

白血球増多を来した G-CSF 産生頭頸部癌 3 症例の臨床病理学的検討

川内 秀之 加藤 太二
島根医科大学耳鼻咽喉科学教室・島根難病研究所

片岡 真吾 佐野 啓介
島根医科大学耳鼻咽喉科学教室

Three cases of G-CSF-producing Head and Neck Cancer

Hideyuki KAWAUCHI, Taiji KATOH, Shingo KATAOKA, Keisuke SANNO
Department of Otolaryngology Shimane Medical University

Three cases of G-CSF producing head and neck cancer were reported. A case of parotid tumor was precisely presented for an introduction of clinical courses, pathology, and diagnosis of this disease entity, including our detailed research data obtained from cultured tumor cells. Three cases were confirmed to be G-CSF producing head and neck cancer, because high G-CSF activities were detected in sera, tumor secretions, pleural effusions, and culture supernatants of tumor cells. G-CSF gene transcripts were also detected in tumor cells by a RT-PCR employed in this study.

It is generally accepted that G-CSF production in cancer patients associated with aggressive tumor growth have a detrimental clinical outcome. These patients in this report all passed away by one year after their admission for our hospital, regardless of multimodality treatment. Therefore we should take this disease entity into our consideration, to have a differential diagnosis of head and neck mass lesion associated with leukocytosis.

はじめに

頭頸部領域における G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) 産生腫瘍の報告はまれであるが、その臨床像として、初期から頸部の腫瘍だけでなく白血球増多、CRP 値の上昇、血沈の亢進を認める。そのため、化膿性リンパ節炎や頸部蜂窩織炎などの炎症性疾患として治療を受け、悪性腫瘍としての適切な治療の

開始が遅れている場合がある。この点で、白血球を増多を伴う頸部腫瘍の診断をする際、感染症との鑑別において本疾患を念頭におくことは重要と考えられる。

今回我々は、耳下腺未分化癌で G-CSF を産生し、臨床的に予後不良の経過をたどった症例を経験したので、過去に見られた白血球増多を伴った頭頸部癌 2 症例 (甲状腺癌, 上顎癌) を

Table 1 当科で経験した G-CSF 産生頭頸部癌 3 症例の内訳

症例	年齢・性別	部位	組織型	白血球増多 (最高値/mm ³)	予後
1	59 男性	耳下腺	未分化腺癌	225,900	局所再発 肺転移
2	80 女性	甲状腺	濾胞性腺癌	20,000	局所再発 肺転移
3	65 男性	上顎	低分化型 扁平上皮癌	30,300	局所再発 肺転移 骨転移

加え、その臨床病理学的特性について、臨床経過ならびに腫瘍細胞株を用いた検討から報告する。

症例の内訳

Table 1 は当科において経験した 3 例の G-CSF 産生頭頸部癌症例を示す。今回、詳細な臨床経過を報告するのは、症例 1 の 59 歳の男性に見られた耳下腺未分化癌である。症例 2 は 80 歳の女性で甲状腺濾胞性腺癌であり、症例 3 は 65 歳の男性の上顎に見られた低分化型扁平上皮癌である。Table 1 に示すように、3 症例とも経過中に白血球が最高値で 20,000/mm³ を越えており、予後についても局所再発、肺転移、骨転移を来し急性の転機をとり、放射線治療、化学療法、手術療法などが奏効せず、いずれの症例も診断確定より 1 年以内に死亡している。

症例 1

症例：59 歳、男性。

主訴：左頸部腫脹

現病歴：1994 年 10 月中旬より左耳下部より頸部にかけて疼痛を伴う腫脹が出現し、外科を受診。数個のリンパ節腫脹を指摘されると同時に、血液学的検査で白血球数 10,500/mm³、CRP 2.0mg/dl と判明した。化膿性リンパ節炎、頸部蜂窩織炎の診断で、抗生物質による治療を行うも軽快傾向がなく、白血球数および CRP 値の上昇を認めたため、頸部リンパ節の生検術を施行し、悪性腫瘍の診断を受けた。そのため、精査、治療目的にて同年 11 月 29 日当科紹介入院となった。

既往歴：虫垂炎（23 歳）、大腸ポリープ切除（59 歳）以外に特記すべきことなし。

家族歴：胃癌（父親）

初診時所見：左耳下部より上顎部にかけて皮膚の発赤を伴う弾性硬で可動性不良の腫瘍を認めた (Fig. 1A)。さらに周囲に数個のリンパ節を触知した。頭頸部領域の他の部位には異常所見を認めず、口腔内所見でもステノン管の開口部は正常であった。顔面神経麻痺や他の脳神経

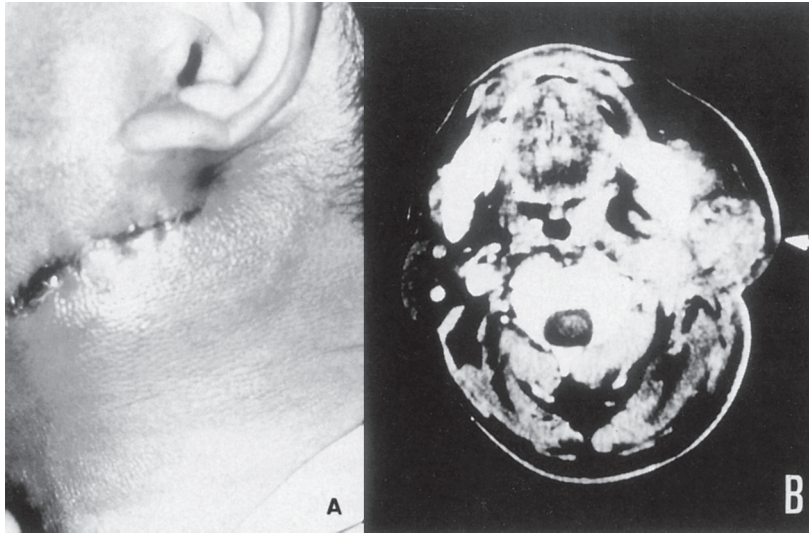


Fig. 1 症例1の初診時における頸部腫瘍とCT所見

- 1A: 左耳下部より上顎部にかけて皮膚の発赤を伴う弾性硬で可動性不良の腫瘍が認められる。
 1B: CT所見では、左耳下腺の腫瘍性腫大と下方に連なるモザイク状陰影を示す頸部リンパ節転移巣

麻痺も認められなかった。

検査所見: 頸部の造影CTでは腫大した左耳下腺とその下方に連続するモザイク状の腫瘍陰影を認めた (Fig. 1B)。MRI所見において、腫瘍の下方は甲状軟骨下端まで及び、顎下部および上深頸部には大小さまざまなリンパ節の腫大がみられた。Ga シンチで同部に異常集積を認めた。血液学的検査所見では、白血球数が $27,100/\text{mm}^3$ と著明に増加しており、好中球分画は80%を占めた。CRP; 16.8mg/dl, 血沈; 1時間値 108mm, 2時間値 122mm と強い炎症反応を示唆する所見を呈した。

免疫学的パラメーターでは、末梢血のT細胞 (CD3 陽性細胞) が55.0%, そのうちヘルパーT細胞 (CD4 陽性細胞) が26.0%と低下しており、免疫機能の低下が伺われた。各種腫瘍マーカー (SCC, CYFRA, CEA) はいずれも正常範囲内であった。

臨床経過: Fig. 2 に示すように腫瘍の増大傾

向が著明であり、入院直後の open biopsy においても、悪性腫瘍の診断は確定したが腫瘍のオリジンは不明であった。臨床的所見ならびに組織学的検査より、G-CSF 産生耳下腺腫瘍ならびに頸部リンパ節転移がこの時点で最も疑われた。骨髓生検では、著明な hypercellular bone marrow tissue であり、顆粒球系の細胞の増加を認めた。成熟型の細胞が主体であり、骨髄性白血病の合併は否定された。

画像所見にて頸動脈への浸潤も懸念されたが、同年12月16日、全身麻酔下に左耳下腺全摘、左頸部郭清術を施行した。腫瘍は耳下腺のほぼ全体を占めており、被膜は消失し頸部皮膚への浸潤が見られた。顔面神経への浸潤も著明で、腫瘍と一塊に切除することを余儀なくされた。さらに腫瘍は頸部へ進展し転移リンパ節と癒合した状態で甲状軟骨下端まで及んだ。頸部皮膚への浸潤が著明であり、腫瘍とともに頸部皮膚を摘出し、欠損部はDP皮弁にて再建し

WBC	27.100 /mm ³ ↑	T. P	7.6 g/dl	C3	103 mg/dl ↑
Band	5 %	ALB	3.3 g/dl	C4	45 mg/dl ↑
Seg	80 % ↑	T. BIL	0.3 g/dl	IgG	2302 mg/dl ↑
Eos	2 %	AST	19 IU/l	IgA	680 mg/dl ↑
Baso	0 %	ALT	15 IU/l	IgM	300 mg/dl
Mono	2 %	LDH	276 IU/l	CD3	55.0 % ↓
Lymph	11 % ↓	ALP	116 IU/l	CD20	24.0 % ↑
RBC	432 × 10 ⁴ /mm ³	ChE	193 IU/l	CD4	26.0 % ↓
Hgb	14.1 g/dl	CK	40 IU/l	CD8	29.0 %
Hct	41.6 %	Amy	302 IU/l	Th/Ts	0.8 ↓
PLT	42.2 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	8 mg/dl	SCC	1.0 ng/ml
		Crea	0.7 mg/dl	CEA	2.4 ng/ml
CRP	16.8 mg/dl ↑	Na	141 mEq/l	CA19-9	11 U/ml
ESR	1hr 108 mm ↑	K	4.3 mEq/l		
	2hr 122 mm ↑	Cl	103 mEq/l		
		Ca	8.9 mg/dl		
		Gluc	89 mg/dl		

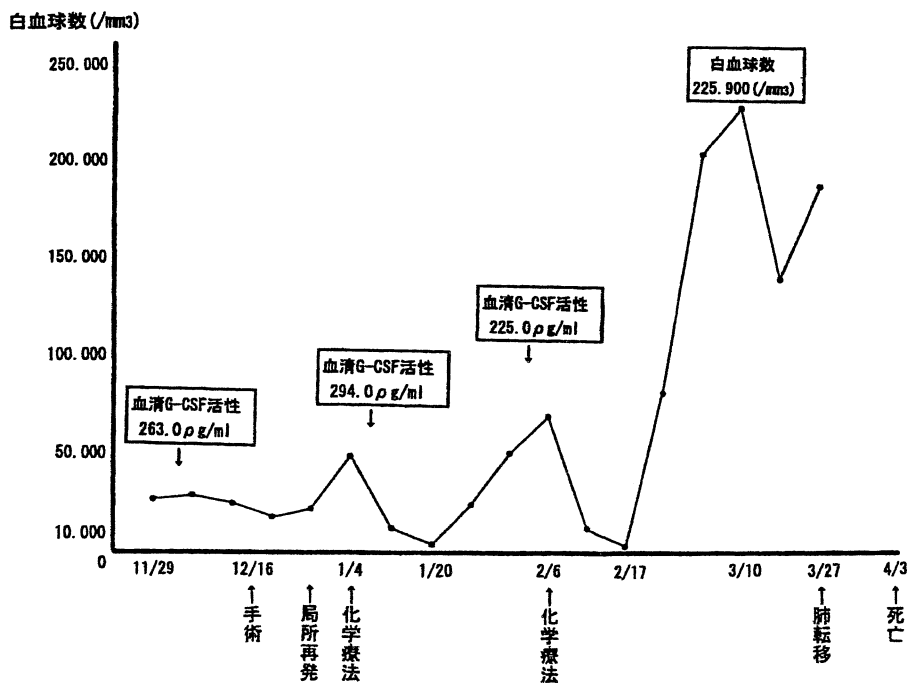


Fig. 2 入院時血液検査所見と臨床経過

た。頸動脈への浸潤も入院時の画像所見の評価より高度であり、副咽頭間隙から頭蓋底まで及び、内頸動脈の血管壁からの腫瘍の剥離が不可能であったため、腫瘍組織を一部残す結果となった。手術前の白血球は $29,500/\text{mm}^3$ を示していたが、術後3日目の検査では $17,900/\text{mm}^3$ まで減少した。術後2週目の12月30日には局所の腫脹が認められ、白血球数の再上昇を来した。そのため、腫瘍の制御を目的として、1995年1月4日ならびに2月6日よりCDDP・THP-ADM・5-FU併用による癌化学療法を2クール施行した。化学療法の施行後、腫瘍は縮小し、白血球数も減少した。しかし2月17日より、全身状態が悪化し、腫瘍の増大が著明となり、白血球数は最高 $225,900/\text{mm}^3$ を示した。3月27日肺転移が確認され、癌性胸膜炎を併発し、4月3日に死亡した。

病理組織学的所見 (Fig. 3): Fig. 3は、手術時に摘出した腫瘍の中心部分の組織学的所見を示す。腫大した核と著明な核小体を有する腫瘍細胞が所々に管腔を形成しており、腫瘍内と周囲には炎症細胞浸潤が強く、好中球のみならず、形質細胞、リンパ球が見られ、foam cellの集簇、繊維化も認められた。免疫染色ではEMA (+), Keratin (-), LCA (-), Vimentin (-), Factor VIII (-)であった。

以上の所見により最終的に左耳下腺原発の低

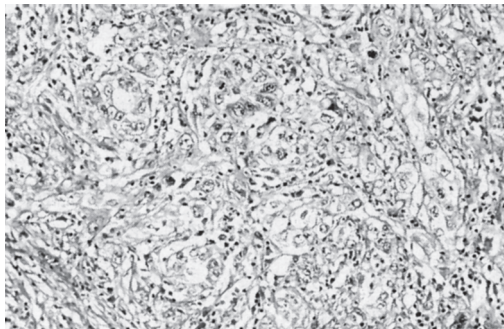


Fig. 3 病理組織所見 (HE 染色, $\times 400$). 腫瘍細胞が所々に管腔を形成し、周囲には好中球の浸潤が強く認められた。

分化型腺癌と確定診断された。

G-CSF 産生腫瘍の診断:

初診時より白血球数が高値を示し、成熟型の顆粒球がそのほとんどを占めていたため、G-CSF 産生腫瘍を疑い、1994年12月7日に住

Table 2 各検体の G-CSF 活性 (症例 1)

検体	G-CSF 活性 (pg/ml)
治療前血清	294.0
腫瘍滲出液	234,000.0
胸水	4,800.0
培養上清	4,030.0

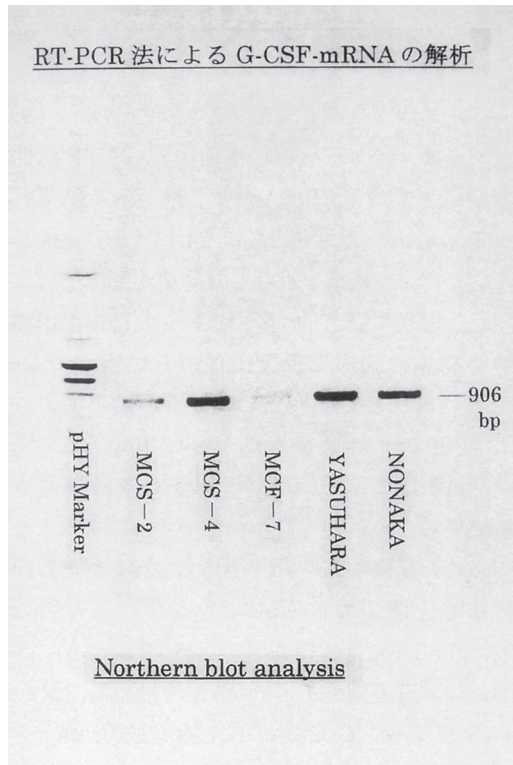


Fig. 4 RT-PCR 法による腫瘍細胞からの G-CSF mRNA の検出

Table 3 当科で検討した腫瘍細胞培養上清中の G-CSF 活性

細胞培養株	(由来, 組織型)	G-CSF 活性 (pg/ml)	
MCS-2	(上顎癌, SCC)	< 9.8 [#]	
MCS-4	(上顎癌, SCC)	30.5	⇐ 症例3
HYS-4	(下咽頭癌, SCC)	< 9.8	
LS-14	(喉頭癌, SCC)	< 9.8	
KIMURA	(下咽頭癌, SCC)	30.5	
YASUHARA	(甲状腺癌, 腺癌)	513.0	⇐ 症例2
MCF-7	(乳癌, 腺癌)	< 9.8	
A549	(肺癌, 腺癌)	< 9.8	
H520	(肺癌, SCC)	< 9.8	
NONAKA	(耳下腺癌, 腺癌)	4030.0	⇐ 症例1

*SCC: squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)

#: 9.8未満であり基準値以下である。

友バイオサイエンス社に血清中の G-CSF 活性の測定を依頼し ELISA 法にて測定した結果、263.0pg/ml (基準値 9.8pg/ml) と高い活性を示した。また病期が進行した腫瘍が頸部皮膚に浸潤し表面に露出した際に採取した腫瘍滲出液および癌性胸膜炎併発後採取した胸水の G-CSF 活性を測定したところ、腫瘍滲出液より 234,000.0pg/ml、胸水より 4800.0pg/ml と高い活性が認められ、腫瘍より G-CSF が産生されていることが強く疑われた。さらに胸水より得られた腫瘍細胞を in vitro で培養し、その初代培養上清中の G-CSF 活性を測定したところ、4030.0pg/ml の高値を認め (Table 2)、さらには本腫瘍細胞から mRNA を抽出し、RT-PCR 反応後、G-CSFcDNA 特異的 primer を用いて PCR を行った結果、Fig. 4 に示すように、G-CSF mRNA が本患者由来の腫瘍細胞か

ら検出された。この結果、G-CSF 産生腫瘍であることが確定した。症例 2 および症例 3 についても同様の検索を行ったところ、腫瘍細胞培養上清中の G-CSF 活性ならびに RT-PCR 法の結果 (Table 3 および Fig. 4)、G-CSF 産生腫瘍であったことが判明した。

考 察

我々が渉猟しえた範囲では、頭頸部癌で G-CSF を含めた CSF 産生腫瘍が示唆された症例報告¹⁾は 21 例あり、甲状腺癌、上顎癌が多く、耳下腺癌の報告²⁾はまれである。組織学的特徴では、分化度に関しては未分化癌、低分化癌が多いが、高分化型の報告³⁾もある。予後は、初診より 1 年以内に死亡している症例が大半であり、極めて不良と言える。今回我々が報告した耳下腺癌、さらには過去に経験した上顎癌、甲状腺癌症例も急速な転機をとっており、耳下腺

癌症例は初診から4カ月で死亡という予後不良のものであった。G-CSF産生腫瘍の予後が不良である理由については多くの考察がある。勿論、組織学的に分化度が低いため、腫瘍の生物学的特徴そのものに起因して、担癌患者自体の予後が悪いといえる。しかし、高分化型の悪性腫瘍についてはそれでは一般的に説明できない。ひとつは産生されるコロニー刺激因子(CSF)の生物学的作用に起因するという説である。G-CSFには腫瘍増殖作用や転移促進作用などがあることが報告⁴⁾されており、多量のG-CSF産生は腫瘍のautocrineな増殖因子として働き、病期の進行を早めている可能性も指摘されている⁵⁾。さらに、免疫機構にTGF- β などの産生を介して抑制的に作用する可能性⁶⁾も示唆されている。CSF産生腫瘍の診断は山家ら⁷⁾によると、(1)顆粒球増多。(2)血清中のCSF活性の上昇。(3)腫瘍切除による上記(1)、(2)の所見の消失。(4)腫瘍抽出液中または腫瘍組織培養上清中のCSF活性の証明。(5)腫瘍組織のヌードマウス移植による顆粒球増多と腫瘍切除による顆粒球数の正常化。(6)腫瘍細胞株の樹立とその培養上清中のCSFの証明が必要とされてきた。我々の症例では、上記条件のうち(1)、(2)、(4)、(6)を証明し、さらにPT-PCR法という分子生物学的手法を用いてG-CSF-mRNAを腫瘍細胞から検出し、G-CSF産生腫瘍の診断に至った。しかしながら、木村ら⁸⁾の報告にも見られるように、腫瘍組織を用いた免疫染色により、簡便かつ直接的にG-CSF産生腫瘍の診断に迅速に行えるようになったため、上記に述べた血液学的所見を参考にしながら早期診断を行い、予後の向上をめざした適切な集学的治療を行うべきである。また、G-CSF産生腫瘍の臨床像については、その生物学的特徴の基礎的研究の進歩により、その全貌が明らかにされ、新しい治療の試みも検討されることを期待したい。

結 語

1. 白血球増多を伴った頭頸部癌3症例について、G-CSF産生腫瘍としてのその臨床病理学的特徴を報告した。
2. G-CSF産生腫瘍は極めて予後の悪い疾患であり、頭頸部領域の炎症性疾患との早期鑑別診断が必要であり、診断確定後、迅速かつ適切な集学的治療を行い予後の向上に努めるべきであることを述べた。

本研究の一部は、島根難病研究所からの難病医学研究助成金(平成7年度および8年度)により行われた。

文 献

- 1) 栗原秀雄, 田中勝彦, 吉鶴博生, 他: 血清 Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) 高値を伴った中耳癌の一例. 日耳鼻 96 : 415-420, 1993.
- 2) 富樫孝一, 五十嵐文雄, 野々村直文, 他: 白血球増多を示した耳下腺腫瘍. 耳喉 57 : 323-327, 1985.
- 3) 米田俊之: 高カルシウム血症および好中球増多症を伴った舌癌の1症例—その発症機序について. 日口外 31 : 1917-1924, 1985.
- 4) 瀬川耕太郎, 上野芳夫, 片岡達治: G-CSF 投与による固形腫瘍増殖の亢進. 臨床免疫 24 : 295-301, 1992.
- 5) 熊谷勝男, 畠山幸紀, 武田和由, 他: 癌細胞からの GM-CSF 産生と癌の転移形成性との相関. 癌と化学療法 16 : 3367-3373, 1989.
- 6) Lang RA, Metcalf D, Cuthbertson RA, et al : Transgenic mice expressing a hematopoietic growth factor gene (GM-CSF) develop accumulations of macrophages, blindness, and a fatal syndrome of tissue damage. Cell 51 : 675-686, 1987.
- 7) 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍とCSF. 医学のあゆみ 143 : 509-511, 1987.
- 8) 木村貴昭, 與田順一, 山中 昇: G-CSF 産生耳下腺腫瘍の1症例. 口咽科 6 : 41-45, 1994.

質 疑 応 答

質問 益田宗彦（九大）

- ① G-CSF 転写活性上昇のメカニズムは？
- ② 末期癌になるとG-CSF 産生腫瘍はさほど
少くないと思うがどうか。
- ③ PTH-RP の産生はなかったのか。

応答 川内秀之（島根医大耳鼻科）

- ① G-CSF 産生腫瘍は、組織学的に未分化な
悪性腫瘍に多く見られるが、分化度の高いも
のにもみられる。
- ② end stage になるにつれて、G-CSF 活性が
顕著になってくる理由については、幾つか仮
説があるが定かでない。
- ③ 高Ca血症が伴ってくることは、よく報
告されているが、我々の3例のケースではい
ずれも血中Caは正常範囲であった。

（連絡先：川内秀之
〒693 出雲市塩冶町 89-1
島根医科大学耳鼻咽喉科）