

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：黒屋 紗也香

専攻分野：内科学（腎臓・高血圧内科）

指導教授：柴垣 有吾

主論文の題目：

Calcium-Alkali Syndrome Associated with
Hypoparathyroidism Following Total Thyroidectomy
（甲状腺全摘後の副甲状腺機能低下症におけるカルシウム・アルカリ症候群）

共著者：

Masahiko Yazawa, Yugo Shibagaki, Naoto Tominaga

緒言

甲状腺全摘術の合併症である永続的な副甲状腺機能低下症の患者では、低カルシウム(Ca)血症予防に活性型ビタミン D(VD)製剤と Ca 製剤の補充を必要とする。昨今、主に骨粗鬆症に対する VD および Ca 製剤使用の合併症として、高 Ca 血症、腎機能障害、代謝性アルカローシスを 3 徴とする Ca・アルカリ症候群(Calcium-Alkali Syndrome: CAS)の報告が増加している。術後副甲状腺機能低下症においても、VD および Ca 製剤内服による CAS 発症が懸念されるが、その疫学は不明である。そこで、本研究では、VD・Ca 製剤使用を行う甲状腺全摘術に伴う副甲状腺機能低下症における、高 Ca 血症、腎機能障害、代謝性アルカローシスの 3 徴候の個々および CAS としての発生割合、さらに、その発症のリスク因

子を検討した。

方法・対象

研究デザインはカルテ閲覧による過去起点コホート研究である。対象は、2010 年 1 月から 2013 年 10 月までに当院耳鼻咽喉科で副甲状腺を含めた甲状腺全摘術（副甲状腺自家移植なし）を受けた頭頸部癌患者 27 名とした。全ての患者は術後に血清 Ca 濃度を維持するために、乳酸 Ca と活性型 VD 製剤であるアルファカルシドール (α CD) が投与された。ここで、1) アルブミン補正血清 Ca 濃度 (corrected serum calcium level: cCa) が 10.5 mg/dL 以上を高 Ca 血症、2) 血清ナトリウム濃度 (sNa) と血清クロール濃度 (sCl) の差 ([sNa-sCl]) が 39 mEq/L 以上を代謝性アルカローシス、3) 血清クレアチニン値が 50 %以上増加、または推算糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR) が 35 %以上減少した急性腎臓病 (Acute Kidney Disease: AKD) を腎機能障害と定義した。また、4) 高 Ca 血症、代謝性アルカローシス、腎機能障害すべての合併を CAS と定義した。データは、術直前 (Baseline 時)、術後 28 日以降で cCa が最も高値の時点 (Peak 時)、その時点から 3 ヶ月後以降に cCa が最も低値の時点 (Nadir 時) のものを用いた。リスク因子の同定のため、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、頭頸部癌の診断名、既存の慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の有無、乳酸 Ca および α CD の投与量、レニン-アンギオテンシン系阻害薬 (RASi)、サイアザイド、酸化マグネシウム (MgO)、重炭酸ナトリウム (Na)、NSAIDs の使用について、3 徴候、CAS の発症群と非発症群間での統計学的検討を行った。データが連続変数の場合は平均±標準偏差および中央値 (範囲)、カテゴリ変数の場合は数値 (%) として表した。対応のある t 検定を使用して cCa、eGFR、および [sNa-sCl] を上記 3 時点間で比較した。必要に応じ、スチューデントの t 検定を使用し連続変数を、また、カイ二乗検定あるいはフィッシャーの直接確率検定を使用し、群間のカテゴリ変数

を比較した。統計学的有意差は $p < 0.05$ に設定した。すべての分析は STATA バージョン 15 (STATA Corporation, College Station, Tx, USA) を使用した。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 3175 号) の承認を得たものである。

結果

患者の平均年齢、BMI、eGFR はそれぞれ 60.2 ± 13.5 歳、 20.9 ± 2.3 kg/m²、および 79.5 ± 22.8 mL/min/1.73 m² であった。患者の約 60 % が女性で、20 名の患者は甲状腺癌、3 名は喉頭癌、3 名は下咽頭癌、1 名は食道癌であった。11 名 (40.7 %) に CKD の既往があった。

手術から Peak 時までの間隔の中央値は手術後 326 日 (四分位範囲 78–869 日) で、cCa は 11.1 ± 1.5 mg/dL であった。Peak 時に 15 名 (55.6 %) が高 Ca 血症、19 名 (70.3%) が代謝性アルカローシス、12 名 (44.4%) が AKD、9 名 (33.3%) が CAS の定義を満たした。Peak 時、また Nadir 時においても平均 eGFR は Baseline 時の平均 eGFR よりも有意に低かった ($p < 0.01$)。

3 徴候、または CAS の発症群と非発症群の 2 群間で、年齢、性別、BMI、頭頸部癌の診断名、乳酸 Ca 投与量、さらに NSAIDs、MgO や RASi の使用に関して統計学的に有意差を認めなかった。AKD 群は非 AKD 群より既存の CKD 有病割合 ($p = 0.01$) および高 Ca 血症の発症割合 ($p < 0.01$) が高かった。代謝性アルカローシスを示す患者では、示さない患者に比べて α CD の平均投与量が有意に多く ($p = 0.04$)、また高 Ca 血症も有意に多く合併した ($p = 0.04$)。

CAS 群は非 CAS 群より高齢の傾向にあり ($p = 0.06$)、有意に α CD の平均投与量が多かった ($p = 0.03$)。また Baseline 時と Peak 時の平均 eGFR の差は、非 CAS 群に比較して CAS 群で有意に大きかった ($p < 0.01$)。

高 Ca 血症は術後のどの期間でも発生する。さらに、cCa のピークが高い程、AKD の発生割合が増加し、高 Ca 血症の程度と腎機能障害との間

に有意な相関関係を認めた($p=0.003$)。

考察

活性型 VD 製剤の過剰摂取は、腸からの Ca 吸収を促進することにより高 Ca 血症を惹起し、高 Ca 血症は体液量減少の原因となり、ひいては代謝性アルカローシスや腎機能障害を引き起こす。また、アルカローシスは高 Ca 血症の増悪因子になるため、血液の pH も適切に評価する必要がある。CAS による腎機能の悪化は必ずしも可逆的でなく、術後経過中に CAS を早期発見する重要性が喚起される。

本研究から、甲状腺全摘後の副甲状腺機能低下症の治療経過中に高 Ca 血症、腎機能障害、代謝性アルカローシスおよび CAS が高頻度に発生し、VD 製剤の高用量投与および既存の CKD がそのリスクであることが判明した。そのような患者に対しては治療経過中の血清 Ca 濃度、腎機能、血液ガス (pH) のモニタリングがとりわけ重要であると考えられた。