

原発性上皮小体機能亢進症 手術適応と 手術手技における諸問題

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

吉岡 俊昭，山口 聖司，宇都宮正登，小出 卓生

大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター臓器制御部門（主任：園田孝夫教授）

園 田 孝 夫

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: PROBLEMS ON SURGICAL INDICATION AND PROCEDURE

Toshiaki Yoshioka, Seiji Yamaguchi, Masato Utsunomiya
and Takuo Koide

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Takao Sonoda

From the Department of Organ Transplantation, Osaka University Biomedical Research Center

Between 1959 and Oct. 1990, 307 cases of primary hyperparathyroidism (PHPT) were operated on in our hospital. Among them, 23 cases (7.5%) were asymptomatic chemical type of PHPT, and the incidence of this type has been increasing these days. Various symptoms or signs including urolithiasis, bone disease, cardiovascular disease, gastrointestinal disease, diabetes mellitus and others were associated with PHPT. Especially, as a lethal factor, malignant tumors developed in 14 cases (4.6%); 9 cases of non-medullary thyroid cancer and tumors of other organs. In consideration of these associated disorders, the chemical type of PHPT should be operated prophylactically.

In order to reduce operative complications, unilateral exploration is available for the cases of single normally localized adenoma; 85.7% of our 307 cases. Moreover, the positive rate of pre-operative localized test by CT and ultrasonography for such adenomas is 78% in the recent 5 years. The predictive values of successful operation by unilateral exploration are 89% in the cases of normally localized single adenoma and 76% in all PHPT.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1185-1190, 1991)

Key words: Primary hyperparathyroidism, Operative indication, Surgical management

緒 言

原発性上皮小体機能亢進症（以下 PHPT）は、われわれ泌尿器科医にとって、尿路結石症の重要な原因疾患のひとつとして認識され、その発見治療に努力がなされてきた。その結果、他の疾患においてもそうであるように、近年の診断技術の向上にともない無症候性の PHPT が偶然発見される機会も増加しつつある。また、PHPT に対する認識が広まるにつれ、多くの施設において、その手術がなされるようになってきた。今回こういった現状をふまえ、無症候性の PHPT に対する手術適応と 4 腺 exploration といっ

た従来からの手術術式に対する検討を、大阪大学における 307 例の経験をもとに行った。

対象および方法

1959 年より 1990 年 10 月のあいだに大阪大学で手術を行った PHPT 307 例を対象とした。これらについて、結石、骨、化学型それぞれの病型の年代別頻度ならびにその他の合併症状、合併疾患、また、腫瘍の病理分類、最近 5 年間の術前部位診断率について検討した。

結 果

1) PHPT の各病型の年代別頻度 (Table 1)

Table 1. Parathyroid operation

Type of diseases	Stone	Combined	Bone	Chemical	Total
～1969	37	10	3		50
1970～1979	34	14	10	3 (4.9%)	61
1980～1990	133	25	18	20 (10.2%)	196
Total	204	49	31	23 (7.5%)	307

総症例数は1970年代に比較し、1980年以降は3.2倍に増加したが、PHPT に対する認識の拡大と相まって、血清 Ca, P などの測定が容易になり広く行なわれるようになった結果と思われる。さらに、健康診断等のスクリーニングの機会の増加により、化学型の増加が著しく、1980年以降では10.2%を占めるに至っている。

2) 尿路結石症の原因疾患と PHPT (table 2)

当科における尿路結石患者の原因についての検索の結果、PHPT は全症例の3.7%、再発性尿路結石患者の5.2%を占め、重要な尿路結石症の原因疾患であった。

3) 悪性腫瘍の合併 (Table 3)

MEN を除く PHPT に合併した悪性腫瘍として、甲状腺癌9例、腎癌2例、子宮癌、悪性リンパ腫、膀胱癌各1例あり、全症例の4.6%に認められた。

4) 病理組織診断 (Table 4)

腺腫は307例中281例、91.5%であった。また、片側手術の対象となりうる正常部位にある単発腺腫は、2腺腺腫、異所性腺腫を除いた残りの263例、85.7%であった。

Table 2 Possible cause of upper urinary stones (1977～1990)

	全 例		再 発 例		単 発 例	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
I 局所因子						
尿流停滞	29	(4.6)	5	(1.4)	24	(8.5)
尿路感染	88	(14.0)	33	(9.5)	55	(19.5)
II 内分泌代謝異常						
長期臥床	9	(1.4)	2	(0.6)	7	(2.5)
特発性過カルシウム尿症	69	(11.0)	52	(15.0)	17	(6.0)
過尿酸尿症						
尿酸結石	12	(3.2)	6	(1.8)	6	(2.1)
尿酸カルシウム結石+尿酸結石	71	(13.2)	40	(13.3)	31	(13.1)
特発性過カルシウム尿症+過尿酸尿症	59	(9.4)	49	(14.2)	10	(3.5)
原発性副甲状腺機能亢進症	23	(3.7)	18	(5.2)	5	(1.8)
RTA						
完全型	7	(1.8)	7	(3.2)	—	—
不完全型	4	(1.1)	4	(1.1)	—	—
シスチン尿症	16	(2.5)	16	(4.6)	—	—
クッシング症候群	2	(0.3)	2	(0.6)	—	—
末端肥大症	2	(0.3)	—	—	2	(0.7)
サルコイドーシス	1	(0.2)	—	—	1	(0.4)
Lesch-Nyhan 症候群	1	(0.2)	1	(0.3)	—	—
APRT 欠損症	1	(0.2)	1	(0.3)	—	—
III 薬剤によるもの						
アセタゾラマイド(ダイアモックス)	11	(1.8)	8	(2.3)	3	(1.1)
ステロイド	11	(1.8)	9	(2.6)	2	(0.7)
フェニトイン(アレビアチン)	1	(0.2)	—	—	1	(0.4)
ビタミン D	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.4)
PAS カルシウム	1	(0.2)	1	(0.3)	—	—
原因不明	208	(33.1)	91	(26.3)	117	(41.5)
小 計	628	(100.0)	346	(100.0)	282	(100.0)
未 検 索	424		189		235	
総 計	1052		535		517	

Table 3. Association of malignant tumors (excluding MEN)

Thyroid cancer	9
Papillary	6
Follicular	2
Sclerosing	1
Uterine cancer	1
Malignant lymphoma	1
Bladder cancer	1
Renal cell cancer	2
Total	14 cases

* 4.6% of all cases

Table 4. Histopathology of abnormal glands

Adenoma	281	91.5%
(Double adenoma)	4	
(Ectopic gland)	14	
Hyperplasia	16	5.2%
Carcinoma	9	2.9%
Undetected	1	
307 cases		

5) 術前部位診断 (Table 5)

各施設で最も広く行われていると思われる CT ならびに超音波断層像の組合せによる術前部位診断率について、当科に 7.5 M Hz の超音波プローベが導入された最近 5 年間について検討した。CT と超音波断層像の両方が positive である場合を positive とし、いずれか一方が false positive であったものは false positive とした。その結果、全体で 78% の正診率で、腺腫の重量別にみると、1 g 以上のものでは 100%、それ以下のものでも 61% の腺腫に正確な術前部位診断をえている。

考 察

1) 化学型 PHPT における手術適応について

これまでわれわれは、血清 Ca, P 値をはじめとし生化学的検索により PHPT と診断された症例に対して、その術前部位診断のいかにかわらず頸部手術を行ってきた。しかし、近年の生化学的検査、画像

診断法の発達、普及に伴い、化学型 PHPT の占める割合が著しく増加しつつあり、今後もこの傾向はますます強まるものと思われる。こういったことから、最近化学型 PHPT に対する手術適応の是非が議論されている¹⁾。

PHPT の natural history についてはまだ明白な結論を得ていないのが現状かと思われるが、化学型 PHPT の長期 follow up でも血清 Ca を含めた病態に大した変化はなかったとの報告²⁾や、約半数の症例で血清 Ca の上昇や顕性合併症をきたしたとの報告^{3,4)}がある。いずれにせよ、natural history についての結論がでるまではそれなりの対応が必要であろう。

さて、PHPT では尿路結石の形成、骨病変をはじめとして、それ以外にも様々な合併症状や合併疾患を伴う。かりに化学型 PHPT を経過観察した場合に対処しなくてはならない合併症を Table 6 に示した。

尿路結石については、前述のように PHPT は尿路結石症患者全体の 3.7%、再発性尿路結石患者の 5.2% を占めており、結石再発予防とくに本疾患が重要な点では、唯一外科的治療により完治せう原因疾患であることである。また、最近の ESWL 導入により結石治療は大きく変貌を遂げたが、われわれ泌尿器科医の結石治療における最終目標は、完全なる結石発生の予防であり、結石予防医学の観点からすると、結石形成のリスク集団である化学型 PHPT に対する手術は結石予防手術として、その適応は十分に認められる。

PHPT における最も重要な合併症の一つであるのが骨病変であり、無症候性の PHPT は骨折のリスクとはならないとの報告⁵⁾もあるが、その頸部手術前後の骨塩量について検討した報告^{6,7)}を見ると、術後骨塩量は増加はするものの、かなり長期間経過後も正常以下にとどまっている症例が数多くみられる。つまり、化学型 PHPT が一旦骨型として顕性化した時点で手術を行っても十分な治療効果が得られない可能性があるわけであり、化学型の時点での早期の手術が必要といえる。さらに、その他の合併症において特に重

Table 5. Preoperative localization by CT and ultrasonography (cases of single normally localized adenoma)

	Weight (mg)	~500	500~1000	1000~	Total
1986	P	11 (65%)	12 (57%)	30 (100%)	53 (78%)
~	FP	3	7	0	10
1990	FN	3	2	0	5
		17	21	30	68

P: Positive FP: False Positive FN: False Negative

Table 6. Disorders associated with PHPT

1. 尿路結石
2. 骨病変
3. 精神症状
4. 消化管合併症（消化性潰瘍、膵炎など）
5. 心血管系合併症（高血圧、高尿酸血症など）
6. 糖尿病
7. 腎機能障害
8. 悪性腫瘍の合併
9. 副甲状腺クリーゼ
10. その他の愁訴

要と考えられるのは、悪性腫瘍であろう。われわれは MEN type II における甲状腺髄様癌を除いても、甲状腺癌 9 例のほか、子宮癌、膀胱癌、腎癌、悪性リンパ腫を合併悪性腫瘍として認め、その頻度は全症例の 4.6% をも占めていたことは注目に値する。PHPT と悪性腫瘍との因果関係については議論のあるところであり、多数例の分析の結果、確立的に偶然合併したものであるとの報告⁸⁾や、一方ではこの二者間での因果関係を指摘し、PHPT 患者における全身諸臓器での癌の発生リスクまで計算している報告⁹⁾もある。現時点では、生命にかかわる問題であり、悪性腫瘍発生のリスクがある以上、化学型 PHPT に対する手術は必要であろう。

こういった合併症以外にも、高血圧や高尿酸血症などによる心血管系合併症や糖尿病なども場合により生命を脅かす結果にもなりうるし、実際上皮小体術後も心血管系合併症により有意に死亡率が高くなっていたとの報告もなされている¹⁰⁾。また、急激な血清 Ca の上昇により腎不全や心停止にまっていたこともある副甲状腺クリーゼはいつ発症するか予測できるものではない。さらに軽度の精神症状、全身倦怠感、筋力低下等はなかなかとらえるのが困難な場合もある。このように顕性化してからではその対応に苦慮する様なリスクを多く抱えた化学型 PHPT を本症に対する高い認識と知識を持つ専門医が 10 年、20 年といった長期間 follow up することは容易なことではない。その手術のリスクの小さいことを考え合わせると、化学型 PHPT に対しても頸部手術はなされるべきものである。

2) 手術手技における問題点

PHPT の手術におけるリスクは小さく、手術操作そのものによる合併症の頻度はそう高くない¹¹⁾。しかし、嚔声や permanent hypoparathyroidism は一旦生じると、その苦痛は計り知れない。また前述のように、無症候性の化学型 PHPT の手術頻度が増加する以上、その手術は必要かつ十分な最小限の手術にと

どめ、手術合併症をなくする努力が要求される。そこでわれわれの症例をもとに、片側の 2 腺だけの手術による治療の可能性について検討してみた。

まず片側手術だけで治癒しうる症例は、正常部位にある単発腺腫に限られるが、その可能性は全症例の 85.7% にのぼる。これだけの症例に両側手術を行うか、片側の手術にとどめるかでは嚔声等の手術合併症が確率的にかなり減少するの言うまでもなく、手術合併症の予防の見地からは片側手術は十分に意義のあるものである。

しかし、片側手術にとどめるためには正確な術前部位診断が必要なことはいうまでもない。最近 5 年間の当科における正常部位にある単発腺腫の術前部位診断陽性率は、CT と超音波断層像を組合せた場合、全体の 78%、1 g 以上の大きな腺腫では 100% である。言い替えれば位置異常のない単発腺腫の 78% が片側手術で治癒可能であり、1 g 以上の腺腫のすべてが術前部位診断に従った片側手術で治癒させうる。さらに、大阪大学において部位診断のなされたものは、その他の施設におけるよりも、特に 500 mg 以下のような小腺腫での正診率は優れており、超音波診断装置の改良や診断医の訓練により今後ますます正診率の向上が期待される。

癌を除いた PHPT の治療体系を示した (Fig. 1)。まず術前部位診断に従い、過形成、2 腺腺腫など両側に病的上皮小体があると考えられるものは両側手術を行うが、それ以外の場合は片側の上皮小体を検索し、ここで確実に 2 腺を確認する。その結果、1 腺腫大、1 腺正常の場合はこれで手術を終える。術前部位診断にて病的上皮小体が発見できなかった症例のうち半数がはじめに手術をした側に腺腫を見いだしたとすると、正常部位にある単発腺腫の 89%、全症例の 76% がこれで治癒可能である。しかし、このパターンの中には、過形成の症例で 1 腺が一見正常に見えるものや、多発腺腫が含まれ、こういった症例では術後も高 Ca 血症が持続もしくは再発するので、改めて対側の手術が必要となる。また、片側手術時のもう一つのパターンである、2 腺正常もしくは 2 腺腫大の場合に考えられるのは、過形成または術前部位診断の誤りであり、片側に続いて反対側の手術が必要である。さらに両側の手術後も病的上皮小体が発見できない場合は異所性腺腫にかぎられ、血管造影や静脈血サンプリング、シンチグラフィ等を含めた部位診断の後、再手術が必要となる。

この手順に従えば、全症例に両側手術を行った場合に比較し、手術合併症はかなり減少させうるものと考え

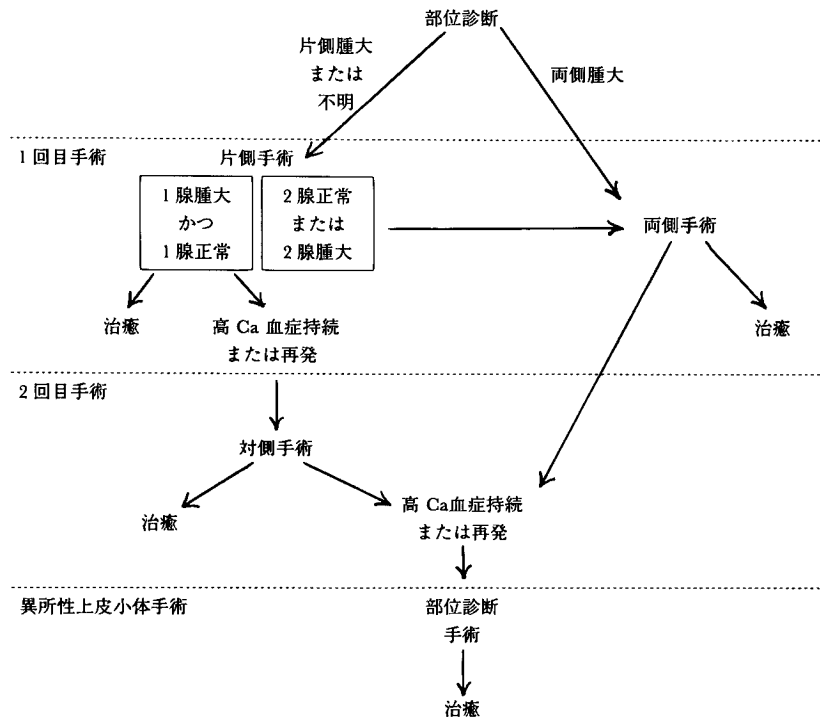


Fig. 1. Surgical treatment system for PHPT (excluding cancer)

えられるが、一方で、片側の2腺の確認だけで腺腫か過形成かの鑑別が必要であり、手術手技はもとより上皮小体の発生や解剖までも十分に熟知した上皮小体外科医の養成が必要なことはいうまでもない。

結 語

1. 無症候性の化学型 PHPT の頻度は近年あきらかに増加傾向にある。また、結石形成、骨病変、悪性腫瘍等の合併症を考慮すると、現時点では化学型を含めたすべての PHPT の症例に対し、手術適応があるものと考えられる。
2. 手術手技において、異所性を除く単発腺腫に対しては、片側の2腺の手術にとどめることにより手術合併症をかなり減少させうるが、CT、超音波断層像による最近の術前部位診断率から推測すると、正常部位にある単発腺腫の89%、全症例の76%が片側手術により治癒可能であると推測された。

文 献

- 1) Potts JT Jr: Management of asymptomatic hyperparathyroidism. *J Clin End Metab* 70: 1489-1493, 1990
- 2) Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, et al.: Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: Evidence for biphasic disease course. *J Clin End Metab* 67: 1294-1298, 1988
- 3) Scholz DA and Purnell DC: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc* 56: 473-478, 1981
- 4) Mallette LE: Mild hyperparathyroidism. 97: 622-623, 1982
- 5) Wilson RJ, Rao DS, Ellis B, et al.: Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk for vertebral fracture. *Ann Int Med* 109: 959-962, 1988
- 6) Martin P, Bergmann P, Gillet G, et al.: Long-term irreversibility of bone loss after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Int Med* 150: 1495-1497, 1990
- 7) Alhava EM, Karjalainen P and Pääkkönen M: Bone mineral density and treatment of primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 154: 345-347, 1988
- 8) Simpson RJ and Moss J: Parathyroid adenoma and nonmedullary thyroid carcinoma association. *Otolaryngol Head Neck Surg* 101: 584-587, 1989
- 9) Palmér M, Adami HO, Krusemo UB, et al.: Increased risk of malignant diseases after

- surgery for primary hyperparathyroidism: A nationwide study. *Amer J Epidemiol* **127**: 1031-1040, 1988
- 10) Palmér M, Adami HO, Bergström R, et al.: Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: A follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* **102**: 1-7, 1987
- 11) Lafferty FW and Hubay CA: Primary hyperparathyroidism: A review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment *Arch Int Med* **149**: 789-794, 1989

(Received on March 7, 1991)

(Accepted on April 22, 1991)