臨床 異所性 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

症候群を呈した Grawitz 腫瘍の 1 例

弘前大学医学部第三内科

吉岡 光明[◇] 遅野井 健 増田 光男
佐々木和雄 坂倉 宗樹 武部 和夫

GRAWITZ TUMOR WITH ECTOPIC ACTH SYNDROME

Mitsuaki YOSHIOKA, MD, Ken OSONOI, MD, Mitsuo MASUDA, MD,
Kazuo SASAKI, MD, Muneki SAKAKURA, MD and Kazuo TAKEBE, MD
The Third Department of Medicine, Hirosaki University School of Medicine

概要 症例は56才の女性。下肢の浮腫を主訴に某医受診し、低カリウム血症 (2.5mEq/l) 高血糖 (空腹時血糖 360mg/dl) 尿中17-OHCS, 尿中17-KSの高値 (前者 57.5mg/d , 後者 48.9mg/d) 指摘されCushing症候群を疑われ当科に転科した。血清Kおよび血糖の調節のために、1日 60mEq のK剤と30単位のインスリンを必要とした。血液ガス分析では代謝性アルカローシス。血中ACTHは朝 188pg/ml , 晩 301pg/ml と高値であり日内変動も消失。腹部CTにて左腎腫瘍の存在が疑われた。以上より腎腫瘍による異所性ACTH症候群と診断したが、状態が急激に悪化し、心不全および腎不全を併発第10病日死亡した。剖検の結果、左腎上極に円形の結節性腫瘍が存在し、他臓器への転移巣はなかった。組織学的にGrawitz腫瘍と診断され、電顕にて分泌顆粒の存在が観察された。副腎は両側とも肥大し光顕にて皮質束状帯のび慢性過形成像を呈し、下垂体には多数のCrooke変性をきたした細胞が観察された。腫瘍組織中のホルモンを測定した結果、高濃度のACTH, β -endorphinおよび β -LPHが存在した。又蛍光抗体法にて腫瘍組織中にACTH抗体に反応する陽性細胞が観察された。Sephadex G-50カラムによる腫瘍性ACTHのsize heterogeneityの検討ではbig ACTHの存在も確認された。Grawitz腫瘍による異所性ACTH症候群を呈した確実例は、本症例が世界第1例目と思われる。

緒 言

異所性ACTH産生腫瘍の報告は、肺燕麦細胞癌を中心に胸腺腫、膵ラ島腫、肺カルチノイドなど多数の報告があり、これらは神経外胚葉由来と考えられているAPUD系 (amine precursor uptake and decarboxylation) 組織から発生したAPU-Doma¹⁾に属する 경우가多いが、なかには扁平上皮癌や腺癌などのnon-APUDよりACTHが産生された症例もある。又、腫瘍性ACTHをSephadexカラムなどにより分子量の大きさによつて分けてみると、分子量の大きいbig ACTHの腫瘍性ACTH

中に占める割合は、症例によつて著しく異なっている。

今回、我々は、non-APUDであるGrawitz腫瘍よりACTHが産生され、Cushing症候群を呈した極めて希な症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者： 56才、女性。

主 訴： 口渇、易疲労感、筋力低下。

既往歴： 40才の頃、高血圧を指摘されたが放置。

家族歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和55年3月、下肢の浮腫が出現し

〔昭和56年2月20日受稿〕

たため某医受診したところ、高血圧と尿糖を指摘され入院精査した結果、著明な低カリウム血症(2.5mEq/l)、高血糖(空腹時血糖、360mg/dl)、尿中17-OHCS、尿中17-KSの著明な増加(前者57.5mg/d、後者48.9mg/d)が認められ、副腎癌によるCushing症候群の疑いのもとに昭和55年7月当科に紹介入院した。なお前医にて腎盂造影を施行し、左腎の長径12cmとやや長いことが認められている。

入院時現症：身長145cm、体重44kg、血圧166/114mmHg、脈拍90/分、整。満月様顔貌、全身の皮膚および口腔粘膜に色素沈着あり。体幹には痤瘡を認めるが、皮膚線条や多毛は認めない。結膜には貧血、黄疸なく表在リンパ節は触知しない。心音は清。神経学的には、深部反射は全般に減弱し筋力の著明な低下を認めた(握力左右とも5kg)。

入院時一般検査成績：表1に示したごとく、軽度の白血球増加、尿潜血反応強陽性。血液ガスでは代謝性アルカローシスが認められ、肝機能ではalk-P-ase、LDHの高値、血清蛋白では総蛋白の著明な低下と蛋白分画ではアルブミンの減少、 α_2 グロブリンの増加、 γ グロブリンの減少が認められた。免疫グロブリンではIgG、IgA、IgMともに減

表2. Endocrine data

Examination		Normal range
urinary	17-OHCS (mg/day)	21.5-60.6
	17-KS (mg/day)	22.2-62.4
	Androsterone (mg/day)	0.54
	Etiocholanolone (mg/day)	2.64
	DHEA (mg/day)	0.7
	11-OH-Androsterone (mg/day)	3.4
	11-OH-Etiocholanolone (mg/day)	1.62
	11-ketoetiocholanolone (mg/day)	0.58
plasma	cortisol (μ g/dl)	
	0800 h	77.7
	2000 h	73.4
plasma	ACTH (pg/ml)	
	0800 h	188.0
	2000 h	301.0
serum	PTH (ng/ml)	0.9
serum	T3 (ng/ml)	0.4
serum	T4 (μ g/dl)	5.3

少していた。又、CRPは陽性で血沈の亢進も認められた。

なお入院当日より、前医に引き続き、高血糖の治療に1日30単位のregular insulinの投与と低カリウム血症の改善に1日60mEqのKの補給が継続された。

内分泌学的検査成績：表2に示したごとく、尿中17-OHCS、尿中17-KSの著明な高値と、17-KSの分画では、11-ヒドロキシアンドロステロンと11-ヒドロキシエチオコラノロンの増加が観察された。血中コルチゾール、血中ACTHはともに高値で、朝晩の日内変動も消失していた。

表1. 入院時一般検査成績

末梢血	電解質	脂質
赤血球 392×10^4	Na 145 mEq/L	中性脂肪 97 mg/dl
ヘモグロビン 14.2 g/dl	K 3.6 "	総コレステロール 231 "
ヘマトクリット 42.1 %	Cl 97 "	リン脂質 260 "
白血球 9300	Ca 8.8 mg/dl	腎機能
桿状球 24 %	P 2.9 "	BUN 25 mg/dl
分葉球 61 "	肝機能	クレアチニン 0.8 "
好酸球 0 "	GOT 28 単位	尿酸 4.5 "
好塩基球 0 "	GPT 40 "	血清学
リンパ球 9 "	ALP 320 "	CRP (++)
単球 6 "	LDH 792 "	ワ氏 (-)
尿	総ビリルビン 0.9 mg/dl	H B 抗原 (-)
比重 1017	血清蛋白	免疫グロブリン
蛋白 (++)	総蛋白 4.9 g/dl	IgG 529 mg/dl
糖 (-)	アルブミン 51.5 %	IgA 92 "
潜血 (+++)	α_1 グロブリン 11.2 "	IgM 24 "
血液ガス	α_2 " 20.5 "	赤沈
PH 7.559	β " 9.9 "	1時間値 66 mm
PCO ₂ 33.4 mmHg	γ " 6.9 "	2 " 88 "
HCO ₃ 29.9 mEq/L		

X線学的検査成績： 頭部X線像ではトルコ鞍の拡大像なし。胸腹部X線像では異常所見なし。腰椎X線像では椎体の粗鬆が認められた。腹部CT像では左腎腫瘍の存在が疑われた。

入院後の経過： 以上の検査所見より異所性ACTH腎癌を疑ったが、十分な検索をしないうちに急激に全身状態が悪化し、心不全および腎不全のため入院第10病日に死亡した。

剖検所見： 1) 腎臓； 左腎上極外側に直径5×4.5cmのほぼ円形で線維性被膜で囲まれた弾性硬の結節性腫瘍を認めた(図1)。結節は1個のみで転移巣はなかった。光顕像では細胞は通常1個の核小体を持ち比較的明るい円形の核を有す。

図1. 左腎臓の断面。上極に5×4.5cmの結節性腫瘍を認める。

図2. Grawitz腫瘍の組織像(HE染色, ×50)比較的明るい円形の核を持ち、細胞質は広く弱好酸性の微細顆粒状を呈す細胞より成っている。

図3a. 円形でクリスタの発達良好な多数のミトコンドリアを認める(×4400)

細胞質は広く、弱好酸性の微細顆粒状を呈する。このような腫瘍細胞が索状あるいは充実胞巣状に並んでいる。以上の所見は腎細胞癌(granular renal cell carcinoma)に相当する(図2)。電顕像では極めて多数の円形でクリスタの発達良好なミトコンドリアの存在と(図3a)、大小不同のある電子密度の大きな円形顆粒で狭い明帯をもつ一層の膜で囲まれた分泌顆粒の存在が認められた(図3b)。

2) 副腎； 重量左12g, 右9.5gと左右とも肥大し、束状帯のびまん性過形成が観察された。

3) 下垂体； 重量0.5g, 多数のCrooke変性をきたした細胞が観察された。

腫瘍組織中のホルモン測定： 抽出時まで、-70℃に保存した腫瘍組織をTanakaらの方法に従って²⁾、組織湿重量約1gを用いて抽出した。この抽出物をSephadex G-50カラム(1.6×60cm)を用いてゲル濾過し、各フラクションの免疫学的ACTH、

図3 b. 140~840nmの分泌顆粒が認められる (×6200)

β -endorphin, β -LPHを測定した。ACTHの純品および抗体はCISのcommercial kitを用い(抗体はN端側抗体), β -endorphinの純品は蛋白研より, β -LPHは Dr Orth DNより供与された。 β -endorphinの測定は β -LPHの抗体との交叉反応を利用して行なった。測定成績を図4に示したがACTH, β -endorphin, β -LPHの高い immunoreactivityが存在した。又big ACTHの存在も観察された。

免疫組織化学検査: NIAMDD, NIHより提供されたACTH抗体を100倍に希釈し, 蛍光抗体法にて腫瘍組織切片を観察したところ腫瘍細胞はACTHに陽性に染まった(図5)。

考 案

異所性ACTH産生腫瘍は, 異所性ホルモン産生腫瘍の中で最もしばしばみられるものでその原因となる腫瘍の頻度としては, 肺燕麦細胞癌60%, 胸腺腫15%, 膵ラ島腫10%, 肺カルチノイド4%, その他10%と報告されている³⁾。これらの腫瘍は一般にPearseら⁴⁾によつて提唱されたAPUD系すなわち組織化学的にアミン前駆物質を取り込み,

図4. Sephadex G-50カラムによる腫瘍組織抽出物のsize heterogeneityの検討

図 5. ACTH陽性細胞を示す。蛍光抗体法写真。×160

アミノ酸の脱カルボキシル酵素を多量に含むなどの特徴を有する細胞に由来するAPUDomaに属することが多いが、扁平上皮癌や腺癌などのnon-APUDの腫瘍もある⁵⁾。

本症例はnon-APUDのGrawitz腫瘍よりACTHが産生されていたことが、血中および腫瘍組織内のACTHホルモン含量が極めて高値であつたこと、免疫組織化学的検索において腫瘍部にACTH陽性細胞が観察されたこと、電顕像にて腫瘍細胞に分泌顆粒が観察されたことなどから確認された。

Grawitz腫瘍がACTHを異所性に産生していた確実例は本症例が世界で初めてと思われるが、ACTH以外にはprolactin⁶⁾、glucagon⁷⁾ parathyroidホルモンなどを産生していた報告がある。prolactinを産生していた症例では、腫瘍摘除により血中prolactinの減少を認め、組織培養によりprolactinの産生を確認している。glucagonを産生していた症例では便秘、吸収障害、耐糖能異常などの臨床症状が、腫瘍摘除により改善し、組織学的検査によりglucagonを証明したが、その後本症例のglucagonはradioimmunoassayの検討でenteroglucagonであることが確かめられた⁹⁾。又、parathyroidホルモンの産生に関してはOmennらが23例を集計している¹⁰⁾。

一方、腫瘍性ACTHのsize heterogeneityの検討では、本来のACTH (little ACTH) のほかに、分子量の大きいbig ACTHの存在が知られており、一時このbig ACTHが腫瘍に特徴的なもので

ないかと期待されたが、その後正常人の下垂体や血漿中にも存在することがあきらかにされた。このようなbig ACTHの生物学的活性はACTHの4%以下とされているが¹¹⁾、腫瘍性ACTHに占める割合は症例によつて異なりbig ACTHのみしか観察されなかつた症例²⁾からbig ACTHが極めて少なかつた症例¹²⁾まで種々報告されている。

又、近年big ACTHに関する研究が進むにつれて、この物質はACTHのみならずLPH, endorphin, MSHなどの共通前駆体であることがあきらかにされ¹³⁾、異所性ACTH産生腫瘍においても、この前駆体がある酵素によつて切断され、ACTH, β -LPH, β -endorphinなどになることが証明された¹⁴⁾。本症例においても、ACTHのほかに β -endorphin, β -LPHの存在があきらかにされた。

一方、癌による異所性ACTH産生腫瘍では、低カリウム血症、アルカローシス、高血糖などの代謝面の異常が高率にみられ、臨床所見は定型的でないとされている。しかし、笹野は腫瘍細胞に内分泌顆粒が多数あり、単位組織重量あたりのホルモン含量が多い場合には、検査所見や臨床症状が強くあらわれるとし、そのような例として気管支カルチノイドや胸腺腫などを挙げている¹⁵⁾。本症例においても代謝面の異常のみならず、満月様顔貌、痤瘡、筋力低下、色素沈着などの臨床所見も比較的認められた。

結 語

1) Grawitz腫瘍による異所性ACTH症候群を呈した極めて希な1例を報告した。

2) Sephadex G-50カラムによる腫瘍性ACTHのsize heterogeneityの検討でbig ACTHの存在も確認された。

3) 腫瘍組織はACTHのほかに β -endorphinおよび β -LPHも高濃度含んでいた。

謝辞 最後に病理学的立場から多大な御助言を賜りました本学第二病理学教室 工藤 一教授、腫瘍組織のホルモン測定に御協力下さった本学麻酔学教室 工藤剛先生、尾山力教授、又、国立がんセンター内分泌部 菊池 潔先生、阿部 薫部長に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Szijj T, et al: Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism. *Cancer* 24: 167, 1969.
- 2) Tanaka N, et al: Analysis of Human Pituitary and Tumor Adrenocorticotropin Using Isoelectric Focusing. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 559, 1979.
- 3) Amatruda TT and Upton GV: Hyperadrenocorticism and ACTH-releasing factor. *Ann N Y Acad Sci* 230: 168, 1974.
- 4) Pearse AGE and Polak JM: Endocrine tumors of neural crest origin: Neuroblastomas, apudomas and the apud concept. *Med Biol* 52: 3, 1974.
- 5) Miura K, et al: A case of ACTH-secreting cancer of the colon. *J Clin Endocr* 31: 591, 1970.
- 6) Turkington RW: Ectopic production of prolactin. *New Engl J Med* 285: 1455, 1971.
- 7) Gleeson MH, et al: Endocrine tumor in kidney affecting small bowel structure motility and absorptive function. *Gut* 12: 773, 1971.
- 8) Lytton B, et al: Parathyroid hormone-line activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia. *J Urol* 93: 127, 1965.
- 9) Bloom SR: An enteroglucagon tumor. *Gut* 13: 520, 1972.
- 10) Omenn GS, et al: Hyperparathyroidism associated with malignant tumors of nonparathyroid origin. *Cancer* 24: 1004, 1972.
- 11) Gewirtz G, et al: Big ACTH: Conversion to biologically active ACTH by trypsin. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 227, 1974.
- 12) Kleber G, et al: Elevated plasma and tissue concentration of β -endorphin and β -LPH associated with an ectopic ACTH-producing lung tumor. *Horm Metab Res* 12: 385, 1980.
- 13) Mains RE, et al: Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 3014, 1977.
- 14) Orth DN, et al: Immunoreactive endorphins, lipotropins and corticotropins in a human nonpituitary tumor: Evidence for a common precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 849, 1978.
- 15) 笹野伸昭: 異所性ホルモン産生腫瘍, 内分泌学, 吉村不二夫, 他編, 初版, 南山堂, 東京, 1978, p 279.