異所性parathyroid hormone産生の原因性肝癌の1例

札幌医科大学癌研究所内科（主任 漆崎一朗教授）

後町 洋一 長井 忠則 西家 皞仙
石谷 邦彦 名取 博 福田 守道
漆崎 一朗

札幌医科大学第二病理学教室（主任 小野江為則教授）

森 道夫

東京大学医学部老人科

藤田 拓男

A CASE OF PARATHYROID HORMONE PRODUCING CARCINOMA OF LIVER.

Yoichi GOCHO, M.D., Tadanori NAGAI, M.D., Kosen NISHIE, M.D., Kunihiko ISHITANI, M.D.,
Hiroshi NATORI, M.D., Morimichi FUKUDA, M.D. and Ichiro URUSHIZAKI M.D.

Department of Medicine, Cancer Research Institute, Sapporo Medical College

(Directed: Ichiro Urushizaki)

Michio MOSI, M.D.

Department of Pathology, Sapporo Medical College

(Directed: Tamenori Onoe)

Takuo FUJITA, M.D.

Department of Geriatrics, University of Tokyo Faculty of Medicine

概要 本来hormoneを産生しない臓器から発生した腫瘍組織がhormoneを産生するものを異所性hormone産生腫瘍と呼んでいる。この異所性hormone産生腫瘍は、癌細胞の偏倚および発癌機構の解明に示唆を与える材料として注目されている。異所性hormone産生腫瘍の直接的裏付けは、腫瘍組織に含まれるhormoneが有意に高いことの証明である。今回われわれは、63才、男性で、肝腫張、腹水を来たして来院し、 α -fetoproteinが強陽性で、超音波断層像、血管造影などから原発性肝癌と診断し、経過中に著明な高Ca血症を認めた症例を経験した。本例の血清、腹水および腫瘍組織中に異常高値のPTHをradioimmunoassayにより証明し、剖検後の病理組織学的検索では、腸上皮化生型腺癌の像が主体であるが、索状配列の部位もあり多彩な像を呈した。本例は α -fetoproteinと異所性hormoneの産生機序を考察するうえで示唆に富む症例と考えられたので報告する。

緒 言

悪性腫瘍に高Ca血症を合併する頻度について、Warwickら¹⁾は無差別に抽出した癌患者 438

例の 9.1%に認められたと報告している。しかしその大部分は骨への癌転移によるものである。これまでに骨転移が明らかでなく、腫瘍組織から parathormone (PTH) 様物質が免疫学的手技により証明されている高Ca血症は、腎、脾、気管支、

〔昭和47年12月2日 第105回北海道地方会推薦〕

大腸、耳下腺および副腎などの癌につき数例の報告をみるのみである。原発性肝腫瘍にPTH様物質を証明しえた症例は、1970年Knill-Jonesら²⁾の報告以外にこれを知らない。今回われわれは肝腫瘍にて入院し、 α -fetoprotein強陽性、超音波断層像および選択的腹腔動脈撮影で原発性肝癌と診断された症例を経験し、その経過中に14.9mg/dlに及ぶ著明な高Ca血症を認め、radioimmunoassayにより、血清、腹水および剖検時の腫瘍組織中に高値のPTHを証明したので、ここに報告し機能性腫瘍のoriginにつき二、三の考察を加えた。

症 例

患者： 63才、男性。

主訴： 心窩部痛、全身倦怠感、食欲不振。

既往歴： 特記することはない。

家族歴： 父は71才時発疹チフス、母は78才時脾臓癌にて死亡しているほか特記することはない。

現病歴： 生来健康にて経過していたが、昭和47年1月上旬、心窩部痛、食欲不振が出現し、2月上旬にいたり全身倦怠感が次第に増強したため、某病院を受診し、肝の腫大を指摘され入院した。入院後疼痛は消失したが、肝の腫大は増強し、全身倦怠感も著明になつてきたので、同年3月13日当科に入院した。これまでに飲酒歴なく、黄疸、テール便、肝炎などの既往歴もなく、またvitamin D, calcium剤、牛乳などをとくに多量に摂取したこともない。

入院時現症： 体格は大、栄養ほぼ良好で、脈拍は60整、緊張良好、血圧140～70mmHg、陰結膜は軽度貧血様であるが球結膜には黄疸を認めず、表在リンパ節は触知しなかつた。胸部は理学的に異常所見を認めず、肺肝境界は第4肋間位、腹部はほぼ平坦で肝を剣状突起下に3横指触知し、辺縁は鋭、硬度増強し、表面は粗大顆粒状を呈した。脾は触知せず、腹水、四肢の浮腫なく、腱反射も正常であつた。

入院時検査成績： 表1に示すように、血清transaminaseの軽度上昇、alkaline phosphatase、

表1. Laboratory data.

Hematology		Blood Chemistry		Serum Electrolyte	
RBC	4.25 $\times 10^6$	MG	5	Na	141.5 mEq/l
Ht	39.5 %	GOT	165 IU	K	4.3
Hb	12.8 g/dl	GPT	63 IU	Cl	99.0
WBC	9200/mm ³	Al.Pase	350 IU	Ca	14.9 mg/dl
band	14 %	LAP	505 GRU	P	2.7 mg/dl
pmn	61	CCF	(-)		
lymph	21	ZTT	6.8 U	Occ. Blood	
mono	3	TTT	2.8 U	Benz.	(+++)
eos	1			Guej.	(+)
Platl.	109,000	Serum Protein		Wass. R.	
Ret.	9 %	Total prot.	7.4 g/dl		(-)
		A/G	1.2	Thrombotest	100 %
Urinalysis		alb	54.5 %	P.C.T.	100 %
Sp.G.	1.013	alpha-1	3.0	P.T.T.	50.6 s
Prot.	(-)	alpha-2	10.5	alpha-FP	(++++)
Sugar	(-)	beta	13.5	E.S.R.	63, 91
Ubg.	(-)	gamma	18.5		
Bilir.	(-)				
Acet.	(-)				
Indican	(+)				

leucine aminopeptidaseが高値を示した。血清電解質ではNa, K, Clは正常値であるが、Caは14.9 mg/dlと異常高値を示し、Pは2.7mg/dlと低値であつた。血清鉄は63 γ /dlとやや低下し、Au抗原およびAu抗体は陰性であつたが α -fetoproteinは強陽性を示した。

入院後の経過： 入院第10病日頃より左下腹部痛が出現し、第12病日には足背に浮腫を認め、腹部は膨隆し腹水の貯留が認められた。この間血清Ca値は14.3, 11.1mg/dlと高値を持続するも全身の骨にはX線像上融解像、打ち抜き像などの転移所見は認められず、血清Pは低値を持続した。図1に示すようである。この間尿中のCaおよびPの排泄量は常に正常範囲内にあつた。第17病日突然38.5℃に及ぶ発熱があり腹水も著明に増加した。第20病日頃より右下肺野に湿性ラ音を聴取す

図1. Change of serum calcium & phosphate.

図 2

図 3

るようになり、同時に上腹部痛も出現し、赤血球数 326万、Ht31%、Hb 9.6 g/ℓと貧血が増強し、便潜血反応は強陽性を示した。第35病日からテール便となり、第39病日突然呼吸停止にて死亡した。入院第17病日に行なつた選択的腹腔動脈撮影では、胃十二指腸動脈の左方圧迫と肝右葉の

vascular areaが図2のように認められ、超音波断層像にて同部位にclear zoneをもつた腫瘍echoが図3のように認められた。消化管のX線診断では異常を認めなかった。また脾臓も触知しない。以上から原発性肝癌と診断した。死後直ちに剖検が実施された。

病理解剖学的所見

肝 重量 2,600 g, 図4に示すように、左葉と右葉の境界部に手拳大の硬い白色の腫瘍があり、直径3 cm前後の同様な腫瘍が多数に認められた。

図 4

図5-1

図5-2

図5-3

断面では左右両葉にまたがる直径約10cmの腫瘤であり、小腫瘤はこの大腫瘤の肝内性転移と考察された。組織学的には図5の1に示すように一部索状配列を示す部分もあるが、大部分は図5の2のように腺腔を形成した腺癌の像であつた。以上の所見から胆管癌と考へてよい組織所見といえよ

図6-1

図6-2

う。しかし鍍銀染色で基底膜がはつきり証明され、PAS染色では腺腔内に図5の3に示すように、PAS陽性の分泌物と考えられる物質を認め、また腫瘍細胞の腺腔面には線状にPAS陽性に染まる部位があり小皮縁と考えられた。

Formalin固定後の腫瘍組織をオスミウム酸で再固定して、電子顕微鏡から観察した結果、図6の1に示すように腺腔面にはbrush borderがはつきり認められ、その直下には外分泌顆粒が存在している。また腫瘍細胞の基底部には図6の2に示すように基底膜を有し、基底部の近くに電子密度の高い顆粒の存在が確認された。以上の所見を総合すると通常の胆管癌とは異なり、goblet cellは明らかでないが、腸上皮化生型の腺癌の像であると

図 7

いえよう。

副甲状腺； 3個確認したが、肉眼的にもまた組織学的にも図7に示すように肥大増殖または腫瘍性変化はみとめられなかつた。

胃； 噴門直下前壁に拇指頭大の深い潰瘍があり、比較的新鮮なものであり、組織学的には悪性変化は認められず、出血の原因と考えられた。

その他、うつ血性肺炎、軽度の腎盂腎炎の像が認められた。しかし臓器へのCaの沈着は認められなかつた。

Parathyroid hormoneのradioimmunoassay

血清、腹水および剖検時に採取した肝腫瘍組織についてradioimmunoassayによるPTHの測定が東京大学老人科の藤田博士により実施された。

図8に示すように、入院中4回にわたり採血した血清中から、それぞれ4.5, 2.0, 0.2および1.9ng/mlのPTHが検出された。正常値は1

図8. P.T.H. level in serum, ascites & tumor tissue.

ng/ml以下であるので、2～4倍の異常高値であつた。腹水中からも3.8ng/mlのPTHが検出され、また剖検時の肝腫瘍からは350ng/dry weightと異常高値を認めた。この腫瘍がPTHを産生していたことが確認された。

考 案

本来hormoneを分泌しない臓器から発生した腫瘍組織が、hormoneを産生するものを異所性hormone産生腫瘍と呼んでいる。hormoneは元来分化した腺細胞から分泌されるpolypeptideであるが、未分化な段階にある腫瘍組織が何故にhormoneを分泌するようになるのか、またどのような腫瘍細胞がhormoneを分泌するのか、さらにこのpolypeptideの合成機序の解明などは、発癌機構をめぐるもつとも興味ある問題の一つであろう。異所性hormone産生腫瘍を診断するためには、1) 血中および尿中にそのhormoneが過剰に存在し、2) そのhormoneに由来する臨床所見が認められ、3) そのhormoneの生理的分泌を行なうべき臓器の関与が全くなく、4) 腫瘍組織中にそのhormoneの分泌を認めることなどが必要とされる。本症例においては、血中および腹水中にPTHの高値が証明され、臨床的に高Ca血症をきたし、剖検により副甲状腺には肥大増殖または腫瘍性変化を認めず、腫瘍組織から異常高値のPTHを証明したことから、異所性副甲状腺hormone産生の腫瘍と考えてよいものといえよう。

異所性にhormoneが産生される機構については未だ明らかでないが、geneticな考え方とepigeneticな考え方とがあり、後者の仮説が引用されることが多い。すなわちJacob & Monod²⁰⁾は共通の制御遺伝子に支配されている一連の遺伝子群をoperonとなづけ、このoperonの機能を調節する制御遺伝子が存在するとした。すべての細胞のDNAはhormoneを作る機能を潜在的にもつているが、通常にはrepressorで抑制されている。癌化することにより、repressorが作用しなくなるとhormoneを作る遺伝子が作用しhormoneを産生すると考えるのである。実際に異所性hormone産生

腫瘍では、数種のhormoneが同時に産生されるmultiple ectopic hormone syndromeであることが多い事実⁴⁾はこの考え方が支持される根拠である。われわれの症例が胃潰瘍を伴い、それが死因となつた点、胃潰瘍の発生をめぐりgastrinその他の消化管hormoneの関与が考えられるが、gastrinの測定は実施出来なかつた。消化管X線診断上特別な所見のえられていないこと、また剖検上かなり新鮮なものであつたことなど、末期に発生した可能性が高く、本症例が必ずしもmultiple, ectopic, hormonalとは考えがたい。

ところで、異所性hormone産生腫瘍は必ずしもどの様な臓器の腫瘍にも出現するものではなく、ある種の腫瘍に多い傾向が認められる。その代表的なものは、異所性ACTH産生腫瘍である肺のoat cell carcinomaである。この腫瘍は気管支carcinoidの悪性型で、その基源は気管支のKultschitzky細胞であると考えられている。この細胞は腸管に存在する細胞で、胎児では気管支粘膜にも認められserotoninを産生するとされている。Pearse⁵⁾は5-hydroxy-tryptophaneをとりこんで、serotoninを合成する能力はKultschitzky細胞のほかには下垂体のACTH、MSH産生細胞、ラ島のβ細胞、甲状腺のC細胞および副腎髄質の細胞にも存在することを報告し、身体に広く分布するpolypeptide hormoneを分泌する各種細胞の共通に示す性質として、amin precursor uptake and decarboxylationの頭文字より、これらの細胞をAPUD系細胞と呼び20種類の細胞をあげているのである⁶⁾。これらの細胞は副腎髄質の細胞を除き、発生学的に近似しており、基源として胎生期のneural crestに由来するneuroectodermalであるとしている。したがってこれらAPUD系細胞から発生した腫瘍は、種々のpolypeptideを産生する機能を営むと考えるのである。

ところで、正常肝ではこれら内分泌系細胞は認められないが、ラットの3'-methyl DAB肝癌において、高頻度に胆管癌が発生し、このなかで腸上皮化生型を示す癌細胞に神経分泌型と考えざるを

えない顆粒をもつた細胞の出現をみるのが布施ら⁸⁾によつて報告されている。

小野江¹¹⁾は、このようにDAB肝癌細胞のなかに胆管上皮由来の腺癌があり、さらに腸上皮化生型の腫瘍細胞が出現するのであれば、腸管粘膜細胞の正常成分の一つであるargyrophilないしargentaffin細胞が出現しても不思議でないとしている。

これまで文献的に肝原発の腫瘍で、PTHを分泌していたと考えられる症例は8例報告されているが²⁰⁾、4例は組織学的に胆管症であり、腫瘍組織中にPTHの高値を証明しえた唯一の例であるKnill-Jonesら²⁾の報告も胆管癌であつた。この症例の肝腫瘍の組織像は多彩な像を呈し、一部には索状配列を示すが、大部分は胆管癌様の腺癌の所見であつた。しかしPAS染色所見および電顕所見からは腸上皮化生型腺癌の像であり、argentaffin細胞の形態を示す細胞が確認されたことは興味ある所見である。あえて推論を加えるならば、この細胞がPTHを産生している可能性が高いといえよう。さらにまた本症例ではα-fetoproteinが強陽性であつた。このα-fetoproteinの産生について小野江ら¹⁰⁾は、3'-Me-DAB実験肝癌において、3'-Me-DAB投与4～5週の初期にoval cellの増殖と時を同じくして検出されるとし、最近ヒト肝癌についても蛍光抗体法でα-fetoprotein産生細胞が明らかにされてきている¹²⁾。本症例について検討はされていないが、多彩な組織像のうち、比較的未分化型細胞からα-fetoproteinの産生がなされていることは確かであろう。この様な意味で、本症例は3'-Me-DABによる実験肝癌の発生過程とそのdisdifferentiationの方向をうらずける人体例のように考察することが許されよう。

結 語

63才、男性に発生した原発性肝癌で、著明な高Ca血症を呈し、血清・腹水および腫瘍組織に異常高値のPTHを検出した1例を報告した。

文 献

- 1) Warwick, O.H. et al.: The clinical features

of hypercalcemia associated with malignant disease. *Canad. Med. Ass. J.*, 85: 719—723, 1961. —2) Knill-Jones, P.R. et al.: Hypercalcemia and increased parathyroidhormone activity in a primary hepatoma. Studies before and after hepatic transplantation. *New Eng. J. Med.*, 282: 704—708, 1970. —3) Jacob, F.D. and Monod, J.: Genetic regulatory mechanism in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, 3: 318—356, 1961. —4) O'Neal, N.W. et al.: Secretion of various endocrine substances by ACTH-secreting tumors. —Gastrin, melanotropin, norepinephrine, serotonin, parathormone, vasopressin, glucagon. *Cancer*, 21: 1219—1932, 1968. —5) Pearce, A.G.E.: 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C" cells, and it's possible significance in polypeptide hormone production. *Nature*, 211: 598—600, 1966. —6)

Pearse, A.G.E. et al.: The genesis of apudamyroid in endocrine polypeptide tumours: Histochemical distribution from immunamyloid. *Virch. Arch. B.*, 10: 93—107, 1972. —7) 小野江為則, 他: アゾ色素肝癌の発生, *細胞*, 2: 25—34, 1970. —8) 布施裕輔, 他: 癌細胞脱分化の超微学的表現, *医学のあゆみ*, 69: 580—584, 1969. —9) 島田千恵子, 他: 偽性副甲状腺機能亢進症を呈した肝細胞癌の一部検例, *内科*, 29: 780—783, 1972. —10) 小野江為則: 実験肝癌, *Recent Advances Series 肝臓*, 72: 77—98, 1972, 中山書店. —11) 小野江為則: Apudamyloid と A P U D 細胞系, *医学のあゆみ*, 83: 179—185, 1972. —12) 伝法公磨ほか: アゾ色素肝癌の形成初期にみる前癌細胞同定に関する研究, 第62回日本病理学会総会講演要旨, 41, 1973.