

性腺・その他

異所性 PTH 産生により高 Ca 血症を来した肺癌の 1 例

吉本勝彦*¹ 山崎柳一*¹ 横越 浩*¹ 坂井秀樹*²
手束卯一郎*² 高橋正倫*³ 斎藤史郎*¹

*¹徳島大学第一内科 *²徳島県立中央病院内科 *³同 中央検査部

はじめに

Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) という概念は、1941年に Albright が骨転移を伴わない腎癌の高 Ca 血症例を見出し、腎腫瘍による副甲状腺ホルモン (PTH) 様因子の産生・分泌を高 Ca 血症の原

因と考えたのが最初である。その後、HHM は PTH 受容体に結合してその作用を表す PTH-like factor によると考えられ、検討が進められてきた。最近この PTH-related protein (PTH-rP) が単離され、その cDNA も得られ、アミノ酸構造が決定された¹⁾。その構造に基づいて合成された PTH-rP の N 末端断片は adeny-

late cyclase を活性化し、ラットに投与すると高 Ca 血症を起こすことが証明されている。また PTH-rPmRNA は HHM の腫瘍でも検出され、HHM の発症に重要な役割を果たしていることも明らかにされた²⁾。

これに対し、HHM の原因として異所性 PTH 産生は全くないか、あるとしても非常に稀なものと考えられてきた。それは 1960 年代から 70 年代にかけて異所性 PTH 産生は HHM の主な原因と考えられていたが、PTH の測定系が確立されてくると、HHM 患者の血漿 immunoreactive (ir) PTH 濃度は原発性副甲状腺機能亢進症患者の値と比べ低値あるいは検出感度以下と判明したことが大きな理由である。さらに Simpson³⁾ や Rousseau-Merck⁴⁾ らによって、HHM に属するどの腫瘍においても PTHmRNA は検出できないと報告された。

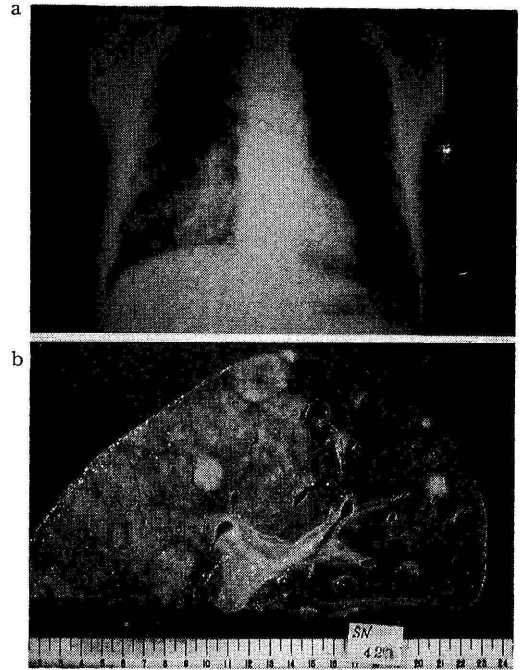
我々は肺小細胞癌で種々の臓器への転移を有し、高 Ca 血症を伴った症例において、血漿 ir-PTH が高値であることを見出した。しかもその腫瘍組織に PTHmRNA が検出されたため、この症例における HHM の原因は異所性 PTH 産生によるものと考えられたので報告する。

症 例

症 例 70 歳、男性、木材商。昭和 59 年早期胃癌と胆石症の手術をうけた。その後、高 CEA 血症 (27.7 ng/ml) および肝シンチで cold area を認められたが、全身状態は良好であった。その際の胸部 X 線写真では異常所見は認められなかった。昭和 62 年 1 月末より嘔気、嘔吐、全身倦怠感が出現。近医に入院し、胸部 X 線写真で肺癌を疑われた (図 1 a)。2 月 9 日には血清 Ca は 17.5 mg/dl に上昇。カルシトニン投与を行ったが高 Ca 血症は改善せず、意識障害が進行したため転院。入院時現症では、意識はせん妄状態で、肝腫大を認めた。入院時検査では BUN 93.1 mg/dl, Cr 4.0 mg/dl と急性腎不全の所見を示し、血清 Ca は 19.4 mg/dl, P は 3.6 mg/dl と著明な高 Ca 血症がみられた。高 Ca 血症に対して、カルシトニンおよびハイドロコルチゾンの投与を行ったが効果はなく、入院 2 日目に死亡した。

剖検所見 右肺 (S⁹) に肺癌を認め、組織学的には小細胞癌であった。また多数の転移が肝 (図 1 b)、左肺、肺内リンパ節、副腎、前立腺、腰椎にみられたが、胃癌の再発はみられなかった。また肺胞壁、近位尿管、心筋、血管壁に石灰沈着を認めた。一方、副甲状腺は 4 腺とも見出され、組織学的には正常であった。

図 1 a 入院時の胸部 X 線写真
b 肺癌の肝転移



血漿・腫瘍組織中の PTH 濃度 血漿 PTH は N 末端 RIA で 4,650 pg/ml (正常: 230~630), 中間部 RIA で 13,850 pg/ml (180~550), C 末端 RIA で 9,900 ng/ml (<1,300) といずれも著しく高値であった。肝転移巣の PTH 濃度 (中間部 RIA) は 503.5 ng/g 湿重量 (正常肝, <4.2~5.9) と高値を示した。腫瘍抽出液の inhibition curve は合成ヒト PTH (1-84) や正常肝抽出液に合成ヒト PTH (1-84) を加えたものと平行性を示したが、他臓器抽出液は平行性を示さなかった (図 2 a)。

腫瘍抽出液のゲル濾過分析 肝転移巣抽出液を Sephadex G50 (fine) (1.6×85 cm) カラムを用いてゲル濾過分析を行ったところ、ir-PTH は合成ヒト PTH (1-84) とほぼ同じ位置に単一ピークとして溶出された (図 2 b)。

Northern blot 分析 腫瘍組織より guanidium thiocyanate-hot phenol 法で RNA を抽出後、oligo (dT) セルロースカラムで poly (A)⁺ RNA を得、ホルムアルデヒド存在下に電気泳動を行った。

PTH cDNA をプローブとして用いると、肝転移巣では副甲状腺の PTHmRNA と同じサイズで 0.9 Kb のバンドが認められた (図 3)。一方前骨髄球性白血病細胞である HL 60 では PTHmRNA は認められなかった。

図2 a 副甲状腺ホルモンのラジオイムノアッセイ系における腫瘍抽出液などの抑制曲線⁷⁾

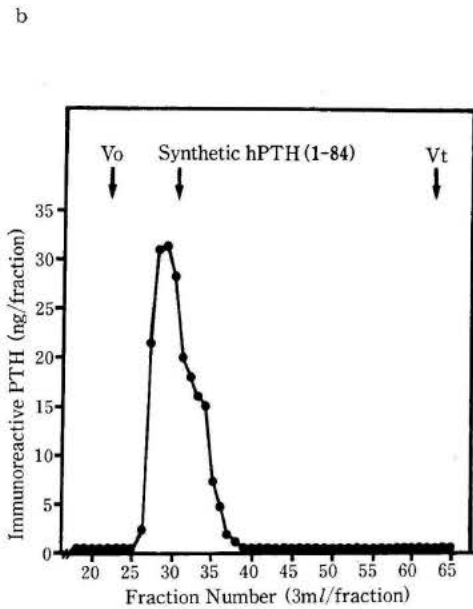
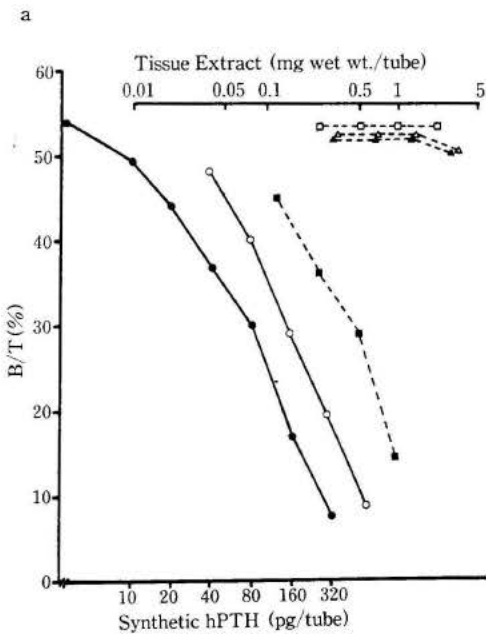
- , 合成ヒト PTH
- , 正常肝抽出液
- △----△, 正常肺抽出液
- , 肝転移巣抽出液
- ▲----▲, ACTH 産生肺癌抽出液
- , 正常肝抽出液に合成ヒト PTH 500 ngを添加

b 肝転移巣抽出液のゲル濾過分析⁷⁾

SehadexG-50 (fine) 1.6×85 cm

Vo, void volume

Vt, total volume



また他の骨吸収因子である PTH-rP や TGF- α mRNA はいずれも検出されなかった。

考 察

本症例は肺癌に著明な高 Ca 血症を合併した症例であるが、血漿 PTH 高値、肺癌組織の PTH 高値、および PTHmRNA の存在などから、異所性 PTH 産生により高 Ca 血症を生じたと考えられる。

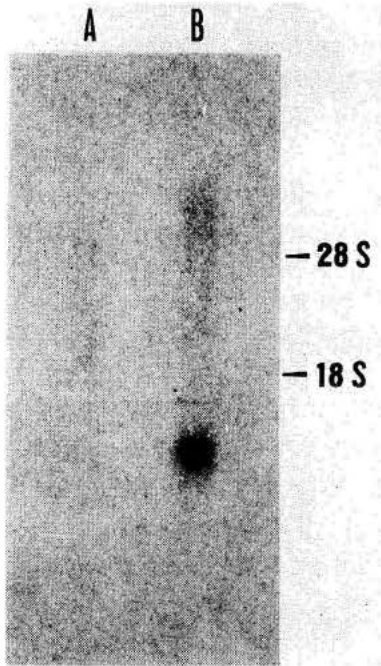
しかし癌患者が単に血漿 ir-PTH が高値を示すというだけでは異所性 PTH 産生腫瘍と必ずしも判定できない。なぜならば癌患者と原発性副甲状腺機能亢進症との合併もときにみられるからである。しかし、本症例では副甲状腺は組織学的に正常であること、および腫瘍抽出液のゲル濾過分析で、ir-PTH が合成ヒト PTH (1-84)

とほぼ同じ位置に溶出されることより、血漿 PTH 高値は、腫瘍で合成された PTH が血中へ分泌された結果と考えられる。

腫瘍が PTH を合成しているかどうかをより確実に証明するためには、腫瘍組織中に PTHmRNA を証明する必要がある。これまでに HHM の症例で、腫瘍組織中に PTHmRNA を認めたという報告は 2 例ある。1 例は Schmelzer⁵⁾ らによるもので、無細胞蛋白合成系を用いた系により、肺小細胞癌に間接的ながら PTHmRNA の存在を推測したものである。他の 1 例は Mundy⁶⁾ らの報告で、hybridization 法により、25 例中 1 例の腫瘍に PTHmRNA を検出したと述べているが、詳細についての記載はない。我々は PTH cDNA をプローブとして、腫瘍中に PTHmRNA の存在を初

図3 Northern blot 分析

- A. HL 60 (前骨髄球性白血病細胞):
B. 肝転移巣:
プローブ, PTH cDNA



めて証明し得た。しかし PTH-rPmRNA は検出されなかった。これらの結果より異所性 PTH 産生腫瘍は稀な

がら存在し、HHM の原因となりうる事が明らかにされた。

PTH 遺伝子の異所性発現機構の1つとして、腫瘍細胞に PTH 遺伝子の調節領域部分の欠失、挿入あるいは点突然変異などの変化が生じると、negative regulation ができなくなり、PTH 遺伝子が常に発現するということが考えられる。これらの点も検討したが Southern blot 法で検出できる範囲では再編成などの大きな変化はなかった。しかし小さな変化が存在する可能性はなお否定できず、プロモーター部の塩基配列の決定が必要と思われる。第2の考え方としては、PTH 遺伝子とは別の遺伝子産物が PTH 遺伝子の転写を活性化する可能性である。その trans に作用する遺伝子産物が本例の肺癌組織でも増加しているか否かについてはさらに検討中である。

文 献

- 1) Suva, L. J., et al.: Science, 237: 893, 1987.
- 2) Honda, S., et al.: Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 79: 677, 1988.
- 3) Simpson, E. L., et al.: N. Engl. J. Med., 309: 325, 1983.
- 4) Rousseau-Merck, M. F., et al.: Cancer, 62: 303, 1988.
- 5) Schmelzer, H. J., et al.: Recent Results in Cancer Research, 99: 83, 1985.
- 6) Mundy, G. R., et al.: J. Clin. Invest., 76: 391, 1985.
- 7) Voshimoto, K., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 68: 976, 1989.