

〈症例報告〉

初回治療から10年以上の無病期間を経て発症した副甲状腺腺腫の1例

常 梓, 田中 克浩, 白川 絢子, 福間 佑菜, 三上 剛司

緒方 良平, 小池 良和, 平 成人

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

抄録 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) は, 腺腫, 過形成, 癌によって引き起こされる. 多くは腺腫が原因となり, 通常は単発であるが, 稀に多腺腺腫を伴うことがある. 今回我々は, 初回治療から10年以上の無病期間を経て発症した副甲状腺腺腫の1例を経験した.

症例: 45歳, 女性. 家族歴に特記事項なし. X-12年, 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) に対し, 左上下副甲状腺摘出術施行. 左下副甲状腺腺腫の診断であった. 以降は他院にて, 血液検査で経過観察を行っていた. X年から高Ca血症の再燃を認め, 同年, 右上下副甲状腺摘出術+副甲状腺自家移植を施行した. 病理組織学検査, 臨床経過から右下副甲状腺腺腫の再燃と診断した. 既往歴に直腸神経内分泌腫瘍があることなどから, MEN 1遺伝子検査を行ったが, 変異は認めなかった. 副甲状腺腺腫はPHPTの原因で最も一般的であるが, ほとんどが単発で発生し, 多腺腺腫は稀である. また, 本症例は初回治療から10年以上経過し出現しており, 極めて稀な症例と考える.

doi:10.11482/KMJ-J202349059 (令和5年11月22日受理)

キーワード: 原発性副甲状腺機能亢進症, 再発性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺腺腫, 多発性内分泌腫瘍症1型

諸 言

原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism: 以下 PHPT) は, 腺腫 (約80%), 過形成 (約10%), 癌 (2-3%) によって引き起こされる¹⁾. 多くは副甲状腺腺腫が原因となり, 通常は単発とされているが, 稀に多腺腺腫 (4%程度) を伴うことがある¹⁾. 一方, 多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type1: 以下 MEN1) においては, 4腺腫大を認めることが多く, 単腺腫大は稀である²⁾. 今回我々は, 初回治療から10年以上の無病期間を経て発症した副甲状腺腺腫の1例を経

験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

今回受診時: 45歳, 女性

主 訴: なし

既往歴: 42歳 直腸神経内分泌腫瘍で EMR・超低位前方切除術施行

33歳 副甲状腺機能亢進症で手術

31歳 非アルコール性脂肪性肝炎

家族歴: 特記事項なし

現病歴: X-12年, intact PTH 79 pg/mL, Ca

別刷請求先

常 梓

〒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 (462) 7897

Eメール: sasaki331@med.kawasaki-m.ac.jp

10.0 mg/dL の上昇，頸部超音波検査で左下副甲状腺腫大， ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィで左下副甲状腺に集積を認め，PHPT の診断となった。左上副甲状腺摘出術を施行し，病理検査結果は，左下副甲状腺腺腫（図1），左上副甲状腺は正常副甲状腺であった。以降は他院にて，血液検査で経過観察を行っていたが，X年から高Ca血症の再燃を認め，精査治療目的に再度当科紹介となった。

視触診：創部に異常は認めず，また頸部腫瘍は触知しない

血液検査：whole PTH 166 pg/mL，Ca 11.1 mg/dL，IP 1.8 mg/dL，カルシトニン < 0.05 pg/mL

頸部超音波検査（US）：甲状腺右葉下極背側に5.3×6.9 mm大の辺縁整で内部エコー均一な腫瘍陰影を認め血流は乏しいが，副甲状腺の腫大

を考えた。右上副甲状腺はUSでは確認できなかった（図2）。

^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ：明らかな異常集積を晩期相でも認めなかった。

手術：基準値上限から1 mg/dL以上の血清Caの上昇があり，初回発症年齢が50歳未満であることから手術適応と判断した。再手術であり，過形成の可能性も考え，右上下副甲状腺摘出術，右上副甲状腺は左上腕に自家移植を行った。摘出検体は，右上：5×4×1 mm，60 mg，右下：17×8×5 mm，290 mgであった。

病理組織学的所見（右下副甲状腺）：サイズ16×7×7 mmと腫大しており，normal rimを認め，主細胞主体の均質な細胞が増生しており，副甲状腺腫の診断となった（図3）。

術後経過：手術翌日の血液検査では whole-PTH，Ca の速やかな低下を認めた。術後約6ヵ

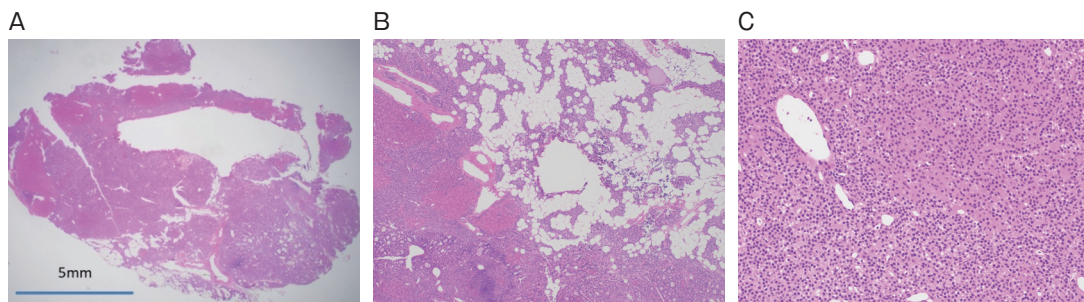


図1 病理組織学的所見 初回手術時

A，B 周囲に正常組織を認めるが，境界ははっきりしない。
C 均質な細胞の増殖を認める。

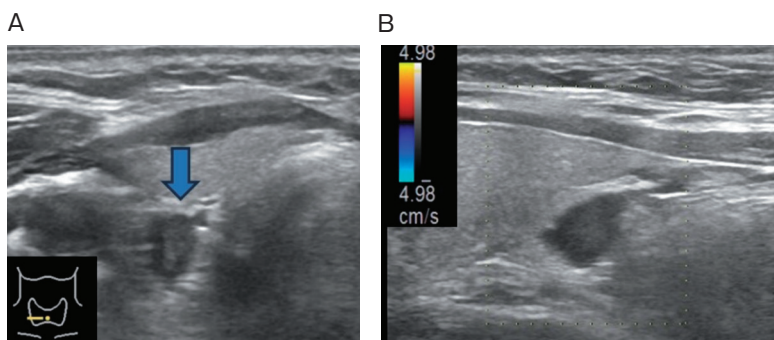


図2 頸部超音波検査 再発時

甲状腺右葉下極背側に腫大した副甲状腺を認める（5.3×6.9 mm）。
右上副甲状腺は頸部超音波検査では確認できなかった。

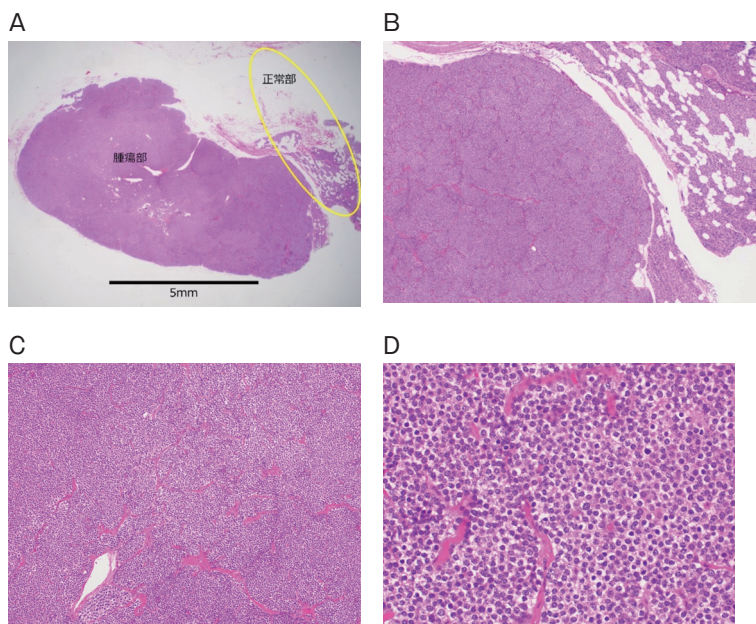


図3 病理組織学的所見 右下副甲状腺 HE 染色

- A, B 主要部分に圧排されるように正常副甲状腺組織を認める (normal parathyroid rim)
 C 均質な細胞の増生を認める
 D 主細胞が主体

月経過後も再発なく経過している。初回発生年齢が40歳以下, 副甲状腺多腺病変, 直腸神経内分泌腫瘍の既往があることから, MEN1の可能性を考え, 遺伝子カウンセリング後に遺伝子検査を行ったが, *MEN* 遺伝子胚性変異は認めなかった。多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック診断基準³⁾に基づき, *MEN* 変異は認めないが, 臨床的 *MEN1*として経過観察を行っている。

考 察

再発性副甲状腺機能亢進症 (recurrent hyperparathyroidism) は, PHPT に対する最初の副甲状腺切除術後, 少なくとも6ヶ月間正常値を維持した後に, カルシウムが正常値を超えて増加した場合と定義される。持続性/再発性副甲状腺機能亢進症は, PHPT 患者の4~10%で報告されている⁴⁾。持続/再発副甲状腺機能亢進症の原因として, 未治療の副甲状腺過形成, 副甲状腺癌または転移, 自家移植過形成, 播種性副甲状腺症によるものが挙げられる⁴⁾。再発

までの期間の中央値は6.3年 (3.4–10.8年) で, 初回手術後5年までの再発が41.4%, 5–10年が65.5%, 10年以上が34.5%と10年以上経過して再発する症例も認めている⁵⁾。

日本人患者において, 臨床的典型例 (表現型として PHPT, 睪・消化管神経内分泌腫瘍, 下垂体腫瘍) のうち表現型2つ以上発症または表現型1つ+家族歴ありにおける, *MEN1*変異検出率は82.2% (家族例91.7%, 散发例49.3%) と報告されている⁶⁾。臨床的典型例において, *MEN1*変異が認められない場合でも, 非解析領域の変異の可能性や, *MEN1*と同様の機能変化を生じる遺伝性変異の可能性もあり, 『臨床的 *MEN1*』として変異のある場合と同様の対応が必要である³⁾。本症例では *MEN1* 遺伝子変異は認めなかったが, 臨床的典型例のうちの表現型2つを認めており, *MEN1*と同様の病態の可能性が高いことが考えられる。

*MEN1*における副甲状腺機能亢進症の原因として, 副甲状腺の4腺の腫大, いわゆる過形成

として認めることが多く、腺腫に相当する単腺腫大は稀である²⁾。病理学的に腺腫と過形成を区別することが困難なことも多く、原因が腺腫であるか過形成であるかは議論が多いところである。これまでは、MEN1患者の副甲状腺腫瘍は、多クローン性過形成に起因すると考えられていた。しかし、最近では単クローン性を示す多腺性、多結節状増殖を示す腺腫との考えがある⁷⁾。実際には複数の腺腫が発生する過程をみているものであり、単腺腫大のみの場合でも、十分な時間があれば、それぞれの副甲状腺に腺腫を発症する可能性がある。また、正常な副甲状腺の数は年齢によって有意に変化し、高齢の患者は正常な副甲状腺を持つ確率が低かったとの報告⁸⁾があり、これはそれぞれの腺が単独で変化している可能性を示唆するものである。本症例では、初回治療時に正常副甲状腺を認めている点や、10年経過してPHPTが再燃している点から、副甲状腺腺腫と考えた。初回治療から10年経過して再発していることから、各腺で独立して腺腫が発生していた可能性がある。

結 語

初回治療から10年以上経過して再発した原発性副甲状腺機能亢進症の1例を経験した。初回治療時や術前検査で単腺腺腫の診断の場合でも、初回治療から10年以上経過した段階でPHPTが再発する場合があります。若年発症者では注意して経過観察する必要がある。

本論文の要旨は第35回日本内分泌外科学会総会で発表した。

引用文献

- 1) 小原孝男：原発性副甲状腺機能亢進症。総合臨床 2007; 56: 1634-1640.
- 2) 横山繁生：多発性内分泌腫瘍症の病理。日本臨床。2020; 78 (増刊号 4) : 834-840.
- 3) 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック委員会編：多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック。東京、金原出版株式会社。2013。19-94.
- 4) Pavlidis ET, Pavlidis TE: Update on the current management of persistent and recurrent primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. World J Clin Cases. 2023; 11(10): 2213-2225.
- 5) Lou I, Balentine C, Clarkson S, Schneider DF, Sippel RS, Chen H.: How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy? Surgery. 2017; 161(1): 54-61.
- 6) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, *et al.*: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76: 533-539.
- 7) Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi ML, *et al.*: Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type1. N Engl J Med. 1989; 321: 213-218.
- 8) Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK.: Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Parathyroid Adenoma Development over Time. World J. Surg. 2004; 28: 1139-1142.

〈Case Report〉

Parathyroid adenoma diagnosed following a more than 10-year disease-free interval after initial treatment

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

Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Primary hyperparathyroidism (PHPT) may occur secondary to adenoma, hyperplasia, or parathyroid gland carcinoma. Most cases are associated with adenoma, which is usually solitary, although multiple adenomas may be observed in some cases. We present a case of parathyroid adenoma that occurred more than 10 years after initial treatment.

Case: A 45-year-old woman without any significant family history underwent left inferior parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism (PHPT) 12 years ago. She was diagnosed with left lower parathyroid adenoma and subsequently underwent follow-up blood tests at another hospital. Recurrent hypercalcemia was detected, and she underwent right superior and inferior parathyroidectomy with autotransplantation. Based on histopathological examination and her clinical course, the patient was diagnosed with a right lower parathyroid adenoma. Although she had a history of rectal neuroendocrine tumor, MEN1 gene testing showed no mutations. Parathyroid adenoma, the most common etiological contributor to PHPT, usually occurs as a solitary tumor, and multiple adenomas are rare. In this study, we report an extremely rare case of a parathyroid adenoma that occurred more than 10 years after initial treatment.

(Accepted on November 22, 2023)

Key words : **Primary hyperparathyroidism, Recurrent hyperparathyroidism, Parathyroid adenoma, MEN1**

Corresponding author

Azusa Jo

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

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 7897

E-mail : sasaki331@med.kawasaki-m.ac.jp