

## 続発性上皮小体機能亢進症に対する手術適応と手術時期

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

加藤 良成, 梅川 徹, 石川 泰章

片山 孔一, 児玉 光正, 高村 知諭

高田 昌彦, 郡 健二郎, 栗田 孝

市立貝塚病院泌尿器科 (部長: 井口正典)

井 口 正 典

泉大津市民病院泌尿器科 (部長: 片岡喜代徳)

片 岡 喜 代 徳

### INDICATIONS FOR SURGICAL TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Yoshinari Katoh, Tohru Umekawa, Yasuaki Ishikawa,  
Yoshikazu Katayama, Mitsumasa Kodama, Chisato Takamura,  
Masahiko Takada, Kenjiro Kohri and Takashi Kurita  
*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine*

Masanori Iguchi

*From the Department of Urology, Kaizuka City Hospital*

Kiyonori Kataoka

*From the Department of Urology, Izumiohtsu Municipal Hospital*

From 1978 to 1990 subtotal parathyroidectomy was carried out on 41 patients for secondary hyperparathyroidism. The indications for parathyroidectomy and suitable operative time, especially in the point of view of renal osteodystrophy are discussed. Serum ALP and PTH level and the presence of generalized fibrous osteitis were good indicators for parathyroidectomy. Furthermore, <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate bone scintigraphy and Dual Photon Absorptiometry were proved to be valuable for patient selection for parathyroidectomy. Parathyroidectomy for patients in whom <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate bone uptake is diminished or patients in whom bone mineral contents are dramatically decreased must be carefully performed.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1197-1201, 1991)

**Key words:** Secondary hyperparathyroidism, Renal osteodystrophy, Subtotal parathyroidectomy, Bone scintigraphy, Dual Photon Absorptiometry

### 緒 言

透析技術の向上に伴い、長期透析患者が増加しているが、それに付随する続発性上皮小体機能亢進症の諸問題も年々増加している。これに対する手術的療法は、Stanbury が1960年に上皮小体全摘除術を試み<sup>1)</sup>、1980年にはWellsにより上皮小体全摘術+自家移植術が行われ<sup>2)</sup>て以来、この両術式は以後広く普

及し、手術術式に関しては確立した感がある。

しかしながら、手術的治療の適応については、まだ統一見解が出るに到っておらず、最近のVit Dの大量療法の出現と相まって<sup>3)</sup>、難しい問題となっている。

続発性上皮小体機能亢進症に伴う諸症状の中でも、骨関節痛の発生頻度は群を抜いおおり、最終的に手術的治療の決定をする際にも、骨関節痛の改善を手術の第一義とすることが多い。実際われわれは、続発性上

皮小体機能亢進症に伴う骨関節痛の除去を治療目的として、薬物療法に不応の症例に対して、上皮小体摘除術を施行してきた。術後は骨関節痛が改善することがほとんどであるが、稀に改善の得られない場合がある。これは適応の問題であろうし、手術時期にも関係があると思われる。

そこで、今回われわれは、骨関節痛を主訴として上皮小体摘除術を施行する際の、適応と手術時期について検討を行った。

### 対象および方法

1978年10月より1990年7月までに、骨関節痛を主訴として上皮小体摘除術を施行された41症例を対象とした。男性20例、女性21例で、おのおの平均年齢は $47.1 \pm 8.7$ 歳(平均 $\pm$ S.D.)、 $49.1 \pm 7.7$ 歳、透析期間は $10.1 \pm 3.8$ 年、 $10.3 \pm 2.7$ 年であった。全例に対して、術前に骨関節痛に対する内科的治療が試みられているが治療効果は得られなかった。

手術方法は、上皮小体亜全摘除術を全例に施行した。亜全摘の原則は、4腺すべてが腫大している場合、腫大の一番小さい腺の $1/2 \sim 1/3$ を残して他腺は摘除し

た。正常大腺の認められた場合は、腫大腺のみ摘除し、正常大腺は残した。

術後の骨痛の判定は、3~6か月後に自覚症状により行い、改善群、非改善群に分けた。改善群は、骨関節痛が完全に消失もしくは軽減しつつある症例とし、非改善群は、骨関節痛が持続もしくは増悪した症例とした。

術前および術後は定期的に血清カルシウム(以下Ca)、Alkali Phosphatase(以下ALP)、C-PTH、intact-PTH(以下I-PTH)、手骨X-P、 $^{99m}\text{Tc}$ -Pyrophosphate 骨シンチグラム(以下骨シンチ)、Dual Photon Absorptiometry(以下DPA)を測定し、症例によっては腸骨での骨生検を行い、Villanueva-Goldner 染色で判定した。

Caの測定はOCPC法、ALPはBessey-Lowry法、PTHはRIAによった。

### 結 果

骨関節痛の改善群は30例、非改善群は11例であり、改善率は76%であった。両群での年齢、性比、透析年数、術前血清Ca、P、ALP、PLH値を示す(Table

Table 1. 改善群, 非改善群における比較

	改 善 (30例)	非改善 (11例)	
年 齢 (歳)	$48.6 \pm 8.2$ S.D.	$46.9 \pm 7.8$ S.D.	n.s
男 性 : 女 性	15 : 15	5 : 6	n.s
透析年数 (年)	$10.4 \pm 3.1$ S.D. (1.8~18)	$9.6 \pm 3.5$ S.D. (5~16)	n.s
術前 Ca (mg/dl)	$10.4 \pm 0.9$ S.D. (8.7~13.5)	$10.5 \pm 1.8$ S.D. (8~15)	n.s
術前 P (mg/dl)	$6.3 \pm 1.5$ S.D. (1.9~9.6)	$6.2 \pm 1.1$ S.D. (3.8~8.1)	n.s
術前 ALP (IU/l)	$558 \pm 540$ S.D. (89~2309)	$697 \pm 725$ S.D. (103~2160)	n.s
術前 C-PTH (ng/ml)	$21.5 \pm 22.7$ S.D. (2.4~90.6)	$14.0 \pm 22.1$ S.D. (1.0~80)	n.s
術前 I-PTH (pg/ml)	$328 \pm 486$ S.D. (36~1900)	$202 \pm 202$ S.D. (13~530)	n.s

Table 2. 改善群, 非改善群における比較

	改 善 (30例)	非改善 (11例)	
摘除腺総重量 (g)	$2.41 \pm 2.00$ S.D. (0.12~8.75)	$2.63 \pm 2.20$ S.D. (0.18~7.8)	n.s
組 織 diffuse : nodular	14 : 16	8 : 3	n.s
術後 6M Ca (mg/dl)	$9.5 \pm 1.0$ S.D. (8~12.4)	$9.6 \pm 0.9$ S.D. (8.1~10.8)	n.s
術後 6M P (mg/dl)	$5.8 \pm 1.6$ S.D. (1.1~8)	$5.3 \pm 1.3$ S.D. (2.8~7.1)	n.s
術後 6M ALP (IU/l)	$341 \pm 403$ S.D. (61~1756)	$481 \pm 709$ S.D. (44~2140)	n.s
術後 6M C-PTH (ng/ml)	$7.4 \pm 8.9$ S.D. (0.3~31.8)	$6.3 \pm 3.5$ S.D. (1.8~11.7)	n.s

1). 年齢, 性比, 透析年数にはまったく差を認めず, 術前 ALP が改善群でやや低いも有意差はなく, PTH も c-PTH, I-PTH とともに改善群で高い傾向にあるも有意差はみられなかった.

両群での摘除腺総重量, 組織学的に diffuse type と nodular type の比, 術後6か月での血清 Ca, P,

Table 3. 術前血清 PTH 値と術後成績

	PTH < 10 ng/ml	10 ng/ml ≤ PTH
改善	10	16
非改善	8	2
P < 0.05		

Table 4. 術前血清 ALP 値 200 IU/l 以下の症例での検討

	改善 9例	非改善 4例	
術前 Ca (mg/dl)	10.6 ± 1.3 S.D.	11.9 ± 2.1 S.D.	n.s
術前 C-PTH (ng/ml)	8.07 ± 2.63 S.D.	23.1 ± 32.9 S.D.	n.s
線維性骨炎 +/-	9/0	0/4	p < 0.01
摘除腺総重量 (g)	1.43 ± 1.15 S.D.	1.35 ± 1.17 S.D.	n.s

ALP, C-PTH 値を示す (Table 2). 摘除腺総重量および組織学的診断に差はみられず, また血清 Ca, P 値にも差がなかった. 術後 ALP は術前と同様に, 改善群で低い傾向にあるも有意差はみられず, C-PTH は両群ともに術前より有意に低下しており, 両群での差を認めなかった.

術前 C-PTH と術後成績との関係を見た (Table 3). PTH が 10 ng/ml 未満の症例が改善群では26例中10例であるのに対して, 非改善群では10例中8例と高率であり, 術前 PTH 値が 10 ng/ml 未満と低値の症例では有意に (P < 0.05) 改善率が低下していた.

続発性上皮小体機能亢進症に伴う骨関節痛は, 一般にその程度が増悪するに従って, 血清 ALP 値が上昇する傾向がみられるが, その反面, 血清 ALP 値が低値にとどまったまま骨関節痛の増悪する症例もある. 術前血清 ALP 値が 200 IU/l 以下 (正常値上限 95 IU/l) の症例13例では, 改善9例, 非改善4例であったが, この両群において術前血清 Ca, C-PTH 値, 手骨 X-P での線維性骨炎の有無, 摘除腺総重量を比較した (Table 4). 術前血清 Ca, C-PTH 値, 摘除腺総重量には両群間で差がみられなかったが, 手骨 X-P における線維性骨炎の所見の有無は有意に (P < 0.01) 改善に関係し, 線維性骨炎の所見のみられない症例では改善度が悪かった.

骨病変が高度に進行したと考えられる血清 ALP 値が 1,000 IU/l 以上の著明高値を示した症例8例においては, 改善5例, 非改善3例であったが, これらと術前 PTH 値との関係を見た (Table 5). 術前 ALP が高度に上昇しているにもかかわらず, PTH が 10 ng/ml 未満と上昇の軽度な症例では, 有意に (P < 0.05) 改善度が悪かった.

術前骨シンチの集積度を両群にて比較した (Table

Table 5. 術前血清 ALP 値 1,000 IU/l 以上の症例における術前血清 PTH 値と術後成績

	術前 PTH < 10 ng/ml	10 ng/ml ≤ 術前 PTH
改善	1	4
非改善	3	0
P < 0.05		

Table 6. 術前全身骨シンチの取り込み度と術後成績

	改善群	非改善群
高度	37%	50%
中等度	63%	0
軽度	0	0
正常	0	50%

6). 改善群では全例が高度から中等度の集積がみられたが, 非改善群では集積の増加のない正常像が50%にも認められた. 骨シンチの代表例を示す (Fig. 1, 2).

術前および術後3か月の BPA による Bone Mineral Density (BMD) を, 改善, 非改善群の両群にて比較した (Fig. 3). 改善群では術前および術後3か月の値は, 0.93 ± 0.13 g/cm<sup>2</sup>, 0.97 ± 0.15 g/cm<sup>2</sup> であり, 非改善群の術前・術後3か月の値は 0.37 ± 0.14 g/cm<sup>2</sup>, 0.62 ± 0.15 g/cm<sup>2</sup> であり, 非改善群では術前, 術後ともに異常な骨塩量の減少が認められた.

## 考 察

続発性上皮小体機能亢進症の診断に関しては, PTH の測定法の向上, および CT, MRI, 超音波等の画像診断の進歩により, ほぼ確実に行えるようになってきている. しかしながら, それらの症例に対して無差別に上皮小体摘除術を行うと, 血清 PTH, Ca 値等の

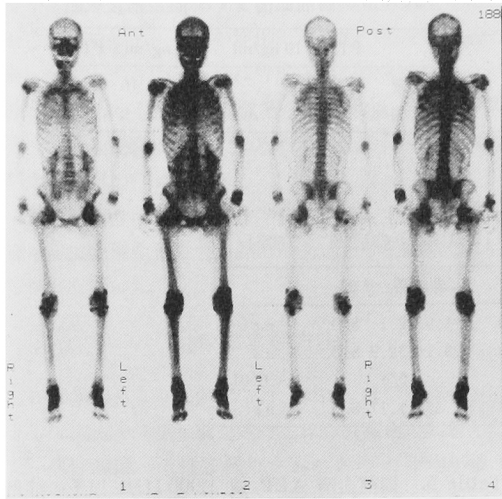


Fig. 1. 術前全身骨シンチにおいて取り込みの著名な症例 (改善群)

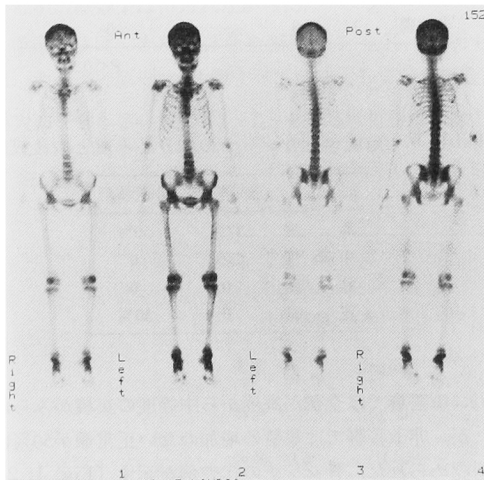


Fig. 2. 術前全身骨シンチにおいて取り込みの正常に近い症例 (非改善群)

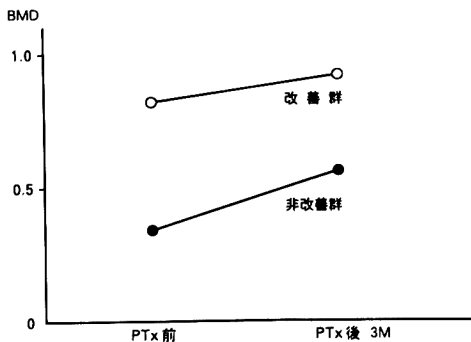


Fig. 3. 改善群, 非改善群における DPA での bone mineral density (BMD) の推移

改善は得られても, 続発性上皮機能亢進症に伴う, 種々の自覚症状が改善しない場合が多々生じる。

続発性上皮小体機能亢進症に伴う合併症の中でも, 骨関節痛が一番頻度が高く, 上皮小体摘除術を行う上にも, 骨関節痛の治療が最も大きな問題となる。上皮小体摘除術により多くの患者は, 骨関節痛の著明な改善を得られて社会生活に復帰しうが, 2割の患者は骨関節痛が不変ないしは増悪する場合があります, 上皮小体摘除術の適応については, 慎重な決定が望まれる<sup>4,5)</sup>。しかし, 現在までのところ, まだ続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘除術の適応に対しての明確な基準はなく, 各施設での基準に従って上皮小体摘除術が行われているのが現状と思われる。

骨関節痛の機序については, まだ教科書的な定説がないが, 続発性上皮小体機能亢進症の際の骨関節痛に対しては, PTH の作用による骨膜下吸収, すなわち骨 X-P 上の線維性骨炎であらわされる現象が, 大きく関与していることは間違いない<sup>6,7)</sup>。これは今回の検討においても明らかにされた。しかしながら, 術前の骨 X-P より線維性骨炎の有無を読影することは, 典型例では容易であろうが, 判断に迷う症例に遭遇することもしばしばである。

また, 続発性上皮小体機能亢進症に際しては, 骨病変の進展とともに一般的に ALP も上昇すると考えられるが, ALP の値と痛みの程度とは必ずしも一致しないのが実際である。事実, AIP の上昇が軽度であり, 骨 X-P 上, 線維性骨炎の所見に乏しいような症例において, 上皮小体摘除術の効果が著明に認められることもあり, 線維性骨炎の有無と血清 ALP の2者のみでは適応の確定は難しい。

従来より適応の判断に迷う症例においては, 骨生検において判断されることが多かった。続発性上皮小体機能亢進症において骨生検で得られる像は多種多様であり, 線維性骨炎, 骨軟化症, 骨粗鬆症, アルミニウム骨炎等が観察される<sup>10,11)</sup>。アルミニウム骨炎に上皮小体摘除術を施行すると, 骨への Ca 沈着が阻害されて, 骨痛が増強することが報告されている<sup>12)</sup>。しかしそれ以外の組織が見られた時の, 上皮小体摘除術の可否に関しては報告はみられない。また骨生検は患者に身体的負担の多い検査であり, 全例に対して施行するのが不可能でもあり, 骨生検に代わる侵襲の少ない検査方法が望まれる。

そこで今回は骨シンチ, DPA について検討を行ってみた。その結果, 非改善群では骨シンチにおける集積の低下があり, 骨芽細胞の活動を阻害するような状

態が存在すると考えられるが, これには Kinnaertら<sup>13)</sup>の述べるごとく, ひとつにはアルミニウム骨炎の関与があるであろう。われわれの施行した骨生検においても, 骨シンチで集積の低下した症例では, 線維性骨炎の所見は乏しく, 骨軟化症に近い像が確認された。よって, 骨シンチは骨 X-P で線維性骨炎のはっきりしない症例に対して行うと有用と考えられる。

DPA に関する検討では, 非改善群では骨塩量が異常に低下していた。この事実は, ひとつに, 骨塩量が低下しすぎると, 骨変化が非可逆性となり, 上皮小体摘除術を施行しても骨変化が改善しない可能性を示唆していると思われる。この結果より, 術前の骨塩量のモニタリングに DPA は重要であり, 骨塩量が急激に低下する前に, 手術の適応を決定すべきと考える。

これらの点を考慮して, 今後骨関節痛に対して上皮小体摘除術の適応を決定する際には, まず血清 ALP, 骨 X-P の所見を指標とすべきであるが, それらのみで判断の難しい症例においては, 骨シンチ, DPA が補助診断として非常に有用になると考えられる。さらに, 今後症例を重ねることにより, これらの検査が将来, 骨生検に代用しうる検査となる可能性もあると思われる。

## 結 語

続発性上皮小体機能亢進症に対する手術適応と手術時期に対して検討した。

- 1) 血清 ALP, 血清 PTH, 骨 X-P が適応の指標となるが, 判断の難しい症例においては, 骨シンチが有用である。
- 2) 手術時期のモニタリングには, DPA による骨塩量測定が適している。

## 文 献

- 1) Stanbury WS, Lumb GN and Nicholson WF: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* **1**: 793-798, 1960
- 2) Wells SA, Farndon JR, Dale JK, et al.: Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic

autotransplantation. *Ann Surg* **192**: 451-458, 1980

- 3) 重松 隆, 川口良人, 畠村さゆみ, ほか: 間歇的な 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 大量経口投与の試み. *日腎誌* **31**: 393-401, 1989
- 4) Jonson WJ, McCarthy JT, Heerden JA, et al.: Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Am J Med* **84**: 23-32, 1988
- 5) 富永芳博, 高木 弘, 打田和治, ほか: 二次性上皮小体機能亢進症の外科治療に関する問題点とその対策. *透析会誌* **19**: 437-445, 1986
- 6) Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al.: Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: Reevaluation of indications for parathyroidectomy. *Endocrinol Japon* **32**: 863-874, 1985
- 7) Jensen PS and Kliger AS: Early radiographic manifestations of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal disease. *Radiology* **125**: 645-652, 1977
- 8) 鈴木正司, 平沢由平: アルカリ・フォスファターゼの変動からみたビタミンDおよび副甲状腺摘出術の効果. 第5回腎と骨代謝研究会記録 273-282, 1987
- 9) 五関正江, 大井田新一郎, 佐々木哲: 骨のアルカリホスファターゼの構造と生理的機能. 9-19, 1990
- 10) Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE, et al.: Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *JCE & M* **39**: 119-135, 1974
- 11) 清水一雄, 栗原 怜, 渡辺秀裕, ほか: 二次性上皮小体機能亢進症の手術適応の検討. *内分泌外科* **7**: 77-83, 1990
- 12) Andress DL, Ott SM, Maloney NA, et al.: Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* **312**: 468-473, 1985
- 13) Kinnaert P, Hooff IV, Schoutens A, et al.: Differential diagnosis between secondary hyperparathyroidism and aluminum intoxication in uremic patients: Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate bone scintigraphy. *World J Surg* **13**: 219-224, 1989

(Received on March 7, 1991)

(Accepted on April 22, 1991)