

# 原発性上皮小体機能亢進症に伴う 高Ca血症クリーゼ4症例の経験

瀬戸達一郎<sup>1)\*</sup> 小林信や<sup>1)</sup> 藤森 実<sup>1)</sup>  
麻沼和彦<sup>1)</sup> 新宮聖士<sup>1)</sup> 浜 善久<sup>1)</sup>  
丸山正幸<sup>1)</sup> 天野 純<sup>1)</sup> 橋爪潔志<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部第2外科学教室

2) 信州大学医学部老年医学教室

## Four Cases of Hypercalcemic Crisis Due to Primary Hyperparathyroidism

Tatuichiro SETO<sup>1)</sup>, Shinya KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Minoru FUZUMORI<sup>1)</sup>

Kazuhiko ASANUMA<sup>1)</sup>, Kiyoshi SHINGU<sup>1)</sup>, Yoshihisa HAMA<sup>1)</sup>

Masayuki MARUYAMA<sup>1)</sup>, Jun AMANO<sup>1)</sup> and Kiyoshi HASHIZUME<sup>2)</sup>

1) *Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Geriatrics, Endocrinology and Metabolism, Shinshu University School of Medicine*

Although primary hyperparathyroidism is not a rare condition, cases of hypercalcemic crisis are rare, often leading to death and requiring emergency operation. We examined 231 patients with hyperparathyroidism treated at the Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, up to December 1998, focusing especially on those patients who experienced hypercalcemic crisis. Of the 231, 13 patients (5.6%) required preoperative treatment and 8 (3.5%) presented a hypercalcemic crisis. These patients were rehydrated with normal saline and administered furosemide and calcitonin. Recently we have used bisphosphonate.

Although we were able to decrease serum calcium levels in these patients, their clinical symptoms did not improve and surgical treatment was needed. Thus we consider it a general rule that if the patient shows no improvement in his or her clinical symptoms despite a few days of medical treatment, surgery is called for. Patients whose serum calcium level is 14mg/dl or more should be treated to decrease serum calcium level prior to operation. *Shinshu Med J* 47 : 497-503, 1999

(Received for publication July 19, 1999; accepted in revised form September 14, 1999)

---

**Key words** : primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, crisis

原発性上皮小体機能亢進症, 高カルシウム血症, クリーゼ

---

### I はじめに

原発性上皮小体機能亢進症は診断技術の進歩により稀な疾患ではなくなっている。多くは症状を呈さない化学型であり、消化器症状、筋力低下、易疲労感、精神症状等のクリーゼで発症する症例は少ない。しかし、クリーゼに陥った場合は重篤となる。クリーゼの治療は高Ca血症の是正であるが、的確な診断と迅速

な治療が施されないと死に至る。今回我々はこれまで経験した231例の原発性上皮小体機能亢進症のうち、クリーゼ症例、非クリーゼ症例あわせて13例に術前に高Ca血症の是正治療を施行した(表1)。そのうち4例の術前の高Ca血症の治療について報告する。

### II 症 例

今回我々は当科で経験した原発性上皮小体機能亢進症のうち、クリーゼ症例を中心に高Ca血症に対する治療を行った症例について検討した。1961年5月~1998

---

\* 別刷請求先: 瀬戸達一郎 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2外科

表1 原発性上皮小体機能亢進症に伴う高カルシウム血症に対する術前治療の頻度

原発性上皮小体機能亢進症	症例数	頻度
治療例	13	5.6%
クリーゼ	8	3.5%
非クリーゼ	5	2.2%
非治療例	218	94.4%
計	231	

1961年5月～1998年12月

年12月までに経験した症例は231例で、高Ca血症のため術前に治療を必要としたのは13例(5.6%)であった。我々は血清Ca値15mg/dl以上で、胃腸、心血管系、中枢神経などの全身状態の急激な変化を伴うものをクリーゼの診断基準としたが、それらを満たす症例は8例(3.5%)で、腺腫4例、過形成3例、癌1例であった。年齢は39～76歳であったが意識障害が見られた3例はいずれも70歳以上であった。以下、代表的な4症例を提示する。

症例1：72歳、男性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：数年前より貧血を指摘されていた。

現病歴：1984年8月頃より異常行動と構語障害が見られた。11月初旬頃より食欲不振、体重減少、口渇感、めまいを訴えて近くの病院を受診、外来にて点滴静注されていた。症状改善しないため11月20日入院となっ

た。入院後意識状態が急速に悪化し、また経口摂取不能となったため11月28日当院内科に転院となった。

入院時所見：血圧160/80mmHg、脈拍84/分、体温37.6°C。意識は傾眠傾向。栄養状態不良、皮膚は乾燥し脱水状態を呈していた。眼瞼結膜に軽度貧血を認めた。甲状腺左葉に1.5×1.2cmの表面平滑、弾性硬の腫瘤を触知した。胸部では右中肺野に乾性ラ音を聴取した。全身の筋力低下、深部腱反射は両側性全身性低下を認めた。

入院時血液検査所見：RBC 481万/mm<sup>3</sup>、Hb 15.5 mg/dl、Na 159mEq/l、Cl 125mEq/l、BUN 75mg/dl、Cr 3.7mg/dlと脱水が著明で腎機能の低下を認めた。血清Ca値は14.4mg/dlと異常高値を示した。

術前治療(図1)：高Ca血症クリーゼ、肺炎と診断し大量輸液とフロセミド20～30mg/日の点滴静注、ブタカルシトニン160～320mg投与によりCa値を低下させた。しかし意識レベルの改善は見られなかった。経過中血清アミラーゼ1128U/l(腭由来76%)の上昇と腹痛が見られ、膵炎の合併を認めた。精査の結果、原発性上皮小体機能亢進症との診断で当院第2外科紹介となった。

手術：12月26日上皮小体摘出術を施行した。

術後：Ca値は正常化し意識レベルも改善、異常行動と構語障害も消失した。しかし腎機能悪化のため透析を必要とした。

病理組織学的診断：腺腫であった。

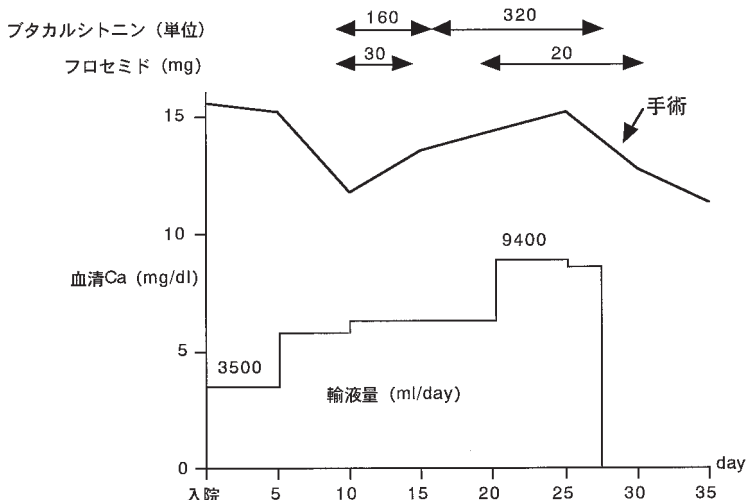


図1 症例1の術前管理と血清Ca値の推移

症例2：76歳，女性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：50代後半から高血圧で降圧剤を処方されていた。

現病歴：1991年1月頃から口渇を自覚していた。4月頃から突進歩行が出現，8月には構語障害が見られ，この頃から便秘がひどくなった。9月3日には嘔気，嘔吐出現し翌日には意識混濁及び四肢の振戦が出現したため近医に入院となった。入院時は自力歩行可能であったが，ほとんど動こうとしなかった。9月21日頃から傾眠傾向となり食事摂取不能となった。この頃血清Ca値17mg/dlと異常高値に気付かれて，輸液，フロセミドによる強制利尿及びエルカトニンによりCa値の是正が行われた。その間，原疾患の検索が行われ原発性上皮小体機能亢進症が疑われたため当院老年科転院となった。

入院時所見：栄養状態不良で皮膚は乾燥し脱水が著明であった。眼瞼結膜に貧血を認めた。頸部に腫瘤は触知せず，胸腹部にも異常は認めなかった。両上肢は屈曲位をとり筋萎縮を認めた。神経学的所見では両上肢は菌車状硬直を示し，バビンスキー反射は左右とも陽性であった。

入院時血液検査所見：前医での処置により血清Ca値は9.2mg/dlと低下していた。その他，RBC 249万/mm<sup>3</sup>，Hb 7.6mg/dlと貧血を認め，ALP 452IU/lと高値を示した。

術前治療（図2）：確定診断を行いながら入院後も

輸液，フロセミド10～20mg/日の点滴静注により血清Ca値は8.5～11mg/dlにコントロールされていた。1月下旬頃より不明熱があり中心静脈へのカテーテルを抜去したため輸液量が減少し，血清Ca値は上昇したが，再度輸液量を増加し，フロセミド10mg/日点滴静注，エルカトニン80mg/日投与により血清Ca値は正常化した。

手術：原発性上皮小体機能亢進症との診断で当院第2外科へ紹介となり3月19日上皮小体摘出術を施行した。

術後：血清Ca値は正常化し意識レベルも著明に改善した。

病理組織学的診断：腺腫であった。

症例3：70歳，男性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：63歳時に硬膜下血腫にて手術を施行された。

現病歴：1995年3月頃より食欲低下と体重減少を認め，8月末頃より夜間頻尿も出現したため，近医を受診した。投薬を受けるも症状改善しないため近くの病院を受診，精査したところ原発性上皮小体機能亢進症と診断され手術目的で当院第2外科へ紹介となった。

入院時所見：体格中等度，意識状態は清明。頸部に腫瘤は触知せず，胸腹部にも異常は認めなかった。

入院時血液検査所見：血清Ca値は15.2mg/dlと著しく高値であった。ALPは462IU/lと高値であったがその他異常所見は認めなかった。

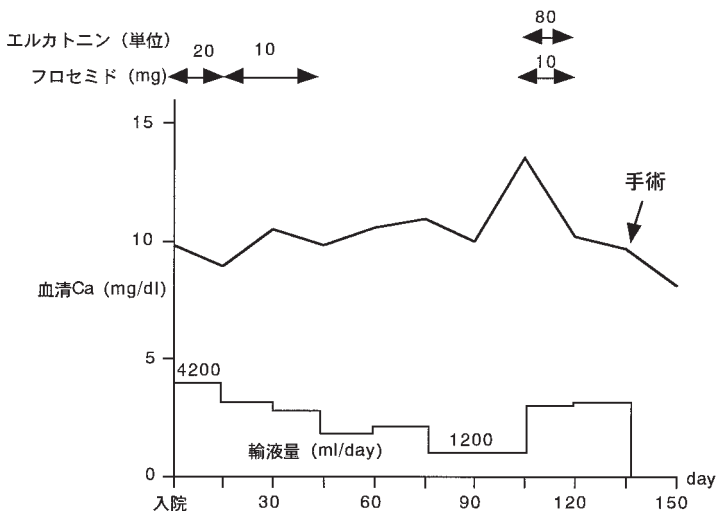


図2 症例2の術前管理と血清Ca値の推移

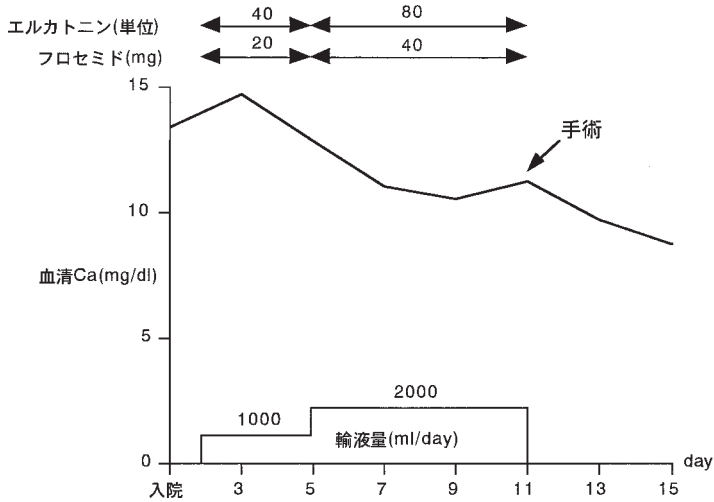


図3 症例3の術前管理と血清Ca値の推移

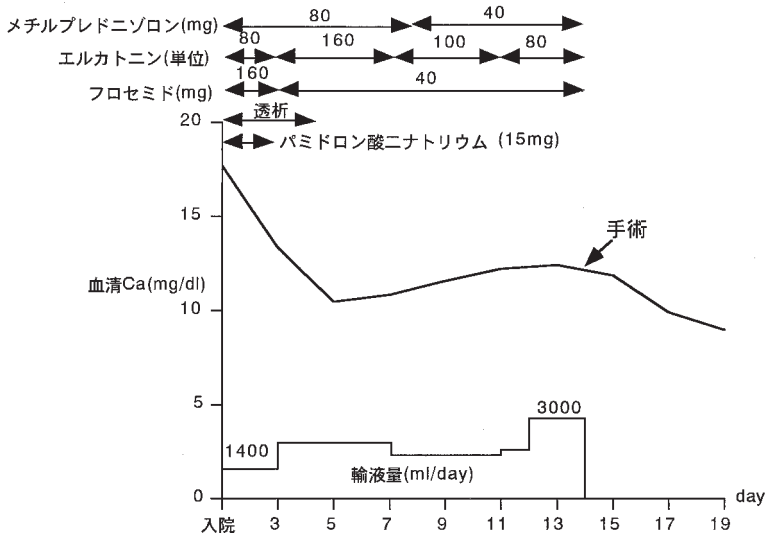


図4 症例4の術前管理と血清Ca値の推移

術前治療（図3）：生理食塩水1,000～2,000ml/日，フロセミド20～40mg/日の点滴静注，エルカトニン40～80U/日によりCa値は12.0mg/dlまで低下した。手術：11月16日上皮小体摘出術を施行した。術後：第2病日には血清Ca値は正常域に低下した。病理組織学的診断：腺腫であった。

症例4：75歳，女性。

家族歴：兄が膀胱癌，長女が白血病にて死亡している。73歳時に脳梗塞の既往がある。現病歴：1996年12月24日感冒症状と脱水のため近く

の病院に入院となった。その際に高Ca血症から原発性上皮小体機能亢進症が疑われ，高Ca血症に対して治療を施行されていた。1997年3月17日血清Ca値が急激に上昇し，意識消失，血圧低下，乏尿となり，高Ca血症クリーゼと診断され，3月22日当院第2外科に転院となった。

入院時所見：顔面は蒼白で，眼瞼結膜に貧血を認めた。頸部に腫瘤は触知せず，胸腹部に異常は認めなかった。四肢には浮腫が著明であった。

入院時血液検査所見：血清Ca値は17.7mg/dl，RBC 285万/mm<sup>3</sup>，Hb 8.6g/dl，Plt 4.8万/mm<sup>3</sup>，

BUN 40mg/dl, Cr 3.3mg/dl, 血清アミラーゼ58 U/lと腎機能障害, 肺炎, 播種性血管内凝固を合併していた。

術前治療(図4): 1,200~3,000ml/日の輸液, フロセミド20~160mg/日の点滴静注, エルカトニン80~160U/日, メチルプレドニゾロン40~160mg/日を用い術前治療を行った。腎機能障害に対して入院時より連日3日間透析を施行した。またこの症例では入院当日パミドロン酸二ナトリウム15mgを点滴静注した。

手術: 4月3日に病的上皮小体の診断がついたため, 翌日上皮小体摘出術を施行した。

術後: 肺炎を合併したものの血清Ca値は改善し, 臨床症状も改善した。

病理組織学的診断: 腺腫であった。

その他のクリーゼ4例についても輸液, 利尿剤, カルシトニン製剤で術前治療を行い手術を施行した。術後血清Ca値は正常化し, 臨床症状も改善した(表2)。

### III 考 察

高Ca血症の症状は, 悪心, 嘔吐, 便秘, 高血圧, 口渇, 多尿, 意識障害, 精神症状など様々であるが, PayneとFitchett<sup>1)</sup>は, ①特に胃腸, 心血管系, 中枢神経系などの全身状態の急激な変化。②血清Ca値の15mg/dl異常の上昇。③尿素窒素の上昇または乏尿。以上を高Ca血症クリーゼの診断基準とした。しかし他施設においては臨床症状に重点を置き, 必ずしも血清Ca値が15mg/dl以上でなくてもクリーゼと診断しているところもある。Schweitzerら<sup>2)</sup>は, この状態は治療されなければ, 心停止, 腎不全, 昏睡, 肺炎, 呼吸不全の合併により危険な状態となるとし, 死亡率は

60%であったと報告している。その後は的確な診断と, 迅速な治療により死亡率は低く<sup>2)-4)</sup>なっており, 我々の症例でも死亡例はなかった。

原発性上皮小体機能亢進症における高Ca血症クリーゼの頻度は, 1.6~6.0%<sup>2)-5)</sup>と報告されており, 我々の経験した症例では3.5%と同程度であった。Tisellら<sup>6)</sup>はクリーゼのため手術を施行された症例のうち, 26%は75歳以上であったとし, 高Ca血症が高齢者に起きるとより重篤となるとしている。我々の症例でも意識障害を来したのは, いずれも70歳以上であった。高齢者に関してはこのことを念頭に置き治療を行うべきと思われた。

原発性上皮小体機能亢進症における肺炎の合併は1957年, Copeら<sup>7)</sup>によって初めて明らかにされた。肺炎を合併する機序については十分には解明されていないが, 本邦では2.2%とされている<sup>7)</sup>。我々の症例では症例1, 症例4の2例に肺炎の合併を認めた。宮沢ら<sup>8)</sup>は肺炎を合併した場合, 上皮小体に対する手術が肺炎に対しても意義を有するとしている。両症例とも術後肺炎が増悪することなく, 改善が見られた。

高Ca血症の治療は生理食塩水の輸液が, 最初のステップである。脱水が補正されれば, Ca濃度は少なくとも脱水により上昇した部分は低下する。また十分に輸液がされれば, 腎のCaクリアランスが増加する。輸液量は高Ca血症の程度, 脱水の程度, 心血管系の状態により決定する。生理食塩水の輸液に加え, ループ利尿薬を使用する。Caの尿中排泄の促進と, 生理食塩水の過大な容量負荷を防ぐためである<sup>9)</sup>。他には骨吸収の抑制に, カルシトニン製剤が使用される。カルシトニン製剤は骨吸収抑制薬の中では, 最も早く作用が出現し, 投与数時間で血清Caは低下し始めるがその作用は軽度である<sup>10)</sup>。反復投与により作用が減弱

表2 クリーゼ症例

	年齢	性	カルシウム値	術前治療	病理
症例1	72歳	男性	14.4mg/dl	輸液, 利尿剤, カルシトニン	腺腫
症例2	76歳	女性	17.0mg/dl	輸液, 利尿剤, エルカトニン	腺腫
症例3	70歳	男性	15.2mg/dl	輸液, 利尿剤, エルカトニン	腺腫
症例4	75歳	女性	17.7mg/dl	輸液, 利尿剤, エルカトニン ステロイド, パミドロン酸二ナトリウム	腺腫
症例5	39歳	女性	18.4mg/dl	輸液, 利尿剤, カルシトニン	癌
症例6	72歳	女性	15.2mg/dl	輸液, 利尿剤, エルカトニン	過形成
症例7	68歳	女性	15.1mg/dl	輸液, 利尿剤, エルカトニン	過形成
症例8	53歳	男性	15.7mg/dl	輸液, 利尿剤, エルカトニン	過形成

するエスケープ現象が起こるが、グルココルチコイド併用である程度防止出来る<sup>11)</sup>。術前の内科的治療は上記に加え、腎機能の低下した症例では透析を施行した。さらに症例4ではパミドロン酸二ナトリウムを使用した。本剤は強力な骨吸収抑制剤であり、悪性腫瘍に伴う高Ca血症や骨Paget病の治療薬として評価は確立している<sup>12)</sup>が、近年原発性上皮小体機能亢進症による高Ca血症にも治療効果が報告されている<sup>13)-16)</sup>。症例1は約1カ月、症例2、症例4は約3カ月にわたり内科的治療が行われた。いずれも血清Ca値を低下させることは出来たが、意識障害を含め症状の改善は見られなかった。しかし術後の症状の改善は著明で、原発性上皮小体機能亢進症による高Ca血症クリーゼの治療には外科的切除が必要であった。

WangとGuyton<sup>9)</sup>は内科的治療は効果なく、術前の期間を延長することは組織のむくみを増加させ手術を難しくするとし、発症から72時間以内の手術が望ましいとしている。しかしクリーゼの際は脱水やその他の合併症などにより全身状態が悪くいつ手術に踏み切るべきかが判断に迷うところである。Masellyら<sup>17)</sup>は内科的治療を施行しているのにも関わらず状態が悪化す

場合は緊急手術が必要であるとしている。我々の症例は術前治療が長期にわたる症例が多いが、これは転科されるまでの期間によるところが大きい。我々は、数日治療を行っても全身状態の改善が見られない場合には手術を施行すべきと考える。

Schweitzerら<sup>2)</sup>は血清Ca値が14mg/dlでもクリーゼとの関連があることを強調している。我々の症例でも症例3のように、食欲不振、体重減少、悪心、嘔吐等の高カルシウム血症の症状があり、術前に血清Caを下げる処置を施行した症例の平均血清Ca値は14.5mg/dlであった。これらの症例では脱水などの誘因によりクリーゼを発症する可能性があるため、血清Caが14mg/dl以上の症例に関しては、待機的手術までの期間に内科的治療を行っている。

血清Ca値に関しては、クリーゼの場合にはアルブミンの低下が認められ総Caに比ベイオン化Ca、補正Caの方がより正確なCa値を示している。我々は総Ca値で検討したがイオン化Ca、補正Caが測定されるようになった現在、それらの値によるクリーゼの基準も求められてきている。

## 文 献

- 1) Payne RL, Fitchett CW: Hyperparathyroid crisis: survey of the literature and a report of two additional cases. *Ann Surg* 161: 737-747, 1965
- 2) Schweitzer VG, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH: Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 113: 373-381, 1978
- 3) Wang CA, Guyton SW: Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of 14 patients. *Ann Surg* 190: 782-790, 1979
- 4) Kelly TR, Zarconi J: Primary hyperparathyroidism: hyperparathyroid crisis. *Am J Surg* 142: 539-542, 1981
- 5) Tisell LE, Hedback G, Jansson S, Lindstedt G, Zachrisson BF: Management of hyperparathyroid patient with grave hypercalcemia. *World J Surg* 15: 730-737, 1991
- 6) Cope O, Culver PJ, Mixter CG Jr, Nardi GL: Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Ann Surg* 145: 857-863, 1957
- 7) 小出卓生, 高羽 津, 岡 聖次, 中野悦次, Shrestha GR, 尹 鎮漢, 郡健二郎, 板谷宏彬, 井原英有, 有馬正明, 園田孝夫: 原発性副甲状腺(上皮小体)機能亢進症—臨床診断について—。ホルモンと臨床 32: 743-750, 1984
- 8) 宮沢正久, 小林信や, 菅谷 昭, 春日好雄, 金子源吾, 黒田孝井, 飯田 太, 川 茂幸, 古田精市: 上皮小体機能亢進症と膀胱炎。外科治療 72: 383-389, 1995
- 9) Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 326: 1196-1203, 1992
- 10) 永田直一: 高カルシウム血症の薬物療法。ホルモンと臨床 45: 361-365, 1997
- 11) 山上啓子, 稲葉雅章, 森井浩世: 高カルシウム血症, 低カルシウム血症。医学と薬学 39: 693-702, 1998
- 12) 浜田雄行: ビスホスホネート。医薬ジャーナル 34: 125-128, 1998



- 13) Jansson S, Tisell LE, Lindstedt G, Lundberg PA : Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 110 : 480-486, 1991
- 14) Evans RA : Aminohydroxypropylidene diphosphonate treatment of hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Aust NZ J Med* 17 : 58-59, 1987
- 15) Schmidli RS, Wilson I, Espiner EA, Richards AM, Donald RA : Aminopropylidene diphosphonate (APD) in mild primary hyperparathyroidism : effect on clinical status. *Clin Endocrinol* 32 : 293-300, 1990
- 16) Hamdy NAT, Gray RES, McCloskey E, Galloway J, Rattenbury JM, Brown CB, Kanis JA : Clodronate in the medical management of hyperparathyroidism. *Bone* 8 [Suppl] : 69-77, 1987
- 17) Maselly MJ, Lawrence AM, Brooks M, Barbato A, Braithwaite S, Oslapas R, Paloyan E : Hyperparathyroid crisis : successful treatment of ten comatose patients. *Surgery* 90 : 741-746, 1981

(H 11. 7. 19 受稿 ; H 11. 9. 14 受理)

---