

高カルシウム血症による臨床症状を随伴した 腎腫瘍の1例

大阪市立北市民病院泌尿器科

安本 亮二・西島 高明・松村 俊宏

同精神神経科

大 沢 修 司

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

坂本 亘・池内 博和・尾崎 祐吉

RENAL CELL CARCINOMA ASSOCIATED WITH HYPERCALCEMIA

Ryoji YASUMOTO, Takaaki NISHIJIMA
and Toshihiro MATSUMURA

From the Department of Urology, Osaka Kita Municipal Citizen's Hospital

Shuji OHSAWA

From the Department of Psychiatry, Osaka Kita Municipal Citizen's Hospital

Wataru SAKAMOTO, Hirokazu IKEUCHI
and Yukichi OZAKI

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

A 71-year-old man noticed gross hematuria two months before he consulted a doctor. IVP and angiogram showed an enlarged kidney and metastatic tumor. A diagnosis was made as renal cell carcinoma with metastatic tumor. As curative operation could not be performed, chemotherapy was started. Three months later, he had transcatheter embolization in order to degenerate primary and metastatic tumors. One month later, clinical manifestations of hypercalcemia appeared. He was given a three week course of calcitonin 160 U intramuscularly. As symptoms and signs of hypercalcemia improved, medical treatment was stopped. Since clinical manifestations of hypercalcemia appeared again about one week later, intravenous transfusion of calcitonin 80~160 U was resumed for one month. The condition of hypercalcemia was significantly reduced. There was no adverse reactions of calcitonin.

緒 言

悪性腫瘍の随伴症候群 paraneoplastic syndrome の1つとして、高カルシウム血症（高Ca血症）が注目され、最近ではその報告も数多くなされている。そして腎癌^{1,2)}、腎盂癌³⁾、尿管癌⁴⁾、膀胱癌⁵⁾、前立腺癌^{6,7)}、陰茎癌^{8,9)}、褐色細胞腫¹⁰⁾などのほとんどすべ

ての泌尿生殖器臓器の腫瘍に高Ca血症の随伴する可能性があるといえる (Fig. 1)。

この度、われわれは高Ca血症による諸々の臨床症状を伴った腎腫瘍の1例を経験し、カルシトニン (calcitonin) の静脈内投与により血清Ca値および臨床症状の著明な改善を認めたので、症例を呈示するとともに、本邦報告例をまとめ若干の文献的考察を行な

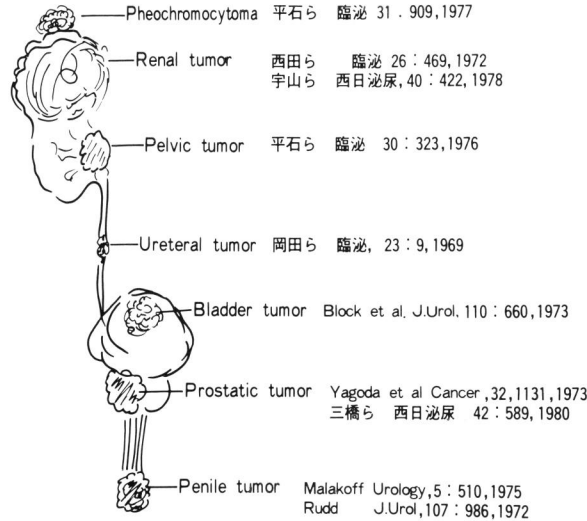


Fig. 1. 泌尿器科領域における高Ca血症を伴った腫瘍報告例

いたい。

症 例

症例：池○正○, 71歳, 男子, 農業。

主訴：肉眼的血尿。

初診：1980年9月11日。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1978年頃, 左骨盤部痛に気づくも, そのまま放置。1980年6月, 肉眼的血尿を認めたため, 済生会今治病院を受診。諸検査の結果, 右腎腫瘍ならびに左側仙腸関節から第5腰椎にかけての骨転移像を指摘

され, 手術療法不能とのことにて制癌剤治療を受けていたが, 当院での治療を希望し転院してきた。

現症：体格は中等度, 栄養状態はほぼ良好。貧血, 黄疸は認めない。胸部部の理学的所見として左側腋部に圧痛を認める以外異常を認めない。前立腺・外生殖器に異常なし。

検査成績：血圧・脈拍は正常。一般検血・血液化学には異常を認めない。CEAは3.27ng/mlと高値を示していた。電解質についてみると血清Ca値は

Table 1. 転院時検査成績

血圧 110/64mmHg, 脈拍 78/分, 整。 一般検血 RBC $450 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 15.1g/dl, WBC $6.400 / \text{mm}^3$ (Neutrophil 67%, Lymph. 31%) 血液化学 BUN 19.2mg/dl, S-Cr 1.54ng/dl, Uricacid 7.2mg/dl, GOT 31U, GPT 53U, Alk-P 6.1KAU, LDH 366WU, LAP 201mu/ml, ChE 0.430pH, TP 6.3g/dl, γ -GTP 22U, ZTT 4.1U, TTT 1.6U, Cholesterol 209mg/dl, Acidphosphatase(total 3.9KAU, prostatic 0.3KAU) 電解質 Na 143meq/L, K 4.7meq/L, Cl 102meq/L, Ca 11.8mg/dl, P 2.0mg/dl 免疫学的検査 T cell 85%, B cell 12%
--



Fig. 2. KUB: 左側仙腸関節部に骨融解像(矢印)が認められる。

11.8 mg/dl であるが、血清 P 値は 2.0 mg/dl と低値を示していた。臨床免疫学的検査成績はほぼ正常であった (Table 1)。

胸部レ線像にて転移像は認められないが、KUB にて左側仙腸関節部に骨融解像が認められた (Fig. 2)。

血管造影像：転院直後 transcatheter embolization を施行したが、その際の血管レ線像で、右腎に腫瘍血管

管像を、そして第5腰椎左側に下腸間膜動脈より栄養される腫瘍血管ならびに腫瘍陰影が骨融解部にほぼ一致して観察された (Fig. 3)。

臨床経過 (Fig. 4)：転院後徐々に骨盤部痛が増大してきたので、腎腫瘍および骨転移巣に対して transcatheter embolization を施行したところ、症状は一時軽快したが、その後再び疼痛が増悪し、同時に高 Ca

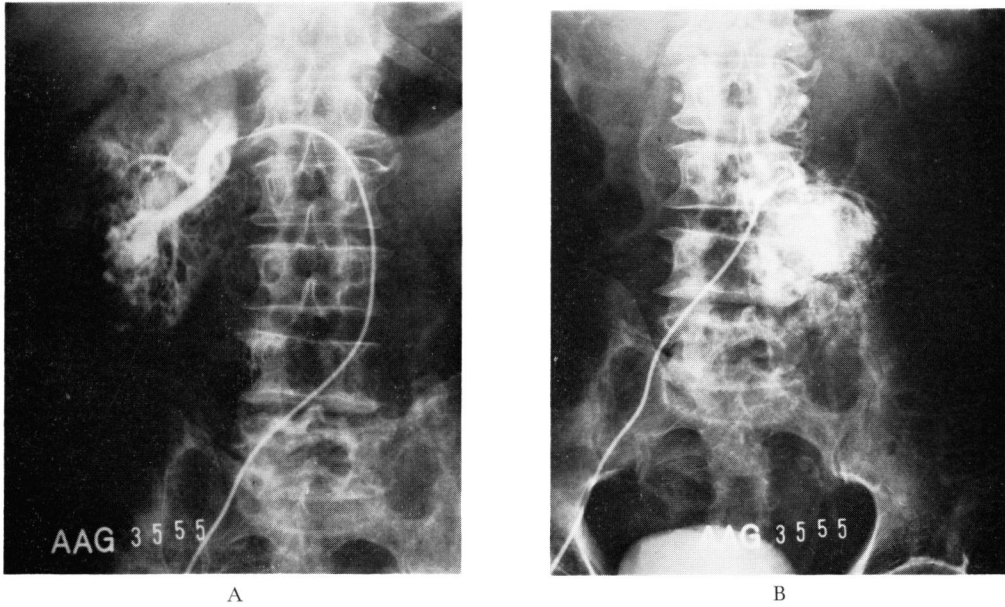


Fig. 3. 血管造影像：A) 右腎に腫瘍血管像を認める。B) 第5腰椎左側に下腸間膜動脈より栄養される転移性腫瘍ならびに腫瘍陰影を認める。

Case S.I., 71 y.o., male. (Renal carcinoma)

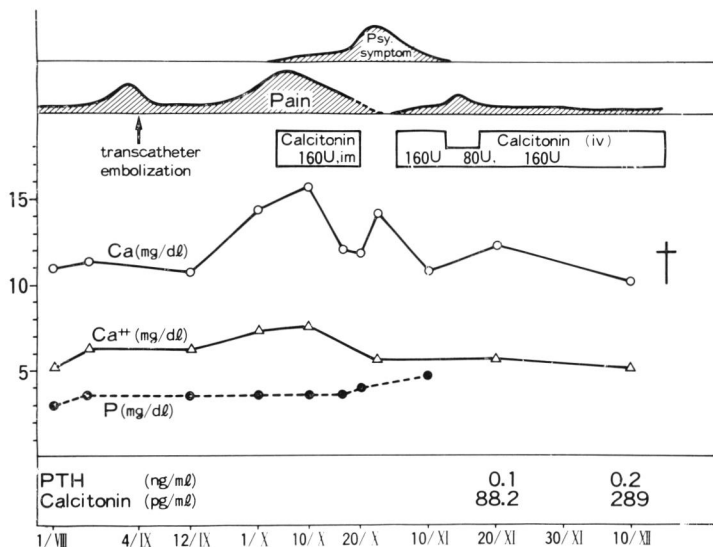


Fig. 4. 入院後経過図

Table 2. 高Ca血症を随伴した腎腫瘍報告例

報 告 者	性	年齢	Ca	Ca ⁺⁺	P	Alk-P	骨転移	副甲状腺	備 考	文 献
1 樋 口 (1959)	男	53	10.4	4.40	5.3	6.4	(-)			日泌尿会誌 50 : 345
2 " (")	男	60	10.7	4.50	3.6	9.4				
3 村 上 (1963)	男	52	13.6		2.5	1.8	(+)			最新医学 18 : 1139
4 " (")	男	71	16.0		0.9	1.7	(+)			
5 阿 部 (1964)	女	52	14.0~18.4		2.2~4.6	n.p	(+)	肥大		日内会誌 53 : 98
6 中 村 (1966)	男	58					(-)	n.p		臨床泌尿 20 : 1267
7 高 橋 (1967)	男	62	12.4	5.55	4.2	9.5	(+)	n.p	副腎皮質ホルモンで正常化	泌尿紀要 13 : 290
8 " (")	男	45	13.5	5.81	2.5	10.0	(-)			
9 " (")	男	63	12.78	5.41	4.5	15.5	(-)		腎摘後正常化	
10 岡 田 (1969)	男	63	13.4	6.15	3.4	6.0	(-)	n.p	腫瘍中にPTH様ホルモンあり	臨床泌尿 23 : 9
11 西 村 (1969)	男	39	14.1						腎摘後正常化	日泌尿会誌 60 : 961
12 近 沢 (1971)	男	63						肥大疑い		日泌尿会誌 62 : 296
13 西 田 (1972)	男	55	12.6	5.50	2.3	27.1	(-)	n.p	副腎皮質ホルモンは無効	臨床泌尿 26 : 469
14 伊 東 (1976)	男	46							腎摘後正常化	日泌尿会誌 67 : 230
15 " (")	女	46					(-)	n.p		
16 " (")	男	62								
17 安 積 (1977)	男	57	12.0		2.6		(-)	n.p		日泌尿会誌 68 : 96
18 根 本 (1977)	男	62	14.8				(-)	n.p	副腎皮質ホルモン インドメサシンに反応	日泌尿会誌 68 : 415
19 " (")	女	54						肥大		
20 丸 岡 (1979)	男	56	12.3						カルシトニン(サケ)インドメサシン mithramycin に反応	日泌尿会誌 70 : 440
21 三 方 (1979)	男	60	13.5						カルシトニン(ウナギ) 副腎皮質ホルモンに反応	日泌尿会誌 70 : 439
22 宇 山 (1980)	男	75	14.2	6.08	3.1		(-)		カルシトニン(ブタ)にて有効	西日泌尿 40 : 422
23 三 橋 (1980)	男	67	12.1							西日泌尿 42 : 589
24 自験例 (1981)	男	71	16.6	7.53	2.5	9.6	(+)	n.p	カルシトニン(ブタ)にて著効	

血症によると思われる臨床症状が出現してきた（血清 Ca 値は 14.6～16.8 mg/dl）。このため、当初は calcitonin 80 U, 1日2回の筋肉内注射を行ない、疼痛はいくぶん緩和され、血清 Ca 値も正常化傾向を示したため、一時筋注を中止した。しかし、再び精神神経症状を含む著明な高 Ca 血症の症状が発現してきたため calcitonin 80～160 U を約2時間かけて点滴静注した。静注開始後より7日目には、精神神経症状はほぼ消失、それとともに疼痛の訴えがみられるようになった。calcitonin の静注は、約1カ月余続いて行なったが、その間、高 Ca 血症による臨床症状の再発はなく、軽度の疼痛のみを訴えていた。患者は転院後約4カ月目に肺炎を併発して死亡。剖検は家族の同意が得られず施行できなかつた。

考 察

悪性腫瘍の随伴症候群 paraneoplastic syndrome の1つとしての¹¹⁾高 Ca 血症は Myers ら¹²⁾の報告にみられるように、広く各種の腫瘍に随伴して認められる。腎腫瘍に随伴したとの報告は、Myers¹²⁾は19例中2例、Samaan¹¹⁾は20例中8例に認めているが、本邦報告例は Table 2 に示すように、自験例を含めて24例である。近年は血清 Ca 値、副甲状腺ホルモン calcitonin およびイオン化カルシウム (Ca⁺⁺) なども測定できるようになったため、今後その報告例は増加するものと考えられる。以下高 Ca 血症と腎腫瘍について若干の考察を行ないたい。

1. 高 Ca 血症の臨床症状 (Table 3)

高 Ca 血症は全身の諸臓器にさまざまな影響を及ぼすことはよく知られている。とくに高 Ca 血症の泌尿器症状としての脱水、腎不全や意識障害などは、悪性腫瘍それ自体よりも生命をおびやかす重篤な状態を引き起こすため、できるだけ早期に診断し、適切な治療を行なうべきである。

2. 高 Ca 血症の原因

高 Ca 血症をきたす原因として Table 4 に示した

Table 3. 高 Ca 血症の臨床症状

- | |
|---|
| 1) 消化器症状：食思不振，便秘，悪心・嘔吐，
消化性潰瘍，急性肝炎。 |
| 2) 泌尿器症状：多尿，腎不全，結石，腎石灰化，多飲。 |
| 3) 神経症状：疲労，筋力低下，腱反射低下，失見当識，
意識障害，昏睡。 |
| 4) 精神症状：無欲，精神異常，うつ状態。 |
| 5) 異所性石灰化：眼，腎，血管，関節，軟骨。 |

(Goldsmith,R.S.: Med. Clin. N. Amer. 56: 961, 1972)

Table 4. 高 Ca 血症の原因

- | |
|--|
| ① 原発性副甲状腺機能亢進症 |
| ② 悪性腫瘍 |
| 1) 骨転移 |
| 2) 腫瘍産生物質 (functioning tumor) |
| ① 副甲状腺ホルモン (PTH) |
| ② ビタミン D 様物質 |
| ③ プロスタグランディン |
| ④ osteoclast activating factor |
| ③ 薬剤中毒 |
| Vitamin D, Thiazide, Androgen
Estrogen. etc. |
| ④ 各種疾患 |
| Sarcoidosis, milk-alkali synd.
hyperthyroidism, leukemia etc. |

が、このうち Ackermann¹³⁾は悪性腫瘍における高 Ca 血症の機序として、a) 骨転移に由来するもの、b) 腫瘍産生物質によるものとの2つに大別し、腎癌では主として後者によるものが多いと述べている。本邦報告例について検索してみると、骨転移が関与していると思われるもの5例、腫瘍産生物質が関与していると考えられるもの4例、副甲状腺機能亢進症が関与しているもの3例の順で、かならずしも高 Ca 血症の原因の説明は充分なされていないのが現状である。本例では詳細な検索はなしえなかつたが、骨転移を認めるところから高 Ca 血症の原因は骨転移によるものと考えられる。

3. 高 Ca 血症を随伴した腎腫瘍症例に関する統計的観察ならびに高 Ca 血症の治療について

本邦報告例は、自験例も含めて24例である。性比では男子21例、女子3例と男子に多く、その年齢分布についても39～75歳と広く分布し、50、60歳代が17例(71%)と一番多くみられ、性比、年齢ともほぼ腎腫瘍の好発層に一致していた (Table 2)。高 Ca 血症の原因としては、骨転移や腫瘍産生物質に由来するものが多いが、骨転移のない症例や腎摘術にても改善しない症例もあるところから、高 Ca 血症の原因は明らかにされているとはいえない。

さて、本邦報告例を用いて、骨転移の有無と血清 Ca 値、血清 Ca⁺⁺ 値との関係について検討を加えた (Table 5)。なお、血清 Ca⁺⁺ 値は Zeisler 法¹⁴⁾により算出した。その結果は Table 5 に示すごとくで、高 Ca 血症群、正 Ca 血症群の両群において、骨転移の有無と血清 Ca 値とは統計学的に有意を示したが (P<0.025)、血清 Ca⁺⁺ 値とは、有意な相関関係を示さなかつた。一方、イオン化率についてみると、骨転移を認める群では43.7% (高 Ca 血症群ならびに正

Table 5. 高 Ca 血症を伴った腎腫瘍の本邦報告例24例の血清 Ca 値および Ca⁺⁺ 値¹⁾について

		Serum (mg/dl)		Ca ⁺⁺ × 100(%) Ca
		Ca	Ca ⁺⁺	
Renal tumor hypercalcemia				
Bone	met(+)	14.96 ± 1.85* (n=5)	6.54 ± 1.40* (n=2)	43.7
	met(-)	12.96 ± 1.37* (n=8)	5.56 ± 0.64* (n=6)	42.9
normocalcemia				
Bone	met(+)	9.13 ± 0.61 (n=3)	3.99 ± 0.38 (n=3)	43.7
	met(-)	8.08 ± 0.39 (n=5)	3.50 ± 0.28 (n=5)	43.3
Stone		8.31 ± 0.38 (n=9)	3.62 ± 0.21 (n=9)	43.5
Control		9.48 ± 0.37 (n=17)	4.03 ± 0.22 (n=17)	42.5

(* vs control, P<0.01) 1) Zeisler法 Ca⁺⁺ = $\frac{6 \times \text{Ca} - (\text{TP}/3)}{\text{TP} + 6}$

Ca 血症群), 骨転移を認めない群では42.9% (高 Ca 血症群), 43.3% (正 Ca 血症群) と control に比して若干高いイオン化率を示した. このように, 腎腫瘍の骨転移の指標の1つとして血清 Ca 値の測定は臨床的に有用であると考えられる. 一方, 血清 Ca⁺⁺ 値については実測値ではなく理論値であるため, この血清 Ca⁺⁺ 値の臨床的意義については今後の検討が必要であろう.

高 Ca 血症に対する治療としては, Table 6 に示すように, 以前より輸液療法を基本として副腎皮質ホルモン剤, indomethacin, mithramycin などが使用されてきたが, 最近では calcitonin による治療も行なわれ, その有用性が認められるようになってきた. calcitonin には, 現在ウナギ, サケ, ブタ由来の各種の calcitonin 製剤がある. その生物活性はこの順で強いとされており, ウナギ由来の calcitonin がブタ由来の calcitonin より有効的であると唱える人がいるが, 本邦報告例ではウナギ, サケ, ブタ由来の calcitonin がそれぞれ1例, 1例, 2例使用されており, いずれも有効ないし著効を示し, 生物活性の差はあまり考慮しなくても良いものと考えられる. calcitonin の投

与経路は, 多くは筋注で, 静注例は少ない. 投与経路差による活性比は筋注より. 静注が高いのは言うまでもないが, アナフィラキシー様症状の発現の危険性もあり, 充分注意する必要がある.

結 語

1. 高 Ca 血症による臨床症状を呈した腎腫瘍の1例を経験し, 治療上 calcitonin が有効であったことを報告した.
2. 血清 Ca 値は骨転移の指標として役立つが, 血清 Ca⁺⁺ 値 (理論値) にはその有用性を見い出せなかった.
3. 高 Ca 血症の状態をそのまま放置しておくことは, 患者の生命をおびやかすことになりかねないため, できるだけ早期に診断, 適切な治療を開始することが必要であろう.

稿を終るにあたり, 御校閲を賜った恩師前川正信教授に深甚なる感謝の意を表します.

本論文の要旨は第94回日本泌尿器科関西地方会にて発表した.

文 献

Table 6. 高 Ca 血症の治療

① 輸液療法
② 燐酸化合物, 硫酸ソーダ, EDTA の投与
③ 副腎皮質ホルモンの投与
④ Indomethacin
⑤ Mithramycin, Actinomycin D
⑥ Calcitonin. ……三方(1979), 宇山(1980), 安本(1981)

- 1) 西田 亨・ほか: 高 Ca 血症を伴う腎癌症例. 臨 泌 26: 469~475, 1972
- 2) 宇山 健・ほか: 高 Ca 血症を伴った腎細胞癌の 1 例, 特に calcitonin の血清 Ca 値および臨床 状に及ぼす影響について. 西日泌尿 40: 422~ 427, 1980
- 3) 平石政治・ほか: 高 Ca 血症を起こした腎盂膀胱

- 癌の1例. 臨泌 **30**: 323~328, 1976
- 4) 岡田清己・ほか：尿路悪性腫瘍に伴った高カルシウム血症. 臨泌 **23**: 9~16, 1969
- 5) Block NL et al.: Leukemoid reaction, thrombocytosis and hypercalcemia associated with bladder cancer. *J Urol* **110**: 660~663, 1973
- 6) Yagoda A: Non-hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer* **32**: 1131~1140, 1973
- 7) 三橋順一・ほか：悪性腫瘍に見られた高 Ca 血症について. 西日泌尿 **42**: 589~594, 1980
- 8) Malakoff AF et al.: Metastatic carcinoma of penis complicated by hypercalcemia. *Urology* **5**: 510~513, 1975
- 9) Rudd FV et al.: Tumor-induced hypercalcemia. *J Urol* **107**: 986~989, 1972
- 10) 平石政治・ほか：高カルシウム血症を伴った褐色細胞腫. 臨泌 **31**: 909~912, 1977
- 11) Samaan NA: Paraneoplastic syndromes associated with renal carcinoma. *Cancer of the genitourinary tract*, edited by Johnson DE and Samuels ML, p.73~78 Raven Press, New York, 1979
- 12) Myers WPL: Hypercalcemia in neoplastic disease. *Arch Surg* **80**: 140~150, 1960
- 13) Acherman NB et al.: The differentiation of primary hyperparathyroidism from the hypercalcemia of malignancy. *Ann Surg* **181**: 226~231, 1975
- 14) Lynch MJ et al.: *Medical technology and clinical pathology*, 2nd ed, Saunders, Philadelphia 1969

(1981年4月27日迅速掲載受付)