

Growth hormone-releasing hormone 産生腫瘍 と考えられた原発性肺癌の1例

浦上理恵 東田有智 澤口博千代
仲原 弘 長坂行雄 中島重徳* 福岡正博

近畿大学医学部第4内科学教室
*近畿大学医学部ライフサイエンス研究所

抄 録

Growth hormone-releasing hormone 産生腫瘍と考えられた原発性肺癌の一例を経験した。症例は62歳、男性。手足の腫脹と疼痛が出現し、近医を受診。Growth hormone (GH) が異常高値であり、末端肥大症と診断された。胸部X線右上右S²に直径約3cmの腫瘍陰影を認めたため、当科を紹介され入院となった。気管支鏡検査で肺腺癌T₂N₀M₀ stage Iと診断し、右上葉切除術を施行した。術後、GHは正常値となり、腫瘍組織を用い抗ヒトGH抗体による免疫組織染色を施行したところGHは陰性であったためGrowth hormone-releasing hormone (GH-RH) 産生肺腺癌と考えられた。

Key words: 肺癌, Growth hormone-releasing hormone

緒 言

異所性ホルモン産生腫瘍において、肺癌では小細胞癌がAdrenocorticotrophic Hormone (ACTH) やAntidiuretic Hormone (ADH) を、扁平上皮癌がParathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) を、大細胞癌がHuman Chorionic Gonadotropin (HCG) を異所性に産生することは知られているが、GH-RH産生腫瘍の報告は極めてまれである。今回、我々はGH-RH産生腫瘍と考えられた原発性肺腺癌の一例を経験したので若干の文献的考察を加え、報告する。

症 例

症 例；62歳、男性。
主 訴；手足の腫脹、胸部異常陰影
既往歴；58歳で胃潰瘍。
職業歴；警備員
喫煙歴；40~60本/日 34年間
8年前より禁煙
家族歴；特記すべき事なし。
現病歴；平成4年8月、突然手足の腫脹と疼痛が出

Table 1 Laboratory finding on admission

Hematology		Hormonal analysis	
WBC	8400/mm ³	PRL	10.7 ng/ml
Stab	5%	LH	7.4 mIU/ml
Seg	56	FSH	14.1
Lymph	25	TSH	3.2 μU/ml
Mono	11	ACTH	28 pg/ml
Eos	3.8	GH	7.8 ng/ml
RBC	410×10 ⁴ /mm ³	Tumor marker	
Hb	11.3 g/dl	CA19-9	6 U/ml
Plt	43.1×10 ⁴ /mm ³	CEA	5.3 ng/ml
ESR	90 mm/hr	SCC	0.7
Serology		ABG (room air)	
CRP	6.2 mg/dl	pH	7.44
Blood chemistry		PO ₂	83.0 torr
GOT	11 IU/l	PCO ₂	35.0
GPT	10	PCO ₃ ⁻	24.0 mEq/l
LDH	102	Sputum	
ALP	426	Cytology	Pap II
Na	136 mEq/l	Pathogen	(-)
K	4.3	Tb	(-)
Cl	99		
BUN	8 mg/dl		
Cre	0.7		
T.P	7.3 g/dl		

現し、近医を受診。末端肥大症と診断され、その後も症状の増悪と胸部X線上異常陰影を認めたため当科を紹介され入院となった。

入院時現症：身長166.2 cm，体重50.6 kg，体温36.5°C，脈拍90/分，血圧128/80 mmHg，呼吸回数18/分，栄養状態は良好。精神状態は清明。結膜に貧血なし。黄染なし。口唇にはチアノーゼなし。巨大舌はなし。歯列間隙はなし。顔貌は前頭部，眉弓部，頬部の軽度の突出や下顎の突出などの軽度の変化を認めた。頸静脈の怒張なし。表在リンパ節は触知せず。心音は整，雑音なし。呼吸音はラ音なし。腹部は圧痛なし。肝，脾，腎，触知せず。四肢には手足の容積増大，変形を認めた。また視力の低下，視野狭窄などはなかった。

入院時検査所見 (Table 1)；白血球数8400/mm³，赤沈値90 mm/hr，CRP 6.2 mg/dl と炎症所見の亢進を認めた。腫瘍マーカーではCEAの上昇を認めた。当院でのGHの正常上限は0.42 ng/mlであるが術

前は7.8 ng/ml と異常高値であった。ホルモン負荷試験 (図1) では Thyrotropin-Releasing Hormone

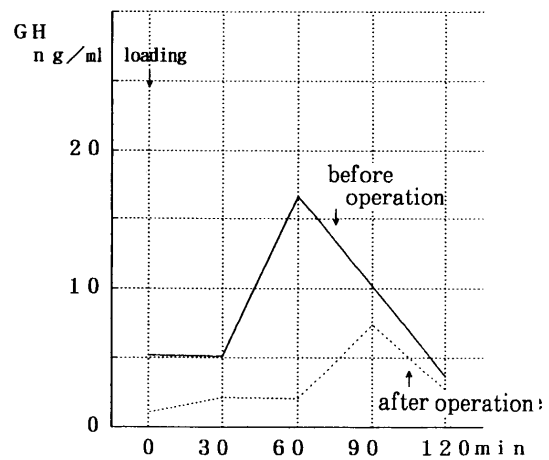


図2 OGTT
糖負荷によりGHは抑制されなかった。

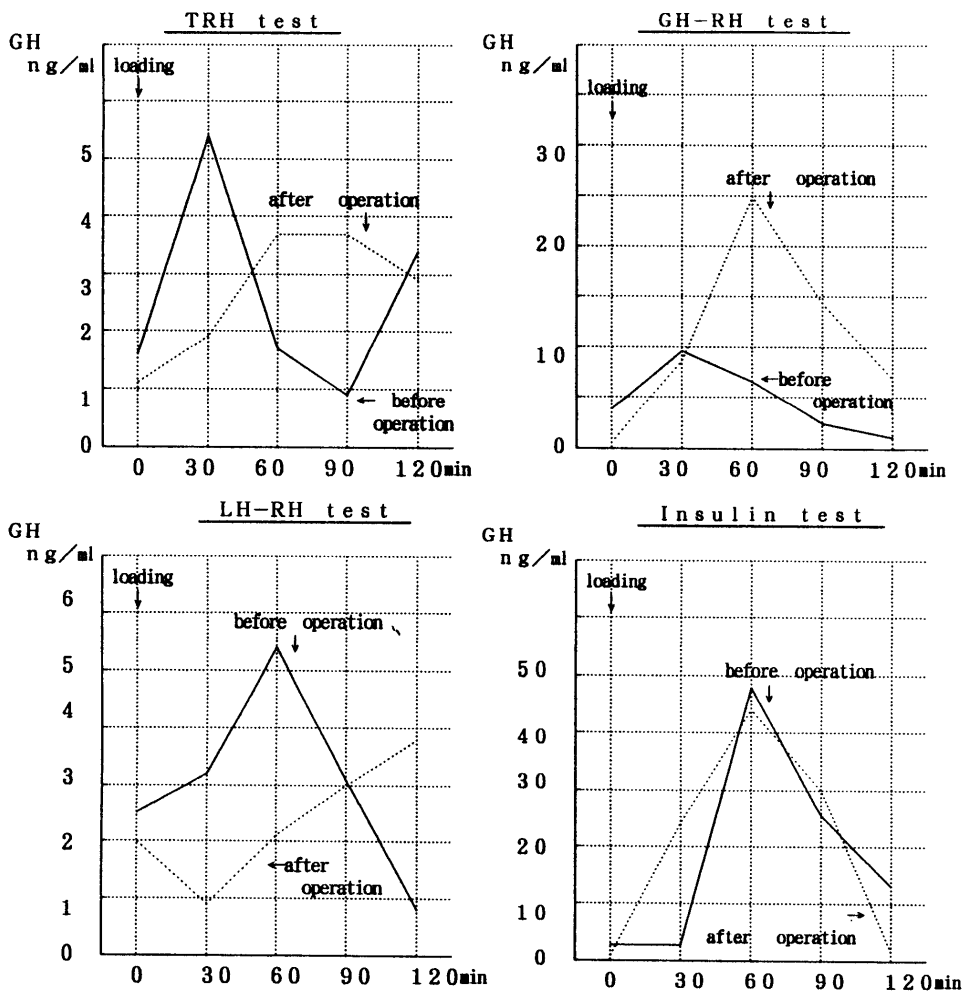


図1 ホルモン負荷試験
TRH, LHRH, GH-RH, insulin に対して，GHの増加反応が認められた。

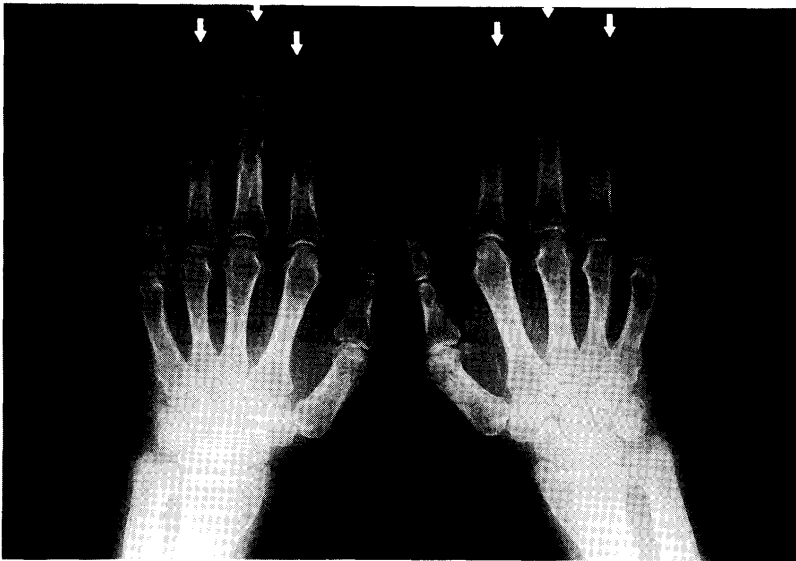


図3 手指骨のレントゲン写真
手指末節骨のカリフラワー状の肥大変形が著明であった。



図4 頭部 MRI
下垂体腺腫は認めなかった。

(TRH), Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH), insulin, GH-RH に対して GH の増加反応が認められた。また、75 g 経口糖負荷試験 (OGTT), (図2) では糖負荷により GH は抑制されなかった。手指骨のレントゲン写真では, (図3) 手指末節骨のカリフラワー状の肥大変形が著明であった。足部 X 線写真では, heel pad は 23 mm に肥厚していた。外観, 画像所見, 内分泌学的検査より末端肥大症と診断したが, 頭部 CT, MRI (図4) では下垂体腺腫は認められなかった。入院時胸部レントゲ

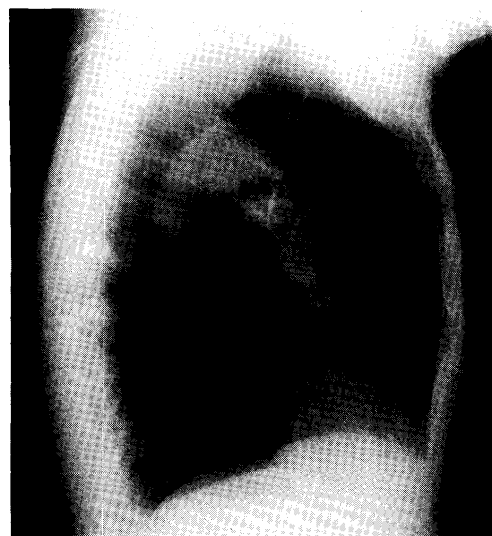
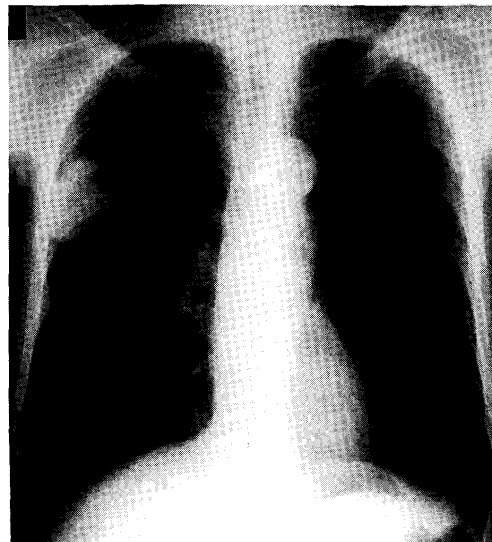


図5 入院時胸部レントゲン写真
下 S² に直径約 3 cm の腫瘍陰影を認めた。

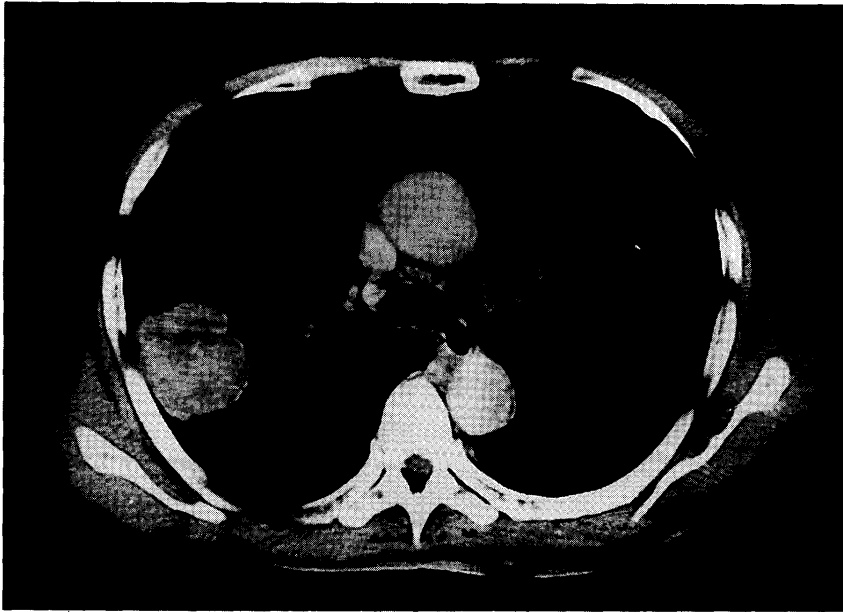


図6 胸部CT
右S²に直径約3 cm
の腫瘍陰影を認めた。

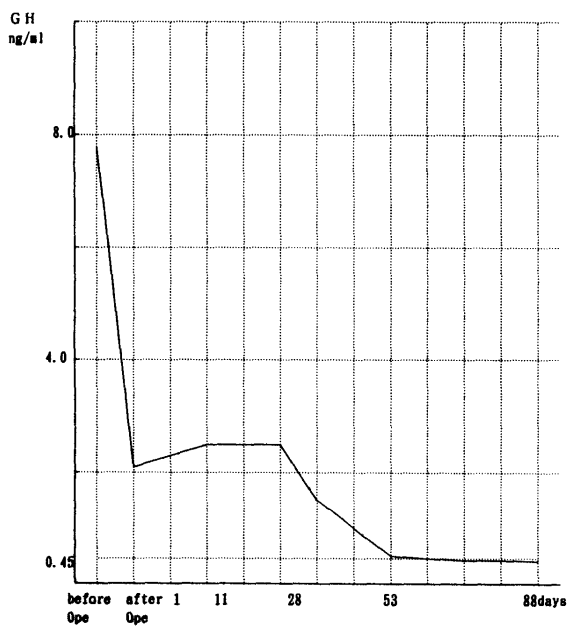


図7 GHの術前、術後の変化
術前は7.8 ng/mlと異常高値であったが、手術後は経時的にGHの減少をみとめた。

ン写真では(図5)、右S²に直径約3 cmの腫瘍陰影を認めた。胸部CTでも(図6)、右S²に直径約3 cmの腫瘍陰影を認め、経気管支生検および全身検索にて、肺腺癌T₂N₀M₀ stage Iと診断し、当院第1外科にて手術が施行された。GHの術前、術後の変化を示す(図7)。術前は7.8 ng/mlと異常高値であったが、手術後は経時的にGHの減少をみとめた。切除標本の病理組織像では(図8)高円柱状異型細胞が大小の腺腔を形成し、一部、分泌空胞を有する異型

細胞が認められ、中分化型肺腺癌と診断した。腫瘍組織を用い抗ヒトGH抗体による免疫組織染色を施行したところGHは陰性であった(図9)。

考 察

先端肥大症を呈する原因としては99%が、下垂体腺腫で異所性GH-RH産生腫瘍は非常にまれである。奈良林らによると^{1,5-9}先端肥大症を呈するGH-RH産生腫瘍の内外報告例28例の内訳は、カルチノイド19例、腺腫瘍8例、神経節腫1例で原発性肺癌の例はない。異所性GH産生腫瘍も報告例が少なくSteinerら²が1965年、GH値の異常高値を伴う肺腺癌の1例を報告されて以来、海外の文献例でも数例である⁴。Greenbergら³は肺大細胞癌で、腫瘍細胞の培養系でin vitroにおけるGH合成の確認を、また、Sparaganaら¹⁰は、肺腺癌組織にGH活性を確認されているが、血中GHが高値である肺癌症例でも腫瘍組織中のGHについて検討されていない症例もあり、異所性GH産生腫瘍、あるいはGH-RH産生腫瘍として、かならずしも確実性の高い症例ばかりであるとはいえない。治療については他の肺癌と変わりなく、stageにより外科的摘出術、化学療法、放射線療法が選択されるが、腫瘍が完全に摘出され、転移病変が出現しなければ、異常分泌しているGH値は正常にもどる。また、肥大型肺性骨肥大症を伴う肺癌症例についてGH分泌との関連が推測されたが、Sherwoodら¹¹により関連性が乏しいとされている。本症例については、①血中GH値の異常高値が認められ、糖負荷によりGHは抑制されなかった。②末端肥大症をともなっていたが頭部

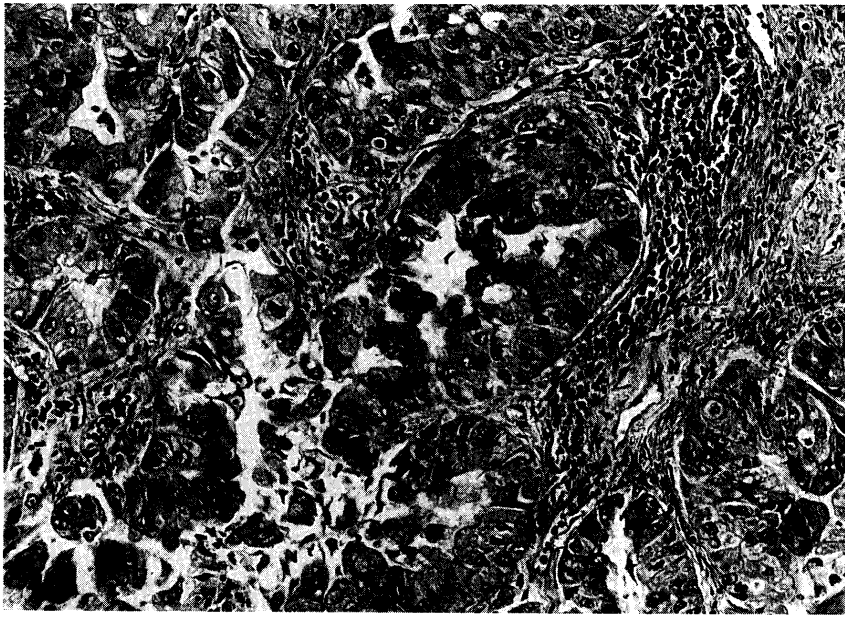


図 8
切除標本の病理組織像
高円柱状異型細胞が大小の腺腔を形成し、一部、分泌空胞を有する異型細胞が認められ、中分化型肺腺癌と診断した。(×200)

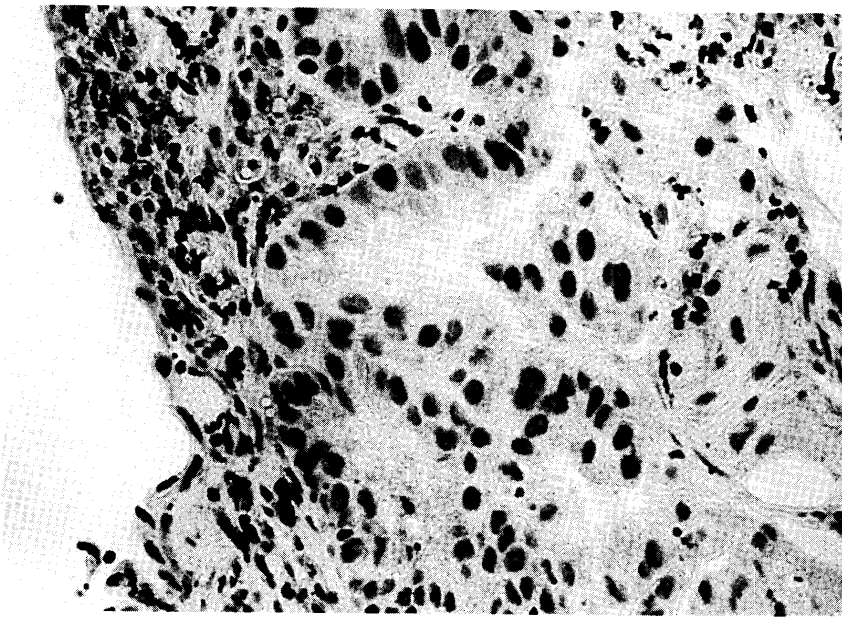


図 9
腫瘍組織を用い抗ヒト GH 抗体による免疫組織染色を施行したところ GH は陰性であった。(×400)

MRI にて下垂体腺腫は認められなかった。③腫瘍摘出術によりすみやかに GH 値が正常値を呈した。④腫瘍組織を用い免疫組織染色を施行したところ GH は陰性であった。以上より、異所性 GH-RH 産生腫瘍と考えられた。

文 献

1. 奈良林 至, 渡辺 亨, 安連 勇 (1993) 異所性 GH-RH 産生腫瘍 別冊日本臨床領域別症候群 2 : 278-280
2. Steiner H, Dahlbäck O, Waldenström (1968) Ectopic growth-hormone production and osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus. *Lancet* 13; 783-785
3. Greenberg PB, Beck C, Martin TJ, Burger HG (1972)

Synthesis and release of human growth hormone from lung carcinoma in cell culture. *Lancet* 12; 350-352

4. 本田 聡, 山口 建. (1993) 異所性成長ホルモン産生腫瘍 別冊日本臨床領域別症候群 2 : 297-300
5. Barkan AL, Shenker Y, Grekin RJ, Vale WW, Lloyd RV, Beals TF (1986) Acromegaly due to ectopic growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) production; dynamic studies of GH and ectopic GHRH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 63; 1057-1064
6. Garcia-luna PP, Leal-Cerro A, Montero C, Scheithauer BW, Dieguez C, Campanario A, Astoroga R, Kovacs K (1987) A rare cause of acromegaly; ectopic production of growth hormone-releasing factor by a

- bronchial carcinoid tumor. *Surg neurol* 27 : 563-568
7. Barkan AL, Shenker Y, Grekin RJ, Vale WW (1988) Acromegaly from ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a malignant carcinoid tumor. *Cancer* 61 ; 221-226
8. Schulte HM, Benker G, Windeck R, Olbricht T, Reinwein D (1985) Failure to respond to growth hormone-releasing hormone (GHRH) in Acromegaly due to a GHRH secreting pancreatic tumor ; dynamic of multipul endocrine testing. *J Clin Endocrinol Metab* 61 ; 585-587
9. 齊藤史郎 (1987) 視床下部ホルモン産生腫瘍. *Current Therapy* 5 ; 92-97
10. Sparagana M, Phillips G, Hoffman C, Kucera L (1971) Ectopic growth hormone syndrome associated with lung cancer. *Metabolism* 20 ; 730-6
11. Sherwood LM (1989) Ectopic hormone Syndomes. In ; *Endocrinology* W.B. Saunders, Philadelphia, pp 2550-2599