

氏名	みねざき みどり 峯崎 みどり		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1931 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Reduction in parathyroid adenomas by cinacalcet therapy in patients with primary hyperparathyroidism (シナカルセトは原発性副甲状腺機能亢進症患者の副甲状腺腺腫を縮小させる)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	升谷 耕介
	(副査) 福岡大学	教授	坂田 俊文
	福岡大学	講師	田中 智子

内容の要旨

【目的】

シナカルセトは、カルシウム感受受容体に作用して、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone :PTH)の分泌を抑制するカルシミメティクス的一种である。シナカルセトは、これまで二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として用いられてきたが、近年、手術不能な原発性副甲状腺機能亢進症においても使用可能となった。二次性副甲状腺機能亢進症は、原疾患によるPTHの過剰分泌により副甲状腺の過形成を呈するが、原発性副甲状腺機能亢進症のほとんどは、副甲状腺腺腫からPTHが過剰分泌される。二次性副甲状腺機能亢進症にシナカルセトを使用すると、血清PTH濃度の低下とともに腫大副甲状腺の退縮効果がみられることが、複数の研究で示されているが、副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症において、シナカルセトの投与により副甲状腺腺腫の縮小が得られるかについては、これまで明らかになっていない。そこで我々は、原発性副甲状腺機能亢進症におけるシナカルセトの腺腫の縮小効果の検討、および縮小効果の関係因子の探索を行った。

【対象と方法】

本検討は、福岡大学筑紫病院倫理委員会の承認を得て実施した(#C20-05-006)、後方視的コホート研究である。2014年4月から2020年2月までの間に、福岡大学筑紫病院で原発性副甲状腺機能亢進症と診断され、かつ手術適応とならなかった9症例(男性:1

症例、女性：8 症例)を対象とした。対象群は、内科的治療として、全例シナカルセト 50mg/日の内服加療が開始されていた。うち 3 症例において、低カルシウム血症や悪心などの有害事象により 25mg/日への減量が行われていた。観察期間中に活性化ビタミン D 製剤を含む骨粗鬆症治療薬を使用した症例や、天然型ビタミン D を含むサプリメントを使用した症例は、本検討には含まれていない。副甲状腺腺腫のサイズについては、シナカルセト投与前および 6 カ月後の腺腫面積(幅×厚さ) (mm²)を 8-MHz のエコーを用いて評価した。また、シナカルセト投与前後の血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血清 PTH 濃度、二重エネルギー X 線吸収測定法(dual-energy X-ray absorptiometry : DXA)法による大腿骨頸部および腰椎(L2-4)の骨密度(T-score)についても評価した。続いて、シナカルセト投与前後の副甲状腺腺腫の面積および各種パラメータの変化を Student の *t* 検定を用いて解析した。また、シナカルセト投与後の副甲状腺腺腫の縮小率と各種パラメータとの相関関係について Pearson の相関係数を用いて検討した。統計学的解析は、BellCurve3.21 を用いて行い、*p*<0.05 を統計学的に有意とした。

【結果】

対象者の年齢は 58.1±7.2 歳(平均±標準誤差)であった。血清カルシウム濃度は 10.9±0.5mg/dl、血清リン濃度は 2.4±0.2mg/dl、血清 PTH 濃度は 134.8±8.7pg/ml であり、高カルシウム血症、低リン血症、高 PTH 血症を呈していた。また、大腿骨頸部および腰椎(L2-4)の骨密度(T-score)はそれぞれ-2.0±0.3、-2.0±0.3 と骨量減少を呈していた。エコーで評価したシナカルセト投与前の副甲状腺腺腫の面積は 73.8±3.4mm²であった。シナカルセト投与 6 カ月後、血清カルシウム濃度は 9.2±0.3mg/dl、血清リン濃度は 3.1±0.1mg/dl、血清 PTH 濃度は 97.3±14.01pg/ml と、高カルシウム血症、低リン血症、高 PTH 血症はいずれも統計的に有意な改善が認められていた(*p*<0.01, *p*<0.01, *p*=0.025)。一方、大腿骨頸部および腰椎の骨密度はそれぞれ、-1.6±0.5、-1.7±0.6 と改善傾向を認めたものの、統計学的に有意ではなかった(*p*=0.58, *p*=0.32)。主要評価項目である副甲状腺腺腫の面積に関しては、シナカルセト投与 6 カ月後 52.5±25.0mm²であり、シナカルセト投与前に比して 29%の縮小を認めていた(*p*=0.045)。副次評価項目である副甲状腺腺腫の縮小に関連する因子については、シナカルセト投与前の血清 PTH 濃度と腺腫の縮小率との間に正の相関関係を認めた(*r*=0.84, *p*<0.01)。最も副甲状腺腺腫の縮小を示した症例は、シナカルセト投与前の血清 PTH 濃度が最も低値の症例であった。一方、対象群で唯一副甲状腺腺腫の縮小を示さなかった症例は、2 番目に血清 PTH 濃度が高値の症例であった。本検討ではシナカルセト投与前にビタミン D 欠乏の有無について評価することができなかった。しかし、研究期間後では、すべての症例でビタミン D 欠乏を認めていた。

【結論】

本検討により、原発性副甲状腺機能亢進症においても、シナカルセトの投与により副甲状腺腺腫の縮小が得られることが明らかとなった。シナカルセト投与後、高カルシウム血症、

高PTH血症の改善を認めたものの、骨密度の改善を認めなかったことについては、大規模かつ長期に検討された既報の結果と矛盾しなかった。二次性副甲状腺機能亢進症においては、シナカルセト投与前の副甲状腺腺腫の面積と、シナカルセト投与後の副甲状腺腺腫の縮小率が相関するという報告がある一方で、相関しないとする報告もあり、副甲状腺腺腫の縮小率と関連する因子についてはいまだ明らかになっていない。原発性副甲状腺機能亢進症に対してシナカルセトを投与した本検討においては、シナカルセト投与前の血清PTH濃度が低い症例ほど腺腫の縮小率が大きかった。今後さらにシナカルセトによる治療を行った原発性副甲状腺機能亢進症の症例が蓄積され、本検討結果がより大規模に、より長期に検証されることが求められる。

審査の結果の要旨

二次性副甲状腺機能亢進症においては、シナカルセトの投与により、腫大副甲状腺の縮小効果がみられることが複数の研究で示されているが、副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症においても、同様の結果が得られるかに着目して検討された報告はない。本論文は、原発性副甲状腺機能亢進症におけるシナカルセト投与による副甲状腺腺腫の縮小効果の有無と、さらに縮小率に影響する因子を探索することを目的として、原発性副甲状腺機能亢進症と診断され、かつ手術適応とならなかった9症例を対象に検討された。申請者らは、実臨床で経験した症例から、原発性副甲状腺機能亢進症においてもシナカルセトの投与により副甲状腺腺腫の縮小効果が得られる可能性を見出し、後方視的検討の結果、副甲状腺腺腫による原発性副甲状腺機能亢進症においても、二次性副甲状腺機能亢進症と同様に、腫大副甲状腺腺腫の縮小が認められることを明らかにした。また、腺腫の縮小率とシナカルセト投与前の血清副甲状腺ホルモン（PTH）値に相関があることを見出した。

1. 斬新さ

後方視的検討ではあるが、原発性副甲状腺機能亢進症においても、シナカルセトによる腫大副甲状腺の縮小効果が認められることを示した初めてのコホート研究であり、斬新さが認められる。

2. 重要性

原発性副甲状腺機能亢進症は内分泌疾患では比較的 common disease であり、重症例では骨量低下や高カルシウム血症に伴う症状を認めることもある。今後高齢化が進むに伴い、シナカルセトによる治療を必要とする手術困難な原発性副甲状腺機能亢進症の症例は増えてくると予想され、治療薬の知見を深めた本研究は重要である。

3. 研究方法の正確性

適切な統計解析の方法を選択している。また、本論文は査読を経て Journal of Bone and Mineral Metabolism にすでに掲載されており、研究方法の正確性は担保されていると認められる。対象群は全例、福岡大学筑紫病院で内分泌精査の結果、原発性副甲状腺機能亢進症の診断となっており、サンプルとしては適切であると考えられる。一方で、①男女比に偏りがある②二次元での評価である③ビタミンD 欠乏合併の可能性、ビタミンD 欠乏の合併が腺腫縮小率に影響を与えた可能性を除外できていないなど、課題も見受けられる。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、詳細かつ正確に表現されており、結果については figure を用いて簡潔に表現されている。過去の論文に基づいて考察されており、limitation についても詳細かつ明確にプレゼンテーションされ、今後の展望が示されている。

5. 主な質疑応答

Q：今回の研究の症例を集めだしたのはいつ頃からか？

A：原発性副甲状腺機能亢進症に対してシナカルセトが保険適応となった頃から手術困難な原発性副甲状腺機能亢進症の症例に対してシナカルセトを投与しており、今回の研究ではそれらの症例を用いている。

Q：副甲状腺の分泌刺激について教えて頂きたい。副甲状腺ホルモンはホルモン受容体を介して骨や腎臓に作用すると思われるが、どのようなシグナルを介して作用しているのか？

A：高 Ca 血症があると、副甲状腺細胞膜上の Ca 感知受容体に Ca^{2+} が結合することで PTH の分泌が抑制される。副甲状腺腺腫や副甲状腺癌では Ca 感知受容体の発現が低下しており、セットポイントの異常をきたすことにより高 Ca 血症をきたすとされている。どのようなシグナルを介して組織に作用するかについては確認していなかったため、また勉強させて頂きたい。

Q：正常な副甲状腺はエコーではどれくらいのサイズなのか？

A：正常な副甲状腺はエコーでは測定できない。

Q：原発性副甲状腺機能亢進症は腺腫、二次性副甲状腺機能亢進症は過形成と組織に違いがあるが、シナカルセトによる縮小率は原発性の方が落ちるのか？

A：今回の検討では二次性副甲状腺機能亢進症の縮小率との比較は行っていない。添付文書上、二次性副甲状腺機能亢進症のシナカルセトの初期投与量が 25mg/日であるのに対して、原発性副甲状腺機能亢進症の初期投与は 50mg/日となっており、高 Ca 血症のコントロールについては原発性の方が効きにくいと理解している。

Q: 副甲状腺の計測について、前向きに検討する場合はどのような計測の仕方があるのか。体積でも評価できるのではないか？

A: CTなどで体積を測定するのが一番正確だと思われるが、小さな腺腫の場合は評価が難しい。エコーで体積を評価した既報告では球形として体積を算出していたが、厳密には正確ではないと考えている。

Q: 今回、二次元の評価となったのは後方視的検討であったことから仕方がないと思われるが、投与前後ではほぼ同じ平面をみているという理解でよいか？

A: 同一の検者により測定されており、ほぼ同じ平面をみているとしてよいと考えている。

Q: シナカルセトは長期間内服しないといけないのか？長期投与による副作用はなにかあるのか？

A: 高Ca血症の抑制のためには半永久的な投与が必要とされている。副作用としては、消化器症状や低Ca血症が報告されている。

Q: 論文には記載があったが、スライドの Student の *t* test の表示は、paired Student *t* test と表示したほうがよい。

Q: 今回の論文では author contributions の記載がなかったが、論文全体の中で、先生がされた役割は？

A: 当施設で原発性副甲状腺機能亢進症の診断となった患者とその中で内科的加療となった患者を抽出した。データについてもすべて自分で収集したものを解析し、論文として発表させて頂いた。

Q: 二次性副甲状腺機能亢進症の場合は血管石灰化が著明な場合が多く、腰椎の骨塩定量を側面で測定するが、今回の検討では正面を測定しているのか、側面を測定しているのか？

A: 正面を測定していたと記憶している。また今回の対象患者は腎機能が正常な方がほとんどであり石灰化が著明な患者は含まれていなかったと記憶している。

Q: 腎機能障害を有する場合、二次性副甲状腺機能亢進症を除外するのは困難ではないか？

A: 高Ca血症と高PTH血症をきたす疾患としては、原発性副甲状腺機能亢進症の他には、リチウム製剤などの薬剤性によるものと、家族性低Ca尿性高Ca血症が挙げられるが、本検討の対象患者は全例、入院精査でその点は除外できており、診断には問題ないと考えている。軽度のCKDの方については厳密には除外できていない可能性はある。

Q：骨密度について、6 か月で差を出すのは難しいのではないかと？

A：6 か月では差を出すのは難しいと考えるが、長期的に検討された研究でも骨密度の有意な改善は認められていない。

Q：骨密度の改善について差を出すことが難しいことがある程度予測がついているのであれば、骨代謝マーカーなどを利用するのもよいと思われるが、そちらについて検討されているか？

A：確かに骨代謝マーカーの変化について評価できていたら興味深かったが、今回の研究では骨代謝マーカーについて評価しておらず、後方視的検討であったため、今回は評価できていない。

Q：今後はシナカルセトより消化器症状の少ないオルケディアが治療の中心となるので、また同じ study を組まれると思うが、その際には測定できたら面白いと思う。また、病理の視点から、二次性の場合でも、1 cmを超える結節性過形成の場合は、Ca 感受受容体とビタミン D レセプターの発現が減少しており、Ca や P の環境に関係なく PTH を自律分泌するという報告がある。結節性過形成まで進んだ二次性副甲状腺機能亢進症は、原発性副甲状腺機能亢進症と若干似た病態になっているとイメージしているが、先生の考えは？

A：腺腫と過形成の病理は違うと理解していたが、二次性でも結節性過形成になると、腺腫に似てくる可能性はあると考える。

Q：シナカルセトで腺腫が縮小する場合、アポトーシスなどが起こっているのか？

A：アポトーシスについては、起こっているという報告もあれば起こっていないとする報告もあった。その他には、嚢胞形成や出血、壊死などを認めたとする報告があった。

Q：今回の研究での、シナカルセト投与後の血清 PTH 値では骨代謝回転は十分抑制できないのではないかと考えるが、臨床的にはどのあたりまで下げたいと考えているか。今回の検討ではビタミン D は使用されていないのか？

A：正常化まで持っていけたら骨代謝も改善する可能性はあるとは考えるが、今回の研究では血清 PTH が正常値まで改善した症例は認めなかった。骨代謝が悪化することはわかっているため、観察期間後ではほとんどの症例で骨粗鬆症治療薬が開始されていた。

Q：シナカルセトを増量した症例はあるのか？また血清 PTH を下げるためにシナカルセトを増量することはあるのか？

A：高 Ca 血症がコントロールできない場合はシナカルセトを漸増することもあるが、今回の検討では増量した症例はない。

Q: figure1 と 3 を見たときに、サイズが大きい方が縮小しているように思うが、今回の検討では副甲状腺の大きさと PTH の値は相関していなかったのか？

A: 今回の検討では、副甲状腺の縮小率とシナカルセト投与前の血清 PTH 値は相関していたが、シナカルセト投与前の腺腫面積を含め、その他の項目では血清 PTH と相関したものはなかった。

Q: 治療の抵抗性を決める因子として考えられるものはあるか？

A: 今回かなり多くの項目で縮小率と相関するものがないか検索したが、相関を認めたのはシナカルセト投与前の血清 PTH のみであった。

Q: 遺伝子異常や MEN の合併の有無など、個々の症例の違いが縮小率に影響を及ぼした可能性はあるか？また、他の文献でそのような報告はあるか？

A: MEN の合併などが縮小率に特に影響したことはなかったと記憶している。原発性副甲状腺機能亢進症にシナカルセトを使用して縮小するかについて検討したのは本検討が初めてであるため、他の文献には報告はなかった。

以上の質疑を中心に活発な討議が行われ、申請者は適切に回答した。本論文は、原発性副甲状腺機能亢進症においてもシナカルセトにより副甲状腺腺腫の縮小効果が得られることを示したという点で新規性がある研究である。また原発性副甲状腺機能亢進症は内分泌疾患の中では比較的 common disease であるが、その中で内科的加療となる症例は限られることから、単施設で 9 症例確保できていることも評価に値する。以上により、本論文は学位論文に値し、学位申請者らについても学位授与に値すると評価された。