血清カルシウムが周期的と思われる著明な変動 を示した機能性副甲状腺癌の1症例

北海道大学医学部第二内科

久保 光正[◇] 中川 光二 小原 孝雄

堀川 博通 松原三八夫 中川 昌一

札幌厚生病院消化器科

村島 義男

A CASE OF HYPERFUNCTIONING PARATHYROID CARCINOMA WITH PRESUMABLY PERIODIC FLUCTUATIONS OF SERUM CALCIUM CONCENTRATION

Mitsumasa KUBO, MD, Koji NAKAGAWA, MD, Takao OBARA, MD, Hiromichi HORIKAWA, MD,

Miyao MATSUBARA, MD and Shoichi NAKAGAWA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

Yoshio MURASHIMA, MD

Department of Gastroenterology, Sapporo Kosei Hospital

概要 血清カルシウム (Ca) が、正常域から16mg/dlをこえる広い範囲で周期的と思われる著明な変動を示した機能性副甲状腺癌の1症例を経験した。症例は58才、女性で、昭和54年7月札幌厚生病院における胆嚢摘除術後1週間頃から全身倦怠感・悪心・口渇・食欲不振が出現、同年9月高Ca血症を発見された。その後、約1年の間に、血清Caには3～4カ月の間隔で4回の波動が観察された。頂期の血清Ca濃度は15.4～17.6mg/dl、尿中Ca排泄量は438～677mg/日で、血中副甲状腺ホルモン (iPTH) 濃度も3.24～5.5ng/mlに達した。各頂期には、それぞれ calcitonin + prednisolone, prednisolone, indomethacin, calcitonin が用いられ、その投与中に血清Caの低下が始まり約10日間で正常化し、尿中Ca排泄量は40～100mg/日、血中iPTHも1.55～1.60ng/mlに低下した。寛解期の前半には、血清Caはきわめて緩徐な上昇傾向を示すが、後半には、12mg/dlまでやや速やかに上昇し、その後1週間で急速に上昇して頂期に達した。尿中Ca排泄量、血中iPTHもこれにほぼ並行した。昭和55年10月2日右下副甲状腺腫瘍摘除術が行なわれ、組織学的に癌腫と診断された。摘除術後、血中iPTHは正常化した。本症例は、薬物により修飾された可能性はあるが、基本的には、癌腫のPTH産生の自律的な周期性変動により、血清Ca濃度とこれに伴う諸症状の著明な変動を示したものと考えられる。

緒 言

原発性副甲状腺機能亢進症 (PHP) の高カルシウム (Ca) 血症が軽度の時には、血清Caが自然に

変動し正常域に達することがあるのは知られている¹⁾が、最近、われわれは、副甲状腺癌によるPHPで、血清Caが正常域から16mg/dlをこえる広い範囲で、周期的と思われる著明な変動を示した症例を経験したので、若干の検討を加え報告する。

〔昭和56年10月1日受稿〕

本論文の要旨は日本内科学会第138回北海道地方会 (昭和56年2月28日) にて発表した。

症 例

患者： 58才，女性。

主訴： 全身倦怠感，悪心，食欲不振。

既往歴： 40才，子宮全摘術（病名不詳）。

家族歴： 特記すべきことはない。

現病歴： 昭和54年2月人間ドックで胆石症・糖尿病と診断され，7月札幌厚生病院で胆嚢摘除術を受け約80個の結石を摘出された。術後1週間頃から全身倦怠感，悪心，嘔吐，口渇，食欲不振が出現し，9月高Ca血症（15mg/dl）を発見され，calcitonin, prednisoloneの投与を受け（後に詳述）血清Caの正常化と症状の消失をみたが，昭和55年1月から再び血清Caの上昇があり，精査のため2月14日北大第二内科に入院した。

入院時現症： 身長144cm，体重49kg，血圧170/100mmHg，脈拍72/分整。意識清で，結膜・角膜に異常なく，頸部では甲状腺，リンパ節，腫瘍等触知しなかつた。胸部・腹部にも異常を認めず，足背に軽度の浮腫を認める以外には異常所見はなかつた。

表1. 入院時検査成績

尿		Na	150 mEq/ℓ
比重	1.008	K	4.0 mEq/ℓ
蛋白	(-)	Cl	113 mEq/ℓ
糖	(-)	Ca	16.9 mg/dℓ
糞便		P	2.9 mg/dℓ
潜血	(-)	BUN	13 mg/dℓ
末梢血		クレアチニン	0.6 mg/dℓ
赤血球数	421×10 ⁴	尿酸	4.2 mg/dℓ
Hb	11.8 g/dℓ	総コレステロール	295 mg/dℓ
Ht	35.7 %	トリグリセライド	162 mg/dℓ
白血球数	7800	リン脂質	323 mg/dℓ
血小板数	20.3×10 ⁴	β-リポタンパク	4.0 mm
		CPK	25 IU/ℓ
血液生化学		血清反応	
総蛋白	8.1 g/dℓ	CRP	(-)
alb	61.4 %	RA	(-)
α ₁	3.7 %	ASO	200単位以下
α ₂	8.8 %	血沈 1時間	54 mm
β	11.9 %	GFR	42.4 ml/分
γ	13.9 %	PSP 15分	18 %
GOT	24 K.U.	動脈血ガス分析	
GPT	21 K.U.	pH	7.353
LDH	452 W.U.	PO ₂	77.0 mmHg
ALP	18.8 K.A.U.	Pco ₂	44.6 mmHg
LAP	95 IU/ℓ	Hco ₃	23.5 mEq/ℓ
γ-GTP	27 IU/ℓ	SO ₂	93.8 %
ZTT	3.4 K.U.		
TTT	0.9 M.U.		

入院時一般検査成績（表1）： 血清Caは16.9 mg/dlと非常に高値であつたが，リン(P)は正常であつた。血清alk-P-aseは18.8 King-Armstrong単位と高く，isozymeはIII型がほぼ100%であつた。血清Clは113 mEq/lであり，動脈血ガス分析でpH 7.353と高Cl性acidosisを呈していた。軽度の脂質の上昇と低色素性小球性貧血がみられ，血沈は1時間値54 mmであつた。血清BUN・クレアチニンは正常であつたが，クレアチニン・クリアランスは42.4 ml/分と低下し，PSPも15分値18%，120分値56%であつた。

胸部X線写真に異常はなかつたが，心電図ではQT間隔の短縮がみられた。全身の骨X線写真に異常はなかつたが，^{99m}Tc-MDPを用いた骨シンチグラムでは全身の骨のRIの取り込みが亢進していた。歯骨X線像ではlamina duraの消失はみられなかつた。腎盂造影・腎シンチグラムにも異常は認められなかつた。

副甲状腺機能検査： 血中副甲状腺ホルモン(iPTH, 栄研ICLキット)は2.0~2.8 ng/mlと高く，急速Ca負荷試験(午前8時から5分間でグルコン酸Ca 1700mg静注)では尿中P排泄の抑制はみられず，血中iPTHにも有意の変動はみられなかつた(図1)。リン尿細管再吸収率(% TRP)

図1. 急速Ca負荷試験。

図 2. 血清Ca・P, 血中iPTH, 尿中Caの変動.

は、この時期には42.4%であった。

経過(図2)： 昭和54年9月から昭和55年9月までの約1年間の両病院入院中に、血清Caには四つのピークがみられた。ピーク時には、全身倦怠感、食欲不振、悪心、口渇等の症状が強度となり、心電図上心室性期外収縮を認めたため、種々の薬物の投与をおこなった。

(1) 第1のピーク(昭和54年9月～10月上旬)。血清Caは16.2mg/dlであり、calcitonin 160MRC単位/日10日間、続いてprednisolone 20mg/日7日間、再びcalcitonin同量18日間投与された。血清Caは、初回calcitonin投与7日目に14.8mg/dlとなり、その後急激に低下し、低下開始後10日目に正常化した。

その後約1カ月半の間、血清Caは正常域にあり(この間も緩徐だが上昇傾向にある)、10mg/dlをこすと約1カ月半で12となり、その時点から急激に上昇し1週間で15.6となった。

(2) 第2のピーク(昭和55年1月下旬～3月上旬)。初めprednisolone 20mg/日10日間投与されたが血清Caの低下はみられず当科に入院した。血清Ca 16.9mg/dl, 尿中Ca 438～612mg/日, 血中

iPTH 3.24ng/mlであり、ステロイド負荷試験を兼ねてprednisolone 30mg/日10日間投与したところ、血清Caは投与5日目に15.1となり、そこから急激に低下し投与中止時10.5、中止後10日目には8.7となった。尿中Caも53～109mg/日、血中iPTHも1.60ng/mlに低下した。%TRPはピーク時の42.4から81.0となった。

その後約1カ月間血清Caは正常であり、10mg/dlをこすと約1カ月で12となり、その時点から急激に上昇して約1週間で17.6となった。

(3) 第3のピーク(昭和55年6月中旬)。

血清Ca 17.6mg/dl, 尿中Ca 451～655mg/日、血中iPTH 3.30ng/mlであり、indomethacin負荷試験としてindomethacin坐薬150mg/日7日間、続いて経口薬で100mg/日3日間投与した。血清Caは投与6日目に15.0となり、そこから急激に低下して投与中止時11.3、中止後10日目には9.2となった。尿中Caも42～94mg/日、血中iPTHも1.55ng/mlと低下した。なお、負荷前の血中prostaglandin E₂は269pg/ml, Fは512pg/mlと正常であった。

その後血清Caは前回と同様に約1カ月間正常で、その1カ月後に12となり、その時点から急激

図3. エコーグラム.

図4. ^{201}Tl - ^{99m}Tc thyroid subtraction scintigram.

図5. 切除標本.

に上昇し1週間後15.3となった。

(4) 第4のピーク (昭和55年9月中旬)。

血清Ca 15.4mg/dl, 尿中Ca 445~677mg/日, 血中iPTH 5.5ng/mlであり, prednisolone 30mg/日10日間投与したが血清Caの低下はみられず, prednisoloneを漸減するとともにcalcitonin 160 MRC単位/日投与を開始したところ, 投与4日目から急激に低下して10日目には正常化した。

局在診断: 昭和54年10~12月に施行した ^{75}Se -methionineによる副甲状腺シンチグラムと, 頸動脈造影では陽性所見はなく, 選択的甲状腺静脈採血によるPTH測定にても有意差はみられなかった。

昭和55年8月頃から右前頸部に腫瘤を触知するようになり, 食道造影にて頸部食道部に右側から軽度の圧排があり, エコーグラムでは気管右傍, 甲状腺右葉下極でやや深部に腫瘤エコーを認めた(図3)。 ^{201}Tl - ^{99m}Tc thyroid subtraction scintigramでは, 同部に ^{201}Tl のhot spotを認めた(図4)。

手術所見と術後経過: 昭和55年10月2日本院第一外科にて手術が施行された。甲状腺右葉下極部から2.5×1.0cmの赤褐色・不整形・弾性軟の腫瘤が摘出された(図5)。他の3腺は確認できなかつた。

術後第1日の血清Caは6.9mg/dlと低下したが, 軽度のしびれ感とChvostek徴候を認めただけで, 乳酸カルシウム15gの投与にて術後2週間目には血清Caは9.3となった。血中iPTHは, 術後3日目0.23ng/mlに低下した。

病理組織学的所見: 腫瘍細胞は, 主として類円形の明るい細胞からなっていて, 細い毛細血管性間質で仕切られ胞巣構造をとっていた(図6)。さらに, 被膜からのびた幅広い線維性結合組織で不規則に仕切られていて, 被膜内への腫瘍細胞の浸潤が認められ(図7), 副甲状腺癌と診断された。

血中と同じように測定した腫瘍組織内iPTHは, 組織蛋白33.6μgを含む0.1ml中0.75ngであった。この場合, その希釈曲線は標準曲線と完全に

図 6. 副甲状腺癌の組織像。(HE染色, ×100)

図 7. 腫瘍細胞の被膜内への浸潤像。(HE染色, ×40)

は並行しなかった。

その他の内分泌機能検査：(1)下垂体系(表2)。GHはarginine負荷試験では正常反応を示したが、insulin負荷試験では十分な低血糖が得られなかったため低反応であった。LH・FSHは年令的に閉経後の婦人に相当する高い基礎値と、LH-RHに対する過大反応がみられた。PRLはTRHで正常反応を示した。甲状腺機能検査では、トリオソルブ23.6%、 T_4 8.2 μ g/dl、 T_3 1.31ng/mlと正常であり、TSHも基礎値、TRHに対する反応ともに正常であった。負荷試験はarginineとinsulin以外正常Ca血症時に施行した。尿中17-OH-CS 4.8~7.5mg/日 17-KS 2.5~4.5mg/日血中コルチゾール16.4 μ g/dl(午前8時)であった。

表 2. 下垂体機能検査

Arginine test (0.5g/kg i.v. 30min.)

	前	30	60	90	120 (分)
GH (ng/mL)	1.1	4.4	19.6	10.0	5.0

LH-RH test (200 μ g S.C.)

	前	15	30	45	60	90	120	150	180 (分)
LH (mIU/mL)	90	124	202	207	203	207	165	157	155
FSH (mIU/mL)	110	94	103	132	107	125	104	112	125

TRH test (500 μ g i.v.)

	前	15	30	45	60	90	120	150	180 (分)
TSH (μ U/mL)	7.4	21.0	36.0	36.4	35.8	35.1	32.1	24.9	19.6
PRL (ng/mL)	7.0	53.5	61.0	49.5	49.5	37.3	26.2	21.2	16.2

図 8. 50g経口糖負荷試験。

(a) s-Ca 16.2mg/dl, s-P 2.5mg/dl

(b) s-Ca 10.4mg/dl, s-P 3.2mg/dl

(2) 臍. 50g OGTTは第1回血清Ca 16.2mg/dl時、第2回血清Ca 10.4mg/dl時に行ない、2回とも耐糖能の異常がみられた(図8)。第1回時のIRIは前値15 μ U/mlから30分後75、60分後57、90分後95と二相性の反応が認められ、第2回時のIRIは前値18から徐々に上昇し120分後に145となり遅延過剰反応を示した。

(3) レニン・アンジオテンシン系。入院時高血圧があり、その後も収縮期圧130~160mmHg拡張期圧90~100であった。血清Ca 16.0mg/dl時に施行したfurosemide負荷試験(furosemide 60mg静注後起立2時間)では、血漿レニン活性(PRA)は前値3.95ng/ml/時と高値であり、負荷後1時間13.6、2時間8.0となり、血中アルドステロン濃度

(PAC)は前値18.4ng/dlから57.0, 35.9となつた。

考 案

副甲状腺癌は非常に希な疾患であり、PHPの0.6%²⁾, 4~5%^{3,4)}とも言われ、本邦でも現在まで約30例が報告されているにすぎない⁵⁾。また、癌腫・腺腫・過形成のいずれによるPHPにおいても、血清Caが周期的と思われる著明な変動を繰返した報告は見当たらない。

本症例においては、経過を観察しえた約1年の間に、血清Caには3回の上昇期と4回の下降期がみられた。

血清Caの上昇してゆく過程は、3回とも約1カ月間8.4~10.0mg/dlの正常範囲にあつたが、この間も非常に緩徐ではあるが上昇傾向にあり、10.0mg/dlをこすと約1カ月で12になり、その時点から急激に上昇し1週間で15~16をこえる状態となつた。血中iPTHも血清Caの上昇に一致して上昇を示した。この血清Caと血中iPTHの上昇の過程には人為が加わつていず、全く自動的に起こつたものと考えることができる。

一方、ピークから下降部にかけては、高Ca血症性クリーゼを避けるため種々の薬物が投与されているが、いずれも血清Caが15mg/dl位から急激に低下して約10日間で正常域に入り、血中iPTHもほぼ同様急激な低下を示した。

この4回の血清Caの下降については、次のような考え方ができる。(1)薬物が血清Caを低下させた、(2)薬物がただ血清Caを低下させる“きつかけ”を作つた、(3)薬物に関係なく、腫瘍の自律的な変動によつて血清Caが低下したとする考え方である。

Glucocorticoidは、一般にPHPにおいては血清Caを低下させない⁶⁾が、例外的な報告もみられる^{7,8)}。小長谷ら⁹⁾は、ステロイド投与中に血清Caが低下したPHPの2例を報告しているが、これらの例では腺腫内に出血・壊死をおこし、不可逆的に血清Caが低下している。本症例では、かかる病理組織所見は認められず、また、ステロイド投与後も高Ca血症が再現した。また、prednisolone 30mg投与が第2のピークでは血清Caを低下させたよ

うにみえたが、第4のピークでは全く無効であつた。

Indomethacinは、prostaglandin産生腫瘍による高Ca血症に有効である¹⁰⁾。本症例では、第3のピークでindomethacin投与中に血清Caの低下がみられたが、投与中止後の前値への回復がみられず、indomethacinが血清Caを低下せしめたと考えるのはきわめて疑問である。Blum¹¹⁾は、indomethacinにより血清Caが低下した腺腫によるPHPを報告しているが、同薬中止後血清Caは速やかに前値に復しており、本症例とは明らかに異なる。なお、本症例の血中prostaglandin E₂・Fはともに正常であつた。

Calcitoninは、種々の高Ca血症の治療に有効である^{12,13)}が、PHPにおいても一過性のCa低下作用を認めるが、正常化は希であるとされている¹⁴⁾。本症例では、第1・第4のピークにおいてcalcitonin投与時に血清Caの低下をみているが、投与中止後も直ちには再上昇していない。Pakら¹⁵⁾は、副甲状腺癌によるPHPで肺転移を伴つた患者にcalcitoninを、18日間で1568MRC単位投与したところ、血清Caは14mg/dlから11となり、calcitonin中止後もさらに低下を続け約1カ月間低Ca血症となり、その後正常域へ上昇しcalcitonin治療中止後54日目に再び高Ca血症となつた症例を報告している。彼らは、血中iPTHの変動をとらえておらず、血清Caの低下はcalcitoninの効果とみなしているが、われわれの症例と類似点が多く興味深い。

以上のように、本症例における血清Caの下降が、各時点で用いられた薬物によるとはきわめて考えにくい。また、本症例においては、血清Caと血中iPTHが定性的に並行して変動しており、上記の薬物のPTH分泌自体に対する作用はさらに考えがたいので、本症例の血清Caの変動はCushing病^{16,17)}や異所性ACTH症候群^{18,19)}の一部でみられるperiodic hormonogenesisのごとく、腫瘍のPTH産生の自律的な変動によつたとする考え方が妥当と思われる。しかし、第1・第2のピークが後の二つのピークよりも長く続いていることから、薬物が何らかの修飾をして“きつかけ”を作つ

た可能性は全く否定できないが、第3の寛解期は前二者に比してやや短いなど、腫瘍の周期性も変化しつつあった可能性もある。なお、血清Caが正常化した時点でも血中iPTHが1.5~2.0ng/mlと高値を示していたが、iPTHの測定に用いた抗体はC端に対するものであり、これと交叉反応をする生物活性のないペプチドが同時に分泌されていた可能性、或いは、組織のPTHに対する感受性の低下などの可能性が考えられる。腫瘍摘出後は、血中iPTHは正常域の値となった。

PHPはmultiple endocrine adenomatosisの一分症となることがあり、副甲状腺以外の内分泌機能についても検索したが、正常Ca血症時に施行した下垂体機能検査では異常はみられなかった。高Ca血症時の50g OGTTでは耐糖能の異常とIRIの二相性反応がみられたが、PHPで同様の報告がみられる⁵⁾。PHPで高血圧を伴う症例に高レニン血症がみられるとされ²⁰⁾、本症例もPRAの基礎値が高くfurosemide負荷試験で過剰反応を示し、PACの基礎値もやや高値であつた。

局在診断では、初期には⁷⁵Se-methionineによる副甲状腺シンチグラム・頸動脈造影・選択的甲状腺静脈採血によるPTH測定にて局在をつかめず、8カ月後²⁰¹Tl-chlorideの副甲状腺への取り込みを利用した²⁰¹Tl-^{99m}Tc thyroid subtraction scintigramにて、明らかなhot spotを認めた。エコーグラムと同様に非侵襲的に行なえ有用な方法と思われる。

副甲状腺癌によるPHPでは、血清Caが14mg/dl以上で腫瘍が比較的大きく触知可能の時が多い²⁾⁻⁴⁾と言われるが、本症例では、初期には全く腫瘍を触知できず、prednisolone・indomethacin・calcitonin投与中に血清Caの低下がおこり、PHPに反する結果と考えられ、さらに初期には検査上でも副甲状腺の部位的異常がつかめず、異所性副甲状腺機能亢進症を疑わねばならないなど診断が困難であつた。負荷試験の判定には、このような症例のあることを念頭におくべきである。

結 語

血清Caが、周期的と思われる著明な変動を示し

た、機能性副甲状腺癌の1例を報告した。血清Caの変動は、腫瘍のPTH産生の自律的変動によるものと考えられた。

文 献

- 1) Broadus AE, et al: Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcemia: Serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test. Clin Endocrinol (Oxf) 12: 225, 1980.
- 2) van Heerden AJ, et al: Cancer of the parathyroid glands. Arch Surg 114: 475, 1979.
- 3) Schantz A and Castleman B: Parathyroid carcinoma: A study of 70 cases. Cancer 31: 600, 1973.
- 4) Jarman WT, et al: Carcinoma of the parathyroid. Arch Surg 113: 123, 1978.
- 5) 玉田和彦, 他: 機能性副甲状腺癌の1例と内分泌機能の異常について. 日内会誌 69: 1474, 1980.
- 6) Dent CE and Watson L: The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism. Lancet 2: 662, 1968.
- 7) Gwinup G, and Sayle B: Cortisone responsive hypercalcemia in proved hyperparathyroidism. Ann Intern Med 55: 1001, 1961.
- 8) Garcia DA, and Yendt ER: Temporary remission of hypercalcemia in hyperparathyroidism induced by corticosteroids. Canad Med Ass J 99: 1047, 1968.
- 9) 小長谷陽子, 他: ステロイド投与中に自然寛解をきたした原発性副甲状腺機能亢進症の2例. 日内分泌誌 55: 1230, 1979.
- 10) Seyberth HW, et al: Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. New Engl J Med 293: 1278, 1975.
- 11) Blum I: Indomethacin in hypercalcemia. Lancet 1: 866, 1975.
- 12) Bijvoet OLM, et al: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis, or hypercalcemia. Lancet 1: 876, 1968.
- 13) 安達 勇, 他: 悪性腫瘍患者の高Ca血症に対するブタ・カルシトニンの治療効果. 癌の臨床 22: 841, 1976.
- 14) 高槻健介, 他: 原発性副甲状腺機能亢進症におけるブタ・カルシトニン投与の効果. 日内分泌誌 52: 83, 1976.
- 15) Pak CYC and Wills MR: Treatment with thyrocalcitonin of the hypercalcemia of parathyroid carcinoma. J Clin Endocr Metab 28: 1657, 1968.

- 16) Brown RD, et al: Cushing's disease with periodic hormonogenesis: One explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 445, 1973.
- 17) 小原孝雄, 他: ヒステリー発作およびreserpine-metyrapone投与を契機に突然寛解したCushing病の各1症例. *日内会誌* 65: 32, 1976.
- 18) Baily RE: Periodic hormonogenesis—A new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 317, 1971.
- 19) 畑 俊一, 他: ホルモン産生の著明な変動を示した胸腺カルチノイドによる異所性ACTH症候群の1例. *日内会誌* 66: 45, 1977.
- 20) Brinton GS, et al: Hypertension in primary hyperparathyroidism: The role of the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1025, 1975.