

Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) を 呈した陰茎癌の1例

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 伊藤晴夫教授)

関田 信之, 古谷 雄三, 植田 健

岡野 達弥, 伊藤 晴夫

千葉県がんセンター臨床病理部 (部長: 松寄 理)

松 寄 理

PENILE CARCINOMA WITH HUMORAL HYPERCALCEMIA OF MALIGNANCY (HHM): A CASE REPORT

Nobuyuki SEKITA, Yuzo FURUYA, Takeshi UEDA,

Tatsuya OKANO and Haruo ITO

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Osamu MATSUZAKI

From the Division of Surgical Pathology, Chiba Cancer Center

A 57-year-old male, with 1.5 cm tumor in his prepuce, was admitted to our institute in Feb. 1990. Circumcision and inguinal lymph node dissection was performed under the diagnosis of T1 disease of penile carcinoma. Pathological evaluation revealed well-differentiated squamous cell carcinoma (SCC). In April 1996, the patient revealed recurrence of the disease in the right inguinal lymph nodes and the lower abdomen, that was diagnosed to be poorly differentiated SCC. Laboratory findings showed elevation of serum calcium, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) levels. Immunohistochemical staining confirmed production of PTHrP in the tumor tissue. This is the first case report of penile carcinoma that caused humoral hypercalcemia of malignancy in Japan.

(Acta Urol. Jpn. 45: 497-499, 1999)

Key words: Penile carcinoma, HHM

緒 言

悪性腫瘍に高カルシウム血症を合併する malignancy associated hypercalcemia (MAH) は, paraneoplastic syndrome の中でも最も頻度が高いが^{1,2)} 陰茎癌で高カルシウム血症を合併した報告は稀である³⁾ われわれは陰茎癌経過中に副甲状腺ホルモン関連蛋白 (以下 PTHrP と略す) 高値を示し, 同時に高カルシウム血症を呈して死亡した1症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 57歳, 男性

主訴: 陰茎包皮腫瘍

家族歴 既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1990年10月上旬包皮の腫瘍を自覚し近医受診。鼠径リンパ節の腫脹も認められたため当科受診, 入院となった。腫瘍は包皮外板に局限した15×13×10 mm のカリフラワー状の腫瘍であったため, 1990

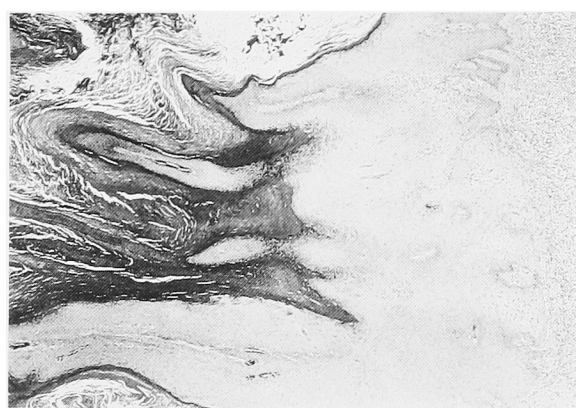


Fig. 1. Microscopic examination shows well differentiated squamous cell carcinoma (SCC) (H.E. stain ×10).

年10月31日包皮切除術 鼠径リンパ節郭清を施行した。病理学的には陰茎癌 (高分化扁平上皮癌) (Fig. 1) と診断され, 浸潤は認めなかった。また鼠径リンパ節への転移は認めなかった。以後外来通院で経過観察していたが再発の徴候は認めなかった。1995年6月

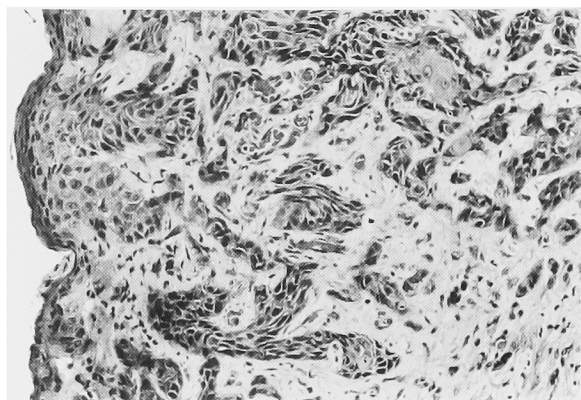


Fig. 2. Microscopic appearance of recurrent tumor (1995) shows moderately differentiated SCC (H.E. stain $\times 50$).

受診時に残存陰茎に腫瘤を認め再入院となった。腫瘤は亀頭部に径 2 cm, 包皮部に径 0.5 cm の一部にびらんを伴う乳頭状腫瘍で、生検の結果陰茎癌（浸潤性扁平上皮癌）のために、1995年 8 月 23 日陰茎切断術を施行した。病理学的には中分化扁平上皮癌 (Fig. 2) であり海綿体への浸潤を認めたが摘出標本断端には腫瘍細胞を認めなかった。その後徐々に下腹部腫脹出現し、1996年 4 月 30 日再び入院となった。

再入院時検査所見 (5/1): 血液、血液生化学に異常を認めず (Ca 8.0 mg/dl, I-P 2.7 mg/dl), 腫瘍マーカー SCC は 4.37 ng/ml (正常値 1.5 以下) と高値を示した。

入院後経過: 入院時、臍下より下腿にかけての浮腫と鼠径部に拡がるびまん性の皮膚発赤病変を認め、理学的所見としては CT 上下腹部に低吸収域の浮腫と混在する皮下病変、および左鼠径リンパ節に径 5 cm の腫瘤を認めた (Fig. 3) が、その他の部位には明らかな異常は認めなかった。以上より陰茎癌の皮膚転移および鼠径リンパ節転移が疑われ、外尿道口および下腹部の皮膚生検を行ったところ低分化扁平上皮癌の浸潤を認めた (Fig. 4)。そして、同年 6 月 20 日頃より血清カルシウムの上昇と共に意識レベルの低下、口渇、傾眠傾向などの症状が出現した。血液検査所見は、

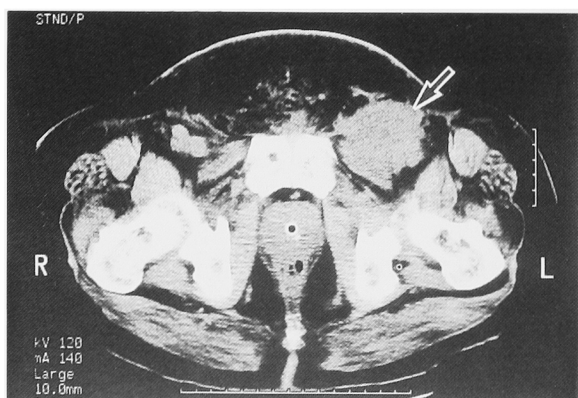


Fig. 3. Lower abdominal CT (enhanced).

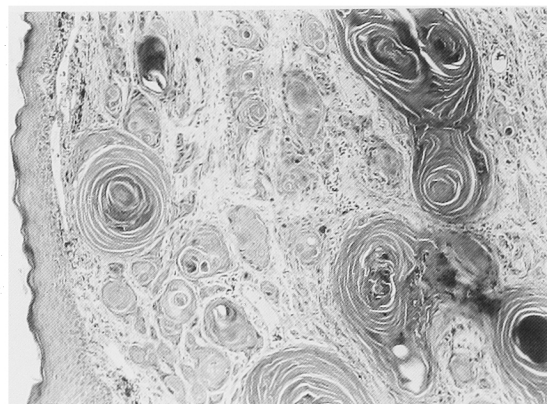


Fig. 4. Microscopic findings of recurrent tumor (1996) show poorly differentiated SCC (H.E. stain $\times 25$).

WBC $34.9 \times 10^3/\text{mm}^3$, Ca 18.0 mg/dl, I-P 3.4 mg/dl, c-PTH 0.5 ng/ml (0~0.5), intact PTH 15 pg/ml (15~50), c-PTHrP 695 pmol/l (13.8~55.3), プロスタグランジン E2 2.7 pg/ml (0~8.4), 腎性 c-AMP 22 pmol/l (11~21), 活性型 vit D 41.3 pg/ml (20~60) であった。また先の皮膚生検の組織の PTHrP 免疫特殊染色で腫瘍細胞の細胞質はびまん性に強陽性となっていた。以上からこの病態を陰茎癌に伴って生じた humoral hypercalcemia of malignancy と診断し、直ちに利尿 ステロイドに加えてビスフォスフォネイト薬 カルシトニンによる高カルシウム血症の治療を開始したが一過性にカルシウムの低下が見られたのみで腎不全、呼吸不全をきたし 7 月 5 日に死亡した。

考 察

悪性腫瘍にともなう高カルシウム血症は malignancy associated hypercalcemia (MAH) として知られ、各種の悪性腫瘍で報告されている。泌尿器科領域においても膀胱癌、腎癌、腎盂癌、前立腺癌などで散見される^{4,7)}。高カルシウム血症の発生機序により、腫瘍細胞が産生する体液性因子おもに PTHrP によって生じる humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) と腫瘍の骨転移によって生じる local osteolytic hypercalcemia (LOH) とに分けて考えられている。以前は骨転移の有無が両者の鑑別に重要であったが、PTHrP が Suva ら⁸⁾によって1987年に分離されてからは PTHrP の測定が鑑別の助けとなった。一般に HHM と LOH との鑑別に用いられている検査成績と自験例の検査成績を Table 1 に示した。PTHrP は141個のアミノ酸より成る分子量15,000のペプチドであり、生物学的作用に参与するN末端部分のアミノ酸13個のうち8個が PTH と同一である。そのため PTHrP は骨芽細胞と腎尿細管に分布する PTH レセプターに作用し骨では骨からのカルシウム

Table 1. Comparison between HHM and LOH

	HHM LOH 自験例			自験例測定値
Ca	↑	↑	↑	18.0 mg/dl
P	↓	→	→	3.4 mg/dl
PTH	↓	↓	→	15 pg/ml (15-50)
PTHrP	↑	→	↑	695 pmol/l (13.8-55.3)
腎性 cAMP	↑	↓	↑	22 pmol/ml (11-21)

吸収, 腎では c-AMP 上昇によりカルシウム再吸収促進とリン排泄促進が生じ, 高カルシウム血症低リン血症を引き起こす⁹⁾ PTH 分泌の制御に重要なのはイオン化 Ca 濃度であるが, 自験例においては何らかの原因で副甲状腺細胞の Ca レセプターの感受性の低下や情報伝達の障害がおき, PTH の抑制が過度にならず, その結果血清リンの低下がみられなかったのではないかと推察される。

PTHrP は腫瘍細胞からのみでなく, 正常細胞においても産生されており, 特に皮膚のケラチノサイト, 授乳中の乳腺, 伸展した子宮や膀胱, 脾臓や腎臓で多く産生されている。したがって PTHrP 産生腫瘍は, 扁平上皮癌 (咽頭癌, 食道癌, 肺癌など), 乳癌, 子宮癌, 膀胱癌, 脾癌や腎癌などで多い⁹⁾ 文献的には, 悪性腫瘍の発見から死亡までの経過中, 高カルシウム血症の合併頻度は扁平上皮癌で50%以上を示すものもあり, 腺癌などの10%程度に比べ著しく高いという報告があり, HHM と扁平上皮癌との関わりが示唆される⁶⁾ 97%が扁平上皮癌である陰茎癌において¹⁰⁾意識障害などをきたした際には当然念頭に置くべき病態であると思われた。また, 癌の進行に伴い分化度の低い組織が出現し, それが大勢を占めるようになることは他臓器の悪性腫瘍においてもときに経験される。加えて, HHM は分化度の低いもので頻度が高く, PTHrP 免疫染色は grade と相関するともいわれている。自験例においても, 腫瘍の組織型が高分化, 中分化, 低分化と変化していったが, HHM を呈した病態は, こうした組織型の変化と腫瘍容量の増大が重なって生じたものと考えられる。

一方, 高カルシウム血症に対する治療としては, 手術療法による原病巣の摘除が行われ, また手術不能例に対しては保存的な治療が施される。保存的な治療としては一般的に生理食塩水の点滴, 利尿剤の投与, カルシトニン, ステロイドの投与が行われていたが, 最近ではこれらに加えて bisphosphonate 薬が用いられるようになった。bisphosphonate 薬は強力な骨吸収抑制薬であり骨基質に選択的に結合する。破骨細胞がここを貪食することで細胞内に取り込まれ破骨細胞は機能を抑制される。単独投与で血清カルシウム濃度は

1~2日後より低下し始め5~7日目で最低値となり, 10~14日以上作用は持続するという¹¹⁾ 自験例においては bisphosphonate 薬投与により徐々に血清 Ca 値は低下し, 6日目には 9.6 mg/dl まで低下した。このように bisphosphonate 薬は高カルシウム血症の有効な治療薬と思われるが自験例においては救命までには至らなかった。悪性腫瘍に伴った高カルシウム血症の進行は急速であり, それに伴う腎機能の悪化も考えられ, 迅速な対応をするためにも, 各種癌患者での頻度, 病因, 症状を十分に念頭におくことができる限り早く高カルシウム血症の診断を行うことが重要であると思われた。

本論文の要旨は第516回日本泌尿器科学会東京地方会において報告した。

文 献

- 1) Iguchi H, Katakami H, Ichinose Y, et al.: A case of squamous cell lung carcinoma with high concentration of parathyroid hormone-related peptide in serum and pleural effusion presenting hypercalcemia. *Jpn J Cancer Res* **84**: 419-424, 1993
- 2) Francy VR, Richard KR, Roy WS, et al.: Tumor-induced hypercalcemia. *J Urol* **107**: 986-989, 1972
- 3) James FG: Hypercalcemia and urologic malignancies. *Urology* **45**: 139-141, 1995
- 4) 平川和志, 宮部憲朗, 川倉宏一: 高カルシウム血症を伴った膀胱癌の3例. *泌尿紀要* **34**: 162-167, 1988
- 5) 頼母木洋, 中野間隆, 増田 毅, ほか: 副甲上腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) を産生した腎細胞癌. *臨泌* **47**: 313-315, 1993
- 6) 鈴木規之, 正井基之, 岡野達弥, ほか: Humoral hypercalcemia of malignancy を呈した腎盂癌の1例. *西日泌尿* **54**: 1578-1581, 1992
- 7) 江本昭雄, 野村芳雄, 花岡雅秀, ほか: PTHrP 高値をきたした前立腺癌の1例. *西日泌尿* **57**: 840-843, 1995
- 8) Suva LJ: A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* **237**: 893-896, 1987
- 9) 佐藤幹二: 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症. 図説病態内科講座 内分泌 代謝 2. 高久史磨編. 第1版, pp. 180-185, 株式会社メジカルビュー社, 東京, 1995
- 10) 岩動孝一郎: 陰茎腫瘍. ベッドサイド泌尿器科学, 診断・治療編, 吉田 修編. 第2版, pp. 445-448, 南江堂, 東京, 1991
- 11) 福本誠二, 松本俊夫: 高カルシウム血症 がんの骨転移. *薬の知識* **47**: 234-235, 1996

(Received on January 27, 1999)
(Accepted on May 10, 1999)