

肝, 胆道, 膵癌における paraneoplastic syndrome

川崎医大 内科

山本 晋一郎, 石原 健二
内田 純一, 片岡 和博
荃田 祥三, 木原 彊
大橋 勝彦, 平野 寛

同 病理

伊藤 慈秀, 柴田 正彦
山下 貢司, 中川 定明

(昭和52年1月14日 受付)

Paraneoplastic syndromes in hepatobiliary and pancreatic cancers.

Shinichiro Yamamoto, Kenji Ishihara

Junichi Uchida, Kazuhiro Kataoka

Shozo Kukita, Tsutomu Kihara

Katsuhiko Ohashi, and Yutaka Hirano

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Jishu Ito, Masahiko Shibata, Koji Yamashita

and Sadaaki Nakagawa

Department of Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on Jan. 14, 1977)

98例の肝, 胆道, 膵癌における paraneoplastic syndrome の頻度を検討した。98例中92例は剖検にて診断を確定し, 残り6例は生検または臨床症状から診断された。癌に随伴した低血糖, 高コレステロール血症, 赤血球増多症, 白血球増多症, 好酸球増多症, 血小板増多症および高フィブリノーゲン血症がいろいろな頻度で認められ, 血小板増多症は各癌に共通して, かなりの頻度で認められた。また原発性肝癌においては, 低血糖および高コレステロール血症はより若い年代に多く認められ, このことは若い年代の肝癌には paraneoplastic syndrome を伴う傾向があることを示唆する。高脂血症を伴った肝細胞癌と高フィブリノーゲン血症および血小板増多を伴った総胆管癌各1例を呈示した。

Paraneoplastic syndromes were examined in 98 cases of hepatobiliary and pancreatic cancers. Out of 98 cases, ninety two were diagnosed by autopsy and the remaining six were diagnosed by biopsy or clinical features. Hypoglycemia, hypercholesterolemia, erythrocytosis, leucocytosis, eosinophilia, thrombocytosis and hyperfibrinogenemia associated with cancers were noted in various frequency. Thrombocytosis was noted in high frequency in common with each cancer. The fact that hypoglycemia and hypercholesterolemia associated with primary liver cancer were noted frequently in younger generation suggests that hepatoma in early age tends to accompany paraneoplastic syndromes. A case of hepatoma associated with hyperlipidemia and a case of common bile duct cancer associated with hyperfibrinogenemia and thrombocytosis were presented.

はじめに

悪性腫瘍に随伴する症候のうち、腫瘍組織の直接の浸潤や圧迫によらないで起こる種々の系統的症候を癌随伴症候群(paraneoplastic syndrome)と呼んでいる¹⁾。現在 paraneoplastic syndrome とされる症候は、Table 1 に示すように極めて多岐にわたっており、原発性肝癌では、これらの症候のうち低血糖、高コレステロール血症、赤血球増多症、異常蛋白血症、高カルシウム血症等を伴った例が知られている²⁾。今回我々は肝、胆道、膵癌 98例(うち92剖検例)について検討を加えたのでその結果を報告し、あわせて特異症候を伴った肝細胞癌および総胆管癌各1例を呈示する。

対 象

昭和35年より48年まで

Table 1 Paraneoplastic syndromes

1. Endocrinological ACTH ADH PTH (hypercalcemia) gonadotropin (precocious puberty) prolactin GH HCS calcitonin enteroglucagon erythropoietin insulin substance gastrin serotonin (carcinoid syndrome)	6. Hematological anemia leukemid reaction eosinophilia erythrocytosis polycythemia thrombocytosis pure red cell aplasia DIC plasmocytosis dysfibrinogenemia cryofibrinogenemia abnormal ferritins
2. Skin acanthosis nigricans dermatomyositis herpes zoster porphyria cutanea tarda vitiligo xanthoma	7. Vascular thrombophlebitis marantic endocarditis
3. Neurological corticocerebellar degeneration neuropathy progressive multifocal leukoencephalopathy Eaton-Lambert syndrome	8. Metabolic cachexia fever hypoglycemia hypoalbuminemia alpha 2 globulin gamma globulin AFP CEA hyperlipemia hypercholesterolemia monoclonal gammanopathy variant alkaline phosphatase LDH hyperamylasemia abnormal aldolase macroglobulinemia cystathionuria mucoprotein ethanolaminuria hyperalbuminemia
4. Kidney amyloidosis nephrocalcinosis membranous glomerulonephritis myeloma kidney uric acid stone	
5. Bone hypertrophic osteoarthropathy clubbed finger pachydermoperiostosis	

に川崎病院にて剖検された症例と、49年以降川崎医大附属病院で我々が経験した症例とをあわせた肝、胆道、膵癌例計 98 例を対象とした。うち 92 例は剖検にて確診され、残り 6 例は生検または臨床症状より診断された。内訳は肝細胞癌 (hepatoma) 37 例、胆管細胞癌 (cholangioma) 12 例、胆嚢癌 (総胆管癌を含む) 20 例、および膵癌 29 例である。各症例につき、血糖値、血清コレステロール値、赤血球数、白血球数、好酸球数、血小板数およびフィブリノーゲン値を検討した。

結 果

1) 肝、胆道、膵癌における paraneoplastic syndrome の頻度

i) 血糖値

血糖値の分布は Fig. 1 に示すように、hepatoma で平均 89 mg/dl, cholangioma で 82 mg/dl, 胆嚢癌で 125 mg/dl, 膵癌で 110 mg/dl であった。40 mg/dl 以下の低血糖を示したも

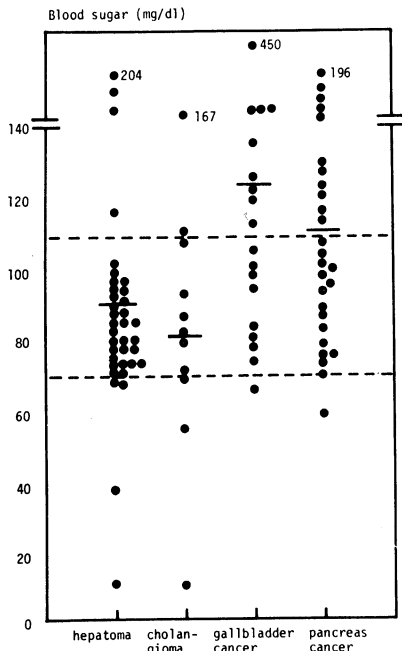


Fig. 1. Distributions of blood sugar in hepatobiliary and pancreatic cancers.

のは hepatoma で 2 例, cholangioma で 1 例認められた。

ii) 血清コレステロール値

Fig. 2 に示すように、血清コレステロール値は hepatoma で平均 201 mg/dl, cholangioma で 214 mg/dl, 胆嚢癌で 220 mg/dl, 膵癌では 206 mg/dl であった。300 mg/dl 以上の高コレステロール血症を示したものは hepatoma で 6 例, cholangioma で 1 例, 胆嚢癌で 3 例, 膵癌で 4 例あった。これらの症例中閉塞性黄疸を伴わない高コレステロール血症は hepatoma のみであり、他の癌はいずれもつよい黄疸を伴っているため hepatoma 例以外は paraneoplastic syndrome に入れるのには問題がある。

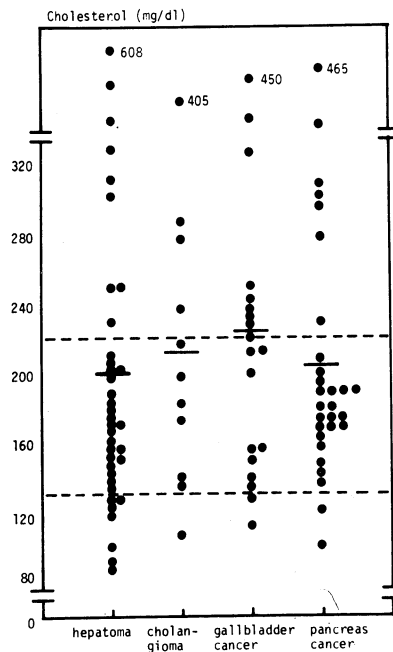


Fig. 2. Distributions of serum cholesterol in hepatobiliary and pancreatic cancers.

iii) 赤血球数

赤血球数は Fig. 3 に示すように貧血を示すものがいずれの癌においても大部分を占め、hepatoma では平均 334 万/mm³, cholangioma で 336 万/mm³, 胆嚢癌では 329 万/mm³, 膵癌では 351 万/mm³ であった。反面、540 万/mm³

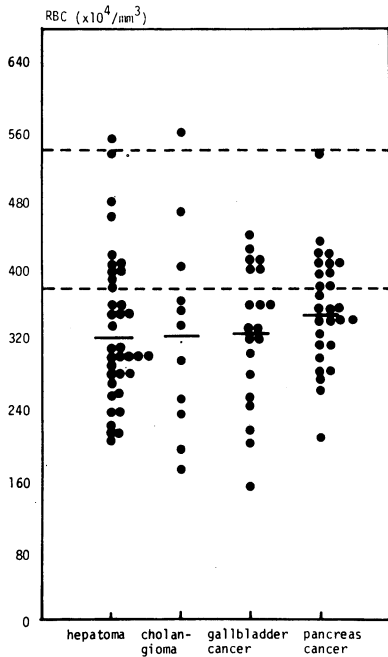


Fig. 3. Distributions of red blood cell in hepatobiliary and pancreatic cancers.

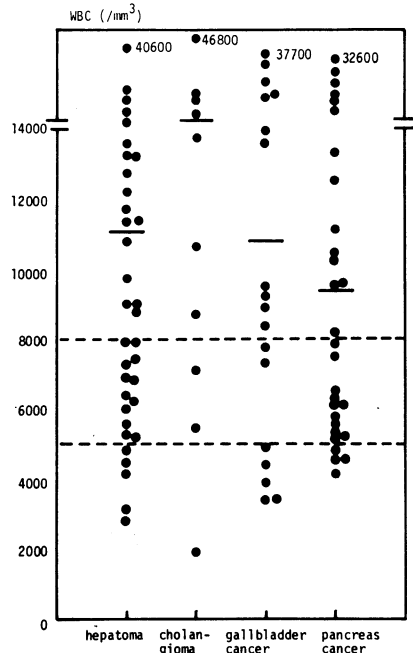


Fig. 4. Distributions of white blood cell in hepatobiliary and pancreatic cancers.

以上の赤血球増多を示すものが hepatoma および cholangioma で各1例みられた。

iv) 白血球数

白血球数は全般に高値をとり (Fig. 4), hepatoma では平均 11,304/mm³, cholangioma で 14,763/mm³, 胆嚢癌では 10,800/mm³, 膵癌では 9,606/mm³ であった。白血球数 30,000/mm³ 以上の leukemoid reaction を示すものは hepatoma, cholangioma では各1例, 胆嚢癌および膵癌では各2例認められた。

v) 好酸球数

好酸球は全般に減少傾向を示す (Fig. 5) が, hepatoma および膵癌で 10% 以上の好酸球増多を示したものが各々2例および3例認められた。とくに膵癌では長期にわたり好酸球増多を示す症例があり, これについては別に報告した³⁾。

vi) 血小板数

Fig. 6 に示すように, 血小板は増加傾向を示し hepatoma では平均 69/10 o. i. f., cholangioma で 83/10 o. i. f., 胆嚢癌で 84/10 o. i. f.,

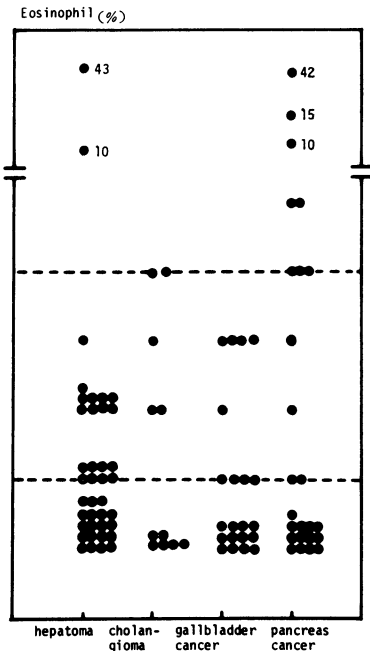


Fig. 5. Distributions of eosinophils in hepatobiliary and pancreatic cancers.

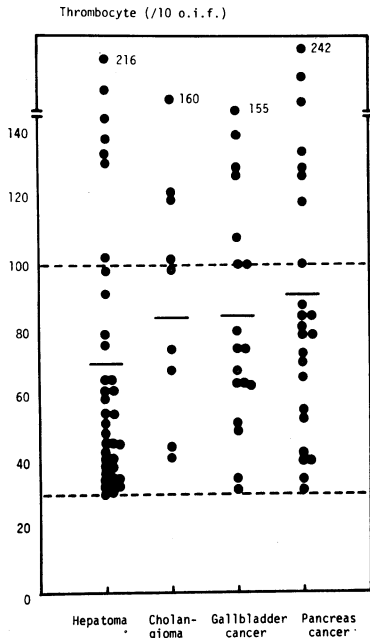


Fig. 6. Distributions of thrombocytes in hepatobiliary and pancreatic cancers.

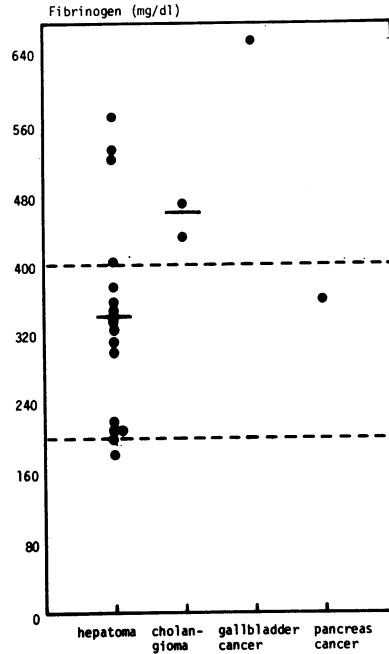


Fig. 7. Distributions of fibrinogen in hepatobiliary and pancreatic cancers.

膵癌では 91/10 o.i.f. であった。100/10 o.i.f. 以上の血小板増多症は hepatoma で 7 例, cholangioma で 4 例, 胆嚢癌で 7 例, 膵癌で 8 例みられ, 平均 20% 以上に血小板増多が認められた。

vii) フィブリノーゲン値

フィブリノーゲン値については検討症例が少ないため結論的なことはいえないが, Fig. 7 に示すように, hepatoma で平均 337 mg/dl, cholangioma で 452 mg/dl であった。cholangioma 2 例および胆嚢癌 1 例ではすべて高フィブリノーゲン血症を示し, 胆道系の癌においては高フィブリノーゲン血症を伴うことが多いと予想される。

2) 原発性肝癌における paraneoplastic syndrome の年齢分布

hepatoma および cholangioma をあわせた原発性肝癌について, 自験例に昭和33年以降の報告例を加えて, paraneoplastic syndrome の年齢別分布を検討した (Fig. 8)。低血糖を伴った 68 例の平均年齢は 47.4 歳, 高コレステロ

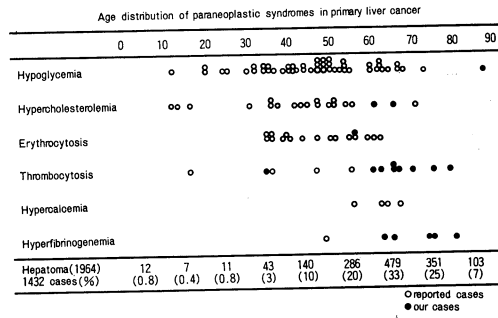


Fig. 8. Age distribution of paraneoplastic syndromes in primary liver cancers.

ール血症を伴った 21 例の平均年齢 44 歳, 赤血球増多を示した 20 例の平均年齢は 50.8 歳, 血小板増多を示した 15 例の平均年齢は 56.2 歳, 高カルシウム血症を伴ったもの 5 例の平均年齢は 59.8 歳, 高フィブリノーゲン血症 7 例の平均年齢は 64.4 歳であった。対照として昭和39年の全国の原発性肝癌による死亡年齢を図の下欄に記したが, この平均死亡年齢は 58.5 歳であ

り、50歳から80歳までの間には全体の80%を占めていた。低血糖、高コレステロール血症、赤血球増多症を伴った肝癌のそれぞれの平均死亡年齢は肝癌全体の平均死亡年齢に比較して若年に偏り、10代、20代といった若年層にこれらの paraneoplastic syndrome を示した肝癌例が多いことは注目される。

3) 特異症候を伴った2症例

症例 1. K. R. 60歳, 男性

主訴: 腹水

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 3年前に肝障害を指摘され3ヵ月入院したことがある。昭和51年1月感冒にかかり、近医を受診し肝腫大を指摘された。1月末より下肢の浮腫、腹部膨満が強くなり、食欲不振を訴え2月17日入院した。

入院時現症: 前胸部くも状血管腫(+), 手掌紅斑(+), 鼻背部に毛細血管拡張を認める。心肺は異常なく、肺肝境界は第5肋間。腹部は膨満し波動を認め、腹壁には上行性の静脈怒脹を認める。肝は右季助下で3cm, 剣状突起下8cm 触知し、硬く表面不整で圧痛を認めた。脾は触知しないが、脾濁音界は12cmと拡張していた。下肢に浮腫を認めた。

入院時検査成績: 赤血球数304万, 白血球数7,000, 血小板21/10 o. i. f., 総ビリルビン1.3 mg/dl, AIP 126 I. U./l, コレステロール346 mg/dl, TTT 28, GPT 34 I. U./l, GOT 119 I. U./l, ChE 149 I. U./dl, LDH 135 I. U./l, LAP 83 I. U./l, γ GTP 158 I. U./l, アンモニア

171 γ /dl, 総蛋白 8.1 g/dl, Alb 39.2%, α_1 -glob 4.4%, α_2 -glob 6.3%, β -glob 13.0%, γ -glob 37%, R_{15} ICG 28.9%, HBs-Ag(+), AFP 2.6×10^3 ng/ml, トリグリセライド 144 mg/dl, β リポ蛋白 1,220 mg/dl であった。肝シンチグラムでは多数の SOL を認め、脾への取り込みも増加していた。食道レ線検査で著明な食道静脈瘤を認めた。腹水中の HBs-Ag(+) で、AFP も 5.7×10^4 ng/ml と高く、肝硬変に合併した肝細胞癌が疑われた。

入院後経過: Table 2 に示すように経過中顕性黄疸を認めないにもかかわらず、血清コレステロールは 300 mg/dl を越え、 β リポ蛋白の増加を認めた。患者は吐血を繰返し、3月11日死亡した。

剖検診断: 乙型肝炎硬変に合併した肝細胞癌で、組織学的には Edmondson II 型 (Fig. 9)

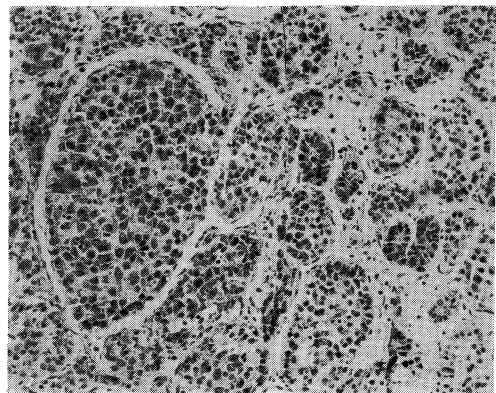


Fig. 9. Histological appearance of case 1. Liver cell carcinoma: Edmondson II. H. E. $\times 100$.

Table 2 Clinical course of case 1. Hypercholesterolemia continued until death.

	2/18	2/24	3/2	3/5	3/8
GOT (I. U./L)	119	163	236	175	145
GPT (I. U./L)	34	43	97	63	54
AIP (I. U./L)	126	116	115	118	113
Chol (mg/dl)	346	348	330	325	287
Bil (mg/dl)	1.7	1.3	1.3	1.3	1.1
TT Γ	28	25	17	16	11
HBs-Ag(RIA)	+	+			+
AFP (ng/ml)	2.6×10^3	2.7×10^3			2.4×10^5

であった。転移は腎のみであった。直接死因は食道静脈瘤からの出血であることが確認された。また門脈と下大静脈は腫瘍塞栓のため拡張し、このために二次的な Budd-Chiari 症候群を起こしていたことが明らかとなった。本症例は高コレステロール血症、高 β リポ蛋白血症を伴い、腫瘍塞栓による二次的 Budd-Chiari 症候群を呈した点が特異的であった。

症例 2. K. I. 84歳, 女性

主訴：発熱，黄疸

既往歴，家族歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和49年3月中旬より38—39°Cの発熱が持続し，3月25日より7月27日まで入院。この間悪寒戦慄を伴う発熱が繰返して起った。胆道レ線検査にて総胆管結石と胆管末端部の不整が認められた。10月中旬黄疸を指摘され，10月23日再入院した。

入院時現症：眼球結膜は黄染し，眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。心肺には異常なく，肝は右季肋下4横指触知し，弾性硬で圧痛を認めた。胆嚢は触知せず，腹水，浮腫も認めなかった。

入院時検査成績：赤血球数258万，白血球数9,400，血小板100/10 o. i. f.，出血時間1分，PPT 13.1 (11.6) 秒，PTT 31.7 (27.4) 秒，フィブリノーゲン697 mg/dl，総ビリルビン9.6 mg/dl，GPT 42 I. U./l，GOT 97 I. U./l，AIP 814 I. U./l，ChE 147 I. U./dl，コレステロール203 mg/dl，アミラーゼ259 I. U./l，LDH 126 I. U./l，LAP 18 I. U./l，HBs 抗原(-)，AFP 27 ng/mlであった。十二指腸液検査ではB胆汁が欠如していた。十二指腸液の細胞診はClass Iと判定された。

入院後経過：第1回入院中の血小板数は245/10 o. i. f.と著増し，第2回入院中も142/10 o. i. f.と増加していた (Table 3)。またフィブリノーゲンは697 mg/dlと著増していた。AIPは黄疸の軽快にも拘らず1,046 I. U./lと増加を示した。患者は12月14日突然心停止を来

して死亡した。

剖検診断：主病変は胆管末端部の総胆管癌で，組織学的には管状腺癌 (Fig. 10)であった。肝転移は認められなかった。直接死因は心破裂による心タンポナーデであった。本症例では，血小板数，フィブリノーゲンの増加を示した点およびAIPの著増が特異的と考えられた。

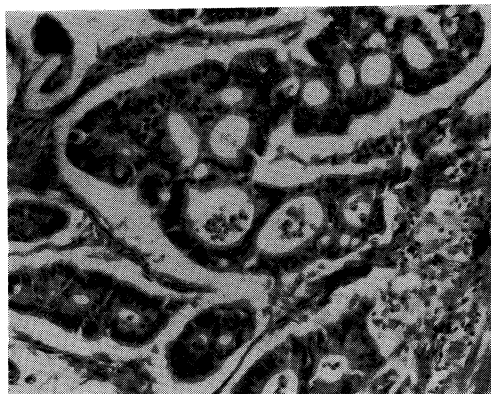


Fig. 10. Histological appearance of case 2. Tubular adenocarcinoma of the common bile duct. H. E. $\times 100$.

考 察

原発性肝癌に低血糖を伴うことがあるのはよく知られた事実で，荒木らの集計²⁾によれば1959年より1973年までに本邦で38例の報告がある。低血糖発生の機序について，Margolisら⁴⁾は，①腫瘍による糖利用の亢進，②腫瘍組織による肝実質の置換にもとづく糖放出の減

少，③腫瘍によるグルコース代謝の酵素変化等をその原因に挙げている。奥山ら⁵⁾は腫瘍組織にILA (insulin-like activity)を認めたと報告している。黄疸を伴わない肝癌における高コレステロール血症も比較的良好に知られた事実で，Santerら⁶⁾は総コレステロールが859 mg/dlに達した例を報告している。その機序として中井ら⁷⁾は，①癌細胞によるコレステロールの産

Table 3 Clinical course of case 2. Thrombocytosis and elevated alkaline phosphatase are noted.

	10/24	11/5	11/8	11/15	11/18	11/25	12/5
WBC	9400	9900		8100		8300	
RBC ($\times 10$)	258	231		214		265	
Plat. (/10 o. i. f.)	100	80		37		142	
GOT (I. U./L)	97	97	47	36	52	56	52
GPT (I. U./L)	42	52	32	25	25	27	21
AIP (I. U./L)	814	45	399	742	404	977	1046
Bil (mg/dl)	9.6	11.2	9.2	4.5	3.8	1.6	3.2
Chol (mg/dl)	203	244	233	260		233	204
Amy. (I. U./L)	259	171	126	145		207	

生, ②リポ蛋白の異常, ③コレステロールレベルの調節機構の破綻等を挙げている. 赤血球増多が原発性肝癌に合併する頻度も多く, 高久は⁸⁾ 肝癌患者の血清, 尿および腫瘍組織にエリトロポエチン活性を認めたと報告している. 白血球増多は種々の癌でよく認められるが, Robinson は⁹⁾ 肺癌, 悪性黒色腫, 副腎腫瘍および肝癌等でみられたと報告している. その原因として Delmonte ら¹⁰⁾ はマウスの腫瘍から *granulopoietin* を証明したと報告しているが, 人癌においてこれを証明したという報告はまだない. 悪性腫瘍に随伴した好酸球増多の報告は少なく¹¹⁾, 肝癌では1例報告¹²⁾があるのみである. 今回の調査で著明な好酸球増多を示した脾癌例が認められたが, その詳細は別報にて報告³⁾した. 血小板増多について Levin ら¹³⁾ は, 胃癌, 大腸癌, 肺癌, 乳癌, 卵巣癌, 肝癌, 子宮癌等で認められることを報告しているが, Fig. 6 に示したように肝, 胆道および脾癌において19%から33%まで平均20%の頻度で認められたことは注目に値する. フィブリノーゲンの増加を認めた肝癌は本邦では1例報告されている¹⁴⁾が, 今回の我々の結果では計6例に高フィブリノーゲン血症が認められた. 次に

paraneoplastic syndrome を伴った原発性肝癌の年齢分布をみると, 肝癌全体の平均死亡年齢58.5歳に対して, 低血糖や高コレステロール血症を伴った肝癌では10代, 20代の若年者に多い傾向が認められ, このことは逆に若年者の肝癌では *paraneoplastic syndrome* を伴うことが多いことを示唆している.

結 論

1) 肝, 胆道, 脾癌98例について *paraneoplastic syndrome* の頻度を検討し, 従来あまり注目されていなかった血小板増多症, 高フィブリノーゲン血症がかなりの頻度で出現することが明らかとなった.

2) 若年者の肝癌には *paraneoplastic syndrome* を合併する頻度が多い.

3) 高脂血症を伴った *hepatoma* 例と, 血小板増多, 高フィブリノーゲン血症, AIP 高値を示した総胆管癌を各1例呈示した.

本論文の要旨は第12回肝癌研究会(51.6.新潟)および日本消化器病学会中国四国第25回地方会(51.9.広島)で発表した. 原稿の整理をしていただいた島村信子嬢に感謝する.

文 献

- 1) 井村裕夫: 癌随伴症候群. 臨床科学 9. 1144—1147, 1973.
- 2) 荒木嘉隆, 宮崎達男: 原発性肝癌—日本人肝癌の臨床統計的研究 日本臨床 32. 2231—2262, 1974.
- 3) 山本晋一郎, 大橋勝彦, 平野 寛: *Paraneoplastic syndrome* を伴った肝・胆道・脾癌, 日消誌 74: 61—67, 1977.
- 4) Margolis S. and Homcy C.: Systemic manifestations of *hepatoma*. *Medicine* 51: 381—391, 1972.
- 5) 奥山牧夫, 若狭治毅: 自発性低血糖を伴った原発性肝癌. 医学のあゆみ 74, 127—136, 1970.
- 6) Santer Jr. M. A., Waldmann T. A. and Fallon H. J.: Erythrocytosis and hyperlipemia as manifestations of hepatic carcinoma. *Arch. Int. Med.* 120: 735—739, 1967.
- 7) 中井義勝, 玉井義朗, 水口千里, 吉見輝世, 星野 孝, 恒松徳五郎, 深瀬政市, 井村裕夫, 河村恭子, 中屋敷博, 家森幸男: 赤血球増多症, 高コレステロール血症はじめ多彩な臨床所見を呈した原発性肝細胞癌の1例, 日本臨床 30, 2329—2334, 1972.
- 8) 高久史磨: エリトロポエチン分泌腫瘍. 日本臨床, 29, 2234—2241, 1971.
- 9) Robinson W. A.: Granulocytosis in neoplasia *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 230: 212—218, 1974.
- 10) Delmonte L. and Libelt R. A.: Granulocytosis-promoting extract of mouse tumor tissue: partial purification. *Science* 148: 521—523, 1965.

- 11) Isaacson N. H. and Rapoport P.: Eosinophilia in malignant tumors: Its significance. *Ann. Int. Med.* 25: 893—902, 1946.
- 12) Ranke E. J.: Eosinophilia and hepatocellular carcinoma. *Am J. Dig. Dis.* 10: 548—553. 1965.
- 13) Levin J. and Conley C. L.: Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch. Int. Med.* 114: 497—500, 1964.
- 14) 中井継彦, 井村 優, 大江国広, 松井 晃, 嶋田千恵子, 村上元孝: Dysproteinemia の改善をみた原発性肝癌の1手術例, *内科*, 26, 575—580, 1970.