

## GHRH 産生腫瘍により先端巨大症を惹起したと思われる MEN I 型の 1 例

山崎柳一\*1 宮崎修一\*1 木村成昭\*1  
三ツ井貴夫\*1 三橋信次\*1 吉本勝彦\*1  
斎藤晴比古\*1 佐野寿昭\*2 斎藤史郎\*1

\*1徳島大学第一内科 \*2同 第一病理

### はじめに

視床下部ホルモンの一つである成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) が、1982年、先端巨大症を伴った腫瘍患者の腫瘍組織より単離され、構造が決定されて以来、視床下部ホルモン産生腫瘍は臨床的に注目をひくようになった。特に異所性 GHRH 症候群<sup>1)</sup>は先端巨大症の発症機序、GH 分泌調節機構などの解明に重要な疾患モデルと考えられ、その一つである、GHRH 産生腫瘍は、多発性内分泌腫瘍症 (MEN) I 型の下垂体病変に対する病因的意義の有無が問題とされている。

最近、我々は家族性に発症した MEN I 型の症例で、GHRH 産生腫瘍により先端巨大症が惹起されたと思われる 1 例を経験し、腫瘍産生 GHRH の分泌動態、性状、ならびに病態修飾因子としての役割を検討したので報告する。

### 症 例

患者 36 歳, 男, 会社員。

主 訴 下腹部痛, 四肢末端の肥大。

既往歴 24 歳時に結石を自然排出。

家族歴 父が腎結石, 高カルシウム血症 (副甲状腺機能亢進症の疑) および Cushing 病 (両側副腎過形成) に罹患し, 妹が副甲状腺機能亢進症のため副甲状腺摘出術を受けている。

現病歴 昭和 55 年 10 月, 右腎結石を契機として副甲状腺機能亢進症と診断され, 以後 3 回にわたり副甲状腺摘出術を受けた (組織学的所見は主細胞過形成)。同時期に先端巨大症状と TRH および糖負荷試験で GH の奇異性分泌反応が認められた。昭和 58 年 4 月, 腹部 CT で腫瘍尾部に腫瘤が発見され, MEN I 型と診断された<sup>2)</sup>。昭和 60 年, 高 GHRH 血症が見出され, 異所性 GHRH 症候群の疑いで, 腫瘍精査のため昭和 62 年 2 月当科に入院した。

入院時現症 身長 160 cm, 体重 71 kg。顔貌は粗剛で上眼窩縁と下顎の突出, 口唇・舌・指趾の肥大を認める。頸部・側腹部に手術痕がみられる。心・肺に異常なく, 腹部で腫瘤を触知せず, 神経学的にも異常はない。

表 1 内分泌機能検査成績

1) GHRH, GH and IGF-I		5) adrenal cortex	
IR-GHRH	270 pg/ml	cortisol	18.8 μg/ml
GH	34 ng/ml	17-OHCS	8.6 mg/day
IGF-I	640 ng/ml	17-KS	7.2 mg/day
2) pituitary		adrenal medulla	
PRL	3.8 ng/ml	noradrenalin	93.3 μg/day
ACTH	49.3 pg/ml	adrenalin	36.1 μg/day
TSH	2.8 μU/ml	dopamine	957 μg/day
LH	13.4 mIU/ml	6) pancreas	
FSH	7.6 mIU/ml	insulin	27.0 μU/ml
3) parathyroid		glucagon	160 pg/ml
Ca	8.5 mg/ml	7) others	
P	5.5 mg/ml	somatostatin	21 pg/ml
PTH	0.2 ng/ml	gastrin	64 pg/ml
4) thyroid		calcitonin	25 pg/ml
T <sub>4</sub>	8.5 μg/dl	serotonin	<0.01 μg/ml
T <sub>3</sub>	1.28 ng/ml	5-HIAA	3.1 mg/day

入院時検査成績 尿所見では蛋白・糖は陰性、沈渣に赤血球を認めた。末梢血には異常は認められない。血液化学検査では肝機能に異常はない。電解質では血清ナトリウム、カリウム、クロール値に異常はなく、血清カルシウムは8.7 mg/dl と正常であるが、リンは5.5 mg/dl と軽度増加を示した。空腹時血糖は116 mg/dl、75 g 糖負荷試験により、2時間後血糖値は203 mg/dl と耐糖能障害を認めた。血清総蛋白量は6.5 g/dl で分画に異常はなかった。血・尿中アミラーゼ、CEA、CA19-9は正常範囲の値を示し、各種の血清検査には異常は認められなかった。

内分泌検査(表1)では、血漿 GHRH は270 pg/ml と正常者(10.3±4.1)に比べ高値を示し、血漿 GH (34 ng/ml) と IGF-I (640 ng/ml) も高値であった。他の下垂体ホルモンは正常範囲の値であった。血漿 PTH は0.2 ng/ml と正常、血清甲状腺ホルモンと副腎ホルモン濃度には異常は認められなかった。膵ホルモンではインスリンが27.0 μU/ml と軽度増加を示したが、グルカゴン、ソマトスタチン(SS) およびガストリン濃度はすべて正常であった。血漿カルシトニン、尿中5-HIAAの値も正常であった。

X線検査では、トルコ鞍の風船状の拡大、後床突起の菲薄化、手指末節骨の先端の花キャベツ様変形、足底軟部組織の肥厚(右27 mm、左25 mm)を認めた。腹部CT所見では膵尾部に腫瘤が認められ、血管造影では脾

動脈の分枝で膵尾部に分布する大膵動脈と膵尾動脈の圧排伸展像が見出された。静脈相で4×4 cmの腫瘍像が認められたが、造影剤による増強効果は乏しかった。頭

図1 トルコ鞍のCT像

上段: 水平断  
下段: 冠状断

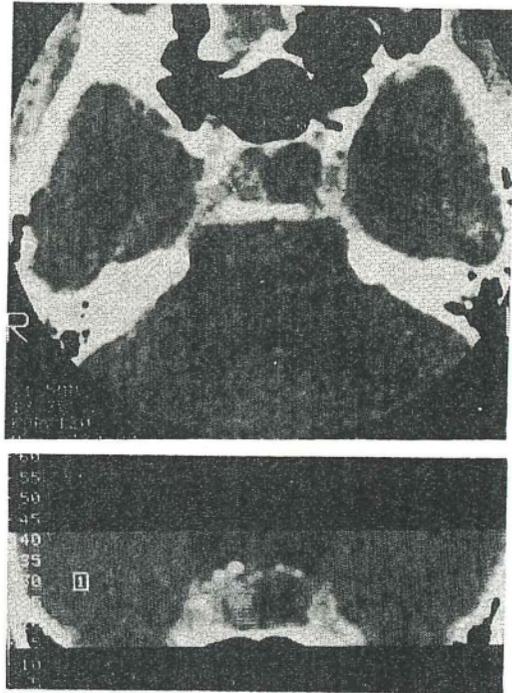
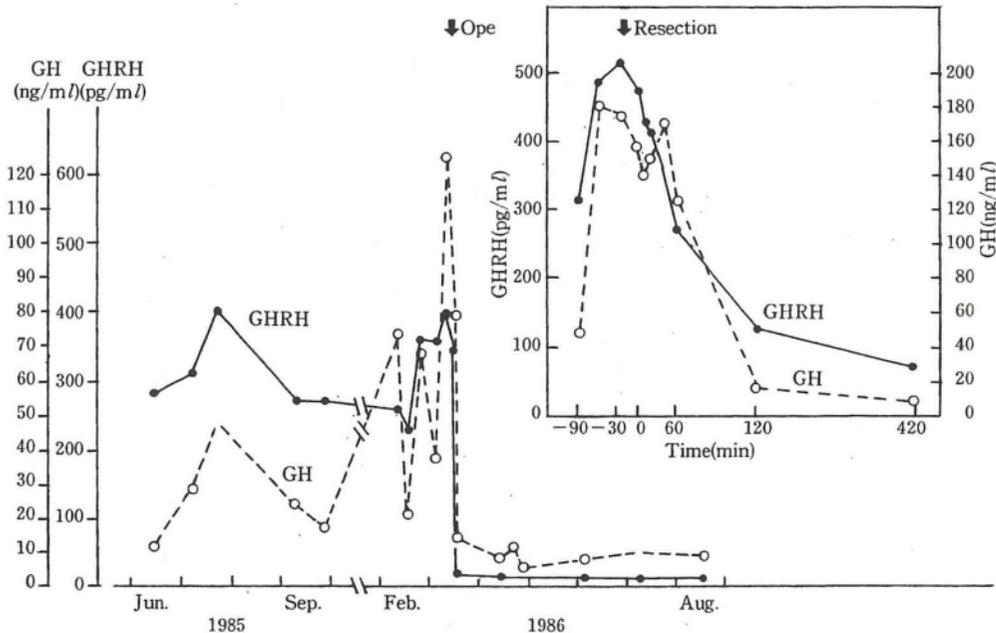


図2 膵腫瘍摘出前後における血漿 GHRH と GH 濃度の推移(右上: 摘出直後の変化)



部 CT (図 1) では拡大したトルコ鞍内に円形の低吸収域が認められた。

以上の所見より、本症例は家族性の MEN I 型に異所性 GHRH 症候群を合併したものと考えられ、昭和 61 年 3 月 14 日腭腫瘍摘出術を施行した。

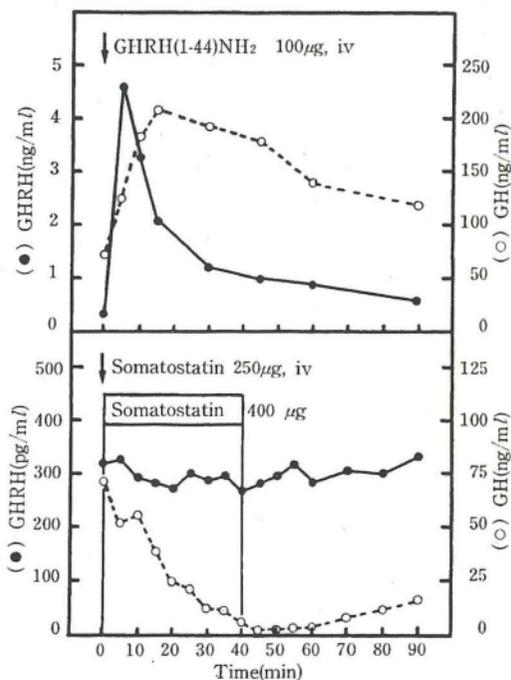
手術所見 腭尾部の表面に直径約 4 cm の孤立性腫瘍が認められた。他の部位には肉眼的、触診的に腫瘍の存在を疑わせる所見はなく、肝・リンパ節などへの転移もみられなかった。しかし核出術を施行したところ、隣接して小さな腫瘍があり、これも摘出した。

術後経過 術後の経過は良好であり、自覚的に発汗の減少、顔面および四肢末端の緊満感が消失した。

腭腫瘍摘出前後における血漿 GHRH と GH 濃度の推移 腭腫瘍摘出後、血漿 GHRH 濃度はすみやかに低下し、これに平行して血漿 GH 濃度も低下した (図 2)。術前に施行した GHRH と SS の負荷試験では、GHRH に対する GH の分泌増加、SS に対する GH の分泌抑制がみられたが、血漿 GHRH 濃度は SS の投与により低下しなかった (図 3)。術前には、TRH および糖負荷試験により GH の奇異性分泌反応が認められたが、腭腫瘍摘出後、この GH の奇異性分泌反応は消失した (図 4)。

病理組織学的所見 摘出した腭腫瘍 2 個 (30 g と 2.1 g) のうち、組織学的に、大きい腫瘍は渦巻状配列を示す紡錘形細胞と索状配列を示す円柱状細胞からなり、腭内分泌腫瘍として特異な像を示した。GHRH の N 端側および C 端側認識抗体を用いた免疫組織化学ではそれぞれ GHRH 陽性細胞が多数認められ、本腫瘍では主に GHRH (1-44) NH<sub>2</sub> が産生されていると考えられた。SS 陽性細胞とカルシトニン陽性細胞も僅かに散見された。

図 3 術前の GHRH および Somatostatin 負荷試験



免疫電顕では腫瘍細胞内に平均直径 147 nm (96~192) の GHRH 陽性分泌顆粒が認められた<sup>3)</sup>。一方、小さい腫瘍は典型的な膵島細胞腫の所見を示し、グルカゴンと PP の陽性細胞がみられたが、GHRH 陽性細胞は検出されなかった。GH 陽性細胞は両腫瘍ともに認められなかった。

腫瘍産生 GHRH の性状 腭腫瘍組織中の免疫活性 (IR-) GHRH 濃度は、N 端側認識抗体で 13.2 µg/g 湿重

図 4 腭腫瘍摘出前後における TRH および糖負荷試験に対する GH の奇異性分泌反応の変化

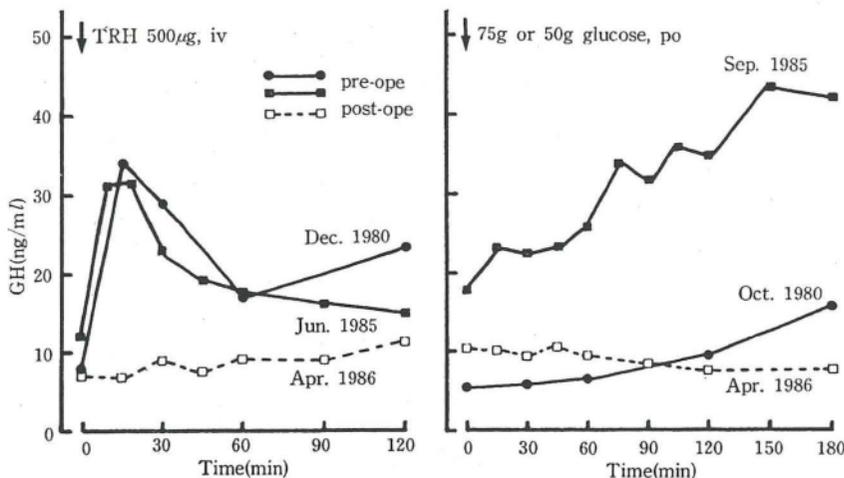
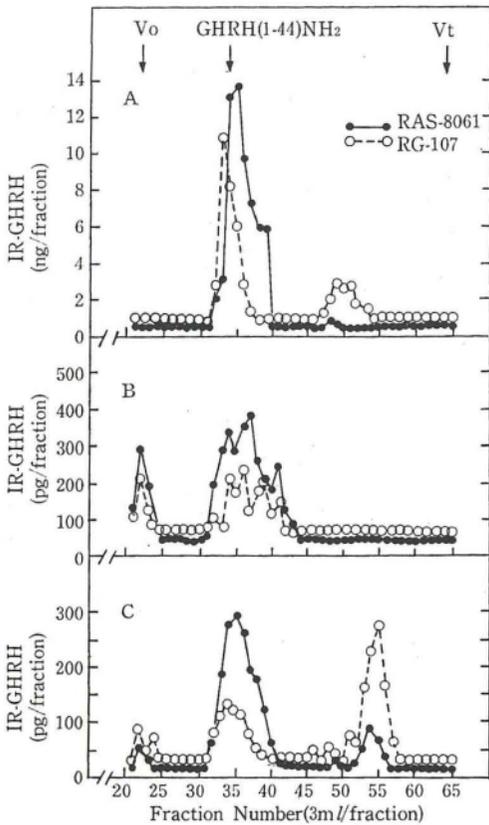


図5 腫瘍抽出物 (A), 腫瘍細胞培養液上清 (B) および血漿抽出物 (C) 中の免疫活性 (IR-) GHRH のゲル濾過パターン (Sephadex G-50, fine column, 1.6×85 cm を使用)

●—●, N端側認識抗体 (RAS-8061)  
○……○, C端側認識抗体 (RG-107)



量 (C端側認識抗体で7.8 μg) であった。図5の上段に腫瘍抽出物 (A), 中段に腫瘍細胞培養液上清 (B), そして下段に血漿抽出物 (C) 中の IR-GHRH のゲル濾過パターンを示した。IR-GHRH の大部分は、N端側およびC端側認識抗体による測定で GHRH (1-44) NH<sub>2</sub> の溶出部位に一致して溶出されたが、一部は void volume の近くと分子量 1,000~2,000 の位置に認められた。血漿中の IR-GHRH は N端側認識抗体で測定すると、約 86% が GHRH (1-44) NH<sub>2</sub> の位置に溶出された。

本腫瘍より抽出した RNA について、GHRH cDNA をプローブとして northern blot analysis を行うと約 780 ヌクレオチドの GHRH mRNA が検出され、本腫瘍中での GHRH の遺伝子発現が明らかにされた。

考 察

本例は家族性に発症し、副甲状腺機能亢進症、先端巨

大症、膵内分泌腫瘍の合併の認められた MEN I 型の症例である。また興味あることに以下の事実より、異所性 GHRH 症候群の合併が考えられた。すなわち 1) 血漿 GHRH 濃度の上昇、2) 免疫組織化学ならびにラジオイムノアッセイによる腫瘍組織中の GHRH の存在の証明、3) 培養腫瘍細胞による GHRH の分泌、4) 腫瘍細胞による GHRH の遺伝子発現、5) 腫瘍摘出後の血漿 GHRH と GH 濃度の低下などより、本症例の先端巨大症は GHRH 産生腫瘍により惹起されたものと思われる。

本例の血漿 GHRH 濃度は平均 300 pg/ml で正常者の約 30 倍高値であったが、従来の報告例の値が nanogram のレベルである<sup>4)</sup> のに比べて比較的 low 値であった。しかし、GHRH 産生腫瘍の摘出後、血漿 GH 濃度がすみやかに低下し、症状の改善が認められたことより、腫瘍産生 GHRH は本例における GH の分泌動態と先端巨大症の進展に大きな影響を与えたものと考えられる。

これまで、先端巨大症を合併した異所性 GHRH 産生腫瘍症例では外因性 GHRH に対して GH は無反応であることが報告され、この GHRH に対する GH の反応の欠如は異所性 GHRH 産生腫瘍の存在を示唆する所見と推測されていた。しかし、本例で外因性 GHRH に対して GH の反応がみられたことは Barkan<sup>5)</sup> の報告例と一致する所見であり、本症候群における外因性 GHRH に対する GH の反応は一様でないことを示している。SS の投与により GH 分泌は完全に抑制されたが、GHRH の分泌は予想に反し抑制されなかった。しかし、in vitro では 10 nM の SS の添加で GHRH 放出の抑制がみられており、このことは大量の SS を投与すると GHRH の分泌も抑制されることを示唆する。SS のアナログである SMS-201-995 でも同様の成績が得られたので本剤は本症候群の治療にも有効と考えられる。

次に興味あることは、本例では TRH および糖負荷試験に対する GH の奇異性分泌反応が GHRH 産生腫瘍摘出後に消失したことである。Thorner<sup>6)</sup> も同様の事実を報告しているが、これはこの奇異反応が GH 分泌細胞の膜受容体の異常によるものではなく、高 GHRH 血症あるいは未知の因子によることを示唆している。

本症例にみられた下垂体病変と腫瘍産生 GHRH との関連は GHRH の病因にはたす役割を考えるうえで重要である。従来の報告で下垂体の病理所見が判明しているものでは GH 細胞の過形成が多いが、嫌色素性腺腫の例<sup>7)</sup> もある。本例ではトルコ鞍内に低吸収域を示す病変がみられたが、これが腺腫か、嚢胞性病変かは CT 上では明

らかでない。しかし、血漿 GHRH 濃度が正常化したあと1年後もなお血漿 GH の軽度高値と IGF-I の高値が持続していることから、下垂体で GH 細胞の過形成よりも腺腫様の変化が起きていることが推測される。腫瘍産生 GHRH が下垂体の GH 細胞を過形成から腫瘍へと進展させるように作用したのか、あるいは MEN の特質として下垂体に腺腫が生じ、これを増大させるように作用したのかは、今後解決されるべき興味ある問題である。

腺腫瘍に異所性 GHRH 症候群の合併がみられた症例は本例も含めて8例報告されている<sup>8)</sup>。このほか異所性 GHRH 産生腫瘍には気管支・腸管カルチノイド、傍神経節細胞腫、褐色細胞腫などがある。また、視床下部ホルモンの一つであるコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)が前立腺小細胞癌、気管支カルチノイド、甲状腺髄様癌などより異所性に産生され、Cushing 症候群を呈する症例があることも知られている<sup>4)</sup>。したがって GHRH, CRH などの releasing hormone を異所性に産生する腫瘍が存在すると下垂体を刺激して2次的に下垂体の腫瘍性病変をおこす可能性があり、MEN とは異なる新しい

疾患単位として異所性 releasing hormone 症候群という概念で捉える必要があると思われる。

#### ま と め

MEN I型に異所性 GHRH 症候群を合併した症例を報告し、腺腫瘍産生 GHRH が本症における先端巨大症の発現に重要な病態生理的意義を有する可能性を述べた。

#### 文 献

- 1) Frohman, L. A., et al.: J. Clin. Invest., 65: 43, 1980.
- 2) 横関秀明, 他: 西日泌尿, 48: 1925, 1986.
- 3) Sano, T., et al.: Amer. J. Surg. Pathol., 11: 810, 1987.
- 4) 斎藤史郎, 他: カレントテラピー, 5: 92, 1987.
- 5) Barkan, A. L., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 63: 1057, 1986.
- 6) Thorner, M. O., et al.: J. Clin. Invest., 70: 965, 1980.
- 7) 相田光保, 他: 医学のあゆみ, 101: 152, 1977.
- 8) 斎藤史郎, 他: Diabetes Journal, 15: 127, 1987.