

原発性上皮小体機能亢進症の臨床的検討

自治医科大学泌尿器科学教室（主任：米瀬泰行教授）

後 藤 健太郎・橋 本 紳 一・原 暢 助
鈴 木 宏・森 田 辰 男・石 川 真 也
森 口 英 男・田 中 成 美・小 林 裕
石 山 俊 次・戸 塚 一 彦・大 場 修 司
徳 江 章 彦・米 瀬 泰 行

A CLINICAL STUDY OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Kentaro GOTO, Shinichi HASHIMOTO, Yohsuke HARA,
Hiroshi SUZUKI, Tatsuo MORITA, Shinya ISHIKAWA,
Hideo MORIGUCHI, Shigemi TANAKA, Yutaka KOBAYASHI,
Shunji ISHIYAMA, Kazuhiko TOZUKA, Shuji OHBA,
Akihiko TOKUE and Yasuyuki YONESE

*From the Department of Urology, Jichi Medical School
(Director: Prof. Y. Yonese)*

Eight cases of primary hyperparathyroidism (P-HPT) confirmed pathohistologically, between April, 1974 and January, 1986 at our department, were reviewed. The patients consisted of three males and five females, ranging in age from 38 to 62 years old with an average of 50.3 years. All the cases belonged to the urolithiasis type and seven patients were recurrent or/and multiple stone-formers. Positive rates of the laboratory values studied in relation with P-HPT were 100% in serum Ca, C terminal parathyroid hormone, and %TRP, 87.5% in urine Ca, 75% in serum Cl/P ratio, alkaliphosphatase, 50% in serum Cl, 37.5% in serum P and 0% in urine P. Seven cases had clinically apparent hypercalcemia, while one was a so-called borderline P-HPT with intermittent hypercalcemia. The correct diagnosis of the localization was obtained preoperatively in two cases by angiography and one by C.T and TI-Tc subtraction scintigraphy. Histological findings of the tumors extirpated by the cervical operation were parathyroid adenomas in six cases and hyperplasia in two. During the course of the postoperative follow up, hypercalcemia and urolithiasis did not recur in any case including two of hyperplasia.

Key words: Primary hyperparathyroidism, Clinical study

緒 言

原発性上皮小体機能亢進症（以下 P-HPT と略す）は、尿路結石の8割以上を占めるカルシウム結石症の原因疾患の一つで、頻度は多いと言えないものの外科的治療が可能である点で重要な疾患である。近年は、血清カルシウム、リン、上皮小体ホルモンC末端（以下 C-PTH と略す）などの測定が容易となったことを

反映し、当疾患に対する発見の機会が多くなったこともあり増加傾向を示している。しかし一方、経皮的あるいは経尿道的腎尿管切石術や画期的な体外衝撃波碎石術などの結石そのものに対する治療法が出現、そして進歩し、結石症の原因究明がややもすれば蔑にされる傾向となるであろうことも予想に難くない。われわれの教室においても経皮的切石術が今や一般的な結石摘出術となりつつあるが、われわれは原因究明を怠らな

いために結石患者での P-HPT の発見にも努めていた。その結果、最近相次いで 2 例の P-HPT 症例を経験することができたので、これを機会に自治医科大学泌尿器科開設以来の P-HPT 症例で、病理組織学的に腺腫あるいは過形成と診断された 8 症例に対し、retrospective な臨床的検討を行なったので報告するとともに、本症における臨床診断について考察を加える。

対象および結果

対象症例は 1974 年 4 月から 1986 年 1 月までの 11 年 10 カ月の間に、当科において P-HPT と診断され、病理組織学的に確診された 8 例である。術前検討で P-HPT が疑われ、頸部手術が施行されたが腫瘤を見い

出し得なかった 1 症例は、今回の対象から除外した。性別は男子 3 例、女子 5 例から成り、手術時年齢は 38 歳から 62 歳までで平均 50.3 歳、男女別の平均年齢は男子 46.0 歳、女子 52.8 歳であった。摘出標本の病理組織学的所見は腺腫が 6 例、過形成が 2 例であった (Fig. 1)。

Table 1 に臨床的事項を示した。8 症例はすべて尿路結石患者であり、1 例 (case 1) を除き他の 7 例は再発性あるいは多発性であった。初診時に膿尿を呈した例は 1 例 (case 6) のみで、サンゴ状結石症例であった。尿路結石以外で P-HPT と関連する既往および合併症として、3 例 (case 2, 3, 5) に高血圧症、2 例 (case 1, 2) に消化管潰瘍を認め、case 2 は多内分泌腺腫症 I 型 (MEN-I) 症例であった。X 線

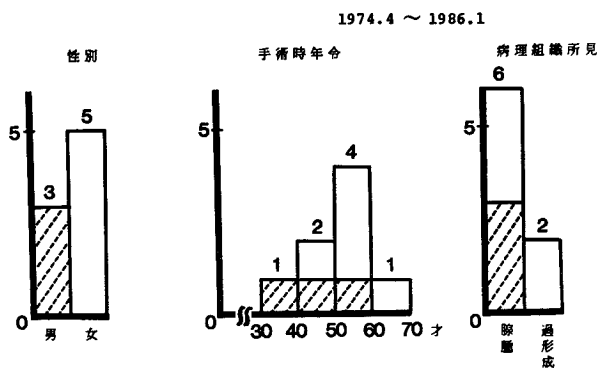


Fig. 1. 自治医科大学泌尿器科における原発性上皮小体機能亢進症 8 例の内訳

Table 1. 臨床的事項

症例	性別	手術時年齢	既往および合併症	尿路結石	骨脱灰	初診から手術までの期間	高Ca血症から手術までの期間
Case 1	男	38	胃潰瘍の手術	右腎 (単発)	有	3 ヶ月	同 左
Case 2	男	54	右尿管結石自排 (12 年前)・高血圧・MEN-I 型	両尿管	有	8 ヶ月	同 左
Case 3	女	56	右腎盂切石術 (7 年前)・高血圧	右腎・左尿管	有	2 ヶ月	同 左
Case 4	女	62	—	両腎	無	5 年 5 ヶ月	同 左
Case 5	男	46	高血圧	両尿管	無	9 年 2 ヶ月	1 年
Case 6	女	51	パセドウ病の手術	両腎 (左サンゴ状)	無	4 年 8 ヶ月	1 年 11 ヶ月
Case 7	女	40	—	両腎 (左 MCRS*)	無	2 ヶ月	同 左
Case 8	女	55	—	右腎 (多発)	無	1 ヶ月	同 左

MCRS* Milk of Calcium Renal Stone.

上骨脱灰所見を有するものが3例 (case 1~3) あったが、臨床的に骨症状を訴えたものはなかった。初診から手術までの期間は1カ月から10年近くまでに渡り平均2年7カ月であったが、高Ca血症を呈してから手術までをみると、1カ月から5年5カ月であり、5年5カ月の長期症例 (case 4) を除くと平均7.3カ月であった。初診から手術まで1カ月から3カ月と短期間であった4症例 (case 1, 3, 7, 8) は、いずれも初診時すでに高Ca血症を呈していた。なお、case

2は消化管出血のコントロールのため手術まで8カ月の期間を要していた。ここで、case 4~6が高Ca血症から手術までに1年以上を費やしており、特にcase 4は初診時高Ca血症であったにもかかわらず5年以上の歳月を要していたことから、初診から手術までの血清Ca値をプロットしてみると (Fig. 2), case 4ではおよそ3回に1回の割合で血清Ca値は正常域にあり、いわゆるborderline P-HPTであったことがわかった。またcase 5, 6では血清Ca

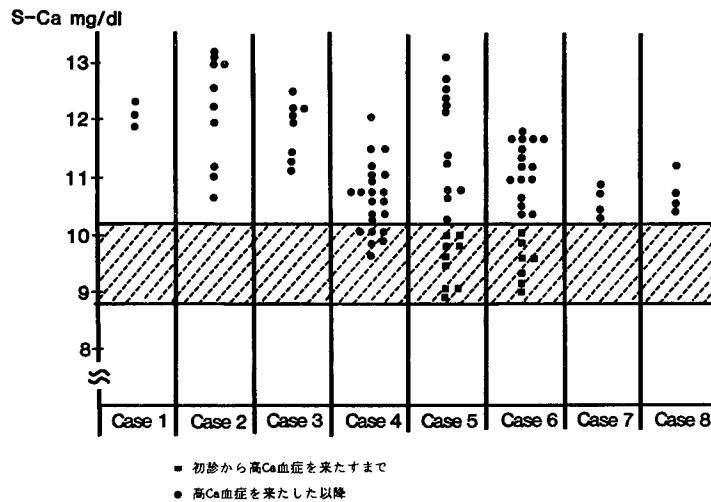


Fig. 2. 初診から手術までの血清Ca値

Table 2. 術前の生化学検査成績

症例	血清Ca <8.8~10.2>	血清P <2.5~4.5>	血清Cl <96~108>	血清Cl/P <<33>	% TRP <85~95>	尿中Ca <250> <200>	尿中P <340~1000>	血中C-PTH <<0.5>	血清ALP <61~225>
Case 1	11.9~12.4 (12.13)	1.8~2.6 (2.13)	102~112 (105.7)	41~51 (47.7)	61	614	261~1047 (613.3)	2.4	521
Case 2	11.1~13.1 (12.33)	1.7~2.9 (2.30)	100~105 (102.5)	37~54 (44.5)	72	352~633 (492.3)	460	1.1~1.6 (1.30)	175~385 (279.8)
Case 3	11.2~12.9 (11.86)	1.6~2.9 (2.43)	108~113 (110.4)	37~49 (43.2)	65~70 (67.7)	—	333~598 (438.5)	1.2~1.4 (1.3)	174~313 (229.4)
Case 4	9.8~11.8 (10.90)	3.5~3.7 (3.57)	103~107 (105.0)	28~31 (29.4)	80~83 (81.2)	174~250 (212.2)	500~719 (609.6)	0.4~1.4 (0.77)	217~292 (247.3)
Case 5	10.7~12.9 (11.82)	2.5~3.4 (2.80)	107~113 (110.4)	33~44 (39.9)	70	166~302 (236.0)	294~670 (491.3)	0.9~1.0 (0.95)	291~325 (308)
Case 6	10.4~11.5 (11.09)	2.8~3.7 (3.20)	98~107 (103.6)	27~36 (32.5)	59~72 (66.7)	108~397 (214.6)	248~1251 (698.7)	0.6~0.8 (0.7)	193~269 (308)
Case 7	10.4~10.9 (10.65)	2.3~2.9 (2.60)	107~110 (108.3)	38~47 (42.0)	65	178~225 (204.3)	563~743 (682.0)	1.3	156~172 (166.7)
Case 8	10.5~11.3 (10.85)	2.8~3.0 (2.88)	110	38	78	221~280 (250.5)	425~643 (534)	0.8~1.0 (0.9)	218~225 (221.3)

すべて術前3ヶ月以内の検査値・最低～最高値 (平均値) を示す。

値のばらつきが大きかった。いずれもこれらのことが診断に時間を要し、手術まで手間取った理由と考えられた。

P-HPT に関する術前の生化学的検査値に対する検討は9項目について行なった (Table 2)。すべて術前3カ月以内の成績で、最低値、最高値および平均値を示した。尿中 Ca, P 値は、当院の普通食 (Ca 含有量 500~700 mg/day, P 800~1,100 mg/day) 下における1日排泄量である。血清 Ca 値は血清 albumin 値による補正を行っていないが、高蛋白血症を示した症例は case 4 の1回のみ (この時の血清 Ca 値を Payne ら¹⁾の式で補正すると 11.8→11.6 mg/dl) で、その他の症例では正蛋白血症であった。またこれらの検査値は腎機能障害の存在で影響を受けるが、血清 creatinine 値は case 5 で 1.6~1.9 mg/dl と軽度上昇を認めただけで他の症例はすべて正常域であった。なお、その他の生化学的検査として血清 Mg が全例で、尿中 cyclic-AMP が5例で測定されていたが、血清 Mg 値は case 1 のみ 2.5 mg/dl (平均値)、尿中 c-AMP は case 4 のみ 8.12 nmol/day と高値であった。血清 ALP 値は6例で異常値を示

していたが、case 1 を除くと軽度から中等度の上昇であった。この6例中4例 (case 3~6) で ALP 分画が測定されていたが、すべてⅡおよびⅢ型でそのうち3例 (case 3~5) が正常成人には少量しか存在しないⅢ型 (骨由来) が優位であった。

次に Table 2 で示した9項目の生化学的検査のうち、血清 ALP を除いた8項目で平均値が異常値であったものを陽性 (+) とし、各項目別および症例別に陽性率を検討した (Table 3)。血清 Ca, P, Cl, 尿中 P の正常値は当院における正常基準値を用いたが、尿中 Ca は普通食下の Ca 含有量が 500~700 mg/day と比較的少ないため、1日含有量の近い平石ら²⁾の報告に従い男子 250 mg/day 以上、女子 200 mg/day 以上を高 Ca 尿症として扱った。血清 Cl/P は Reeves ら³⁾の報告を基に33以上を陽性とした。各項目における陽性率は、血清 Ca, % TRP, 血中 C-PTHが100%, 尿中 Ca 87.5%, 血清 Cl/P 75%, 血清 Cl 50%, 血清 P 37.5%および尿中 P 0%であった。血清、尿中 P ともに陽性率が低いにもかかわらず %TRP, 血清 Cl/P の陽性例が多いのが目についた。各症例別の検討では6項目陽性5例、5項目1例、4

Table 3. 術前生化学検査成績の陽性率

症例	項目	血清Ca	血清P	血清Cl	血清Cl/P	%TRP	尿中Ca	尿中P	血清C-PTH	陽性率
Case 1		+	+		+	+	+		+	6/8
Case 2		+	+		+	+	+		+	6/8
Case 3		+	+	+	+	+			+	6/7
Case 4		+				+	+		+	4/8
Case 5		+		+	+	+			+	5/8
Case 6		+				+	+		+	4/8
Case 7		+		+	+	+	+		+	6/8
Case 8		+		+	+	+	+		+	6/8
陽性率		8/8	3/8	4/8	6/8	8/8	6/7	0/8	8/8	

Table 4. 各群における術前検査値とその陽性率

群	項目	血清ALP	血清Ca	血清C-PTH	血清P	血清Cl	血清Cl/P	尿中Ca
I 群		3/3 (343.4)	3/3 (12.11)	3/3 (1.67)	3/3	1/3	3/3	2/2 (553.3)
II 群		3/3 (262.6)	3/3 (11.27)	3/3 (0.81)	0/3	1/3	1/3	2/3 (220.9)
III 群		0/2 (194.0)	2/2 (10.75)	2/2 (1.10)	0/2	2/2	2/2	2/2 (227.4)

I 群 < Case 1 ~ 3 > : 高ALP 血症, 骨脱灰陽性
 II 群 < Case 4 ~ 6 > : 高ALP 血症, 骨脱灰陰性
 III 群 < Case 7 ~ 8 > : 正ALP 血症, 骨脱灰陰性
 () は、平均値を示す。

項目2例で、先に述べた手術までの期間と対応させてみると6項目陽性であった症例ではすべて短期間であり、一方5項目、4項目陽性例では長期間の傾向にあった。特に高Ca血症から手術まで5年5カ月も要していたcase 4では、術前3カ月以内の検査成績でも50%と低い陽性率であった。

引きつづき、症例数は少ないが高ALP血症および骨脱灰所見の有無により当症例を三群（Ⅰ群：高ALP血症、骨脱灰陽性、Ⅱ群：高ALP血症、骨脱灰陰性、Ⅲ群：正ALP血症、骨脱灰陰性）に分け、術前検査値に対する検討を加えてみた（Table 4）。各群の症例数はⅠ群3例、Ⅱ群3例、Ⅲ群2例となった。血清ALP値（当院の正常値61~225 mU/ml）は、Ⅰ群で平均343.4、Ⅱ群262.6、Ⅲ群194.0 mU/mlであった。ここで、例外はあるものの一般に血清Ca、C-PTH値がP-HPTの病勢を示すことから、これらの測定平均値に対し各群間での比較を行なってみた。血清Ca値はⅠ群12.11、Ⅱ群11.27、Ⅲ群10.75 mg/dlでⅠ>Ⅱ>Ⅲとなり、一方血中C-PTH値はⅠ群1.67、Ⅱ群0.81、Ⅲ群1.10 mg/mlでⅠ>Ⅲ>Ⅱとなった。これらの結果から、少なくともⅠ群はⅡ、Ⅲ群より病勢優位と考えられた。そこでⅠ群がⅡ、Ⅲ群より病勢が強いとの前提で、陽性率100%の%TRPと0%の尿中Pを除いた血清P、Cl、Cl/Pおよび尿中Caの4項目に対し、各群間での陽性率を検討し若干の知見を得ることを試みた。まず血清Pの陽性率は全体として37.5%と低いものであったが、Ⅰ群では100%であった。これは病勢が強くなって初めて血清Pが異常値となったことを意味しており、換言すれば血清Pは典型的P-HPTであっても病勢が強くなると異常低値とはならないと解釈できる。血清Clの陽性率はⅠ、Ⅱ群で33.3%、Ⅲ群で100%であり、病勢とは関係がなかった。血清Cl/PはⅠ、Ⅲ群100%、Ⅱ群33.3%で、血清P値の差がそのままⅠ群とⅡ群との陽性率の差となって現われ、Ⅲ群では高Cl血症を反映しすべて陽性であった。血清Cl/Pは全体として75%と高い陽性率を示しP-HPTの補助診断法と成り得るが、病勢とは関係ないと言えた。尿中Caの陽性率はⅠ、Ⅲ群100%、Ⅱ群66.7%であったが、正常値設定に若干の問題があることもあり数値での比較を試みた。それぞれの平均値はⅠ群553.3、Ⅱ群220.9、Ⅲ群227.4 mg/dayで、Ⅰ群がⅡ、Ⅲ群の約2倍との結果となった。当症例の中にいわゆる特発性高Ca尿症患者はいないとすれば、結石症P-HPTでも病勢が進みX線上骨脱灰像を示してくると尿中Ca排泄量は急増すると考えられた。

Table 5. 術前局在診断

検査法 症例	動脈造影			シンチ			C.T			超音波		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Case 1	—			○*			—			—		
★Case 2	○	○	○	○***			—			—		
Case 3	○	○		—			—			—		
★Case 4	○	○	○	○**			—			—		
Case 5	—			○**			○	○		○	○	
Case 6	—			○**			○	○		○	○	
★Case 7	—			○**	○	○	○	○	○	○	○	
Case 8	—			○**			○			○		

☆：正診症例

・ A：施行の有無 B 所見の有無 C 正診の有無

・ ★⁷⁵Se-selenomethionine ★★²⁰¹Tl-^{99m}Tc subtraction

★★★⁷⁵Se-selenomethionine および²⁰¹Tl-cl

術前の局在診断には、動脈造影、シンチ、C.T.および超音波検査が用いられていた（Table 5）。動脈造影はX線被曝量が多いことや合併症が重篤であることなどの理由でcase 4を最後に施行されておらず、case 5以降はシンチ、C.T.超音波の三者が用いられていた。上皮小体および甲状腺シンチグラムは⁷⁵Se-selenomethionine、²⁰¹Tl-Cl、^{99m}Tc-O₄などの核種が使用されていたが、case 4以降は²⁰¹Tl-^{99m}Tcサブトラクション法が応用されていた。頸部C.T.はslice幅2~5 mm、ヨードアレルギーであったcase 7を除きcontrast enhancementも併用されていた。頸部超音波は5.0 MHzの探触子を用いてアークあるいはリエ走査で施行されていた。各症例における検査内容と正診の有無をTable 5に示した。正診症例は8例中3例（正診率37.5%）で、その内訳は2例（case 2, 4）が動脈造影により、1例（case 7）がシンチおよびC.T.であった。各検査法の正診件数は動脈造影3件中2件（正診率66.7%）、C.T.4件中1例（25%）、シンチ7件中1件（14.3%）、超音波4件中0件（0%）で、症例数は少ないが動脈造影が良好な成績であった。画像上陽性所見と思われたが、手術の結果腫瘍存在部位の異なっていたいわゆるfalse positiveの件数が動脈造影で1件、C.T.および超音波で2件ずつあった。なお、触診で陽性所見を得たものはなかった。

手術は、第1例目であったcase 1、MEN-I症例のcase 2、さらにパセドウ病手術の既往のあったcase 6の3例が頸部手術に熟練した外科医の協力を得ていたが、他の5例は泌尿器科医のみにより施行さ

Table 6. 摘出上皮小体所見

症 例	項 目	部 位	摘出数／確認数	大 小 (mm)・重 量 (g)	迅速 病理組織診断	最終診断
Case 1	右下	1/2	18x10x8	● 1.2	腺 腫	同 左
Case 2	左上	1/2	20x10x5	● —	腺 腫	同 左
Case 3	左下	1/1	15x8x5	● 0.4	腺 腫	同 左
Case 4	左下	1/3	12x8x5	● 0.3	過形成	同 左
Case 5	右下	1/1	12x7x3	● 0.37	腺腫あるいは過形成	腺 腫
Case 6	右上	1/2	—	● —	腺 腫	同 左
Case 7	左上	1/3	9x7x3	● —	腺 腫	同 左
Case 8	左上	1/3	13x7x4	● 0.3	腺腫あるいは過形成	過形成

れていた。手術所要時間は1時間20分 (case 1) から4時間40分 (case 6) で平均2時間38分であった。ちなみに、外科医の協力を得た症例の平均手術時間は3時間2分で、泌尿器科医のみの症例では2時間24分と後者が短時間であったが、前者の症例の中には甲状腺腫同時摘出症例 (case 2: 3時間5分) および頸部再手術症例 (case 6) が含まれていたことから当然の結果と言える。また、今回の症例における上皮小体の最多確認個数は3腺 (Table 6) であったが、3腺を確認できた3症例 (case 4, 7, 8) の平均手術時間は2時間31分であった。術後に嘔吐や嚥下困難を訴えた症例はなく、反回神経はすべて温存されたと考えられた。

摘出上皮小体の所見は Table 6 の如くであった。摘出された腺は全症例で1腺のみであったが、すべてが腫大腺であった。摘出部位は右上1例、右下2例、左上3例、左下2例であった。標本重量が5例で測定されていたが、case 1 を除くとすべて 0.5 g 以下であった。大きさは6例で記載され、最小は case 7 の 9×7×3 mm であったが、他の5例では最大長が 1.0 cm 以上であった。最終病理診断は前述したように腺腫が6例 (case 1~3, 5~7)、過形成が2例 (case 4, 8) であったが、case 3 を除いた7症例では術中迅速病理検査が施行されていた。迅速検査では4例 (case 1, 2, 6, 7) が腺腫、2例 (case 5, 8) が腺腫あるいは過形成、1例 (case 4) が過形成であった。腺腫の返答を得た4症例では、確認上皮小体個数が腫大腺

を除いて1腺ないし2腺であったが、3例 (case 1, 2, 7) で正常大の1腺が生検され、結果は正常上皮小体であった。腺腫あるいは過形成と返答された2例では、1例 (case 8) が正常大の2腺を確認していたが生検は施行されておらず、残る1例 (case 5) では摘出された腫大腺の確認しかなされていなかった。過形成と返答された case 4 では正常大の2腺が確認されており、そのうちの1腺が生検され正常上皮小体との返事であったため、腫大した1腺のみの摘出にとどまっていた。結局、迅速病理検査で腺腫と診断された4例と過形成と診断された1例では、最終病理診断も一致していた。一方、腺腫あるいは過形成と返答のあった2例の最終病理診断は、1例 (case 5) が腺腫、残る1例 (case 8) は過形成であった。

手術直後から全例で血清 Ca 値は低下した。低 Ca 血症によるテタニー発作の予防のため、8.5%グルコン酸カルシウム 10~40 ml を1~2日間使用した症例が4例 (case 1, 3, 6, 7) あった。case 8 は5日間に渡り8.5%グルコン酸カルシウムが1日 20~40 ml 使用されていたが、これは頻回に手先のシビレ感を訴えたためであった。結局、手先のシビレ感を訴えた症例が3例 (case 1, 6, 8) あったもののテタニー発作までに至った例はなかった。経口的にカルシウム製剤 (グルコン酸 Ca, 乳酸 Ca, グルコノガラクトグルコン酸 Ca.) や合成活性型ビタミン D アナログである 1α-OH-D₃ が投与されていた症例が4例 (case 1, 5, 6, 8) あった。そのうちの3例 (case 1,

6, 8) はカルシウム剤の静脈内投与に引き続き使用され徐々に減量されていたが、術後約1カ月半から2カ月に渡って投薬されていた。case 5 は 1α -OH- D_3 のみが1週間投与されていた。このように各症例においてカルシウム剤やビタミンDアナログ剤投与の有無あるいは量が異なることから血清 Ca 値の詳細な検討は困難であるが、若干の検討を加えてみた。すなわち術後血清 Ca 値が正常域内にとどまった症例は1例(case 3)のみで他の7例は薬物投与の有無にかかわらず、少なくとも1度は低 Ca 血症を呈していた。その中で case 1 を除いた6例では術後数時間から4日目までの間に血清 Ca 値は最低値 (7.6~8.5 mg/dl) を示したが、4日目から8日目の間に正常範囲内となりその後も正常値をとった。case 2 は術後2日目に 8.2 mg/dl と低 Ca 血症となり3日目には 7.9 mg/dl とさらに低下したが、その後上昇して17日目に 9.2 mg/dl と一旦正常域内となった。しかし再び下降し、27日目には 7.7 mg/dl と最低値を示した。その後は徐々に上昇し32日目に左腎盂切石術を受け、36日目には 8.9 mg/dl と正 Ca 血症であった。その他の術後の生化学的検査について簡単に記すと、血中 C-PTH は8例中5例(case 4~8)で、%TRP は4例(case 1, 4, 6, 8)で測定されていたが、case 8 の術後1週間目の C-PTH が 0.6 ng/ml、%TRP が79%となお正常化していなかったが他の症例ではすべて正常範囲内であった。血清 P, Cl, Cl/P は、すべての症例で退院時正常域内であった。術前高 ALP 血症を示した6例では、case 1 が正常化まで1年4カ月を要していたが、他の5例では術後2日から2カ月の間に正常化していた。

P-HPT の術後に尿路結石に対し何らかの手術を受けていた症例が6例(case 1~6)あったが結石の再発や、未治療での結石の増大増加は認めていない。さらに、過形成と診断された2症例を含め、再び高 Ca 血症を呈した例はなかった (P-HPT 術後の経過観察期間：6カ月から5年11カ月)。

考 察

P-HPT は、臨床病型として一般に骨型、結石型(腎型)、化学型(不顕型)の三型に大別されている。この分類は病理学的見地からは絶対的なものと言えないが、臨床的な立場、すなわち臨床診断、治療、術後管理などの面からは優れた分類法である。われわれは原則として骨型は骨症状を主体とするもので、X線上骨所見を有していても骨症状がなく尿路結石症状を主体とする場合は結石型に分類している。

自験全例が結石型 P-HPT であったように、泌尿器科医が遭遇するのはほとんどと言って良いほど結石型 P-HPT である。結石型では骨型ほど機能的に亢進している症例は少ないが、典型的症例にあっての診断は容易である。特に再発性あるいは多発性尿路結石患者では10%以上の頻度で本症を合併するとの報告⁴⁾もあり、結石患者を前にした場合、まず本症を念頭に置くことが診断の第1の鍵となる。自験例中最近経験した2症例(case 7, 8)では、血清 Ca 値がそれほど高値でなかったにもかかわらず初診から手術まで短期間であった理由の一つに本症を念頭に置いていたことが挙げられる。

P-HPT 診断の第2の鍵は高 Ca 血症の存在であるが、結石患者が受診した場合必ず血清 Ca をチェックしておくことが大切である。高 Ca 血症が存在し、さらに第3の鍵である血中 C-PTH が高値であれば本症と診断される⁶⁾。自験例では borderline P-HPT であった case 4 を除き全例が高 Ca 血症および C-PTH 高値で、典型的 P-HPT 症例であった。ここで、血清 Ca と C-PTH がともに高値である例外的な場合に一部の異所性 PTH 産生腫瘍があり、Heath⁶⁾ は文献上19例の異所性産生腫瘍を集計しているが、頻度としては非常に低いものである。このような疾患と P-HPT とを鑑別するに当たって、Lafferty⁷⁾ は前者では血清 Cl 値が 102 mEq/L 以下の場合が多いのに対し、後者では 102 mEq/L 以上であることを挙げている。一方、高 Ca 血症を伴う悪性腫瘍は少なからず存在する。Mundy ら⁸⁾ はそのような症例では血中 C-PTH が95%の頻度で低値もしくは検出されないと述べており、Boyd & Lادنson⁹⁾ は18項目に渡る生化学的検査の結果を database とし、P-HPT と高 Ca 血症を伴う悪性腫瘍の鑑別診断法として血中 C-PTH、血清 Cl および albumin の3項目を挙げ、三者を併用することにより 94.4%の classification accuracy を達成できたと述べている。Reeves ら¹⁰⁾ は血清 Cl と Cl/P 比を挙げ、血清 Cl 値を見た場合 P-HPT の85%が 102 mEq/L 以上であり、その他の高 Ca 血症をきたす疾患では86%が 102 mEq/L 以下であったとし、Cl/P 比を検討すると P-HPT の94%が33以上、その他の疾患では96%が33以下であったことからこれらは鑑別診断上有用な検査法であると述べている。自験例でも血清 Cl 値は全例で 102 mEq/L 以上を示し、Cl/P 比の陽性率は75%と高率であった。以上のように P-HPT と悪性腫瘍を含めた他の高 Ca 血症をきたす疾患との鑑別は、臨床病態を把握した上で血中 C-PTH、血

清 Cl, albumin, Cl/P 比を検討することにより容易につくものと思われる。しかし, Samaan ら¹⁰⁾が P-HPT の30%に悪性腫瘍を合併したと報告していることもあり, その因果関係は明らかでないが留意しておかなければならないことである。自験例では MEN-I 症例とパセドウ病の既往のある症例が1例ずつ認められたが, 悪性腫瘍の合併例はなかった。

結石型 P-HPT では自験例でもそうであったように腫瘍重量が 1.0 g 以下の場合が多く^{11,12)}ホルモン活性がそれほど高くないために, 末梢血での C-PTH が必ずしも高値を示すとは限らない場合がある。Hammond ら¹³⁾は P-HPT 症例22例中15例(68%)のみが末血 C-PTH 高値であったと述べている。田島ら⁴⁾も19例中12例(63%)が高値であったと報告している。さらに, Giuliani ら¹⁴⁾は20例の結石型 P-HPT で末血 C-PTH 高値例は9例(45%)に認められたに過ぎなかったと述べている。本来 C-PTH は, 生物学的非活性のためホルモン活性を定量するとう意味からは満足できないものではなく, 現在使用されている抗ウシあるいはブタ C-PTH 抗体は, 交叉免疫を利用したものであり特異的とも言えず, 測定感度も十分とは言われていない。最近ヒト抗体を用いた RIA キットが開発され, その有用性が検討されており^{15,16)}今後に期待するところである。生物学的活性を有する N-PTH はすでにヒト抗体も開発されているが, 半減期が短いために末梢血での測定は依然意味を持たない。自験例では2例(case 6, 7)のみ N-PTH の測定が施行されていたが, 正常上限値以下であった。

上述したように P-HPT の診断には高 Ca 血症と血中 C-PTH 高値が十分条件となるが, C-PTH が高値とならない症例が32~35%^{4,13,14)}にも存在することから, 診断に際して他の生化学的補助診断法が参考となる。P-HPT における PTH 過剰分泌は, PTH が標的器官である腎, 小腸, 骨に作用し, 結果として高 Ca 血症以外に低 P 血症, 高 Cl 血症, 尿中 Ca および P の排泄増加, 尿中 c-AMP の増加, 血清 ALP の増加等の酵素や電解質代謝異常を引き起こすことから, これらが補助診断に用いられる。自験例では血清 Ca, C-PTH 以外に, 血清 P, Cl, Cl/P, %TRP, 尿中 Ca および P, 血清 ALP に対し検討を加えたが, その陽性率は %TRP が100%, 尿中 Ca 87.5%, 血清 Cl/P, ALP が75%, 血清 Cl 50% P 37.5%, 尿中 P 0%であった。この中で低 P 血症が予想以上に少なかったが, 永瀬ら¹⁷⁾の報告では12例中1例(8.3%)とさらに低率であった。一方, 田島ら⁴⁾は, 19例中16例(84%)と高率に低 P 血症を認め

ている。永瀬ら¹⁷⁾は低率であった理由として, 彼らの施設における血清 P の正常範囲が 2.6~4.3 mg/dl と広いことその他, 尿中 P の排泄亢進例が少なかったことや骨病変の程度, 腎機能, 食事摂取量の影響などをあげている。自験例でも全例で尿中 P 排泄は正常域内にあり, また X 線上骨脱灰所見を認めた症例(case 1~3)ではすべて低 P 血症であったことから同様の理由が考えられるが, 彼らの指摘の一つでもあるように自験例での最大の理由は, 当施設の血清 P の正常下限が 2.5 mg/dl とかなり低値であることが挙げられる。大川ら¹⁸⁾や Reeves ら³⁾は 3.0 mg/dl 以下を低 P 血症として扱い, それぞれ70%, 82%の陽性率を示している。自験例において 3.0 mg/dl 以下とした場合, その陽性率は75%に上昇し同様な頻度となった。血清 P の正常値は各施設で異なるが, P-HPT の場合 3.0 mg/dl 以下を一つの目安として血清 P 低値とみなした方がよいと思われる。

リン尿細管再吸収率(%TRP)は古くからある P-HPT の非特異的診断法の一つであるが, この正常値も各施設間で一定ではない。当施設では85~95%を正常範囲としているが, 自験例では血清 P および尿中 P の陽性率が低かったにもかかわらず, 全例で陽性であった。やはり, 捨て難い検査法で, 施行価値のあるものと言える。しかし正確性を求めるためには, 検査前3日間の食事を一定にする必要がある¹⁹⁾。

Cl/P 比は自験例でも75%と高い陽性率を示し, 前述したように補助診断法として有用である。さらにわれわれの検討では, 病勢とは関係がないとの結論であった。斉藤ら²⁰⁾が normocalcemic P-HPT 6例全例で陽性であったと報告しているように, Cl/P 比の値は borderline P-HPT の診断にも有意義である点にある。

高 Cl 血症に関しては77.8%と高率に認められたとの報告もある²⁰⁾が, 自験例では50%であった。前述したように血清 Cl 値は, 102 mEq/L を境界とした高 Ca 血症を伴う悪性腫瘍の鑑別に意義あるものと言える。

尿中 Ca や血清 ALP は診断的意義は薄いが, 本症の病勢を知る上で参考となる検査法であろう。

最近では尿中 c-AMP^{19,21-23)}やイオン化 Ca^{4+} ^{17,20,24,25)}が補助診断法として検討されているが, 特に Ca^{2+} の診断的価値は高く borderline P-HPT の発見にも有用との意見が多い^{17,20,24,25)}。 Ca^{2+} の測定は患者に対する負担がほとんどないことから, われわれも今後検討してみたいと思っている。

その他 P-HPT の診断方法として, 各種の負荷および制限試験が挙げられている¹⁹⁾が, 小出ら²⁶⁾は一般

的検査で診断し得ず・制限試験で診断し得たものではなく、またその診断率も高いとは言えないことから現在では施行していないと述べている。われわれも、腎漏出型高Ca尿症とP-HPTとの鑑別に有用なサイアザイド負荷試験²⁷⁾、およびborderline P-HPTに対して診断価値のある急速Ca負荷試験^{4,20)}以外の試験は、患者と施行者側の両者にかかる負担の割には診断的意義の薄い検査法ではないかと考えている。

以上、自験例をもとにP-HPTの臨床診断について考察を加えたが、現在のところ本症が尿路結石に対する唯一の原因的外科治療が可能な疾患であることから、その発見に対する努力を惜しんではいない。

結 語

自治医科大学泌尿器科において経験したP-HPT 8例の臨床的検討を報告した。尿路結石症に対する原因的外科治療が可能である疾患であることから、臨床診断の考察を行ない、本症発見の重要性を強調した。

本論文の要旨は、日本泌尿器科学会第438回東京地方会で発表した。

文 献

- 1) Payne RB, Little AJ, Williams RB and Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Brit Med J* 4: 643~646, 1973
- 2) 平石攻治・山下利幸・白根由美子：上部尿路結石症の臨床的観察。その3 上部尿路結石症患者におけるCa, P, Mg, 尿酸, クエン酸排泄量について。西日泌尿 42: 383~390, 1980
- 3) Reeves CD, Palmer F, Bacchus H and Longerbeam JK: Differential diagnosis of hypercalcemia by the chloride/phosphate ratio. *Am J Surg* 130: 166~170, 1975
- 4) 田島 惇・藤井一彦・太田信隆・大見嘉郎・鈴木和雄・阿曾佳郎：原発性副甲状腺機能亢進症と尿路結石。泌尿紀要 30: 975~979, 1984
- 5) Bergin A, Lanigan O, Powell D, Skrabanek P and Duffy B: The value of radioimmunoassay of parathyroid hormone in diagnosis of hyperparathyroidism, renal calculi, hypercalcaemia and metabolic bone disease. *Irish Med J* 74: 59~62, 1981
- 6) Heath DA: Hypercalcemia and malignancy. *Ann Clin Biochem* 13: 555~560, 1976
- 7) Lafferty FW: Pseudohyperparathyroidism. *Medicine* 45: 247~260, 1966
- 8) Mundy GR, Cove DH and Fiske R: Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1: 1317~1320, 1980
- 9) Boyd JC and Ladenson JH: Value of laboratory tests in the differential diagnosis of hypercalcemia. *Am J Med* 77: 863~872, 1984
- 10) Samaan NA, Hickey RC, Sethi MR, Yang KP and Wallace S: Hypercalcemia in patients with known malignant disease. *Surgery* 80: 382~389, 1976
- 11) 小原孝男・藤本吉秀・金沢晁太郎・相吉悠治・伊藤悠基夫・福光正行・岡 厚・比田井 耕・和田達雄・高橋有二・太中 弘・中沢英樹：原発性上皮小体機能亢進症73例の臨床経験。日外会誌 80: 98~106, 1979
- 12) 平石攻治・中村章一郎・山本修二・黒川一男・原発性上皮小体機能亢進症：24例の経験。日泌尿会誌 74: 2070~2076, 1983
- 13) Hammonds JC, Williams JL and Harvey L: Primary hyperparathyroidism--a review of cases in the Sheffield area. *Brit J Urol* 48: 539~548, 1976
- 14) Giuliani L, Carmignani G, Belgrano E, Puppo P, Cichero A and Repetto U: Surgical hyperparathyroidism in calcium stone formers. *Eur Urol* 7: 144~149, 1981
- 15) 野々村克也・榊原尚行・兼田達夫・猪野毛健男：ヒトPTH“榮研”の基礎的および臨床的検討—泌尿器科疾患への応用—。西日泌尿 45: 83~87, 1983
- 16) 北村唯一・平野美和・松木克之・河辺香月・新島端夫：合成ヒトPTH(46~84)キットによる結石型原発性副甲状腺機能亢進症の診断。日泌尿会誌 74: 555~559, 1983
- 17) 永瀬謙二・増井節男・大森章男・藤澤保二・大島一寛・有吉朝美・加藤寿彦・長野治啓：原発性上皮小体機能亢進症—12症例の臨床的検討—。西日泌尿 47: 93~98, 1985
- 18) 大川順正・戎野庄一・宮崎善久・園田孝夫・小出卓生：上皮小体の外科—泌尿器科の立場から—。ホと臨 31: 967~971, 1983
- 19) 三木隆己・中野ひろみ・森井浩世：甲状腺・副甲状腺疾患—診療の進歩— 副甲状腺機能検査法。診と療 73: 2119~2122, 1985

- 20) 斉藤 清・近藤猪一郎・公平昭男: Borderline Hypercalcemic Hyperparathyroidism について 日泌尿会誌 72: 986~994, 1981
- 21) Wälinder O, Ljunghall S and Wibell L: Urinary excretion of cyclic AMP in hyperparathyroidism. Scand J Urol Nephrol 12: 67~71, 1978
- 22) Onishi T, Tsuji M, Morimoto S, Okada Y, Arima M, Itatani H, Kinoshita K, Sonoda T and Kumahara Y: Changes of urinary cyclic AMP excretion and plasma parathyroid hormone levels before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol 11: 307~312, 1979
- 23) 郡 健二郎・八竹 直・栗田 孝: 尿路結石症の発生原因に対する内分泌学的検討. 第Ⅱ報 原発性上皮小体機能亢進症における cyclic AMP の動態について. 日泌尿会誌 71: 626~637, 1980
- 24) 八竹 直・井口正典・栗田 孝・板谷宏彬・武本征人・木下勝博: 泌尿器科領域におけるカルシウム代謝異常をきたす疾患の血清イオン化カルシウム測定の意義について. 日泌尿会誌 69: 165~171, 1978
- 25) Monchik JM and Martin HF: Ionized calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. Surgery 88: 185~192, 1980
- 26) 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
- 27) Barilla DE and Pak CY: Pitfalls in parathyroid evaluation in patients with calcium urolithiasis. Urol Res 7: 177~182, 1979
- (1986年2月27日迅速掲載受付)