症 例

骨悪性腫瘍と鑑別困難であった brown tumor を伴う 原発性上皮小体機能亢進症の 1 例

国立療養所津山病院外科

岡 田 富 朗 木 下 尚 弘 菅 田 汪

症例は48歳、男性。主訴は左膝関節痛。単純 X 線写真、CT および MRI にて、左大腿骨に骨腫瘍性病変を認めた。骨シンチグラフィーにて、全身の他の骨にも集積像を認めた。このため悪性腫瘍の骨転移等を疑い、生検を施行したが、組織診では原発性上皮小体機能亢進症に合併した brown tumor が疑われた。血清 Ca, ALP および PTH-intact の値は上昇していたが、PTH-rP は正常値であった。頸部の超音波および CT 検査を施行し、甲状腺右葉下部に腫瘤像を認め、サブトラクシオンシンチグラフィーにて同部に一致した集積像を認めた。これらの所見より原発性上皮小体機能亢進症と診断し手術を施行、甲状腺右葉の下極後部に小指頭大の腫瘍性病変を認め、摘出した。組織診の結果は parathyroidadenoma であった。原発性上皮小体機能亢進症に合併した brown tumor と、高 Ca 血症を合併した骨悪性腫瘍の鑑別には、PTH-intact と PTH-rP の測定が有用であった。

索引用語：原発性上皮小体機能亢進症, brown tumor

結 言

brown tumor は、進行した原発性上皮小体機能亢進症に合併する骨腫瘍性病変であるが、近年における CT, MRI およびシンチグラフィー等の骨疾患の画像診断技術の進歩にもかかわらず、骨悪性腫瘍との鑑別に苦慮することがある。今回、われわれは、大腿骨を中心として、著時な骨腫瘍性病変を呈した原発性上皮小体機能亢進症の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：48歳、男性。

主訴：左膝関節痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：35歳、胃潰瘍にて胃切除術。

現病歴：1992年頃より左膝関節痛が出現し次第に増強した。近医を受診したところ、左膝関節部の単純 X 線、CT および MRI 検査、さらに全身の骨シンチグラフィーが施行された。その結果、悪性腫瘍の骨転移が疑われ、原発巣の検索および治療目的にて、1993年10月29日、当院に紹介入院となった。

入院時現症：身長164cm、体重44kg（1年間で約10

kgの体重減少あり）、血圧133/76mmHg、脈拍数70/分、整。結膜に貧血、黄疸なし。頸部に腫瘤を触知せず。胸・腹部に異常所見なし。左膝関節部に自発痛及び圧痛を認めた。

骨病変の画像診断：左膝関節部の単純 X 線にて左大腿骨下部に直径約5cmのcysticな腫瘍像が認められた（図1a）。また、左大腿骨のCT像にて、骨実質内に長径約5cmの不整形の腫瘍像を認めた（図1b）。さらに、同部のMRI像（T₂強調矢状断像）にて、骨実質内に、骨破壊性に浸潤増殖するlow intensityの腫瘍像を認めた（図1c）。^{99m}Tc-HMDPによる全身の骨シンチグラフィーを施行したが、左大腿骨の他に、左肩甲骨、肋骨、および腸骨等にも異常集積像を認めた（図2）。これらの所見より、悪性腫瘍の骨転移、あるいは骨原発性腫瘍が疑われた。

入院時検査成績：末梢血には異常を認めなかった。血清電解質ではCaが11.6mg/dlと上昇、Pは1.6mg/dlと低下したが、Na, K, Clは正常範囲内であった。血液生化学検査では、血清ALPが1,060（正常値40～150）IU/lと上昇、ALP isosymeでは骨由来のALP3が82%と上昇していた。肝機能には異常を認めなかったが、腎機能は、クレアチニンクリアランスが43mg/minと低下していた。腫瘍マーカー（CEA,

図1 (a) 左膝関節部単純X線像：左大腿骨下部にcysticな腫瘍像を認めた。(b) 左大腿骨CT像：骨実質内に不整形の腫瘍像を認めた。(c) 左大腿骨MRI像(T₂強調矢状断像)：骨実質内に骨破壊性に浸潤増殖するlow intensityの腫瘍像を認めた。

図2 ^{99m}Tc-HMDPによる全身の骨シンチグラフィ：左大腿骨の他に、右肩甲骨、肋骨、および腸骨にも集積像を認めた。

CA19-9、および α FP)はいずれも正常範囲内であった。

入院後経過：入院後、悪性腫瘍の検索の目的で、胸、腹部CT検査を施行したが、悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。なお両側の腎結石を認めた。左大腿骨腫瘍部の病的骨折の予防及び同部の生検の目的で、腫瘍摘出術および同部への骨移植術を施行した。手術所見では、左大腿骨下部の腫瘍は骨実質内に褐色充実

性の腫瘍を形成しており、これを可及的に摘除した。病理組織診では、病巣部は骨成分は消失し、毛細血管の増生を伴った線維組織によって占められており、骨原発性の巨細胞腫等も否定しきれないが、原発性上皮小体機能亢進症に合併したbrown tumorが最も疑われた。この時点で上皮小体機能を測定したが、PTH-intactは1,020(正常値23~73) pg/mlと正常値の約20倍の高値を示していた。一方高Ca血症を合併した悪性腫瘍で高値を示す。PTH-related Protein(以下PTH-rP)は37.7(正常値13.8~55.3) pmol/lと正常であった。これらの所見より、骨悪性腫瘍は否定的であり、原発性上皮小体機能亢進症が強く疑われた。

上皮小体の画像診断：頸部超音波検査では甲状腺右葉の下部後方に、15mm×12mm×18mmのラグビーボール状に腫大した、上皮小体と思われる腫瘍像を認めた。腫瘍の辺縁はclearで内部echoは均一、甲状腺とは明瞭に分離されており、良性の腺腫が疑われた(図3a)。頸部CT像でも同様な所見を認めた(図3b)。上皮小体腫瘍の局在診断の目的で、²⁰¹Tlおよび^{99m}TcO₄⁻による頸部のサブトラクションシンチグラフィを行ったが、甲状腺右葉下部にのみ異常集積像を認めた(図4)。これらの所見より、甲状腺右葉の下部に生じた上皮小体腺腫により発症した、原発性上皮小体機能亢進症とほぼ診断し、1994年1月14日手術を施行した。

手術所見：術前の予想通り、甲状腺右下部後方に、

図3 (a) 頸部超音波検査：甲状腺右葉の下部後方に、15mm×12mm×18mm のラグビーボール状の腫瘍像を認めた。(b) 頸部 CT 像：甲状腺右葉の下部後方に腫瘍像を認めた (矢印)。

(a)
(b)

小指頭大に腫大した上皮小体を認めたため、周囲脂肪組織を含めて、これを摘出した。右反回神経は腫瘍に接していたが、慎重に剝離し、温存した。

摘出標本肉眼所見：腫瘍は、2cm×1cm×1cm の褐色楕円形で、被膜に包まれていた (図 5a)。

病理組織学的所見：病理組織診の結果は、parathyroid adenoma であり、悪性所見は認めなかった (図 5b)。

術後経過：術後は順調に経過し、血清 Ca, ALP, および PTHintact の値は低下し、膝関節痛も次第に軽快した。なお、術後反回神経麻痺やテタニー症状等の合併症は認めなかった。

考 察

本症例は、初診時に多発性の骨腫瘍性病変と体重減少を認めたことから、悪性腫瘍の骨転移を強く疑った。しかし高 Ca 血症を伴う場合には、当初より原発性上皮小体機能亢進症を念頭に入れた原因疾患の検索が必要であった。

図4 (a) ^{201}Tl による頸部シンチグラフィ・(b) $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ による頸部シンチグラフィ・(c) ^{201}Tl および $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ による頸部サブトラクションシンチグラフィ：甲状腺右葉下部にのみ集積像を認めた。

(a) (b)
(c)

(a) (b)

図5 (a) 摘出標本：腫瘍は2cm×1cm×1cm の褐色楕円形で、被膜に包まれていた。(b) 病理組織学的所見：parathyroid adenoma であり悪性所見は認めなかった (H.E. stain×200)。

原発性上皮小体機能亢進症は、上皮小体の腺腫、癌、過形成等に起因する、PTH の慢性的な分泌亢進と、それに伴う高 Ca 血症および骨吸収を特徴とする内分泌疾患である。そして病状の進行の程度によって、生化学型、腎結石型、および骨病変型に分けることができる。近年、血清 Ca の測定がルーチンに行われるように

なって、自覚症状の乏しい生化学型のうちに発見される例(44%)が多くなり、進行した骨病変型で発見される例(6%)は減少しつつある¹⁾。骨病変型は、初期には指骨等の末梢骨に骨膜下呼吸像が認められる程度であるが、進行すると、長管骨等の骨実質内に汎発性線維性骨炎をきたし、これが褐色の腫瘍を形成することから、brown tumor と呼ばれている。本症例では、著明な骨腫瘍性病変を呈したために、CT や MRI、骨シンチグラフィー等の骨疾患の画像診断によっても、骨原発性腫瘍や悪性腫瘍の骨転移との鑑別に苦慮した。しかし近年、PTH-intact の測定が一般化し、上皮小体機能の迅速かつ正確な評価が可能になってきた²⁾。一方、PTH-rP は扁平上皮癌、腎細胞癌、乳癌、肺癌、卵巣癌等の種々の癌細胞より分泌される、PTH 類似物質であり、主として骨および腎において、PTH と共通の受容体に結合して、高 Ca 血症を引き起こすと考えられている³⁾。そして高 Ca 血症を呈した固形癌症例のうち、骨転移のない症例では全例が、骨転移のある症例においても64%の症例が、PTH-rP 高値を示したとの報告がなされている⁴⁾。したがって、PTH-intact と PTH-rP を測定することによって、原発性上皮小体機能亢進症に合併した brown tumor と、高 Ca 血症を伴った骨悪性腫瘍との鑑別は、ほぼ可能であると考えられた。

本邦における原発性上皮小体機能亢進症は1腺のみに限局した腺腫(87%)、または癌(6%)が原因であることが大部分であり¹⁾、また、頸部に腫瘍を触知する場合には、癌であることが多く(70%)⁵⁾、腺腫では触知しないことが多い。したがって原発性上皮小体機能亢進症の原因の検索は、非侵襲的な画像診断によって行われることが多い。頸部超音波およびCT 検査では、上皮小体腫瘍の大きさが1g 以上になれば、ほぼ100% 検出可能であるが、全体の検出率は70~80%である⁶⁾。また、²⁰¹Tl 及び^{99m}TcO₄⁻による頸部のサブトラクションシンチグラフィーは、上皮小体腫瘍の局在診断および異所性の上皮小体腫瘍の検出に有用である。

原発性上皮小体機能亢進症の治療法は、病的な上皮小体の摘除であり、その原因が腺腫である場合、腎結石型および骨病変型はその適応となる。手術術式は、腺腫の場合は1腺に限局することが多いため(99%)、病腺のみの摘出が行われることが多いが⁷⁾、病腺とともに、生検の目的で同側の正常な上皮小体を摘出する unilateral parathyroidectomy を行うべきであるという意見もある⁸⁾。いずれにせよ、腺腫であっても取り残

しがあると再発をきたすことがあるので、周囲脂肪織を含めて en block に摘出することが肝要である⁹⁾。術後 PTH-intact 値は正常化するが、血清 Ca 値は正常範囲以下に低下することがあり、特に術前に brown tumor 等の進行した骨病変を合併した症例では、術後の骨新生に伴って、血清 Ca 値は著明に低下し、テタニー等の重篤な低 Ca 血症の症状を呈することがある¹⁰⁾。このため、術後 Ca を補給するとともに、活性型ビタミン D を投与し、血清 Ca 値を正常範囲に維持していく必要がある。

結 語

骨悪性腫瘍と鑑別困難であった brown tumor を伴う原発性上皮小体機能亢進症の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第23回中国四国甲状腺外科集談会(平成7年3月4日、松江)にて発表した。

文 献

- 1) 藤本吉秀: 副甲状腺機能亢進症。井村裕夫、尾形悦郎、高久史麿、垂井清一郎 編、カルシウム代謝異常、最新内科学大系、14、中山書店、東京、1993、p65-68
- 2) Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, et al: Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. J Clin Endocrinol Metab 67: 353, 1988
- 3) Shigeno C, Yamamoto I, Kitamura N, et al: Interaction of human parathyroid hormone-related peptide with parathyroid hormone in clonal rat osteosarcoma cells. J Biol Chem 263: 18369, 1988
- 4) Grill V, Ho P, Body JJ, et al: Parathyroid hormone-related protein: Elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 73: 1309, 1991
- 5) 小原孝男、藤本吉秀: 原発性上皮小体機能亢進症の外科。外科治療 43: 555-563, 1980
- 6) 河野 敦、山田恵子、大田淑子他: 原発性上皮小体機能亢進症一画像診断の選び方。外科診療 29: 156, 1987
- 7) Tibblin S, Bondeson A, Bondeson L, et al: Surgical strategy in hyperparathyroidism, due to Solitary adenoma. Ann Surg 200: 776-784,

- 1984
- 8) Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O: Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 195: 245, 1982
- 9) Fujimoto Y, Obara T: How to recognize and how to treat parathyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 67: 343, 1987
- 10) 水梨一利, 古川洋太郎: 副甲状腺機能亢進症—内科から. *臨床医* 14: 36, 1988

A CASE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM COMPLICATED WITH A BROWN TUMOR MIMICKING METASTATIC BONE DISEASE

Tomiro OKADA, Takahiro KINOSHITA and Hiroshi SUGATA

Department of Surgery, Tsuyama Hospital National Sanatorium

A 48-year-old man visited another hospital because of a left knee joint pain, and was found to have a destructive osseous tumor in the left femur by plain X-ray, CT and MRI findings. Bone scintigraphy showed multiple scattered increased uptake areas. He was referred to the hospital. The femoral tumor was removed with a suspicion of some metastatic bone disease. But histopathologically, a brown tumor complicated with primary hyperparathyroidism was most probable. Blood chemical examination showed elevated levels of serum calcium, ALP and PTH-intact, and normal level of PTH-rh. The location of parathyroid tumor could be confirmed by imagings such as ultrasonography, CT and subtraction scintigraphy of the neck. The parathyroid tumor was resected en bloc. Microscopically, the resected parathyroid tumor was benign adenoma. Measurements of PTH-intact and PTH-rh are valuable when diagnostic imagings are impossible to differentiate between metastatic bone disease with hypercalcemia and brown tumor complicated with primary hyperparathyroidism.