

シナカルセト治療中に高 Ca 血症性クリーゼを来とし、 積極的治療によって軽快した 原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例

武田 知樹, 岡田 淳志, 海野 怜
梅本 幸裕, 戸澤 啓一, 安井 孝周
名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

A CASE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM COMPLICATED WITH HYPERCALCEMIC CRISIS DURING TREATMENT WITH CINACALCET AND IMPROVED BY ACTIVE TREATMENT

Tomoki TAKEDA, Atsushi OKADA, Rei UNNO,
Yukihiro UMEMOTO, Keiichi TOZAWA and Takahiro YASUI
The Department of Nephro-Urology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

A 77-year-old man was referred to our department for surgical treatment of a right ureteral stone identified on computed tomography (CT) during intensive examination for spondylolisthesis of L4-L5. At the initial visit, performance status was 4, and renal dysfunction was identified (Cr 1.3 mg/dl). Corrected calcium level was 11.8 mg/dl, and intact parathyroid hormone level was 555 pg/ml. A CT scan showed a well-defined mass measuring 22 × 16 × 20 mm on the right side of the esophagus, along with ^{99m}Tc-MIBI uptake in the lesion. Based on these findings, we diagnosed the patient with primary hyperparathyroidism. Considering his general condition, we determined that parathyroidectomy was difficult, and we started treatment using cinacalcet. A temporary therapeutic effect was observed, but the turning point was occurrence of hypercalcemic crisis with aspiration pneumonia. After recovery of his general condition and improvement of blood data by multidisciplinary therapy, we performed parathyroidectomy. Histopathological examination showed that the tumor was a parathyroid adenoma. He is free of recurrence at one year postoperatively. In addition, surgery for spondylolisthesis was performed, and he started to walk independently.

(Hinyokika Kyo 62 : 633-637, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_12_633)

Key words : Hypercalcemic crisis, Primary hyperparathyroidism

緒 言

原発性副甲状腺機能亢進症では、副甲状腺腫や過形成、副甲状腺癌からの不適合な PTH 分泌によって高 Ca 血症を来す。また骨粗鬆症、尿路結石などを合併する。高 Ca 血症性クリーゼは原発性副甲状腺機能亢進症の 0.7~3.8% に合併し¹⁻³⁾、致死的である。原発性副甲状腺機能亢進症の根本的治療は副甲状腺摘除術であるが、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬であるシナカルセトが、2014 年 2 月より原発性副甲状腺機能亢進症手術不能例にも適応拡大された。今回、シナカルセト内服治療中に高 Ca 血症性クリーゼを来した原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症 例

患 者 : 77 歳, 男性
主 訴 : 右尿管結石の精査

既往歴 : 高血圧症, 腰椎すべり症

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 第 4 腰椎すべり症の精査中, 腹部 CT で右尿管結石を指摘され当科紹介となった。

現 症 : 身長 163 cm, 体重 41 kg, BMI 15.7 kg/m² とるい痩を認め, performance status 4 と全身状態不良であった。体温 37.1°C, 脈拍 69/min, 血圧 116/66 mmHg。背部叩打痛を認めなかった。

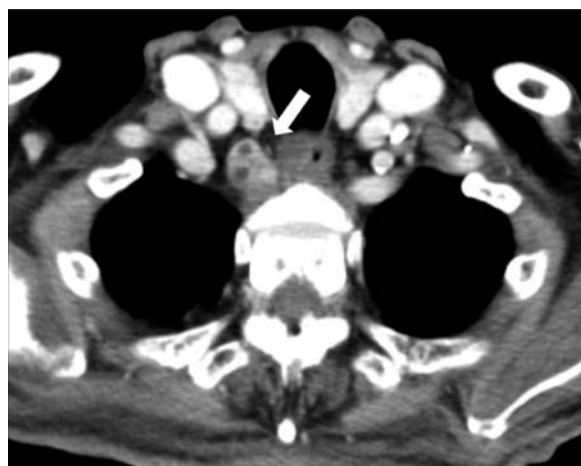
血液検査 : WBC 6,400/mm³, Hb 7.1 g/dl, Plt 24.1 × 10⁴/μl, TP 6.0 g/dl, Alb 3.2 g/dl, CRP 0.4 mg/dl, BUN 18.2 mg/dl, Cr 1.3 mg/dl, UA 2.6 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 3.4 mEq/l, Ca 11.8 mg/dl, P 2.6 mg/dl, 補正 Ca 12.6 mg/dl, intact PTH 555 pg/ml (基準値 10~65 pg/ml)

尿検査 : pH 5.5, RBC 100/HPF, WBC 10~19/HPF。シュウ酸カルシウム結晶を認めた。

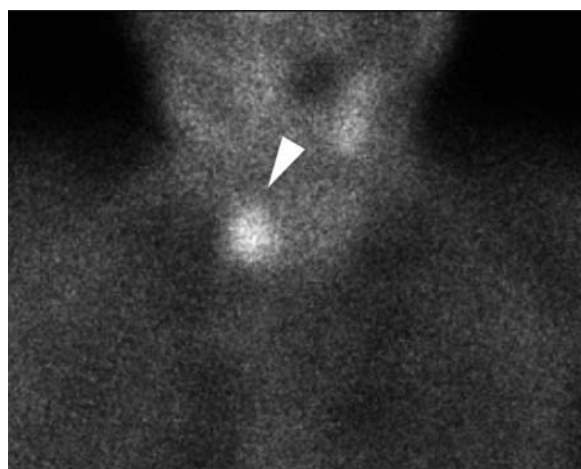
蓄尿検査 : Ca 0.14 g/day (基準値 0.10~0.30 g/day), P 0.69 g/day (基準値 0.50~0.10 g/day), Mg



Fig. 1. A computed tomography scan shows a right ureteral stone (arrow) and highly calcified abdominal aorta (arrow head).



a



b

Fig. 2. a: A computed tomography scan shows a well-defined mass on the right side of the esophagus. The mass shows enhancement with contrast medium (arrow). b: ^{99m}Tc -MIBI uptake in the lesion is shown on the computed tomography scan (arrow head).

0.07 g/day (基準値 0.00~0.10 g/day), シュウ酸 17.6 mg/day (基準値 0.3~41.5 mg/day), クエン酸 139 mg/l (基準値 138~1,010 mg/l), 尿酸 0.13 g/day (基準値 0.40~1.20 g/day). 蓄尿検査の前に高 Ca 血症の治療としてゾレドロン酸が投与されており, 尿中 Ca は正常値を示した.

画像検査: 腹部単純 CT にて, $7 \times 6 \times 10$ mm の右尿管結石, 腎の多発石灰化および腹部大動脈の高度石灰化を認めた (Fig. 1). 頸部超音波検査では, 明らかな副甲状腺腫瘍を指摘できなかった. 頸部造影 CT にて, 食道右側に境界明瞭, $22 \times 16 \times 20$ mm 大, 増強効果のある腫瘍を認めた. 内部には, 2つの低吸収域を含んでいた. ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィでは, 頸部造影 CT で指摘される病変と一致する部位の集積を認めた (Fig. 2).

骨密度: BMD 0.565 g/m^2 , YAM 67%, T-score -2.5 SD であり, 骨粗鬆症と診断した.

以上の所見より, 原発性副甲状腺機能亢進症と診断した.

治療経過: 原発性副甲状腺機能亢進症に対して, 手術は困難であった. 重度の腰痛で寝たきり状態であり, 副甲状腺摘除術に必須の体位である頸部後屈の評価を十分に行えなかった. さらに患者の希望から, 保存的治療としてシナカルセット内服を開始した. 一方, 腰椎すべり症手術は, 腰痛改善による ADL 向上のため優先された. 整形外科医との協議の結果, 経尿道的尿管結石碎石術 (TUL), 次に腰椎すべり症手術を二期的に施行するという治療計画を立てた. シナカルセット内服により Ca, PTH の低下を認めた後に右 TUL を試みたが, 硬性尿管鏡を挿入できず, 尿管ステントの留置に留まった. 続いて1回目の腰椎すべり症手術を施行した. しかし, 整形外科手術から2週間後に発熱, 血液検査では WBC $22,100/\text{mm}^3$, CRP 9.23 mg/dl と高値を認めた. 熱源精査の結果, 誤嚥性肺炎と診断した. その後, 意識障害を来した. 血液生化学検査では補正 Ca 17.8 mg/dl , Cr 1.78 mg/dl と増悪を認めた. 以上より, 誤嚥性肺炎を契機に発症した高 Ca 血症性クライゼと診断した. 誤嚥性肺炎にはメロペネム, 高 Ca 血症に対してフロセミド, エルカトニン, ゾレドロン酸による治療を行い, 緩解した. 以上の経過より, 原発性副甲状腺機能亢進症に対するシナカルセット内服治療は困難と判断し, 集学的治療によって全身状態および生化学データが改善した後, 副甲状腺摘除術を施行した (Fig. 3).

術中所見: 輪状軟骨と胸鎖切痕の中央で 5 cm の横切開を加えた. 甲状腺裏面の脂肪組織浅部に腫瘍を同定できなかった. さらに深部へ検索を進めると, 気管と右総頸動脈に隣接して腫瘍が存在した. 腫瘍を愛護的に剥離し, 右反回神経に注意しながら摘出した.

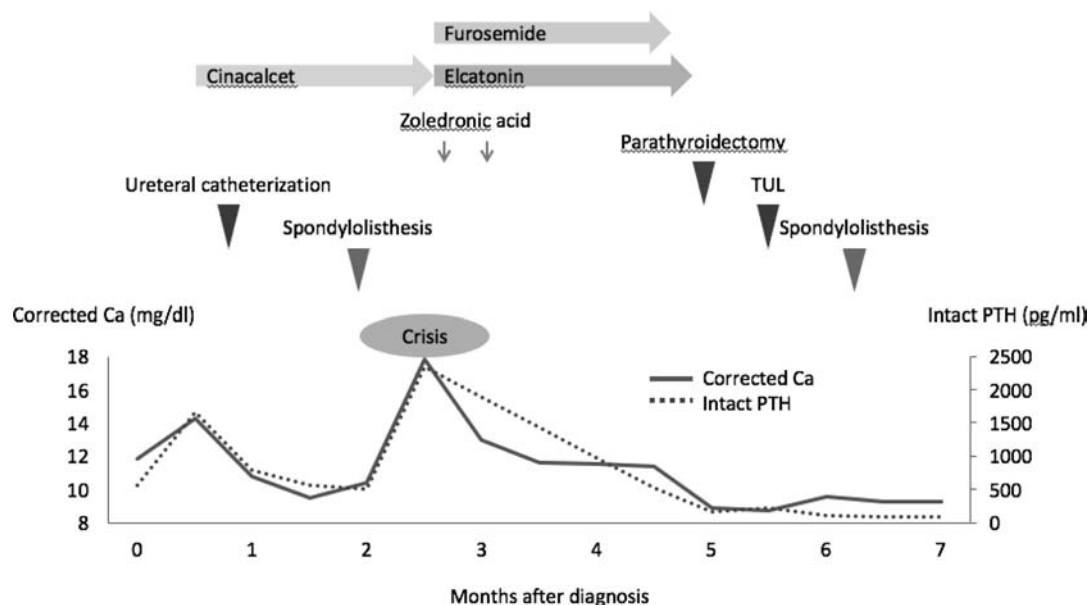


Fig. 3. Treatment progress and postoperative course.

摘除標本：摘除標本は赤褐色で $23 \times 16 \times 20$ mm 大、軟らかく表面平滑であった。内部には2つの嚢胞を含んでいた (Fig. 4)。

病理組織：副甲状腺主細胞様細胞が腺腔形成性、充実に増殖しているのが観察された。また、異型や分裂像は明らかでなかった (Fig. 5)。以上より、副甲状腺腫と診断した。

術後経過：副甲状腺摘除後、補正 Ca, intact PTH は正常化し無投薬で経過観察中である。TUL (結石成分はシュウ酸カルシウム66%, リン酸カルシウム34%), 2回目の腰椎すべり症手術を施行した (Fig. 5)。副甲状腺摘除術から1年経過した現在、自力歩行が可能である。

考 察

原発性副甲状腺機能亢進症は一般成人の約1%に発

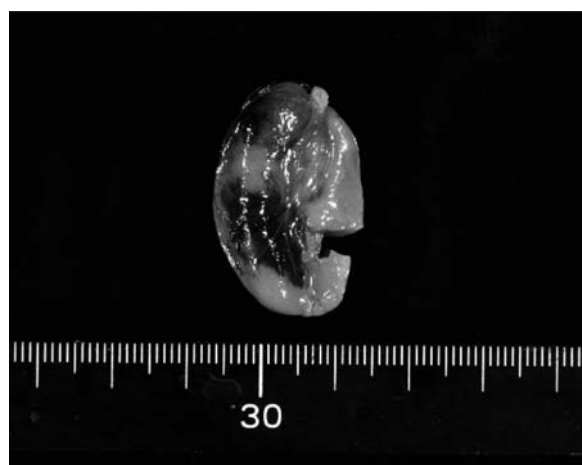
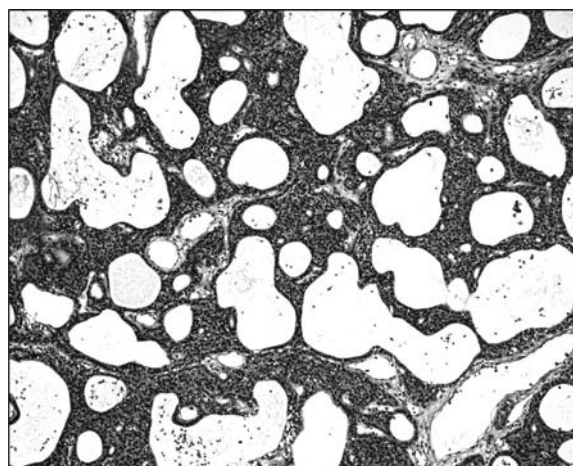
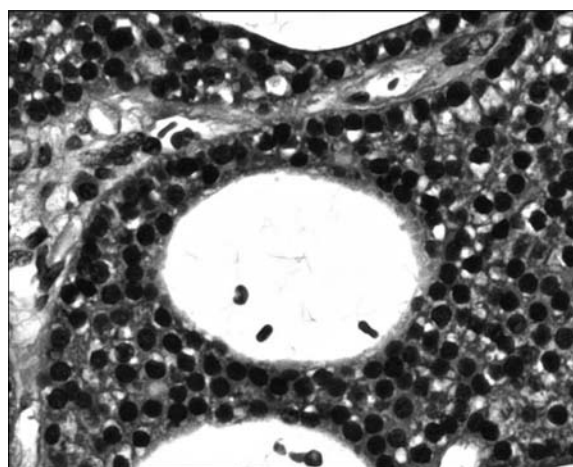


Fig. 4. The excised tumor is reddish brown and smoothly shaped.



a



b

Fig. 5. a: HE staining $\times 100$. Histopathological examination shows solid proliferation of chief cells, forming glandular cavities. b: HE staining $\times 400$. Nuclear division and atypical cells are not observed.

症する⁴⁾。本症例は高齢男性であったが、男女比は1:2であり、特に閉経後の女性に多い。骨吸収抑制作用を有する女性ホルモンの減少に伴い、骨でのPTHの作用が増強し、高Ca血症を発症しやすくなると考えられている⁵⁾。無症候性の化学型が80%を占めるが⁶⁾、本症例に認められたように、血清Ca上昇による中枢神経症状、尿路結石、骨粗鬆症などの合併症が問題となることがある。本症例に認められた貧血は腎性貧血と診断された。慢性高Ca血症により腎間質障害を来とし、エリスロポイエチン(EPO)産生が低下したと考えられた。実際、EPO投与により貧血は改善した。さらに、骨粗鬆症と腰椎すべり症の関連も指摘されている⁷⁾。

高Ca血症性クリーゼは、原発性副甲状腺機能亢進症の0.7~3.8%に合併する²⁻⁴⁾。誘因として、全身の侵襲、外傷や頻回のマッサージ、カルシウム剤やエビネフリン、副甲状腺腫瘍内の出血や壊死、急性嚢胞変性などが挙げられている⁸⁻¹⁰⁾。病態としては、高Ca血症から食欲不振、多尿、脱水、急性腎障害となり、さらに高Ca血症が増悪するという悪循環に陥った状態と考えられている。本症例では腰椎すべり症による6カ月間の臥床から誤嚥性肺炎を来し、その全身の侵襲によって高Ca血症性クリーゼを来したと考えられた。右尿管結石による尿路感染症や腎機能障害、副甲状腺腫瘍内の嚢胞とクリーゼの関連も疑われた。

シナカルセト治療中に高Ca血症性クリーゼを来したという報告は、検索した限り存在しなかった。本症例では臨床経過から、シナカルセト治療単独では高Ca血症性クリーゼのリスクを回避できない可能性があると考えられた。

原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応は米国NIHカンファレンスのガイドラインで規定されている。①正常上限から1 mg/dl以上の血清Ca、②クレアチニンクリアランス60 ml/min未満、③T-score -2.5 SD未満または病的骨折既往、④年齢50歳未満の1つでも該当すれば副甲状腺摘除術が推奨される¹¹⁾。本症例では①~③が該当するものの、年齢、全身状態および患者の希望から副甲状腺摘除術を回避し、保存的治療としてシナカルセト内服を開始した。Ca、PTHが改善した後、併存症に対する手術を施行したが、誤嚥性肺炎を契機に高Ca血症性クリーゼを来した。

シナカルセトは二次性副甲状腺機能亢進症に用いるCa受容体作動薬である。2014年2月より原発性副甲状腺機能亢進症手術不能例、副甲状腺癌が保険収載された。この保険収載は、Marcocci, Silververgらによる第II相試験に基づいたものである。副甲状腺摘除術不能17例(術後再発を含む)では、血清Ca 12.7 ± 0.2 mg/dlから本薬剤投与4週後に 10.3 ± 0.2 mg/dlまで低下し、10週後には 10.8 ± 0.5 mg/dlと短期効

果、長期効果ともに期待される結果となった^{12,13)}。

しかし、副甲状腺摘除術とシナカルセト治療の比較については以下の報告がある。Keutogenらは、背景が同等の原発性副甲状腺機能亢進症において、手術施行群17例、シナカルセト内服群17例を後ろ向きに比較した。その結果、血清Ca正常化は手術群100.0%、シナカルセト群70.6%に認め($p=0.026$)、PTH正常化は、手術群76%、シナカルセト群35%に($p=0.036$)、大腿骨BMDの改善においても、手術群58.8%、シナカルセト群18.8%と($p=0.032$)、いずれにおいても副甲状腺摘除術が良好な治療成績を示した¹⁴⁾。

原発性副甲状腺機能亢進症の治療において、現時点で副甲状腺摘除術を凌駕するものではなく、本症例のようなシナカルセト導入後の患者においても、全身状態の改善状況に応じて常に手術を考慮すべきである。

結 語

高Ca血症性クリーゼを来した原発性副甲状腺機能亢進症の1例を経験した。シナカルセト導入後の患者においても、全身状態の改善状況に応じて常に手術を考慮すべきである。

文 献

- 1) Sholz DA and Purnell DC: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc* **56**: 473-478, 1981
- 2) Corlew DS, Bryda SL, Bradley EL 3rd, et al.: Observations on the course of untreated primary hyperparathyroidism. *Surgery* **98**: 1064-1071, 1985
- 3) Hedbsck G and Oden A: Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* **28**: 1011-1018, 1998
- 4) Dillon ML and Frazee LA: Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Ther* **18**: 313-322, 2011
- 5) 伊藤祐司, 井上大輔, 松本俊夫: 原発性副甲状腺機能亢進症の診断. *ホルモンと臨* **49**: 615-621, 2001
- 6) 矢野彰三, 杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症とシナカルセト塩酸塩. *腎と骨代謝* **21**: 139-145, 2008
- 7) Andersen T, Christensen FB, Langdahl BL, et al.: Degenerative spondylolisthesis is associated with low spinal bone density: a comparative study between spinal stenosis and degenerative spondylolisthesis. *Biomed Res Int* **2013**: doi: 10.1155/2013/123847
- 8) Payne RL Jr and Fitchett CW: Hyperparathyroid crisis: survey of the literature and a report of two additional cases. *Ann Surg* **161**: 737-747, 1965
- 9) 西村健二, 野沢昌弘, 原 恒男, ほか: 著名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. *泌尿紀要* **40**: 729-734,

- 1994
- 10) Calandra DB, Shah KH, Prinz RA, et al. : Parathyroid cysts : a report of eleven cases including two associated with hyper parathyroid crisis. *Surgery* **94** : 887-892, 1983
 - 11) Dutas LH and Stathatos N : Cinacalcet as alternative treatment for primary hyperparathyroidism : achievements and prospects. *Endocrine* **39** : 199-204, 2011
 - 12) Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. : Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 2766-2772, 2009
 - 13) Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. : Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 3803-3808, 2007
 - 14) Keutgen XM, Buitrago D, Filicori F, et al. : Calcimetics versus parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism : retrospective chart analysis of a prospective database. *Ann Surg* **255** : 981-985, 2012

(Received on April 25, 2016)

(Accepted on July 27, 2016)