

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

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

講 師 高 橋 陽 一
助 手 宮 川 美 栄 子

HYPERCALCEMIA ACCOMPANIED WITH MALIGNANT NEOPLASM

Yoichi TAKAHASHI and Mieko MIYAKAWA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. T. Inada, M. D.)

The report deals with 5 cases of hypercalcemia accompanied with malignant neoplasms (one with urinary bladder carcinoma and 4 with renal carcinoma) seen in the Department of Urology at Kyoto University Hospital for the past 2 years.

1) In 2 out of 4 patients who were operated on removal of the tumor, serum calcium level returned to the normal range after operation. Patients who persisted hypercalcemia even after operation had carcinomatous peritonitis and metastasis in the lung.

2) Serum phosphorus and alkaline phosphatase levels were within normal in all cases.

3) A trend of normalization in the serum calcium level was seen at the cortison test.

4) A suppressive effect of the increased urinary phosphorus excretion was observed at the calcium loading test.

5) An increase in the urinary phosphorus excretion was encountered at the Ellthworth-Howard test.

6) Autopsy, performed in 2 cases, revealed no noticeable abnormality in the parathyroid gland and bone system.

7) These results indicated that hypercalcemia accompanied with malignant neoplasm shows different laboratory findings from that in primary hyperparathyroidism. On the basis that the results obtained are resemble to that seen in hypervitaminosis-D, it will be assumed that the substance apparently secreted from neoplastic tissue is vitamin D-like substance.

緒 言

最近10数年、臨床医学の各方面において Nonendocrine Tumor に伴う “Endocrine Syndrome” ということが、かなり注目されて来ている。その中でもとくに、臨床的、病理学的検索で骨転移の認められない悪性腫瘍症例における高 Ca 血症の問題は、上皮小体機能亢進症との関連、鑑別という点からも非常に興味ある

事実と思われる。

京大泌尿器科においても最近2年間に、悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症の症例5例を経験した。またこれ等の腫瘍に由来すると思われる「血清 Ca 上昇作用」に関し、若干の検討を試みたので、症例と共に報告する。

症 例

症例1：52才，♂，紡績業。

主訴：肉眼的血尿，乏尿および悪心，嘔吐。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：特記すべきものなし。結石症，胃潰瘍，骨折等の疾患およびビタミン，牛乳，カルシウム剤等の多量摂取の既往もない。

現病歴：昭和39年8月頃より排尿痛，血尿，頻尿等の膀胱症状があり，家庭医により，膀胱炎の診断のもとに治療を受けていた。昭和40年4月3日頃より，これらの症状が増悪し，当科外来にて膀胱鏡検査の結果，膀胱癌と診断され，入院をすすめられていたが，4月12日夜より，乏尿，血尿，悪心嘔吐が著明となり，13日緊急入院した。排尿回数は，日中7～10回，夜間6～7回で終末排尿痛を伴う。食欲貧，便通良好，睡眠障害あり。

入院時所見，体格中等度，栄養不良，顔面蒼白，脈搏毎分90整，緊張良好，胸部理学的所見に異常なし。Défense musculaire なし，下腹部に抵抗あり。右腎下極を触知し得。左腎および肝脾は触れず。外陰部，前立腺に異常所見を認めず。血圧，140/75mmHg。主な臨床検査成績は Table 1. に示す如くで，血清電解

質中 Ca 値は 13.18mg/dl と高 Ca 血症を呈した。

尿所見は高度血尿，肝機能検査所見も正常，膀胱鏡所見では，乳頭状の腫瘍が膀胱全体を占め，左右尿管口不明，青排泄試験不明であった。

腎膀胱部単純レ線像では結石陰影等の異常所見を認めず。排泄性腎盂レ線像では左右共，7分，15分で造影剤排泄が見られない。

臨床経過：血尿のため緊急入院後，全身状態悪化の傾向がみられたので，ただちに両側尿管皮膚瘻術を行なった。腹腔内には血性腹水の貯溜があり，癌性腹膜炎が考えられた。術中腫瘍の生検を行なった。組織所見は Fig. 9, 10. のような移行上皮癌で，筋層をつらぬいて，癌細胞の浸潤が認められた。血清磷の値は正常範囲であるが，血清Ca値は術後さらに上昇し，15.2 mg/dl となった。Cortison 1日 100mg 5日間筋注を行なったところ，1時 Ca 血清値の低下をみたが，その後再び上昇した (Fig. 1). その後一般状態は徐々に悪化し，4月17日死亡した。

剖検所見：両側亜急性腎盂腎炎および水腎症，膀胱癌（扁平上皮癌）および前腹壁，直腸周囲，諸腸漿膜

Table 1

Case No.	1	2	3	4	5
Ery. $\times 10^4$	340	372	380	400	437
Leu.	9,000	43,400	5,000	8,600	25,400
Hb. %	65	62	93	83	67
Ht.		27.5		38.0	33.5
BSG		17.5	8.5	14.6	50.0
W. R.	—	—	—	—	—
B. D.	140/75	130/85	120/70	110/60	130/80
M. G.	6	4	5	7	6
Co-R	4	—2	3	4	3
Cd-R	6	14	8	5	7
CCF		1	1		
ZnSO ₄					
T. P. g/dl	6.6	7.0	7.5	7.8	7.7
NPN mg/dl	38.2	26.5	24.0	23.2	45.2
Al-p(K. A.)	16.5	9.5	10.0	13.0	15.5
P mg/dl	3.5	4.2	2.5	3.7	4.5
Ca mg/dl	13.18	12.4	13.5	14.54	12.78
Na mEq/L	118.5	141.4		134.6	
K mEq/L	5.01	5.62		4.05	
Cl mEq/L	93.4	98.4		100.0	
%TRP			90.5	87.0	94.0

面におよぶ浸潤，癌性腹膜炎，両側下葉気管支肺炎および両側線維性癒着性肋膜炎。消化器系に異常を認めず。上皮小体，骨系統には異常を認めなかった。

症例2：62才，♂，農業。

主訴：肉眼的血尿および腰痛。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：結石症，胃潰瘍，骨折等の既往なし。

現病歴：昭和39年9月末，突然血尿を来したが，他の自覚的症状はなかった。他院にて腎結核の疑いのもとに入院治療を受けていた。その後も時々血尿を来していたが，9月25日頃より排尿困難を伴い，さらに11月末頃より腰痛があった。その間，膀胱症状は伴わなかった。40年12月6日，当科外来受診，中等度血尿を指摘され，排泄性腎盂撮影で左腎よりの造影剤排泄を認められず。膀胱鏡で，膀胱粘膜に著変をみないが，左尿管口よりの血尿であることを確認された。逆行性腎盂撮影の結果，左上腎杯の陰影欠損を認められ，腎腫瘍の疑いのもとに，12月13日入院した。

入院時所見：体格中等度，栄養中等度，顔面正常，脈搏毎分70，整，緊張良好，胸部理学的所見に異常なし。Défense musculaire なし。肝2横指触知す。左右腎共に下極を臍高に触れる。膀胱部，外陰部，前立腺に異常所見なし。血圧 130/85mmHg。

主な臨床検査成績：Table 1 に示す如くで軽度貧血，白血球特に好中球増多症および高 Ca 血症を認める。

尿所見は肉眼的血尿，肝機能テストでは，著明な左側反応を示した。

膀胱鏡所見：膀胱容量 150cc 以上，膀胱粘膜には異常を認めず。左尿管口より血尿を認む。青排泄試験は右正常なるも左側は10分まで排泄をみない。

レ線所見：腎膀胱部単純レ線像では異常所見を認めず。排泄性腎盂撮影で右腎よりの造影剤排泄および腎盂腎杯の形態ともに正常なるも左腎よりの造影剤排泄を認めず。逆行性腎盂撮影 (Fig. 4) により左腎盂中央部に，異常陰影欠損を認める。後腹膜腔気体注入法 (PRP) に大動脈撮影を合せて行なった。酸素ガス 1,000cc を注入したが酸素は左側腎周囲には拡がらず，周囲に浸潤乃至癒着があるものと考えられた。胸部単純撮影では転移巣と思われるものは認められなかったが，左肋膜炎が疑われた。全身骨格系単純レ線像では異常なかった。

臨床経過：昭和40年12月13日入院後，一般状態良好のため，左腎腫瘍の診断のもとに，12月21日左腎剝出術を行なった。全重量630gであった。腎周囲は PRP で想像されたように，癌性浸潤強く，腎基部リンパ節

の腫脹も認められ，一部横隔膜，後腹壁とも強く癒着し，後腹壁の部に一部病巣を残さざるを得なかった。剝出腎の剖面でも正常と思われる部分はほとんど認められず，全体が腫瘍化していた。腎盂にも花野菜状の腫瘍が充満し，正常粘膜はほとんど認められなかった。組織学的には移行上皮癌であった (Fig. 11, 12)。

術後の血清 Ca 値は15.2となお高値を示した。術後より Endoxan の投与を続けたが，総計 6,550mg 投与した頃より，白血球減少，Alopecia を来したので一時投与を中止した。この頃より左肺下葉呼吸音が聴取不能となり，断層撮影で左肺尖部に腫瘍塊を思わせる陰影を認めた。放射線療法を考慮していたところ，1月24日，排便に際し急に意識不明となり，ショック状態となり，それ以後，呼吸困難，心悸亢進が続き，Digitalization 等の処置にもかかわらず，27日死亡した。

剖検所見：腎癌転移および浸潤 a) 左後腹膜腔 (手掌大) b) 腹膜 (小指頭大以下数コ) c) 胸膜 (左壁側および肺側胸膜ほぼ全面にわたる) d) 肺 (右肺小指頭大以下数コ，左肺一部胸膜より浸潤) 左血胸 (血性胸水 1,700cc，凝血塊430g) 左肺下葉無気肺，リポイドネフローゼ，肝脂肪変性，感染脾。上皮小体，骨系統は異常を認めず。

症例3：45才，♂，友禅工。

主訴：肉眼的血尿

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：昭和40年9月下旬，突然に肉眼的血尿を来したため，ある医院でX線検査をうけ，右腎結石と診断された。この間腫瘍にも気付かず，腰痛，発熱，膀胱症状等を来したこともないが，血尿が持続したため，10月12日当科外来受診，排泄性腎盂撮影 (IP) および逆行性腎盂撮影 (RP) により，右腎結石と共に，右腎杯に異常陰影欠損を認めたので，右腎結石および右腎腫瘍の疑いのもとに入院をすすめられ，12月14日入院した。

入院時所見：体格中等度，栄養貧，顔面正常，脈搏毎分75，整，緊張良好，胸部理学的所見に異常なし。Défense musculaire なし，肝脾をふれず。右腎下極は触知し得る。左腎は触れない。膀胱部，外陰部，前立腺等に異常を認めず。血圧 120/70mmHg。

主な臨床検査成績：Table 1 に示す如くで高 Ca 血症を認める他，特別異常所見を得ず。

尿所見：赤血球，白血球をみとめる。

肝機能検査所見：異常なし。

膀胱鏡所見：膀胱粘膜には異常を認めず。左右尿管

口も正常，青排泄試験は左右共正常。

レ線所見：腎膀胱部単純レ線像で右腎の中～下腎杯の位置に相当して結石陰影を認め，IP で，右腎中～下腎杯に腫瘤によると思われる圧排像が認められた。RP にも，同様の像を得た (Fig. 5)。PRP では，右腎上極の腎輪廓拡大を証した。大動脈撮影では，pooling, puddling 等の悪性腫瘍の所見を得なかった。胸部単純では異常所見なし。全身骨格系単純レ線像にも異常を認めない。

臨床経過：昭和40年12月14日，右腎結石および右腎腫瘍の疑いのもとに入院，12月21日右腎剔除術を行なった。剔除腎全重量 275 g，剔除腎表面は平滑で，断面では腎下極部に腎腫瘍を認め，壊死物質を有する嚢胞が存在し，1 部腎盂内に突出した部分を認めた。腎盂内には結石が数コ存在した。

組織学的には papillary pattern をとる腎癌であった (Fig. 13, 14)。術後の経過は極めて順調で，昭和41年1月7日退院した。

症例4：40才，♀，無職。

主訴：肉眼的血尿および腰痛。

家族歴：母に結核の既往あり。

既往歴：20才，滲出性肋膜炎。

現病歴：昭和40年11月頃より下腹部の鈍痛が持続していたが，他の自覚的症状がないため放置。12月10日，尿のにごりに気づいて来院，顕微鏡的血尿，蛋白尿および左側腹部に手拳大の腫瘤の存在を指摘された。昭和41年1月18日より肉眼的血尿に血塊を混じ，左側腹部痛が強くなり，1月29日入院した。

入院時所見：体格中等度，栄養良好脂肪多，顔面正常，脈搏毎分84，整，緊張良好，胸部理学的所見に異常なし。肝脾，左右腎共に触れず。左季肋部より側腹部にかけ Défence musculaire あり。膀胱部，外陰部に異常所見なし。血圧 110/60mmHg。

主な臨床検査成績：Table 1 に示す如くで高 Ca 血症を認める。

尿所見：蛋白尿で沈渣に赤血球，白血球，上皮細胞，細菌を認める。

肝機能検査：異常なし。

膀胱鏡所見：膀胱容量正常，左尿管口部に血塊が附着するも他の膀胱粘膜には異常を認めず。青排泄試験は右側正常であるが，左側は10分までに排泄を認めず。

レ線所見：腎膀胱部単純レ線像では，結石陰影等の異常を認めない。IVP および RP では，左腎上腎杯に明らかな陰影欠損を認む (Fig. 6)。大動脈撮影では pooling や puddling はみられぬが血管の走行異常を

みる。胸部単純撮影では異常なし。全身骨格系単純レ線像にも異常を認めない。

臨床経過：1月29日入院後，血尿の程度はやや軽減したが，PRP，大動脈撮影，RP 等で，いずれも左腎腫瘍を思わせる像が得られたので，2月8日，フローセン全麻のもとに左腎剔除術を行なった。腎茎部には腫瘍の浸潤が著明であった。剔除腎の全重量は225 g，組織学的に，未分化傾向の強い腎盂移行上皮癌であった (Fig. 15, 16)。

術後，血清 Ca 値は，8.8mg/dl と正常値となり術後経過良好にて3月8日退院した。

症例5：63才，♂，事務員。

主訴：右腰痛，頻尿。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：昭和40年11月頃より右腰痛，全身倦怠感，大腿部浮腫，夜間頻尿等を来すようになり，家庭医による治療が続けていたが，右腎が腫大していること，血沈促進，顕微鏡的血尿等を指摘され，当科に紹介された。頻尿あり，日中は6～7回，夜間5～6回，肉眼的血尿には気付いていない。右腎結石，右腎腫瘍および全臓逆転症の診断のもとに41年2月8日入院した。

入院時所見：体格中等度，栄養やや不良，顔面蒼白，脈搏毎分78，整，緊張良好，胸部理学的所見では右胸心を認める他，異常所見なし。肝脾はふれない。右季肋部に双手的に右腎を思わせる腫瘤をふれる。下極は臍窩の高さで，正中線におよぶ。膀胱部，外陰部，前立腺部に異常所見なし。血圧 130/60mmHg。

主な臨床検査成績：Table 1 の如くで，軽度貧血，白血球増多症（特に好中球増多）および血沈の促進がみられた。血液化学所見より高 Ca 血症を認める。

尿所見：蛋白尿，沈渣で赤血球，白血球，細菌を認める。

肝機能検査：異常なし。

膀胱鏡所見：膀胱容量，膀胱粘膜に異常を認めず。青排泄試験両側共正常。

レ線所見：腎膀胱部単純レ線像で，右腎輪廓は拡大し，中央部にクビレがある。腎下極部に結石陰影を数コ認める (Fig. 7)。IVP では，左腎の腎盂像，尿管像共に正常なるも，右腎は上腎杯拡張し，中～下腎杯が造影されない。RP でも (Fig. 8) 上腎杯の拡張を認め，下腎杯には造影剤が入らず，尿管上部に陰影欠損を認めた。経腰の大動脈撮影では，Situs inversus totalis のため，右側より穿刺した。pooling, puddling を認めず。胸部単純レ線では，右胸心による心臓影像

の異常の他、肺野には異常を認めず、全身骨格系単純レ線像にも異常を認めない。

臨床経過：2月8日入院、一般状態は良好で、諸検査の結果、軽度貧血および高Ca血症を認めた。結石の合併も認められた。2月18日、全麻のもとに、右腎切除術を行なった。腎は脂肪膜および腹膜の1部と強く癒着し、腎基部リンパ節の腫大も認められた。全重量920g、下極部を占める実質性腫瘍で、組織学的にGrawitz氏腫瘍であった。レ線上転移も認められず、術後の経過良好、血清Ca値は8.5mg/dlと正常になり、3月11日退院した。

高Ca血症に関する特殊検査および結果

1) Cortisone test: cortisone 100mg 乃至 Predonine 30mg を経口的に1週間投与し、毎朝8時に採血し、血清Ca, Pの変動を見た。血清Ca測定はMurexideを指示薬とするEDTAによるキレート滴定により行なった。血清PはFiske-SubbaRow法により測定した。その結果はCaについてはFig. 1に

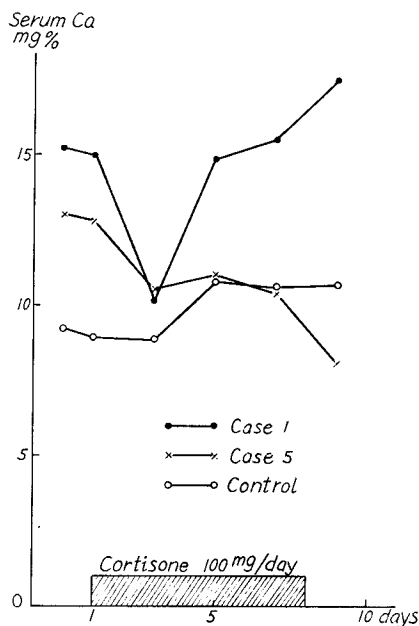


Fig. 1. Cortisone test.

示す通りで膀胱腫瘍例では一時的抑制効果を、腎腫瘍例では投与期間中継続する抑制効果を認めた。

血清Pについては一定の傾向を認めなかった。

2) Calcium-infusion test: 朝8時から12時まで1時間おきに採尿し、9時に Calcium-glucoheptanate の静脈内投与 (Calcium量は約180mg) を行なって尿中Pの変動を観察した。尿中PはFiske-SubbaRow

法により測定した。同時に尿中Creatinine濃度を測定し、尿中P濃度/尿中Creatinine濃度 (P/Cと略す) の変動として観察を行なった。腎癌の2例において、日内変動によるP排泄上昇は対照例と同様完全に抑えられている (Fig. 2)。

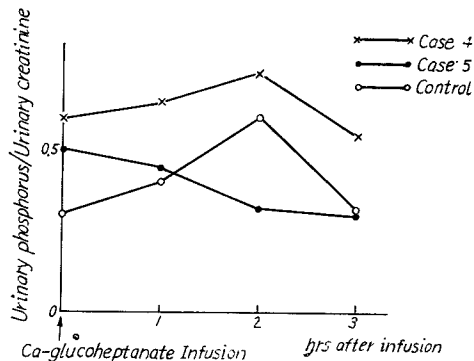


Fig. 2. Ca-infusion test.

3) Ellsworth-Howard test: 検査にさきだってP摂取を制限するためアルミゲルの経口投与を3日間行なった。正午より午後4時まで1時間おきに採尿し、午後1時に上皮小体ホルモン (Paroidin 200usp 単位) の静脈内投与を行ない尿中P排泄の変動を観察した。2)の場合と同様に、尿中P濃度/尿中Creatinine濃度、により変動を観察した。正常では上皮小体ホルモンの投与は対照例に対して2倍以上のP/C値上昇を惹起するが Fig. 3 に見る如く腎癌の2例の検査結果では対照例と同様の経過で正常の反応を呈した。

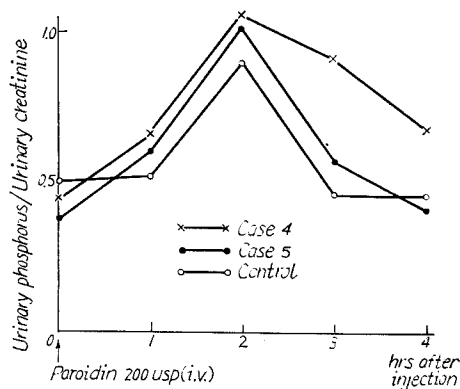


Fig. 3. Ellsworth-Howard test.

考 按

われわれが経験した5例の高Ca血症症例を総括すると、症例1は膀胱癌であり、症例2～5の4例が腎腫瘍で、いずれも術前高Ca血症

Table 2

Case No.	1	2	3	4	5
Age.	52	62	45	40	63
Sex.	♂	♂	♂	♀	♂
Diagnosis	bladder ca.	renal ca.	renal ca.	renal ca.	renal ca.
Operation	{ureterocutaneostomy	nephrectomy	nephrectomy	nephrectomy	nephrectomy
Hypercalcemia					
{pre ope.	+(13.18)	+(12.4)	+(13.5)	+(14.54)	+(12.78)
{post ope.	+(15.2)	+(15.3)	?	-(8.8)	-(8.5)
stone	-	-	+	-	+
metastatic lesion	+	+	-	-	-
prognosis	dead	dead	good	good	good

を呈している (Table 2)。腫瘍の剔出を行なった4例中2例が、術後は正常血清値となった。術後もなお、高Ca血症を示した症例2は、癌性肋膜炎を合併し、死後剖検により肺にも転移を認めている。症例1において、骨粗鬆症を認めたが、その他の症例では骨系統には転移、脱灰等の異常を認めていない。また血清燐値は、症例3のみ低値を示したが、その他の症例では正常～やや高値を呈した (Table 1)。

文献的にみると、悪性腫瘍に伴う高Ca血症は、乳腺をはじめ、肺、腎、卵巣、子宮、膀胱、膀胱、結腸、膣、肝、前立腺等種々の部位の腫瘍について報告されているが、特に乳癌、肺癌において比較的高率に見出されている¹⁴⁾²⁵⁾。

Table 3 はそれぞれの部位における最初の報告例を示したものである²⁵⁾。腎腫瘍については、1956年 Plimpton & Gellhorn⁷⁾ による4例が最初の報告であり、以後 Alanis & Flanagan¹⁰⁾、David et al¹⁸⁾、Tremblay & Ansell²⁸⁾、

Lytton et al³⁰⁾ 等により同様の症例が報告され、わが国においても1959年樋口¹²⁾により、1963年村上²³⁾等および古武²²⁾等による6例の報告がある。膀胱腫瘍については、1962年 Loebel & Wolkoff¹⁹⁾ によるものが1例あるのみであり、従ってわれわれの症例1は、文献上第2例目に相当するものと思われる。

Woodard⁴⁾ は1953年に、骨転移を伴う場合の乳癌445例中9.4%、他の部の癌135例中8.9%に高Ca血症を認めて報告しており、それ以前にも Adair¹⁾ や Swyer 等²⁾ によって、骨転移がある場合の高Ca血症の症例報告があり、悪性腫瘍に伴う高Ca血症は、腫瘍の骨転移により骨が破壊され、二次的に過剰のCaが流血中に放出される結果生ずるものであらうと考えられていた様である。しかし1956年になると、レントゲン検査によっても、また直接骨系統を調べ得た症例においても、何ら変化を認めないにもかかわらず、高Ca血症を示す症例のあることが、Connor⁵⁾ や Plimpton & Gellhorn⁷⁾ 等により報告され、それに続いて同様の症例がつぎつぎと報告されるに至り、高Ca血症は必ずしも骨転移による骨破壊を原因として生ずるものではないという考え方が一般化されたのである。

この骨転移のない悪性腫瘍に伴う高Ca血症の原因乃至発生機序については、多くの人々が考察を行なっているが、その代表的なものをTable 4 に示した。1941年 Albright が、1948年には Albright および Reifenshtein が、1956年には Plimpton, Gellhorn⁷⁾、Connor⁵⁾ 等が、

Table 3 First Reported Cases of Hypercalcemia Associated with Malignant Tumors of each organ without Bone Metastases

Kidney	1956	Plimpton & Gellhorn
Lung	1956	Connor et al.
Ovary	1956	Plimpton & Gellhorn
Uterus	1956	Plimpton & Gellhorn
Pancreas	1960	Lucas
Urinary bladder	1962	Loebel & Wolkoff
Colon	1953	Case Record, NEJM
Vagina	1958	Schatten et al.
Liver	1963	Samuellson & Werner
Liver and Prostate	1963	Case Record, NEJM

Table 4

1948	Albright & Reifenstein	PTH like substance
1956	Plimpton & Gellhorn	PTH like hormon or Vit. D like substance
1956	Conner et al.	{Excision of tumor → Normal Ca level
1956	Myers	{Recurrence → Hypercalcemia
1959	Gold & Shnider	Cortison, Nitrogen Mustard → Normal Ca level
1961	Stone et al.	Autopsy ; Normal parathyroid gland
1965	Lytton et al.	Parathyroid stimulate substance
1966	Gordan et al.	Parathyroid hormon like substance
		Provitamin D ₃ like substance

悪性腫瘍剔出により血清 Ca は正常値となり、再発転移によって再び Ca 値が上昇するという興味ある現象を報告している。これによって、発生機序についてはさておき、ともかく悪性腫瘍と高 Ca 血症間の関係の存在が推定されるに至ったのである。

高 Ca 血症の原因となる疾患は多数知られており、Maurice & Henneman¹⁶⁾ は、これを12種に分類し (Table 5) 各々の鑑別法を表示している。われわれはこれ等の鑑別診断の意味と高 Ca 血症の発生機序を推定するために、前述のごとく Ca 代謝に関する特殊検査を試みたので、その結果について考按する。

Table 5 Cause of Hypercalcemia

1. Hyperparathyroidism
2. Sarcoidosis
3. Berylliosis
4. Neoplastic disease with bone involvement
5. Neoplastic disease without bone involvement
6. Multiple myeloma
7. Immobilization 1) children 2) Paget's disease
8. Milk alkali Syndrome
9. Hypervitaminosis D
10. Hyperthyroidism
11. Adrenal insufficiency
12. Hyperphosphatasis

(1) Cortisone test

Cortisone 100mg/day 相当量を経口的に1週間投与し血清 Ca の変動を見た。Cortisone には血清 Ca 正常化作用および Vitamin D 拮抗作用があるといわれ²¹⁾。上皮小体機能亢進症以

外の原因による高 Ca 血症は、これを正常血清 Ca 値にするといわれている。症例5では、Fig. 1 の如く明らかに Cortisone 投与により血清 Ca 値は正常となっているが、症例1では、Cortisone 負荷の初期においては血清 Ca 値の正常化が見られているが、日と共に再び上昇傾向を示した。しかし文献的には、上皮小体機能亢進症でも、Cortisone 投与中血清 Ca の低下をみたという報告もあり¹⁵⁾。逆に悪性腫瘍による高 Ca 血症でも Cortisone で正常化されない場合のあることが報告されている。従って Cortisone 負荷は確かに悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症において、血清 Ca 正常化作用を示すようであるが、鑑別診断について絶対的な価値を有するものではないと思われる。

(2) Ca 負荷試験 (急速静注法)

Ca 負荷前後における尿中磷排泄の変動を調べるもので、180mg の Ca を含む 20cc の 10 % -Calcium-glucoheptanate を10分間で静注し、急速に高 Ca 血症を惹起させることにより、正常者では PTH 分泌が、一時的に抑制されるため、尿中磷排泄の減少をみるが、上皮小体機能亢進症では、このような抑制作用は認められない。われわれの症例では Fig. 2 の如く対照とはほぼ同じ経過で、磷排泄上昇が抑制されている。もし、腫瘍組織から上皮小体様のホルモンが分泌されているならば、Ca 負荷に影響されずに磷排泄は増加の傾向をたどると思われる。

(3) Ellthworth-Howard Test

外因性副甲状腺ホルモンに対する反応をみるもので、200 u.s.p. 単位の上皮小体ホルモンを静注し、投与前後の尿中磷排泄の変化を測定した。上皮小体機能亢進症の場合には、この外因

性副甲状腺ホルモンの投与にも、ほとんど影響を受けないとされている。上皮小体機能亢進症の場合と同じ考え方で、もしこれ等腫瘍組織が parathormon-like substance を分泌しているならば 200 u.s.p. 単位の 外来性 parathormon によって十分な、燐排泄の増加反応は起こらないことが期待されるのであるが、われわれの症例では対照と同程度に燐排泄の増加が認められた (Fig. 3)。このことは、悪性腫瘍による高 Ca 血症の発生機序が parathormon の場合のように一次的に燐排泄の増加によってもたらされるものでないことを推定させる論拠になり得るものと考えられる。

(4) 血清燐、アルカリフォスファターゼ値はいずれも正常値を示し、%TRP も正常範囲にあった (Table 5)。

以上のように、われわれの経験した症例では、少なくとも一般にいわれている上皮小体機能亢進症の際の検査成績とは異なる結果を示しており、どちらかといえば Hypervitaminosis D の場合の結果と類似の成績を示していると思われる (Table 6)。従って腫瘍から出ると仮定

まとめてみると、大体3つの可能性にしばらくことが出来る。すなわち腫瘍から分泌される物質は、

- 1) parathormon-like substance,
- 2) Vitamin D-like substance,
- 3) parathyroid stimulating hormone
(substance X)

のいずれかであろうと考えられる。

腫瘍組織より parathormon-like substance が分泌されているとする考えは、1948年 Albright & Reifenshtein 以来のもので、すでに古典的なものとなりつつあるかのようであった。しかし最近 Tashjian (1964年), Lytton (1965年), O'Grady (1965年) 等がそれぞれ、肺腎、脾、結腸、癌などの悪性腫瘍組織から上皮小体ホルモンと、共通の抗原性を有する物質を免疫化学的に証明し、悪性腫瘍における蛋白代謝異常が副甲状腺ホルモんに類似した物質の生成を促し、代謝異常が起こる、と説明している。

上皮小体を刺激する物質が出ているという考えは、1961年 Stones¹⁷⁾ 等により、のべられたものであるが、それより以前の1959年に Gold & Schneider¹¹⁾ により、autopsy によって上皮小体に全く異常がないことが確認されており、substance X なるものの存在も、単なる推論にすぎないようである。われわれの剖検例でも (症例1, 2), いずれも上皮小体には異常をみしていない。

Vitamin-D like substance についても、parathormon-like substance と同様、かなり以前から推定されていたようであるが¹⁷⁾。直接実験的な証明はあまりなされていなかった。しかし、1966年に至り、Gordan et al. は³²⁾。悪性腫瘍に伴う高 Ca 血清が、上皮小体機能亢進症の場合の高 Ca 血症と異なり、低燐血症を伴わず、血清燐値は正常かやや増加している場合が多い事実から、高 Ca 血症の病因として、osteolytic activity を検討していたが、乳癌組織のホモジネートに、正常の乳腺組織にはみられない尿中 Ca 排泄を増加させる脂質が存在することを知り、さらにこれが、気液および薄層クロマトグラフィーによって、Provitamin D₃ に非常に類似した脂質であることを証明してい

Table 6

	Hyperparathyroidism	Tumor	Hypervitaminosis D
Serum P	↓	→(↓)	↑(→)
Alkaline phosphatase	→(↑)	→	→(↑)
Serum Protein	→(↑)	→	→
Osteolysis	+	-	+
Cortisone test	-	+	+
Ca-loading test	-	+	
Elithworth Howard test	-	+	
%TRP	↓(→)	→	

されるホルモン様物質は、parathormone 様の性質をもつものであるという説よりも、むしろ Vitamine D に類似の物質であろうとする説を臨床検査の上から支持するものであるように思われた。

次に発生機序について文献的に観察すると Table 4 に挙げた種々の説があるが、それらを

る。

著者の自験症例についての検査成績からは、Vitamin D 類似物質説を支持したいと考える。

結 語

京大泌尿器科において最近2年間に経験した悪性腫瘍に伴う高Ca血症の5症例（膀胱癌1例，腎腫瘍4例，内2例は同側に腎結石を合併する腎癌）に若干の検討を加え報告した。

腎腫瘍の剔除を行なった4例中2例が，術後正常血清Ca値となった。術後なお高Ca値を示した1例は，癌性肋膜炎，肺転移を伴うものであった。血清磷，アルカリフォスファターゼはいずれも正常値であった。

Cortisone testで，血清Ca値は正常化傾向を示した。

Ca負荷試験（Ca急速静注法）で尿中磷排泄上昇が抑制された。

Ellthworth-Howard testで尿中磷排泄は増加した。

2剖検例で，いずれも上皮小体，骨系統に異常を認めなかった。

以上の如く，上皮小体機能亢進症とは異なる検査成績であり，むしろHypervitaminosis Dに類似の成績を示した点より，腫瘍から分泌されると考えられている物質は，Vitamin D like substanceではないかと推定した。

最後に，御指導ならびに御校閲を賜った恩師稲田務教授に深甚の謝意を表する。また終始御指導いただいた酒徳助教授に感謝する。

なお，この論文の要旨は，第38回関西地方会および第14回日本内分泌学会西日本地方会において発表した。

文 献

- 1) Adair, F. E. et al. : J. A. M. A., **140** : 1193, 1949.
- 2) Swyer, A. J. et al. : Am. J. Med., **8** : 724, 1950.
- 3) Case Records : New Engl. J. Med., **248** : 248, 1953.
- 4) Woodard, H. Q. : Cancer, **6** : 1219, 1953.
- 5) Connor, J. B., Thomas, W. C. & Howard,

- J. E. : J. Clin. Invest., **35** : 697, 1956.
- 6) Myers, W. P. L. : Cancer, **9** : 1135, 1956.
- 7) Plimpton, C. H. & Gellhorn, A. : Amer. J. Med., **21** : 750, 1956.
- 8) Schatten, W. E., Ship, A. G., Pieper, W. J. & Bartter, F. C. : Ann. Surg., **148** : 890, 1958.
- 9) Thomas, W. C., Connor, T. B. & Morgan, H. G. : J. Lab. & Clin. Med., **52** : 11, 1958.
- 10) Alanis, B. F. & Flanagan, J. F. : J. A. M. A., **171** : 2076, 1959.
- 11) Gold, G. L. & Shnider, B. I. : Ann. Int. Med., **51** : 890, 1959.
- 12) 樋口：日泌尿会誌，**50** : 345, 1959.
- 13) Lucas, P. F. : Brit. Med. J., **1** : 1330, 1960.
- 14) Myers, W. P. : Arch. Surg., **80** : 308, 1960.
- 15) Gwinup, C. & Syle, B. : Ann. Int. Med., **55** : 1001, 1961.
- 16) Maurice, P. F. & Henneman, P. H. : Medicine, **40** : 315, 1961.
- 17) Stone, G. E., Waterhous, C. & Terry, R. : Ann. Int. Med., **54** : 977, 1961.
- 18) David, N. J., Verner, J. V. & Engel, F. L. : Amer. J. Med., **33** : 88, 1962.
- 19) Loebel, A. S. & Wolkoff, C. S. : New York J. Med., **62** : 101, 1962.
- 20) Case Records : New Engl. J. Med., **269** : 801, 1963.
- 21) 藤田拓男：副甲状腺疾患，南江堂，1963.
- 22) 古武・園田・竹内：泌尿紀要，**9** : 207, 1963.
- 23) 村上・竹内・加藤：最新医学，**18** : 1139, 1963.
- 24) Samuelsson, S. M. & Werner, J. : Acta Med. Scand., **173** : 539, 1963.
- 25) Lipsett, M. B., Odell, W. D., Rosenberg, L. E. & Waldmann, T. A. : Ann. Int. Med., **61** : 733, 1964.
- 26) 折茂肇：ホと臨，**12** : 563, 1964.
- 27) Tashjian, A. H., Levine, L. & Munson, P. L. : J. Exp. Med., **119** : 467, 1964.
- 28) Trembley, R. E. & Ansell, J. S. : J. Urol., **91** : 10, 1964.
- 29) 吉利・前田・清水・越川：ホと臨，**12** : 547,

1964.
 30) Lytton, B., Rosof, B. & Evans, J. S. : J. Urol., **93** : 127, 1965.
 31) 藤田拓男：ホと臨, **14** : 184, 1966.
 32) Gordan, G. S. et al. : Science, **151** . 1226, 1966.
 33) 瀬田・阿部：ホと臨, **14** : 127, 1966.
 (1966年11月24日受付)

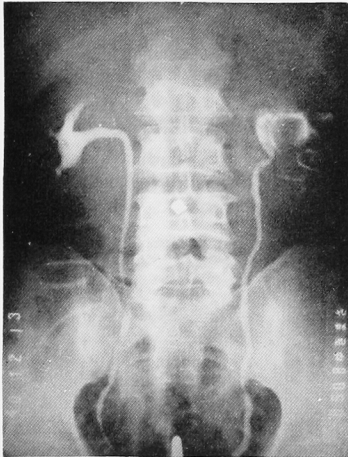


Fig. 4. Case 2. Retrograde pyelogram shows a pathological defect in renal pelvis on left.



Fig. 5. Case 3. Retrograde pyelogram shows calculi in right mid- calyx. Note defect and compression in mid- and lower-calices with upper caliectasis.

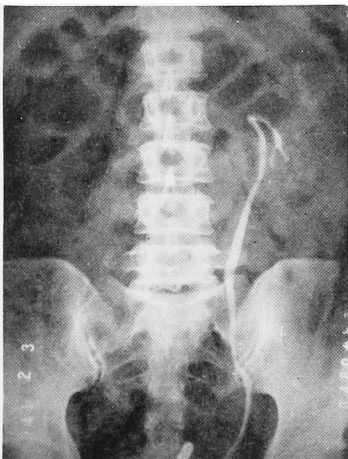


Fig. 6. Case 4. Retrograde pyelogram reveals distinct defect in upper calyx.

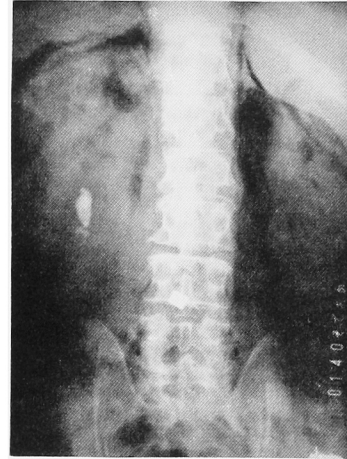


Fig. 7. Case 5. Retroperitoneal pneumography shows enlarged kidney contour on right. Stone shadow in right lower calyx is seen.

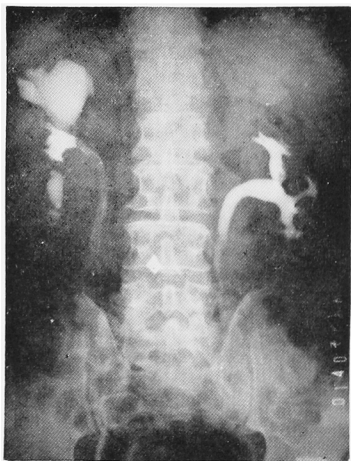


Fig. 8. Retrograde pyelogram of same patient (Fig. 7). Upper caliectasis, defect in lower calices and midureter in right were demonstrated.

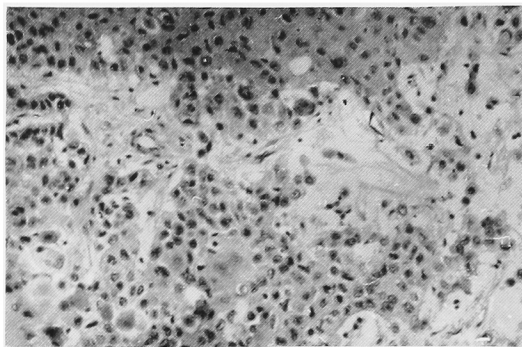


Fig. 9. Case 1.
Transitional cell carcinoma of bladder.

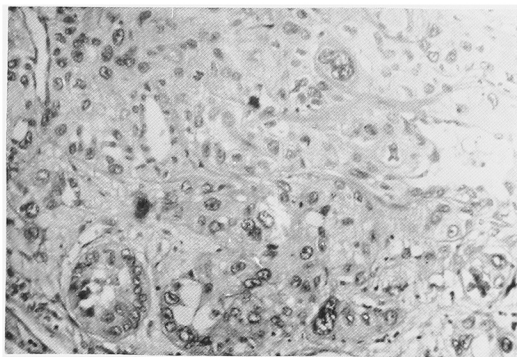


Fig. 10. Same specimen as previous figure, showing infiltrative portion in the serosa.

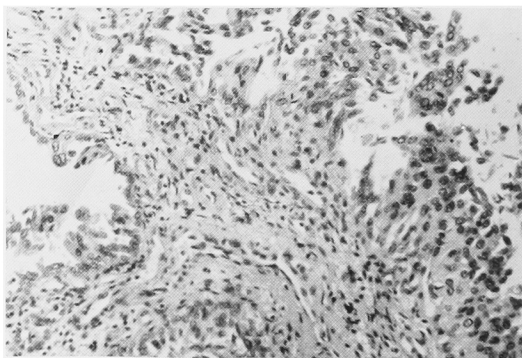


Fig. 11. Case 2.
Carcinoma of renal pelvis.

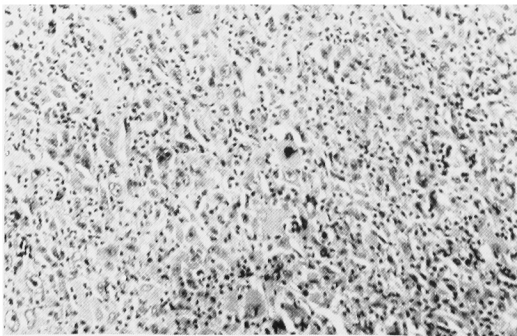


Fig. 12. Same case as previous figure, showing diffuse infiltrating pattern.

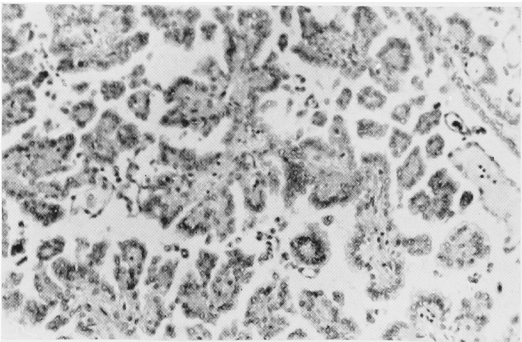


Fig. 13. Case 3.
Papillary pattern in renal cancer.

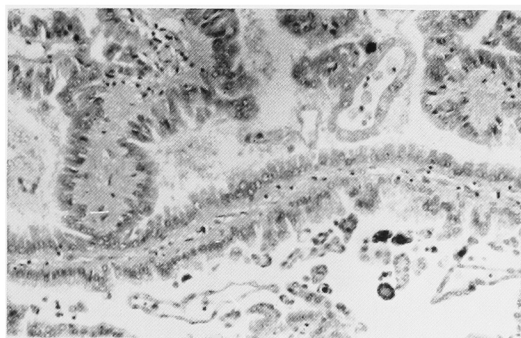


Fig. 14. Same tissue as previous figure, showing papillary structures.

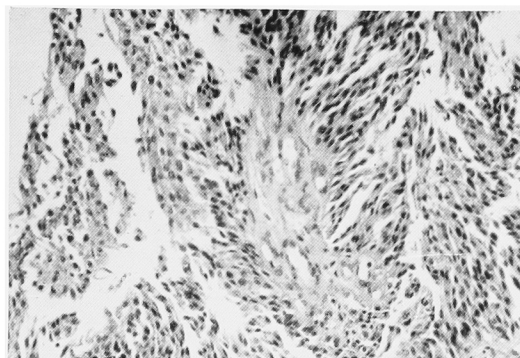


Fig. 15. Case 4.
Carcinoma of renal pelvis.

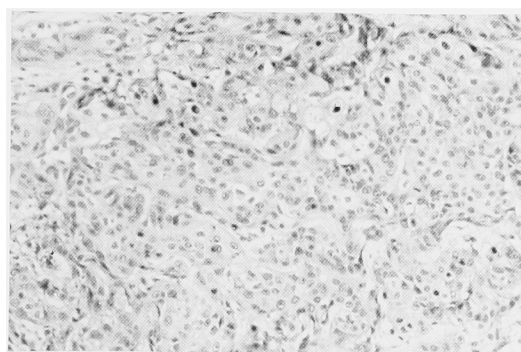


Fig. 16. Same specimen as previous figure, showing another area of the tumor in which cancer cells are arranged in compact masses.

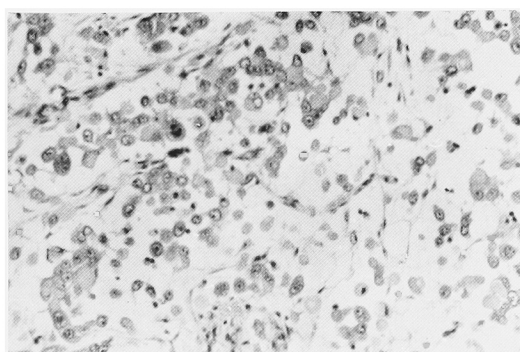


Fig. 17. Case 5.
Renal cancer of solid structure.