異所性ホルモン産生腫瘍

国立がんセンター内分泌部

阿部 薫

ECTOPIC HORMONE-PRODUCING TUMORS

Kaoru ABE, MD

Chief of Endocrinology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo

概要 異所性ホルモン産生腫瘍が初めて発見されたのは20年前にすぎないが、以来多くの症例が興味ある臨床例として報告されている。しかし最近、臨床的には全くホルモン過剰の臨床症状、所見を示さないような例についても、腫瘍組織を抽出し、ホルモンの測定が積極的に行なわれた結果、ほとんどの腫瘍はまずホルモンを産生しており、現在では、ホルモン産生は腫瘍化に伴う普遍的な現象とさえ考えられている。そして臨床的には、明らかなホルモン過剰の症状、所見（異所性ホルモン症候群）を呈する例と、このようなものを全く認めない、無症状性異所性ホルモン産生腫瘍に分けて考えられている。腫瘍におけるホルモン産生がこの様に普遍的なものであるなら、次のようなことが考えられる。すなわち、(1)tumor markerになり得るかという問題に関しては、現在の測定法、感度では、血中ホルモン値が高い場合を除いてはtumor markerとして用いるのはまず無理である。(2)腫瘍性ホルモンと正常のものとの異同については、現在までの成績によれば、ポリペプチドは腫瘍性と正常のものでは変りがない。しかし、ACTH、LPHの代謝産物であるCLIP、 β -MSHは正常では存在せず、腫瘍に特異的であり、測定が可能となれば勝れたtumor markerになり得ると考えられる。(3)腫瘍におけるホルモン産生は腫瘍細胞の持つ一つの性格と考えられるため、肺癌例について腫瘍のホルモン産生と患者の予後を検討したところ、ホルモン産生を示す腫瘍の予後は悪いという傾向が認められた。しかしこの問題についてはその他の種々の因子を含め、今後の詳細な検討が必要であろう。

1. はじめに

異所性ホルモン産生腫瘍として、異所性ACTH産生肺癌例が世界で初めて報告されたのは1961年アメリカ内分泌学会においてである。この報告者はアメリカ、テネシー州にあるヴァンダービルト大学のLiddleらのグループで、翌年のJournal of Clinical Endocrinology and Metabolismには5例がまとめて発表されている¹⁾。以来、次々と多くの症例が報告され、またACTH以外にもいろいろなポリペプチドホルモンが腫瘍で産生されることが明らかにされた。そして報告された症例は、い

ずれも注意深く患者を観察した臨床家によつて発見されたものであるが、これは、腫瘍がホルモンを産生するという知識の普及と、ラジオイヌムノアッセイ(RIA)が開発され、多くのポリペプチドホルモンの測定が可能になったという事実に基づいている。それにしても、Liddleらのグループによる、腫瘍がホルモンを産生するという発見は永く医学の歴史に残るものであろう。

そこでまず、世界で初めて報告された異所性ACTH産生肺癌例を紹介してみたい。患者は61才の男性で、1960年の2月に肺の小細胞癌で手術を

受けているが、この時には副腎皮質機能亢進を示すような症状はなんら認められていない。しかし、手術後3カ月すると筋力低下、顔面が丸くなる、浮腫が取れないという様な症状が発現し、同年10月に再入院し、種々の検査を受けている。

身体所見は明らかにCushing症候群の症状を呈しており、空腹時血糖は117mg/dl、血清カリウムは2.7~3.3mEq/lという値であり、尿中17-OHCSは128~135mg/d、尿中17-KSは43~44mg/dと著明な上昇が認められた。このような所見はすべてCushing症候群を支持する所見であるため、デキサメサゾンによる抑制試験が行なわれた。2mg、8mg投与のいずれも尿中17-OHCSは抑制されず、診断として副腎皮質の腺腫もしくは癌が考えられたが、血中ACTHを測定したところ4.5mU/dlと明らかな高値が認められ大問題となつた。何故なら副腎皮質の腫瘍であれば、血中ACTHは抑制されて、測定限界以下の値となるべきだからである。すると、この血中に証明されたACTHがいついどこに由来するものかが問題になり、ここで再発した肺癌で産生された可能性が浮かんで来たのである。そしてこの可能性は、腫瘍組織中のACTHを測定することにより証明された。彼等がこのように、腫瘍がACTHを産生している可能性を考えたうらには、Liddleのグループが長い間、Cushing症候群の患者について、詳細かつ着実な研究を続けていたという事実を忘れることはできない。この事実は、医学上の発見は、根気よい着実な研究の上のみ実するという一つのよい例であろう。

1962年、Liddleはこのような腫瘍を、異所性ホルモン産生腫瘍 (ectopic hormone producing tumor) と名づけているが²⁾、この定義は、“その腫瘍が発生した母組織が本来産生しないホルモンを産生する”というように考えられている。すなわち、肺癌が下垂体前葉ホルモンであるACTH、また下垂体後葉ホルモンである抗利尿ホルモン(ADH)を産生するような場合、また、腎癌が副甲状腺ホルモン(PTH)を産生するような場合には、この様な腫瘍は、異所性ホルモン産生腫瘍と

よばれている。しかし現在、ホルモンの抽出法、測定法が非常に進歩し、種々の正常組織にもホルモン様物質が存在することが明らかにされて来ており⁶⁾、“異所性”という定義についても再検討すべき時期にきていると考えられる。だがこの論文では、従来の考えに従つて、話を進めてみたいと思う。

ここで紹介した世界で初めての例も、そして引き続き次から次へと報告された例も、いずれも明らかにホルモン過剰による症状、所見が認められた症例であり、また、このような症状、所見があつたからこそ腫瘍におけるホルモン産生が疑われ、検査により証明された例である。たしかに腫瘍から大量のホルモンが産生されると、産生されるホルモンの種類により特徴ある臨床病態が認められる。そして現在、このような病態は、“異所性ホルモン症候群”(ectopic hormone syndrome)とよばれている。

一方、最近においては、臨床上また検査所見上、ホルモン過剰の症状、所見を全く呈しないような症例から得られた腫瘍組織についても積極的に抽出が行なわれ、測定が行なわれた結果、腫瘍組織から高頻度にホルモン様物質の産生されていることが明らかにされている³⁾⁴⁾⁵⁾。この様な腫瘍は、この腫瘍の発生した母組織は、検出されたホルモンを正常では産生しないと現在では考えられているために、やはり異所性ホルモン産生腫瘍という定義には合致する。しかしホルモン過剰による症状、所見は全く認められないことから、普通いわれている様な、異所性ホルモン産生腫瘍とは分けて考えた方が臨床的には便利である。そこで、臨床的にはホルモン過剰が全く認められないが、腫瘍組織を抽出し、測定してみればじめてホルモン様物質の存在が認められるものを、無症候性異所性ホルモン産生腫瘍 (asymptomatic ectopic hormone-producing tumor) として分けて述べてみたい。

2. 異所性ホルモン症候群

異所性に腫瘍から産生されるホルモンの量が多

表 1. Ectopic hormone syndromes.

Hormones	Syndromes
ACTH	Hypokalemia, Hypercorticism, Hyperpigmentation
ADH	Hyponatremia
PTH	Hypercalcemia
hCG	Gynecomastia (male), Precocious puberty (child)
Insulin	Hypoglycemia
Prolactin	Galactorrhea
Erythropoietin	Erythrocytosis
CSF	Leucocytosis
Glucagon	Hyperglycemia
Calcitonin	Asymptomatic

く、血中濃度も高くなると、産生されるホルモンにより特徴ある臨床症状、検査所見上の異常が発現して来る。表1にこのような症状、所見をまとめて示してみた。ACTHの場合には、低カリウム血症、アルカローシス、そして臨床的にはCushing症候群、メラニン色素沈着などが認められる。抗利尿ホルモン（ADH）では低ナトリウム血症が、副甲状腺ホルモン（PTH）では高カルシウム血症が発現して来る。その他この表に示したように、各ホルモンにより特徴的な症状、所見が認められるが、カルシトニンのように、血中に大量に分泌されても、何んの症状を呈しないものもある。これは、甲状腺髄様癌の患者で、低カルシウム血症も認められないことと同じで、ヒトの場合には、副甲状腺ホルモンによりすみやかに代償されるためと考えられる。

すると、腫瘍患者においてこのような内分泌異常の症状、所見を求めていれば、異所性ホルモン産生腫瘍が見つかるかというところではない。むしろその多くを見落してしまう可能性がある。何故ならば、異所性にホルモンを産生する腫瘍の多くは悪性度の高い癌であるために、患者の前景に出ているものはあくまで癌による症状だからである。加えて、ホルモン過剰による内分泌症状というものは、臨床的に明らかに認められるようになるまでには時間がかかる。であるから、中枢性肥満、満月様顔貌、色素沈着の様な症状で、異所性ACTH産生腫瘍をさがしていると、その典型的なものしか見つからない。ところが、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症のよ

うな代謝面の異常は比較的すみやかに出現して来る。このために、腫瘍ことに癌の患者において、このような代謝面の異常を認めたら、何故このような異常がおこつたのか、すなわち、下痢、嘔吐の有無、治療の内容、その他電解質異常を来すような因子について十分に検討を行なうとともに、腫瘍からの異所性ホルモン産生の可能性を考えて検査すべきであろう。

臨床家にとって、腫瘍患者の診療にあたる場合には、腫瘍は時にこのような異所性ホルモン症候群を呈することがあるということを心にとめておくことは重要である。何故なら、このような代謝上の異常を是正することにより、適正なる癌に対する治療が可能となることが決して希ではないからである。

それならば実際に、どの位の割合でこのような異所性ホルモン症候群が認められるかということに興味ある問題である。表2に、国立がんセンターで私達が調べた結果を示したが、1972年5月から1975年8月までの3年4月の間に、国立がんセンターに悪性腫瘍ということで入院した患者は約6,400名であるが、このうち高カルシウム血症が32例（0.5%）、低カリウム血症が2例（0.03%）、低ナトリウム血症が3例（0.05%）に認められている。ここですこし注意する必要があるのは、このような電解質異常がすべて異所性に産生されたホルモンに由来するかどうかという問題である。低カリウム血症の2例は、いずれも腫瘍組織中にACTHが証明された例であり、低ナトリウム血症の3例はいずれもSIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

表 2. Incidence of ectopic hormone syndrome.
(1972, May—1975, Aug. at NCC)

No. of Patients	Hypercalcemia (%)	Hypokalemia (%)	Hyponatremia (%)
Cancer, about 6400	32 (0.5)	2 (0.03)	3 (0.05)
Lung cancer 417	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)

(1973, Jan.—1978, Sep. at NCC)

Lung cancer 605	43 (7.1)	2 (0.3)	9 (1.5)
-----------------	----------	---------	---------

を呈し、腫瘍組織中からADHが証明された異所性ADH産生腫瘍例である。しかし、高カルシウム血症がすべて異所性ホルモン症候群かどうかは問題がある。何故なら、この中のかんりのものでは骨転移が原因と考えられ、また腫瘍で産生される高カルシウム血症を来す物質も、PTH以外にプロスタグランディン、osteoclast activating factorなどがある。しかし、現在、このどれが高カルシウム血症の原因であるか確定する方法はない。PTHが血中に高く、腫瘍組織中に証明されれば、異所性PTH産生腫瘍ということが出来るが、私達の成績では、PTHが証明されたという例は極めて希である。現在、腫瘍患者における高カルシウム血症の原因については今後の研究が必要であつて、個々の例について何が原因であるかということを確認するのはまず不可能である。従つて高カルシウム血症例をすべて異所性ホルモン症候群に入れるのは問題であるが、その頻度を知る意味で高カルシウム血症はすべてこの表に入れてみた。

上述の点を考慮の上、国立がんセンターにこの3年4カ月の間に肺癌という診断で入院した417例についてみると、高カルシウム血症は5例(1.2%)で、悪性腫瘍患者全体と比べ、その頻度はほぼ2倍位に高くなる。しかも、異所性ACTH、および異所性ADH産生腫瘍はいずれも肺癌例であつた。以前から、異所性ホルモン産生腫瘍は肺癌に多いといわれているが、私達の成績もこの事実をうらづけている。

最近、1973年1月から1978年の9月までの5年10カ月間に入院した肺癌患者605例について検討してみると(表2)、高カルシウム血症が43例(7.1%)、異所性ACTH産生による低カリウム血症が2例(0.3%)、異所性ADH産生による低ナトリウム血症が9例(1.5%)に認められている。以前の調査に比較して高カルシウム血症の頻度がかなり高くなつている。これは、高カルシウム血症が皆に注目され、ほとんどすべての患者において、入院期間中に経過を追つてくりかえし血清

カルシウム値の測定が行なわれる様になり、軽度の高カルシウム血症例などが発見される様になつたことが原因と考えられる。異所性ADH産生腫瘍例はふえているが、異所性ACTH産生腫瘍は前の調査の時に認められた同じ2例のみであつた。このような電解質異常以外に、時に低血糖を来した例もあるが、異所性にインスリンを証明し得た例はなく、また、赤血球増加症、白血球増加症を示した様な例もあるが、私達がerythropoietin, CSF(colony stimulating factor)の測定ができなため、いずれも原因物質を明らかにし得ていない。しかし、ここに示した私達の調査結果からいえることは、異所性ホルモン症候群を呈する様な異所性ホルモン産生腫瘍はごく希だということである。

たしかに腫瘍患者全体からみると、異所性ホルモン症候群を呈する例は非常に希であるが、かといつて腫瘍随伴症候群としての重要さには変りがなく、腫瘍をあつかう臨床医にとつては常に心にとめておくべき大切な問題である。そして電解質などの異常を認めたらこれを是正することにより腫瘍に対する適切な治療を可能とすべきであろう。

3. 無症疾性異所性ホルモン産生腫瘍

最近RIAの感度が高くなり、抽出法も進歩し、臨床上また検査所見でも全くホルモン過剰の症状、所見を呈しない症例においても積極的に腫瘍組織を抽出し測定してみると、各種ホルモンの産生が証明されることが明らかにされている。Gewirtzらは、種々の組織型の肺癌の93%にACTHをRIAで証明しており⁷⁾、また、著者らがカルシトニンをRIAで測定した成績では、85例の腫瘍組織中50例(59%)にカルシトニンが認められた⁴⁾。また、Odellらは87例の癌組織を抽出し、hCG- β のRIAおよび性腺刺激ホルモンのラジオレセプターアッセイを試み、全例にhCGの存在を証明している⁶⁾。

このように、最近になつて積み重ねられて来た成績は、腫瘍組織におけるホルモンの産生は決し

て希なものではなく、むしろホルモンの産生というものが、腫瘍化に伴う一つの普遍的な事実である可能性を示唆している。

するとこの様な腫瘍化に伴うホルモン産生の機序が問題になる。私達は85例のアトランダムに得られた腫瘍組織を抽出し、RIAにより50例(59%)にカルシトニンを証明したが⁴⁾、さらにこの85例の腫瘍を、Pearseによつて提唱されたAPUD説に従い⁸⁾、APUD系細胞に由来する腫瘍すなわちapudoma、非APUD系細胞に由来する腫瘍すなわちnon-apudomaとして分類すると、表3に示したように、apudomaではカルシトニンの陽性率がnon-apudomaに比し明らかに高いことが分かった⁴⁾。APUD系細胞とは、発生学的に同一起源に由来し、神経系とくに神経外胚葉と深いかわりを持ち、組織化学的あるいは形態学的に共通の性質をもつたポリペプチドホルモンあるいはアミン産生細胞の一群をさしている。そしてAPUDという名称の由来は、その共通した組織化学的性質であるamine precursor uptake and decarboxylationの頭文字を取つたものであつて、このような細胞は視床下部、下垂体、松果体、甲状腺、肺、消化管、睪丸島、副腎髄質、傍神経節、皮膚などに広く分布している。

一方、カルシトニンは甲状腺の傍細胞細胞(C-細胞)から分泌される血清カルシウム値を下げる作用を持つたホルモンで、C-細胞は典型的なAPUD系細胞であることから、カルシトニンはAPUD系のホルモンといわれている。APUD系細胞は発生学的に共通の起源をもっている。このため腫瘍化を一つの先祖がえりと考えれば、apudomaは腫瘍化により先祖のもつていたカルシトニンを産生する能力を獲得し、カルシトニンを産生すると説明

することができよう。ACTH、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、lipotropin(LPH)も同じくAPUD系のホルモンである。apudomaにおいてはこれらのホルモンの産生頻度は高く、しかもしばしばACTH、LPH、MSHはカルシトニンとともに産生されている⁴⁾。この様な事実は、先祖がえりによりホルモンを産生するならば、先祖の持つていくつかの能力がともに発現したと考えることができ、またこの方がより実際的である。事実、最近同一腫瘍についていくつものホルモンの測定を試みると、その多くがいくつものホルモンを産生している。すなわち多ホルモン産生腫瘍であることが明らかにされている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。すると、異所性ホルモン産生腫瘍は、APUD系細胞の腫瘍化に伴う一つの先祖がえり現象とも説明することができる。

しかし、これによつて説明できないいくつかの事実もある。すなわち、表3に示したように、non-apudomaにおいても37%にカルシトニンの産生が証明されている。これに対しては、腫瘍組織中へのAPUD系細胞の混入、または腫瘍細胞とAPUD系細胞とのハイブリッドがホルモンを産生するという説もある¹¹⁾。また、APUD系ホルモンといわれているPTHは、扁平上皮癌、腎癌のようなnon-apudomaで主として産生されることが知られており¹²⁾、ACTHは肺のapudomaである小細胞癌でよく産生されるが、またnon-apudomaである腺癌でもしばしば証明される。ことに問題になるのはhCGで、hCGはnon-APUD系のホルモンであるが、いろいろな臓器に発生するapudomaでしばしば産生が証明されている⁵⁾。このような事実は、APUD説ではまだ異所性ホルモン産生を説明するには不十分であることを示している。現在、他にもいろいろな考え方も述べられているが、いずれも不十分であり、また実証にも欠けており、この問題についてはまだまだ今後の検討が必要である。

この様に、現在の知識によれば、腫瘍におけるホルモンの産生は、腫瘍化に伴う普遍的な現象と

表3. APUD系腫瘍とnon-APUD系腫瘍におけるカルシトニンの産生

	例数	カルシトニン産生例	%
Apudoma	31	30	97
Non-apudoma	54	20	37
計	85	50	59

いうことができる。そこで次にこのようなホルモン産生の持つ意義について考えてみたい。

4. 異所性ホルモンの持つ意義

腫瘍におけるホルモン産生が、腫瘍化に伴う普遍的な現象であるならば、まずはじめに臨床におけるtumor markerとしての意義が考えられる。次に考えられるのは、腫瘍で産生されるホルモンが、正常のものと同じかどうかという問題である。何故なら、腫瘍で産生されるホルモンは正常のものと異なり、腫瘍に特異的なものであれば、これはより勝れたtumor markerになり得るのみならず、腫瘍におけるホルモン産生機序の解明に重要な鍵を与えるからである。そしてさらに、腫瘍がホルモンを産生することを、腫瘍細胞の持つ一つの性質であると考ええるならば、ホルモン産生と腫瘍の進展、患者の予後との間に関連がある可能性がでてくる。

以下この様な問題について、私どもの成績も加えながら話を進めてみたい。

(1) Tumor markerとしての異所性ホルモン：

腫瘍において、ホルモン産生というものがこの様に普遍的なものであるならば、まずこれを血中で測定し、腫瘍の診断、治療効果判定のためのtumor markerとして用いることが出来ないかという可能性がたしかに考えられる。Schwartzらは甲状腺髄様癌以外の各種の癌患者の20~40%に血中カルシトニンが高値を示すと報告しており¹³⁾、また同じくOdellらのグループにより、 β -melanocyte-stimulating hormone (β -MSH) との交叉反応を用いたRIAで血中lipotropin (LPH) を測定すると、肺癌をはじめとする各種の癌において高頻度に高値が認められ、tumor markerとなり得る可能性が指摘されている¹⁴⁾。

また、Yalowらのグループの肺癌におけるACTHの成績も無視できない。彼等によれば、未治療の肺癌24例中21例に血中ACTHの高値を認め、治療によりこの値は低下し、そして血中ACTHが高値なのに、臨床的にCushing症候群の症状を呈しな

いのは、これらのACTHはbig ACTHが大部分を占めるため、ACTHの生物学的活性と持たないからだと述べており、肺癌におけるACTHのtumor markerとしての重要性を強調している¹⁵⁾。たしかに、彼女らが持つているような非常に優れたACTHのRIA系を用いるならば、この様な自信ある発言も可能かも知れない。しかし最近では、慢性の閉塞性肺疾患でもかなりの割合に血中ACTH値の上昇が認められることを理由に、彼女らの主張も以前よりはその調子を下げている様である¹⁶⁾。

たしかに多くの癌患者の血液を集めて血中ホルモンをRIAで測定し、かなりの頻度で正常以上の値を示す場合には、そのホルモンがtumor markerとなり得るという成績を述べることは比較的簡単である。しかし、個々の症例について、血中ホルモン値が高値を呈した場合に、これが癌に由来するかどうかを決めるのは非常にむずかしい問題である。すでに明らかな癌があり、血中ホルモン値が病巣の進展とともに上昇する様な場合にはtumor markerとして用いることが可能であろうが、現在の測定法、その感度、特異性からみるならば、血中ホルモン値が明らかな高値を呈する場合を除いて、tumor markerとして用いることはむしろ困難であり、現状では癌の早期診断のためのtumor markerにはまずなり得ないといつてもよいのではないと思われる。

(2) 腫瘍産生ホルモン：

腫瘍で異所性に産生されるホルモンは正常のものと違うのかという問題は多くの研究者の興味をよび、今日までいろいろな報告がなされているが、ここでは、私達の研究対象であるACTH、LPH-MSHについて述べてみたい。

以前には、下垂体性ACTHと腫瘍性ACTHとは全く区別できないと考えられていた²⁾。しかし、RIAとバイオアッセイとを併用してみると、しばしばRIAの値の方がはるかに高く、腫瘍性ACTHは生物学的活性が低い可能性が示唆された¹⁷⁾。また一方では、RIAを用いた研究が進み、RIA系で

は同じ反応曲線を示すのに、Sephadexなどのカラムにかけ、分子量の大きさに分けて検討してみると、ACTHには本来のACTH¹⁻³⁹ (little ACTH) に比較して分子量の大きいbig ACTHが存在することが明らかにされ¹⁸⁾¹⁹⁾、さらにこのbig ACTHの生物学的活性はACTH¹⁻³⁹の4%以下であること、そして、現在big ACTHをメリプシンで処理するとlittle ACTHが生成されることが明らかにされた²⁰⁾。そして、このようなbig ACTHはlittle ACTHの前駆体であり、そして現在big ACTHには分子量31,000, 23,000, 13,000のものがあり、最も大きいものが前駆体で、他の二つは中間体と考えられている²¹⁾。そして、これらはコンカナバリンAのカラムに吸着されることから、糖蛋白であることが明らかにされた²²⁾²³⁾。

一時このbig ACTHは腫瘍に特徴的なものではないかと期待が持たれていた。しかし、多くの腫瘍について検討が重ねられると、たしかにbig ACTHは腫瘍性ACTH中に占める割合の多い場合が多く、時には腫瘍性ACTHはほとんどがbig ACTHである例も報告されているが⁶⁾¹⁵⁾²⁴⁾、しかし、腫瘍によつてbig ACTHの占める割合にはかなりの相違のあること、さらにbig ACTHは正常の下垂体にも存在することから、これも腫瘍に特徴的なものということとはできない。現在、big ACTHよりのlittle ACTHの生成は酵素によつて媒介されるものと考えられており、従つて腫瘍におけるこの酵素活性が異所性ACTH症候群の発現には深い関連を持つものと考えられる。なぜなら、big ACTHの生物学的活性はごくわずかであり、明らかなホルモン過剰の症状を示さない肺癌患者の血中big ACTHは高値を示すが、little ACTHは正常範囲内の値であつた様な症例が報告されているからである¹⁵⁾²⁰⁾。この酵素活性の検討、とくに下垂体と腫瘍組織について比較検討することは今後の興味ある研究対象の一つと考えられる。

(a) 腫瘍性ACTH;

ここで私達が下垂体性ACTHと腫瘍性ACTHについて検討した成績を述べてみたい²⁵⁾。図1にヒ

図1. ヒト下垂体のSephadex G-50カラム (1.6×60 cm) による分画パターン²⁵⁾。
●—● N-ACTH, ○—○ C-ACTH, ●—○ N-ACTHとC-ACTHの値が同じ場合。

ト下垂体を沸騰水抽出法で抽出し、Sephadex G-50カラムで分画、ACTHのN端 (N-ACTH), C端 (C-ACTH) におのおの特異的なRIAで測定した成績を示した。ACTHのN端とC端のRIAの値はよく一致しており、各下垂体のbigとlittle ACTHの割合もよく一致していた。一方、図2に腫瘍性ACTHの成績を示したが、これから明らかなように、big ACTHとlittle ACTHの比は症例によりさまざまであり、しかも注目すべきことに、little ACTHより分子量が小さく、かつACTHのC端の免疫活性をもつたピークが全例に認められている。

私達はまず下垂体および腫瘍のおのおのlittle ACTHピークを取り、等電点電気泳動を用いて検討したところ、このlittle ACTHのピークは下垂体、腫瘍ともに4～5のピークに分れたが、腫

瘍に認められたpIのピークはいずれも下垂体にも存在し、腫瘍に特異的なpIのピークは認められなかった²⁵⁾。この様な事実は、little ACTHは下垂体と腫瘍とで非常によく似た組成を持つことを示している。

次に腫瘍組織のみに認められたACTHのC端フラグメントについて検討を試みた。Orthらは32例の異所性ACTH産生腫瘍抽出物について検討したところ、ACTHの生物学的活性はN端抗体を用いたACTHのRIAの成績とよく一致したが、C端抗体を用いた場合には、生物学的活性に比較してC端抗体と反応するACTHのフラグメントが大量に含まれていたと報告している¹⁷⁾。私達はSephadex

G-50により分画したACTHのC端活性を有するピークをとり等電点電気泳動を行なつたところ、このpIは5.2であることが明らかにされた²⁵⁾。そしてこの等電点をもつACTHのC端フラグメントは、ブタの中後葉を用いた検討から、corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP) であることが証明された²⁵⁾。CLIPはACTHのC端フラグメントで、ACTH¹⁸⁻³⁹の構造を有しており、ウシ、ネズミの様に、下垂体中葉を有する動物には存在することが知られている^{26) 27) 28)}。一方、ヒトにおいては下垂体中葉は存在せず、CLIPも認められていない。ところがヒトの胎児では下垂体中葉は存在し、妊娠6カ月までは下垂体の主なACTH系ホルモンは α -MSHとCLIPであると報告されている²⁹⁾。すると、異所性ACTH産生腫瘍においては、腫瘍化により一種の先祖がえりがおこり、胎児の時に存在したCLIPが、ちょうど癌組織において各種の胎児性蛋白が産生される様に発現して来たと言明することが出来るのではなかろうか。

このような事実は、異所性ACTH産生腫瘍の診断には、血中ACTHの測定は無症状性の様な例においては必ずしも有効ではなく、またbig ACTHも決して腫瘍に特異的なものではないことから、CLIPのように腫瘍に特異的なものを用いればより診断には有効であると考えられる。しかし現在、CLIPのみを測定できるRIA系は確立されていない。前にも述べた様に、すべての肺癌はACTHを産生するといわれており⁷⁾、CLIPのRIAが可能となれば、肺癌のtumor markerとして非常に興味ある成績を提供するものと考えられる。

(b) 腫瘍性LPH-MSH；

MSH研究の歴史は、異所性ACTH産生腫瘍の興味ある側面と飾っている。異所性ACTH産生腫瘍の患者では時にメラニン色素沈着が認められ、ことに比較的良性的腫瘍がACTHを産生する場合には非常に高度の色素沈着の発現することが知られており、その原因については多くの人の注目を集めていた。Shimizuは腫瘍抽出物をSE-Sephadex

図2. 異所性ACTH産生腫瘍のSephadex G-50 カラム (1.6×60cm) による分画パターン。
●—● N-ACTH, ○---○ C-ACTH, ●—○ N-ACTH
とC-ACTHの値が同じ場合

のカラムで分画し、ACTH、MSHのバイオアッセイを行ない、MSHとしての生物学的活性はACTHのみでは説明できないと報告している³⁰⁾。さらに著者らはその頃から行なわれる様になつたRIAを用い、腫瘍がACTHを産生する場合には必ず β -MSHも産生し、しかも、産生されるACTHの量と β -MSHの量とはほぼ1:1の割合であることを明らかにした^{31) 32)}。従つてこの様な腫瘍は一時期、異所性ACTH-MSH産生腫瘍とよばれていたこともある。

ここですこしMSHそれ自体について述べてみよう。MSHには現在、 α -MSHと β -MSHの2種類あることが知られているが、ヒトには α -MSHはごくわずかしかな存在せず、下垂体の総MSH生物活性の2~4%を占めるにすぎない³³⁾。一方、ヒトの β -MSH (β h-MSH) は、Dixonらにより抽出され³⁴⁾、Harrisによつて22のアミノ酸から成る構造が決定された³⁵⁾。私達はこの構造に基づく合成 β h-MSHを用いてRIAの系を確立し、種々の検討を行なつた^{31) 32)}。しかしこの頃には、RIAの系においてある物質を同定するためには、免疫学的同一性、すなわち測定しようとするものの反応曲線が、スタンダードの反応曲線と平行であれば十分であつた。しかしその後、次第に血中、組織中のポリペプチドホルモンの存在様式が多様性である、すなわち、異なる分子量のものが存在することがSephadexなどのカラムを用いた検討により明らかにされて来た。 β -MSHについても同じ様な検討が行なわれ、ヒト下垂体、アジソン病、ネルソン症候群などにおいて β -MSHとしてRIAで測定されていたものは β -MSHではなく、実はその構造の中に β -MSHを含んだものと分子量の大きいLPHであることが分かり、 β -MSHとして固定されたものは、弱酸による抽出過程でできて来た人工産物であることが明らかにされた^{36)~39)}。

LPHは1965年にLiらによりヒッジッ下垂体から抽出されており⁴⁰⁾、脂肪分解作用を持つことからlipotrophic hormone、lipotropinと名づけられていたが、他の下垂体ホルモンも脂肪分解作用を持

図3. ACTH, LPH関連ペプチド

図4. 異所性ACTH産生腫瘍8例のSephadex G-50カラム (1.6×60cm) による分画パターン

つことからあまり注目されていなかったホルモンである。しかし、ヒトの下垂体に実際に存在するのはLPHであること、しかもその構造の中に、 β -MSHに加えて、モルフィン様ペプチドである β -endorphin、 α -endorphinを含むことから、近年にわかに注目を集めて来た(図3)。

LPHには β -LPHと γ -LPHの2種類があるが、私達は β -LPHはその構造の中に β -MSH、 α -endorphinを含むことに注目(図3)、この2種類のRIAを併用、さらに等電点電気泳動法を用いて検討したところ、ヒトの下垂体には β -LPH、 γ -LPHの両者が存在し、うち β -LPHが主なLPHであつたが、異所性ACTH産生腫瘍では検討した8例全例に

γ -LPHを認めたが、 β -LPHに相当するピークが存在したのは3例にすぎなかった^{41) 42)}。

さらに注目されたことは、異所性ACTH産生腫瘍では、検討した8例すべてに β -MSHに相当するピークが認められたことである(図4)^{41) 42)}。これが私達が用いた沸騰水抽出液による人工的なものでないことは、同じ抽出法をヒト下垂体に用いても、 β -MSHのピークが認められないことから明らかである。さらにこの β -MSHのピークには2種類あり、一つはヒト型の β -MSHに相当しており、他の一つはブタ型の β -MSHの位置に一致していた⁴¹⁾。この各 β -MSHのピークを取り等電点電気泳動法を用いて検討したところ、ヒト型 β -MSHのpIは7.5であり、異所性ACTH産生腫瘍で認められたヒト型 β -MSHも同じくpI 7.5を示した。また、ブタ型 β -MSHのpIは5.5で、腫瘍抽出物中のブタ型 β -MSHのpIも5.5であつた⁴¹⁾。このような事実は、異所性ACTH産生腫瘍は、正常では存在しない β -MSHを産生しており、しかも β -MSHはヒト型とブタ型の2種類あることを示している。

ヒト型の β -MSHは22のアミノ酸、ブタ型の β -MSHは18のアミノ酸からできており、その構造はヒト型が β -LPH³⁷⁻⁵⁸、ブタ型が β -LPH⁴¹⁻⁵⁸に相当している(図5)。そして、Ala³⁶-Ala³⁷が切れるとヒト型 β -MSHが、Lys⁴⁰-Asp⁴¹で切れるとブタ型の β -MSHが生成される。カテプシン-D様酵素によつてAla-Alaは切断されると考えられるが、事実この様な酵素が存在することは報告されている⁴³⁾。一方、Lys-Aspの結合はトリプシン様酵素により切られるが、この様な β -MSHを産生する酵素が腫瘍に特異的なものなのか、また、正常でも存在するが、正常では作用し得ないのに、腫瘍組織では何かの機序により作用し得るのかという問題は、今度さらに検討されるべきであろう。私達の最近の検討では、むしろ後者の可能性が高いという結果が得られつつある⁴⁴⁾。

ブタ、ウシ、ラットのような下垂体中葉を有する動物では β -MSHの存在することが知られてい

図5. ヒトおよびブタ型 β -MSHの生成過程

る。そして前にも述べた様に、ヒトの胎児では下垂体中葉がある。するとCLIPの場合と同じように、腫瘍がACTHを産生する場合には、一つの先祖がえりのような現象で β -MSHも生成されると考えられる。このCLIP、 β -MSHの産生機序についての検討は、今度腫瘍におけるホルモン様物質の産生という面から、興味ある研究課題となり得るであろう。

以上腫瘍産生ホルモンということで、私達の成績を中心に、ACTH、 β -MSHについて述べて来たが、これからも明らかなように、腫瘍で産生されるポリペプチドホルモンは正常のものとはまず同じと考えてよいと思われる。しかし、糖蛋白であるhCGなどでは、糖鎖の部分には違いのあることが報告されており⁶⁾、この問題については今後の検討が要求されよう。一方、CLLP、 β -MSHのような代謝産物は、腫瘍に特異的であり、今後このようなもののRIAが可能となるならば、非常に優れたtumor markerになり得るものと考えられる。

最近Nakanishiらは、DNAの塩基配列から、ACTH、LPHの共通前駆体の構造を明らかにしている⁴⁵⁾。そしてその組成の中に、 α -MSH、 β -MSHと似た構造を有する γ -MSHの存在を指摘し、これについての検討がいくつかの研究施設で行なわれている。現在まで腫瘍で異所性に産生されるホルモンについての研究が進んだのは、私たちが産生されるホルモンの構造、その作用をすでに知っていたからである。一方、腫瘍はこの様なホルモン以外にもいろいろな物質を産生していると考えられる。Nakanishiらの仕事の持つ一つの大きな意義は、私たちの知らなかつたホルモンの存在する可能性を指摘したことである。この方面の研究

が今後も大いに進展するならば、現在まで腫瘍随伴症候群としてあげられている、腫瘍患者に認められるいろいろな病態が解明される可能性も考えられ、今後の進展が期待されている。

(3) 腫瘍産生ホルモンと予後：

腫瘍におけるホルモン産生は、腫瘍細胞の持つ一つの性質とは考えられないだろうか。すなわち、同じ扁平上皮癌であつても、ホルモンの産生する量の多いものと、ごくわずかしかな産生しないもの、また、検出感度以下であつたものの間には、なにかその癌細胞のbehaviorの間に差のあることが当然推定される。そこで私達はまず肺癌についてこの問題の検討を試みた。

表4に示したように、肺癌の腫瘍組織91例について、ACTH, β -MSH, calcitonin, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を測定したところ、扁平上皮癌ではACTHが57%と最も検出された頻度が高く、次いで β -MSHの43%であつた。腺癌ではcalcitoninが43%、ACTHが32%に証明された。そして小細胞癌、カルチノイドではさらに高頻度に各種のホルモンの産生が認められている。そこで、試みにこの様な患者について、発病から死亡までの期間、および現在までの生存例を検討してみると、扁平上皮癌では、ACTHが10 ng/g以上検出された例では、検出されなかつた例と比較して明らかに生存例がすくなく、また腺癌では、calcitoninが7 ng/g以上検出された例において、術後早期に死亡する例が多く生存例もすくなかつた。さらにこの傾向は手術時stage IIIの症例のみをとりあげてみるとよりはつきりすることが認められた。しかし、私達のこのような成績は非常にpreliminaryであり、今後さらに症例を重ね、いろいろな予後に関する因子とのかねあいにおいて時間をかけて検討するつもりである。しかし、ホルモンをある程度以上産生する患者の予後があまりよくない傾向があるという所見は非常に注目すべきものと思われる。そして同じ病理組織診断で、しかも同じstageのものに、ホルモン産生という因子を加えて考えると、どういう結果が生まれて

表4. 肺癌組織における各種ホルモンの産生

Histology	No. of Cases	No. of tumors producing			
		ACTH (%)	β -MSH (%)	CT (%)	VIP (%)
Squamous cell ca.	21	12 (57)	9 (43)	2 (10)	4/15 (27)
Adenocarcinoma	28	9 (32)	7 (25)	12 (43)	2/21 (10)
Large cell ca.	10	1 (10)	0	0	0/6
Small cell ca.	24	16 (67)	14 (58)	18 (75)	6/23 (26)
Carcinoid	8	3 (38)	2 (25)	6 (75)	2/8 (25)
Total	91	41 (45)	32 (35)	38 (42)	14/73 (19)

来るのかは、今後私達に科せられた重要な課題であると考え、データーを積み重ねているのが現状である。

また、この場合に産生されるホルモンの量により分けてみるという因子も必要であると考えられる。何故ならば、腫瘍はまず何んらかのホルモン様物質を産生していると考えられるからであり、また、乳癌におけるestrogen receptorの場合にも、ある値で分け、臨床成績と対比させることにより重要な因子となり得たという事実があるからである。従つて肺癌の場合にも多くの症例についての詳細な検討が要求されるであろう。

最後に“異所性”という問題についてすこし述べてみたい。“異所性”とは、その腫瘍が発生した母組織が本来産生しないホルモンを産生する場合に用いられている。ところが最近の検討によれば、前にも述べた様に、まず腫瘍はホルモン様物質を産生しており、加えてOdellらは、ほとんどすべての正常組織はhCGのペプチドの部分合成していると述べている⁶⁾。このような事実は、異所性という概念の根底をゆるがすものであり、ホルモンは腫瘍化によつてはじめて産生されるものではなく、正常でもごく微量に存在したのが、腫瘍化によつて大量に産生され、検出できるようになつたとも考えることができる。これが事実であれば、“異所性”という言葉はあてはまらなくなる。今後この問題がどの様に進展して行くかをよく見極めて、“異所性”という言葉を再検討していく必要があると考えられる。

本論文は、厚生省がん研究助成金 (53S-1), (53-4), 文部省科学研究費の補助によるものである。

文 献

- 1) Meador CK, et al: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 22: 693, 1962.
- 2) Liddle GW, et al: The ectopic ACTH syndrome, cancer. *Research* 25: 1057, 1965.
- 3) Odell W, et al: A universal concomitant of neoplasia. *Transactions of the Association of American Physicians* 90: 204, 1977.
- 4) Abe K, et al: Production of calcitonin, adrenocorticotrophic hormone and β -melanocyte stimulating hormones in tumors derived from amine precursor uptake and decarboxylation cells. *Cancer Res* 37: 4190, 1977.
- 4) Imura H, et al: Functioning tumors with special reference to ectopic hormone producing tumors, protein. *Nucleic Acid and Enzyme* 26: 641, 1978.
- 6) Odell WD and Wolfsen WE: Hormonal syndromes associated with cancer. *Ann Rev Med* 29: 379, 1978.
- 7) Gewirtz G and Yalow RS: Ectopic ACTH production in carcinoma of the lung. *J Clin Invest* 53: 1022, 1974.
- 8) Pearse AGE: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc. Roy Soc London Ser B* 170: 71, 1968.
- 9) Rees LH, et al: Multiple hormones in a bronchial tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 1090, 1974.
- 10) Coscia M, et al: Ectopic production of ADH, ACTH and β -MSH by an oat cell carcinoma of the lung. *Amer J Med* 62: 303, 1977.
- 11) Warner TFCS: Cell hybridisation in the genesis of ectopic hormone-secreting tumours. *Lancet* 1: 1259, 1974.
- 12) Imura H: Ectopic hormone syndrome. *Clinics Endocrinol Metab* 9: 235, 1980.
- 13) Schwartz KE, et al: Calcitonin in non-thyroidal cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 438, 1979.
- 14) Odell WD, et al: Ectopic production of lipotropin by cancer. *Amer J Med* 66: 631, 1979.
- 15) Ayzvazian LF, et al: Ectopic production of big ACTH in carcinoma of the lung. *Amer Review Res Disease* 3: 279, 1975.
- 16) RS Yalow 講演会: Update of radioimmunoassay: 1980, 東京, 昭和55年11月.
- 17) Orth DN, et al: Biologic and immunologic characterization and physical separation of ACTH and ACTH fragments in the ectopic ACTH syndrome. *J Clin Invest* 52: 1756, 1973.
- 18) Yalow RS and Berson SA: Size heterogeneity of immunoreactive human ACTH in plasma and in extracts of pituitary glands and ACTH producing thymoma. *Biochem Biophys Res Commun* 44: 439, 1971.
- 19) Yalow RS and Berson SA: Characterization of "Big ACTH" in human plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 415, 1973.
- 20) Gewirtz G, et al: Conversion of biologically active ACTH by trypsin. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 227, 1974.
- 21) Mains RS and Eipper BA: Biosynthesis of adrenocorticotrophic hormone in mouse pituitary tumor cells. *J Biol Chem* 251: 4115, 1976.
- 22) Orth DN and Nicholson WE: High molecular weight forms of human ACTH are glycoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 214, 1977.
- 23) Eipper BA, et al: High molecular weight forms of adrenocorticotrophic hormone are glycoproteins. *J Biol Chem* 251: 4121, 1976.
- 24) 井村裕夫: 異所性ホルモン産生腫瘍. 現代外科学大系, 年間追補, 1975-A, 中山書店, 東京, 1976, p 149.
- 25) Tanaka N, et al: Analysis of human pituitary and tumor adrenocorticotropin using isoelectric focusing. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 559, 1979.
- 26) Scott AP, et al: Pituitary peptide. *Nature* 244: 65, 1973.
- 27) Scott AP, et al: Corticotropin-like peptides in the rat pituitary. *J Endocrinol* 61: 355, 1974.
- 28) Scott AP, et al: Purification and characterization of porcine corticotropin-like intermediate lobe peptide. *J Endocrinol* 61: 369, 1974.
- 29) Silmon RE, et al: Human foetal pituitary peptides and parturition. *Nature* 260: 716, 1976.
- 30) Shimizu N, et al: Studies on the melanotrophic activity of human plasma and tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 25: 984, 1965.

- 31) Abe K, et al: Radioimmunoassay of β -MSH in human plasma and tissues. *J Clin Invest* 46: 1609, 1967.
- 32) Abe K, et al: Normal and abnormal regulation of β -MSH in man. *J Clin Invest* 48: 1580, 1969.
- 33) Abe K, et al: Radioimmunologic evidence for α -MSH in human pituitary and tumor tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 46, 1967.
- 34) Dixon HBF: Chromatographic isolation of pig and human melanocyte-stimulating hormones. *Biochem Biophys Acta* 37: 38, 1960.
- 35) Harris JE: Structure of a melanocyte-stimulating hormone from the human pituitary gland. *Nature* 184: 167, 1959.
- 36) Scott AP and Lowry PJ: Adrenocorticotrophic and melanocyte-stimulating peptides in the human pituitary. *Biochem J* 139: 593, 1974.
- 37) Bloomfield GA, et al: A reappraisal of human β -MSH. *Nature* 252: 492, 1974.
- 38) Tanaka K, et al: The nature of the immunoreactive lipotropins in human plasma and tissue extracts. *J Clin Invest* 62: 94, 1978.
- 39) Bachelot I, et al: Pituitary and plasma lipotropins: Demonstration of the artifactual nature of β -MSH. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 939, 1977.
- 40) Li CH, et al: Isolation and amino-acid sequence of β -LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 208: 1093, 1965.
- 41) Ueda M, et al: β -melanocyte stimulating hormone immunoreactivity in human pituitaries and ectopic adrenocorticotropin producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 550, 1980.
- 42) Ueda M, et al: The presence of γ -lipotropic hormone in human pituitaries and ectopic ACTH-producing tumors. *Biochem Res* 1: 141, 1980.
- 43) Barát E, et al: Action of cathepsin D on human β -lipotropin: A possible source of human " β -melanotropin". *Proc Natl Acad Sci* 76: 6160, 1979.
- 44) Abe K, et al: Ectopic adrenocorticotropin and β -melanocyte-stimulating hormone. *Endocrinology* 1980, ed. Cumming IA, Funder JW and Mendelsohn FAO, Australian Academy of Science, Canberra, 1980, p665.
- 45) Nakanishi S, et al: Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin- β -lipotropin precursor. *Nature* 278: 423, 1979.