

活性型ビタミンD₃による治療中に全身に巨大な腫瘤状石灰化をきたした腎性上皮小体機能亢進症の1例

銚石 和彦, 片桐 誠*, 清野 徳彦*, 原田 種一*

二次性上皮小体機能亢進症に対して活性型ビタミンD₃を用いたパルス療法を施行中に全身に巨大な腫瘤状石灰化が生じ, 上皮小体摘出術により著大な縮小が認められた1例を経験した。

症例は12年の透析歴を有する46歳の男性で, 腎性上皮小体機能亢進症に対して活性型ビタミンD₃を用いたパルス療法を施行されていたが, 高カルシウム血症が持続し背部を主として全身に腫瘤状石灰化が生じた。入院時には背部に15×11×4 cm, 右肩甲部に16×16×5 cmの腫瘤状石灰化が認められたが, 上皮小体全摘出術および自家移植術直後より縮小傾向がみられ, 6ヶ月後にはほぼ完全に消失した。

本症例は活性型ビタミンD₃を用いたパルス療法の限界を示し, 外科的治療の有効性を示した症例である。

(平成8年6月24日採用)

The Report of a Case Accompanied with Generalized Giant Tumoral Calcinoses Due to Renal Hyperparathyroidism

Kazuhiko HOKOISHI, Makoto KATAGIRI*, Tokuhiko KIYONO* and Tanekazu HARADA*

We report a case with generalized giant tumoral calcinoses which occurred during pulse therapy with 1,25(OH)₂D₃ for renal hyperparathyroidism (RHP).

The patient was a 46-years-old male on chronic maintenance hemodialysis for 13 years and he had been receiving oral administration of 1,25(OH)₂D₃ against increased serum levels of parathyroid hormone for four years.

During this treatment, his serum calcium levels increased gradually, and tumoral calcinoses occurred through the whole body and increased in their sizes. On admission to our clinic, tumoral calcinoses of 15×11×4 cm and 16×16×5 cm in size were observed on the back and on the right shoulder. These tumoral calcinoses decreased in size soon after total parathyroidectomy and autotransplantation of a small portion of the resected glands, and they almost disappeared until six months after surgery.

This case revealed a limits of pulse therapy for RHP and the validity of surgical

川崎医科大学 精神科
〒701-01 倉敷市松島577
* 同 外科甲状腺部門

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School : 577
Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan
Department of Endocrine Surgery

treatment. (Accepted on June 24, 1996) *Kawasaki Igakkaishi* 22(1): 37-41

Key Words ① **Renal hyperparathyroidism**

② **Pulse therapy with 1,25(OH)₂D₃**

③ **Tumoral calcinosis**

はじめに

慢性腎不全に伴う二次性上皮小体機能亢進症 (renal hyperparathyroidism, RHP) では、骨関節痛や搔痒などの他に軟部組織に腫瘤状石灰化が起こることが知られている^{1)~4)}。今回われわれは活性型ビタミンD₃を用いたパルス療法中に背部ならびに骨盤部を主として全身に巨大な腫瘤状石灰化が生じ、上皮小体の切除術により著明な縮小が認められた1例を経験したので報告する。

症 例：46歳，男性

主 訴：背部腫瘤，歩行障害，搔痒および全身の骨痛

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1978年より慢性腎不全に対する治療が行われていたが，1981年より血液透析が導入された。1986年より血中 parathyroid hormone (PTH) 濃度の上昇が認められ，翌年には²⁰¹Tl-C1および^{99m}TcO₄⁻を用いたシンチグラフィで3腺の上皮小体の腫大が疑われた。1990年より詳細は不明であるが，活性型ビタミンD₃を用いた経口パルス療法が導入された。しかし，血中PTH濃度の低下はみられず高カルシウム血症が生じた。パルス療法はさらに継続され，1993年より手指の短縮および胸椎後弯とともに下肢の筋力低下に伴う歩行障害が生じた。また，背部や骨盤部に腫瘤状石灰化を来し，搔痒と全身の骨痛が加わり，臥床も困難となったため，治療目的にて当院に紹介入院となった。

現症：身長150cm，体重42.9kg，脈拍75/min 整，血圧180/80mmHg。頸部に明らかな腫瘤は触知しなかった。胸椎後弯が認められ，背部中央に15×11×4 cm大，右肩甲骨部に16×16×5 cm大の弾性硬の皮下腫瘤が認められた (Fig. 1)。また，右側腹部，右大腿部，両股関

節部，両膝および両足関節部に弾性硬の皮下腫瘤が認められ，右第1，5指にも異所性石灰化と思われる硬い小腫瘤がみられた。

入院時，血清総アルカリフォスファターゼ，intact (1-84) PTH (I-PTH)，オステオカルシン濃度も高値であり (Table 1)，またアルカリフォスファターゼの分画では骨型優位であった。

胸部単純X線像では上行大動脈と右腋下軟部組織に石灰化が認められた。頭蓋骨単純X線像では外板の辺縁は不明瞭となり，静脈溝は消失し，骨硬化像と骨吸収像が混じた典型的な salt

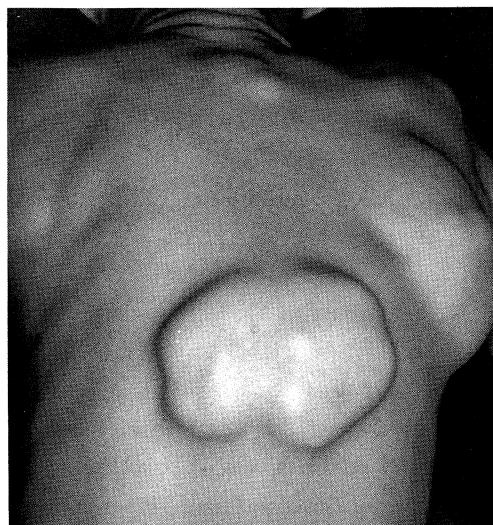


Fig. 1. A view of the back of the patient before surgery. Giant tumoral calcinosis existed on the back and the right shoulder.

Table 1. Preoperative laboratory data (normal range)

Serum Ca	4.7 mEq/l	(4.0 -5.5)
Ca ⁺⁺	1.32 mMol/l	(1.10-1.30)
P	3.1 mEq/l	(1.4-2.6)
Alkaline Phosphatase	419 I.U./l	(25-80)
Intact PTH	1,590 pg/ml	(6.5-59.7)
Calcitonin	49 pg/ml	(<100)
Osteocalcin	480 ng/ml	(2.5-13)

and pepper skull を呈した。骨盤正面X線像では大腿骨頸部内側から恥骨の領域に十数個の腫瘤状石灰化が認められた (Fig. 2)。

また、肩関節正面X線像では関節周囲の石灰化および両腋軟部組織に腫瘤状石灰化が認められた (Fig. 3)。

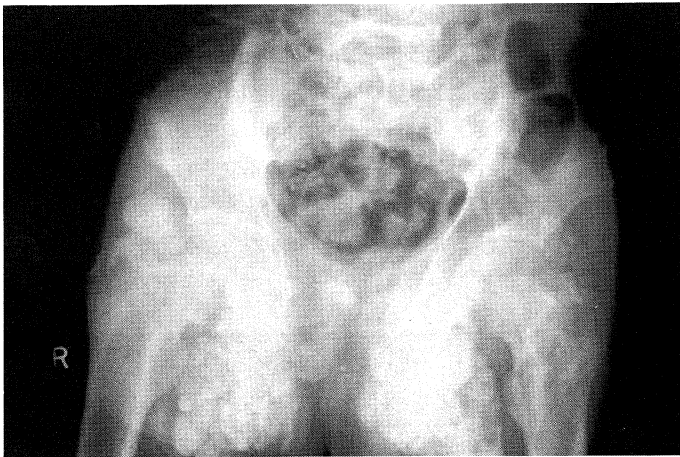


Fig. 2. Radiogram of the pelvis. Ectopic calcifications of the soft tissue are shown in the pelvis.

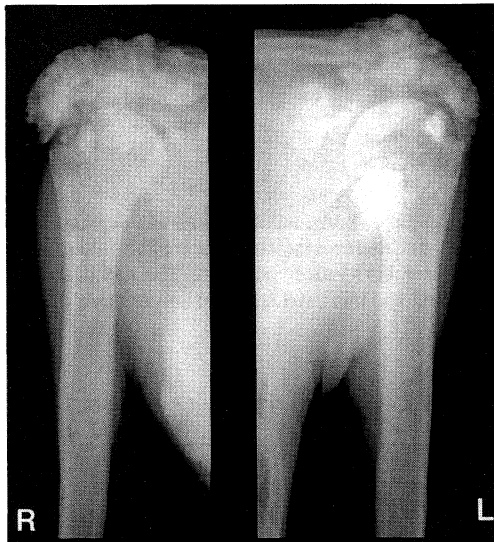


Fig. 3. Radiograms of the bilateral shoulder joint. Calcifications were observed around the bilateral shoulder joint.

^{99m}Tc -HMDP (hydroxymethylene diphosphonate) を用いた骨シンチグラフィでは頭蓋冠および上下顎骨への集積増加とともに、腫瘤状石灰化に一致して異常集積像が認められた (Fig. 4)。

頸部超音波検査では、甲状腺左葉下極および右葉下極にそれぞれ $21 \times 16 \times 12\text{mm}$ 大と $7 \times 6 \times 17\text{mm}$ 大の一部に石灰化を伴う hypoechoic mass が認められ、カラードプラー法により内部に豊富な血流が認められた。

入院後経過：1994年10月20日上皮小体全摘および前腕自家移植術が行われ、結節性過形成を示した上皮小体4腺を摘出した。各腺の大きさおよび重量はそれぞれ右上 $10 \times 8 \times 5\text{mm}$, 70mg, 右下 $22 \times 13 \times 10\text{mm}$, 890mg, 左上 $18 \times 14 \times 8\text{mm}$, 720mg

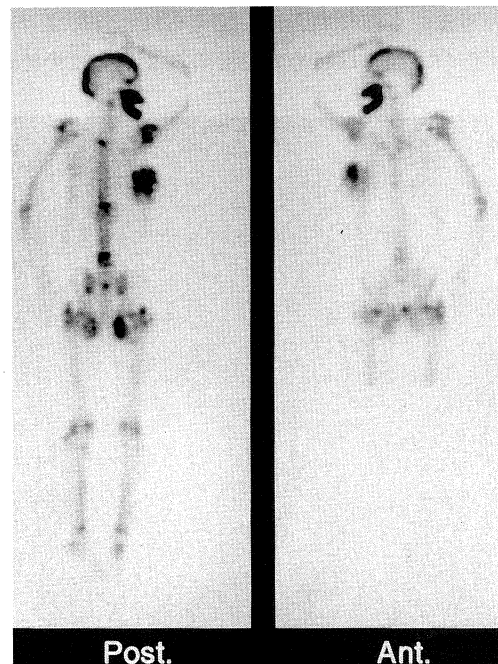


Fig. 4. Bone scintigram with ^{99m}Tc -HMDP. Increased accumulations were observed not only in the calvaria, maxilla and mandible but also in tumoral carcinomas.

および左下 $29 \times 17 \times 15$ mm, 2400mgであり, 過剰腺は認められなかった. 右上, 上皮小体の生検提出後の全組織を右前腕筋肉内に自家移植し手術を終了した.

術後2日目にはI-PTHは 6.4 pg/ml に低下し, 掻痒, 全身の痛みなどの自覚症状はほぼ消失した. 術前は起立不能であったが, 術後2週間目より起立が可能となり, リハビリテーション後は自立歩行も可能となった. 術前に背部に見られた巨大な腫瘤状石灰化は術後1週間目には縮小傾向が認められ, その後治療内容は不明であるが紹介医の下で維持透析治療が行われており, 6ヶ月後には完全に消失した (Fig. 5). また, X線学的にも肩甲骨, 骨盤部ならびに股関節部などの腫瘤状石灰化はほぼ消失し (Fig. 6), 検査成績の改善も認められた (Table 2).

考 察

腎性上皮小体機能亢進症に対して活性型ビタミン D_3 を用いたパルス療法が一般化しており, その方法にも種々の工夫が加えられ, 骨および関節痛の緩和をはじめ骨密度の増加や上皮小体過



Fig. 5. A view of the back of the patient at six months after surgery. The tumoral calcinosis on the back and the shoulder have diminished.

形成の抑制に多大な効果を挙げている. しかし現在のところ, その適応, 治療期間効果などに関する見解は統一されていない^{5)~9)}. 基本的には, この治療は通常のビタミンD製剤の連日投与では抑制し得ない高度の腎性上皮小体機能亢進症に対して開発された治療法で, 大量のビタミンDを間歇的に投与することにより, 高カルシウム血症をきたす事なくPTH分泌を抑制する事が可能である. 経口法と静注法があり, 前者は週2回 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を $4 \mu\text{g}$ ずつ, すなわち1週間で $8 \mu\text{g}$ する方法が基本である^{7),8)}. 後者はSlatopolskyらによって確立された治療法であるが⁹⁾, わが国では臨床応用は一般化されていない. 活性型ビタミン D_3 パルス療法の副作用としては, 高カルシウム血症や高リン血症が以前より指摘

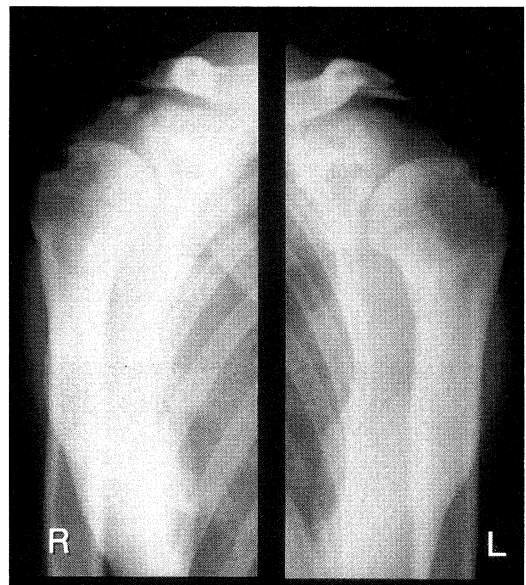


Fig. 6. Radiograms of the bilateral shoulder joint at six months after surgery. The calcifications around the bilateral shoulder joints have diminished.

Table 2. Postoperative laboratory data (normal range)

Serum Ca	4.5 mEq/l	(4.0 -5.5)
Ca ⁺⁺	1.07 mMol/l	(1.10-1.30)
P	2.8 mEq/l	(1.4-2.6)
Alkaline Phosphatase	114 I.U./l	(25-80)
Intact PTH	93.1 pg/ml	(6.5-59.7)
Calcitonin	39 pg/ml	(<100)
Osteocalcin	180 ng/ml	(2.5-13)

されてきているが^{9),10)}、富永は血管の異所性石灰化の程度が高度であることを指摘し、活性型ビタミンD₃パルス療法が施行されたにもかかわらず上皮小体切除術を必要とした37症例の手術適応について検討し、適応理由の56.8%は高カルシウム血症のためであり、10.8%は異所性石灰化のためであったと報告している¹¹⁾。また、長内らも腎性上皮小体機能亢進症に対して活性型ビタミンD₃を用いたパルス療法を施行した症例のうち6.5%が高カルシウム血症のためパルス療法を継続できず、上皮小体切除術を施行したと報告している¹²⁾。

われわれは上皮小体機能亢進症に対して、1)

血中PTH、ALP濃度の上昇、2)RHPに特徴的な骨症状や搔痒感、3)骨X線で線維性骨炎の特徴的所見を示すもの²⁾、4)骨シンチグラフィ上頭蓋冠あるいは上下顎骨への集積増加などのRHPに特徴的な異常集積を示すもの¹³⁾、5)活性型ビタミンD₃を用いたパルス療法などの内科的治療に抵抗性のもの、7)画像診断上上皮小体腫大を認めるものなどを考慮し、総合的に手術適応を決定している。

術後の症状の改善については、骨関節痛および搔痒感の改善が著明であるが、本症例により軟部組織に生じた腫瘤状石灰化に対しても上皮小体切除術が有効であることが示された。

文 献

- 1) 高木 弘, 富永芳博:腎性上皮小体機能亢進症の外科. 医歯薬出版. 1993, pp23
- 2) 片桐 誠:上皮小体機能亢進症におけるX線像:甲状腺, 上皮小体の画像診断. 原田種一監集, 京都, 金芳堂. 1994, pp277-292.
- 3) 片桐 誠, 原田種一:二次性上皮小体機能亢進症に対するの外科的治療について-10年間(1982~1991年)のアンケート調査集計. 内分泌外科 11:157-166, 1994
- 4) 片桐 誠, 原田種一:上皮小体機能亢進症の外科治療について-川崎医科大学における20年間の経験-. 川崎医学会誌 20:67-76, 1994
- 5) 田中幸子, 古賀祥嗣, 水口 隆:二次性副甲状腺機能亢進症に対する1.25(OH)₂D₃経口パルス療法の検討. 腎と骨代謝 6:229-235, 1993
- 6) 塚本雄介:経口ビタミンDパルス療法の最前線. 医学のあゆみ 167:32-35, 1993
- 7) 渡邊有三, 水本大城, 福澤良彦:保存期腎不全患者に対するパルス療法. 腎と骨代謝 8:149-156, 1995
- 8) 重松 隆, 上條武雄, 川口良人:経口パルス療法の効果と限界. 腎と骨代謝 8:165-176, 1995
- 9) Slatopolsky E, Weets C, Thielan J:Marked supression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 74:2136-2143, 1984
- 10) 秋澤忠男, 黒川 清, 富永芳博:二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究. 平成5年度厚生科学研究費補助金腎不全医療研究事業研究報告書:57-72, 1994
- 11) 富永芳博:パルス療法の問題点-外科から. 腎と骨代謝 8:199-206, 1995
- 12) 長内佳代子, 田中幸子, 三木仁司:経口的1.25(OH)₂D₃経口パルス療法にもかかわらず上皮小体摘出術を要した4症例の検討. 甲状腺外科25回検討会抄集, 1992
- 13) 大塚信昭:骨シンチグラフィ:甲状腺, 上皮小体の画像診断. 原田種一監集, 京都, 金芳堂. 1994, pp293-298