

二次性尿崩症をきたした PTHrP 産生肺癌の 1 例

田村和貴¹・中村昭博¹・松尾 聡¹・伊藤重彦¹

要旨 **背景**．肺癌患者ではしばしば高カルシウム (Ca) 血症を合併し、その原因として副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) の関与が指摘されている．今回我々は PTHrP 産生により高 Ca 血症を生じ二次性尿崩症をきたした肺癌の 1 例を経験した．**症例**．症例は 68 歳、男性．平成 11 年 5 月、咳嗽と胸部異常陰影の精査のため入院し左下葉進行肺癌と診断された．化学放射線療法施行後の平成 12 年 11 月、全身状態悪化のため再入院となった．胸部 CT 上、腫瘍の再増大と左無気肺を認めたが、骨や脳転移の所見はなかった．入院中、多飲・多尿出現し高 Ca 血症と血清 PTHrP-C 端の上昇を認めたことから、humoral hypercalcemia of malignancy による二次性尿崩症と考えられた．パミドロン酸二ナトリウム 30 mg にて高 Ca 血症と多尿は速やかに改善したが、多発肺転移から呼吸不全を生じ死亡した．腫瘍組織の免疫組織学的検討では腫瘍細胞の細胞質に PTHrP 抗原の発現を認めた．**結論**．二次性尿崩症を生じた PTHrP 産生肺癌の 1 例を経験した．心肺機能低下例での高 Ca 血症治療においてパミドロン酸二ナトリウムは単剤でも有効であった． (肺癌．2002;42:209-213)

索引用語 肺癌，高カルシウム血症，副甲状腺ホルモン関連蛋白，腫瘍随伴症候群，尿崩症

A Case of PTHrP-producing Lung Cancer Complicated With Secondary Diabetes Insipidus Due to Hypercalcemia

Kazuki Tamura¹; Akihiro Nakamura¹; Satoshi Matsuo¹; Shigehiko Ito¹

ABSTRACT **Background.** Hypercalcemia is a common complication of lung cancer patients, especially in advanced disease. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is one of the tumor products that play an important role for the formation of this pathological condition. We report herein a case of PTHrP-producing lung cancer associated with secondary diabetes insipidus (DI) due to hypercalcemia. **Case.** A 67-year-old man was admitted in May, 1999 because of cough and abnormal shadow on chest X-ray. Advanced lung cancer in the left lower lobe was diagnosed and he underwent 3 courses of chemotherapy consisting of cisplatin and docetaxel. A total of 52 Gy radiation therapy was administered to the left hilum to improve the obstruction of the left main bronchus invaded by the tumor 8 months later. He was readmitted in November, 2000 because of progression of the disease. Chest CT scan showed regrowth of the tumor and complete atelectasis of the left lung. Polydipsia and 3,000-5,000 ml/day polyuria were present during hospitalization. There was no evidence of bone or brain metastasis. Hypercalcemia and high serum levels of C-terminal PTHrP were observed, which strongly suggested secondary DI due to humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). Pamidronate disodium was administered of a dose of 30 mg, and the hypercalcemia improved immediately. He died due to respiratory failure caused by multiple lung metastasis a month later. We examined the expression of the PTHrP antigen immunohistochemically in the section from the autopsy specimen. Immunoreactivity was measured in the cytoplasm of the tumor cells. **Conclusion.** We encountered a case of PTHrP-producing lung cancer associated with secondary DI. Treatment with pamidronate disodium alone was effective for HHM in this patient with cardiopulmonary hypofunction.

¹ 北九州市立八幡病院呼吸器外科．

別刷請求先：田村和貴，北九州市立八幡病院呼吸器外科，〒805-0061 福岡県北九州市八幡東区西本町 4-18-1 (e-mail: tamura@yahatahp.jp)．

¹Department of Chest Surgery, Kitakyushu Municipal Yahata Hospital, Japan.

Reprints: Kazuki Tamura, Department of Chest Surgery, Kitakyushu Municipal Yahata Hospital, 4-18-1 Nishihon-machi, Yahatahigashi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 805-0061, Japan (e-mail: tamura@yahatahp.jp)

Received February 1, 2002; accepted March 20, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

(*JJLC*. 2002;42:209-213)**KEY WORDS** Lung cancer, Hypercalcemia, Parathyroid hormone related protein (PTHrP), Paraneoplastic syndrome, Diabetes insipidus

はじめに

高カルシウム (Ca) 血症は悪性腫瘍における腫瘍随伴症状の一つとしてしばしば遭遇する合併症である。今回我々は副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein: PTHrP) 産生による高 Ca 血症をきたし、二次性尿崩症を生じた原発性肺癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：68 歳，男性。

主訴：食欲不振，全身倦怠感。

既往歴：23 歳副鼻腔炎，57 歳十二指腸潰瘍。

喫煙歴：30 本/日 × 50 年。

現病歴：平成 11 年 1 月頃より咳嗽出現。近医を受診し胸部単純 X 線上，左下肺野の異常影を指摘された。平成 11 年 5 月 7 日，精査・治療目的にて当科紹介入院となる。胸部単純 X 線および CT にて左 S¹⁰ に腫瘍を認め，肺門リンパ節を介して左主気管支に進展しており，下行大動脈とも接していた (Figure 1, 2)。気管支内視鏡下の生検にて扁平上皮癌との診断で，左肺全摘術を予定して平成 11 年 5 月 24 日開胸術を施行した。腫瘍は下行大動脈に浸潤しており T4N2M0 ,stage IIIB の術中所見のため試験開胸となる。術後ドセタキセル 80 mg/body ,day1 + シスプラチン 10 mg/body ,day1 ~ 5 ,8 ~ 12 を 4 週毎 3 コース施行したが不変であった。平成 12 年 1 月，左肺門部の腫瘍増大による左主気管支閉塞・無気肺を生じたため肺

門部を中心とした総量 52 Gy のリニアック照射を施行。左 S¹⁰ の腫瘍，肺門部腫瘍ともに縮小がみられ無気肺は改善した。平成 12 年 11 月，腫瘍の再増大とともに食欲不振，全身倦怠感を生じたため再入院となる。

入院時現症：身長 165 cm，体重 47 kg，血圧 100/60 mmHg，脈拍 98/min，貧血，黄疸を認めず，左肺野に呼吸音を聴取しない。

入院時検査所見：白血球数 10,390/mm³，腫瘍マーカーでは cytokeratin 19 fragment (CYFRA) 30.9 ng/ml，squamous cell carcinoma (SCC) 抗原 24.4 ng/ml と上昇を認め，血清 Ca (補正值) は 13.9 mg/ml と中等度高値を呈していた (Table 1)。

胸部単純 X 線および胸部 CT 所見：左主気管支は完全閉塞し左肺は含気が全く見られなかった (Figure 3 A)。

臨床経過：入院後，輸液療法により食欲不振，全身倦



Figure 1. Chest X-ray in May, 1999 shows a tumor shadow in the left lower lung field adjacent to the cardiac silhouette.

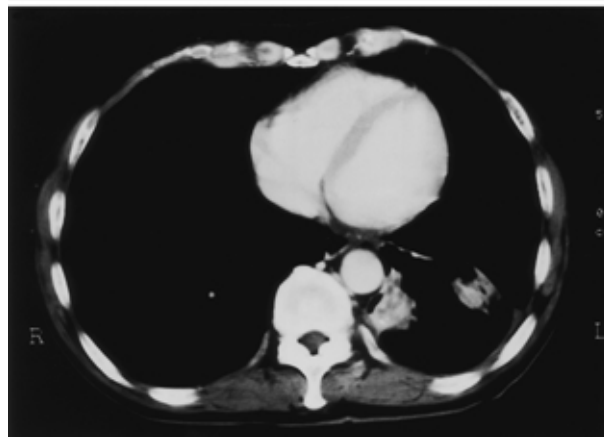
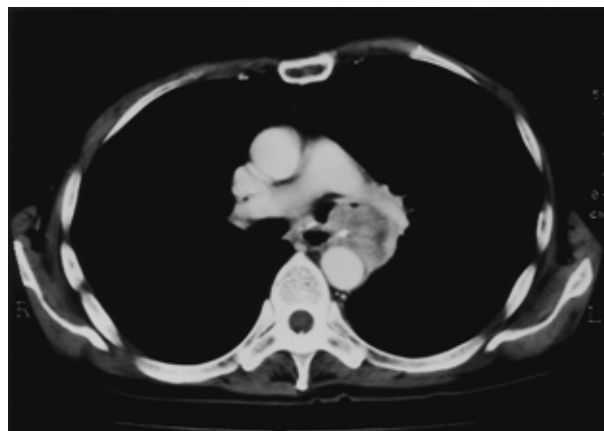


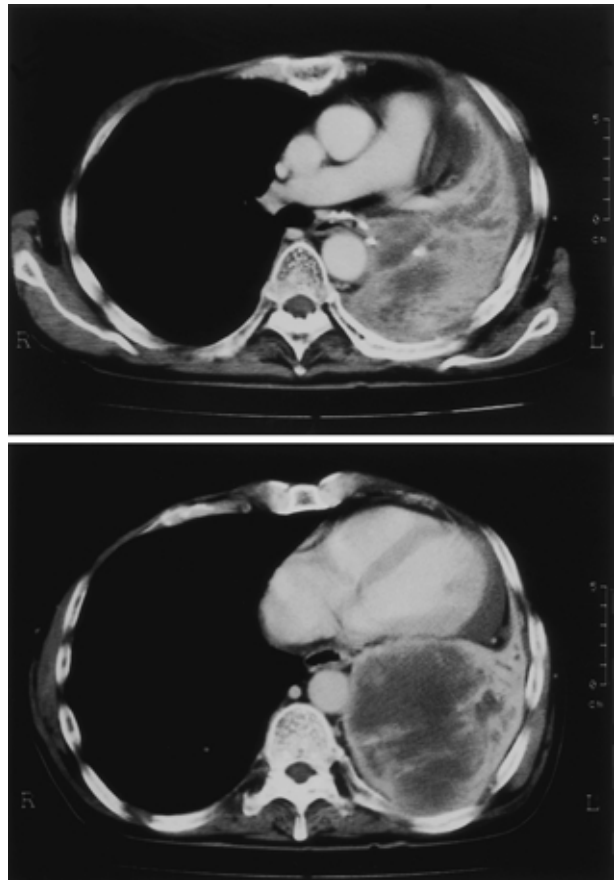
Figure 2. Chest CT scan in May, 1999 shows a tumor in the left S¹⁰. The tumor invaded the left main bronchus through the left hilar lymph nodes.

Table 1. Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	10,390/mm ³	TP	6.5 g/dl
RBC	341 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	2.5 g/dl
Hb	9.4 g/dl	T-Bil	0.22 mg/ml
Hct	29.1%	AST	23 IU/l
Plt	44.4 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	16 IU/l
Blood gas analysis		ALP	211 IU/l
PH	7.471	LDH	287 IU/l
PaCO ₂	36.6 mmHg	S-Amy	42 IU/l
PaO ₂	75 mmHg	γ-GTP	23 IU/l
HCO ₃	26.9 mEq/l	Na	136 mEq/l
BE	3.9 mEq/l	K	4.6 mEq/l
SaO ₂	95.8%	Cl	101 mEq/l
Tumor marker		Ca, corrected	13.9 mg/dl
CYFRA	30.9 ng/ml	BUN	14.4 mg/dl
SCC Ag	24.4 ng/ml	Cr	0.89 mg/dl
CEA	1.6 ng/ml	CPK	29 IU/l
		Glu	77 mg/dl
		CRP	15.16 mg/dl

**Figure 3.** Chest X-ray on admission shows complete atelectasis of the left lung.

怠感は軽快したが、performance status(PS)3、Hugh-Jones 分類: IV 度の状態であった。平成 13 年 1 月下旬より 3,000~5,000 ml/日の多尿、口渇、多飲が出現したため高 Ca 血症に起因するもの、脳下垂体転移、心因性多飲などを鑑別に挙げ精査を進めた。肺外の病変としては腹部エコー・CT にて右腎、右副腎および腹部大動脈周囲リンパ節転移を認めたが、頭部 CT では下垂体腫瘍を含め明らかな脳転移の所見はなく、骨シンチグラムでも骨転移の所見はみられなかった。多尿出現時の血液・生化学検査では血清 Na 144 mEq/l、K 3.4 mEq/l、Ca(補正値) 15.2 mg/dl、P 2.5 mg/dl、血清浸透圧 306 mOsm/l、尿浸透圧 119 mOsm/l、尿比重 1.003 と脱水および腎濃縮力の低下を認め、血漿抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone:

**Figure 4.** Chest CT scan on admission shows an ill defined huge tumor and complete atelectasis of the left lung.

ADH)は 6.3 pg/ml と正常上限、血清副甲状腺ホルモンC 端(parathyroid hormone C-terminal fragment: PTH-C)は 0.25 ng/ml と正常下限であったのに対し、血清 PTHrP C-terminal fragment(PTHrP-C)は 873.0 pmol/l(基準値 16.2~64.7 pmol/l)と異常高値を示していた。以上から肺癌に伴う PTHrP 産生により高 Ca 血症をきたし、二次的に尿崩症症状を呈したものと思われた。平成 13 年 2 月 2 日パミドロン酸二ナトリウム 30 mg を投与したところ、高 Ca 血症は速やかに改善し尿量も正常化した(Figure 5)。しかしその後、腫瘍は次第に胸壁を通じて皮下に直接浸潤し、多発肺転移から呼吸不全が進行して平成 13 年 3 月 13 日死亡した。遺族の同意を得て採取した胸壁浸潤部の腫瘍組織は中分化型扁平上皮癌で(Figure 6A)、抗ヒト PTHrP ウサギポリクローナル抗体(Y201、矢内原研究所)を用いて免疫組織学的に検討した結果、腫瘍細胞の細胞質が染色陽性となり PTHrP 産生腫瘍であったことが証明された(Figure 6B)。

考 察

肺癌患者における高 Ca 血症の発生頻度は肺癌患者全

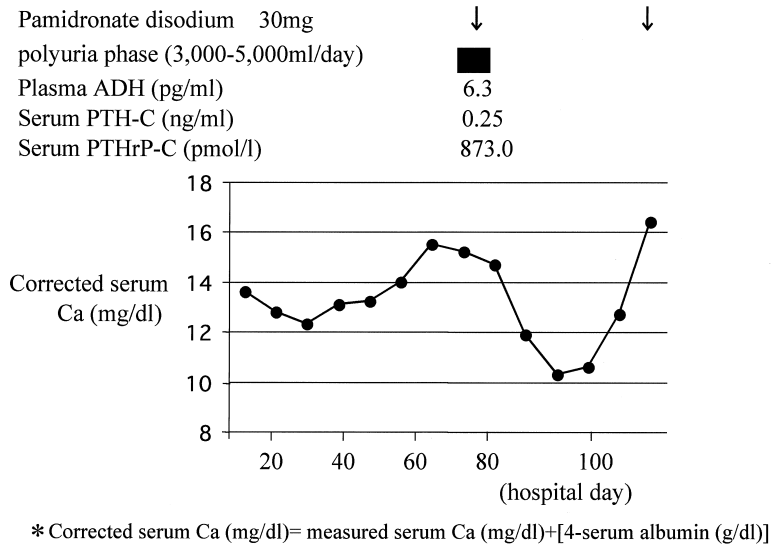


Figure 5. Clinical course.

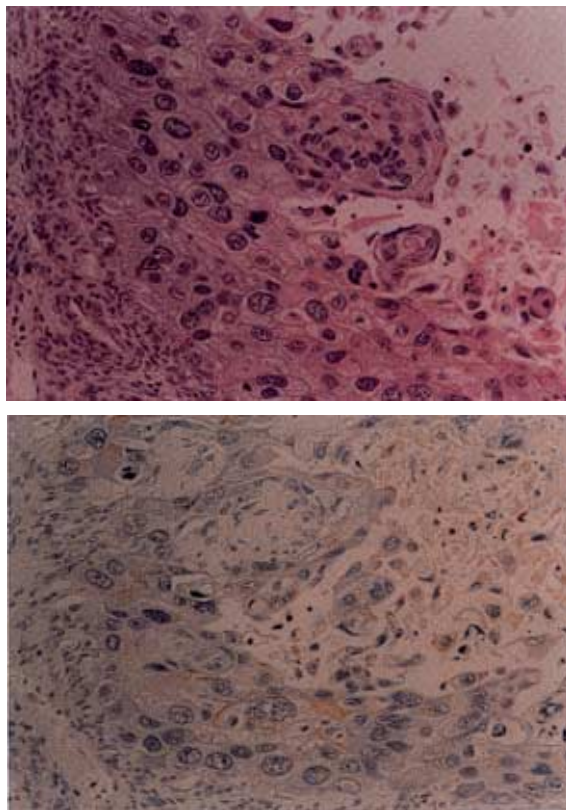


Figure 6. A. Histological findings of the biopsy specimen shows moderately differentiated squamous cell carcinoma (HE stain, × 50) B. Signals for PTHrP(brown)were detected in the cytoplasm of the tumor cells (Immunohistological staining, × 50)

体の 2.5 ~ 12.5% とされ、組織型では扁平上皮癌や大細胞癌に多いと報告されている^{1,3}。悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症の発生機序としては、従来考えられていた骨転移による局所の骨融解に由来する local osteolytic hypercalcemia (LOH) よりもむしろ癌細胞から分泌される骨吸収因子に起因する humoral hypercalcemia of malignancy (HMM) によるものが多いと考えられている¹。HMM の原因物質としては近年 PTHrP の重要性が報告されており⁴、高 Ca 血症を呈した肺癌患者の 72% で PTHrP の血中レベルの上昇がみられたとの報告もある¹。

PTHrP は強力な破骨細胞の活性化因子であるが、正常な状態でも全身において様々な生理的役割を演じていることが最近明らかにされつつある。Kitazawa ら⁵ は抗 PTHrP モノクローナル抗体を用いてヒトの正常組織を染色した結果、上皮組織では扁平上皮のケラチノサイト、扁平上皮化生を伴う移行上皮や気管支上皮、髄膜上皮および乳管上皮に、内分泌組織では副甲状腺、膵、副腎皮質、下垂体および精巣で染色陽性であったことから、PTHrP の発現とケラチノサイトの分化および角化は密接な関連があり、局所でのカルシウムの移送と代謝に重要な役割を持つと述べている。また胎児肺において産生された PTHrP はサーファクタント蛋白 A を増加させることから胎児肺の成熟に関与するとの報告もある⁶。

肺癌における高 Ca 血症は臨床病期 IIIA 期以上の進行例、PS 3 ~ 4 の症例に多いとされ^{1,2}、本症例も進行した肺扁平上皮癌症例であった。Iguchi ら^{7,8} はヌードマウスに PTHrP 産生能を有するヒト肺癌細胞培養株を接種すると体重減少、脂肪や筋肉量の減少が見られ骨転移が起こること、さらに抗 PTHrP 中和抗体を投与することによって体重は回復し、骨転移の頻度、骨転移巣の数、量が減

少することから PTHrP は癌の悪液質の成立と骨転移の形成に重要な役割を果たしている可能性がある」と述べている。また肺癌培養細胞株による検討では、PTHrP 産生は tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor- α (TGF- α) などの投与により促進されることから、腫瘍やその周囲の炎症細胞により産生される様々なサイトカインのネットワークの中で末期癌患者の病態形成に深く関与していることが推測されている^{9,12}

ひとたび高 Ca 血症が出現すると極めて予後不良とされ、高 Ca 血症発現後の中間生存期間は 1 カ月前後とする報告が多い^{1,2} が、切除可能であった症例では長期生存の可能性を示唆する報告もある¹³

本症例では右肺・左腎のみの機能で生存していたことから、大量の輸液療法・ループ利尿剤投与はためらわれビスホスホネートの投与を行なった。ビスホスホネートはこうした心肺機能低下症例であっても単剤で十分に高 Ca 血症をコントロールでき有用であったと考える。

入院当初から補正值で 12~13 mg/dl の高 Ca 血症を認めていたが、PS:3 の末期癌患者であったこと、入院後は食欲不振、全身倦怠感などの自覚症状が改善したことから当初経過観察を行っていた。しかし高 Ca 血症の症状は進行癌による衰弱と類似するものも多い。末期癌患者における高 Ca 血症は積極的治療によりむしろ苦痛を増す可能性もあり慎重な判断を要すると思われるが、本症例においてはもう少し早い時点でビスホスホネートを投与すべきであったと考えられ、この点が本症例における反省点である。

本論文の要旨は第 42 回日本肺癌学会総会 (2001 年 11 月 1~2 日、大阪市) で報告した。

REFERENCES

1. 片上信之, 岡崎美樹, 高倉俊二, 他. 中等症ないし高度の高カルシウム血症を呈した肺癌症例の臨床的検討. *肺癌*. 1999;39:429-436.
2. Takai E, Yano T, Iguchi H, et al. Tumor-induced hypercal-

- emia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. *Cancer*. 1996;78:1384-1387.
3. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. *Ann Intern Med*. 1974;80:205-208.
4. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science*. 1987;237:893-896.
5. Kitazawa S, Fukase M, Kitazawa R, et al. Immunohistologic evaluation of parathyroid hormone-related protein in human lung cancer and normal tissue with newly developed monoclonal antibody. *Cancer*. 1991;67:984-989.
6. Sasaki Y, Morimoto T, Saito H, et al. The role of parathyroid hormone-related protein in intra-tracheal fluid. *Endocr J*. 2000;47:169-175.
7. Iguchi H, Tanaka S, Ozawa Y, et al. An experimental model of bone metastasis by human lung cancer cells: the role of parathyroid hormone-related protein in bone metastasis. *Cancer Res*. 1996;56:4040-4043.
8. Iguchi H, Onuma E, Sato K, et al. Involvement of parathyroid hormone-related protein in experimental cachexia induced by a human lung cancer-derived cell line established from a bone metastasis specimen. *Int J Cancer*. 2001;94:24-27.
9. Burton PBJ, Knight DE. Parathyroid hormone-related peptide can regulate the growth of human lung cancer cells, and may form part of an autocrine TGF- α loop. *FEBS Lett*. 1992;305:228-232.
10. Guise TA, Yoneda T, Yates AJ, et al. The combined effect of tumor-produced parathyroid hormone-related protein and transforming growth factor- α enhance hypercalcemia in vivo and bone resorption in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:40-45.
11. Rizzoli R, Feyen JHM, Grau G, et al. Regulation of parathyroid hormone-related protein production in a human lung squamous cell carcinoma line. *J Endocrinol*. 1994;143:333-341.
12. Uemura Y, Nakata H, Kobayashi M, et al. Regulation of granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein production in lung carcinoma cell line Oka-C-1. *Jpn J Cancer Res*. 2000;91:911-917.
13. 谷口雄司, 田中宜之, 中村広繁, 他. 高 Ca 血症を呈した PTHrP 産生肺扁平上皮癌の 1 切除例. *日呼外会誌*. 1995;9:875-878.