

とんでも面白い副甲状腺のお話

名古屋第二日本赤十字病院 移植内分泌外科内分分泌部長 富永芳博先生

はじめに

皆様には副甲状腺、あるいは副甲状腺から分泌される副甲状腺ホルモン (Parathyroidhormone: PTH) はなじみの深い言葉だと思えます。今回、このような文章を書く機会をいただいたので、副甲状腺発見の歴史、PTHの作用、腎不全に合併する副甲状腺機能亢進症 (Hyperparathyroidism: HPT) の発症機序、臨床症状、そして治療について概説したいと思えます。

副甲状腺 (上皮小体) の解剖と歴史

副甲状腺は甲状腺 (副甲状腺と甲状腺をこっちゃんにしていらっしゃる方がみえますが、全く異なった臓器で、働きも全く異なります。) の側後面に付着する様に存在する、正常では米粒大 (重量40mg) の大きさで、ヒトの体で最も小さな臓器です。通常左右上下4個存在しますが、20%程度の方では5個以上存在します。

私は副甲状腺機能亢進症の外科治療をライフワークとしており、毎日の様に副甲状腺の手術を施行しています。毎日の様に小さな魅

惑的な臓器、副甲状腺に接していますと、この臓器の生い立ちを知りたくなるのも自然な成り行きです。

その歴史は一八五〇年ロンドン動物園でインドサイが死亡し、解剖された際、Richard Owenという方が頸部に豆粒大の臓器を発見し、Owen's glandと名づけた事に始まります。インドサイは絶滅に瀕した動物で、現在、東山動物園で飼育されていますから是非ご覧ください。さて、人での副甲状腺の発見に關しましては興味深い物語があります。一八八七年、当時スウェーデン、ウプサラ大学の学生であった、Ivar Sandstrom は貧乏で、同大学の解剖学教室で助手として働いていました。たまたま犬の解剖時に頸部の甲状腺側後面に存在する小さな臓器を発見しました。彼はその後、兎、猫、馬でも同様な臓器を確認し、次に人でも確認し、glandulae parathyroidae (副甲状腺) と命名しました。彼はその臓器の肉眼的、病理組織学的観察を論文にしてドイツの有名な論文に投稿しましたが、掲載を認められませんでした。彼の業績は当時の人々には高く評価されず、失意の下に、

彼は37年の人生を自らの手で終焉させてしまいました。私は一九八九年ウプサラ大学に留学しましたがその当時はこのような秘話を知りませんが、それはドイツ語の Epithelkoperchen を日本語に訳したのですが、現在では使われなくなってきました。

その後の副甲状腺の外科の進歩は目覚しく、一九二五年ウィーンの外科医Felix Mandlが世界で始めて原発性副甲状腺機能亢進症 (腎臓が悪くなくて起こってくる病気です。) に罹ったウィーンの市電の車掌であったAlbert Jahnkeという患者さんの手術に成功しました。わが国では一九三七年に長崎大学の中谷先生が最初の手術例を報告しています。腎不全に合併する腎性HPTに対する手術は一九六〇年にNicolsonらによって最初に行われています。その後、原発性、腎性副甲状腺機能亢進症に対する手術症例は飛躍的に増加し、科学的な研究もなされてきました。

一九七三年六月高木 弘前教授が、腎移植一例目の患者さんの術後に副甲状腺摘出術を施行したことからわれわれの、副甲状腺の外科の歴史は始まります。われわれは現在までに約二六六三例の患者さんに腎性副甲状腺機能亢進症に対する手術、約一五〇例の原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術を施行経験しております。この腎性副甲状腺機能亢進症

の手術症例数は単独施設としては世界で最も多い数です。

副甲状腺の働き

インドサイで初めて副甲状腺を発見したOwenも、ヒトで最初に発見したSandstromもこの小さな臓器の働きまで解明することは出来ませんでした。甲状腺の手術の後にタタニーが合併することから副甲状腺の存在と機能に気づくことになりました。副甲状腺を取ってしまうと低カルシウム血症となりテタニーが起こるのです。つまり副甲状腺はカルシウムを調節する(正常に維持する)働きがあることが判明したのです。

その後の科学の進歩には目を見張るものがあります。副甲状腺からは84個のアミノ酸からできたPTHが分泌されることが発見されました。PTHは主に腎臓と骨に働きます。腎臓は御存知の様に水分や、電解質の出し入れを調節する臓器であり、骨はカルシウム、リンを貯蔵する臓器です。PTHは腎臓の尿管というところに働きます。そこで尿に出て行くカルシウムの量を少なくすることで血液の中のカルシウムを上げます。またビタミンDは腎臓でよく働く形の(活性型)ビタミンDに変わりますが、これを促進し、活性型ビタミンDの血液の濃度を上げます。活性型ビタミンDは小腸に働き、食事で食べたカ

ルシウムの吸収を促進し血液のカルシウムの濃度を上げるのです。また、骨に働き、骨を溶かして骨に蓄積されてカルシウムを放出し、血液のカルシウムの濃度を上げるのです。人間の体は良くできています。このままだと血液のカルシウム濃度は上がったままなのですが、副甲状腺細胞には血液のカルシウムの濃度を知る機構(カルシウム感受容体)があって、血液のカルシウム濃度が上がるとPTHの分泌を少なくして血液のカルシウムの濃度を下げます。下がりますと今度はPTHが沢山分泌されて、血液のカルシウム濃度を上げるのです。このようにして腎臓の働きの良い方では血液の中のカルシウムの濃度を正常に維持することが出来るのです。

リンはどうかと言うと、PTHは腎臓でリンを沢山排泄させるように働きます。また最近わかってことですが、骨の細胞からFGF23と言うホルモンが分泌されこれもリンを尿中に沢山排泄させリンを低下させます。

腎機能障害でPTHが上昇する機序

右でお話したことからPTHの働きはわかっていただけだと思います。それでは腎臓が悪くなるとなぜ血液のなかのPTHが上がるのでしょうか？

三つの原因が考えられています。まず第一に尿にリンが排泄されずに体に貯まってくる

ことです。リンが貯まると血液のカルシウムの値が低下するのです。それでPTHを沢山分泌させカルシウムを上昇させようとしています。リンが貯まったことが直接副甲状腺細胞に作用しPTHを上昇させることもわかってきました。次に腎臓が悪いとビタミンDを活性化させることが出来ない為、血液の中の活性型ビタミンDが足りなくなります。その為、充分子小腸からカルシウムが吸収されずに、血液のカルシウムが低下してしまいます。リンが貯まってきましたと先ほど述べましたFGF23の濃度が上昇し、これがビタミンDを活性化することを阻害する事もわかってきました。また、副甲状腺細胞にはビタミンDが働く場所(ビタミンD受容体)があるのでそこにビタミンDが働かない為PTHが沢山出てきてしまう機序もわかってきました。つまり、血液のカルシウム濃度が低い、リンが体に貯まってくる、活性型ビタミンDが不足するこの三つが副甲状腺を刺激する主たる原因なのです。たとえば、血液のカルシウムの濃度が低下しますと、まずはじめに副甲状腺細胞に貯蓄しておいたPTHが動員されますが、次には沢山PTHが生産され、それでも足りないときにはPTHを産生する工場を増やす、つまり副甲状腺細胞の数が増え、副甲状腺が大きくなってくるのです。更にこのような刺激が続くと副甲状腺は腫瘍化し、PTHの調

表1 二次性副甲状腺機能症の治療手段

1, リン吸着剤 水酸化アルミニウム (禁忌) 炭酸カルシウム, 酢酸カルシウム 塩酸セベラマー (レナジェル, フォスブロック) 炭酸ランタン (ホスレノール)
2, 活性型ビタミンD製剤 1 α OHD ₃ (アルファロールなど) 1,25(OH) ₂ D ₃ (ロカルトロール) Falecailitriol (ホーネル, フルスタン) 22-oxacalcitriol (Maxacalcitol, オキサロール) 19nor-1,25(OH) ₂ D ₂ (Paricaicitol, ゼンブラ) 1 α OHD ₂ (Doxercalciferol)
3, Calcimimetics Cinacalcet HCl (レグパラ)

節機構にも障害がおき、お薬には反応せず、手術が必要となるのです。

腎性副甲状腺機能亢進症の治療

腎臓が悪くなってPTHが上昇してくる原因は、(1)リンが貯まってくる。(2)血液中のカルシウムが低下する。(3)活性型ビタミンDが欠乏することにあります。であるならこの三つを是正すればPTHの進行を防ぐことができる訳です。現在わが国で使用可能な腎性HPTに関するお薬を表1に記載しました。

(1) リンの調節

まず、リンの調節からお話しします。日本透析医学会(JSDT)の透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療ガイドラインで推奨しています透析前の目標値は3.5〜6.0 mg/dLです。

まず食べ物中のリンの制限が必要です。一日700 mg/日以下が目標です。小骨の魚、乳製品、練り製品、インスタント食品にはリンが沢山含まれていますから偏った食事は避ける必要があります。たんぱく質が多い食事はリンが多いので栄養士の方に相談してみてください。

効率の良い透析、CAPDは必須です。透析でリンは除去されます。まずは十分な透析をすることが重要です。長時間透析の方は明らかにリンの値が低いと報告されています。

通常な透析ではリンの排泄は不十分なので、食べ物の中のリンをくっ付けて、腸で吸収できなくする薬(リン吸着剤)を内服するのが普通です。リン吸着剤には表1に示したものがありません。

アルミゲルは有害なアルミニウムが体の中に貯まる恐れがあるため使用できません。

現在最も汎用されているのは炭酸カルシウム(カルタン、タンカル)です。炭酸カルシウムは血液の中のカルシウムが上昇する、体内にカルシウムが蓄積することからJSDT

のガイドラインでは一日量を3g以下(カルタン、タンカルは一錠0.5gの炭酸カルシウムが入っているので一日6錠まで)にするよう推奨しています。酢酸カルシウムという炭酸カルシウムに似たお薬があります。酢酸カルシウムは胃の内の酸性度に関わらず効くので、欧米では良く使われています。日本では薬価収載されておりません。Phosex(りんご酢酸カルシウム)と言う名前で健康食品として販売されていますので、御自分で購入する必要があります。炭酸カルシウム、酢酸カルシウムは胃のなかに食べ物が存在する食後直ぐに内服する必要があります。また3食で、摂取量が異なる場合には、投与量を変化させるのもよい方法と考えます。

次に登場するのが塩酸セベラマー(レナジェル、フォスブロック)です。このお薬も消化管の中で食物中のリンを吸着させる作用があります。カルシウムもアルミニウムも含まず、血液のカルシウム濃度を上げないのが利点です。一錠250 mgで最高36錠まで内服可能です。

しかしながら60%程度の方で、便秘、吐き気、腹部膨満などの消化器症状があります。お腹の手術、CAPDの経験がある方、高齢で便秘の強い方では、腸に穴があいたり、腸閉塞の危険があるため内服しない方が良くもしれません。

近い将来使用が可能となるのは炭酸ランタ

ン(ホスレノール)と言うお薬です。これも消化管でリンを吸着する作用があります。切れ味は良いのですが金属の一種であるランタンが体内に蓄積することを懸念する声もあります。このお薬も吐き気などの副作用があります。

更に現在開発されているのは鉄を含むお薬や、小腸でのリンの吸着を抑制するお薬(ペリシツドというコレステロールを下げる薬もこの一種です)などが開発されています。多くの種類のお薬が出てきましたがどの薬をどの順番で使うかはこれから議論されていくでしょう。どんな良い薬が出てきても高リン血症を防ぐ最も重要なのはリン摂取の制限です。

(2) 低カルシウムの補正

JSDTガイドラインでの血液中のカルシウムの目標値は 8.4 mg/dL から 10.0 mg/dL までです。血液の中のアルブミン値が低い方は見かけ上カルシウムが低くであることがありますので補正が必要となります。血清カルシウム値は治療の内容で大きく変わります。特に高カルシウム血症には気を付ける必要があります。低カルシウム血症の補正はまずはリンのところで述べた、リン吸着剤である、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、乳酸カルシウムなどのカルシウム製剤が上げられます。過剰な

投与は高カルシウム血症の原因となる為、通常炭酸カルシウム 3 g/day が限度です。

後述いたしますビタミンD製剤は小腸でのカルシウムの吸収を促しますので、血液の中のカルシウム濃度が上がります。高カルシウム血症は、血管、心臓の弁などの石灰化を引き起こしますので、ビタミンD製剤の調節が重要となります。

透析液にはカルシウムが入っています。透析液はカルシウム濃度によって大きく、 2.5 mEq/L と 3.0 mEq/L の二種類があります。前者の透析液を用いた場合、通常透析後に血液のカルシウム濃度は低下します。その反対に後者では上昇します。どちらを使うかは、他のリン吸着薬、ビタミンDの選択により議論のあるところで。

(3) ビタミンD製剤

ビタミンD製剤は腎性HPTの治療には欠かすことが出来ません。ビタミンDは血液のカルシウム濃度を上昇させること、また直接副甲状腺細胞に作用することでPTHを低下させます。またビタミンDはカルシウム上昇作用以外に、免疫、抗腫瘍作用、抗高血圧作用などがあり、ビタミンDを補充した患者さんで長生きしたとの報告が幾つか発表されています。むしろPTHが低い患者さんでビタミンDを使用すべきか否かについて議論され

ています。注意すべきことはビタミンD製剤の内服で血液中のカルシウム、リン値が共に上昇することです。

少し難しいのですが、ビタミンDの代謝についてお話しします。食べ物から入ったビタミンD、紫外線で産生されたビタミンDはまず肝臓で水酸化され、さらに腎臓で水酸化され、もっとも働きの強い(活性型) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が産生されます。したがって腎臓が悪い方は、腎臓でビタミンDがよく働く形にならない為ビタミンD不足になります。このことが腎性HPTを引き起こす大きな原因なのです。そこで活性型ビタミンDの補給が必要になります。表1に代表的なビタミンD製剤を表します。もっとも強力なのは $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、日本ではロカルトロールと言う名前が発売され、内服、静注療法の製剤があります。腎臓の水酸化がすでに済んでいるお薬を $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (アルファロールなど)と言います。このお薬がわが国では最もポピュラーで、PTH値が低い段階よりも使用されます。

前に述べました様にビタミンDは血液中のカルシウム、リン値を上昇させます。これらを上昇させずに直接副甲状腺に作用しPTHの値を下げるお薬(ビタミンD誘導体)が開発されてきました。表1に示した様にMaxacalcitol(オキサロール、静注)、Falecalcitol(ホーネル、フルスタン、内服)が現在

日本で使用可能です。アメリカでは承認され使用可能な Paricalcitol (ゼンプラ、静注) は現在わが国で治験中です。いずれのお薬も中等度から高度な 2HPT を対象としますが、少なからず血液のカルシウム、リン値が上昇してしまいます。PTH 値を下げるにも限界がありますので、その場合には次の治療が必要となります。超音波検査で副甲状腺の大きさを測定し、推定体積 300mm³ 以上、長径が 1cm 以上の大きな腺が存在する場合には、それらのお薬でも 2HPT を改善させるのが困難と報告されています。比較的早期 (PTH 200-300 pg/mL) より開始し、高カルシウム、高リン血症に注意しながら使用することが推奨されています。

(4) カルシウム擬似薬 シナカルセト塩酸塩 (レグパラ)

このお薬は二〇〇八年一月よりわが国でも使用可能となりました。副甲状腺に存在するカルシウム感受容体に作用し、血液の中のカルシウム値が低くても、高いように見せかけることにより副甲状腺からの PTH の分泌を減少させ、血液中の PTH 濃度を下げお薬です。

今までのお薬よりシャープに PTH 値を低下させます。内服後 2-4 時間で PTH 値は最も低下しその後上昇しますので、内服後 2

〜4 時間目に PTH 値を測定しますと過剰に反応していると間違えますので、内服後 24 時間後に PTH 値を測定することが原則です。30% 程度の方で副作用として吐き気、嘔吐、腹部膨満、食欲不振などの消化器症状が出現します。また、血液のカルシウム濃度が低下しますので注意が必要です。併用するお薬の種類によってはお薬の濃度が変わってしまい副作用が強くなることがあるので飲み合わせには注意が必要です。このお薬は PTH 値を劇的に低下させますが、中止すると再び上昇します。高価な薬でもあるので、医師の指示に従い規則正しく内服することが大切です。

(5) 副甲状腺摘出術

内科的治療に抵抗する高度な 2HPT を合併する方には手術 (副甲状腺摘出術、PTX) が必要になります。どの様な方に手術をすることがどうかは議論があるところです。レグパラが出現してからは、少し変化があります。表 2 に今われわれが推奨している手術の適応を述べます。超音波検査で上述したような大きな副甲状腺が確認できるのも手術を決定する大きな要因になります。副甲状腺摘出術の効果はてきめんです。手術後 PTH 値は劇的に低下します。自覚症状も改善しますし、生命予後も良くなります。しかし、手術は全身麻酔下に行う為、心臓の悪い方、脳梗塞などの

病気がある方などは、手術前の検査が必要で、専門医に診察してもらい、全身麻酔の危険性の高い方ではまずレグパラを内服し、充分 PTH 値が低下しない、副作用で内服継続困難な場合には再度手術を検討するのが良いでしょう。

手術は全身麻酔下に行います。頸部を横に 7cm 程度切開し、甲状腺の側後面に至ります。副甲状腺は通常左右上下の 4 腺存在します。それを全部摘出し、その内の最も小さな腺より 1×1×3mm の小さな切片を作り、シャントのない方の前腕の筋肉内に 30 個移植します。透析の患者さんは手術後も副甲状腺に対する刺激が持続します。そのため頸に少し副甲状腺を残す方法では、頸に残した副甲状腺が再び大きくなるのが充分予測されます。その場合にはもう一度頸を切らなければなりません。それは患者さんも大変ですが、われわれ外科医も、再手術はしにくいし、声を出す神経 (反回神経) を損傷する危険も高くなる為、避けたいのがやまやまです。そのため全部摘出し一部を前腕の筋肉内に移植するのです。移植した副甲状腺はまず 100% 活着し働きます。もし、大きくなった場合には局所麻酔下に簡単に移植した副甲状腺の切除が可能です。ただし、全ての副甲状腺を見つけて切除するのは必ずしも容易ではなく、経験が必要です。合併症としては声帯の動きを支配する反回神経

の麻痺が上げられますがわれわれの施設では1%以下、出血はほとんどないので輸血を要することはほぼ皆無です。手術時間は約2時間、入院期間は約10日間です。手術翌日には食事も、歩行も可能です。

(6) 副甲状腺インターベンションPEIT
副甲状腺に超音波検査をたよりに細い針を刺し、そこからアルコール、ビタミンDを注入し、副甲状腺を破壊する治療です。4腺の副甲状腺のうち、1腺のみが腫大している患者さんではこの治療法で長期間2HPTが管理できるとの報告があります。しかしながらPEITがうまく効かなくて手術を頼まれますと癒着などで手術がしにくいため、リスクが高い方以外は、PEITの適応は乏しいと考えております。

おわりに

出来る限り理解しやすく書いたつもりですが、読み返してみると少し難解かもしれません。概要だけでも御理解していただけたら幸いです。

副甲状腺は大変魅力的な臓器です。まだまだ解明されていない点が多々あります。しかしながら、日々色々なことが明らかとなり、昨日の良い治療法が、今日には誤った治療法などと言う事もあり得ますが、根拠のある治

表2 Cinacalcet (レグバラ) 導入後の副甲状腺摘出術の適応

- 1, ビタミンD製剤にて二次性副甲状腺機能亢進症の治療が困難な症例で長期生命予後が期待できる症例。
(intactPTH>300-500pg/mL, 副甲状腺推定体積>300-500mm³, または長径>1cm, で内科的治療にても管理できない高カルシウム血症 (>10mg/dL), 高リン血症 (>6mg/dL)
- 2, 二次性副甲状腺機能症の臨床症状が高度な症例。
(骨・関節痛, 神経・筋精神症状, 高度な異所性石灰化, 高度な高回転骨, caiciphylaxis, Epo抵抗性貧血, DCM like heartなど)
- 3, Cinacalcetにて充分PTH値が低下しない (intact-PTH>300pg/ml) 症例。
- 4, Cinacalcet使用にても高カルシウム血症 (>10mg/dL), 高リン血症 (>6.0mg/dL) の内科的管理が困難な症例。
- 5, Calcimimeticsの内服継続が困難な症例。(GI symptoms, 低カルシウム血症, drug interaction, 内服コンプライアンスが悪いなど)
- 6, 甲状腺腫瘍の摘出が必要な症例。

療法を確立することは必ずしも容易ではありません。皆様方としては、毎回の検査の結果を見る、のんでいる薬の種類と、目的を理解する、検査値が基準をオーバーしている時は自分の食生活で補正する。などの努力は必要でしょう。
私はと言うともう少しこの魅惑的な小さな臓器追っかけていこうと考えています。