *RET* 遺伝子を、HPT-JT が疑われる場合は *CDC73* 遺伝子を検索する(1)。年齢が 10 歳代あるいは 20 歳代と特に若い年代での PHPT 発症では、*MEN1* 遺伝子と *CDC73* 遺伝子の遺伝学的検査を優先して実施する(6,7)。MEN1 に類似した臨床徴候を示すが、*MEN1* 遺伝学的検査で病的バリエーションや欠失が証明されない場合は、*CDKN1B* 遺伝子の解析も考慮して良い (1,2,8)。PHPT の家族歴があるが、本人と罹患血縁者に他の臨床徴候を伴っていない無症候性の場合 (FIHP) は、*MEN1* 遺伝子、*CDC73* 遺伝子、*GCM2* 遺伝子、*CASR* 遺伝子の遺伝学的検査が推奨される(2-5,9-11)。切除副甲状腺組織が副甲状腺癌であった場合は、家族歴の有無に関わらず、*CDC73* 遺伝学的検査を行うことが勧められる(8,9)。家族歴を有さない無症候性 PHPT で若年発症の場合、多腺性の場合、再発あるいは術後持続性 PHPT の場合も FIHP を疑う場合と同様の手順で遺伝学的検査を行う(4,5)。FHPT において稀であるが、上記にあげた遺伝子以外にも *CDKN1A* 遺伝子、*CDKN2B* 遺伝子、*CDKN2C* 遺伝子のサイクリン依存性キナーゼや、*PRUNE2* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションも報告されている(12,13)。

FHH は、高 Ca 血症があるにも関わらず尿中 Ca 排泄量が少ないということで、臨床的にある程度は鑑別可能であるが、FHH を遺伝学的に証明する場合は、*CASR* 遺伝

子、*GNAI1* 遺伝子、*AP2S1* 遺伝子の遺伝学的検査を行う(1,4)。

遺伝学的検査法としては、現在はサンガー法による直接塩基配列決定法で個々に遺伝子を解析していく方法が主流である。*MEN1* 遺伝子と *CDC73* 遺伝学的検査に関しては、サンガー法で病的バリエーションを認めない場合でも、遺伝子内の部分欠失や大規模欠失が遺伝の原因となっていることがある。その場合は MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) 法などで遺伝子欠失を検索する方法を追加する(6,14)。

しかし、労力・費用・時間を要して遺伝子を順番に調べていっても原因遺伝子が特定できないことがあることは、問題点としてあげられる。今後も検索遺伝子数が増えて行くことが予想されるので、将来的には次世代シーケンサーを用いて副甲状腺に関係する遺伝子を同時に解析するパネル検査法に移行していくと思われる(15)。

MEN1 遺伝学的検査は *MEN1* を疑う場合に保険適用である。*RET* 遺伝学的検査の適用病名は甲状腺髄様癌であるため、PHPT の病名のみでは保険適用にならない。その他の遺伝子はすべて保険適用外である（保険に関する記載は 2024 年 6 月時点のものである）。

【文献】

1. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, et al.: Hereditary hyperparathyroidism--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 400: 867-86, 2015
2. Marx SJ, Lourenço DM Jr.: Familial Hyperparathyroidism - Disorders of Growth and Secretion in Hormone-Secretory Tissue. *Horm Metab Res* 49: 805-815, 2017
3. Alberto F.: Genetics of parathyroids disorders: Overview. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32: 781-790, 2018
4. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al.: Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3570-9, 2014
5. El Lakis M, Nockel P, Gaitanidis A, et al.: Probability of Positive Genetic Testing Results in Patients with Family History of Primary Hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 226: 933-938, 2018
6. Skefos CM, Waguespack SG, Perrier ND, et al.: *CDC73*-Related Disorders. 2008 Dec 31 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024, 2008
7. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al.: Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine* 58: 349-359, 2017
8. DeLellis RA, Mangray S.: Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Histopathology* 72: 117-132, 2018
9. Cinque L, Pugliese F, Salcuni AS, et al.: Molecular pathogenesis of parathyroid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 3: 891-908, 2018
10. Coppin L, Dufosse M, Romanet P, et al.: Should the GCM2 gene be tested when screening for familial primary hyperparathyroidism? *Eur J Endocrinol* 182: 57-65, 2020
11. Eldeiry LS, Ruan DT, Brown EM, et al.: Primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia: relationships and clinical implications. *Endocr Pract* 18: 412-7, 2012
12. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ.: Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1826-34, 2009
13. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, et al.: Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to

APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion. J Clin Endocrinol Metab 100: E360-4, 2015

14. Pardi E, Borsari S, Saponaro F, et al.: Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. PLoS One 12: e0186485, 2017
15. Park HS, Lee YH, Hong N, et al.: Germline Mutations Related to Primary Hyperparathyroidism Identified by Next-Generation Sequencing. Front Endocrinol (Lausanne) 13: 853171, 2022

CQ2 家族性副甲状腺機能亢進症 (FHPT) の病的バリエント保有者をどのよう

にフォローしていくか？

考慮したアウトカム

- ✓ FHPT 病的バリエント保有者の関連疾患発症リスクとその予後

ステートメント

- MEN1 (欧米を中心に策定された診療ガイドラインを基に、本邦で行いうる検査法を考慮して記載)

副甲状腺に対するサーベイランスとしては、血清 Alb 補正 Ca, インタクト PTH 測定を 5 歳から開始し、年 1 回行うことが勧められる。膵・消化管に関しては空腹時血糖とインスリン測定を 5 歳から、膵グルカゴン測定を 8 歳から、空腹時ガストリン測定を 20 歳から、いずれも年 1 回行い、腹部 MRI/CT 検査を 10 歳から 2~3 年おきに行うこと

が勧められる。下垂体に関してはプロラクチンと IFG-1 測定を 5 歳から年 1 回行い、下垂体 MRI 検査を 3~5 年おきに行うことが勧められる。胸腺・気管支に関しては、15 歳から胸部 MRI/CT 検査が勧められる。

○ MEN2A (米国甲状腺学会のガイドラインを基に記載)

副甲状腺に対しては、血清 Ca およびインタクト PTH の測定を年 1 回バリエーションのコードン部位により異なり、コードン 634, 630 に関しては 8 歳から、その他のコードンに関しては 20 歳から行う。甲状腺と副腎に対するサーベイランスは積極的に実施するが、コードン部位により開始年齢は異なる。

○ HPT-JT (欧米を中心とした文献を基に、本邦で行いうる検査法を考慮して記載)

副甲状腺のサーベイランスに関しては、血清 Ca, インタクト PTH 値測定と頸部超音波検査を 5 歳から開始し、1 年に 1 回行うことが勧められる。顎腫瘍に対してはパノラマレントゲン写真を 10 歳から開始し 5 年に 1 回行い、腎腫瘍に対しては腹部超音波検査を病的バリエーション保有者と判明した時点から 5 年に 1 回行うことが勧められる。女性の子宮病変に対しては、妊娠可能年齢以降から婦人科の定期健診と骨盤内超音波検査が勧められる。

○ MEN4

サーベイランスについてはまだ不詳である。

○ *GCM2*病的バリエントを有する FIHP

サーベイランスについてはまだ不詳である。

解説および文献の要約

FHPT の病的バリエント保有者のサーベイランス開始年齢と検査内容、検査間隔は原因遺伝子の種類によりそれぞれ異なる。MEN や HPT-JT などの症候性 FHPT の場合は、副甲状腺のサーベイランスだけではなく、他の徴候として発症する可能性がある臓器に対しても計画的にサーベイランスを行う必要がある。

MEN1 患者における PHPT、下垂体腺腫、膵・消化管神経内分泌腫瘍、副腎腫瘍、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍の罹病率は、それぞれ 90%以上、30~60%、50~70%、20%、10%と報告されている(1)。*MEN1* 病的バリエント保有者に対するサーベイランスに関しては、欧米を中心に策定された診療ガイドラインが参考となる(2,3)。ここで引用している参考文献のほとんどは、このガイドラインに沿ったものであり、サーベイランスの検査項目(本邦で実施不可能な検査項目も含む)と開始年齢は以下が勧められている。

血液生化学検査の開始年齢として、Alb 補正 Ca、オン化 Ca、インタクト PTH、プロ

ラクチン、IGF-1、空腹時血糖、インスリンは 5 歳から、膵グルカゴン、膵ポリペプチド、クロモグラニン A、VIP (Vasoactive intestinal peptide; 血管作動性腸管ペプチド) は 8 歳から、空腹時ガストリン測定は 20 歳から開始し、いずれも年 1 回行うことが勧められている。画像検査としては、下垂体 MRI 検査は 5 歳から、腹部 MRI/CT 検査は 10 歳から開始することが勧められている。画像検査開始後の検査間隔は、MEN1 関連腫瘍の生化学データ、臨床所見や症状により 3~5 年の間隔で行うこととし、胸部 MRI/CT やソマトスタチン受容体シンチスキャンについても年 1 回の実施を考慮している(4-7)。

MEN2患者における甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、PHPTの罹病率はそれぞれ90%、30~60%、10~30%である(8)。RET遺伝子では、病的バリエーションのコードン部位別にサーベイランス開始年齢が異なる。MEN2AのRET病的バリエーション保有者に対するサーベイランスに関しては、米国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)からだされている甲状腺髄様癌管理ガイドライン(9)を参考にする。このATAガイドラインにおいて、甲状腺髄様癌に関してはコードン別に予防的甲状腺全摘の年齢が示されているので、その年齢あるいはそれ以前にはサーベイランスを開始することが勧められる。PHPTと褐色細胞腫については、コードン630/634に病的バリエーションを有するMEN2Aの場合は8歳から、他のコードンの病的バリエーションのMEN2Aの場合は20歳から開始す

ることが推奨されている(10,11)。PHPT のサーベイランスに関しては、年 1 回の Alb 補正 Ca 測定とインタクト PTH 測定が推奨される。MEN2A に対する PHPT サーベイランスに関しては、PHPT の発症年齢の中央値が 38 歳なので、8 歳からでは早すぎるのではないかという意見もある(12)。MEN2B では副甲状腺サーベイランスは不要であり、褐色細胞腫サーベイランスは 8 歳から開始する(10,11)。

HPT-JT に関しては、*CDC73* 病的バリエーション保有者における各年齢別浸透率はまだはっきりとしていないものの、発端者は若年で発症する傾向がある。したがって、血縁者に対して発症前に *CDC73* 遺伝学的検査を勧める年齢は 5 歳とされている(13,14)。

副甲状腺に対する生化学サーベイランスとしては、血清 Ca、インタクト PTH、25(OH)D 測定と頸部超音波検査を 5 歳から開始して 1 年に 1 回行い、顎腫瘍に対して歯のパノラマレントゲン撮影は 10 歳から開始して 5 年に 1 回、腎腫瘍に対しては、腹部超音波検査を病的バリエーション保有者と判明した時点から 5 年に 1 回、女性の子宮病変に対しては、妊娠可能年齢に達して以降に婦人科の定期健診と骨盤内超音波検査が勧められる(13,14)。オランダからの報告によれば、*CDC73* 病的バリエーションを有する発端者 12 例中 6 例 (50%) が 25 歳以下であり、その内訳は 13 歳, 17 歳, 22 歳, 25 歳で副甲状腺腺腫、8 歳で副甲状腺癌、5 歳で顎腫瘍、8 歳で腎 Wilms 腫瘍 (重複 1 例含む) と、発端者においては明らかに若年発症が多かった(15)。しかし、これら発端者 12 家

系の *CDC73* 病的バリエントを有する血縁者 43 例においては、*CDC73* 関連全腫瘍の浸透率は、25 歳で 11%、50 歳で 65%、70 歳で 83%であり、PHPT だけに限るとその浸透率は、25 歳で 8%、50 歳で 53%、70 歳で 75%と、若年での PHPT 発症はそれほど高率ではないという結果であった。イタリアからの報告によると、血縁者 9 例中 1 例は高 Ca 血症で手術を受け副甲状腺病理診断は異形腺腫であり、残りの 8 例では血清 Ca は正常であったが 1 例に頸部超音波検査で副甲状腺腫を認め、病理学的に副甲状腺癌であったと報告している(16)。HPT-JT の副甲状腺に対するサーベイランスとしては、超音波検査スクリーニングもあわせて行う必要があるかもしれない。

MEN4 については、報告されている症例数がまだ少ないため、*CDKN1B* 病的バリエント保有者に対するサーベイランスについて、その詳細はまだ明らかにされていない。MEN4 の好発年齢は 35 歳以上であること、最初にみられる内分泌腫瘍は PHPT であることが多いこと、PHPT が約 80%の症例に発症していることなどから、ある年齢以降では副甲状腺に対するサーベイランスは必須と思われるが、若年から開始すべきかどうかについてはまだ不明である(17)。FIHP の *GCM2* 病的バリエント保有者に対するサーベイランスについても確立されたものはまだない。

【文献】

1. MEN1 における各病変の罹病率は？ 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編. 金原出版株式会社, 東京, 23-25, 2013
2. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658-71, 2001
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al.: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2990-3011, 2012
4. Giusti F, Marini F, Brandi ML.: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024,
5. Marini F, Cianferotti L, Giusti F, et al.: Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab* 14: 60-70, 2017
6. Karges W, Schaaf L, Dralle H, et al.: Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: 334-40, 2000
7. Hai N, Kosugi S.: Gene diagnosis and clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Biomed Pharmacother* 54Suppl 1: 47s-51s, 2000
8. MEN2 における各病変の罹病率は？ 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編. 金原出版株式会社, 東京, 99-100, 2013
9. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.: American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25: 567-610, 2015
10. Eng C, Plitt G.: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. 1999 Sep 27 [updated 2023 Aug 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024,

11. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al.: Hereditary hyperparathyroidism syndromes. *J Clin Densitom* 16: 69-74, 2013
12. Alevizaki M, Saltiki K.: Primary Hyperparathyroidism in MEN2 Syndromes. *Recent Results Cancer Res* 204: 179-86, 2015
13. Skefos CM, Waguespack SG, Perrier ND, et al.: *CDC73*-Related Disorders. 2008 Dec 31 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
14. Pichardo-Lowden AR, Manni A, Saunders BD, et al.: Familial hyperparathyroidism due to a germline mutation of the *CDC73* gene: implications for management and age-appropriate testing of relatives at risk. *Endocr Pract* 17: 602-9, 2011
15. van der Tuin K, Tops CMJ, Adank MA, et al.: *CDC73*-Related Disorders: Clinical Manifestations and Case Detection in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 4534-4540, 2017
16. Guarnieri V, Scillitani A, Muscarella LA, et al.: Diagnosis of parathyroid tumors in familial isolated hyperparathyroidism with *HRPT2* mutation: implications for cancer surveillance. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2827-32, 2006
17. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al.: Surgical approaches in hereditary endocrine tumors. *Updates Surg* 69: 181-191, 2017

第9章 副甲状腺癌

副甲状腺癌はまれな疾患である。罹患率は人口 10,000,000 人当たり米国で 13 人(1)、フィンランドで 7.4 人(2)、癌に占める割合は 0.005%であり(3)、上昇傾向である(Lo WM, Lee, Brown S, Ryhanen, Kong SH(1,2,4-6)が本邦でのデータはない(表1)。罹患率の上昇には、診断能の向上や 2002 年に作成された無症候性原発性副甲状腺機能亢進症のガイドライン(7)、手術適応となる症例が増加し、組織学的に発見される副甲状腺癌の増加が影響していると推測されている。原発性副甲状腺機能亢進症に占める割合は 0.3~5%とされる(8,9,10,11-17)(表2)。1981 年に本邦で行われた全国規模の集計では、5.1%と他の報告より高い(15)。頻度のばらつきには、地域による差や副甲状腺癌の定義が統一されていないことが要因と考えられている。原発性副甲状腺機能亢進症では男女比が 1:3-4 であることに対して副甲状腺癌では 1:1 と性差はない(3,4)。好発年齢は 40 歳代後半から 50 歳代である(3)。最初の症例は 1904 年に de Quervain ら(18)が報告した非機能性の副甲状腺癌であり、機能性副甲状腺癌は 1933 年の Sainton と Millet ら(19)の報告が最初であるが、副甲状腺癌の多くが機能性で非機能性は少ない。頸部への放射線照射後、血液透析患者、celiac 病による続発性副甲状腺機能亢進症などに合併した副甲状腺癌の報告があるが、いずれも副甲状腺癌の発生との因果関係は明らかでない

(20)。副甲状腺腺腫や過形成との合併も報告されている ((20) が、良性病変からの悪性転化の有無については不明である。副甲状腺癌では 1 番染色体短腕 (1p) や 13 番染色体長腕(13q)の異常が多いとされ(21)、retinoblastoma (*Rb*)((22,23)、breast carcinoma susceptibility (*BRCA2*)(24,25)、cyclin D1/parathyroid adenomatosis gene 1 (*PRAD1*) (26,27) などの遺伝子変異が報告されているが、発生の原因と特定されているものはない。*CDC73* は 1 番染色体長腕 (1q) に存在する遺伝子であり、parafibromin という核蛋白をコードする。副甲状腺癌の 75%以上に異常を認めるがん抑制遺伝子で(28)、副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群 (Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: HPT-JT) の原因遺伝子でもある。HPT-JT は、原発性副甲状腺機能亢進症のほか顎の線維性腺腫、腎臓の多発嚢胞、過誤腫、Wilms 腫瘍などの腎腫瘍を主徴とする常染色体優性遺伝疾患である。10-15%に副甲状腺癌を認める。散発性副甲状腺癌においても 67%で遺伝子異常を認める(29)と報告されており、副甲状腺癌の発生に関連していると考えられている。副甲状腺癌の診断は、病理組織学的に行われる。1973 年に Schantz らが、副甲状腺癌の病理診断基準として、①腫瘍内の厚い fibrous band の形成②腫瘍細胞の索状配列 ③核分裂像 ④被膜あるいは脈管浸潤を提唱した。④以外の所見は、腺腫でも認められることがある。2022 年の WHO 分類では悪性の診断は周囲組織、被膜、脈管、神経周囲あるいは神経内への浸潤、転移があるものに限定すべきとしている(30)。癌との診断基

準は満たさないが、悪性を懸念するような monotonous なシート状あるいは索状の細胞増殖、細胞異型、線維化、浸潤様所見などを認める場合は、腺腫と癌との境界病変として atypical adenoma, equivocal carcinoma といった表現が用いられていた。2022 年の WHO 分類では atypical parathyroid tumor という新たな分類が導入され、さらに parafibromin タンパクの発現の有無から再発リスクの推定、CDC73 遺伝子検査の必要性についても言及されている。副甲状腺癌の全生存率は、5 年で 67-91%(2-4,6,31-39)、10 年で 42-86%(2-4,6,31,32,35-39)と報告されており、疾患特異的生存率は、5 年で 89.4-100% (1,40)、10 年で 80%と報告されている (表 3)。

【文献】

1. Lo WM, Good ML, Nilubol N, et al.: Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 25: 2535-2540, 2018
2. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al.: A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol* 56: 991-1003, 2017
3. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al.: Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 10: 1736-41, 2007
4. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al.: Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 86: 538-44, 1999
5. Brown S, O'Neill C, Suliburk J, Sidhu S, et al.: Parathyroid carcinoma: increasing incidence and changing presentation. *ANZ J Surg* 81: 528-32, 2011
6. Kong SH, Kim JH, Park MY, et al.: Epidemiology and prognosis of parathyroid carcinoma:

- real-world data using nationwide cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 147: 3091-3097, 2021
7. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3679-86, 2009
 8. Calendra DB, Chejfwc G, Foy BK, et al. Parathyroid carcinoma: Biochemical and Pathologic response to DTIC. *Surgery* 96: 1132-7, 1984
 9. McKeown PP, McGarity WC, Sewell CW. Carcinoma of the parathyroid gland: Is it overdiagnosed? A report of three cases. *Am J Surg* 147:292-8, 1984
 10. Smith JF, Coombs R: Histological diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland. *J Clin Pathol* 37: 1370-8, 1984
 11. Trigonis C, Cedermark B, Willems J, et al. Parathyroid carcinoma: Problems in diagnosis and treatment. *Clin Oncol* 10:11-9,1984
 12. Wang CA, Gaz RD.: Natural history of parathyroid carcinoma: Diagnosis, treatment, and results. *Am J Surg* 149:522-7, 1985
 13. McCance DR, Kenny BD, Sloan JM, et al. Parathyroid carcinoma: A review. *J R Soc Med* 80:505-509,1987
 14. Cohn K, Silverman M, Corrado J, et al.: Parathyroid carcinoma: the Lahey Clinic experience. *Surgery* 98: 1095-100, 1985
 15. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al.: Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: importance of an initial en bloc tumor resection. *World J Surg* 8: 392-400, 1984
 16. Favia G, Lumachi F, Polistina F, et al.: Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 22: 1225-30, 1998
 17. Obara T, Fujimoto Y: Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review *World J Surg* 15: 738-44, 1990
 18. De Quevain F. Malignant aberrant parathyroid. *Dtsch Z Fuer Chir* 100: 334-352, 1904. (In German). (de Quevain F. Parastruma maligna aberrata. *Deutsche Zeitschrift Fuer Chirurgie* 1904;100:334}52.).
 19. Sainton P, Millot J. Malegne dun adenoma parathyroidiene eosinophile [Malignant eosinophilic parathyroid]. *Au cours dune de Recklinghausen. Ann Anat Pathol*, 10: 813-4, 1933
 20. Shane E.: Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 485-93, 2001
 21. Kytölä S, Farnebo F, Obara T, et al.: Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am J Pathol* 157: 579-86, 2000
 22. Cryns VL, Thor A, Xu HJ, et al.: Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in

- parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 330: 757-61, 1994
23. Cetani F, Pardi E, Viacava P, et al.: A reappraisal of the Rb1 gene abnormalities in the diagnosis of parathyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60: 99-106, 2004
 24. Pearce SH, Trump D, Wooding C, et al.: Loss of heterozygosity studies at the retinoblastoma and breast cancer susceptibility (BRCA2) loci in pituitary, parathyroid, pancreatic and carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45: 195-200, 1996
 25. Shattuck TM, Kim TS, Costa J, et al.: Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 180-9, 2003
 26. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, et al.: Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17Suppl 2: N30-6, 2002
 27. Cetani F, Pardi E, Ambrogini E, et al.: Genetic analyses in familial isolated hyperparathyroidism: implication for clinical assessment and surgical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64: 146-52, 2006
 28. Gill AJ.: Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 25: 30-4, 2014
 29. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, et al.: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 349: 1722-9, 2003
 30. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al.: Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol* 33: 64-89, 2022
 31. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al.: Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol* 22: 3990-5, 2015
 32. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al.: Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 16: 724-31, 1992
 33. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, et al.: Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 71: 197-205, 1992
 34. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al.: Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 98: 2378-84, 2003
 35. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al.: Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 26: 716-26, 2004
 36. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al.: Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3679-86, 2011
 37. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al.: Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* 34: 54-64, 2003
 38. Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al.: Functional parathyroid carcinoma: Long-term

treatment outcome and risk factor analysis. Surgery 142: 936-943, 2007

39. Goldner E, Fingeret A.: Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. J Surg Res 281: 57-62, 2023
40. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D, et al.: Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital. Head Neck 35: 35-9, 2013

表 1 副甲状腺癌の罹患率

	年	人口 1 0 0 万人あたりの発生数	
Ryhanen et al. (2)	1955-2000	1.42	Finland
	2000-2013	7.14	
Lee et al.(4)	1988-1991	3.58	SEER database
	2000-2003	5.73	
Lo et al. (1)	1994-1997	5	SEER database
	1998-2001	10	
	2002-2005	13	

表2 原発性副甲状腺機能亢進症に占める副甲状腺癌の割合

	年	n (例)	副甲状腺癌 (例)	割合	
Calandra et al.(8)	1984	445	5	1.1%	
McKeown et al.(9)	1984	360	3	0.8%	
Smith et al. (10)	1984	678	20	2.9%	
Trigonis et al. (11)	1984	586	5	0.9%	
Wang et al. (12)	1985	1200	28	2.3%	
Mccane et al. (13)	1987	290	1	0.3%	
Cohn et al. (14)	1985	301	9	3%	手術症例
Fujimoto et al. (15)	1984	704	36	5.10%	全国集計
Obara et al. (16)	1990	379	17	4.60%	手術症例
Favia et al. (17)	1998	290	16	5.20%	手術症例

表 3 副甲状腺癌の全生存率および疾患特異的生存率

	年	n		
Sandelin et al.	1992	95	5yOS	85.0%
			10yOS	70.0%
Wynne et al.	1992	43	5yOS	69.0%
Favia et al.	1998	16	Median Survival	31months (11-131)
Hundahl et al.	1999	286	5yOS	85.5%
			10yOS	49.1%
Munson et al.	2003	57	5yOS	76.90%
Stojadinovic et al.	2003	20	3yOS	81%
			5yOS	67%
			10yOS	42%
Busaidy et al.	2004	27	5yOS	85%
			10yOS	77%
Lumachi et al.	2006	15	2yOS	60%
			5yOS	20%
Iihara et al.	2007	38	5yOS	90%
			10yOS	86%

				20yOS	57%
Lee et al.	2007	224	5yOS		83.90%
			10yOS		67.80%
Harari et al.	2011	37	5yOS		78.30%
			10yOS		66.70%
Eravic et al.	2013	16	5yDSS		100%
			10yDSS		80%
Asare et al.	2015	733	5yOS		82.3%
			10yOS		66.0%
Ryhanen et al.	2017	32	5yOS		91%
			10yOS		72%
Lo et al.	2018	520	5yDSS		89.40%

OS:全生存率 DSS:疾患特異的生存率

CQ1 副甲状腺癌を強く疑う理学的所見、症状、画像所見、血液検査所見は何か？

考慮したアウトカム

✓ 副甲状腺癌診断の感度・特異度

ステートメント

副甲状腺癌を強く疑う所見は

- 腫瘤を触診で触れる（エビデンスレベル 低）
- 線維性骨炎を呈する（エビデンスレベル低）
- 腫瘤が大きい（エビデンスレベル 低）
- 腫瘤が不整形、浸潤を疑う、縦横比が高い（エビデンスレベル 低）
- Ca 値が高い、副甲状腺ホルモン値が高い（エビデンスレベル 低）

解説

- 副甲状腺癌の診断において病変を触診で触れる場合、感度は 17～100%、特異度は 82～100%である。
- 副甲状腺癌の診断において線維性骨炎を認める場合、感度は 43～58%、特異度は 38～94%である。
- 副甲状腺癌の画像診断（超音波検査、CT）において腫瘤の縦横比が 0.53～1 以上の場合、感度は 94～100%、特異度は 70～95%、腫瘤が不整形の場合、感度は 25～100%、特異度は 75～99%、石灰化を認める場合、感度は 25～100%、特異度は 75～99%、腫瘤が周囲に浸潤している場合、感度は 50～57%、特異度は 96～100%である。

- 副甲状腺癌の診断における ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの有用性について検討した報告はない。
- 副甲状腺癌の血液検査所見において血清 Ca 値が 12~14mg/dL より高い場合は、感度は 56~82%、特異度は 69~90%、PTH が正常上限値の 4 倍以上の場合は、感度は 86~100%、特異度は 70~90%、インタクト PTH が 560 pg/mL を超える場合は、感度は 84%、特異度は 74%である。

文献の要約

副甲状腺癌はまれな疾患であるため、エビデンスとなる研究はいずれもサンプルサイズの小な後ろ向き研究である。ゴールドスタンダードは病理診断であるが、副甲状腺癌の病理診断基準が明記されていない文献が含まれる(1-5)。

副甲状腺癌では頸部触診で病変を触れること(1-3,6-9)や、線維性骨炎を認めること(4,6,10)が診断の一助となると報告されている(表1)。骨病変に関連して血清 ALP 値が悪性で有意に高い(8,11)、橈骨の骨密度 (Z-score) (平均±標準誤差) が良性に対して悪性では有意にという報告(11)もある。

副甲状腺癌では良性病変よりも腫瘍が大きいことも報告されている。平均腫瘍径が悪性で 3.5 ± 1.7 cm であるのに対し良性では 1.9 ± 0.7 cm、($p = 0.0133$)、悪性で 3.25 ± 1.03 cm であるのに対し良性では 2.03 ± 0.97 cm ($p < 0.001$) (12) と有意に大きいと報告され

ている。腫瘍重量では 1.9g をカットオフ値とした場合、感度は 100% (95%信頼区間：66-100)、特異度 81% (95%信頼区間：76-86) (13)、1.5g をカットオフ値とした場合、感度は 71% (95%信頼区間：36-92)、特異度 92% (95%信頼区間：82-96) (14)と報告されている。

画像診断に関する報告を表 2 に示す。縦横比の平均値が悪性では大きい (悪性 1.21 (range : 0.91-2.5) vs 良性 0.7 (range : 0.33-1.47), $p < 0.0001$) (5) (悪性 0.7 ± 0.1 vs 良性 0.5 ± 0.7 , $p = 0.004$) (2)と報告があるが、有意差はなかったという報告(3)もある。このほか病変が不整形、石灰化や浸潤を認めることも鑑別診断に有用と報告されている(15)。さらに CT では、動脈相で 56.6HU 以下、静脈相で 59.5HU 以下の造影効果で感度がいずれも 100%、特異度が 70%、74.1%であったと報告されている(2)。^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィーや PET-CT については転移や再発の診断に有用な可能性があるが、副甲状腺腫瘍の良悪性の鑑別に関する有効性は報告されていない。

血液検査所見としては、副甲状腺癌では良性疾患と比較して血清 Ca 値や副甲状腺ホルモン値が高いと報告されている (表 3)。血清 Ca 値は 12~14mg/dL をカットオフ値とされている(4,6,12-14)。副甲状腺ホルモン値のカットオフ値は正常上限の 4 倍あるいはインタクト PTH で 560 pg/mL とされている(12-14)。副甲状腺ホルモン (PTH) は 84 個のアミノ酸から構成されており、7-84 のアミノ酸を測定する第二世代インタクト

PTH と 1-84 のアミノ酸を測定する第三世代の Whole-PTH の比が副甲状腺癌の診断に有用であるという報告がある(16)。第三世代 PTH／第二世代 PTH が 1 を超えた場合の副甲状腺癌に関しての感度は 81.8%、特異度は 97.3% であった。

【文献】

1. Chang YJ, Mittal V, Remine S, et al.: Correlation between clinical and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma. *Am Surg* 72: 419-26, 2006
2. Takumi K, Fukukura Y, Hakamada H, et al.: CT features of parathyroid carcinomas: comparison with benign parathyroid lesions. *Jpn J Radiol* 37: 380-389, 2019
3. Nam M, Jeong HS, Shin JH.: Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol* 58: 670-675, 2017
4. 岡本高宏、小原孝男、藤本吉秀、他: 上皮小体癌の術前診断；術前情報の量的評価. *内分泌外科* 8: 401-405, 1991
5. Hara H, Igarashi A, Yano Y, et al.: Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J* 48: 213-7, 2001
6. Levin KE, Galante M, Clark OH.: Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 101: 649-60, 1987
7. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al.: Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol* 34: 54-64, 2003
8. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al.: A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol* 56: 991-1003, 2017
9. Okamoto T, Iihara M, Obara T, et al.: Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 33: 2343-54, 2009
10. Obara T, Fujimoto Y, Kanaji Y, et al.: Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors. Implication of aneuploidy for pathologic and biologic classification. *Cancer* 66: 1555-62, 1990
11. Chen Q, Kaji H, Nomura R, et al.: Trial to predict malignancy of affected parathyroid

glands in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 50: 527-34, 2003

12. Xue S, Chen H, Lv C, et al.: Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85: 29-36, 2016
13. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, et al.: Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 12: 526-32, 2005
14. O'Neill CJ, Chan C, Symons J, et al.: Parathyroid carcinoma encountered after minimally invasive focused parathyroidectomy may not require further radical surgery. *World J Surg* 35: 147-53, 2011
15. Sidhu PS, Talat N, Patel P, et al.: Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol* 21: 1865-73, 2011
16. Cavalier E, Betea D, Schleck ML, et al.: The third/second generation PTH assay ratio as a marker for parathyroid carcinoma: evaluation using an automated platform. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E453-7, 2014

表1 理学の所見

報告者	年	対象	所見	感度 (95%信頼区間)	特異度 (95%信頼区間)
Levin (6)	1987	癌 10 例 異型腺腫 8 例 腺腫 13 例	触知する 線維性骨 炎	50% (7-93) 50% (19-81)	100% (75-100) 38% (14-68)
Obara (10)	1990	癌 10 例／腺腫 13 例	線維性骨 炎	43% (10-82)	94% (85-99)
Okamoto(9)	1991	癌 12 例 腺腫 160 例	触知する 線維性骨 炎	92% (62-99) 58% (28-85)	82% (76-88) 92% (87-95)
Stojadinovic(7)	2003	癌 20 例 異型腺腫 8 例 腺腫 45 例	触知する	80% (56-94)	100% (92-100)
Chang(1)	2006	癌 8 例／腺腫 160 例	触知する	25% (3-65)	88% (81-94)
Nam(3)	2017	癌 7 例／腺腫 32 例	触知する	100% (65-100)	97% (84-99)
Ryhänen(8)	2017	癌 32 例 異型腺腫 28 例 腺腫 72 例	触知する	25% (13-42)	97% (92-99)
Takumi(2)	2019	癌 6 例／腺腫 76 例	触知する	17% (3-56)	100% (95-100)

表2 画像所見

報告者	年	対象	検査方法	所見	感度 (95%信頼区間)	特異度 (95%信頼区間)
Hara(5)	2001	癌 16 例／腺腫 61 例	US	≧縦横比 1	94% (72-99)	95% (87-98)
Sidhu(15)	2011	癌 8 例 良性 61 例	US	不整形 石灰化あり 浸潤あり	25% (7-59) 50% (22-78) 50% (22-78)	75% (63-84) 100% (94-100) 100% (94-100)

						100)
Nam(3)	2017	癌 7 例 腺腫 32 例	US	不整形 石灰化あり 浸潤あり	100% (65-100) 43% (16-75) 57% (25-84)	88% (72-95) 97% (84-99) 100% (89-100)
Takumi(2)	2019	癌 6 例 良性 76 例	CT	≧縦横比 0.53 不整形 石灰化あり 浸潤あり	100% (61- 100) 33% (10-70) 33% (10-70) 50% (19-81)	70% (59-79) 99% (93-100) 99% (93-100) 96% (89-99)

表 3 血液検査所見

報告者	年	対象	カットオフ値	感度 (95%信頼区間)	特異度 (95%信頼区間)
Levin(6)	1987	癌 10 例 異型腺腫 8 例 腺腫 13 例	血清 Ca 値 14 mg/dL	80% (34-93)	61% (32-86)
岡本(4)	1991	癌 12 例／腺腫 160 例	血清 Ca 値 12 mg/dL	83% (52-98)	69% (62-76)
Robert(13)	2005	癌 9 例 腺腫 242 例 過形成 60 例	血清 Ca 値 3.27mmol/L PTH 正常上限の 4 倍	56% (21-86) 100% (66-100)	90% (76-93) 88% (83-91)
O'Neill(14)	2011	癌 7 例 良性 60 例	血清 Ca 値 3.10mmol/L PTH 正常上限の 4 倍	71% (36-92) 86% (49-97)	93% (84-97) 95% (86-98)
Xue(12)	2016	癌 40 例 良性 282 例	血清 Ca 値 3.12mmol/L i-PTH 560 pg/mL	82% (68-91) 84% (71-93)	70% (64-75) 74% (69-79)

CQ2 副甲状腺癌に対してどのような治療が推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 再発率、生存率
- ✓ 血清 Ca 値低下率、副甲状腺ホルモン値低下率、症状改善率

推奨

- 副甲状腺癌に外科的切除を行うことを推奨する。(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 13/13=100%)
- 副甲状腺癌再発・転移巣への外科的切除を行うことを推奨する。(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 13/13=100%)
- 副甲状腺癌切除不能例に Ca 感知受容体作動薬を使用することを推奨する。(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 10/13=76.9%)
- 副甲状腺癌切除不能例への化学療法、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬を使用しないことを推奨する。(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 6/13=46.1%)
- 副甲状腺癌切除不能例への放射線外照射療法をしないことを提案する。(エビデンスレベル 低, 推奨レベル一致率 12/13=92.3%)

解説

- 副甲状腺癌の生命予後を改善が期待できる治療法は外科的切除のみである。

- 副甲状腺癌では Ca 感知受容体作動薬の使用により、血清 Ca 値の 1 mg/dL 以上低下が 60%で認められる。
- 切除不能例への化学療法、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬を推奨しないが、既報で有効性を示す症例報告等も散見されることから十分なインフォームドコンセントのもとであれば化学療法、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬を選択することについては容認する。
- 切除不能例への放射線外照射に関するエビデンスはほとんどない。

文献の要約

副甲状腺癌に有効な薬物治療や放射線治療は無いことから、可及的に切除することが望ましい。手術自体の治療効果を検討した研究はない。National Cancer Data Base を用いた 1057 例の副甲状腺癌症例を対象とした後ろ向き研究では、死亡に関するハザード比は、非手術症例に対し不完全切除で 0.05 (95%信頼区間:0.01-0.19)、完全切除で 0.04 (95%信頼区間:0.01-0.19)、拡大切除で 0.10 (95%信頼区間:0.02-0.45) と報告されている(1)。SEER データベースを用いた 604 例の副甲状腺癌症例を対象とした後ろ向き研究では、癌による死亡に関するハザード比は、非手術症例に対し腫瘍切除で 0.29 (95%信頼区間:0.10-0.83)、拡大手術で 0.52 (95%信頼区間:0.11-2.41) と報告されている(2)。非手術群には切除不能例が含まれている可能性があり、手術の効果を正確

には示していない可能性がある。術式に関しては CQ 5 を参照されたい。

血中 Ca、副甲状腺ホルモンをコントロールするため、再発・転移巣に関しても可能なかぎり切除が推奨される。頸部再発に対する 25 回の手術と遠隔転移に対する 3 回の手術を検討した研究では、75%で術後血清 Ca、62%で PTH が正常値まで低下し、86%で症状が改善したと報告されている(3)。Iacobone らの再手術を行った副甲状腺癌 6 症例を対象とした研究では、全例に行われた 1 回目の再手術と 4 例に行われた 2 回目の再手術では血中 Ca、PTH とともに有意に低下し、2 例に行われた 3 回目の再手術では血中 Ca、PTH の有意な低下は認められなかったものの、症状改善は認められた(4)。

切除不能例への Ca 感知受容体作動薬の使用については、高 Ca 血症コントロールの目的に主眼が置かれる。生命予後や QOL 改善についての報告はない。切除不能な副甲状腺癌 25 例に対してシナカルセトを 1 日 60~360 mg 投与した海外の研究では 25 例中 18 例 (62%) で血清 Ca 値が 1 mg/dl 以上低下したが、副甲状腺ホルモン値は有意には低下しなかった(5)。本邦では、日本人の副甲状腺癌患者 5 例に対するシナカルセトの有効性が報告されている(6)。1 日最大で 300 mg の投与により 5 例中 3 例 (60%) で血清 Ca 値が 1 mg/dl 以上低下した。副甲状腺ホルモン値は開始前と比較し滴定期終了時では、低かったものの変動があった。

切除不能例への化学療法についてはダカルバジン、アドリアマイシン、シクロホスファ

ミド、メソトレキセートなどの有効性を示した症例報告を散見するのみである(7-9)。有効性についてのエビデンスが乏しいため、切除不能例への化学療法を推奨しない。しかし、十分なインフォームドコンセントが行われ、患者が化学療法を希望する場合は実施については容認される。

再発副甲状腺癌は標準治療のない希少癌としてがん遺伝子パネル検査の適応となる。がんゲノムプロファイリング検査により副甲状腺癌で治療のターゲットとなりうる遺伝子異常が報告されており、結果にもとづいた治療の有効性が報告されている(10-13)。

切除不能例への放射線外照射療法についてもエビデンスに乏しく症例報告を散見するのみである(14-16)。Ramunson らによるレビューでは、一次的緩和を目的とした放射線外照射療法を施行した 13 例のうち 3 例で効果があったと報告されている。2016 年 American Association of Endocrine Surgeons のガイドラインでは、放射線外照射療法は補助療法ではなく一時緩和的に用いるべきとしている(17)。有効性についてのエビデンスは乏しく、益が害やコストを上回ることには不確実であるため、切除不能例への放射線外照射療法をしないことを提案する。

【文献】

1. Goldner E, Fingeret A.: Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. J

Surg Res 281: 57-62, 2023

2. Qian B, Qian Y, Hu L, et al.: Prognostic Analysis for Patients With Parathyroid Carcinoma: A Population-Based Study. *Front Neurosci* 16: 784599, 2022
3. Kebebew E, Arici C, Duh QY, et al.: Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg* 136: 878-85, 2001
4. Iacobone M, Ruffolo C, Lumachi F, et al.: Results of iterative surgery for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 390: 385-90, 2005
5. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al.: Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3803-8, 2007
6. Takeuchi Y, Takahashi S, Miura D, et al.: Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 35: 616-622, 2017
7. Chahinian AP, Holland JF, Nieburgs HE, et al.: Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci* 282: 80-4, 1981
8. Calandra DB, Chejfec G, Foy BK, et al.: Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery* 96: 1132-7, 1984
9. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, et al.: Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 144:399-400, 1984
10. Park D, Airi R, Sherman M.: Microsatellite instability driven metastatic parathyroid carcinoma managed with the anti-PD1 immunotherapy, pembrolizumab. *BMJ Case Rep* 1: e235293, 2020
11. Lenschow C, Fuss CT, Kircher S, et al.: Case Report: Abdominal Lymph Node Metastases of Parathyroid Carcinoma: Diagnostic Workup, Molecular Diagnosis, and Clinical Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 643328, 2021
12. Teleanu MV, Fuss CT, Paramasivam N, et al.: Targeted therapy of advanced parathyroid carcinoma guided by genomic and transcriptomic profiling. *Mol Oncol* 17: 1343-1355, 2023
13. Kutahyalioğlu M, Nguyen HT, Kwatampora L, et al.: Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 145: 1977-1986, 2019
14. Rasmuson T, Kristoffersson A, Boquist L.: Positive effect of radiotherapy and surgery on hormonally active pulmonary metastases of primary parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 143: 749-54, 2000
15. Bollen H, Decallonne B, Nuyts S.: Radiation Treatment for Inoperable Local Relapse of Parathyroid Carcinoma With Symptomatic Hypercalcemia: A Case Report. *Front Oncol* 11:

733772, 2021

16. Omi Y, Yamamoto T, Nagashima Y, et al.: Parathyroid carcinoma in a 13-year-old girl with a long-term survival. *Surg Case Rep* 6: 145, 2020
17. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al.: The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 151: 959-968, 2016

CQ3 副甲状腺癌の予後因子は何か？

考慮したアウトカム

- ✓ 予後（再発、転移、癌死、死亡）

ステートメント

再発に関する予後因子

- 性別（エビデンスレベル 低）
- 術式（エビデンスレベル 低）→詳細は CQ5 へ
- 脈管浸潤の有無（エビデンスレベル 低）
- parafibromin の発現（エビデンスレベル 低）

死亡に関する予後因子

- 性別（エビデンスレベル 低）
- 年齢（エビデンスレベル 低）
- 腫瘍径（エビデンスレベル 低）

- 血清 Ca 値 (エビデンスレベル 低)
- 遠隔転移の有無 (エビデンスレベル：低)
- 術式 (エビデンスレベル 低) →詳細は CQ5 へ

解説

- 男性では女性と比較して再発のリスクが高い。
- 脈管浸潤がある症例では、ない症例と比較して再発のリスクが高い。
- 腫瘍細胞において parafibromin が発現していないと再発のリスクが高い。
- 男性では女性と比較して死亡のリスクが高い。
- 年齢が高いほど死亡のリスクが上昇する。
- 腫瘍径が大きいほど死亡のリスクが上昇する。
- 血清 Ca 値が高いほど死亡のリスクが上昇する。
- 遠隔転移がある症例では、死亡のリスクが高い。

文献の要約

再発に関する予後因子については、後ろ向き研究を対象としたシステマティックレビューによると、男性では女性と比較してリスク比(RR)で 1.37 (95%信頼区間(CI): 1.13-1.66)、脈管浸潤陽性で陰性と比較して RR 2.75 (95% CI: 1.33-5.66) と報告されている(1)。 Silva-Figueroa らも、脈管浸潤に関してはハザード比(HR)が 3.1 (95% CI: 1.13-

9.1) であったと報告し、このほか年齢 65 歳以上(HR3.8; 95% CI: 0.9-15.4)や血清 Ca 値が > 15 mg/dL (HR2.6; 95% CI:0.9-17.6)が再発に影響する重要な因子であるとしている(2)。腫瘍細胞において parafibromin の発現がないことが再発や転移のリスク因子であるという報告がある。腫瘍全体が parafibromin 陰性であると、再発および転移のリスクは HR4.3 (95% CI:1.2-15.9) (3)、再発のリスクは HR4.13 (95% CI: 1.73-9.87) (4)と報告されている。この他腫瘍細胞における分裂像が多いこと (1,5)や Ki-67 index 5%以上が再発のリスクであると報告されている(6)。

疾患特異的生存率および全生存率に関する報告を表 1 に示す。性別に関しては再発と同様に女性と比較して男性ではわずかではあるが死亡のリスクが高いと報告されている(1,7)。年齢に関しては 1 歳あたり死亡に関して HR が 1.02-1.04 (7,8)、50 (9)57 歳(10)、70 歳 (11)をカットオフ値として高齢者では死亡リスクが高いと報告されている。腫瘍径に関しては 1 cm あたり HR が 1.0 (7)、3 cm (12,13)、3.5 cm (11)をカットオフ値として腫瘍径が大きいと死亡リスクが高いと報告されている。血清 Ca 値に関しては、死亡のリスク因子と報告する研 (1,7)のほかに、後ろ向き研究において術前に Ca を下げる薬を多数要した症例では死亡のリスクが高い報告されている(14)。遠隔転移が死亡リスクとする報告は多数認められ(5,11-16)。リンパ節転移は 20~30%に認められ、死亡のリスクとする報告もあるが(1,10,14)、リンパ節郭清が行われていない症例が含まれてい

るため、リンパ節転移の頻度は正確に判断できていないと推測される。

予後予測を目的として、Shaha らは TNM 分類、Talat らは TNM 分類 (Shulte a) とリスク分類 (Shulte b) を提案している(表 2)(1,17)。Talat らは、330 例の副甲状腺癌をこれらの分類にあてはめて予後との関連を検討している。Shaha らの分類では腫瘍径 3 cm 以上では再発のリスクが RR1.53 (95%CI:1.0-2.1) であるが、死亡のリスクとはならず、Staging は予後予測にならなかったと結論付けている。一方で Shulte a 分類では、Stage I、II、III、不明における再発率は 14%、41%、66%、83%、死亡率は 6%、23%、34%、51% と予後予測に有用であったとしている。また Shulte b 分類では High risk 群では Low risk 群再発に関して RR3.5 (95%CI:1.5-8.0)、死亡に関して RR4.9(95%CI:1.2-19.5) と予後を予測できたと報告している(1)。The American Joint Committee on Cancer (AJCC) の第 8 版の TNM 分類も提示されているものの予後を予測するためのエビデンスが不十分として病期分類は存在しない(18)。

【文献】

1. Talat N, Schulte KM.: Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 2156-74, 2010
2. Silva-Figueroa AM, Hess KR, Williams MD, et al.: Prognostic Scoring System to Risk Stratify Parathyroid Carcinoma. *J Am Coll Surg*: S1072-7515: 30179-5, 2017
3. Witteveen JE, Hamdy NA, Dekkers OM, et al.: Downregulation of CASR expression and

- global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol* 24: 688-97, 2011
4. Hu Y, Bi Y, Cui M, et al.: The influence of surgical extent and parafibromin staining on the outcome of parathyroid carcinoma: 20-year experience from a single institute. *Endocr Pract* 25: 634-641, 2019
 5. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al.: Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery* 156: 1132-44, 2014
 6. Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al.: Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery* 142: 936-943, 2007
 7. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al.: Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol* 22: 3990-5, 2015
 8. Goldner E, Fingeret A.: Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *J Surg Res* 281: 57-62, 2023
 9. Zhu R, Wang Z, Hu Y. Prognostic role of parafibromin staining and CDC73 mutation in patients with parathyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis based on individual patient data. *Clin Endocrinol (Oxf)* 92: 295-302, 2020
 10. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al.: Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery* 156: 1622-30, 2014
 11. Qian B, Qian Y, Hu L, et al.: Prognostic Analysis for Patients With Parathyroid Carcinoma: A Population-Based Study. *Front Neurosci* 16: 784599, 2022
 12. Lo WM, Good ML, Nilubol N, et al.: Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 25: 2535-2540, 2018
 13. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, et al.: Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery* 156: 1336-1341, 2014
 14. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al.: Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3679-86, 2011
 15. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, et al.: Risk of Distant Metastasis in Parathyroid Carcinoma and Its Effect on Survival: A Retrospective Review from a High-Volume Center. *Ann Surg Oncol* 26: 3593-3599, 2019
 16. Zhou L, Huang Y, Zeng W, et al.: Surgical Disparities of Parathyroid Carcinoma: Long-Term Outcomes and Deep Excavation Based on a Large Database. *J Oncol* 2021: 8898926, 2021
 17. Shaha AR, Shah JP.: Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 86: 378-80, 1999

18. Landry CS, Wang Ts, Asare EA, et al: Parathyroid In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, Chapter 75: 903-910, 2017

表1 副甲状腺癌の死亡リスクに関する報告

報告者	年	n	評価項目	研究デザイン	観察期間	予後因子
Talat	2010	1036	死亡	後ろ向き症例集積研究の システマティックレビュー		血清 Ca 値 RR1.59 (95% CI: 1.05-2.39) 男性 RR 1.37 (95% CI: 1.00-1.89) 線維化あり RR 0.19 (95% CI: 0.08-0.42) 脈管浸潤 RR 2.59 (95% CI: 0.94-0.85?) 周囲への浸潤 RR 0.50 (95% CI: 0.29-0.85) リンパ節転移あり RR 6.16(95% CI: 1.00-1.89)
Harari	2011	37	OS	後ろ向き症例集積研究	中央値 14.3 年 (10.5-25.7 年)	リンパ節転移あり HR 4.27 (95%CI:1.19-15.30) 遠隔転移あり HR 3.50 (95%CI:1.6-7.64) 再発時の Ca 値が高い HR 1.49 (95%CI:0.93-1.25) Ca を下げる薬を多く使用 HR1.49 (95%CI:1.18-1.87) 頸部再発の回数 HR 1.18 (95%CI:1.02-1.36)
Cetani	2013	34	OS	後ろ向き症例集積研究	中央値 5.5 年 (IQR:4-8)	Parafibromin 陰性/陽性 5 年生存率 59 % vs 87% (p=0.107) 10 年生存率 23 % vs 87% (p=0. 026)
Villar-del-Moral	2014	62	DSS	後ろ向き症例集積研究	中央値 54 ヶ月 (IQR:18-97)	腫瘍損傷あり HR 58.71 (95% CI:2.39-1,439.96) 遠隔転移あり HR 38.74 (95%CI: 3.44-435.62)
Hsu	2014	405	DSS	後ろ向き症例集積研究 (SEER 1998-2010)	中央値 68 ヶ月 (IQR:29-106)	腫瘍径 ≥ 3 cm HR 5.35 (95%CI: 1.47-19.5) 遠隔転移あり HR 45.10 (95%CI: 2.70-77.6)
Sadler	2014	1022	OS	後ろ向き症例集積研究 (NCDB1998-2011)	中央値 77.2 ヶ月	多変量解析については n=216 年齢>57 歳 HR 2.35 (95%CI: 1.25-4.43) リンパ節転移陽性 HR 6.47(95%CI: 1.81-23.11)
Asare	2015	733	OS	後ろ向き症例集積研究 (NCDB1985-2006)	中央値 14.3 ヶ月 (1-312)	腫瘍径 1 cm増加 HR 1.02(95%CI: 1.01-1.02) 年齢 1 歳上昇 HR 1.02 (95%CI: 1.01-1.02) 男性 HR 1.06 (95%CI: 1.05-1.07)
Xue	2016	40	死亡	後ろ向き症例集積研究		血清 Ca 1 mmol/l 上昇 OR 7.27(95%CI:1.611-32.812) i-PTH 1pg/ml 上昇 OR1.00 (95%CI:1.000-1.001)
Lo	2018	520	DSS	後ろ向き症例集積研究 (SEER 1973-2014)	中央値 4.5 年	遠隔転移あり HR 111.4 (95%CI:20.6-601.8) 腫瘍径 ≥ 3 cm HR 5.6 (95%CI : 1.5-21.2)
Asare	2019	75	OS	後ろ向き症例集積研究	中央値 77 ヶ月	遠隔転移あり HR 9.6 (95%CI: 4.2-22.3)
Zhu	2019	193	OS	後ろ向き症例集積研究の システマティックレビュー		parafibromin 陰性 HR 2.54 (95% CI:1.353-4.757) 診断時>50 歳 HR 2.37(95% CI: 1.325 - 4.241)

Zhou	20 21	593	OS	後ろ向き症例集積研究 (SEER 1973-2015)	中央値 83 ヶ月 (34-146.75)	白人対して黒人で HR 2.375 (95%CI: 1.263-4.465) 遠隔転移あり HR 6.954 (95%CI: 2.163-22.355)
Qian	20 22	604	DSS	後ろ向き症例集積研究 (SEER 2001-2018)	中央値 76 ヶ月 (IQR: 33-135)	診断時>70歳 HR 3.55 (95%CI: 1.07-11.78) 腫瘍径>35 mm HR 4.22 (95%CI: 1.67-10.68) 遠隔転移ありに対して Localized HR 0.17 (95%CI: 0.06-0.47) Regional HR 0.22 (95%CI: 0.07-0.66)
Goldner	20 23	105 7	OS	後ろ向き症例集積研究 (NCDB 2004-2017)	記載なし	年齢1歳上昇 HR 1.04 (95%CI: 1.01-1.06)

OS: Overall survival, DSS: Disease-specific survival, NCDB: National Cancer Data Base, SEER: The Surveillance, Epidemiology, and End Results, IQR: Interquartile range, RR: Relative risk, HR: Hazard risk, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

表 2 副甲状腺癌の病期分類

	Shaha	Schulte a	Schulte b
T	(Tx) 記載なし	Tx T に関する情報なし	低リスク
	T1 腫瘍径<3 cm	T1 被膜浸潤あり	被膜浸潤のみ
	T2 腫瘍径>3 cm	T2 周囲軟部組織への浸潤あり、かつ重要臓器*への浸潤なし	
	T3 腫瘍径を問わず 周囲軟部組織への浸潤あり (例) 甲状腺、前頸筋など	T3 血管浸潤あり	
	T4 気管食道への浸潤を認める大きな腫瘍、あるいは再発副甲状腺癌	T4 重要臓器*への浸潤あり *下咽頭, 気管, 食道, 喉頭, 反回神経, 総頸動脈	
N	(Nx) 記載なし	Nx N に関する情報なし	高リスク
	N0 リンパ節転移なし	N0 リンパ節転移なし	血管浸潤あり かつ/ないし リンパ節転移あり かつ/ないし 重要臓器への浸潤あり かつ/ないし 遠隔転移あり
	N1 リンパ節転移あり	N1 リンパ節転移あり	
M	(Mx) 記載なし	Mx M に関する情報なし	
	M0 遠隔転移なし	M0 遠隔転移なし	
	M1 遠隔転移あり	M1 遠隔転移あり	
	Stage I T1N0M0 II T2N0M0 III a T3N0M0 III b T4N0M0 III c Any T, N1M0 IV Any N, M1	I T1 or T2 N0M0 II T3 N0 M0 III Any T, N1 M0, or T4 IV Any T, Any N, M1	

CQ4 術後の補助療法として有用な治療法は何か（あるか）？

考慮したアウトカム

- ✓ 治療効果（術後再発率、全生存期間）

推奨

- 副甲状腺癌手術後の補助療法としての放射線外照射療法はしないことを提案する。

（エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 9/13=69.2%）

解説

- 副甲状腺癌手術後の放射線外照射療法による術後再発予防効果は明らかでない
- 術後の補助療法として薬物治療について検討した研究はない

文献の要約

術後局所コントロールを目的とした放射線外照射療法の有用性については後ろ向きに検討されている(1-7)。術後放射線外照射療法が行われた症例では局所再発率が低かったと報告されているものの照射が行われたのは6例以下と非常に少ない。Limbergらは、NCDBを用いて補助療法としての術後放射線外照射療法の全生存率への有効性を検討している。885例の副甲状腺癌患者のうち126例の術後照射が行われていた群では、局所浸潤、リンパ節転移、R1以上が有意に多かったが、照射無しの群と比較して

全生存期間に有意差はなく、術後放射線外照射療法の効果は生命予後に寄与しないと結論付けている(7)。局所コントロールに対する効果がある可能性はあるが、放射線外照射療法による癒着は再発巣の切除の妨げとなることから、補助療法としての放射線外照射療法はしないことを提案する。

【文献】

1. Chow E, Tsang RW, Brierley JD, et al.: Parathyroid carcinoma--the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 569-72, 1998
2. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al.: Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 98: 2378-84, 2003
3. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, et al.: Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 100: 900-5, 2004
4. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al.: Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 26: 716-26, 2004
5. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, et al.: Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *Br J Surg* 94: 566-70, 2007
6. Selvan B, Paul MJ, Seshadri MS, et al.: High index of clinical suspicion with optimal surgical techniques and adjuvant radiotherapy is critical to reduce locoregional disease progression in parathyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol* 36: 64-9, 2013
7. Limberg J, Stefanova D, Ullmann TM, et al.: The Use and Benefit of Adjuvant Radiotherapy in Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2: 502-511, 2021

CQ5 副甲状腺癌に対してどのような術式が推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 治療効果（再発、死亡、疾患特異的生存率、全生存率）

推奨

- 甲状腺実質への浸潤がありそうな場合は甲状腺を合併切除（部分切除や片葉切除）することを推奨する。（エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 11/13=84.6%）
- 頸部中央領域の予防的郭清は行わないことを提案する。（エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 10/13=76.9%）

解説

- 播種を避けるため、浸潤部を含めた根治的手術が予後を改善する。
- 腫瘍のみの切除が行われた場合、腫瘍が完全に切除されていれば必ずしも甲状腺の追加切除は必要ではない。
- 予防的リンパ節郭清が予後を改善するというエビデンスはない。

文献の要約

副甲状腺の腫瘍細胞は播種を起こしやすいため、被膜損傷は再発の原因となる。副甲状腺癌においても同様で、播種を避けるために手術操作において腫瘍を損傷することな

く根治的に切除することが重要である。腫瘍を損傷すると、癌死に関してはハザード比 58.71(95% 信頼区間(CI): 2.39-1,439.96)と報告されている(1)。また R0 手術と R1 手術では、再発率は 0%と 71.4%であり、有意差を認めた($p=0.005$)とも報告されている(2)。

副甲状腺腫瘍に対する術式としては、良性腫瘍に対する術式と同様に腫瘍のみを切除する parathyroidectomy と腫瘍周囲の組織を合併切除する *en bloc* 切除に大別される。*en bloc* 切除には、周囲の結合組織や脂肪組織を合併切除する、合わせて甲状腺を部分切除あるいは片葉切除する、さらに頸部リンパ節郭清を行うなどが含まれる。

副甲状腺癌の術式の再発・死亡への影響についての研究結果を表に示す。腫瘍切除のみと *en bloc* 切除を直接比較した研究では再発や死亡に関するリスク比やオッズ比は *en bloc* 切除で低いと報告されている(3,4)。その他の研究は両者を直接比較していないが *en bloc* 手術(5-9)を行うことで死亡のリスクは必ずしも低くなっていない。術前に必ずしも副甲状腺癌の診断が見つからないことも多い。術中浸潤を認め癌が疑われるような症例では、R0 切除となるよう周囲組織の合併切除を躊躇なく行うことが推奨される。甲状腺に浸潤が疑われる場合は部分切除ないし片葉切除が推奨される。術前、術中に副甲状腺癌と診断されず、腫瘍切除のみが行われた場合は病理学的に切除断端が陰性であれば追加切除は不要である。O'Neill らの報告では腫瘍切除のみを行った副甲状腺癌症例 6

例に追加切除を施行したが癌の遺残は認めなかった(10)。Young らは腫瘍切除、en bloc 切除、腫瘍切除後追加切除の 3 群で 5 年生存率に差が無く、術式は全生存率に影響しなかったと報告している(6)。

リンパ節郭清を行うと、Talat らは再発に関してリスク比 (RR) は 0.64 (95% CI: 0.45–0.90)、死亡に関してリスク比は 0.70 (95% CI: 0.27–1.20)、Xue らは再発に関してオッズ比 (OR) 1.456 (95% CI: 0.317–6.687)、死亡に関して OR1.088 (95% CI: 0.214–5.538) と報告している。臨床的にリンパ節転移がある場合に行う治療的リンパ節郭清は推奨される。リンパ節転移は 3~30%にみられるとする報告もあるが(3,11,12)、リンパ節郭清が行われていない症例が多く含まれているため、リンパ節転移の頻度はこれより低いと考える。臨床的にリンパ節転移が無い場合に行う予防的リンパ節郭清に関しては、Enomoto らは施行した 8 例では 2 例に、施行しなかった 3 例中 1 例に再発を認めたが、疾患特異的生存率、全生存率に有意差はなかったと報告している(13)。腫瘍径が 3 cm 以上ではリンパ節転移の頻度が 7.5 倍となるとの報告もあるが、リンパ節郭清が行われたのは 405 例中 114 例にのみで、リンパ節転移が癌死のリスク因子ではなかった(12)。エビデンスに乏しいが副甲状腺癌のリンパ節転移やリンパ節再発の頻度は低いこと、リンパ節郭清による合併症などを考慮し、予防的リンパ節郭清は推奨しない。

【文献】

1. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al.: Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery* 156: 1132-44, 2014
2. Schulte KM, Talat N, Galata G, et al.: Oncologic resection achieving r0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 1891-7, 2014
3. Talat N, Schulte KM.: Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 2156-74, 2010
4. Xue S, Chen H, Lv C, et al.: Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85: 29-36, 2016
5. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al.: Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol* 22: 3990-5, 2015
6. Young S, Wu JX, Li N, et al.: More Extensive Surgery May Not Improve Survival Over Parathyroidectomy Alone in Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 23: 2898-904, 2016
7. Zhou L, Huang Y, Zeng W, et al.: Surgical Disparities of Parathyroid Carcinoma: Long-Term Outcomes and Deep Excavation Based on a Large Database. *J Oncol* 2021: 8898926, 2021
8. Qian B, Qian Y, Hu L, et al.: Prognostic Analysis for Patients With Parathyroid Carcinoma: A Population-Based Study. *Front Neurosci* 16: 784599, 2022
9. Goldner E, Fingeret A.: Parathyroid Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *J Surg Res* 281: 57-62, 2023
10. O'Neill CJ, Chan C, Symons J, et al.: Parathyroid carcinoma encountered after minimally invasive focused parathyroidectomy may not require further radical surgery. *World J Surg* 35: 147-53, 2011
11. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al.: Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery* 156: 1622-30, 2014
12. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, et al.: Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery* 156: 1336-1341, 2014
13. Enomoto K, Uchino S, Ito A, et al.: The surgical strategy and the molecular analysis of patients with parathyroid cancer. *World J Surg* 34: 2604-10, 2010

第 10 章 腎性副甲状腺機能亢進症の手術適応とその治療効果

2006 年に慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) という疾患概念が提唱され(1)、その代表的な疾患として腎性副甲状腺機能亢進症 (RHPT) が位置づけられる。そして、2HPT の発症、進展に FGF23 が深く関与しているとされている。CKD が進行すると尿中リン排泄低下に伴い体内リン (P) 貯留を招く。尿中リン排泄を促進し体内の P バランスを整え防ぐためのメカニズムにおいて、FGF23 は重要な役割を果たしている。この P バランスをとるメカニズムは CKD の早期から認められることも知られている。しかし、FGF23 は、活性型ビタミン D 濃度を低下させるため(2)、副甲状腺細胞における活性型ビタミン D を介した増殖抑制作用は減弱し、副甲状腺細胞の自律性増殖と過形成へと伸展する。副甲状腺細胞の増殖は Ca 感知受容体発現低下と関連し、副甲状腺に存在する Ca 感知受容体を介した、副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌抑制機構も働きにくくなる。周知のごとく、腎機能の低下に従い、FGF23 の副甲状腺における高親和性受容体である Klotho/FGFR1 (3) の発現が低下するため、FGF23 自体による副甲状腺からの PTH 産生抑制が働かなくなる。それに従い、ビタミン D 受容体、Ca 感知受容体の発現も低下するため、全ての副甲状腺機能亢進症を抑制する機構が破綻へと向かうこととなる。そのため、腎性副甲状腺機能亢進症が急激に進展

していくと考えられる。

腎性副甲状腺機能亢進症では、以上のような過程を経て、通常1腺10-60mg程度である副甲状腺が刺激を受けて、びまん性過形成から結節性過形成となり副甲状腺は腫大し、PTHを過剰産生するようになる(4)。高度な腎性副甲状腺機能亢進症では、症状を伴うだけでなく生命予後に影響を与える可能性が示されてきている。症状としては、骨関節痛、筋力低下、掻痒感、精神症状など様々な症状がある。生命予後に影響を与える原因として、心血管イベントによる死亡が増加したり(5)、心血管イベントや骨折による入院の増加などがあげられる(6)。日本透析医学会による「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」(7)では、内科的治療目標として、血清P濃度を3.5-6.0mg/dL、補正Ca濃度を8.4-10.0mg/dLの管理目標値に入るようにコントロールを行い、その上でインタクトPTH濃度を60-240pg/mLにコントロールすることが推奨されている。内科的治療には、製剤、リン吸着剤、ビタミンD製剤、カルシミメテイクスが使用されている。腎性副甲状腺機能亢進症の外科的治療の適応は、日本透析医学会による「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」の第4章 副甲状腺インターベンションの適応と方法で述べられているようにインタクトPTH>500pg/mL、whole PTH>300pg/mLであるか、これら以下のPTH値でも高P血症、高Ca血症が持続する場合に外科的治療法の適応とされている。さらに、(1) 自覚症状、

(2) 骨回転の亢進、(3) X線画像検査での骨変化、(4) 進行性の異所性石灰化を認める場合も積極的な外科的治療の適応とされている。Calcimimeticsの治療抵抗性である場合や、副作用を認める場合もインターベンションの適応となる。インターベンションとしては、外科的治療法である副甲状腺摘出術(PTx)の他に、経皮的エタノール注入療法(PEIT)があげられる。カルシミメティクスの登場以前は、内科的治療抵抗例が多く認められ、インターベンションが盛んに行われていた。特に、副甲状腺の推定体積500mm³以上または、長径1cm以上の腫大腺を認めるような症例では、結節性過形成となっている可能性が高く、内科的治療抵抗性が高いと考えられていた(4,8,9)。しかし、カルシミメティクスの登場以降は外科的治療症例が激減しており、以前は内科的治療抵抗性が高いと考えられていた症例でもカルシミメティクスで治療効果を得ることができていることが想像される(10)。カルシミメティクスの効果は、PTHを適切にコントロールするだけでなく、腫大した副甲状腺が縮小したり(11,12)、血管石灰化を抑制、骨折リスクの減少(13)、死亡リスク低下、心血管イベントリスク減少(14)などの報告もある。PTxの治療効果として、術前に認められた骨関節痛、筋力低下、搔痒感、精神症状など様々な症状の軽減によるQuality of lifeの改善(15)だけでなく、血管の石灰化の進行抑制(16)、異所性石灰化の消失(17)、骨折リスクの減少(18)、骨密度の改善(19,20)、心機能改善(21)、貧血改善(22)、などに言及した文献が認められる。腎性副甲状腺機能亢進症

治療に対する効果的な内科的治療が進歩しつつあるなかで、医学的側面、医療経済的側面から、PTx とカルシミメティクスを選択する必要性がある。(23,24) そのため、腎性副甲状腺機能亢進症治療における PTx を位置づける必要がある。

【文献】

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, et al.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69: 1945-53, 2006
2. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al.: Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 113: 561-8, 2004
3. Komaba H, Goto S, Fujii H, et al.: Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 77: 232-8, 2010
4. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al.: Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 13: 78-86, 1997
5. Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al.: Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 11: 340-8, 2007
6. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208-18, 2004
7. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 17: 247-88, 2013
8. Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al.: 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: 221-8, 1994
9. 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。
透析会誌39：1435-1455, 2006

10. Cunningham J, Block GA, Chertow GM, et al.: Etelcalcetide Is Effective at All Levels of Severity of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 4: 987-994, 2019
11. Tatsumi R, Komaba H, Kanai G, et al.: Cinacalcet induces apoptosis in parathyroid cells in patients with secondary hyperparathyroidism: histological and cytological analyses. *Nephron Clin Pract* 124: 224-31, 2013
12. Ichii M, Ishimura E, Okuno S, et al.: Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 115: c195-202, 2010
13. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al.: Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 26: 1466-75, 2015
14. Block GA, Zaun D, Smits G, et al.: Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 78: 578-89, 2010
15. van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, et al.: Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1902-1908, 2017
16. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al.: Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 46: 464-9, 2005
17. Sabeel A, Al-Homrany M.: Complete resorption of massive soft tissue calcification in a hemodialysis patient after parathyroidectomy. *Am J Nephrol* 20: 421-4, 2000
18. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al.: Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18: 2401-7, 2007
19. Yamanouchi M, Ubara Y, Hayami N, et al.: Bone mineral density 5 years after parathyroidectomy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 79: 380-6, 2013
20. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al.: Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 35: 259-64, 2003
21. Nagashima M, Hashimoto K, Shinsato T, et al.: Marked improvement of left ventricular function after parathyroidectomy in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism and left ventricular dysfunction. *Circ J* 67: 269-72, 2003

22. runzo JA, McHenry CR, Schulak JA, et al.: Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. Surgery 144: 915-919, 2008
23. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K.: Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 13: 952-961, 2018
24. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al.: Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. Am J Kidney Dis 60: 262-71, 2012

CQ1 RHPTの手術を推奨するPTH値はいくつか？

考慮したアウトカム

- ✓ PTH値による手術適応の妥当性

ステートメント

- 日本透析医学会による「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」に準ずる。(エビデンスレベル 高)

解説

- インタクトPTH値を60-240pg/mLにコントロールすることが望まれる。インタクトPTH値が、500pg/mL以上で外科的治療を考慮すべきである。
- 高Ca血症、高P血症が持続する場合、内服治療が困難な場合はインタクトPTH値に関わらず、外科的治療を考慮すべきである。

文献の要約

KDIGO ガイドラインによるとインタクト PTH 値の target range は健常者の正常上限の 2-9 倍の範囲とされている(1)。その一方で、本邦における日本透析医学会から提案されている、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」によると、インタクト PTH 値の target range は 60-240pg/mL とされている(2)。

さらに RHPT に対する PTx は、intact PTH 値、500pg/mL 以上で適応とされている。

高 PTH 血症で、高 Ca 血症、高 P 血症となりやすく、PTx により血清 Ca、P 値の改善を認めることも示されており高 Ca 血症、高 P 血症が持続する場合もインタクト PTH 値にかかわらず、PTx の適応とされている(3)。さらに、薬物治療が困難な場合も PTx の適応と考えられる。

【文献】

1. National Kidney Foundation.: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 42: S1-201, 2003
2. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 17: 247-88, 2013
3. Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al.: Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. Am J Nephrol 33: 427-37, 2011

CQ2 RHPT の手術適応を考慮する血清 Ca、P 値はいくつか？

考慮したアウトカム

- ✓ 血清 Ca、P 値による手術適応の妥当性

ステートメント

- 日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」の管理目標値に準ずる（エビデンスレベル 高）

解説

- 内科的治療を行っても、「日本透析医学会の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」から提案されている血清補正 Ca、P の管理目標値の上限値を維持することが困難な場合は、PTx を考慮すべきである。

文献の要約

日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」による管理目標値は、血清補正 Ca 値は 8.4-10.0mg/dL、血清 P 値は 3.5-6.0mg/dL とされている。この管理目標値が内科的治療により達成困難である場合は、インタクト PTH 値にかかわらず、PTx を考慮すべきである(1)。

【文献】

1. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 17: 247-88, 2013

CQ3 RHPT の手術適応を考慮する理学的所見・臨床症状はなにか？

考慮したアウトカム

- ✓ 理学的所見・臨床所見よる手術適応の妥当性

ステートメント

- 進行性の異所性石灰化、X線画像検査における骨変化、骨代謝マーカーの亢進、骨・関節痛、易骨折性、神経・筋・精神症状、掻痒感、エリスロポイエチン製剤抵抗性貧血（エビデンスレベル 低）

解説

- RHPT を認める患者で、進行性の異所性石灰化、X線画像検査における骨変化、骨代謝マーカーの亢進など理学的所見を認める場合、骨・関節痛、易骨折性、神経・筋・精神症状（筋力低下、イライラ感、不眠、集中力低下など）、掻痒感、エリスロポイエチン製剤抵抗性貧血などの RHPT に関連する臨床症状を認める場合は、PTx の適応を考慮すべきである。

文献の要約

RHPT に対する PTx 後に、骨密度が改善されること、骨折リスクが軽減されることが報告されている(1,2)。さらに、貧血、不眠、認知機能なども改善することが報告されている。(3-5)SHPT 患者における PTx による QOL の改善について検討した systematic review によると、36-item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36) における、physical component score、mental component score に関して PTx で改善効果を認めている(6)。

【文献】

1. Abdelhadi M, Nordenström J.: Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3845-51, 1998
2. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al.: Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18: 2401-7, 2007
3. Esposito MG, Cesare CM, De Santo RM, et al.: Parathyroidectomy improves the quality of sleep in maintenance hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Nephrol* 21Suppl 13: S92-6, 2008
4. Chou FF, Chen JB, Hsieh KC, et al.: Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 143: 526-32, 2008
5. Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, et al.: Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 144: 915-919, 2008
6. van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, et al.: Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1902-1908, 2017

CQ4 腫大腺のサイズは手術適応として考慮すべきか？

考慮したアウトカム

- ✓ 腫大腺サイズによる手術適応の妥当性

ステートメント

- 画像検査により指摘できる腫大腺が存在する場合は手術を考慮する。(エビデンスレベル 低)

解説

- 画像検査により指摘できる腫大腺が有り、内科的管理が困難な RHPT に対しては PTx を考慮すべきである。

文献の要約

結節性過形成つまり、体積 500mm³以上、長径 1.0cm 以上にまで腫大した腺は、ビタミン D 受容体、Ca 感知受容体の発現が低下しており内科的管理が困難となる可能性が高い(1)。しかし、これらの基準にみたなくても、画像検査により指摘できる腫大腺が有り、内科的管理が困難な RHPT に対しては PTx を考慮すべきである。内科的管理が困難な RHPT は、患者の QOL、予後に悪影響を及ぼすため、積極的な治療が望まれ

る。

【文献】

1. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 17: 247-88, 2013

CQ5 SHPT 患者の QOL や生命予後改善に（カルシミメテイクスに比べ）

PTx は有効か？

考慮したアウトカム

- ✓ 手術による生命予後改善
- ✓ 手術による QOL 改善

ステートメント

- PTx は、カルシミメテイクスに比べて RHPT 患者の QOL や生命予後改善に有効である可能性がある。（エビデンスレベル 高）

解説および文献の要約

RHPT 患者におけるシナカルセットと PTx による QOL の改善について検討した

systematic review によると、36-item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36)における、physical component score、mental component score に関して PTx で改善効果を認めた。その一方で、シナカルセトでは physical component score、mental component score で改善効果を認めず、PTx がより QOL 改善効果が高いことがしめされている(1)。カルシミメティクスを含む内科的治療と PTx の比較に関する Meta-analysis では、内科的治療と比較して PTx を施行した群では、全死亡率、心血管死亡率の改善が認められることが示されている(2,3)。また、日本からの prospective cohort study でも、PTx とシナカルセトで治療した患者を propensity score matching し、all-cause mortality を比較したところ、PTx 治療群で mortality が低く、特にインタクト PTH ≥ 500 pg/mL、血清 Ca ≥ 10.0 mg/dL でその傾向が顕著であったとの報告がある(4)。

【文献】

1. van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, et al.: Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1902-1908, 2017
2. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, et al.: Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12: e0187025, 2017
3. Chen L, Wang K, Yu S, et al.: Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 38: 1050-8, 2016
4. Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al.: Parathyroidectomy vs Cinacalcet Among Patients

CQ6 RHPT の持続・再発症例に再手術は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 持続・再発症例への手術による生命予後改善
- ✓ 手術の安全性

ステートメント

- RHPT の持続・再発症例に再手術も考慮されうる（エビデンスレベル 低）

解説

- 日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」による初回 PTx の手術適応と同様と考えてよい。ただし移植腺再発の場合も含め、責任病変の局在が明確な場合であることが条件である。
- 全身状態、再手術による反回神経損傷などのリスクを十分考慮したうえで、手術適応を判断する。

文献の要約

RHPT の持続は、患者の QOL を低下させ、心血管イベント、骨折リスクなどを増や

す可能性があるだけでなく生命予後も短くする可能性がある(1)。内科的管理が困難であり、原因となる副甲状腺が画像診断によりあきらかとなっている持続・再発症例に関しては、全身状態、再手術による反回神経損傷などのリスクを考慮したうえで、再手術も検討されうる。再手術による反回神経損傷のリスクもあるため、PTx に精通した外科医により再手術が行われることが望ましい。全身状態が良好で無い場合は、PEIT などのインターベンションも考慮されるべきである。自家移植腺による再発を疑う場合は、自家移植腺の摘出を積極的に考慮してもよいと考えられる。

薬物治療を行っても、PTH が高値を維持する場合は、副甲状腺が結節性過形成となっており、薬物療法抵抗性と考えられるため PTx を積極的に考慮する。

【文献】

1. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 17: 247-88, 2013

第 11 章 腎性副甲状腺機能亢進症の外科的治療

腎性副甲状腺機能亢進症 (RHPT) の外科的治療法として、副甲状腺摘出術 (PTx) が行われる。1960年に William Nicholson が二次性副甲状腺機能亢進症に対して初めての副甲状腺亜全摘術を行ったのち、1965年には、Felts により副甲状腺全摘術が行われた。1969年には Alveryd により副甲状腺全摘+自家移植術が施行されている。その後、1975年に、Wellsにより前腕筋肉内自家移植が行われるようになった。現在行われている二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx の術式としては、副甲状腺全摘出術 (自家移植なし)、副甲状腺全摘+自家移植術、副甲状腺亜全摘術が主である。

RHPTに対する初回 PTx で求められることは、持続性、再発RHPTを避ける必要がある一方で(1,2)、将来的な副甲状腺機能低下症を避けることである。副甲状腺全摘出術 (自家移植なし) では、完全に副甲状腺が摘出されていれば副甲状腺機能低下症は必発である。これにより無形成骨の可能性があり、将来的に腎移植を予定している患者さんでは、腎移植後の低Ca血症の可能性もあることから推奨は避けられている (3)。本邦では、二次性副甲状腺機能亢進症に対する初回 PTx では、副甲状腺全摘術+自家移植術が最もよく行われている術式である(3)。副甲状腺全摘のために、過剰副甲状腺の存在率の高い胸腺舌部を頸部からできる限り摘出する胸腺切除術の追加が行われることもある(4,5)。自家移植の部位としては、前腕筋肉内、前腕皮下脂肪内、胸

鎖乳突筋内、腹直筋内、腹部脂肪内などがあげられるが、移植腺部における再発時に、容易に診断ができ(6)、局所麻酔下にて容易に摘出できるため、前腕への移植が好まれる(7)。自家移植術のための移植腺は、術後に自家移植腺の再発を予防するためより正常腺に近い副甲状腺を移植することが推奨されている(8)。移植腺重量は、Wells の原法よりも(9)、実際は多く移植腺を移植されることが多く、施設により異なる(10)。副甲状腺亜全摘術では、副甲状腺のreductionを行う術式である。この術式の問題点として、副甲状腺組織が播種する可能性がある(11)。残した副甲状腺も将来的に慢性腎不全の影響で刺激を受け腫大して再発する可能性がある(12)。さらに、再発時に再度PTxを行う場合、前回の手術の癒着により反回神経損傷のリスクが高くなることが懸念される。そのため、本邦で副甲状腺亜全摘術が行われることは少ないと考えられる。

【文献】

1. Hibi Y, Tominaga Y, Sato T, et al.: Reoperation for renal hyperparathyroidism. World J Surg 26: 1301-7, 2002
2. Tominaga Y, Katayama A, Sato T, et al.: Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 18Suppl 3: iii65-70, 2003
3. 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。透析会誌 39: 1435-1455, 2006

4. Numano M, Tominaga Y, Uchida K, et al.: Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 22: 1098-1103, 1998
5. Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M, et al.: Pre-operative Localisation of the Parathyroid Glands in Secondary Hyperparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep* 9: 14634, 2019
6. Casanova D, Sarfati E, De Francisco A, et al.: Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence. *World J Surg* 15: 546-50, 1991
7. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, et al.: Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg* 34: 1312-7, 2010
8. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al.: Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg* 16: 595-603, 1992
9. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, et al.: Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 8: 34-44, 1975
10. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al.: More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 38(4 Suppl 1): 168-71, 2001
11. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al.: Recurrent renal hyperparathyroidism caused by parathyromatosis. *World J Surg* 31: 299-305, 2007
12. saksson E, Ivarsson K, Akaberi S, et al.: Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 16: 142-150, 2019

CQ1 RHPT に手術以外のインターベンションは推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 有効性
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

推奨

- RHPT に対する手術以外のインターベンションは限定的な状況に対し提案する。

(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 9/13=69.2%)

解説

- RHPT に対する手術以外のインターベンションに関して、エビデンスレベルの高い研究は認められない。しかし、長期の透析患者では、全身状態を考慮して手術以外のインターベンションを選択することも可能である。

文献の要約

RHPT の外科的治療の原則は手術による副甲状腺摘出術 (PTx) である。しかし、全身麻酔による手術への耐術能がないと考えられる場合には、経皮的エタノール注入療法 (PEIT) 等のインターベンションを考慮してもよいと考えられる。

SHPT では、治療後に遺残副甲状腺が存在すると、慢性腎不全の状態が継続した状態におかれているため、将来的に遺残した副甲状腺から過剰な副甲状腺ホルモンが分泌され続けることとなり、治療としては不完全となる可能性が高い(1)。日本透析医学会の「慢性腎不全に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」によると、PEIT の適応の原則は 1 腺腫大のみの場合考慮されるとしている(2,4)。PEIT 等のインターベンションを行う場合に、体表からは反回神経の同定はできないことや、腫大した副甲状腺に反回

神経が癒着していることなどで、反回神経損傷のリスクとなる(5,6)。また、PEIT等のインターベンションで初回治療を行い、再発時に PTx を行う場合に、初回治療による高度な癒着により、反回神経損傷のリスクが高くなることも考慮されるべきである(3)。

しかし、RHPT で PTx を要する患者は、長期の慢性腎不全状態に置かれていることが多く、心機能低下など術前の高度な問題を抱えていることも少なくない。術前検査で全身麻酔による手術への耐術能がない場合は、薬剤治療を第一選択として、それでもコントロール不良な RHPT の場合は、PEIT、局所麻酔下での腫大腺摘出術等のインターベンションを考慮する必要がある。しかし、先述した理由により、限定的な状況で選択されるべき治療法と考えられる。

【文献】

1. Tominaga Y, Katayama A, Sato T, et al.: Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 3: iii65-70, 2003
2. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 17: 247-88, 2013
3. Nakamura M, Marui Y, Ubara Y, Nakanishi S, et al.: Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent surgical parathyroidectomy. *NDT Plus* 1 Suppl 3: iii39-iii41, 2008
4. Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al.: Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 22: 522-8, 2007

5. Kakuta T, Fukagawa M, Kitaoka M, et al.: Percutaneous ethanol injection therapy for advanced renal hyperparathyroidism in Japan: 2004 survey by the Japanese Society for Parathyroid Intervention. NDT Plus 1 Suppl 3: iii21-iii25, 2008
6. Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M, Futamura K, et al.: Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring using endotracheal electromyography during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. J Int Med Res 49: 3000605211000987, 2021

CQ2 RHPT・腎移植後遷延性 HPT (perHPT) に対してどのような術式が推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 有効性
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

推奨

- RHPT・腎移植後 perHPT に対し、副甲状腺全摘術および自家移植術を行うことを提案する。(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 10/13=76.9%)
- RHPT・腎移植後 perHPT に対し、副甲状腺全摘術(自家移植なし)はしないことを提案する。(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 6/13=46.2%)

- RHPT・腎移植後 perHPT に対し副甲状腺亜全摘術はしないことを提案する。(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 5/13=38.4% 投票集計後のディスカッションで推奨文合意成立)
- RHPT・腎移植後 perHPT に対し、腫大腺のみの摘出はしないことを提案する。(エビデンスレベル 低、 推奨レベル一致率 10/13=76.9%)

解説

- RHPT・腎移植後 perHPT に対する副甲状腺全摘術および自家移植術に関して、エビデンスレベルの高い研究は認められない。RHPT に対する副甲状腺全摘術および自家移植術は、透析期間が長期に及ぶことが考えられる本邦では、頸部での再発リスクも低く、術後の低 PTH 血症も回避することが可能であるため提案される術式である。腎移植後 perHPT に対する副甲状腺全摘術および自家移植術は、術後の低 PTH 血症による低 Ca 血症を回避することが可能であり望ましい術式である。
- RHPT・腎移植後 perHPT に対する副甲状腺全摘術（自家移植なし）に関して、エビデンスレベルの高い研究は認められない。多くの文献では、胸腺舌部切除を同時に行っていないこともあり、低 PTH 血症が回避できていると考えられる。しかし、RHPT に対する胸腺舌部切除をとまなう副甲状腺全摘術（自家移植なし）は、術後の低 PTH 血症が免れず、低 PTH 血症の長期的な影響については不明な点が多い

ため現時点では提案されない。胸腺舌部切除をともなわない場合は、頸部における再発リスクは高くなるが症例を選んで行うことは可能である。腎移植後 perHPT に対する副甲状腺全摘術（自家移植なし）に関しては、胸腺舌部切除をともなう副甲状腺全摘術（自家移植なし）は、術後に低 PTH 血症、さらには低 Ca 血症が免れないため提案されない。胸腺舌部切除をともなわない場合は症例を選んで行うことは可能である。

- RHPT・腎移植後 perHPT に対する副甲状腺全摘術に関して、エビデンスレベルの高い研究は認められない。しかし、RHPT に対する副甲状腺全摘術に関して、透析期間が長期に及ぶことが考えられる本邦では、頸部での再発リスクが高く、さらに再手術時の合併症が増えることが懸念されるため提案されない。腎移植後 perHPT に対する副甲状腺全摘術に関して、術後の低 PTH 血症による低 Ca 血症を回避するために症例を限定して行うことは可能である。
- RHPT・腎移植後 perHPT に対する腫大腺のみの摘出に関して、エビデンスレベルの高い研究は認められない。しかし、RHPT に対する腫大腺のみの摘出に関して、頸部での再発リスクが高く、さらに再手術時の合併症が増えることが懸念されるため提案されない。腎移植後 perHPT に対する腫大腺のみの摘出に関して、術後の低 PTH 血症による低 Ca 血症を回避するために症例を限定して行うことは可能である。

る。

文献の要約

RHPT の手術術式は、副甲状腺全摘術および自家移植術が適切と考えられる。手術時に遺残副甲状腺が存在すると、術後も慢性腎不全の状態が継続しうる RHPT の患者では、将来的に遺残した副甲状腺から過剰な副甲状腺ホルモンが分泌され続けることとなり、治療としては不完全となる可能性が高い(1,2)。RHPT の根治を目指す場合は、亜全摘術、腫大腺の摘出術は適切でないと考えられる。亜全摘術、腫大腺の摘出術を行った後に、RHPT が再発し、PTx を行う場合に、初回手術による癒着により反回神経損傷などのリスクが高くなる可能性も考えられる(3)。さらに、亜全摘術の場合は、再発リスクが高くなることから避けることが望ましいと考えられる。PTx 後も長期の透析を受ける可能性が高い本邦では、初回の手術時に高い根治性を求めて、PTx とともに過剰腺や異所性腺が含まれることが多い胸腺舌部も切除することが多い。そのため、PTx 後に自家移植を行わない場合、術後に過度な低 PTH 血症をきたす可能性が高くなる。しかし、長期的に過度な低 PTH 血症が患者に及ぼす悪影響はいまだ透析患者では明らかではないが、将来腎移植を受ける可能性がある場合、移植後に低 PTH 血症による重篤な低 Ca 血症を合併する可能性があるため、そのような症例には現状では PTx 後に自家移植を行うことが提案される。RHPT に対する PTx には様々なバリエーションがあるが、腎

移植術が少ない本邦においては、PTx 後に腎移植術を前提としている海外からの PTx の術式の報告をそのまま実臨床に適用することは望ましくないと考えられる(4)。海外からの RHPT に対する PTx では、亜全摘術を行ったり、副甲状腺全摘術後に自家移植をしないとの報告もある。亜全摘術が選択される理由としては、その後に腎移植が行われ、慢性腎不全状態から解除されるため、遺残した副甲状腺の腫大、それに伴う PTH の過剰産生などを心配する必要がないことなどがあげられている。副甲状腺全摘術後に自家移植が行われない理由としては、胸腺切除を行っておらず、胸腺内に遺残した副甲状腺からの副甲状腺ホルモン産生を期待していることがあげられている(5)。本邦では、現在の医療事情を考慮すると、RHPT に対する PTx では、副甲状腺全摘術とともに胸腺舌部も切除し、自家移植を行うことが提案される。

【文献】

1. Tominaga Y, Katayama A, Sato T, et al.: Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 3: ii65-70, 2003
2. Hiramitsu T, Hasegawa Y, Futamura K, et al.: Intraoperative intact parathyroid hormone monitoring and frozen section diagnosis are essential for successful parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism. *Front Med (Lausanne)* 9: 1007887, 2022
3. Alesina PF, Rolfs T, Hommeltenberg S, et al.: Intraoperative neuromonitoring does not reduce the incidence of recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid reoperations: results of a retrospective comparative analysis. *World J Surg* 36: 1348-53, 2012

4. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K.: Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 13: 952-961, 2018
5. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, et al.: Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. Langenbecks Arch Surg 400: 907-27, 2015
6. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, et al.: Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. Langenbecks Arch Surg 400: 907-27, 2015

CQ3 保存期慢性腎臓病の RHPT に手術は推奨されるか？

考慮したアウトカム

- ✓ 有効性
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

ステートメント

- 保存期慢性腎臓病の RHPT には、手術より内科的治療が優先されうる。

(エビデンスレベル 低)

- ただし、PHPT である可能性があることを考慮する。

(エビデンスレベル 低)

解説

- 保存期慢性腎臓病の RHPT に対する PTx の効果に関するエビデンスは乏しい。

文献の要約

保存期慢性腎臓病の RHPT に対する PTx の効果に関するエビデンスは乏しい。保存期慢性腎臓病では、PTH 管理のためには、血清 Ca、P を、まず適切な値に管理することが優先されるべきである(1)。また、保存期の高 Ca 血症を認めるような症例では、悪性腫瘍、PHPT などを合併していることもあり注意が必要である(1)。PHPT が原因と考えられる場合には、腎機能を考慮して手術を行うことも考慮される。透析導入が近い末期腎臓病患者では透析導入により PTH レベルが是正されることもあり、PTx の適応については個々の症例での検討を要する。また、透析を経ず、腎移植を行う場合に関しては、第 12 章「腎移植前後の副甲状腺機能亢進症の手術適応」を参照されたい。

【文献】

1. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial 17: 247-88, 2013

コラム: SHPT の手術に術中迅速 PTH 測定・迅速病理組織診は必要か？

RHPT に対する PTx では、頸部の副甲状腺を全て初回手術で摘出することが重要である。遺残した副甲状腺が存在した場合は、慢性腎不全下で継続的に刺激を受けた遺残腺が腫大して、過剰な PTH を産生することとなる。さらに、副甲状腺は通常 4 腺存在しているとされているが、実際は 3 腺以下であることや、5 腺以上認められ留場合も有り個人差がある。しかし、これを事前に画像検査により予測することは困難である。そのため、PTx 終了までに、全ての副甲状腺の摘出を確認する手段が必要となる。その手段として、IOPTH 測定・術中迅速病理組織診が有用と考えられる。術中 PTH 測定により、PTx 開始直前に測定した PTH 値と、副甲状腺の全摘出が終了して一定時間が経過した後に測定した PTH 値を比較することで、ある一定の基準を満たすことにより、副甲状腺が全て摘出されているかを確認することが可能である。これにより、3 腺以下しか摘出することができない場合でも、ある一定の基準を満たせば、それ以上の副甲状腺の検索をせず、過度な侵襲を加えることなく PTx を終了することも合理的である。逆に、4 腺以上摘出しても、ある一定の基準を満足さない場合は、遺残腺の可能性が有り、更に副甲状腺の検索が必要となる。これまでに、IOPTH 測定の基準について様々な検討がなされている(1,2)。本邦から報告されている IOPTH 測定の基準では、副甲状腺と胸腺舌部の摘

出を行った 10 分後のインタクト PTH 値が、手術開始前のインタクト PTH 値から 70%以上低下していることを確認することで頸部における遺残腺を減らすことができる」とされている(1)。しかし、これらの診断基準は、高い診断率ではあるが、後向き研究でありエビデンスとしては高いとは言えない(1,2)。

迅速病理組織診については、施設により施行不可能な場合も有り、可能であれば迅速病理組織診を行うことが望まれる。実際に外科医の診断と迅速病理組織診の診断率を比較した前向き研究は存在していないが、後向き研究では、迅速病理組織診が PTx の成功因子としている報告も認められる(3,4)。

【文献】

1. Hiramitsu T, Tominaga Y, Okada M, et al.: A Retrospective Study of the Impact of Intraoperative Intact Parathyroid Hormone Monitoring During Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism: STARD Study. *Medicine (Baltimore)* 94: e1213, 2015
2. Zhang L, Xing C, Shen C, et al.: Diagnostic Accuracy Study of Intraoperative and Perioperative Serum Intact PTH Level for Successful Parathyroidectomy in 501 Secondary Hyperparathyroidism Patients. *Sci Rep* 6: 26841, 2016
3. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R.: Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol* 22: 538-44, 1998
4. Hiramitsu T, Hasegawa Y, Futamura K, et al.: Intraoperative intact parathyroid hormone monitoring and frozen section diagnosis are essential for successful parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism. *Front Med (Lausanne)* 9: 1007887, 2022

第 12 章 腎移植前後の副甲状腺機能亢進症の手術適応

慢性腎慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) の中で重要な腎性副甲状腺機能亢進症 (RHPT) について、腎移植を受けた後、腎機能の回復に伴う病態の変化と治療について概説する。

① 腎移植後における副甲状腺機能亢進症

● 腎移植後の副甲状腺機能亢進症の特殊性

腎移植後 CKD-MBD の病態全体を考えるとときに重要な要素には、1) 腎移植前 CKD-MBD のキャリーオーバー、2) 低移植腎機能・移植腎機能低下に伴う CKD-MBD、3) ステロイドおよび免疫抑制剤による新たな CKD-MBD の3つがある。そして腎移植後の MBD には「改善する異常」、「改善しない (悪化する) 異常」、「新たな異常」が存在する(1)。腎原性に発症する RHPT の病態は腎機能が回復することで変化するが、上記の3要素が複雑に絡み合っ腎移植後は特殊な病態を示す。腎移植後にも副甲状腺機能亢進症が遷延する病態を腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症 (腎移植後 perHPT: persistent HPT) と呼ぶ。

● 腎移植後に改善する副甲状腺機能亢進症

腎移植後は、腎での調節機能が回復するため、様々な CKD-MBD 関連の異常が改善・

正常化する。RHPT の発症には、リン (P) 利尿に働く線維芽細胞増殖因子 Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) の影響が判明している。FGF23 は腎移植後の P の尿中排泄とともに急激に低下するが、しばらくは正常値よりも高値を示し、有意に P 利尿、低 P 血症に相関し、約 1 年が経過するとほぼ基準値に回復すると報告されている (2)。

FGF23 により阻害されていた酵素活性の回復によりビタミン D の活性化が起こる。さらに腎移植後の P 利尿により副甲状腺ホルモン (PTH) 産生に対しては負のフィードバックが働くようになり、一般に PTH は移植直後よりすみやかに低下傾向を示す(3)。

副甲状腺機能亢進症のため腎移植後に副甲状腺摘出術 (PTx) を施行し、摘出した副甲状腺を組織学的に研究した結果、polyclonal でびまん性過形成の段階であれば、アポトーシスをおこし易く縮小傾向を示すことが報告されている(4)。

- 腎移植後 perHPT の病態

腎移植後の腎機能改善とともに RHPT は軽快する場合があるが、1 年以上経過しても 17~50% で遷延することが報告されている(5)。海外の比較対象研究では腎移植後 perHPT (インタクト PTH 値が正常上限の 2.5 倍以上あるいは PTx 施行) の危険因子として、移植時の血清 PTH、血清 Ca、P 高値および長期透析があげられている(5)。また Yamamoto らは、単施設の臨床研究ではあるが同様のリスク因子の解析とともに、術前における副甲状腺エコーによるサイズ評価が関連していると報告している

(6)。欧米に比べ移植待機年数の長い本邦では、特に献腎移植症例において、移植時に RHPT を合併していることが多い。

移植時に中等度から高度に進展し RHPT は腎移植後も遷延し、高 Ca 血症性の腎移植後 perHPT の状態となる。前述のようにびまん性過形成が主体の病変においては移植後にアポトーシスが生じ腫大腺の縮小を認めるが、結節性過形成にまで進展している副甲状腺細胞ではアポトーシスが少なく(4)、移植後も高 PTH 血症が遷延し、高 Ca 血症や低 P 血症という臨床所見を呈する。それには、発現密度の低下した副甲状腺細胞の各種レセプターが関与していると考えられ、アポトーシスの頻度や副甲状腺細胞の寿命に関連している(4)。移植後に副甲状腺サイズが縮小しても、副甲状腺内に結節性過形成に進展した部分が残存し、副甲状腺機能亢進症を遷延させる可能性が考えられる

(7)。尿毒症による骨の PTH 抵抗性が腎移植後は消失するため骨代謝は高回転となり、移植後の 1 年間で骨塩量が大幅に減少することには注意が必要である。

② 腎移植後 perHPT の影響 ～なぜ放置してはいけないのか？～

腎移植後の PTH 値は最初の 3 ヶ月で有意に低下するが、その後も正常よりは高い値を示したまま経過する。患者背景や移植腎機能にも影響をうけるが、移植後 1 年以上経過後も高 PTH 血症が遷延する場合も少なくない(8,9)。この腎移植後 perHPT の状態が持続すると、移植腎予後や心血管病発症の頻度、それに伴う患者の生命予後の悪化に関

連があることが数多く報告されている(10,11,12,13)。腎移植後1年以内にPTH値が正常化した患者群に比較して、2年後までに改善した群やその後も遷延している患者群では、移植腎予後が有意に不良であったという報告もある(12)。また、腎移植後の骨折も患者予後を考える上で重要な因子だが、5年間の後ろ向き研究であるが、i インタクトPTH値が3カ月の時点で130pg/mLを越えていると、骨折発症率が高いとの報告もある(14)。

③ 腎移植後 perHPT の治療法

● 内科的治療

腎移植後 perHPT によって悪化する移植後の骨塩量減少に対しては、活性型ビタミンD製剤やビスフォスホネート製剤があるが、移植腎機能および、骨折や死亡に関する有効性を示す報告はない。活性型ビタミン製剤は副甲状腺に働きPTHの産生を抑制する効果があるが、高Ca血症を合併している腎移植後 perHPT の症例に投与することは難しい。また、過剰投与では尿中Ca排泄の増加を介して急性腎障害の原因ともなり得る。副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療の中心となっているカルシミメティクスに関しては、本邦では移植患者への使用は保険上認められていないが、海外からは前向き研究にて、高Ca血症を伴った腎移植後 perHPT に有効性が報告されている(15)。本邦からの腎移植患者への投与の報告はいずれも少数例であり、長期的な結果は示されて

いない。

- 外科的治療

腎移植後 perHPT に対して有効な内科的治療がない場合手術が行われるが、その術式としては、腫大腺のみを摘出する術式、亜全摘術、全摘+自家移植術、全摘術のみの4種類が考えられる。

腎移植患者は、正常腎機能を獲得することは珍しく、CKD stageG3 or G4 と同程度の腎機能で経過することが多い。したがって腎移植後 perHPT の病態を考えた場合、腫大腺のみの摘出では残存腺に過形成があるため改善は難しい。また自家移植をしない全摘術のみの術式は、重篤な副甲状腺機能低下症が予想され推奨されない。欧米では亜全摘術が広く採用されているが、本邦では、移植腎機能低下と将来の透析再導入まで含めて再発の少ない全摘+自家移植術が主流となっている。

- 内科的治療 VS 外科的治療

我が国では、腎移植後 perHPT の内科的治療として最も効果的なカルシミメティクスの使用が保険適応外であることもあり、カルシミメティクスの内科的治療と外科治療の比較検討した報告はない。海外からの報告も極めて少ないが、Yang RL らは、後ろ向きコホート研究にて PTx の有効性を報告している(16)。また腎移植後 perHPT 患者 30 例

に対して、シナカルセット 15 名、手術（副甲状腺亜全摘術）15 名を比較した前向き研究においては、12 か月の時点で正 Ca 血症となったのは、シナカルセット群が 67%、PTx 群は 100%であった。血管石灰化や術後の腎機能には有意差がないが、PTx 群で PTH 低下率が大きく、大腿骨頸部の骨密度上昇も認めた。また費用対効果についても解析され、14 か月を超えた時点で PTx 群が良好となると報告されている(17)。少人数で短い観察期間などの様々な limitation は指摘されている。

腎移植後 perHPT の治療法に関しては、エビデンスレベルの高い報告はないが、保険適応の面も含めて内科的治療に限界があり、改善しない、もしくは改善が見込まれない場合には適当な時期に手術を行うことが良いと思われる。手術のタイミングに関しては CQ2 の解説にて述べる。

【文献】

1. Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, et al.: Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: reversible, irreversible, and de novo abnormalities. Clin Exp Nephrol 19: 543-55, 2015
2. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al.: Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1829-36, 2008
3. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al.: Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. Ther Apher Dial 15: 481-7, 2011

4. Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al.: Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int* 70: 363-70, 2006
5. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al.: Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1281-7, 2004
6. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, et al.: Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *World J Surg* 40: 600-6, 2016
7. Nakamura M, Tanaka K, Marui Y, et al.: Clinicopathological analysis of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism after kidney transplantation in long-term dialysis patients. *Ther Apher Dial* 17: 551-6, 2013
8. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al.: Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1829-36, 2008
9. Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, et al.: Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 323-31, 2012
10. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al.: Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 99: 351-9, 2015
11. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, et al.: Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant* 28: 479-86, 2014
12. Lou I, Foley D, Odorico SK, Levenson G, et al.: How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Ann Surg* 262: 653-9, 2015
13. Araujo MJCLN, Ramalho JAM, Elias RM, et al.: Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery* 163: 1144-1150, 2018
14. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al.: Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 13: 2653-63, 2013
15. Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, et al.: The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 91: 560-5, 2011
16. Yang RL, Freeman K, Reinke CE, et al.: Tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation* 94: 70-6, 2012

17. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al.: A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol 27: 2487-94, 2016

CQ1 RHPT を合併した腎移植予定患者に PTx を考慮する血液データ、臨床所見、タイミングは？

考慮したアウトカム

- ✓ 移植腎機能
- ✓ 生命予後
- ✓ 心血管イベント

ステートメント

- 内科的治療抵抗性の RHPT を合併した腎移植予定患者には、PTx を考慮する。

(エビデンスレベル 低)

- 内科的治療中でも画像診断にて重症 RHPT を合併していると判断できる患者は腎移植前に PTx を行うことを積極的に考慮する。

(エビデンスレベル 低)

解説

- 血液検査データにおける明確なカットオフ値についてはエビデンスがないが、腎移

植を予定している場合、画像診断で重症 RHPT と判断できる症例は PTx 等インターベンションを行なって管理した後に腎移植を行うことが望ましい。

- 腎移植前の PTx など外科的インターベンションについては、日本透析医学会から提示されている「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」の中においてもステートメントで述べられている。

文献の要約

腎移植前の RHPT 管理が腎移植後の成績に影響を与えるという報告が散見する。Pihlstrom ら(1)は、腎機能の安定した 1840 名の腎移植患者の移植時の PTH 値で五分位にグループ分けをし、移植腎予後、生命予後を解析した。ともに高 PTH 群は、PTH 値が基準内の群と比較して予後が不良であったと報告している。また、さまざまな症例報告等で、重度の SHPT の状態で腎移植が行われ腎機能が回復すると、PTH の骨への抵抗性が低くなるため、急激な高度高 Ca 血症を招くことが判明しており、これは移植腎機能に悪影響を及ぼすことになる。以上は腎移植時に SHPT がコントロールされていることの重要性を示しており、腎移植前に PTx をすべきかを検討する必要性を物語っている(2)。CQ の解答で内科的治療に抵抗性を示す症例では腎移植前の PTx を推奨としたが、これは日本透析医学会から提案されている「CKD-MBD ガイドライン」に準じている(2)。画像診断で重症 RHPT を疑われる症例については、腎移植前に PTx を

行うことが推奨される。

術後に PTx を必要とする症例を術前に予見できれば術前から対処できるが、SHPT 合併症例の中で、腎移植後に PTx の適応となる症例を予見できるかということに関しての報告が散見される。欧米の比較対照研究により移植前 PTH 高値、Ca 高値が有意なリスクとして報告された(3)。本邦からも長期透析歴、Ca・P 積、シナカルセト使用歴などを挙げている報告もあるが(4)、標準的で明確なカットオフ値が示されているわけではない。また、副甲状腺の画像検査の重要性を指摘している報告もあり(5)、重症 RHPT 症例を除き、腎移植後の PTx 適応を正確に予見することは困難と思われる。総合的に考えて、長期透析歴、カルシミメティクス治療歴、腫大副甲状腺は重要なリスク因子の可能性が高いと判断できる。

【文献】

1. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al.: Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 99: 351-9, 2015
2. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al.: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 17: 247-88, 2013
3. Dewberry LC, Tata S, Graves S, et al.: Predictors of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? *Surgery* 156: 1631-7, 2014
4. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, et al.: Incidence and Risk Factors of Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 49: 53-56, 2017

5. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, et al.: Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. World J Surg 40: 600-6, 2016

CQ2 腎移植後 perHPT 患者に PTx を考慮する血液データ、臨床所見、タイミングは？

考慮したアウトカム

- ✓ 移植腎機能
- ✓ 生命予後
- ✓ 心血管イベント
- ✓ 正 Ca 血症

ステートメント

- 腎移植患者において、持続的に高 Ca 血症を伴う高 PTH 血症があり、画像診断にて腫大副甲状腺を確認した場合、PTx を考慮する。（エビデンスレベル 高）
- 副甲状腺機能亢進症に関連すると思われる臨床所見が認められる場合 PTx を考慮する。（エビデンスレベル 低）
- 腎移植後 perHPT の中で、急性の重症高 Ca 血症症例は移植後早期に、持続的な遷延する高 Ca 血症は 1 年を経過したのち待機的に手術する。（エビデンスレベル 低）

解説

- 腎移植患者について PTx 適応基準となるような明確な Ca 値、PTH 値を提示できる報告はない。ここで本ガイドラインの「PHPT の PTx 適応基準」は参考となる。
- 腎移植後に合併する急性の高度高 PTH 血症を伴う重症高 Ca 血症に対して、原因となる副甲状腺腫大が認められた場合は早急に PTx を行う。
- 副甲状腺機能亢進症に関連する臨床所見とは、尿路結石、移植腎内石灰沈着、異所性石灰化、骨密度低下、移植腎機能低下などがあるが、これらに対する PTx の効果は不明である。
- 腎移植後 perHPT に対しては、内科的治療は限定的である。すなわち、活性型ビタミン製剤は高 Ca 血症のため投与しにくく、カルシミメティクスに関しては効果的との報告もあるが本邦では保険収載されていない治療法である。
- PTx は、正 Ca 血症をアウトカムとした場合、内科的治療と比較して有効である。
- 腎移植後 1 年後の補正 Ca 値が 10.5mg/dL 以上の症例では、移植腎喪失のリスクが有意に高かったという報告がある。

文献の要約

性副甲状腺機能亢進症 (RHPT) は CKD-MBD の重要な病態のひとつであり、慢性腎不全によって進行するが、腎移植で腎機能が回復した後にも必ずしも完全に改善するわ

けではない(1)。腎移植後 perHPT に対する適切な治療と時期については、エビデンスレベルの高い報告はない。外科的治療についても、その適応となる検査所見、臨床所見についてのエビデンスとなる文献も欠如している。また手術のタイミングについての報告はあるが(2)、研究デザインや症例数においてエビデンスレベルの高いものではない。

腎移植後 1 年以内の高 Ca 血症の頻度は、背景因子によって様々である。腎移植後早期 1-2 カ月をピークにその後低下するが、1 年を超えて高 Ca 血症が遷延することは決して珍しくない(3)。RHPT の治療歴のない 303 例の腎移植患者の 11-25%に Ca 値や Ca・P 積の異常が認められ、さらに腎移植後 1 年の時点で、24%の症例がインタクト PTH>130pg/ml 以上の値を示したと報告されている(4)。そして移植後 6 カ月の Ca・P 積が 35 以上、1 年後の補正 Ca 値が 10.5mg/dl 以上の症例で有意に移植腎喪失のリスクが高いと報告されている(4)。

また、PTx を受けることなく腎移植後に長期に遷延する 腎移植後 perHPT 症例について、移植腎予後及び生命予後に悪影響を及ぼすことも報告されている(5,6)。1 年以内に副甲状腺機能亢進症が改善した症例は、1 年以上遷延している症例に比較して移植腎予後が良いことが報告されている(7)。

これらのことは、漫然と高 Ca 血症を放置しておくことは悪影響を及ぼすことを示唆し、明確なカットオフ値は明示することは困難だが、PHPT の手術適応を考慮すると補正

Ca 値 11.0mg/dl が一つの目安となる値だと考えられる。

急性で高度の高 Ca 血症症例を除き、いつのタイミングで手術を検討するかについての直接回答となる報告はないが、腎移植後 1 年以上経過した症例では PTx 後の移植腎機能に影響を与えにくいという報告が散見される(2,8)。

腎移植後は腎機能への影響を最大限に配慮する必要があり、急性腎障害のリスクとなる急性の高度高 Ca 血症でなければ、移植後 1 年以降に手術を行うことが推奨される。

一方、PTx の有効性については比較的多くの報告があり、カルシメテックスを中心とした内科的治療より効果的であるという報告が多い(9)。但し、有効性の基準は様々で正 Ca 血症の達成率は高いが、ほとんどの症例で高 PTH 血症は継続する。

治療の必要性を示唆する報告が多い中、PT x をすることで予後が改善するかの正確な検証をした報告はない。Sweden の Renal Registry から、423 名の透析患者と 156 名の腎移植患者における PTx の生命予後への影響を解析した報告があるが、透析患者では改善効果が認められた反面、腎移植後 perHPT 患者では有意差がなかった(10)。一般的に腎移植後 perHPT に対して治療の重要性は示されているが、PTx 後に長期的な予後改善効果が認められるかどうか、エビデンスレベルの高い報告はないのが現状である。

【文献】

1. Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, et al.: Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: reversible, irreversible, and de novo abnormalities. *Clin Exp Nephrol* 19: 543-55, 2015
2. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, et al.: Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int* 25: 1248-56, 2012
3. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, et al.: A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation* 100: 184-93, 2016
4. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, et al.: Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 21: 558-66, 2007
5. Araujo MJCLN, Ramalho JAM, Elias RM, et al.: Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery* 163: 1144-1150, 2018
6. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, et al.: Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant* 28: 479-86, 2014
7. Lou I, Foley D, Odorico SK, et al.: How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Ann Surg* 262: 653-9, 2015
8. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, et al.: Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery* 163: 373-380, 2018
9. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, et al.: Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 38: 630-635, 2017
10. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al.: The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 30: 2027-33, 2015

Futured Research Questions

原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）では、Ca 摂取やビタミンD充足の状態などの生活環境の違いから、発症頻度、骨病変、尿路結石の合併率、生命予後、多腺性を示す割合等は、世界的に地域性があると考えられる。また腎性副甲状腺機能亢進症（RHPT）や腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症（腎移植後 perHPT）でも、透析医療への導入率や慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常への対応、腎移植医療の普及の違いなどは国により違いがあることは否めない。今回そういった状況を鑑み、我が国独自のガイドラインを作成した。我が国における副甲状腺機能亢進症診療のさらなる発展のために、質の高い臨床研究により将来的に解決を期待する主な課題を Futured Research Questions として以下に提案する。

○ PHPT

- 我が国における非手術症例の心血管病変、骨折、死亡リスクへの関与
- 我が国の患者で PTx 後の骨折リスクや生命予後の改善の有無
- 術前天然型ビタミン D、骨修飾薬、Ca 感知受容体作動薬投与の功罪
- 軽度 HcPHPT での尿路結石の発症頻度、腎機能低下率の調査
- 我が国における NcPHPT 患者の HcPHPT への移行率の調査
- PTx 後に持続する骨密度低下症例への適切な治療方針

- 切除不能な副甲状腺癌再発症例に有効な化学療法、分子標的薬あるいは免疫チェックポイント阻害薬の発見
- RHPT・腎移植後 perHPT
 - 持続性・再発性 RHPT における手術と Ca 感知受容体作動薬投与の治療成績の比較
 - RHPT における術後 Ca 感知受容体作動薬投与継続が前提での選択的腫大腺摘出術の是非
 - 腎移植後 perHPT 患者での PTx による生命予後改善の有無