

## 原 著

### 終末期癌症例における高カルシウム血症の検討

三 木 仁 司<sup>1)</sup>, 上 田 由 利 子<sup>1)</sup>, 荒 瀬 友 子<sup>1)</sup>, 近 藤 彰<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>近藤内科病院緩和ケア科

<sup>2)</sup>同 総合内科

(平成22年12月27日受付)

(平成23年1月7日受理)

終末期癌患者における高カルシウム血症の臨床的特徴を探るために、最近の2年間に近藤内科病院緩和ケア科を死亡退院した253例のうち高カルシウム血症を呈した16例(6.3%)を対象に癌腫、症状、治療方法および臨床経過などを検討した。癌腫は肺癌5例、食道癌4例、膵癌2例などであり、正常カルシウム症例群に比し有意に食道癌の症例が多かった( $p < 0.01$ )。症状は傾眠7例、せん妄6例、全身倦怠感3例であった。治療は15例にビスフォスフォネート製剤が投与されたが、高カルシウム血症が認められてから死亡までの16例の平均生存期間は16.9日で、10日以内に死亡したのが8例(50%)も存在した。以上より、終末期癌患者における高カルシウム血症は必ずしもビスフォスフォネート製剤が効果を示すとは限らず予後が不良であることを示していると思われた。

#### はじめに

高カルシウム血症は、癌の初期から終末期の全過程において10~15%の症例にみられ、また多彩な臨床症状を呈してQOL低下を引き起こすことから非常に重要な病態であると考えられている<sup>1-4)</sup>。しかし、高カルシウム血症の症状が癌の進行に伴って生じる終末期の症状と類似していたり、疼痛コントロール目的などで投与されるオピオイドの副作用とも似ていることが多く、高カルシウム血症の可能性を念頭におかなければ高カルシウム血症の存在すら気づかないこともある。そこで、今回、終末期の癌患者においてどのような症状が高カルシウム血症を疑うきっかけとなるか、またその頻度、治療

に対する反応性などを検討し、患者の臨床経過に及ぼす影響も考察した。

#### 対象および方法

平成20年1月から2年間に当院緩和ケア科を死亡退院した253例を検討対象とした。検討項目は症例を高カルシウム血症の有無で2群に分け、それぞれの群の年齢、入院期間、癌腫を比較検討した。カルシウム値の測定時期は、常に入院時に測定しており、また高カルシウム血症が疑われる時は積極的に随時測定するようにしている。高カルシウム血症の定義は、Payneの式<sup>5)</sup>、すなわち補正カルシウム値=血清カルシウム値+(4-アルブミン値)を用いてアルブミン値で補正し12mg/dl以上とした。さらに高カルシウム血症を呈した群は骨転移の有無、高カルシウム血症による主症状、高カルシウム血症の診断時期とその時の補正カルシウム値、高カルシウム血症に対する治療内容および臨床経過を検討した。

#### 結 果

##### 1) 正常カルシウム症例群と高カルシウム症例群の比較 (表1)

平成20年1月から2年間に当院緩和ケア科を死亡退院した253名のうち入院中に高カルシウム血症を呈したのは16例(6.3%)であった。年齢は両群とも69歳前後であり両群間に有意差は認められなかった。平均入院期間に関しては、正常カルシウム症例群は46.7日、高カルシウム症例群は35.3日で、正常カルシウム症例群の方がや

表1. 正常カルシウム症例群と高カルシウム症例群の比較

	正常カルシウム症例群	高カルシウム症例群
症例数(例)	237	16
年齢(平均±SD)	69.6±12.5歳	68.1±11.8歳
入院期間(平均±SD)	46.7±63.5日	35.3±37.4日
癌腫(例)		
肺癌	53	5
食道癌	4	4*
膵癌	22	2
その他	158	5

\* : p&lt;0.01

や長期間であったが統計学的には両群間に有意差は認められなかった。癌腫に関して高カルシウム症例群は、肺癌5例、食道癌4例、膵癌2例であり、その他肝癌、乳癌、胆嚢癌、腎癌、胃癌が各1例であった。両群とも肺癌が一番多かったが、高カルシウム症例群では有意に食道癌の症例が多かった (p<0.01)。

## 2) 高カルシウム血症群の臨床学的特徴(表2)

### i) 高カルシウム血症群における骨転移の有無

骨転移は高カルシウム血症を呈した16例中10例(63%)に認められ、一方、骨転移が認められないにもかかわらず高カルシウム血症を呈したのが6例存在した。

### ii) 高カルシウム血症による主症状

高カルシウム血症によると思われる主症状は、傾眠7例、せん妄6例、全身倦怠感3例であった。

### iii) 高カルシウム血症の診断時期と補正カルシウム値

当院緩和ケア科への入院時の検査で高カルシウム血症

表2. 高カルシウム血症群の臨床学的特徴

骨転移			
あり	10例	(63%)	
なし	6例	(37%)	
診断時期			
入院時	9例	(56%)	
入院後	7例	(44%)	
治療			
インカドロン	3例	(19%)	
ゾレドロン	12例	(75%)	
治療後の平均生存期間			
全体	16.9日		
ビスフォスフォネート効果別			
効果あり	27.5日		
効果なし	6.0日*		

\* : p&lt;0.01

が判明したのが16例中9例(56%)存在した。それらの入院時補正カルシウム値は12.1mg/dlから19.1mg/dlであり、平均補正カルシウム値は14.2mg/dlであった。入院時は正常であったがその後高カルシウム血症を認めたのは7例で、入院後4日目から80日目までに認め、補正カルシウム値は12.1mg/dlから16.2mg/dlであり、平均補正カルシウム値は13.7mg/dlであった。全16例の高カルシウム血症診断時の平均補正カルシウム値は14.1mg/dlであった。

### iv) 高カルシウム血症に対する治療内容および臨床経過

高カルシウム血症に対する治療として、16例中15例が輸液に加えビスフォスフォネート製剤が投与された。3例にはインカドロンが、12例にはゾレドロンがそれぞれ投与された。1例は補正カルシウム値が12.1mg/dlであったため輸液のみで治療された。高カルシウム血症が認められてから死亡までの生存期間は平均16.9日で、10日以内に死亡したのが8例(50%)も存在した。ビスフォスフォネート製剤が投与された15例のうち臨床的効果が認められたのは8例(53%)存在し、それらの高カルシウム血症が認められてからの平均生存期間は27.5日であったが、効果が認められなかった症例の平均生存期間は6.0日であり有意に短期間であった (p<0.01)。

## 考 察

癌症例がその経過中に高カルシウム血症を呈する可能性は以前から指摘されている。高カルシウム血症を引き起こす機序として、癌細胞の産生する副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)によるもの(humoral hypercalcemia of malignancy; HMM)と、癌の広範な骨転移や浸潤によるもの(local osteolytic hypercalcemia; LOH)が考えられている<sup>1)</sup>。HMMにおいてPTHrPは肺癌や食道癌、乳癌、腎癌、頭頸部癌など多くの固形癌から産生され、腎でのカルシウム再吸収を増加させるほか、破骨細胞を活性化し骨吸収促進により血中カルシウム濃度を上昇させるといわれている。一方LOHは、癌細胞または宿主細胞が産生するIL-1・IL-6・TNFなどのサイトカインが破骨細胞を活性化させ、骨吸収の亢進がおこることにより発症する。実際にはどちらか一方の機序のみで高カルシウム血症が発生している症例より、HMMとLOHの両機序が同時に作用している症例が多いと考えられている。これらの機序にて癌症例において高カルシウム血症を呈する頻度は10~15%といわれており<sup>1)</sup>、終

末期ではさらに高率であるといわれている<sup>2)</sup>。しかし、今回の検討では6.3%と低値であった。われわれの施設では入院時にカルシウム値を必ず測定しており、疑わしい症状の時も積極的にカルシウム値を測定するようにしているので見落とし症例は殆どないのではないかと考えている。低値であった理由として、現在では高カルシウム血症を呈していなくても固形癌の骨転移があればゾレドロネート投与が保険適応上認められており、結果的に高カルシウム血症の発症が予防されている例が多いと思われる。特に乳癌症例においては、ゾレドロネート以前のパミドロネートで既に乳癌の溶骨性骨転移に対して保険適応が認められており、ビスフォスフォネート製剤の投与が広く行われている現状がある。以上の理由によって、最近では徐々に高カルシウム血症の頻度が減少しているのではないと思われる。高カルシウム血症を呈する癌腫は、多発性骨髄腫、乳癌、肺癌、食道癌、腎癌などが多いといわれている<sup>1,6,7)</sup>。今回の検討でも多発性骨髄腫と乳癌を除けばほぼ同様の傾向であった。多発性骨髄腫が少なかった理由は、当院の緩和ケア病棟に入院する血液腫瘍の患者が元来少ないことが挙げられる。乳癌が予想以上に少なかったのは、前述のビスフォスフォネート製剤、特にゾレドロネート投与が抗癌治療の一環として早期より定期的に投与されていることが影響していると思われる。高カルシウム血症群における骨転移の有無に関しては、16例中6例に骨転移が認められなかった。これらの症例では前述のHMMによる機序により高カルシウム血症が発症したものと考えられた。

高カルシウム血症の症状は、終末期によく出現する症状やオピオイドの副作用と類似しており<sup>1,3)</sup>、高カルシウム血症の存在を見落とせば患者のQOLを著しく低下させてしまう可能性が高い。癌症例における高カルシウム血症の一般的な症状として、倦怠感(75%)、食欲低下(64%)、体重減少(64%)、骨痛(58%)が報告されている<sup>8)</sup>。今回のわれわれの検討では、高カルシウム血症の主症状として傾眠(43%)、せん妄(38%)、全身倦怠感(19%)が認められた。われわれの対象症例は癌の初期の症例が含まれておらず、終末期癌患者に限定されていたことが症状の相違の原因かもしれない。いずれにしてもこれらの症状が認められれば、高カルシウム血症を疑い積極的にカルシウム値などを測定する必要があると思われる。それ以外にも嘔気・嘔吐や口渇などを示すことがあり留意する必要がある。

高カルシウム血症の診断時期に関しては、高カルシウ

ム血症を入院時に認めた症例が9例(56%)存在した。これらの例は前医にて高カルシウム血症が見過ごされていた可能性がある。当院に入院後、高カルシウム血症が発見された例が7例存在するが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。補正カルシウム値は12.1mg/dlから19.1mg/dlまで広く分布していたが、18mg/dlを超えると生命にかかわると考えられており<sup>2)</sup>、実際19.1mg/dlを呈した症例はゾレドロネート投与にもかかわらず治療翌日に死亡した。

高カルシウム血症に対する治療は、脱水の補正とビスフォスフォネート製剤の投与が基本である。ビスフォスフォネート製剤は破骨細胞の活性を低下させアポトーシスを誘導し骨吸収能を抑制すると考えられている。今回の検討でも、輸液と同時にビスフォスフォネート製剤はほぼ全例に投与されていた。治療効果は、ビスフォスフォネート製剤投与後1~3日目より血中カルシウム値は低下し始め、最大効果発現時期は3~10日目と報告されている<sup>3,9)</sup>。一般的に癌症例が高カルシウム血症を示した場合、生存期間は1~3ヵ月程度であるといわれている<sup>1,10)</sup>。しかし今回の検討では、高カルシウム血症発症後の平均生存期間は16.9日と予想以上に短期間であった。特にビスフォスフォネート製剤の効果が認められなかった7例の生存期間は6.0日と明らかに短期間であった。これらのことから終末期癌患者における高カルシウム血症は必ずしもビスフォスフォネート製剤が効果を示すとは限らず、治療抵抗性を示した場合は予後がきわめて不良であることを示していると思われる。

## 文 献

- 1) Bower, M., and Cox, S.: Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. *In*: Oxford Textbook of Palliative Medicine (Hanks, G., Cherny, N. I., Christakis, N.A., Fallon, M., *et al.*, eds.), Fourth Edition, Oxford University Press, Oxford, 2010, pp. 1015-1033
- 2) 島田哲: 高カルシウム血症. *緩和医療学*, 7: 267-274, 2005
- 3) 小野憲司, 杉尾賢二, 野添忠浩, 花桐武志 他: 高カルシウム血症への対応. *消化器外科*, 28: 1935-1940, 2005
- 4) Rosol, T. J., and Capen, C. C.: Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab. Invest.*, 67: 680-720, 1992

- 5) Payne, R. B., Little, A. J., Williams, R. B., Milner, J. R. : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.*, 4 : 643-646, 1973
- 6) Stewart, A. F., Horst, R., Deftos, L. J., Cadman, E. C., *et al.* : Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.*, 303 : 1377-1383, 1980
- 7) Mundy, G. R., Ibbotson, K. J., D'Souza, S. M., Simpson, E. L., *et al.* : The hypercalcemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 310 : 1718-1727, 1984
- 8) 神谷浩平 : 高カルシウム血症治療薬. *薬局*, 60 : 3084-3090, 2009
- 9) Berenson, J. R. : Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin. Oncol.*, 29 : 12-18, 2002
- 10) Ralston, S. H., Gallacher, S.J., Patel, U., Campbell, J., *et al.* : Cancer-associated hypercalcemia. *Ann. Intern. Med.*, 112 : 499-504, 1990

## *Hypercalcemia in patients with end-stage cancer*

*Hitoshi Miki<sup>1)</sup>, Yuriko Ueda<sup>1)</sup>, Tomoko Arase<sup>1)</sup>, and Akira Kondo<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Division of Palliative Care, <sup>2)</sup>Division of General Medicine, Kondo-Naika Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Hypercalcemia develops in patients with advanced cancer and severely deteriorates their quality of life. This study aimed to evaluate the influence of hypercalcemia on the clinical course of patients with end-stage cancer. This retrospective study included data on 253 patients who had cancer and died in the palliative care unit at Kondo-Naika Hospital in 2008 and 2009. Of these patients, 16 (6.3%) developed hypercalcemia during hospitalization before death. These 16 patients included 5 patients with lung cancer ; 4 with esophageal cancer ; 2 with pancreatic cancer ; and 1 patient each with liver cancer, breast cancer, gall bladder cancer, renal cancer, or gastric cancer. The incidence of esophageal cancer in the patients with hypercalcemia was significantly higher than that in the patients who did not have hypercalcemia ( $p < 0.01$ ). Of the 16 patients with hypercalcemia, 10 had bone metastasis, whereas the other 6 patients had hypercalcemia even without bone metastasis. The main symptom of hypercalcemia was drowsiness in 7 patients, delirium in 6 patients, and general fatigue in 3 patients. Fifteen patients were treated using bisphosphonates. After the hypercalcemia was detected, the 16 patients survived for only a short time, with a mean survival time of 16.9 days. In particular, the mean survival time of 7 patients who did not respond to treatment for hypercalcemia was only 6.0 days, and 1 patient with a calcium level of 19.1 mg/dl died the day after zoledronic acid hydrate therapy was initiated. Thus, hypercalcemia in patients with end-stage cancer seems to indicate extremely critical conditions with the worst prognosis.

Key words : hypercalcemia, cancer, end-stage, palliative care, bisphosphonates