上皮小体機能亢進症における上皮小体細胞の動態および 内分泌活性に関する研究

兵庫医科大学泌尿器科学教室

細 川 尚 三

STUDY ON THE CELLULAR PROLIFERATION AND ENDOCRINE ACTIVITY OF THE PARATHYROID GLAND IN HYPERPARATHYROIDISM

Shozo Hosokawa

Department of Urology, Hyogo College of Medicine, Hyogo

Flow cytometric DNA analysis was performed in 21 cases of primary hyperparathyroidism (19 adenomas in 19 cases and 5 glands with primary hyperplasia) and 24 glands with secondary hyperplasia. Tissue intact-PTH concentration was measured in another 41 glands with secondary hyperplasia. Glands with adenoma had a higher proliferative index than normal glands or glands with secondary hyperplasia. In the adenoma group, there was a negative correlation between proliferative index and age, an indicator of the tumorous nature of adenomas. Daily urinary calcium excretion in case of adenoma and tissue intact-PHT concentration in glands with secondary hyperplasia also showed correlations with proliferative index, which demonstrates a close relationship between cellular proliferation and endocrine activity. Gland weight and proliferative index had no significant correlation in both groups. Therefore, another mechanism besides cellular proliferation and endocrine activity, such as number of non-functional parathyroid cells, should be considered.

Key words: hyperparathyroidism, parathyroid hormone, flow cytometric DNA analysis

要旨: 一次性上皮小体機能亢進症21例, 24腺(腺腫19腺, 過形成5腺)と, 二次性上皮小体機能亢進症は7例, 24腺について flow cytometry による相対的 DNA 量を測定し, 細胞増殖能の解析を行った。さらに二次性上皮小体機能亢進症11例, 41腺について組織内 i-PTH 濃度を測定した。

腺腫では, 細胞増殖度は正常腺, 二次性過形成より活発で, 腫瘍としての性格が見られた。さらに, 年齢と負の, 尿中カルシウムと正の相関を示した。

二次性過形成では, 細胞増殖度と組織内 i-PTH 濃度とは正の相関を示した。腺腫および二次性過形成とも, 細胞増殖度と内分泌活性とは相関した。しかし, 腺重量と細胞増殖および内分泌活性は相関しなかった。

キーワード: 上皮小体機能亢進症, 上皮小体ホルモン, フローサイトメトリー

緒 言

上皮小体機能亢進症は, 一次性上皮小体機能亢進症と慢性腎不全を基礎疾患として持つ二次性上皮小体機能亢進症とに大別できる。そして, その組織像および臨床像は病因とも関連し多岐にわたる。しかし, 根底にある病態は, 内分泌活性の亢進と腺の腫大, つまりは細胞増殖という点で共通する。この中で非常に興味深いことは, 二次性上皮小体機能亢進症では, 4腺が同じカルシウム代謝環境下にあるにもかかわらず腺の

腫大に大きな差異があるということである。これらの腺腫大の差異を上皮小体の形態と機能の2点との関連から解明することが, 上皮小体機能亢進症の本態を理解する上で非常に重要であると考えられる。そこで, 今回, DNA 解析を中心とした細胞動態の解析と内分泌活性との分析を行い, 上皮小体機能亢進症の発症の機序について検討したので, ここに報告する。

A. 細胞増殖に関する検討

対 象

対象は、外科的に得られた上皮小体で、一次性上皮小体機能亢進症21例、24腺（腺腫19例、19腺、過形成2例、5腺）で癌腫は含まれなかった。また、二次性上皮小体機能亢進症は7例、24腺である。剖検により得られ、組織学的に正常と診断された16腺を対照群とした。

方 法

1. flow cytometry による相対的 DNA 量の測定

摘出された上皮小体は、RPMI-1640内に冷蔵し新鮮な状態で被膜を除去し、50 μ mのfine metal screenでふるいわけ、PBS内で遠心分離し、pipettingを繰り返した。顕微鏡下で細胞の単離を確認したのち、70%ethanolで30分間固定した。ついでPBSを用いて10⁷/ μ lに調整した細胞浮遊液にpropidium iodideを50 μ g/mlになるように加え、15分間、暗所、室温下でDNAの染色を行った (Fig. 1)。染色を終えた試料は直ちにDNA量の測定に供した。Flow cytometerはEPICS V (Coulter 社)を使用した。解析にはargon LASERを使用し励起光波長610nm、吸収波長488nmの条件で、1試料につき10⁴個の細胞解析を行った。

2. Proliferative index (PI) の算出

解析結果からDNA histogramを描き、全細胞数に対するS+G₂M期の細胞数で表わされるproliferative index (PI)を求めた。実際の算出は、G₀G₁期のpeak channel : a, G₂M期のpeak channel : bをhistogramから求め、その差の1/3をcとした。a-cからb+cまでのchannel内に存在する細胞数に対するa+cからb+c迄のchannel内に存在する細胞数の比を求める、三分割法を用いた (Fig. 2)。Coefficient of variations (CV) が10%以上のものは検討から除外した。

Fig. 1 Cell suspension preparation and staining of parathyroid cells for flow cytometry.

1. 摘出組織を新鮮な状態で 被膜を腺実質より除去し、fine metal screenでふるいわけ。
2. 4℃の組織培養液 RPMI-1640内で 1000 rpm、5min.の遠沈、およびpipettingを数回、繰り返し行なう。
3. 顕微鏡下で細胞の単離および細胞数を確認し、70% Ethanolで30 min.固定する。
4. PBSを用い 10⁷/mlのsingle cell suspensionを作成する。
5. 1mlのsingle cell suspensionに Propidium Iodideを加え (50 μ g/ml)、15min. 暗所、室温にて染色する。

Fig. 2 DNA histogram and proliferative index. (PI)

3. PI と諸因子の検討

病型、年齢、性別、腺重量、²⁰¹Tlと¹³¹Iを用いた subtraction parathyroid scintigraphyでの描出の有無について、それぞれとPIとの関連を検討した。一次性上皮小体機能亢進症では、さらに臨床症状、血清カルシウム値、血清リン値、%TRP、尿中カルシウム排泄量について、二次性上皮小体機能亢進症では透析年数、血清c-PTH値、骨塩量 (BMC) についても検討を加えた。なお、一次性上皮小体機能亢進症の血清PTH値については、試料の提供を複数施設より受け、施設により測定法が異なったため、正常値群、高値群に分けて検討した。

推計学的検討にはWilcoxon検定を用いた。

結 果 1

1. 一次性腺腫、一次性過形成、二次性過形成におけるPIの比較

正常群 (0.097 $\pm$ 0.036)と比較すると、腺腫群 (0.149 $\pm$ 0.066)では有意にPIが高値を示した (p<0.05)のに対し、一次性過形成群 (0.140 $\pm$ 0.059)では高い傾向にあるものの、二次性過形成群 (0.099 $\pm$ 0.056)と共に有意差は見出せなかった。また、腺腫群は二次性過形成群と比較しても有意にPIが高値を示したが (p<0.05)、その他の各群間には有意な差は認められなかった (Fig. 3)。

2. 腺腫群における諸因子とPIとの関係

PIは、性別、血清c-PTH値が高値を示すものと正常域に留まるもの、臨床病型 (結石型/骨型)、subtraction parathyroid scintigraphyでの描出の有無とは関連しなかった (Fig. 4)。

患者の年齢が若いほどPIは有意に高く (r=-0.799, p<0.01, Fig. 5)、また尿中カルシウム排泄量

Fig. 3 Comparison of PI among adenoma, primary hyperplasia and secondary hyperplasia.

Fig. 4 Clinical parameters and PI in adenoma.

とは正の相関を示した ($r=0.702$, $p<0.01$, Fig. 6). 腺重量, 血清カルシウム値, 血清リン値, %TRP と PI との間に相関関係は認められなかった (Table 1). 一次性過形成群についても同一項目につき検討したが,

すべての項目で有意の相関は得られなかった. 上皮小体機能を最も直接的に反映と思われる血清 PTH は施設間で測定法および正常値が大きく異なるため, PI との相関性を求めることができなかった.

Fig. 5 Relationship between age and PI in 13 adenomas.

Fig. 6 Relationship between daily urine calcium excretion and PI in 14 adenomas.

3. 二次性過形成群における諸因子とPIとの関係

PIと性別, scintigraphyの描出の有無では, 差を認めなかった. PIと年齢, 透析年数, 腺重量, PTH, 血清カルシウム, リンおよび骨塩量については有意な相関性は見られなかった (Table 2).

B. 二次性上皮小体機能亢進症における内分泌活性性の検討

対 象

前述の実験とは異なる二次性上皮小体機能亢進症12例, 41腺を対象に上皮小体組織内の Intact-PTH(以下

i-PTHと略す)濃度を測定した.

方 法

1. 組織内 Intact-PTH濃度の測定

組織内 i-PTHの抽出は Palmieri 法¹⁾に準じて行った. すなわち, -20℃に保存された上皮小体組織に5倍量の40%acetoneと1%acetic acidを加え homogenizeし4℃, 27,000Gの条件で10分間遠心分離する. 上清を凍結乾燥し, 0.2M ammonium acetate buffer (pH 4.6) 5mlで溶解する. 抽出液の蛋白量をLowry法で測定する (Fig. 7). i-PTHの測定には PTH-¹²⁵I

Table 1 Relationship between PI and clinical parameters in adenomas

	n	mean ± SD	regression line	correlation coefficient	p value
Age (Y.O.)	14	50.7 ± 11.6	Y = 0.332 - 3.85 × 10 ⁻³ X	-0.799	p < 0.01
Weight (mg)	16	763.4 ± 625.0	—	0.294	N.S.
S-Ca (mg/dl)	14	12.8 ± 1.77	—	0.011	N.S.
S-Pi (mg/dl)	14	2.0 ± 0.70	—	0.064	N.S.
U-Ca (mg/day)	13	301.3 ± 126.3	Y = 0.052 + 3.01 × 10 ⁻⁴ X	0.702	p < 0.01
%TRP (%)	14	68.3 ± 10.3	—	0.055	N.S.

Table 2 Relationship between PI and clinical parameters in secondary hyperplastic glands

	n	mean ± SD	correlation coefficient	p value
Age (Y.O.)	24	40.2 ± 8.14	-0.046	N.S.
HD duration (Y)	24	8.25 ± 2.93	0.207	N.S.
Weight (mg)	24	890 ± 1084.6	-0.074	N.S.
C-PTH (ng/ml)	23	48.1 ± 23.2	0.352	N.S.
S-Ca (mg/dl)	23	9.48 ± 0.65	0.087	N.S.
S-Pi (mg/dl)	23	7.4 ± 0.87	-0.081	N.S.
BMC* (g/cm ²)	23	0.452 ± 0.16	0.203	N.S.

*bone mineral content

Fig. 7 Extraction of PTH from tissue. (Palmieri's method)

1. - 20 °C に保存された上皮小体組織に 5 倍量の 40% acetone / 1% acetic acid を加え homogenize する。
2. homogenate を 4 °C で遠心分離する (27000G, 10分)
3. supernate を凍結乾燥し、5ml の 0.2M ammonium acetate buffer (pH 4.6) で溶解する。
4. 抽出液のタンパク量を Lowry法を用いて測定する。

Fig. 8 i-PTH measurement by immunoradiometric assay.

を tracer にした immunoradiometric assay である、アレグロ IntactPTH キット® (Nichols Institute Diagnostics 社) を使用した (Fig. 8)。

2. 上皮小体の i-PTH 値と諸因子の検討

前述した方法で DNA 量から PI を算出し、上皮小体の i-PTH 濃度とさらに腺重量を乗じた値である腺内の i-PTH 総貯蔵量とを比較検討した。

推計学的検討には Wilcoxon 検定を用いた。

結 果 2

1. 二次性過形成群における組織内 i-PTH と腺重量および PI との関係

腺重量と PI、組織内 i-PTH 濃度および i-PTH 総貯蔵量の間には有意な相関は認めなかった (Table 3)。組織内 i-PTH 濃度と i-PTH 総貯蔵量 ($r=0.561$, $p<$

Fig. 9 Relationship between tissue i-PTH concentration and total i-PTH storage in 27 secondary hyperplastic blands.

Fig. 10 Relationship between tissue i-PTH concentration and PI in 16 secondary hyperplastic glands.

0.001, Fig. 9), さらに、PI と組織内 i-PTH 濃度 ($r=0.680$, $p<0.01$, Fig. 10) は有意な正の相関を示した。

2. 同一個体内の最大腺と最小腺の PI および組織内 i-PTH 濃度の比較

最大腺群と最小腺群では、組織内 i-PTH 濃度、PI に有意差はなく、i-PTH 総貯蔵量は、最大腺群 ($355.56 \pm 408.83 \text{ g} \times \text{pg} / \gamma \text{ protein}$) が最小腺群 ($89.38 \pm 97.38 \text{ g}$

Table 3 Relationship among weight of secondary hyperplastic parathyroid gland, PI in 17 glands, tissue i-PTH concentration in 39 glands and total i-PTH storage in 30 glands

	n	mean±SD	correlation coefficient	p value
PI	17	0.102±0.04	-0.386	N.S.
Tissue i-PTH conc.*	39	252.7±278.2	-0.199	N.S.
Total i-PTH storage**	30	175.7±274.5	0.502	N.S.

*pg/γ protein **g×pg/γ protein

Fig. 11 Comparison of tissue PTH and PI between the largest gland and the smallest gland in the same patient.

pg/γ protein) より多かった ($p < 0.05$, Fig. 11).

考 察

上皮小体機能亢進症は様々な病態の複合疾患であり、一次性と二次性、組織学的には腺腫、癌腫の neoplasm 群と hyperplasia 群に大きく区別される。しかし、すべての病態は上皮小体の腫大という点で共通している。内分泌腺である上皮小体の腫大には、細胞増殖と内分泌活性の2面的な検討が不可欠で、前者については、flow cytometry を用いた DNA 染色による cell cycle の検討を、後者については病型、年齢、性別、腺重量、血清カルシウム値、血清 c-PTH 値などの因子に加え、腺固有の因子として、組織内 i-PTH の測定を行った。

1. 細胞増殖能について

Flow cytometry を用いた DNA 量の測定による細胞動態の解析は最近よく用いられ、悪性度は aneuploidy や tetraploidy の出現を基に判定される。上皮小体機能亢進症においても Bengtsson ら²⁾により細胞動態のパターンの報告がなされている。著者の検討では aneuploidy, tetraploidy pattern を示したのは腺腫群で19腺中3腺、二次性過形成群で24腺中2腺のみであり、多くが diploidy pattern を示した。これらの結果は上皮小体機能亢進症の多くが組織学的には腺腫および過形成である事実とよく一致するものである。そこで、DNA histogram から、全細胞数に対する S+G₂M 期の細胞数で表わされる proliferative index を求めることで細胞増殖の定量化を試みられている^{3)~5)}。

今回の検討では、腺腫群は正常群と二次性過形成群と比較し PI が有意に高く、細胞増殖傾向が強いこと

から、腺腫群が neoplasm としての性質を強く反映しているものと考えられる。そして、腺腫群において、患者の年齢が若いほど PI が高い事実は、腫瘍一般の性質と合致するものであった。

一次性過形成は組織学的にも腺腫との鑑別基準が施設によって異なり、両者の報告頻度に極端な差があるなど⁶⁾、その区別は定説を見ない。一次性過形成群での、PI は二次性過形成群より高い傾向にあり、慢性的な PTH 分泌刺激にさらされる二次性過形成群とは細胞増殖の機序が異なり、腺腫群に近い性質を持つ可能性が示唆された。

二次性過形成群では正常群と比較し PI に有意差は認められず、腺の腫大にもかかわらず個々の細胞は活発な分裂を行っていない。自律的な増殖を示す一次性群との差は非常に興味深く、発生機序の違いを示すものと考えられる。

いずれの群においても腺重量と PI に相関はない。腫大を続けると腺全体としては、細胞増殖に抑制がかかることになり、抑制機序は不明であるが、摘除時点での腺の細胞増殖の程度を重量で判定することが困難であることを示している。

今回の結果では、細胞増殖には性差はなく、Gilmour ら⁷⁾が正常腺で示した、女性で重量が大きいとの報告とは一致しなかった。

上皮小体への²⁰¹Tlの取り込みによる描出率は、血流量に依存したり、内分泌活性に依存するとの報告もあるが、未だ正体は不明であり⁸⁾、今回の実験では PI との関連は否定的であった。

2. 細胞増殖と内分泌活性の関連について

血清カルシウム値は、PTH 以外の因子による regulation を受け厳密にコントロールされているため実際には測定値に差が出にくい。一方、尿中カルシウム排泄量は、血清での過剰分の overflow による部分が多いため、特に、腺腫群では尿中カルシウム排泄量が内分泌活性の指標となる。すなわち、腺腫群において、尿中カルシウム排泄量と PI が相関を示したことより、PI で観た細胞増殖能は内分泌活性を反映しうものと考えられる。直接的に上皮小体の内分泌活性を反映する血清 PTH は、試料の採取が複数の施設で行われ、各施設での PTH 測定法が異なっていたため、相関関係の検討はできなかった。

二次性過形成群において検討した臨床的因子は、一個体内の4腺の内分泌活性の総和を反映するものであり、それらと腺固有の性質である細胞増殖能との関係

解明には無理がある。しかし、腺固有の因子である組織内 i-PTH 濃度と PI が相関することは、内分泌活性と細胞増殖が関連する結果と考えられる。また、i-PTH 総貯蔵量が腺重量と相関がないにもかかわらず、組織内 i-PTH 濃度とは正の相関関係にあることは、i-PTH 総貯蔵量が重量より組織内 i-PTH 濃度に影響を受けている結果であり、このことは、細胞増殖能と内分泌活性が大いに関連性を持つことを示している。

一方、i-PTH 総貯蔵量が直ちに臨床的活性を示すかは、貯蔵された PTH が血清中に分泌される過程が介在し、さらに分解酵素による PTH の分解の可能性も報告され議論のあるところである^{9)~12)}。

3. 二次性過形成群における上皮小体腫大因子について

二次性過形成群において4腺が同じカルシウム代謝の環境下にあるにもかかわらず各腺の重量が大きく異なることは、臨床によく経験することであるが、この腫大の程度の差が何に起因するかは未だ明らかではない。今回の検討では、同一個体内の最大腺と最小腺との間に、組織内 i-PTH 濃度、PI に有意差はなく、i-PTH 総貯蔵量のみで差が認められた。このことは、腺重量が摘出時の細胞増殖能や内分泌活性と異なる因子により影響されていることを示している。正常腺において加齢とともに nodule, island や stroma の増加が認められ、二次性過形成においても血液透析の期間により nodule の形成が増加することが観察されている¹³⁾¹⁴⁾。また、上皮小体腺腫の89%に嚢胞様変化を認める¹⁵⁾など functional parathyroid cell 以外の構成成分の増加を示す報告は多数存在する。さらに、上皮小体の解剖学的特徴、すなわち、末梢部で血管の交通が少ないため血流供給が少なく、梗塞に陥しやすい構造となっていることを考慮すると、二次性過形成においては、腺がある程度、増殖腫大すると自壊壊死が起こり、一方では、別の部位で増殖が起こり、内分泌活性は高値を維持されているものと考えられる。このことは、腫大した上皮小体にみられる island や stroma の増加や、嚢胞様変化などの functional parathyroid cell 以外の構成成分の増加の事実と一致する。

4. 手術適応について

Purnell ら¹⁶⁾は、chemical hyperparathyroidism 症例を手術せずに定期的に経過観察したところ56%は手術適応となる症状の発現を見なかったとし、そのことを予測する基準がないと報告している。しかし、今回の検討で、腺腫において、年齢が若いほど PI が高かつ

た。このことは、若年で診断された腺腫は腫大の速度が早く、将来的にさらに腫大を続け症状の発現を見る可能性を示唆するものであり、若年の症例では、積極的に手術適応を考慮すべきであると考ええる。

二次性上皮小体機能亢進症の術式は、上皮小体垂全摘除術か上皮小体全摘除術兼自家移植術が一般的である。いずれの術式でも、どの部分をどの程度体内に残すかが問題になる。著者ら¹⁷⁾は、上皮小体垂全摘除術に際し、4腺のうち最も小さくかつ栄養血管が保存されているものを正常1腺相当量を残す方法を行い、良好な結果を得ている。上皮小体全摘除術兼自家移植術においては、肉眼的に正常組織に近い上皮小体を1腺相当量、異所性に移植するのが一般的である。しかし、今回の検討では、PI と腺重量とに相関はなく、また、PI が二次性過形成群と正常群の間で有意差が無いことから、手術時に腺の細胞増殖の程度を重量で判定することは困難であるとの結果を得た。また、腺重量と組織 i-PTH 濃度が相関しないことから、内分泌活性の観点からも、垂全摘除術に際し温存される、あるいは、全摘除術兼自家移植術時に移植する組織は functional parathyroid cell であればどの部分でも良いことを意味するものである。このことは、肉眼的に正常組織に近い上皮小体を1腺相当量温存するという、これまでの一般的通念と異にする結果となった。

結 語

1. 上皮小体腺腫19腺、一次性上皮小体過形成5腺、二次性上皮小体過形成24腺の相対的 DNA 量を測定し、細胞増殖能を検討した。さらに、二次性上皮小体過形成41腺を対象に組織内 i-PTH 濃度を測定し、DNA 量との関係を検討した。

2. 腺腫群で細胞増殖能が正常群や二次性過形成群より高く、尿中カルシウム排泄量と正の相関を示した。このことは、細胞増殖能が内分泌活性を反映するとともに、腺腫群の腫瘍としての性格を反映したものであると考えられた。

3. 二次性上皮小体過形成群においても細胞増殖能と内分泌活性の指標である組織内 i-PTH 濃度は相関した。しかし、腺重量と細胞増殖能および組織内 i-PTH 濃度は相関せず、腺腫大には細胞増殖能と内分泌活性以外の別の因子の関与が示唆された。

4. 腺腫群の手術適応については、細胞増殖能が年齢と負の相関を示し、若年の症例では chemical type でも積極的に手術すべきであると考ええる。

5. 二次性上皮小体過形成群において、腺の細胞増殖

の程度を重量で判定することは困難であり、腺重量と組織 i-PTH 濃度が相関しないこと、また、内分泌活性の観点からも温存あるいは、移植する組織は functional parathyroid cell であればどの部分でも良いことが判明した。

稿を終えるにあたり、御指導と御助言を賜った、大阪大学医学部泌尿器科学教室園田孝夫名誉教授、兵庫医科大学泌尿器科学教室生駒文彦教授、兵庫医科大学人工透析部井上聖士先生、ならびに重貴な上皮小体組織を提供いただいた諸先生方に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は第76回、第78回日本泌尿器科学総会において報告した。

文 献

- 1) Palmieri, G.M.A., Nordquist, R.E. and Omenn, G.S.: Immunochemical localization of parathyroid hormone in cancer tissue from patients with ectopic hyperparathyroidism. *Clin. Invest.*, 53, 1726—1735, 1973.
- 2) Bengtsson, A., Glimelius, L., Johansson, H. and Pont, N.J.: Nuclear DNA-content of parathyroid cells in adenomas, hyperplastic and normal glands. *Acta. Path. Microbiol. Scand Sect A*, 85, 455—460, 1977.
- 3) Irvin, G.L. and Bagwell, C.B.: Identification of histologically undetectable parathyroid hyperplasia by flow cytometry. *Am. J. Surg.*, 138, 567—571, 1979.
- 4) Rosen, I.B. and Musclow, C.E.: DNA histogram of parathyroid tissue in determining extent of parathyroidectomy. *Surgery*, 98, 1024—1029, 1985.
- 5) Bowlby, L.S., DeBault, L.E. and Abraham, S.R.: Flow cytometric DNA analysis of parathyroid glands. Relationship between nuclear DNA and pathologic classifications. *Am. J. Pathol.*, 128, 338—344, 1987.
- 6) Edis, A.J.: Surgical anatomy and technique of neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Surg. Clin. North. Am.*, 57, 495—501, 1977.
- 7) Gilmour, J.R. and Martin, W.J.: The weight of the parathyroid glands. *J. Pthol.*, 44, 431—462, 1937.
- 8) 福地 稔: 副甲状腺, 甲状腺疾患のイメージング. *臨床医*, 76, 76—79, 1984.
- 9) Chu, L.L.H., MacGregor, R.R., Anast, C.S., Hamilton, J.W. and Cohn, D.V.: Studies of biosynthesis of rat parathyroid hormone and parathyroid hormone: Adaptation of the parathyroid glands to dietary restriction of calcium. *Endocrinology*, 93, 915—926, 1973.
- 10) Habener, J.F.: Recent advances in parathyroid hormone research. *Clin. Biochem.*, 14, 223—229, 1981.
- 11) Oka, T., Toshioka, T., Shrestha, G.R., Koide, T., Sonoda, T., Hosokawa, S., Onoe, K. and Sakurai, M.: Immunohistochemical study of nodular hyperplastic parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. *Virchows. Archiv. A Pathol. Anat.*, 413, 53—60, 1988.
- 12) Dietel, M. and Holzel, F.: Influence on parathyroid hormone storage in normal and adenomatous parathyroid tissue by stimulation and inhibition in vitro. *J. Histochem. Cytochem.*, 31, 275—284, 1983.
- 13) Castleman, B. and Roth, S.I.: Tumors of the parathyroid glands. in *Atlas of Tumor Pathology*, 2 nd Series Fascicle 14. p. 3—20, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1978.
- 14) Castleman, B. and Roth, S.I.: Tumors of the parathyroid glands. in *Atlas of Tumor Pathology*, 2 nd Series Fascicle 14. p. 83—88, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1978.
- 15) Rogers, L.A., Fetter, B.F. and Peete, W.P.J.: Parathyroid cyst and degeneration of parathyroid adenoma. *Arch. Pathol.*, 88, 476—479, 1969.
- 16) Purnell, D.C., Scholz, D.A., Smith, L.H., Sizemore, G.W., Black, B.M., Goldsmith, R.S. and Arnaud, C.D.: Treatment of primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, 56, 800—809, 1974.
- 17) 園田孝夫, 小出卓生, 岡 聖次, Shrestha, G.R., 高羽 律, 有馬正明, 細川尚三, 井上聖士, 郡健二郎, 国方聖司, 佐川史郎: 続発性上皮小体機能亢進症に対する上皮小体全摘除術に関する検討. *内分泌外科*, 3, 329—334, 1986.

(1992年11月16日受付, 1993年4月7日受理)