

血清 Granulocyte colony-stimulating factor が高値を呈し 白血球増多を来した肝内胆管癌の1例

琉球大学医学部第1外科

玉井 修 松本 光之 中本 尊 宮国 孝男
白石 祐之 山田 護 草野 敏臣 武藤 良弘

症例は78歳の男性。平成5年11月に38°Cを超す発熱で発症した。近医に入院し精査の結果US, CTにて肝尾状葉に膿瘍を疑わせる所見を認め、40°C以上の高熱が持続し著明な白血球増多を認めた。経皮経肝ドレナージを試みたが病変は実質性であり、生検により腺癌と診断された。その後急速に膿瘍の増大と黄疸が進行し発症から80日目に死亡した。

剖検の結果、膿瘍は低分化の肝内胆管癌であり、非癌部の肝組織の類洞および間質に著明な好中球の浸潤とグリソン鞘の線維化そして focal necrosis が認められた。また、骨髄組織は hyperplastic であり、患者血清中の GCSF は129pg/ml と高値を示していた。以上より著明な高熱と白血球増多の原因は膿瘍の GCSF 産生による。あるいは2次的な高 GCSF 血症に起因するものと考えられた。

Key words: cholangiocellular carcinoma, leukocytosis, granulocyte colony-stimulating factor producing tumor

はじめに

今回筆者らは著明な高熱で発症し白血球増多を呈し、granulocyte colony-stimulating factor (以下 GCSF と略記) がその要因と考えられた肝内胆管癌の1例を経験した。そこで、自験例のような症例は肝内炎症性疾患(限局性胆管炎、膿瘍など)との鑑別を要する貴重な症例と考えられたので報告する。

症 例

患者: 78歳, 男性

主訴: 全身倦怠感, 発熱

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成5年11月下旬から38°C以上の悪寒を伴った発熱発作があり、12月近医を受診し腹部 computed tomography (以下、腹部 CT と略記) にて肝尾状葉に10cm 径類円形の low density lesion を認め、肝膿瘍の診断で抗生剤の投与を受けていたが症状軽快せず、平成6年1月当院転院となった。

入院時現症: 身長160cm, 体重57kg, 血圧100/60 mmHg, 脈拍90/min 整, 体温39°C, 眼瞼結膜は貧血様

で眼球結膜には黄染を認めなかった。腹部は平坦で右肋弓下に圧痛がみられたが腫瘍は触知せず、全身に表在性リンパ節の腫脹も認めなかった。

入院時検査成績: 23,700/mm³ (Stab. 19%, Seg. 64%, Lymphocyte 9%, Monocyte 8%) と白血球の著明な増加と貧血, 低蛋白血症を認め、C-reactive protein (以下、CRP と略記) が17.24mg/dl と高値を示した。Alkaline phosphatase は上昇していたが腫瘍マーカーは正常範囲内であった (Table 1)。腹部造影

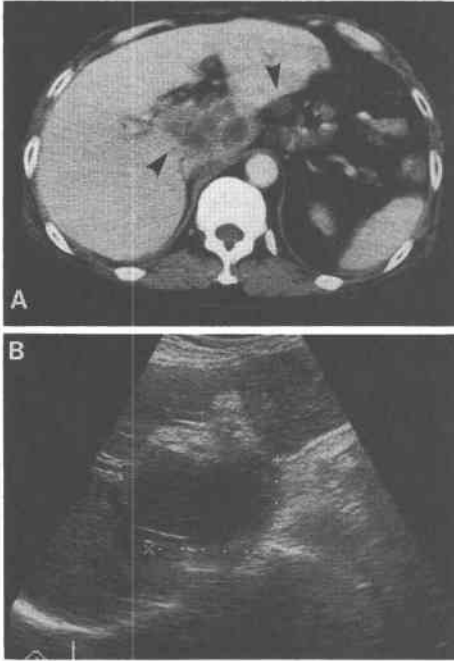
Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count	Tbil	0.9 mg/dl
WBC 23,700/mm ³	GOT	13 IU/l
Stab. 19% Seg. 64%	GPT	32 IU/l
Ly. 9% Mono. 8%	ALP	570 IU/l
RBC 282×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	123 IU/l
Hb 8.3 g/dl	CHE	133 IU/l
HCT 24.8%	Ammonia	40 μg/dl
PLT 41.4×10 ⁴ /mm ³	CRP	17.24 mg/dl
Blood chemistry	Coagulation studies	
TP 5.0 g/dl	PT	14.0 sec
ALB 2.5 g/dl	APTT	44.0 sec
BUN 19 mg/dl	Tumor marker	
Cre 1.65 mg/dl	CEA	2.2 ng/ml
Na 128 mEq/l	α-FP	less than 1 ng/ml
K 5.5 mEq/l	CA-19-9	less than 1 U/ml
Cl 97 mEq/l		

<1995年1月11日受理>別刷請求先: 玉井 修
〒903-01 沖縄県中頭郡西原町字上原207 琉球大学
医学部第1外科

Fig. 1 A: Abdominal CT scan showing a lobulated low density lesion (left arrow head). Lymph node in the hepatoduodenal ligament is enlarged (right arrow head)

B: Abdominal ultrasonography demonstrating a hypoechoic lesion with irregular margin in the caudate lobe of the liver.

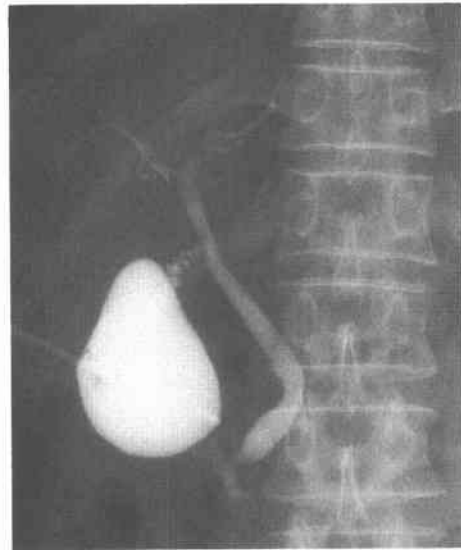


CTにて肝尾状葉に辺縁不整で多胞性の low density lesion が描出され、肝十二指腸間膜リンパ節の腫大を認めた (Fig. 1A).

また、腹部超音波検査において肝尾状葉の病変は辺縁不明瞭で内部均一な hypoechoic lesion として描出された (Fig. 1B). CT 所見、超音波所見を考え合わせ、肝尾状葉に生じた多胞性の腫瘍と診断し抗生剤の投与を行ったが40°C以上の発熱が持続し、内科的治療の限界と判断され、平成6年1月18日経皮経肝ドレナージを目的に当科紹介となった。同日経皮経肝ドレナージを施行するも胆汁はなく病変は実質性であったため、針生検を施行した。生検した標本は異型上皮がシート状配列し核の異形成が強い肝内胆管癌あるいは肝細胞癌が疑われた。当科転科後肝臓のほぼ全域にわたり転移巣と考えられる多発性の病変が施行した腹部CT検査にて明らかとなり根治術は不可能と判断し保存的に経過観察した。

さまざまな保存的治療にもかかわらず高熱は持続し

Fig. 2 Cholangiogram with PTGBD tube showing no biliary obstruction.



全身状態は増悪していった。当科転科後 Tobramycin (以下、TOB と略記)、Clindamycin (以下、CLDM と略記)、Imipenem (以下、IPM と略記)、Cefotaxime (以下、CTM と略記)、Ofloxacin (以下、OFLX と略記)、Piperacillin (以下、PIPC と略記) などの抗生剤多剤併用にもかかわらず高熱は持続し黄疸の増悪、著明な白血球増多を呈した。その間血液培養において細菌は検出されず、減黄のために施行された percutaneous trans-hepatic gallbladder drainage (以下、PTGBD と略記) を用いての胆管造影において肝内胆管および肝外胆管に閉塞は認められなかった (Fig. 2)。その後多臓器不全から全身状態は急速に低下し2月20日に死亡した (Fig. 3)。

剖検において尾状葉に手拳大の腫瘤と肝全体における多発性の結節性転移巣が認められたが門脈には腫瘍塞栓、腫瘍浸潤像はなかった (Fig. 4A, B)。腫瘍は後腹膜に直接浸潤し両肺に遠隔転移と肝門部、脾周囲、腹部大動脈リンパ節を認めた。病理組織学的には低分化腺癌の像を示し、顆粒球の浸潤が著明で類同様の構造は見られなかった (Fig. 5)。粘液染色にて periodic Acid-Schiff (PAS) 染色陽性、Alcian blue (AB) 染色陽性、酵素抗体法にて carcinoembryonic antigen (CEA) が強陽性に染色され肝内胆管癌と診断した。また、非癌部の肝組織は類洞に著明な好中球の浸潤とグリソン鞘の線維化、そして focal necrosis が認められ

Fig. 3 Clinical course of the case after admission

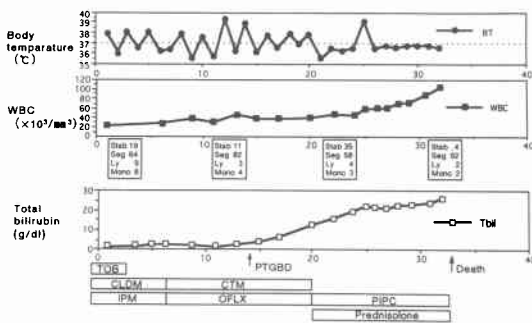
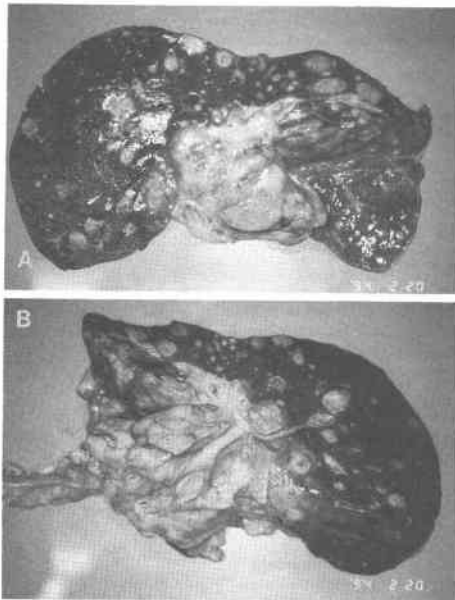


Fig. 4 A: Main tumor has occupied caudate lobe and multiple nodular lesions scattered throughout both lobes of the liver.
B: Neither tumor embolism nor direct invasion is found in the portal vein.



た (Fig. 6A). また、骨髓組織は hyperplastic な骨髓像を呈していた (Fig. 6B).

著明な白血球増多に対し腫瘍内部の広範な壊死や膿瘍形成または門脈浸潤などの所見がなく、GCSF などの cytokine の関与が示唆されたため retrospective に患者の保存凍結血清を用いて血清 GCSF の測定を行ったところ、129pg/ml (正常範囲は30pg/ml 以下¹⁾) と上昇していた。

考 察

末梢型の肝内胆管癌は症状の発現が遅れ、かなり進

Fig. 5 Microscop photographs of the liver showing poorly differentiated adenocarcinoma with remarkable infiltration of granulocyte. (Both; HE, ×50)

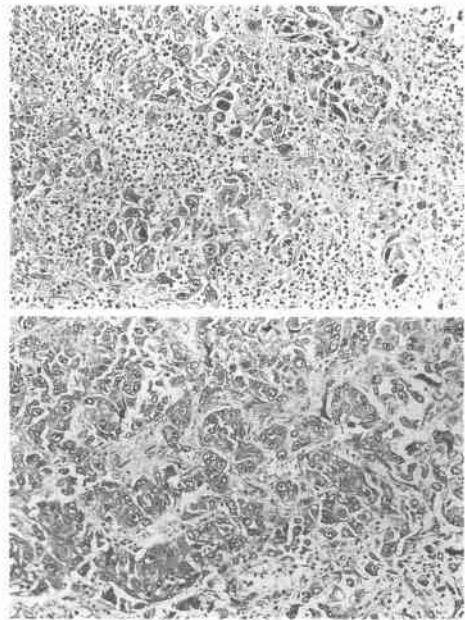
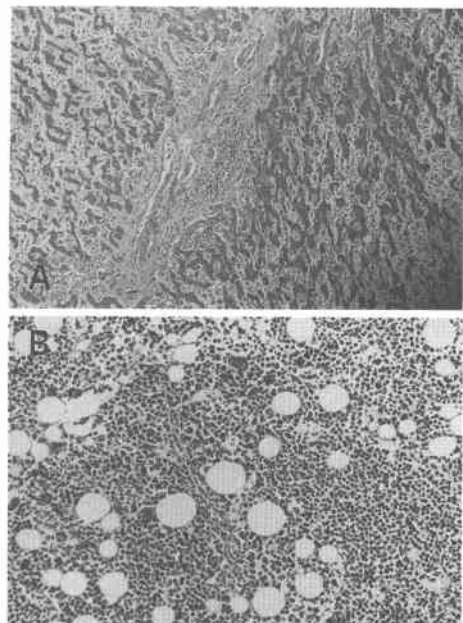


Fig. 6 A: Microphotograph of the liver showing remarkable infiltration of granulocyte, fibrosis of Glisson's sheath, and multiple focal necrosis. (HE, ×25)
B: Microscopic view of the bone marrow revealing hyperplastic bone marrow. (HE, ×50)



行した状態で発見される場合が多く予後不良である²⁾。画像診断において肝内胆管癌は超音波検査において hypo から isoechoic で比較的均一な内部構造を呈し、腹部 CT 検査では単純で辺縁不整な low density lesion として描出され造影早期に辺縁に軽度の濃染像が認められるといわれる³⁾⁻⁵⁾。これらの所見は時として肝膿瘍とかなり類似した所見であり、画像診断にて本症との鑑別が困難な症例に遭遇する場合があることを暗示しており、自験例のように黄疸や腹痛などの特徴的な所見に乏しく高熱を主訴とする肝病変の場合は鑑別が困難と考えられる。

自験例においてももう1つ特筆すべきことはその経過中著明な白血球増多を呈したことである。その原因として一般的な腫瘍内部の広範な壊死や膿瘍形成は剖検時にはみられず、また、門脈浸潤の所見もなく血液培養においても敗血症の所見は得られなかった。そこで retrospective に凍結保存療法を用いて血清 GCSF の量を測定し 129pg/ml と上昇している所見を得た。肝内胆管癌症例で白血球増多を呈し、さらに血清 GCSF 値が高値を示した症例の報告は筆者らが検索しえた限りでは確認できなかった。

悪性腫瘍で著明な白血球増多を示し血清 GCSF が高値を示した報告は文献上散見される。Okuda ら⁶⁾によれば比較的低下した肝細胞癌において自験例のように著明な高熱を生じ白血球増多を呈した5例の報告を行い、その原因として GCSF を初めとする何らかの humoral な因子の存在を示唆している。また Satoh ら⁷⁾は類白血病反応を来した膀胱癌肝転移例において血清 GCSF を測定し 4,928pg/ml と著明な上昇を指摘し、その肝転移巣において免疫組織学的に GCSF の存在を明らかにしている。加えて Suzuki ら⁸⁾は原発臓器の異なった類白血病反応を呈した6例の悪性腫瘍患者において検討を行い、各症例の血清 GCSF 値の上昇とその組織培養によって得られた上澄みから GCSF 高値を証明し GCSF 産生腫瘍の存在の可能性を報告し、Inter-leukin-1 (以下、IL-1と略記)や Interleukin-6 (以下、IL-6と略記)などその他の cytokine の上昇がこの病態に果たす役割は重要であると考察している。しかし、自験例において測定した IL-1, IL-6には上昇は認められなかった。Suzuki ら⁸⁾は血清 GCSF の高値のほかに GCSF 産生腫瘍における肝障害の特徴的組織所見として自験例の非癌部に見られたような好中球浸潤と focal necrosis およびグリソン鞘の線維化をあげている。

自験例における白血球増多の原因は当初肝膿瘍によるものであろうとされたが、肝内に膿瘍の存在はなく、剖検時の所見にも感染巣を思わせる所見は見あたらなかった。また、血液培養においても細菌は検出されず、細菌感染による白血球増多は考えにくいと思われる。むしろその白血球増多の原因は、①血清中 GCSF が 129pg/ml と上昇していたこと、②剖検時の骨髄が hyperplastic であったこと、③剖検時の肝組織が Suzuki ら⁸⁾の指摘した GCSF 産生腫瘍による肝障害の特徴的組織所見と類似することから考えて、GCSF がその病態に深くかかわり合っていることが強く示唆され、肝内胆管癌が GCSF を産生したか、または何らかの原因による2次性の高 GCSF 血症の結果、白血球増多を生じたものと考えられた。

また、自験例には著明な白血球増多に合併して貧血を認めているが、GCSF は赤血球の造血能を高めないとされ⁹⁾、高 GCSF 血症が白血球の造血を亢進させる一方で、癌の進行による全身状態の低下が GCSF の作用を受けない赤血球の造血能を低下させたものと考えている。

GCSF が実際腫瘍そのものから産生されているかまたは2次的な反応であるかを検討するため、中外製薬社より提供を受けた抗 GCSF モノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検討を行ったが腫瘍組織に GCSF の局在を示すような所見は得られなかった。これは腫瘍そのものが産生する GCSF の量が少なく検出できなかった可能性もあり、または腫瘍による GCSF 産生は常時行われているわけではないために時相が一致せず検出できなかったことも考えられる。しかし、著明な白血球増多と高熱を伴い特異な経過をとった肝内胆管癌の1例に GCSF の関与を示唆する所見が得られ、極めて貴重な症例と考えた。

稿を終えるに当たり貴重な症例を紹介していただいた琉球大学地域医療センターの鈴木信教授、当院第1内科の金城福規助教授、仲吉朝弘先生、また、組織学的検査に当たってご指導を賜った琉球大学医学部第1病理、新垣有正助教授、琉球大学医学部臨床検査医学講座戸田隆義助教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Watari K, Asano S, Shirafuji N et al: 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) 谷川久一, 青木俊親, 田中正俊ほか: 胆管細胞癌を

- めぐる諸問題. 肝内胆管癌, 肝内胆管癌の臨床像. 肝・胆・膵 24 : 227—233, 1992
- 3) 高安賢一, 若尾文彦, 村松幸男ほか: 胆管細胞癌をめぐる諸問題. 肝内胆管癌診断肝内胆管癌の画像診断と問題点. 肝・胆・膵 24 : 241—248, 1992
- 4) 岡田周市, 岡崎伸生, 埴谷一夫ほか: 画像診断による胆管細胞癌の早期診断. 超音波診断. 日臨 49 : 1789—1793, 1991
- 5) 小倉嘉文, 田端正己, 今井俊積ほか: 胆管細胞癌. 臨床および画像診断の問題点. 腹部画像診断 9 : 993—1002, 1989
- 6) Okuda K, Kondo Y, Nakano M et al: Hepatocellular carcinoma presenting with pyrexia and leucocytosis: Report of five cases. *Hepatology* 13 : 695—700, 1991
- 7) Satoh H, Abe Y, Katoh Y et al: Bladder Carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor: A case report. *J Urol* 149 : 843—845, 1993
- 8) Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y et al: Liver damage in patients with colony-stimulating factor-producing tumors. *Am J Med* 94 : 125—132, 1993
- 9) Masami O, Makoto A, Tetsuro K et al: In vitro and in vivo hematopoietic effect of mutant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 75 : 1788—1793, 1990

Cholangiocellular Carcinoma with Pyrexia and Leukocytosis

Osamu Tamai, Mitsuyuki Matsumoto, Takeru Nakamoto, Takao Miyaguni, Masayuki Shiraiishi, Mamoru Yamada, Toshiomi Kusano and Yoshihiro Muto
The First Department of Surgery, Ryukyu University School of Medicine

A rare case of cholangiocellular carcinoma presenting with pyrexia and remarkable leukocytosis is reported. A 78-year-old man was admitted to our hospital for remittent high fever and leukocytosis. Computed tomography (CT) and ultrasonography (US) showed a low density lesion and hypoechoic lesion in the caudate lobe of the liver, respectively. A diagnosis of liver abscess was made, and percutaneous transhepatic drainage was tried unsuccessfully. A needle biopsy specimen at that time revealed undifferentiated carcinoma. Because multiple mass lesions throughout the liver detected by additional CT scan after admission, radical surgery was abandoned. He developed jaundice and died with clinical manifestations of multiple organ failure 32 days after admission. At autopsy, an expansive solid tumor occupied the caudate lobe, and multiple lesions scattered throughout both lobes of the liver were found. However, neither tumor embolism, direct invasion into the portal vein, nor dilatation of the intrahepatic bile duct was evident. Histological and immunochemical examinations revealed poorly differentiated adenocarcinoma of the liver, and the tumor was finally diagnosed as cholangiocellular carcinoma. Specimens from the liver showed remarkable leukocyte infiltration and focal necrosis in Glisson's sheath; the bone marrow showed hyperplasia. Enzyme immunoassay of the serum demonstrated abnormal levels of granulocyte colony-stimulating factor (129 pg/ml). These clinical findings indicate that granulocyte colony-stimulating factor might originate from cholangiocellular carcinoma and elicit pyrexia and granulocytosis.

Reprint requests: Osamu Tamai First Department of Surgery, Ryukyu University School of Medicine
270 Uehara Nishihara-cho, Okinawa, 903-01 JAPAN