

〔原著〕

繰り返す尿管結石症と原発性副甲状腺機能亢進症 —尿管結石既往時に血清 Ca 高値を示していた 2 例を通じて—

Recurrent urethral stone and primary hyperparathyroidism —Through two cases with hypercalcemia for many years since the first attack—

脇山 博之¹, 佐野 晋司¹, 小池 啓司¹, 吉田 昌功², 林 伸好², 池谷 淳³,
田付 二郎⁴, 戸邊 武蔵⁴, 酒井 優⁵, 千先 康二¹, 小林 秀紀¹

(自衛隊札幌病院 外科¹, 内科², 耳鼻科³, 泌尿器科⁴, 病理⁵)

Hiroyuki Wakiyama¹, Shinji Sano¹, Hiroshi Koike¹, Masayoshi Yoshida², Nobuyoshi Hayashi², Jun Ikeya³,
Jirou Tatsuki⁴, Musashi Tobe⁴, Yu Sakai⁵, Koji Sensaki¹, Hideki Kobayashi¹

要 旨：原発性副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモンの過剰分泌により電解質代謝異常をきたす疾患である。尿管結石既往時に血清 Ca 高値を示していた本症の 2 例を経験した。1 例目は 36 歳男性。尿管結石で過去に 2 度 ESWL を受け、検診で血清 ALP 高値を指摘された。血清 Ca は 12.1mg/dl で、左下副甲状腺は 10mm 大であった。摘出術時の腫瘍重量は 0.9g であった。2 例目は 52 歳男性。特発性大腿骨頭壊死と尿管結石の既往があり、夜間頻尿と口渇を主訴に受診した。血清 Ca は 16.5mg/dl で、左下副甲状腺は 25mm 大であった。摘出術時の腫瘍重量は 3.6g であった。いずれの症例も病理診断は腺腫で、術後早期に intact-PTH は低下した。2 例共に尿管結石既往時に血清 Ca 値は高値であったが、副甲状腺の検索は行われなかった。繰り返す尿管結石症の患者を診察する場合、本症も考慮に入れ血清 Ca 値にも注目すべきと考える。

キーワード：原発性副甲状腺機能亢進症，尿管結石，高 Ca 血症

Abstract : Hypercalcemia by Primary hyperparathyroidism ; PHPT, should be paid more attention as one of the causes of the urethral stone. A 36 y/o male with ESWL twice had 12.1mg/dl of serum calcium. At left lower parathyroidectomy, weight of tumor was 0.9g. A 52 y/o male with idiopathic femoral head necrosis and urethral stone had 16.5mg/dl of serum calcium. At left lower parathyroidectomy, weight of tumor was 3.6g. In both cases, tumor was adenoma, intact PTH was normalized immediately after surgery, and PHPT was not noticed at the first urethral stone attack.

Key words : Primary hyperparathyroidism, Urethral stone, Hypercalcemia

はじめに

高カルシウム血症の原因で最も頻度が多い疾患は、

悪性腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) である。PHPT は、副甲状腺に腫瘍や過形成が生じることにより副甲状腺ホルモン (PTH) が過剰に分泌さ

れる疾患である。従来、PHPTは欧米に比べて我が国では比較的まれな疾患とされてきたが、最近はドックや一般検診の検査項目として血清Caや血清無機リンが測定されるようになり、その発見頻度は増加傾向にある。しかしながら実際には血液データのみに異常を示し症状に乏しい無症候性のもの（生化学型）が増加しているに過ぎず、腎結石型、骨病変型といった症状を有する病型のものには増加していない。この背景として、一部の専門病院を除き、我が国では本疾患に関心を持って一般診療にあたっている医師が意外と少ないという点がある。今回、尿管結石既往時に血清Ca高値を示していた本症の2例を経験した。

症例 1

症 例：36歳，男性

主 訴：なし

既往歴：平成11年9月，肉眼的血尿で当院受診し，右尿管結石症と診断された。入院時の血清Ca値は11.3mg/dl (8.2-10.2)であった。同月，ESWLを受けた。平成13年6月，肉眼的血尿で再診。左水腎症を認め再度ESWLを受けた。平成16年11月，左腰部痛で再診。左水腎症を認めたが，尿管結石は自然排石した。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成17年7月，検診で血清ALP高値を指摘された。検診時の血清Ca値は12.1mg/dlであった。同月，当院内科に紹介され精査目的で入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重72kg，血圧118/70mmHg，脈拍72回/分，整。心尖部で汎収縮期雑音を聴取した。頸部に明らかな腫瘍は触知しなかった。

入院時検査成績：血液検査でCa 12.0mg/dl，P 2.4mg/dl (2.5-4.5)と，高Ca低P血症を示したが，intact-PTH 230pg/ml (10-65)やALP 641IU/L (104-338)も上昇していた(図1)。ALPアイソザイムでは，ALP2；33%，ALP3；67%とALP3高値であり骨型を呈したが，CXD法による骨塩量測定ではt-scoreは-0.8SDとほぼ正常であった。頸部超音波検査で10mm大のhypoechoicな腫瘍を甲状腺左葉下極付近に認めた。CTでは同部位は周囲に比べて造影効果の弱い腫瘍であった。MRIで同部位に境界明瞭な腫瘍を認め，T1で甲状腺と等信号，T2で高信号，Gdで軽度の増強効果を示した。Tl/Tcサブトラクシ

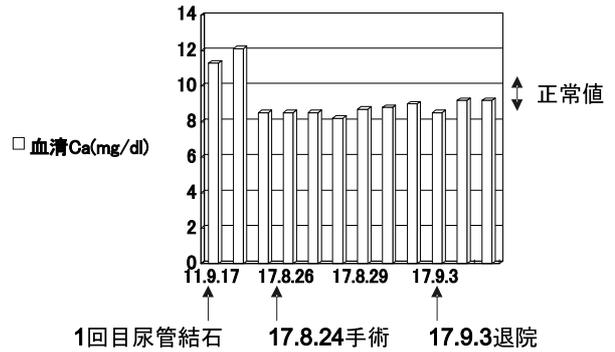


図1 血清Ca値の変化(症例1)

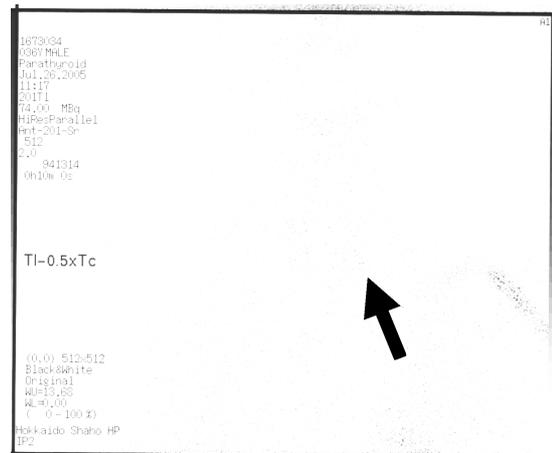


図2 Tl-Tcサブトラクションシンチ(症例1)



図3 副甲状腺摘出標本(症例1)



図4 術後3ヶ月目の創(症例1)

ンシンチでは同部位にアイソトープの集積を認めた(図2)。

手術所見：正中～左頸部に6cmの皮膚切開で開創し、腫大した左下副甲状腺を摘出した(0.9g, 図3)。手術時間85分、術中出血量18gであった。

病理診断：副甲状腺腺腫

術後経過：術後1時間目に intact-PTH は22pg/ml に低下し、その後も正常値を維持している。術直後(1～5病日)は注射で、その後は経口でカルシウム補充を行ったが、術後3ヶ月目に内服不要となった(図1)。ちなみに術後3ヶ月目の時点で骨塩量は t-score が-0.75SD と問題なく、かつ創もとくに目立たない(図4)。

症例 2

症 例：52歳，男性

主 訴：夜間頻尿，口渇

既往歴：平成14年12月，とくに誘因なく左股関節痛を生じた。平成15年1月，他院からの紹介で当院を受診し，MRI で特発性大腿骨頭壊死と診断された。他院における血清 Ca 値は11.9mg/dl であったが原因検索は行われていなかった。同年，尿管結石で救急病院を受診し自然排石した。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成17年9月初旬より夜間頻尿が出現し，その後口渇と全身倦怠感も自覚したため同年10月に当院を受診した。初診時の血清 Ca 値が16.5mg/dl と著明な上昇を示していたため入院となった(図5)。

入院時現症：身長174cm，体重82kg，血圧150/106mmHg，脈拍76回/分，整。左頸部に弾性軟で可動性のある母指頭大の腫瘤を触知した。

入院時検査成績：高 Ca 血症に対し，入院直後より生理的食塩水の補液とカルシトニン投与を行うも第2病日の時点で Ca 15.3mg/dl，P 2.4mg/dl と，依然高 Ca 低 P 血症の状態が続くためビスフォスフォネート30mg を投与。第4病日には Ca 11.3mg/dl，P 1.5mg/dl と安定したため高 Ca 血症に対する治療を中止した。術前の intact-PTH 480pg/ml，ALP 586IU/L であった。骨塩量測定では t-score は-1.5SD と低下していた。頸部超音波検査で25mm 大の hypoechoic な腫瘤を甲状腺左葉下極の背側に認めた。CT では同部位に造影効果に乏しい腫瘤を認めるとともに甲状腺両葉に径

1cm 弱の LDA を認めた。MRI でも甲状腺左葉背側に境界明瞭な腫瘤を認め，T1 で軽度低信号，T2 で強めの高信号，Gd で不均一な増強効果を示した。なお Tl/Tc サブトラクションシンチでは明らかな集積はみられなかったが，Tc-methoxyisobutyl-isonitrile(MIBI) シンチではアイソトープの集積を同部位に認めた(図6)。

手術所見：正中～左頸部に7cmの皮膚切開で開創し，腫大した左下副甲状腺を摘出した(3.6g, 図7 a および 7 b)。また甲状腺左葉は部分切除した。手術時間123分，術中出血量80g であった。

病理診断：副甲状腺は腺腫，甲状腺は結節性甲状腺腫であった。なお副甲状腺腺腫の内部には嚢胞状に変性した部分もみられた。

術後経過：術後1時間目に intact-PTH は29pg/ml に低下し，その後も正常値を維持している。術直後(0～6病日)は注射で，その後は術後2ヶ月を経た現在まで，経口でカルシウム補充を行っている(図5)。術後2ヶ月目の時点で，創はとくに目立たないが(図8)，骨塩量は t-score が-1.7SD と改善の兆しはみられていない。

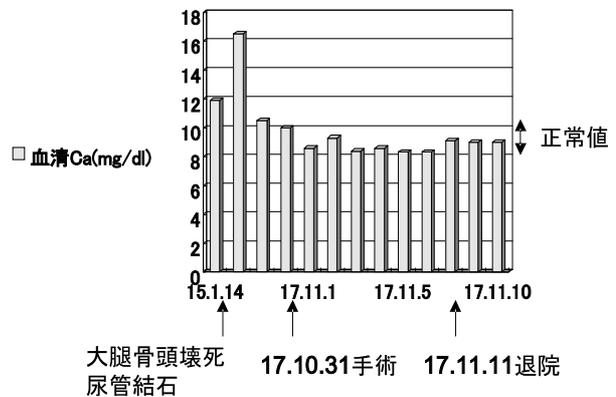


図5 血清 Ca 値の変化 (症例 2)

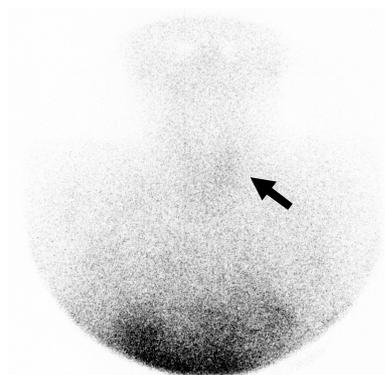


図6 ^{99m}Tc-MIBI シンチ (症例 2)

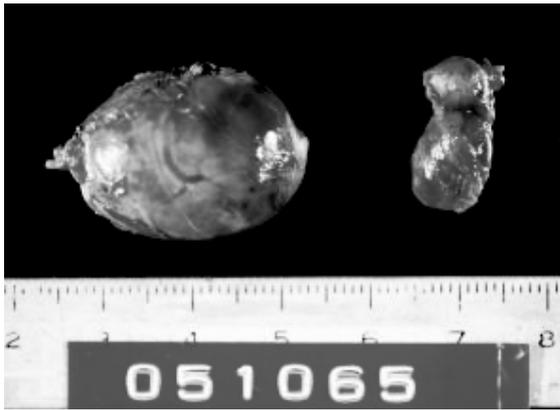


図7a 副甲状腺(左)と甲状腺(右)の摘出標本(症例2)



図7b: 副甲状腺摘出標本の断面(症例2)



図8 術後2ヶ月目の創(症例2)

考 察

(1) PHPT の疫学

PHPTは、副甲状腺の腺腫、過形成、癌によりPTHの過剰分泌が起こり、電解質代謝異常をきたす疾患である。臨床病型には、無症候性の生化学型と、症候性の腎結石型および骨病変型の3病型があり、最近の統計によると、上記3病型の比率はそれぞれ43.6%、41.6%、14.8%であり、骨病変型が減

少傾向にある¹⁾。男女比は1:3と女性に多く、とくに45歳以上の閉経後の女性に好発する²⁾。従来、PHPTの頻度は日本に比べて欧米で高いとされてきた。米国では外来患者500人~1000人に1人^{3,4)}、スウェーデンでは人口の1%で閉経後女性の2~3%との報告がある⁵⁾。近年、我が国においてもPHPTは増加傾向にある。甲状腺外科研究会の全国集計⁶⁾によると1980~1989の10年間で1255例が、1990~2000年の11年間で3152例と著明に増加している。さらに、血清Caスクリーニングの普及により、現在、日本では一般人口10万人に100人(0.1%)ときわめてポピュラーな疾患になった⁸⁾。

しかしながら、未だにPHPTに対する一般医家の関心は必ずしも高いとは言えない。またPHPTの原因が腺腫や過形成である場合には進行が緩やかであることが多く、過去の検診で高Ca血症が見逃されている例もまれではない⁸⁾。従って本症例2のように著しい高Ca血症を呈してから初診となるケースも少なくないため注意が必要な疾患でもある。一方、尿管結石はPHPTによくみられる症候であり、本疾患の60~80%に合併するとの報告もある^{9~11)}。また逆に尿管結石の数%に本症がみつかる⁸⁾とされている。従って、尿管結石患者の診察の際にはPHPTの可能性も考慮に入れる必要があり、このことがPHPT早期診断法の一つとなりうる。実際、東海林ら¹²⁾によると、本症の病悩期間(症状発現~治療開始まで)は1ヶ月~18年と大きく幅があるが、5年以上の6例のうち5例(83%)が尿管結石の繰り返し例であったという。ちなみに本症例における病悩期間は、症例1が6年、症例2は3年であった。

(2) PHPT の病理

PHPTの病理は、腺腫、過形成、癌に分類される。このうち80%は単発の腺腫であり、腫大腺が複数あると過形成(15%)と診断される¹³⁾。一方、癌の頻度は約5%である。新宮ら¹⁴⁾によると、副甲状腺癌を疑う術前所見として、(1)腫瘍を触れる、(2)腫瘍が大きい、(3)病型が骨型である、(4)より高カルシウム血症である、(5)より血中PTH値が高値である、という。本症例1では上記の所見を認めなかったが、症例2では(1)~(4)までの全ての条件を満たしており、結果的には腺腫であったものの、術前診断

の時点では癌も否定できなかった。

ところで、本症例2においては上述のように副甲状腺腺腫の内部に嚢胞がみられた。副甲状腺嚢胞は「非機能性」のもの「機能性」のものに分けられる¹⁵⁾。「非機能性」のものがPHPTの症状を伴わないのに対し、「機能性」のものはPHPTの症状を引き起こすことがある。機能性副甲状腺嚢胞の病態は腺腫あるいは過形成の嚢胞化であり、その発生機序には腫瘍の出血や梗塞による変性嚢胞と、腫瘍細胞からの分泌能亢進による貯留嚢胞の二つの機序があると考えられている^{16,17)}。猪狩ら¹⁵⁾によると、腫瘍断面の1/3以上を嚢胞が占めるものを嚢胞群と定義した場合、PHPT症例808例のうち嚢胞群は17例(2.1%)の頻度であり、嚢胞群17例のうち変性型11例、貯留型6例であったという。さらに彼らの報告では、嚢胞群は通常群(嚢胞群を除くPHPT症例)と比較して、副甲状腺病変が大きく、触診率が高く、臨床症状は激しいものの副甲状腺癌の合併がない、などの特徴を有していた。また、変性型と貯留型の比較では、変性型の血清Caは有意に高く、実際、高Ca血症クリーゼはすべて変性型であり、貯留型では見られなかった。興味深いことに、本症例2では、腫瘍断面の1/3以上ではないものの嚢胞(変性型)を認め、症例1に比べて、副甲状腺病変が大きく、触診可能であり、かつ著明な血清Ca値を示しており、猪狩ら¹⁵⁾の報告とほぼ一致した。

さらに本症例2において、結節性甲状腺腫を伴っていた。結節性甲状腺腫はPHPTに合併頻度が高いことが知られている⁸⁾。甲状腺腫を合併している場合には、病変が異所性に存在する時、あるいは以前に頸部手術の既往がある場合と同様に、術前診断において、その局在診断がしばしば困難となる場合があるので注意が必要である¹³⁾。幸い本症例2では術前の局在診断は可能であった。

(3) PHPTの診断

高Ca血症をきたす主要な疾患を表1に示す。ところで血清Ca値の高低を論じる場合の注意点として、血清アルブミン(最もCaと親和性の高い結合タンパク)による補正の問題がある。本来Caの生物学的活性はイオン化Caで規定されるが、測定上の問題であり実用的でない。ちなみに当院でもイオン化Ca測定は外注に頼っているため、結果を得

るのに数日かかり実診療には役に立っていない。総Ca値はイオン化Ca値と相関するため代用として使われているが、血清アルブミン値が低い場合には以下の式で補正が必要となる。血清補正Ca(mg/dL) = 測定血清Ca(mg/dL) + 4 - 血清Alb(g/dL)。但し、アルブミンが4g/dL以下の場合のみ補正を必要とし、4g/dL以上のときは補正しない。PHPTと他疾患の鑑別については、補正血清Caが高値でかつintact-PTHが高値の場合、ほとんど(99%)がPHPTである。さらに尿中Caも高値であれば、通常治療を必要としないまれな疾患である家族性低Ca尿性高Ca血症との鑑別も可能となる⁸⁾。

PHPTの可能性が高い場合、次に責任病巣の同定が必要である。PHPTの病巣の同定には、頸部超音波検査に加えて、近年、Tc-99m sestamibi(methoxyisobutyl-isonitrile)シンチグラム(MIBIシンチ)が用いられるようになってきた。MIBIシンチはPHPTの局在診断に有用で、従来の²⁰¹Tlシンチと^{99m}Tc-O4-によるサブトラクションシンチグラムと比較して腫瘍病巣の描出率が優れているといわれている¹⁸⁾。歴史的には、MIBIシンチは元々心筋血流用製剤として臨床応用が始まったが、各種の腫瘍にも親和性を示すということが知られ、1989年にCoakleyら¹⁹⁾により副甲状腺腺腫のシンチグラムとしての有用性が報告された。これ以後、MIBIシンチは副甲状腺の局在診断に広く臨床応用されるようになった。MIBIシンチの陽性率と腫瘍重量は正相関を示すことが知られている¹⁸⁾。Johnstonら²⁰⁾

表1 高Ca血症をきたす主要疾患

1. 原発性副甲状腺機能亢進症 副甲状腺腺腫, 副甲状腺過形成, 副甲状腺癌
2. 悪性腫瘍に伴う高Ca血症 (1) 腫瘍性液性因子の産生に伴う高Ca血症 副甲状腺ホルモン関連タンパク(PTHrP)の産生 (2) 骨局所での溶解に伴う 骨局所の腫瘍細胞からのサイトカイン分泌, 多発性骨髄腫, 乳癌の骨転移など
3. ビタミンD作用の過剰 (1) ビタミンD中毒症 (2) 慢性肉芽腫症: サルコイドーシス, 結核症など (3) ビタミンD活性化酵素過剰発現腫瘍
4. ほかの内分泌疾患に伴うもの 甲状腺機能亢進症, Addison病
5. 家族性低Ca尿性高Ca血症 Ca感受容体遺伝子異常
6. 薬剤性 サイアザイド, 利尿剤, ビタミンA中毒症など
7. 不動

は腺腫で110mg, 片桐ら²¹⁾は過形成で50mgが検出限界と報告している。また, 頸部超音波検査では感度60~70%, 陽性予測値85%であるのに対し, MIBIシンチでは感度85%, 陽性予測値90%と良好な成績であり, 両者の併用で診断精度がより高くなるという報告もある⁸⁾。

最近, 三浦ら²²⁾はPHPTの診断に関して詳細な報告を行っている。PHPTにおける過形成, 多発腺腫といったmultiglandular diseaseとuniglandular diseaseである単発腺腫に分けて検討したところ, 以下のような結果を得ている。文献的にはMultiglandular diseaseを含むPHPTの頸部超音波検査では術前局所診断の感度には36~76%と幅があり^{23~26)}, これは検者の経験およびmultiglandular diseaseの頻度に依存している。一方, MIBIシンチでは単発腺腫における感度は85~100%と良好であるが, 過形成症例においては著しく劣った結果となっている^{26, 27)}。三浦ら²²⁾の検討では, multiglandular diseaseにおける頸部超音波局所診断の精度は64%であり, MIBIシンチのそれは50%と低い結果となった。MIBIシンチが偽陰性を生じる理由として, 河野ら¹⁸⁾は以下のように考察している。MIBIシンチの集積は副甲状腺腫瘍の重量だけに依存するのではなく, ①腫瘍組織中のミトコンドリアに富むoxyphilic cellの細胞塊量と, ②周囲の甲状腺組織のbackground noiseに比較して副甲状腺腫瘍への取込み強度(signal)というS/N比が影響する。このような理由から, 三浦ら²²⁾はmultiglandular diseaseに対しての術前画像診断の位置付けは, 副甲状腺腫大腺の局在というよりはmultiglandular disease症例の抽出にあると考察している²²⁾。さらにMIBIシンチは異所性副甲状腺病変の診断にも有効であるという特徴もあるが, 残念ながら現在本邦では保険適応がない。以上のように, MIBIシンチはPHPTの診断に有用である反面, 偽陰性の問題と保険適応の問題という2つの問題がある。実際, 本症例2ではMIBIシンチ陽性であったものの, 症例1では種々の理由でMIBIシンチを実施できなかった。

(4) PHPTの治療

PHPTの治療の原則は責任病巣の摘出であり, 尿管結石, 骨病変, 神経症状を有するなど症候性の

ものに対する手術適応に関しては異論がない。一方, 症状はないが血液データのみ異常を示す無症候性のものに対し, 経過を追うべきか速やかに手術を行うべきかについてはなお議論がある。無症候性のPHPTの治療方針としてアメリカのガイドラインがある。これは1990年のconsensus conferenceの結果だされたもの²⁸⁾を2002年に見直したもの²⁹⁾である。新しいガイドライン(表2)では, 手術適応に関して検討され, 旧ガイドラインに比べて高Ca血症の上限が低く抑えられ, また, 骨密度の判定基準がZスコアからTスコアに変わり, 骨密度の測定部位に腰椎, 大腿骨頸部が加わった。

本症例1では, 術前の骨塩量測定でt-scoreは-0.8SDとほぼ正常を示し, かつ術前尿管結石を繰り返したことから腎結石型と診断した。また本症例2は, 特発性大腿骨頭壊死と尿管結石の既往があり, 腎結石を伴う骨病変型と考えられた。2症例ともに術前に高度の高Ca血症(正常上限の1.0ng/dl以上)を示していたためガイドライン上, 手術適応となった。とくに症例1は50歳以下の基準も満たしていた。一方, 症例2は特発性大腿骨頭壊死という既往症を有しながら, 術前の骨塩量がt-scoreで-1.5SDと, ガイドラインでいう-2.5SDには達していなかった。この理由として, 術前に腰椎, 股関節, 前腕の骨塩量測定を行わなかったことが一因と考えられる。従って, 今後はこれらの部位の骨塩量を術前に測定することが望ましい。

高Ca血症はその程度により症状が異なるが, 血清Ca値が11mg/dl以下では無症状のことが多く, 12mg/dl程度から易疲労感, 倦怠感を生じ, 尿管結石や骨病変が出現する。まれではあるが脱水などを契機に14mg/dl以上の高Ca血症を生じる

表2 無症候性原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 全く自覚症状がなくとも以下のものがあれば手術をすすめる <ol style="list-style-type: none"> (1) 高度の高Ca血症(正常上限の1.0ng/dl以上) (2) 腎機能の明らかな低下
クレアチンクリアランスの30%以上の低下 (3) 尿中Ca排泄の著増
1日尿中排泄量が400mg以上 (4) 骨塩量の高度の低下(腰椎, 股関節, 前腕)
-2.5SD以上の低下(T-score) (5) 患者が50歳以下の場合 (6) 定期的な経過観察が困難な場合 2. 手術を行わなかった場合, 以下のモニターが必要 <ol style="list-style-type: none"> (1) 年に2回以上血清Ca測定 (2) 年に1回は血清creatinine測定 (3) 年に1回骨密度測定(腰椎, 股関節, 前腕) |
|--|

と、意識障害や急性腎不全などを合併する高Ca血症クリーゼになる³⁰⁾。従って本症例2のように高Ca血症緊急症では通常十分量(数L)の生理食塩水の補液やカルシトニン投与を優先すべきであるが、一方、術前の高Ca血症に対し、完全に補正してから手術に望むか、あるいは原因の治療を遅らせないために先に責任病巣の摘出術を施行するか、については諸家の意見は必ずしも一致していない。ちなみに鈴木ら³¹⁾によると、PHPTの手術に際し、高Ca血症が著明な場合、周術期に副甲状腺クリーゼを来すおそれがあり、高Ca血症を是正する必要がある。したがって、術前に高Ca血症を12mg/dl未満に低下させた後に手術をするのが原則という。

従来PHPTに対する術式は、両側4腺の検索を行い(bilateral exploration)、腫大した副甲状腺を摘出する術式が標準とされてきた。しかし最近は、各種診断法の向上に伴い責任病巣だけを摘出する術式(focused approach)に移行してきている³²⁾。この理由として、①PHPTの80~85%がuniglandular disease(単発腺腫)であること、②前出のように頸部超音波検査とMIBIシンチの組み合わせによる診断精度(とくにuniglandular diseaseに対して)が高いこと、③仮に過形成症例に対してfocused approachを施行しても再発率は7.1%と予想外に高くないこと³³⁾、等が挙げられる。その他の理由として、PHPTが中高年の女性に好発するために、美容の面での配慮もあると筆者らは考えている。focused approachの標準的な方法はないが、例えば鎖骨上部に3cmの皮膚切開をおく³⁴⁾、または正中部2cm程度の横切開から5mmの直視または斜視の内視鏡を挿入して手術を行うといったやり方である²²⁾。

副甲状腺の手術で最も重要なことは外科医の経験であるという意見がある²²⁾。以前の報告によれば、経験豊富な内分泌外科医(甲状腺外科医)による手術の成功率は95%以上であるのに対し、そうでない外科医による成功率は約70%とされている^{35,36)}。最良の手術とは、①持続性あるいは再発する副甲状腺機能亢進症を寛快させ、②術後の副甲状腺機能低下症や反回神経損傷等の合併症を起こさず、かつ、③より低侵襲性を追求したもの、をいうが、実際には①のみで成功例とする報告が多い²²⁾。ちなみに今回経験した2例は内分泌外科医が担当した手術ではな

かったが、皮切の長さ(6cmと7cm)と手術時間(85分と123分)に関する点以外はとくに問題がなかったと考えている。

PHPTの術後に問題になる点として、①高Ca血症が持続する、②強い低Ca血症が生じる、③i-PTH高値が持続する、というケースがある。

① 高Ca血症の持続について: PHPTの術後に高Ca血症が持続する症例が3~10%程度存在するという^{37,38)}。その原因の多くは病的副甲状腺の遺残によるものである。PHPTの手術では、術前検査でuniglandular diseaseと診断しても、実際にはmultiglandular diseaseである可能性を無視できない。最近広く利用されるようになったintact-PTHの術中迅速測定法(Quick-PTH測定法)は、元々1988年Nussbaumら³⁹⁾によって開発され、その後Irvinら⁴⁰⁾の工夫が加わり現在に至っている。Quick-PTH測定法は、intact-PTHの半減期が3~4分であることを利用して、病的副甲状腺組織が遺残していないかどうかを術中のintact-PTHの変化でリアルタイムに確認する方法である⁴¹⁾。実際には摘除後10分値で50%以下まで低下すれば十分な摘除と判断するのが一般的である⁴¹⁾。我々はQuick-PTH測定法を利用しなかったが、切除後1時間目のintact-PTH値は術前値と比較して、症例1では9.6%(-90.4%)に、症例2では6.0%(-94%)にそれぞれ低下していたことから、結果的には十分な摘除が行われたものと考えられた。

② 強い低Ca血症について: 術後に低Ca血症を生じる頻度は一過性および永久性を含めて13~46%の頻度で生じるとされている^{42~44)}。ちなみに本症例1, 2ともに術後に低Ca血症を生じた(少なくとも症例1は一過性)。低Ca血症の原因として、1)正常副甲状腺の摘除、2)残存副甲状腺の虚血性変化、3)正常腺の長期にわたる機能抑制、4)Hungry boneなどが考えられる⁴⁵⁾。本症例1では3)が、また症例2では4)が、それぞれ低Ca血症の原因と考えられた。術後のCa補充に際しての注意点として、血清Ca値が正常下限からそれ以下(7.0~8.0mg/dl程度)にコントロールする、という点がある。この理由は、今まで腫大腺のため萎縮していたと考えられる残存正常腺を刺激する必要があるためといわれている¹³⁾。

③ i-PTH 高値の持続について：PHPT の術後に、血清 Ca 値は正常化したがい-PTH 値が高値のまま経過することがある。この理由は、Ca による PTH 分泌の抑制がきかなくなったためであるとされる⁴⁵⁾が、多くは一過性で、術後15年で11%の症例に認めたという⁴⁶⁾。実際、本症例1, 2ともに、術後に一旦は低下していた i-PTH 値が、最近外来で若干再上昇傾向にある。しかしながらこれは一過性の現象と考えている。

結 語

尿管結石既往時に血清 Ca 高値を示していた PHPT の2例を経験した。2例共に尿管結石既往時に血清 Ca 値は高値を示していたが、副甲状腺の検索は行われていなかった。繰り返す尿管結石症の患者を診察する場合、本症も考慮に入れ血清 Ca 値にも注目すべきである。

文 献

- 1) Nussbaum, S. R., Potts, J. T. Jr : Immunoassays of hyperparathyroidism. J. Bone Miner. Res. 6 (Suppl. 2) : S43, 1991
- 2) 森井浩世, 後藤仁志 : 副甲状腺の異常。島田 馨編, 内科学書, 4 版, 中山書店, pp492-499, 1995
- 3) Clark OH : Endocrine Surgery for the Thyroid and Parathyroid Glands, CS Mosby, St. Louis, p172-255, 1985 :
- 4) Wells SA Jr : The surgical management of hyperparathyroidism. 日外会誌93 : 7, 1992
- 5) Åkerstrom G : Primary hyperparathyroidism. 第9回日本内分泌学会抄録 : p29, 1997
- 6) 石田常博, 横江隆史, 泉雄 勝 他 : 上皮小体腫瘍の全国集計 (1980~1989年度症例)。内分泌外科 8 : 37-45, 1991
- 7) 小原孝男 : 第34回甲状腺外科研究会アンケート調査報告—原発性副甲状腺機能亢進症。第34回甲状腺外科研究会, 東京, 2001
- 8) 小澤安則 : 副甲状腺機能亢進症と副甲状腺機能低下症。治療 87(9) : 2587-2594, 2005
- 9) Keating FR : Diagnosis of primary hyperparathyroidism. J Am Med Associ 178 : 547-555, 1961
- 10) Hellstrom J, Ivemark BI : Primary hyperparathyroidism, clinical and structural findings in 138 cases. Acta Chirurgica Scandinavica 294 : 1-113, 1962
- 11) Ohlsson L : Primar Hyperparathyreoidism. En Studie av 160 Patienter med Sarskild Hansyn till Njurfunktion och Stensjukdom efter Operation. Thesis, Gothenburg, 1975
- 12) 東海林安人, 成田吉明, 矢野智之 他 : 原発性副甲状腺機能亢進症手術症例15例の検討。北外誌 49 (1) : 13-16, 2004
- 13) 北川 亘, 赤須東樹, 清水一雄 : 原発性副甲状腺機能亢進症。外科 65 (12) : 1615-1619, 2003
- 14) 新宮聖士, 小山 洋, 金井敏晴 他 : 上皮小体癌の術前診断に関する検討。日臨外会誌 65(8) : 2033-2036, 2004
- 15) 猪狩祐和, 飯原雅季, 神戸雅子 他 : 機能性副甲状腺嚢胞の臨床的検討。内分泌外科 21(4) : 268-272, 2004
- 16) 藤本吉秀, 岡 厚, 福光正行 他 : 上皮小体嚢腫—狭義の嚢腫と機能性腺腫の嚢胞化したもの, それぞれの発生と病態について。日外会誌 77 : 900-908, 1976
- 17) 宮下 厚, 塚田 修, 河辺香月 : 上皮小体嚢腫による上皮小体機能亢進症の1例—Parathyroid hormone分泌に関する考察—。臨泌 36 : 279-282, 1982
- 18) 河野文影, 関屋 亮, 篠原立大 他 : 副甲状腺機能亢進症における^{99m}Tc-sestamibi (methoxyisobutyl-isonitrile) シンチグラフィ—施行例の検討と陰性症例の臨床病理組織学的特徴。ホルモンと臨床 51増 : 90-97, 2003
- 19) Coakley AJ et al : Nucl Med Commun 10 : 791, 1989
- 20) Johnston LB et al : J Clin Endocrinol Metab 81 : 346, 1996
- 21) 奥田逸子 他 : 日本医放会誌57 : 668, 1997
- 22) 三浦大周, 元井紀子, 奥田逸子 : (副甲状腺疾患

- に対する診断と治療の gold standard をさぐる) 原発性副甲状腺機能亢進症における局在診断結果からみた手術方針の決定について。内分泌外科 21(3): 173-178, 2004
- 23) Mitchell BK, Merrell RC, Kinder BK: Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*, 75: 483-498, 1995
- 24) Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL et al: Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic, and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. *Surgery*, 106: 639-644; discussion 644-646, 1989
- 25) Hasselgren PO, Fidler JP: Further evidence against the routine use of parathyroid ultrasonography prior to initial neck exploration for hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 164: 337-340, 1992
- 26) Miura D, Wada N, Arici C et al: Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg*, 26: 926-930, 2002
- 27) Mitchell BK, Kinder BK, Cornelius E et al: Primary hyperparathyroidism: preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 7-10, 1995
- 28) Consensus development conference statement: *J Bone Miner Res* 6: S9-S13, 1991
- 29) Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5353-5361, 2002
- 30) 高見 博, 池田佳史, 宮部理香: 原発性副甲状腺機能亢進症の最新の臨床-診断・治療技術の大きな変革。医学のあゆみ 213(5): 373-376, 2005
- 31) 鈴木眞一, 鈴木興太, 伊藤泰輔 他: (副甲状腺疾患に対する診断と治療の gold standard をさぐる) 原発性副甲状腺機能亢進症に対するカルシトニン・ビスフォスフォネート投与の検討。内分泌外科 21(3): 164-172, 2004
- 32) 高見 博, 池田佳史, 田島巖吾 他: 原発性副甲状腺機能亢進症-甲状腺・副甲状腺疾患の標準的治療法における Consensus と Controversy: 日本と欧米の相違点を中心に。内分泌外科 21: 24-27, 2004
- 33) 三浦大周, 北川 大, 鈴木規之 他: 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) における病理学的副甲状腺過形成腺症例の長期予後。ホルモンと臨床 52増: 134-140, 2004
- 34) 小野田尚佳, 石川哲郎, 高島 勉 他: (副甲状腺疾患に対する診断と治療の gold standard をさぐる) 原発性副甲状腺機能亢進症の術前診断としての超音波検査の位置づけ。内分泌外科 21(3): 158-163, 2004
- 35) Malmaeus J, Granberg PO, Halvorsen J et al: Parathyroid surgery in Scandinavia. *Acta Chir Scand* 154: 409-413, 1988
- 36) Clark OH: What's new in endocrine surgery. *J Am Coll Surg* 184: 126-136, 1997
- 37) Auguste LJ, Attie JN, Schnaap D: Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 160: 333-336, 1990
- 38) Bonjer HJ, Buining HA, Birkenhager JC et al: Single and multigland disease in primary hyperparathyroidism: clinical follow up-histopathology and flow cytometric DNA analysis. *World J Surg*, 16: 737-744, 1992
- 39) Nussbaum SR, Thompson AR, Hatcheson KA et al: Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery*, 104: 1121-1127, 1988
- 40) Irvin GL III, Dembrow VD, Prudohomme DL: Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery*, 114: 1019-1023, 1993
- 41) 尾身葉子, 田中礼子, 地曳和子 他: 術中 Quick PTH 測定による副甲状腺縮小手術の経験。内分泌外科 19(4), 2002
- 42) Kaplan EL, Bartlett S, Sugimoto J et al: Relation of postoperative hypocalcemia to operative techniques: deleterious effect of excessive

- use of parathyroid biopsy. *Surgery*, 92 : 827-834, 1982
- 43) Brasier AR, Nussbaum SR: Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*, 84 : 654-660, 1988
- 44) Zamboni WA, Folsom R: Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg*, 152 : 611-615, 1986
- 45) 三村芳和: 再考—内分泌疾患の周術期管理: 副甲状腺疾患 原発性副甲状腺機能亢進症の周術期管理。 *内分泌外科* 20(4): 370-377, 2003
- 46) Lundgren E, Rastad J, Riedfeldt P et al: Long-term effects of parathyroid operation on serum calcium and parathyroid hormone values in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 112 : 1123-1129, 1992