

〈症例報告〉

術前から副甲状腺癌を疑い手術を施行した 原発性副甲状腺機能亢進症の1例

小池 良和, 田中 克浩, 白川 絢子, 常 梓, 三上 剛司
福間 佑菜, 緒方 良平, 山本 裕, 平成 人

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

抄録 副甲状腺癌は臨床頻度が少なく穿刺吸引細胞診も禁忌とされていることから術前診断に苦慮する場合がある。今回、臨床所見から術前診断時に副甲状腺癌による原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）を疑って手術を行った症例を経験したので報告する。症例は73歳女性。発熱と熱中症のような全身倦怠感にて前医受診。採血検査にてCa 14.0 mg/dL, intact PTH 748。と上昇あり当院糖尿病内分泌内科紹介受診。当院受診時採血検査では, intact PTH 896 pg/mL, Alb 3.8 g/dL, IP 2.1 mg/dL, Ca 14.1 mg/dL. PHPT の診断にて当科紹介受診。頸部超音波検査（US）で左下副甲状腺は辺縁不整, 内部粗造, 一部に嚢胞様構造を伴い, 内部血流の増多を認めるとともに, 17.6×27.7×32.4 mmと著明に腫大していた。その他の副甲状腺には腫大を認めなかった。^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィでは, 上縦隔に認める腫瘍に一致し強い集積亢進があり, 頸部造影CTでは縦隔上部に内部LDAを伴う腫瘍性病変を認め, 周囲組織や血管と接しているが, 明らかな浸潤は指摘できなかった。血清Ca値の異常高値と辺縁不整で一部被膜外へ突出するUS所見から, 副甲状腺癌を疑い手術を勧め左下副甲状腺摘出術を行った。術後病理組織検査で, 腫瘍成分が線維性被膜内に浸潤する像や, 被膜外に浸潤傾向を示す部位があり, 部位によっては明らかに結節外に進展していると認識できる成分もみられ被膜浸潤と認識できる病変があり, 副甲状腺癌の診断であった。原発性副甲状腺機能亢進症における副甲状腺癌の発生頻度は低い, 根治を図る上でも初回手術時に周囲組織を含めたen bloc切除を行う必要があり, 術前診断の時点で副甲状腺癌の診断基準を考慮し的確に診断する事が重要であると考えた。

doi:10.11482/KMJ-J202349029 (令和5年6月29日受理)

キーワード：原発性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺癌

はじめに

副甲状腺癌は副甲状腺に発生する腫瘍の中で最も頻度は低く¹⁾, 術前の穿刺吸引細胞診等の生検も腫瘍被膜損傷による播種の危険性があるため原則禁忌とされており¹⁾, 副甲状腺癌を術前に診断確定する事は困難である。今回、臨床

所見から術前から副甲状腺癌による原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）を念頭において手術を行った症例を経験したので報告する。

症 例

症例：73歳, 女性。

別刷請求先

小池 良和

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話：086（462）1111

ファックス：086（464）1042

Eメール：ykoike@med.kawasaki-m.ac.jp

既往歴：腹膜炎：10歳代，子宮筋腫手術（子宮全摘術：卵巣は不明）40歳代。

家族歴：心疾患（母親），脳血管障害（父親），悪性腫瘍（なし），甲状腺疾患（なし）

現病歴：発熱と熱中症のような全身倦怠感にて前医受診。採血検査にて Ca 14.0 mg/dL, intact PTH 748 pg/mL と上昇あり当院糖尿病内分泌内科紹介受診し精査の結果 PHPT の診断にて当科を紹介された。

身体所見：触診では甲状腺左葉下極に可動性やや不良で弾性軟の左下副甲状腺に触れる。

血液生化学検査：WBC 3850 / μ L, Hb 9.8 g/dL, PLT 13.5×10^4 / μ L, TP 6.0 g/dL, Glu 92 mg/dL, T-Bil 1.0 mg/dL, ALP 104 U/L, γ -GTP 23 U/L, LDH 130 U/L, ALB 3.8 g/dL, ChE 201 U/L, ALT 14 U/L, AST 20 U/L, CRE 1.30 mg/dL, eGFR 31.4, UN 16 mg/dL, UA 4.7 mg/dL, Na 143 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 113 mmol/L, Ca 14.3 mg/dL, IP 2.1 mg/dL, TSH 2.91 μ IU/mL, FT3 2.84 pg/mL, FT4 0.87 ng/dL, 血清サイログロブリン (Tg) 21.4 ng/mL, whole PTH 1151.2 pg/mL, 高 Ca, 低 P 血症とともに, whole PTH の異常高値を認めた。

画像検査

頸部超音波検査（図1）：甲状腺左葉下極に，

辺縁不整, 内部粗造, 一部に嚢胞様構造を伴い, 内部血流の増多を認める腫瘍性病変を認め, 一部突出する部位を伴っていた（矢印）。腫瘍径は $17.6 \times 27.7 \times 32.4$ mm と著明に腫大していた。

頸部造影 CT 検査（図2）：縦隔上部に内部 LDA 伴う腫瘍性病変を認め, 周囲組織や血管と接しているが, 明らかな浸潤は指摘できなかった。

副甲状腺（MIBI）シンチグラフィ（図3）：一部上縦隔にかかる腫瘍に一致し強い集積亢進を認めた。

治療方針：血液生化学検査と画像検査とともに, 副甲状腺癌の臨床的特徴（1. 触診で頸部に副甲状腺に触れる, 2. 血清 Ca 値が 11 mg/dL 以上を示している, 3. 血中副甲状腺ホルモンが極めて高い, 4. 頸部超音波検査で腫瘍の甲状腺側の辺縁が不整）を考慮し, 術前の時点から副甲状腺癌による PHPT を疑い手術を勧めた。

術式：左下副甲状腺摘出術

腫大腺は甲状腺左葉下極からはわずかに離れた尾側に位置し, 胸骨柄後面で頸部過伸展にすると触知できる位置に存在した。剥離操作中に腫瘍周辺で明らかに周囲組織に浸潤する部位は認められなかったため甲状腺左葉切除は行わず, 腫瘍のみを被膜損傷がないように核出する

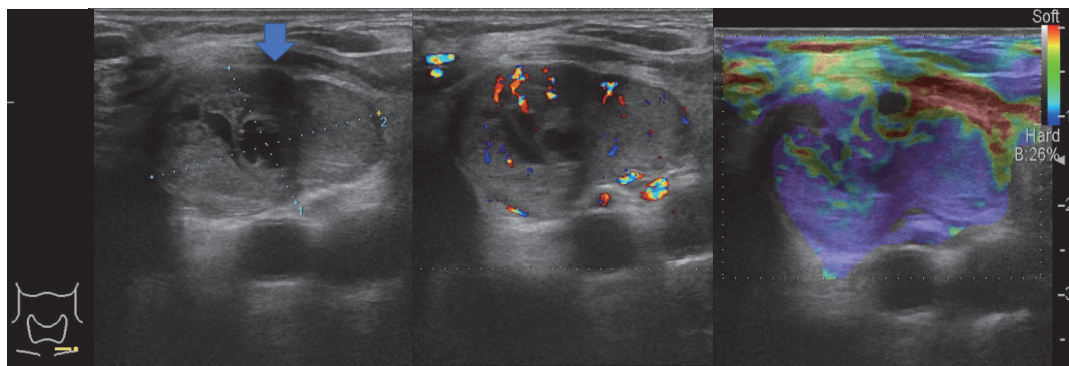


図1 頸部超音波検査

Bモードで甲状腺左葉下極に，辺縁不整，内部粗造，一部に嚢胞様構造を伴い，内部血流の増多を認める腫瘍性病変あり， $17.6 \times 27.7 \times 32.4$ mm と著明に腫大していた。

カラードプラでは内部血流を認め，辺縁にやや豊富であった。

エラストグラフィでは歪みの低下を認め，周囲組織より硬く描出された。

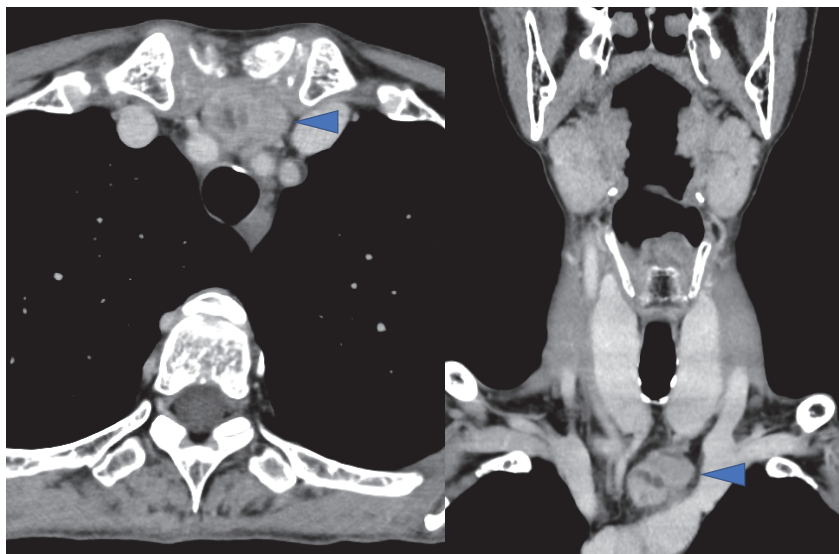


図2 頸部造影 CT 検査

縦隔上部に内部 LDA 伴う腫瘍性病変を認め、周囲組織や血管と接しているが、明らかな浸潤は指摘できなかった。また、甲状腺左葉下極よりやや尾側に位置しており、甲状腺とは直接接してはいなかった。

矢頭：腫瘍

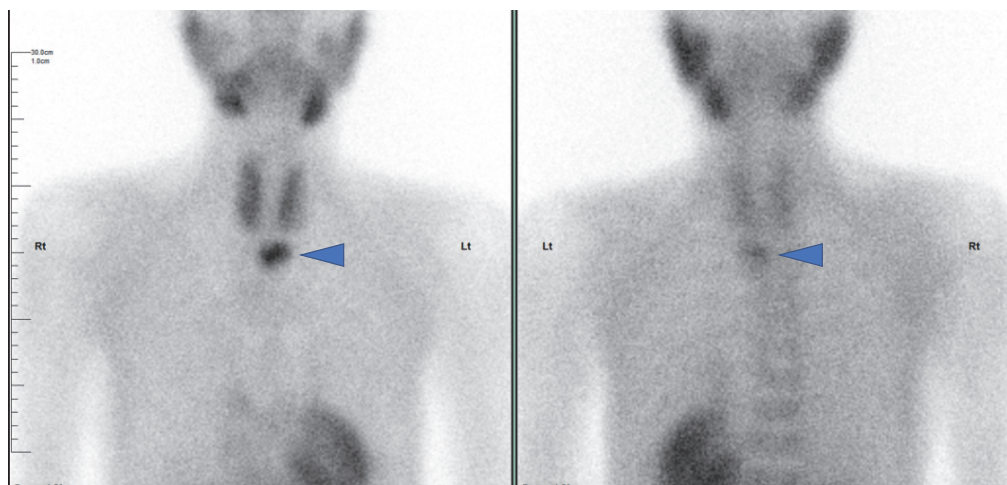


図3 副甲状腺（MIBI）シンチグラフィ

頸部超音波検査・頸部造影 CT 検査と一致した上縦隔に認める腫瘍に強い集積亢進を認めた。

矢頭：腫瘍

術式を選択した。

摘出標本所見（図4）：摘出標本は、肉眼的には $32 \times 30 \times 18$ mm大、7,490 mg の腫瘍で、断面では一部嚢胞状構造を伴う乳白調の充実性腫

瘍であった。病変の一部は境界不明瞭に見え、一部では周囲脂肪織に入り込むような像を認めた。

術後病理組織検査所見（図5, 6）：組織学的

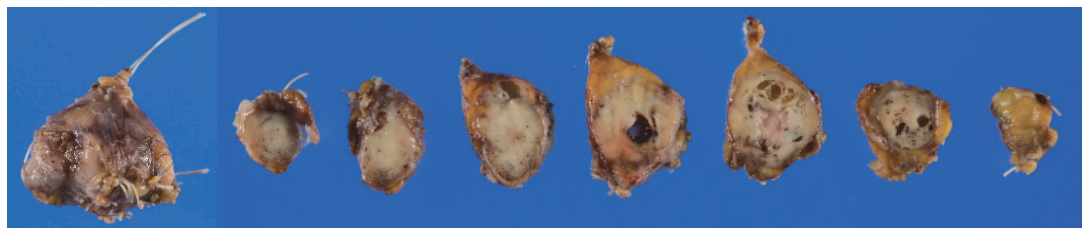


図4 摘出標本所見

摘出標本は、肉眼的には $32 \times 30 \times 18$ mm 大の腫瘍で、断面では一部嚢胞状構造を伴う乳白調の充実性腫瘍であった。病変の一部は境界不明瞭に見え、一部では周囲脂肪織に入り込むような像を認めた。断面では一部に嚢胞様構造を認めた。

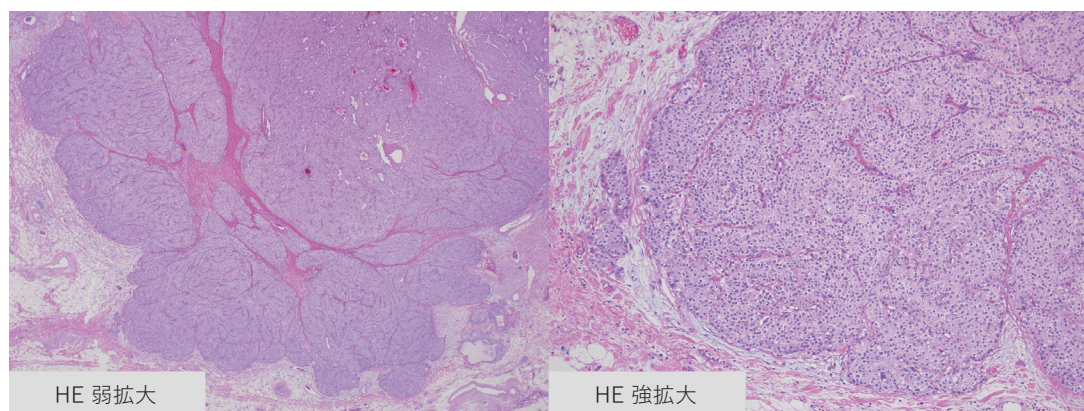


図5 術後病理組織検査所見（弱拡大および強拡大）

線維性被膜に覆われた結節性病変で、主細胞に類似した細胞が充実性～索状の形態を呈しながら増殖している。

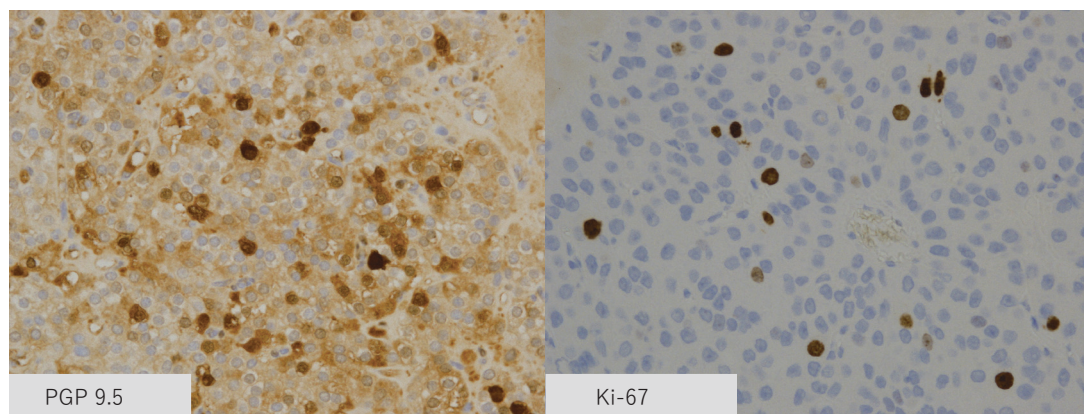


図6 免疫染色標本

免疫染色では PGP 9.5 が一部陽性だった。Ki-67 labeling index は、全体的には 1% 前後程度で、一部みられる hot spot で約 4.8% だった。

には線維性被膜に覆われた結節性病変で、主細胞に類似した細胞が充実性～索状の形態を呈しながら増殖している。これらの細胞は cyclin D1 陽性で、parathyroid の細胞に一致する (CD4

は陰性)。一部では濾胞様構造や嚢胞状変化もみられる。やや大型・多形性を示す細胞もみられるが、全体的には比較的核異型は目立たない病変。核分裂像がわずかにみられる (1 個未

満/10HPF). 異常核分裂像は明らかではない. Ki-67 labeling index は, 全体的には1%前後程度で, 一部みられる hot spot で約4.8%だった(小範囲). PGP 9.5が一部陽性だった.

腫瘍成分が線維性被膜内に浸潤する像や, 被膜外に浸潤傾向を示す部位があり, 部位によっては明らかに結節外に進展していると認識できる成分もみられ, 被膜浸潤と考えた. 被膜浸潤と認識できる病変があり, 定義的には parathyroid carcinoma に相当する病変と考える.

術後経過: 手術翌日には Ca 9.7 mg/dL, IP 1.6 mg/dL, whole PTH 8.4 pg/mL と血液生化学検査の著明な改善が認められ, 術後6か月経過の後も再発無く経過している.

考 察

副甲状腺に発生する腫瘍の大多数は腺腫であり, 原発性副甲状腺機能亢進症の原因のその殆どを占め, 次いで過形成である. 悪性である副甲状腺癌の PHPT に占める頻度は0.3~5.6%と報告されている¹⁾. 当科での1982年から2022年までの PHPT の手術件数は242例であり, そのうち腺腫は221例(91.3%), 過形成は19例(7.9%)であり, 癌は本例含めて2例(0.8%)と頻度が低い.

PHPT の治療の基本は外科的切除であり, 大多数の良性副甲状腺腫瘍では腫瘍の切除術となるが, 副甲状腺癌に対しては甲状腺も含めて en block に切除する事が再発させないためにも必要であることから腫大腺の質診断は大変重要となる.

飯原ら¹⁾の報告では諸家の論文とともにまとめており, ①触知可能腫瘍, ②線維性骨炎, ③12~14 mg/dL 以上の高カルシウム血症の3つの所見が副甲状腺癌の臨床的特徴の中心であるとしている. これら3つの所見が全て揃って認められるときは副甲状腺癌である可能性が高い. 逆にいずれの所見も認められなければ癌の可能性は極めて低いと報告している²⁾. 多くの良性副甲状腺腫瘍は位置と硬さから術前の触診所見で異常を指摘することは困難である. 本例

では硬度の上昇は認めなかったが, 副甲状腺腫瘍を腫瘍として触知可能であった. 飯原ら¹⁾の報告では副甲状腺癌を疑う臨床所見の感度と特異度についてもまとめられており, 本症例でも腫瘍触知については特異度100% (95% 信頼区間: 75~100%) となると考える.

また, 線維性骨炎は本例では認めていないが, 血清 Ca 値は14 mg/dL を超える著しい高カルシウム血症を示しており, 2項目を満たしていた.

intact PTH については, がんを特定する一定の基準は認められないが2倍以上になりづらい腺腫と異なり, 正常基準値上限の3~10倍以上分泌すると報告されている³⁾. 本症例でも intact PTH の異常高値を認めていた.

同じ頸部臓器である甲状腺での腫瘍の鑑別診断に穿刺吸引細胞診は有用である. しかし, 副甲状腺細胞自体が生着率の大変高い性質があり, 一般的には術前の穿刺吸引細胞診や針生検は被膜損傷に伴う播種を引き起こすことから原則禁忌とされており¹⁾ 細胞診での診断は期待できない. 本例でも穿刺吸引細胞診は施行していない.

副甲状腺疾患には頸部超音波検査, 頸部造影 CT 検査, 副甲状腺 (MIBI) シンチグラフィなどの非侵襲的な画像診断が使用され, これらの画像診断法を用いることで副甲状腺腫大腺の位置と数, および良悪性の診断が行われている.

これらの画像診断法のうち頸部超音波検査は頸部臓器での質的診断に重要な役割を果たす. 頸部超音波検査で, 副甲状腺腫瘍径の縦横比が1以上と高いことや腫瘍が甲状腺内に入り込んでいるといった所見も副甲状腺癌を疑ううえで見落としてはならない大切なポイントとされている⁴⁾. 本例では一般的な悪性所見である辺縁が不整, 内部が不均質の所見を有していた. 造影 CT 検査では周囲への浸潤は指摘できなかった.

病理診断としては副甲状腺癌の病理組織像では, Schantz と Castleman⁵⁾ が報告したように ①腫瘍内の厚い fibrous band の形成, ②腫瘍細胞の索状配列, ③核分裂像, ④被膜あるいは脈

管侵襲といった所見が特徴的である。しかし、④を除いた所見は必ずしも癌に特異的ではなく腺腫でも認められることがあるので、病理組織学的所見のみから副甲状腺腺腫と低悪性度の癌を鑑別することはしばしば困難である。

Schantz と Castleman の提唱した組織学的診断基準に周囲組織への浸潤やリンパ節・遠隔転移などの臨床的な悪性所見を加味して副甲状腺癌と診断するのがゴールドスタンダードとされている⁶⁾。

治療として副甲状腺癌に対しての en bloc 切除の基本術式⁷⁻⁸⁾は、腫瘍と甲状腺葉切除、胸腺舌区を含めた気管周囲リンパ節郭清である。内深頸リンパ節転移が疑われるときには、その部のリンパ節郭清も行う。

本例では術前から副甲状腺癌を疑ってはいたが、腫大した副甲状腺が甲状腺より離れて位置しており、直接浸潤した血管等も無かったため、腫瘍の被膜を破らないように慎重に腫瘍摘出術を行った。

おわりに

副甲状腺癌による PHPT は大変稀ではあるが、術式に大きく影響するため、腫大腺の質的診断に際しては、副甲状腺癌の可能性も念頭に

置きつつ慎重を期することが重要である。

引用文献

- 1) 飯原雅季, 鈴木留美, 川真田明子, 岡本高宏: 副甲状腺癌の発生機序と診断と治療. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2012; 29(3): 201-205.
- 2) 岡本高宏, 小原孝男, 藤本吉秀他: 上皮小体癌の術前診断: 術前情報の量的評価. 内分泌外科. 1991; 8: 401-405.
- 3) Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, Nicastro V, Romagnoli E, de Martino D, Scillitani A, Cole DEC: Parathyroid carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32(6): 877-889.
- 4) H Hara, A Igarashi, Y Yano, T Yashiro, E Ueno, Y Aiyoshi, K Ito, T Obara: Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. Endocr J. 2001; 48(2): 213-217.
- 5) Schantz A, Castleman B: Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. Cancer. 1973; 31(3): 600-605.
- 6) Shane E, Bilezikian JP: Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. Endocr Rev. 1982; 3(2): 218-226.
- 7) Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kanazawa K, Aiyoshi Y, Nobori M: Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: importance of an initial en bloc tumor resection. World J Surg. 1984; 8(3): 392-400.
- 8) 甲状腺超音波診断ガイドブック 改訂第2版. (日本乳腺甲状腺超音波医学会 甲状腺用語診断基準委員会). 南江堂. 2012; 108-111.

〈Case Report〉

Preoperative suspicion of parathyroid carcinoma based on clinical findings in a patient with primary hyperparathyroidism

Yoshikazu KOIKE, Katsuhiko TANAKA, Ayako SHIRAKAWA, Azusa JO
Tsuyoshi MIKAMI, Yuna FUKUMA, Ryohei OGATA
Yutaka YAMAMOTO, Naruto TAIRA

Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Overproduction of parathyroid hormone (PTH) due to parathyroid carcinoma results in hypercalcemia. Other laboratory findings are similar to those of primary hyperparathyroidism (PHPT), and fine needle aspiration cytology is contraindicated to parathyroid, making preoperative diagnosis challenging. Herein, we describe a case in which surgery was performed after a preoperative diagnosis of parathyroid carcinoma based on clinical findings.

A 73-year-old woman presented to her former physician with fever and general malaise, similar to heat stroke. A blood sample was collected and revealed elevated Ca (14.0 mg/dL) along with intact PTH (748 pg/mL) levels. She was referred to another department of our hospital. Laboratory tests revealed levels of TSH at 2.91 μ U/mL, FT3 at 2.84 pg/mL, FT4 at 0.87 ng/dL, intact PTH at 896 pg/mL, and Ca level at 14.1 mg/dL. She was referred to our department after being diagnosed with PHPT. Ultrasound scan revealed that the left lower parathyroid gland had irregular margins, internal coarse structure, cyst-like structure in some parts, increased internal blood flow, and was significantly enlarged at 17.6 $\times$ 27.7 $\times$ 32.4 mm. There were no other enlarged parathyroid glands. 99mTc-MIBI scintigraphy showed strong accumulation consistent with a mass in the upper mediastinum. A contrast-enhanced computed tomography of the neck showed a mass lesion with internal LDA in the upper mediastinum in contact with surrounding tissues and blood vessels, but no evident invasion could be noted. Based on the abnormally high serum Ca level and ultrasound scan findings of irregular margins and partial protrusion outside the capsule, we suspected PHPT due to parathyroid carcinoma and recommended surgery. On postoperative histopathological examination, there were images of tumor components infiltrating into the fibrous capsule and areas with a tendency to infiltrate outside the capsule, as well as components clearly recognizable as extranodal extension of the nodule and lesions recognizable as capsular invasion, confirming the diagnosis of parathyroid carcinoma. Most of the tumors that occur in PHPT are parathyroid adenomas, with parathyroid carcinoma occurring only in rare cases. However, it is important to perform a lumpectomy involving surrounding tissues at the initial surgery for radical cure and to accurately diagnose parathyroid carcinoma at the time of preoperative diagnosis, considering the diagnostic criteria.

(Accepted on June 29, 2023)

Key words : **Primary hyperparathyroidism, Parathyroid carcinoma**

Corresponding author
Yoshikazu Koike
Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 462 1042
E-mail : ykoike@med.kawasaki-m.ac.jp