

成長ホルモン産生下垂体腫瘍を合併した膀胱癌の1例

東京都立豊島病院泌尿器科 (部長: 岸 洋一)

上條 利幸, 佐藤 俊和, 柳沢 良三, 岸 洋一

BLADDER CANCER ASSOCIATED WITH GROWTH
HORMONE-PRODUCING PITUITARY TUMOR:
A CASE REPORTToshiyuki Kamijo, Toshikazu Sato,
Ryozo Yanagizawa and Hiroichi Kishi*From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital*

A case of bladder cancer associated with a growth hormone (GH) producing pituitary tumor is reported. A 67-year-old male underwent hypophysectomy for a GH producing pituitary tumor, 31 months earlier. Although the serum GH decreased postoperatively, recurrence of pituitary tumor with increased serum GH was found and followed by a neurosurgeon. He was referred to our department for asymptomatic gross hematuria. Cystoscopy revealed a papillary pedunculated tumor. Under the diagnosis of superficial bladder tumor, transurethral resection (TUR) was performed. Pathological examination showed transitional cell carcinoma. As the bladder cancer recurred with a high level of serum GH seven months later, TUR was repeated.

We reviewed and discussed the relationship between GH or GH producing tumor and bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn 39: 1051-1053, 1993)

Key words: Bladder cancer, Growth hormone (GH), Pituitary tumor

結 言

成長ホルモン (以下 GH) は種々の癌遺伝子を刺激することが知られてきている¹⁻³⁾。また recombinant human GH (rh-GH) の投与により白血病の頻度が増すことは広く知られている⁴⁾。さらに GH による発癌についてはさまざまな研究がなされてきている。今回われわれは、GH を多量に分泌した再発性下垂体腫瘍に膀胱癌を合併した1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

患者: 67歳, 男性

主訴: 無症候性肉眼的血尿

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 44歳, 胃潰瘍

現病歴: 1987年末より時折, 早朝時頭重感出現。1989年7月17日, 当院脳外科受診。血清 GH 異常高値を伴う下垂体腫瘍 (Fig. 1) による末端肥大症と

診断され, 同年8月12日, 経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘除術施行。病理組織は, GH 産生性の acidophilic adenoma であった。術後血清 GH は低下したが,

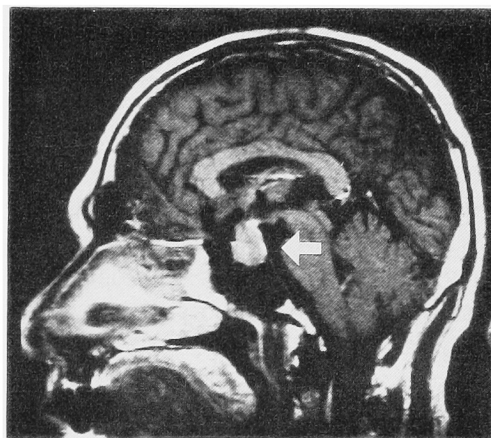


Fig. 1. MRI (T1-weighted image) of brain demonstrated pituitary tumor (shown by arrow).

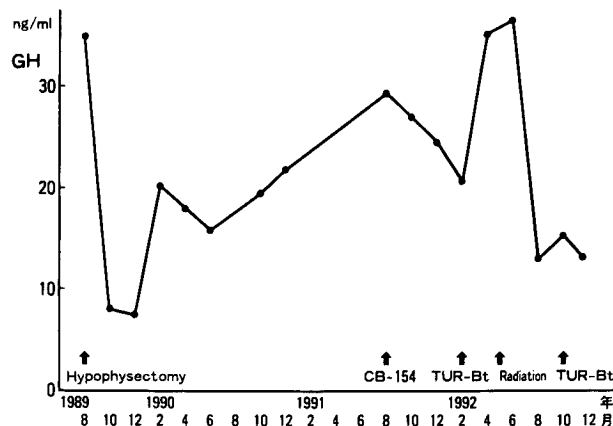


Fig. 2. Relationship between serum GH level and clinical course of the patient.

1991年8月頃より血清 GH の再上昇を伴い画像診断上も下垂体腫瘍の再発を認めたため、CB-154 (bromocriptine) の投与を受けていた。1992年2月25日、突然無症候性肉眼的血尿出現。同年2月26日当科受診し、膀胱鏡検査にて有茎性乳頭状膀胱腫瘍を認め入院となった。

入院時現症：身長 173 cm，体重 72 kg，血圧 128/82 mmHg，脈拍 68/min，整。顔貌は下顎突出，眉弓部膨隆，巨大舌，鼻および口唇肥大を認めた。また四肢末端の肥大を認めたが，胸腹部に異常所見はなく，表在リンパ節の腫脹も認めなかった。

入院時検査成績：尿検査では沈渣にて 20~30/hpf の血尿を認め，尿細胞診は class 3 であった。血液一般，生化学，腫瘍マーカーには異常を認めなかったが，内分泌検査では GH 23 ng/ml (normal < 0.42 ng/ml)，insulin-like growth factor (IGF-I) 4.60 U/ml (normal 0.36~2.00 U/ml) と異常高値を呈していた。

画像診断所見：頭部 CT scan および MRI にて，下垂体に腫瘍の再発を認めた。しかし KUB，IVP では，異常を認めず，骨盤部 CT scan でも膀胱壁肥厚およびリンパ節の腫脹は認めなかった。

再発性 GH 産生下垂体腫瘍を伴う表在性膀胱腫瘍の診断にて，1992年3月5日経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。

手術所見：右側壁に径 6 mm の有茎性乳頭状腫瘍を認め，他に膀胱腫瘍がないことを確認した後，腫瘍を筋層まで十分に切除した。同時に multiple random biopsy を施行した。

病理組織所見：腫瘍は移行上皮癌，grade 2, pT1a

であり，multiple random biopsy には悪性所見を認めなかった。

術後経過 (Fig. 2)：術後血清 GH の再上昇を認めたため，下垂体腫瘍に 60 Gy の放射線療法を施行した。血清 GH は低下したが，術後7カ月目に前回とは別部位に膀胱腫瘍の再発を認めた。再度，経尿道的手術にて腫瘍を切除した。病理組織は，移行上皮癌 grade 2, pTa であった。膀胱腫瘍に関しては現在まで当科にて経過観察中である。

考 察

近年分子生物学の発展により，癌の発生に関するさまざまな癌遺伝子および癌抑制遺伝子等の解明がなされてきている。現在までに GH は，核内蛋白型癌遺伝子である c-fos, c-myc, c-jun 等の expression を活性化することが知られている¹⁻³⁾。同時に膀胱癌でも種々の癌遺伝子の発現等が報告されている。

Thakker らは GH 産生腫瘍による末端肥大症患者の65%に，11q13 染色体のヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity) を認めたと報告している⁵⁾。この 11q13 染色体には MEN-1 の原因遺伝子が存在するとともに，癌抑制遺伝子も存在すると考えられている⁶⁾。また 11q13 染色体に存在すると考えられる癌抑制遺伝子の不活性化が GH 分泌腫瘍のモノクローナルな増殖に関係するとしているものもある⁷⁾。さらにこの 11q13 染色体には，int-2 や hst-1 等の癌遺伝子が存在している⁸⁾。int-2, hst-1 等の遺伝子は，種々の癌において増幅していることが知られてきており，膀胱癌においても約 10~20% にその増幅が報告されている^{9,10)}。本症例においては GH 産生下垂体腫瘍と膀胱

癌が偶然に合併した可能性も否定できないが, 11q13 染色体に存在する癌抑制遺伝子の異常や int-2, hst-1 等の癌遺伝子の増幅などにより, 両腫瘍が発生した可能性もあるものと思われる。

さらに GH と悪性腫瘍の関係については, rh-GH の投与を受けていた患者での白血病発生率は 6,000 人に 1 人の割合であり⁴⁾, 一般の白血病発生率の 9.4 倍であるとされている¹¹⁾。また乳癌患者においても, rh-GH の投与が腫瘍増殖の活性を有意に上昇させることが報告されている^{12,13)}。さらに人での乳癌の発癌において, GH および IGF-1 が promotion 段階において重要な役割を果たしている可能性があるとしているものもある¹⁴⁾。

一方 GH と膀胱癌の関係について, Akaza らは rat において rh-GH は, BBN による化学的発癌実験での promotion の過程を増強すると報告している¹⁵⁾。しかしながらわれわれの調べた範囲では人においては, GH により発生したと思われる膀胱癌の報告はない。本症例は, 血清 GH level の推移と膀胱癌の発生に関して非常に興味深い経過をとった。つまり下垂体腫瘍が再発し GH level が持続的に高値を呈した後, 膀胱癌が発生した。その後 GH level は, CB-154 により一時的に抑制されていたものの異常高値は持続しており, GH 再上昇をきたした 6 カ月後に膀胱癌も再発した。この事実は, 本症例の膀胱発癌において, GH もしくは IGF-1 のような GH 分泌に依存する物質が何らかの作用を果たしている可能性を示唆しているものと思われる。

今回の症例は, GH 産生下垂体腫瘍と膀胱癌の発生および進展について興味ある経過をとり, GH と膀胱癌発生の関係について貴重な症例と思われた。

結 語

GH 産生下垂体腫瘍に膀胱癌を合併した 1 例を報告するとともに, 両腫瘍発生の可能性に関して, 若干の文献的考察を行った。

文 献

- 1) Doglio A, Dani C, Grimaldi P, et al.: Growth hormone stimulates c-fos gene expression by means of protein kinase C without increasing inositol lipid turnover. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 1148-1152, 1989
- 2) Slootweg MC, Van Genesen ST, Otte A, et al.: Activation of mouse osteoblast growth hormone receptor: c-fos oncogene expression independent of phosphoinositide breakdown and cAMP. *J Mol Endocrinol* 4:265-274, 1990
- 3) Slootweg MC, de Groot RP, Herrmann-Erlee MP, et al.: Growth hormone induces expression of c-jun and jun B oncogenes and employs a protein kinase C signal transduction pathway for the induction of c-fos oncogene expression. *J Mol Endocrinol* 6: 179-188, 1991
- 4) Watanabe S, Tsunematsu Y, Fujimoto J, et al.: Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* 1: 1159, 1988
- 5) Thakker RV, Wooding C, Boscaro M, et al.: Chromosome 11 abnormalities in somatotrophinomas from patients with acromegaly. *Hum Gene Mapping* 11 (1991). *Cytogenet Cell Genet* 58: 1971, 1991
- 6) Bystrom C, Larsson C, Blomberg C, et al.: Localization of the MEN 1 gene to a small region within chromosome 11q13 by deletion mapping in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1968-1972, 1990
- 7) 齊藤史郎: 内分泌腫瘍の病態生理と遺伝子異常. *日内分泌会誌* 68: 1225-1239, 1992
- 8) Yoshida MC, Wada M, Satoh H, et al.: Human HST 1 (HSTF1) gene maps to chromosome band 11q13 and coamplifies with the INT 2 gene in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 4861-4864, 1988
- 9) Perucca D, Szeptowski P, Simon MP, et al.: Molecular genetics of human bladder carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 49: 143-156, 1990
- 10) Proctor AJ, Coombs LM, Cairns JP, et al.: Amplification at chromosome 11q13 in transitional cell tumors of the bladder. *Oncogene* 6: 789-795, 1991
- 11) Watanabe S, Yamaguchi N, Tsunematsu Y, et al.: Risk factors for leukemia occurrences among growth hormone users. *Jpn J Cancer Res* 80: 822-825, 1989
- 12) Conte PF, Gardin G, Pronzato P, et al.: In vivo manipulation of human breast cancer growth by estrogens and growth hormone: kinetics and clinical results. *J Steroid Biochem Mole Biol* 37: 1103-1108, 1990
- 13) Alama A, Barbieri F, Gardin G, et al.: Diethylstilbestrol (DES) and recombinant human growth hormone (rhGH) as modulators of breast cancer proliferative activity. *Pharmacol Res* 22: 7-8, 1990
- 14) Stoll BA: Growth hormone and breast cancer. *Clin Oncol* 4: 4-5, 1992
- 15) Akaza H, Matsuki K, Matsushima H, et al.: Stimulatory effects of growth hormone on rat bladder carcinogenesis. *Cancer* 10: 2418-2421, 1991

(Received on March 10, 1993)
(Accepted on June 22, 1993)