

# 原発性副甲状腺機能亢進症における 副甲状腺摘出術と心血管代謝リスク

Parathyroidectomy and Cardiometabolic Risks in  
Patients With Primary Hyperparathyroidism

Tsur N, Edri N, Kerman T, et al.

東京大学 胃食道・乳腺内分泌外科 抄読会

担当：山下 智

2026年2月2日

JAMA Network Open

2025;8(11):e2544623

doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.44623

- ✓ 原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) は、**PTH上昇**と**高Ca血症**を特徴とする一般的な内分泌疾患
- ♥ 心血管・糖代謝リスク上昇が指摘されているが、長期アウトカムや手術 (PTx) の効果についてはエビデンスが不十分

### 🔍 本研究のResearch Question (RQ)

- ① pHPT自体が長期的な心代謝リスクを上げるか？
- ② 副甲状腺摘出術 (PTx) でそのリスクが下がるか？

## 02 研究デザイン（概要）

### 基本デザイン

-  **データ** イスラエル Clalit Health Services (CHS) データベース（約440万人）
-  **デザイン** 後ろ向きコホート研究
-  **期間** 2000年1月1日～2023年11月29日（追跡：最長15年）
-  **pHPT定義** PTH高値 + 二次性（CKD、VitD欠乏等）を除外

### 対象とアウトカム

-  **規模** pHPT 50,199人 vs 対照 150,265人
-  **マッチング** 年齢・性別・SESで1：3マッチ
-  **露出** pHPT診断、および副甲状腺摘出術 (PTx)
-  **アウトカム** 高血圧、2型糖尿病 (T2D)、心血管疾患 (CVD)、脳血管障害 (CVA)

## 03 対象と方法（統計手法）

### + 比較と除外基準

- 🔄 **比較1** pHPT vs マッチ対照
- ✂️ **比較2** PTx vs 非手術（1：3マッチ）
- ⊖ **除外基準**  
各アウトカムの既往がある症例は、そのアウトカムの解析から除外
- 🕒 **センサリング** 死亡、PTx施行、追跡終了、15年

### ≡ 統計モデルと定義

- 📊 **推定** 発症率/1000人年、1-Kaplan-Meier
- 📈 **モデル** 層別Cox比例ハザードモデル  
(層別: 出生年/性別/SES、調整: CCI/BMI/民族)
- 🕒 **PTx解析** 時間依存共変量として扱う  
(Immortal time biasへの配慮)
- 📄 **T2D定義** 新規ICD-9 + HbA1c<6.5% + 薬物未使用  
(厳格な定義を採用)

## 03 対象と方法（統計手法）

### ⇄ 比較と除外基準

- ✓ **比較1:** pHPT vs マッチ対照  
(年齢・性別・SESで1:3マッチ)
- ✓ **比較2:** PTx vs 非手術  
(手術群と非手術群を1:3マッチ)
- ✓ **除外基準:**  
各アウトカムの既往がある症例は、その解析から除外  
(新規発症のみ評価)
- ✓ **センサリング:**  
死亡、PTx施行、追跡終了、15年経過

### 📐 解析モデルと定義

- ✓ **推定方法:**  
1000人年あたりの発症率  
Kaplan-Meier法
- ✓ **Cox比例ハザードモデル:**  
層別化：出生年・性別・SES  
調整：CCI・BMI・民族
- ✓ **PTx解析の工夫:**  
時間依存共変量としてPTxを扱い、Immortal Time Bias  
に対処

#### ⚠️ T2D定義の厳格化

新規ICD-9コード + HbA1c<6.5% + 糖尿病薬未使用（診断の確実性を担保）

# 結果① pHPTは心代謝リスクを上げる (vs 対照群)

## 高血圧

調整ハザード比 (AHR)

**1.22**

95% CI: 1.17-1.33

P < .001

発症率 / 1000人年  
**44.6 → 55.3**  
(対照群 vs pHPT群)

## 2型糖尿病 (T2D)

調整ハザード比 (AHR)

**1.07**

95% CI: 1.01-1.16

P = .02

発症率 / 1000人年  
**12.8 → 17.0**  
(対照群 vs pHPT群)

## 心血管疾患 (CVD)

調整ハザード比 (AHR)

**1.28**

95% CI: 1.21-1.42

P < .001

発症率 / 1000人年  
**11.5 → 16.1**  
(対照群 vs pHPT群)

## 脳血管障害 (CVA)

調整ハザード比 (AHR)

**1.22**

95% CI: 1.17-1.33

P < .001

発症率 / 1000人年  
**14.1 → 19.4**  
(対照群 vs pHPT群)

 pHPT群は全てのアウトカムにおいて、対照群と比較して有意に発症リスクが高い

# Figure Kaplan-Meier生存曲線 (4アウトカム)

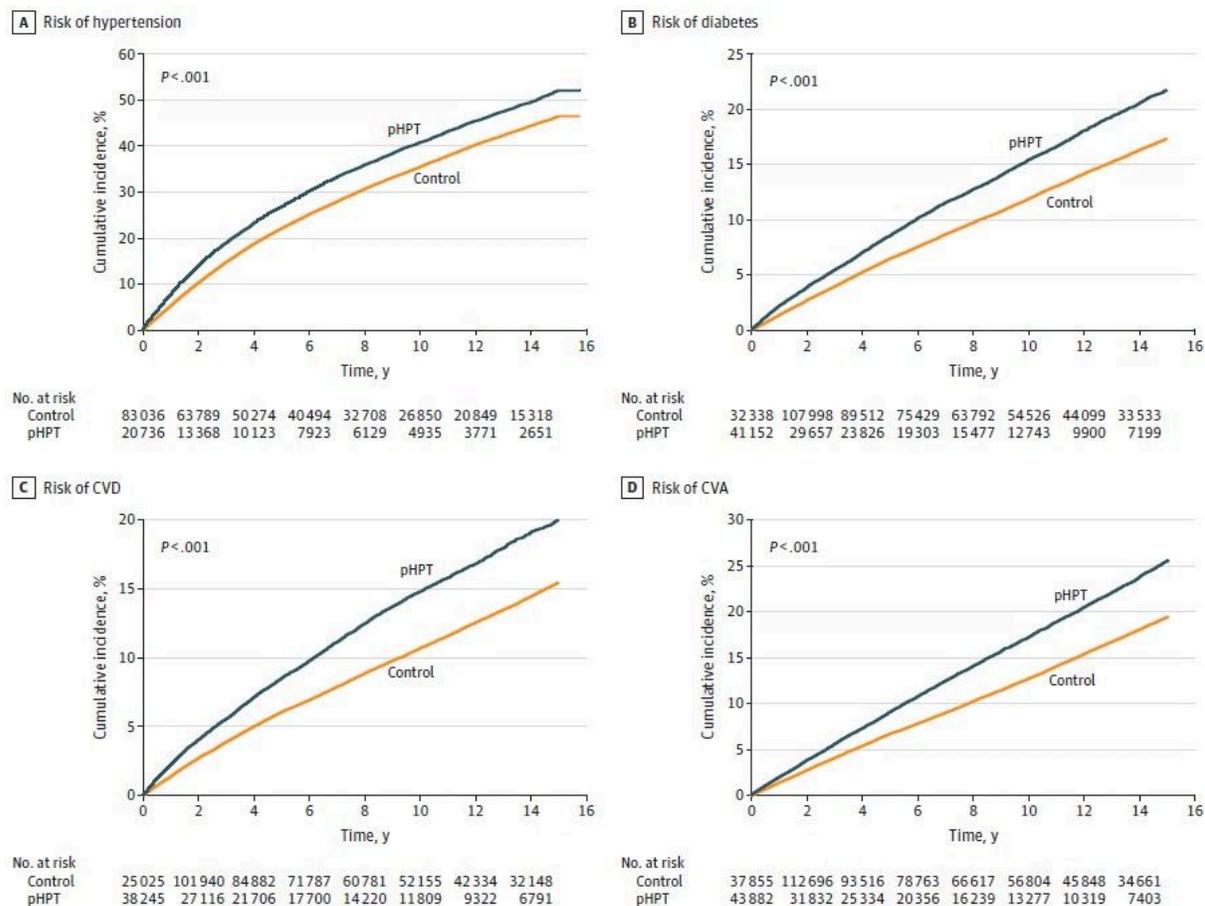


図1. 原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) 患者と対照群における累積発症率

A: 高血圧 (P < .001), B: 2型糖尿病 (P < .001), C: 心血管疾患 (P < .001), D: 脳血管障害 (P < .001)

出典: Tsur N, et al. JAMA Network Open. 2025;8(11):e2544623 Figure 1

**Table 2** 臨床アウトカム比較 (pHPT vs 対照群)

アウトカム	対照群 (発生率 / 1000人年)	pHPT群 (発生率 / 1000人年)	調整後HR (95% CI)	P値
高血圧	44.56 (25,860 events)	55.30 (6,438 events)	1.22 (1.17–1.33)	< .001
2型糖尿病 (T2D)	12.81 (13,657 events)	16.99 (4,661 events)	1.07 (1.01–1.16)	.02
心血管疾患 (CVD)	11.47 (11,622 events)	16.09 (4,061 events)	1.28 (1.21–1.42)	< .001
脳血管障害 (CVA)	14.10 (15,670 events)	19.35 (5,625 events)	1.22 (1.17–1.33)	< .001

✓ 結果の要約

- pHPT群は、すべての心代謝アウトカムにおいて、対照群と比較して有意に高い発生率を示した。
- 特にCVD（心血管疾患）のリスク上昇が最も顕著であった（AHR 1.28）。
- 調整因子：Charlson合併症指数 (CCI)、人種、BMI。

## 結果②

# PTxで低下したのはT2Dのみ (vs 非手術)

### 2型糖尿病 (T2D)

P = .002

調整ハザード比 (AHR)

**0.56**

95% CI: 0.30-0.89

有意に低下

発症率 / 1000人年

**15.18 → 10.77**

(非手術群 vs PTx群)

### 高血圧

有意差なし

P = .33

調整ハザード比 (AHR)

**1.19**

95% CI: 0.69-1.96

発症率 / 1000人年

**48.85 → 45.89**

(非手術群 vs PTx群)

### 心血管疾患 (CVD)

有意差なし

P = .92

調整ハザード比 (AHR)

**0.93**

95% CI: 0.85-1.02

発症率 / 1000人年

**12.49 → 11.57**

(非手術群 vs PTx群)

### 脳血管障害 (CVA)

有意差なし

P = .09

調整ハザード比 (AHR)

**0.79**

95% CI: 0.50-1.13

発症率 / 1000人年

**14.12 → 12.93**

(非手術群 vs PTx群)

 診断から手術までの平均期間：879日（約2.4年） - この遅延が血管リモデリングの不可逆性に影響した可能性あり

**Table 3** ベースライン特性（PTx施行群 vs 非手術群）

特性	非手術群 (n = 19,962)	PTx群 (n = 6,654)	SMD
年齢, Mean (SD)	58 (12)	58 (12)	0
女性, No. (%)	14,403 (72.2%)	4,801 (72.2%)	0
社会経済的地位 (中), No. (%)	12,506 (65.7%)	4,192 (66.1%)	0.02
CCI $\geq$ 3, No. (%)	9,857 (49.4%)	2,713 (40.8%)	0.17
T2D既往, No. (%)	2,919 (14.6%)	638 (9.6%)	0.15
<b>カルシウム値, Mean (SD)</b>	<b>9.62 (0.93) mg/dL</b>	<b>10.52 (1.00) mg/dL</b>	<b>0.93</b>
<b>PTH値, Median (IQR)</b>	<b>94 (62–137) pg/mL</b>	<b>137 (53–248) pg/mL</b>	<b>0.57</b>
診断から手術までの期間	-	Mean 879日 (SD 1219)	-

❶ CCI (Charlson Comorbidity Index) は併存疾患の重症度を示す指標。スコア $\geq$ 3は重度の併存疾患を意味する。

**❶ 要点**

- 年齢・性別・SESはマッチングにより完全に均衡している（SMD < 0.1）。
- PTx群ではカルシウム値とPTH値が有意に高く（SMD > 0.5）、より重症なpHPT患者が手術適応となっている傾向がある。
- 診断から手術までの平均期間は約2.4年（879日）であり、介入の遅れが示唆される。

**Table 4 副甲状腺摘出術 (PTx) vs 非手術群の臨床アウトカム**

アウトカム	非手術群 (1000人年あたり)	PTx群 (1000人年あたり)	調整ハザード比 (95% CI) [P値]
<b>2型糖尿病 (T2D) ★</b>	<b>15.18</b>	<b>10.77</b>	<b>0.56 (0.30–0.89) P = .002</b>
高血圧	48.85	45.89	1.19 (0.69–1.96) P = .33
心血管疾患 (CVD)	12.49	11.57	0.93 (0.85–1.02) P = .92
脳血管障害 (CVA)	14.12	12.93	0.79 (0.50–1.13) P = .09

✓ **結果の解釈**

- 2型糖尿病 (T2D) のみが、PTx群で有意に発生率が低下した (AHR 0.56, P=.002)。
- 高血圧、CVD、CVAについては、PTxによる有意なリスク低減効果は認められなかった。
- これは「糖代謝異常は可逆的だが、血管系の器質的変化は不可逆的である可能性」を示唆する。

# 考察 なぜT2Dだけが改善したのか？ — メカニズムの考察

## 原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT)

PTH過剰分泌 + 高カルシウム血症



### 糖代謝への影響

- ・インスリン分泌抑制
- ・インスリン抵抗性増大



### 機能的変化

(可逆性が高い)

PTxによる正常化

**T2Dリスク低下**



### 心血管への影響

- ・血管内皮機能障害
- ・血管石灰化・動脈硬化



### 器質的変化

(不可逆性が高い)

PTxでも回復困難

**HTN/CVD/CVA 不変**

⌘ 介入の遅れ (平均 879日) が血管病変の不可逆性を助長か

## ✔ 糖代謝の可逆性

PTHは直接的に膵β細胞からのインスリン分泌を抑制し、末梢での抵抗性を高める。これらは「機能的」な変化であり、PTxによるPTH・Caの正常化に伴い速やかに改善しやすい。

## ⚠ 血管病変の不可逆性

長期の高Ca血症は、血管平滑筋へのCa沈着や血管壁の肥厚（リモデリング）を引き起こす。これらは「器質的」な変化であり、一度形成されるとPTHが正常化しても回復しにくい。

## 🕒 臨床的示唆

約2.4年という待機期間が血管へのダメージを固定化させた可能性がある。糖代謝改善のメリットに加え、血管病変が不可逆になる前の「早期介入」が重要である。

## 07 強みと限界

### 本研究の強み

#### 超大規模かつ長期追跡

pHPT群 50,199人、対照群 150,265人という過去最大規模のコホート。最長15年の追跡により、長期的な心代謝リスクを評価可能とした。

#### 適切な統計的調整

年齢・性別・SESによる1:3マッチングに加え、CCI・BMI・民族で多変量調整を行い、交絡因子の影響を最小限に抑えた。

#### Immortal Time Biasへの配慮

副甲状腺摘出術 (PTx) を時間依存共変量として扱い、手術待機期間によるバイアスを統計的に制御した。

### 本研究の限界

#### 後ろ向き研究の限界

診療データベースを用いた観察研究であり、食事・運動習慣などの未測定の交絡因子が残存している可能性がある。

#### 手術適応の選択バイアス

手術群はより若年で重症度が高い傾向があり、紹介基準や患者・医師の選好が結果に影響した可能性がある。

#### 術後データの欠如

術後の生化学的正常化 (CaやPTHの改善) がアウトカム改善を媒介したかどうかの詳細な解析が行われていない。

## 07 臨床的意義 — 私たちの診療にどう活かすか？



無症候性pHPT患者でも、骨・腎だけでなく**心血管・糖代謝**を系統的にモニタリングする必要がある



手術適応の議論に「**糖代謝リスク低下** (T2D AHR 0.56)」という新たなエビデンスを追加検討し得る



日本では紹介の遅れが生じやすい傾向 → **早期発見・早期紹介**の体制整備が、不可逆的な血管変化を防ぐ鍵となる可能性がある



患者説明では、T2Dへのメリットを伝えつつも「**手術で全リスク (高血圧・CVD等) は消えない**」点も誠実に伝えるべき

## 01 pHPTは長期的な心代謝リスク増加と関連

高血圧、2型糖尿病、心血管疾患、脳血管障害のすべてのリスクが、対照群と比較して**有意に上昇**していることが示された。

## 02 PTxはT2Dの新規発症を有意に低下させる

副甲状腺摘出術により、2型糖尿病の発症リスクは**約44%低下**した（AHR 0.56）。しかし、高血圧やCVD/CVAへの明確な効果は示されなかった。

## 03 「骨・腎」だけでなく心代謝も手術適応の議論へ

無症候性であっても糖代謝リスクを考慮し、血管病変が不可逆になる前の**早期介入**が重要である可能性がある。