

[症 例] 異所性 antidiuretic hormone (ADH) 産生を呈した膵癌の一例

高林 克日己* 長谷川 浩一* 中村 和之*
諸橋 芳夫* 斉木 茂樹** 伊藤 国明***
金井 英夫***

(昭和53年3月28日受付)

Keywords: antidiuretic hormone, 低ナトリウム血症, APUDOMA, 異所性ホルモン産生腫瘍, ADH 分泌異常症候群,

略語一覧: ADH (antidiuretic hormone), SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH), APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), RIA (Radioimmunoassay)

異所性 antidiuretic hormone (ADH) 産生腫瘍は syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) といわれる特異な臨床症状を呈することで知られているが、そのほとんどは肺の燕麦細胞癌である。この燕麦細胞癌は ADH の他にもいくつかのホルモンを産生することがあり、その形態学的特徴から種々のポリペプチドホルモンを産生しうる amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) 系の細胞由来の腫瘍 (APUDOMA) の一部であると考えられるようになってきている。最近我々は膵臓原発の APUDOMA による ADH 産生例を経験したのでここに報告することにする。

症 例

症例は62歳の女性で、32歳時に右腋窩結核性リンパ節炎のためリンパ腺を切除したがその後も頸部リンパ節炎を繰り返している。36歳時に右顔面神経麻痺をおこしこれは後年まで続いた。52歳から56歳迄結核の化学療法を受け、56歳時からは高血圧を指摘され断続的に治療を受けているが59歳時に軽度の蛋白尿を認められた。喫煙歴・飲酒歴はなく、家族歴にも特記することはない。

60歳時の昭和49年11月から時々咳嗽が出現するように

なり、翌12月の当院外来で初めて低ナトリウム血症(119 mEq/l)を指摘された。

50年5月3日発熱して近医に受診し胸部X線検査で右上葉の無気肺像を認められた。7月20日頃四肢の振戦が出現し起立できなくなり7月25日当院救急棟を受診、入院となる。

入院時現症:身長146.8cm, 体重41.5kg, 血圧128/72, 体温36.8°C, 脈拍108/分整脈, 貧血・黄疸を認めず, リンパ節を触知しない。胸部にてラ音を聴取しない。腹部に腫瘍を触れない。神経学的には右顔面神経麻痺をみるのみであった。

入院時検査所見:白血球減少と著明な低ナトリウム血症の他, 軽度の蛋白尿を認める。喀痰細胞診は6度施行したがいずれも class III以下であった。

胸部X線写真で右肺門に一致する異常陰影があり, 断層撮影で気管支の狭窄を認め, 気管支鏡を繰り返し施行した結果 brushing により anaplastic carcinoma との診断を得た。このため同部位に対し9月16日から10月17日まで⁶⁰Coを計4200 rad 照射したところ肺門陰影の縮小と臨床所見・検査所見の改善を認めたため11月22日退院となった。退院後軽度の咳嗽を認めていたが51年5月

* 国保旭中央病院内科 ** 聖路加国際病院病理 *** 千葉大学第2内科学教室

KATSUHIKO TAKABAYASHI, KŌICHI HASEGAWA, KAZUYUKI NAKAMURA, YOSHIO MOROHASHI, SHIGEKI SAEKI, KUNIYUKI ITO, HIDEO KANAI: A case of an ectopic antidiuretic hormone (ADH)-producing pancreas carcinoma Department of Internal Medicine, Asahi chūou Hospital, Chiba 289-25. Department of Pathology, St. Lukes International Hospital, Tokyo 104. Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, March. 28, 1978.

表 1. 臨床検査成績

血算		赤沈	15mm/hr
Hb	10.4g/dl	CRP	(±)
RBC	296×10 ⁴	検尿	
Ht	32%	蛋白 (+)	糖 (-)
WBC	2,900/mm ³	PSP テスト	
血液化学		15分	5%
TP	6.8g/dl	120分	85%
MG	4	内分泌学的検査	
GOT	14mU/ml	17-OHCS	4.1mg/day
GPT	10mU/ml	17-KS	3.4mg/day
LDH	230mU/ml	T ₃ RSU*	28%
ALP	6.4U(K.A.)	BMR**	+27.5%
T. Ch.	212mg/dl	ADH	4.6μU/ml
BUN	11mg/dl	PRA***	1.6ng/ml/hr
尿酸	1.6mg/dl	Neurophysin	15.3ng/ml
Na	118mEq/L		
K	4.1mEq/L	*Resin-Sponge Uptake	
Cl	77mEq/L	**Basal metabolic rate	
Ca	8.2mg/dl	***Plasma renin activity	
P	4.1mg/dl		

表 2. 剖検診断

A) 主病変

膵体部の未分化小細胞癌(12×10×6 cm)

転移巣

肝臓 灰白色、一部壊死性の拇指頭大迄の転移巣

肺 右上葉に3.0×2.7×3.0大の転移巣
左右両肺の小豆大迄の転移巣

脳 大脳及び小脳への転移巣

左副腎・甲状腺・胸骨への転移巣

リンパ節 後腹膜、膵周囲、肝門部、右腸骨
動脈周囲、気管・気管支腺、傍気管、
両側静脈角リンパ腺転移。

B) 副病変

1. 総胆管への浸潤による狭窄のための閉塞性黄疸と肝内胆管炎を伴う多発性膿瘍の形成。
2. 癌性腹膜炎(腹水1900ml貯留)
3. 膵尾部の膵管拡張と膵実質の消失及び線維化。
4. 黄疸性腎症

C) 副所見

1. 両肺の軽度の巣状肺炎
2. 心の褐色萎縮(220g)
3. 両側副腎の萎縮(5.0g, 5.5g)

より左前胸部に米粒大の、また7月初めには上背部に雀卵大のやや硬い腫瘤を触れるようになった。また血清ナ

トリウム値も116~130mEq/Lと低い傾向を示し、摂食が不良となりさらに心窩部痛・背部痛が顕著となったため昭和51年8月2日に再入院となった。

再入院時現症 : 体重40kg, 血圧156/100, 脈拍102/分整脈, 体温36.5°C, 右腋窩に小豆大のリンパ節を1個触知する。右上肺野に乾性ラ音を聴取する。心窩部に硬い腫瘤を3横指触知する。舌・皮膚とも乾燥を認めず浮腫もみられない。

再入院時の血清ナトリウム値は正常であったが血中ADH値は4.6μU/mlと高値を示した。血中レニン活性は正常範囲にあり、副腎、甲状腺機能も正常と考えられた。蛋白尿を認めPSPテストでは排泄の遅延を認めた。8月10日よりEndoxan 100mg, Toyomycin 0.5mg, Mitomycin C 2mg, Cytosine Arabinoside 40mg, 5-FU 500mg, Predonine 20mg, Vincristine 1mgの多剤併用法を3回行なったが白血球減少と血小板減少を認めたため中止となった。8月16日施行したガリウムスキヤンでは心窩部の腫瘤に一致するuptakeを認め、8月下旬には黄疸が出現した。9月になると頸部・腋窩にリンパ節を数個硬く触れるようになり、腹水の貯留とともに次第に意識レベルが低下し、9月24日死去された。

剖検所見

主病変である膵癌は体部を中心に膵全体を占めており、肺病巣に関しては、1) 腫瘤が膵臓の病巣に比して小さいこと、2) 肺病巣には原発巣と思われるような明瞭な所見がないこと、3) 各転移巣の関連から肺よりも膵臓原発が考えられること、4) 膵尾部の線維化が高度で歴史の古いことを示していることなどを合わせて膵癌の肺転移巣であると結論した。この膵癌は組織学的には未分化小細胞癌、いわゆるカルチノイド型で、充実性胞巣の形成・リボン状或いは索状配列・細胞間隙のロゼッタ形成を認め、Sziji¹⁾らの言うAPUDOMAに該当するものとする。脳への転移巣は視床下部-下垂体系には認められず、副腎・甲状腺への転移巣も健常組織をすっかり置き換えるほどのものではなかった。また腎臓の変化は黄疸によるもので以前から強い腎障害があったとは考えられなかった。

この肺転移巣の組織内ADH活性はRIAによる測定で420μU/g/tissue wet weightであり、controlとしての健常肺組織の56μU/g/tissueに対し有意の高値を示した。

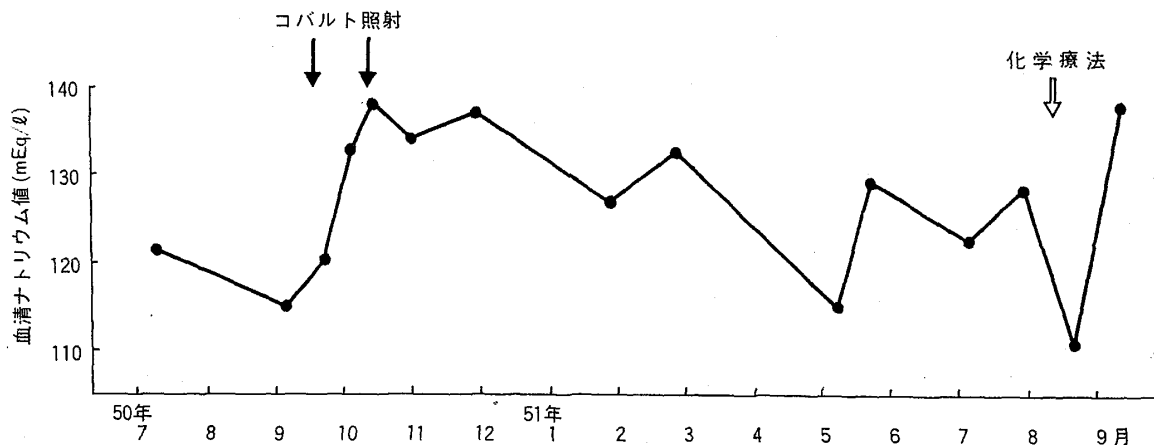


図1. 血清ナトリウム値の変化

考 察

SIADH は ADH の異常分泌によって稀釈性の低ナトリウム血症をひきおこし、さらに低ナトリウム血症があるにもかかわらず尿中への多量のナトリウムの排泄が持続するという特徴をもっている。この SIADH に対する Bartter らの古典的診断基準²⁾は、1) 低ナトリウム血症とそれに対応した血清・細胞外液の低浸透圧、2) 持続的な腎からのナトリウムの排泄、3) 体液量の欠乏がない、4) 血漿浸透圧に比し尿の稀釈が最大でない、5) 腎機能が正常である、6) 副腎機能が正常である、の6項目を満たすことであった。これらは後に3)を血中レニン活性の上昇を認めないことに改められ、6)は除外された³⁾が、実際にこれら条件を満たす疾患は多岐にわたり、またそれぞれの疾患における ADH の異常分泌の成因に関してもさまざまな見解があり⁴⁾未だ明白であるとはいえない。その中で異所性 ADH 産生腫瘍はその名の通り具体的に ADH 産生を行なっているという点で確実な entity をもっているといえる。異所性ホルモン産生の一般論としては Wyss の6条件⁵⁾があるが、吉田は異所性 ADH 産生腫瘍の必要条件として腫瘍内に ADH 活性を証明することを挙げている⁶⁾。しごく当然のように思われるこの条件は、しかしながらいかに臨床的に前述の SIADH の診断基準に合致する腫瘍があってもそれだけでは異所性 ADH 産生腫瘍とは認められないことを意味している。なぜならば SIADH の診断自身が前述の如く確証に乏しい状況証拠にすぎないし、SIADH は異所性 ADH 産生以外の機序でもおこりうるからである。従って我々が異所性 ADH 産生を示したいときにはまず臨床像で SIADH の条件を満たすことと、何らかの方法で腫瘍内に ADH 活性が存在することを示す必要がある。

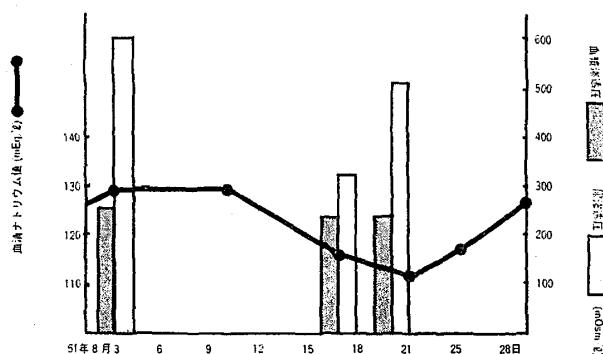


図2. 血清ナトリウム値と血漿・尿浸透圧の関係

本症例においては血清ナトリウム値は昭和49年の外来通院時より低値でありこれは胸部陰影の縮小化とともに回復傾向を示した(図1参照)。末期においても正常化しているがこれは飲水量が病状の悪化により必然的に減少するため結果的には水制限と同じ状態になるため異所性 ADH 産生腫瘍ではよくみられる現象である。その他では血清ナトリウムの低値に比し尿中へのナトリウムの喪失が大きく、血中レニン活性は正常で腎機能にも異常はない。また末期を除き脱水は認めていない。水負荷試験は行なっていないが血中の ADH 活性は4.6 μ U/ml と高値を呈している(正常値1~2.5 μ U/ml)。さらに ADH 産生腫瘍は ADH の carrierprotein である neurophysin を産生することが知られている⁷⁾が、neurophysin の正常値0.70 \pm 0.30 ng/ml に対し本症例では15.3ng/ml と異常高値を示しており、ADH の異常分泌を強く示唆する所見と考えられる。この SIADH の臨床像を説明するものとして異所性 ADH 産生以外では薬物、例えば降圧利尿剤⁸⁾が挙げられているが、これは尿中へのナトリウムの排泄が枯渇しなかったことから考えられないし、Vincristine による SIADH の報

告⁹⁾があるがこの薬剤の使用は末期になってからであって初期の異常の説明ができない。しかし転移巣である肺の病巣への放射線療法のみで血清ナトリウム値が回復したことなどから腫瘍の迷走神経刺激によっておこった低ナトリウム血症¹⁰⁾であるという考えはこれら臨床所見のみでは否定できない。ところが病理学的に本症例が異所性ホルモン産生をししばしば呈する APUDOMA の形態をとっていることによって、本症例が異所性 ADH 産生である可能性がさらに強くなるのである。Pearse¹¹⁾らによれば APUDOMA は neural crest から分化した neuroectodermal cell 由来の腫瘍であり、臓器としては胸腺・甲状腺・気管支・胃腸管・膵臓・食道・子宮などに存在すると考えられている。このうちでも特に膵の APUDOMA はセクレチン・グルカゴン・ソマトスタチンをはじめ種々のホルモンを産生することが知られてきている。さて本症例の組織内の ADH 活性は肺転移巣において $420 \mu\text{U/g/tissue wet weight}$ でありこれは従来報告されてきた異所性 ADH 産生腫瘍のものと比較すると極端に低い値である^{6,12)}。本症例での ADH 活性は Arginine vasopressin activity を radioimmunoassay (RIA) によって測定しているが、今迄の多くは bioassay による測定であったことにも問題があり、抗体干渉の問題なども無視できない要素のように思われる。しかしながら斉藤らは RIA 法と Bioassay 法との相違は経験的に $10^4 \mu\text{U/ml}$ 以下であると報告¹³⁾しており、そうであれば本症例の数字は測定法によるのではなく実際に低値であると考えざるをえないが、異所性産生腫瘍中の ADH 活性は正常下垂体の数千分の一であるという Utiger¹⁴⁾の報告などから ADH 産生の有無を決定するのに一定の絶対量の基準があるわけではなく、今迄検出しえなかった微量のホルモン産生腫瘍の存在は充分に考えられていたわけで、その意味で腫瘍内の ADH 活性が Control に対し有意に高いということは本例が ADH 産生腫瘍であるとするのに充分であると考えられる。微量ないし無症候性ホルモン産生腫瘍ということに関して井村¹⁵⁾は78例の原発性肺癌のうち4例に ACTH を証明したとしているが、最近 Yalow¹⁶⁾らは RIA を用いて全ての種類の肺癌の93%に ACTH を検出したという興味深い報告をしている。

さて、以上の如き所見から本症例は異所性 ADH 産生をともなった膵癌であると診断した。

異所性 ADH 産生腫瘍には肺癌・十二指腸癌・膵癌・胸腺腫、胃肉腫の報告があり、本邦にては1975年迄に16例の報告¹⁷⁾があるがそのほとんどは肺の燕麦細胞癌である。燕麦細胞癌に関しては当院にて二例の異所性 ADH

産生(未発表)を経験しており、組織型の確定した時点でそれなりの検索を行えば決して珍しくはない疾患ではないかとさえ思われる。それに対し燕麦細胞癌以外では本邦では胃肉腫1例、肺扁平上皮癌1例、肺 adenocanthoma 1例の報告にすぎず、膵癌の報告はない。外国においても膵癌によるものは Schwarz²⁾, Vorherr¹²⁾らの報告に散見するのみで、APUDOMA との関連を述べたものは見い出せなかった。したがって本症例は APUDOMA という概念を通して臨床・病理・内分泌学的に同定しえた貴重な症例であると考えられる。

稿を終えるに当たり、終始適切な御指導、御校閲を賜わった熊谷朗教授、neurophysin を測定していただいた自治医科大学斉藤寿一助教授に深く謝意を表す次第であります。

尚本症例の要旨は第279回内科学会関東地方学会(昭和52年11月12日)において発表した。

Abstract

A patient, 62-year-old housewife exhibited remarkable hyponatremia complicated with the shadow of the right hilar area in the chest X-ray film.

Both serum ADH ($4.6 \mu\text{U/ml}$) and neurophysin (15.3 ng/ml) showed high titer. In the post mortem examination, primary carcinoma (APUDOMA) was found in the pancreas and the titer of ADH in the tissue of the metastasis in the lung was significantly higher than that of the control.

From these findings, this case was diagnosed as ectopic ADH-producing pancreas carcinoma that has never been reported in Japan.

文 献

- 1) Sziji, I., Csapo, Z., Laszlo, F. A. and Kovacs, K.: Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercortism. *Cancer* 24: 167-173, 1971.
- 2) Bartter, F. C. and Schwarz, W. B.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 42, 790-806, 1967.
- 3) Bartter, F. C.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: En-

- ocrine and neuroendocrine hormone producing tumors. Year-book Med. Pub. Chicago, p. 115, 1973.
- 4) 木野内喬: ADH 分泌異常症候群 日本臨床 33, 2045-2054, 1975.
 - 5) Wyss, F.: Ectopic hormone Production. Triangle 8, 96-100, 1972.
 - 6) 吉田尚: Antidiuretic hormone 産生腫瘍 癌と化学療法 3, 631-634, 1975.
 - 7) Hamilton, B. P. M., Upton, G. V. and Amatruda, Jr. T. T.: Evidence for the presence of neurophysin in tumors producing the syndrome of inappropriate antidiuresis. J. Clin. Endocrinol. 35, 764-767, 1972.
 - 8) Kennedy, R. M. and Ealey, L. E.: Profound hyponatremia resulting from a thiazide-induced decrease in urinary diluting capacity in a patient with primary polydipsia. New Eng. J. Med. 283, 1185-1186, 1970.
 - 9) Cutting, H. O.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone secondary to vincristine therapy. Amer. J. Med. 51, 269-271, 1971.
 - 10) 中尾喜久, 齊藤寿一, 吉田 尚, 村瀬敏郎, 吉田精一, 森田豊彦: 低 Na 血症を呈した肺癌例 代謝 6, 55-60, 1969.
 - 11) Pearse, A. G. E., and Polak, J. M.: Endocrine tumors of neural crest origin: Neuroblastomas, Apudomas and APUD concept. Medical Biology 52, 3-18, 1974.
 - 12) Vorherr, H., Massry, S. G., Utiger, R. D., and Kleeman, C. R.: Antidiuretic principle in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH syndrome. J. Clin. Endocr. 28, 162-168, 1968.
 - 13) 齊藤寿一: パゾプレシンとオキシトシン 最新医学 30, 726-730, 1975.
 - 14) Utiger, R. D.: Inappropriate antidiuresis and carcinoma of the lung: detection of arginine vasopressin tumor extracts by immunoassay. J. Clin. Endocr. 26, 970-974, 1966.
 - 15) 井村裕夫: 異所性ホルモン産生腫瘍の診断基準 内科 33, 1277-1281, 1974.
 - 16) 阿部 薫, 安達 勇: 異所性ホルモン産生肺癌 日本胸部臨床 36, 797-802, 1977.
 - 17) 佐藤辰男: ADH 産生腫瘍, 石川七郎, 笹野伸昭, 井村裕夫編 ホルモン産生腫瘍 pp. 292-299, 医学書院, 東京, 1977.

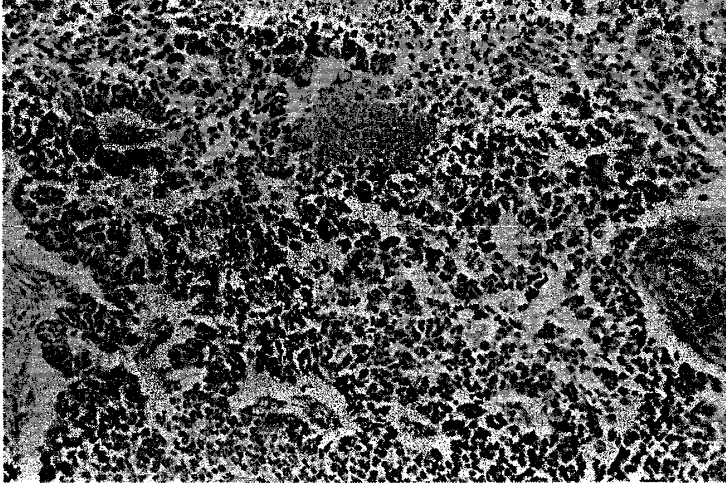


図3. 壊死を伴って、腫瘍細胞の充実性の増生がみられ、一部にはロゼット様の配列もある。HE 染色

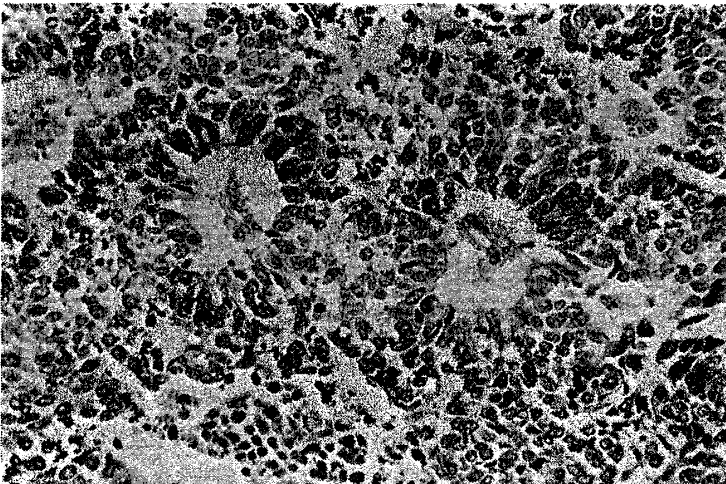


図4. ロゼット様配列を示す部分、腫瘍細胞は円柱状で、核は長楕円形、核分裂像も認められる。HE 染色

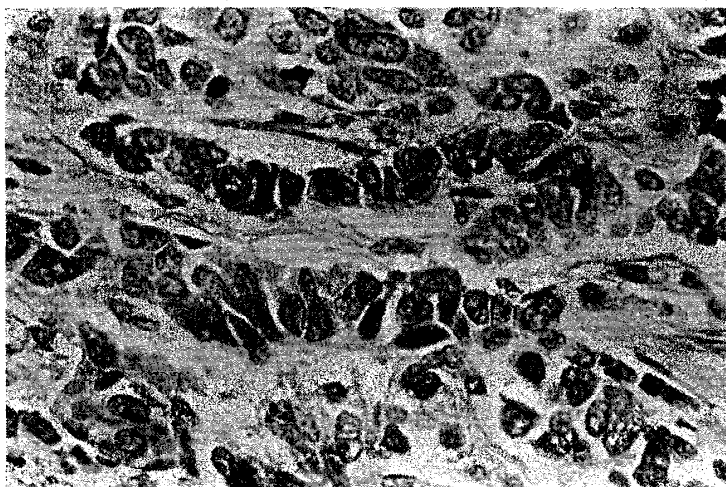


図5. いわゆる「リボン状配列」を示す部分で核の配列は乱れ、大小不同も目立つ。HE 染色