症 例

著明な白血球増多と高カルシウム血症を伴った 甲状腺分化癌の未分化転化の1例

川崎医科大学乳腺甲状腺外科, 同 病理*

国 末 浩 範 田 中 克 浩 園 尾 博 司

紅 林 淳 一 下 妻 晃 二 郎 三 上 芳 喜*

患者は63歳の女性。平成7年12月に当科で甲状腺分化癌、多発骨転移のため甲状腺全摘術を施行した。術後はTSH抑制療法と¹³¹Iによる内照射を計3回施行した。平成11年2月3日、外来受診時に食欲不振、口渇、軽度意識障害を認めたため入院となった。入院時血液・生化学検査で炎症所見と高カルシウム血症を認めた。胸部X線で多発肺転移を認めた。⁶⁷Gaシンチでは両側中下肺野と左腸骨部に淡い集積を認めた。左腸骨の骨転移部の組織診断では未分化癌に矛盾しない所見であった。入院後の経過では肺転移が急激に増大し、呼吸状態が悪化し、平成11年3月12日死亡した。血清中のG-CSF, PTHrPなどの各種サイトカインの上昇を認め、このことが白血球増多を含む炎症所見、高カルシウム血症の原因であると考えられた。

索引用語：甲状腺未分化癌、白血球増多、高カルシウム血症

はじめに

甲状腺分化癌は固形癌の中でも比較的予後良好な癌腫の1つと言われているが、ごく稀に未分化転化を起こすことが知られている。今回、われわれは甲状腺分化癌、多発骨転移に対して甲状腺全摘術後および¹³¹I内照射とTSH抑制療法施行中に、未分化転化を起こし、急速に進行する肺転移のため死亡した症例を経験した。入院時の検査所見で著明な白血球増多と高カルシウム血症を認めたので報告する。

症 例

患 者：63歳、女性。

既往歴：22歳時に虫垂切除術、28歳時に子宮外妊娠にて右卵巣摘出術。

現病歴：1995年12月に当科で甲状腺癌、多発骨転移のため甲状腺全摘術を施行した(pT2a pN1b M1 pEX0 StageIV)。左葉にはfollicular carcinoma、右葉にはpapillary carcinomaを認め、いずれも高分化癌であった。気管前リンパ節にpapillary carcinomaの転移を認めた。また、左腸骨の生検では骨転移はfollicular carcinomaの転移であった。術後はTSH抑制療法と¹³¹Iによる内照射を1996年2月(100mCi)、1997

年3月(150mCi)、1997年12月(150mCi)の計3回施行された。しかし腫瘍径はほぼ変化なく効果は不変(NC)であった。以後外来通院中であったが、血清thyroglobulin値は(1998年2月)3770ng/ml、(1998年8月)2730ng/ml、(1999年1月)1920ng/mlと次第に低下してきていた。1999年2月3日、外来受診時に食欲不振、口渇、軽度意識障害を認めたため入院となった。

入院時現症：頸部には腫瘤を触知せず。左腰部より大腿部に疼痛を伴った腫脹を認めた。

入院時検査所見：WBC 34700/ μ l, CRP 12.2mg/dl, 血沈44mm(1h)と炎症所見を認めた。K 2.7mEq/l, P 1.0mEq/l, Ca 6.7mEq/lであり低カリウム血症、低リン血症、高カルシウム血症を認めた。また軽度の貧血、低蛋白血症を認めた。血清thyroglobulinは885ng/mlで前回測定値(平成11年1月)1920ng/mlより低下していた。また、各種サイトカイン(G-CSF, PTHrP, TNF- α , IL-6)の上昇を認めた(表1)。

胸部X線検査：両肺野に多発腫瘤を認めた(図1a)。

骨盤部CT検査：左腸骨に溶骨性変化を伴った巨大な腫瘤を認めた(図2)。

⁶⁷Gaシンチグラム：両側中下肺野にごく軽度の異

1999年10月12日受付 1999年11月14日採用

常集積を認めた。また、左骨盤に異常集積を認めた(図 3 a, b)。

²⁰¹Tl シンチグラム：左腸骨に軽度の集積を認めた(図 4 a, b)。肺野には集積を認めなかった。

入院後経過：高カルシウム血症に対し pamidronate disodium とエルシトニンを投与し、平成11年 2 月 8 日にはカルシウムは正常値となった。サイトカインの上昇、サイログロブリン値の低下傾向、⁶⁷Ga シンチグラムで両側中下肺野と左腸骨に集積がみられたことより、甲状腺癌の未分化転化と考えた。平成11年 2

月17日、左腸骨部の腫瘍に対し経皮針生検を施行した。病理組織診断では分化癌の所見はなく壊死の中に所々大型の atypical cell が出現しており未分化癌に矛盾しない所見であった(図 5)。

肺転移は急速に増大し、呼吸状態は急激に悪化し(図 1 a, b, c)、平成11年 3 月12日、死亡した。

考 察

甲状腺癌は固形癌の中でも比較的予後良好な癌腫の 1 つと言われているが、ごく稀に未分化転化を起こすことが知られている。そして、甲状腺分化癌から未分化癌への転化のメカニズムは染色体の異常¹⁾⁻⁴⁾や p53 遺伝子の変異⁵⁾⁶⁾や thymosin β -10 遺伝子⁷⁾が関係するという報告があるが未だ解明されていない。

甲状腺未分化癌の臨床経過は極めて急激で頸部から縦隔に及ぶ広範な腫瘍進展が死因になることが多いが、頸部の腫瘍が手術などでコントロールされている場合は、肺・胸膜転移が死因となることが多い⁸⁾。宮川ら⁹⁾は肺に転移した未分化癌の倍加時間を X 線写真より計算し、12~34 日としている。本症例は左腸骨の骨転移が未分化転化を起こし、肺転移を生じたと考えられた。そして、肺転移の進行は急激で胸部 X 線による肺転移の倍加時間は約10日であった。

甲状腺未分化癌はさまざまなサイトカインを産生していることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。そのため発熱、全身倦怠感、衰弱など強い全身症状を示すことが多い。また血液検査でも白血球増多、赤沈亢進、CRP 増加などの炎症所見を示すことが多い。本症例でも WBC 34700/ μ l, CRP 12.2mg/dl, 血沈44mm (1 h) と炎症所見を認めた。また、G-CSF, PTHrP, TNF- α , IL

表 1 血液・生化学検査所見

WBC	34700/ μ l	BUN	20mg/dl
Neutrophil	96.5%	Crn	0.9mg/dl
Eosinophil	1.5%	UA	5.2mg/dl
Basophil	0%	Amy	22I.U./dl
Monocyte	2%	CRP	12.2mg/d
Lymphocyte	0%		
RBC	346 $\times 10^4$ / μ l	Na	134mEq/l
Hb	10.0g/dl	K	2.7mEq/l
Ht	30.8%	Cl	98mEq/l
Plt	25.4 $\times 10^4$ / μ l	P	1.0mEq/l
		Ca	6.3mEq/l
TP	5.4g/dl	Thyroglobulin	885ng/ml
Alb	2.6g/dl	G-CSF	196pg/ml
T-Bil	0.3mg/dl	PTHrP	3.9pmol/dl
D-Bil	0.1mg/dl	TNF- α	6.12pmol/ml
GPT	33I.U./l	IL-1 β	<0.4pg/dl
GOT	25I.U./dl	IL-6	43.83pg/dl
ALP	336I.U./l	IL-11	<31.3pg/dl
γ GTP	72I.U./l	INF- γ	<0.4pg/dl
LDH	343I.U./l	LIF	<15.6pg/dl

図1 胸部X線写真：a. 入院時 b. 入院3週後 c. 入院5週後：両肺野に多発転移巣を認め、時間の経過に伴い急激に増大している。

図2 骨盤部 CT 検査：左腸骨に巨大な転移性腫瘤を認めた。

図4 a b ^{201}Tl シンチグラム：左腸骨に軽度の集積を認めた。

図3 a b ^{67}Ga シンチグラム：両側中下肺野にごく軽度の異常集積を認めた。また、左骨盤に異常集積を認めた。

-6 が高値を示した。

本症例では高カルシウム血症を認めた。悪性腫瘍の高カルシウム血症の原因は広範な骨破壊によるもの (local osteolytic hypercalcemia ; LOH) と悪性腫瘍の産生する体液性因子によるもの (humoral hypercalcemia of malignancy ; HHM) がある¹²⁾。本症例では血清中の PTHrP が高値であり、しかも骨融解性の骨転移を有していたので高カルシウム血症の原因は両者によると推測されるが、血清リンが低値であったことから HHM が主体と考えられた。高カルシウム血症を伴う甲状腺未分化癌の報告は少なく、われわれの検索し得た範囲では自検例を含め5例のみで¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾すべて白血球増多を伴っていた。

本症例では腫瘍組織の検討はできなかったが、免疫組織化学染色で腫瘍細胞の細胞質に G-CSF と

図5 組織学的所見：a. 弱拡大 b. 強拡大：壊死の中に所々大型の atypical cell が出現していた (H.E.染色)。
a/b

PTHrP の存在を確認した報告¹⁰⁾や甲状腺未分化細胞株から G-CSF と PTHrP の分泌を確認した報告⁸⁾¹¹⁾もあり、各種サイトカインは腫瘍細胞から分泌されることが示唆された。

結 語

著明な白血球増多と高カルシウム血症を伴った甲状

腺分化癌の未分化転化の1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) Komoike Y, Tamaki Y, Sakita I, et al: Comparative genomic hybridization defines frequent loss on 16p in human anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 14: 1157—1162, 1999
- 2) 芝 英一, 野口眞三郎: 染色体異常と遺伝子異常. *内分泌外科* 16: 11—14, 1999
- 3) Jenkins R, Hay ID, Herath JF, et al: Frequent occurrence of cytogenetic abnormalities in sporadic nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer* 66: 1213—1220, 1990
- 4) Roque L, Soares J, Castedo S: Cytogenetic and fluorescence in situ hybridization studies in a case of anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Genet cytogenet* 103: 7—10, 1998
- 5) Nakamura T, Yana I, Kobayashi T, et al: p53 gene mutations associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 83: 1293—1298, 1992
- 6) Ito T, Seyama T, Mizuno T, et al: Unique association of p53 mutation with undifferentiated but not with differentiated carcinoma of the thyroid. *Cancer Res* 52: 1369—1371, 1992
- 7) Califano D, Monaco C, Santelli G, et al: Thymosin β -10 gene overexpression correlated with the highly malignant neoplastic phenotype of transformed thyroid cells in vivo and in vitro. *Cancer Res* 58: 823—828, 1998
- 8) 吉田 明: 増殖能と転移能(2). *内分泌外科* 16: 19—24, 1999
- 9) 宮川 信, 小林 克, 千賀 脩他: 肺転移巣からみた甲状腺未分化癌の倍加時間. *癌の臨* 27: 1708—1712, 1981
- 10) Yazawa S, Toshimori H, Nakatsuru K, et al: Thyroid anaplastic carcinoma producing granulocyte-colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein. *Internal Medicine* 34: 584—588, 1995
- 11) Enomoto T, Sugawa H, Inoue D, et al: Establishment of a human undifferentiated thyroid cancer cell line producing several growth factor and cytokines. *Cancer* 65: 1971—1978, 1990
- 12) 木村 哲: 悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療法. *乳癌の臨* 3: 55—63, 1988
- 13) 小林久隆, 遠藤敬吾, 西村一雅他: 放射線治療後に白血球増加, 高カルシウム血症を呈した GM-CSF 産生甲状腺乳頭癌の1例. *癌の臨* 35: 55—62, 1989
- 14) Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J, et al: Occult anaplastic thyroid carcinoma associated with marked hypercalcemia. *J Clin Ultrasound* 18: 438—441, 1990

TRANSFORMATION TO UNDIFFERENTIATED FROM DIFFERENTIATED THYROID CANCER ASSOCIATED WITH REMARKABLE LEUKOCYTOSIS AND HYPERCALCEMIA —REPORT OF A CASE—

Hironori KUNISUE, Katsuhiro TANAKA, Hiroshi SONOO,
Junichi KUREBAYASHI, Kojiro SHIMOZUMA and Yoshiki MIKAMI*
Departments of Mammary and Thyroid Surgery and Pathology*,
Kawasaki Medical School

A 63-year-old woman was admitted to the hospital because of appetite loss, dry mouth, and slight disturbance of consciousness on February 3, 1999. There was a previous history of undergoing a total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer and multiple bone metastasis followed by TSH inhibition regimen and internal irradiation with ^{131}I (3 times) in December 1995. Thereafter she had been followed up in our outpatient clinic until this admission. On admission, blood and biochemical examinations showed inflammatory findings and hypercalcemia. Chest x-ray film revealed multiple pulmonary metastasis. On ^{67}Ga scintigraphy, faint accumulation in the bilateral middle and lower lung fields and left iliac region were demonstrated. Histological findings of metastasized portion of the left iliac bone were not contradictory to those of undifferentiated cancer. In the clinical course after admission, the metastatic lung lesion abruptly enlarged, respiratory condition became worse, and the patient died on March 12, 1999. Increases in various serum cytokines such as G-CSF and PTHrP were confirmed that might cause inflammatory findings including leukocytosis and hypercalcemia.