症例報告

慢性血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に伴う
oxyphil cell type の副甲状腺癌の1例

近藤 恒徳 大場 忍 小幡 紀夫 高橋 公太*
寺岡 慧* 東間 紘* 阿岸 鉄三* 太田 和夫*
立川総合病院腎センター 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター*

key words : 血液透析, 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺癌, oxyphil cell type

〈要旨〉

50歳, 男性. 34歳時, 慢性腎不全にて血液透析に導入された. 2年前より両下肢関節痛, 全身掻痒感が出現し, 血液検査にて血清カルシウム, アルカリフォスファターゼ, 副甲状腺ホルモンの上昇が認められた. X線上全身の線維性骨炎が著明で, 画像所見にて直径約2cmの甲状腺左葉上極内の腫瘍と副甲状腺の腫大が認められた. 二次性副甲状腺機能亢進症(2° HPT)に伴う甲状腺あるいは副甲状腺腫瘍と診断され, 1992年7月甲状腺左半切除および左頸部リンパ節郭清, 副甲状腺全摘および右上腕内自家移植術が施行された. 病理組織学的に右上下, 左下副甲状腺は, 過形成であった. 甲状腺内の腫瘍は2.4×1.8cmで線維性の被膜に覆われていた. 腫瘍細胞は好酸性細胞質を有し, シート状に増殖していた. また被膜浸潤, 静脈内腫瘍塞栓, 核分裂像も認められた. 電顕的には, 細胞質内に多数のミトコンドリアを認め, 分泌顆粒も認められた. 免疫組織学的にサイログロブリンが陰性であることから, oxyphil cell typeの副甲状腺癌と診断された. 現在術後約1年が経過しているが, 再発および転移の兆候を認めていない. 2° HPTに合併した副甲状腺癌の報告例は本症例が12例目である. 副甲状腺癌の組織型のほとんどはchief cell typeで, oxyphil cell typeの報告は非常に少ない. このため本症例は非常に稀な症例と考えられた.

A case of parathyroid carcinoma of the oxyphil cell type in a chronic hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism

Tsunenori Kondo, Shinobu Oba, Norio Obata, Kota Takahashi*, Satoshi Teraoka*, Hiroshi Toma*, Tetsuzo Agishi*, Kazuo Ota*

Kidney Center, Tachikawa General Hospital ; Kidney Center, Tokyo Women's Medical College*

A 50-year-old man had been on hemodialysis for chronic renal failure for 16 years. He suffered bilateral knee and foot joint pain and itching all over his body for two years. Laboratory studies showed hypercalcemia and increases in serum alkaline phosphatase and PTH. X-ray examinations revealed generalized fibrous osteitis. A CT scan, and ultrasonography disclosed a left intrathyroid mass, about 2 cm in diameter, and enlarged parathyroid glands. The patient was suspected of having a neoplasm originating in the thyroid or parathyroid glands, with secondary hyperparathyroidism. Left hemithyroidectomy with lymph node dissection and total parathyroidectomy with autotransplantation were performed in July 1992. Histological examination demonstrated that the left intrathyroidal tumor was a parathyroid carcinoma of the oxyphil cell type and that the other parathyroid glands were hyperplastic. At one year after surgery, there is no evidence of recurrence or metastasis. This is 12th case of parathyroid carcinoma with secondary hyperparathyroidism. Most cases of parathyroid carcinoma are of the chief cell type, and neoplasms of the oxyphil cell type are unusual. Oxyphil cell carcinoma in a patient with chronic renal failure is very rare.

緒言

慢性透析患者において、二次性副甲状腺機能亢進症(2° HPT)は重大な合併症の一つである。組織学的にはほとんどが副甲状腺の過形成であるが、稀に副甲状腺癌を伴うことが知られている。またその組織型では chief cell type がほとんどであり、oxyphil cell type は原発性副甲状腺癌においても報告例は少ない¹⁾。今回我々は、慢性血液透析患者で2° HPT に伴う oxyphil cell type の副甲状腺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：50歳、男性。

主訴：両膝・足関節痛、全身掻痒感。

家族歴：父が甲状腺濾胞癌。

既往歴：45歳時、食道潰瘍。

現病歴：1976年(34歳時)、慢性糸球体腎炎による腎不全により慢性血液透析に導入された。83年頃より副甲状腺ホルモン(PTH)の上昇が認められるようになった。活性型ビタミンD₃の投与により一時的に軽快したが、90年1月頃から再びPTHが上昇し、両膝・足関節痛、全身掻痒感を伴うようになった。92年になり上記症状は増悪してきた。諸検査にて、甲状腺内腫瘍を伴う2° HPTと診断され、手術のため同年7月19日入院した。

入院時現症：身長173cm、体重59kg。意識清明。血圧142/80mmHg、心拍数84/分、整。眼瞼結膜に貧血あり。眼球結膜に黄疸なし。甲状腺軟骨左側に、直径約2cmの表面平滑な充実性の固い腫瘍を触知した。胸腹部異常なし。四肢に浮腫なし。両膝・足関節に軽度の圧痛を認めるも、発赤腫脹なし。

入院時検査所見(表1)：Ht 28.4%と貧血を認めた。Ca 5.2 mEq/l、P 7.2 mEq/lとともに上昇していた。ALP 797 U/l、intact-PTH 1,610 pg/ml、C-PTH 31.0 ng/mlと著明に上昇していた。甲状腺機能はT3 84 ng/dl、T4 5.0 μg/dl、TSH 2.8 μu/dlと正常範囲であった。

全身骨X-P：頭蓋骨にsalt and pepper像著明、手指骨に骨膜下骨吸収像、椎体骨にrugger-jersey所見を認めた。

頸部CTおよび超音波検査(図1)：頸部CTおよび超音波検査では甲状腺左葉内の直径約2cmの腫瘍、および右上下副甲状腺の腫大を認めた。

副甲状腺シンチグラム：Tl-Tc subtraction imageにて甲状腺左葉上極に一致して強いuptakeを認めた。

吸引細胞診：Class I。

頸部軟線X-P写真：微細石灰化像を認めず。

以上より、2° HPTに伴う甲状腺あるいは副甲状腺腫瘍と診断され、7月22日手術が施行された。

術中所見：甲状腺左葉上極に充実性の腫瘍を触れる

表1 Laboratory findings on admission

WBC	3,710/mm ³	BUN	69.1 mg/dl
RBC	282×10 ⁴ /mm ³	Cr	13.6 mg/dl
Hb	8.9 g/dl	UA	7.4 mg/dl
Ht	28.4%	Na	144 mEq/l
Plt	13.3×10 ⁴ /mm ³	K	4.4 mEq/l
		Cl	104 mEq/l
TB	0.3 mg/dl	Ca	5.2 mEq/l
TP	6.0 g/dl	IP	7.2 mEq/l
GOT	15 U/l		
GPT	8 U/l	intact-PTH	1,610 pg/ml
LDH	366 U/l	(Normal range 10~65 pg/ml)	
ALP	797 U/l	C-PTH	31.0 ng/ml
γGTP	13 U/l	(Normal range~1.3 ng/ml)	
T-Chol	142 mg/dl		
TG	48 mg/dl	T3	84 ng/dl
		T4	5.0 μg/dl
		TSH	2.8 μu/dl

が、腫瘍は完全に甲状腺の組織に覆われており、甲状腺外への浸潤は認められなかった。まず腫瘍を含めて甲状腺左半切除を行い、迅速病理検査に提出。これにより甲状腺癌と診断されたため、峡部切除、同側のI~VIのリンパ節郭清を追加した。また副甲状腺全摘術を行い、左下の一部を右上腕内に自家移植した。副甲状腺はいずれも暗赤色で癒着はなかった。

術後病理所見：

1. 副甲状腺：重量は右上0.25g、左下0.8g、断面は白色調であった。右下は術中迅速病理診断のため提出したので重量は不明であるが、大きさ、性状とも右上とほぼ同等であった。組織学的には3腺いずれにもchief cellの過形成が認められた。左上と思われた組織は甲状腺の一部と診断された。

2. 甲状腺内腫瘍：断面標本では、腫瘍は被膜に覆われており大きさは2.4×1.8cm。一箇所では被膜浸潤が疑われた。内部は黄色調で比較的均一であった。一部出血が認められたが、壊死・囊胞性変化を認めなかった(図2)。光顕的には、腫瘍は主として好酸性細胞質を有する細胞からなっており、シート状に増殖していた。間質脂肪は減少し毛細血管が豊富であった。一部に腫瘍細胞による被膜の完全貫通が認められ(図3a)、静脈内腫瘍塞栓も認められた(図3b)。静脈浸潤については、factor VIIIにより血管内皮細胞の染色を行い、腫瘍細胞が血管内に存在していることが証明された。核分裂像も少数ながら認められた(図3c)。以上より悪性腫瘍が強く疑われた。また免疫組織学的検査によりサイログロブリンが陰性であることから、副甲状腺由来と考えられた。電顕的には、細胞質内は多数のミトコンドリアにより占められてお

図1 CT scan and ultrasonograph of the cervical region disclosed left intrathyroidal tumor and swelling of parathyroid glands.

図2 Cut-surface of the intrathyroidal tumor. Tumor was surrounded by a fibrous capsule. Capsular invasion was seen at the inferior portion of the tumor.

り、分泌顆粒が散在性に認められた。核の変形はさほどではないが、所々2核の細胞も見られた。

3. リンパ節：転移は認められなかった。

以上より、2° HPT に伴う oxyphil cell type の甲状腺内副甲状腺癌と診断された。

術後経過：術直後より血清 Ca 値の低下を認め、Ca 剤の経静脈的投与を必要とした。その他特に合併症もなく経過し、第17病日退院した。術後約1年が経過した現在、明らかな遠隔転移を認めず、再発の兆候も見られない。副甲状腺ホルモンは正常化し、血清 Ca 値もビタミン D₃、炭酸カルシウムの投与により正常範囲を維持している。

考察

副甲状腺癌は稀な疾患であり、原発性のものは本邦において過去10年間で60例である。これは原発性副甲状腺機能亢進症の4.8%に相当する²⁾。他臓器浸潤・遠隔転移が認められれば、その診断は容易である。しかしこれらの所見に欠ける場合、組織学的に腺腫との鑑別が困難であることが多い³⁾。病理組織学的診断基準として、Schantz ら⁴⁾は、1. 厚い結合梁の形成、2. 索状の腫瘍細胞の増殖、3. 核分裂像、4. 被膜あるいは血管浸潤、の4つを提唱している。これらのうち実質細胞の核分裂像が最も重要であるとしているが、Smith ら⁵⁾は腺腫にも見られると報告している。McKeown ら³⁾は被膜浸潤、血管浸潤を重要視し、現在これが広く受け入れられているようである。電顕所見については、Altenähr ら⁶⁾、Faccini⁷⁾が核の所見が特徴的であるとし、その多形性、複数の核、著明な核小体などを挙げている。しかし電顕上、腺腫との鑑別となる決定的な所見はない。

本症例では、組織学的に結合梁の形成は明瞭ではな

図3 a : The tumor invaded beyond the fibrous capsule. (HE, $\times 40$), b : Parathyroid carcinoma invaded the blood vessel forming the nests of tumor within venula. Examination using factor VIII which stains endothelial cells confirmed that tumor cells were in the vessel. (HE, $\times 100$), c : Mitotic figures were seen sparsely (HE, $\times 600$).

いが、腫瘍は厚い被膜に覆われ、細胞はシート状に増殖していた。静脈内腫瘍塞栓、被膜浸潤、核分裂像も認められ、悪性腫瘍が強く疑われた。腫瘍の由来については、免疫組織学的にサイログロブリンが陰性であることから甲状腺由来ではなく、副甲状腺原発の癌であると考えられた。PTH 染色は本症例では行われなかった。

2° HPT に副甲状腺癌を合併した症例は、1982年 Berland ら⁸⁾により初めて報告された。その後の報告例も少なく、本症例も含めて12例である⁹⁻¹⁶⁾(表2)。透析歴は2～16年とさまざまであるが、PTH は代謝の速いN末端を測定されたもの以外は、ほとんどの症例で著明高値をとっている。本症例の場合、他症例に比べるとPTH 上昇の程度が低い。これは本症例が組織学的にoxyphil cell typeであり、内分泌学的活性が低いことによるものと思われる。血清Ca値はさほど高くなく正常範囲にとどまる例も見られる。この理由として、腎不全患者におけるビタミンD₃生成障害、高リン血症などに伴う低Ca血症が考えられている¹⁶⁾。また癌腫を伴う副甲状腺は、ほとんどの症例が径で2cm以上、重量で3g以上と大きく腫大していた。術後経過期間は4か月～7年で約半数の症例が1年未満と短いこともあるが、1例に肺に遠隔転移を認めたのみで局所再発をきたした症例はなかった。死亡例は、剖検により発見された症例を除く

と肺転移を認めた1例のみである。このことから、多くの症例が比較的早期に手術が行われている可能性が示唆された。透析患者の場合定期的にPTH、Caなどが測定されており、異常が発見しやすいことが一因と思われた。しかし、予後については十分な経過観察期間をおいてさらに検討する必要がある。

透析患者に発生した副甲状腺癌で最も特徴的なことは、全例で他腺の過形成を伴うことである。これに対し原発性副甲状腺癌では過形成の合併の報告例は非常に少ない^{17,18)}。また、副甲状腺癌の発生には過形成あるいは腺腫に対する持続的な刺激が関与していると考えられている¹⁹⁾。Berland ら⁸⁾は、腎不全患者において低Ca血症などのPTH分泌刺激がmalignant transformationを引き起こしている可能性を指摘している。

術前に副甲状腺癌を診断することは、術式、リンパ節郭清の有無の決定のために重要と思われる。副甲状腺癌を示唆する臨床所見として、一般に1. 頸部腫瘍の触知、2. 副甲状腺ホルモン(PTH)の異常高値、3. 血清Ca値の14 mg/dl以上の高値が指摘されている²⁰⁻²²⁾。しかし透析患者の場合は二次性副甲状腺機能亢進症を伴い、また非常に症例数も少ないことから癌の存在を指摘することは難しい。Ca値は上述したように有意な上昇は見られないことが多く、診断基準とはなり得ない。したがっ

表2 Review of reported cases of parathyroid carcinoma in patients of chronic renal failure on dialysis.

Author (Ref)	Age (yrs)	D. D. (yrs)	Ca (mg/dl)	C-PTH (times over normal)	Size of tumor	Operative procedure	Metastasis	Outcome
Berland ¹¹⁾	62	3	9.6	75.8	5.16 g	TPTX+HT+TM	—	alive
Sherlock ¹²⁾	42	7	13.2	>50	4.0×2.0 cm	TPTX	—	alive
Ireland ¹³⁾	39	3	12.3	2.0*	8.1 g	TPTX	lung	death
Perin ¹⁴⁾	56	8	11.0	4.0*	?	TPTX	—	alive
Iwamoto ¹⁵⁾	46	11	9.6	48.4	3.3 g	SPTX	—	alive
//	55	5	9.4	196.4	0.9 g	SPTX	—	alive
Kodama ¹⁶⁾	53	7	11.0	elevated	3.0×2.2×1.5 cm	LE	—	alive
Krishna ¹⁷⁾	64	9	11.0	>29.4	?	TPTX+LN+HT	—	alive
Suzuki ¹⁸⁾	?	10	elevated	>25 mIU/ml	6.4 g	—**	—	death
Rademaker ¹⁹⁾	46	3	12.0	6.9*	3.5 cm	TPTX+LN	—	alive
//	52	2	12.2	5.0*	2 cm (4.5 g)	LE	—	alive
Kondo	50	16	11.4	23.8	2.4×1.8 cm	TPTX+LN+HT	—	alive

*...determined with N terminal assay **...diagnosed by autopsy

TPTX : Total parathyroidectomy with autotransplantation, HT : Hemithyroidectomy, TM : Thymectomy

SPTX : Subtotal parathyroidectomy, LN : Lymph node resection, LE : Local excision

て表2に示したように、体表より腫瘍が触知可能であり、PTHが著明高値をとり、画像上も大きく腫大した副甲状腺を認める症例については悪性腫瘍の可能性を疑う必要があると思われる。吸引細胞診による組織診断は、本症例でもclass Iであり、これだけでmalignancyを否定するものにはならない。悪性の可能性のある症例には早急に外科的切除を行うことが重要であると思われる。

副甲状腺癌は原発性、2° HPTに伴うものも含めて、組織学的にはほとんどがchief cell typeである²³⁾。しかしObaraら¹⁾はoxyphil cell typeの副甲状腺癌が存在することを報告している。本症例の構成細胞は主に好酸性細胞質を有するほぼ一様な細胞からなり、電顕所見では細胞質内には多数のミトコンドリアが認められた。このため本症例もoxyphil cell typeの副甲状腺癌と考えられた。2° HPTに伴うoxyphil cell typeの副甲状腺癌は本症例が初めてである。副甲状腺における正常なoxyphil cellは、分泌能は有さないと考えられている²⁴⁾。しかし腫瘍性変化を伴うoxyphil cellは分泌能を有することが証明されている^{1,25)}。本症例では、電顕所見上粗面小胞体、ゴルジ小体の発達はさほどではないが分泌顆粒が存在することから、わずかながら分泌能を有していると考えられた。

結語

慢性腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に、副甲状腺癌を伴った1例を報告した。組織型もoxyphil cell typeで極めて稀な症例であった。

最後に、本疾患の病理組織診断につき御助言をいただきました、東京女子医科大学病院病理科河上牧夫教授、東京女子

医科大学内分秘外科小原孝男教授、新潟大学第2病理福田剛明先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第38回日本透析療法学会総会において発表した。

文献

- 1) Obara T, Fujimoto Y, Yamaguchi K, Takanashi R, Kino I, Sasaki Y : Parathyroid carcinoma of the oxyphil cell type. *Cancer* 55 : 1482-1489, 1985
- 2) 石田常博, 横江隆夫, 泉 雄勝 : 上皮小体腫瘍の全国集計. *内分泌外科* 8 : 37-45, 1991
- 3) McKeown PP, McGarity WC, Sewell CW : Carcinoma of the parathyroid gland. *Am J Surg* 147 : 292-298, 1984
- 4) Schantz A, Castleman B : Parathyroid carcinoma. *Cancer* 31 : 600-605, 1973
- 5) Smith JF, Coombs RRH : Histological diagnosis of carcinoma of the parathyroid gland. *J Clin Pathol* 37 : 1370-1378, 1984
- 6) Altenähr E, Saeger W : Light and electron microscopy of parathyroid carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 360 : 107-122, 1973
- 7) Faccini JM : The ultrastructure of parathyroid glands removed from patients with primary hyperparathyroidism. *J Pathol* 102 : 189-199, 1970
- 8) Berland Y, Olmer M, Lebreuil G, Grisoli J : Parathyroid carcinoma, adenoma and hyperplasia in a case of chronic renal insufficiency on dialysis.

- Clin Nephrol 18 : 154-201, 1982
- 9) Sherlock DJ, Newman J, Holl-Allen RTJ : Parathyroid carcinoma presenting as tertiary hyperparathyroidism. Postgrad Med J 61 : 243-244, 1985
 - 10) Ireland JP, Fleming SJ, Levison DA, Cattell WR, Baker LRI : Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. J Clin Pathol 38 : 1114-1118, 1985
 - 11) Perin N, Zotti D, Lumachi F, Dalla Palma P, D'Erminio A, Pacelli P, Borghesan A, Di Landro D, Bertoli M, Romagnoli GF : Association of hyperplasia and cancer of the parathyroid glands in patient under dialysis. Minerva Med 76 : 425-428, 1985
 - 12) Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuda T, Kondo M, Yamamoto N, Ono T, Hiratake Y, Yasui A : Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. Nephron 55 : 429-431, 1990
 - 13) Kodama M, Ikegami M, Imanishi M, Uemura T, Takada M, Kohri K, Kurita T : Parathyroid carcinoma in a case of chronic renal failure on dialysis. Urol Int 44 : 110-112, 1989
 - 14) Krishna GG, Mendez M, Levy B, Ritchie W, Marks A, Narins RG : Parathyroid carcinoma in a chronic hemodialysis patient. Nephron 52 : 194-195, 1989
 - 15) 鈴木好夫, 森田 隆, 辻 裕之, 小椋陽介 : 副甲状腺癌が認められた長期透析例の副甲状腺機能亢進症の1例. 日骨代謝会誌 8 : 160, 1990
 - 16) Rademaker P, Meijer S, Oosterhuis JW, Zwierstra R, Hem GVD, Geerlings W : Successful surgical treatment of parathyroid carcinoma in two haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 5 : 545-548, 1990
 - 17) Desch CE, Arsensis G, Woolf PD, May AG, Amatruda JM : Parathyroid hyperplasia and carcinoma within one gland. Am J Med 77 : 131-134, 1984
 - 18) Murayama T, Kawabe K, Tagami M : A case of parathyroid carcinoma concurred with hyperplasia. J Urol 118 : 126-127, 1977
 - 19) Straus FH, Paloyan E : The pathology of hyperparathyroidism. Surg Clin North Am 49 : 27-42, 1969
 - 20) Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS : Parathyroid carcinoma. Ann Surg 169 : 631-640, 1969
 - 21) Van Heerden JA, Weiland LH, ReMine WH, Walls JT, Purnell DC : Cancer of parathyroid glands. Arch Surg 114 : 475-480, 1979
 - 22) Anderson BJ, Samaan NA, Vassilopoulos-Sellin R, Ordonez NG, Hickey RC : Parathyroid carcinoma : Feature and difficulties in diagnosis and management. Surgery 94 : 906-915, 1983
 - 23) 小原孝男, 藤本吉秀 : 上皮小体癌. 内分泌外科 1 : 179-187, 1984
 - 24) Suzuki Y, Suzuki M, Hirokawa Y, Morita T, Shimizu T, Arakawa M : Oxyphil cells of parathyroid glands in chronic renal failure may not secrete parathyroid hormone. Nephron 56 : 62-65, 1990
 - 25) Misonou J, Ishikura H, Aizawa M, Ohira S : Functioning oxyphil cell adenoma in a patient with secondary hyperparathyroidism. Acta Pathol Jpn 37 : 1357-1366, 1987