

著明な高カルシウム血症クライシスを呈した 原発性上皮小体機能亢進症の1例

箕面市立病院泌尿器科 (部長: 岡 聖次)

西村 憲二, 野澤 昌弘, 原 恒男

園田 孝夫*, 岡 聖次

A CASE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ASSOCIATED WITH MARKED HYPERCALCEMIC CRISIS

Kenji Nishimura, Masahiro Nozawa, Tsuneo Hara,
Takao Sonoda and Toshitsugu Oka

From the Department of Urology, Minoh City Hospital

A 41-year-old woman was referred to our hospital with complaints of general fatigue, appetite loss, nausea and vomiting. Blood examination revealed high serum calcium level (21.6 mg/dl) and high serum parathyroid hormone level. Although enlarged parathyroid glands could not be clearly detected via ultrasonography, computed tomography and scintigraphy, we diagnosed her with hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism and performed parathyroidectomy after conservative therapy. A parathyroid tumor measuring 1.9×1.1×1.0 cm, and weighing 1,100 mg was found at the upper right pole of the thyroid gland, and three thyroid tumors were found in the bilateral lobes of the thyroid gland. Histological diagnosis was adenoma of the parathyroid gland and follicular adenomas of the thyroid gland. Following removal of the parathyroid tumor, the serum calcium level rapidly dropped and the symptoms rapidly improved. Hypercalcemic crisis has a high mortality, and the only treatment is surgical removal. Therefore, in patients with hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism, surgical removal should be done immediately, unless the serum calcium level has dropped and symptoms of crisis have disappeared after conservative treatment.

(Acta Urol. Jpn. 40: 729-734, 1994)

Key words: Hypercalcemic crisis, Primary hyperparathyroidism, Follicular adenoma of the thyroid gland

緒 言

原発性上皮小体機能亢進症は再発性尿路結石症の原因ともなり, われわれ泌尿器科医にとっては非常に密接な疾患である。その経過中に発生する高カルシウム血症クライシスは稀ではあるが死亡率が高く, 診断と処置は緊急性を要する。今回われわれは著明な高カルシウム血症を呈し, 甲状腺濾胞腺腫を合併した原発性上皮小体機能亢進症の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 41歳, 女性

主訴: 全身倦怠感, 食欲不振, 嘔気, 嘔吐

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 27歳時, 胃潰瘍にて胃部分切除術施行

現病歴: 1993年5月初旬より出現した全身倦怠感が徐々に増強し, 食欲不振, 嘔気, 嘔吐も出現してきたため5月26日当院内科受診。血清カルシウム値が21.6 mg/dl (8.8~10.2) と異常高値を呈したため, 精査加療目的にて内科に緊急入院した。

入院時現症: 身長 168.5 cm, 体重 53.0 kg, 脈拍78回/分, 整。眼瞼結膜に軽度貧血を認め, 頸部では甲状腺左葉下極付近に約2 cm 大の表面平滑, 弾性軟の腫瘤を触知した。胸腹部には手術瘢痕以外に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績: RBC 344×10⁴/mm³, Hb 6.5 g/

* 大阪府立病院泌尿器科

dl, Ht 24.6%と中等度の貧血を認めた。血清カルシウム値が 21.6 mg/dl と異常高値を呈し、血清リン値は 2.7 mg/dl で正常下限であった。また血清尿酸値が 9.1 mg/dl, 血清アルカリフォスファターゼ値が 366 U/L (111~295) と上昇し、%TRP が 55.8% と低下していた。内分泌学的検査成績では、上皮小体ホルモン (PTH) は PTH-intact 477 pg/ml (10~60), PTH-c 1.94 ng/ml (0.50以下), PTH-mid 4.98 ng/ml (0.30~1.00) とすべてが著明に上昇し、また甲状腺ホルモンは T_3 0.8 ng/ml (0.9~1.9), $F-T_3$ 2.3 pg/ml (2.6~5.4), T_4 4.2 μ g/dl (5.1~11.6), $F-T_4$ 0.61

ng/dl (0.8~1.9) と軽度低下していた。貧血の精査のため骨髓穿刺が行われたが、cellularity は hypoplastic でまた赤芽球系の細胞が減少していた。多発性内分泌腺腫症 (multiple endocrine neoplasia; MEN) の精査のため下垂体、副腎、膵臓のホルモン検査を行ったが、プロラクチンが 174 ng/ml (5~27) と高値を呈した以外は正常範囲内であった。また画像上、下垂体、副腎、膵臓に腫瘍を認めず、MEN は否定された。

頸部超音波検査 (Fig. 1A): 甲状腺右葉上極に 1.66 × 1.33 cm, 下極に 2.00 × 1.22 cm, また左葉上極に

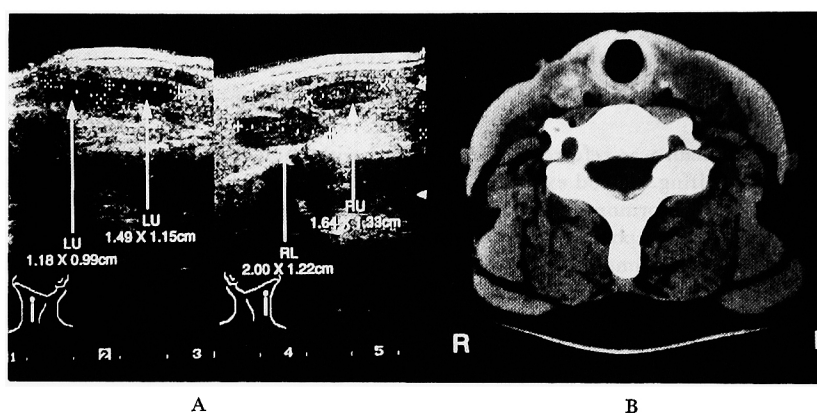


Fig. 1. A: Ultrasonography shows four hypoechoic masses in the neck
B: Plain computed tomography shows a low density mass on the left upper side of thyroid gland.

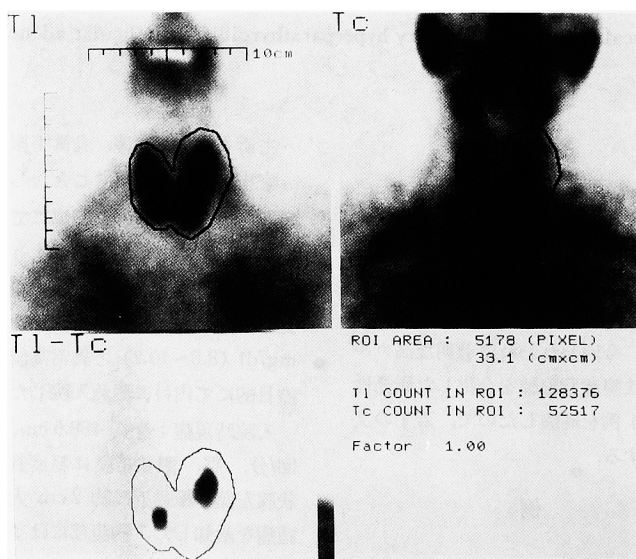


Fig. 2. Subtraction scintigraphy shows two hot uptakes on the thyroid gland.

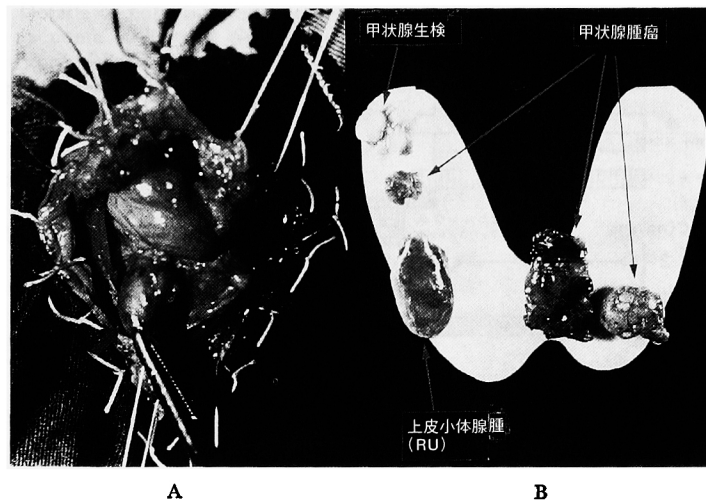


Fig. 3. A: Findings during operation. Parathyroid tumor is located on the posterior region of right middle side of thyroid gland. B: Macroscopic findings show right upper parathyroid tumor measuring $1.9 \times 1.1 \times 1.0$ cm in size and weighing 1,100 mg, and three thyroid tumors.

1.49×1.15 cm, 下極に 1.18×0.99 cm の境界明瞭で内部エコーがほぼ均一な hypoechoic mass を認めたが、上皮小体の同定には至らなかった。

頸部 plain CT (Fig. 1B): 甲状腺は両葉共全体的に不規則な density を呈し、左葉上極には直径 1.8 cm 大の境界明瞭な low density mass を認めた。なお、入院後腎機能が悪化したため enhance CT は施行できなかった。

頸部シンチグラフィー (Fig. 2): ^{201}Tl によるシンチグラフィーは正常であるが、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ によるシンチグラフィーでは甲状腺は両葉とも集積が不均一であった。さらに ^{201}Tl - $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ によるサブトラクショナルシンチグラフィーでは甲状腺の左下と右上の2カ所に集積を認めた。

以上の所見より原発性上皮小体機能亢進症による高カルシウム血症クライシスと診断し、内科的治療の後当科に紹介され、1993年6月21日手術を施行した。

手術所見: 全麻下に前頸部襟状切開で甲状腺に達した。甲状腺右葉中部背側に右上葉と思われる大きさ $1.9 \times 1.1 \times 1.0$ cm, 重量 1,100 mg の腫瘍が存在し、迅速病理診断にて上皮小体腺腫と診断された (Fig. 3A)。その他に3個の甲状腺腫瘍が認められた (Fig. 3B)。また正常な右下葉および左上葉の上皮小体を認めたが、左下葉に関しては胸腺の一部まで探求するも確認できなかった。

病理組織学的診断: 上皮小体腫瘍の組織像では、胞

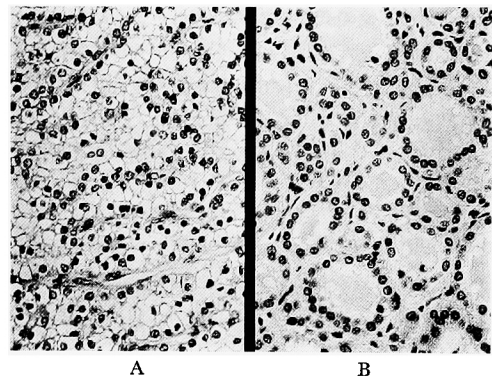


Fig. 4. A: Histological finding of the parathyroid tumor shows chief cell adenoma. (H&E stain) B: Histological findings of three thyroid tumors show follicular adenoma. (H&E stain)

体の明るい細胞が索状に配列しつつ増殖し、核の大小不同は存在するも分裂像や被膜への浸潤は認められず、上皮小体腺腫と診断された (Fig. 4A)。また甲状腺腫瘍の組織像では、大小の濾胞から形成され甲状腺濾胞腺腫と診断された (Fig. 4B)。

入院後の血清カルシウム、PTH 値の推移 (Fig. 5): 内科入院後、高カルシウム血症のため腎機能が悪化し、血清クレアチニン 5.4mg/dl 、尿素窒素 48mg/dl まで上昇したが、エルカトニン、フロセミドの投与、大量輸液などの内科的治療により腎機能が改善

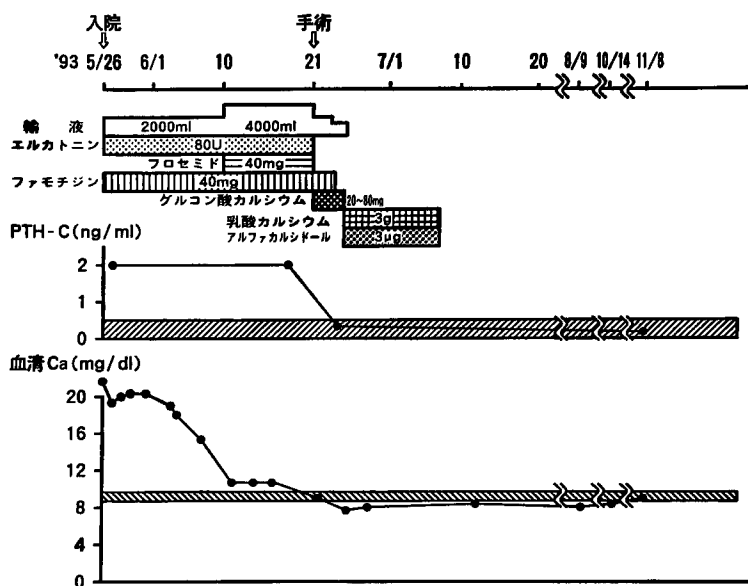


Fig. 5. Serum Ca and PTH-C levels before and after operation.

し、その後に手術を施行した。術直後より速やかに血清カルシウム値の低下を認め、それとともに臨床症状も改善した。また術後しばらくはカルシウム製剤の補給を必要としたが、術後6カ月を経た現在はカルシウム製剤の投与なく、血清カルシウム、PTH 値ともに正常であり、また貧血も改善し、再発の徴候を認めていない。

考 察

1. 高カルシウム血症クライシスについて

最近では血清カルシウム値の測定がルーチンで行われ、また PTH 値も簡便に測定できるようになったため、原発性上皮小体機能亢進症はそれほど稀な疾患ではなくなっている。しかしその経過中に血清カルシウム値が異常に上昇するために起こる高カルシウム血症クライシスは稀である。高カルシウム血症クライシスの原因としては原発性上皮小体機能亢進症と悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症が大部分を占めており¹⁾、Wang らによると原発性上皮小体機能亢進症の中では約1.6%とされている²⁾。また本邦において園田は、341例中9例(2.6%)が高カルシウム血症クライシスであったと報告している³⁾。高カルシウム血症クライシスは血清カルシウム値の上昇に付随して、精神神経、消化器、泌尿器、骨などに種々の症状を呈し、その死亡率は高く約60%とされている⁴⁾。Payne らはその診断基準として、1) 血清カルシウム値が15 mg/dl 以上に上昇する。2) 全身状態が急激に変化し、特に

消化器、循環器、および中枢神経症状を示す。3) 尿素窒素が上昇し、乏尿が起こる、の3点を指摘している⁵⁾。自験例ではこの3点すべてを満たしているが、特に血清カルシウム値が21.6 mg/dl と著明な高値を呈したことは、Wang らが血清カルシウム値が20 mg/dl を越えると食欲不振と嘔吐により死に至る⁶⁾と報告していることを考慮すると注目に値する。また原発性上皮小体機能亢進症において高カルシウム血症クライシスを誘発する原因として、1) 小手術、麻酔などの全身的侵襲、2) 外傷や頻回の診察によるマッサージなどの局所的刺激、3) カルシウム剤やエビネフリンなどの薬剤の投与、4) 腫瘍自体の出血や壊死などがあげられている⁵⁾。自験例の場合、クライシスが発症する前に手術の既往や頸部の局所的刺激もなく、またカルシウム剤も投与されていないためにその原因は不明である。しかし推測の域はでないが何らかの理由により腫瘍自体の出血や壊死が起こり一過性に腺腫からPTH が大量に放出した可能性は否定できないと思われる。

原発性上皮小体機能亢進症患者に貧血を合併することは知られており、Boxer らの報告では332例中17例(5.1%)に貧血を認め、そのうち6例では術後に貧血が改善している⁷⁾。貧血の原因として Boxer らは骨髄の線維化や骨疾患の合併をあげており⁸⁾、また Hough は貧血の程度は上皮小体機能亢進症の重症度に比例すると述べている⁹⁾。自験例の場合、著明な高カルシウム血症クライシスが発症するほどの重症であ

Table 1. Details of combination cases of primary hyperparathyroidism with follicular adenoma of thyroid gland

No.	発表 年度	報告者	年齢	性別	主 訴	Ca 値 (mg/dl)	局 在 診 断		放 射 線 治療既往	そ の 他
							上皮小体	甲状腺		
1	1978	小 串 ¹⁴⁾	47	M	頭 痛	12.8	不可	不可	無	乳頭癌合併
2	1981	金 地 ¹⁵⁾	69	F	頸 部 腫 瘤	12.0	不可	不可	無	
3	1983	原 ¹⁶⁾	37	F	頸 部 腫 瘤	11.3	不可	可	無	慢性甲状腺炎合併
4	1984	加 藤 ¹⁷⁾	62	F	悪心, 嘔吐	13.4	可	不可	無	
5	1987	張 ¹⁸⁾	60	F	再発性尿路結石	10.1	不可	可	無	乳頭癌合併
6	1990	八 代 ¹⁹⁾	64	F	頸 部 腫 瘤	11.4	?	?	有	
7	1990	小 林 ²⁰⁾	62	F	口渴, 多飲	14.8	不可	可	無	慢性甲状腺炎合併
8	1993	自験例	41	F	全身倦怠感	21.6	不可	不可	無	

り, 骨髓穿刺にて骨髓の線維化とはいかないまでも赤芽球系の細胞が減少していたことが高度な貧血の原因ではないかと推測される。

2. 高カルシウム血症クライシスの治療

高カルシウム血症クライシスの治療の原則は, 1) 脱水の補正, 2) 尿中へのカルシウムの排泄促進, 3) 骨からの異常なカルシウムの放出抑制, 4) カルシウム摂取の制限と腸管からのカルシウム吸収の抑制, 5) 原因の除去があげられる⁸⁾。すなわち, まず脱水の補正と尿中へのカルシウムの排泄促進のために, 生理食塩水の大量輸液を行い水分バランスを保ちつつ, フロセミドを投与する。またエルカトニン等の投与により血清カルシウム値をできるだけ低下させるように努力することなどが重要である。また林らは内科的治療を行っても48~72時間以内に血清カルシウム値の改善が見られないならば躊躇せず, 手術をすべきであるとしている⁹⁾。自験例の場合, 内科的治療の後に幸いにも血清カルシウム値が改善し, 高カルシウム血症クライシスの状態を回避してから手術を行ったが, 治療の原則としては, まず内科的治療にて血清カルシウム値の補正を試み, 72時間以内に改善が認められないようなら, 高カルシウム血症の補正でむやみに時間を延ばすよりも早期に手術を施行すべきであるというのが一般的である¹⁰⁾。

3. 原発性上皮小体機能亢進症と甲状腺腫瘍との合併について

原発性上皮小体機能亢進症と甲状腺腫瘍との合併はよく知られており, LiVolsi らは上皮小体機能亢進症の3.9%が良性, 11.4%が悪性腫瘍を合併していたと報告している¹¹⁾。両疾患の合併の理由としては多くの病因が推定されているが, 悪性腫瘍の場合, Linos らの報告によると頭頸部に放射線照射の既往がある患者での合併頻度は32.6%と高率であったとしている¹²⁾。また Ellenberg らは高カルシウム血症が Goitrogen

として作用し, 甲状腺腫瘍の発症がもたらされるのではないかと推察している¹³⁾。甲状腺腫瘍を合併していた報告例の中で自験例のごとく甲状腺濾胞腺腫を合併していた症例は, われわれの調べたかぎり本邦では自験例を含め8例であった (Table 1)。8例のうち術前に上皮小体腫瘍の局在診断が可能であった症例はわずか2例のみであり, 血液検査や臨床所見上, 上皮小体機能亢進症と診断するも, 甲状腺腫瘍との区別が困難であった症例が多数を占めた。多発する甲状腺腫瘍のために自験例の場合も超音波検査上, 4個の hypoechoic mass が描出され上皮小体の過形成の可能性も疑われた。またCT検査では腎機能が悪化したために enhance CT を施行できず, 甲状腺腫との鑑別が困難であった。さらに^{99m}TcO₄⁻によるシンチグラフィでの集積が不均一となったため, ²⁰¹Tl-^{99m}TcO₄によるサブトラクショナルシンチグラフィで2カ所に集積を認めたが, 結果的には右上葉のみが上皮小体腺腫であった。以上のように自験例のごとく原発性上皮小体機能亢進症に甲状腺病変が合併するとその局在診断は非常に困難となるが, 高カルシウム血症クライシスに陥っている場合には, 前述のごとくむやみに部位診断に時間をかけずに早期に手術に踏み切るべきであろうと思われた。

結 語

41歳, 女性にみられた高カルシウム血症クライシスを呈した原発性上皮小体機能亢進症の1例を報告するとともに, その特徴, 治療や甲状腺病変との合併に関し若干の文献的考察を加えた。

なお, 本論文の要旨は第145回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 小原孝男: 高カルシウム血症とテタニー。診断と

- 治療 77: 2658-2661, 1989
- 2) Wang CA and Guyton TW: Hyperparathyroid crisis. Clinical and pathological studies of 14 patients. *Ann Surg* 190: 782-790, 1979
 - 3) 園田孝夫: 原発性上皮小体(副甲状腺)機能亢進症. *大阪病医誌* 16: 1-10, 1993
 - 4) Schweitzer VG: Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 113: 373-381, 1978
 - 5) Payne RL and Fitchett CW: Hyperparathyroid crisis: Survey of the literature and a report of two additional cases. *Ann Surg* 161: 737-744, 1965
 - 6) Boxer M, Ellman L, Geller R, et al.: Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Inter Med* 137: 588-590, 1977
 - 7) Hough DR: Anemia associated with primary hyperparathyroidism. *Mil Med* 148: 686-688, 1983
 - 8) 藤田拓男: 高カルシウムクライシス. *内科* 60: 621-624, 1987
 - 9) 林 財, 佐藤清美, 赤尾勝彦, ほか: 高カルシウム血症クリーゼを呈した原発性上皮小体機能亢進症6例の検討. *日臨外医会誌* 43: 1329-1334, 1982
 - 10) 丸田秀朗, 工藤一大, 関野長昭, ほか: 上皮小体クリーゼにて発症した原発性上皮小体機能亢進症の麻酔経験. *麻酔* 36: 1117-1122, 1987
 - 11) LiVolsi UA and Feind CR: Parathyroid adenoma and non medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 38: 1391-1393, 1976
 - 12) Linos DA, van Heerden JA and Edis AJ: Primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer. *Am J Surg* 143: 301-303, 1982
 - 13) Ellenberg AH, Goldman L, Gorden GS, et al.: Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. *Surg* 51: 708-717, 1962
 - 14) 小串俊雄, 藤本 要, 渡辺英伸: 甲状腺乳頭癌, 甲状腺濾胞腺腫を合併した副甲状腺腫の1例. *診断と治療* 66: 507-511, 1978
 - 15) 金地嘉夫, 岡野 繁, 福江 暘: 原発性副甲状腺機能亢進症の診断. *ホルモンと臨* 29: 320-323, 1981
 - 16) 原 正雄, 山谷恵一, 富永真琴, ほか: 甲状腺濾胞腺腫を合併した正Ca血性副甲状腺機能亢進症の1例. *綜合臨* 32: 1855-1861, 1983
 - 17) 加藤寿一, 谷口嘉康, 玉井正健, ほか: 甲状腺濾胞腺腫および高アミラーゼ血症を合併した原発性副甲状腺機能亢進症の一治験例. *愛媛医学* 3: 123-131, 1984
 - 18) 張 裕泰, 久米田茂喜, 岩浅武彦, ほか: 原発性上皮小体機能亢進症と甲状腺癌の合併例. *外科* 49: 1579-1582, 1987
 - 19) 八代 享, 尾崎修武, 鳥屋城男, ほか: 頸部放射線外部照射治療があり, 甲状腺腫瘍と原発性上皮小体機能亢進症とが合併した3症例. *内分泌外科* 7: 121-126, 1990
 - 20) 小林 薫, 林 英一, 荒木 威, ほか: 原発性上皮小体機能亢進症に非髄様性甲状腺腫瘍が合併した3例. *日外会誌* 91: 907-909, 1990
- (Received on January 24, 1994)
(Accepted on March 25, 1994)