

主論文の要旨

**A Retrospective Study of the Impact of
Intraoperative Intact Parathyroid Hormone
Monitoring During Total Parathyroidectomy for
Secondary Hyperparathyroidism
*STARD Study***

（二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘出術における術中
intact PTH monitoring の影響についての後向き研究
STARD Study）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
生物化学講座 分子生物学分野
(指導：門松 健治 教授)
平光 高久

【緒言】

原発性副甲状腺亢進症に対する副甲状腺摘出術では、病的副甲状腺が摘出されたことを手術中に確認する目的で術中 intact PTH(IO-iPTH)モニタリングが行われている。病的副甲状腺摘出 10 分後に測定した iPTH が手術開始前に測定した iPTH から 50% 以上低下していれば病的副甲状腺が摘出されたとする Miami criterion が感度、特異度、精度において最も優れている。二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘出術では、副甲状腺の全摘出を手術中に確認するための IO-iPTH モニタリングに関する診断基準がまだ確立されていない。

二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘出術では、遺残腺が存在すると腎不全下で刺激を受け続け、二次性副甲状腺機能亢進症が持続、再発するため、遺残腺の摘出が必要となる。そのため遺残腺なく副甲状腺を全摘出することが必須となる。その一方で、二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘出術を行った患者の 13% で、5 腺以上の副甲状腺が確認されている。それらの過剰腺は胸腺内、縦隔内、甲状腺内、上頸部に存在していることもあり、遺残腺なく副甲状腺全摘出術を施行することが困難となる場合がある。そこで、術中に遺残腺なく副甲状腺を摘出できたことが確認できれば、不必要な検索、再発を避けることができる。本研究では、後ろ向きに二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘出術における IO-iPTH モニタリングの診断基準について検討した。

【方法】

2010 年 5 月から 2014 年 3 月までに、二次性副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺全摘出術を行った 226 例(男性 107 例、女性 119 例)を対象とした。手術適応は、Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism for chronic dialysis patients に準じて決定した。Calcimimetic agents の内服で iPTH $\leq 500\text{pg/ml}$ にコントロールされていても、内服継続困難な症例も適応とした。術前に、エコー、CT、Tc-99m MIBI シンチにて副甲状腺の存在部位を確認した。

手術は、全身麻酔下で行い、副甲状腺全摘出術、頸部創からの胸腺切除術、前腕筋肉内自家移植術を行った。術中病理診断で摘出した副甲状腺の確認を行い、さらに摘出腺から 90mg の移植腺を作成して自家移植に使用した。永久標本で最終的な摘出腺数を確定した。

IO-iPTH モニタリングは AIA-PACK IPTH(Tosho Corporation, Tokyo, Japan)を使用して行った。

iPTH の測定は、入院時、手術翌日(POD1)に行い、IO-iPTH モニタリングは、全身麻酔後(Pre-IO-iPTH)、副甲状腺全摘出および胸腺切除から 10 分後(Post-IO-iPTH)に行った。十分な検索後に摘出した副甲状腺が 3 腺以下であっても Post-IO-iPTH が Pre-IO-iPTH から 70%以上低下した場合は、全副甲状腺が摘出できたと考え、手術終了とした。また、Post-IO-iPTH が Pre-IO-iPTH から 70%以上低下を認めなかった場合は、追加検索を行い、副甲状腺を追加摘出した時点から、再度摘出 10 分後に IO-iPTH

を測定して Pre-IO-iPTH から 70%以上の低下を確認した。iPTH(POD1)<60pg/ml にまで低下を認めた場合に、最終的に全腺摘出完了と診断した。

初回手術後、薬剤治療抵抗性となった二次性副甲状腺機能亢進症で、エコー、CT、Tc-99m MIBI シンチで頸部、縦隔内に副甲状腺を確認できた症例に対して再発例として手術をおこなった。

再発例に対する手術の頻度は χ^2 乗検定で検討を行い $p<0.05$ を統計的に有意とした。

【結果】

226 例(男性 107 例、女性 119 例)、平均年齢 55.4 ± 12.4 歳、入院時の iPTH の中央値は 451pg/ml、平均観察期間は 33.4 ± 13.5 カ月であった。

203 例で iPTH(POD1)<60pg/ml にまで低下を認め、1 例(0.5%)で再発により手術を要した。23 例で iPTH(POD1)<60pg/ml にまで低下を認めず、3 例(13.0%)で再発により手術を要した。iPTH(POD1)<60pg/ml にまで低下を認めなかった症例で有意($p=0.003$)に多く再発により手術が必要となった(Figure1)。

IO-iPTH、iPTH(POD1)の結果は Table1 であった。感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、精度はそれぞれ、97.5%、52.2%、94.7%、70.6%、92.9%であった。

最終的に 198 例で摘出 10 分後に IO-iPTH が 70%以上の低下、iPTH(POD1) <60pg/ml の低下の診断基準を満たした。5 例で IO-iPTH が 70%以上低下しなかったため副甲状腺を追加検索、追加摘出して本診断基準を満たした(Table 2)。21 例で副甲状腺を検索しても 3 腺以下しか摘出できなかったが IO-iPTH が 70%以上低下したため手術終了を決定した(Table 3)。21 例中 7 例で、術後の永久標本で副甲状腺が 4 腺以上認められた。そのため、26 例の症例で IO-iPTH モニタリングが特に有用であった。

【考察】

iPTH は様々なフラグメントからなり C 末端を有するフラグメントは主に糸球体から排泄されるため、腎不全患者では蓄積され、半減期が長くなる。AIA-PACK IPTH(Tosho Corporation, Tokyo, Japan)は iPTH 測定に有用なキットであるが、腎不全患者では whole PTH を正確に反映していない可能性がある。そのため、二次性副甲状腺機能亢進症では iPTH による IO-iPTH についての診断基準は確立していない。

iPTH(POD1)<60pg/ml の診断基準は、以前から手術後の持続性副甲状腺機能亢進症、再発性副甲状腺機能亢進症の診断基準として使用されてきた。本研究において、iPTH(POD1)>60pg/ml は再発による手術の必要性に関する良好な予測因子であった。

Post-IO-iPTH が Pre-IO-iPTH から 70%以上低下の診断基準の感度、陽性的中率、精度は優れており術中に副甲状腺を全腺摘出できたと診断することが可能となった。術中に 3 腺以下の摘出であっても本診断基準を満たせば手術終了を決定できる。二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘術を行った 902 例中 140 例(15.5%)で、胸腺内に過剰腺を認めたとの報告もあり、頸部アプローチからの胸腺切除を必須として

いる。これにより、胸腺内に含まれる微小な副甲状腺も一括して摘出されているものと考えられた。実際、21例で術中に3腺以下の摘出であったが本診断基準を満たすことにより、手術の終了を決定した。この21例中7例で、永久標本により4腺以上の副甲状腺を認め、7例中5例で胸腺内に微小な副甲状腺を認めた。その一方で、剖検例において3-6%で副甲状腺が3腺以下であることが示されており、14例で永久標本でも3腺以下であったことは妥当と考えられた。

Post-IO-iPTHがPre-IO-iPTHから70%以下の低下であった場合、副甲状腺の追加検索が必要となる。さらに追加摘出10分後に再度、IO-iPTHモニタリングを行い70%以上の低下を確認することが必要である。本研究では5例で、Post-IO-iPTHがPre-IO-iPTHから70%以下の低下であり追加検索することにより、副甲状腺を全腺摘出することが可能となった。追加摘出10分後には、Post-IO-iPTHがPre-IO-iPTHから70%以上の低下を確認することができた。しかし、追加検索しても副甲状腺を発見できない場合には、iPTH(POD1)を確認する以外には手段がない。

本診断基準の特異度、陰性的中率では良好な結果を得ることはできなかった。5例でPost-IO-iPTHがPre-IO-iPTHから70%以下の低下であったにも関わらずiPTH(POD1)<60pg/mlであり、11例で70%以上の低下であったにも関わらずiPTH(POD1)>60pg/mlであったためである。前者は、iPTHのフラグメントの割合、半減期の違いによる可能性が考えられた。また、後者は、遺残腺による可能性が考えられた。一旦、Post-IO-iPTHがPre-IO-iPTHから70%以上に低下した場合、術中にはそれ以上の遺残腺の確認は行わないためであり、後者のような症例が認められることもある。

本診断基準には3つのpit fallがある。1.感度、陽性適中率は優れているが、特異度、陰性適中率が低い。2.Post-IO-iPTHがPre-IO-iPTHから70%以下の低下であっても、追加検索により遺残腺が発見できない場合は、遺残腺を検索する手段がない。3.IO-iPTHの結果を得るのに少なくとも30分を要する。

【結論】

iPTH(POD1)<60pg/mlは、二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺全摘術後の再発による手術必要性の良好な予測因子である。副甲状腺摘出10分後にIO-iPTHが70%以上の低下は術中における副甲状腺全腺摘出の適切な診断基準と考えられた。