

症例報告

臀部に生じた G-CSF および PTHr-P 産生有棘細胞癌の 1 例

中村 考伸, 塚原理恵子, 小山 尚俊, 飯田 絵理, 正木 真澄, 堂本 隆志, 柳林 聡,
加倉井真樹, 梅本 尚可, 山田 朋子, 出光 俊郎

自治医科大学附属さいたま医療センター皮膚科, 〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

要 約

症例70歳女。数年前からの右臀部皮膚腫瘍を主訴に受診した。臨床的に右臀部に単発でカリフラワー様の、大きさ65mm大の腫瘍をみた。生検で皮膚有棘細胞癌と診断した。CT検査では所属リンパ節転移及び遠隔転移は認めなかったが、拡大切除後、鼠径リンパ節転移と肺転移が出現した。リンパ節転移と肺転移が進行するにつれて白血球増多症 ($74100/\mu\text{l}$) と高カルシウム血症 (13.4 mg/dl) がみられるようになり、検査の結果G-CSF 357 pg/ml ($n<39\text{ pg/ml}$) とPTHr-P 25.2 pmol/l ($n<1.1\text{ pmol/l}$) の上昇も認められた。カルボプラチンとエピルビシンの投与を行ったが効果なく、緩和ケアとして放射線照射を行った。初診6ヶ月後に肺転移による呼吸不全で死亡した。白血球増多症と高カルシウム血症は腫瘍がG-CSFとPTHr-Pを産生したためと思われた。G-CSFおよびPTHr-P産生有棘細胞癌は極めて稀であり文献的考察を含めて報告する。

(キーワード: 有棘細胞癌, 高カルシウム血症, 白血球増多, 副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHr-P), 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF))

緒 言

われわれは経過中に血中G-CSFおよびPTHr-Pを産生し白血球増多症および高Ca血症を生じた臀部有棘細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70歳女

家族歴: 特記なし

既往歴: 服薬なし, 手術歴なし 薬剤アレルギーなし

現病歴: 平成22年夏頃より臀部の腫瘍を自覚した。その後急速に増大し平成23年8月29日当科紹介受診となる。

初診時皮膚所見: 右臀部に径62mmX55mm, 高さ30mm大の弾性硬で比較的境界明瞭な, 易出血性で壊死を伴う広基性の紅色腫瘍をみとめた。鼠径部リンパ節腫脹は認めなかった。(図1)

同日切除生検を施行した。

病理組織学的所見: 表皮から連続した腫瘍細胞が胞巣を形成し, 真皮を超え皮下脂肪組織に浸潤していた。核の異型や分裂像を伴った異型なケラチノサイトの増殖を認め, 一部角化もみられた。(図2)

検査所見: 血液検査で血算 WBC $9500/\mu\text{l}$, Hb 12.6 g/dl , Plt $24.7\text{ 万}/\mu\text{l}$ 。生化学検査ではTP 7.1 g/dl , Alb 4.4 g/dl , AST 14 U/l , ALT 14 U/l , Na 141 mmol/l , K 4.1 mmol/l ,

Cl 106 mmol/l , BUN 9 mg/dl , Cr 0.52 mg/dl , BS 170 mg/dl , HbA1c 8.3% , 腫瘍マーカーはSCC 1.2 ng/ml であった。

胸部腹部CT (9月16日): リンパ節, 内臓臓転移なし

診断: 以上の病理組織学的所見と臨床所見からStage II (pT2N0M0) (UICC2009) 臀部有棘細胞癌と診断した。

治療及び経過: 9月27日に入院し, 翌28日に病変より2cm離し, 深さは深筋膜上で腫瘍切除を施行。側方断端が一部陽性であったため, 10月12日さらに断端陽性部より側方マージン4cm離し, 深筋膜上で再切除した。術後より右鼠径部リンパ節の急速な増大がみられ, さらに10月19日CTでは右鼠径部に著明なリンパ節腫脹と右肺に結節状の陰影を認め, 肺転移とリンパ節転移を疑った。(図3) 10月26日に右鼠径リンパ節生検で原発巣同様の角化を伴う腫瘍細胞の増殖がみられ, 所属リンパ節転移と診断した。

化学療法として当初CA療法 (シスプラチン 60 mg/m^2 , アドリアマイシン 20 mg/m^2) の選択を考えたが, 心電図検査で心房細動があるため, 心毒性の強いアドリアマイシンは使用せず11月15日よりカルボプラチン 300 mg/m^2 (第1日目) とエピルビシン 40 mg/m^2 (第2日目) を1クール投与した。しかし鼠径部の腫瘍は増大し (RECISTガイドラインで300%), 肺門部に新たな腫瘍を認めPDと判断した。(図4) 鼠径部では皮下腫瘍が表皮に露出し潰瘍を形成した。その後12月初旬に38度台の発熱と, 白血球が $12800/$

μ 1 (neut90%) と高値を呈し、当初は感染症を疑い抗生剤を投与するも27400/ μ 1 (neut88%) とさらに上昇した。またCa13.4 mg/dlと高カルシウム血症も認めたため血中G-CSFおよびPTHr-Pを測定したところ、G-CSF339 pg/mlおよびPTHr-P 5.9pmol/lと高値を示した。高Ca血症は生理食塩水投与とゾレドロン酸の投与で改善したが、白血球は74100/ μ 1まで上昇した。さらに鼠径部の腫瘍に対しては緩和目的の放射線照射を行い、隆起はやや改善した(図5)が、肺転移による呼吸不全で、初診6ヶ月後の2月13日に死亡した。(図6)



図1 初診時皮膚所見 右臀部に62x55大、高さ30mmの紅色腫瘍を認めた。

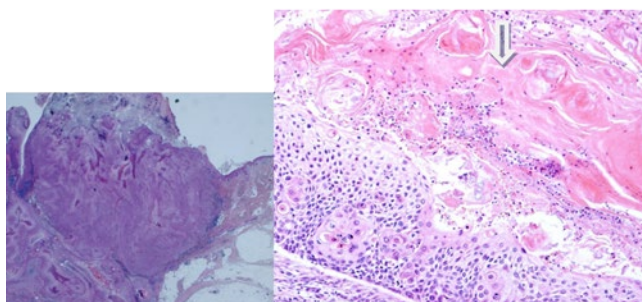


図2 病理組織学的所見 病理組織学的所見 表皮から皮下組織にかけて腫瘍細胞の胞巣を認める。腫瘍細胞は異型なケラチノサイトで角化(矢印)を伴っていた。

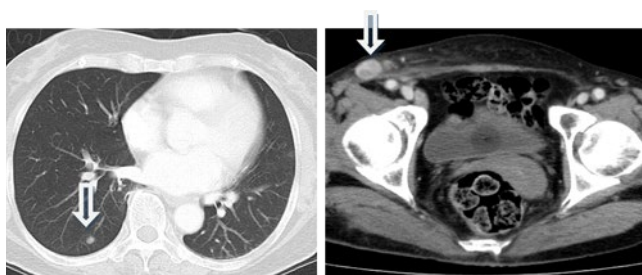


図3 胸腹部CT 右鼠径部に著明なリンパ節腫脹(矢印)と右肺に結節状の陰影(矢印)を認めた。

考 察

本症例は、白血球増多症および高Ca血症を伴っていた。白血球増多症の原因の一つは、腫瘍細胞が産生するG-CSFであると言われている。¹⁾

また、悪性腫瘍が高Ca血症を伴う原因として、①腫瘍の骨破壊、②副甲状腺ホルモン関連蛋白(parathyroid hormone-related peptide: PTHr-P)産生亢進がある。¹⁾

②は肺癌、食道癌、乳癌、腎癌などに多く報告されており、皮膚有棘細胞癌にもみられることがある。¹⁾特徴としては、腫瘍そのものが大きく多発転移した症例に多く、高

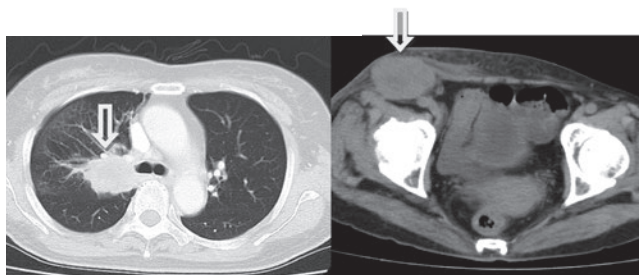


図4 胸腹部CT 右鼠径部(矢印)の腫瘍は増大した。また右肺の結節影とは別に新たな肺門部陰影が出現した。



図5 放射線照射後鼠径部リンパ節腫脹はやや平坦化した。

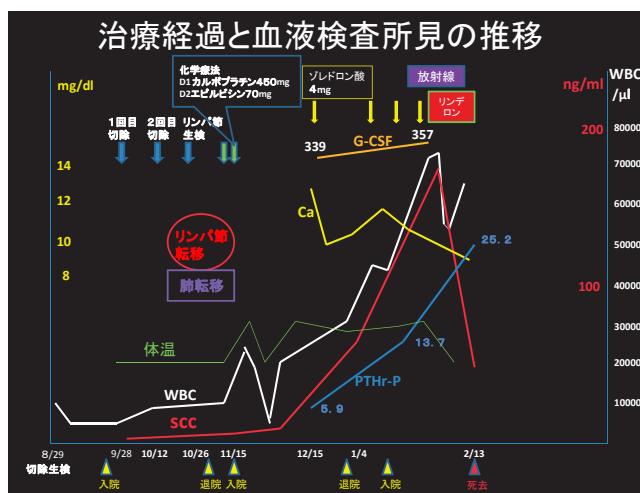


図6 経過中白血球増多症と高カルシウム血症を生じG-CSFとPTHr-Pの上昇を認めた。

Ca血症による症状をきたした後に急速に全身状態が悪化することから、予後不良とされている。²⁾

本邦における白血球増多症と高Ca血症を伴う皮膚有棘細胞癌は、本症例を含め9例の報告があった。(表1)³⁾⁻⁹⁾

その特徴をまとめると、下記ようになる。

- ① 9例中7例が男性で、平均年齢は59.9歳であった。
- ② 発生部位は臀部、大腿、下腿などで、すべて下半身に生じ、前駆病変は熱傷瘢痕が6例と多かった。本症例の明らかな前駆病変は、病歴や病理組織所見からは確認できなかった。
- ③ 腫瘍径は50mm以上であった。
- ④ 白血球値は11100～116700/ μ l(平均56800/ μ l)で、G-CSF値は測定された4例すべてが39.2～490pg/ml(正常:<39 pg/ml)と高値であった。
- ⑤ 血清Ca値は12.2～17.9mg/dl(平均13.8mg/dl)で、PTHr-P値は測定された7例すべてが3～535pmol/l(正常:<1.1 pmol/l)と高値であった。
- ⑥ G-CSFとPTHr-Pの両方を測定したのは本症例を含め、4例のみであった。
- ⑦ 治療は手術、放射線、化学療法が行われたが、6例が肺転移で死亡しており予後不良であった。予後不良の原因としては、急速な腫瘍の増大と随伴する高カルシウム血症による中枢神経、循環器、消化器症状によって、全身状態が悪化することがあげられる。²⁾

白血球増多症と高Ca血症を伴う皮膚有棘細胞癌本邦報告例

症例	年齢性	前駆病変	部位 大きさcm	白血球 / μ l	G-CSF <39pg/ml	血清Ca mg/dl	PTHrP <1.1 pmol/l	治療予後
① Hayakawa ら(1986)	45男	熱傷瘢痕	臀部9x9 大腿10x15	16600	ND	17.9	ND	ペブロマイシン、肺転移、十二指腸出血 死亡
② 坂元ら (1988)	61男	粉瘤	臀部17x12	13500	ND	12.2	ND	放射線+ペブロマイシン+手術 生存
③ 李ら (1997)	41男	熱傷瘢痕	右足底10x8	11100	ND	12.8	206	放射線+ペブロマイシン肺転移 死亡
④ 中込ら (1997)	67男	熱傷瘢痕	右大腿10x8 左大腿6x5	99300	ND	13.0	535	手術+ペブロマイシン肺転移 死亡
⑤ Katoら (1999)	58男	外傷瘢痕	左踵 5.5	57110	39.2	13.2	3	手術+CDDP、5FU放射線肺転移 死亡
⑥ 後藤ら (2000)	73女	熱傷瘢痕	左大腿35x15 右大腿5x10	38600	ND	12.4	187.4	手術+プレオマイシン 生存
⑦ 吉田ら (2005)	55男	熱傷瘢痕	右臀部14x9	116700	490	15.6	6.9	手術+プレオマイシン放射線肺転移 死亡
⑧ 大山ら (2011)	69男	熱傷瘢痕	下腹部～左大腿 19x21	57800	112	14.3	11.4	手術+CA療法 生存
⑨ 自験例	70女	不明	臀部6.2x5.5	74100	357	13.4	25.2	手術+CA療法放射線肺転移 死亡

表1

本症例はG-CSFとPTHr-Pの高値を伴っており、腫瘍がG-CSFとPTHr-Pの両者を産生することで白血球増多症と高Ca血症がそれぞれ生じていると推察された。調べ得た9例中、G-CSFとPTHr-Pが同時に調べられているのは近年の3例のみであり、いずれも両者が高値であった。これまでの症例報告からは、両者がどのように関係しているのか、すなわち予後不良因子ということで単に重なっているのか、あるいは相互に関係する病態が存在するのかについては不明であるが、今後症例が蓄積されることによって明らかになるかもしれない。

急速に進行する有棘細胞癌症例で、白血球増多症と高カルシウム血症がみられた際にはG-CSFおよびPTHr-P産生

腫瘍である可能性を念頭において対応することが、感染症との鑑別や予後推定において有用であると考えた。

引用文献

- 1) 小芦雄介, 刈谷清徳, 西尾栄一 他. 高Ca血症と白血球増多症を伴った熱傷瘢痕癌の1例: 臨床皮膚科2002; 56: 259-262.
- 2) 後藤由美子, 中房淳司, 佐藤公昭他. 高カルシウム血症をきたした頭部巨大有棘細胞癌の1例: 西日皮膚2001; 62: 606-609.
- 3) Hayakawa Y, Ishizaki H, Tanabe S, et al. Squamous Cell Carcinoma with Hypercalcemia and Leukocytosis. *Dermatologica* 1986; 172: 169-172.
- 4) 坂元孝栄, 水谷仁, 谷口芳記他. 高Ca血症と白血球増加を伴った皮膚扁平上皮癌. *皮膚臨床*1988; 30: 463-467.
- 5) 李相広, 大蔵えり子, 水野可魚他. 腫瘍細胞由来と考えられる高カルシウム血症を伴った有棘細胞癌(瘢痕癌)の1例. *皮膚科紀要*1997
- 6) 中込常昭, 大西誉光, 渡辺晋一他. 両大腿に出現し、再発後に類白血病反応を呈した熱傷瘢痕癌の1例. *皮膚臨床*1988; 39: 1269-1273.
- 7) Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, et al. Paraneoplastic Syndromes of Leukocytosis, Thrombocytosis, and Hypercalcemia Associated with Squamous Cell Carcinoma. *The Journal of Dermatology* 1999; 26: 352-358.
- 8) 吉田寿斗志, 福地修, 幸田公人 他. 血中PTHr-P, G-CSF高値により高Ca血症白血球増多を生じた臀部熱傷瘢痕癌. *臨床皮膚科*2005; 59: 81-83.
- 9) 大山拓人, 高木誠司, 自見至郎他. 4年以上の長期生存が得られたG-CSF高値と高Ca血症を呈した熱傷瘢痕癌の1例. *日形会誌*2011; 31: 560-564.

A case of giant squamous cell carcinoma on the right buttock with peripheral leukocytosis and hypercalcemia

Toshinobu Nakamura, Rieko Tsukahara, Masatoshi Koyama, Eri Iida, Masumi Masaki, Takashi Dohmoto, Satoshi Yanagibayashi, Maki Kakurai, Naoka Umemoto, Tomoko Yamada, Toshio Demitsu

Department of Dermatology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

Abstract

A 70-year-old woman visited our hospital with a history of a large skin tumor on the right buttock for several years. Examination showed a solitary tumor on the right buttock with a cauliflower-like appearance, 65 mm in diameter. We diagnosed squamous cell carcinoma based on tumor biopsy. Computed tomography (CT) revealed neither lymph node metastasis nor internal metastasis. After additional wide resection of the tumor, metastases to the inguinal lymph nodes and lungs developed after one month. With the development of these metastases, complete blood count demonstrated leukocytosis ($74,100/\mu\text{l}$) and serum electrolysis showed hypercalcemia (13.4 mg/dl). Serum laboratory examination revealed higher serum levels of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) at 357 pg/ml (normal, <39 pg/ml) and parathyroid hormone-related peptide (PTHr-P) at 25.2 pmol/l (normal, <1.1 pmol/l). We initiated chemotherapy with carboplatin and epirubicin hydrochloride, but no response was seen. We therefore used radiotherapy for inguinal lymph node metastases as palliative care. The patient died of respiratory insufficiency due to the lung metastasis, 6 months after her first visit. We speculated that the skin tumor probably produced both PTHr-P and G-CSF, causing leukocytosis and hypercalcemia.

(Key words : squamous cell carcinoma ; hypercalcemia ; leukocytosis ; parathyroid hormone-related peptide ; granulocyte colony-stimulating factor)