



公益財団法人

# 日本国際医学協会誌

INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925

## 目次

### 第463回 国際治療談話会 例会

時/2024年3月21日(木) 所/紀尾井フォーラム(オンライン配信同時開催)

座長 (公財)日本国際医学協会

常務理事 伊藤 公一

p.1 (10)

#### 《第1部》

##### 【感想】

がん教育の現場における子宮頸がん HPV ワクチン啓発の最前線

一般社団法人シンクパール 代表理事

一般社団法人PHR 普及推進協議会 理事

難波 美智代 先生 p.2 (-)

#### 《第2部》 副甲状腺疾患の最新診療

##### 【講演Ⅰ】腎性副甲状腺機能亢進症への外科的治療

藤田医科大学 医学部 内分泌外科 教授

日比 八束 先生 p.4 (10)

##### 【講演Ⅱ】原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術加療について

伊藤病院 外科医長

友田 智哲 先生 p.6 (12)

※ ( ) の数字は英文抄録の頁数

No.523

2024. May



●●●●●●●●●● 第 1 部 ●●●●●●●●●●

## 感 想

### 座長のことば



(公財)日本国際医学協会 常務理事  
伊藤 公一

尿路結石、骨病変、高カルシウム血症による症状が診断契機となる原発性副甲状腺機能亢進症は、検診や人間ドックの普及で無症状のまま発見される機会が増え、決して稀な疾患では無くなってまいりました。

そこで今回、腎不全症例に対する透析療法に伴い疾患が発見される腎性副甲状腺機能亢進症とともに、それら副甲状腺異常に対する診療進歩を御紹介することといたしました。

いずれも根治療法は内分泌外科医による手術であり、両疾患手術のエキスパートである二人の外科医、伊藤病院・友田智哲外科医長と藤田医科大学・日比八束教授に講演をいただきました。

診療に当たっては、まずは副甲状腺の3つの解剖特性を知る必要があります。それは、とても小さな臓器である事（正常副甲状腺が30mg程度で腫大しても1gに満たないものが多く存在）、異所性が少なからずある事、必ずしも4腺とは限らない事です。これらを踏まえながら手術に挑むわけですが、当然のこと、難治例も存在します。そこで両先生の御講演を介して最新の副甲状腺疾患診療の実際に触れていただければと存じます。

感想は一般社団法人シンクパール代表理事、一般社団法人PHR普及推進協議会理事を務める難波美智代先生に御講演を依頼いたしました。

難波先生は御自身の闘病から、全国の教員や児童に対する「がん教育」の必要性を痛感し、教育啓発団体を結成したうえで子宮頸がんワクチン（現、HPVワクチン）接種の

有用性を世間に問い続ける実践家であり、その活動の歴史から現状、意義までを御紹介いただきました。

## がん教育の現場における子宮頸がん HPV ワクチン啓発の最前線



一般社団法人シンクパール 代表理事  
一般社団法人PHR普及推進協議会 理事  
**難波 美智代**

日本では、文部科学省が平成 26 年度からがん教育総合支援事業を実施。学習指導要領に基づき、各学校において、児童生徒の発達段階に応じた「がん教育」が行われ、全国で外部講師を活用したがん教育等現代的な健康課題理解促進の教育が進められています。現在、一般社団法人シンクパールでは、教員を主体としたがん教育の実施を支援する活動を行うとともに、現場で最も要望の多い「HPV ワクチン」の情報提供と理解促進の事業を行っています。

これら活動のきっかけは、子宮頸がんワクチン（現、HPV ワクチン）が国内で認可された 2009 年 10 月、難波に早期の子宮頸がんが発見され子宮全摘手術を受けたことでもあります。当時 36 歳、会社を経営し、家事育児と多忙な毎日を送っていた最中の寝耳に水の出来事に、身近に存在していた疾病のリスクの知識が得られ、かかりつけ医の存在や然るべき医療へのアクセスがもっとスムーズな日本になればと手術前に啓発団体を設立しました。

厚生労働省は、2013 年 4 月の定期接種化以降、2013 年 6 月から 2021 年の間、接種後に生じる多様な症状などについて十分に情報提供できない状況にあったことから、個別に接種を勧める取組を一時的に差し控えていました。しかし、2021 年 11 月に行われた専門家の会議により、安全性について特段の懸念が認められないことがあらためて確認され、接種による有効性が副反応のリスクを明らかに上回ると認められたことから「積極的勧奨」が 2022 年 4 月より再開されています。これは、いわば「炎上案件」のようにマスコミで扱われていた HPV ワクチンについて、専門医師ら皆様が政府に根気よく再開を要望し続けてくださったおかげです。

一方で、その後、厚生労働省や文部科学省、関係各所が接種当事者や保護者に情報提供を

試みているものの、定期接種化当初 80%近くあった接種率は約 0.1%に激減し、積極的勧奨再開以降も接種率は 10~20%程度と向上せず、いまま依然として多くの方が、自身が接種当事者であることを知らないという状況が続いています。

世界では、2020 年 11 月 17 日に WHO（世界保健機関）が史上初のがんに関する世界戦略として、子宮頸がんの排除に向けた撲滅宣言を行い 194 カ国で合意を得て対策を促進し、すでにオーストラリアでは希少がんと同等の数にむかい、英国保健当局からは 2023 年 11 月 16 日に「2040 年までに子宮頸がんを撲滅する」という発表がなされています。そして宣言の象徴として 11 月 17 日に世界中のランドマークを子宮頸がんのアイコンカラーとなる「ティールブルー」でライトアップすることで、啓発メッセージを呼びかけようとする動きが広がっています。

そうした機運を日本国内でも高めるために、2021 年よりシンクパールでは「Teal Blue Japan キャンペーン」として毎年 11 月 17 日、18 日に全国のランドマーク、例えば、お城や庁舎、橋やタワーなどをライトアップしています。主たる目的は、当事者が安心して接種の行動を起こせるために地域の循環を作ることであるため、最近では地方自治体、教育機関、地域の医師会、大学等と連携した教育啓発事業を年間を通して行っています。

定期接種を知らなくて接種の機会を逃してしまった「誕生日が 1997 年 4 月 2 日~2008 年 4 月 1 日の女性」が令和 6 年度中であれば、無料で接種できるキャッチアップ制度の 1 回目接種の「リミットが 2024 年 9 月 30 日」に迫っている令和 6 年度はさらなる情報発信や、大学や企業との知る機会、接種機会の創出が喫緊の課題となっています。男性接種については、東京都が令和 6 年度より定期接種世代の接種費用を補助する方針を固め、国に対しては 2024 年 3 月 8 日付けで予防接種推進専門協議会が関連する学術団体の意見を取りまとめ「HPV ワクチンの男性に対する定期接種化に関する要望書」を厚生労働省に提出しています。

今後、各地域での関係者がこれら目標を共有し、一致団結して推進を行うとともに、当事者や保護者向けの確かな最新情報の啓発が求められています。2024 年 4 月より「Teal Blue Japan キャンペーン」では、47 都道府県でのライトアップの実施を通じた、地域、教育現場、PTA 等への情報啓発や、キャッチアップ接種の周知促進イベント等を検討しています。今回は私たちの活動内容と、今後の課題と展望、そして医療関係者の皆様にお力添えいただきたい事項を感想にて皆様にお伝え申し上げます。

---

## ●●●●●●●●●● 第 2 部 ●●●●●●●●●●

**副甲状腺疾患の最新診療****講演 I****腎性副甲状腺機能亢進症への外科的治療**藤田医科大学 医学部 内分泌外科  
教授

日比 八束

慢性腎臓病で生ずるミネラル代謝異常 Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder : CKD-MBD) は、骨の異常のみならず、血管の石灰化等を介して、生命予後に大きな影響を与えることが認識されている。慢性腎臓病による続発性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism; SHPT) もその概念に組み込まれ、治療戦略を検討することが必要となった。すなわち単純に骨病変の改善のために血中 PTH 濃度を下げるだけではなく、生命予後の改善をエンドポイントとして血清 P, 血清 Ca を制御することが重要となった。日本透析医学会の CKD-MBD ガイドラインでは血清 P, 血清補正 Ca, 血清 intact PTH 濃度の順に優先して管理目標値内に維持することを推奨している。

血中の intact PTH が 500 pg /m を超えてくる場合、副甲状腺は結節性過形成腺に変化している可能性が高く、ビタミン D 治療に抵抗性を示す傾向が強くなると言われている。そのため、CKD-MBD ガイドラインでは内科的治療に抵抗する高度の SPHT (intact PTH 500 pg /mL, あるいは whole PTH 300 pg/mL を超える場合が目安) には、副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy; PTx) を推奨している。また SPHT は、骨関節痛や筋力低下、掻痒感などの自覚症状の原因となるため、PTx の適応はこれら諸症状の改善目的も考慮し検討される必要がある。また、同ガイドラインは患者の血中

PTH 濃度が上記に達していなくても管理目標値を上回る高 P 血症あるいは高 Ca 血症が是正困難な場合、PTx の適応を検討することが妥当であるとしている。SPHT に対する PTx の術式には、副甲状腺亜全摘出術、全摘術（自家移植なし）と全摘出後自家移植術、腫大腺のみ摘出、が挙げられる。海外の報告では亜全摘術と全摘後自家移植術の手術成績に明らかな優劣はないことが示されている。しかし、腎移植の機会が少なく、PTx 後も長期に透析を受ける必要が多いわが国の SPHT 患者では、全摘出後自家移植術が選択されることが多く、全体の約 8 割を占めている。

一方、2008 年に Ca 受容体作動薬であるシナカルセトが「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」に保険収載された。シナカルセトは、副甲状腺細胞表面の Ca 感知受容体へのアロステリック作用により、PTH 生成分泌を強力に抑制し、血清 Ca、P 値をともに下げることが可能にするため、PTx と同様に心血管系の石灰化を抑制する効果が期待できる。従来 PTx の適応とされた症例もシナカルセトの投与により、SHPT の制御が可能となるケースが増えてきたため、PTx の対象となるのは消化器症状等の副作用で継続困難な場合やシナカルセトによる治療に抵抗を示す場合といったケースに限定されてきている。二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx 研究会の集計によると、わが国の年間の PTx 施行例数は 2007 年のピーク時には 1771 例であったのが、2018 年には 123 例にまで減少している。シナカルセトは経口製剤であるため実際には服用していないケースもあると考えられるが、2017 年にエテルカルセチドといった静注 Ca 受容体作動薬が登場し、透析患者により安定した投与が可能となったり、2018 年に消化器症状の出現頻度がより低いエボカルセトが「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」に適応承認されたりしたこと、PTx を必要とする症例は、今後はさらに限定的になることが予想される。しかしながら一方で、シナカルセト使用後の症例の PTx では、副甲状腺の出血性梗塞や線維化といった変化をもたらす周囲組織への癒着により反回神経の同定困難・損傷リスクをもたらすことが報告されていることや、医療経済の観点から cost effectiveness に優れた PTx を治療の第一の選択肢として考慮することは今後も必要であると考えられる。

末期慢性腎臓病の根治治療である腎移植後により SHPT は軽快していき、1 年間ほど経過すると血清 Ca 値や P 値の変動も少なくなることが言われている。一方、米国の Egbuna らは、腎臓移植後 1 年を経過しても 24% の症例で intact PTH が 130 pg/mL 以上のままであり、補正 Ca 値が 10.5 mg/dL 以上の症例では有意に移植腎喪失のリスクが高かったことを報告している。これを踏まえ CKD-MBD ガイドラインでは腎移植後にも持続する副甲状腺機能亢進症、いわゆる三次性副甲状腺機能亢進症（Tertiary hyperparathyroidism; THPT）の手術適応を、移植後 1 年を経過しても高 Ca 血症（特に補正 Ca  $\geq 10.5$  mg/dL）および高 PTH 血症（基準値上限以上）が遷延する場合、検討するとしている。THPT に対する PTx は移植後いつ施行すべきかについては、高 Ca 血症により見かけ上、上昇していた eGFR が PTx により急激に低下

することが懸念されるため、移植後早期の PTx は回避したほうが良いという意見がある一方で、この eGFR の低下は一過性で移植腎生着の長期予後には影響せず、むしろ高 Ca 血症等による移植腎に対する有害な影響を早期に取り除いておいたほうが良いとの意見もあり、見解が分かれている。術式については、わが国ではまた移植腎機能廃絶後の再移植の機会の少ないことや、シナカルセットが THPT では適応が承認されていないことから、再発および再手術のリスクを考えると可能な限り全摘出後前腕筋内自家移植術を行うのが妥当と考えられる。

THPT の移植腎への影響を考慮すると、TPHT に移行しそうなレシピエント候補には、あらかじめ腎臓移植前に PTx を施行しておくべきである。また、たとえ腎臓移植前に Ca 受容体作動薬により SPHPT が良好にコントロールされていても、THPT には保険適用がないため移植後は投与中止となり、その結果、HPT が増悪することも懸念される。そのため、腎臓移植前に結節性過形成腺と思われる腫大腺を認める場合は、あらかじめ PTx を施行しておく必要があると考える。

## 講演 II

### 原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術加療について



伊藤病院 外科医長

友田 智哲

#### 1. はじめに

副甲状腺は、甲状腺背面の上下左右 4 か所に存在する内分泌腺である。それぞれ大きさは米粒程度で、人間の目でみえる最小の臓器であり、副甲状腺ホルモンを分泌し血中のカルシウムを調整している。その機能が亢進する原発性副甲状腺機能亢進症は、高カルシウム血症の主な原因疾患である。日本では、約 2,000-3,000 人に 1 人が罹患すると報告されており、中高年の女性に多い。1970 年代では、稀な疾患であったが、現在は健診などの検査により無症候性で発見されることも多い。



## 2. 自覚症状

高カルシウム血症による症状、尿路結石によるもの、骨病変によるものが主たるものである。

### ① 高カルシウム血症による症状

尿濃縮障害をきたす結果、多尿、口渇、多飲が出現する。ガストリン分泌も亢進される為、嘔気、食思不振、逆流性食道炎や消化性潰瘍などの消化器症状を伴う。

② 尿路結石症による症状：尿中のカルシウム排泄量の増加と、重炭酸イオン再吸収抑制により尿がアルカリ性となり、シュウ酸 Ca による腎結石症の原因となる。腰背部痛、疝痛、血尿などが出現する。腎機能低下もしばしば認める。

③ 骨病変による症状：骨代謝回転の亢進と過剰な破骨細胞の出現により嚢胞性線維性骨炎と呼ばれる病変を認める。骨量、特に皮質骨量が減少し、骨粗鬆症をきたす。

## 3. 診断の際に注意する点

高カルシウム血症、副甲状腺ホルモン高値、尿中カルシウム排泄量(FECa)1%以上が、基準となる。尿中カルシウム排泄量(FECa)1%未満であれば、低カルシウム尿性高カルシウム血症などが疑われ、治療の必要はない。一方で、腎機能悪化症例や、ビタミン D 欠乏症例などでは、FECa が低値となる為注意が必要である。高カルシウム血症を来す薬剤(ビタミン D, ビタミン A, サイアザイド、テオフィリン、炭酸リチウムなど)の問診も不可欠である。

## 4. 手術加療決定の際に考慮する点

原発性副甲状腺機能亢進症と診断がついた後には、手術適応があるか、局在はどこか、遺伝性はあるかを評価する。

### ① 手術適応について

最近は無症候性の軽度高カルシウム血症で見つかることも多いため、そのような症例の手術適応は、予後の観点や手術合併症等の観点から議論されている。NIH のガイドラインでは、血清カルシウム値 が 基準上限より+1mg/dL 以上、骨密度 T score -2.5 以上、画像で脊椎骨折あり、腎機能 eGFR < 60cc/min、女性では尿中カルシウム排泄 250mg/日以上、男性では尿中カルシウム排泄 350mg/日以上画像で腎結石や石灰沈着が認められる、50 歳未満等の指標のうちどれか一つでも該当すると手術が勧められる。

### ② 局在について

頸部超音波検査と 99mTc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy が基本検査となる。頸部超音波検査では、甲状腺背側に扁平な楕円形で境界明瞭、内部低エコーを認めるのが特徴である。MIBI 検査での副甲状腺への集積は、ミトコンドリアの豊富な好酸性細胞の含有量に依存し、好酸性細胞の多い腺腫に多く取り込まれる。最近では、同時に single photon emission CT (SPECT) 画像を融合することで、局在はより正確となっている。又、解剖学的に頸部超音波検査では、分かりにくい場



所（気管食道溝、縦隔や、甲状軟骨の直下など）では、CT 検査（thin slice 画像）や MRI が有用である。

### ③ 遺伝性の有無

遺伝性副甲状腺機能亢進症は、原発性副甲状腺機能亢進症の約 5-10%に認められる。多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）のほか、副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群などが知られている。遺伝性であれば、術式は両側の全腺検索が必要であり、関連疾患のスクリーニングも必要となる。

### 5. 術式の変遷

術式も年々変化している。1970 年代は両側（全腺）検索が行われていたが、手術時間が長く、両側反回神経麻痺のリスクを伴っていた。現在では minimally invasive parathyroidectomy (focused exploration) が主流となってきている。1990 年代中頃より、MIBI シンチグラフィを用いた正確な部位診断ができるようになったこと、術中副甲状腺ホルモン測定を行うことにより、病的副甲状腺が完全に摘出できたかどうかを速やかに判断できるようになったことが要因としてあげられる。これにより、切開線も小さく、短時間で手術が終了する為患者への侵襲を低くすることができる。当院の検討でも、成功率（血中カルシウム正常化）は、両側検索時と変わらず 98%以上である。

### 6. 今後の課題

病的腺が明らかではない場合の success rate は低く、特に高齢で基礎疾患が多い場合には手術加療を躊躇することになる。内科的治療（Ca 感知受容体作動による高カルシウム血症の改善）を施行することになるが、その予後を手術療法と比較検討することが今後必要である。

発行人 石橋 健一  
編集委員 伊藤 公一、近藤 太郎、市橋 光、村上 貴久  
永井 良三、炭山 和毅、谷口 郁夫、山崎 力  
編集事務 早川 裕子、西山 敏夫

発行所 公益財団法人日本国際医学協会  
〒154-0011 東京都世田谷区上馬 1-11-9-3F  
TEL03(5486)0601 FAX03(5486)0599  
E-mail: [imsj@imsj.or.jp](mailto:imsj@imsj.or.jp) URL: <https://www.imsj.or.jp/>

発行日 2024 年 5 月 31 日

ISSN 0535-1405

**No.523**



# INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

**International Medical Society of Japan  
Since 1925**

May 31, 2024

## **The 463th International Symposium on Therapy**

The 463th International Symposium on Therapy was held at the Kioi Forum in Tokyo on March 21, 2024. Dr. Kouichi Ito, Managing Director of the International Medical Society of Japan (IMSJ), presided over the meeting.

### **Up-to-date management of parathyroid disease**

#### **■ Introductory Message from the Chair**

K. Ito, MD, PhD. Managing Director, IMSJ

#### **■ Lecture I**

#### **Surgical Treatment for Renal Hyperparathyroidism**

Yatsuka Hibi MD, PhD  
Professor, Department of Endocrine Surgery,  
Fujita Health University School of Medicine

#### **■ Lecture II**

#### **Management and surgical treatment of primary hyperparathyroidism**

Chisato Tomoda MD, PhD  
Medical Director of Surgery, Ito Hospital



Published by International Medical Society of Japan,

Chairman, Board of Directors: Kenichi Ishibashi, MD, PhD,

Editors: K. Ito, MD, PhD, T. Kondo, MD, K. Ichihashi, MD, PhD, T. Murakami, PhD,

R. Nagai, MD, PhD, T. Sumiyama, MD, PhD, I. Taniguchi, MD, PhD, and T. Yamazaki, MD, PhD.

1-11-9-3F Kamiyama, Setagaya-ku, Tokyo154-0011, Japan.

TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599 E-mail: [imsj@imsj.or.jp](mailto:imsj@imsj.or.jp) <https://www.imsj.or.jp/>

## **Introductory Message from the Chair**

**K. Ito, MD, PhD**  
**Managing Director, IMSJ**

---

## **Lecture I**

### **Surgical Treatment for Renal Hyperparathyroidism**

**Yatsuka Hibi MD, PhD**  
**Professor**  
**Department of Endocrine Surgery,**  
**Fujita Health University School of Medicine**

It has been recognized that the mineral metabolic disorder Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), which occurs in chronic kidney disease, has a significant impact on life expectancy not only through bone abnormalities but also through calcification of blood vessels or cardiac valve leaflets. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) caused by chronic kidney disease has also been incorporated into the concept of CKD-MBD and treatment strategies need to be considered. In other words, it is now important to control serum P and Ca levels to the recommended control targets with the endpoint of improving life expectancy, rather than simply lowering blood PTH levels to improve bone lesions. The CKD-MBD guidelines of the Japanese Society for Dialysis Therapy recommend maintaining serum P, serum corrected Ca, and serum intact PTH levels within the recommended control targets, in that order of priority.

When blood intact PTH exceeds 500 pg/mL, the parathyroid glands are likely to be transformed into nodular hyperplastic glands, which are more likely to become resistant to vitamin D therapy. Therefore, the CKD-MBD guidelines recommend parathyroidectomy (PTx) for severe SPHT (intact PTH >500 pg/mL or whole PTH >300 pg/mL) that is resistant to medical therapy. Since SPHT can cause subjective symptoms such as osteoarthralgia, muscle weakness, and pruritus, the indication for PTx should be considered with the aim of improving these symptoms as well. The guidelines also state that even if a patient's blood PTH level does not reach the above, it is reasonable to consider PTx when hyperphosphatemia or hypercalcemia exceeding the target values for management is difficult to correct. The PTx procedures for SPHT include subtotal parathyroidectomy, total parathyroidectomy (without autograft), and total

parathyroidectomy followed by autograft. Overseas reports have shown that there is no clear superiority between subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy followed by autograft. However, in patients with SPHT in Japan, where opportunities for renal transplantation are rare and patients are often required to undergo long-term dialysis even after PTx, total parathyroidectomy followed by autograft is often chosen, accounting for approximately 80% of all cases.

On the other hand, the Ca-receptor agonist, cinacalcet, was approved in Japan in 2008 for the treatment of SHPT in patients on maintenance hemodialysis. Therefore, it can be expected to suppress calcification of the cardiovascular system as well as PTx. Since the number of cases in which SHPT can be controlled by administration of cinacalcet has been increasing in cases where PTx was previously indicated, PTx is now limited to cases in which the patient is unable to continue treatment due to gastrointestinal symptoms or other side effects, or when the patient is refractory to treatment with cinacalcet. According to the PTx Study Group for Secondary Hyperparathyroidism, the annual number of PTx cases in Japan has decreased from a peak of 1771 cases in 2007 to 123 cases in 2018. Cinacalcet is an oral formulation, so there are some cases patients may not actually be taking it, but the introduction of intravenous Ca-receptor agonists such as etelcalcetide in 2017 has allowed for more stable dosing in dialysis patients. Moreover, with the approval in 2018 of evocalcet for secondary hyperparathyroidism under maintenance dialysis with less frequent gastrointestinal symptoms and other indications, the number of cases requiring PTx is expected to be even more limited in the future. However, it has been reported that PTx in post-cinacalcet use cases poses a risk of difficulty in identifying and of damaging the recurrent laryngeal nerve due to adhesions to surrounding tissues caused by changes such as hemorrhagic infarction and fibrosis of the parathyroid gland, and that PTx is a cost-effective option from a medical economic perspective.

After kidney transplantation, the curative treatment for end-stage chronic kidney disease, SHPT is expected to improve, and after about one year, fluctuations in serum Ca and P levels are expected to decrease. However, Egbuna et al. reported that 24% of patients with intact PTH remained above 130 pg/mL one year after kidney transplantation, and patients with a corrected Ca level above 10.5 mg/dL had a significantly higher risk of graft loss. Based on this, the CKD-MBD guidelines recommend that the indication for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation (tertiary hyperparathyroidism; THPT), is persistently hypercalcemia (corrected Ca  $\geq$  10.5 mg/dL) and high PTH levels (above the upper reference limit) even one year after kidney transplantation, in which case PTx should be considered. Regarding when PTx for THPT should be performed after kidney transplantation, some argue that early PTx after kidney

transplantation should be avoided because of the concern that PTx may cause a sudden decrease in eGFR, which was apparently elevated due to hypercalcemia, while others argue that this eGFR decrease is transient and does not affect the long-term graft survival, and that it is better to remove the harmful effects of hypercalcemia and other factors on the transplanted kidney at an early stage. As for the technique, it is reasonable to perform total parathyroidectomy followed by autograft, considering the risk of recurrence and reoperation, since there are few opportunities for re-transplantation after graft function is abolished and cinacalcet is not approved for THPT in Japan. Even if SPHPT is well controlled by Ca-receptor agonists prior to kidney transplantation, there is concern that it may be discontinued after kidney transplantation, because it is not approved for THPT in Japan, resulting in worsening of THPT. Therefore, we believe that PTx should be performed in advance when a large gland that appears to be a nodular hyperplastic gland is found prior to kidney transplantation.

---

## Lecture II

### **Management and surgical treatment of primary hyperparathyroidism**

**Chisato Tomoda MD, PhD**  
**Medical Director of Surgery**  
**Ito Hospital**

#### 1. Background

In Japan, primary hyperparathyroidism is reported to affect approximately 1 in 2,000 to 3,000 people, and it is more common in middle-aged and older women. In the 1970s, it was a rare disease, but it is now often detected asymptotically during health checkups and other tests.

#### 2. Subjective symptoms

The main symptoms are those caused by hypercalcemia, urinary stones, and bone lesions.

##### ① Symptoms due to hypercalcemia

As a result of impaired urine concentration, polyuria, dry mouth, and polydipsia appear. Gastrin secretion is also increased, resulting in gastrointestinal symptoms

such as nausea, anorexia, reflux esophagitis, and peptic ulcers.

② Symptoms due to urolithiasis

Increased calcium excretion in the urine and inhibition of bicarbonate ion reabsorption make the urine alkaline, which causes nephrolithiasis due to calcium oxalate. Lower back pain, colic, and hematuria appear. Decreased renal function is also often observed.

③ Symptoms due to bone lesions

A lesion called osteitis fibrosa cystica is observed due to increased bone turnover and the appearance of excessive osteoclasts. Bone mass, especially cortical bone mass, decreases, leading to osteoporosis.

3. Points to note during diagnosis

The criteria for diagnosis are hypercalcemia, high parathyroid hormone levels, and urinary calcium excretion (FECa) of 1% or more. If urinary calcium excretion (FECa) is less than 1%, familial or acquired hypocalciuric hypercalcemia is suspected, and no treatment is necessary. On the other hand, care must be taken, because FECa will be low in cases of worsening renal function or vitamin D deficiency.

4. Points to consider when deciding on surgical treatment

After primary hyperparathyroidism is diagnosed, it is necessary to evaluate whether surgery is appropriate, where it is localized, and whether it is hereditary.

① Regarding surgical indications

Recently, asymptomatic mild hypercalcemia has often been detected, and the indications for surgery in such cases are being debated from the viewpoint of prognosis and surgical complications. According to the NIH guidelines, the indications include: serum calcium level  $+1$  mg/dL or higher than the upper reference limit; bone density T score is  $-2.5$  or higher; vertebral fracture is detected on imaging; the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is  $<60$  cc/min; and urinary calcium excretion is 250 mg/day or higher in women. For men, surgery is recommended if any one of the following indications is met: urinary calcium excretion of 350 mg/day or more, kidney stones or calcareous deposits are seen on imaging, or age under 50 years.

② Localization

The basic tests are neck ultrasound and  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy. Neck ultrasonography shows that the dorsal side of the thyroid gland



is flat, oval, with a clear border, and internally hypoechoic. The accumulation in the parathyroid glands on the MIBI test depends on the content of mitochondria-rich eosinophilic cells, and a large amount is taken up in adenomas with many eosinophilic cells. Recently, localization has become more accurate by simultaneously merging single-photon emission CT (SPECT) images. In addition, CT examination (thin-slice imaging) and MRI are useful for locations anatomically difficult to detect by cervical ultrasound examination (such as the tracheoesophageal groove, mediastinum, and just below the thyroid cartilage).

### ③ Hereditary

Hereditary hyperparathyroidism is observed in approximately 5-10% of cases of primary hyperparathyroidism. In addition to multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), hyperparathyroidism jaw tumor syndrome is also recognized. If it is hereditary, the surgical procedure requires a complete gland search on both sides, and screening for related diseases is also required.

### 5. Changes in surgical techniques

The surgical technique has changed over the years. In the 1970s, bilateral (all gland) searches were performed, but the surgery was long and carried the risk of bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. Currently, minimally invasive parathyroidectomy (focused exploration) has become mainstream. Since the mid-1990s, it has become possible to accurately diagnose the site using MIBI scintigraphy and by measuring intraoperative parathyroid hormone levels. As a result, the incision line is small, and the surgery can be completed in a short time, making it less invasive.

### 6. Future challenges

The success rate is low when the pathological gland is not obvious, and patients may hesitate to undergo surgical treatment, especially if they are elderly and have many underlying diseases. Medical treatment is performed, but it is necessary to compare its outcomes with those of surgical treatment.