

## 10. 腫瘍 (2)

1. 腫瘍による症状  
局所的症状：圧迫 破壊  
全身症状：悪液質 免疫抑制状態 ホルモン産生による症状  
cf. クッシング病とクッシング症候群
2. 宿主が腫瘍に与える影響  
ホルモン依存性腫瘍 外科的／内科的ホルモン療法  
腫瘍免疫
3. 腫瘍発生のメカニズム  
二段階発癌説  
多段階発癌説 家族性大腸ポリポーシス  
腫瘍と遺伝子の異常  
癌遺伝子：活性化のメカニズム 突然変異 遺伝子増幅 転座  
癌抑制遺伝子：Rb p53 WT1 APC  
腫瘍の monoclonality
4. 腫瘍の原因  
外的因子  
化学的発癌因子 タール発癌  
物理的発癌因子  
生物的発癌因子 ウイルス  
内的因子  
先天的- 遺伝性疾患  
後天的- 免疫抑制 ホルモン
5. 腫瘍の疫学

## 1. 腫瘍による症状

### 1. 局所的症状

#### 1) 圧迫による症状

- 脳腫瘍→頭蓋内圧亢進→頭痛、嘔吐→脳ヘルニア→脳幹の圧迫（呼吸停止）
- 胆道系の腫瘍（膵癌、胆管癌）→胆汁うっ滞→黄疸
- 消化管の癌→内腔狭窄、通過障害→嘔吐、食思不振、便秘、腹痛、腸閉塞
- 尿路系の癌→尿路の狭窄→水腎症

#### 2) 局所の破壊による症状

- 血管への浸潤 →出血（下血、喀血、血尿、腹腔内出血・・・肝癌）
- 神経への浸潤 →疼痛（膵癌）
- その他 消化管穿孔（胃癌、大腸癌）→腹膜炎
- 糖尿病（膵癌） 中枢神経症状[麻痺、意識障害]（脳腫瘍）

### 2. 全身症状

#### 1) 悪液質 cachexia

末期癌において、腫瘍による直接的・間接的影響によって全身の臓器が機能不全に陥り、著明な消耗状態に陥ること

症状：体重減少、脱力、食欲不振、貧血、皮膚乾燥、全身浮腫、臓器萎縮

原因 不明 栄養不良？ 腫瘍による栄養利用↑ 栄養摂取↓

腫瘍による有害物質の産生？ 腫瘍による臓器機能障害？

#### 2) 免疫抑制状態

感染症（特に日和見感染症）。

化学療法（抗癌剤）を施行している場合は特に起こりやすい。

#### 3) ホルモン産生による症状

##### A) 内分泌臓器に由来する腫瘍

由来する臓器の産生するホルモンと同じホルモンを産生

##### 例) 膵(ランゲルハンス島)

インスリノーマ → 低血糖、肥満 グルカゴノーマ → 糖尿病

ガストリノーマ → ゴリンガー・エリソン症候群 胃十二指腸潰瘍

##### 副腎髄質

褐色細胞腫 → エピネフリン・ノルエピネフリン産生→ 高血圧

##### 例) 下垂体

下垂体腺腫 → 成長ホルモン産生→巨人症、先端巨大症

→ 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)産生→クッシング病

→ プロラクチン産生→乳汁漏出、不妊

##### B) 異所性ホルモン産生腫瘍 <腫瘍随伴症状群（内分泌臓器以外の腫瘍）

例) 肺小細胞癌 → ACTH産生性 → クッシング症候群

肺扁平上皮癌、成人T細胞白血病(ATL)

→ 副甲状腺ホルモン類似物質の産生 → 高カルシウム血症

### クッシング病とクッシング症候群

副腎皮質からコルチゾール（ステロイドホルモン）が過剰に産生されることによって生じる症候群

症状）満月様顔貌 中心性肥満 高血圧 糖尿病 腹部線条

### 腫瘍随伴症候群（Remote）

潜伏性腫瘍の早期症状 その症状により患者の具合が悪くなる  
癌転移の症状に似るので、治療に混乱

#### ホルモン

PTH-高Ca血症-意識障害 ACTH-Cushing 症候群

ADH-Na, Cl 低下、脳浮腫、神経異常、意識障害

hCG-女性化乳房 セトニン-カルチノイド症候群

#### 機序不明

筋無力症、神経筋症状 バチ指、肥大型肺性骨関節症

非細菌性心内膜炎、DIC

## 2. 宿主が腫瘍に与える影響

### 1. ホルモン依存性腫瘍

ホルモンにより増殖を維持される腫瘍。性ホルモンに関連するものが多い。

例1）乳癌 女性ホルモン（エストロゲン、プロゲステロン）に対する受容体を発現しているものが多い  
エストロゲンは乳管上皮に作用して、増殖を促す

①外科的ホルモン療法：卵巣摘除、副腎摘除

2 内科的ホルモン療法：抗エストロゲン剤、LH-RH アナログ  
アロマターゼ阻害剤

例2）前立腺がん 男性ホルモン（アンドロゲン）に対する受容体を発現しているものが多い

①外科的ホルモン療法：精巣摘除

2 内科的ホルモン療法：抗アンドロゲン剤、LH-RH アゴニスト

### 腫瘍免疫

- ・宿主の免疫監視は、腫瘍を非自己と認識し排除するように作用する。
- ・細胞性免疫の果たす役割が大きい。

腫瘍細胞の周りに、CD8 陽性 T 細胞（細胞傷害性 T 細胞）が浸潤→ 腫瘍細胞を傷害

- ・リンパ球浸潤の強い腫瘍は、予後がよい場合がある。

腫瘍に対する免疫反応が強い→腫瘍の増殖・進展が抑制

- ・免疫抑制状態の患者（AIDS、移植後などの免疫抑制剤投与

患者) には悪性腫瘍が発生しやすい。特に悪性リンパ腫、カポジ肉腫

### 3. 腫瘍発生メカニズム

①腫瘍は多段階で発生する疾患である。

Cf. 二段階発癌説

正常細胞- (イニシエーターによるイニシエーション)

- (プロモーターによるプロモーション) -腫瘍細胞

マウスの皮膚に1回、少量の発癌物質を塗布 (initiation) -

非発癌物質であるクロトン油を頻回に塗布 (promotion) -腫瘍発生

どちらか一方だけの処置では腫瘍は発生しない。順序を替えても腫瘍は発生しない。→発癌の段階には質の異なる2つの段階がある。

○イニシエーション

発癌物質、癌原物質 (イニシエーター) が体内に入り代謝、活性化

→DNAに結合し、DNAを損傷する。

→大部分は修復されるが、少数は未修復、あるいは修復エラーを起こす

→遺伝子の突然変異 (変異細胞の出現)

○プロモーター

増殖促進因子 (プロモーター) が変異を起こした変異細胞の自律性増殖を促進。→前癌病変を経て、早期癌、微少癌へ (腫瘍発生)

多段階発癌説

○プログレッション

さらに幾つかの遺伝子変異を獲得して、増殖能、浸潤能、転移能を高める。→進行癌へ

家族性大腸ポリポーシスにおける多段階発癌

(adenoma - carcinoma シークエンス)

(ロビンス図 6-17) 癌の6個の特性

進展中にこれらの特性を突然変異により獲得

1. 増殖シグナルの自己充足
2. 抗増殖シグナルに対する反応性欠如
3. 浸潤、転移
4. 無限の複製可能性
5. 血管新生
6. アポトーシス回避

癌が6個の特性を獲得する手段は機序、時間の点で異なる

②腫瘍は、遺伝子の異常によって発生する疾患である。

遺伝子の異常 (突然変異) が癌を起こす証拠

1. 癌には癌遺伝子や癌抑制遺伝子に突然変異を起こしているものがある。
2. 多くの発癌物質は変異原性をもつ。
3. DNA修復機構の異常は発癌の率を上げる。

4. 多くの癌で、染色体や遺伝子の不安定性が確認される。

5. 癌には遺伝性のものがある。

癌関連遺伝子ー 癌遺伝子と癌抑制遺伝子

癌遺伝子：癌の発生に対して促進的に作用する遺伝子。主に細胞の増殖に関係する蛋白をコードする。

正常の細胞の中にも存在する遺伝子であるが、何らかの機序で活性化されると、細胞の増殖を高め、腫瘍細胞へと変化させる。

癌遺伝子の活性化のメカニズム

1) 突然変異 2) 遺伝子増幅 3) 染色体転座

1) 突然変異

消化管間質腫瘍では、c-kit 変異により、持続的に増殖刺激のシグナルが伝達  
消化管間質腫瘍:GIST「カハールの介在細胞」由来

食道・胃・小腸・大腸などの消化管の壁にできる腫瘍

100 万人あたり 20 人／年、全消化管腫瘍の 0.2～0.5%)

(ロビンス図 6-18) 変異 RAS:GTP を加水分解できない RAS は活性化され続ける細胞を刺激し続ける

2) 遺伝子増幅

一部の乳癌では EGF 受容体 (HER2) 遺伝子が増幅する

EGF 受容体 (HER2) の過剰発現により増殖刺激のシグナルが増強する

(ロビンス図 6-32) ヒト線維芽細胞腫における N-MYC の増殖

3) 転座

慢性骨髄性白血病 t(9;22) フィラデルフィア染色体

bcr/abl キメラ蛋白により過剰な増殖刺激シグナルが伝達される

バーキットリンパ腫 t(8,14) 転座

Ig+cMYC の fusion gene cMYC の持続的活性化

癌抑制遺伝子：癌の発生に対して抑制的に作用する遺伝子。

主に細胞の増殖抑制、細胞死に関係する蛋白をコードする。

癌抑制遺伝子の突然変異、欠失→遺伝子のコードする蛋白の発現  
→細胞の増殖抑制、細胞死↓→腫瘍化

例) Rb-網膜芽細胞腫 p53-大腸癌、胃癌、肺癌など種々の腫瘍

WT1-ウィルムス腫瘍 APC-家族性大腸ポリポーシス

RB・・・小児の網膜芽細胞腫の原因遺伝子。

網膜芽細胞腫を発症するためには2つのRB遺伝子に突然変異、

欠失が起こることが必要→遺伝性の網膜芽細胞腫は劣性遺伝する。

(ロビンス図 6-21) Rb は細胞周期の G1-S 期のチェックポイント制御に関与  
癌では Rb 制御機構が阻害されている

APC-b カテニン経路 家族性大腸ポリポーシスの原因遺伝子  
(ロビンス図 6-22) APC-b カテニンの細胞内レベルを調整する  
APC の欠損- b カテニンの細胞内レベルの増加増殖遺伝子の持続  
的活性化  
TP53 「ゲノムの守護神」  
(ロビンス図 6-23) DNA 損傷を感知し、細胞周期を停止 DNA 修復を誘発関与  
DNA 修復できなかったものは apoptosis を誘導

(ロビンス図 6-24) 腫瘍細胞が細胞死を免れる機構

1. CD95 レベルの減少
2. 細胞死誘導複合体の不活化
3. BCL-2 の活性
4. TP53 喪失による BAX の減少
5. APAF1 の消失
6. アポトーシス抑制物質の増加

(ロビンス図 6-29) 主要な癌関連遺伝子にコードされた蛋白の局在  
癌遺伝子: EGFR, PDGF, FGF, RAS, bCatenin, MYC, cyclinD, CDK4.  
抑制遺伝子: TGFb, Cadherin, NF-1, APC, BCL2, RB, p16, hMSH2, TP53

③腫瘍は1個の異常細胞からクローン性に増殖する疾患である。(モノクローナル)  
(ロビンス図 6-15)

X 染色体連鎖性同位酵素細胞マーカーによる腫瘍単クローン性の証明  
(ロビンス図 6-29)

腫瘍はプロGRESSIONとともに不均一性を獲得する  
宿主の制御から逃れる. より悪性度が増す。

#### 4. 腫瘍の原因

##### 1. 外的因子

1) 化学的発癌因子・・・疫学的な研究による職業がんの証明。

煙突掃除夫-陰嚢の皮膚癌 染色工場従業員-膀胱癌など

実験的な化学的発癌の証明

山極勝三郎と市川厚一によるウサギの耳へのコールタール塗布実験

→ 皮膚癌の発生 (世界で初めての人工的な癌発生)

タールに含まれるベンツピレン、メチルコラントレンが発癌性物質

タバコニコチン→肺癌、喉頭癌など 抗癌剤-二次性白血病

染色物質-βナフチルアミン、ベンチジン→膀胱癌

ピーナッツのかびアフラトキシン→肝癌

着色料、硝酸塩-ニトロソ化合物→胃癌

2) 物理的発癌因子

放射線 被曝者 ・白血病、甲状腺癌など種々の悪性腫瘍  
治療による放射線照射放射線照射後肉腫  
機械的刺激 義歯など一口腔内の癌  
紫外線-皮膚癌 熱傷後-皮膚癌、肉腫

### 3) ウイルス

肝炎ウイルス (B 型、C 型) : 肝細胞癌  
パピローマウイルス : 子宮頸癌 (16 型、18 型)、尖圭コンジローマ  
EBV : バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、上咽頭癌、一部の胃癌  
成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) : リンパ性白血病

(ロビンス図 6-33) HTLV-1 が誘導する ATL/L

TAX-増殖シグナル、TP53, p16 による制御を乱し新たな変異

### 1) 先天的 ・ ・ ・ 遺伝子異常 (遺伝性疾患)

#### ①神経線維腫症 (フォン・レックリングハウゼン病)

NF1 遺伝子の変異 → 多発性の神経線維腫 (良性) が発生  
→ 一部、悪性化し、悪性神経鞘腫が発生。

#### ②家族性大腸ポリポーシス

APC 遺伝子の変異 → 多発性の大腸腺腫 (良性) が発生  
→ 40 歳までにほぼ 100% 悪性化 (大腸癌発生)

その他、BRCA-1 遺伝子変異 ・ ・ ・ 家族性乳癌、家族性卵巣癌

p53 変異-リ・フラウメニ症候群 種々の悪性腫瘍が早期に多発

### 2) 後天的 免疫抑制 移植後、AIDS、免疫抑制剤による治療

ホルモン ジエチルスチルベストロール= 合成エストロゲン。

流産予防に妊婦に投与されていた。女兒に膣癌が高率に発生。

## 5. 腫瘍の疫学

悪性腫瘍 → 統計学上は「悪性新生物」と表記。

死因の順位 第 1 位。総死亡数の約 1 / 3 を占める。

国 (人種) による癌の発生率の違いと経時的変化

胃癌	日本人に多い。欧米人に少ない。
大腸癌	日本人で増加してきた。欧米人に多い。
子宮頸癌	日本人に多かったが、減少してきた。
子宮体癌	日本人で増加してきた。欧米人に多い。
乳癌	日本人で増加してきた。欧米人に多い。
肝細胞癌	日本人に多い。
前立腺癌	黒人に多い。
皮膚癌	白人に多い。

成人 T 細胞白血病      日本人に多い。

国（人種）による癌の発生率の違いにある背景

①遺伝的背景（HLA タイプの頻度の違いなど）

②生活習慣（食習慣の違いなど）

ハワイに移住した日本人移民や 2 世は、米国人に近い癌の発生傾向

③その他の環境要因（ウイルスの蔓延地方など）

その他、

性差    一般的に、男性＞女性    例外    甲状腺癌、胆道癌など  
ホルモンによる影響の違い＋生活習慣、環境の違い

年齢    一般的に、加齢とともに発生率↑    がん年齢：＞40 歳  
遺伝子の異常の蓄積が進むため腫瘍免疫の低下のため