

高カルシウム血症を伴った膀胱癌の3例

市立小樽病院泌尿器科 (部長: 川倉宏一)

平川和志*・宮部憲朗・川倉宏一

BLADDER CARCINOMA ASSOCIATED WITH HYPERCALCEMIA: REPORT OF 3 CASES

Kazushi HIRAKAWA, Norio MIYABE and Koichi KAWAKURA

*From the Department of Urology, Otaru City Hospital
(Chief: Dr. K. Kawakura)*

Three cases of bladder carcinomas associated with hypercalcemia were presented. Case 1: A 43-year-old male was diagnosed as having bladder carcinoma 2 years ago and treated in another hospital by partial cystectomy with uretero-vesicostomy of the left side. On March 6, 1985, in our clinic, he received a total cystectomy with an ileal conduit for urinary bladder carcinoma. A 5-month post-operative clinical examination showed recurrence of the carcinoma with elevated serum Ca level (15.6 mg/dl). He was treated with eel-calcitonin, predonin, indomethacin, and furosemide, but died on August 23, 1985. Autopsy disclosed carcinoma of the urinary bladder (transitional cell cancer \rightarrow squamous cell cancer).

Case 2: A 51-year-old male was diagnosed as having transitional carcinoma of the urinary bladder and was treated in our clinic by total cystectomy with cutaneous ureterostomy. Three months after the operation, he was readmitted with complaints of anorexia and disturbances of consciousness. His serum Ca level was elevated (17 mg/dl), and clinical examination showed recurrence of the carcinoma; bone scan revealed no metastasis. He was treated by radiotherapy with eel-calcitonin, predonin, indomethacin, and furosemide, but died on October 22, 1985. Autopsy disclosed carcinoma of the urinary bladder (squamous cell cancer).

Case 3: A 72-year-old male was diagnosed as having a large urinary bladder tumor. An IVP showed a left non-functioning kidney. On admission, he complained of anorexia and confusion. His serum Ca level was elevated (13.8 mg/dl); bone scan revealed no metastasis. He was treated with eel-calcitonin, predonin, indomethacin, and furosemide. Biopsies of the urinary bladder tumor and cutaneous ureterostomy of the right side were conducted, but the patient died of heart failure on September 25, 1985. Autopsy disclosed carcinoma of the urinary bladder (transitional cell cancer \rightarrow squamous cell cancer).

In autopsies none of our patients had evidence of bone metastasis or other causes of hypercalcemia such as hyperparathyroidism.

Key words: Bladder Carcinoma, Hypercalcemia, Bone Metastasis, PTH, Prostaglandin

緒 言

悪性腫瘍に高カルシウム (以下 Ca) 血症を伴うことは珍しいことではない。しかしながら、膀胱腫瘍に高 Ca 血症を伴うことは稀で、その報告も少ない。今回、われわれは臨床的に骨転移を認めない膀胱腫瘍に高 Ca 血症を認めた3例を経験し、そのうちの2例

は膀胱全摘後の再発に伴い高 Ca 血症を来たした症例であり、極めて稀なものと思われたので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 43歳, 男性

主訴: 発熱, 全身衰弱

既往歴: 1969年3月, 転落事故にて脊椎圧迫骨折した。

*現: 帯広厚生病院

現病歴：1983年8月，他院で膀胱腫瘍にて膀胱部分切除術，左尿管膀胱新吻合術を受け，その病理は移行上皮癌であった。1983年9月膀胱腫瘍の follow を希望して当科受診した。1984年5月および12月に当科にて TUR-Bt を受け，その病理は移行上皮癌であった。1985年1月，adriamycin（総量 50 mg），cisplatinum（総量 200 mg），左下殿動脈より動注し，その後，3月6日，膀胱全摘除術，回腸導管術を受けた。その病理はやはり移行上皮癌であり，入院中，血清 Ca 値の異常は認めなかった。退院後，7月上旬頃より，発熱，全身倦怠感，悪心嘔吐が出現し，精査のため入院となった。

検査所見：尿所見；蛋白（±），糖（-），RBC（-），WBC 5~10/hpf，桿菌（+），血液検査所見；RBC $422 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，WBC $13,800/\text{mm}^3$ ，Hb 12.0 g/dl，Ht 35.8%，Plt $16.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，TP 5.4 g/dl，ALP 8.9 K-AU，BUN 31.8 mg/dl，Cr 2.9 mg/dl，Na 138 mE/l，K 4.0 mE/l，Cl 105 mE/l，Ca 9.4~15.6 mg/dl（8月20日），n-PTH 0.030 ng/ml 以下（0.12 以下），c-PTH 0.4 ng/ml（0.5 以下），PGE 321 pg/ml（57~1144）

X線検査：DIP にて両側水腎症，両側尿管停滞像を認めた。

骨シンチ：異常を認めなかった。

入院経過：入院時，40度以上の発熱を認めた。膀胱腫瘍の再発および敗血症と診断し，抗生剤， γ -グロブリンによる治療を開始し，また，尿通過障害を認めたため7月23日，右腎瘻術，8月16日，左腎瘻術を施行した。8月上旬頃より血清 Ca 値の上昇を認め，また，その頃より活動性の低下，傾眠傾向が見られるようになった。高 Ca 血症に対し生理食塩水の補液および furosemide の投与により Ca の尿中排泄を促すと共に合成ウナギカルチトニン，インドメサシンの投与による治療を行ったがその後も最高 15.6mg/dl

と上昇を示し，またこの頃より昏睡状態となり，8月23日，悪液質，DIC にて死亡した。

剖検所見：小骨盤腔は全て腫瘍により満たされ，回腸導管吻合部付近で両側尿管は腫瘍に取り囲まれ通過障害を来していた。また，腫瘍は仙骨に限局性の直接浸潤を示していた。その病理所見は移行上皮癌で一部に扁平上皮癌の成分も見られた（Fig. 1）。腎臓には強い炎症性的変化は見られ，また尿細管には Ca の沈着が見られた。副甲状腺には異常を認めなかった。

症例 2：51歳，男性

主訴：意識障害

既往歴：17歳の時，左腎結核にて左腎摘除術を受けた。36歳の時，血尿にて尿路結核を疑われ，抗結核療法を受けた。

現病歴：1985年3月，膀胱腫瘍にて TUR-Bt 施行し，同年4月24日，膀胱全摘除術，右尿管皮膚瘻術を施行し，その病理は扁平上皮癌一部移行上皮癌であった。入院中，血清 Ca 値は異常を認めなかった。退院後，7月初頃より固形物を摂取しなくなり，寝たきりとなった。また，場所，時間などの見当識障害が出現し，他院精神科にて電解質異常などに基づいた代謝性の意識障害を疑われ，7月27日当科へ再入院した。

検査所見 尿所見；蛋白（+），糖（-），RBC（-），WBC 0~1/hpf，桿菌（+），血液検査所見；RBC $449 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，WBC $10,500/\text{mm}^3$ ，Hb 11.4 g/dl，Ht 34.6%，Plt $167 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，TP 8.4 g/dl，ALP 4.3 K-AU，BUN 31.5 mg/dl，Cr 2.1 mg/dl，Na 138 mE/l，K 4.0 mE/l，Cl 98 mE/l，Ca 7.6 mE/l，Ca 8.0 mg/dl，P 2.7 mg/dl，PGE 58 ng/dl，PGE₂ 10 以下 ng/dl，c-PTH 0.4 ng/dl，

X線検査：腹部 CT にて骨盤内に腫瘍の再発を認めた。

骨シンチ：異常を認めなかった。

入院経過：膀胱腫瘍の再発および高 Ca 血症に基

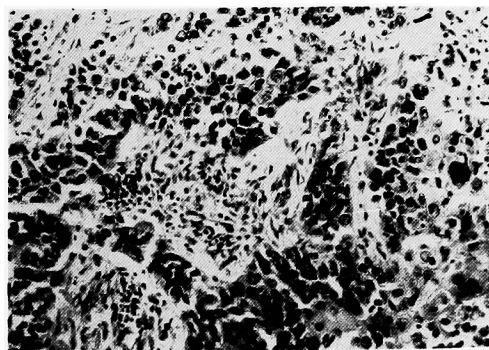


Fig. 1. 症例 1 の組織像（H.E. 染色）



Fig. 2. 症例 2 の組織像（H.E. 染色）

づく意識障害と診断し、腫瘍に対しコバルト照射を行うと共に高 Ca 血症に対し生理食塩水の補液および furosemide の投与により Ca の尿中排泄を促すと共に合成ウナギカルチトニン、インドメサジン、プレドニンの投与による治療を行った。一時的に血清 Ca は正常化し、一般状態および精神症状も改善したが、その後、血清 Ca は再度上昇を示し、軽度の意識障害が続いた。腎機能は徐々に悪化し、10月22日、悪液質のため死亡した。

剖検所見：小骨盤腔は腫瘍により全て満たされており、仙骨には限局性に直接浸潤していた。病理所見は一部に癌真珠をみる扁平上皮癌であり、未分化な部分もみられた (Fig. 2)。腎臓には尿管およびそれを越えて間質へも Ca の沈着がみられた。副甲状腺には異常はみられなかった。

症例 3：72歳、男性

主訴：肉眼的血尿、排尿困難

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1985年6月中旬頃より肉眼的血尿、頻尿、排尿困難出現し、7月25日当科を受診した。内視鏡にて非乳頭状の膀胱腫瘍を認めたため入院を勧めたが、その後、症状の改善をみたため入院を拒否し、結局、8月29日当科入院となった。

現症：体格中等度、栄養やや不良で、前立腺は小手術大に触れ、表面は平滑であった。

検査所見・尿所見：蛋白(±)、糖(-)、RBC 1~5/hpf、WBC 0~1/hpf、球菌(+)、血液検査所見：RBC $370 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、WBC $13,000/\text{mm}^3$ 、Hb 10.6 g/dl、Ht 32.4%、Plt $24.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、TP 6.0 g/dl、ALP 5.2 K-AU、BUN 17.0 mg/dl、Cr 1.7 mg/dl、Na 142 mE/l、K 4.3 mE/l、Cl 103 mE/l、Ca 11.8 mg/dl、Ca 3.98 mE/l、PGE 343 pg/ml、PGE₂ 92 pg/ml、c-PTH 0.4 ng/ml、n-PTH 0.03 以下 ng/ml

X線検査：IVPにて左無機能および膀胱左半分には腫瘍による陰影欠損を認めた。

骨シンチ：異常を認めなかった。

入院経過：入院時、すでに高 Ca 血症を認め、また、高 Ca 血症に伴うと思われる食欲不振、不穏状態などを呈し、尿道留置カテーテルをハサミで切断したり、夜間はいかいしたりなどの異常行動もみられた。そのため、高 Ca 血症に対し、生理食塩水の補液および furosemide の投与により Ca の尿中排泄を促すと共に合成ウナギカルチトニン、インドメサジンの投与による治療を開始した。血清 Ca の低下および一般状態の改善がみられたため、腫瘍の経尿道的生検を行うと共に右尿管皮膚瘻術を施行した。その後、血清 Ca

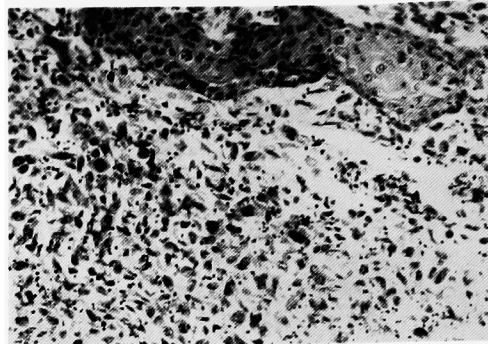


Fig. 3. 症例 3 の組織像 (H.E. 染色)

値は正常化したが、9月25日、心不全のため死亡した。

剖検所見：膀胱腫瘍は膀胱内腔のほぼ全体にわたり、左側壁より骨盤内の筋肉にまで浸潤していた。その病理所見は異型性の強い移行上皮癌で一部に扁平上皮への分化傾向を示す部分もみられた (Fig. 3)。尿管には Ca の沈着がみられた。副甲状腺には異常はみられなかった。

考 察

悪性腫瘍に高 Ca 血症が併発することは、しばしば経験され、一般に乳癌、肺癌、腎癌などについて報告されている^{1,2)}。しかしながら、膀胱癌に高 Ca 血症を来すことは稀で、特に骨転移のない膀胱癌に高 Ca 血症を合併することは極めて稀であり、この点に関して成書の記載もみられない。今回、われわれは、臨床検査、病理所見などにつき記載のあるこれら症例を内外文献より集計したが、わずかに欧米15例、本邦2例の計17例を集めたに止まった (Table 1)。また、自験症例1、2のごとく、膀胱癌の膀胱全摘術後の再発時に高 Ca 血症をきたしたものは、Notman³⁾、三方ら⁴⁾の報告をみるのみで、従って、自験例は第3例、第4例目に相当するものと思われた。

悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症の成因に関し、Mundyらは以下の3群につき述べている¹⁾。すなわち、第1は多発性骨髄腫をはじめとする血液系悪性腫瘍にみられるもので osteoclast-activating-factor (OAF) の産生によるものと考えられている。第2は、広汎な骨転移に伴ってみられる高 Ca 血症で、骨破壊機序の詳細は明らかでないが、癌転移の局所で prostaglandin (以下 PG) が促進的に関与している可能性が示唆されている。第3は、悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症の半数以上を占め、骨転移を伴わず、いわゆる液性因子を介する高 Ca 血症 (humoral hypercalcemia of

Table 1. Bladder tumor associated with hypercalcemia

Author	Age	Sex	Histological diagnosis	S-PGE U-PGE	S-PTH	Max of Ca. (mg/dl)	Survival
Loebel&Walkoff	1962	62 F	S.C.C.			15.6	Died
Svane	1964	67 F				18.8	died suddenly
高橋ら ⁽¹⁾	1967	52 M	S.C.C.			15.2	Died
Blok&Whitmore	1973	63 M	S.C.C.			12.8	Died at 3 mos
Mckay et al. ⁽¹⁾	1978	49 F	T.C.C.	U ↑	→	12.8	Died at 7 mos
Mandell et al. ⁽²⁾	1978	66 M	T.C.C.		↑	14.2	Died suddenly
Notman et al. ⁽³⁾	1979	59 M	T.C.C.		→	20.4	Died at 23 days
Becq-Giraudon et al.	1979	77 F	S.C.C.		(1)	14.2	Died at 3 mos
Eddeland&Hedelin	1980	75 M	S.C.C.		↓	14.0	Died at 1 mo
三方ら ⁽⁴⁾	1981	75 F	Spindle and Giant cell C			16.8	Died at 4 mos
Boissonnas et al.	1982	47 M	S.C.C.		→	14.0	
Michel et al.	1984	40 M	S.C.C.		→	1 14.0	Alive
		34 M	S.C.C.		(2)	13.0	Died at 4 mos
Bennett et al. ⁽⁶⁾	1986	65 M	T.C.C. S.C.C	U ↑	→	* 12.7	Alive
		72 M	T.C.C. S.C.C		→	* 14.0	Died within 7 mos
		72 F	S.C.C.		→	* 12.1	Alive
		70 F	T.C.C.		→	* 13.1	Died within 7 mos
		43 M	T.C.C.)S.C.C	→	→	15.6	Died at 17 days
自験例		51 M	S.C.C.	→	→	17.0	Died at 3 mos
		72 M	T.C.C.)S.C.C	PGE ₂ ↑	→	13.8	Died at 2 mos

(1) high in tissue extract

(2) high arteriovenous gradient across the tumor

* initial count

malignancy, 以下 HHM と略)で、この成因については論議が多い⁽⁵⁾。即ち、腫瘍からある種の因子が分泌されてそれが骨に働き、骨吸収を促進することにより高 Ca 血症を来たすものと考えられ、これら諸因子として、PTH, PTH 様物質, prostaglandin, transforming growth factors (TGF) などが考えられてきた。以下、Mundy ら (1964) の研究を中心に最近の知見をまとめてみた。

PTH:

古くは PTH または PTH 類似の物質が腫瘍から分泌されると考えられ⁽⁶⁾, Tashjian ら⁽⁷⁾(1964)は腎腫瘍で高 PTH を伴った高 Ca 血症の報告を行っている。しかし、膀胱腫瘍に伴った高 PTH 症は稀で、前述の集計し得た17症例中、PTH を測定した8例のうち上昇を認めたのは Mandell ら⁽⁸⁾の1例のみであった (Table 1)。

最近、HHM に伴った諸症状が原発性副甲状腺機能亢進症の所見と類似しながら、PTH 過剰としては説明のつかないいくつかの問題点が指摘され、また、Mundy らにより HHM を合併する腫瘍中に、PTH に対応する mRNA が殆ど存在しないことが解明されるに及んで、PTH は HHM の液性因子としての役割りをもたないものと考えられるにいたった。

PTH 様物質:

Stewart らは、HHM 患者の腫瘍から PTH とは

明らかに異なるが、PTH 受容体と結合していくつかの PTH 作用を示す物質が産生されると推定し、単離、精製を進めている。

Prostaglandin (PG):

Klein, Reisz (1970)の実験以来、PG が骨吸収を促進して Ca の遊離を来たし、一方、cortisol, calcitonin により抑制されることが知られ、その後、諸家の研究より、*in vitro* における PG の骨吸収促進作用は PGE₁, PGE₂ に強くみられることなどが解明されてきた。しかしながら、ヒトの悪性腫瘍に伴った HHM に関する PG の役割りについては不明の点が多く、種々の腫瘍において PGE の産生は報告されているが、その血中 PG 値には変動があり、PG の作用のみでは高 Ca 血症の説明を困難にしている。また、PG 合成阻害剤に対する反応も臨床では、動物に対する場合のように必ずしも良好な結果が得られない場合があるとされている⁽⁹⁾。Mundy らは、動物実験の成績から、腫瘍由来の PG 過剰生成は高 Ca 血症の原因と成り得ることを指摘しながらも、PG の過剰生成のみが腫瘍に伴った高 Ca 血症の主因に成り得ないことを指摘し、特にヒトの場合は PG が主役とは考えられず、むしろ局所的な要因として

Ca 代謝に関係するものと述べている。われわれが集計した17例 (Table 1) 中、わずかに2例のみに尿中 PGE の高値がみられた^{6,10)}。

Transforming growth factors (TGF):

Epidermal growth factor (EGF)は強力な骨吸収活性を有することが知られており、また腫瘍からEGFといくつかの共通活性を示す polypeptides, TGF が分泌される。近年、種々の実験結果より、各種の腫瘍に由来する TGF が、EGF 受容体を介して破骨細胞に働き、骨吸収を促進して高 Ca 血症を来す機序が次第に解明されてきた。一方、TGF と PTH 様物質との関係、prostaglandin との相互作用など、今後の検討を待つ領域も残されているが、Mundy¹⁾は少なくともある種の HHM の病因は癌細胞に由来する TGF が主役であると結論付けている。

今回われわれの経験した3例では、骨転移による高 Ca 血症は否定的であり、何らかの液性因子が疑われるが、症例1、2では血清 PGE, PTH とともに正常域であり、他の未確認因子の存在が疑われた。症例3では血清 PGE₂の上昇を認め、インドメサシン、カルチトニンによる治療に反応しており、PGE₂の関連が示唆された。

本症の臨床について、われわれが集計した内外文献17例よりみると、年齢では34歳より77歳、平均61歳となり、性比では男10例、女7例と男に多い。自験3例は全例男で平均55歳であった。

臨床症状としては、膀胱腫瘍による症状の他、一般的に高 Ca 血症に伴った食欲不振、便秘、全身倦怠感、見当識喪失、意味不明の発言、意識レベルの低下、傾眠状態、精神神経症状などがみられる。自験症例2も当科受診前にこれらの症状から精神科を受診している。さらに血中 Ca 濃度が高くなる (20 mg/dl あるいはそれ以上) と、高 Ca 血症グリーゼをきたし、嘔吐、脱水、ショック、無尿となり、ついに心停止に至るとされている。Table 1 にみられる14例の血清 Ca 値は 12.7~20.4 mg/dl で自験3例の平均は 15.5 mg/dl であった。

病理組織所見については、17例中、11例が扁平上皮癌あるいは扁平上皮癌の成分をもった腫瘍であり、自験3例もすべて扁平上皮癌の成分がみられ (Table 1)、一般の膀胱腫瘍における扁平上皮癌の比率と著しい対比をなしている。これに関して Mundy らは、これら特定の癌が高 Ca 血症を来す因子を分泌するものと推論している¹⁾。

高 Ca 血症に対する治療法としては、高 Ca 血症の原因となる疾患の除去、高 Ca 血症そのもののコントロール、および高 Ca 血症の結果起こってくる代謝異常のコントロールが重要とされ、まず、根治手術が可能の場合は原発巣 (膀胱癌) を摘出することに

より速やかな血清 Ca の低下が期待されるが、それが不可能 (または再発例) の場合、各種の保存療法が行われる。放射線療法+癌化学療法により一時的に血清 Ca 値の低下も報告されており、自験症例2も⁶⁰Co 照射を行っている。いわゆる末期癌など重篤な症例に対してはまず代謝異常の結果をもたらされる脱水の改善と Ca の尿中排泄の促進を図るため大量の生理食塩水と furosemide の投与を行う。次いで、骨吸収を抑制し腸管からの Ca 吸収を阻止するためステロイド剤を投与する。自験例では、predonin 20~40 mg/day の投与を行った。また、PG 阻害剤である indomethacin 投与も行われる。さらに、カルチトニンの大量投与は副作用も少なく、有効な方法とされ²⁾、ウナギカルチトニン (ECT: エルソトニン) が用いられている。自験3例にも ECT 40単位を朝夕2回静注し、1日80単位より次第に増量して最大240単位まで使用した。症例2、3では一時的に症状の軽快が得られた。今後、本剤の作用機序がさらに解明され、連日投与にさいしてみられる効果の低下が改善されることが望ましい。

予後: 一般に悪性腫瘍に合併した高 Ca 血症の予後は極めて悪く、膀胱癌に合併した高 Ca 血症17例 (Table 1) においても数カ月のうちに死亡する例が殆どである。自験3例もそれぞれ、17日、3カ月、2カ月であった。

結 語

膀胱癌に併発した高 Ca 血症の3例につき剖検所見を含めて報告した。併せて若干の文献的考察を加えた。

稿を終えるにあたり、病理組織学的検索に多大な御協力をいただいた当院検査科科长上野洋男博士に謝意を表します。

なお本論文の要旨は日本泌尿器科学会第280回北海道地方会において発表した。

文 献

- 1) Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW and Martin TJ: The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *New Engl J Med* 310: 1718~1727, 1984
- 2) 尾形悦郎: カルシウム・リンの異常, 新内科学大系, 48. b. p190, 中山書店, 東京, 1979
- 3) Notman DD, Krauss DL and Moses AM: Fulminating hypercalcemia and markedly increased nephrogenous cyclic AMP in a patient with transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Med* 66: 870~873, 1979
- 4) 三方律治・木下健二・阿部定則・柳沢良三・小松

- 秀樹・本間之夫：高カルシウム血症と類白血病反応を併発した膀胱癌再発例。臨泌 35：285～287, 1981
- 5) 池田恭治・松本俊夫・尾形悦郎：蛋白，ポリペプチド系成長因子—副甲状腺ホルモン。日本臨床 44：100～107, 1986
- 6) Bennett JK, Wheatley JK, Walton KN, Watts NB, McNair O and O'Brien DP: Nonmetastatic bladder cancer associated with hypercalcemia, thrombocytosis and leukemoid reaction. J Urol 135: 47～48, 1986
- 7) Tashjian AH Jr, Levine L and Munson PL: Immunochemical identification of parathyroid hormone in non-parathyroid neoplasms associated with hypercalcemia. J Exp Med 119: 467, 1964
- 8) Mandell J, Magee MC and Fried FA: Hypercalcemia associated with uroepithelial neoplasms. J Urol 119: 844～845, 1978
- 9) 小森忠光・森井浩世：カルシウム代謝。診断と治療 83：307～312, 1986
- 10) McKay, HA, Gavrell GJ, Meehan WL, Kaplan RA and Le Blanc GA: prostaglandin-mediated hypercalcemia in transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 119: 689～692, 1978
- 11) 高橋陽一・宮川美栄子：泌尿器科領域の悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症について。泌尿紀要 13: 290～301, 1967

(1987年1月26日受付)