

続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体 摘除術後の骨病変の変化の検討

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

山口 聡, 須江 洋一, 森川 満
金子 茂男, 八竹 直

石田病院 (院長: 古田桂二)

稲田 文衛, 安済 勉, 小林 武, 八竹 攝子
古田 桂二, 石田 初一

A CLINICAL STUDY OF THE CHANGES OF BONE LESIONS AFTER PARATHYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Satoshi Yamaguchi, Youichi Sue, Mitsuru Morikawa,
Shigeo Kaneko and Sunao Yachiku

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Fumie Inada, Tsutomu Anzai, Takeshi Kobayashi,
Setsuko Yachiku, Keiji Furuta and Hatsuichi Ishida

From Ishida Hospital

We evaluated the changes of the bone lesions and their relative bone findings before and after parathyroidectomy in 23 patients with secondary hyperparathyroidism. Before the operation, all patients had bone and/or joint pain. In radiographic findings, subperiosteal bone resorption of the hand and a salt and pepper coloration of the skull were observed in all patients. Rugger jersey spine and the disappearance of the lamina dura were observed in about 90% of the patients. The bone mineral contents measured by single photon absorptiometry and digital image processing method had decreased in all of the patients compared with the mean values in sex- and age-matched controls.

After the operation, the bone and/or joint pain had disappeared excluding three patients with recurrent hyperparathyroidism. The bone changes of the hand and the skull had improved in about 90% of the patients. However, the improvement rate was low in the vertebral and dental bone changes. The bone mineral contents increased significantly compared with the preoperative values. In recurrent cases, transient increase of the bone mineral contents was observed post-operatively. However, their values, were decreased gradually with the elevation of parathyroid hormone level.

The evaluation of the bone lesions before and after parathyroidectomy not only indicates the effectiveness of the operation but also illustrates the function of the autotransplanted parathyroid tissue. We conclude that regular examination of the bone lesions after parathyroidectomy, paying attention to recurrent hyperparathyroidism and/or graft function, is mandatory.

(Acta Urol. Jpn. 40: 319-324, 1994)

Key words: Secondary hyperparathyroidism, Parathyroidectomy, Bone lesions, Bone changes, Recurrent hyperparathyroidism

緒 言

上皮小体摘除術は、内科的治療に抵抗する続発性上

皮小体機能亢進症に対し、非常に有効な治療法である。その臨床効果は、手術後早期には自覚症状の改善や血清カルシウム、上皮小体ホルモン (以下 PTH

と略す), アルカリフォスファターゼ (以下 ALP と略す) などの血液検査により判断される。しかし手術後長期の経過観察には, 骨病変の改善や移植腺機能の良否が問題になってくると考えられる。そこで今回われわれは, 上皮小体摘除術前後の骨所見の変化を中心にいくつかの検討を行ったので報告する。

対象と方法

当科では, 一定の手術適応基準¹⁾を満たした続発性上皮小体機能亢進症に対して, 1985年以降29例の上皮小体摘除術を施行している。この間, 手術適応には大きな変化はないが, 最近では特に, 自・他覚症状, 上皮小体の局在診断および骨病変の程度を重要視している。今回の検討対象は, 手術後6カ月以上経過し, 骨所見を中心とする種々の検査が施行しえた23例であった。手術方法は, 初期の1例のみに上皮小体垂全摘除術を施行し, 以後の22例には上皮小体全摘除および上皮小体組織自家移植術を施行した。

患者は男性13例, 女性10例, 平均年齢は48歳 (31~73歳), 手術時の平均透折期間は14年 (8~19年), 術後の平均観察期間は36カ月 (6~68カ月) であった。

手術前後のおもな血液検査所見を Table 1 に示す。摘除上皮小体は平均3.7腺 (3~5腺), 摘除上皮小体総重量の平均は 3,919 mg (1,200~9,440mg) であった。手術直後の低カルシウム血症が是正された後は, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ または $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を 0.25~1.0 $\mu\text{g}/\text{day}$, 炭酸カルシウムを 1.0~6.0g/day, 適宜調整しながら投与した。

経過観察期間中, 腕に自家移植した移植腺の再発を2例に, 縦隔内過剰上皮小体による残存腺の再発を1例に認め, それぞれ移植腺摘除術と残存腺摘除術を施行した。また1例は, 移植側の腕からの採血においても PTH 値が測定感度以下であり, 移植腺機能低下が疑われた。

検討項目は, 自覚症状, 骨単純X線撮影および骨塩量で, 上皮小体摘除術前後の変化について, それぞれ比較検討を行った。

結 果

1. 自覚症状

手術前は, 骨関節痛, 皮膚掻痒感, イライラ感や筋力低下などを主症状として, 全例何らかの自覚症状を

Table 1. Laboratory data (before and after operation)
* excluded three recurrent cases

	手術前 (23例)	手術後 (20例)*	(当院の正常域)
カルシウム	10.1 ± 0.6	9.9 ± 0.8	(8.8~10.0 mg/dl)
無機リン	5.9 ± 1.3	5.3 ± 1.1	(1.9~ 4.7 mg/dl)
イオン化カルシウム	2.68 ± 0.25	2.70 ± 0.11	(2.30~2.60 mEq/l)
A L P	1217 ± 786	299 ± 119	(96~ 284 IU/l)
C 末端 PTH	41.6 ± 21.7	2.4 ± 2.4	(0.20~1.00 ng/ml)
高感度 PTH	79.4 ± 33.8	7.4 ± 7.8	(0.15~0.50 ng/ml)
Intact-PTH	830 ± 291	96 ± 96	(10~ 60 pg/ml)

Table 2. Grading of preoperative bone lesions

骨単純X線所見	変化あり (軽度 中等度 高度)	変化なし
骨膜下骨吸収像 (手指骨) 23例	23例 (100%) (12例 8例 3例)	0例
salt & pepper 像 (頭蓋骨) 23例	23例 (100%) (6例 8例 9例)	0例
歯槽硬線の消失 (歯槽骨) 19例	17例 (89%) (9例 8例 0例)	2例 (11%)
rugger jersey 像 (椎骨) 23例	20例 (87%) (13例 7例 0例)	3例 (13%)

Table 3. The changes of bone lesions after operation compared with those before operation

骨単純X線所見	改善例 (軽度 中等度 著明)	非改善例 (不変 増悪)
骨膜下骨吸収像 23例	21例 (91%) (12例 6例 3例)	2例 (9%) (1例 1例)
salt & pepper 像 23例	20例 (87%) (7例 6例 7例)	3例 (13%) (3例 0例)
歯槽硬線の消失 17例	4例 (24%) (4例 0例 0例)	13例 (76%) (5例 8例)
rugger jersey 像 20例	6例 (30%) (3例 3例 0例)	14例 (70%) (14例 0例)

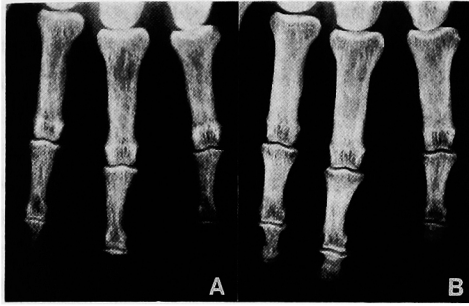


Fig. 1. Finger X-ray film. Marked improvement of the subperiosteal bone resorption and the tuft disappearance was noted 68 months after subtotal parathyroidectomy. (A: before operation, B: after operation)

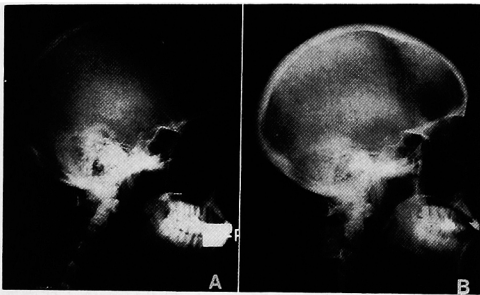


Fig. 2. Skull X-ray film. Reconstitution of sharp margins to the inner and outer tables and the vascular grooves was noted 38 months after total parathyroidectomy. The salt and pepper appearance was not present. (A: before operation, B: after operation)

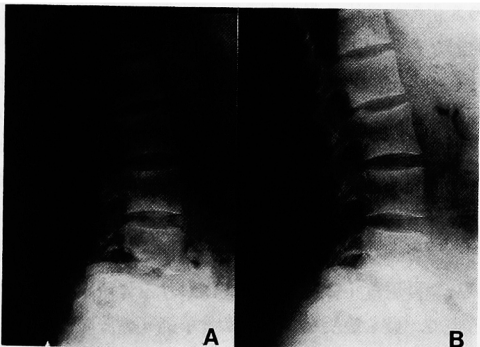


Fig. 3. Lumbar spine X-ray film. The rugger jersey appearance improved 12 months after total parathyroidectomy. (A: before operation, B: after operation)

有していた。そのうち骨関節痛は23例すべてに存在しており、その部位は膝、肩、腰に多かった。また疼痛は、体位の変換時に増強した例が多かった。手術後、骨関節痛が改善または消失し、それが持続していたものは20例(87%)であった。手術後の経過として、数日から数週間以内に疼痛が軽減する例が多く、早い例では翌日には骨関節痛が消失した例も存在した。その他の3例(13%)はいずれも再発例で、手術後は一時的に疼痛の改善を見ていたが、PTHの再上昇とともに骨関節痛が再発した。

2. 骨単純X線所見

骨単純X線撮影は、ルーチンには手指骨、頭蓋骨、椎骨および歯槽骨に行い、手術前後の像を比較した。なお歯槽骨は、オルソパントモグラムのより検討した。各部位の骨所見として、手指骨は骨膜下骨吸収像、頭蓋骨は salt and pepper 像、椎骨は rugger jersey 像、歯槽骨は歯槽硬線の消失の有無を中心に検討した。これらの程度は、それぞれ Jensen らの分類²⁾、Ellis らの分類³⁾、井上の分類⁴⁾、土持らの分類⁵⁾をもとに、「変化なし」「軽度変化」「中等度変化」「高度変化」の4段階に分類した。また手術後の骨病変の変化は、「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「増悪」の5段階で評価した。

手術前の骨病変の程度として、「軽度変化」以上を骨変化陽性とした場合、手指骨と頭蓋骨では全例に、歯槽骨と椎骨では約90%に骨変化を認めた(Table 2)。また骨変化陽性例のうち「中等度変化」以上の骨変化は、手指骨48%、頭蓋骨74%、歯槽骨42%、椎骨30%と、頭蓋骨の骨変化が最も高度であった。

手術後の骨病変の変化として、「軽度改善」以上を臨床効果ありと考えた場合、手指骨と頭蓋骨では約90%に骨所見の改善を認めたが、歯槽骨と椎骨の改善例は少なかった(Table 3)。また改善例のうち「中等度改善」以上を示した例は、手指骨43%、頭蓋骨65%、歯槽骨0%、腰椎50%と、頭蓋骨の改善程度が最も顕著であった。Fig. 1~3は、中等度~著明改善を認めた手指骨、頭蓋骨、腰椎の典型例であり、それぞれの手術前後の骨病変の変化を示す。

これらの単純X線撮影上の変化は、手術後早期に明らかとなった例は少なく、6カ月以降から徐々に改善した例が多かった。その他の所見として、手術前は大動脈や内シャントなどの血管の石灰化を18例(78%)、松果体や脈絡叢など頭蓋内の石灰化を5例(22%)、骨格変形を2例(9%)、軟部組織石灰沈着を1例(4%)に認めた。しかし手術後は、軟部組織石灰沈着1例に改善を認めたのみであった。

Table 4. The pattern of the changes of post-operative bone mineral content compared with preoperative values

骨塩量指標の手術後の変化	橈骨 (SPA* 法)	第2中手骨 (DIP** 法)
増加	10例 (50%)	7例 (58%)
減少後増加	5例 (25%)	3例 (25%)
変化なし	2例 (10%)	1例 (8%)
増加後減少	2例 (10%)	1例 (8%)
減少	1例 (5%)	0例
	20例	12例

SPA* : Single Photon Absorptiometry

DIP** : Digital Image Processing

手術後の再発例のうち、1例に肋骨の病的骨折と大腿骨頭の変形を、1例に大腿骨頭無腐性壊死の増悪を認めたが、再手術後はこれらの所見は改善傾向を示している。また他の1例には明らかな骨変化は認めなかった。移植腺機能低下が疑われた例では、歯槽硬線の消失が依然として認められるものの、他の骨所見は手術前と比較して改善しており、それが継続していた。

3. 骨塩定量

骨塩定量は、single photon absorptiometry (以下 SPA と略す) 法により橈骨骨塩量を測定した。また最近の症例では、digital image processing (以下 DIP と略す) 法による第2中手骨骨塩量の測定も併用した。骨塩量の指標として、SPA 法では骨密度を DIP 法ではアルミニウムスケールと対比させた骨濃度を用い、検討した。手術前後の評価可能例は、SPA 法では20例 (87%)、DIP 法では12例 (52%) であり、それぞれ1人平均3.4回、3.3回の測定を行った。これらの骨塩量観察時期の平均は、SPA 法では手術後26カ月、DIP 法では手術後14カ月であった。

手術前の各骨塩量指標は、SPA 法では $0.390 \pm 0.096 \text{ g/cm}^2$ 、DIP 法では $1.738 \pm 0.355 \text{ mmAl}$ であった。これらを片桐ら⁹⁾の報告と同様に、性別および年齢を一致させた正常者の骨塩量の平均値を100%として補正した値 (以下、%骨塩量と示す) により検討すると、SPA 法では $63.0 \pm 14.7\%$ 、DIP 法では $62.5 \pm 11.8\%$ と正常者に比し、著明に低下していた。

手術後の各骨塩量指標は、手術前と比較して、「増加したもの」「一時減少したがその後増加したもの」「変化なし」「一時増加したがその後減少したもの」「減少したもの」の5つのパターンに分かれた (Table 4)。このうち増加例と一時減少後増加例を骨塩量の改善例と考え、改善率は SPA 法では75%、DIP 法では83%であった。手術前の各骨塩量指標を100%とした場合、手術後は、SPA 法では122%、DIP 法では

112%と増加傾向を示した。また手術後の%骨塩量の検討では、SPA 法では $75.3 \pm 14.2\%$ に、DIP 法では $69.9 \pm 13.7\%$ にと、手術前に比しそれぞれ有意な増加を示した ($p < 0.05$)。

SPA 法と DIP 法の共通評価は9例に可能であり、手術後の骨塩量変化のパターンが一致した例は、7例 (78%) であった。また今回の検討では、必ずしも検討時期が一定していないため症例数は少ないが、手術後6カ月、1年、2年時点での検査可能例では、再発例を除き骨塩量は徐々に増加傾向を示していた。

再発例は、SPA 法では2例、DIP 法では1例で手術前後の骨塩量の検討が可能で、3例とも増加後減少のパターンを示した。また移植腺機能低下が疑われた例では、SPA 法において骨塩量の減少を示した。

考 察

続発性上皮小体機能亢進症による骨障害は、線維性骨炎がその主体であり、自覚症状として上下肢などの骨関節痛を引き起こす。その診断は、PTH の著明な上昇や腫大した上皮小体の確認により容易ではあるが、一方では類似した症状を呈するアルミニウム骨症やアミロイドによる骨関節障害との鑑別が必要な場合がある。また上皮小体摘除術の適応を決定する上で、骨病変の程度も重要であり¹⁾、続発性上皮小体機能亢進症の診断における骨の他覚的評価は必須と思われる。一方、上皮小体摘除術後は PTH, ALP, カルシウムなどの血液検査所見や自覚症状の改善に主眼が置かれる傾向にあるが、長期的には移植腺機能の良否が問題になり、その間接所見としての骨病変の推移も重要な所見と思われる。手術後の骨変化についての報告は少なく、今回われわれは自覚症状のほかに、骨病変の変化が他覚的にどのようにとらえられるかについて検討を行った。

今回の検討では、上皮小体摘除術後の自覚症状の改善は、非再発例については全例を改善、再発例についても一時的に改善を見ており、全体的には満足すべき結果であった。しかし自覚症状の変化自体個人差が大きく、定量的にとらえにくいといった点は否定できなかった。

続発性上皮小体機能亢進症における骨病変を観察する上で、最も簡便な検査法は骨単純X線撮影であり、従来から多くの検討がなされている^{2,3,5)}。その代表的な変化として、手指骨の骨膜下骨吸収像、頭蓋骨の salt and pepper 像、椎骨の rugger jersey 像、歯槽硬線の消失などがあり、今回の検討においてもこれの変化が高率に認められた。

これらの骨病変の手術後の改善は、手指骨と頭蓋骨に顕著に認められ、特に頭蓋骨ではその改善程度が最も高かった。井上ら⁹⁾は、上皮小体摘除術後の骨X線所見の経時的観察において、骨の修復像は最初に手指骨、ついで頭蓋骨に現われるとし、椎骨では rugger jersey 像の残存が多かったと報告している。われわれの検討でも、椎骨の改善率は低く、歯槽骨について同様な傾向を示していた。この理由として、椎骨は骨粗鬆症の進行、歯槽骨は歯芽の脱落などにより、同一条件での評価が困難であったことも一因と考えられた。また血管や頭蓋内の石灰化、骨格変形については改善が認められず、富永ら⁷⁾も指摘するように、上皮小体摘除術によるこれらの変化は改善は難しいものと考えられた。手術後の再発例については、2例で明確な骨所見を認めたが、1例では骨X線撮影上の変化は認めなかった。以上を総合的に判断した場合、骨X線検査は長期間の観察例では依然として有用性が高かったが、同時に、撮影条件に左右されやすく、早期の骨変化はとらえにくいなどの問題点も有していた。

それを解決する1つの手段として、骨塩定量による検討が考えられる。続発性上皮小体機能亢進症における骨塩定量の意義は、手術適応の1つの目安となる可能性⁹⁾や骨X線撮影では観察できないような骨の微小な変化、特に上皮小体摘除術前後の経時的変化を定量化できる点にあると思われる。透析患者における骨塩量の低下は明らかであり^{6,9,10)}、それを最も反映しているのは四肢末梢骨であるとされている。その点において、今回検討した SPA 法や四肢末梢骨用の dual energy X-ray absorptiometry 法は高い有用性を持つといえる^{6,11)}。一方、上皮小体摘除術後の骨塩量の変化については、骨塩量の改善に消極的な見解¹⁰⁾もあるが、われわれと同様に徐々に改善したとの報告が多く^{6,9)}、手術後の骨改善の指標として有効と思われた。

また今回の検討では、手術後の骨塩量の変化において、いくつかのパターンを示すことが判明した。そのうち手術後、移植腺機能を含めて良好な経過をとった例において、骨塩量が一時減少した後に増加する例が存在することは注意すべき点と思われる。これらは手術後の骨改変が進む段階で、一時的に見かけの骨塩量が低下する可能性を示しており、手術後の骨塩量は一度のみならず、定期的に測定すべきと考えられた。一方、再発例では骨塩量が手術後一時的に増加、その後低下するパターンを示し、また移植腺機能の低下が疑われた例では、骨塩量が手術前に比しても低下するパターンを示しており、臨床所見とよく一致していた。これらの結果から、上皮小体摘除術後の骨塩量の推移

を検討することにより、自家移植腺の機能がある程度まで把握される可能性が示唆された。

また DIP 法は、より簡便に骨塩量の推定が可能であり、片桐ら⁶⁾は上皮小体摘除術後の骨塩量指標の変化が、橈骨骨塩量とほぼ同様であると報告している。われわれの検討でも SPA 法と DIP 法の所見は約 80% で一致しており、他の骨塩定量法に比し精度は劣るものの、特殊な機器を必要としない点で有効な検査法と思われる。

より正確な骨病変の評価には、骨生検による骨形態計測が最も良いと考えられる¹¹⁾が、続発性上皮小体機能亢進症患者を長期間経過観察する上では、その施行は実際には難しいのが現状であろう。最近では、その評価の1つとして骨代謝マーカーによる骨細胞機能の予測が行われており、骨型 ALP、オステオカルシン (bone gla protein: BGP) や酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase: TRACP) などが検討されている。骨型 ALP や BGP は骨芽細胞機能を、TRACP は破骨細胞機能を示すとされ、骨形態計測値との比較では、骨型 ALP や BGP が骨回転を反映する指標となりうると報告されている¹²⁾。また上皮小体摘除術後の検討では TRACP に比し ALP や BGP の低下は遅いと考えられ¹³⁾、これら骨代謝マーカーを加えることにより、骨病変の診断精度が更に向上することが期待される。われわれは手術後の骨修復状態の推定には、BGP がより鋭敏との印象を持っており、現在その臨床的意義について検討中である。

以上より、上皮小体摘除術前後の骨病変の変化やその関連所見を注意深く観察することは、手術効果の判定だけでなく、移植腺機能の推定にも役立つ可能性があると考えたい。従って、上皮小体摘除術後は、残存腺および移植腺の再発や移植腺機能の良否に留意しながら、骨所見も定期的に検討することが必要と思われる。

結 語

1. 続発性上皮小体機能亢進症に対し上皮小体摘除術を施行した23例について、手術前後の骨病変とその関連所見について検討した。
2. 自覚症状のうち骨関節痛は全例に存在しており、手術後は再発例を除く87%に改善を見た。
3. 骨単純X線所見では、手術前は手指骨と頭蓋骨の骨変化の程度が大きく、手術後これらの約90%が改善した。一方、椎骨と歯槽骨の改善率は低かった。
4. SPA 法と DIP 法による手術後の骨塩量の改善

率はそれぞれ75%, 83%で, 同性同年代の正常者と対比した%骨塩量も手術後は有意に増加した。

5. 手術後の骨塩量の変化は5つのパターンを示し, その分析により移植腺機能の把握に有用である可能性が示唆された。

6. 上皮小体摘除術後の骨所見は, 直接的には手術の効果を表わすが, 間接的には移植腺の機能をも反映するものと考えられ, その臨床的意義は高いと思われた。

本論文の要旨は, 第5回日本内分泌外科学会総会(大阪市), 第315回日本泌尿器科学会北海道地方会(札幌市)において報告した。

文 献

- 1) 山口 聡, 八竹 直, 森川 満, ほか: 続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘除術の治療成績についての検討. 泌尿紀要 38: 541-547, 1992
- 2) Jensen PS and Kliger AS: Early radiographic manifestation of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal disease. Radiology 125: 645-652, 1977
- 3) Ellis K and Hochstim RJ: The skull in hyperparathyroid bone disease. AJR 83: 732-742, 1960
- 4) 井上哲郎: 脊椎 X線像による骨萎縮度分類. Bone 3: 7, 1989
- 5) 土持 眞, 山中宣男, 又賀 泉, ほか: 腎不全透析療法患者における口腔症状. その2: 歯槽硬線の検討. 日口腔外会誌 29: 1890-1900, 1983
- 6) 片桐 誠, 原田種一, 太田喜久子, ほか: 腎性上皮小体機能亢進症患者における軀幹骨および末梢骨の骨塩量測定. とくに上皮小体切除前後の骨塩量について. 腎と骨代謝 4: 251-258, 1991
- 7) 井上聖士, 竹中義昭, 西庵良彦, ほか: 腎性骨異栄養症に対する副甲状腺全摘後の骨病変の経過. 腎と骨代謝 1: 81-89, 1988
- 8) 富永芳博: 上皮小体の外科. 透析会誌 25: 1087-1094, 1992
- 9) 井上聖士, 吾妻真幸, 荘野忠泰, ほか: 透析患者における副甲状腺全摘術の適応項目としての骨塩量測定. 腎と骨代謝 3: 173-178, 1990
- 10) 上江洲朝洋, 大田喜一郎, 前田次郎, ほか: 長期維持透析患者および副甲状腺摘出術後の骨塩量の変化. single photon absorptiometry による測定. 腎と骨代謝 2: 249-257, 1989
- 11) 川嶋禎之, 高橋栄明: 骨病変とその評価法. 臨透析 8: 1193-1200, 1992
- 12) 三浦義昭: 骨代謝マーカーによる骨細胞機能の予測. 腎と骨代謝 6: 179-186, 1993
- 13) 井上聖士, 藤田嘉一, 堀口幸夫, ほか: 透析患者における parathyroidectomy 後の各種骨代謝マーカーの推移. 腎と骨代謝 6: 215-222, 1993

(Received on September 9, 1993)
(Accepted on December 27, 1993)