

CASE REPORT

症候性高カルシウム血症を認めた PTHrP 産生肺癌の 1 切除例

井手祥吾¹・椎名隆之¹・市川 椋²・
加藤あかね²・中村智次³・高砂敬一郎¹

PTHrP-producing Lung Cancer with Symptomatic Hypercalcemia: a Case Report

Shogo Ide¹; Takayuki Shiina¹; Ryo Ichikawa²;
Akane Kato²; Toshitsugu Nakamura³; Keiichiro Takasuna¹

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Respiriology, ³Department of Pathology, Ina Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Hypercalcemia is one of the paraneoplastic syndromes. Because most lung cancer patients with symptomatic hypercalcemia have advanced-stage lung cancer, few patients are resectable and have the chance to receive lung resection. We report the case of a patient who underwent left lower lobectomy for lung cancer after presenting with a loss of appetite and fatigue due to hypercalcemia. **Case.** An 82-year-old male former smoker presented with left pulmonary tumor on chest X-ray. Computed tomography showed a 7.6-cm tumor with cavities in the left lower lobe. Following a transbronchial biopsy and imaging examination, the patient was diagnosed with stage IIIA lung squamous cell carcinoma in his left lower lobe. He had a loss of appetite before surgery and a blood test indicated hypercalcemia, high parathyroid hormone-related protein (PTHrP), and low intact parathyroid hormone (PTH). The patient was diagnosed with paraneoplastic syndrome due to lung cancer of the left lower lobe. Thoracoscopic left lower lobectomy was performed. Serum calcium rapidly improved to within the normal range after surgery. Subsequently, the patient's appetite and fatigue improved. He was discharged from the hospital on postoperative day 7 with no complications. During follow-up, serology testing revealed that the serum calcium level was within the normal range, and that PTHrP decreased and was also within the normal range. Pathological testing of the resected tumor confirmed the diagnosis as a pT4N0M0 stage IIIA keratinizing squamous cell carcinoma and immunohistochemical staining showed that the specimen was partially positive for PTHrP. **Conclusion.** Resection should be considered for patients with PTHrP-producing lung cancer with hypercalcemia. The findings from our case indicated that hypercalcemia can be expected to rapidly improve after tumor resection.

(JJLC. 2023;63:876-881)

KEY WORDS — PTHrP, Hypercalcemia, Lung cancer, Lung resection, Paraneoplastic syndrome

Corresponding author: Takayuki Shiina.

Received March 29, 2023; accepted June 12, 2023.

要旨 — **緒言.** 腫瘍随伴症候群の 1 つである高カルシウム (Ca) 血症は、進行肺癌例に多く、外科切除例は比較的少ない。高 Ca 血症による食思不振と倦怠感を認めましたが、肺切除後速やかに改善した肺癌の 1 例を経験したので報告する。**症例.** 82 歳男性、検診胸部 X 線異常で呼吸器内科を受診、CT で内部に空洞を伴う 7.6 cm の腫瘍を左肺下葉に認めた。精査の結果、扁平上皮癌 (cT4N0M0, stage IIIA) と診断、手術可否につき当科紹

介となった。食思不振や倦怠感を併発、初診時は 9.6 mg/dl であった補正 Ca は、術直前には 12.1 mg/dl に上昇、intact PTH 低下、PTHrP 上昇を認め、PTHrP 産生肺癌による症候性高 Ca 血症と臨床的に診断した。胸腔鏡下左下葉切除術を施行し、補正 Ca は速やかに低下、食思不振や倦怠感も改善し、術後第 7 病日に退院した。外来通院時の補正 Ca は正常範囲内であり、PTHrP 低下を認めた。腫瘍の免疫染色では、腫瘍胞巣内部の角化細胞の一

部に PTHrP 陽性細胞を認めた。結論. PTHrP 産生肺癌に伴う症候性高 Ca 血症は、腫瘍切除により速やかな改善が得られるため積極的な外科的切除が考慮される。

はじめに

腫瘍随伴症候群の1つである高カルシウム (Ca) 血症は、副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP: parathyroid hormone-related protein) 産生腫瘍によるものが知られている。¹ 肺癌での PTHrP 産生は、手術適応外の進行例に多く、² 外科的切除例は比較的少ない。³ 今回、我々は術前の外来経過中に高 Ca 血症による食思不振、倦怠感を併発し、肺切除術後速やかに高 Ca 血症が改善した肺癌の1切除例を経験したので報告する。

症 例

症例：82 歳，男性。

主訴：なし（検診胸部 X 線異常陰影）。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：前立腺癌（治療後）、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、扁桃摘出術後。

喫煙歴：20 本/日、53 年間（5 年前に禁煙）、Brinkman Index=1060。

現病歴：検診の胸部 X 線で左下肺野に腫瘍影を指摘され当院呼吸器内科を紹介受診した。胸部 CT で左肺 S⁹⁻¹⁰ に 7.6 cm の腫瘍を認め、頭部 MRI、PET-CT、気管支鏡検査にて扁平上皮癌 (cT4N0M0, stage IIIA) と診断



Figure 1. Chest radiography showed an 80-mm mass in the left lower lung.

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

され、手術可否につき当院呼吸器外科（以下、当科）紹介となった。

入院時現症：身長 156.0 cm，体重 51.0 kg，PS (Performance status) 1。表在リンパ節は触知せず、胸腹部に異常所見なし。呼吸音清。

血液検査所見：当院呼吸器内科初診時は Alb 4.2 mg/dl，補正 Ca 9.6 mg/dl であった。当科初診時は Alb 4.4 mg/dl，補正 Ca 10.8 mg/dl であった。腫瘍マーカーは、CEA 1.3 ng/ml と基準値範囲内であったが、SCC 34.2 ng/ml，CYFLA 22.0 ng/ml と高値を認めた。

生理機能検査所見：

精密肺機能検査：FVC 2.94 l，FEV_{1.0} 1.64 l，FEV_{1.0}% 57.34%，%DLco 98.1% であり、閉塞性換気障害を認めた。心電図、心臓超音波検査：特記事項なし。

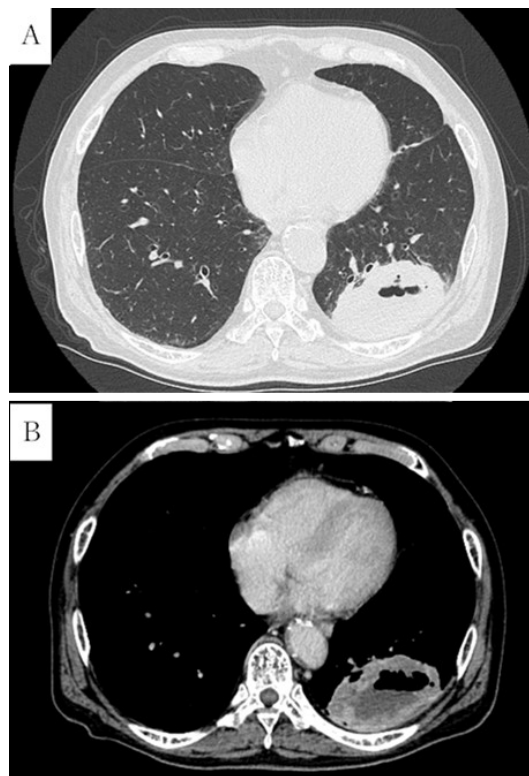


Figure 2. A) Computed tomography showed a tumor (7.6 cm × 7.1 cm × 4.6 cm) with cavities in the left lower lobe. B) Enhanced computed tomography showed that the inside of the tumor was not enhanced.

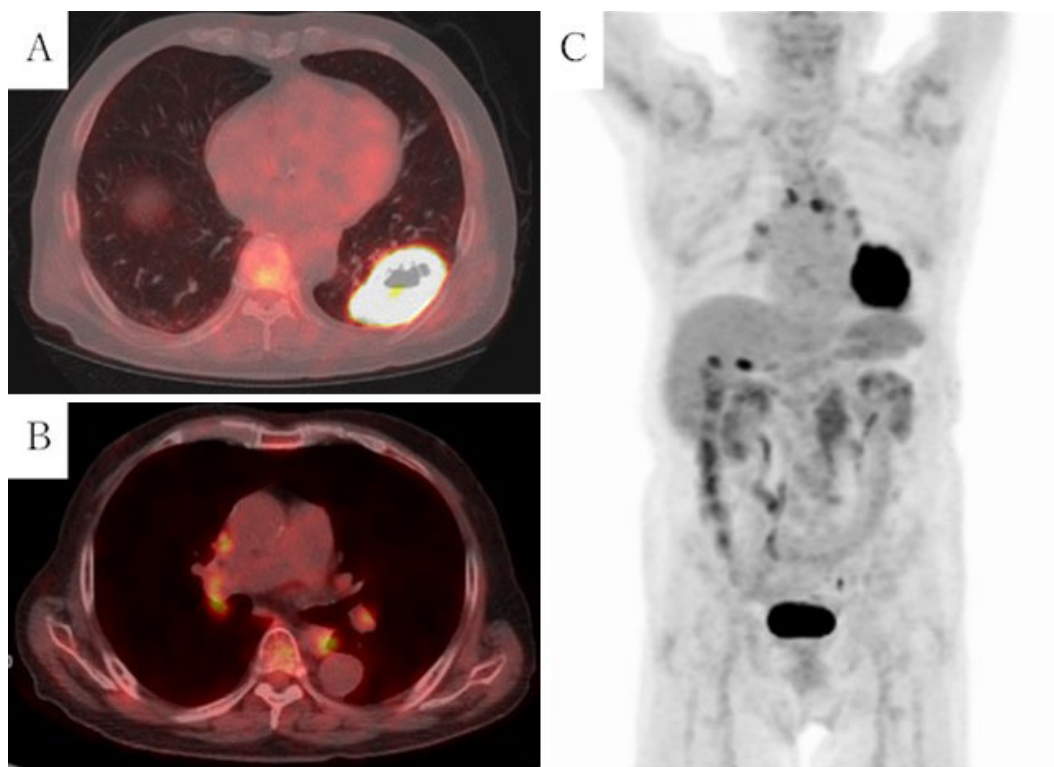


Figure 3. A) Positron emission tomography showed that the tumor had a high FDG uptake (SUVmax 22.7). B) Positron emission tomography showed the symmetric uptake of FDG in the bilateral hilar and mediastinal lymph nodes. C) Positron emission tomography showed the strong uptake of FDG in the left lower lobe tumor, with the symmetric uptake of FDG in the bilateral hilar and mediastinal lymph nodes. There were no signs of distant metastasis.

画像検査所見：

胸部 X 線：左下肺野に径 8 cm の腫瘍影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT：左下葉 S⁹⁻¹⁰ に 7.6 cm × 7.1 cm × 4.6 cm の内部に空洞、液体貯留を伴う腫瘍を認めた。明らかな胸水貯留は認めなかった (Figure 2)。

PET-CT：左肺下葉腫瘍に一致して SUVmax 18.5 から delay 22.7 の異常集積を認めた。肺門縦隔リンパ節に非特異的集積を認めた。その他部位に転移を疑う異常集積は認めなかった (Figure 3)。

頭部 MRI：明らかな脳転移は認めなかった。

術前経過：経気管支肺生検を施行し、生検組織に扁平上皮癌を認めた。以上から左肺扁平上皮癌 (cT4N0M0, stage IIIA) と診断した。高齢であることから手術についての十分な説明を行い耐術能評価および呼吸リハビリを並行して行った。当科初診より 30 日後に倦怠感と食思不振を訴え、WBC 17350/μl (Neutro 81.1%, Lymph 12.8%), CRP 2.74 mg/dl と炎症所見、BUN 26.4 mg/dl, Cre 1.28 mg/dl, Alb 4.0 mg/dl, 補正 Ca 12.1 mg/dl と腎機能障害および高 Ca 血症を認めた。Intact parathyroid hormone

(PTH) 7 pg/ml と低値、PTHrP 3.0 pmol/l (基準値 < 1.0 pmol/l) と高値を認めた。PTHrP 産生肺癌による腫瘍随伴症候群としての高 Ca 血症と臨床的に診断した。術前日に高 Ca 血症と脱水の治療目的に生理食塩水を投与した。

手術：まず、第 8 肋間中腋窩線に 2.5 cm の開胸創を置き、胸腔鏡にて内腔観察し播種や胸水を認めなかった。第 5 肋間中腋窩線に 8 cm、第 7 肋間前腋窩線に 3.5 cm の開胸創を追加、肺門リンパ節 (#11) を郭清し迅速診断に提出した。転移陰性を確認した後に胸腔鏡下左下葉切除術および ND (node dissection) 1b を施行した。手術時間は 4 時間 2 分、出血は 10 ml であった。

病理所見：7.0 cm × 3.7 cm × 7.5 cm の淡褐色腫瘍を認め (Figure 4A)、組織学的には異型重層扁平上皮が主に胞巣を形成して増殖、高度な角化や癌真珠を認めた (Figure 4B)。免疫染色では、腫瘍胞巣内部の角化細胞の一部に抗 PTHrP 抗体陽性像を認めた (Figure 4C)。病理病期は pT4N0M0, stage IIIA であった。

術後経過：術後第 1 病日に胸腔ドレーンを抜去した。高 Ca 血症および低 Ca 血症を疑う臨床症状はなく、術後

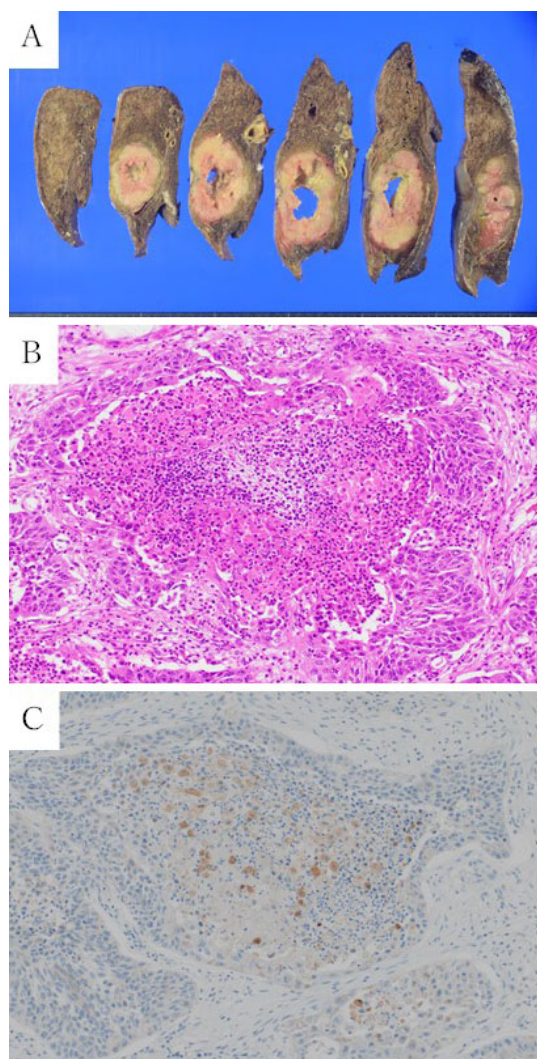


Figure 4. Histological images. **A)** The resected specimen was a light tan tumor, measuring 7.0 cm × 3.7 cm × 7.5 cm. **B)** The microscopic findings were consistent with a diagnosis of keratinizing squamous cell carcinoma (hematoxylin and eosin staining). **C)** Immunohistochemical staining showed that the specimen was partially positive for PTHrP.

第3病日には補正Ca 9.6 mg/dlと基準値範囲内に改善、第5病日から経口摂取量は改善した。術後第7病日には補正Ca 9.2 mg/dlと基準値範囲内を維持し同日軽快退院した。術後2週間と2カ月の補正Ca 9.1 mg/dl, 9.2 mg/dl, intact PTH 80 pg/ml, 60 pg/ml, PTHrP <1.0 pmol/l, <1.0 pmol/lと改善を認めた (Figure 5)。術後6カ月, SCC, CYFRAに上昇なく無再発生存中, 外来経過観察している。

考察

悪性腫瘍に伴う高Ca血症 (MAH: malignancy associ-

ated hypercalcemia)は、肺癌においてもしばしば認める腫瘍随伴症候群の1つである。¹ MAHの原因として、骨転移や骨浸潤による局所性骨溶解性高Ca血症 (LOH: local osteolytic hypercalcemia)と体液性悪性腫瘍性高Ca血症 (HHM: humoral hypercalcemia of malignancy)が挙げられる。MAHの約80%をHHMが占めるとされており、HHMの90%にPTHrPが関与しているとされる。^{1,4,6} PTHrPは、PTHと類似しているためPTH受容体に結合し、骨吸収の促進、腎尿細管におけるCaの再吸収亢進により高Ca血症を引き起こす。^{7,8} 自験例では、PET-CTで骨への異常集積はなく、既往の前立腺癌は治療後もあり、肺癌および前立腺癌によるLOHは否定的であった。PTHrP高値、intact PTH低値を認めており、PTHrP産生肺癌によるHHMと臨床的に判断した。

肺癌患者においてTakaiらは2.5%,⁹ 片上らは3.8%,² Benderらは12.5%¹⁰にMAHが認められたと報告しているが、進行例が多く肺切除を行った症例の報告は少ない。PTHrP産生肺癌に対する切除例はKamataら³が、自施設例1例と既報告12例を加えた13例についてまとめている。これら13例の臨床的特徴は、平均年齢63.8(34~82)歳、男性11例、女性2例であり、組織型は扁平上皮癌が84.6%(11例)でほとんどを占め、腺癌1例、腺扁平上皮癌1例であった。腫瘍径は確認可能な8例で5.5~16.0 cm(中央値: 8.2 cm)、リンパ節は確認可能な8例中5例で転移なし、2例で第1群リンパ節転移、1例で第2群リンパ節転移を認めた。術前の血清Caは12.1~16.4 mg/dlであり、術後は全例で血清Caが低下し、3例で術後早期に低Ca血症を認めた。自験例は腫瘍径7.5 cmでリンパ節転移のない扁平上皮癌であり、既報告例と比較しても典型的な症例と考えられたが、82歳の高齢手術例となるため、手術適応に関して慎重な検討が必要であった。

MAHを認める肺癌は予後不良であると報告²されており、Kamataらの報告³では、葉切除以上が76.9%を占め、術後観察期間中央値は9カ月(1~41カ月)であるが、5例(38.5%)は1年以内に死亡していた。しかし、41カ月無再発生存の報告もあり、完全切除により長期生存が期待できる症例が少なからず存在し、積極的な外科治療が有効であると思われる。^{1,3,11}

PTHrP産生肺癌によるHHMは、腫瘍切除で速やかな血清Caの改善が期待でき、^{1,3,11-13}高Ca血症の治療においても外科的切除が有効である。自験例は、高齢者、MAHによる症状併発、腫瘍による炎症所見の悪化などを考慮して化学療法よりは、患者や家族に十分なインフォームドコンセントを行ったうえで治療選択を提案し、最終的には患者本人の意向を尊重して手術を第1選択とした。

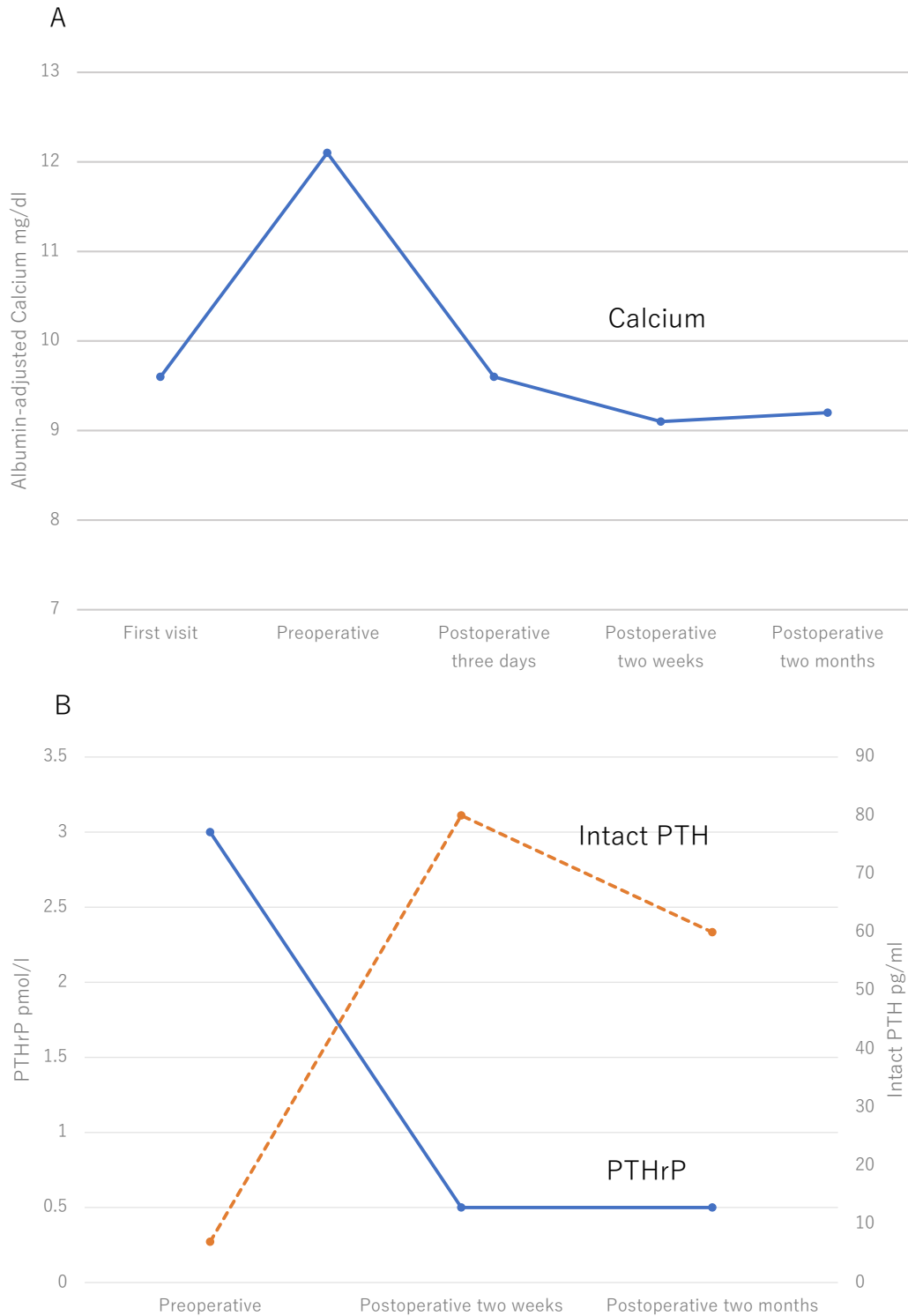


Figure 5. A) The clinical course of the albumin-adjusted calcium. The preoperative albumin-adjusted calcium level was 12.1 mg/dl. After the operation, the albumin-adjusted calcium level normalized. B) The clinical course of PTHrP and intact PTH. The PTHrP value was high and the intact PTH value was low before the operation. The PTHrP and intact PTH values improved after the operation, and normalized two months later.

MAHの臨床症状は、軽度の高Ca血症（<約11 mg/dl）では認めないことが多いが、12~13 mg/dlで食思不振、倦怠感、易疲労感、13~15 mg/dlでは、口渇、多飲、多尿、筋脱力、悪心、嘔吐、頭痛、情緒不安定、抑鬱状態などをきたし、>15 mg/dlでは意識状態が悪化し、傾眠、昏睡に至る。自験例では食欲低下、倦怠感、脱水に留まったが、さらに進行すると意識障害をきたすこともあり¹⁴、患者の全身状態の悪化、PSの悪化を起こしうる。腫瘍学的に切除可能な症例であっても高Ca血症により全身状態不良な症例もあり、症例ごとに適切な手術時期を考慮する必要がある。高Ca血症の治療は、補液、利尿薬、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤などがある^{7,8,13,14}。血清Caのコントロールを行い、全身状態を改善させてから肺癌の治療を行う症例もあり、Kamataらの報告³でも、13例中6例で術前に高Ca血症に対して投薬を行っていた。自験例の術前補正Caは12.1 mg/dlであり、食思不振と倦怠感の自覚症状のみであったため、投薬は行わず術前補液のみで手術を施行することができた。

自験例は、重喫煙歴のある高齢者のため、治療選択に対する説明に時間をかけ過ぎてしまい術前経過中にMAHを併発してしまった。待術期間を短縮することでMAHに至らなかった可能性もあり十分反省すべき点である。腫瘍径の大きい扁平上皮癌では、MAHによる全身状態の悪化をきたす可能性も念頭に置き、年齢にとらわれず耐術能に問題のないPS良好な症例には積極的な手術を検討する必要があると思われる。

結 語

術前の外来経過中に症候性高Ca血症を呈したPTHrP産生肺癌の1例を経験した。切除可能なPTHrP産生肺癌は、腫瘍切除により高Ca血症は改善できるが、全身状態不良例も多く、症例ごとに適切な治療方法と手術時期を検討しつつ、積極的な外科切除が有効であると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 齋藤 学, 境澤隆夫, 有村隆明, 西村秀紀, 保坂典子. 意識障害を契機に発見されたPTHrP産生肺癌の1例. 日本臨床外科学会誌. 2011;72:1422-1426.
2. 片上信之, 岡崎美樹, 高倉俊二, 藤井 宏, 西村尚志, 長谷川幹, 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.
3. Kamata T, Koh E, Masunaga A, Okabayashi A, Hasegawa M, Katsura H, et al. A surgical case of lung cancer with poor general status associated with parathyroid hormone-related protein. *J Thorac Dis.* 2018;10:E372-E377.
4. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP Jr, Olson BR, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med.* 1990;322:1106-1112.
5. 後藤英子, 加藤達雄, 河村英博, 小牧千人, 古橋一利, 佐野公泰. 副甲状腺ホルモン関連蛋白発現による高Ca血症をともなった三重肺癌の1例. 肺癌. 1999;39:863-869.
6. 大畑恵資, 大政 貢, 志熊 啓, 豊洋次郎, 三宅正幸, 瀧俊彦. 高Ca血症による急性腎機能障害にて術後再発したPTHrP産生肺癌の1例. 日本呼吸器外科学会誌. 2008;22:779-783.
7. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5:197-223.
8. 福原 傑. 高カルシウム血症と腫瘍崩壊症候群. 日本腎臓学会誌. 2017;59:598-605.
9. Takai E, Yano T, Iguchi H, Fukuyama Y, Yokoyama H, Asoh H, et al. Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma. *Cancer.* 1996;78:1384-1387.
10. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. A prospective study of 200 patients. *Ann Intern Med.* 1974;80:205-208.
11. 谷口雄司, 田中宜之, 中村広繁, 鈴木喜雅, 石黒清介, 森透. 高Ca血症を呈したPTH-rP産生肺扁平上皮癌の1切除例. 日本呼吸器外科学会誌. 1995;9:875-878.
12. Tanaka H, Kobayashi S, Masaoka A, Honda S, Yamaguchi K. Hypercalcemia induced by parathyroid hormone-related protein from lung cancer tissue. *Chest.* 1991;100:1451-1453.
13. 岡川武日児, 平松義規. 高カルシウム血症を伴う高齢者の副甲状腺ホルモン関連蛋白産生肺癌の1例. 胸部外科. 2015;68:237-239.
14. 田中良哉, 岡田洋右. 副甲状腺ホルモン関連蛋白産生腫瘍. 日本内科学会雑誌. 2007;96:669-674.