

コラム第5回

腫瘍と過形成の狭間で ～病理の教科書を読んで納得できた例～

体に何か出来物が生じた時、そしてそれは同じ種類の細胞が増えている時、腫瘍か過形成かの鑑別が問題となる。腫瘍ならどんどん増大していき、さらに悪性だと転移して生体に死をもたらすから早めの対処が必要になる。でも過形成なら放っておいても構わない。手術で切除した際も、腫瘍なら全てが取り切れているかの確認が大事だが、過形成なら取り残しがあっても問題ない。

腫瘍と過形成には、機能的な区別と形態的な区別がある。機能的には、その細胞の外からの刺激により増大するのが過形成で、外的刺激なしでも自律的に増えるのが腫瘍だ。例えば、メラニンを作る母斑細胞の過形成がほくろであり、これは紫外線により増大し、紫外線に当たらなくなると縮小する。母斑細胞の腫瘍である悪性黒色腫（メラノーマ）は、腫瘍化においては紫外線が関わるが（足底のように物理的の刺激が関わる場合もある）、出来てしまったメラノーマは紫外線に当たらなくてもどんどん増大する。なぜなら腫瘍細胞自体に増殖するスイッチが入っているからだ。

形態的には、異型のある細胞が異型のある構造を伴って増殖しているのが腫瘍であり、異型のない細胞が構造も異型なく増えているのが過形成である。医療現場のほとんどの場面で、腫瘍か過形成かは形態的に決められている。例えば私は大腸ポリープの病理診断で、これは腫瘍ではなく過形成性ポリープですよと顕微鏡下に診断した例が1万例以上あるが、それは過形成性ポリープの形態をしているからであって、1例たりともどのような外的刺激でそれが生じたかは知らない。

ところで、内分泌疾患では、あるホルモンが自律的に増えているか、一過性の増加なのかを決めるために、負荷分泌試験というものを行う。そのホルモンを産生する細胞に対する「産せよ」という命令を無くしても増えるようなら自律性（多くは腫瘍）だが、命令を無くしたらそのホルモンが減るようなら一過性だ。逆説なら自律性、順接なら一過性とも言える。

「社長→部長→ヒラ社員」という命令系統があるとして、部長がガミガミ言うようになってきた時に、社長が居なくなっても（逆説）ガミガミ言うなら部長が自律的にパワフルになったのだ、社長が居なくなったら（順接）静かになるようなら、社長からの命令で一過性にパワフルだったんだなど。あるいは、ヒラ社員が十分に仕事しても（逆説）まだガミガミ言うなら自律的だ、ヒラ社員が十分に仕事したら（順接）おとなしくなったなら一過性だ。

例えば、下垂体からの成長ホルモン（GH）が高い疾患。GHは血糖を上げるから、普通なら

血糖が高くなったら GH は下がる。「GH=部長」、「高血糖=ヒラ社員が十分に仕事をした」とも喩えられる。で、GH が高い疾患で、経口ブドウ糖負荷試験といってわざと高血糖にしてあげて、それでも（逆説）GH が高いままなら自律性すなわち下垂体の腫瘍だ、高血糖にしてあげたら（順接）GH が下がるようなら一過性だと。

ところが、下垂体から腫瘍性に ACTH が産生される疾患（Cushing 病）では、おかしな結果になる。なんと、デキサメタゾン負荷試験といって ACTH 高値の結果生じる糖質コルチコイドをわざと上げてやって、そしたら（順接）ACTH が下がる（厳密には下がった結果のコルチゾールが下がる）と Cushing 病である。ないしは、メトピロンという 11β -水酸化酵素阻害薬を投与してコルチゾールを下げてやると（順接）ACTH が上がる（厳密には上がった結果の尿中 17-OHCS が増加する）と Cushing 病である。

これでは、Cushing 病と呼ばれる、ACTH 産生型の下垂体腺腫は、腺腫という腫瘍ではなく、細胞外からの刺激に反応する過形成のようなふるまいをするのではないか。学生時代の終盤に医師国家試験対策勉強をしていた頃からこれが気になっていた。後に、ACTH 産生型の下垂体腺腫は一般に、ミクロアデノーマと呼ばれる小さい腫瘍であることを知った。また、他にも同様の過形成のようなふるまいをする内分泌腫瘍を探すと、通常のプロラクチノーマは「逆説」であるが、潜在性プロラクチノーマと呼ばれる画像で見えないくらい小型のプロラクチノーマでは、プロラクチンが TRH という分泌刺激で増え、ドーパミンという抑制刺激で減るといって「順接」の反応を示すと知った。すると、Cushing 病と併せて、「小さい下垂体腺腫は腫瘍ではなく過形成の傾向がある」と仮説を立てられた。

ある時、病理の教科書をパラパラ読んでいたときに、英語の分厚い教科書でも、下垂体の章に腺腫の項目とチラッと癌の項目があるが過形成の項目がないことに気づいた。下垂体は小さい臓器だからおざなりにされているのかなと思ったが、もっと小さい臓器の副甲状腺の章にも、癌、腺腫、過形成の 3 者の項目がある。甲状腺、副腎皮質など他の内分泌臓器にもきちんとこの 3 者の項目がある。下垂体にだけ過形成が無いなどということは生物学的におかしい。ということは、下垂体では腺腫と過形成の鑑別がしっかり出来ていないということではないのか。我々が下垂体腺腫と呼んでいる組織には、本当は過形成であるか少なくとも腫瘍と過形成の中間的なものが混在しているのではないか。

この仮説が正しい別の根拠として、内分泌腫瘍の病理診断は難しく、まだ確立されていないことを知っているというのもある。内分泌細胞は腫瘍化しても構造異型を示さないし、細胞異型（核異型）にしても腺腫（良性）がしばしば異型が強いこともある。あまり書くと病理診断が信用されなくなって困るのだが、もう 20 年も前だが信頼できる外勤先のベテラン病理医も、「病理医は 2,3 年で職場を変えた方がいいな。内分泌臓器などで、自分が良性って

診断したのが2,3年経って転移して癌だとわかったりするからな」と自虐的なことを言っていた。「職場を変えたからといって悪評はついてくるんじゃないかな。それにしても、こんなに診断力が高い先生でも間違えるくらい内分泌腫瘍の病理診断は難しいんだな」と思った。もちろんあれから20年経って免疫染色の進歩等もあり精度は上がったとは思うが。