<原 著>

自発性低血糖症と原発性肝癌

小田正幸 岡 博
 藤田雄二 兼子俊男 竹内 正*

I. 緒 言

自発性低血糖症の原因は後述のごとく多様であるが、原発性肝癌によると目されるものは比較的希である。たとえば、欧米においては 1929 年 Nadler & Wolfer¹⁾ の最初の報告以来 1952 年までに 7 例の報告を散見するにすぎない²⁻⁷⁾。しかるに最近 McFadzen & Yeung⁸⁾ は香港において 23 例の肝癌中 7 例に持続性低血糖をみとめ、1 例を除き低血糖症状の発現をみたとしている。このような懸隔が人種の差によるものか、あるいは不注意に看過されていたことによるかは不明であるが、当教室においては過去 23 年間に入院した原発性肝癌 33 例中 2 例に著明な自発性低血糖症の症状発現した経験を有するので、ここにその臨床経過ならびに剖検所見をのべ、さらにこれに 2, 3 の考察を付することにする。

II. 症 例

1. 小〇誠 36歳 男 会社員

生来健康で家族歴、既往歴に特記すべきものがない。酒は 1 日 1 合位。

現病歴：昭和 36 年 6 月頃より全身倦怠感、腹部膨満感、食思不振などを訴えるようになったが、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸などをみなかつた。8 月初旬前記症状の存続するため会社の診療所を訪れ、肝腫大を認められ、薬剤の服用を命ぜられた。9 月上旬当科外来を受診、同月 25 日入院した。

入院時現症：体格中等度、栄養良好、意識明瞭、皮膚顔色やや褐色調を帯び、眼球結膜は亜黄疸色、臍孔の対光反射迅速、頸部リンパ腺腫脹なく、心音純、肺肝境界

第 4 肋骨下縁、肺野聴診上異常ない。腹部はやや膨隆し、食後に腹壁筋の緊張が増加するが、腹壁静脈怒脹をみない（これは後に出現した）。

肝は右乳線上季肋下に 7 横指径触知し、辺縁は鈍、表面にやや凹凸あり、硬度は全般に硬いが、一部弾力性硬を示す部分が混在し、圧痛がある。脾腫は認めない。膝蓋腱反射正常で、病的反射なく、下肢に浮腫を認めない。

入院時諸検査成績：血液像、血沈、ワ氏反応、CRP など異常なく、尿では入院時蛋白(+)、糖(-)、ウロビリソ体(+)、沈渣で赤血球が若干みられたが、その後糖はときに陽性、蛋白は陰性に移行した。尿、心電図、胸部 X 線、血液生化学、電解質、出血要因などいずれも異常なく、骨髓像、胃透視でも著変をみない。

肝機能検査では入院時黄疸指数 9、血清蛋白 7.2 g/dl、CCF (-)、硫酸亜鉛試験 13.1、チモール混濁試験 1.9、アルカリホスファターゼ 10.0、GOT 140、GPT 46、BSP (45 分) 25% であつた。

またアミラーゼ値 (Wohlgemuth 法) は血清 8、尿中 32 で正常範囲を出ない。

11 月 7 日腹腔鏡検査を施行、肝は全体に結節状、薄赤白色の部分が斑状に散在し、一部血腫を形成し、肝腫瘍であることが確かめられた。

入院後の経過：入院 2 週間後夜間突然うなり声を発し意識喪失に陥つた。当時上下肢を屈位に保つたが、その後間代性痙攣も若干みられた。顔面に発汗あり、呼吸数 30~40、血圧もやや上昇していた。臍孔はやや縮少し、膝蓋腱反射は存在、病的反射はない。発作時チオクト酸、グルクロン酸にブドウ糖を加えて点滴静注を行ない、意識回復したが、その際の発作の認識はなかつた。

その後数日にわたり朝夕の区別なく、同様の発作が 1 日数回にわたり頻発し、いずれもブドウ糖静注、砂糖水飲用などで回復した。なお発作時の血糖は 25 mg/dl ときわめて低く、肝癌に起因する自発性低血糖症の疑をおいた。

* M. Oda, H. Oka, Y. Fujita, T. Kaneko, T. Takeuchi: 東京大学医学部吉内内科。

図 1.

10 月 11 日の脳波検査では全体的に Basic activity が緩徐でさらに 6~7 c/sec の Q 波がときに介在し、脳機能全体の障害を疑わせるが、その他とくに異常放電あるいは電位の変化をみとめない。

その後の経過は図 1 に示すごとくであるが、10 月下旬よりは意識喪失などの発作が頻発し、1 日 4~5 回に及ぶことがあり、とくに夜間、早朝に多くみとめられた。

空腹時血糖値の推移は同じく図に示すとおりであるが、11 月 9 日糖負荷試験（ブドウ糖 50 g 経口）では血糖値（Hagedorn, mg/dl）が空腹時 35、30 分後 84、60 分 93、90 分 75、120 分 37 と著明な血糖降下を示した。

なお 11 月下旬よりは意識混濁の度が次第に加わり、ブドウ糖静注でも寛解しないことが多くなった。当時黄疸が出現、次第に増強し、血性腹水も加わり、肝機能検査では黄疸指数 80、血清総蛋白 5.8 g/dl、CCF (卅)、硫酸亜鉛試験 11.5、チモール混濁試験 4.7、アルカリ性ホスファターゼ値 11.0、GOT 1120、GPT 670 と著増し、血中 NH_3 値も 460 γ/dl と高値を示し、肝不全の徴が加わった。

11 月 30 日より昏睡状態持続、12 月 1 日死亡した。

剖検所見：全身の黄疸高度、腹腔に 1 l の血性腹水貯留、肝は重量 5700 g、肝内門脈に腫瘍血栓を形成、さらに門脈末枝にも血栓がみられる。腫瘍は右葉に原発巣と思

図 2.

図 3.

われる灰黄白色超小児頭大のものがあつた、さらに左葉に鳩卵大の多数の転移を起こしている(図2)。全般的には汎発性肝癌の型に属する。組織学的には大索状肝細胞癌で、周囲は腫瘍細胞で圧排されて比較的薄い線維層で境界されている(図3)。各腫瘍細胞は多角形で、PAS染色でグリコーゲン様物質が比較的明瞭に証明される。

その他肝全体に軽度の線維症あり、また高度の髄外造血の像がみとめられる。脾でもうつ血のほか同様の所見がある。副腎には腫瘍転移なく、皮質のリポイド顆粒がわずかに減少する程度の変化である。

脾は軽度の脂肪浸潤があり、頭、体、尾部の組織像でラ氏島細胞が肥大増殖の傾向を示した(β 顆粒の染色性は全体によくない)ことは、肝腫瘍細胞のグリコーゲン沈着傾向とともに、成因上考慮に入れるべき点と考える(図4)。

図 4. (160×, HE染色)

2. 相○耕○* 35歳 男 弁護士

ロシアで風土病に罹患したほか特記すべき疾患なし。煙草1日20本。酒1合。家族歴で母30歳で急性黄色肝萎縮症、長兄32歳で肝硬変で死亡。

現病歴：昭和32年12月以来嘔吐、全身倦怠感、食思不振あり。33年4月左胸下部不快感、腹部膨満感を訴え、医師に受診、心窩部の腫瘤をみとめられ胃癌の疑いの診断をうけた。そこで癌研で胃のX線検査を受け、肝疾患であろうとされ、5月8日精査の目的で当科に入院した。

入院時現症：体温36.7℃、皮膚可視粘膜に黄疸なく、肺肝境界第5肋間、心肺に著変を認めない。腹部はやや膨隆し静脈怒張あり、心窩部に小児頭大の腫瘤を触れ、表面に凹凸圧痛あり、脾腫はない。下肢腱反射は減弱し

ているが、病的反射はない。入院当日第1回意識混濁発作があつた。

入院後の経過：入院1ヵ月後より全経過中37.3℃程度の微熱があり、その間3日間ブドウ糖点滴静注の副作用と思われる38.5℃の発熱をみた。

意識混濁発作は入院当初は毎日1~2回であつたが、次第に増加し、6月下旬よりは1日10回、7月中旬よりは1日15回程度となり、とくに夜間より早朝に多かつた。発作の様子は最初に冷汗を出し意識混濁の程度が進み、瞳孔はやや散大、対光反射も遅延する。病的反射はない。ブドウ糖注射でただちに意識明瞭となり、ニコリ笑うが、発作中の記憶はない。

腹囲は漸次増加し、黄疸は7月初旬よりあらわれ急に増悪し、7月25日死亡するまで続いた。

入院時の諸検査成績：血沈1時間値16、血液ワ氏反応(-)、血圧140~80 mmHg程度であつたが、発作時には最大血圧が165~170 mmHgまで上昇した。

尿では全経過中糖、蛋白陰性、ウロビリゲン弱陽性であつたが、7月に入り強陽性となつた。沈渣には赤血球、白血球ともに若干みられたが、円柱細胞はない。糞便中潜血反応(-)、虫卵も証明されない。

末梢血液は入院時赤血球数480万、白血球数7,000、色素係数1.0、網状細胞8%、血小板20万、血液像では好酸球2%、リンパ球14%、桿状核細胞9%、分葉核細胞61%であつたが、7月14日には、白血球数13,000、赤血球数251万、色素係数1.4、網状細胞14%、血液像で有核赤血球6%、好酸球19%、好塩基球1.5%、単球10%、リンパ球6%、後骨髄細胞0.5%、骨髄細胞4%、前骨髄細胞0.5%、骨髄芽細胞1%、プラズマ細胞0.5%を示し、骨髄像では赤血球系、白血球系ともに幼若のものが多く全体的に増殖著しくかつ成熟障害があり、Leukämoide Reaktionと思われた。

心電図ではSTが第2誘導で著明に低下、その他の誘導でも軽度低下の微あり、T波は全誘導で平低で、0~陰性である。ブドウ糖静注時にはT波の増高をみとめる。

胃の透視では著変をみず、入院時および7月10日の肝機能検査では、BSP30分値それぞれ6~30%、高田反応(-)~(卅)、血液総蛋白は8.5%、Al47%、 α ~、 β ~、 γ Glob. それぞれ6、25、23%であつた。

アミラーゼ値(Wohlgemuth法)尿で4、血清で2単位。10日に1回程度腹水穿刺を行なっているが、1回の穿刺排液量1,500~3,000 cc、最初は淡黄色透明でリバルタ陰性、遠沈で赤血球(卅)、7月10日頃より穿刺

* 本例は教室の古賀⁵¹⁾がすでに報告している。

液は淡赤色～血性となつたが、沈渣に腫瘍細胞はみられなかつた。腹腔鏡検査で肝の辺縁および表面に小豆大～小鶏卵大の腫瘍がみられた。腫瘍は黄色、丸くて硬い感じで、表面より突出し、中心部に陥凹はみられない。すなわち一見続発性肝癌を思わせた。

血糖値 (Hagedorn 法 mg/dl) は 50% ブドウ糖静注時の変動で、入院時注射前 40, 30 分 110, 60 分 55, 120 分 42 と急速に下降し、意識混濁した。6 月 3 日同様の試験で注射前 56, 30 分 94, 60 分 47, 120 分 32 である。アドレナリン 0.5 cc, ACTH 20 mg の注射時には、血糖値の低下がやや遅延する。

Thorn 試験では -55% で正常、X線像でトルコ鞍に異常をみとめない。

脳波所見は覚醒時 9~12 c/sec の中等波電位 (20~40 μ V) の速波に、6~7 c/sec の徐波 (50 μ V) が混じている。この徐波は意識混濁の進むにつれて著明となり、速波は消失して徐波は電位を増大した。

治療：入院時 Nitromin 療法 (3 週間全量 1,530 mg) を実施したが、みとむべき効果なく、白血球数 3,500 に減少したので中止した。高蛋白、高脂肪食とともにブドウ糖 50 g, 経口投与を行ない、多少の効果をみとめたが、食欲減退のため 5 月下旬より 50~20% のブドウ糖 20~40 cc を再三注射した。

Ephedrin 経口投与、アドレナリン、ACTH 注射などはみとむべき効果がなかつた。

剖検所見：肝臓は重量 4,550 g, 輪状肝硬変に併発した巨大な原発性肝癌が、肝の左葉全体および右葉の 2/3 を占めている。癌組織の部分は小豆大～大豆大、一部は鶏卵大の腫瘍の集簇よりなり、輪状肝硬変の部分においては、結合組織の増殖は比較的軽度で組織学的には小葉周辺部にグリコーゲンの存在をみとめるがその量は非常に少ない。

癌の転移は両肺の肋膜下に小豆大～母指頭大の転移腫瘍が散在、その他顕微鏡的に脾静脈内および胆嚢粘膜に腫瘍細胞と思われるものがある。腹腔内には血性液が約 6,000 cc 貯留している。脾臓は 500 g で亜急性脾炎の像をみた。

脾は肉眼的に形状その他ほとんど異常をみとめないが、組織学的に外分泌腺細胞の中等度の萎縮および軽度の膠原線維増殖をみとめた。それに反しラ氏島はその数を増し、80×10 倍拡大視野中 3~8 コ (正常は 2~3 コ) をみとめた。その大きさも一般に大きく、200~270 μ (Warren & Le Compte⁹⁾ によると正常は 75~170 μ)

である。かつ充血し頭部において出血しているものもある。浮腫はない。その細胞は充実性で、原形質はクロマチンも豊富である。その細胞組織において β 細胞の百分比は著変がみられなかつた。

その他の臓器では副腎は左 10 g, 右 9 g, 比較的リポイド量少なく、皮質に結節状増生がみられ、皮質、髓質ともに機能の亢進が考えられる。脳下垂体は 0.6 g で塩基好性細胞の軽度の増加がある。甲状腺は 22 g で腺上皮低く、膠質は比較的濃染し、機能低下状態を思わせる。骨髓は大腿骨において上 2/3 が赤髄で細胞の増加がみられる。その他カタル性胃十二指腸炎、大動脈のアテローム変性がみられた。

III. 考 按

自発性低血糖症の原因は多様であり、たとえば、Conn¹⁰⁾はそれをきたす器質的病変として、脾の腺腫、腫瘍、ラ氏島増殖肥大のほか、各種の肝疾患、下垂体～副腎皮質機能障害をきたす疾患、中枢性神経障害を、機能的な原因として自律神経系平衡異常、食餌、腎性糖尿、妊娠、過激な筋肉労働などを挙げている。わが国においては昭和 5 年坂口教授¹¹⁾の最初の紹介以来、昭和 35 年までに 60 例の報告がある。参考までにこれを表 1 としてここに掲げておく (文献 12~77)。それらのうちで低血糖症の原因と考えられるものを整理すると、脾島腺腫が圧倒的に多く 22 例、つづいて肝癌 6 例、肝障害 5 例、脾腫瘍および下垂体副腎皮質機能障害のおおの 4 例、脾島の肥大増殖、腸結核およびシモンズ症候群のおおの 2 例、その他脾炎、肝硬変、リンパ肉腫、ホジキン病 1 例、原因不明のものが 8 例となる。

脾病変によるものはインシュリン過剰症として理解が容易であり、その他内分泌系障害によるものもある程度インシュリンに拮抗するホルモンの不足に関連あるものと思われるが、最近それらと関係ない腫瘍例で自発性低血糖症を呈するものがあることが注目されている。肝癌については既述したが^{12, 7)}、その他副腎皮質～腹部仮性粘液腫など上皮性腫瘍 6 例、線維腫～肉腫などの中胚葉起原性腫瘍 22 例が欧米の文献に報ぜられていることを Karsh⁷⁸⁾ らは指摘している。それら脾外性腫瘍の低血糖症誘発の成因については後に論ずることとして、まず原発性肝癌のばあいについて考えてみよう。

まずその頻度は既述のごとく欧米においては少なく^{12, 7, 79~81)}、わが国においても自発性低血糖症 60 例中 6 例 (本文の症例 1 を加えると 61 例中 7 例、1 例続発性肝

表 1. わが国における自発性低血糖症の報告例

年次	患者 年齢	性	低血糖症の病因	報告者 (所属)	年次	患者 年齢	性	低血糖症の病因	報告者 (所属)		
1	昭7	41	合	脾島腺腫	中村(長崎大), 清野, 三宅(東大) ^{12, 13)}	31	昭29	53	合	不 明	一瀬(九大) ⁴³⁾
2	"	22	早	肝障害	清野(東大) ¹⁴⁾	32	"	14	合	不 明	花園(鳥取大) ^{44, 45)}
3	"	32	早	同 上	同 上 ¹⁴⁾	33	"	45	早	脾島腺腫	津村(阪市大) ^{46, 47)}
4	昭9	44	合	肝 癌	岡田(東大坂口内科) ^{15, 16)}	34	昭30	57	合	同 上	佐藤(東大) ⁴⁸⁾
5	昭11	41	合	脾島腺腫	棟方(東大青山外科) ¹⁷⁾	35	"	40	合	肝障害	藤田(阪市大) ^{49, 50)}
6	"	40	合	同 上	楠, 棟方(同上) ¹⁸⁾	36	"	35	合	原発性肝癌	古賀(東大田坂内) ⁵¹⁾
7	"	49	合	不 明	金子, 村上, 川越 (九 大) ^{19, 20, 21)}	37	昭31	47	合	ラ氏島癌肝転移	蓮沼(慶大) ⁵²⁾
8	昭12	20	早	リンパ肉腫	岩井(京城大) ²²⁾	38	"	67	早	下垂体副腎皮質 不全	徳中(北大) ⁵³⁾
9	"	40	合	脾癌腫	稲見(東大神経科) ²³⁾	39	"	44	合	脾島腺腫	高島, 前沢(東大) ⁵⁴⁾
10	"	40	合	脾島腺腫	同 上 ²³⁾	40	"	47	早	同 上	内野(神戸医大) ⁵⁵⁾
11	昭14	19	合	腸結核	杉田(東大) ²⁴⁾	41	"	63	合	下垂体性	柚木(鹿児島大) ⁵⁶⁾
12	"	38	合	同 上	同 上 ²⁴⁾	42	"	42	早	不 明	倉田, 平田(九大) ⁵⁷⁾
13	昭15	32	合	不 明	中道(岡大神経) ²⁵⁾	43	昭32	63	早	脾ラ氏島増生	吉川 ⁵⁸⁾
14	"	26	合	急性黄色肝萎縮 症	酒井, 杉田(東大) ²⁶⁾	44	"	31	合	不 明	佐藤(慶大) ⁵⁹⁾
15	昭16	不 明	肝障害	木村, 岩波(東大) ²⁷⁾	45	昭33	36	合	脾島腺腫	渡辺, 木谷(阪大) ^{60, 61, 62)}	
16	昭17	44	合	亜急性脾炎	紀(東大) ²⁸⁾	46	"	17	合	同 上	安部 ⁶³⁾
17	"	28	早	シモンズ症候群	同 上 ²⁸⁾	47	"	45	合	脾ラ氏島肥大増 生	同上 ⁶³⁾
18	"	3歳9 ヵ月	合	17の第3子	同 上 ^{28, 29)}	48	"	45	合	肝 癌	木谷(阪大) ⁶¹⁾
19	昭23	51	合	脾島腺腫	高木, 飯田(東大外) ³²⁾	49	昭34	41	合	肝障害	村上(鳥取大) ^{64, 65)}
20	昭24	39	合	肝硬変	中山, 佐野(東大) ^{30, 31)}	50	"	32	合	下垂体副腎皮質 障害	折笠(福島医大) ⁶⁶⁾
21	昭26	62	合	脾腫瘍	前沢, 浪久(東大) ³³⁾	51	"	55	早	脾島腺腫	三浦 ⁶⁷⁾
22	"	46	合	脾島腺腫	石崎 ³⁴⁾	52	"	34	合	ホジキン病	須田, 日野(東一) ⁶⁸⁾
23	"	25	合	同 上	郭(台北大) ³⁵⁾	53	"	49	合	原発性肝癌+肝 硬変	見城(群馬大) ⁶⁹⁾
24	昭28	41	合	不 明	日置(金沢大) ³⁶⁾	54	昭35	20	合	脾島腺腫	更井(鳥取大) ⁷⁰⁾
25	"	46	合	脾島腺腫	成田(東北大) ³⁷⁾	55	"	50	合	同 上	森岡(熊本大) ⁷¹⁾
26	"	57	合	同 上	棚橋(名大精神科) ³⁸⁾	56	"	29	早	脾ラ氏島腺腫	沖中(東大) ⁷²⁾
27	"	40	合	同 上	井上(鳥大神経科) ³⁹⁾	57	"	50	合	脾島腺腫	岡本(熊本大) ⁷³⁾
28	昭29	45	早	同上の疑	津村(阪市大) ⁴⁰⁾	58	"	44	早	シモンズ症候群	吉川 ⁷⁴⁾
29	"	60	合	同 上	小野寺(北大) ⁴¹⁾	59	"	66	合	肝転移癌	松下, 伊藤(京大) ^{75, 76)}
30	"	4	合	下垂体副腎皮質 障害	茂手木(東大小児科) ⁴²⁾	60	"	63	早	原発性肝癌	堂野前(阪大) ⁷⁷⁾

癌が含まれる)であり、当教室の集計でも原発性肝癌 33 例中 2 例にみとめられたにすぎないので比較的希と考えられる。McFadzen⁸⁹ らは中国人において原発性肝癌に高率に本症の発現をみとめたとしているが、これは低血糖、飢餓感、冷汗、脱力感などの初発症状のみ呈したもので含んだ成績であり(7/23)、精神症状、痙攣、昏睡などはその 2 例にみとめられたにすぎない。しかし彼らのいうごとく今後その傾向あるものの発見に注意すべきであろう。

さてわれわれの 2 症例につき剖検上の所見上多少とも低血糖症の成因に関係ありそうな点を挙げてみると、①いずれも腫瘍が巨大で肝の大半の容積を占めていたこと、②門脈に血栓症のあつたこと、③症例 1 では腫瘍細胞内にかなりのグリコーゲン沈着のあつたこと、④両例とも脾ラ氏島の肥大増殖があつたことなどである。

そのうち肝の実質障害により糖代謝障害をきたし肝性低血糖症を起こすことは周知のことであるが、肝疾患中毒、肝炎、肝硬変、脂肪肝、糖尿病、胆管閉塞その他のきわめて少数例¹⁰⁾を除いては、ほとんどすべてが原発性肝癌で占められている。その際肝腫瘍は大きく転移巣とともに肝の容積の大半を占めていること、および肝硬変症との合併例^{1-6, 16-51, 69, 77, 79, 81)}がきわめて多いことが注目される。有名な Mann⁹²⁾ の肝切除実験以来、肝の広汎な傷害時低血糖症状の発現することはすでに明らかであるが、Crawford⁹³⁾はもしそれに起因するとすれば同時に臨床あるいは機能検査上高度の肝不全の徴があるに違いないと疑問をもっている。

また逆に肝腫瘍の巨大なものがすべて低血糖症状を有するとはいいたいが、つぎの門脈血栓症の存在も腸管よりの糖の吸収を多少とも阻害することは考えられるが、そのすべてに低血糖症のみられないことは自明の理であろう。

ここにおいて最近問題視されるのは肝腫瘍自体の糖代謝に及ぼす影響である。

a) 腫瘍の糖質摂取、貯蔵、消費、放出

われわれの症例 1 においては腫瘍細胞内にグリコーゲン顆粒の増加をみとめ、また McFadzen⁸⁹ らもそのような事実を報じているが、一方その減少を重視する人^{1, 88)}もあり、一定しない。また Klein⁸⁰⁾、Weber⁸⁷⁾ らは腫瘍組織において G-6-Pase が減少し、摂取した糖が体内に放出されがたいとし、伊藤⁷⁶⁾も類似の傾向をみとめている。一般に腫瘍組織内の糖代謝経路は正常の組織と相異し、嫌気性解糖がさかんでことに Hexosemo-

nophosphate shunt などが重視されることは周知の事実であるが、Orr⁸⁴⁾、Olson⁸⁵⁾ らも DAB 肝癌で癌組織における糖代謝経路の相異を実証している。

一方 Conn¹⁰⁾ らは肝障害時の糖負荷時血糖曲線の特徴として、1~2 時間値の高値を示すいわゆる Plateau 型を指摘しているが、自発性低血糖症状を伴う原発性肝癌のばあいには、糖負荷 1~2 時間後血糖値は急速に正常以下に下降しその原則にあてはまらないことがわれわれの症例でもみられる。McFadzen⁸⁹ らもこの点を指摘し、さらに糖静注後の一定時間、あるいはアドレナリン注射後に血清無機 P の変動しないこと (Forsham⁸⁶⁾ によると血清無機 P の減少は末梢筋肉組織などで糖の利用されることを示す) などより、腫瘍が糖を全部摂取、消費するためと推論している。一般に低血糖症を惹起する腫瘍は肝癌のほか、線維腫、肉腫、紡錘細胞肉腫などであるが、いずれも巨大で発育のさかんな時期に症状顕著となることもある程度このことを支持するごとく思われる。腫瘍組織では摂取した糖を嫌気性解糖経路を介してさかんに消費し、G-6-Pase を介する普通の経路を通じて健常組織に糖を放出することが少ないと考えられよう。しかし腫瘍のすべてが低血糖症状を起こさないことに問題が残されている。

b) 腫瘍におけるインシュリン様物質の産生その他

従来肝癌組織におけるインシュリン活性を証明する試みは不成功に終つていたが^{1, 3)}、肉腫性低血糖症の肉腫組織中のその存在は Seckel⁸⁸⁾ により想像され、August⁸⁹⁾ らは線維肉腫中に正常脾の 3 倍のインシュリン様活性を Vallence Owen の法で実証した。一方 Skillern⁹⁰⁾ は紡錘細胞肉腫の細胞内にラ氏島 β 細胞に類似の顆粒をみとめている。これらがインシュリンそのものであるか、その類似物質であるかについてはなお論議がある。またそれとは別に腫瘍による肝内 Insulinase の減少、あるいは肝内 Insulinase 抑制物質の異常も理論的に考えられるが⁹¹⁾、今後の検討にまっほかない。

c) 腫瘍による自律神経刺激受容装置の圧迫

自発性低血糖症状を呈する腫瘍は肝癌のほか、後腹膜腔にできた巨大な腫瘍に多く、その器械的圧迫による自律神経受容装置の圧迫が Silvis⁹²⁾ により示唆された。ことに Evans⁹³⁾ らのネコにおける実験成績がその可能性を示している。Seckel⁸⁸⁾ も肝右葉の線維腫が右内臓神経と腹腔神経節を圧迫し、解糖作用に関係する交感神経伝導を遮断した例を報じている。しかし後腹膜腔腫瘍あるいは肝腫瘍にしても、またその他の腹部腫瘍にして

も、巨大で神経圧迫の可能性あるものは多数あるにもかかわらず、特殊の腫瘍に限り本症の発現をみる理由は明らかでない。

最後に腫瘍と内分泌系臓器との関連が問題である。

まず脾ラ氏島との関係であるが、われわれの2症例においては、ともにその肥大増殖像がみとめられたことはある程度注目すべき事実と思われる。わが国の文献例においても見城⁶⁰⁾、堂野前⁷⁷⁾の例には同様の記載があるが、欧米の例にはそのような記載がない。これはあるいはこの点に関する関心が少なく仔細な観察の行なわれなかつたためとも考えられないことはない。一般に肝硬変、肝癌などのばあい脾ラ氏島の肥大増殖がいかなる頻度に見られるかについての詳細な検討が行なわれていないので結論は下しがたいが、Sellman⁹¹⁾は腫瘍組織で脾のインシュリン産生を促進する物質の作られる可能性を挙げている。

つぎに下垂体、副腎皮質、甲状腺などの障害との関係であるが、本邦の原発性肝癌の例では、堂野前⁷⁷⁾、伊藤⁷⁶⁾の例にその機能低下を思わせる病変を認め、その他古賀⁵²⁾の例は甲状腺機能低下を、見城の例は副腎皮質の機能低下をみとめている。一方肝腫瘍なく下垂体副腎皮質障害^{42, 53, 56, 66)}あるいはシモンズ病^{28, 74)}などにより自発性低血糖症を起こしたものが6例ある。このようなことより各内分泌腺機能障害との関係も無視できない。なお岡田¹⁶⁾の症例は自発性低血糖症の原因を肝癌の右副腎髓質転移にもとめているが、その他にはそのような報告がない。また欧米でKatschら⁹⁴⁾、Meyer-Hofmannら⁹⁵⁾の例は、肝外腫瘍の自発性低血糖症例に同時に末端肥大症の像をみとめたとしているが、これらのみで下垂体成長ホルモンと本症との関係を合理的に説明することはできない。

IV. 結 語

本内科教室入院原発性肝癌 33 例中 2 例に著明な自発性低血糖の症状をみとめた。第 1 例は 36 歳の男子、全身倦怠、食思不振、腹部膨満感をもつて発病し、2 カ月後に肝腫大を認められまもなく入院、発病 3 カ月半より次第に自発性低血糖症状が著明となつた。空腹時血糖値は 67~25 mg/dl 程度、ブドウ糖経口負荷 2 時間後には急速に血糖値が下降した。肝触診、肝機能検査、腹腔鏡所見などを含む各種検査より原発性肝癌による本症と診断した。発病後 5 カ月で死亡、剖検所見は右葉に原発すると思われる巨大なヘパトームで、軽度の肝線維症、門

脈血栓を伴い、なお腫瘍細胞内にかなりのグリコーゲン顆粒が証明された。さらに脾においてラ氏島の肥大増殖がみられたことが注目される。

第 2 例は教室の古賀らが報告⁵¹⁾した例であるが、35 歳の男子、第 1 例と同様の主訴で発病、5 カ月後に入院精査の結果同様肝癌の疑がおかれた。低血糖症状は入院当日よりあり空腹時血糖値は 56~22 mg/dl 程度、ブドウ糖負荷試験で 2 時間値の著明な低下をみた。発病後 7 カ月で死亡。剖検所見は輪状肝硬変に併発した巨大な原発性肝癌で、両肺、脾静脈内および胆嚢粘膜に転移がみられた。本例においても脾ラ氏島の肥大増殖をみとめている。

以上の症例報告に加えて、本邦の自発性低血糖症の既報告例 60 例を年次別にならべて整理し、また原発性肝癌に併発した本症の欧米報告例、本邦報告例を指摘した。

なお、その成因に関し、肝性低血糖、腫瘍組織自体の糖代謝、インシュリン様物質の産生その他、自律神経圧迫、各内分泌腺との関係などに関し文献的考察を行なつた。本報告の 2 例で剖検上ともに脾ラ氏島の肥大増殖の傾向のみとめられた点に注目しているが、これが自発性低血糖症の直接原因であつたか、あるいは他の病因による随伴性病変にすぎなかつたかはにわかに結論しがたい。

終りに病理方面で種々ご教示に預つた東大病理斎藤助教授に謝意を表する。

文 献

- 1) Nadler, W. H. & Wolfer, J. A.: Arch. Int. Med., 44: 700, 1929.
- 2) Crawford, W. H.: Am. J. M. Sc., 181: 496, 1931.
- 3) Beers, D. N. & Morton, J. J.: Am. J. Canc., 24: 51, 1935.
- 4) Engel, R.: Ztschr. klin. Med., 141: 92, 1942.
- 5) Bergwall, A.: Hygiea, 15: 2325, 1942.
- 6) Brakier, T. & Betz, H.: Acta. clin. belg., 6: 140, 1951.
- 7) Thompson, C. M. & Hilferty, D. J.: Gastroenterology, 20: 158, 1952.
- 8) McFadzen, A. J. S. & Yeung, T. T.: Arch. Int. Med., 98: 720, 1956.
- 9) Warren, S. & LeCompt, P. M.: The Pathology of Diabetes Mellitus, 3rd Edit., 1952.
- 10) Conn, J. W. & Seltzer, H. S.: Am. J. Med., 19: 460, 1955.
- 11) 坂口: 診断と治療, 17: (1), 15, 1930.
- 12) 清野: 日本内科誌, 20: (2), 155, 1932.
- 13) 三宅: 東京医学会誌, 47: 815, 1933.
- 14) 清野: 日本内科誌, 20: (2), 155, 1932.
- 15) 岡田: 同上, 22: (9), 1139, 1934.
- 16) 岡田: 日本消化

機誌, 35: (2), 148, 1936. 17) 棟方: 臨床医学, 24: (4), 533, 1936. 18) 楠, 棟方: 日本消化機誌, 35: (12), 1021, 1936. 19) 金子: 臨講, 78号, 4415, 1936. 20) 村上, 川越: 九州医会誌, 37回, 77, 1936. 21) 村上, 川越: 臨床内科, 3: (2), 196, 1937. 22) 岩井: 臨床内科学, 5: (4), 278, 1937. 23) 稲見: 精神神経誌, 41: 691, 1937. 24) 杉田: 日本消化機誌, 38: (11), 777, 1939. 25) 中道: 精神神経誌, 44: (1), 84, 1940. 26) 酒井, 杉田: 日本消化機誌, 39: (3), 217, 1940. 27) 木村, 岩波: 日本臨外科医誌, 5: 269, 1941. 28) 紀: 日本消化機誌, 41: (5), 253, 1942. 29) 紀: 同上, 42: (2), 99, 1943. 30) 中山, 佐野: 同上, 46: (7~8), 60, 1949. 31) 佐野: 日本内科臨床選集第 1 集, 54, 1947. 32) 高木, 飯田: 外科, 10: (2), 91, 1948. 33) 前沢, 浪久: 臨床内小児科, 6: (8), 350, 1951. 34) 石崎: 東京医事新誌, 68: 4, 1951. 35) 郭: 外科, 13: 288, 1951. 36) 日置: 綜合臨床, 2: (10), 1037, 1953. 37) 成田: 東北医学誌, 47: (5), 518, 1953. 38) 棚橋: 精神神経誌, 55: 580, 1953. 39) 井上: 同上, 55: 529, 1953. 40) 津村: 日本内科誌, 42: (10), 798, 1954. 41) 小野寺: 同上, 43: (5), 342, 1954. 42) 茂手木: ホルモンと臨床, 2: (9), 1525, 1954. 43) 一瀬: 臨床と研究, 31: (8), 803, 1954. 44) 花園: 精神神経誌, 56: (11), 554, 1955. 45) 花園: 米子医会誌, 5: 289, 1954. 46) 津村: 日内会誌, 42: 798, 1954. 47) 津村: 臨床と研究, 33: (4), 430, 1956. 48) 佐藤: 精神神経誌, 57: (1), 38, 1955. 49) 藤田: 日本内科誌, 44: (9), 960, 1955. 50) 藤田: 綜合臨床, 5: 894, 1956. 51) 古賀: 臨床内小児科, 10: (3), 181, 1959. 52) 蓮沼: 日本内科誌, 44: (11), 1128, 1956. 53) 徳中: 同上, 44: (10), 1059, 1956. 54) 高島, 前沢: 同上, 44: (11), 1120, 1956. 55) 内野: 同上, 45: (1), 58, 1956. 56) 柚木: 鹿児島医誌, 29: (5~6), 145, 1956. 57) 倉田, 平田: 日本内分泌誌, 32: (9), 753, 1956. 58) 吉川: 同上, 33: (3), 260, 1957. 59) 佐藤: 精神神経誌, 59: (12), 1307, 1957. 60)

渡辺: 日本外科誌, 59: (2), 323, 1958. 61) 木谷: 内分泌の集い, 10 集, 61, 1958. 62) 木谷: 日本臨床, 16: 121, 1958. 63) 安部: 精神神経誌, 60: (3), 286, 1958. 64) 村上: 日本内科誌, 47: (11), 1481, 1959. 65) 村上: 米子医会誌, 10: (1), 211, 1959. 66) 折笠: 新潟医雑誌, 73: (8), 1194, 1959. 67) 三浦: 日本内科誌, 48: (1), 128, 1959. 68) 須田, 日野: 同上, 48: (8), 1331, 1959. 69) 見城: 日本消化機誌, 56: (4), 317, 1959. 70) 更井: 脳と神経, 12: (2), 177, 1960. 71) 森岡: 通信医学, 12: (7), 653, 1960. 72) 沖中: 診断と治療, 48: (8), 1358, 1960. 73) 岡本: 日本外科誌, 61: (7), 1013, 1960. 74) 吉川: 日本消化機誌, 57: (5), 705, 1960. 75) 松下: 日本内科誌, 49: (9), 1242, 1960. 76) 伊藤: 内科, 7: (5), 933, 1961. 77) 堂野前: 診療, 13: (10), 1301, 1960. 78) Karsh, R. S., Freedman, H. & Blumenthal, H. T.: Am. J. Med., 31: 619, 1961. 79) Khaira, B. S.: Brit. M. J., 4972: 902, 1956. 80) Klein, H. & Klein, S. P.: Arch. Int. Med., 103: 273, 1959. 81) Krecke, H. J. et al.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 206: 102, 1959. 82) Mann, F. C.: Medicine (Baltimore), 6: 419, 1927. 83) Bilschowsky, F.: Klin. Wschr., 11: 1492, 1932. 84) Orr, J. W. & Stickland, L. H.: Bioch. J., 35: 479, 1941. 85) Olson, R. E.: Cancer Res., 11: 571, 1951. 86) Forsham, P. H. & Thorn, G. W.: Proc. Am. Diab. A., 9: 99, 1949. 87) Weber, G. & Canterow, A.: Cancer Res., 15: 105, 1955. 88) Seckel, H. P. G.: J. Clin. Invest., 18: 723, 1939. 89) August, J. T. et al.: New Eng. J. Med., 258: 17, 1958. 90) Skillern, P. et al.: Diabetes, 3: 133, 1954. 91) Sellman, J. C. et al.: New Eng. J. Med., 260: 847, 1958. 92) Silvis, R. S. & Simon, D. S.: ibid., 254: 14, 1956. 93) Evans, C. L. et al.: J. Physiol., 73: 67, 1931. 94) Katsch, G. & Focken, A. K.: Klin. Med., 153: 438, 1955. 95) Meyer-Hofmann, G. H. et al.: Dtsch. Med. Wschr., 14: 513, 1960.

*

*

*