

総 説

悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症

—その成因について—

大野 康彦<sup>1)</sup>

はじめに

高カルシウム血症は1924年Zondeck, H. らにより始めて報告され<sup>1)</sup>、その病原的機序は種々である(表1)<sup>2)</sup>。最も頻度の高い原疾患は原発性副甲状腺機能亢進症で、高カルシウム血症の原因疾患の約半数である<sup>3)</sup>。一方、癌患者の延命がわずかながら可能となり、末期癌患者の増加により、高カルシウム血症に遭遇する事が頻繁になって来た<sup>4)5)</sup>。

以上の様なため、ここでは癌即ち悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症について述べる。

Increased Bone Resorption

1. Primary hyperparathyroidism
2. Malignancy
  - a. Cancer with bone metastasis
  - b. Cancer without bone metastasis
  - c. Hematologic malignancies
3. Thyrotoxicosis
4. Immobilization
5. Vitamin A intoxication

Increased Gut Absorption

1. Vitamin D intoxication
2. Milk-alkali syndrome
3. Sarcoidosis
4. Idiopathic hypercalcemia of infancy

Others

1. Familial hypercalciuric hypercalcemia
2. Thiazide diuretics
3. Addison's disease
4. Diuretic phase of acute renal failure

Table 1. Causes of Hypercalcemia Classified by Major Pathogenetic Mechanism.

高カルシウム血症に随伴する悪性腫瘍

悪性腫瘍においても、その種類により、高カルシウム血症を惹起し易いものと、そうでないものがある。たとえば、女性性器癌や消化器癌の頻度は極めて高いが、高カルシウム血症を伴うことは希である<sup>2)</sup>。これに反して、頭部や頸部の扁平上皮癌および乳癌や肺癌に高カルシウム血症を伴うことが多い<sup>4)</sup>。また、骨転移の頻度の高い小細胞性肺癌では、同じ肺癌といえども、高カルシウム血症の頻度は低い<sup>6)</sup>。希な胆道癌などでは、高カルシウム血症をしばしば合併すると言われている<sup>7)</sup>。

表2に高カルシウム血症を随伴する悪性腫瘍とその頻度を示した。表に示す様に、肺癌、乳癌および血液疾患で高カルシウム血症を伴う症例が多い事がうかがえる。

Lung Cancer	35 %
Breast Cancer	25 %
Hematologic Malignancies	14 %
Carcinomas of Head and Neck	6 %
Renal Carcinoma	3 %
Prostatic Cancer	3 %
Cancers of Unknown primary lesion	7 %
Other Cancers	8 %

Table 2. Malignancies Associated with Hypercalcemia.

悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の病因

癌に伴う高カルシウム血症の病因の分類を表3に示した<sup>2)7)</sup>。表に示す様に、①骨転移を伴う固形癌。②骨転移を伴わない固形癌。③血液疾患に伴う場合の三型に分類されるのが一般的である。

これらの型について、その病因につき述べる。

1) 中央総合病院 内科

Clinical Group	Types of Tumors	Factors Implicated
Solid tumors with bone metastasis	Breast, Lung, Pancreatic.	Prostaglandins, Direct erosion by tumor cells
Solid tumors without bone metastasis	Lung, Kidney, Pancreatic, Ovarian.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parathyroid hormone.</li> <li>• Prostaglandins.</li> <li>• Transforming growth factors.</li> <li>• Clony-stimulating factors.</li> <li>• Factors that interact with parathyroid hormone receptor.</li> </ul>
Hematologic malignancies	Myeloma, Burkitt's lymphoma, Adult T-cell lymphoma,	Osteoclast-activating factor

Table 3. Pathogenetic Classification of the Hypercalcemia of Malignancies.

① 骨転移を伴う固形癌型

この型の高カルシウム血症は全体の70%と高頻度である。癌の種類では、乳癌や肺癌（特に扁平上皮癌）などで多く認められるが、そのうちでも乳癌が最も頻度が高い。また、癌の拡がり即ち、癌の末期にこの高カルシウム血症は出現し易いと言われている。

骨転移のある高カルシウム血症では、腎原性cAMPは正常であり、腎臓からの「リン」の消失<sup>8)</sup>、即ち尿中リン排泄は正常である。また、免疫学的に反応する副甲状腺ホルモン（PTH）濃度は一般に正常又はそれ次下である<sup>9)</sup>。この様な生化学的結果は、骨転移の拡がり骨破壊が直接関連していることを示唆している。

現在、この骨破壊には次の様な機序が想定されている。まず、腫瘍細胞（癌細胞）により、破骨細胞が刺激され、一方では、癌細胞自身により局所的な変化、即ち、転移した癌細胞より、プロスタグランジンなどを産生したり、癌細胞により細胞性免疫反応を惹起し、活性化リンパ球や単球（マクロファージ）などの集積が転移した癌細胞の周囲に起る。この活性化リンパ球はリンフォカイン（インターロイキン1β）を産生し、一方、単球はプロスタグランジン（PGs）を産生し、これらの因子は骨の局所で骨破壊を招くのである。これらの三種類の細胞はお互に複雑な相互作用を引き起し、最終的には強い骨破壊となる。その時期も主に癌の末期に多いため、骨転移を伴う高カルシウム血症を是正することは大変困難である。

② 骨転移を伴わない固形癌型

この型の高カルシウム血症は既に1941年にAlbrightにより始めて報告されて以来<sup>10)</sup>、非常に注目されて来た。後述する様に、体液性因子の異所性産生やPGsおよびEpidermal Growth Factors (EGF)などが癌細胞より産生され、骨破壊を招くと考えられていて、Humoral hypercalcemia of the cancer (癌に伴う体液性高カルシウム血症)と呼ばれている<sup>11)</sup>。

また、この型の高カルシウム血症の頻度は低く、癌の骨転移を認めないのももちろんではあるが、腎から尿中への「リン」の排泄の増加や腎原性cAMPの増大に加え、尿中PGsの代謝産物の排泄増加を認めるが、免疫学的に反応するPTHは減少をする。

Humoral hypercalcemia of cancerに関連すると言われている二、三の因子について、述べる。

I) パラサイロイド・ホルモン (PTH)

この型の高カルシウム血症の臨床的所見が副甲状腺亢進症と同様なために、PTHの関与が考えられて来た。しかし、免疫学的にPTHが測定出来る様になって以来、PTHが異所性に産生され、血中にPTHが高値を示す証拠は極めて希で、腎癌<sup>12)</sup>や肝癌<sup>13)</sup>で少数の報告がある程度である。また、PTH過剰とこの型での相違点は、この型の高カルシウム血症では、腸管からのカルシウム吸収の減少に加え、1, 25-dihydroxy VitD濃度が低値であることや<sup>2)</sup>、血清や癌細胞、さらに癌組織

の試験管内での培養により、PTHのmRNAを証明し得ないことから<sup>10)</sup>、PTHの異所性産生は極く希な症例に例外的に認められる程度で、一般的にはPTHの関与は否定されつつある。

## II) プロスタグランジン (PGs)

前述した骨転移のある癌に伴う高カルシウム血症の中で述べた様に、局所的な作用としてPGs (特にPGE<sub>2</sub>) が骨破壊を起すけれども<sup>27)18)</sup>、高カルシウム血症を惹起するほどの量がヒトにおいて産生されると想定することは困難である。ただ、実験動物においては、PGs 即ちアラヒノイド酸やPGE<sub>2</sub>などが高カルシウム血症を起すことは確実である<sup>10)17)</sup>。また、癌 (高カルシウム血症のある) 組織よりの抽出物質が試験管内で骨吸収を起し得る事は明瞭な事実であるため、このPGsがHumoral hypercalcemia of the cancerを起す一因子である。特に局所的な体液性因子であると想定される。

## III) PTHレセプターに結合する物質

Humoral hypercalcemia of the cancerを伴う腫瘍で、PTH (免疫学的に反応するPTH) ではないが、その物質の作用がPTHと似ていて、PTHレセプターと結合する物質を産生するとの報告がある<sup>19)</sup>。この物質は腎でのadenylate cyclaseを刺激し、腎尿管細胞でのGlucose-6-phosphate dehydrogenaseを増加させ、抗PTH血清とは反応しなくて、PTHのレセプターと結合する分子量30000から40000daltonsである<sup>19)</sup>。また、これらの腫瘍ではPTHのmRNAを合成していないことも示されている<sup>10)</sup>。

もちろん、この物質はPTHと同一の作用をするわけではない。腎での腎原性cAMPや腎からのリンの排泄増加を引き起すが、1-25-dihydroxy VitaminDの血中濃度の減少、腸管からのカルシウムの吸収や腎尿管でのカルシウムの再吸収や骨形成の障害などは副甲状腺ホルモン過剰とは正反対の作用である。このため、この物質が本当に骨破壊に関与しているかどうかは現時点では明らかではない。

## IV) Colony stimulating factor(s) (CSF)

ヒトや実験動物において、腫瘍と共に高カルシウム血症と白血球増多の三つが共存していることがある<sup>20)21)</sup>。腫瘍細胞がCSF即ち、単球・顆粒系細胞の産生増加をうながす因子を産生する。このCSFが同時に、骨吸収作用を持ち合わせていることがある。また、一方ではマクロファージ系から発生すると言われていた破骨細胞にこのCSFが作用して、骨吸収 (破壊) を強めると

考えられている<sup>2)</sup>。このような白血球増多と高カルシウム血症が腫瘍に共存することは極めて希である。

## V) Transforming growth factors (TGF)

Epidermal growth factor (EGF) は強力な骨吸収を惹き起す破骨細胞を刺激することはよく知られている<sup>22)</sup>。一方、このEGFと同じ生物学的性質を有するTransforming growth factor (TGF) なるポリペプチドを産生する腫瘍が知られている。このTGFのために骨破壊を起し高カルシウム血症を惹起する可能性が最近話題となって来た。

EGFやTGFは細胞の成長や増加を引き起し、anchorage-independentな成長をうながす能力を持っている。また、160000daltonsの分子量を持つEGFレセプターにおいて、チロシン鎖の加磷酸分解を起すことやTGFはEGFレセプター結合と競合することなど多くの点で、EGFとTGFは同一作用を有する<sup>23)24)</sup>。しかし、EGFとTGFとの違いは、TGFの抗体はEGFとは反応しない<sup>2)</sup>。

TGFはウイルスの感染した細胞、癌患者の尿や腫瘍細胞の抽出液や腫瘍細胞から得たcell linesや胎盤などに証明されている。そのうちレトロウイルスに感染したFibroblastから純化され<sup>25)</sup>、このTGFは前述した様にEGFのレセプターと結合しうするため、EGFとTGFは構造的にも機能的にも同一物ではないかと考えられる様になって来た。事実、実験動物で、ラットのLeydig-cell tumorでは、高カルシウム血症、低リン血症、低PTH血症や尿中へのカルシウム排泄の増加、尿中c-AMPの増加などがある<sup>20)27)</sup>。この細胞からはPTHのmRNAは証明されないし、他臓器への転移は完全にencapsulatedされているためになく、同時に腫瘍を完全に剔出すると高カルシウム血症が是正されるのである。この腫瘍細胞培養から得た骨吸収因子はTGFの性質を有し、分子量は30000daltonsで、EGFのレセプターと競合する。この因子はまた、その作用をEGFの抗血清により抑制されることから、EGFのレセプターを介して、骨吸収を行うことが明らかにされた。

以上の様に、多くの腫瘍はTGFを産生するが、一部の症例にしか高カルシウム血症を伴わないのは、TGFsの一部のみがEGFと同じ様な骨吸収作用を持ち、それらにより骨破壊を招くと考えられる。

## ③ 血液疾患に伴う型

血液疾患に高カルシウム血症を伴うことはまれではない。骨髄腫、白血病および悪性リンパ腫などでみられる<sup>28)</sup>。特に、骨髄腫ではその頻度が高く、骨髄腫の

骨病変（透亮像や骨萎縮）は有名である。この骨病変は主に形質細胞腫により惹起されている。骨髄腫、悪性リンパ腫やパーキット型リンパ腫のcell linesにて、これらの細胞（悪性細胞）が、骨破壊を引き起す物質を産生するのことが明らかにされて以来<sup>29)</sup>、この物質が、正常の活性化されたリンパ球より産生される破骨細胞刺激因子（osteoclast activating factor (OAF)）と同一かどうか研究されて来た<sup>7)</sup>。この物質は前述した骨転移のない固形癌の所で述べたPTHやPGsとは全く異り、OAFと同様な作用機序を持っていることが骨髄腫や悪性リンパ腫で明らかとされ、悪性細胞が正常の活性化されたリンパ球が産生する一種のリフォカインであるOAFを産生することが示された。特に免疫学的に測定しうるOAFと骨髄腫の血清中にある物質がポリアクリンアミド・ゲル中で同一の性質を有することが明らかになれた。

骨髄腫の総細胞数とOAFの産生と関連があるが、骨破壊の拡がりやOAFは強い関連が示されている。しかし、OAFと高カルシウム血症の関連では、カルシウムの腎排泄がある程度homeostasisに保持されているため、骨破壊と高カルシウム血症ほど強い相関を示さないとされている。

#### 破骨細胞刺激因子 (OAF)

OAFは正常の未梢血リンパ球より遊離される一種のリフォカインで、その作用は骨破壊である<sup>30)</sup>。この物質は血液疾患などで起る病的骨破壊を惹起すると同様に、正常の骨再生に重要な役割をしている。この物質は歯根膜病（歯槽膿漏に関する病気）で、骨破壊を招くため始めて明らかにされた<sup>7)</sup>。OAFはPHA、ConAやPWMなどの非特異的抗原により、活性化されたリンパ球から産生される。その産生機序は次の様に考えられている。活性化されたリンパ球（特にBリンパ球ではそうではないが、）Tリンパ球では、同時に単球（破骨細胞は単球より出たものと言われている）より産生されるPGの存在下で、OAFを産生することが示されている<sup>7)</sup>。しかし、骨髄腫では形質細胞の短時間の培養によりOAFが産生されると言われている<sup>29)</sup>。

OAFの骨への作用はPTHと同様に、骨基質の溶解と共に骨の溶解、即ち骨塩、 $Ca^{+}$ 、 $Pi$ 、 $OH^{-}$ などの血中への遊離を起す。このOAFの作用は副腎皮質ホルモンによって強く抑制される。OAFに活性化された骨では破骨細胞の数と活性化破骨細胞が増え、丁度PTHを作用させたと同様となる。しかし、cyclic AMPやadenyl cyclase活性の上昇は招かない<sup>7)</sup>。

OAFの性質は分子量13700から25000daltonsといわれていたが、最近、純化され、分子量は17800daltonsで、この分子量のリフォカインはインターロイキン1 $\beta$ である。このインターロイキン1 $\beta$ と同一のN-terminalを保有することが明らかにされた<sup>31)</sup>。インターロイキン1 $\beta$ は骨破壊作用を有し、熱により破壊され、アルギニンにより、骨破壊作用の活性が先活されることなどより、古くから知られていたOAFはリフォカインの一種のインターロイキン1 $\beta$ と同一物質である。

#### おわりに

悪性疾患に随伴する高カルシウム血症の種類とその成因について述べた。特に骨転移を伴わない癌に伴う高カルシウム血症はHumoral hypercalcemia of the cancerと呼ばれ、その機序は現時点では明確ではないが、一部研究者の間ではTGFを最も有力視している。今後、分子生物学の進歩により、明らかにされ得ると思われる。また、古くから、骨髄腫に認められていたOAFはリフォカインの一種のインターロイキン1 $\beta$ であることが示され、今後、高カルシウム血症の治療へと手がかりとなるとと思われる。

#### 文 献

- 1) Zondek, H., et al, Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz. Z Klin Med 99:129, 1924.
- 2) Mundy, G. R., et al, The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. New Engl J Med 310:1718, 1984.
- 3) Heath, H. W. III., Hodgson, S. F. and Kennedy, M. A. Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity and potential economic impact on the community. New Engl J Med 302:189, 1980.
- 4) Finken, R. A., Heath, D. A and Somers, S. Hypercalcemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. Lancet i:202, 1981.
- 5) Jamieson, M. J. Hypercalcemia. Brit Med J 290:378, 1985.
- 6) Bender, R. A. and Hansen, H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. A prospective study of 200 patients. Ann Intern Med 80:205, 1974.
- 7) Mundy, G. R. and Martin, T. J. The hypercalcemia of malignancy: Pathogenesis and Management. Me

- tabolism 31:1247,1982.
- 8) Galasko, C.S.B. and Burn, J.I. Hypercalcemia in patients with advanced mammary cancer. *Brit Med J* 3:573,1971.
  - 9) Yoneda, T. and Mundy, G.R. Monocytes regulate osteoclast activating factor production by releasing prostaglandins. *J Exp Med* 150:1041,1979.
  - 10) Albright, F. Case records of the Massachusetts General Hospital—Case 39061. *New Engl J Med* 225:789,1941.
  - 11) Stewart, A.F. et al. Biochemical evaluation of patients with cancer—associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *New Engl J Med* 303:1377,1980.
  - 12) Bukle, R.M., McMillan, M. and Mallison, C. Ectopic secretion of parathyroid hormone by a renal adenocarcinoma in a patient with hypercalcemia. *Brit Med J* 4:724,1970.
  - 13) Knill—Jones, R.P., et al. Hypercalcemia and increased parathyroid hormone activity in a primary hepatoma. Studies before and after transplantation. *New Engl J Med* 282:704,1970.
  - 14) Simpson, E.L., et al. Absence of parathyroid hormone messenger RNA in nonparathyroid tumors associated with hypercalcemia. *New Engl J Med* 309:325,1983.
  - 15) Benet, A. et al. Prostaglandins and breast cancer. *Lancet* ii:624,1967.
  - 16) Tashjian, A.H. et al. Evidence that the bone—resorption—stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin  $E_2$ : A new model for the hypercalcemia of cancer. *J Exp Med* 136:1329,1972.
  - 17) Voelkel, E.F., et al. Hypercalcemia and tumor—prostaglandins: The VX2 carcinoma model in the rabbit. *Metabolism* 24:973,1975.
  - 18) Stewart, A.F. et al. Identification of adenylate cyclase—stimulating activity and cytochemical glucose—6—phosphate dehydrogenase—stimulating activity in extracts of tumors from patient with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:1454,1983.
  - 19) Strewler, G.J., Williams, R.D. and Nissenson, R.A. Human renal carcinoma cells produce hypercalcemia in the nude mouse and a novel protein recognized by parathyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 71:769,1983.
  - 20) Lee, M.Y. and Baylink, D.J. Hypercalcemia, excessive bone resorption, and neutrophilia in mice bearing a mammary carcinoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 172:424,1983.
  - 21) Kondo, Y. et al. Association of hypercalcemia with tumors producing colony—stimulating factor(s). *Cancer Res* 43:2368,1983.
  - 22) Raitz, L.G. et al. Direct stimulation of bone resorption by epidermal growth factor. *Endocrinology* 107:270,1980.
  - 23) Todaro, G.J., Fryling, C. and De Larco, J.E. Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:5258,1980.
  - 24) Reynolds, F.H., et al. Human transforming growth factors induce tyrosine phosphorylation of EGF receptors. *Nature* 292:259,1981.
  - 25) Marquardt, H., et al. Rat transforming growth factor type I: structure and relation to epidermal growth factor. *Science* 223:1079,1984.
  - 26) Rice, B.F. et al. Hypercalcemia and neoplasia: Biologic, biochemical and ultrastructural studies of a hypercalcemia—producing Leydig cell tumor of the rat. *Lab Invest* 33:428,1975.
  - 27) Ibbotson, K.J., et al. Tumor—driven growth factor increased bone resorption in a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Science* 221:1292,1983.
  - 28) Canellos, G.P. Hypercalcemia in malignant lymphoma and leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 230:240,1974.
  - 29) Mundy, G.R. et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New Engl J Med* 291:1041,1974.
  - 30) Horton, J.E., et al. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 177:793,1972.
  - 31) Dewhirst, F.E. et al. Purification and partial sequence of human osteoclast—activating factor: identity with interleukin  $1\beta$ . *J Immunol* 135:2562,1985.