

## 乳癌術後に高カルシウム血症を契機に発見された 悪性リンパ腫の1例

吉田 崇,<sup>1</sup> 木村 盛彦,<sup>1</sup> 後藤 與四成<sup>1</sup>  
堀口 淳,<sup>2</sup> 竹吉 泉<sup>2</sup>

### 要旨

症例は52歳の女性で、3年前に左乳癌で乳腺部分切除、腋窩リンパ節郭清を受けた。病理組織診断は乳頭腺管癌で、リンパ節転移はなかった。最近、倦怠感、食欲低下、腰痛が出現し、他院で高カルシウム血症と大動脈周囲リンパ節の腫大を指摘され、当科に紹介となった。CTで大動脈周囲のリンパ節は著明に腫大し、血清の可溶性インターロイキン-2レセプターは8980U/mlと高値を示したことから悪性リンパ腫を強く疑った。ゾレドロン酸とエルカトニンを投与し、高カルシウム血症が改善した後、他院血液内科に転院となった。転院後、頸部のリンパ節生検で、CD5陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断された。化学療法が行われたが、7か月後に永眠された。(Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 159~163)

キーワード：乳癌、悪性リンパ腫、高カルシウム血症

### はじめに

悪性腫瘍に伴う高カルシウム (calcium: Ca) 血症は、肺癌、頭頸部癌、乳癌や多発性骨髄腫などでしばしばみられ、消化器、中枢神経、腎、循環器症状など多彩な症状を示す。進行は急速なことが多く、生命予後にも影響する。今回、乳癌術後に悪性リンパ腫により著明な高Ca血症を来した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患 者：52歳、女性。

主 訴：腰痛、食欲低下、倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：3年前に左乳癌 T2N0M0 Stage II A で乳腺部分切除、腋窩リンパ節郭清を受けた。病理組織診断は、乳頭腺管癌、t2, n0, ER+, PR+, HER2-であった。術後補助療法として乳房照射を行い、ホルモン療法 (tamoxifen 2年投与後に、anastrozoleへ変更) 継続中であった。

現病歴：手術から2年10か月後より腰痛が出現し、

近くの整形外科を受診した。レントゲン検査で異常所見なく、腰痛症として消炎鎮痛剤を投与された。約1か月後、食欲低下、倦怠感、発熱あり、当院救急外来を受診した。熱中症を疑われ、点滴治療を受けた。さらに10日後、意識障害が出現し、近医で高Ca血症と腹腔内リンパ節腫大を指摘され、当科に紹介となった。

血液生化学検査：白血球数上昇 (14800/ $\mu$ l) や Hb 低下 (9.9g/dl)、肝機能異常 (GOT 90U/l, GPT 71U/l,  $\gamma$ -GTP 104U/l)、腎・電解質異常 (BUN 33.3mg/dl, Na<sup>+</sup> 133mEq/l, Cl<sup>-</sup> 88mEq/l) などがみられた。補正血清Ca<sup>2+</sup>値は20.3mg/dlと著明に上昇していた。CEA, CA15-3は上昇していなかった。

腹部CT検査：肝門部から上腸間膜動脈にかけての大動脈周囲リンパ節の著明な腫大 (図1a) と脾腫 (図1b) がみられ、悪性リンパ腫を疑った。

腰椎レントゲン検査：椎体の骨破壊像やそれに伴う病的骨折、椎弓根消失像 (pedicle sign) など、骨転移を疑う所見はなかった (図2)。

治療経過：大動脈周囲のリンパ節腫大と脾腫から悪性リンパ腫を疑い、血清の可溶性インターロイキン-2レセ

1 群馬県太田市大島町455-1 富士重工業健康保険組合太田記念病院乳腺外科 2 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院  
医学系研究科臓器病態外科学  
平成26年1月14日 受付  
論文別刷請求先 〒373-8585 群馬県太田市大島町455-1 富士重工業健康保険組合太田記念病院乳腺外科 吉田 崇

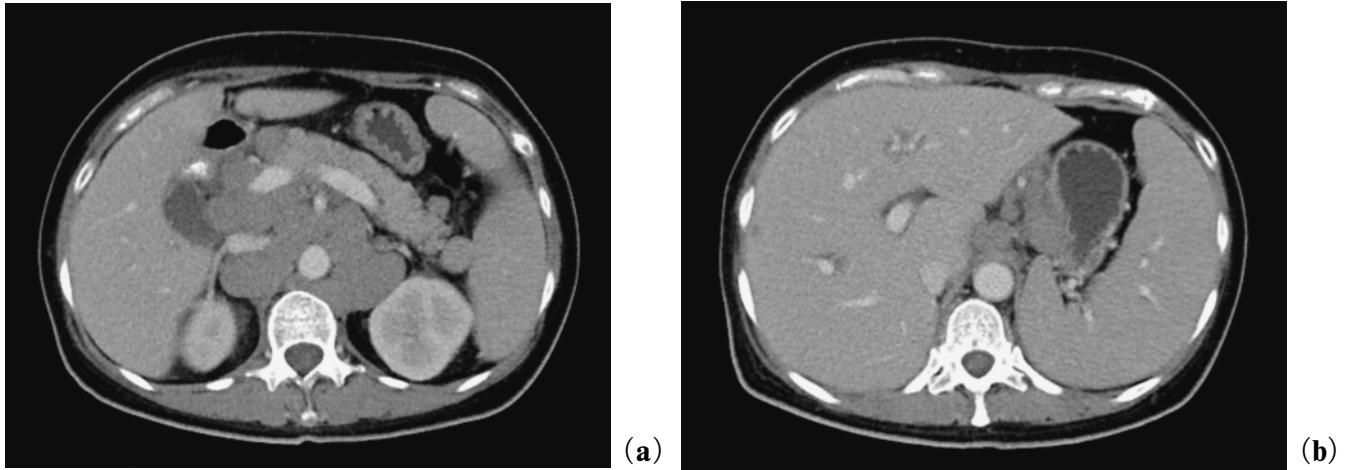


図1 腹部 CT 検査  
肝門部から上腸間膜動脈にかけての大動脈周囲リンパ節の著明な腫大 (a) と脾腫 (b) がみられた。

プター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 検査を追加した。8980U/ml と著増しており、悪性リンパ腫をより強く考える結果であった。まずは高 Ca 血症の改善目的に、生理食塩水の大量投与やゾレドロン酸、エルカトニンの投与を開始した。入院 5 日目には血清  $\text{Ca}^{2+}$  値は 12.4mg/dl に低下し、意識レベルも改善してきた。7 日目に他院血液内科に転院となった。転院後、頸部のリンパ節生検で、CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、Stage IVB と診断された。R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法、R-EPOCH (rituximab, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 療法が行われたが、部分寛解にとどまり、その後病状悪化し、転院 7 か月後に永眠された。

## 考 察

悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症 (malignancy-associated hypercalcemia: MAH) は進行がんに伴う重篤な合併症である。その頻度は 10~20% で、終末期がん患者ではさらに高率になる。<sup>1,2</sup> 固形癌では扁平上皮癌に多いが、腺癌の中で乳癌は 20% と頻度が高い。<sup>3</sup> 血液悪性腫瘍では、成人 T 細胞性白血病や多発性骨髄腫で頻度が高く、今回の症例が発症した B 細胞性リンパ腫では 7.1% と低い。<sup>4</sup> しかし、高 Ca 血症を呈した B 細胞性リンパ腫は化学療法の反応性が悪く、予後は高 Ca 血症を示さなかった患者より有意に不良とのことであった。<sup>4</sup>

症状は非特異的で全身症状 (易疲労感、倦怠感)、消化器症状 (口渇、悪心、嘔吐、食欲不振)、中枢神経症状 (意識障害、傾眠)、腎症状 (多尿、多飲、脱水)、循環器症状 (不整脈)、筋骨格系症状 (筋力低下) などがみられる。血清  $\text{Ca}^{2+}$  値が 12mg/dl 以上で臨床症状が発現することが多く、<sup>5</sup> 14mg/dl を超えると脳神経症状が 41% から 80% へ



図2 腰椎レントゲン検査  
椎体の骨破壊像やそれに伴う病的骨折、椎弓根消失像 (pedicle sign) など、骨転移を疑う所見はなかった。

と上昇し、18mg/dl を超えるとショックや腎不全、死に至ることがある。<sup>6</sup> 今回の症例も、食欲低下や倦怠感、一時的な発熱などの症状があったが、夏の暑い時期だったため、熱中症を疑われ点滴治療を受けていた。高 Ca 血症は急速に悪化し致命的になることもあり、早期に発見し治療を行うことが肝要である。悪性腫瘍の既往がある場合は当然であるが、ない場合でも全身症状や消化器・中枢神経症状など多彩な症状を来した場合、血清  $\text{Ca}^{2+}$  も検査すべきであろう。

MAH の機序は、体液性骨吸収因子の産生による humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) と転移性骨腫瘍による local osteolytic hypercalcemia (LOH) であ

る。HHMによる骨吸収の亢進は、副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTHrP)が主要因子であるが、PTHrP以外のさまざまなサイトカインも関与している。<sup>7,8</sup> 一方、LOHでは直接の骨破壊によって局所での骨吸収が促進しているが、局所においてPTHrPやサイトカインも関与していることが明らかになってきている。<sup>8</sup> 高Ca血症と骨転移は必ずしも相関するわけではなく、実際に高Ca血症で骨転移のあった症例は52.4~58%<sup>9,10</sup>と高くない。悪性腫瘍に伴う高Ca血症の成因の多くはHHMと考えられており、今回の症例も骨転移は認められなかった。

治療は、骨融解の抑制、尿中へのCa<sup>2+</sup>排泄の増加、腸におけるCa<sup>2+</sup>再吸収の抑制を目的に、脱水補正のための生理食塩水の大量輸液とビスホスホネート製剤が基本となる。ビスホスホネート製剤の中でも、ゾレドロン酸は多くの臨床試験において有用性が確立している。Kawadaら<sup>10</sup>は、高Ca血症に対するゾレドロン酸の投与において血清補正Ca<sup>2+</sup>値は10.6mg/dlまで改善され、意識障害、食欲不振などの臨床症状も改善効果が認められたと報告している。また、Majorら<sup>9</sup>は、補正血清Ca<sup>2+</sup>値が12mg/dl以上の悪性腫瘍による高Ca血症に対するゾレドロン酸の投与によって、Ca<sup>2+</sup>値は4日後に45.3%、7日後には82.6%が10.8mg/dl以下の正常値まで改善したと報告している。カルシトニン製剤は速効性があるため併用が望ましいが、効果の持続が短く3、4日目より血清Ca<sup>2+</sup>値が再上昇する。<sup>11</sup> 他に、グルココルチコイドは腎臓からのカルシウム排泄を促進し、腸管においてCa<sup>2+</sup>再吸収を抑制し、破骨細胞においてカルシトニン受容体発現低下を抑制するので、緊急性のある高カルシウム血症の補助療法として使用される。<sup>12</sup> 今回我々が経験した症例は、補正血清Ca<sup>2+</sup>値が20.3mg/dlと非常に高く危険な状態であったが、ゾレドロン酸とカルシトニン製剤の併用で投与5日後には12.4mg/dlまで低下し、意識レベルも改善してきた。今回はステロイドを使用していないが、ステロイドはリンパ系腫瘍に対し、他の化学療法と併用して抗悪性腫瘍薬としての役割も果たすため、<sup>13</sup> ステロイドの併用を行ったほうがより望ましかったと考える。

CD5陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)は、DLBCLの5-10%に認められる。臨床的特徴として、女性・高齢者に多く、CD5陰性DLBCLと比較して、予後不良である。<sup>14</sup> 今回の症例もR-CHOP、R-EPOCHなど化学療法を行ったが、十分な効果が得られず、転院7か月後に永眠されている。

乳癌の既往のある人の第2の原発性癌の罹患率は、既往のない人と比較して20-30%高いと報告されている<sup>15)</sup>。乳癌の既往のある人の第2の原発性癌の標準化罹患比に関する報告をまとめた(表1)。Mellemkjærら<sup>15</sup>は、乳癌の既往のある人525,527人を調査し、平均観察期間7.2年で31,399人に第2の原発性癌を認めたと報告している。乳癌の既往のない人と比較した標準化罹患比は1.25で、がんの罹患率は25%高かった。なかでも軟部肉腫、甲状腺癌、悪性黒色腫以外の皮膚癌、子宮内膜癌、白血病、卵巣癌の罹患率が高かった。薬物療法との関係では、tamoxifenによるホルモン療法で子宮体癌<sup>16,17</sup>の、化学療法で白血病<sup>16</sup>の罹患率が高くなっている。今回の症例は化学療法を受けていないが、田中ら<sup>18</sup>によると化学療法が悪性リンパ腫の発症リスクを引き上げている可能性が示唆されている。ただ、他の報告に比べて調査対象が2,786人と少なく、慎重な解釈が必要である。

乳癌では定期診察とマンモグラフィに加えて他の画像診断や血液検査を行い、フォローアップしても生存率は改善しないことが示されている。<sup>19</sup> 当院ではCTや骨シンチグラフィなどの画像診断を行う場合もあるが、他の悪性腫瘍の早期発見を目的とした検査ではないことを説明し、がん検診や人間ドックを受けることを勧めている。

## おわりに

乳癌術後に高カルシウム血症を契機に発見された悪性リンパ腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。脱力・嘔吐・便秘・疲労感などの多彩な症状を認めた場合は、他疾患による高カルシウム血症も念頭に入れて検査を行うべきである。

表1 乳癌の既往のある人の第2の原発性癌の標準化罹患比に関する報告

| 乳癌患者数                            | 平均観察期間(年) | 第2の原発性癌発生数 | 標準化罹患比(SIR) | SIRの高い腫瘍 | ホルモン療法例でSIRの高い腫瘍  | 化学療法例でSIRの高い腫瘍                 |
|----------------------------------|-----------|------------|-------------|----------|---|--------------------------------|
| Mellemkjær et al. <sup>15)</sup> | 525,527   | 7.2        | 31,399      | 1.25     | 軟部肉腫(2.25)、甲状腺癌(1.62)、悪性黒色腫以外の皮膚癌(1.58)、子宮内膜癌(1.52)、白血病(1.52)、卵巣癌(1.48) |                                |
| Kirova et al. <sup>13)</sup>     | 16,075    | 10.5       | 709         |          | 白血病(2.07)、卵巣癌(1.6)、子宮癌(1.6)   | 子宮癌(2.90)、白血病(13.31)、卵巣癌(3.06) |
| Kamigaki et al. <sup>14)</sup>   | 33,043    | 5.2        | 1,857       |          |   | 子宮体癌(3.04)                     |
| Tanaka et al. <sup>15)</sup>     | 2,786     | 8.6        | 117         | 1.3      | 甲状腺癌(3.7)、NHL(3.5)、卵巣癌(2.4)   | 卵巣癌(5.5)、NHL(5.5)              |

()内の数字は標準化罹患比、SIR: standardized incidence ratio, NHL: non Hodgkin's lymphoma

## 文 献

1. Chisholm MA, Mulloy AL, Taylor AT. Acute management of cancer-related hypercalcemia. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 507-513.
2. 田中俊行, 津久井利恵, 土屋道代ら. がん患者の高カルシウム血症の経験. *緩和医療学* 2008; 10: 63-68.
3. 木村 哲. 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症. *日本臨床別冊 領域別症候群 2*. 大阪: 日本臨床社, 1993: 19-22.
4. Majumdar G. Incidence and prognostic significance of hypercalcaemia in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 2002; 55: 637-638.
5. 佐藤幹二. 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の病態と治療. *内分泌・糖尿病科* 2000; 10: 51-56.
6. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112: 499-504.
7. Rosol TJ, Capen CC. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab invest* 1992; 67: 680-702.
8. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997; 103: 134-145.
9. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-567.
10. Kawada K, Minami H, Okabe K, et al. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 28-33.
11. 佐藤幹二. 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の成因, 診断および治療法. *日本骨代謝学会雑誌* 1990; 8: 235-247.
12. 鶴見 寿. 悪性腫瘍. *日本臨牀* 2008; 66: 143-147.
13. 安田貴彦, 直江知樹. 血液疾患. *臨牀と研究* 2011; 88: 37-42.
14. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99: 815-821.
15. Mellekjær L, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 2285-2292.
16. Kirova YM, De Rycke Y, Gambotti L, et al. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *Br J Cancer* 2008; 98: 870-874.
17. Kamigaki Y, Kawakami K. Risk of second cancer after initial treatment of breast cancer: An Osaka Cancer Registry Database study. *Oncol Lett* 2011; 2: 963-973.
18. Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H. Second primary cancers following breast cancer in the Japanese female population. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 1-8.
19. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD001768.

## **A Case of Malignant Lymphoma with Hypercalcemia after Breast Cancer Surgery**

Takashi Yoshida,<sup>1</sup> Morihiko Kimura,<sup>1</sup> Yoshinari Goto,<sup>1</sup>  
Jun Horiguchi <sup>2</sup> and Izumi Takeyoshi <sup>2</sup>

1 Department of Breast Surgery, Ota Memorial Hospital, 455-1 Oshima-cho, Ota, Gunma 373-8585, Japan

2 Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

A 52-year-old woman underwent partial mastectomy and axillary lymph-node dissection three years ago. The pathological diagnosis was papillotubular carcinoma and no metastases were found in axillary lymph nodes. Recently, the patient complained of general fatigue, appetite loss and lumbago, and consulted another hospital. Laboratory tests revealed hypercalcemia. CT showed para-aortic lymphadenopathy. The patient was transferred to our hospital. Because of para-aortic lymphadenopathy and the high level of soluble interleukin-2 receptor in serum, we suspected malignant lymphoma. After hypercalcemia was improved following administration of zoledronic acid hydrate and elcatonin, the patient was transferred to the department of hematology in another hospital. By cervical lymph node biopsy, the diagnosis was a CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma. The patient was treated with chemotherapy, but died seven months later. (Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 159~163)

**Key words :** breast cancer, malignant lymphoma, hypercalcemia