

症例報告

比較的早い経過で多発肺転移を示し経過中に TIA 様症状を来した副甲状腺癌の一例

五十嵐真由子¹⁾ 倉科 智行¹⁾ 濱野有美子²⁾ 山下裕美子¹⁾ 斎藤 新介¹⁾
 川田 和己²⁾ 柴野 智毅³⁾ 蘆澤健太郎⁴⁾ 高橋 学¹⁾ 岡田 修和¹⁾ 岡田 健太¹⁾
 海老原 健¹⁾ 西野 宏²⁾ 遠藤 俊輔³⁾ 石橋 俊¹⁾

自治医科大学 内科学講座内分泌代謝学部門¹⁾ 耳鼻咽喉科学講座²⁾ 外科学講座呼吸器外科部門³⁾
 病理学講座統合病理学部門⁴⁾
 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

要 約

44歳男性。大腿骨頸部骨折を機に前医にて高Ca血症 (13.7 mg/dl), intact-PTH高値 (1910 pg/ml), および甲状腺右葉後下方に4cm大の腫瘤性病変を指摘され、当科に紹介された。99mTc-MIBIシンチグラムで前頸部腫瘤性病変と前縦隔リンパ節と異常集積を認め、副甲状腺癌を疑い初回手術を施行した。摘出標本の組織診断は副甲状腺癌であった。術後約3カ月に縦隔内残存病変又はリンパ節転移が疑われ、縦隔腫瘍摘除・肺部分切除術を施行したが、その6カ月後に両側肺に多発肺転移を疑う多数の小結節が出現した。再手術は困難と判断し、Ca値コントロール目的でシナカルセトおよびデノスマブの投与を行った。初回術後9カ月に一過性の左半身脱力を認め、頭部MRI検査にて多発微小梗塞が確認され、Trousseau症候群に起因するTIAを疑った。その後高Ca血症が増悪し、初回手術後15カ月に急性肺炎を併発し死亡に至った。副甲状腺癌は比較的稀な疾患であり、Trousseau症候群に起因するTIA併発の報告もないため貴重な症例と考えた。

(キーワード: 高Ca血症, 副甲状腺癌, Trousseau症候群)

【緒言】

副甲状腺癌は原発性副甲状腺亢進症の原因疾患に占める割合が0.74%と稀な疾患である¹⁾。局所再発が非常に多いため、標準的な治療は外科的切除(en bloc切除)である。有効な化学療法は確立されておらず、再発・転移例の治療は難渋する。外科的切によるPTH過剰分泌の制御と、内科的治療での高カルシウム血症のコントロールを行う。予後は初回手術後10年以上の経過で再発が判明する症例から急激な経過を示す症例まで多様であり^{2) 3)}、5年生存率は85.5%、10年生存率は49.1%⁴⁾、再発例では初回手術から再発までの期間は0~144カ月(中央値31カ月)⁵⁾と報告されている。又、進行した悪性腫瘍にはしばしば血栓症が併発し、1865年にTrousseauらによって報告された悪性腫瘍に合併した血栓症に因んでTrousseau症候群とも呼ばれ、悪性腫瘍随伴症候群の一つと考えられている⁶⁾。今回われわれは、急激な経過で多発肺転移を示し、経過中にTrousseau症候群を疑うTIA症状を来した副甲状腺癌の一例を経験したため報告する。

【症例】

患者: 44歳男性
 主訴: 右大腿部の疼痛, 歩行困難
 既往歴: 特記すべきことなし
 家族歴: 父親が脳梗塞。膀胱腫瘍, 脳腫瘍, 頸部手術, 腎結石既往の家族なし。
 現病歴: 当院入院約4カ月前から右大腿部の運動時の疼痛が出現し、翌月に右大腿部の疼痛が増悪し、歩行困難となった。近医整形外科にて右大腿骨頸部骨折と診断され、手術目的に前医へ入院した際に実施した血液検査の結果、血清Ca値 13.7 mg/dl, intact-PTH 1910 pg/mlとPTH異常高値を伴う高Ca血症を認め、頸部超音波検査, CT, MRIで甲状腺右葉後下方に嚢胞を伴う4cm大の腫瘤性病変が確認された。当院転院の5日前にエルカトニンおよびゾレドロン酸4mgが投与された。精査目的に当院へ転院となった。
 現症: 血圧122/73mmHg 脈拍93回/分 呼吸数20回/分 体温37.5度 頸部触診で明らかな腫瘤性病変は触れない。右大腿部に圧痛あり。その他特記すべき所見なし。
 血液検査:

<血算>WBC 6800 / μ l (neutro 69.0% eosino 4.4% baso 1.0% mono 5.7% lympho19.9%), Hb 6.0 g/dl, Ht 20.8%, MCV 72 fl, Plt 47.3 $\times 10^4$ / μ l

<生化学>TP 7.2 g/dl, Alb 3.2 g/dl, BUN 10 mg/dl, UA 5.2 mg/dl, T-Bil 0.21 mg/dl, AST 24 U/l, ALT 15 U/l, ALP 1231 U/l, γ -GT 25 U/l, CPK 85 U/l, AMY 146 U/l, Na 143 mmol/l, K 4.3 mmol/l, Cl 115 mmol/l, Ca 9.5 mg/dl (補正Ca 10.3 mg/dl), IP 1.2 mg/dl, Glu 96 mg/dl, intact-PTH 1550 pg/ml, PTHrP <0.1pmol/l, T-Cho 123 mg/dl, TG 138 mg/dl, HDL-C 32 mg/dl

<凝固>PT 14.4秒(PT対象 11.5秒), APTT30.6秒(APTT対照 29.9秒)

画像検査:

<頸部超音波検査> (図1) 甲状腺右葉下極被膜外に42 \times 39 \times 28mm大の低エコー腫瘤を認め、腫瘤下極側は鎖骨下に達している。腫瘤の内側(気管側)は周囲との境界が不明瞭であり、血流シグナルは辺縁、内部に豊富に認める。甲状腺右葉下極と腫瘤頭側の接している部分では一部被膜が途絶しており、癒着が示唆される。

<頸胸部単純・造影CT> (図2A-D) 甲状腺右葉下方に腫瘤性病変を認める。前～上縦隔にもCTで軟部組織濃度を示す結節があり、リンパ節腫大が疑われる。

<^{99m}Tc-MIBIシンチグラム> (図3) 甲状腺右葉の尾側およびCTでリンパ節腫大を疑った前～上縦隔の腫瘤性病変に一致して集積を認める。

<心電図>HR 77 bpm, 洞調律, ST-T変化なし。

<骨塩定量>大腿骨:T-Score -4.4 腰椎:T-Score -2.3
経過: 画像所見や血液データより副甲状腺癌を疑い、当院

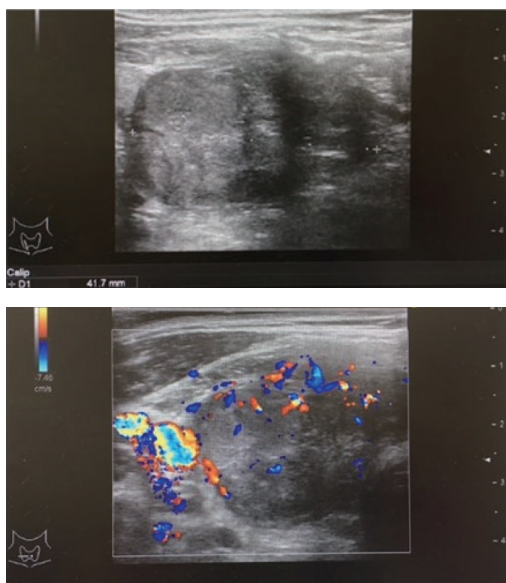


図1. 頸部超音波検査

甲状腺右葉左下極被膜外に42 \times 39 \times 28mm大の低エコー腫瘤を認め、腫瘤下極側は鎖骨下に達している。血流シグナルは辺縁、内部に豊富に認める。甲状腺右葉下極と腫瘤頭側の接している部分では一部被膜が途絶している。

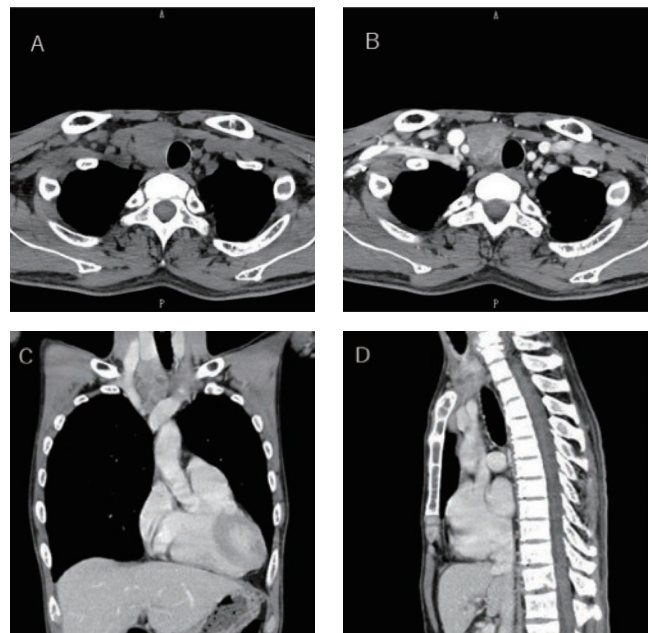


図2. 頸胸部単純・造影CT

(A) 単純CT横断像: 頸部に腫瘤性病変を認め、気管の偏位を来している。(B) 造影CT横断像: 内部は不均一に造影される。(C) 造影CT冠状断: 腫瘤性病変は右甲状腺下極と接している。(D) 造影CT矢状断: 前～上縦隔に軟部組織影を認める。

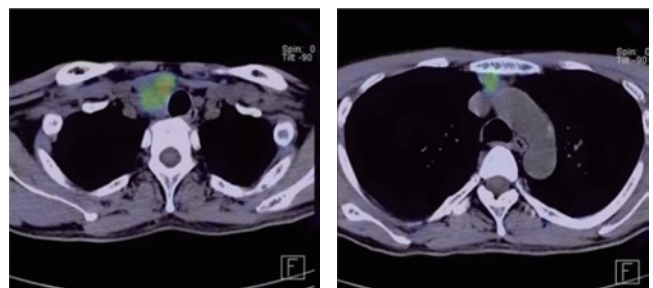


図3. ^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィ

甲状腺右葉の尾側の腫瘤性病変および前～上縦隔の軟部組織像に一致して集積を認める。

耳鼻咽喉科で甲状腺右葉峡切除術＋副甲状腺腫瘍摘出術＋上縦隔郭清術を行った。組織診で腫瘍細胞の静脈侵襲を認め、副甲状腺癌の診断となった(図4)。右大腿骨頸部骨折の手術のため術後10日目に前医へ転院した。退院後は当科および耳鼻科外来通院とした。

初回術後3カ月のCTで胸骨柄右後面に20mm大の結節を認め、残存病変、又は局所再発を疑い、初回術後4カ月目に当院呼吸器外科にて胸腔鏡下縦隔腫瘍摘出術＋肺部分切除術を施行した。初回術後9カ月目の造影CTで両肺野に多発肺結節像を認め、副甲状腺癌の多発肺転移と診断した。右横隔神経麻痺が新たに出現した。それによる肺機能低下により人工呼吸器からの離脱が困難となる懸念があり、患者も希望されなかったため、再手術は断念された。それ以降は原病に対する治療は行わず、高Ca血症に対する保存的治療を中心に行う方針となった。

初回術後9カ月頃、安静座位中に、突然左上肢の筋力低下および異常感覚が出現した。約10分で症状が自然に消失したため受診はしなかった。治療方針検討目的に同月入院した際に前記神経症状を聴取した。高Ca血症の神経症状は一般的に集中力の低下や意識障害として出現するが、当症例では単症状が確認されたため左上肢症状出現の18日後に頭部MRIおよびMRAを撮影したところ、拡散強調画像で皮質から深部白質に多発する微小高信号域を認めた(図5)。そのうち右頭頂葉皮質下の高信号域は左上肢の感覚野とも概ね一致し、一過性の左上肢異常感覚の責任病巣としても矛盾しないと考えられた。副甲状腺癌の頭蓋内転移の可能性を考え造影MRIを撮影したが、頭蓋内の病変の造影効果は乏しく、微小梗塞と判断した。一過性脳虚血発作様のエピソードは前記1回のみであり、その後症状の再燃は無く経過した。

高Ca血症に対してはシナカルセトを開始し漸増を行ったが、225mgまで増量しても血清Ca値のコントロールが困難となった。ゾレドロン酸によるCa値コントロールも検討したが、腎障害が進行しておりさらなる腎機能の悪化を避け、又、デノスマブがゾレドロン酸と比較して低Ca血症の出現頻度が多いという報告⁷⁾からCa値コントロールにより有効である可能性を考慮しデノスマブによるコントロールを選択した。初回術後1年目にデノスマブ120mg投与を行った。Ca値は13.6 mg/dlから9.4 mg/dlへと改善したが、intact-PTHには変化を認めなかった。初回術後1年3カ月後、腹痛のため当院救急受診した際、血清アミラーゼ 2171 U/Lの上昇を認め、単純CTで膵臓の腫大と腎周囲への炎症の波及を来していた。高Ca血症に伴う急性膵炎と診断し、ナファモスタットメシル塩酸、抗生剤投与を行った。高Ca血症に対してはエルカトニン40単位、デノスマブ120mgの投与を開始したが、肺転移、無気肺、肺水腫による呼吸不全で入院翌日死亡した。剖検は遺族の同意が得られず施行できなかった。治療経過について図6に示す。

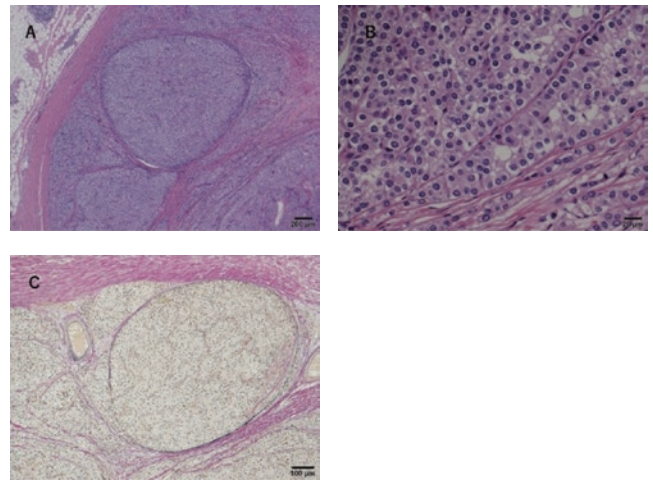


図4. 病理組織像

A：腫瘍は厚い被膜を有している B：腫瘍細胞は一様な小型多角形で淡明～両染色性胞体を有する。シート状、索状に増殖している。C：腫瘍細胞の静脈侵襲を認める。

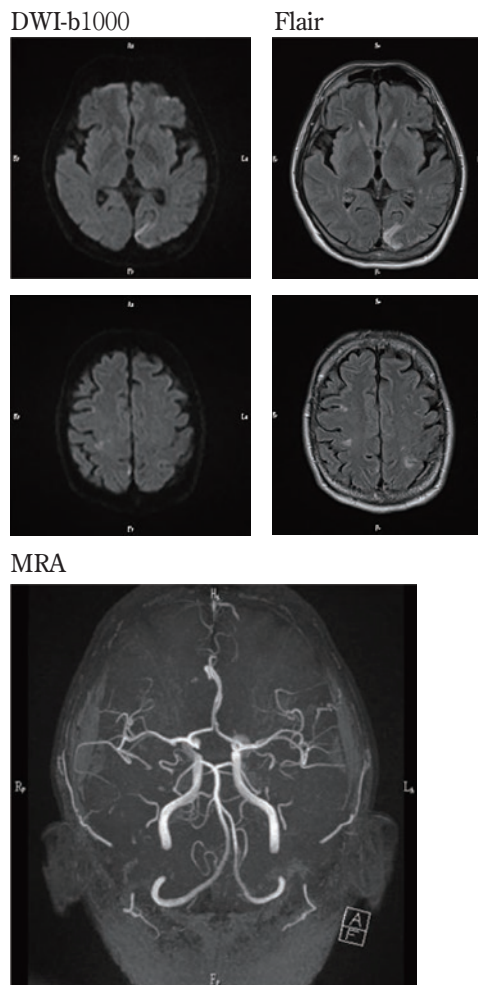


図5. 頭部MRI・MRA

後頭葉、頭頂葉に点状に梗塞巣が散在している。MRAでは動脈の口径不同は認めない。

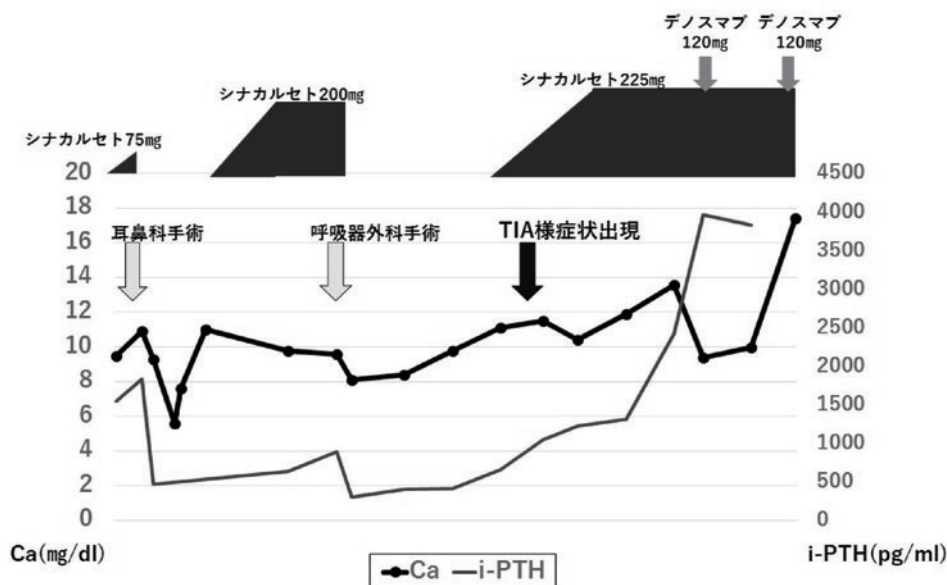


図6. 血清Ca値, iPTH, および治療経過

症例	発表者	年齢性別	再発部位	高Caに対するデノスマブ投与前治療	デノスマブ投与方法	経過 デノスマブ投与後
1	S Bowyer ¹⁷⁾	45M	局所, 胸膜, 横隔膜	シナカルセト BP	120mg/週で開始 4回以降 4週毎投与	4カ月後 死亡
2	K Nadarasa ¹⁸⁾	77M	肺	シナカルセト BP	120mg/月	4カ月
3	同上	48M	胸椎	シナカルセト BP	120mg単回投与	転移巣切除 Ca値正常化
4	Karuppiah D ¹⁹⁾	50M	不明	シナカルセト BP フロセミド 補液	60mg/4週で開始 3回以降 120mgへ増量	6カ月
5	糸島 早織 ²⁰⁾	40F	肺, 下咽頭	シナカルセト BP エルシトニン フロセミド 補液	120mg/4週で開始 3回以降 12~15週間隔	21カ月
6	Schwartzberg RJ ²¹⁾	71M	局所再発, 右鎖骨背側リンパ節, 胸骨上縁, 肋骨, 肺, 椎骨	シナカルセト BP フロセミド 補液	60mg/回 合計9回投与	25カ月
7	本症例	44M	縦隔 肺	シナカルセト	120mg/回 Ca上昇時	3カ月後 死亡

表：副甲状腺癌に伴う高Ca血症コントロール目的でデノスマブ投与を行った症例報告
(BP：ビスホスホネート)

【考察】

副甲状腺癌は原発性副甲状腺機能亢進症の原因疾患に占める割合が0.74%に過ぎず¹⁾, 年間発生率は100万人に1人以下⁸⁾と稀な疾患である。発症機序については明らかでは無いものの, 2002年に遺伝性副甲状腺機能亢進症である副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群(Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: HPT-JT症候群)の責任遺伝子とし

てHRPT2遺伝子が同定された⁹⁾。HRPT2はparafibrominをencodeするがん抑制遺伝子であり, 散発性副甲状腺癌の15例中10例にHRPT2遺伝子の変異が認められたとの報告から, HPT-JT症候群のみならず散発性副甲状腺癌においても発癌に関する主要ながん抑制遺伝子として注目されている¹⁰⁾。

被膜を損傷することにより播種を来すことから穿刺吸引

細胞診は禁忌とされているため、術前に臨床所見等から副甲状腺癌を見落とさないよう注意が必要である。飯塚らは甲状腺癌を疑う所見として、①頸部腫瘍の触知、②汎発性線維性骨炎の併発、③血清Ca値12mg/dl以上が重要であり、さらに頸部エコーでのD/W比が1以上であることや腫瘍の甲状腺内への浸潤も重要と述べている²⁾。副甲状腺癌の初回診断時に1/3の症例でリンパ節転移を、1/3の症例で遠隔転移を来していたと報告がある。本症例では副甲状腺腫瘍自体が鎖骨下～前縦隔に潜り込むような形状であり、身体所見上頸部腫瘍は触知しなかったものの、病的骨折の既往があり、治療前の血清Ca値が13.7 mg/dlと12以上であった。また、頸部超音波検査で甲状腺への浸潤が疑われ、造影CT、^{99m}Tc-MIBIシンチグラムからリンパ節転移が疑われたため比較的容易に副甲状腺癌が疑われた。初回手術より約3カ月で縦隔転移を来し、転移巣摘出後も比較的急激な経過で多発転移、およびコントロール困難の高Ca血症を呈し、急性腭炎を発症して死亡した。

現在副甲状腺癌に対する有効性が確立された化学療法は無い。Dacarbazineを使用した症例で数週間の有効性が確認された例¹¹⁾や、DocetaxelおよびS-1の併用の有効性が示唆された報告¹²⁾がなされてはいるものの、症例報告に留まる。分子標的薬として、Cetuximabの使用報告もあるが治療効果は確認されなかった¹³⁾。そのため、再発例に対しては腫瘍制御目的での外科的手術を行う事を考慮するが、手術不能な再発例、転移例に対しては高Ca血症に伴う症状の発症予防目的に血清カルシウム値の是正が行われる。当症例は高Ca血症から急性腭炎を発症し、不幸な転機をたどった。高Ca血症から急性腭炎が発症する機序は未だ正確には明らかになっていないが、①高Ca血症によって腭液中Ca濃度が上昇し、腭管内での腭石形成がおき、腭管閉塞をきたして腭炎が発生する、②腭組織でのCaイオン濃度上昇が、腭組織内トリプシノーゲンのトリプシンへの活性化を促進する結果、腭の自己消化を引き起こすと考えられている。さらに、SPINK 1 (serine protease inhibitor Kazal type 1)とCFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の遺伝子多型が、原発性副甲状腺機能亢進症での急性腭炎のリスクを増加させる可能性が示唆されている¹⁴⁾。副甲状腺癌と急性腭炎の関連についてのGaoらの報告では、“Parathyroid carcinoma”および“Pancreatitis”をキーワードにPubMed検索した結果、1969年から2016年までで両者を合併した英文症例報告は9件11症例であったと報告している¹⁴⁾。またSinghらの報告では、自施設における単発性の原発性副甲状腺機能亢進症の手術症例177例を、高カルシウムクリーゼを呈した群(高カルシウム血症による症状を有し血清補正Ca値>14mg/dlの例)と、そうでない群に分けて比較したところ、平均血清カルシウム値はそれぞれ15.14±1.06mg/dlと11.79±1.24mg/dl、急性腭炎はそれぞれ13.5%と5.7%と有意な差を認めた。各群中での副甲状腺癌症例の割合は10.8%と2.1%であった¹⁵⁾。副甲状腺癌では腫瘍の増大に伴ってPTHが上昇し、血清カルシウム値が高くなりやすいことから、副甲状腺癌での急性腭炎の発症率は良性腺腫と比較して高い可能性があり、診療の際に留意する必要があると考える。

高Ca血症に対する従来の薬物療法としてはループ利尿薬、カルシトニン製剤、ビスホスホネート製剤であるが、2014年2月よりシナカルセトが外科的切除不能な原発性副甲状腺機能亢進症および副甲状腺癌の高Ca治療に対して保険適応となった。シナカルセトは副甲状腺の細胞膜上のCa感知受容体の膜貫通領域に結合しCa²⁺との結合性を増大させることで、PTHの産生、分泌を抑制して血清Ca値を低下させる¹⁶⁾。又、近年コントロール不良な高Ca血症を来した副甲状腺癌の症例に対するデノスマブの有効性が複数報告がされている¹⁷⁾⁻²¹⁾(表1)。デノスマブはRANKL (receptor activator of NF-κB ligand) に対するヒト型モノクローナル抗体であり、RANKLに結合して特異的にRANK/RANKL経路を阻害することで骨吸収を強力に抑制する²²⁾。本邦でのデノスマブの保険適応は、2018年4月現在「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変、骨巨細胞腫」に限られており、副甲状腺癌による高Ca血症には適応外使用となる(表)。投与間隔についてのコンセンサスはいまだ存在しない。本症例ではシナカルセト漸増を行ったものの血清Ca値は高値が持続し、制御不能であった。静注ビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸は、重篤な腎機能障害のある患者に対して慎重投与となっており、腎機能障害の進行が持続していた本症例では経過中の急な腎機能悪化のリスクがあると判断し使用を控えた。前立腺がん骨転移患者へのゾレドロン酸およびデノスマブの投与による低Ca血症出現の頻度がデノスマブ投与で高い事が報告されており⁷⁾、当症例において再発転移の速度が比較的急激である事を考え、デノスマブ投与によりCa値制御に有効と判断しデノスマブの投与を行った。初回投与時には血清Ca値が13.6 mg/dlから9.4 mg/dlへと改善しており、本症例に対しても奏功したと考えられた。

本症例についても1点興味深いのは、経過中にTIA様症状を呈し、頭部単純および造影MRIで多発脳梗塞を認めた点である。高Ca血症の症状として神経症状が出現する事はあるが、集中力の低下や意識障害として出現するのが一般的である。一方Trousseau症候群は脳梗塞症状を呈する。本症例では左の上肢の異常感覚という巣症状として症状が出現したため、MRIおよびMRAを撮影し、多発脳梗塞を確認した。左上肢の感覚野の近傍である右頭頂葉皮質下に梗塞巣を認め、左上肢異常感覚の責任病巣として矛盾しないと考えられたことから、本症例で認めた神経症状の原因が高Ca血症ではなく、脳血管障害であったことを示唆すると判断した。通常動脈硬化のリスク因子とされる高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病の合併は無く、MRAでも動脈の口径不同といった動脈硬化を示唆する所見は認めなかった。そのため我々は腫瘍の転移の可能性も疑い、造影MRIを施行したが、転移は否定的な結果であった。原因検討の結果、担癌患者での多発脳梗塞の原因となる病態として、Trousseau症候群の可能性を考えた。

Trousseau症候群は1865年にTrousseauが胃癌患者に発症した遊走性血栓性静脈炎の報告を端緒とする²³⁾。未だに統一された診断基準がないものの、進行した悪性腫瘍に合併して血栓症を呈する悪性腫瘍随伴症候群のひとつとして位置づけられている。担癌患者の90%以上に何等かの血液

凝固異常の存在が指摘されており⁶⁾、非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis : NBTE) を合併しやすいと報告されている²⁴⁾。NBTEの原因として癌からの組織因子 (tissue factor : TF) やサイトカインが放出され、無菌性疣贅を形成され、その結果動脈血栓症が起こると考えられている。また、静脈血栓塞栓症の担癌患者への合併の頻度も高いことから²⁵⁾、向井らはTrousseau症候群の病態について、静脈血栓塞栓症やNBTEなどの動脈血栓が担癌患者に出現する疾患群であり、さらに長期臥床や悪液質、抗がん剤に伴う血栓症も含め、病態の多様化を述べている²⁶⁾。又、NBTEは非固形癌を除くと肺癌、膀胱癌、卵巣がん (とくにムチン産生腫瘍) といった腺癌での合併頻度が圧倒的に高いとされている²⁷⁾。一般的にTrousseau症候群を合併した場合の生存期間の中央値は4.5カ月と報告されており、予後規定因子でもある²⁸⁾。治療方法としては原疾患に対する治療が重要とされるが、同時に血栓塞栓症に対する治療を行う。ヘパリン製剤が有用であるとされており、近年では直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) の有用性も報告されている²⁹⁾。

本症例の経過中には凝固系検査が未施行であり、凝固亢進状態だったか確認できていない。しかし、動脈硬化性疾患の危険因子の欠如、多発性の微小脳梗塞という病型からは、Trousseau症候群による塞栓症が原因であった可能性を示唆すると考えられた。副甲状腺癌による副甲状腺機能亢進症に伴う高Ca血症が、抗利尿ホルモン作用を阻害するために脱水症を来しやすいという背景も、血栓形成傾向に関与したと考えられる。

我々が検索した限りでは、副甲状腺癌にTrousseau症候群を合併した症例の報告はなく、貴重であると考えられた。

利益相反の開示
なし

【参考文献】

- 1) Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995-2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ; **132** : 359
- 2) 飯原雅季, 鈴木留美, 川真田明子ら : 副甲状腺癌の発生機序と診断と治療. 内分泌甲状腺外科学会誌2012 ; **29(3)** : 201-205,
- 3) Hoelting T, Weber T, Werner J, et al. Surgical treatment of parathyroid carcinoma. *Oncol Rep* 2001 Jun-Aug ; **8(4)** : 931-4
- 4) Hundahl SA, Fleming ID, Freming AM, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995 : A National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999 ; **86(3)** : 538-44
- 5) Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al. Functional parathyroid carcinoma : long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery* 2007 ; **142** : 936-943
- 6) 内山信一郎, 清水優子 : 悪性腫瘍にみられる脳梗塞 (Trousseau症候群). 神経内科 2003 ; **58** : 463-367
- 7) Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith, et al : Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011 ; **377(9768)** : 813-822.
- 8) Lee PK, Jarosek SL, Virning BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007 ; **109** : 1736-41.
- 9) Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002 ; **32(4)** : 676-80
- 10) Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al : Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003, **349(18)** : 1722-1729
- 11) Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, et al. : Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1984 ; **144** : 399-400.
- 12) 島根俊和, 森 智昭, 小野智裕ら : Docetaxel投与でQOLを維持できた頭頸部腺癌の3例. 癌と化療 2010 ; **37** : 2897-2900
- 13) 榎本圭佑, 島津宏樹, 長井美樹ら : 副甲状腺癌の遺伝子解析とCetuximab・Docetaxel・S-1を用いた治療経験. 内分泌甲状腺外科学誌 2014 ; **31** : 232-237.
- 14) Yuan Gao, Cheng Yu, Feixiang Xiang, et al. Acute pancreatitis as an initial manifestation of parathyroid carcinoma. *Medicine* 2017 ; **96** : 44(e8420)
- 15) Singh DN, Gupta SK, Kumari N, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis : Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2015 ; **19** : 100-5.
- 16) 山本貴之, 富永芳博. シナカルセトの適応拡大後の原発性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺癌に対する治療戦略. 内分泌甲状腺外科学会誌2014 ; **31(3)** : 205-209
- 17) Samantha B, Alison W, David R, et al. Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. *Med J Aust* 2013 ; **198(10)** : 559-561
- 18) Nadarasa K, Theodoraki A, Kurzawinski TR, et al. Denosumab for management of refractory hypercalcaemia in recurrent parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014, **171** : L7-8
- 19) Karuppiiah D, Thanabalasingham G, Shine B, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma : response to high-dose denosumab. *Eur J Endocrinol* 2014, **171**. K1-5.
- 20) 糸島早織, 湯野暁子, 加藤友美ら. デノスマブが奏功した転移性副甲状腺癌による高Ca血症の一例. 日本内分泌学会誌2015 ; **Vol 91** : 23-26

- 21) Schwartzberg RJ, Elbelt U, Ventz M, et al, Palliative treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathrotoxicosis : denosumab as rescue therapy. *Endocrinol Diabetes & Metab CASE REPORTS* 2015, 10. 1530/ EDM-15-0082
- 22) 高橋俊二. 分子標的治療薬 抗体治療薬 RANKLに対する抗体薬 : 日本臨牀2014 ; **72**巻 増刊号 2 : 268-275
- 23) Trousseau A : Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. Vol,5 The New Sydenham Society Publication, London, 1868, p281-332
- 24) Mac Donald RA, Robbins SL : The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis. An autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med* 1957 ; **45** : 255-273,
- 25) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 20 ; **24**(3) : 484-490
- 26) 向井幹夫 : がん患者における血栓とその治療— Trousseau症候群の多様性と発症機序— . *Thrombosis Medicine* 2017 ; **Vol.7**, No2 : 108-113.
- 27) Shigeru Nogawa : がんと脳梗塞— トルーソー症候群の臨床. 血栓止血誌 2016 ; **27**(1) : 18-28
- 28) Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma : a 22-year experience. *Neck* 2004 ; **26** : 716
- 29) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al. Stroke in patients with cancer incidence and etiology. *Neurology* 2004 ; **62** : 143-147

A Case of Parathyroid Carcinoma with TIA-like Symptoms and a Relatively Rapid Relapse with Lung Metastases

Mayuko Igarashi¹⁾, Tomoyuki Kurashina¹⁾, Yumiko Hamano²⁾, Yumiko Yamashita¹⁾, Shinsuke Saito¹⁾, Kazumi Kawata²⁾, Tomoki Shibano³⁾, Kentaro Ashizawa⁴⁾, Manabu Takahashi¹⁾, Nobukazu Okada¹⁾, Kenta Okada¹⁾, Ken Ebihara¹⁾, Hiroshi Nishino²⁾, Shunsuke Endo³⁾, Shun Ishibashi¹⁾

¹⁾ Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University 3311-1 Yakushiji Shimotsuke Tochigi 329-0498 Japan

²⁾ Division of Otolaryngology, Jichi Medical University 3311-1 Yakushiji Shimotsuke Tochigi 329-0498 Japan

³⁾ Division of Respiratory Surgery, Department of Surgical Medicine, Jichi Medical University 3311-1 Yakushiji Shimotsuke Tochigi 329-0498 Japan

⁴⁾ Division of Pathology, Jichi Medical University 3311-1 Yakushiji Shimotsuke Tochigi 329-0498 Japan

Abstract

A 44-year-old man was admitted by his former doctor because of a right femoral neck fracture. His laboratory showed hypercalcemia (serum Ca 13.7 mg/dl) and high intact-PTH (1910 pg/ml). He had a neck mass approximately 4 cm in diameter at the lower pole of the thyroid gland; hyperparathyroidism was suspected, and he was referred to our hospital. A ^{99m}Tc-scintigram showed accumulation in the neck mass and anterior mediastinal lymph nodes, suggesting parathyroid cancer and anterior mediastinal lymph node metastasis. He underwent initial surgery, and the histological diagnosis was parathyroid cancer. Three months later, a new lesion appeared in the mediastinum. Since recurrence or lymph node metastasis was suspected, mediastinal tumor resection and pulmonary partial resection were performed. Nine months after the first surgery, multiple small nodules appeared on both sides of the lung on follow-up chest CT. Since re-operation for multiple pulmonary metastases was difficult, cinacalcet and denosumab were given to suppress serum the calcium level. During outpatient follow-up, he had transient paralysis and numbness of the right half of the body, consistent with a transient ischemic attack (TIA). Head MRI, MRA, and contrast MRI showed multiple cerebral microinfarctions. Because of the absence of risk factors for arteriosclerosis or thromboembolism, the multiple micro-embolisms were ascribed to the large burden of parathyroid carcinoma. Thromboembolic diseases are known to be frequently associated with advanced cancers, and this association has been referred to as Trousseau syndrome. Shortly after the episode, he died from acute pancreatitis presumably due to hypercalcemia. To the best of our knowledge, this is the first report of a case of advanced parathyroid carcinoma associated with TIA-like symptoms caused by Trousseau syndrome.

(*Key words* : hypercalcemia, parathyroid carcinoma, Trousseau syndrome)