A CASE REPORT OF THE MAXILLARY CANCER ASSOCIATED WITH
MARKED LEUKOCYTOSIS AND HYPERCALCEMIA

— CSF PRODUCING TUMOR —

MICHIO TOYA, M. D., TATSUAKI KURODA, M. D., MASAHIRO OBUCHI, M. D.,
TSUTOMU IKAWA, M. D., KENJIRO HABU, M. D. and TAKERU ISHIKAWA, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Kumamoto University, School of Medicine, Kumamoto
(Director: Takeru Ishikawa, M. D.)

A case, 50 year old male, of CSF (Colony Stimulating Factor) producing maxillary cancer was reported. His chief complaint was the remarkable swelling of the left cheek. Granulomatous tumor grew in the maxillary sinus and developed mainly to anterior-lateral direction. Histological diagnosis of the tumor was undifferentiated carcinoma.

Laboratory data showed marked leukocytosis and hypercalcemia. The white blood cell count was $67,400/\text{mm}^3$ with 91% mature neutrophils. The results of sternal puncture did not indicate any supporting findings of the leukemia. There was no apparent sign of infection except for slight fever and positive CRP.

Surgical removal of the tumor resulted rapid decrease of WBC count at the level of $10,000/\text{mm}^3$. The following radiation therapy also maintained it at the level of $10,000$ to $20,000/\text{mm}^3$. However, a few weeks after finishing of the radiation therapy, the tumor began to growing again. And WBC count was gradually increased in parallel with tumor size. The other interesting finding was that the serum calcium level was also well correlated to the tumor growth.

The results suggested that the tumor might produce some stimulating factors of leukocyte proliferation. There have been only several reports that a particular case of cancer produce so called colony stimulation factor (CSF). The authors, therefore, investigated to detect the CSF in patient's urine and serum, and supernatant from short-term culture of the tumor. A higher level of CSF was detected in the urine but not in the serum and culture supernatant.

From these results and clinical feature, it could be considered that this cancer was so-called CSF producing tumor.

It is said that the case with CSF producing tumor commonly shows hypercalcemia, as detected in our case. The hypercalcemia in the case reported, seemed to be caused by CSF related factor.

A84—1554—33309

著明な白血球増多と高 Ca 血症を伴った上顎癌の一症例 — CSF 産生腫瘍

熊本大学耳鼻咽喉科学教室（主任：石川 哮教授）

東 家 倫 夫，黒 田 建 彰，大 沢 正 博
猪 川 勉，土 生 健 二 郎，石 川 哮

はじめに

悪性腫瘍患者において著明な好中球増多現象を Hughes が報告して以来いくつかの報告がみられるが、その本態は不明のままであった¹⁾。一方、最近の血球分化についての研究の進歩により CSF (colony stimulating factor) が、顆粒球・マクロファージへの分化を促す因子として注目されてきている。また、ヒト腫瘍のなかに、CSF 産生腫瘍の存在することが明らかになっており、極めて稀ではあるが、その報告がみられるようになってきた²⁾³⁾⁴⁾。

今回われわれは、CSF 産生腫瘍と考えられる上顎癌症例を経験したので、その臨床経過と CSF 活性の測定につき報告する。

〔症 例〕

症例：50歳，男性

主訴：左頬部腫脹

家族歴：父，脳血管障害

兄，アルコール性肝炎

既応歴：昭和40年，副鼻腔炎の診断のもとに保存的加療をうけている。

現病歴：昭和55年12月初旬より左頬部腫脹および疼痛があり，次第に腫脹の増大があるため近医を受診した。手拳大の腫瘍（白血球数：52,400）のため膿瘍を疑われ手術をうけた。手術所見では，上顎洞内は肉芽様腫瘍で充満し，洞前壁・側壁に骨欠損がみられ腫瘍が頬部に浸潤していた。術後も腫脹の軽減がみられず，昭和56年1月5日当科を紹介され受診した。

局所所見：左頬部は強く腫脹し，表面は平滑・弾性軟であり，左頬粘膜部に肉芽様腫瘍がみられた。（図1）固有鼻腔は中鼻甲介，下鼻甲介とも発赤 腫脹はみられず，中鼻道にも浮腫は認められず，口蓋粘膜も正常，眼

図 1

球運動障害・複視もなく開口障害はみられなかった。また，頸部リンパ節も触知しなかった。

X線所見：左上顎洞にびまん性陰影の増強があり，頬骨歯槽稜の骨欠損がみられ，断層撮影では，上顎洞内上方を中心に陰影がみられ，鼻腔外側壁が不明瞭であった。

〔入院時現症および検査所見〕

身長 163cm，体重 47kg，体温 36.3°C，脈拍 66/分，整，呼吸 14/分，瞳孔・結膜には著変なく，血圧 100/70mmHg，肺野は清，肝脾腫は触知されず全身的に異常はみられなかった。

白血球が 67,400 と著明な高値を示し，91% が成熟好中球で占められ，幼若細胞の出現はみられなかった。血沈は 38mm/h と軽度亢進，CRP は強陽性，出血傾向

表 1 入院時検査所見

WBC	67.4 $10^3/\text{mm}^3$
RBC	3.42 $10^4/\text{mm}^3$
Hb	11.7
Ht	34.2%
Retic.	14.0%
St.	10.5%
Seg.	80.5%
Ly.	4.0%
Mono.	5.2%
Atyp. Ly	(-)
ASLO	5+
CRP	(-)
RA	20 Todd.
BSR	38mm/1 hr 60mm/2 hr
Bleeding tendency	
W. N. L./	
total protein	5.8/dl
albumin	2.5/dl
Na	142.0mEq/l
K	3.3mEq/l
Cl	101.0mEq/l
Ca	12.2mg/dl
P	3.5mg/dl
urea N	18.0mg/dl
total Bill	0.5mg/dl
direct Bill	0.1mg/dl
Al-Pase	294 U/l
GOT	7 U/l
GTP	10 U/l
LDH	156 U/l
T-cell	62.8%
B-cell	12.3%
IgG	W. N. L.
IgA	
IgM	

表 2 骨 髄 像

N. C. C.	37.3 10^4
Erythroid cells	6.2%
Myeloblast	0.4%
Baso.	0.4%
Eosino.	0.4%
N.	
pro.	17.8%
M.	2.6%
Met.	13.4%
St.	20.4%
Seg.	34.8%
Ly.	2.2%
Mon.	1.0%

図 2

U/l と高値であったが、その他の肝腎機能は正常範囲内にあった。(表 1)

胸部X線写真では異常なく、心電図も正常であった。全身の ^{67}Ga -scintigram では、左顔面に一到して強度の異常集積がみられたが、他部位での集積は認められなかった。

骨髄像では、赤血球系の低形成と成熟好中球の過形成が特徴であり、好塩基球・好酸球・未熟好中球も少なく異型細胞はみられなかった。(表 2)

[入院後経過]

昭和56年1月16日、全麻下に左上顎洞の再開放および減量手術施行。手術所見では、洞内はほとんど乳白色の軟らかい腫瘍に満たされており、上顎洞前壁・側壁および後壁の一部に骨欠損があり、頬部軟部組織に強く浸潤しており、臼歯後への浸潤がみられた。上顎洞の上壁・

は正常範囲であった。生化学的検査では、総蛋白・アルブミンが低値であり、電解質では、K が 3.3mEq/l と低下していた。Ca が 12.2mg/dl と高値を示すが、P は 3.0mg/dl と正常範囲であった。Al-Pase は 294

図 7 白血球および血清カルシウム値の変動

内側壁・口蓋への浸潤はみられなかった。採取された組織の検索では、明瞭な核小体をもつ大型の異型細胞が散在性に、一部では胞巣性に存在した。特殊染色でも origin の確定はえられず、未分化癌と診断された。(図 2)

電顕的に観察すると、間質に富んだ組織で fibroblast や collagen fiber がよくみられ、この中に microvilli 様突起をもった腫瘍細胞が隣接細胞と interdigitation で疎に接合しているのが認められたが、desmosome は観察できなかった。(図 3) また、一部の腫瘍細胞では細胞質に tonofilament が観察され、上皮性細胞由来と思われた。核は一種に大型円形であるが、核膜の切れ込みがしばしばみられ、2核の細胞も観察された。(図 4) 細胞内小器官の発達は中等度であるが、大型のミトコンドリアが多数みられ、ゴルジ装置もよく観察された。脂肪滴の出現も認められるが、分泌顆粒は観察されなかった。また、ポリゾーム、粗面小胞体もよく発達し、粗面小胞体の内腔拡大が多くの腫瘍細胞で観察された。(図 5, 6)

術前に 47,700 と高値を示した白血球は、翌日は 19,400、3 日後は 9,200 と低下した。ひきつづき行なわれた Linac-Xray 照射 (7000rad) の間は、腫瘍は頬部粘膜部に残存

しているが、増大傾向は示さず、白血球数は 10,000～20,000 と安定していた。90%以上は成熟好中球であった。また、術前に高値を示した Ca 値も正常範囲内であり、大きな変動はみられなかった。照射終了とともに、残存腫瘍は急激な増大傾向を示し、白血球数および Ca 値も腫瘍と平行して上昇した。4 月 14 日、眼球摘出を含む上顎全摘出術を施行した。このときに採取した組織は、細胞培養およびヌードマウスへの移植に用いたが、2 週間後に線維芽細胞の増殖のため継代は失敗に終わり、ヌードマウスへの移植も不成功であった。

その後の経過は腫瘍の再発がみられ、左頸部リンパ節の腫大、意識レベルの低下、精神症状の出現があり、呼吸不全のため 6 カ月の経過で死亡した。病理解剖は家族の合意がえられないために、施行しなかった。(図 7)

[CSF 活性の測定]

本症例を CSF 産生腫瘍と考えたため以下のごとく CSF 活性の測定を行なった。

尿を Stanley 法にて 3 日間透析後、Falcon 35mm Petridish にて C57BC mouse 骨髓細胞 (1×10^5) を target cell とし、McCoy 5A medium (Fetal calf serum . 15%, Agar 0.3%) を用いて 1 プレートあたり 1 ml として sample 0.15ml を加えて 5% CO₂ イン

表 3 CSF 活性の測定結果

Urine	Colonies/2 plates
3/15 (2500ml/day)	49
3/22 (2000ml/day)	12
3/29 (1600ml/day)	136
4/ 7 (1050ml/day)	82
4/12 (2000ml/day)	176
control urine	4
ALL pt. urine	92
Culture supernatant	
2/ 4	15
2/12	11
3/ 7	18
3/11	7
4/ 8	7
cont. 1	33
cont. 2	30
1/15	
urine	134
serum	5
control	5~10

キベーター内で7日間培養し, colony の形成を測定した。

結果は表3の如く, 尿では著明な CSF 活性の上昇がみられ, 腫瘍の発育と平行して増加傾向を示した。一方, 血清では control と同様であり, 培養上清は control (教室で株化に成功したヒト上顎由来の扁平上皮癌細胞の培養上清) より低値を示した。(表 3)

考 察

CSF および CSF 産生腫瘍について

1966年 Bradly & Metcalf が in vitro で軟寒天コロニー法を用いて顆粒球系前駆細胞を測定可能として以来, 本法による多くの研究がなされ血球分化についての機序が解明されつつある⁵⁾。これによると, 多能性造血幹細胞より骨髓系幹細胞とリンパ球系幹細胞に分化し, さらに骨髓系幹細胞は赤血球系幹細胞, 顆粒球系幹細胞および巨核球系幹細胞に分化したのち, それぞれが赤血球・顆粒球・マクロファージ, 血小板となる⁶⁾。(図 8) ここで, CSF (colony stimulating factor) とは, 顆粒球系前駆細胞 (colony forming unit in culture: CFU-C) から in vitro で顆粒球およびマクロファージへの分化を誘導する因子と理解されている。CSF は CFU-C

- CFU-S : colony-forming unit in spleen (脾コロニー形成細胞)
 BFU-E : burst-forming unit-erythroid (赤芽球コロニー群形成細胞)
 CFU-E : colony-forming unit-erythroid (赤芽球コロニー形成細胞)
 CFU-C : colony-forming unit in culture (培養コロニー形成細胞)
 CFU-M : colony-forming unit-megakaryocytic (巨核球コロニー形成細胞)
 CSF : colony-stimulating factor (コロニー形成刺激因子)

図 8 血球分化過程の模式図

(高久より引用)

の分裂・増殖に必須の液性因子であり、血清中・尿中に証明され、産生細胞は単球・リンパ球とされている。さらに CSF そのものではなく、CSF 活性を高める作用をもつ CSF-SA (CSF-stimulating factor) という概念も考えられている。一方、正常では negative feedback があり成熟好中球由来の CIA (colony inhibitory activity) の 1) CFU-C に対する直接作用、2) CSF 産生細胞を介しての間接作用により調節されていると考えられている。

感染症の合併のない悪性腫瘍における好中球増多現象は、1952年、Hughes の報告がみられるがその本態は不明のままであった。1967年 Robin が、尿中および血清中に CSF の上昇を認めた症例を報告している⁶⁾。一方、1977年、Burlington がマウスの乳癌細胞が CSF を産生し白血球増加をきたすことを報告して以来、ヒト CSF 産生腫瘍の存在と、その特異な臨床像が注目されてきている。

本症例では、初診時 $67,400/\text{mm}^3$ と白血球増加を認め 91% が成熟好中球であった。幼若細胞、異型細胞の出現もなく、骨髄像からも白血病を疑わせる結果は得られていない。発熱、血沈亢進、CRP 陽性の所見はあるが、単なる感染あるいは類白血病反応とも考え難い。入院後の尿中 CSF 活性は、血清・control に比し 10倍以上の値を示したため CSF 産生腫瘍を疑った。さらに、腫瘍の経過と平行した相関関係がみられ、腫瘍の存在が白血球増加をきたす何かの因子に関与していると推測される。

血清、尿、培養上清の CSF 活性の測定では、尿中でのみ高い活性が証明され、腫瘍の増大とともに CSF 活性の上昇がみられている。しかし、血清中では証明されず、また、培養上清の検査では control よりも低値を示したことは、inhibitor の存在も考慮する必要があると

考えられ、この結果のみで CSF 活性がないと断定することはできない。

CSF の測定に target cell として mouse の bone marrow cell を用いたが、ヒトの CSF には heterogeneity があることも考慮する必要がある。ヒト CSF には、human factor と mouse factor が共存するとの報告がみられる²⁾。いづれにしても ヒト bone marrow cell に作用する CSF、mouse に作用する CSF の異同、さらに urinary CSF の heterogeneity は今後の研究を待たねばならないが、本例では mouse factor の検出により ヒト CSF 産生腫瘍の間接的証明は行なわれたと考えられる。

腫瘍のヌードマウスへの移植により、白血球増加の再現がみられた報告もあるが、本症例では移植・株化に失敗したため、その詳細は不明である³⁾⁷⁾。

本邦における CSF 産生腫瘍は 7 例である²⁾³⁾⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ (表 4)、原発巣は肺癌が多く 4 例であり、頭頸部領域では口腔癌の肺転移症例と甲状腺癌がみられる。上顎癌症例の報告はみられないので、本症例は本邦における CSF 産生上顎癌の最初の報告と思われる。組織学的には扁平上皮癌が多く、分化度は未分化型、分化型両者ともみられる。共通の臨床像としては、高 Ca 血症が記載されており、急激な経過をとり予後は不良である。今後、症例が増加することにより本症の病態像がより明らかにされるであろう。

高 Ca 血症について

一般に悪性腫瘍に伴った高 Ca 血症については、1) 腫瘍細胞の骨浸潤、2) PTH like peptide, prostaglandin, osteoclast activity factor, Vit. D like substance などの腫瘍の産生する体液性因子、3) 合併する原発性副甲状腺機能亢進症などが考えられている^{14)~20)}。

本症例では、上顎部に骨破壊はみられるか、通常の上

表 4 本邦における CSF 産生腫瘍の報告

No.	Report	Age	Sex	Site	Histological diagnosis
1.	Ohsawa, N et al.	58y	M	lung	s. c. c. (poorly differ.)
2.	Ohsawa, N et al.	33y	M	oral cavity	s. c. c.
3.	Moriyama, S et al.	71y	F	thyroid gl.	s. c. c.
4.	倉富雄四郎 他	56y	F	lung	?
5.	Kimura, N et al.	58y	M	lung	s. c. c. (poorly differ.)
6.	Kimura, N et al.	45y	M	lung	undiffer. larged cell ca.
7.	著 者	50y	M	Maxilla	undiffer. ca.

顎癌ではこのような Ca 値の上昇は極めて稀なものと思われる。 ^{67}Ga -scintigram において他部位での異常集積もみられないため、上顎以外の部位での骨破壊像はないと考えられる。prostaglandin 合成阻害剤であるインドメサシンに反応がみられなかったことは、prostaglandin の上昇は否定できる。原発性副甲状腺機能亢進症は病理解剖にて副甲状腺の肥大の確認はされておらず、また、PTH、Vit. D の測定も行っていないため詳細は不明である。しかし、CSF 産生腫瘍患者ではしばしば高 Ca の合併することが報告されており、腫瘍のヌードマウスへの移植により、腫瘍の増殖に伴った著明な白血球増加と高 Ca 血症の再現がみられたとの報告もある。本症例においても腫瘍の増大傾向と平行して Ca 値の上昇がみられた。このことより、腫瘍よりの何らかの体性因子を介して、高 Ca 血症に関与していたものと思われる、この点でも本症例は興味深い腫瘍である。

ま と め

著明な白血球増多と高 Ca 血症を示した CSF (colony stimulating factor) 産生上顎癌症例について報告した。症例は 50 歳、男性、左頬部腫脹を主訴として受診した。腫瘍は肉芽様であり上顎洞より前外方に発育しており、組織学的診断は未分化癌であった。検査所見では、著明な白血球増多と高 Ca 血症がみられた。白血球数は $67,400/\text{mm}^3$ であり、91%は成熟好中球であった。骨髄像では白血病を示す所見もなく、軽度の発熱と CRP 陽性以外に明確な感染を思わせる所見はなかった。

腫瘍の切除により、術直後に白血球数は $10,000/\text{mm}^3$ に低下した。その後の放射線治療中は $10,000 \sim 20,000/\text{mm}^3$ で大きな変動は示さなかった。しかし、照射終了後、腫瘍は急速に増大し、白血球数は腫瘍の発育と平行して次第に増加した。また、Ca 値も同様に増加傾向を示した。

このような経過より CSF 産生腫瘍と考え、尿中、血清中および腫瘍細胞の培養上清中の CSF 活性の測定を行なった。尿中に高い CSF 活性がみられたが、血清および培養上清中では活性の上昇はみられなかった。

CSF 活性の結果と臨床経過より CSF 産生腫瘍と考えられた。本腫瘍は一般に Ca 値の上昇を示すが、本症例においても CSF に関連した高 Ca 血症と思われた。

本症例は本邦における 7 番目の CSF 産生腫瘍であり、上顎癌では最初の報告である。

参 考 文 献

- 1) Hughes W F and Higley C S: Marked leukocytosis resulting from carcinogenesis. *Ann. Intern. Med.* 37: 1085-1088, 1952.
- 2) 大沢伸昭: CSF 産生腫瘍. *内科*. 41: 1310-1316, 1976.
- 3) 森山伸一 他: Colony stimulating factor (CSF) を分泌したと考えられる甲状腺扁平上皮癌の 1 剖検例. *癌の臨床* 25: 1337-1345, 1979.
- 4) Niho Y and Kimura N: Culture of granulopoietic progenitor cells. *Acta. Haem. Jap.* 41: 1359-1368, 1978.
- 5) Bradley T R and Metcalf D: The growth of mouse bonemarrow cells in vitro. *Aus. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 44: 287-300, 1966.
- 6) 市川康夫: 顆粒球・マクロファージの分化代謝 15: 137-143, 1978.
- 7) 倉富雄四郎 他: 白血球増加を示し CSF 産生を証明しえた肺癌の 1 例. *臨床血液* 21: 86-92, 1980.
- 8) Robin W A: Granulocytosis in neoplasia. *Ann. NY. Acad.* 230: 212-218, 1974.
- 9) Burlington H et al: Colony-Stimulating activity in cultures of granulocytosis-inducing tumor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 154: 86-92, 1977.
- 10) Kimura N et al: Human lung cancer cell line (KSNY) producing colony-stimulating activity which affects both human and mouse marrow cells. *Gann*, 70: 807-810, 1979.
- 11) Kimura N et al: An established lung cancer cell line producing colony-stimulating activity. *Proc. Japan. Acad.* 54(B): 548-552, 1978.
- 12) Asano N et al: Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood*, 49: 845-852, 1977.
- 13) Sano N et al: Granulocytosis and colony-stimulating activity (CSA) produced by a human squamous cell carcinoma. *Cancer*, 43: 605-610, 1979.
- 14) Benson R C Jr et al: Immunoreactive forms of circulating parathyroid hormone in primary and ectopic hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 54: 175-181, 1954.

東 家 論 文 付 図

図 3

図 5

図 4

図 6

- 15) 平井久丸 他: 高Ca血症を伴った成人T細胞性白血病の2剖検例. 臨床血液 22: 202-210, 1981.
- 16) Seyberth H W et al: Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. N. Engl. J. Med. 293: 1278-1283, 1975.
- 17) Mundy G R et al: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. N. Engl. J. Med. 291: 1041-1046, 1974.
- 18) Golden G S et al: Osteolytic sterol in human breast cancer. Science 151: 1226-1228, 1966.
- 19) Heath D A et al: The preoperative diagnosis of primary hyperparathyroidism by selective venous catheterization of neck veins in patient with known malignant disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 618-621, 1979.
- 20) 内田豊昭 他: 高prostaglandin性高Ca血症を伴う悪性褐色腫の1例, 泌尿紀要 27: 387-393, 1981.
- 21) 高久史麿: 幹細胞の分化と異常. 代謝 15(2) 目でみるページ, 1978.
-
- 本論文の要旨は, 1981年5月29日, 第5回日本頭頸部腫瘍学会において発表した.
- 稿を終わるにあたり, 御指導, 御協力をいただいた鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設菊池博先生に深く感謝する.
-
- (原稿受付 昭和 56. 7. 1日)
- 別刷請求先 〒860 熊本市本庄 1-1-1
熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室 東家倫夫