

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

肺がん診療ガイド(書籍) (2000) vol.3:37～43.

小細胞肺癌と腫瘍随伴性症候群

大崎能伸、中西 京子、西垣 豊

6 小細胞肺癌と腫瘍随伴性症候群

旭川医科大学第一内科

大崎 能伸, 中西 京子, 西垣 豊

はじめに

腫瘍随伴性症候群とは原発癌病巣や、転移癌病巣の癌細胞から産生される因子によって引き起こされる病態である(表1)。腫瘍随伴性症候群には癌の浸潤や閉塞、または原発巣やリンパ節転移による圧排などによる症候群は含まれない。腫瘍随伴性症候群の原因疾患では肺癌が最も頻度が高い。

腫瘍随伴性症候群のなかで神経性の異常を来す疾患群では、癌細胞表面の種々の抗原の発現が関与すると考えられている。その発症機序では癌細胞と神経系細胞が共通の抗原を持つために、癌に対して産生される抗体が神経系にも免疫学的に反応するという仮説が最もよく受け入れられている。このような疾患で代表的なのがLambert-Eaton症候群である。Lambert-Eaton症候群では抗体反応によるカルシウム流入阻害によって、運動神経末端からのアセチルコリン放出が障害される。Lambert-Eaton症候群の発症機序は、癌抗原に対する抗体がコリン作動性末梢神経終末の電位依存性カルシウムチャンネル(voltage-gated calcium channel: VGCC)を標的にするためと考えられている。癌に随伴する網膜症では、網膜神経節に対する抗体によって発症し、両側性の視力障害を起こすと考えられている。

癌細胞がポリペプチドホルモンを産生するために、腫瘍随伴性症候群が発症することが知られている。副腎皮質刺激ホルモン(adenocorticotrophic hormone: ACTH)の異所性産生による腫瘍随伴性症候群では、ACTHが血管内を運搬されて標的臓器に至り、Cushing's syndromeなどの顕著な変化を来す事がある。他のペプチド産生による腫瘍随伴性症候群ではarginine vasopressin (AVP)やparathyroid hormone-related proteins (PTHrP)などの異所性産生によるものが知られている。

癌細胞が細胞増殖因子、インターロイキン、サイトカインやプロスタグランدينを産生する事が報告されてきた。また、コロニー刺激因子を産生する腫瘍の存在も報告されている。このような因子によって腫瘍随伴性症候群が発症することも報告されている。

腫瘍随伴性症候群は癌患者の7-15%にみられるといわれる。これらの腫瘍随伴性症候群が臨床的に重要なのは、1. 腫瘍随伴性症候群が癌の初発症状のことがある、2. 癌の化学療法時に副作用と間違われる事がある、3. 癌の進行と平行して増悪する事があるなどの点による。ここでは代表的な腫瘍随伴性症候群であるLambert-Eaton症候群と、鑑別診断が難しかった低ナトリウム血症の2例を提示して、腫瘍随伴性症候群の診断の注意点などにつき概説したい。

表1. 肺癌における主な腫瘍随伴性症候群

| |
|------------------|
| 内分泌症候群 |
| 異所性ACTH症候群 |
| ADH不適切分泌症候群 |
| ANP産生による低Na血症 |
| 高Ca血症 |
| 血液症候群 |
| CSF産生腫瘍 |
| DIC症候群 |
| 神経症候群 |
| Lambert-Eaton症候群 |
| 腫瘍随伴性脳脊髄炎 |
| 腫瘍随伴性知覚性ニューロパチー |
| 腫瘍随伴性小脳変性症 |
| 腫瘍随伴性網膜症 |
| その他 |
| 肺性肥大型骨関節症 |
| ばち状指 |
| 多発性筋炎,皮膚筋炎 |
| 悪液質 |
| 糸球体腎炎,ネフローゼ症候群 |

参考文献 4)より改編引用

症例呈示／症例1

小細胞肺癌に合併したLambert-Eaton症候群

患者：47歳，男性。

主訴：四肢の脱力。

現病歴：1997年5月から四肢の脱力を感じるようになったため某医を受診した。近位の筋力低下を認め、誘発筋電図でLambert-Eaton症候群を疑われた。また、受診時の胸部X線写真で上縦隔と左肺門部に異常陰影を認めた(図1)。

既往歴：特になし。

家族歴：特になし。

経過：神経学的に頸部と四肢近位筋に軽度の筋力低下を認めた。眼瞼下垂や構音障害はなく、腱反射は正常だった。抗Ach受容体抗体は陰性だった。気管支鏡検査で左舌区入口部に腫瘍を認め、擦過細胞診により小細胞癌と診断した(図2)。胸部X線写真と胸部CT(図3)によりT2N3と診断した。遠隔転移は認めなかった。誘発筋電図では最大筋収縮前後で複合筋活動電位の上昇(図4a)と50Hzの連続刺激でwaxingがみられた(図4b)。抗P/QタイプVGCC抗体が342.0pmol/Lと高値を示した。以上の所見より、小細胞肺癌に合併したLambert-Eaton症候群と診断した。PE療法を行い1コース後に75%の腫瘍縮小が得られた。しかし、筋力低下は改善せず、抗P/QタイプVGCC抗体は309.0pmol/Lと依然高値を示した。その後、血漿交換療法を行い、筋力低下は著明に改善した。PE療法は2コース行ったが、抗腫瘍効果が十分に得られなかった事と筋症状が改善したために患者の希望により退院した。

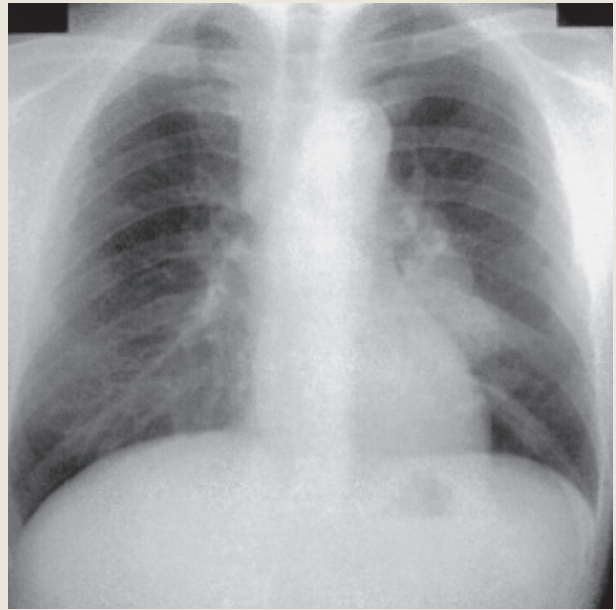


図1. 受診時の胸部X線写真

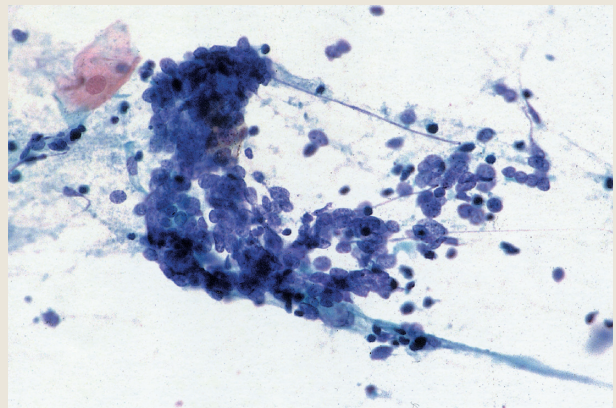


図2. 擦過細胞診所見(パパニコウ染色)

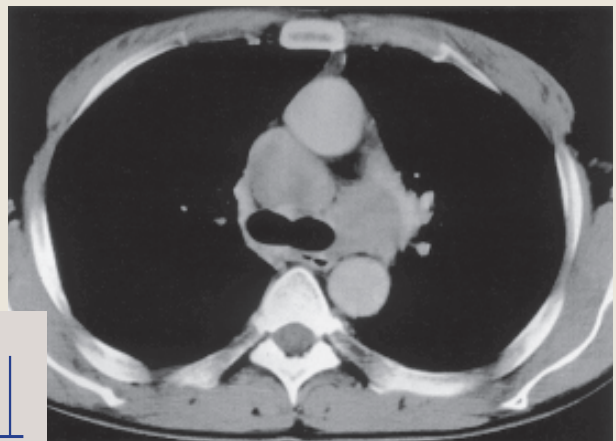


図3. 入院時の胸部CT写真

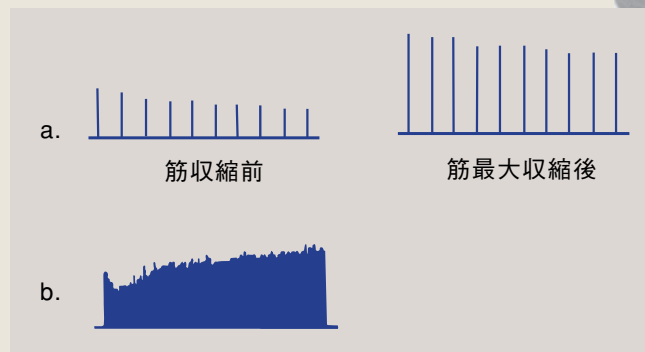


図4. 最大筋収縮前後の誘発筋電図

a. 3Hzの刺激により最大筋収縮後に複合筋活動電位の上昇を認めた。
b. 50Hzの連続刺激でwaxingが観察された。

診断のポイントと治療

Lambert-Eaton症候群は近位筋の筋力低下、腱反射の減弱、自律神経障害を特徴とする。Lambert-Eaton症候群での筋力低下の特徴は、重症筋無力症と異なり運動によって筋力が改善する事とテンシロンテストの反応が弱い事である。筋電図検査では10Hz以上の神経刺激をくり返すと筋の活動電位が増加するwaxingが観察される。Lambert-Eaton症候群の原疾患の約50%は小細胞肺癌で、小細胞肺癌の約6%に本症候群がみられるという¹⁾。提示した症例では、四肢近位筋に軽度の筋力低下を認めたが、腱反射の減弱と自律神経障害は明らかではなかった。誘発筋電図では最大筋収縮前後で複合筋活動電位の上昇が観察され、50Hzの連続刺激ではwaxingがみられた。

Lambert-Eaton症候群は神経終末からのアセチルコリン放出の障害によって起こる。アセチルコリンの放出はカルシウム依存性で、自己抗体によってカルシウムの流入が阻害されるために、アセチルコリン放出が障害されると考えられている。Lambert-Eaton症候群の患者からIgGを精製してマウスに注射すると、マウスでも筋無力症状を観察できる。電位依存性のカルシウム、ナトリウム、カリウムチャンネルが小細胞肺癌に存在し、Lambert-Eaton症候群の患者IgGが小細胞肺癌細胞株へのカルシウム流入を阻害すると報告されている。

VGCCはその $\alpha 1$ サブユニットの生理学的、薬理学的特性によってL, N, P/Q, T, Rタイプに分類されている。このうち哺乳動物骨格筋の神経終末に存在するP/QタイプVGCCはPurkinje細胞に多く発現しているが、その特異的な機能については不明である²⁾。P/QタイプVGCCは小細胞肺癌および一部の低分化非小細胞肺癌の細胞膜にも発現する。Lambert-Eaton症候群の患者では80-90%にこの抗体が検出され、診断的価値があると考えられる。一部の傍腫瘍性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)でもP/QタイプVGCC抗体が検出される。しかし、Lambert-Eaton症候群でL, NタイプVGCCやシナプトタグミンなどのVGCC関連蛋白に対しても抗体が産生される事が知られており、本症候群の発症機序は十分に解明されているとはいえない。提示した症例では抗P/QタイプVGCC抗体が342.0 pmol/Lと高値を示した。抗Ach受容体抗体は陰性だった。

小細胞肺癌の治療をしてもLambert-Eaton症候群の症状が改善しない事がある。しかし、原疾患の治療とともに改善する場合も報告されている。いずれにしてもLambert-Eaton症候群でも他の腫瘍随伴性症候群と同様に原疾患の治療が優先される。血漿交換や免疫グロブリン大量療法が奏効するが、一時的である事が多い。ステロイドホルモンや免疫抑制剤の有効性も報告されている。神経終末からのアセチルコリン放出を亢進させる3, 4-diaminopyridineが有効であるとする報告もある。提示した症例では、癌化学療法後も症状は改善せず、抗P/QタイプVGCC抗体は治療後も309.0 pmol/Lと依然高値を示した。血漿交換療法を行い筋力低下は著明に改善したが、効果は一時的なものであった。

インフォームド・コンセント

腫瘍随伴性症候群を初発症状として悪性腫瘍が発見される症例では、患者が自覚している症状と診断のための検査、あるいは原疾患の診断名や治療との間に隔たりがあることを考慮する。腫瘍随伴性症候群の発症機序と原疾患との関連はできるだけ平易に解説し、理解が得られるように努力する。提示したLambert-Eaton症候群では、原疾患の治療を行っても患者が来院する契機となった訴えが改善しなかった。このような場合にも患者と医師の信頼関係を損なわないように、病態に関する適切な情報を開示する必要がある。提示した症例では、2コース終了時の抗腫瘍効果を説明した際にそれ以上の治療を望まなかったことと、血漿交換により一時的に症状の改善が得られたために患者は在宅治療を選択した。

腫瘍随伴性症候群としてみられる神経筋疾患

悪性腫瘍に伴う神経障害には腫瘍の浸潤、転移、進行、治療の副作用などによる直接的なもの他に、免疫学的機序を介した腫瘍随伴性症候群に含まれるものが存在する。特徴的な自己抗体の存在が、これらの発症に関連することが知られている。ここでは先に述べたP/QタイプVGCC抗体以外の自己抗体について概説したい(表2)。

表2. 抗神経抗体がみられる傍腫瘍性神経症候群

| 病型 | 合併腫瘍 | 抗体 |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|
| Lambert-Eaton症候群 | 小細胞肺癌,胃癌, 胸腺腫 | 抗P/Q,N,L-VGCC 抗Syt |
| 亜急性小脳変性症(PCD) | 小細胞肺癌 | 抗Hu,抗VGCC |
| | 婦人科癌,乳癌 | 抗Yo |
| | ホジキンリンパ腫 | 抗Tr |
| | 乳癌 | 抗Ri |
| 傍腫瘍脳脊髄炎/感覚性ニューロパチー(PEM/PSN) | 小細胞肺癌,稀に前立腺癌, 胃癌,乳癌 | 抗Hu |
| | 小細胞肺癌 | 抗amphiphysin |
| 傍腫瘍性オプソクローヌス/ミオクローヌス | 乳癌 | 抗Ri |
| 傍腫瘍性網膜変性症(CAR) | 小細胞肺癌, 黒色腫,婦人科癌 | 抗Recoverin |
| Stiff-man症候群 | 大腸癌,肺癌, ホジキンリンパ腫 | 抗GAD |
| | 乳癌 | 抗amphiphysin |

参考文献 2) より改編引用

1) 抗シナプトタグミン(synaptotagmin : Syt)抗体

Sytはカルシウムチャンネル関連蛋白で、Ach遊離に必要なチャンネル周辺機構のひとつである。小胞膜状のSytとカルシウムの結合の結果、Ach遊離が起こるとされている。抗Syt抗体はLambert-Eaton症候群の一部に検出される。

2) 抗Yo抗体

抗Yo抗体³⁾を用いた免疫染色ではPurkinje細胞の細胞質が顆粒状に染色され、小脳顆粒細胞以外の神経細胞でも同様に反応する。細胞内では粗面小胞体、リボソーム、ゴルジ体と反応する。抗Yo抗体が認識する主要エピトープはロイシンジッパーモチーフであり、Yo抗原、FOS、JUNなどの転写因子に影響する可能性がある。抗Yo抗体はPCDの女性例に多く検出される。

3) 抗Hu抗体

抗Hu抗体⁴⁾を用いた免疫染色では中枢および末梢神経核と強く、また細胞質と弱く反応する。Hu抗体はRNAのスプライシングや代謝に関わり遺伝子の翻訳に影響し、神経分化に関与するとされるHuDを認識する。HuDはc-fos mRNAと結合する。抗Hu抗体の陽性例は、辺縁脳炎や感覚性ニューロパチーなどの多彩な臨床症状を示し、抗Hu抗体症候群と呼ばれる事がある。

4) 抗Ri抗体

抗Ri抗体⁵⁾を用いた免疫染色では末梢神経核と強く、細胞質と弱く反応するが、中枢神経細胞でのみ反応する。抗Ri抗体はNovaを認識し、NovaのRNA結合に阻害的に働く。抗Ri抗体はオプソクローヌス、ミオクローヌス、失調など示す乳癌患者に検出される。

5) 抗amphiphysin抗体

抗amphiphysin抗体は乳癌に合併したStiff-man症候群の患者から検出されたが、一部の抗Hu抗体陽性例でも検出される。抗amphiphysin抗体はヒト大脳の神経細胞やneuropilと反応する。amphiphysinはシナプス小胞関連蛋白である。

6) 抗recoverin抗体

傍腫瘍性網膜症で検出される。recoverinは視覚の順応に関連する。

症例呈示／症例2

小細胞肺癌に合併した低ナトリウム血症

患者：78歳，男性。

主訴：全身倦怠。

現病歴：左上肢の脱力を感じるようになったため某医を受診した。脳腫瘍の診断で治療のために転院し，胸部X線写真で腫瘍を発見された。

経過：胸部X線写真とCT上，右肺門に2×2cm，右S³に2×3cmの腫瘤を認め，擦過細胞診により小細胞肺癌と診断した。また，肺野には低吸収領域が多発しており，閉塞性肺疾患の合併が疑われた。両側肺野には多発性の斑状陰影がみられ，肺転移が疑われた。脳CTでは，多発性の脳転移が考えられた。身長は161cm，体重41.3kg。入院時の血液検査所見では白血球13,000/ μ L，赤血球451×10⁴/ μ L，血清BUN18mg/dL，血清クレアチニン0.5mg/dL，血清蛋白6.1g/dL，アルブミン2.7g/dL，血清ナトリウム120mEq/L，血清カリウム4.9mEq/L，血清クロール84mEq/Lと低ナトリウム血症を認めた。尿浸透圧は498mOsm/L^{注1)}に対して血清浸透圧は257mOsm/Lと低ナトリウム血症にもかかわらず，高浸透圧尿がみられた。ADHは1.6ng/mLと正常範囲内であった。血清尿酸値は2.3mg/dL，尿中のナトリウムは100mEq/Lで一日排泄量はNaClとして5.98gであった。明らかな甲状腺機能低下症，下垂体機能低下症は認めなかった。

注1) mOsm/L=(1.86 × serum Na)+serum glucose/18+BUN/2.8+9 (in mg/dL)

SI unit: mmol/kg=(1.86 × serum Na)+serum glucose (mmol/L)+BUN (mmol/L)+9

診断のポイント

本症例では低ナトリウム血症の鑑別診断が問題となった。低ナトリウム血症は消耗性疾患でしばしばみられる病態で，提示した症例のように高齢者で他臓器に転移をともない，全身状態が低下している時には病態を解明する事が極めて難しい。しかし，患者の高齢化にともない，提示したような症例に遭遇する機会は稀ではない。低ナトリウム血症は，1. うっ血性心不全，肝硬変，ネフローゼ症候群などにみられるhypervolemic，2. 消化管症状，火傷，発汗過多，腹水などthird spaceへの体液の貯留などによるexternal hypovolemic，3. 利尿剤，慢性腎疾患，ミネラルコルチコイド欠乏などによるrenal hypovolemic，4. ADH不適切分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of ADH: SIADH) によるnormovolemicに大きくわける事ができ，尿中ナトリウム排泄，尿浸透圧，血清BUN値などによりおおまかに鑑別される。Normovolemicの低ナトリウム血症では尿中ナトリウム排泄が20mmol/L以上に増加して，尿浸透圧が200mmol/kg以上に増加，血漿浸透圧は低下，血清BUNはしばしば8-10mg/dL以下に低下しているなどの所見がみられる。このような検査結果が得られたときはSIADH，甲状腺機能低下症，下垂体機能低下症，reset osmostat症候群，ストレス性，低カリウム血症，腎不全，水中毒，薬剤性などの鑑別が必要である。低ナトリウム血症で血清BUNが10mg/dL以下，尿酸が3.0mg/dL以下の場合には，他疾患の診断が得られるまで，SIADHかreset osmostat症候群を考える。提示した症例では，血清浸透圧が低値にもかかわらず尿浸透圧が高く，尿中ナトリウム排泄量が多かった。血清BUNは18mg/dLだったが，尿酸は2.3mg/dLであった。明らかな甲状腺機能低下症，副腎機能低下症，下垂体機能低下症は認めず，腎不全もなかった。しかし，多発性の脳転移があり下垂体機能不全が完全には否定できない事，感染をともない身体的ストレスにさらされている事，ADHが正常範囲であった事などからSIADHの診断は確定できなかった。

腫瘍随伴性症候群としての低ナトリウム血症と高カルシウム血症

肺癌にみられる電解質異常では，低ナトリウム血症と高カルシウム血症の頻度が高い。腫瘍随伴性症候群としての低ナトリウム血症ではSIADHがよく知られている⁶⁾。SIADHは抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone: ADHまたはarginine vasopressin: AVP) が持続的に分泌される事で腎での水分の再吸収が亢進し，体内水分量が増加する。一方で，腎からのナトリウム排泄

は維持されるので低ナトリウム血症を引き起こす。SIADHは小細胞肺癌の10%にみられると報告されている⁷⁾。SIADHは小細胞肺癌以外では、肺結核、肺化膿症、中枢神経疾患、薬剤の副作用などによるものが知られている。

RIAによる検討では、小細胞肺癌の40–70%でAVPが上昇していると報告されている^{8,9)}。さらに、65%以上で水負荷試験に異常がみられるとされ、高頻度にADH分泌異常が存在する事が示唆される⁹⁾。小細胞肺癌での低ナトリウム血症にANP産生が関与するとの報告もある。21株の肺癌培養細胞株を用いた検討では17株でANPのmRNAとペプチドが検出された。しかし、低ナトリウム血症との関連ではAVP産生は有意に相関したが、ANP産生では有意な相関はみられなかった⁷⁾。また、ANPをラットに持続的に投与した実験では低ナトリウム血症は観察されなかった^{注2)}。しかし、低ナトリウム血症の肺癌患者で血清ANPが上昇した症例も報告されており、AVPとともにANPも低ナトリウム血症の発症に関連している可能性が考えられる。小細胞肺癌はANP, brain natriuretic peptide (BNP)とANP受容体を含めて多種のペプチドとその受容体を発現する^{10,11)}。しかし、癌細胞が作るペプチドは安定性や修飾が正常のものとは異なる可能性があり、これらのペプチド産生と腫瘍随伴性症候群の発症との関連については慎重な検討が必要である。

腫瘍随伴性症候群としての低ナトリウム血症の治療は、原疾患の治療が主体である。小細胞肺癌での低ナトリウム血症は予後を規定する因子であるとともに、抗腫瘍効果に比例して改善する。血清ナトリウム値が130mEq/L以下で症状のある症例では水分制限が試みられ、血漿浸透圧が数日間のうちに徐々に改善する事がある。しかし、水分制限は患者に苦痛であったり、抗癌剤の投与のために困難である場合もある。重症低ナトリウム血症では3%高張食塩水とフロセミドの静注によって治療される。

高カルシウム血症は悪性腫瘍患者の10%にみられ、そのうちの10–15%は骨転移を伴わない。原疾患の悪性腫瘍では肺癌が最も多く、なかでも扁平上皮癌に合併する事が多い。腫瘍随伴性症候群としての高カルシウム血症では副甲状腺ホルモン関連ペプチド(parathyroid hormone related peptide: PTHrP)などのペプチド産生が関連するとされ、humoral hypercalcemia of malignancy (HHM)と呼ばれる。また、骨転移を伴う場合は腫瘍細胞が局所的にinterleukin-1 (IL-1)やtumor necrosis factor- α (TNF- α)などの骨吸収サイトカインを放出することが知られており、local osteolytic hypercalcemia (LOH)と呼ばれる。肺癌や肺癌細胞株ではPTHrPのmRNAは高頻度に検出され、高カルシウム血症を伴わない患者の癌腫や肺癌細胞株からもPTHrPなどのペプチドが検出される事がある。PTHrPはC端の異なる3種のペプチドがスプライシングによって産生されるが、肺癌では3種のmRNAがいろいろな頻度で検出される¹²⁾。肺癌細胞が産生するペプチドの量と安定性が高カルシウム血症の発症に関連すると考えられる。

肺癌からのペプチド産生が腫瘍随伴性症候群の原因であることを示すことは簡単ではない。肺癌、特に小細胞肺癌は多種類のペプチドを産生する事が知られており、感度の高い方法で検索すると種々のペプチドのmRNAやペプチド自体が肺癌細胞から検出される事がある。腫瘍随伴性症候群では肺癌細胞から産生されたペプチドが生理活性を持っていることと、生理活性を示すのに十分な量が産生されている事を明らかにする必要がある。しかし、腫瘍内のペプチドを定量したり、免疫染色でペプチドの局在や、患者の血中ペプチド値の高値を証明しても免疫学的な応答性と生理活性に解離がある可能性も考えられる。ペプチドによる特異的な腫瘍随伴性症状は説明できても、低ナトリウム血症のように様々な原因によっておこる症状の診断は容易ではない。

謝辞

症例の提示に御協力いただいた国立療養所道北病院の伊藤崇先生に深謝します。

注2) unpublished data.

参考文献

- 1) Richardson GE : Paraneoplastic syndromes in lung cancer. Johnson BE, Johnson DH, eds. Lung cancer. Wiley- Liss, New York. pp. 281-301, 1995
- 2) Wallach J : Handbook of interpretation of diagnostic tests. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
- 3) Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS and Niederhuber JE : Clinical oncology. Churchill Livingstone Inc, New York, 1995
- 4) 清水英治, 山本晃義 : 肺癌と腫瘍随伴性症候群. 日本内科学会雑誌 88 : 2252-2259, 1999
- 5) 大塚 貴, 田中恵子 : 傍腫瘍性神経症候群一癌と神経免疫の接点一. 日本内科学会雑誌 87 : 1138-1143, 1998
- 6) 伊藤 崇, 福居嘉信, 小林基子, 中山母衣, 秋江研志, 廣川淳一, 山本 真, 牧村士郎, 吉川隆志, 寺井継男, 藤木直人 : Lambert-Eaton筋無力症候群を合併した肺小細胞癌の一例. 日本内科学会雑誌 88 : 902-904, 1999

文献

- 1) Kornguth SE, Spear PD, and Langer E : Reduction in numbers of large ganglion cells in cat retina following intravitreal injection of antibodies. Brain Res 245 : 35-45, 1982
- 2) Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, and Newsom-Davis J : An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiat 58 : 85-87, 1995
- 3) Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, and Posner JB : Paraneoplastic cerebellar degeneration. I : A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurol 42 : 1931-1937, 1992
- 4) Sakai K, Mitchell DJ, Tsukamoto T, and Steinman L : Isolation of a complementary DNA clone encoding an autoantigen recognized by an anti-neuronal cell antibody from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. Ann Neurol 30 : 738, 1991
- 5) Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, Rosenblum MK, Wray SH, Schold SCJ, Glantz MJ, Jaeckle KA, Biran H, Lesser M, et al : Anti-Ri : an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. Ann Neurol 29 : 241-251, 1991
- 6) Amatruda TT, Mulrow PJ, Gallagher JC, et al : Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 269 : 544-549, 1963
- 7) Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, Bliss DPJ, Brennan J, Le PT, Simmons A, Phelps R, Mulshine JL, Ihde DC, et al : Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. Cancer Res 53 : 67-74, 1993
- 8) Biran H, Feld R, Sagman U, Rusthoven J, Shepherd FA, Evans WK, Ginsberg RJ, Panzarella T, and Malkin A : Carcinoembryonic antigen, arginine vasopressin and calcitonin as markers of early small-cell lung cancer relapse. Tumour Biol 10 : 258-267, 1989
- 9) Hansen M, Hansen HH, Hirsch FR, Arends J, Christensen JD, Christensen JM, Hummer L, and Kuhl C : Hormonal polypeptides and amine metabolites in small cell carcinoma of the lung, with special reference to stage and subtypes. Cancer 45 : 1432-1437, 1980
- 10) Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, Oie H, and Johnson BE : Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide. Oncology 56 : 155-159, 1999
- 11) Ohsaki Y, Yang H-K, Le PT, Jensen RT, and Johnson BE : Human small cell lung cancer cell lines express functional atrial natriuretic peptide receptors. Cancer Res 53 : 3165-3171, 1993
- 12) Nishigaki Y, Ohsaki Y, Toyoshima E, and Kikuchi K : Increased serum and urinary levels of a parathyroid hormone-related protein COOH terminus in non-small cell lung cancer patients. Clin Cancer Res 5 : 1473-1481, 1999