高Ca血症を伴ったPTHrP産生食道小細胞癌の1剖検例

渥美 義大 岩崎 栄典 星野 舞 瀧田麻衣子
石山 由佳 松崎潤太郎 岸野 竜平 泉谷 幹子
中澤 敦 塚田 信廣

要 旨

症例は79歳、男性。転移性肝腫瘍の精査中に意識障害のため入院となった。高Ca血症と肝不全の進行あり、全身状態が悪化し入院8日目に死亡した。剖検では食道小細胞癌の多発肝転移の診断となり、副甲状腺ホルモン関連タンパク（PTHrP）に対する免疫組織化学染色で、腫瘍細胞が陽性となった。食道小細胞癌には様々な腫瘍随伴症候群が報告されているが、PTHrP産生による高Ca血症の報告は本症例で4例目と稀であり、今回報告した。

〔日内会誌 103:741~743, 2014〕

Key words 食道小細胞癌, humoral hypercalcemia of malignancy, PTHrP産生腫瘍

症 例

患者：79歳、男性。主訴：意識障害。既往歴：大腸ポリープ。生活歴：喫煙歴あり（40本/日×60年）、機会飲酒。現病歴：生来健康であったが、入院1カ月前から食欲低下、嚥下困難感を自覚し、入院8日前に近医を受診。肝腫大を認めたため造影CT検査を施行され、多発転移性肝腫瘍を指摘された（図A）。また、食道・胃透視検査では上部食道に5cmの陰影欠損（図B）を認め、精査のため当院入院予定となった。入院前日より意識障害が出現したため、緊急入院となった。

入院時現症：意識レベルJCS II-10、脈拍99/分・整、血圧145/96 mmHg、体温35.9℃、腹部は平坦軟で圧痛なく、肝を正中に5cm触知した。入院時検査所見：Ca 11.5 mg/dl、T-bil 2.2 mg/dl、AST 234 IU/l、ALT 173 IU/l、LD 1,553 IU/l、ALP 676 IU/l、NH₃ 94 μg/dl、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、CEA 4,900 ng/ml、CA19-9 75.9 U/ml、PIVKA2 75 mAU/ml、AFP 2.7 ng/ml、Intact-PTH 17（正常10~65）pg/ml、PTHrP 9.9（正常1.1以下）pmol/l。

〔第598回関東地方会（2013/07/21）推薦〕〔受稿2013/11/25、採用2013/12/02〕

東京都済生会中央病院内科

Case Report; Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus producing parathyroid hormone-related peptide with humoral hypercalcemia.

Yoshihiro Atsumi, Eisuke Iwasaki, Mai Hoshino, Maiko Takita, Yuka Ishiyama, Juntaro Matsuzaki, Ryohei Kishino, Motoko Izumiya, Atsushi Nakazawa and Nobuhiro Tsukada : Department of Internal Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Japan.

図. 画像所見，病理所見とPTHrP免疫組織化学染色

A：造影CT検査（前医施行）。B：食道透視検査（前医施行）。C：食道腫瘍肉眼所見。D：肝肉眼所見。E：食道腫瘍病理組織所見。HE染色では，N/C比の増大した小型の腫瘍細胞の増生を認めた。免疫組織化学染色で腫瘍細胞はPTHrP陽性であった。

表. PTHrP産生食道小細胞癌の報告例

報告者	報告年	症例	診断時 Ca濃度 (mg/dl)	診断時 PTHrP濃度 (pmol/l)	骨転移	免疫組織化学染色				
						chomo- granin	Synap- to- physin	NSE	CD56	PTHrP
Nagashimaら ⁵⁾	1999	47歳，男性	11.7	7.2	+	+	ND	+	ND	+
Fereidooniら ⁶⁾	2003	63歳，男性	13.5	ND	—	—	—	—	ND	+
Kannoら ⁷⁾	2007	60歳，女性	17.5	16.1	+	ND	ND	ND	+	ND
本症例	2013	79歳，男性	11.5	9.9	—	+	+	+	ND	+

ND：未実施

臨床経過

入院当日より補液を開始した。血液検査より意識障害には肝性脳症，高Ca血症の関与が疑われたため，肝性脳症に対して肝不全用アミノ酸製剤，高Ca血症に対して補液と利尿剤，エルシ

トニンを使用した。入院6日目にはCa 13.0 mg/dlと悪化し昏睡状態となったため，ゾレドロン酸を投与したが，意識状態，血清Caは改善せず，肝不全の増悪も伴い，入院8日目に永眠された。病理解剖所見では，上部食道に28×44 mm大のtype 2病変（図C）を認め，食道内分泌細胞癌，小細胞型，肝臓，肺，リンパ節への多発転移と

診断された。肝臓はほぼ転移性腫瘍で置換され、正常肝組織はわずかであった(図D)。免疫組織化学染色で原発巣および転移巣でPTHrP産生が証明された(図E)。

考 察

食道小細胞癌は、全食道癌中 0.05～7.6% と比較的まれな組織型である¹⁾。発見時には進行していることが多く、45% は遠隔転移を生じており、全生存期間は 6 カ月未満と予後は極めて不良であり、抗癌剤など集学的治療が行われているが満足できる結果は得られていない²⁾。本症例は発見時にはすでに高度な多発転移を有しており、急速に状態が悪化したため十分な精査、治療を行えなかった。肝臓の腫瘍量は著しく、肝不全の悪化にPTHrPによる高Ca血症が加わったため、短期間で亡くなられたと考えられた。

食道小細胞癌での内分泌性の腫瘍随伴症候群は約 10% にみられるとされており、カルシトニン、ACTH、副腎皮質ホルモン、ADH、ソマトスタチンの産生が確認されている^{1,3,4)}。高カルシウム血症を合併しPTHrPを産生する食道小細胞癌は検索しえた範囲では 3 症例のみであった⁵⁻⁷⁾(表)。3 症例とも高カルシウム血症で発見され、高度進行食道小細胞癌で腫瘍死している。本症例は 4 例目であり貴重な症例であったと考えられる。

腫瘍随伴症候群としての高Ca血症は、癌患者でしばしばみられる合併症であり、早急に対処が必要である。腫瘍細胞によるPTHrP産生が主たる原因である「液性因子による高Ca血症(humoral hypercalcemia of malignancy: HHM)」と、「骨転移に伴った高Ca血症(local osteolytic hypercalcemia: LOH)」に分類され、HHMが約

80% を占める⁸⁾。Nagashimaら⁵⁾、Kannoら⁷⁾の報告例では骨転移もありHHMに加えてLOHの影響も考えられたが、本症例ではintact-PTHも正常範囲であり、剖検で骨転移は認めず、HHMと考えられた。

本症例のように進行した食道小細胞癌では高Ca血症によるoncologic emergencyの可能性を念頭におく必要がある。

謝辞 病理解剖の組織学的診断につきご指導いただいた当院病理診断科向井清先生・関れいし先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Arnord R, et al: Neuroendocrine neoplasms of the oesophagus. Bosman FT, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Vol. 3. Ed. 4, IARC, Lyon, 2010, 32-34.
- 2) Law SY, et al: Small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 73: 2894-2899, 1994.
- 3) Mori M, et al: Small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 63: 564-573, 1989.
- 4) Beyer KL, et al: Primary small-cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases and review of the literature. J Clin Gastroenterol 13: 135-141, 1991.
- 5) Nagashima R, et al: Esophageal small cell carcinoma with ectopic production of parathyroid hormone-related protein (PTHrp), secretin, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Dig Dis Sci 44: 1312-1316, 1999.
- 6) Fereidooni F, et al: Humoral hypercalcemia of malignancy due to bipartite squamous cell/small cell carcinoma of the esophagus immunoreactive for parathyroid hormone related protein. Dis Esophagus 16: 335-338, 2003.
- 7) Kanno K, et al: A case of esophageal small cell carcinoma associated with hypercalcemia causing severe acute pancreatitis. Fukushima J Med Sci 53: 51-60, 2007.
- 8) Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352: 373-379, 2005.