

著しい副甲状腺機能亢進を呈しながら術前画像診断が困難であった 嚢胞性副甲状腺腺腫の1例

久保田諭史^{1)*} 島田恭輔¹⁾ 高山昇平¹⁾
大場崇旦²⁾ 伊藤研一²⁾ 駒津光久¹⁾

- 1) 信州大学医学部内科学第四教室 (糖尿病・内分泌代謝内科)
2) 信州大学医学部外科学教室 (乳腺内分泌外科学分野)

A Case of a Cystic Parathyroid Adenoma with Marked Hyperparathyroidism but Difficult Preoperative Diagnostic Imaging

Satoshi KUBOTA¹⁾, Yasuho SHIMADA¹⁾, Shohei TAKAYAMA¹⁾
Takaaki OBA²⁾, Ken-ichi ITO²⁾ and Mitsuhisa KOMATSU¹⁾

- 1) *Department of Medicine (Diabetes, Endocrinology and Metabolism),
Shinshu University School of Medicine*
2) *Division of Breast and Endocrine Surgery Department of Surgery,
Shinshu University School of Medicine*

Case: An 83-year-old woman visited a local physician with anorexia and weight loss for the past six months, and was referred to our hospital. Laboratory evaluation revealed corrected Ca^{2+} 12.2 mg/dl, iPTH 2.2 mg/dl, intact PTH 472.3 pg/ml, and FE_{Ca} 2.8%. Thus, the patient was diagnosed as having primary hyperparathyroidism (PHPT). Neck ultrasonography showed a 4 cm cystic lesion in the right lobe of the thyroid gland. This lesion had a “beak sign” with the thyroid gland on CT, suggesting it did not originate from the parathyroid gland. Furthermore, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) scintigraphy showed no accumulation. Thus, we could not diagnose the cystic lesion as the source of PHPT. After admission the corrected Ca^{2+} and intact PTH were persistently elevated, which was difficult to control despite medical treatment. After consultation with an endocrine surgeon, surgical treatment was performed semi-urgently. A rapid intraoperative examination of the cyst fluid showed an intact PTH level of 593,500 pg/ml; the site was determined to be the cause of the disease. Pathology confirmed the diagnosis of cystic parathyroid adenoma.

Imaging tests for parathyroid tumors include neck ultrasound, CT, MRI, and MIBI scintigraphy. Still, in the case of large cystic lesions, it may be difficult to diagnose the lesion using these techniques. Even if the diagnosis of a parathyroid tumor is difficult to make based on imaging findings, aggressive surgical treatment should be considered if the clinical findings are amenable to surgery. *Shinshu Med J 70: 189–194, 2022*

(Received for publication December 24, 2021; accepted in revised form January 19, 2022)

Key words: hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT/CT, rapid intact PTH assay
副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺腺腫, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI シンチグラフィ, 迅速 intact PTH 測定

I 緒 言

原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism, PHPT) は副甲状腺の腫瘍または過形成により過剰な副甲状腺ホルモンが分泌されることで、高カルシウム血症、低リン血症をきたし、骨量の低下、尿

* Corresponding author: 久保田諭史 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第四教室
(糖尿病・内分泌代謝内科)
E-mail: skubota@shinshu-u.ac.jp

路結石などを生じる疾患である。高カルシウム血症が高度になると口渇、多飲、多尿を呈し、さらに進行すると意識障害など生命にかかわる緊急症の状態にもなりうる。治療としては基本的に外科的治療が必要であるが、副甲状腺ホルモンがどこから過剰分泌されているかを同定することが求められる。超音波検査や造影CTは腫瘤の確認に有用であるが、機能亢進の原因となっているかについては有用な情報は得られない。^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) シンチグラフィは血流シンチであるが、甲状腺組織との血流コントラストで機能亢進の存在する副甲状腺に集積しやすいことを利用して、局在診断に用いられる。しかしこのシンチグラフィで集積を認めない場合、術前の局在診断に難渋することが多い。

今回我々はMIBIシンチグラフィで取り込みがみられず、超音波検査や造影CTによっても術前に副甲状腺由来と診断できなかった嚢胞性病変のPHPTに対し、手術中の迅速 intact PTH 測定を行いつつ迅速に外科的治療を行えた1例を経験した。

II 症 例

症例：83歳，女性。

主訴：口渇，食欲不振，体重減少，全身倦怠感。

既往歴：21歳時に虫垂炎に対して虫垂切除術を受けた。

家族歴：なし。

内服薬：当院受診直前に前医で高カルシウム血症に対してカルシウム受容体作動薬であるシナカルセト

25 mg が開始されていた。

現病歴：X年1月より口渇，味覚障害，倦怠感を自覚した。次第に食事摂取量が減少し，半年間で体重が6 kg 減少したことからX年6月に前医を受診した。補正 Ca^{2+} 12.4 mg/dl，iP 2.7 mg/dl，intact PTH 352 pg/mlであったことからPHPTが疑われ，治療目的に当科へ紹介入院した。

現症：身長 159.5 cm，体重 51.3 kg，血圧 119/73 mmHg，脈拍 60回/分，意識清明。身体診察では異常所見を認めなかった。

検査：当科の検査で補正 Ca^{2+} 12.2 mg/dl，iP 2.2 mg/dl，intact PTH 472.3 pg/ml， FE_{Ca} 2.8 %よりPHPTと診断した(表1)。頸部超音波検査では甲状腺右葉の位置に43×28×39 mm 大の境界明瞭な病変を認めた。内部には体位変換で移動する点状高輝度が散見され，コロイド様の粘稠性の液体で満たされた嚢胞性病変と診断した(図1)。頸部造影CTでは嚢胞の辺縁部に濃染する充実部をわずかに認めたが，病変と接する甲状腺の辺縁がbeak signを呈しており(図2)，甲状腺由来の嚢胞が外側に大きく発育したものと考えられた。また，同病変はMIBIシンチグラフィで全く集積を認めなかった(図3)ことから，術前に副甲状腺腫と断定することができなかった。また，造影CTおよび造影MRIにおいて異所性副甲状腺腫を示唆する所見は認めなかった。

経過：高カルシウム血症が継続していたためシナカルセトを75 mg まで増量しつつ，生理食塩水とフロセ

表1 血液検査および尿検査

【血算】		【生化学】				(基準範囲)
WBC	4,720 / μ l	TP	6.4 g/dl	補正 Ca	12.2 mg/dl	(8.7-9.9)
Net	54.7 %	Alb	3.8 g/dl	iP	2.2 mg/dl	(2.7-4.6)
Lym	36.9 %	AST	18 U/l	1,25-(OH) ₂ VitD	53.1 pg/ml	(20.0-60.0)
Mon	4.4 %	ALT	14 U/l	25-OH VitD	8.1 ng/ml	(20.0以上)
Eos	3.4 %	T-Bil	0.58 mg/dl	Intact PTH	472.3 pg/ml	(10.0-65.0)
Bas	0.6 %	γ -GTP	21 U/l	【甲状腺】		
RBC	4.02×10^6 / μ l	ALP	534 U/l	TSH	2.470 μ U/ml	(0.500-5.000)
Hb	12.0 g/dl	LDH	147 U/l	FT3	2.83 pg/ml	(2.30-4.00)
HCT	37.8 %	CK	79 U/l	FT4	1.38 ng/dl	(0.90-1.70)
PLT	20.5×10^4 / μ l	BUN	16.0 mg/dl	【腫瘍】		
		Cre	0.91 mg/dl	CEA	2.7 ng/ml	(0.0-3.4)
		Na	140 mEq/l	カルシトニン	0.95 pg/ml	(6.4以下)
		K	4.4 mEq/l	【尿検査】		
		Cl	106 mEq/l	尿中 Ca^{2+}	0.4 g/gCre	
				FE_{Ca}	2.8 %	
				%TRP	86.4 %	

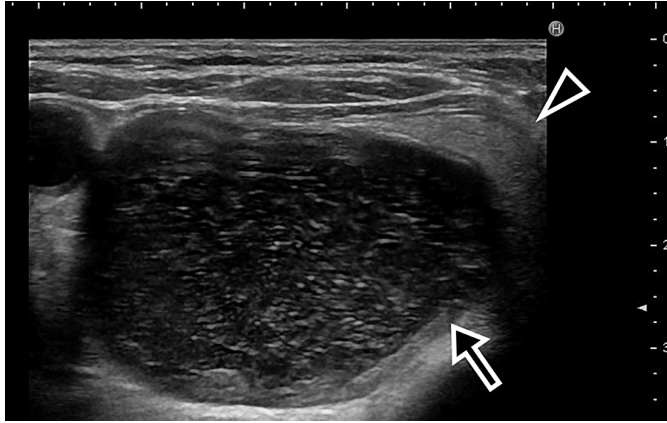


図1 頸部超音波検査

甲状腺（矢頭）の右葉にあたる部位に43×28×39 mmの嚢胞性病変（矢印）を認める。内部には体位変換で移動する点状高エコーを伴った粘稠性の液体が充満している。

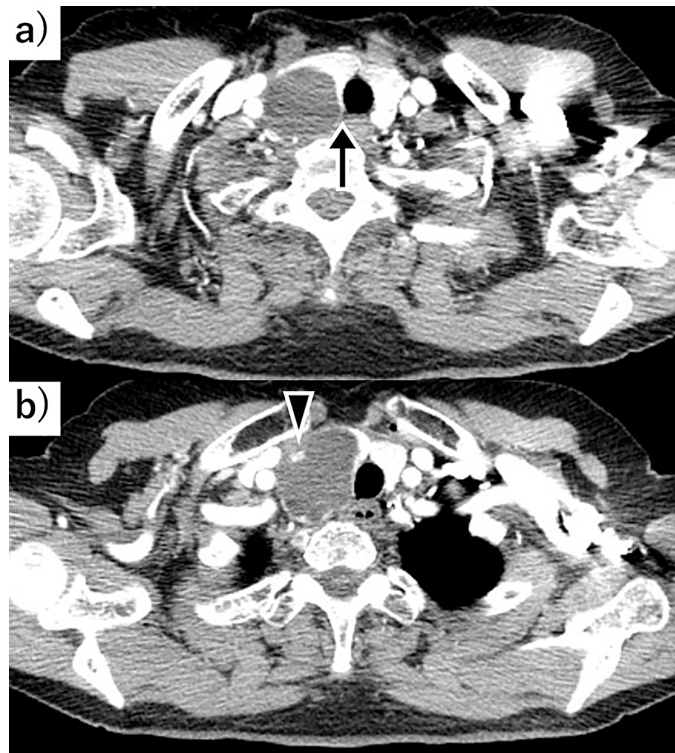


図2 頸胸部造影CT

病変に接している甲状腺皮膜が、鳥の嘴状に変形する“beak sign”を呈している（矢印）。病変の辺縁部には早期相で濃染される充実部をわずかに認める（矢頭）が、全く濃染されない嚢胞成分が大部分を占めている。

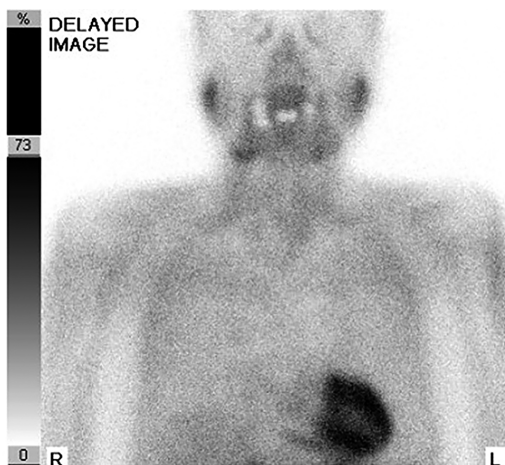


図3 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ
遅延相で集積を認めない。

ミドの経静脈的投与、エルカトニン筋肉注射を行った。薬物療法により高カルシウム血症は一時的には改善したがすぐに再燃し、味覚障害および食思不振により食事が数口しか摂取できない状態が継続し、腎機能低下も進行した。内分泌外科と協議のうえ、嚢胞性病変が変性した副甲状腺腺腫である可能性が高いと考え、入院第9病日に外科的治療を行うこととした。嚢胞性病変は一部甲状腺に癒着していたが容易に剥離でき、病変を摘出した後に内容液を採取し迅速 intact PTH 測定を行ったところ593,500 pg/mlと著明高値であったことから、摘出した嚢胞性病変は変性した副甲状腺腺腫であり、原因病変であると断定した。また、手術前には血清 intact PTH は672.4 pg/mlまで上昇していた

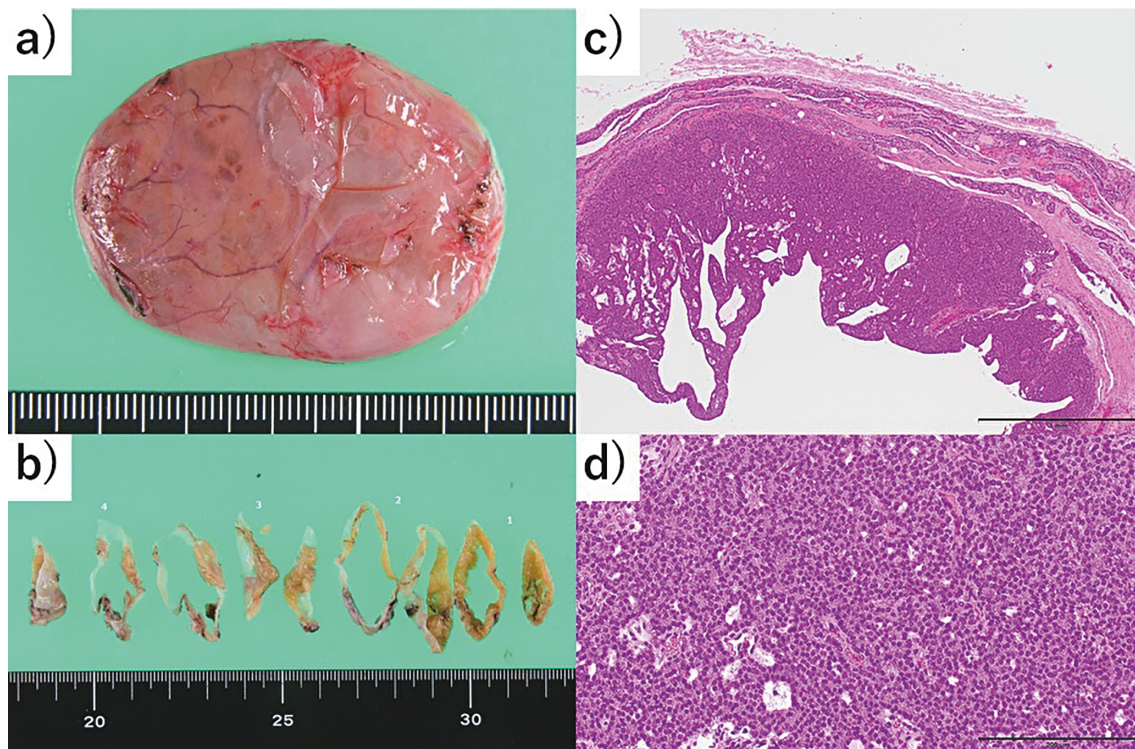


図4 摘出した副甲状腺腫の肉眼所見および病理所見

- a), b) 51×38 mm 大の嚢胞性腫瘍。線維性の嚢胞壁を有し、嚢胞内面に黄色調の充実性低隆起性病変を認める。
- c) 嚢胞内面にはシート状およびコード状に増殖した、副甲状腺細胞に類似した腫瘍組織を認める。嚢胞壁内には圧排された既存の副甲状腺と考えられる、腫瘍と類似した細胞からなる小蜂巣状の組織を認める。
- d) 類円形の核と淡好酸性細胞質を有し、異型は軽度で核分裂像はほとんど見られない。

が、病変摘出直後に52.3 pg/ml まで低下したことも迅速検査で確認し、手術を終了した。摘出した組織は類円形の核と淡好酸性細胞質を有し、核分裂像はほとんどなく、良性の副甲状腺腺腫と診断された(図4)。第15病日に退院し、その後も再発所見は認めていない。

III 考 察

血清カルシウム濃度は、主に骨からのカルシウム動員と腎からの再吸収、腸管からの吸収によって厳密に調節されている。PTHは副甲状腺細胞膜上のカルシウム感受容体を介し、血清カルシウム濃度の低下に反応して分泌され、血中カルシウム濃度を上昇させる作用を持つ。副甲状腺の病変によってPTHの慢性的分泌過剰が生じ、高カルシウム血症を来した状態がPHPTである。PHPTは比較的頻度の高い内分泌疾患であり、日本では約2,000人~3,000人に1人程度にみられ中高齢の女性に多いとされている。線維性骨炎を主体とする骨型、腎石灰化や尿路結石を主体とする尿路型、無症候性で高カルシウム血症のみを認める化

学型の3つの臨床病型に分類されるが、ごく一部の限られた無症候性のものを除き、外科的治療が治療の第一選択である。手術に際しては超音波検査や造影CTによって副甲状腺腫瘍の存在を確認し、MIBIシンチグラフィを併用して局在診断をつけることが重要であり、局在診断がつかない場合には治療方針に難渋することが多い。

PHPTのうち多くは単発の腺腫が原因であり、嚢胞性病変が原因となることは稀である。日本で行われた研究では、嚢胞性病変によるPHPTは全体の1.8%であったと報告されている¹⁾。通常、副甲状腺腺腫は造影CTでは造影早期像で正常甲状腺と同程度に強く造影され、平衡相では甲状腺よりも濃度が低下する。一方、本症例では変性し大部分が嚢胞となった副甲状腺腺腫であったため、わずかな周辺の実質部が濃染されるのみであったことから、副甲状腺腺腫と診断することは困難であった。

また、PHPTにおける^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィの陽性率は78.9-89%であるのに対し²⁾³⁾、嚢胞性病変

における陽性率は29-50%と相対的に低い⁴⁾⁵⁾。そのため、本症例のように嚢胞性病変かつ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィで集積を認めなかった場合、嚢胞性病変が原因病変であると術前診断することは困難である。

さらに本症例で嚢胞性病変が副甲状腺腺腫と診断できなかった要因の一つとして、CTでbeak signを認めたことが挙げられる。病変が外から臓器を圧迫した際には辺縁が鈍となりやすい一方、臓器内部から病変が進展した際には辺縁が鋭となりやすく、その尖った様子が鳥のくちばし状に見えることからbeak signと呼ばれる。CTやMRIにおけるbeak signは、腫瘍が由来する臓器の同定に有用とされているが⁶⁾、本症例では嚢胞性病変が甲状腺内部から外側に向けて増大したものと考えさせる誤った手がかりとなり、術前に嚢胞性病変が原因病変であると診断することができなかった。

なお、PHPTと診断できても責任病変が不明な場合、異所性副甲状腺腺腫の可能性を考慮する必要がある。副甲状腺は通常甲状腺の近傍に存在するが、発生学的な位置異常や重力および嚥下運動によって、甲状腺内や胸腺内、縦隔内に位置することがある。本症例においても異所性副甲状腺腺腫の可能性を考慮して、造影CTおよび造影MRI、MIBIシンチグラフィを行ったが、異所性副甲状腺腺腫を疑う所見は認められなかった。

嚢胞変性した副甲状腺腺腫の診断においては、術前に嚢胞穿刺を行い内容液のintact PTHを測定することが有用であったとの報告もある⁷⁾。しかしながら穿刺後に高カルシウム血症クリーゼを誘発する可能性

や⁸⁾、悪性であった場合に腫瘍細胞を播種させる可能性があり⁹⁾、その施行については慎重に検討されるべきである。

これらのことから本症例では内分泌外科医と方針を検討し、PHPTの原因として疑わしい病変が嚢胞性病変以外にないことから、摘出術を行った後に嚢胞を穿刺し迅速intact PTH測定を行い、その結果安全性のリスクがなく迅速に外科的治療を完遂することができた。術中の内容液迅速intact PTH測定は安全性と有効性の点から選択肢になり得ると考えられる。

IV 結 語

術前に画像診断が困難であった嚢胞性副甲状腺腺腫の1例を経験した。内科的にPHPTと診断できても副甲状腺由来か否かを判断し難い嚢胞性腫瘍を有する場合、異所性副甲状腺腺腫の十分な検索を行った上で、臨床上の手術適応があれば経験豊富な内分泌外科医と密な連携を図りながら、安全性に配慮しつつ積極的な診断・治療を進める必要がある。

本症例の要旨は日本内科学会第143回信越地方会にて報告した。

謝 辞

信州大学医学部附属病院臨床検査部、佐藤良紀先生には病理所見に関するご指導を頂きました。信州大学医学部画像医学教室、金子智喜先生には画像所見に関するご指導、ご鞭撻を頂きました。心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 南 和彦, 佐藤 進一, 土師 知行: 原発性副甲状腺機能亢進症114例に対する臨床的検討. 日気管食道会報 65: 24-31, 2014
- 2) Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA: A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 19: 577-583, 2012
- 3) Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, et al: The value of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med* 46: 248-252, 2005
- 4) Ghasemi-Rad M, Leshia E, Abkhiz S, Mohammadi A: Primary hyperparathyroidism: comparing between solid and cystic adenomas and the efficacy of ultrasound and single-photon emission computed tomography in their diagnosis. *Endocr Pract* 21: 1277-1281, 2015
- 5) Johnson NA, Yip L, Tublin ME: Cystic parathyroid adenoma: sonographic features and correlation with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT findings. *AJR Am J Roentgenol* 195: 1385-1390, 2010
- 6) Nishino M, Hayakawa K, Minami M, Yamamoto A, Ueda H, Takasu K: Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MR imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues. *Radiographics* 23: 45-57, 2003

- 7) Hu Y, Cui M, Xia Y, et al: The clinical features of cystic parathyroid adenoma in Chinese population: A single-center experience. *Int J Endocrinol*: 3745239, 2018
- 8) Kobayashi A, Kuma K, Matsuzuka F, Sugawara M: Exacerbation of hypercalcemia after needle biopsy of a parathyroid cyst. *Ann Intern Med* 110: 326-327, 1989
- 9) Kim J, Horowitz G, Hong M, Orsini M, Asa SL, Higgins K: The dangers of parathyroid biopsy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 46: 4, 2017

(R 3. 12. 24 受稿; R 4. 1. 19 受理)
