

# 高 Ca 血症による意識障害を契機に発見された 副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) 産生肝細胞癌の 1 例

三木 浩和<sup>1)</sup> 新谷 保実<sup>1)</sup> 守家 慈子<sup>1)</sup> 三原 愛<sup>1)</sup>  
宮城 順子<sup>1)</sup> 一宮 理子<sup>2)</sup> 後藤田康夫<sup>2)</sup> 佐藤 幸一<sup>2)</sup> 長田 淳一<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 徳島赤十字病院 消化器科

## 要 旨

症例は73歳，男性．2004年3月より食欲低下，全身倦怠感が出現．3月30日早朝に意識消失して転倒しているところを発見され，当院に救急搬送された．頭部 CT には明らかな異常はなく，入院時検査にて，肝障害 (GOT 325U/l, GPT 108U/l) と高カルシウム・低リン血症 (補正 Ca 14.7mg/dl, P 2.2mg/dl) が認められた．腹部 CT では肝右葉全体にびまん性に浸潤する巨大肝腫瘍が認められ，門脈塞栓と腹水を伴い，腫瘍マーカーは AFP 61, 395ng/ml, PIVKA-II 75, 000 mAU/l と著明に高値を示した．内分泌検査にて血清 intact PTHrP 5.5pmol/l, PTHrP-C 855pmol/l と高値で，intact PTH は測定感度以下であることから，肝細胞癌からの PTHrP 産生による humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) が意識障害の原因と考えられた．全身状態などから肝細胞癌は肝動脈塞栓術・化学療法など積極的治療の適応外と考えられたため，pamidronate, elcatonin およびステロイドによる高 Ca 血症に対する治療のみを行い，血清 Ca 値は低下し，意識障害も改善した．肝細胞癌患者はしばしば肝性脳症による意識障害をきたすばかりでなく，低アルブミン血症のため血清 Ca 値が見かけ上低値となり，意識障害の原因として高 Ca 血症の存在を見落とす可能性がある．PTHrP 産生による HHM をきたす肝細胞癌はまれではあるが，肝細胞癌患者の意識障害の原因の 1 つとして留意する必要がある．

キーワード：HHM，意識障害，PTHrP 産生肝細胞癌

## はじめに

悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症 (malignancy-associated hypercalcemia: MAH) は，腫瘍細胞からの液性因子の産生 (humoral hypercalcemia of malignancy: HHM) や広範な骨浸潤に伴う骨吸収の亢進 (local osteolytic hypercalcemia: LOH) に分類され，HHM の多くは腫瘍細胞からの副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein: PTHrP) の産生によることが知られている<sup>1)</sup>．

原発性肝癌の95%を占める肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は肝細胞由来の悪性腫瘍で，ほとんどは B 型肝炎，C 型肝炎を背景とした慢性肝炎・肝硬変を母体として発生する．HCC には低血糖・多血症などの腫瘍随伴症候群が併発することがあり，本邦では1.2~3.7%の例に高 Ca 血症が合併するとされているが，多くは補正 Ca 値11~12mg/dl の軽症例で

ある<sup>2)</sup>．

今回，我々は著明な高 Ca 血症による意識障害を契機として発見された PTHrP 産生肝細胞癌と考えられた稀な 1 例を経験した．

## 症 例

患 者：73歳，男性

主 訴：意識障害

既往歴：63歳 胃潰瘍

家族歴：特記事項なし

現病歴：2004年3月上旬，食欲不振・全身倦怠感が出現．3月30日早朝，意識消失し，自宅で倒れているところを家人が発見し，当院に救急搬送された．

現 症：意識は傾眠，麻痺は明らかではないが，四肢の運動は緩慢．身長163cm，体重55.0kg，BMI 20.7kg/m<sup>2</sup>，血圧170/100mmHg，脈拍102/分・整，体温37.0℃．眼結膜に軽度の貧血あり，黄疸なし．口腔・舌はやや

表1 検査成績(1)

Urinalysis protein(-), sugar(-) ketone bodies (-)	T-bil 1.2 mg/dl GOT 325 U/L GPT 108 U/L LDH 363 U/L ALP 1,072 U/L γ-GTP 269 U/L CK 77 U/L BUN 20 mg/dl Cre 1.0 mg/dl Na 140 mEq/l K 3.7 mEq/l Cl 99 mEq/l cCa 14.7 mg/dl P 2.2 mg/dl TP 7.0 g/dl γ-gl. 16.9 % Alb 3.5 g/dl	FPG 74 mg/dl CRP 0.9 mg/dl NH <sub>3</sub> 115 μg/ml Zn 57 μg/ml (u)Ca/Cre 0.39 IgG 1,119 mg/dl IgA 564 mg/dl IgM 61 mg/dl STS (-) HBs-Ag (-) HCV-Ab (-) ANA (-) AMA (-) β <sub>2</sub> -MG 2.6 μg/ml
Hb 11.9 g/dl RBC 359×10 <sup>4</sup> /μl WBC 5,260 /μl neu 74.8 % eos 1.0 % bas 0.2 % mon 6.3 % lym 17.7 % Plt 12.1×10 <sup>4</sup> /μl PT 89 % APTT 28.8 sec Fib 348 mg/dl		

表2 検査成績(2)

Hormonal Examinations		Tumor Markers	
PTH-intact	< 2 pg/ml	CEA	3.1 ng/ml
PTH-C	<0.6 ng/ml	AFP	61,395 ng/ml
PTHrP-intact	5.5 pmol/l	PIVKA-II	75,000 mAU/ml
PTHrP-C	855 pmol/l	ProGRP	11.1 pg/ml
1,25-(OH) <sub>2</sub> VD	153 pg/ml	SCC	1.1 ng/ml
BAP	41.4 U/L	SLX	32.2 U/ml

乾燥。甲状腺腫・リンパ節腫大なし。胸部では心雑音はなく、呼吸音は正常。腹部は平坦・軟で、肝・腎・脾には触知しない。四肢では下腿浮腫は認められない。

検査成績：入院時の一般検査成績を表1に示す。末梢血では軽度の貧血と血小板数の減少があり、肝機能障害・胆道系酵素の上昇が認められた。血清補正Ca 14.7mg/dlと著明な高Ca血症があり、P 2.2mg/dlと低下していた。なお、HBs抗原・HCV抗体・抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体はいずれも陰性であり、慢性肝炎の原因は明らかではなかった。

内分泌検査成績を表2に示す。血清 intact PTH, C-PTHは低値、intact PTHrP 5.5pmol/l, C-PTHrP 855pmol/lはいずれも高値を示し、PTHrP産生による高Ca血症であることが示唆された。腫瘍マーカーでは、AFP, PIVKA-IIがいずれも著明な高値を呈した。胸部Xp・心電図・頭部CTでは、意識障害の原因となる異常所見は認められなかった。

腹部超音波検査を図1に、CT検査所見をを図2に

それぞれ示す。肝右葉全体を占める巨大な占拠性病変が認められ、辺縁は不整で、腫瘍内部はモザイク状であった。また、造影剤にて増強効果があり、門脈塞栓の存在も疑われ、画像上はHCCに合致する所見であった。

骨シンチグラフィでは、L1にのみアイソトープの集積亢進が認められたが、骨粗鬆症などによる圧迫骨折の可能性が高く、高Ca血症を説明しうる広範な転移性骨病変は認められなかった(図3)。また、前医にて上部消化管の精査が行われていたが、腫瘍性病変は指摘されていなかった。

以上より本例では組織学的検索は行えていないものの、血清PTHrP濃度が著しく上昇、PTHは抑制されており、肝腫瘍以外に明らかな腫瘍性病変が認められないことなどから、PTHrP産生肝細胞癌と診断した。

入院後経過：臨床経過を図4に示す。本患者はPerformance Statusが悪く、HCCについてもすでに門脈塞栓が存在し、TAEなどの積極的治療は適応外と考えられたため、家族に説明のうえで対症的に高Ca血症

に対する治療を中心に行った。輸液、利尿剤、Pamidronate, Elcatonin, Prednisoloneなどの投与を開始したところ、血清Ca値は速やかに低下し、意識障害・食欲不振・倦怠感なども徐々に改善した。全身状態が安定したため、同年4月19日に近医に転院した。

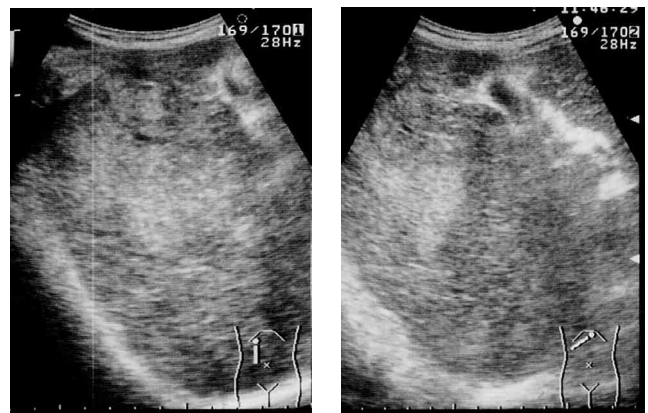


図1 腹部超音波検査所見

高Ca血症による意識障害を契機に発見された副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTHrP)産生肝細胞癌の1例

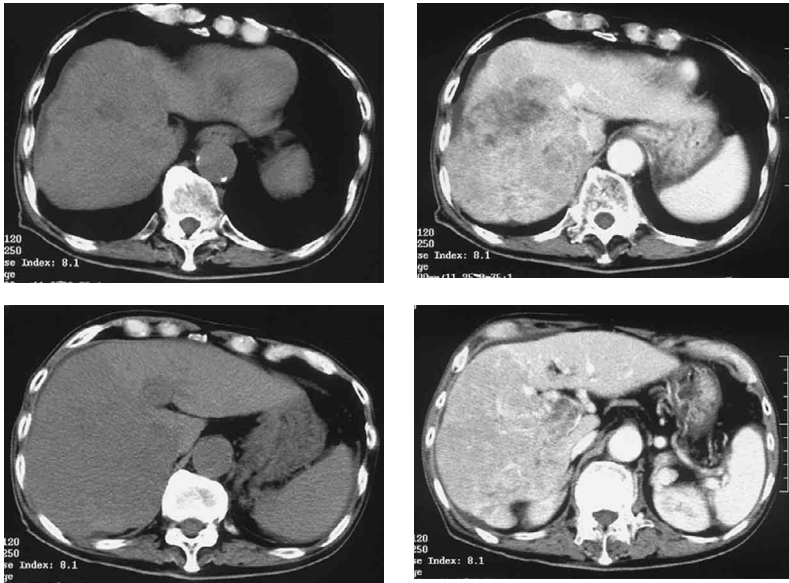


図2 腹部CT所見

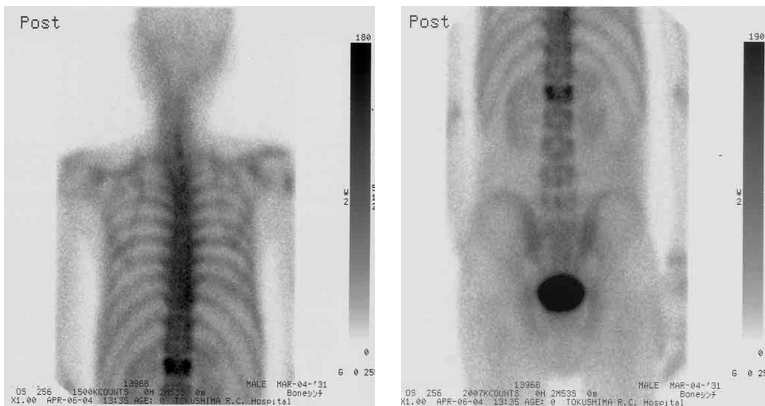


図3 骨シンチグラフィ所見

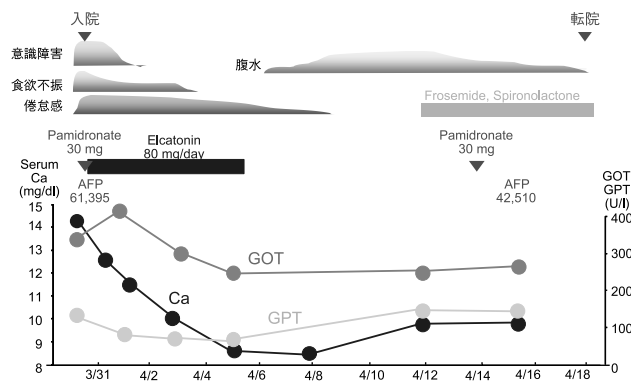


図4 臨床経過

考 察

HCCは赤血球増多症・血小板増多症・低血糖症・

高コレステロール血症など種々の腫瘍随伴症候群を併発することが知られており、高Ca血症も1.2~3.7%に認められると報告されている<sup>2),3)</sup>。腫瘍随伴症候群の発症機序としては、①癌細胞の脱分化による物質産生の異常、すなわちホルモンないしはホルモン様活性物質の産生、②非癌組織の減少による臓器機能障害、③未分化な腫瘍組織の増大による物質代謝の異常などが考えられている<sup>2)</sup>。悪性腫瘍に随伴する高Ca血症の発症機序は不明な点も多かったが、1987年にPTHrPが分離同定されて以来、腫瘍細胞からのPTHrPの産生がHHMの発症に最も多く関与していることが知られている<sup>1)</sup>。

本例では治療困難な進行期のHCCが存在し、高Ca・低P血症、血中PTHrPの高値が確認され、他に悪性腫瘍や著明な骨病変も認められないことから、臨床的にPTHrP産生HCCと診断した。PTHrP産生による高Ca血症をきたしたHCCの本邦報告例を表3に示す<sup>3)-16)</sup>。年齢は、40~80歳代、男性に多く、20例のうちHBV・HCV関連肝炎は、9例と半数以下であった。組織型では、未分化~低分化型と悪性度が高い例が目立った。血清Ca値は10.6~16.2

mg/dlとばらつきがあったが、多くは補正Ca 11~12 mg/dlと本例より低値で、本例のように意識障害を主訴として発見された症例はなかった。また、intact PTHrP、PTHrP-Cも高値ではあったが、補正Ca値と同様に本例より低値を示すものが多かった。

本例はHBV・HCVはともに陰性でアルコール多飲はなく、自己免疫疾患を示唆する検査所見も認められず、HCCの原因となる慢性肝炎の存在は明らかではなかった。本邦での報告例においてもHBV・HCV感染を認めていない症例が多く報告されており、HCCのPTHrP産生に関しては、未知の肝炎ウイルスの存在なども否定できない。

HCC患者には肝硬変・肝不全を合併することが多いため、意識障害をきたしていても肝性脳症のためと考えられがちである。また、低アルブミン血症のため、

表3 PTHrP産生による高Ca血症を合併した肝細胞癌（本邦報告例）

No	報告者(年)	年齢・性	臨床診断	病理所見	肝炎ウイルス	AFP (ng/ml)	cCa (mg/dl)	血中 PTHrP	備 考
1	片上秀樹 (1991年)	42~69 男性 4 例	肝細胞癌	PTHrP 遺伝子・ 免疫活性陽性	(記載なし)	全例で AFP陽性	>11.0	N-PTHrP 42±4 pg/ml	1 例に骨転移 あり
2	竹田 恵 (1992年)	53・M	肝細胞癌 C 型慢性肝炎	HCC PTHrP 陽性	HCV-Ab 陽性	2,116	16.8	(記載なし)	腫瘍組織 PTHrP 濃度が高値
3	森澤雄司 (1993年)	61・M	肝細胞癌 C 型慢性肝炎	未分化型HCC	HCV-Ab 陽性	(記載なし)	高Ca血症	PTHrP 上昇	
4	深見隆規 (1993年)	54・M	肝細胞癌 B 型肝硬変	HCC (Edmondson III)	HBs-Ag 陽性	5,292	13.4	C-PTHrP 176pmol/l	G-CSF 高値 顆粒球増多あり
5	勝田栄介 (1993年)	54・M	肝細胞癌 B 型肝硬変	HCC(tubular) (Edmondson II)	HBV 陽性	(記載なし)	16.2	Intact PTHrP 8.0pmol/l	多血症を合併 Epo 高値
6	小畑達郎 (1993年)	65・M	肝細胞癌 C 型肝硬変	HCC 乙型肝硬変	HCV-Ab 陽性	(記載なし)	12.8	C-PTHrP 480pmol/l	多血症を合併
7	Tamura K (1994年)	50・M	肝細胞癌 C 型慢性肝炎	高分化型HCC	HCV-Ab 陽性	119	3.74 (mmol/L)	血中・尿中 とも高値	G-CSF 高値
8	今野英一 (1995年)	60・M	肝細胞癌 糖尿病	(記載なし)	(-)	3.0	11.5	C-PTHrP 220pmol/l	骨シンチに 異常なし
9	大田 聡 (1996年)	64・M	肝細胞癌	(記載なし)	(-)	31,000	10.6	C-PTHrP 768pmol/l	維持透析中
10	樋口晶文 (1996年)	65・M	肝細胞癌	低分化型HCC	(-)	39.0	12.0	intact PTHrP 5.7pmol/l	TAE・化学 療法は無効
11	藤崎丈詞 (1996年)	67・M	肝細胞癌 C 型慢性肝炎	低分化型HCC	HCV-Ab 陽性	(記載なし)	11.7	intact PTHrP 2.7pmol/l	Sarcomatous change を伴う
12	北澤理子 (1998年)	80・M	硬化性肝癌	硬化性肝癌 PTHrP 陽性	HBs-Ag 陽性 HCV-Ab 陰性	高値	13.0	高値	AFP, CEA, CA19-9 陽性
13	奥田浩嗣 (1998年)	68・M	肝細胞癌 慢性肝炎	中分化型HCC PTHrP 陽性	(-)	(記載なし)	11.7	intact PTHrP 1.9pmol/l	肝組織はCAH mild
14	三藤留美 (2001年)	48・F	肝細胞癌 B 型肝炎	(記載なし)	HBs-Ag 陽性 HCV-Ab 陰性	840,000	13.9	intact PTHrP 3.0pmol/l	TAEにてCa, PTHrP 正常化
15	柳 重久 (2002年)	70・F	肝細胞癌 肝硬変	低分化型HCC	(-)	(記載なし)	10.8	C-PTHrP 76.0pmol/l	G-CSFを同時 産生
16	自験例 (2005年)	73・M	肝細胞癌	(施行できず)	(-)	61,395	14.7	intact PTHrP 5.5pmol/l	意識障害で入院 肺炎で死亡

血清 Ca 値が見かけ上高値を呈しにくく、高 Ca 血症の存在を見落としやすい傾向がある。HCC 患者が高 Ca 血症をきたす頻度は高くないものの、本例のように HCC 患者の意識障害の原因のひとつとして PTHrP 産生 HCC の可能性には十分留意する必要があると考えられた。

### ま と め

高 Ca 血症による意識障害を契機として発見された PTHrP 産生 HCC の 1 例を報告した。PTHrP 産生

HCC にはウイルス肝炎がない例や低分化型 HCC が比較的多いなどの特徴があり、HCC の診療では高 Ca 血症・PTHrP 産生の可能性にも注意を払う必要がある。

### 文 献

- 1) 安倍正博, 松本俊夫: Malignancy-associated hypercalcemia (MAH), 症候群事典. 診断と治療 86 (増刊): 459, 1998
- 2) 合志和人, 藤山重俊, 柴田淳治, 他: 肝細胞癌に

- おける paraneoplastic syndrome の臨床的検討。  
腫瘍と感染 6 : 9 - 15, 1993
- 3) 樋口昌文, 大石正枝, 若浜 理, 他 : PTHrP (PTH related Protein) 高値を示した高 Ca 血症合併原発性肝細胞癌の 1 例. 市立札幌病院医誌 56 : 13 - 18, 1996
  - 4) 柳 重久, 片山秀喜, 米川忠人, 他 : G-CSF と PTH 関連蛋白質 (PTHrP) を同時産生した低分化型肝細胞癌の 1 剖検例. 宮崎県医師会医学雑誌 26 : 159 - 163, 2002
  - 5) 奥田浩嗣, 玉川泰浩, 田村信宏, 他 : 原因不明の軽症慢性肝炎に発症した PTHrP 産生肝癌の 1 例. 肝臓 39 : 643 - 648, 1998
  - 6) 北澤理子, 北澤莊平, 尹聖 哲, 他 : PTHrP 産生 Sclerosing hepatic carcinoma の一剖検例. 日病理誌 87 : 524, 1998
  - 7) 藤崎丈詞, 管 裕彦, 原田裕治, 他 : PTHrP による高カルシウム血症を認めた sarcomatous HCC の 1 例. 肝臓 37 (suppl) : 90, 1996
  - 8) 大田 聡, 横山 仁, 高澤和也, 他 : 高カルシウム血症を伴った肝癌合併維持透析例ならびに慢性維持透析患者における血中 C 末端 PTH-related protein の検討. 日透析誌 29 : 1081 - 1085, 1996
  - 9) 今野英一, 和田正彦, 松島洋之, 他 : 肝動脈塞栓術 (Lip-TACE) により高 Ca 血症が改善した PTHrP 産生肝細胞癌 (HCC) の一例. 日内分泌誌 71 : 861, 1995
  - 10) 深見隆則, 石田達郎, 富田 誠 : 血中, 尿中 PTHrP 及び血中 G-CSF が高値で高 Ca 血症及び顆粒球増多症を伴った肝細胞癌の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 90 : 2582, 1993
  - 11) 竹田 恵, 露岡清隆, 西田直生志, 他 : 高カルシウム血症を呈し, PTH 関連蛋白質を証明しえた肝癌の 1 例. 日本消化器病学会誌 89 : 1002, 1992
  - 12) 三藤留美, 中川直樹, 藤田直己, 他 : 高カルシウム血症を合併した原発性肝癌の 2 例. 肝臓 42 (Suppl) : A550, 2001
  - 13) 勝田栄介 : 著明な高カルシウム血症と多血症をきたした原発性肝癌の一例. 日本消化器病学会雑誌 90 (増刊) : 2576, 1993
  - 14) 小畑達郎, 大野研而, 若田 泰, 他 : 2 種の腫瘍随伴症候群を伴った (多血症, 高 Ca 血症) を伴った肝細胞癌の一例. 肝臓 34 (suppl) : 150, 1993
  - 15) 森澤雄司, 光井 洋, 船木真理, 他 : 特異な進展形式を呈し高カルシウム血症を合併した肝細胞癌の一例. 日本消化器病学会雑誌 90 (増刊) : 1218, 1993
  - 16) 片山秀喜, 日高博之, 大橋昌夫, 他 : 高カルシウム血症を呈した原発性肝癌における血中・組織中 PTHrP ならびに遺伝子発現. 日内分泌誌 67 : 460, 1991

---

## A Case of PTHrP-Producing Hepatocellular Carcinoma Detected during Management of Consciousness Disturbance due to Hypercalcemia

Hirokazu MIKI<sup>1)</sup>, Yasumi SHINTANI<sup>1)</sup>, Chikako MORIYA<sup>1)</sup>, Ai MIHARA<sup>1)</sup>,  
Junko MIYAGI<sup>1)</sup>, Michiko ICHIMIYA<sup>2)</sup>, Yasuo GOTODA<sup>2)</sup>, Kohichi SATO<sup>2)</sup>, Junichi NAGATA<sup>2)</sup>

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 73-year-old man. In March 2004, he developed loss of appetite and malaise. On March 30, he was found collapsed, having lost consciousness and was brought to our hospital by ambulance car. Head CT revealed no abnormality and general laboratory testing revealed signs of hepatic dysfunction (GOT 325U/l, GPT 108U/l), hypercalcemia (corrected Ca 14.7mg/dl) and hypophosphatemia (P 2.2mg/dl). Abdominal CT revealed a giant hepatic tumor diffusely invading the entire right lobe of the liver, accompanied by portal embolism and ascites. Tumor marker levels were markedly high with AFP at 61,395ng/ml and PIVKA-II at 75,000mAU/l. Serum intact PTHrP at 5.5pmol/l and PTHrP-C at 855pmol/l were also high, while serum intact PTH was lower than the detectable limit, suggesting that the patient had humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) due to production of PTHrP by hepatocellular carcinoma. Hepatocellular carcinoma was not indicated for TAE, etc. Treatment of hypercalcemia using pamidronate, elcatonin and steroid resulted in reduced serum calcium level and in gradual improvement in consciousness. Although hepatocellular carcinoma causing HHM through PTHrP production is rare, it is advisable to pay attention to PTHrP as a possible cause of disturbance of consciousness in patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: consciousness disturbance, HHM, PTHrP, HCC

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:66-71, 2006

---