血清 Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) 高値を伴った中耳癌の一例

国立札幌病院耳鼻咽喉科

栗原 秀雄, 田中 克彦, 吉鶴 博生

国立札幌病院放射線科

西尾 正道

国立札幌病院血液内科

相川 啓子

国立札幌病院病理部

山城 勝重

A CASE OF MIDDLE EAR CARCINOMA WITH HIGH PLASMA G-CSF LEVEL

HIDEO KURIHARA, M.D., KATSUHIKO TANAKA M.D. and HIROO YOSHITSURU, M.D.

Department of Otolaryngology, National Sapporo Hospital, Sapporo

MASAMITI NISHIO, M.D.

Department of Radiology, National Sapporo Hospital

KEIKO AIKAWA, M.D.

Department of Hematology, National Sapporo Hospital

KATSUSHIGE YAMASHIRO, M.D.

Department of Pathology, National Sapporo Hospital

Malignant tumors sometimes yield a variety of paraneoplastic syndrome.

We report a case of middle ear cancer demonstrating unusual granulocytosis which was considered to belong to this syndrome.

A patient, 67-year-old male, noticed left facial nerve palsy in June 1989, and was operated on under the diagnosis of chronic otitis media.

However, middle ear tumor was suspected during the operation, which was confirmed to be squamous cell carcinoma.

He was referred to our hospital for radiotherapy.

Six months after irradiation, spontaneous liqorrhea due to the dural necrosis occurred. When

intracranial repair of dura was performed, tumor invasion into the dura was noticed. Subtotal resection of the temporal bone with iridium implant was done in vain to control the recurrent tumor, which spread quickly to adjacent tissues.

A month before the death, progressive granulocytosis without appreciable inflammatory signs started. Numbers of WBC rapidly increased, maximally reaching 88300/cmm.

Plasma G-CSF concentration was assayed at this time, showing about ten times as much as that of normal controls. It was thus postulated that production of this substance by the tumor was responsible for granulocytosis.

Key words: G-CSF, 腫瘍随伴症候群, 顆粒球増多, 悪性腫瘍

A 96—0415—91302

はじめに

悪性腫瘍患者においては原発巣あるいは転移形成とは無関係に生ずる腫瘍随伴症状という特異な症状を呈することがある。腫瘍随伴症状として内分泌学的異常、神経学的異常、血液学的異常、皮膚・筋肉の異常、骨・関節の異常などが知られているが、これらの症状は通常、腫瘍の治療により軽快するのが特徴である。

今回報告する中耳癌症例では末期に腫瘍が急増大する時期と一致して白血球数が8万台/cmmに達し、この時の血清 Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) 値が正常の10倍強を示すという特異な腫瘍

随伴症状を呈した。このような症例は頭頸部領域において比較的少ないので報告する。

症 例

症 例 67歳男性

既往歴 幼少時からの両側慢性中耳炎

家族歴 特記すべきことなし

経 過 (図1参照)

1989年6月31日左顔面神経麻痺で発症。

8月10日某院にて慢性中耳炎として手術を施行されたが、このとき中耳炎ではなく腫瘍(扁平上皮癌)で

図1 治療経過表

あることが判明した。ただちに、当院放射線科にて外照射 65Gy 施行し腫瘍は肉眼的に消失。天蓋部に骨欠損を残し硬膜露出の状態にて退院した。その6ヵ月後に硬膜が壊死に陥り、髄液漏が出現したため、硬膜露出部を内外から補強することとなった。

1990年3月14日、当院脳神経外科にて開頭下に硬膜補強術を施行した。この時、硬膜内面に腫瘍の再発浸潤が認められた。3月30日側頭骨の亜全摘を施行したところ腫瘍は骨迷路まで浸潤していた。側頭部の欠損部を広背筋皮弁で充填し、さらに硬膜部にイリジウム¹⁹²内照射 60Gy 施行した。手術直後から原因不明の出血傾向があった。筋皮弁が壊死に陥ったため、その除去を余儀なくされ、後日(4月27日)胸鎖乳突筋にて側頭部を再充填した。

また4月末胸部レ線像にて両肺野に空洞を伴う複数の異常陰影が出現したが、これらは転移よりも肺化膿症を疑わせるものであった。その後、側頭部の再発による腫脹は日を追って著明となり、頭皮への皮膚転移も増大した。5月中旬、炎症所見を伴うことなく顆粒球を中心として白血球数が増加し始め、短期間のうちに 88300/cmm に達した。これと前後して2度目の出血傾向が生じた。6月13日に全身状態の悪化にて永眠し同日剖検を施行した。

後日、血清 G-CSF の測定を施行したところ 525pg/ml と正常上限値 50pg/ml の10倍強の値を示し、顆粒球増加は血清 G-CSF の増加によることが判明した。

剖検所見

原発巣：腫瘍は左側頭骨術創付近より再発し頭皮、皮下組織に浸潤していた。腫瘍は中頭蓋窩の骨を広範囲に破壊し硬膜に沿って後頭蓋窩に達していた。さらに脳実質内にも進展し側頭葉は壊死状を呈していた。

肺：左肺尖部に空洞を形成する腫瘍状病変があり、さらに両肺には鬱血と複数の出血性硬塞が認められた。肉眼的所見から、空洞は真菌感染症が疑われ、グロコット染色により、アスペルギルスが検出された。

胸壁：右大胸筋内に 700ml の大きな出血塊がみられた

骨髓：骨髓には出血性素因を説明する所見は得られなかった。

病理組織学的所見

当院初回手術時、浸潤傾向の強い中等度分化型扁平上皮癌が中耳より骨迷路まで達しており、硬膜へ浸潤

図2 WBCの変動とG-CSFの定量

表1 臨床検査成績 5・30

WBC	54700	骨髓検査	
seg	88%	細胞数	404000 ↑
band	6	巨核数	88
lyn	2		
mon	4	erythro	22.8% ↑
etc	0	granulo	
RBC	230 * 10 ⁴	myelobl	1.2
Hb	9.8	neutro	
Hct	28.3	promyelo	4.8
Plt	21.9 * 10 ⁴	myelo	11.8 ↑
CRP	0.3	meta	12.0 ↑
		stab	22.0
PT	93.6%	seg	7.6
APTT	117.2%	eos	3.4
Fib	124.8 ↓	baso	0.0
TT	63.5 ↓	mono	2.0
FDP	<10	lymph	11.2

していた。腫瘍の周囲には軽度の炎症細胞浸潤を認めた。側頭葉、顔面神経、内耳道内への浸潤は認めなかった。

剖検上、組織学的には低分化型扁平上皮癌が皮下、中頭蓋窩、硬膜、側頭葉に直接浸潤していた。側頭葉の癌浸潤部の周囲には放射線照射によるものと考えられる壊死巣を認めた。なお、G-CSF 抗体にて組織染色

表2 本邦における CSF 産生腫瘍

年齢	性別	腫瘍部位	組織型	分化度	白血球数 最高値	報告者	報告年	罹病期間	CSF 証明法	CSF 種別	文献
71歳	♀	甲状腺	扁平上皮癌	高分化	87,000	斎藤	1979	23日	in vivo	G-CSF	2
72歳	♂	甲状腺	未分化癌		77,500	平湯	1984	8ヵ月	colony 形成	?	3
67歳	♀	甲状腺	扁平上皮癌		77,000	石原	1986	6ヵ月	colony 形成	GM-CSF	4
55歳	♂	甲状腺	未分化癌		80,000	高岡	1986	4ヵ月	colony 形成	?	5
59歳	♀	甲状腺	乳頭濾胞癌 未分化癌		143,000	小林	1989	5年6ヵ月	in vivo colony 形成	GM-CSF	6
64歳	♀	上顎	未分化癌		96,800	森	1986	3ヵ月	colony 形成	GM-CSF	7
50歳	♂	上顎	未分化癌		67,400	東家	1981	6ヵ月	colony 形成	?	8
53歳	♂	上顎	扁平上皮癌	低分化	170,000	西村	1988	9ヵ月	in vivo	?	9
37歳	♀	上顎	未分化癌		84,700	Kitamura	1989	12ヵ月	colony 形成	?	10
40歳	♂	舌	扁平上皮癌	高分化	18,000	米田	1985	1年9ヵ月?	colony 形成	?	11
60歳	♀	舌	扁平上皮癌		39,300	金井	1986	1年4ヵ月	in vivo	?	12
41歳	♂	舌	扁平上皮癌	高分化	180,000	米田	1987	1年	in vivo	?	13
—	♀	口腔	扁平上皮癌		記載なし	Nomura	1986	?	colony 形成 m-RNA	G-CSF	14
33歳	♂	下顎	扁平上皮癌		110,000	Okabe	1978	1年	in vivo	G-CSF	15
52歳	♀	耳下腺	未分化癌		92,000	富樫	1985	8ヵ月	colony 形成	?	16
17歳	♂	上咽頭	Lymphoepithelioma		127,000	Tebbi	1979	2年半	colony 形成	?	17

図3 当科脳神経外科の手術前の CT
前回手術で中耳腔は開放され、頭蓋底に欠損が見られ硬膜が下垂している。

を行ったが腫瘍組織中には G-CSF は証明できなかった。

臨床検査成績

白血球数の変化をみると 5 月 14 日より白血球数の増加傾向を認め、5 月 28 日には 4 万台と急増した。さらに白血球数は上昇を続け 5 日後の 6 月 2 日には最高 88300/cmm (顆粒球 94%) に達した。その後、白血球

数は減少に転じ死亡直前に 28200/cmm となった。(図 2)

白血球数増加時の骨髓所見では細胞数の増加を認め、その分画では異型細胞は認めず赤芽球系の増加、顆粒球系の増加および核の左方移動がみられた。(表)

なお 2 度の出血傾向時の臨床検査成績、一回目の出血傾向時、末梢血で血小板数の低下、2 度に共通して肝機能でコリンエステラーゼ値が低下し、プロトロンビン時期、部分トロンボプラスチン時間はともに正常値かかえて亢進、他の凝固線溶系には特記すべき所見がなかった。

画像診断

初診時の冠状断の CT 上、中耳腔は広く開放され、中頭蓋窩に骨欠損を認め硬膜が下垂していた。(図 3)

考 案

腫瘍随伴症状のひとつとして、感染とは無関係に成熟顆粒球の増多を伴うことがある。歴史的には肺癌、腎癌などで知られていたが、その機序として腫瘍による骨髓刺激物質 CSF (Colony stimulating factor) の産生の可能性が以前より考えられていた。こうした骨髓刺激物質のひとつとして、近年 G-CSF の存在が明

らかとなり顆粒球減少症その他の治療薬として脚光を浴びているのは周知のごとくである。

G-CSF は生体内で顆粒球数を制御する因子であり、Watari (1989) ら¹⁾によれば、再生不良性貧血、Fanconi's 貧血、myelodysplastic syndrome、白血病、悪性リンパ腫、感染症など主として血液疾患で増加することがあり、おもに白血球数増加を必要とする状態で血清 G-CSF 値が高くなることが多いという。反面、慢性白血病、肺癌症例で白血球数と血清 G-CSF 値が相関する例もあり、この場合、腫瘍による G-CSF 産生を示唆するものである。G-CSF は全身の様々な腫瘍より産生されることが知られているが頭頸部での報告は比較的少ない。

我々の渉猟し得た範囲では、顆粒球数が増加しその原因として腫瘍による CSF の産生が示唆された頭頸部腫瘍症例は16例であった²⁾⁻¹⁷⁾。この臨床像をまとめると年齢分布は17歳から72歳までであり50、60歳代に多く一般の悪性腫瘍と同様の傾向を示している。

腫瘍の発生部位でみると甲状腺が5例、上顎が4例、舌・口腔が5例あり耳下腺、上咽頭の報告もみられる。現在までのところ中耳癌の報告はみられず本症例が第一例目の報告と思われる。組織型では未分化の扁平上皮癌に多いとの報告もみられるが高分化型の腫瘍により CSF が産生される例もあり一概には分化度との関連は言えないようである。

予後は初診時より1年以内で死亡している例が16例中12例あり、きわめて不良である。これは他のホルモン産生腫瘍と同様の傾向である。

山家¹⁸⁾によると CSF 産生腫瘍の診断は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ふたつの所見の消失、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 の証明が従来必要とされてきたが、⑤⑥は手技的に困難なことが多く、このことが CSF 産生腫瘍の診断を困難にしていたものと思われる。

近年、CSF の研究の進歩とともに、G-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony stimulating factor (M-CSF)などが分離され、G-CSF 産生腫瘍の診断が腫瘍組織の免疫染色、m-RNA レベルでの G-CSF 遺伝子の発現、血清 G-CSF 値の定量によりできるようになった。

頭頸部を含め現在までの報告例では CSF 産生腫瘍の証明法として、腫瘍のヌードマウスへの移植によるもの、骨髓細胞の培養によるものがほとんどである。最近の報告では血清 G-CSF 濃度の測定、腫瘍の免疫組織学的染色によるものもみられる。

今回我々が報告した症例は死亡2週間前から成熟顆粒球を中心として白血球数が急増し、最高 88300/cmm にまで至ったものである。この間、白血球増多を説明できるような炎症所見はなく、骨髓所見上、顆粒球系細胞数の増加を認めたため顆粒球系の骨髓刺激物質の産生が疑われ、血清 G-CSF 値を白血球数のピーク時に測定したところ、正常上限の10倍強を示した。一方この時期に一致して中耳腫瘍の急速な増大があったことから、白血球急増が中耳腫瘍による G-CSF の産生による可能性が強く疑われた。ただし組織学的には証明できず、また腫瘍の移植による証明を行っていないため確診には至らなかった。

なお我々の症例でみられた2度にわたる原因不明の出血傾向については、症状発現前に Latamoxef が投与されていたことから、この薬剤が関与していた可能性が疑われた。一般にこの薬剤による出血傾向は主に Vitamin K 欠乏、血小板機能の低下によるものとされているが、これらを示唆する所見は臨床検査成績上認められず出血傾向の原因は特定できなかった。

ま と め

1. 白血球増多を伴った中耳癌の一例を報告した。
2. 白血球増多と腫瘍増大の時期が一致し、この時の G-CSF 値が高値を示したことより腫瘍による G-CSF の産生が強く疑われた。

参 考 文 献

- 1) Watari K: Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor Levels in Healthy Volunteers and Patients with Various Disorders as Estimated by Enzyme Immunoassay. Blood 73: 117-122, 1989.
- 2) 斎藤公司: 著明白血球増加と高カルシウム血症とを合併した甲状腺原発扁平上皮癌の1例. 日内会誌 68: 1465-1472, 1979.
- 3) 平湯秀司: CSF 活性の上昇を認めた甲状腺癌の1例. ホルモンと臨床 32: 143-145, 1984.
- 4) 石原 隆: GM-CSF 産生甲状腺扁平上皮癌の1例. ホルモンと臨床 34: 169-171, 1986.
- 5) 高岡一男: Colony stimulating factor (CSF) 産生甲

- 状腺未分化癌の1例. 日内会誌 75: 69-74, 1986.
- 6) 小林久隆: 放射線治療後に白血球増加を呈した GM-CSF 産生甲状腺乳頭癌の1例. 癌の臨床 35: 55-62, 1989.
- 7) 森 朗子: 上顎癌 CSF 産生腫瘍とその活性について. 耳鼻免疫アレルギー 4: 86-87, 1986.
- 8) 東家倫夫: 著明な白血球増多と高 Ca 血症を伴った上顎癌の1例—CSF 産生腫瘍. 日耳鼻 84: 1555-1561, 1981.
- 9) 西村理行: 著明な白血球増多症を呈した上顎癌患者の1症例とその動物実験系の樹立. 日口外 34: 586-591, 1988.
- 10) Kitamura H: Granulocytosis Associated With Malignant Neoplasms: A Clinicopathologic Study and Demonstration of Colony-Stimulating Activity in Tumor Extracts. Human Pathology 20: 878-885, 1989.
- 11) 米田俊之: 高カルシウム血症および白血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.
- 12) 金井正信: 著明な高カルシウム血症および好中球増多症を伴った舌原発扁平上皮癌の一例. 内科 57: 585-588, 1986.
- 13) 米田俊之: 肋骨および腰椎骨への転移を伴った舌癌患者のにおいてみられた著明な高カルシウム血症と白血球増多症—患者腫瘍のヌードマウスへの高カルシウム血症, および白血球増多症の再現. 日口外 33: 1555-1565, 1987.
- 14) Nomura H: Purification and characterization of human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). EMBO 5: 871-876, 1986.
- 15) Okabe T: Establishment and Characterization of a Human Cancer Cell Line That Produces Human Colony-Stimulating Factor. Cancer Res 38: 3910-3917, 1978.
- 16) 富樫孝一: 白血球増多を呈した耳下腺腫瘍—CSF 産生腫瘍—. 耳喉 57: 323-327, 1985.
- 17) Tebbe K: Increased Colony-Stimulating Activity in the Plasma of a Patient with Lymphoepithelioma Metastatic to the Liver. Oncology 36: 224-227, 1979.
- 18) 山家 滋: 悪性腫瘍と CSF. 医学のあゆみ 143: 509-511, 1987.

(1991年10月18日受稿 1992年11月17日受理)

別刷請求先 〒060 札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室 栗原秀雄

<div>A 96-0415-91302</div> <div>血清 Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) 高値を伴った中耳癌の一例 栗原秀雄・田中克彦・吉鶴博生 (国立札幌 西尾正道 (同・放射線科) 相川啓子 (同・血液内科) 山城勝重 (同・病理部)</div> <div>悪性腫瘍においては多数の腫瘍随伴症候群が知られている。このうち 高度の顆粒球増多症を認めた中耳癌の 1 例を経験したので報告する。 患者は 67 歳男性で左顔面神経麻痺で発症し、中耳癌と診断された。腫 瘍は手術、放射線照射で制御できずに周囲組織に急速に進展した。 死亡 1 カ月前には炎症症状を伴うことなく顆粒球増多症が出現した。 白血球数は急速に増加し、最高値 88300/cmm に達した。このころの血清 G-CSF 値を測定したところ、正常の約 10 倍を示した。臨床経過から顆粒 球増多症が腫瘍による G-CSF の産生によるものであることが推測され た。</div>	<div>日耳鼻</div> <div>A 96-0403-23010</div> <div>内耳における炭酸脱水酵素の局在について 岡村洋沖・大谷 敏 (福島医大) 菅井尚則・鈴木一憲 (同・第 2 解剖)</div> <div>炭酸脱水酵素 (CA) はいろいろな動物細胞・組織に局在している。特 に、プロトン、炭酸イオンなどの迅速な交換や運搬が行われている細胞・ 組織に局在している。内耳におけるこの酵素の局在と生理機能について は良く研究されているが、しかし、これらに関し十分に明らかにされて いるとは言えない。そこでわれわれは酵素組織化学的方法である Hans- son 法を用いて、固定法の改良を行い、モルモット内耳では蝸牛有毛細 胞、ダイテルス細胞または神経終末と考えられる部位、内柱細胞、ベッ チャ細胞、血管条、ラセン韌帯、Vasculoepithelial zone、ラセン神経 節細胞に炭酸脱水酵素が局在することを明らかにし、その生理学的役割、 特に内リンパの生産あるいは吸収と関連づけて考察した。</div>
<div>A 96-0421-32871</div> <div>小児鼻アレルギー患児の臨床的検討 森本賢治・芥藤博子 (市立江別総合) 成田慎一郎・朝倉光司・形浦昭克 (札幌大)</div> <div>小児鼻アレルギーの発症要因の解明の目的で、鼻症状を持つ 15 歳以下 の小児 196 名を対象にし、アレルギー検査およびアンケート調査を行っ た。アレルギー検査での陽性群、陰性群におけるアンケート調査での著 明な差は認められなかった。鼻アレルギーを Definite 群、Possible 群、 Negative 群に分けて検討すると、生後 6 カ月までの授乳形態が人工栄養 であることには有意差が認められた。また合併症および既往歴の検討では、 Definite 群に喘息が有意に多いことが認められた。生後 6 カ月までの人 工栄養の有無と、喘息の有無、2 項目で正判別率を計算すると、 64.2% の確率で Definite 群を予測することができ、臨床への応用の可能 性が示唆された。</div>	<div>日耳鼻</div> <div>A 96-0409-43341</div> <div>AgNORs 染色法を用いた腺様嚢胞癌の組織型別 増殖能に関する研究 山本祐三・伊藤 尚・坂 哲郎・高橋宏明 (大阪医大)</div> <div>腺様嚢胞癌の組織型別増殖能を検討する目的で、過去に手術摘出した 16 症例について Howells の方法に準じ AgNORs 染色を行い、組織型 別に AgNOR 数を求め、同一個体内では AgNOR 数を、個体間では平均 AgNOR 数の比較を行った。その結果、腺様嚢胞癌の増殖能は同一個体 内および個体差に関係なく、充実型が最も亢進し、次いで索状型で、篩 状型は最も増殖能が低いことが明らかとなった。この成績は著者らの DNA 顕微蛍光測定法による成績と同じ傾向を示した。従って、AgNORs 染色法は腫瘍増殖能を反映する有用な方法であると考えられた。</div>