

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

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

山口 聡, 八竹 直, 森川 満

奥山 光彦, 沼田 篤

石田病院 (院長: 古田桂二)

稲田 文衛, 安済 勉, 小林 武

古田 桂二, 石田 初一

CLINICAL STUDY OF PARATHYROIDECTOMY OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Satoshi Yamaguchi, Sunao Yachiku, Mitsuru Morikawa,
Mitsuhiko Okuyama and Atsushi Numata

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

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

From Ishida Hospital

We performed parathyroidectomy for renal osteodystrophy due to secondary hyperparathyroidism on 16 patients with chronic renal failure who were refractory to medical management; subtotal parathyroidectomy on one patient and total parathyroidectomy with autotransplantation on 15 patients.

Postoperative clinical improvement, i.e., bone and/or joint pain, pruritus and radiographic signs of renal osteodystrophy, was marked.

After the operation, serum calcium decreased rapidly and adequate calcium replacement therapy was necessary. The levels of intact parathyroid hormone decreased rapidly and serum concentration of alkaline phosphatase gradually decreased for a few months postoperatively.

Recurrence was diagnosed in one patient, who underwent excision of the transplanted parathyroid tissue. Osteomalasia due to hypoparathyroidism was not seen clinically in this series.

In preoperative image diagnosis, ultrasonotomogram (US) showed the highest detective rate of the enlarged parathyroid glands. However, combination of US, computerized tomography and $^{99m}\text{TcO}_4^-$ - $^{201}\text{TlCl}$ scintigram can be recommended as a localizing diagnostic method for compensating the disadvantages of each method.

Clinical results after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism are considered to be good. However, long-term followup is mandatory for early detection of persistent hyperparathyroidism or hypoparathyroidism.

(Acta Urol. Jpn. 38: 541-547, 1992)

Key words: Secondary hyperparathyroidism, Renal osteodystrophy, Total parathyroidectomy, Autotransplantation, Chronic renal failure

緒 言

続発性上皮小体機能亢進症による腎性骨異常症

は、慢性腎不全患者の重要な合併症の1つである。活性型ビタミンD₃の登場により内科的治療可能例の増加が期待されているが、依然として control 不良な

続発性上皮小体機能亢進症が存在することも事実である。

今回われわれは、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て、上皮小体摘除術を施行し、その治療成績について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

検討期間は1985年3月から1991年5月まで、対象は石田病院(旭川市)で慢性透析を受けている患者の中で、続発性上皮小体機能亢進症による腎性骨異常栄養症と診断され、上皮小体摘除術を施行した16例(男性11例、女性5例)であった。

平均年齢は41.2歳(31~62歳)、平均透析期間は13年4カ月(8~18年)、慢性腎不全に至った原疾患は慢性糸球体腎炎13例、嚢胞腎2例、慢性腎盂腎炎1例であった。

施行手術術式は、上皮小体亜全摘除術を1例に、上皮小体全摘除術および上皮小体組織自家移植術を15例に行った。移植部位は、原則として非シャント側の上腕二頭筋内を選択したが、手術瘢痕などの影響でシャント側に変更した例もあった。また甲状腺内病変が疑われた2例には、同時に甲状腺片摘除術を追加した。移植腺の再発をきたした1例には、手術後2年9カ月で移植腺摘除術を行った。本症例の移植腺摘除術後の経過については期間が短いため、今回は検討しなかった。手術後平均観察期間は、2年2カ月(3カ月~5年8カ月)で、上皮小体摘除術前後の臨床検査成績・臨床症状、単純X線所見・骨塩量の変化を検討した。

結 果

1) 臨床検査成績：手術前の検査成績では、血清カルシウム・イオン化カルシウムがやや高値、血清リンが高値を示した例が多く、全例に著明な血清 alkaline phosphatase (以下 ALP) と parathyroid hormone (以下 PTH) の高値を認めていた。また ALP は、isozyme で骨性分画の上昇を全例に確認した。PTH は、当初C末端(以下 C-PTH) の測定のみを行っていたが、最近では中間部(Mid) PTH、高感度 PTH、intact-PTH (北里バイオケミカル・ラボラトリーズ) の測定も合わせて行っている。そのおもな検査成績の概要を Table 1 に示す。

上皮小体摘除術後の各検査成績の推移を見ると、C-PTH・高感度 PTH は徐々に下降し(Fig. 1, 2)、再発例以外は正常値前後を維持していた。測定例数は少なかったが、intact-PTH は他の PTH に比し、

Table 1. Laboratory data. (Pre-operation)

		(mean±S.D.)	(range)		(当院の正常値)
血清カルシウム	n=16	10.1±0.7	(9.1~11.9)	mg/dL	(8.8~10.0)
血清リン	n=16	6.3±1.3	(4.2~8.1)	mg/dL	(1.9~4.7)
イオン化カルシウム	n=16	2.61±0.29	(2.14~3.15)	mEq/L	(2.27~2.63)
ALP	n=15	1377±906	(432~3524)	IU/L	(96~284)
C-PTH	n=16	49.7±21.0	(16.4~83.9)	ng/mL	(0.20~1.00)
Mid-PTH	n=11	39.5±14.6	(18.7~65.8)	ng/mL	(0.30~1.00)
高感度 PTH	n=9	93650±36276	(51750~164000)	pg/mL	(150~500)
intact PTH	n=7	1030±588	(456~2210)	pg/mL	(<120)

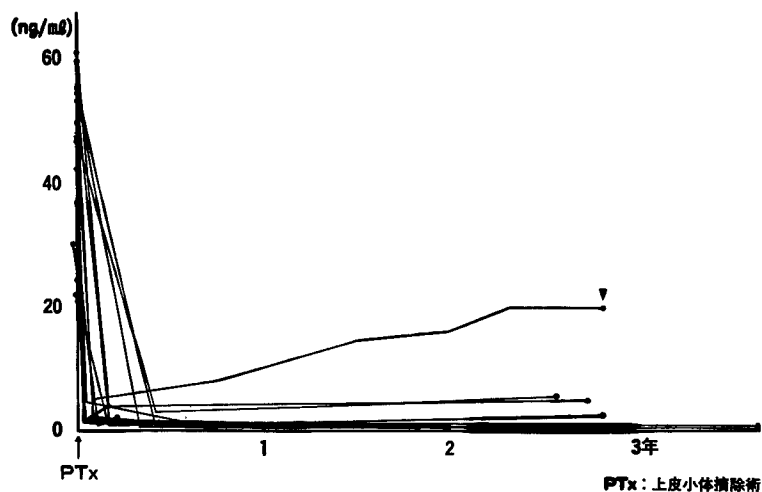


Fig. 1. Postoperative change of serum C-terminal parathyroid hormone level. (arrow head: recurrent patient)

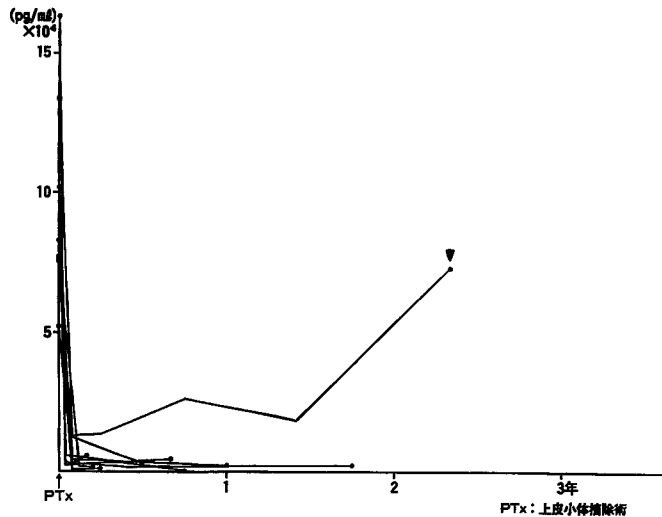


Fig. 2. Postoperative change of serum highly sensitive parathyroid hormone level. (arrow head: recurrent patient)

手術後翌日から正常化した例が多かった。ALP は、術後は一過性に上昇傾向を示す例が多かったが、臨床症状の改善とともに徐々に正常域に達した (Fig. 3)。

また移植腺再発を1例 (6.3%) に認め、一度は下降した ALP, C-PTH, intact-PTH の値が、手術後約3ヵ月から徐々に上昇した (Fig. 1, 2, 3)。

2) 臨床症状: 手術前は骨・関節痛を全例に認め、ついで皮膚掻痒感、筋力低下、精神症状の順であった。また腫大上皮小体によるものと思われた頸部腫瘤も2例 (13%) に触知可能であった。

上皮小体摘除術後は、早期には皮膚掻痒感、その後に骨・関節痛や筋力低下が改善した例が多かった。しかしイライラ感・不眠などの精神症状は、他の症状に比べ改善率は低かった (Table 2)。全体で、何らかの臨床症状の改善を認めたものは16例中15例 (94%) であった。

移植腺再発症例では、手術後一時的に症状の改善を見たものの、その後 ALP, PTH の上昇とともに再び骨・関節痛が出現し、徐々に増悪傾向を示した。

3) 単純X線所見: 頭蓋骨の salt and pepper 像、手指骨の骨膜下骨吸収像、歯槽硬線の消失、椎体の rugger jersey 像を多く認めた。また病的骨折の既往のある例を5例 (31%) に、無腐性大腿骨頭壊死を2例 (13%) に認めた。その他のX線所見として、血管・軟部組織への異所性石灰化を9例 (56%) に認めた。

上皮小体摘除術後、早期には単純X線写真上の骨吸収像・硬化像の変化は明らかではなかったが、数ヵ月

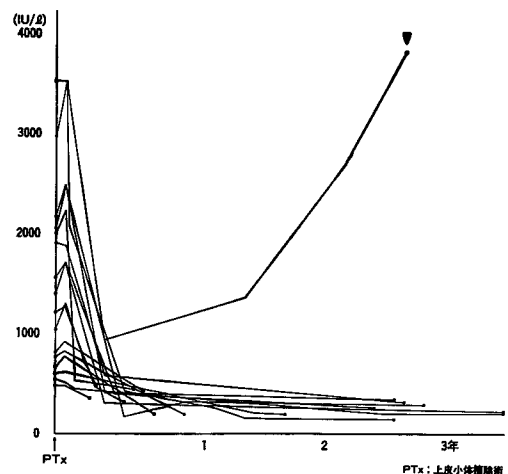


Fig. 3. Postoperative change of serum alkaline phosphatase level. (arrow head: recurrent patient)

Table 2. Clinical symptoms. (Pre-, Post-operation)

Clinical symptoms	Preoperation	Postoperation
Bone and/or joint pain	16/16 (100%)	1/16 (6%)
Pruritus	10/16 (63%)	0/10 (0%)
Muscular weakness	9/16 (56%)	1/9 (11%)
Mental disturbance	6/16 (38%)	3/6 (50%)

単位で観察すると徐々に改善傾向を認めた。特に頭蓋骨、手指骨所見の改善率が高かった。また軟部組織石

灰沈着の1例は改善を認めたが、血管の石灰化や骨変形例では単純X線写真上の変化を認めなかった (Table 3).

Fig. 4 に骨変化の著明改善例を示す。症例は透析歴12年、34歳の男性で、術前は頭蓋骨の salt and pepper 像と手指骨の骨膜下吸収像を著明に認め、末節骨もほとんど消失していた (Fig. 4-A)。上皮小体摘除術5年後の同部のX線所見では、それぞれ松果体付近の石灰化や左拇指の囊腫様線維性骨炎の所見は残存しているものの、骨吸収像は全体に著明に改善しており、特に手指末節骨は明瞭化した (Fig. 4-B)。

2) 骨塩定量：以前に報告した、Norland-Cameron 社製 bone mineral analyzer を用いて、左前腕部の橈骨骨塩量を測定した¹⁾。術前評価可能であった例は14例で、全例同性・同年代の対照に比し骨塩量の低下を認めた。

上皮小体摘除術後の検討では、追跡検査可能であった11例 (手術後平均2年6ヵ月) のうち、7例 (64%) に骨塩量の増加を認めた。

5) 術前画像診断：上皮小体の画像診断としてわれわ

れは、頸部超音波断層法・頸部 CT (甲状腺上縁～大動脈弓まで)、 $^{201}\text{Tl}-\text{Cl}$ と $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ による subtraction scintigraphy の三者によって、腫大上皮小体の局在を確認している²⁾。

術中所見との対比では、手術中確認しえた62腺中、正診率が最も高かったのは超音波断層法で、以下 CT, scintigraphy の順であった。また三者併用によ

Table 3. Bone plain X-ray findings. (Pre-, Post-operation)

X-ray findings	Preoperation	Postoperation
Salt and pepper skull	16/16 (100%)	3/16 (19%)
Subperiosteal bone resorption	15/16 (94%)	2/15 (13%)
Lamina dura disappearance	9/12 (75%)	4/9 (44%)
Rugger jersey spine	11/16 (69%)	5/11 (45%)
Vascular calcification	8/16 (50%)	8/8 (100%)
Pathological fracture	5/16 (31%)	0/5 (0%)
Skeletal deformities	2/16 (13%)	2/2 (100%)
Soft tissue calcification	1/16 (6%)	0/1 (0%)

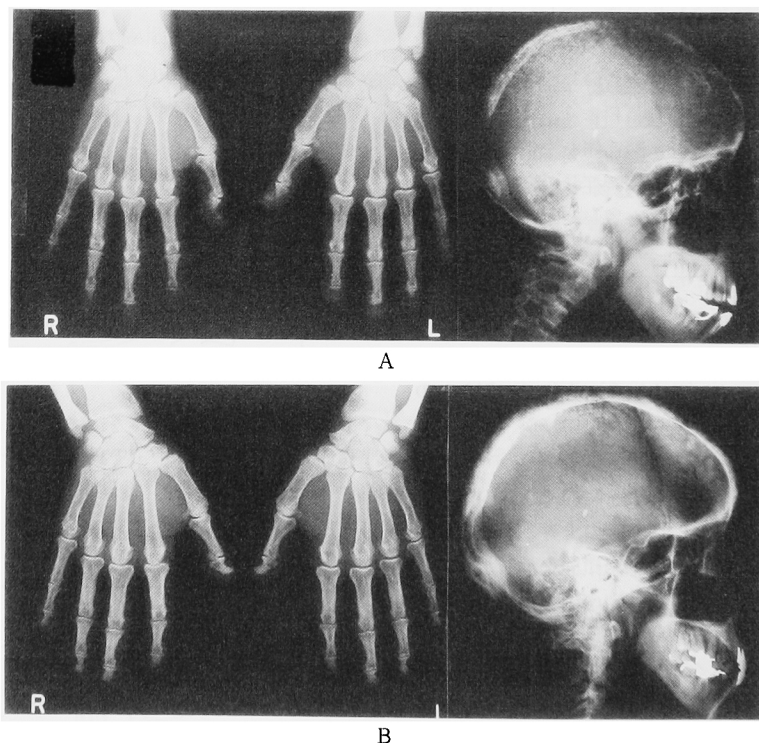


Fig. 4. A. Preoperative X-ray findings. Hand; Subperiosteal bone resorption and tuft disappearance. Skull; Salt and pepper appearance. B. Postoperative X-ray findings. These changes have improved remarkably.

り, いずれかの方法で腫大上皮小体が確認されたのは85%で, それぞれ単独の画像診断より正診率が向上した. 500 mg 以上の重量の腺に限定すると, いずれの画像診断とも正診率は上がり, 特に三者併用では95%と高率に診断可能であった (Table 4).

6) 手術所見: 亜全摘除術で一部を残存させた1腺を除き, 摘除した上皮小体は合計61腺であった. 手術中確認できた上皮小体は62腺で, その内訳は5腺1例, 4腺12例, 3腺3例であった. なお9腺(15%)は, 画像診断では上皮小体の描出が不可能なものであった.

異所性上皮小体は7腺(11%)に認め, その存在部位は甲状腺内1腺, 胸腺舌区付近の脂肪組織内6腺であった. 甲状腺内に存在した1腺では甲状腺片葉摘除術を行い, 病理組織学的に上皮小体であることを確認した. またこれは第5腺目であり過剰上皮小体と考えられた.

手術前の画像診断で甲状腺病変が疑われた3例では術中所見により2例は甲状腺嚢胞と考えられたため放置, 1例は腫瘍性病変が疑われたため甲状腺片葉摘除術を行った. 病理組織学的には腺腫様甲状腺腫の診断であった.

自家移植は15例に施行し, 摘除上皮小体が最も小さく, 剖面上, び慢性過形成と判断された腺を選択した. 移植方法は, その一部を約1 mm 角に細切し, 20~30個を上腕二頭筋内に移植した.

7) 病理組織学的検討: 重量測定不能の1腺を除いた上皮小体の平均重量は, 1,288 mg (170~9,000 mg)であった. また摘除上皮小体の総重量は一人平均4,831 mg (1,350~9,700 mg)であった. 部位別では左上腺が最も大きかったが, 各腺の間に有意な重量差は認めなかった (Table 5).

病理組織学的には, 全腺過形成であり悪性所見は認めなかった. その内訳は, び慢性6例24腺, 結節性7例26腺, び慢性・結節性混在3例11腺であった.

8) 合併症: 軽度のテタニーを1例に, 嚔声を3例に認めた. 嚔声の2例は数週間以内に自然治癒, 1例は

Table 4. Preoperative image diagnosis. Detective rate of enlarged parathyroid glands.

Diagnostic method	Overall (62 glands)	500mg ≤ (39 glands)
Ultrasonography	45 (72.6%)	31 (79.5%)
Computed tomography	34 (55.7%)	29 (74.4%)
Scintigraphy (²⁰¹ Tl- ^{99m} Tc)	17 (27.9%)	15 (38.5%)
3 methods total	53 (85.5%)	37 (94.9%)

Table 5. Localization and weight of parathyroid glands. (excluded intrathyroidal gland and residual gland at subtotal parathyroidectomy)

Location	No. of glands	weight (mean±S.D.)mg	(range)mg
Right upper	14	1261±2263	(200~9000)
Right lower	14	1193±1064	(200~3500)
Left upper	16	1451±1233	(170~3800)
Left lower	16	1233± 989	(200~3700)

保存的には改善せず, 声帯内シリコン注入療法により改善し, 恒久的な反回神経麻痺は残存しなかった.

考 察

続発性上皮小体機能亢進症に基づく腎性骨異常栄養症は, 長期透析患者の重大な合併症の1つである. これに対する内科的治療として従来のカルシウム製剤, phosphate binder に加えて, 最近では活性型ビタミンD₃製剤の投与が行われているが, 長期透析患者の中には高カルシウム血症の出現などによって, 治療に抵抗を示す例も少なからず存在する. このような症例は, 外科的治療の対象と考えられるが, 一方では同様な骨・関節痛を引き起こすアルミニウム骨症²⁾やアミロイド骨関節症などの他の合併症との鑑別も必要である.

手術適応についてはすでに諸家の報告⁴⁻⁶⁾があるが, われわれは, 1)臨床検査成績上, 血清PTH, ALPの高値, 血清カルシウムについては活性型ビタミンD₃投与によって高カルシウム血症が出現する例, 2)続発性上皮小体機能亢進症によると思われる著明な臨床症状の存在, 3)骨単純X線上の骨吸収像の証明と骨塩量の低下, 4)種々の画像診断による腫大した上皮小体4腺の確認, 5)十分な内科的治療がなされているにもかかわらず, 症状の改善が認められないこと, などを総合的に検討して適応を決定している.

移植部位としてわれわれは, 将来の blood access 形成の妨げにならぬようとの配慮から, 太田ら⁷⁾と同様に上腕二頭筋内に自家移植した. Wells ら⁸⁾の原法は前腕筋内自家移植であり, この利点の一つとして移植側と反対側のPTHの比を測定することによって, 移植後の上皮小体機能を把握できる点が上げられている⁹⁾. このことから, われわれも最近の手術症例では特に支障のないかぎり, 非シャント側の腕橈骨筋内に移植している.

また残存した上皮小体組織の凍結保存は⁸⁾, 臨床上絶対的には必要ではないという報告¹⁰⁾をもとにわれわ

れは行っていないが、手術に起因する極端な上皮小体機能低下症は経験していない。

術後管理としては必発する低カルシウム血症に対し、原則的に手術当日はグルコン酸カルシウムの点滴静注を、翌日からは $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ または $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($3\sim 9\text{ }\mu\text{g/day}$), 炭酸カルシウム ($9\sim 15\text{ g/day}$) を投与した。その後は血清カルシウム値を見ながら漸減し、これが安定する7~10日をめどに退院、以後外科的に経過観察している。

検査項目上、われわれの施設では4種類のPTHを測定しているが、手術直後から最も鋭敏に低下したのは intact-PTH であり、C末端・中間部・高感度PTHは正常化までかなりの時間を要した。したがって、上皮小体の残存の有無や移植腺生着の確認を含めた手術後の長期的な観察には、intact-PTH が最も適していると考えたい。また摘除上皮小体の総重量とPTHの関係においても、intact-PTH が良く相関していたが、症例数が少なく今後の検討課題である。

ALP の手術後の変化(一過性に上昇後、徐々に低下)は、hungry bone へのカルシウム・リンの急速な再吸収によって、骨芽細胞の活性が一時的に亢進するためと考えられ^{11,12)}、手術後の骨の改善を知る上で有用な指標となると思われた。

上皮小体摘除術後の臨床症状の改善は劇的であり、長年悩んでいた骨関節痛・皮膚掻痒感が数日のうちに改善した例が多かった。皮膚掻痒感が早期に、ついで骨関節痛が改善する例が多いとされ^{4,5)}、今回の検討でも同様な傾向であった。

骨X線所見の変化は、6カ月以降で骨膜下吸収像の改善を見た例が多く、骨変形・血管の石灰化は変化を認めなかった。特に骨変形は手術後も改善しないとされ^{4,5,12)}、これは上皮小体摘除術の限界を示す一方で、治療の至適時期を逸した結果とも考えられる。

最近では骨 scintigraphy も行い、手術前はアルミニウム骨症・骨軟化症などの鑑別に用いている¹³⁾。また骨異常の判定には単純X線写真よりも鋭敏である¹⁴⁾との報告から、手術後の経過観察においても有用と考えられ、最近では必須検査の1つとしている。

骨塩量は、bone mineral analyzer の測定との相関を認めるとされる、digital image processing 法¹⁵⁾による第2中手骨骨塩量の測定も併用し、より簡易な方法にもかかわらず比較的正确との印象を持っており、現在検討中である。

上皮小体の画像診断は、手術を確実かつ安全に行ううえで重要であり、われわれは超音波断層法、CT、scintigraphy の三者併用により正診率の向上を認め

ている²⁾。また今回の検討では、正診率を上げる因子の1つとして、上皮小体の大きさが重要と考えられた。局在診断としては、三者それぞれ特徴を有しており、例えば甲状腺から離れた異所性上皮小体に関しては scintigraphy の有用性が高い。一方、甲状腺内の上皮小体の描出には CT、超音波断層法が有用と考えられている⁶⁾。

合併症として一過性の嘔声を3例に経験したが、これは手術後の反回神経周囲の浮腫・出血や気管内挿管が原因と考えられる¹⁶⁾。反回神経麻痺は、最も注意すべき合併症の1つで多くは一時的であるが、症状が遷延化する例では耳鼻科医との協力も必要となってくるであろう。

続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘除術は、その手術適応を誤らなければ、きわめて有用な治療法と考えられた。また手術後は、移植腺再発・過剰上皮小体による持続性上皮小体機能亢進症の可能性もあり、長期的な経過観察が必要と思われる。

結 語

- 1) 内科的治療に抵抗する続発性上皮小体機能亢進症16例に対して、上皮小体摘除術を施行、うち15例には上皮小体全摘除術および上皮小体組織自家移植術を行った。
- 2) 手術後の骨・関節痛、皮膚掻痒感などの症状の改善は劇的であり、単純X線写真上の骨変化や骨塩量も徐々に改善した。
- 3) 検査成績上、著明高値を示した ALP は手術後徐々に低下した。PTH のうち、intact-PTH が手術後最も早期に低下し、経過観察にも有用と考えられた。
- 4) 移植腺再発は1例に認め、移植腺摘除術を施行した。
- 5) 続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体摘除術は、症例を慎重に選択すれば非常に良い治療法との印象をえた。

本論文の要旨は、第3回日本内分泌外科学会(東京都)、第308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) 藤沢 真, 有馬 滋, 森川 満, ほか: カルシウム結石患者の骨塩量の検討. 日泌尿会誌 77: 766-771, 1986
- 2) 森川 満, 佐賀祐司, 渡部嘉彦, ほか: 副甲状腺機能亢進症の画像診断. 泌尿紀要 35: 1279-1283, 1989

- 3) 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. とくに, 骨の組織学的病変と臨床像の比較を中心として. 内分泌外科 7: 77-83, 1990
- 4) 園田孝夫, 小出卓生, 岡 聖次, ほか: 続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体亜全摘除術に関する検討. 内分泌外科 3: 329-334, 1986
- 5) 富永芳博, 高木 弘: 続発性上皮小体機能亢進症. ホルモンと臨 35: 979-985, 1987
- 6) 井上聖二: 二次性(腎不全性)副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺亜全摘の適応と術後経過. 腎と骨代謝 4: 267, 1991
- 7) 太田和夫, 山下賀正: 二次性上皮小体機能亢進症とその対策. 腎と透析 16: 87-91, 1984
- 8) Wells SA, Gunnels JC, Shelburne JD, et al.: Transplantation of the parathyroid glands in man. Surgery 78: 34-44, 1975
- 9) Niederle B, Roka R and Brennan M: The transplantation of parathyroid tissue in man. Development, indications, technique and result. Endocr Rev 3: 245-279, 1982
- 10) 高木 弘, 河合真千夫, 加納忠行, ほか: 腎性骨異栄養症に対する上皮小体摘出術. 亜全摘出術と全摘出後自家移植術の比較検討. 腎と骨代謝 2: 25-35, 1989
- 11) 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. 腎と骨代謝 1: 69-79, 1988
- 12) 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亜全摘後の骨病変の経過. 腎と骨代謝 1: 81-89, 1988
- 13) 福永仁夫, 大塚信明, 森田陸司: 骨病変の特殊画像診断. 透析患者の骨病変, 前田貞亮編. 第2版, pp. 93-102, 日本メディカルセンター, 東京, 1988
- 14) 土持 眞, 加藤譲治, 鈴木正司, ほか: 透析患者における副甲状腺摘出術の効果の骨シンチグラフィによる検討. 腎と骨代謝 1: 301-314, 1988
- 15) Hayashi Y, Yamamoto K, Fukunaga M, et al.: Assessment of bone mass by image analysis of metacarpal bone roentgenograms. A quantitative digital image processing (DIP) method. Radiat Med 8: 173-178, 1990
- 16) 日台英雄, 千葉哲男, トラチャンヨーゲン, ほか: 続発性上皮小体機能亢進症に対する副甲状腺全摘除術および自家移植術の検討. 臨泌 40: 825-830, 1986

(Received on July 22, 1991)
(Accepted on August 16, 1991)