

## Parathyroid hormone related protein および G-CSF 産生が認められた高カルシウム血症， 白血球増多症を呈した食道扁平上皮癌の 1 例

広島大学医学部第 2 外科，広島大学医学部付属病院病理部\*

沖元 達也 八幡 浩 杉野 圭三 滝口 透  
江本健太郎 篠崎 勝則 丹治 英裕 片岡 健  
嶋本 文雄\* 浅原 利正

Parathyroid hormone related protein (PTHrP) および G-CSF 産生が直接癌細胞から証明された高 Ca 血症，白血球増多症を呈した食道扁平上皮癌の 1 例を経験した。症例は 72 歳の男性。Ut から Mt にかけて長径約 6cm の 2 型の腫瘍を認めた。術前検査では WBC 12,100/mm<sup>3</sup> と白血球増多を認めたが，イオン化カルシウムは 1.21mmol/l と正常範囲内であった。食道亜全摘，リンパ節郭清，胃管による胸骨後再建を行った。術後 WBC は一時正常化した，高 Ca 血症の出現と同時に再上昇した。血中 PTHrP が 306pmol/l と高値であったため大量輸液，フロセミド，エルシトニン，ビスフォスフォネート投与を行ったが，術後 88 日目に死亡した。患者腫瘍の培養細胞上清より PTHrP の産生が認められ，免疫染色により PTHrP および G-CSF が陽性に認められた。食道扁平上皮癌において直接癌細胞から PTHrP，G-CSF の産生が証明されたのは調べた限り本症例が初めてであった。

### はじめに

悪性腫瘍に伴う腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome) の中で humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) と呼ばれ，腫瘍による parathyroid hormone related protein (PTHrP) の産生により高カルシウム血症を示す症例が認められることが知られている。また，この腫瘍随伴症候群は PTHrP だけでなく，種々のホルモン関連物質を産生し，複雑な病態を示す原因となっているが，同時に多種のホルモン関連物質が証明されることはまれである。今回，我々は食道扁平上皮癌症例において高カルシウム血症および白血球増多を来し，腫瘍細胞から PTHrP ならびに G-CSF の産生が直接証明された症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：72 歳，男性  
主訴：燕下困難  
既往歴：糖尿病

現病歴：平成 11 年 4 月頃より食欲不振あり 近医受診し，胃透視，内視鏡検査にて門歯より 25cm の部位に 2 型の腫瘍を認めた。生検にて扁平上皮癌の診断。手術目的にて当科紹介入院となった。

入院時現症：特記すべきことなし。

入院時検査所見：血液検査 WBC 12,100/mm<sup>3</sup> RBC 346 × 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> HGB 11.2g/dl HCT 36.8% Plt 33.1 × 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> 電解質 Na 145mEq/l，K 3.8mEq/l，Cl 108mEq/l，血清イオン化カルシウム (Ca<sup>++</sup>7.4c) 1.21mmol/l，腫瘍マーカー SCC 6.2ng/ml。

食道透視：気管分岐部を中心に約 6cm にわたる全周性の壁肥厚と狭窄が認められた (Fig. 1A)。

上部消化管内視鏡：門歯より 25cm の部位に，右後壁を中心に 2 型腫瘍が認められた (Fig. 1B)。

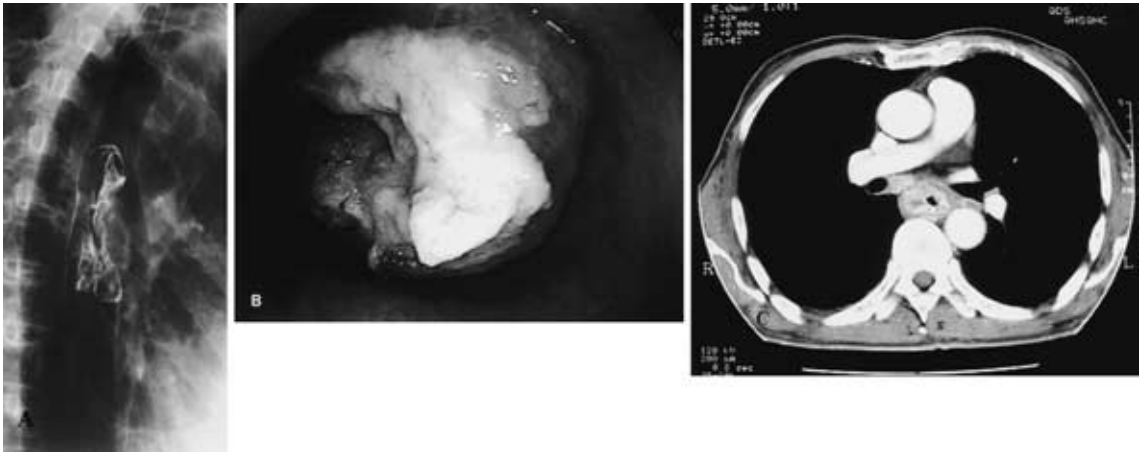
胸部 CT：大動脈弓レベルから左房レベルまで食道壁の肥厚を認める。左主気管支は腫瘍またはリンパ節で圧排されている。また，No. 107 リンパ節腫脹も認められた (Fig. 1C)。

その他の検査所見：気管支鏡工コーにて左主気管支への腫瘍浸潤は認められなかった。

入院後経過：入院時 Hgb 11.2g/dl と軽度の貧血お

<2001 年 9 月 19 日受理> 別刷請求先：沖元 達也  
〒734 8551 広島市南区霞 1 2 3 広島大学医学部  
第 2 外科

Fig. 1 A : A stenotic and protruding lesion from Ut to Mt. was observed B : Type II tumor was observed 25cm from teeth line. C : CT revealed thickening of esophagus from level of aortic arch to lt. atrium.



よび WBC  $12,100/\text{mm}^3$  ( Neut 80.5% ) と白血球増多を認めていた . 術前 , 画像では T3N2M0 Stage III と診断し , 右開胸にて食道亜全摘施行した . 腫瘍は Mt から Ut に存在し , 食道外膜まで浸潤していた ( T3 ) . リンパ節は No. 105 , 106recR , 107 , 108 に腫脹を認め ( N2 ) , 106recL は認めなかった . 術中迅速病理では No. 105 LN. positive であった . 胸膜播種 , 肺内転移は認められず D2 郭清を伴う食道亜全摘を施行した . 上腹部正中切開にて胃管作成後 , 頸部にて食道胃管吻合を胸骨後経路で行った . 病理組織学的所見では , 食道組織において大型の異形多核細胞がシート状に配列する充実生胞巣を形成して増殖する像が認められた . 上皮面は潰瘍となり , 広範な壊死を伴い , 角化巣が存在した . また , 多数の多核白血球細胞の浸潤が認められた ( Fig. 2A ) . 以上の所見から低分化型扁平上皮癌と見なされた . 転移陽性リンパ節は No. 106recR 4 個 , No. 108 4 個の計 8 個であった ( inf  $\beta$  pt3 n2 ly3 v1 pIM1 stage III ) .

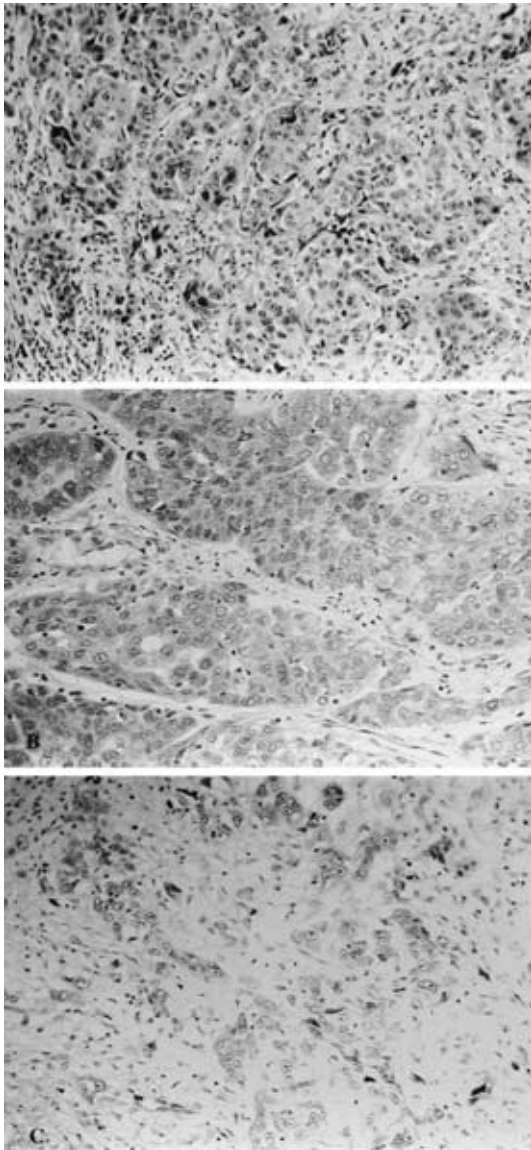
術後 18 日目には WBC は正常化し , 経口も全粥 7 割程度まで回復したが , 術後 58 日目に左側腹部に転移性皮下腫瘍を認めた . 我々は癌の養子免疫療法として CTL ( Cytotoxic T Lymphocyte ) 療法を行っており<sup>1)</sup> , この免疫源として用いる予定でこの腫瘍を生検し , 培養を行いクローンを樹立した . 術後 69 日目に血清カルシウム濃度が  $5.9\text{mEq/l}$  とやや上昇しているのが認められ , 同時に意識レベルの低下を認めはじめた . 血清カルシウム濃度を再検したところ  $6.9\text{mEq/l}$  と上

昇しており , 直ちにビスフォスフォネート , エルシトニンおよびフロセミドを投与し , 大量輸液を行った . しかし , これらの治療に対する反応は悪く , 血清カルシウムは一時  $6.1\text{mEq/l}$  まで低下したが , 再び術後 85 日目に  $7.1\text{mEq/l}$  まで上昇した . この後次第に全身状態が悪化し , 術後 88 日目に永眠された ( Fig. 3 ) . 血清カルシウムが上昇し始めた時点での PTH intact は  $10\text{pg/ml}$  以下と低下しており , PTHrP は  $306\text{pmol/l}$  (  $13.8 \sim 55.3$  ) と上昇していた . また血清 ALP アイソザイムの分画は正常範囲内であり , 食道腫瘍の骨転移によるものは否定的と考えられた ( Table 1 ) . このため原発巣 , 転移巣の免疫染色を行うと両者ともに PTHrP 陽性を示した ( Fig. 2B ) . さらに , 前記培養クローンの上清の PTHrP を測定すると ,  $272\text{pmol/l}$  と上昇していた ( Table 1 ) . これにより高カルシウム血症の原因となったと考えられる PTHrP は食道癌細胞由来である事が免疫染色 , 培養上清から証明された . さらに , 入院当初より WBC が上昇しており , 術後一時正常化していたが , 術後 60 日目頃より再び上昇が認められていた . このため培養上清中の G-CSF の測定および , 原発巣の G-CSF の免疫染色を行った . 培養上清中では測定感度以下であったが , 免疫染色では陽性に認められ , 食道扁平上皮癌が同時に G-CSF も産生していた事が証明された ( Fig. 2C ) .

#### 考 察

これまで悪性腫瘍の経過中に高カルシウム血症と白

Fig. 2 A : Hematoxylin and eosin stain showed layered solid nests comprising of multinucleate, large atypical cells. Keratinization was also observed B : PTHrP was stained positively by immunohistochemical stain. C : G-CSF was stained positively by immunohistochemical stain.



血球増多を認め、報告された例は散見される<sup>2)-4)</sup>。このメカニズムとして腫瘍細胞による PTHrP および G-CSF などのサイトカイン産生によることが多いとされているが、実際これらの産生を食道扁平上皮癌につ

Fig. 3

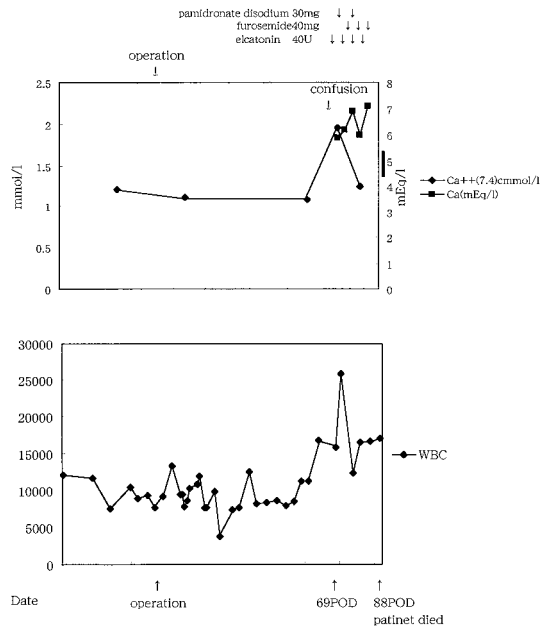


Table 1 WBC and chemical data at onset of hypercalcemia

WBC	25,900 /mm <sup>3</sup>
RBC	297 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
Hgb	9.2 g/dl
Plt	22.5 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
Alb	1.7 g/dl
serum Ca	5.9 mEq/l
corrected serum Ca	14.1 mg/l
ALP isozyme Type 1	9.8 % ( 0 ~ 2 )
Type 2	61.5 % ( 22 ~ 63 )
Type 3	28.7 % ( 31 ~ 71 )
serum PTH intact	under 10 pg/m ( 10 ~ 65 )
serum PTH rP	306 pmol/l ( 13.8 ~ 55.3 )
culture sup. PTHrP	272 pmol/l
culture sup. G-CSF	under sensitivity limit

いて同時に直接証明した報告はない。我々が調べた限りでは Nagashima らがわずかに高カルシウム血症と白血球増多を示した食道小細胞癌において癌細胞からの PTHrP および G-CSF の産生を証明したのみであり<sup>5)</sup>、本症例が食道扁平上皮癌において直接癌細胞から PTHrP、G-CSF の産生が証明した最初の報告と考えられた。

Table 2 Symptoms and signs caused by hypercalcemia

Central nerve system	depression, memory disturbance, somnolence, hallucination, confusion, coma, emotional instability
Cardiovascular system	hypertension, induction of digitalism
Digestive system	appetite loss, thirsty, nausea, vomit, constipation
Musculoskeletal system	decreasing of proximal muscle strength

この腫瘍随伴症候群と呼ばれる状態は、他の癌腫についても報告され、膀胱癌、舌癌、甲状腺癌などでも報告があるが<sup>6)</sup>、特に扁平上皮癌において多く報告されている<sup>7)</sup>。Keratinocyte が PTHrP を産生することが明らかになっており<sup>8)</sup>、扁平上皮癌から PTHrP が産生されることが多いと考えられている。特徴的なことは、高カルシウム血症による多彩な中枢神経、循環器、消化器、筋骨格系の症状<sup>9)</sup>を示した後、急速に全身状態が悪化し、不幸な転機を取る症例が多いことである( Table 2 )。井口らは高カルシウム血症の出現から大部分の患者は数か月以内に死亡していると報告している<sup>10)</sup>。我々の症例も中枢神経症状と考えられる意識低下および、筋力低下が見られ、高カルシウム血症が出現した後、脱水の補正、カルシウムの排泄を目的とした大量輸液およびフロセミド投与、骨吸収を抑制するためのエルシトニン投与、さらに強力な骨吸収阻害薬であるビスフォスフォネート<sup>9)</sup>の投与にも関わらず、高カルシウム血症が続き、約 20 日の経過で死亡している。これに前後して左下腹部に皮下転移が認められ、また術後 85 日目の CT において左鎖骨周囲および、右胸腔内の再発転移が示唆された。これらのことより高カルシウム血症は PTHrP を産生する腫瘍の急速な増大による結果であり、原発巣、または再発転移の末期像を見ているものと考えられる。しかし、末期患者の場合、低アルブミン血症のため血清カルシウム濃度からは実際の高カルシウム血症が認識できない場合がある。血中カルシウムは 50% 弱がイオン化し、残り 40% が蛋白に、10% が塩に結合している<sup>11)</sup>。一般生化学検査において血清カルシウム値を測定する場合蛋白結合部分を測定しており、アルブミン値が 4g/dl 以下の場合には血清補正カルシウム値 (mg/dl) として実測血清カルシウム値 (mg/dl) + (4 - 血清アルブミン値) で検討する必要がある<sup>12)</sup>。このため正確な血清カルシウム値を測定するためには、イオン化カルシウムを測定しておく必要があり、担癌患者で上記症状を示す症例があれば是非行っておきたい検査である。さらに、シス

プラチンが腫瘍随伴症候群の高カルシウム血症に有効であるという報告があるが<sup>13)</sup>、本症例では腎機能低下のため投与を行えなかった。作用機序は明らかではないが、抗腫瘍作用によるよりも骨融解をおこす破骨細胞の機能を抑制することにより効果を発揮すると推測されている<sup>6)</sup>。

悪性腫瘍の PTHrP および G-CSF 産生による高カルシウム血症、白血球増多は遭遇することはまれであるが、扁平上皮癌に見られることが多いため今後扁平上皮癌症例を診る場合、常に頭に入れておかなければならない病態であると考えられた。

稿を終えるに当たり、貴重な症例を御紹介いただきました西川睦彦先生(西川胃腸科内科)ならびに水野一枝先生(水野内科)に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 丹治英裕, 八幡 浩, 篠崎勝則ほか: 抗腫瘍 CTL 療法施行例の検討. *Biotherapy* 13: 771-777, 1999
- 2) 柏村晋吾, 好川基大, 村井 博ほか: 著明な高 Ca 血症と白血球増加を伴った食道癌の 1 症例. *日内会誌* 83: 121-122, 1994
- 3) Kato N, Yasukawa K, Onozuka T et al: Paraneoplastic syndromes of leukocytosis, thrombocytosis, and hypercalcemia associated with squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 26: 352-358, 1999
- 4) Yazawa S, Toshimori H, Nakatsuru K et al: Thyroid anaplastic carcinoma producing granulocyte-colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein. *Intern Med* 34: 584-588, 1995
- 5) Nagashima R, Mabe K, Takahashi T: Esophageal small cell carcinoma with ectopic production of parathyroid hormone-related protein (PTHrP), secretin, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Dig Dis Sci* 44: 1312-1316, 1999
- 6) 辻中利正, 石田秀之, 吉川憲秀ほか: 高カルシウム血症と白血球増多を伴った食道癌の 1 症例. *日臨外医会誌* 52: 1814-1819, 1991
- 7) Tachiori Y, Watanabe H, Kato H et al: Hypercal-

- cemia in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 68 : 2625-2629, 1991
- 8) Broadus AE, Mangin M, Ikeda K et al : Humoral hypercalcemia of cancer. identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 319 : 556-563, 1988
- 9) 穂坂則臣, 国崎主税, 藤井勇一ほか : 著明な高Ca血症を合併した食道癌術後胸膜再発の1例. *日臨外会誌* 59 : 684-687, 1998
- 10) 井口東朗, 斉藤貴生, 若杉英之 : 消化器癌における高カルシウム血症 食道癌を中心に. *Clin Calcium* 7 : 493-497, 1997
- 11) 佐藤幹二 : カルシウム(Ca), リン(P). 和田 攻, 大久保昭行編. *臨床検査ガイド 1999~2000* 文光堂, 東京, 1999, p318-322
- 12) Payne RB, Little AJ, Williams RB et al : Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br J Med* 11 : 643-646, 1973
- 13) Nozu T, Takahashi A, Uehara A et al : Undifferentiated carcinoma in the cardioesophageal junction which produces parathyroid hormone related protein. *Intern Med* 34 : 695-699, 1995

A Case Report of Esophageal Carcinoma That Produced Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP) and G-CSF and Manifested Hypercalcemia and Leukocytosis

Tatsuya Okimoto, Hiroshi Yahata, Keizou Sugino, Tohru Takiguchi, Kentarou Emoto, Katsunori Shinozaki, Hidehiro Tanji, Tsuyoshi Kataoka, Fumio Shimamoto\* and Toshimasa Aashara  
Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Hiroshima University  
Department of Pathology, Hiroshima University Hospital\*

We report a case of esophageal carcinoma that manifested hypercalcemia and leukocytosis with the production of parathyroid hormone related protein (PTHrP) and G-CSF. A 72-year-old man had a type 2 tumor from Ut to Mt 6 cm in diameter. Blood cell count on admission showed leukocytosis (WBC 12,100/mm<sup>3</sup>) but calcium was within normal limits (Ca<sup>++</sup> 7.4c 1.21mmol/l). Staging by imaging study was T3N2M0 Stage III. Subtotal esophagectomy was conducted on June 10, 1999. WBC count became normal after surgery. Hypercalcemia appeared on POD 69 accompanied by re-elevated WBC count. Parathyroid related protein in blood was 306 pmol/l and supernatant of cloned culture esophagus carcinoma was 272 pmol/l. Further immunohistochemical study showed positive staining of PTHrP and G-CSF in tumor cells. This is the first case, to our knowledge, in which simultaneous production of PTHrP and G-CSF was proved directly from esophageal squamous cell carcinoma cells.

Key words : parathyroid hormone related protein, granulocyte-colony stimulating factor, squamous cell carcinoma of esophagus

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 35-39, 2002]

Reprint requests : Tatsuya Okimoto Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Hiroshima University

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551 JAPAN