

症例報告

体液性高カルシウム血症を併発した上行結腸未分化癌の1例

滝宮総合病院外科, 同 病理科*

宇野 浩司 木田 孝志 大越 祐一 石川 雅士*

体液性高カルシウム血症を併発した上行結腸未分化癌を経験した。患者は41歳の男性で、右下腹部痛を主訴に来院した。急性虫垂炎の診断にて開腹したが、上行結腸に手拳大の腫瘤を認め、上行結腸癌と診断し右結腸切除術を施行した。病理組織学的検査にて未分化癌と診断された。術後の腹部CTで肝右葉と外側区域に直径1.5~2.0cmの肝転移を3個認めた。術後80日目に体液性高カルシウム血症を発症し、bisphosphonate製剤にて血清カルシウム値は改善したが、術後105日目に肝転移による肝不全のため死亡した。大腸癌に体液性高カルシウム血症を合併することは極めてまれであり、検索しえたかぎりでは20例の報告しかなく、ほとんどは腺扁平上皮癌あるいは低分化腺癌であり、未分化癌は1例のみであった。これらの型の大腸癌はまれではあるが、進行した状態での治療時には高カルシウム血症に注意する必要があると考えられた。

はじめに

大腸未分化癌はまれである。また、大腸癌に体液性高カルシウム血症が合併することは極めてまれである。今回、我々は上行結腸未分化癌の原発巣切除後に体液性高カルシウム血症を合併した1例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：41歳、男性

主訴：右下腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

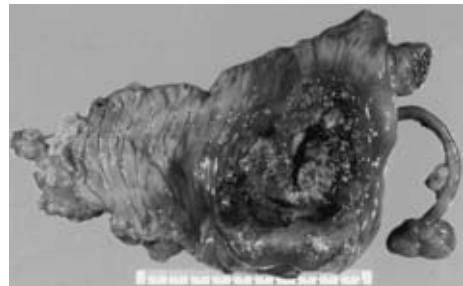
既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2000年3月、右下腹部に鈍痛があった。徐々に痛みが強くなり2日後に来院した。

入院時現症：身長172cm、体重79kg、体温37.3℃、血圧126/79mmHg、結膜に貧血、黄疸を認めなかった。右下腹部に強い圧痛、Blumberg徴候を認めたが、筋性防御は認めなかった。

入院時検査所見：尿検査で異常を認めなかった。血液生化学検査では白血球 $14,400/\text{mm}^3$ 、CRP 3.1mg/dlと炎症所見を認めたが、他には異常を認めなかった。手術翌日のCEA、CA19-9は正

Fig. 1 Macroscopic view of the resected specimen showed a type2 tumor 10.0×7.0 cm in size with ulcer.



常範囲内であった。

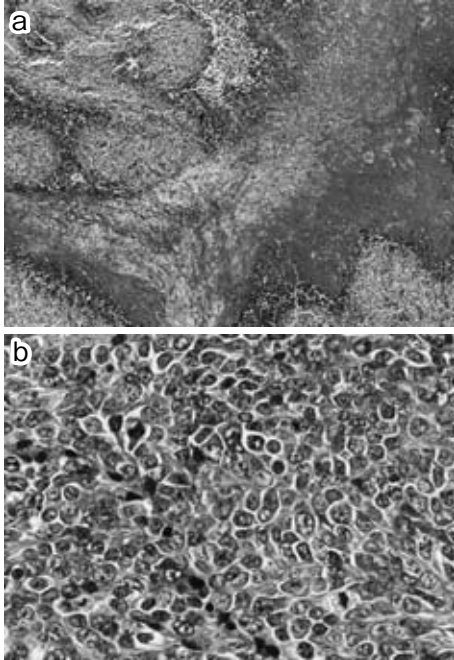
急性虫垂炎を疑い、緊急手術を施行した。

手術所見：右傍腹直筋切開にて開腹した。上行結腸に手拳大、弾性硬の腫瘤を認めたため、上行結腸癌と判断し、右結腸切除術、D3郭清を施行した。1群リンパ節の腫大を認めたが腹水、腹膜播種は認めず、肝表面に腫瘤は触知しなかった。

切除標本肉眼所見：Bauhin弁の肛門側に10.0×7.0cmで7.0×4.5cmの潰瘍を有する2型の亜全周性病変を認めた (Fig. 1)。

病理組織学的所見：HE染色では多角形ないし

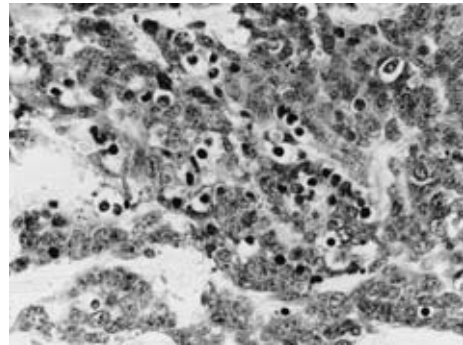
Fig. 2 Histopathological findings showed tumor cells with pleomorphic nuclei proliferated in solid pattern without gland formation. Many mitotic figures were seen. (a) (H.E.staining $\times 40$), (b) (H.E.staining $\times 400$)



楕円形の核を持ち、N/C比の高い、多数の分裂像を示す腫瘍細胞が一部に上皮様の胞巣を形成しながらびまん性、充実性に増殖し、広範な壊死を伴った腫瘤を形成していた。また、腺管構造を形成している部分は認めなかった (Fig. 2)。免疫組織学的染色では cytokeratin は陽性であったが、LCA, UCHL-1, L-26, EMA, MT-1, MB-1, HMB-45, calcitonin, chromogranin A (Fig. 3) はすべて陰性で、PAS 染色でも粘液を認めなかった。以上より、未分化癌と診断した。結腸傍リンパ節 (No. 201) に転移を認め、組織学的病期は ss, n1(+), P₀, H₂, M (-), stage IV であった。

術後経過：術後経過は良好であった。術後10日目の腹部CTで肝右葉と外側区域に直径1.5～2.0cmの転移を3個認めたが、本人の希望により手術、マイクロ波凝固療法、化学療法などの治療は行わなかった。術後16日目に退院したが、術後80日目頃から食欲低下、全身倦怠感が出現し、術

Fig. 3 Immunohistochemically, tumor cells showed negative for chromogranin A ($\times 400$)



直後は正常であった血清Ca値が6.9mEq/lと上昇した。intact PTHは4.2pg/ml (正常値23～73pg/ml)と低値、parathyroid hormone-related protein (以下、PTHrPと略記)は6.2pmol/l (正常値<1.1pmol/l)と高値であった。また、骨シンチで骨転移を認めなかったことから humoral hypercalcemia of malignancy (以下、HHMと略記)と診断した。生理食塩水とフロセミド、ステロイド、カルシトニンなどを投与したが効果なく、血清Ca値は7.9mEq/lまで上昇したが、bisphosphonate製剤の pamidronate disodium 45mgにて血清Ca値は正常値まで低下した。しかし、急速に増大した肝転移巣による肝不全のため術後105日目に死亡した。

考 察

大腸癌は大部分が高分化ないし中分化腺癌であり、未分化癌はまれである。1997年の全国集計では全大腸癌の約0.1%と報告されている¹⁾。また、これまでの大腸未分化癌との報告例の中には内分泌細胞癌が疑われる症例も含まれている。未分化癌と内分泌細胞癌の鑑別はHE染色だけでは困難であり、免疫組織学的染色や電子顕微鏡により、内分泌顆粒の有無から鑑別する必要がある²⁾。大腸未分化癌と診断された本邦誌上報告例のうち、免疫組織学的染色または電子顕微鏡で内分泌顆粒のないことが証明されたとの記載があるものは、我々が検索しえたかぎり (医学中央雑誌における大腸未分化癌または大腸癌かつ未分化癌をキー

Table 1 Reported cases of the colorectal undifferentiated carcinoma in Japan

| Author | Year | Age | Sex | Site* | Depth* | Lymph node metastasis* | Peritoneal dissemination* | Liver metastasis* | Distant metastasis | Survival (postoperation) |
|---------------------------|------|-----|-----|-------|--------|------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| Ichimiya M ³⁾ | 1988 | 73 | M | RbRa | ND | n1 | P0 | H0 | (+) | 78 days dead |
| Kajikawa M ⁴⁾ | 1992 | 71 | M | S | ss | n2 | P0 | H0 | (-) | ND |
| Otsuka M ²⁾ | 1992 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Otsuka M ²⁾ | 1992 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Nakakubo Y ⁵⁾ | 1998 | 47 | M | A | ss | n4 | P0 | H0 | (+) | 21 months alive |
| Nishibori H ⁶⁾ | 1998 | 81 | M | RbP | a2 | n0 | P0 | H0 | (-) | 12 months alive |
| Sato H ⁷⁾ | 1998 | 59 | M | RsRa | se | n3 | P0 | H0 | (-) | 75 days dead |
| Yamada Y ⁸⁾ | 1998 | 63 | M | T | se | ND | P3 | H3 | (-) | ND |
| Furuhashi N ⁹⁾ | 2001 | 67 | F | T | ss | n0 | P0 | H0 | (-) | ND |
| Iso Y ¹⁰⁾ | 2003 | 50 | M | S | si | n1 | P0 | H0 | (-) | 43 days dead |
| Satomoto K ¹¹⁾ | 2003 | 66 | F | A | si | n4 | P1 | H0 | (-) | 60 days dead |
| Our case | 2004 | 41 | M | A | ss | n1 | P0 | H2 | (-) | 105 days dead |

* : According to General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus, ND : not described

ワードとし、1991～2003年の期間の検索とそれらの引用文献からの検索)では、自験例を含め12例であった (Table 1)^{2)～11)}。平均年齢は61.8 (41～81)歳であり、男女比は8:2と男性に多い傾向が認められた。腫瘍の占居部位については通常の大腸癌の分布を考えると上行結腸、横行結腸の右側結腸に多かった。壁深達度は記載のあった全例ss以深であり、9例中7例にリンパ節転移を認め、10例中5例はstage IVであり、進行した状態で発見されることが多かった。2例の生存例を認めるものの7例中5例は術後4か月以内に死亡しており予後不良な疾患である。予後改善のためには有効な化学療法の検討が必要と考えられる。

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症はしばしばみられる。その原因は骨転移による骨溶解のため血清カルシウム値が上昇する local osteolytic hypercalcemia と腫瘍が産生するPTHrPにより血清カルシウム値が上昇するHHMが考えられるが、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の75～80%はHHMによるものである¹²⁾。HHMは末期癌患者に起こることが多いが、その多くは肺癌、乳癌、腎癌、卵巣癌などであり、大腸癌によるものは極めてまれである^{13)～15)}。我々が検索しえたかぎり (医学中央雑誌における大腸癌かつ高カルシウム血症をキーワードとし、1991～2003年の期間の検索、Pub Medにおける1980～2003年の期間の検索とそれらの引用文献からの検索)では、誌上報告例

は自験例を含め21例であった (Table 2)^{13)～29)}。平均年齢は56.5歳であるが、46歳以下が8例あり比較的若年者に多い傾向があった。HHM発生時、肝転移、リンパ節転移を認めなかったものはそれぞれ1例ずつであり、進行した状態でHHMが発生している。予後は不良であり、高カルシウム血症が改善されても18例中9例は1か月以内に死亡した。注目すべきことは病理組織学的診断である。記載のあった18例中7例は腺扁平上皮癌であり、自験例を含め2例が未分化癌であった。大腸癌に最も多い腺癌は6例であったが、3例は低分化腺癌であり、うち2例は内分泌細胞癌の成分を含んでいた。他の3例は分化度についての記載はなかった。ほとんどの大腸癌は高分化あるいは中分化腺癌であり、これらの組織型はいずれもまれである。このため、大腸癌にHHMが合併することは極めてまれであると考えられた。また、頻度は少ないが未分化癌、低分化腺癌、腺扁平上皮癌などの末期大腸癌患者の治療時にはHHMの可能性を念頭におくべきである。

文 献

- 1) 山田達哉, 池田 敏, 岩崎政明ほか:平成6年度消化器集団検診全国集計. 日消集検会誌 35: 310-328, 1997
- 2) 大塚正彦, 加藤 洋:大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討—分類および内分泌細胞癌との関連について. 日消外会誌 25: 1248-1256, 1992
- 3) 一宮正人, 林 道広, 浜垣 仁ほか:直腸未分化癌の1例. 高知市民病紀 12: 61-66, 1988

Table 2 Reported cases of humoral hypercalcemia associated with colorectal cancer

| Author | Year | Age | Sex | Site* | Depth* | Lymph node metastasis | Liver metastasis | Pathology | Survival (after occurring of HHM) |
|--------------------------------|------|-----|-----|-------|--------|-----------------------|------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Castleman B ¹⁶⁾ | 1963 | 77 | M | T | ND | (+) | (+) | poorly differentiated adenocarcinoma | 3 weeks dead |
| Mozaffarian G ¹⁷⁾ | 1969 | 46 | M | C | ND | ND | (+) | adenocarcinoma | 21 days dead |
| Omenn GS ¹⁸⁾ | 1969 | 79 | M | ND | ND | ND | ND | ND | 3 days dead |
| Kubota H ¹⁹⁾ | 1980 | 43 | M | S | si | ND | (+) | adenosquamous carcinoma | < 1 month dead |
| Kubota H ¹⁹⁾ | 1980 | 39 | M | R | a2 | ND | (+) | adenosquamous carcinoma | 7 days dead |
| Palvio DHB ²⁰⁾ | 1985 | 67 | F | R | se | (+) | (+) | undifferentiated carcinoma | 2 months dead |
| Yoshida K ²¹⁾ | 1985 | 44 | M | Ra | se | (+) | (+) | squamous cell carcinoma | 4 months dead |
| Chevinsky AH ²²⁾ | 1987 | 41 | F | T | se | (+) | (+) | adenosquamous carcinoma | 6 days dead |
| Berkelhammer CH ²³⁾ | 1989 | 74 | M | CA | se | ND | (+) | adenosquamous carcinoma | 7 days dead |
| March R ²⁴⁾ | 1991 | 58 | M | R | ND | ND | (+) | adenocarcinoma | dead |
| Gurney H ²⁵⁾ | 1993 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Gurney H ²⁵⁾ | 1993 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Links M ²⁶⁾ | 1994 | 58 | M | T | ND | ND | (+) | adenosquamous carcinoma | 7 months dead |
| Nobusawa S ¹⁴⁾ | 1995 | 60 | M | P | si | (+) | (-) | transitional cell carcinoma | 1 month dead |
| Petrelli NJ ²⁷⁾ | 1996 | 37 | F | D | se | (+) | (+) | adenosquamous carcinoma | ND |
| Sidler B ²⁸⁾ | 1996 | 75 | M | S | mp | (+) | (+) | neuroendocrine carcinoma | 6 months dead |
| Lortholary AH ¹³⁾ | 1999 | 54 | F | S | se | (+) | (+) | poorly differentiated adenocarcinoma | 5 weeks dead |
| Lortholary AH ¹³⁾ | 1999 | 63 | M | R | ND | (+) | (+) | adenocarcinoma | 7 weeks dead |
| Thompson JT ²⁹⁾ | 2001 | 76 | F | C | si | (-) | (+) | adenosquamous carcinoma | 13 months alive |
| Luh JY ¹⁵⁾ | 2002 | 42 | M | A | ND | (+) | (+) | poorly differentiated adenocarcinoma | 6 months dead |
| Our case | 2004 | 41 | M | A | ss | (+) | (+) | undifferentiated carcinoma | 16 days dead |

* : According to General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus, ND : not described

- 4) 梶川真樹, 早川安幸, 関口宏之ほか: 腸重積にて発症したS状結腸の限局性隆起型未分化癌の1例. 日臨外医会誌 53: 911—914, 1992
- 5) 中久保善敬, 猪俣 齊, 西山 徹ほか: 脳転移巣摘出後に発見された大腸未分化癌の1例. 日臨外会誌 59: 2633—2636, 1998
- 6) 西堀英樹, 土橋誠一郎, 篠原 央ほか: 管外型発育を呈した肛門管原発未分化癌の1例. 日臨外会誌 59: 2882—2886, 1998
- 7) 佐藤美信, 佐藤昭二, 前田耕太郎ほか: 原発巣切除後に急速な経過をとった直腸未分化癌の1例. 日本大腸肛門病会誌 51: 337—341, 1998
- 8) 山田良宏, 富田尚裕, 門田卓士ほか: 骨形成を認めた大腸未分化癌の1例. 日消外会誌 31: 114—118, 1998
- 9) 古橋直樹, 浅野剛之, 坂下文夫ほか: 感染を契機に診断された大腸未分化癌の1例. 内科 88: 763—765, 2001
- 10) 磯 幸博, 住田敏之, 吉本次郎ほか: 急速な転帰を辿ったS状結腸未分化癌の1例. 日臨外会誌 64: 1978—1982, 2003
- 11) 里本一剛, 上川康明, 小林達則ほか: 急速な経過をとった上行結腸未分化癌の1例. 臨外 58: 1129—1133, 2003
- 12) Heys SD, Smith IC, Eremin O: Hypercalcemia in patients with cancer: Aetiology and treatment. Eur J Surg Oncol 24: 139—142, 1998
- 13) Lortholary AH, Cadeau SD, Bertrand GM et al: Humoral hypercalcemia in patients with colorectal carcinoma: Report of two cases and review of the literature. Cancer 86: 2217—2221, 1999
- 14) Nobusawa S, Sato S, Matsumoto A et al: Cloacogenic anal carcinoma presenting with humoral hypercalcemia: Report of a case. Jpn J Surg 25: 970—973, 1995
- 15) Luh JY, Han ES, Simmons JR et al: Poorly differ-

- entiated colon carcinoma with neuroendocrine features with hypercalcemia and cutaneous metastases : Case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* **25** : 160—163, 2002
- 16) Castleman B, Kibbee BU : Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* **269** : 801—808, 1963
- 17) Mozaffarian G : Hypercalcemia associated with malignancies unexplained by bone metastasis. *J Maine Med Assoc* **60** : 205—207, 1969
- 18) Omenn GS, Roth SI, Baker WH : Hyperparathyroidism associated with malignant tumors of nonparathyroid origin. *Cancer* **24** : 1004—1012, 1969
- 19) Kubota H, Koyama Y, Hojo K et al : Adenosquamous cell carcinoma of the colon with severe hypercalcemia—report of two cases—. *Jpn J Clin Oncol* **10** : 311—320, 1980
- 20) Palvio DHB, Sorensen FB, Klove-Mogensen M : Stem cell carcinoma of the colon and rectum. Report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* **28** : 440—445, 1985
- 21) 吉田和彦, 須崎紳一郎, 北林隆信ほか : 高カルシウム血症を合併した直腸腺癌の1例. *日本大腸肛門病学会誌* **51** : 24—31, 1985
- 22) Chevinsky AH, Berelowitz M, Hoover HC : Adenosquamous carcinoma of the colon presenting with hypercalcemia. *Cancer* **60** : 1111—1116, 1987
- 23) Berkelhammer CH, Baker AL, Block GE et al : Humoral hypercalcemia complicating adenosquamous carcinoma of the proximal colon. *Dig Dis Sci* **34** : 142—147, 1989
- 24) March R, Ulin R, Puccio C et al : Hypercalcemia associated with adenocarcinoma of the rectum. A case report and review of the literature. *Anticancer Res* **11** : 2029—2030, 1991
- 25) Gurney H, Grill V, Martin TJ : Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcemia. *Lancet* **341** : 1611—1613, 1993
- 26) Links M, Ho H, Clingan P et al : Hypercalcaemia in a patient with fatal adenosquamous carcinoma of the colon. *Med J Aust* **160** : 286—287, 1994
- 27) Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK et al : Adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* **39** : 1265—1268, 1996
- 28) Sidler B, Alpert L, Henderson JE et al : Amplification of the parathyroid hormone-related peptide gene in a colonic carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 2841—2847, 1996
- 29) Thompson JT, Paschold EH, Levine EA : Paraneoplastic hypercalcemia in a patient with adenosquamous cancer of the colon. *Am Surg* **67** : 585—588, 2001

A Case of Undifferentiated Carcinoma of the Ascending Colon Presenting with Humoral Hypercalcemia

Koji Uno, Takashi Kita, Yuichi Ogoshi and Masashi Ishikawa*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Takinomiya General Hospital

We report a case of humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) associated with undifferentiated colon cancer. A 41-year-old man admitted for acute abdomen and undergoing right colectomy was found to have a hard mass in the ascending colon diagnosed immunohistochemically as undifferentiated carcinoma. Postoperative CT findings showed multiple liver metastases. Hypercalcemia was observed on postoperative day (POD) 80 and diagnosed as HHM associated with undifferentiated colon cancer. Bisphosphonate treatment normalized serum calcium but the patient died on POD 105 due to multiple liver metastases. HHM associated with colon cancer is very rare. To our knowledge only 20 cases have been reported worldwide. Histopathologic studies revealed that there were seven cases of adenosquamous carcinoma, three cases of poorly differentiated carcinoma and three cases of adenocarcinoma which differentiation was not described. There was only one case of undifferentiated carcinoma, and this is the second case.

Key words : colon cancer, undifferentiated carcinoma, hypercalcemia

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1379—1383, 2005]

Reprint requests : Koji Uno Department of Surgery, Takinomiya General Hospital
486 Takinomiya, Ryonan-cho, Ayauta-gun, 761-2393 JAPAN

Accepted : February 23, 2005