家族性原発性上皮小体機能亢進症 1 家系の 2 例

川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 田中啓幹教授)

松木 孝和* 西浦 啓之** 常 義政

木下 博之*** 森岡 政明 田中 啓幹

FAMILIAL ISOLATED HYPERPARATHYROIDISM: A REPORT OF TWO CASES

Takakazu Matsuki, Hiroyuki Nishiura and Yoshimasa Jo, Hiroyuki Kinoshita,

Masaaki Morioka and Hiroyoshi Tanaka

Department of Urology (Director: Prof. H. Tanaka)

Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

A family (a brother and a sister) of the familial isolated hyperparathyroidism (FIH) was reported. The older brother with age of 58 year-old was pointed out hypercalcemic while examining his hypertension and proteinuria. He had high levels of serum total and ionized calcium, intact-PTH and gastrin, and hypophosphatemia. His neck CT scan revealed swelling of the two parathyroid glands in each side. He underwent resection of the tumors and the autoimplantation of the glands under diagnosis of primary hyper parathyroidism. Histopathology was diagnosed to be hyperplasia of the parathyroid glands. The younger sister with age of 52 year-old was referred to our clinic because she was suffering from recurrent urolithiasis. Biochemical examination of her blood sampling resulted in very resemble values of her brother mentioned above. Her neck CT scan showed three tumors consisting of each one at the bilateral parathyroid glands and one in the thymic region. She underwent resection of the tumors and the autoimplantation of the glands and histopathological diagnosis was hyperplasia as same as her brother's one. The postoperative courses of these cases have been uneventful for four years. FIH is a low significant disease of which ten lineages have been reported in Japanese literature although it should be differentiate with such a disease of multiple endocrine neoplasms.

Key words: primary hyperparathyroidism, familial

要旨: 家族性原発性上皮小体機能亢進症の1家系について報告する。58歳の兄は蛋白尿の精査中に高カルシウム血症を指摘され上皮小体機能亢進症の疑いで紹介された。入院時、高カルシウム血症と低リン血症およびIntact-PTH, Gastrinの上昇を認めた。頸部CTで両側にそれぞれ2腺ずつ上皮小体の腫大が見つかり、原発性上皮小体機能亢進症の診断で腫瘍切除術および自家移植術が行われた。病理組織学的には上皮小体過形成の診断だった。52歳の妹は繰り返す尿路結石を認めたため家族性原発性上皮小体機能亢進症が疑われ、受診した。血液検査の結果は兄と同様で頸部CT上両側の上皮小体と胸腺に3カ所上皮小体の腫大が認められた。原発性上皮小体機能亢進症の診断で腫瘍摘除術および自家移植術が行われた。病理組織学的診断ではやはり上皮小体過形成だった。術後4年を経て経過良好である。家族性原発性上皮小体機能亢進症は他の多発性内分泌腫瘍と区別されており、本邦においてはわずか10家系が報告されているのみである。

キーワード: 原発性上皮小体機能亢進症, 家族性

*現 笠岡第一病院泌尿器科 **現 大阪市立大学衛生学教室 ***現 木下医院

緒 言

原発性上皮小体機能亢進症（以下 PHP と略す）は尿路結石症の原因として、また多発性内分泌腫瘍（以下 MEN と略す）の病因の一つとしても知られている。今回われわれは、偶然発見された本邦 10 家系目と思われる家族性に発生した原発性上皮小体機能亢進症（以下 FIH と略す）1 家系の 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：（症例 2 の兄）。

患者：58 歳，男性。

主訴：蛋白尿，高血圧。

既往歴：高血圧，糖尿病，椎間板ヘルニア，十二指腸潰瘍，大腸ポリープ，急性虫垂炎。

家族歴：高血圧，糖尿病，悪性腫瘍（肝癌，膵癌）。

現病歴：近医にて蛋白尿と高血圧の精査中に偶然高カルシウム血症が発見され当科を紹介された。

入院時現症：身長 163cm，体重 72kg，血圧 170/84 mmHg，脈拍 60/min，整。栄養状態は良好。右下腹部に虫垂切除術創を認める以外は理学的に異常はなかった。

入院時検査所見：末梢血液像に異常所見なし。血液生化学検査で血糖値 154mg/dl と上昇。血清クレアチニン値は正常範囲。血清電解質検査ではカルシウム 5.2 mEq/l，イオン化カルシウム 3.2mEq/l と共に高値，リン 1.2mEq/l と低値を示した。またクレアチニン・クリアランス 74.35ml/min，リン・クリアランス 32.06 ml/min，%TRP 56.88% と低値を示し，腎性 cAMP

は 1.63nmol/100GF と正常だった。ホルモン検査では intact-PTH が 89.2pg/ml，gastrin 411pg/ml と共に上昇していた他は正常範囲内だった。

画像診断：頸部超音波断層検査では甲状腺左葉と右葉にそれぞれ 2 カ所低エコー領域を認めた。頸部 CT では左葉内の 1 腺と胸腺内に 1 腺，腫大した上皮小体と思われる画像所見が得られた (Fig. 1a)。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ， $^{201}\text{TlCl}$ サブトラクションシンチグラムでは甲状腺の左葉上極に 1 カ所の hot spot を認めた (Fig. 1b)。胸腹部単純レントゲンで骨に異常は認めず，骨シンチグラムでも異常はみなかった。下垂体，副腎，膵臓および甲状腺などには画像検査上腫瘍性病変は認めなかった。

入院後経過：PHP の診断で，術前高カルシウム血症が持続するため上皮小体摘除術および自家移植術を行った。

術中所見：左の 2 腺は甲状腺上極と胸腺内に明らかに腫大して存在し，右の腫大は認められなかった。腫大した上皮小体は術中迅速病理検査で過形成と診断されたため上皮小体全摘除術と甲状腺周囲組織の en block な郭清を施行，自家移植を行い術を終えた。

病理診断：摘出標本は病理組織学的に過形成と診断された (Fig. 3A, B)。

術後経過：術後経過は良好，血清カルシウム値および intact-PTH 値も正常基準値内となった。現在外来にて経過観察中で，術後 4 年を経て再発の徴候はなく，また全身状態も良く経過良好である。

症例 2：（症例 1 の妹）。

患者：52 歳，女性。

主訴：尿路結石の精査。

家族歴：症例 1 参照。

既往歴：再発する尿路結石，急性虫垂炎，子宮筋腫，高血圧症。

現病歴：10 年程前より尿路結石の再発を繰り返し近医にて経過観察中であつたが，兄が原発性上皮小体機能亢進症だったこともあり，FIH を疑い受診を促した。

入院時現症：体格は中等度，理学的所見上も特に異常を認めない。

入院時検査所見：末梢血液検査で白血球 13,200/mm³ と白血球増多を認めたが分画は正常範囲内だった。血液生化学検査で異常は認めず，血清電解質検査でカルシウム 5.6mEq/l，イオン化カルシウム 3.6mEq/l と上昇，リン 1.2mEq/ml と低値だった。ホルモン検査では intact-PTH が 146pg/ml と異常高値を示し，gastrin も 225pg/ml と上昇を認めた。

画像診断：頸部超音波断層検査で甲状腺両葉に計 5 カ所低信号領域を認めた。頸部 CT では左および右葉内に 1 腺ずつと胸腺内に 1 腺，計 3 腺の腫大が確認された (Fig. 2a)。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ， $^{201}\text{TlCl}$ サブトラクションシン

Fig.1 症例 1 の頸部 CT (a) および RI 検査 (b)。
頸部 CT において 2 個の上皮小体の腫大を認め (矢印)，RI 検査において 1 個の hot spot が認められた。

SUBTRACTION IMAGE

case 1

Fig. 2 症例 2 の頸部 CT (a) および RI 検査 (b) . 頸部 CT において両側に 2 個と胸腺部に 1 個の上皮小体の腫大を認め (矢印), RI 検査において 3 個の hot spot が認められた.

ンチグラムでは甲状腺右葉に 1 カ所と左葉に 2 カ所 hot spot を認めた (Fig. 2b). なお骨シンチグラム上異常は認めず, 画像による全身検索で他の腫瘍性病変は確認されなかった.

入院後経過: PHP の診断で, 高カルシウム血症の持続および尿路結石再発予防のため上皮小体摘除術および自家移植術を施行した.

術中所見: 術前診断と同様に甲状腺内に 3 腺と胸腺内に 1 腺腫大した上皮小体が認められ, 迅速病理で過形成と診断され, 上皮小体摘除術および自家移植術を行って術を終えた.

病理組織: 摘出標本の病理組織学的診断は兄と同様の過形成であった (Fig. 3C, D).

術後経過: 術後は問題なく, 血清カルシウム値および intact-PTH 値も正常基準値内となったため退院となり, 以後 4 年を経て外来観察中であるが経過良好である.

考 察

PHP は MEN の 1 因として家族性に発症するのはよく知られている. しかし, これとは別に 1936 年に Goldman ら¹⁾の報告以後, 他の内分泌腫瘍を合併しない PHP が家族性に認められたという報告が散見され, FIH と呼ばれている^{2)~4)}. 本邦においては, 1973 年に第 1 家系目を赤木ら⁵⁾が報告以後今日までいくつかの報告が見られる. 最近では, 前間ら⁶⁾が 1994 年に 8 家系 21 症例について集計報告を行っているため, その後

Fig. 3 症例 1 (A および B) および症例 2 (C および D) は脂肪の混在を認めない固まりを分葉状に形成し, 病理学的に過形成と診断した. HE 染色 200 倍 (左) 400 倍 (右).

の報告⁷⁾と本症例の 1 家系 2 例を加えた 10 家系, 24 例について文献的考察を行った (Table).

年齢は, 記載のあった 22 症例では 24 歳から 70 歳で平均 47.6 歳だった. 性別は男性 9 例, 女性 15 例と女性にやや多い傾向だった. 病理組織学的診断が判明している 20 症例では, 腺腫が 11 例, 過形成が 7 例および癌が 2 例と腺腫が最も多かった. 合併症としては, 尿路結石が 14 例, 病的骨折は 6 例, 消化性潰瘍は 6 例だったが無症状の症例も 5 例認められた.

FIH の治療は高カルシウム血症に伴う症状が軽く, 高カルシウム血症性クライシスの報告も見ないことなどから, 生化学型で血清 Ca 値が 5.5 mEq/l 以下で, さらに肥大した上皮小体の部位診断が不可能な場合は手術適応に入れないという考え方が一般的のようである⁸⁾. しかし, 癌腫あるいは腺腫の場合は手術適応であり, その発生頻度などから考えるとその要否症例の決定は慎重になされるべきである. さらに術中迅速病理検査で過形成と診断されたときは, 通常の過形成と同

Table 1 本邦における家族性原発性上皮小体機能亢進症報告例

Author	Age	Sex	Symptoms	Pathological Diagnosis
Akagi et al. (1973)	58	M	Renal stone, Bone fracture	Adenoma
	52	F	Renal stone, Bone fracture	Adenoma
	38	F	Renal stone, Bone fracture	Adenoma
Imagawa et al. (1974)	Unknown	M	Unknown	Adenoma
	41	F	Bone fracture	Adenoma
Kuribayashi et al. (1975)	70	F	Bone fracture	Unknown
	Unknown	F	Renal stone	Adenoma
	29	M	Renal stone	Adenoma
Ichikawa et al. (1985)	52	F	Urolithiasis	Hyperplasia
	24	F	Urolithiasis	Adenoma
Ito et al. (1986)	57	M	Renal stone, Gastric ulcer	Carcinoma
	24	F	Gastric ulcer	Adenoma
Yamaguchi et al. (1991)	58	F	Urolithiasis, Gastric ulcer	Hyperplasia
	55	M	Urolithiasis, Bone fracture, Gastric ulcer	Unknown
	40	M	Urolithiasis, Gastric ulcer	Hyperplasia
Nakao et al. (1991)	60	M	No symptoms	Adenoma
	57	F	No symptoms	Unknown
	38	F	Unknown	Carcinoma
Maema et al. (1994)	63	F	Renal stone	Adenoma
	48	F	No symptoms	Hyperplasia
	38	F	No symptoms	Unknown
Tamaki et al. (1995)	36	M	Renal stone, Bone fracture	Hyperplasia
Our cases (1999)	58	M	Renal stone	Hyperplasia
	52	F	No symptoms	Hyperplasia

様に系統的な頸部などの検索も必要と考えられる。

Wassif ら⁹⁾によると、FIH は MEN とは独立した疾患であるということを遺伝子学的に証明し、FIH の概念は定着したかの感があるが、その特性についてはいまだに解明されていない。従って、FIH との診断は他の内分泌腫瘍を見落とす可能性を秘めており、留意すべきである。我々の症例は全船検索において他の腫瘍の合併を画像上否定できたものの、遺伝子学的解析は成されておらず、今後内分泌腫瘍発生の可能性や、FIH に cementifying fibroma や ossifying fibroma などの顎腫瘍が合併したという諸家による報告²⁾³⁾¹⁰⁾¹¹⁾もあり、嚴重な経過観察が必要であると思われる。

結 語

本邦 10 家系目にあたると思われる FIH の 1 家系を報告した。兄弟の 2 症例とも上皮小体の腫大は病理組織学的に過形成と診断され、また全身検索においても他に病変は認められなかったが、嚴重な経過観察は必要と思われる。

(本論文の要旨は第 226 回日本泌尿器科学会岡山地方会において報告した。)

文 献

1) Goldman, L. and Smith, F.S.: Hyperparathyroidism in siblings. *Ann. Surg.*, **104**: 971, 1936.

2) Dinner, J.S. et al: Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *J.Clin. Pathol.*, **30**: 966—975, 1970.
3) Kakinuma, A. et al: Familial primary complicated with Wilms' Tumor. *Intern Med.*, **33**: 123—126, 1994.
4) Allo, M. et al: Familial hyperparathyroidisms caused by solitary adenoma. *Surgery.*, **92**: 496—490, 1982.
5) 赤木公博, 他: 家族性に発症した原発性副甲状腺機能亢進症について. *日内会誌*, **62**: 47—53, 1973.
6) 前岡 篤, 他: 家族性原発性副甲状腺機能亢進症の 1 家系. *日臨外医会誌*, **56**: 1325—1329, 1995.
7) 玉 木 美 穂, 他: Familial isolated hyperparathyroidism の 1 家系. *日内分泌会誌*, **70**: 750, 1995.
8) 山口康平, 他: 家族性副甲状腺機能亢進症. *日臨*, **53**: 895—898, 1995.
9) Wassif, W.S., et al: Familial isolated hyperparathyroidism: A distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J. Clin. Endocrine Metab.*, **77**: 1485—1489, 1993.
10) Warnaklasuriya, S., et al: Familial associated with cementifying fibromas of the jaw in two siblings. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.*, **59**: 269—274, 1985.
11) 中尾降介, 他: 家族性原発性副甲状腺機能亢進症の 1 家系. *ホルモンと臨床*, **39**(増刊号, No. 15): 219—222, 1991.

(1999 年 5 月 14 日受付, 10 月 15 日受理)