

副甲状腺関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein : PTHrP) 産生に伴い高カルシウム血症を呈した卵巣癌の2例

産婦人科 西田 友美、水谷 靖司、清時 毅典、依田 尚之
佐藤麻夕子、松本 典子、中山 朋子、中務日出輝
小高 晃嗣

Key words : 高カルシウム血症、卵巣癌

要旨

副甲状腺関連蛋白産生に伴う高カルシウム血症を呈した2症例を報告する。

症例1は70歳女性。高カルシウム血症の原因検索のため施行したCTにて卵巣腫瘍を疑われ当科へ紹介受診。径17cmの充実部主体の骨盤内腫瘍を認め、右卵巣癌の疑いで単純子宮全摘術、両側付属器切除術および部分大網切除術を施行。病理診断は卵巣癌、明細胞腺癌、GOG grade3、[TNM]T1aN0M0 stage I Aであった。血清カルシウムは術後9.6mg/dlと正常化した。術後補助化学療法は高齢もあり、ご本人が希望されず、現在再発なく外来経過観察中である。

症例2は49歳女性。不正性器出血および下腹部痛を主訴に前医受診し、卵巣癌の疑いで当科へ紹介受診。径11cmの多房性で充実部を含む骨盤内腫瘍を認め、PET-CTにて多発肝転移、多発肺転移、多発リンパ節転移を認めた。左卵巣癌の疑いで試験開腹術施行。病理診断は卵巣癌、漿液性腺癌と移行上皮癌の混合型、GOG grade3、[TNM]TXNXM1 stage IVであった。術前より高カルシウム血症の加療行い、血清カルシウム10mg/dlまで一旦は低下。術後寛解導入化学療法を施行したが、術後8カ月に永眠した。

◆はじめに

腫瘍随伴症候群には高カルシウム血症、白血球増多、クッシング症候群、イートンレー

ンバート症候群（筋無力症様症候群）などがある。今回副甲状腺関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein : PTHrP) 産生に伴う高カルシウム血症を呈した卵巣癌の2症例を経験したので報告する。

◆症例1

患者 : 70歳女性、3経妊2経産

月経歴 : 閉経50歳

主訴 : 意欲低下、夜間頻尿

既往歴 : 脳動脈瘤 開頭クリッピング術後

現病歴 :

4カ月前より意欲の低下、記銘力の低下などから認知症の疑いにて前医を通院中であった。

2カ月前より血液検査にて血清カルシウム11.6mg/dlと高カルシウム血症を指摘され、原因検索目的に施行された腹部CTにて卵巣腫瘍が疑われたため精査目的に当科へ紹介となった。
初診時血液生化学検査 : WBC 6100/ μ l, RBC 298 $\times 10^4$ / μ l, P1t 31.3 $\times 10^4$ / μ l, Hb 7.6g/dl, Ht 23.8%, Na 132mEq/L, Cl 94mEq/L, K 4.1mEq/L, 補正Ca 12.0mEq/L, AST 14U/L, ALT 11U/L, LDH 161U/L, UN 14.4mg/dl, CRTN 0.48mg/dl, CEA 2.2ng/dl, CA19-9 75.6U/ml, CA125 268U/ml, PTHrP 8.3pmol/l

■画像検査

超音波所見 (図1) : 子宮の後方左側に13 \times 14cm大の混合性パターンの不整形腫瘍あり。

骨盤MRI所見 (図2) : 右卵巣に径17cm大の腫瘍を認め、内部は充実成分主体で一部に出血・壊死が広がっており、拡散強調像では高信

号を呈す部分あり。

PET-CT所見（図3）：腫瘍に一致してFDGの高集積を認めた。明らかな転移を疑う所見は認めなかった。

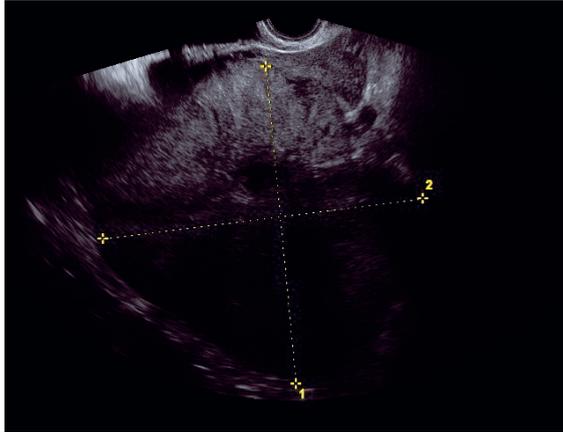


図1 超音波検査



図2 骨盤MRI所見
a: T2強調画像矢状断



図2 骨盤MRI所見
b: T1強調画像矢状断



図2 骨盤MRI所見
c: 造影T1強調矢状断（脂肪抑制併用）

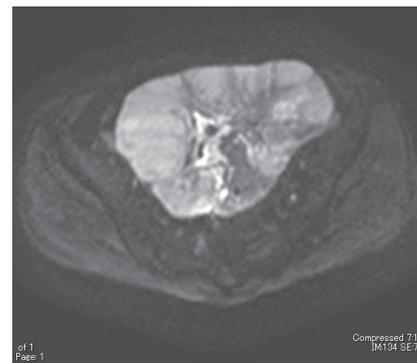


図2 骨盤MRI所見
d: 拡散強調水平断



図3 PET-CT

卵巣癌の疑いで単純子宮全摘術、両側付属器切除術および部分大網切除術を施行。

右卵巣腫瘍は新生児頭大で内腔に壊死を伴う黄色充実性の腫瘍であった（図4）。骨盤壁から子宮後壁にかけて癒着を認めた。腹腔内播種病巣は認めなかった。病理診断は卵巣癌、明

細胞腺癌、GOG grade3、[TNM]T1aN0M0 stage I Aであった。

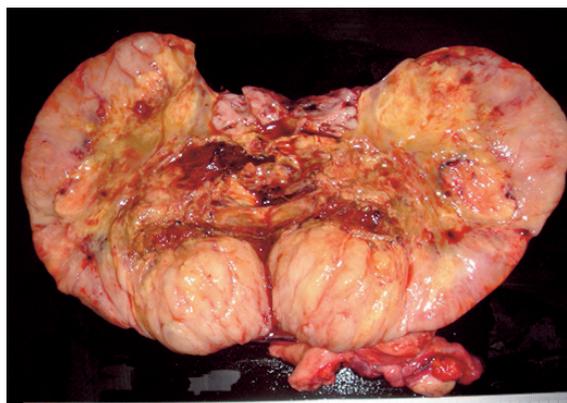


図4 摘出標本肉眼所見

■病理組織学的所見 (図5)

160×145×93mmの黄白色調充実腫瘍で内部には出血、壊死がみられた。胞体の淡明な細胞が管状、乳頭状、充実状胞巣を形成し、hobnail appearanceがあり、また腺腔内に球状硝子様物質を入れている像があった。胞体の好酸性細胞もみられ、明細胞腺癌の像であった。

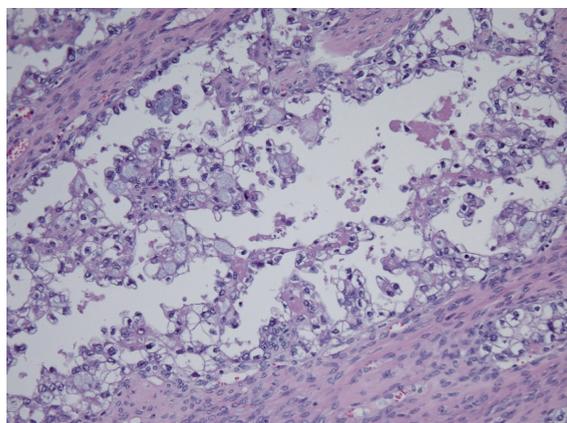


図5 病理組織所見 (HE染色)

■経過

術前高値は(8.3pmol/l)であったpTHrPは速やかに1.0pmol/l以下と正常化し、それに伴い補正血清カルシウムも術前11.6mg/dlから、術後9.6mg/dlと正常化した。術後1カ月でTVを見るようになるなど意欲の向上を認め、夜間頻尿や失禁がなくなり、自立歩行が可能となりQOLが向上した。

術後補助化学療法は本人の年齢、高齢の配偶者と二人暮らしであることもあり、ご本人が希望されず、現在外来経過観察中であるが、現在のところ血清カルシウムの再上昇なく、再発なく経過している。

◆症例2

患者：49歳女性、2経妊2経産

月経歴：周期28日、持続4日間

主訴：不正性器出血、下腹部痛

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1週間前に不正性器出血および下腹部痛を主訴に前医受診。画像所見より卵巣癌が疑われ、精査目的に当科へ紹介となった。

初診時血液生化学検査：WBC 6400/ μ l, RBC 422×10⁴/ μ l, Plt 46.8×10⁴/ μ l, Hb 11.2g/dl, Ht 35.9%, Na 141mEq/L, Cl 104mEq/L, K 4.8mEq/L, 補正Ca 12.6mEq/L, AST 12U/L, ALT 8U/L, LDH 168U/L, UN 11.6mg/dl, CRTN 0.61mg/dl, CEA 0.5ng/dl, CA19-9 4012.9U/ml, CA125 214U/ml, PTHrP 39.8pmol/l

■画像検査

超音波所見 (図6)：子宮前面に10×6cm大の混合性パターンの不整形腫瘍あり。Douglas窩にも6×4cm大の混合性パターンの不整形腫瘍あり。

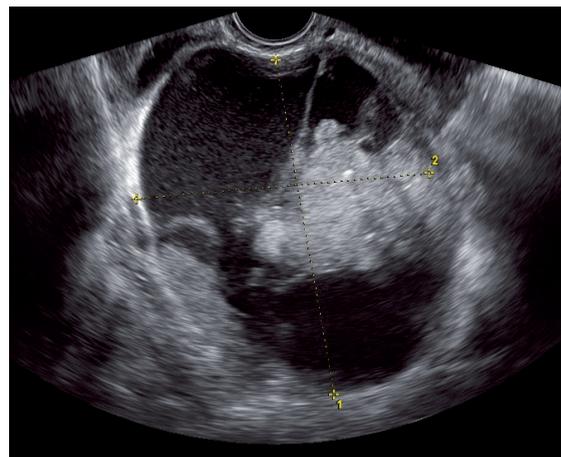


図6 超音波検査



図7 骨盤MRI所見
a: T2強調画像矢状断



図7 骨盤MRI所見
b: T1強調画像矢状断



図7 骨盤MRI所見
c: 造影T1強調矢状断 (脂肪抑制併用)

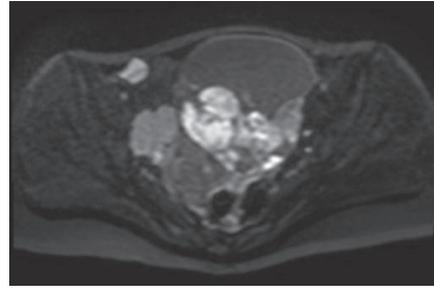


図7 骨盤MRI所見
d: 拡散強調水平断

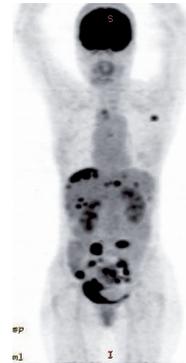


図8 PET-CT

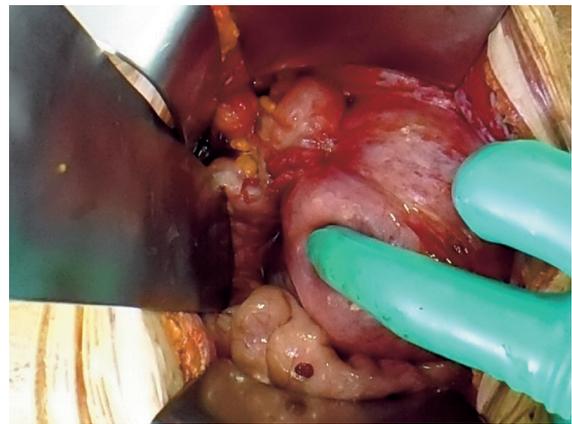


図9 術中所見

骨盤MRI所見 (図7): 左卵巣に径12cm大の多房性で隔壁が明瞭な嚢胞性腫瘍を認め、内部に信号がさまざま明瞭な充実部を含み、同部位は拡散強調画像で高信号を呈した。右付属器にも6cm大の充実部を含む病変を認め、両側の付属器の病変は同一の病変が疑われた。

PET-CT所見 (図8): 多数の腹腔内播種、多発リンパ節転移、多発肝転移、多発肺転移あり。

術前より高カルシウム血症に伴う嘔気、腎機能低下（CRTN 1.1mg/dl）あり、高カルシウム血症の加療（輸液、利尿剤、ステロイド、カルシトニン製剤、ビスホスホネート製剤）を開始。左卵巣癌の疑いで試験開腹術を施行。大網には播種病巣と思われる腫瘍が複数あり、横行結腸にも播種病巣あり、一部浸潤を認めた。左卵巣腫瘍はS状結腸および直腸と強固に癒着あり（図9）。大網および膀胱腹膜の播種病巣の摘出を行った（図10）。



図10 摘出標本肉眼所見

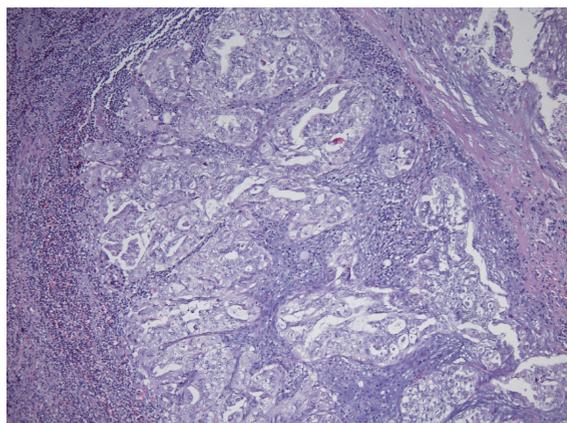


図11 病理組織所見（HE染色）

病理結果は卵巣癌、漿液性腺癌と移行上皮癌の混合型、GOG grade3、[TNM]TXNXMI stage IVであった。

■病理組織学的所見（図11）

異型細胞が胞巣を形成して浸潤性に増殖する carcinomaの像であった。腫瘍細胞は全体に

淡明で充実性部分が多く、一部に腺腔形成がみられた。ごく一部にやや好酸性で低乳頭状増殖を示す部分も認めた。核の大小不同が目立つ低分化な腺癌で、漿液性腺癌と充実部分の大半は移行上皮癌と考えられた。

■経過

術前より行っていた高カルシウム血症の加療行い、補正血清カルシウムは10mg/dl、腎機能はCRTN 0.60mg/dlまで一旦は低下。術後寛解導入化学療法として術後12日目より dose dense Paclitaxel-Calboplatin 療法（PTX：80mg/m²、day1、day8、day15、CBDCA：AUC6、day1）を開始したが、2クール目に画像評価にて Progressive Diseaseと判定し、Irinotecan（80mg/m²、day1、day8、day15）3クール、Gemcitabine（1000mg/m²）1クール施行したがいずれも奏功せず、高カルシウム血症の加療を中心に施行。徐々に全身状態が増悪し、術後8カ月に永眠された。

◆考察

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症（Malignancy-associated hypercalcemia：MAH）は発生頻度の高い腫瘍随伴症候群とされている。その機序としてPTHrP産生による humoral hypercalcemia of malignancy（HHM）と骨転移により骨吸収促進をきたす local osteolytic hypercalcemia（LOH）の2つに大別される。このうちHHMが80～90%を占めるとされている。PTHrPはPTHに近いN末端で骨芽細胞と腎尿細管に分布するPTHレセプターに作用し過剰発現することで高カルシウム血症を引き起こす。副甲状腺でのみ産生されるPTHに対し、PTHrPは正常人の皮膚のケラノサイト、肺・肝細胞、消化管上皮細胞、乳腺、子宮などで微量分泌されているため、これらの細胞を母地とする扁平上皮癌・肺癌・大腸癌・乳癌・子宮癌などで比較的頻度が高い。婦人科悪性腫瘍の中では卵巣小細胞癌、明細胞癌や子宮頸癌の報告が散見される。HHMを呈

する卵巣腫瘍の組織分類としては小細胞癌59%、明細胞癌18%と続き、奇形腫の扁平上皮癌への悪性転化が6%との報告もある。日本人に発生頻度が高い明細胞癌では高カルシウム血症を認めることも多い。小細胞癌は若年者に多く、それゆえ症例1のような高齢者の卵巣癌にHHMが合併した場合は明細胞癌を疑う根拠となる。

明細胞腺癌で高カルシウム血症を認めることが多い原因としてPTHと末端領域において明らかな相同性をもつ遺伝子領域が指摘されているが、いまだ原因究明には至っていない。HHMは腫瘍の病勢と相関があり、予後不良である。血清カルシウムのコントロールが不良となると意識障害などの重篤な症状が出現するため、患者のQOLに直接かかわってくる。つまり、高カルシウム血症のコントロールを行うことは、患者の生命予後にも大きく影響を及ぼすと推定される。一般に高カルシウム血症の治療として、輸液、利尿剤、ステロイド、カルシトニン製剤などが用いられてきたが、近年ビスホスホネート製剤の有用性が注目されている。同剤は単に破骨細胞の活性化阻害、骨吸収の抑制でHHMを改善すると考えられてきたが、破骨細胞の増殖抑制効果をもつこと、骨芽細胞の増殖抑制効果をもつこと、さらに腫瘍自体に抗腫瘍効果をもつことも指摘されている。今回の2症例でもビスホスホネート製剤をはじめとして高カルシウム血症の加療を行うことで患者のQOLを向上することができた。

◆おわりに

今回PTHrP産生に伴う高カルシウム血症を呈した卵巣癌の2症例を経験したので報告した。高カルシウム血症は腫瘍随伴症候群として時にみられ、病勢を反映するマーカーとなり、また悪性腫瘍患者の予後にも影響する。高カルシウム血症をコントロールすることは患者のQOL向上のために重要であると考えられる。

◆参考文献

- 1) 小菊愛ほか：PTHrPとG-CSF産生に伴い高カルシウム血症と白血球増多を呈した成熟嚢胞奇形腫悪性転化の1例. 臨床婦人科産科68：1027-1032, 2014
- 2) 高木篤ほか：著明な高カルシウム血症を呈した副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTH-rP)産生膀胱癌の1例. 西日泌尿71：662-664, 2009
- 3) 洲脇尚子ほか：PTHrPにより高カルシウム血症を呈したと思われる婦人科悪性腫瘍の3例. 産婦中48：196-203, 2000
- 4) Young RH et al：Small cell carcinoma of the ovary, Hypercalcemia type. Am J Surg Pathol 18：1102-1116, 1994
- 5) Suva LJ et al：A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia. Science 237：893-896, 1987
- 6) Body JJ：Current and future directions in medical therapy hypercalcemia. Cancer 88：3054-3058, 2000
- 7) 林俊彦ほか：卵巣明細胞腺癌の画像診断. 臨床放射線44：1651-1656, 1999
- 8) 川口里恵ほか：高カルシウム血症をきたして発見された卵巣明細胞腺癌. 日産婦関東連会報40：25-29, 2003
- 9) 大和田倫孝ほか：卵巣明細胞腺癌39例の臨床的検討. 産婦人科の実際50：253-258, 2001