

## 総 説

## 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の成因と治療

東京女子医科大学 内分泌センター内科

サ トウ カン ジ  
佐 藤 幹 二

(受付 昭和63年2月9日)

## Malignancy-associated Hypercalcemia: Pathogenesis and Treatment

Kanji SATO

Institute of Clinical Endocrinology, Tokyo Women's Medical College

Malignancy-associated hypercalcemia (MAH) is the most frequent disorder in patients with hypercalcemia. Previously, it was postulated that most of MAH was due to bone metastasis. However, it was recently elucidated that MAH is humorally mediated in a majority of cases. Hypercalcemia-producing factors produced by tumor cells are bone-resorbing factors *in vitro* and an increasing number of bone-resorbing factors are being reported. Potential mediators for MAH are parathyroid hormone-related protein (PTH-rP), interleukin 1  $\alpha$  and  $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  and  $\beta$ , or active vitamin D metabolites. Some tumor cells established from patients with marked hypercalcemia produce two bone-resorbing factors.

The best treatment for MAH is, of course, total resection of a tumor producing bone-resorbing factors. If surgical procedure is not indicated, medical treatment such as saline infusion, administration of calcitonin and glucocorticoid can ameliorate hypercalcemia in most instances. However, these medical procedure is non-specific treatment and the effect is only temporary in most cases. Now that humoral mediators responsible for MAH have been elucidated, specific treatment of MAH, such as administration of anti-PTH-rP antibody, will be developed in the near future.

## はじめに

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症(malignancy-associated hypercalcemia, MAH)は傍腫瘍症候群(paraneoplastic syndrome)のなかでも最も頻度の高いものであり、また患者の予後をも左右する重篤な病態である。

最近、高カルシウム血症惹起性のヒト腫瘍細胞株が相次いで樹立され、また遺伝子工学の進歩のおかげで、悪性腫瘍の産生する高カルシウム血症惹起因子の研究の進歩はめざましいものがある。本項では、続々と明らかにされつつあるMAH惹起因子について最新の知見を紹介し、また治療法についても述べてみたい。

表1 東京女子医科大学付属病院における高カルシウム血症例

悪性腫瘍に伴ったもの	30例
原発性副甲状腺機能亢進症	10例
火傷(主にICU入院中のもの)	10例
慢性腎不全(腎透析中のもの)	14例
バセドウ病	1例
Addison病	1例
ビタミンD中毒	2例
サルコイドーシス	1例
その他原因不明のもの	4例
	合計 73例

1982年10月より1983年8月までのあいだに血清Ca値が11mg/dl以上を呈した症例をまとめたもの。これは臨床中央検査部だけのものであり、消化器センターや脳神経センターや心研の症例は含まれていない。

## 当院における高カルシウム血症を呈した疾患の頻度

表1に当院において血清Ca値11mg/dl以上を呈した症例の原疾患についてしらべた結果を示した。まず内分泌センター外科のあるため原発性副甲状腺機能亢進症の患者が多いのが、注目される。ついで慢性腎不全の14例が目につく。いずれも腎センターで長期間にわたり透析中の症例であり、透析後の一過性のものと、続発性の副甲状腺機能亢進症によるものが含まれている。またICU入院中の熱傷患者にも軽度の高カルシウム血症が認められるが、成因は不明である。そのほか教科書の記載どおりパセドウ病、ビタミンD中毒、サルコイドーシスなども見うけられるが、なんといっても一番多いのはMAHである。なおこのデータは東病棟にある臨床中央検査室のものであり、もし消化器センターなどの症例をも含めれば、MAHの占める割合はもっと高くなるものと思われる。

### 悪性腫瘍の産生する高カルシウム血症惹起因子

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症は広範な骨転移があるものと、骨転移を伴わないものに大別されるが、どちらもその成因は骨吸収が亢進しているためである。骨転移の無いもの（あるいは骨転移が少々認められるが、高カルシウム血症の著しいもの）では腫瘍細胞が何らかの骨吸収促進因子を産生しているため高カルシウム血症が起こることが明らかになり、最近ではhumoral hypercalcemia of malignancy (HHM)と総称されることも多い<sup>1)</sup>。以下、悪性腫瘍の産生する高カルシウム血症惹起因子を疾患ごとに紹介していきたい。なおこのような高カルシウム血症惹起因子は*in vitro*のバイオアッセイ系ではすべて骨吸収促進因子として捕えられる(図1)。

#### 1. 副甲状腺ホルモン(PTH)様因子

腎癌や肺癌の症例で、高カルシウム血症、低リン血症、腎性cyclic AMP増加を呈し、一見原発性副甲状腺機能亢進症(primary hyperparathyroidism, PHP)とまぎらわしいものがある。このような病態は古くより偽性副甲状腺機能亢進症(pseudohyperparathyroidism)と総称されてい

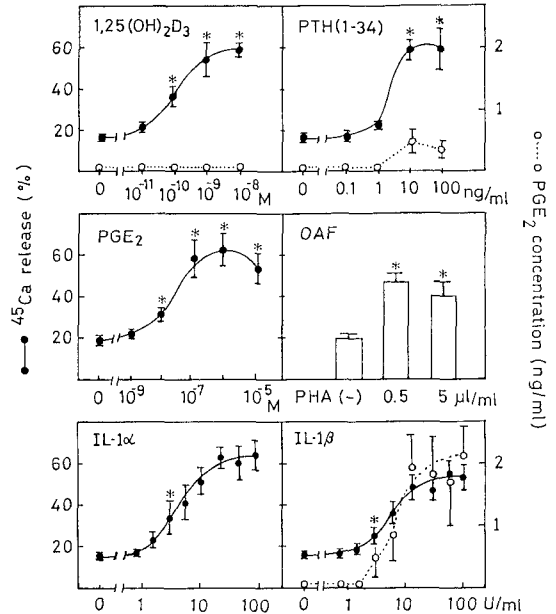


図1 種々の骨吸収促進因子による骨吸収活性

$^{45}\text{Ca}$ でラベルしたマウス胎児前腕骨と種々の骨吸収促進因子を3日間器官培養し、培養期間中にメジウム中に溶出してきた $^{45}\text{Ca}$ を%で示したもの(●—●)。メジウム中のプロスタグランジン $\text{E}_2$ ( $\text{PGE}_2$ )濃度も示してある(○—○)。各サンプルはquadruplicateで測定しており、データは平均±SDを示す。

**PTH**：ヒトPTH(1-34)と3日間培養したもの。N末端のPTH(1-34)は強力な骨吸収促進因子であり、このバイオアッセイ系では4ng/ml以上で有意の骨吸収活性を發揮する。このためPTH産生過剰症である原発性副甲状腺機能亢進症では高カルシウム血症が起こる。

**$\text{PGE}_2$** ： $\text{PGE}_2$ は*in vitro*では強力な骨吸収活性を發揮する。しかし $\text{PGE}_2$ は肺で速やかに不活化されるために、*in vivo*での高カルシウム血症惹起作用は弱い。 **$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$** ：活性型ビタミンDである $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は最も強力な骨吸収促進因子であり、 $10^{-10}$ M以下で骨吸収活性を發揮する。

**OAF**：ヒト末梢血リンパ球( $2 \times 10^6/\text{ml}$ )にPHAを0.5~5 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 添加し、2日間培養した後のconditioned mediumとマウス胎児骨を3日間培養したもの。このリンパ球分画にはリンパ球のみならず、monocyteも混入しているため、骨吸収活性を有する種々のlymphokineやmonokineが産生されてくる。今日ではOAFは単一の物質ではなく、これらの骨吸収促進因子の総称とされている。

**IL-1 $\alpha$** と**IL-1 $\beta$** ：Recombinant human IL-1 $\alpha$ (下段・左)またはIL-1 $\beta$ (下段・右)と3日間培養したもの。種々の刺激によりmonocyteやmacrophageにより産生されるIL-1は通常ほとんど $\beta$ 型である。IL-1 $\alpha$ はIL-1 $\beta$ とほぼ同等の骨吸収活性を發揮する。

た<sup>2)</sup>。しかしながらラジオイムノアッセイで測定した副甲状腺ホルモン (PTH) 値は測定できないほど低いことがその後次第に明らかになり、このような腫瘍は PTH を異所性に産生しているのではなく、実は PTH 様因子を産生していることが明らかにされてきた。

この PTH 様因子は、生物学的には PTH 活性を有するものの、免疫学的には PTH と全く異なるものであり、ごく最近、オーストラリアの研究グループにより、その全貌が明らかにされた<sup>3)4)</sup>。この PTH 様因子は分子量 16,000 の蛋白であり、PTH と同じように、骨吸収活性、腎尿細管における Ca 再吸収促進作用およびリン排泄促進作用が認められている<sup>5)</sup>。さらに *in vivo* で投与した時には、高カルシウム血症惹起作用もあることが確認されており、MAH の惹起因子であることが決定的になっている<sup>5)</sup>。この PTH 様因子の N 末端のアミノ酸配列は予想されていたごとく、PTH の N 末端と酷似しており<sup>3)4)</sup>、合成した PTH 様因子 (1-34) には PTH (1-34) と同じく、強力な骨吸収活性もあることが明らかにされている<sup>5)6)7)</sup>。

ところで、PTH 様因子は正常人の皮膚角化細胞 (keratinocyte) でも産生されていることが明らかにされている<sup>6)</sup>。したがって扁平上皮癌などでは普通に産生されているものらしく、たまたま過剰に産生された時に、高カルシウム血症を生ずるのであろう。PTH 様因子を産生するヒトの癌細胞はこれまで腎癌<sup>7)</sup>や肺癌<sup>8)</sup>などで樹立されているが、われわれも、高カルシウム血症を呈して死亡した食道癌患者より PTH 様因子を産生する扁平上皮癌細胞株を樹立している<sup>9)</sup> (写真 1)。

## 2. 破骨細胞刺激因子群 (OAFs)

MAH 患者の腎性 cyclic AMP 排泄量を測定してみると、増加群 (要するに腎の adenylate cyclase を活性化する PTH 様因子を産生する腫瘍によるもの) と低下群とにきれいに二分される<sup>1)</sup>。後者の代表的なものとしては osteoclast activating factor (OAF, 破骨細胞刺激因子) 産生腫瘍が挙げられており、消化器病センターから最近報告された症例などはその典型的なものであろう<sup>9)</sup>。ところで OAF は以前は単一のリンフォカ

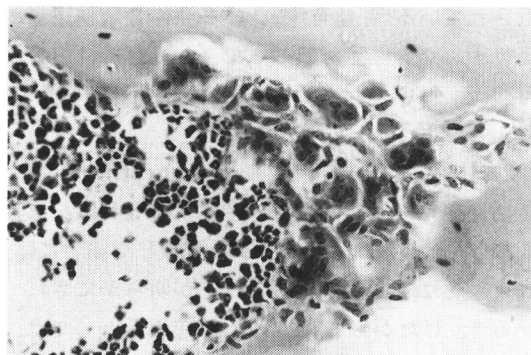


写真 1 食道癌を移植されたヌードマウス大腿骨高カルシウム血症惹起性のヒト食道癌を移植されたヌードマウスの大腿骨の骨幹部の組織像。扁平上皮癌の転移巣は全く認められないが、大形で多核の破骨細胞が活発に骨吸収を営んでいる所見がみとめられる。

インと考えられていたが、最近では骨吸収活性を有するモノカイン (interleukin  $1\alpha$  [IL- $1\alpha$ ], interleukin  $1\beta$  [IL- $1\beta$ ], tumor necrosis factor  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , 別名 cachectin]) やリンフォカイン (tumor necrosis factor  $\beta$  [TNF- $\beta$ , 別名 lymphotoxin]) を一緒にたにしていたものであることが判明している<sup>10)~13)</sup>。なおこれらのサイトカインには PTH 様作用 (腎尿細管細胞や骨芽細胞の cyclic AMP 増加作用) はないことも確認されている<sup>14)</sup>。

### 1) OAF その 1 : TNF- $\beta$ (lymphotoxin)

Mundy らは以前より、多発性骨髄腫に伴う高カルシウム血症には OAF が関与していることを提唱してきたが、最近活性化リンパ球によって産生される TNF- $\beta$  には骨吸収活性があることを報告し<sup>11)</sup>、続いて高カルシウム血症を呈した多発性骨髄腫の細胞株は TNF- $\beta$  を産生していることを明らかにした<sup>15)</sup>。さらに TNF- $\beta$  を *in vivo* で投与すると高カルシウム血症が生じることも確認しており、彼らの提唱していた OAF の一つが TNF- $\beta$  であることが決定的になった。ところで TNF- $\beta$  を産生する細胞株が必ずしも高カルシウム血症を起こすとは限らない。これは腎機能が正常な場合には、骨から Ca が流入してきても、腎臓から排泄されてしまうので、腎機能がよほど悪化しないと高カルシウム血症は生じてこないであろうと解

積されている<sup>15)</sup>。換言すれば、多発性骨髄腫患者に高カルシウム血症が起こってきた場合には患者の腎機能もだいぶ低下しており、予後不良の徴候と考えられよう。

## 2) OAF その2 : TNF- $\alpha$ (cachectin)

活性化マクロファージの産生する TNF- $\alpha$  にも骨吸収活性があり、*in vivo* に投与した場合には、高カルシウム血症が生ずることが明らかにされている<sup>16)</sup>。したがって MAH の惹起因子としては、腫瘍細胞の産生する骨吸収促進因子のみならず、宿主側の産生する骨吸収促進因子を考える必要があるのかもしれない。また TNF- $\alpha$  過剰産生により高カルシウム血症を起こす腫瘍細胞モデルも報告されている。

## 3) OAF その3 : IL-1 $\alpha$ と IL-1 $\beta$

最近高カルシウム血症を伴いやすい adult T cell leukemia の細胞が IL-1 を産生していることが明らかとなり、高カルシウム血症惹起因子として注目されている<sup>17)18)</sup>。

本邦では白血球増加症（これは colony-stimulating factor [CSF] を腫瘍が産生するためである）と高カルシウム血症を呈する固形腫瘍の症例報告が10例以上も認められる。われわれはこのような腫瘍は CSF の他に強力な骨吸収促進因子を産生していることを明らかにしていたが<sup>19)</sup>、それが IL-1 $\alpha$  であることを見出している<sup>20)</sup>。われわれはこのような扁平上皮癌細胞株を2種類ほど見出しており、この細胞株をヌードマウスに移植すると、担癌ヌードマウスにも白血球増多症と高カルシウム血症が生ずるので一連の傍腫瘍症候群であろうと考えている<sup>21)</sup>。

また高カルシウム血症を呈して死亡した食道癌患者より樹立された扁平上皮癌細胞 (EC-GI) は、PTH 様因子のみならず IL-1 $\alpha$  をも産生していることも見出されている<sup>22)</sup>(写真2)。皮膚角化細胞は IL-1 を産生することも明らかにされており、したがって扁平上皮癌が IL-1 を構成的に産生しても不思議はないと思われる。IL-1 と PTH 様因子は相乗的に骨吸収活性を促進し、また PTH 様因子には腎尿細管で Ca の再吸収を促進する作用もあるので、両因子が特に *in vivo* では相乗的に作

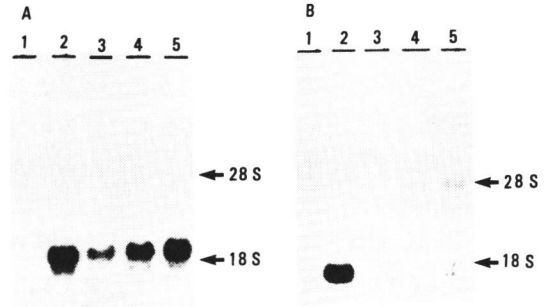


写真2 ヒト IL-1 の cDNA probe を用いた Northern blot hybridization

高カルシウム血症惹起性の食道癌細胞 (EC-GI) より mRNA を抽出してニトロセルロース膜に blot したあと、<sup>32</sup>P でラベルした IL-1 $\alpha$  (A) または IL-1 $\beta$  の cDNA (B) を probe として Northern blot hybridization を行ったもの。Lane 1 は通常の下で培養した HL-60 細胞、Lane 2 は phorbol ester や endotoxin を添加して培養した HL-60 細胞、Lane 3, 4, 5 は EC-GI 細胞を示す。IL-60 細胞は通常の培養条件下では IL-1 $\alpha$  の mRNA も IL-1 $\beta$  の mRNA も産生しないが (Lane 1, A, B), endotoxin などで刺激してやると IL-1 $\alpha$  と IL-1 $\beta$  の mRNA を活発に産生するようになる (Lane 2, A, B)。これに対し EC-GI 細胞は通常の培養条件下でも IL-1 $\alpha$  の mRNA を構成的に産生している (Lane 3-5, A)。しかしながら IL-1 $\beta$  の mRNA は全く産生していない (Lane 3-5, B)。

用して高カルシウム血症が生ずるのであろう。

## 3. 成長因子

Transforming growth factor  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) と TGF- $\beta$  はともに骨吸収活性があることが知られており、特に悪性腫瘍によって産生される TGF- $\alpha$  を *in vivo* で投与すると、高カルシウム血症を生ずることも明らかにされている<sup>23)</sup>。最近 TGF- $\alpha$  を過剰に産生すると思われる melanoma の症例報告があり、acanthosis nigricans や acrochordons (多数の skin tag が急に生じてくる病態) との関連が示唆されている<sup>24)</sup>。しかしながらこの症例で高カルシウム血症を呈したとの記載は見当たらない。これに対して TGF- $\alpha$  と PTH 様因子を産生する高カルシウム血症を呈した乳癌例が報告されている。したがって TGF- $\alpha$  のみを過剰に産生していても高カルシウム血症は起こりにくく、おそらく、両骨吸収促進因子が相乗的に作用して

高カルシウム血症を惹起しているものと推測される。

#### 4. 活性型ビタミン D

ビタミン D 活性化酵素 ( $1\alpha$ -hydroxylase) は腎尿細管のみならず、活性化マクロファージにも存在することが明らかになり、サルコイドーシスに伴う高カルシウム血症は肺胞マクロファージの  $1\alpha$ -hydroxylase により産生された活性型ビタミン D ( $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ ) による内因性のビタミン D 中毒症であることが判明している<sup>25)</sup>。

したがって  $1\alpha$ -hydroxylase 活性を保持したまま悪性化した細胞があれば、臨床的に血中  $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  高値を呈する高カルシウム血症を生ずる可能性は十分あり、事実そのような希な悪性リンパ腫の症例があることが知られている<sup>26)</sup>。なお前述のごとく高カルシウム血症を伴う ATL 患者より樹立された細胞には IL-1 を産生するものが多いことが報告されているが、ATL 細胞には  $1\alpha$ -hydroxylase 活性を発現しているものがある<sup>27)28)</sup>。したがってこのような細胞は  $25\text{-hydroxyvitamin D}_3$  を活性型である  $1, 25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$  ( $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ ) に変える能力があるので、ATL 患者の一部には内因性のビタミン D 中毒によるものもあるらしい。しかしながら高カルシウム血症を呈した ATL 患者の血中  $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  濃度は一般に正常範囲であることが知られている<sup>29)</sup>。

また希有な症例として  $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  ではなく  $1, 24\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  高値を呈した肺癌の症例報告もある<sup>30)</sup>。

#### 高カルシウム血症の治療法

上記のごとく、悪性腫瘍はさまざまの高カルシウム血症惹起因子を産生することにより高カルシウム血症を起こすことが明らかになってきている。高カルシウム血症に対する治療としては、高カルシウム血症惹起因子を産生している原発巣の摘出が唯一の根治療法である。しかしながら、このような腫瘍はすでに転移を起こしており、手術適応の無いことも多い。このような症例に対して将来は高カルシウム血症惹起因子に対する特異的な治療法も開発されてくることと思われるが、現

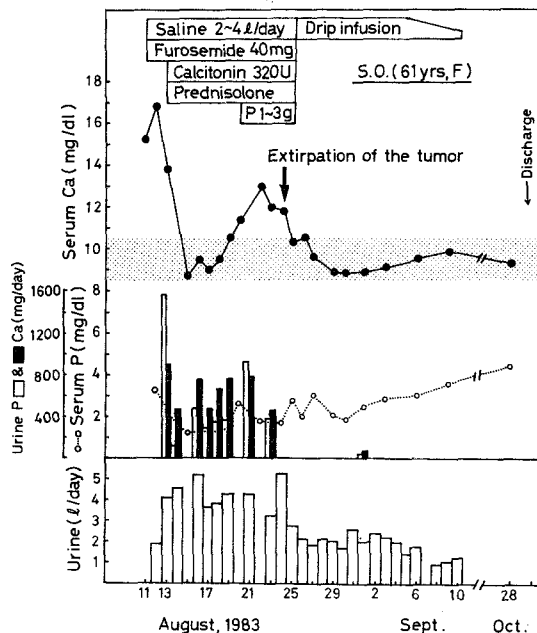


図2 Humoral hypercalcemia を呈した MAH の治療例

種々の内科的な治療により、血清 Ca 値は入院 2 日目で正常範囲 ( $8.5\text{-}10.6\text{mg/dl}$ ) にまで低下している。しかしながらその後 escape 現象がおり、再び高カルシウム血症が生じた。消化器病センターにて原発巣 (胆嚢癌) の全摘を行ったところ、高カルシウム血症はあとかたもなく消褪している。

在のところ、高カルシウム血症の治療はすべて対症療法にすぎない。参考までに当科での一治療例について呈示し、現在行われている対症療法について考察してみたい。

症例呈示：症例は 61 歳の女性。

全身倦怠感を主訴として昭和 58 年 7 月末に当院内科外来を受診した。初診時に、高カルシウム血症 ( $15.3\text{mg/dl}$ ) を発見され、8 月 11 日に入院した。入院後直ちに施行した腹部エコー検査で肝臓内に腫瘍陰影を認め、3 日後に判明した iPTH が  $0.1\text{ng/ml}$  以下と測定感度以下なので (正常値:  $0.1\text{-}0.6\text{ng/ml}$ )、MAH と診断した。また 1 週間後に判明した骨シンチで骨転移像は全く認められず、nephrogenous cyclic AMP 排泄量も  $2.9\text{nmol/dl GFR}$  (正常値  $0.8\text{-}2.8\text{nmol/100ml GF}$ ) と亢進していた。したがって本症例は、典型的な humoral hypercalcemia of malignancy (HHM)

であるといえる。

#### 治療の経過 (図2)

患者は口渇、食欲不振、全身倦怠感あり、脱水状態にあるため、入院後直ちに生食水の点滴 (1日2~4l) を開始し、尿量を1日3~5lに保つようにした (図4下段)。またCaの尿中排泄を促進するため、ループ利尿剤 (ラシックス40mg/日) の投与を行った。このような治療により尿中へのCa排泄量を1日800mg程度 (正常値50~200mg/日) にまで増やすことができた (図4中段)。また翌日から calcitonin (カルシタール) を160U朝夕に筋注し (注: これはウカギカルシトニン [エルカトニン] でもよい)、さらに副腎皮質ホルモン (プレドニゾロン40mg/日) も併用した。このような治療により2日後には血清Ca値は (図1上段●—●) 9.0mg/dlまで低下した。また低リン血症 (中段の…○) の傾向があるので、Joulie液<sup>31)</sup>にて経口的にPの補給 (1日1~3g) につとめた。しかしながら高カルシウム血症が再び生じてしまったため、また根治手術も可能であるとの外科側の診断で、消化器病センターに転科し、8月25日胆嚢摘出術および肝部分摘出術を行った。手術後には高カルシウム血症も低リン血症も認められなくなり、10月末に退院した。

#### 治療法の解説

高カルシウム血症の治療の原則はまず生食水の点滴を行い脱水を補正し、尿量を増やしてやるとともに、ループ利尿剤を併用して、Na利尿をつけてやることである。尿中へのCaの排泄はNaの排泄と似ている点があり、一般にナトリウム利尿 (sodium diuresis) をつけてやればカルシウム利尿 (calcium diuresis) も亢進するような仕組みになっている<sup>32)</sup>。このような腎尿細管の性質を利用して、尿中Ca排泄を促進してやるのである。

一般に骨吸収が亢進しているために起こる高カルシウム血症にはカルシトニンが著効を奏することが多い。しかし、カルシトニンの効果は一過性であることが多く、本症例のようにescape現象により、高カルシウム血症が再び生じてくることが多い。

ところでこのカルシトニンのescape現象を少

しでも引き延ばすための工夫が為されており、カルシトニンと副腎ステロイドホルモンを併用したほうが良いとされている<sup>33)</sup>。このカルシトニンと副腎皮質ステロイドの併用療法はミスラマイシンに匹敵するほどの効果があることが厚生省の班研究でも明らかにされており<sup>34)</sup>、推奨される治療法である。また低リン血症があるとカルシトニンの効き目が悪くなるので、低リン血症のあるときには経口的に無機リンを補給しておいたほうがよい。

#### さいごに

以上、MAHの発現に寄与していると思われる因子について最近の知見を紹介した。悪性腫瘍の産生する数多くの骨吸収促進因子のなかでも、高カルシウム血症惹起因子として最有力なのは、骨からも腎尿細管からもCaを動員できるPTH様因子であろうと思われる。その他の因子も高カルシウム血症の発現に相乗的に寄与していることは確実であるが、*in vivo*でどの程度の役割を果たしているのかは向後に残された研究課題である。

いうまでもなく高カルシウム血症惹起因子の研究は、MAHの特異的な治療を開発することが目的である。MAHの治療法はこれまでは惹起因子が不明であったために、非特異的な対症療法に終始していたのである。われわれのところではPTH様因子に対するモノクローナル抗体を作製中であり、このような抗体を*in vivo*に投与できるようになれば、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の治療も特異的かつ治療効果も著しいものになると期待される。

謝辞: 血清Ca値のscreeningに御協力いただきました熊田徹平講師はじめ臨床中央検査部の皆様に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Godsall JW, Burtis WJ, Inogna KL et al: Nephrogenous cyclic AMP, adenylate cyclase-stimulating activity, and humoral hypercalcemia of malignancy. *Recent Prog Hormone Res* 42: 705-750, 1986
- 2) Lafferty FW: Pseudohyperparathyroidism. *Medicine* 45: 247-260, 1966

- 3) **Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H et al:** Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 5048-5052, 1987
- 4) **Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH et al:** A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression. *Science* 237 : 893-896, 1987
- 5a) **Horiuchi N, Caulfield MP, Fisher JM et al:** Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone *in vivo* and *in vitro*. *Science* 238 : 1566-1568, 1987
- 5b) **Kemp BE, Moseley JM, Rodda CP et al:** Parathyroid hormone-related protein in malignancy: Active synthetic fragments. *Science* 238 : 1568-1570, 1987
- 6) **Merendino TJ, Insogna KL, Milstone LM et al:** A parathyroid hormone-like protein from cultured human keratinocytes. *Science* 231 : 388-390, 1986
- 7) **Strewler GJ, Williams RD, Nissenson RA:** Human renal carcinoma cells produce hypercalcemia in the nude mouse and a novel protein recognized by parathyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 71 : 769-774, 1983
- 8) **Sato K, Kasono K, Ohba Y et al:** Establishment of a parathyroid hormone-like factor-producing esophageal carcinoma cell line (EC-GI). *Jpn J Cancer Res* 78 : 1044-1048, 1987
- 9) 鴨川由美子, 金子篤子, 富松昌彦ほか: 高Ca血症を呈し治療に功を奏した sclerosing hepatic carcinoma の1例. *日消病会誌* 84 : 758-762, 1987
- 10) **Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE et al:** Purification and partial sequence of osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 $\beta$ . *J Immunol* 135 : 2562-2568, 1985
- 11) **Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS et al:** Stimulation of bone resorption *in vitro* by human tumor necrosis factors. *Nature* 319 : 516-518, 1986
- 12) **Sato K, Fujii Y, Kasono K et al:** Stimulation of prostaglandin E<sub>2</sub> and bone resorption by recombinant human interleukin 1 $\alpha$  in fetal mouse bones. *Biochem Biophys Res Commun* 138 : 618-624, 1986
- 13) 佐藤幹二, 鎮目和夫: 破骨細胞刺激因子 (OAF). 「骨代謝調節因子」(鎮目和夫, 藤田拓男, 鈴木不二男 監修) pp115-134, 羊土社, 東京 (1987)
- 14) **Sato K, Han D, Ozawa M et al:** A highly sensitive bioassay for PTH using ROS 17/2.8 subclonal cells. *Acta Endocrinol* 116 : 113-120, 1987
- 15) **Garrett IR, Durie BGM, Nedwin GE et al:** Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 317 : 526-532, 1987
- 16) **Tashjian AH, Voelkel EF, Lazzaro M et al:** Tumor necrosis factor  $\alpha$  (cachectin) stimulates bone resorption in mouse calvaria via a prostaglandin-mediated mechanism. *Endocrinology* 120 : 2029-2036, 1987
- 17) **Yamashita U, Shirakawa F, Nakamura H:** Production of interleukin 1 by adult T cell leukemia (ATL) cell lines. *J Immunol* 138 : 3284-3289, 1987
- 18) **Wano Y, Hattori T, Matsuoka M et al:** Interleukin 1 gene expression in adult T cell leukemia. *J Clin Invest* 80 : 911-916, 1987
- 19) **Sato K, Mimura H, Han D et al:** Production of bone-resorbing activity and colony-stimulating activity *in vivo* and *in vitro* by a squamous cell carcinoma associated with hypercalcemia and leukocytosis. *J Clin Invest* 78 : 145-154, 1986
- 20) **Sato K, Fujii Y, Ono M et al:** Production of interleukin 1 $\alpha$ -like factor and colony-stimulating factor by a squamous cell carcinoma of the thyroid (T3M-5) derived from a patient with hypercalcemia and leukocytosis. *Cancer Res* 47 : 6474-6480, 1987
- 21) **Sato K, Fujii Y, Kasono K et al:** A paraneoplastic syndrome of hypercalcemia and leukocytosis caused by squamous carcinoma cells (T3M-1) producing interleukin 1 alpha and colony-stimulating factor. *Cancer Res* (in press), 1988
- 22) **Sato K, Fujii Y, Kasono K et al:** Production of interleukin 1 $\alpha$  and PTH-like factor by a squamous cell carcinoma of the esophagus derived from a patient with hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : in press, 1988
- 23) **Tashjian AH, Voelkel EF, Lloyd W et al:** Actions of growth factors on plasma calcium: Epidermal growth factor and human transforming growth factor-alpha cause elevation of plasma calcium in mice. *J Clin Invest* 78 : 1405-1409, 1986
- 24) **Ellis DL, Kafka SP, Chow JL et al:** Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. *N Engl J Med* 317 : 1582-1587, 1987
- 25) **Adams JS, Gacad MA:** Characterization of 1-hydroxylation of vitamin D<sub>3</sub> sterols by cul-

- tured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med* 161 : 755-761, 1985
- 26) **Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE et al**: Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. *Ann Int Med* 100 : 1-7, 1984
- 27) **Fetchick DA, Bertolini DR, Sarin PS et al**: Production of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by human T-cell lymphotropic virus-1-transformed lymphocytes. *J Clin Invest* 78 : 592-596, 1986
- 28) **Reichel H, Koeffler HP, Norman AW**: 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> metabolism by human T-lymphotropic virus-transformed lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 519-526, 1987
- 29) **Dodd RC, Winkler CF, Williams ME et al**: Calcitriol levels in hypercalcemic patients with adult T-cell lymphoma. *Arch Int Med* 146 : 1961-1972, 1986
- 30) **Shigeno C, Yamamoto I, Dokoh S et al**: Identification of 1,24(R)-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-like bone resorbing lipid in a patient with cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 61 : 761-768, 1985
- 31) 佐藤幹二: カルシウム代謝薬およびリン製剤. *臨床医* 10(増刊): 1874-1881, 1984
- 32) **Mundy GR**: The hypercalcemia of malignancy. *Kidney Int* 31 : 142-155, 1987
- 33) **Binstock ML, Mundy GR**: Effect of calcitonin and glucocorticoid in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Int Med* 93 : 269-272, 1980
- 34) 木村 哲: 癌患者における高カルシウム血症の治療に関する研究 (60-29). 厚生省がん研究助成金による研究報告集(昭和61年度), pp264-268, 1986