

高カルシウム血症を呈した膀胱腫瘍の1例

東京女子医科大学泌尿器科学教室 (主任: 東間 紘教授)

前田 佳子, 中沢 速和, 吉村 直子, 奥田比佐志

大島 直, 伊藤 文夫, 鬼塚 史朗, 木原 健

合谷 信行, 東間 紘

BLADDER CARCINOMA PRESENTING WITH HYPERCALCEMIA:
A CASE REPORTYoshiko MAEDA, Hayakazu NAKAZAWA, Naoko YOSHIMURA, Hisashi OKUDA,
Tadashi OSHIMA, Fumio ITO, Shiro ONITSUKA, Takeshi KIHARA,
Nobuyuki GOYA and Hiroshi TOMA

From the Department of Urology, Tokyo Women's Medical College

A 47-year old woman was referred to our hospital with nausea, vomiting and the loss of body weight. Pelvic computed tomography and magnetic resonance imaging revealed an invasive bladder tumor on the left lateral wall, accompanied with calcification. Laboratory examination revealed marked hypercalcemia (20.6 mg/dl) and elevated serum parathyroid hormone-related protein-intact (29.9 pmol/l), which was apparently produced by the tumor. Treatment with pamidronate and colloid infusion resulted in normocalcemia. Anterior pelvic exenteration was performed. Histopathological diagnosis was transitional cell carcinoma > adenocarcinoma, G3, pT4pN2M0, stage IV. She died of cancer 7 months postoperatively.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 137-140, 1997)

Key words: Bladder tumor, Hypercalcemia, PTH-related protein, Bisphosphonate

緒 言

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 (malignancy-associated hypercalcemia: MAH) は特に末期癌患者に頻発する傾向がある。MAH の発生は悪性腫瘍細胞の産生する骨吸収促進因子 (bone resorption stimulating factor: BRSF) に由来し, その中でも parathyroid hormone-related protein (PTHrP) が最も強い高カルシウム (Ca) 血症惹起因子¹⁾である。

今回われわれは高 Ca 血症を伴い, PTHrP 産生腫瘍と考えられた膀胱腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 47歳, 女性

主訴: 顕微鏡的血尿, 嘔気, 体重減少

家族歴: 父親が71歳時に直腸癌で死亡

既往歴: 先天性左腎欠損症。13歳時, 卵巣茎捻転にて左卵巣摘出を受けている。

現病歴: 1992年3月職場の健診で蛋白尿, 顕微鏡的血尿を指摘され, 以後近医にて経過観察されていた。その後も健診の度に顕微鏡的血尿を指摘されていた。1994年9月頃より食欲低下が出現し, 12月頃より嘔

気, 嘔吐, 体重減少が著明となった。1995年1月近医にて精査を勧められ, 当科初診となった。

入院時現症: 身長 161 cm, 体重 39.5 kg, 血圧 126/70 mmHg, 脈拍 90/min, 体温 36.6°C, 全身状態不良, 栄養状態不良, 意識清明。皮膚および眼球結膜は貧血様。下腹部左側に手拳大の腫瘤を触知。左鼠径部のリンパ節を触知。

入院時検査所見: 末梢血で RBC $261 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 6.8 g/dl, Ht 21.6% と著明な貧血を認めた。血液生化学では Cr 1.9 mg/dl, UA 9.5 mg/dl, Ca 20.6 mg/dl, Amy 568 IU/l, Lipase 73 U/l, CRP 3.7 mg/dl と高値を示した。尿検査で蛋白 (2+), 潜血 (2+), 尿沈渣では RBC 7~10/hpf, WBC 60~70/hpf であった。尿細胞診は class V, transitional cell carcinoma 疑いであった。腫瘍マーカーでは CA125 48.8 U/ml と高値であった。PTHrP-intact は 29.9 pmol/l と高値を示したが, intact-PTH 5 ↓ pg/ml, C-PTH 0.3 ng/ml, HS-PTH 454 pg/ml, カルシトニン 45.9 pg/ml, 血中 C-AMP 4.3 μmol/l, 尿中 C-AMP 24 nmol/l はいずれも正常であった。

膀胱鏡所見: 左側壁に表面壊死性の腫瘤, 三角部に乳頭状腫瘍を認め, 生検を行った。病理組織診断では乳頭状変化を認めるが, 悪性の有無については判断で

きないという結果であった。

画像診断：超音波検査 (US) では膀胱左側下面、腔前面に一部低エコー域で石灰化を伴う 15×5×5 cm の充実性腫瘤を認めた。排泄性腎盂造影では左腎の欠損、右腎の軽度腫大を認める以外、異常所見はなかった。骨盤腔コンピュータ断層撮影 (CT) および磁気共鳴画像 (MRI) では US と同様、膀胱左側から腔前面にかけて石灰化を伴い、濃度増強効果陽性の充実性腫瘤を認めた (Fig. 1)。腹部 CT では明らかな他臓器転移は認めなかった。血管造影で腫瘍栄養血管は認めるも、血管増生は認めなかった。

経腔的に生検を施行したところ、病理組織診断は adenocarcinoma の疑いであった。

入院後経過：入院時より著明な高カルシウム血症および PTHrP-intact の高値を認め (Fig. 2, 3), PTHrP 産生膀胱腫瘍である可能性が高いと考えられた。1日に2,000~3,000 ml の補液に加え、Pamidronate (Aredia®) 45 mg の投与を行った。血清カル

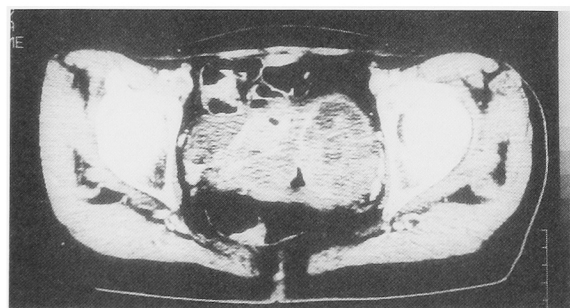


Fig. 1. Pelvic enhanced CT scan. A large enhanced solid mass with calcification occupied the left intra-pelvic space. This tumor involved the urinary bladder and the vaginal wall.

シウム値は徐々に下降し、Pamidronate 投与後7日目には 10.6 mg/dl となった。しかしその後血清カルシウム値は再び上昇し、15.2 mg/dl となったため Pamidronate 30 mg を再投与した (Fig. 3)。

手術所見：膀胱腫瘍の診断で、3月20日膀胱全摘除術およびリンパ節不完全郭清、右尿管皮膚瘻造設術施行。腫瘍は膀胱左側下面から壁前壁および子宮頸部におよんでおり (Fig. 4)、左外腸骨および閉鎖リンパ節転移を認めた。

病理組織診断：transitional cell carcinoma > adenocarcinoma, grade 3, pT4 pN2 M0 ly2 v (+), stage IV (Fig. 5)。

術後経過：術後も食欲不振が継続し、全身状態が改善しないため、化学療法は施行せずに4月26日退院となった。

以後外来通院にて経過観察されていたが、5月から PTHrP は徐々に上昇し始め、8月頃より血清カルシウム値が再び上昇、CRP も高値となってきた。骨盤腔 CT では右内外腸骨リンパ節腫大を認めた。1995年9月より本人および家族の希望でホスピスに入院したが、10月11日誤嚥性肺炎による呼吸不全にて死亡した。

考 察

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 (MAH) は腫瘍細胞の産生する種々の骨吸収促進因子 (BRSF) によって引き起こされる。MAH には、BRSF が液性因子を介して骨吸収を起こすことから生じる humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) と、局所的な BRSF によって骨融解が促進されて起こる local osteolytic hypercalcemia (LOH) に大別され、多く

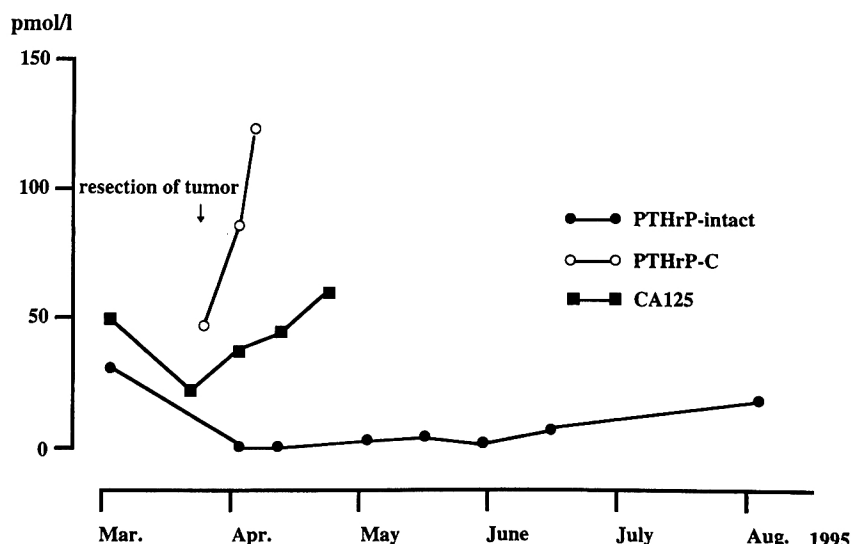


Fig. 2. Changes of serum PTHrP and CA125 levels. Serum PTHrP and CA125 levels that showed elevation at hospital admission decreased after the tumor resection. They increased again in correlation with tumor progression.

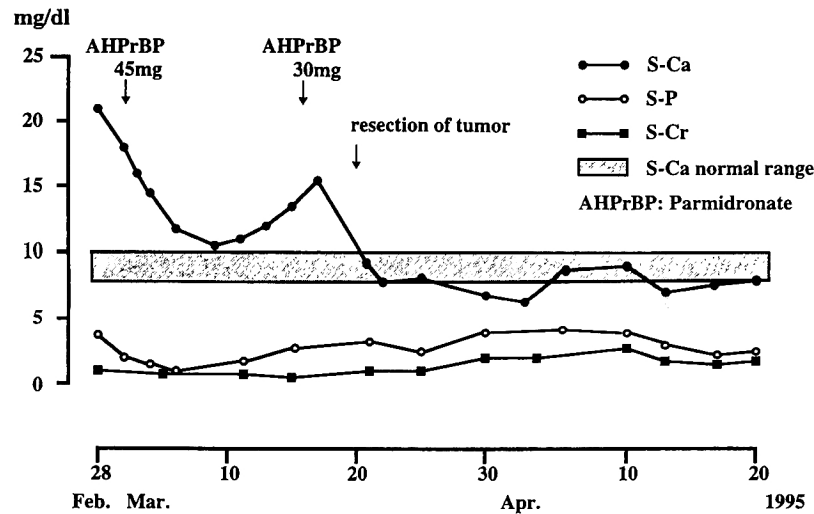


Fig. 3. Changes of serum calcium, phosphate and creatinine levels. Serum calcium level at admission was very high (20.6 mg/dl). Treatment for hypercalcemia with pamidronate (AHPBP; Aredia®) was successful and s-Ca level decreased to the normal range after resection of the tumor.



Fig. 4. A surgical specimen. The tumor involved the left bladder wall, the anterior vaginal wall and the uterine cervix.

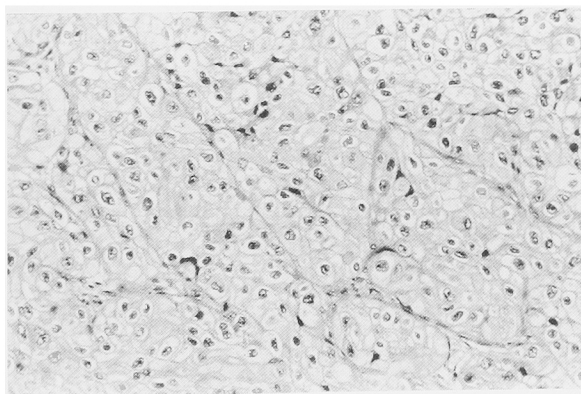


Fig. 5. Microscopic features of the bladder tumor (HE stain, ×100). Microscopic findings revealed transitional cell carcinoma > adenocarcinoma, grade 3.

は HHM である。BRSF としては PTHrP, サイトカイン (osteoclast-activating factors: OAFs), PGE_2 , $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH などが挙げられる。

BRSF として最も強力なのは、腎尿細管からカルシウム (Ca) を再吸収する作用を持つ PTHrP である。

MAH をきたした症例は全身の種々の部位の腫瘍で報告されているが、比較的多いのは乳癌と肺癌であり^{2,3)}、膀胱腫瘍では稀である。PTHrP が高値を示した膀胱腫瘍の報告は本邦ではわずか 2 例のみであり^{4,5)}、本症例は 3 例目であると思われる。

MAH に対する治療としては、従来行われてきた大量補液、利尿剤投与、ホルモン剤 (カルシトニン、グルココルチコイド) 投与に加えて、bisphosphonate (BPs) が治療に用いられるようになった。BPs は強力な骨吸収抑制作用を持ち、しかもカルシトニンのような escape 現象を引き起こさないという利点がある。本症例に対して第 2 世代の BPs である Pamidronate (AHPBP: Aredia®) を投与したところ、血清 Ca 値は速やかに下降し、投与後 7 日で 10.6 mg/dl となった。本邦での多施設臨床試験でも、AHPBP 投与後 5～7 日で血清 Ca 値は最低となり、その効果は 10～14 日まで続くとされている⁶⁾。しかしこれらの骨吸収抑制剤には腎尿細管からの Ca 再吸収抑制作用はなく、この問題点を解決するべく PTHrP mRNA 発現抑制作用のあるビタミン D 誘導体や PTHrP の生物活性を失活させるモノクローナル抗体の開発などが行われている⁷⁾。

MAH をきたした症例は一般的に予後不良であり、保存的療法によって高 Ca 血症が改善されても、全身状態の悪化や腫瘍の播種によって死亡する症例が少なくない。これは MAH が悪性腫瘍の末期に多いということ、最近まで強力な高 Ca 血症改善薬がなかったことなどが原因と考えられる。また MAH による高 Ca 血症の治療はあくまで患者の quality of life の改

善であり、延命治療に過ぎない。

今後は腫瘍細胞になぜ PTHrP の遺伝子が発現するのかという解明と共に、受動免疫療法の開発が望まれる。

結 語

高カルシウム血症をきたした膀胱腫瘍で PTHrP 産生腫瘍と考えられた 1 例を経験した。膀胱腫瘍で MAH をきたしたという報告は少なく、稀な症例であると思われた。

高カルシウム血症に対して AHPPrBP (Aredia®) を投与したところ血清 Ca 値は速やかに下降し、有効であると考えられた。

本論文の主旨は第60回日本泌尿器科学会東部総会にて報告した。

文 献

- 1) Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, et al.: A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression.

Science **237**: 893-896, 1987

- 2) Myers WP: Hypercalcemia in neoplastic disease. Arch. Surg **80**: 308-318, 1960
- 3) Lipsett MB, Odell WD, Rosenberg LE, et al.: Humoral syndromes associated with nonendocrine tumors. Ann Int Med **61**: 733-756, 1964
- 4) 名和 健, 岡 裕爾, 木村 哲, ほか: 膀胱全摘後の膀胱癌再発に伴い高カルシウム血症 (高 Ca 血症) を来した 1 例. 日内分泌会誌 **66**: 914, 1990
- 5) 野瀬清孝, 片上秀喜, 北田真一郎, ほか: 高カルシウム血症を呈し, PTH 関連ペプチド (PTHrP) 産生を証明しえた膀胱淡明細胞腺癌の 1 例. 日内分泌会誌 **68**: 910, 1992
- 6) 松本俊夫, 藤田拓男, 森井浩世, ほか: 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症患者における Pamidronate disodium (AHPPrBP) の用量設定試験. 臨医薬 **8**: 605-629, 1992
- 7) 佐藤幹二: 悪性腫瘍と高カルシウム血症. 日内会誌 **84**: 130-134, 1995

(Received on April 15, 1996)

(Accepted on October 8, 1996)