

原発性副甲状腺機能亢進症の1例

—経口Ca負荷試験による高Ca尿症の評価—

市立豊中病院泌尿器科（部長：西島高明）

坂本 亘・川島 秀紀・西島 高明

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

千住 将明・岸本 武利・前川 正信

A CASE REPORT: PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

—COMPARISON BEFORE AND AFTER PARATHYROIDECTOMY
BY ORAL CALCIUM TOLERANCE TEST—

Wataru SAKAMOTO, Hideki KAWASHIMA and Takaaki NISHIJIMA

*From the Department of Urology, Toyonaka City Hospital
(Chief: Dr. T. Nishijima)*

Masaaki SENJU, Taketoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University
(Director: Prof. M. Maekawa)*

To evaluate the cause of hypercalciuria, we carried out the oral calcium tolerance test before and after parathyroidectomy in a patient with primary hyperparathyroidism who had recurrent and multiple nephrolithiasis. Preoperative laboratory examination showed hypercalcemia, hypophosphatemia, hypercalciuria, decrease in % tubular reabsorption of phosphorus and strikingly elevated urinary cyclic AMP excretion. The oral calcium tolerance test indicated a significantly greater increase in serum calcium (Δ serum calcium: 1.4 mg/dl vs 0.8 mg/dl) and a significantly greater suppression of urinary cyclic AMP excretion (Δ U-cyclic AMP: -3.56 moles/gCre vs -1.17 moles/gCre) before parathyroidectomy than after. These results showed that hypercalciuria in this case was induced not only by the significant increase in the filtrated load of calcium but by the reduction in the resorption of calcium in the distal tubule caused by the significantly suppressed parathyroid hormone effect.

Key words: Primary hyperparathyroidism, Ca tolerance test, Hypercalciuria, Parathyroid suppressibility

緒 言 症 例

原発性副甲状腺機能亢進症は、尿路結石症の原因として重要な疾患の一つであり、本疾患のCa動態を検討することは、尿路結石の発生原因を調べるうえで重要である。今回われわれは結石型原発性副甲状腺機能亢進症の1例を経験し、術前後におけるCa動態を調べる目的にて経口Ca負荷試験を施行し若干の知見を得たので報告する。

患者：58歳，女性
主訴：高Ca血症の精査
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：12年前，右尿管切石術。2年前左尿管切石術。数年前より高血圧の指摘を受けるも特に内服治療は受けていない。
現病歴：1984年4月3日，当科初診。両腎結石を認め，左尿管切石術を施行した。以後残存する右腎結石

Table 1. Laboratory data.

WBC: 8500/mm ³	GOT: 17 IU/L	Thyroid function:
RBC: 473×10 ⁴ /mm ³	GPT: 13 IU/L	TSH(2-10): 5.4 mmU/ml
Hb: 14.5 g/dl	LDH: 229 IU/L	Triosorb(22-35): 26.3%
Ht: 43.1%	ALP: 247 IU/L	T ₃ -RIA(0.7-2.1): 1.38 ng/ml
MCV: 91 fl	CPK: 62 IU/L	T ₄ -RIA(4.5-12.3): 9.6 mmg/dl
MCH: 30.7 pg/ml	TP: 7.5 g/dl	Thyroid test(100以下): 100以下
MCHC: 33.6%	Alb: 4.2 g/dl	Microsome test(100以下): 100以下
PLT: 19.4×10 ⁴ /mm ³	A/G: 1.25	Anti-nuclear antibody(10以下): 10以下
PT: 107%	ZTT: 5.8 u	Adrenal function:
APTT: 27 秒	*FBS: 382 mg/dl	17KS(3.3-13.8): 5.7 mg/day
FIB: 501 mg/dl	*BUN: 22 mg/dl	17OHCS(2.4-5.8): 5.5 mg/day
FDP: 10 μg/ml 以下	Cre.: 0.9 mg/dl	VMA(2.6-9.2): 2.3 mg/day
AFP(10以下): 5 ng/ml 以下	Na: 135 mEq/L	HVA(3.2-6.1): 3.4 mg/day
CEA-Z(2.5以下): 0.6 ng/ml	K: 4.9 mEq/L	Adrenarin(0.12以下): 0.01 ng/ml
Blood gas:	Cl: 101 mEq/L	Noradrenarin(0.04-0.35): 0.09 ng/ml
pH: 7.36	*Ca: 11.7 mg/dl	Dorpamin(100以下): 100 pg/ml 以下
PCO ₂ : 39.5 mmHg	*P: 2.2 mg/dl	Renal function:
PO ₂ : 84.3 mmHg		*Creatinin clearance: 48 ml/min
*BE: -2.7 mEq/L		PRA(0.5-2.0): 1.70 ng/ml/hour
*HCO ₃ : 22.1 mEq/L		Aldosteron(47-131): 38.8 pg/ml

Table 2. Summary of Ca related data.

*Ca(8.1-10.4); 11.2-12.4 mg/dl	プレドニゾン 60mg 負荷 血清Ca (mg/dl) 1日目 11.6 2 12.0 3 12.1 4 12.4 5 12.0
*Ca ⁺⁺ (2.24-2.58); 3.51 mEq/L	
*P(2-5); 1.7-2.7 mg/dl	インドメタシン 50mg 負荷 血清Ca (mg/dl) 1日目 11.8 2 11.6 3 11.6 4 11.9 5 11.9
*Cl/P; 50.1	
PTH-C(1.2以下); 0.6以下~0.8 ng/ml	
カルシトニン(25以下); 25 pg/ml 以下	
1-25 VD ₃ (15-70); 24 pg/ml	
*U-cAMP; 10.2 μmoles/g Cr.	
*N-cAMP; 9.62 nmol/100ml GF.	
*% TRP; 48.7-72%	
Urinary excretion:	
普通食下 (Ca 約600mg)	
*Ca: 320 mg/day, Ca/Cre.: 0.39	
*P: 874 mg/day, P/Cre.: 1.05	
制限食下 (Ca 200mg 3日間後)	
Ca: 87 mg/day, Ca/Cre.: 0.13	
P: 503 mg/day, P/Cre.: 0.77	

の治療のため外来で経過観察をしていた。現在まで、Urocalun®, Zyloric® 以外の投薬は特に受けていない。約半年前より持続する高Ca血症の存在を認めたためその精査目的にて当科入院となった。

入院時一般現症：身長 158 cm, 体重 68 kg; 血圧 106-102 mmHg, 脈拍 80/min., 整。胸腹部理学的所見に異常を認めず、頸部に腫瘤を触知しなかった。

入院時検査所見 (Table 1): ECG, 胸部 X-P に異常を認めず。DIP にて右腎結石を認める。軽度代謝性 acidosis の存在, 空腹時血糖の高値, 腎機能の軽度低下を認めた。甲状腺機能, 副腎機能には異常は認められなかった。

Table 2 に Ca 関係の検査成績を示す。血清 Ca の持続的高値ともに, predonine 60 mg の 5 日間投与にても, また indomethacin 50 mg の 5 日間投与に

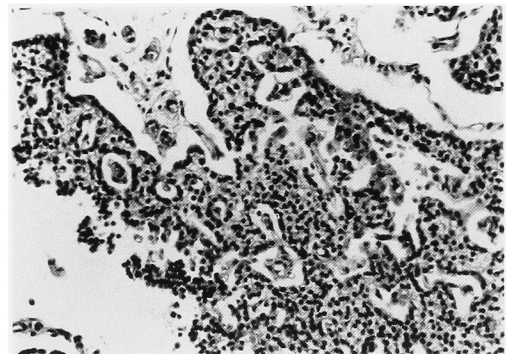


Fig. 1. Histological examination (×400).

ても血清 Ca の低下は認められなかった。イオン化 Ca の高値, 血清 P の低値, 血中 Cl/P 比の増加 (正常 33 以下), 尿中 cyclic AMP, 腎性 cyclic AMP

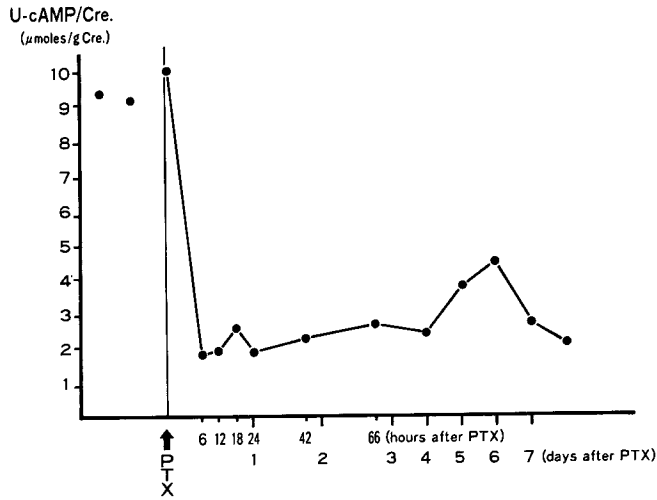


Fig. 2. Changes of urinary cyclic AMP excretion before and after parathyroidectomy.

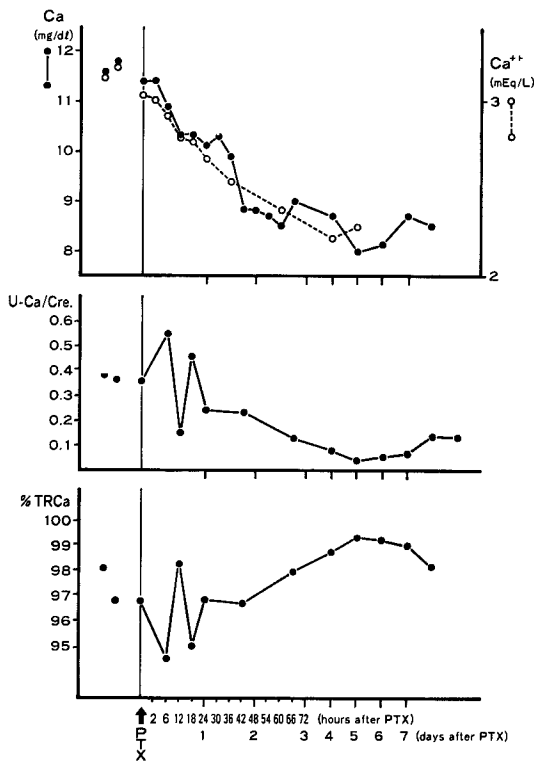


Fig. 3. Changes of serum calcium, urinary calcium excretion and %TRCa before and after parathyroidectomy.

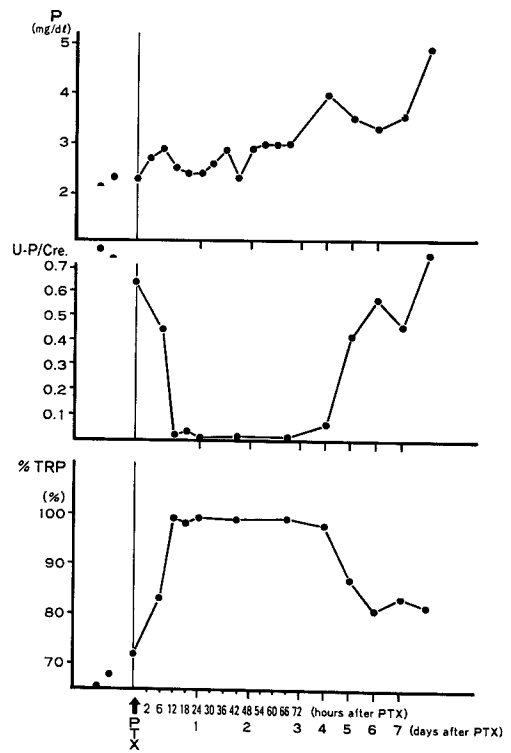


Fig. 4. Changes of serum phosphate, urinary phosphate excretion and %TRP before and after parathyroidectomy.

の高値を示した。また %TRP も低値を示した。尿中 Ca, P 排泄量に関しては普通食下 (Ca; 600 mg) では高値を認めたが, Ca 制限食下 (Ca; 200mg)

では低値となった。以上の所見より本症例の高 Ca 血症の原因は, 尿中 cyclic AMP の高値, 高 Ca 尿症, 低 P 血症, %TRP の低値より考えて原発性副甲状腺

機能亢進症が強く疑われた。

画像診断では、CT にて右下の副甲状腺部に腫瘤の存在が疑われたが、確定診断は不可能であった。同部の ultrasonography および subtraction scintigraphy には腫瘤の描出は不可能であった。

手術所見：1986年9月16日、頸部手術を施行した。術中右甲状腺裏側の下部に $10 \times 5 \times 4$ mm の腫瘤を認めこれを切除した。切除重量は 200 mg であった。また同時に正常と思われる他の3腺うち一つの副甲状腺を生検した。病理学的組織検査には主細胞の増殖を主とする adenoma であった (Fig. 1)。他の部位の生検には、萎縮した副甲状腺組織を認めた。

術後経過：副甲状腺摘除術 (以下 PTX と略す) 後、経過は良好にてテナーをきたすことなく Ca も補給する必要がなかった。本症例の術後の生化学検査データの動きを示す。尿中 cyclic AMP は、PTX 後6時間以内に急激な低下を認めた (Fig. 2)。ついで血清 Ca が PTX 後6時間目より低下し始めた。6時間以後、尿中 cyclic AMP はほぼ一定値なのに対して血清 Ca はさらに減少した。尿中 Ca は、PTX 直後一過性に上昇し、またこの時間に一致し %TRCa の低下を認めた。PTX 後24時間目より尿中 Ca は減少した (Fig. 3)。この Ca の動きに対して、尿中 P は PTX 後まもなく低下し始め12時間以後には最低値をとり、そして %TRP の上昇を認めた。血清 P は少し遅れて上昇した (Fig. 4)。いずれの値も術後4~5日頃には正常化し、以後変化は認められなかった。

Ca 負荷試験：Broadus AE¹⁾ の方法にしたがって、術前後において経口 Ca 負荷試験²⁾ を施行した。4日間の Ca 制限食 (Ca; 200 mg) の後、経口にて Ca の 1g を負荷し負荷前後の Ca 動態を検討した。PTX 施行前は、施行後に比し経口 Ca 負荷後の血清 Ca の増加率 (Δ serum calcium; 1.4 mg/dl vs 0.8 mg/dl), %TRCa の低下率 (Δ %TR Ca; -1.7% vs 0.2%), 尿中 Ca/Cre. の増加率 (Δ U-Ca/Cre.; 0.18 vs 0.01), 尿中 cAMP の低下率 (Δ U-cyclic AMP; -3.57 μ moles/g Cre. vs -1.17 μ moles/g Cre.) に大きな違いを認めた (Fig. 5, Fig. 6)。

考 察

原発性副甲状腺機能亢進症は泌尿器科領域において尿路結石症の原因疾患の一つとしてきわめて重要な位置を占めている。最近の報告によると全尿路結石症の5~7%, 再発性尿路結石症の約10%以上を占めると

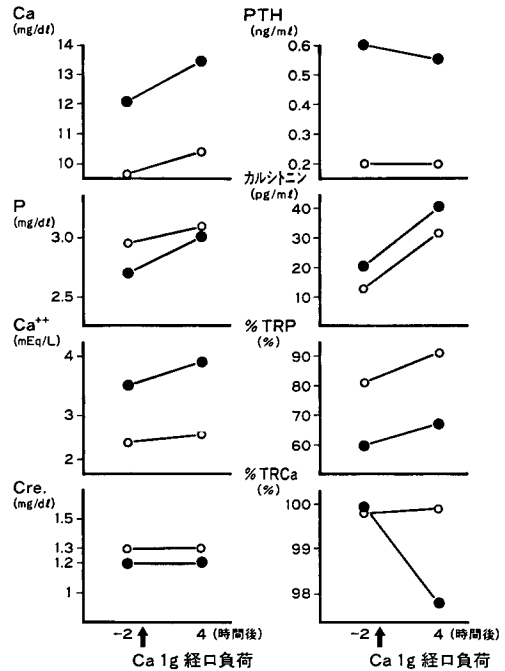


Fig. 5. Oral calcium tolerance test -comparison before (closed circle) and after (open circle) parathyroidectomy-.

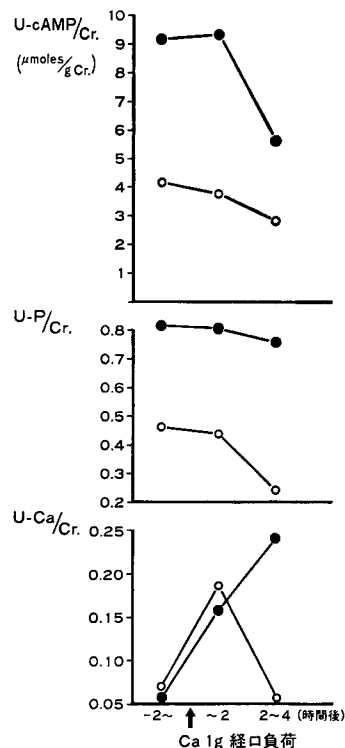


Fig. 6. Oral calcium tolerance test -comparison before (closed circle) and after (open circle) parathyroidectomy-.

言われている。泌尿器科医が日頃の診察の中で多く遭遇する尿路結石症のうち、この数字は決して少ないものではなく、積極的かつ慎重に原発性副甲状腺機能亢進症を見つけ出す努力が必要である。しかし反面診断に迷う症例の多いのも事実であり²⁾、さらに最近の正確な画像診断の発達をもってしても、術前の正確な部位診断が難しいことも、治療に際しての難しい問題の一つである³⁾。

1) 原発性副甲状腺機能亢進症における高 Ca 尿症
 原発性副甲状腺機能亢進症において結石発生の要因として現在考えられているなかで最も重要視されているのが高 Ca 尿症の存在である⁴⁾。従来より原発性副甲状腺機能亢進症に高 Ca 尿症が存在する理由として、過剰に産生された PTH による直接的な作用である bone resorption の亢進と、間接的な作用である消化管よりの Ca 吸収の増加の結果、血清 Ca が上昇し、濾過される Ca 量が増大し尿細管への Ca 負荷の増加が PTH の直接の作用である尿細管での Ca の再吸収亢進の作用をうわまわることにより、高 Ca 尿症が生じると考えられている。しかし原発性副甲状腺機能亢進症において、尿路結石を高頻度に合併する結石型と、骨症状を主体とする骨型の間の Ca の動態の検討結果では、上述のようには一元的に説明できない。つまり結石型は比較的軽度な副甲状腺機能亢進状態が多く腫瘍も小さいものが多いこと、また血清 Ca もそれほど高くない症例が多いこと、またしばしば血清 Ca の程度に比例しない著しい高 Ca 尿症の出現が認められる事実がある。

Broadus ら⁵⁾は、50名の原発性副甲状腺機能亢進症にたいして経口 Ca 負荷試験を施行し、Ca 負荷後の尿中 cyclic AMP の排泄量の低下率により parathyroid suppressibility を検討した。結石を高頻度に認める群は、認めない群に比し有意に高 Ca 尿症の出現と副甲状腺機能の抑制を認め、結石型原発性副甲状腺機能亢進症における高 Ca 尿症の発生原因に関して Ca 負荷後の parathyroid suppressibility による尿細管での Ca 再吸収の低下が関係すると報告している。

本症例の高 Ca 尿症も、PTX 前後における経口 Ca 負荷試験の結果から考えて血清 Ca の増加と parathyroid suppressibility による尿細管での Ca 再吸収の低下が一因と思われた。

2) PTX 後の生化学検査データの変動

PTX 直後より尿中 cyclic AMP の排泄量の著しい低下を認め、術前後を通し尿中 cyclic AMP の排泄量は副甲状腺機能をよく反映する指標となると思わ

れた⁶⁾。つまり尿中 cyclic AMP の測定は術前における原発性副甲状腺機能亢進症の診断に、また術後適切な手術を施行し得たかの指標として役立つと思われた。

尿中 Ca は PTH 直後より一過性に上昇した。この一過性的上昇は PTH の働きが PTX により低下することにより、尿細管での Ca 再吸収の作用が急激に低下することによるもので、その後の尿中 Ca の低下は血清 Ca の低下による糸球体より濾過される Ca の絶対量の低下によるものと考えられた⁷⁾。

ま と め

1) 術前の画像による部位診断は困難であった。

2) 本症例に認められた高 Ca 尿症の原因を調べる目的にて経口 Ca 負荷試験を施行した。その結果、Ca 負荷後の有意な血清 Ca の上昇と parathyroid suppressibility による尿細管での Ca 再吸収の低下を認め、本症例の高 Ca 尿症の一因と考えられた。

3) 尿中 cyclic AMP の測定は副甲状腺機能の指標として役立つと思われた。

4) PTX 後一過性に上昇する尿中 Ca は、PTX により PTH の作用が低下することによる尿細管での Ca 再吸収の急激な低下によるものと考えられた。

稿を終るにあたり、診断および治療に御指導を頂きました大阪大学泌尿器科園田孝夫教授、国立大阪病院泌尿器科小出卓生博士に厚く感謝します。

文 献

- 1) Broadus AE, Dominguez M and Bartter FC: Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria; Useful of oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J Clin Endocrinol Metab* **47**: 751~760, 1978
- 2) Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend JRN and Waters O: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* **292**: 497~500, 1975
- 3) 小出卓生: 副甲状腺機能亢進症の外科—臨床診断の問題—。泌尿紀要 **30**: 959~961, 1984
- 4) 園田孝夫・大川順正・八竹直・板谷宏・有馬正明・小出卓夫・武本征人・古武敏彦・高羽津
 原発性上皮小体機能亢進症手術前後の処置と手術—私はこうしている。in 外科 Mook 27, 甲状腺・上皮小体の外科, p292~297, 東京, 金原出版, 1982
- 5) Broadus AE: Nephrolithiasis in primary

hyperparathyroidism. in contemporary tissue in nephrology 5, Nephrolithiasis, p 59~85, Churchill-Livingstone, New York. 1980

- 6) 孫 孝義：副甲状腺機能異常症における尿中 cyclic AMP および nephrogenous cyclic AMP の診断的意義. 日内分泌会誌 56 : 804 ~ 817,

1980

- 7) 郡健二郎・八竹 直・栗田 孝：尿路結石症の発生原因の対する内分泌学的検討, 第2報; 原発性副甲状腺機能亢進症における Ca の動態について. 日泌尿会誌 71 : 626~637, 1980

(1986年12月22日受付)