

高 Prostaglandin 性高 Ca 血症を伴う 悪性褐色細胞腫の1例

北里大学医学部泌尿器科学教室（主任：小柴 健教授）

内 田 豊 昭
横 山 英 二
鮫 島 正 継
石 橋 晃

ELEVATED PROSTAGLANDIN AND INDOMETHACIN-RESPONSIVE HYPERCALCEMIA IN A PATIENT WITH MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA

Toyoaki UCHIDA, Eiiji YOKOYAMA,

Masatsugu SAMEJIMA and Akira ISHIBASHI

From the Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

(Director: Prof. K. Koshiba, M. D.)

A 52-year-old male was referred from orthopedic surgery in October 1979, who visited with the chief complaint of right hip pain. Osteolytic change was seen in right iliac, pubic and cranial bones on X-ray films and were diagnosed a metastatic lesion by iliac bone biopsy. Abdominal aortic angiography and computed tomography revealed a hypervascular and soft tissue mass in left adrenal gland. Serum and urine norepinephrine were 5.01 ng/ml (N=0.04–0.35 ng/ml) and 1050 µg/24h (N=10.0–90.0 µg/24h). A diagnosis was made as malignant pheochromocytoma with multiple bone metastases. At the time of admission to our urologic department, serum Ca was 13.3 mg/dl and hypercalcemia was treated with eel-calcitonin and predonine but serum Ca level was not decreased. Serum prostaglandin-Es was as high as 591 pg/ml (N<320 pg/ml) and then a potent inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin: 100 mg/day orally) was administrated for 3 days. Prostaglandin-Es and serum Ca were decreased to 20 pg/ml and 8.3 mg/ml respectively. Serum parathyroid hormone and nephrogenous cyclic-AMP were within normal range. It might be thought that the hypercalcemia of this patient was caused by prostaglandin-Es. The patient has been well controlled for 6 months as an out-patient by indomethacin (40 mg/day orally) and phenoxybenzamine (40 mg/day orally), the anti-hypercalcemic and anti-hypertensive agents respectively. He developed a mechanical ileus caused by obstruction of transverse colon invaded by malignant pheochromocytoma, and then progressed to septic shock. He died on May 6, 1980. There were no hyperplasia or adenoma in the parathyroid. The thyroid gland showed no abnormal change. The histological finding of metastatic bone lesion of the right ilium was same as malignant pheochromocytoma of the left adrenal gland on necropsy.

悪性腫瘍と高 Ca 血症との関連については、泌尿器科領域においても数多くの報告があるが高 prostaglandin 性 (以下 PG と略) のものはまれである。今回高 PG 性高 Ca 血症を伴った悪性褐色細胞腫を経験したので、その経過を述べるとともに、高 Ca 血症の成因について文献的考察を加え報告する。

症例：小○輝○, 52歳, 男子。

主訴：右臀部痛。

現病歴：1979年7月初旬頃より、立位時に右臀部痛が出現したため当院整形外科受診、右腸骨および前頭骨に osteolytic change を認めたため、右腸骨部生検を施行。他部位原発による悪性腫瘍からの骨転移が疑われたため、IVP 血管造影、computed tomography (以下 CT と略) を施行。これらの検査より左副腎原発の悪性褐色細胞腫が疑われ当科へ転科となる。

既往歴、家族歴：特記事項なし

現症：体重 57 kg, 身長 170.4 cm, 血圧 200/110, 脈拍数 72/分整, 眼球、眼瞼結膜に貧血、黄疸はなし。甲状腺の腫大硬結はなく、表在性リンパ節は触知せず。胸部は理学上正常、左腎下縁が触知されたが、肝、脾ともに触知せず、神経学的に異常所見を認めず。

尿所見：黄色透明、比重 1.028, 蛋白 (+), 糖 (-), 赤血球 0~1/H.P.F., 白血球 1~2/H.P.F., 扁平上皮 (-), 細菌 (+)。

血液一般：赤血球数 $376 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球数 $7300/\text{mm}^3$, 色素量 12.4 g/dl, ヘマトクリット 34.8%, 血小板数 $39.2 \times 10^4/\text{mm}^3$

血液化学：総蛋白 8.6 g/dl, GOT 27単位, GPT 13

単位, アルカリフォスファターゼ 15単位, LDH 404単位, 尿素窒素 20 mg/dl, クレアチニン 0.8 mg/dl, 尿酸値 9.3 mg/dl, 空腹時血糖値 213 mg/dl, Na 139 mEq/L, K 4.7 mEq/L, Cl 94 mEq/L, Ca 11.5 mg/dl, P 4.0 mg/dl。

赤沈値：108 mm/l 時間値

特殊検査：ブドウ糖負荷試験。空腹時血糖値 145 mg/dl, 30分値 275 mg/dl, 60分値 312 mg/dl, 90分値 315 mg/dl, 120分値 264 mg/dl, 180分値 155 mg/dl, 尿中 17-OHCS 7.7 mg/24 h (N=3.1~8.7 mg/24 h), 尿中 17 KS, 3.0 mg/24 h (N=4.2~12.4 mg/24 h), 尿中 VMA, 186.3 mg/24 h (N=2.0~12.0 mg/24 h), 尿

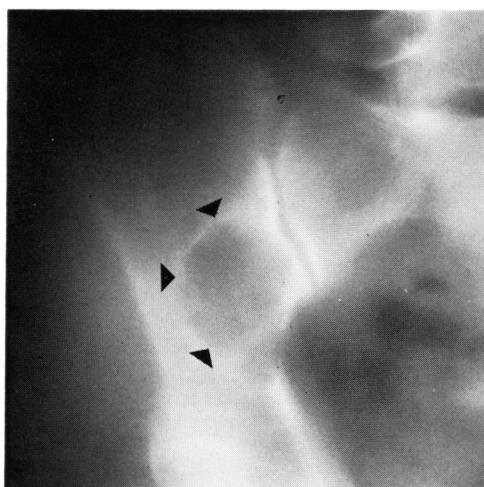


Fig. 1. Pelvic bone tomography which shows osteolytic change in right pelvic bone.

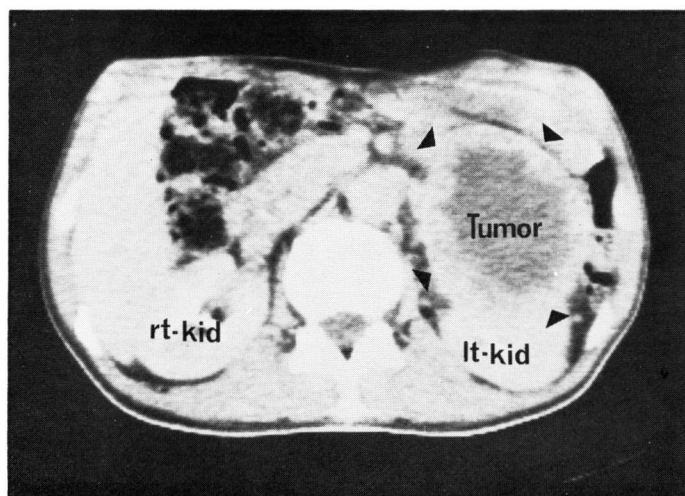


Fig. 2. Computed tomography which shows low density large mass lesion in upper region of left kidney.

中 HVA 6.0 mg/24 h (N=1.0~11.0 mg/24 h), 血中 adrenaline 0.01 ng/ml (N<0.12 ng/ml) 血中 noradrenaline 5.01 ng/ml (N=0.04~0.35 ng/ml), 尿中 adrenaline 1.4 μ g/24 h (N<12.0 μ g/24 h), 尿中 noradrenaline 1050.0 μ g/24 h (N=10.0~90.0 μ g/24 h) 骨盤部断層撮影像 (Fig. 1): 右腸骨に osteolytic な変化が認められ骨腫瘍が疑われた。

CT (Fig. 2): 左腎前方に大きな mass lesion (7.3 $\times$ 8 cm) を認め, mass の内部は低濃度領域を示し壊死性病変が考えられた。

腹部大動脈造影 (Fig. 3) では, 左上腸部, 左腎上極の前面から上方にかけて中, 下左副腎動脈から栄養血管をうける 13.5 $\times$ 10 cm 大の hypervascular mass を認めた。左腎動脈造影では, 左腎は圧排されていた

が左腎動脈からの栄養血管は認められず左副腎原発の腫瘍と考えられた。

腸骨生検部の病理組織像 (Fig. 4): 組織学的には小巣状に配列し, 顆粒状の胞体を有する卵形あるいは多角形細胞の増生を認めた。核のクロマチン配列は網状で2個の核小体を有する単核ないしは多核の巨細胞も小数混在した。以上のことより, 腎細胞癌に近い組織像で原発性骨腫瘍よりもむしろ尿路性器系あるいはその周辺の悪性腫瘍が最も疑われた。

臨床経過: 血中, 尿中 noradrenaline 値, 頭部, 腹部 X-P, 右腸骨部骨生検などの結果より, 前頭骨, 右腸骨部に骨転移をきたした悪性褐色細胞腫と診断し治療を開始した。血圧は penoxybentamine (以下 POB と略) 30 mg/day で, 210~190/96~114 から

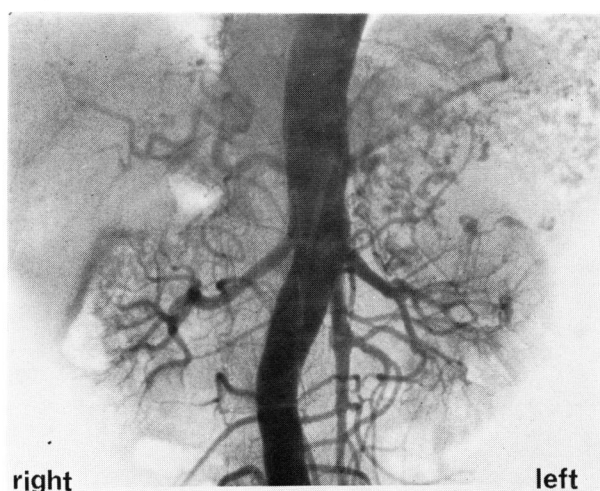


Fig. 3. Abdominal aortic angiography; Feeding arteries of the tumor were superior, middle and inferior adrenal arteries.

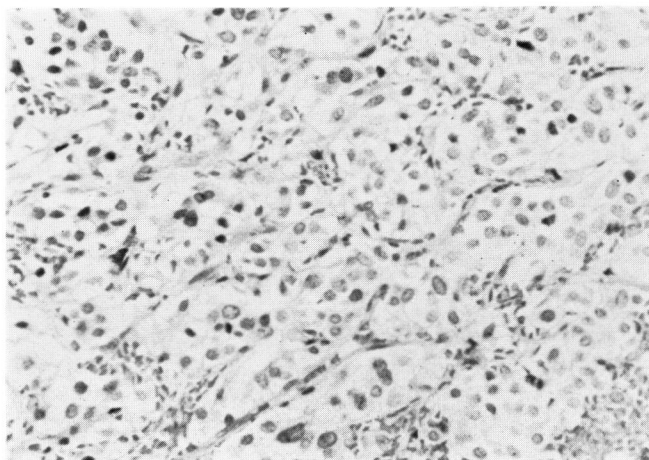


Fig. 4. Pathological finding in right pelvic bone biopsy. (H-E stain, 100 $\times$)

170~152/80~100 に調節するようにし、原発巣に対しては cis-diamine-dichloroplatinum 50 mg を 5%ブドウ糖 1000 ml とともに週 1 回ずつ 9 回総計 450 mg 投与した。治療前後の血清 Ca, P 値の変動および血中副甲状腺ホルモン (以下 PTH と略す), 血中 prostaglandin E (以下 PGE と略す) nephrogenous-cyclic

AMP の変動は Fig. 5 に示す。1979年9月29日泌尿器科へ転科時、血中 Ca は 12.0 mg/dl と高値を示していたため、ウナギカルシトニン 40単位/日を投与するも、減少傾向がみられず、80単位/日と増量、ついでプレドニン 10 mg/日 を併用するも効果は認められなかった。ついでウナギカルシトニン 120 単位、を

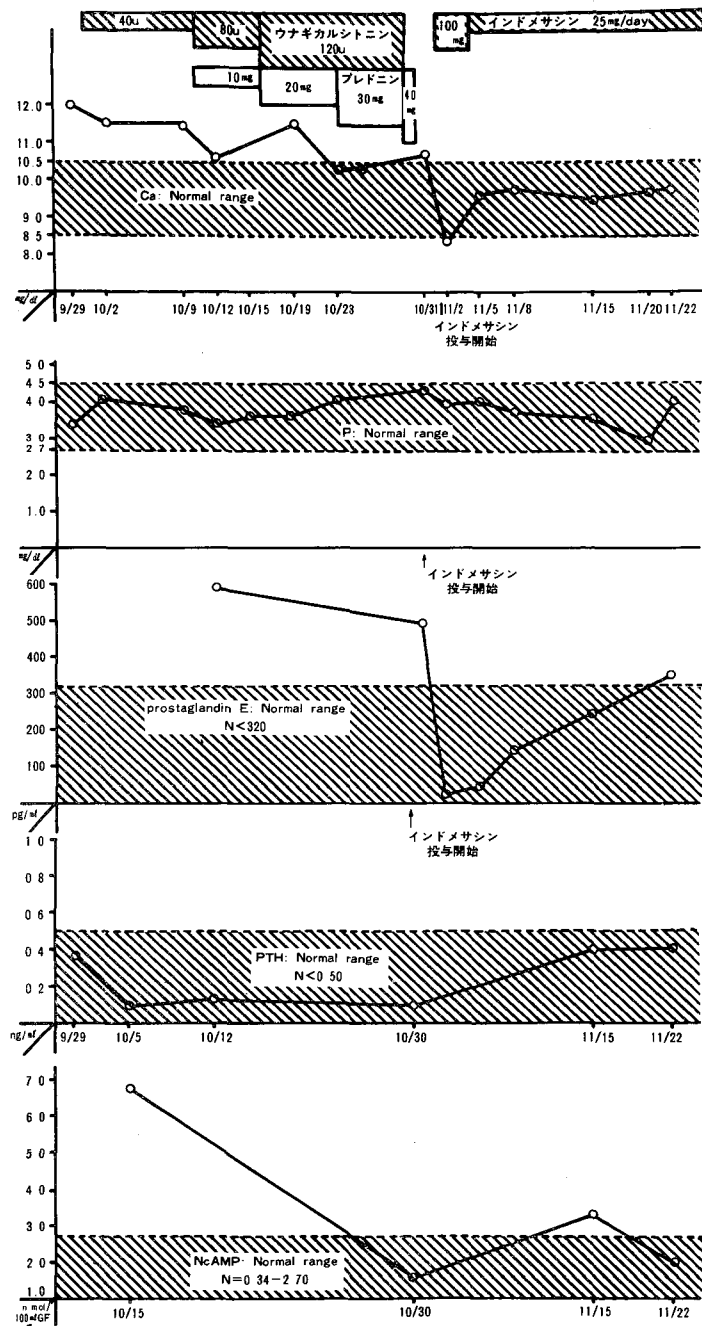


Fig. 5. Clinical course

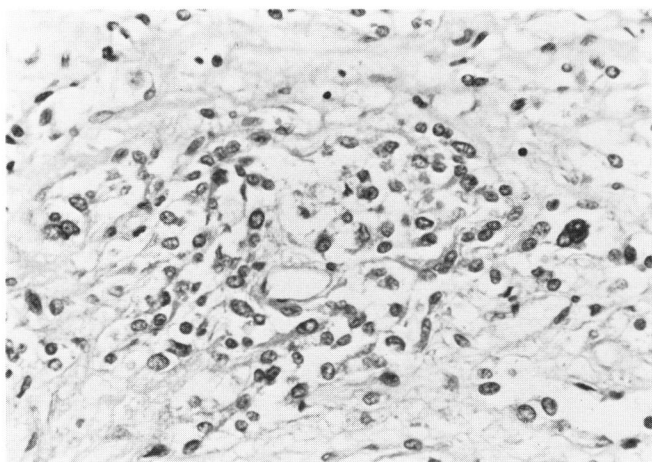


Fig. 6. Pathological finding in left adrenal gland on autopsy. (H-E stain, 200×)

プレドニンを 20 mg から 40 mg と増量するも効果なく、血清 Ca 値は 10.7 mg/dl と高値を示していた。血中 PTH は、0.37 mg/ml と正常範囲内であったが、血中 PGE は 591 (正常値 320 pg/ml 以下) と高値を示していたため、1979 年 11 月 1 日より PG 合成阻害剤であるインドメサシン 100 mg/日 を経口投与したところ、血中 PGE は 20 pg/ml、血清 Ca 値は 8.3 mg/dl と正常化した。その後インドメサシンを 25 mg/日 に減量、血清 Ca 値は正常範囲内に保たれていたが、1971 年 5 月 6 日左副腎原発の腫瘍により横行結腸部が背部よりの圧迫、浸潤によって腸閉塞を起こし、その後敗血症を合併し死亡した。病理解剖の結果、甲状腺、副甲状腺に異常は認められなかった。左副腎原発部腫瘍の病理組織学的検索 (Fig. 6) では、卵形あるいは多角形細胞の増生を認め、核のクロマチン配列は網状で、2 個の核小体を有する巨細胞も少数混在した。なおフォントナーマッソン染色では多くの細胞の胞体内に顆粒が認められ病理組織学的に褐色細胞腫と診断された。また原発巣と骨転移巣の病理組織像は同様の所見を呈しており、最終的には、骨転移を有する悪性褐色細胞腫と診断された。

考 察

本症例は、高 Ca 血症を呈した右腸骨、前頭骨に転移を有する副腎原発の悪性褐色細胞腫である。一般に褐色細胞腫に高 Ca 血症が合併した場合 Table 1 のような原因が考えられる。第 1 は multiple endocrine neoplasia type 2 (Sipple 症候群) であり、本症は甲状腺髄様癌と褐色細胞腫が合併したもので、約半数に副甲状腺腫瘍があり、高 Ca 血症はこれに基因するとされる。この場合、家族性発生では副甲状腺の過形

Table 1 褐色細胞腫における
高 Ca 血症の原因

1. multiple endocrine neoplasia type 2
(Sipple 症候群)
2. カテコールアミンの副甲状腺刺激
3. 褐色細胞腫の骨転移
4. 腫瘍から高 Ca 血症をきたすような物質の
産生
 - ①副甲状腺ホルモン (PTH)
 - ②ビタミン D 様物質
 - ③プロスタグランジン (PG)

成が、散発性では腺腫が多いといわれている¹⁾。第 2 に、褐色細胞腫からのカテコールアミンの多量分泌による刺激で副甲状腺ホルモン (以下 PTH と略) の分泌が亢進するとする説がある。Kukreja ら²⁾は、その機序を β -adrenergic agents が直接、副甲状腺を刺激し、細胞内 cyclic AMP の増加を介して PTH の分泌を亢進させると説明している。第 3 に、褐色細胞腫の骨転移により高 Ca 血症を来するという考え方がある。この場合、骨破壊の速度が重要な因子となり、溶出された Ca 濃度が腎排泄極量を越えた際に生ずると考えられる。第 4 には、腫瘍自体から高 Ca 血症をきたすような物質を産生する場合である。そのような物質として、Table 1 のごとく種々の物質が報告されている。PTH 産生の悪性褐色細胞腫は新保³⁾および Kukreja ら⁴⁾が報告している。また、Gordan ら⁵⁾は 12 例のヒト乳癌組織 11 例から provitamin D₃ とよく似た物質を抽出し、osteolytic sterol と名付け、本物質を高 Ca 血症の原因物質として述べている。最近腫瘍例での PG 分泌が高 Ca 血症をきたすことで注目されている。Brereton ら⁷⁾は腎癌において高 PG 性高 Ca 血症をきたし、インドメサシンで高 Ca 血症が改

善し、投与を中止すると再び上昇したという症例を報告し、さらに高 Ca 血症をきたした腎癌および乳癌において、腫瘍組織中の PG 値が高値であった例も報告されている^{8-10, 14-16)}。Seyberth ら¹¹⁾は、各種の癌患者の血中 Ca 量と PGE の尿中代謝産物である 7 α -hydroxy-5, 11-dihetotetranorprostate-1, 16-dioic acid (以下 PGE-M と略す) を測定し、高 PGE 性の高 Ca 血症の症例の中で、PGE-M が高値を示した場合インドメサシンが効果を示し、物に骨転移のない症例の場合によく相関して反応すると報告している。これらの事実の基礎的検討では、PGE₁ や PTH が試験管内でラット胎仔骨の cyclic AMP 量を増加させるという Chase と Aurbach¹²⁾ の報告があり、さらに、Kleim と Raisz¹³⁾ は、PGE₁ および E₂ が組織培養中の骨の吸収を促進することを見出した。

Tashjian ら¹⁴⁻¹⁶⁾の報告によると、転移可能なマウスの線維肉腫細胞をマウスに移植すると、これが骨吸収促進因子すなわち PGE₂ を産生する。この物質はインドメサシン、アスピリンおよび 5, 8, 11, 14-eicosatetraynoic acid で生成が阻害される。この線維肉腫細胞をマウスに移植すると、血清 Ca 値および PGE₂ 値の上昇が認められたが、インドメサシン投与により、血清 Ca, PGE および腫瘍の骨吸収促進能も減弱し、腫瘍も小さくなるという。

一方、PGE によって骨から Ca 遊離が起こるとすれば、PGE 投与によって血清 Ca 濃度は上昇するはずであるが、Klein ら¹⁷⁾は上皮小体摘出ラットに PGE₁ を注射しても血清 Ca 値の上昇は起こらず、下痢のためかえって減少したと報告している。さらに Beliel ら¹⁷⁾は、PG は肺循環通過により分解されるためのイヌの胸部大動脈に直接 PGE₁ および E₂ 2時間持続注入し、4時間血清 Ca 値の変動を検索したが有意の上昇はみられなかったと報告している。さらに PGE の作用機序を示唆するものとして Galasko^{18, 19)}は、腫瘍細胞の VX₂ 細胞浮遊液を大腿の筋肉内に注射したところ大腿骨破壊が起こり、組織学的にみると、対側正常骨に比し破骨細胞数が著しく増殖し、さらにインドメサシンを腫瘍移植前7日から移植直後まで投与すると破骨細胞数が減少し、骨破壊も減少したと報告している。以上より悪性腫瘍に伴う高 PGE₂ 性高 Ca 血症の発症機序は、悪性腫瘍が持続的に PGE₂ を遊離し、これに何らかの局所的因子が加わって破骨細胞増殖を促進し骨破壊が起こるものと推測される。

褐色細胞腫についてみると、平石²⁰⁾、Finlayson²¹⁾、Plaen²²⁾ らが高 Ca 血症を呈した症例を報告し、その原因物質として PG を推定しているが、実際に高 PG

が証明された例はいまだ認められていない。

本症例においては、右腸骨、前頭骨に骨転移 (Fig. 1, 5) を有しているにもかかわらず、Fig. 6 に示したごとく血中 PTH および nephrogenous cyclic AMP は正常域であったが、血中 PGE 値は高値を示し、これがインドメサシン投与により急激に下降し同時に血中 Ca 値も正常化したことにより、本例における高 Ca 血症は PGE が関与していることが最も考えられる。また本症例のごとくたとえ広汎な骨転移を伴っていても、高 Ca 血症を有する場合その発生因子を十分に検索する必要を痛感した。

高 PG 性高 Ca 血症に対する治療

PG の拮抗物質として ESC-19220²³⁾ や polyphloreitin phosphate (以下 PPP と略す) が知られている。しかし SC-19220 は特異的な拮抗物質であるが、生体には毒性が強いため使用できない。また PPP は phloretin を phosphorus oxychloride でリン酸化した平均分子量 15000 のポリマーであるが本剤は容易に入手できず、臨床的には使用しがたい。

現在高 PG 性高 Ca 血症の場合、おもに PG 生合成阻害剤であるインドメサシン (100 mg/day) アスピリン (400 mg/day) らの非ステロイド性抗炎症剤が用いられている。アスピリンを代表とする非ステロイド性抗炎症薬が PG 性合成を阻害することをはじめて報告したのは Vane²⁶⁾ で、彼の報告によると本剤の長期投与によりまず第一に胃腸管での PG 生合成能を抑制するという。すなわち PGE₁, PGE₂ は胃酸分泌を抑制し、強い血管拡張作用をもちまた PGE は胃粘膜を保護する。したがって PG 阻害剤の投与は、過酸と胃、膜虚血による消化性潰瘍が生ずる可能性が高い。第二に、PG は腎においては種々の重要な働きをしているので腎に対する障害を与えることは言うまでもない。したがって、PG 阻害剤の長期投与はこれらの重大な副作用に十分留意すべきである。

結 語

- 1) 高 Ca 血症を伴った悪性褐色細胞腫の1例を報告し、高 Ca 血症の原因について考察した。
- 2) 本症例における高 Ca 血症は腫瘍より分泌される PGE が関与しているものと思われた。
- 3) PG 抑制物質であるインドメサシンにより血清 Ca 値は入院後6カ月間、正常範囲内に調節された。

文 献

- 1) 有馬正明・清原久和・栗田 孝・木下勝博・水谷修太郎・竹内正文・高井新一郎・園田孝夫：副甲

- 状態機能亢進症を伴う Sipple 症候群について、
日泌尿会誌, **66**: 193, 1976.
- 2) Kukreja, S. C., Hargis, G. K., Bowser, E. N.,
Henderson, W. J., Fisherman, E. W., and
Williams, G. A.: Role of adrenergic stimuli in
parathyroid hormone secretion in man. *J. Clin.*
Endocrinol. Metab., **40** : 478, 1975.
- 3) 阿部 薫：悪性腫瘍と高 Ca 血症. 癌の臨床,
20 : 835, 1974.
- 4) 新保慎一郎・安達秀樹・中野 裕・足達敏博・田
部井亮・藤田拓男：異所性副甲状腺ホルモン産生
悪性クローム親和細胞腫. 日本臨床, **31** : 2781,
1973.
- 5) Kukreja, S. C., Hargis, G. K., Rosenthal, I. M.
and Williams, G. A.: Pheochromocytoma caus-
ing excessive parathyroid hormone production
and hypercalcemia. *Am. Int. Med.*, **79** : 838,
1973.
- 6) Gordan, G. S., Cantino, T. J., Erhardt, L.,
Hansen, J. and Lubich, W.: Sterol in Human
Breast Cancer. *Science*, **151** : 1226, 1966.
- 7) Brereton, H. D., Halushka, P. V., Alexander,
P. W., Mason, D. M., Keiser, H. R. and Devita,
V. T. Jr.: Indomethacin responsive hypercalce-
mia in a patient with renal cell adenocarcinoma.
New Eng. J. Med., **291** : 831, 1974.
- 8) Robertson, R. P., Baylink, D. J., Marini, J. J.
and Adkison, H. W.: Elevated PG and suppress-
ed parathyroid hormone associated with hyper-
calcemia and renal cell carcinoma, *J. Clin.*
Endocrinol. Metab., **41** : 164, 1975.
- 9) Benvenisti, D. and Goldberg, H.: Prostaglandins
indomethacin and hypercalcemia in neoplastic
disease. *N. Eng. J. Med.*, **292** : 1189, 1975.
- 10) Bennet, A., McDonald, A. M., Simpson, J. S.
and Stamford, I. F.: Breast Cancer, prostag-
landins and bone metastasis. *Lancet*, **1** : 1218,
1975.
- 11) Seyberth, H. W., Segre, G. V., Morgan, J. L.,
Sweetman, B. J., Potts, J. T., Jr. and Oates,
J. A.: Prostaglandins as mediators of hyper-
calcemia associated with certain type of cancer.
N. Eng. J. Med., **293** : 1278, 1975.
- 12) Chase, L. R. and Aurbach, G. D.: The effect
of Parathyroid Hormone on the Concentration
of Adenosine 3',5'-Monophosphate in Skeletal
Tissue in Vitro. *J. Biol. Chem.*, **245** : 1520,
1970.
- 13) Klein, D. C. and Raisz, L. G.: Prostaglandins,
Stimulation of Bone Resorption in Tissue Cu-
lture. *Endocrinology*, **86** : 1436, 1970.
- 14) Tashjian, A. H., Jr., Voelkel, E. F., Levine, L.
and Goldhaber, P.: Evidence that the bone
resorption-stimulating factor produced by mouse
fibrosarcoma cells in prostaglandin E2. *J. Exp.*
Med., **136** : 1329, 1972.
- 15) Tashjian, A. H., Jr., Voelkel, E. F., Goldhaber,
P. and Levine, L.: Successful Treatment of
Hypercalcemia by Indomethacin in Mice
Bearing a Prostaglandin-Producing Fibrosar-
coma. *Prostaglandins*, **3** : 515, 1973.
- 16) Tashjian, A. H., Jr., Voelkel, E. F., Goldhaber,
P. and Levine, L.: Prostaglandins, calcium
metabolism and cancer. *Fed. Proc.*, **33** : 81,
1974.
- 17) Beliel, O. M., Singer, F. R. and Coburn, J. W.:
Effect Plasma Calcium Concentration. *Prostag-*
landins, **13** : 237, 1973.
- 18) Galasko, C. S. B.: Mechanisms of bone dest-
ruction in the development of Skeletal metas-
tases. *Nature*, **263** : 507, 1976.
- 19) Galasko, C. S. B. and Bennett, A.: Relation-
ship of bone destruction in Skeletal metastases
to osteoclast activation and prostaglandins.
Nature, **263** : 508, 1976.
- 20) 平石政治・沼田 明・横関秀明・横田武彦・船戸
豊彦：高カルシウム血症を伴った褐色細胞腫. 臨
泌, **31** : 909~912, 1977.
- 21) Finlayson, J. F. and Casey, J. H.: Hypercalce-
mia and multiple pheochromocytomas. *Ann.*
Int. Med., **82** : 810, 1975.
- 22) Plaen, J. F., Boemer, F. and Strihou, C. Y.:
Hypercalcemic pheochromocytoma. *Brit. Med.*
J., **2** : 734, 1976.
- 23) Sanner, J. H.: Antagonism of Prostaglandin E2
by 1-Acetyl-2-(8-Chloro-10, 11-Dihydrodibenz
[b,f] [1,4]oxazepine-10-carbonyl) Hydrazine (SC
-19220). *Arch. int. Pharmacodyn.*, **180** : 46, 1969.
- 24) Diczfalusy, E., Ferno, O. Fex, H., Hogberg, B.,
Linderot, T. and Risenberg, Th.: Synthetic
High Molecular weight Enzyme Inhibitors.
Acta. Chem. Scand., **7** : 913, 1953.
- 25) Vane, J. R.: Inhibition of Prostaglandin Syn-
thesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like
Drugs, *Nature. New Biol.*, **231** : 232, 1971.

(1980年12月14日受付)