

二次性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体全摘除術 ならびに自家移植術後の長期成績

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 栗田 孝教授)

山手 貴詔, 加藤 良成, 梶川 博司, 石川 泰章
梅川 徹, 尼崎 直也, 高村 知諭, 高田 昌彦
片岡喜代徳, 井口 正典, 栗田 孝

LONG-TERM EFFECT AFTER TOTAL PARATHYROIDECTOMY WITH AUTOTRASPLANTATION FOR SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Takanori YAMATE, Yoshinari KATO, Hiroshi KAJIKAWA, Yasuaki ISHIKAWA,
Tohru UMEKAWA, Naoya AMASAKI, Chisato TAKAMURA, Masahiko TAKADA,
Kiyonori KATAOKA, Masanori IGUCHI and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

Although the short-term outcome of total parathyroidectomy combined with autotransplantation in cases of renal osteodystrophy has been reported by many investigators, few studies have been made on the long-term outcome of this surgical technique. We recently examined the long-term outcome of this surgery by following 19 cases for more than one year (range : 12-70 months, mean : 31.7 months). During the follow-up period, changes in subjective symptoms, biochemical parameters and bone mineral density (BMD) were monitored. At the end of the follow-up period, C-parathyroid hormone (C-PTH) and alkaliphosphatase (ALP) were significantly lower than their preoperative levels. Ca, P and %BMD showed no significant change from their preoperative levels, although %BMD tended to be higher than its preoperative level. Depending on the presence or absence of osteoarticular pain at the end of the follow-up period, the patients were divided into the improved group and the non-improved group. Of the 5 patients allocated to the non-improved group, 4 were female and only 1 was male. C-PTH and ALP were significantly higher in the non-improved group. %BMD was higher in the improved group than in the non-improved group, although this difference was not significant. In the non-improved group, 2 patients were suspected of having extra parathyroids, 1 was suspected of having recurrence, and 2 were suspected of having postoperative osteomalacia. Postoperative reduction in BMD was only seen in females, suggesting its relationship to postmenopausal osteoporosis. (Acta Urol. Jpn. 42 : 105-109, 1996)

Key words : Total parathyroidectomy, Autotransplantation, Renal osteodystrophy

緒 言

保存的治療に抵抗を示す二次性上皮小体機能亢進症による骨関節痛に対し、1960年より Stanbury ら¹⁾の報告した上皮小体全摘除術、1980年以来 Wells ら²⁾の報告した上皮小体全摘術、自家移植が広く行われ、短期間における効果は十分に検討³⁻⁶⁾がなされている。本手術は reduction surgery であり⁷⁾、術後将来、生体環境が改善されないかぎり、再発や持続性機能亢進などが問題となる。また二次性上皮小体機能亢進症の骨病変は線維性骨炎のみでなく骨軟化症、骨硬化症、骨粗鬆症などが共存しており、手術が他の骨病変へも影響し病態は複雑となってくる。

術後の短期成績についての報告は多いが、長期経過

の報告は少ない。そこで手術による他の骨病変への影響も含め術後の自覚症状、骨代謝の生化学的指標の推移、骨塩量の変動について長期的見地より検討したため報告する。

対 象 と 方 法

1989年から1994年の6年間に近畿大学泌尿器科においてレ線線維性骨炎像を呈し、骨関節痛を主訴とし、術前、内科的治療効果がえられず上皮小体全摘除術ならびに前腕部への自家移植術を施行され、術後死亡症例、腎移植症例を除き1年以上の経過観察可能であった19例を対象とした。男性8例、女性11例で年齢は44.6±12.2歳(4~57)(平均±S.D., 以下同様)、透析歴は14.4±4.5(6~20)年、術後期間は31.8±

17.7 (12~70) カ月であった。

腎不全の原因疾患は全例慢性腎炎であった。骨代謝の生化学的指標ならびに骨塩量を術前術後より最終観察時まで経時的に測定した。なお、Calcium (以下 Ca) は OCPC 法, phosphate (以下 P) はリンモリブデン法, alkali phosphatase (以下 ALP) は Bessey-Lowry 法, C-PTH は RIA 法, 骨病変の変化には, Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) 法で第 1~4 腰椎につき性, 年齢を一致させた %Bone Mineral Density (以下 %BMD), ^{99m}Tc -Pyrophosphate 骨シンチグラム (以下骨シンチ) で測定した。測定結果は当院, 整形外科医, 放射科医とともに検討を行った。なお, 最終観察時骨シンチ施行症例は21例中14例であった。

自覚症状の変化は術直後と最終観察時の間で骨関節痛が認められない症例を改善群, 骨関節痛が持続, 増悪あるいは再度認められた症例を非改善群とした。統計学的処理は Student's test, χ^2 検定を用いた。

結 果

1) 術前, 最終観察時の骨代謝各種パラメーターの比較 (Table 1)

血清 Ca, P は術前, 最終観察時の間の有意差を認めなかった。C-PTH, ALP は最終観察時に有意に低

下していた。%BMD は有意差は認めなかったが, 最終観察時に増加していた。

2) 改善群, 非改善群での最終観察時, 自覚症状による比較

a) 改善群は14例 (男性7例, 女性7例), 骨関節痛は14例中12例が術直後より, 他の2例は術後2カ月以降完全に消失した。非改善群は5例 (男性1例, 女性4例) で非改善群における女性の占める割合が高い傾向にあった。年齢, 透析期間, 術後期間には有意差はなかった。骨塩量の変動は, 最終観察時 %BMD/術前 %BMD を %BMD 改善率と定義すると改善群は 1.20 ± 0.16 , 非改善群は 1.05 ± 0.14 と有意差は認めなかったが, 改善群で高かった (Table 2)。

b) 骨代謝各種パラメーターの比較 (Table 3)

血清 Ca, P には有意差はなかった。C-PTH は改善群において有意に低下していた。ALP は非改善群で高い傾向にあった。%BMD は有意差はなかったが改善群に高い傾向にあった。

c) 改善群の ALP-C-PTH の変動 (Fig. 1)

C-PTH は全例術後急激に低下, 18カ月の時点で 5 ng/ml 以上を示す症例は3例で, 経過観察中 10 ng/ml 以上を示す症例は認めなかった。ALP は術後一過性の変動を認めたが, 24カ月の時点で 220 IU/L 以上を示す症例は2例, 経過観察中 300 IU/L 以上を

Table 1. 術前, 最終観察時, 骨代謝各種パラメーターの比較

	術 前	最終観察時	
S-Ca (mg/dl)	10.5 ± 0.81	9.99 ± 1.20 (n=19)	n.s.
S-P (mg/dl)	8.12 ± 2.01	7.56 ± 1.53 (n=19)	n.s.
C-PTH (ng/ml)	29.8 ± 13.6	5.39 ± 8.03 (n=19)	p<0.01
S-ALP (IU/L)	628.0 ± 469.9	357.4 ± 612.6 (n=19)	p<0.05
%BMD (%)	92.9 ± 19.2	105.2 ± 25.1 (n=13)	n.s.

Mean ± SD, n.s.; not significant

Table 2. 最終観察時, 自覚症状による患者背景

	改善群 (n=16)	非改善群 (n=5)	
男/女	7/7	1/4	p<0.1
年齢 (years)	42.42 ± 13.47	50.6 ± 4.39	n.s.
透析歴 (years)	14.5 ± 4.90	15.0 ± 2.70	n.s.
術後期間 (months)	28.9 ± 18.1	40.2 ± 25.8	n.s.
%BMD 改善率 (最終/術前)	1.20 ± 0.16	1.05 ± 0.14	n.s.

Mean ± SD, n.s.; not significant

Table 3. 最終観察時, 自覚症状による骨代謝各種パラメーターの比較

	改善群 (n=14)	非改善群 (n=5)	
S-Ca (mg/dl)	9.91 ± 1.33	10.2 ± 0.79	n.s.
S-P (mg/dl)	6.83 ± 1.64	8.20 ± 1.33	n.s.
C-PTH (ng/ml)	2.95 ± 3.46	12.22 ± 13.11	p<0.05
S-ALP (IU/L)	202 ± 172.1	792.6 ± 1,127.5	p<0.1
%BMD (%)	111.5 ± 28.3	92.52 ± 11.3	n.s.

Mean ± SD, n.s.; not significant

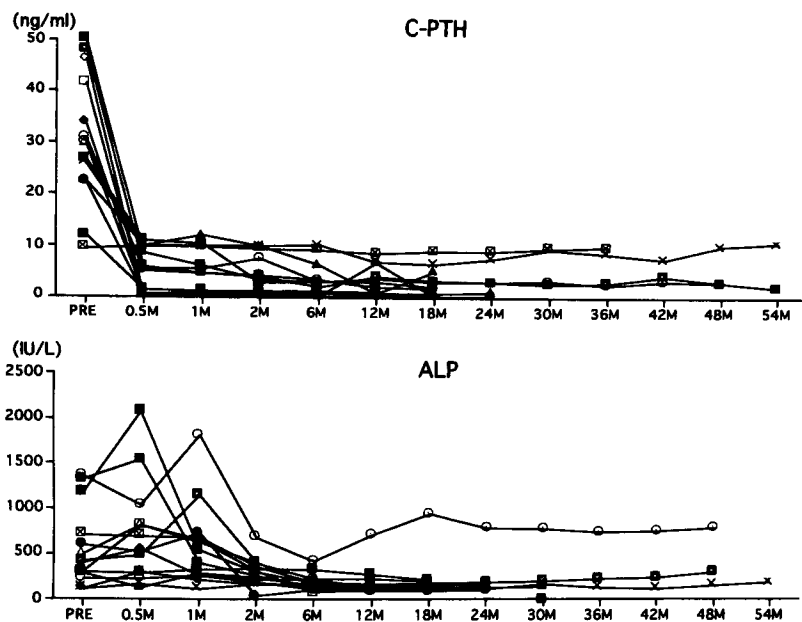


Fig. 1. 改善群の ALP, C-PTH の変動.

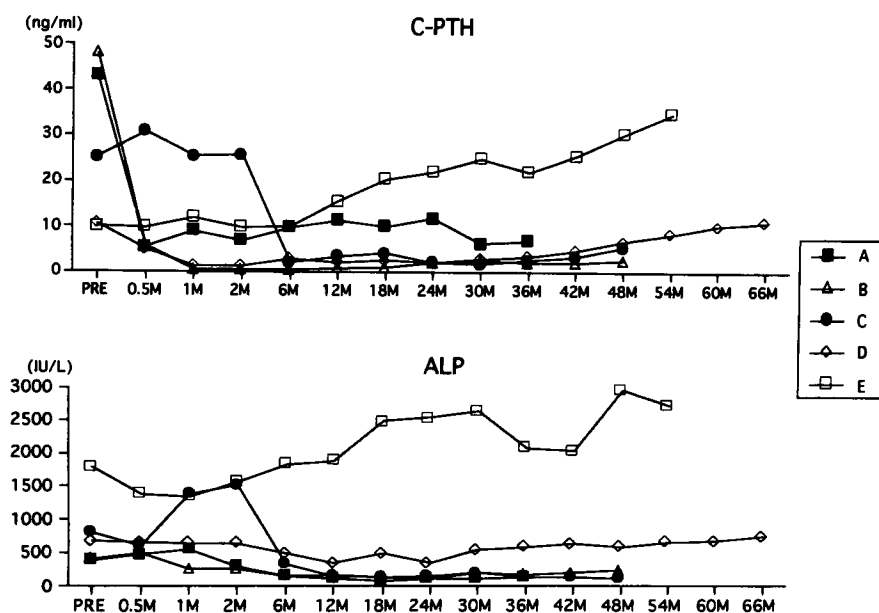


Fig. 2. 非改善群の ALP, C-PTH の変動.

示す症例は1例であった。この症例は4歳小児で C-PTH の再上昇もなく、有意な骨塩量増加を認めており、小児期の骨成長による変化と考えられた。

d) 非改善群の ALP-C-PTH の変動 (Fig. 2)

症例A, Bは術直後急激な C-PTHの低下。6カ月以降 ALPの正常化を示したが骨関節痛の改善は認めなかった。また骨シンチの取込み、骨塩量の増加ともになかった。症例Cは、術直後も C-PTH, ALP値は高値を示した。このため術後4カ月に vitamin D₃ 製剤の大量投与を行ったところ、C-PTH, ALP値の低下を認めた。しかし6カ月後より再度骨関節痛を認め、その後も C-PTH, ALPの低下は持続した。症例Dは今回の検討において最長の経過観察期間がえられた症例で、術後関節痛の改善を認め、血清 ALP, C-

PTH もともに低下した。しかし術後24カ月以降より ALP, C-PTH がともに再上昇傾向を認めた。最終観察時骨シンチの取込みも増加していた。症例Eは術前 ALPが1,800 IU/Lと著明高値、骨シンチの取込みも高度であった。術直後、骨関節痛の改善は軽度で一時的に C-PTH, ALP値は低下したが6カ月以降ともに上昇傾向を認めた。また、骨シンチの取込みも高度であった。

考 察

今回、当施設における上皮小体全摘術ならびに自家移植術後12~70カ月(平均31.7カ月)の長期における骨生化学的指標と骨塩量および自覚症状による経時的变化の検討を行った。平均31.7カ月後の自覚症状の有

無で2群に分類したところ、骨関節痛の消失または軽減した改善群においてはC-PTHは術直後に急激に低下。経過観察中10 ng/ml以上を呈した症例は認めなかった。ALPは術後一過性の変動を示したものの、300 IU/Lを示したのは小児期の骨成長による影響と考えられた1例のみであった。骨塩量は改善群14例中4例は増加しておらず、%BMD改善率も非改善群と有意差は認められなかった(Table 3)。桑原ら⁸⁾も術後50カ月の時点ですべての骨において、骨塩量は必ずしも増加していないと報告しており我々の検討も同様であった。しかし、骨塩量測定での腰椎測定は長期透析患者では以上のことより術後長期の観察で骨関節痛の認められない症例は、骨塩量の増加の有無にかかわらず、二次性上皮小体機能亢進症の骨所見の主因が線維性骨炎の場合は完全な外科的治療がなされていると考えられた。また、術後長期のC-PTH軽度増加は、生体環境が不変であること、慢性腎不全患者では腎での不活化フラグメントの代謝が遅延し、これらが蓄積しC末端測定は不活化フラグメントを認識し測定値が高くなること⁹⁾、また腎不全状態ではPTHに対する骨の反応性が低いいため正常な骨代謝を保つには正常の1.5~2.5倍のPTHが必要である¹⁰⁾との報告もあり自覚症状がなくALP値が正常であれば経過観察可能と考えられた。しかしながら、長期の観察では今回の非改善群のように、C-PTH、ALP値の異常値を呈する症例、正常域でありながら骨関節痛を認める症例が存在する。今回、最終観察時骨関節痛を認めた非改善群は19例中5例であった。症例C、Eは術直後よりALP、C-PTHの変化が乏しく骨関節痛が持続、過剰上皮小体の存在が推察された。特に症例Cは、術前の内科的治療に無反応であったが、手術によるvolume reductionで、Vit D₃大量投与が著効した症例であった。症例Dは術後2年以降のC-PTH、ALPの上昇、骨関節痛の出現が認められ、再発上皮小体機能亢進症が疑われた。また、本症例の病理組織はnodular typeであり、富永ら⁷⁾は再発症例がnodular typeに多いことを指摘しており、我々の再発と考えられた症例も同様であった。過剰上皮小体、再発上皮小体機能亢進症と考えられた症例は現在頸部CT、エコー、シンチ等にて確診中である。過剰、再発疑いの頻度に関しては19例中3例、15.8%であった。同手術において高須ら¹¹⁾は3年以上の観察で22.2%、Nicholsら¹²⁾は15.4%、富永ら⁷⁾は13.5%、Saxeら¹³⁾は6.4%、高木ら¹⁴⁾は6カ月以上の観察で11.5%と報告はさまざまであった。しかし、富永ら⁷⁾は再発に関してはより長期の観察で増加傾向を示すと報告している。我々の場合、疑いではあるが再発と考えられた症例は検討症例中、最長観察症例であり、現在骨関節痛を認めない改善群においても今後、生体環境が不変であるかぎり再

発予備群としての観察が必要であると考えられた。

上皮小体摘出後の骨軟化症(アルミニウム骨症)の危険性については古くから報告されている¹⁵⁾。我々の検討においても、症例A、Bは術後C-PTH、ALPは正常化した。骨関節痛持続、骨シンチの取込みもなく、骨軟化症の悪化が強く疑われた。Andressら¹⁶⁾は術後急激なPTHの低下によりアルミニウム(AI)の沈着が増加、骨の石灰化を障害しAI沈着の影響が前面に表れる可能性を示唆している。また現在、高P血症のphosphate binderとして一般的に炭酸カルシウムが使用されているが著明な高P血症に対しては今もなおAI製剤を使用せざるえないため、上皮小体全摘術後の長期観察としてAI骨症の出現、合併も重要な検討項目であることが再確認された。

高須ら¹¹⁾は術後長期経過により高齢化、女性の閉経による骨粗鬆症の合併などの危険性を示唆している。我々の場合も骨塩量変動において検討症例中、骨塩量の低下を認めたのはすべて閉経後の女性症例のみであり、長期観察項目として高齢、骨粗鬆症の関与も十分に考慮に入れて検討すべきと考えられた。

以上のごとく、上皮小体全摘除術ならびに自家移植術後の長期予後の検討において、再発、過剰上皮小体の存在、骨軟化症の合併、高齢化、閉経後女性の骨粗鬆症の関与は、腎移植等の根本的治療が施行されないかぎり無視することはできず、また手術未施行の慢性腎不全患者と同等の厳重な観察が必要と考えられた。

結 語

1. 上皮小体全摘除術ならびに自家移植術施行1年以上の長期予後術後平均31.7カ月(12~70カ月)の19名で自覚的变化、生化学的指標の推移、骨塩量変動について検討を行った。最終観察時骨関節痛を認めたのは19例中5例であった。
2. 長期術後の再発、持続上皮小体機能亢進症と考えられた症例は15.8%、骨軟化症と考えられた症例が10.5%の頻度で疑われた。
3. 骨塩量の低下を認めたのは女性のみであったため、閉経後の骨粗鬆症の関与も考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Stanbury WS, Lumb GN and Nicholson WF: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1: 793-798, 1960
- 2) Wells SA, Farndon JR, Dale JK, et al.: Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Ann Surg* 192: 451-458, 1980
- 3) Rothmund M: Surgical treatment of secondary

- hyperparathyroidism. *Pro Surg* **18**: 186-205, 1986
- 4) Tominaga T, Tanaka Y, Uchida K, et al.: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism; The results in 160 patients. *Endocrine Surg* **6**: 59-64, 1989
 - 5) 片桐 誠, 原田種一, 太田喜久子, ほか: 腎上皮小体機能亢進症患者における躯幹骨および末梢骨の骨塩量測定—とくに上皮小体切除前後の骨塩量について—. *腎と骨代謝* **4**: 251-258, 1991
 - 6) 加藤良成, 郡健二郎, 栗田 孝, ほか: 続発性上皮小体機能亢進症に対する手術適応と手術時期. *泌尿紀要* **37**: 1197-1201, 1991
 - 7) 富永芳博, 沼野正浩, 佐藤圭介, ほか: 上皮小体摘出術. *臨透析* **10**: 687-698, 1994
 - 8) 桑原道雄, 秋葉 隆, 河辺満彦, ほか: 腎性骨異常症に対する副甲状腺摘出術の長期予後. *透析* **25**: 875-880, 1992
 - 9) 塚本雄介: 経口ビタミンDパルス療法の最前線. *医のあゆみ* **167**: 32-35, 1993
 - 10) Darryl QL, Bruce L and Gayle M: Intact parathyroid hormone overstimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 145-150, 1992
 - 11) 高須伸治, 国米欣明, 内田 普, ほか: 上皮小体全摘一部自家移植後3年以上の遠隔期における骨代謝. *透析* **26**: 1515-1519, 1993
 - 12) Nichols P, Owen JP, Ellis HA, et al.: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *QJ Med* **77**: 1175-1193, 1990
 - 13) Saxe A: Parathyroid transplantation. *Surgery* **95**: 507-510, 1984
 - 14) 高木 弘, 富永芳博: 腎性上皮小体機能亢進症の手術適応と手術成績. *透析* **25**: 176-178, 1992
 - 15) Felsenfeld AJ, Harrelson JM, Wells SA, et al.: Severe osteomalacia with hypercalcemia following subtotal parathyroidectomy. *Kidney Int* **16**: 952, 1979
 - 16) Andress DL, Ott SM, Maloney NA, et al.: Effect of parathyroidectomy on bone aluminium accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* **312**: 468-473, 1985

(Received on August 3, 1995)
(Accepted on November 8, 1995)