

## 急速に胸水貯留を認めた白血球増多症を伴う 癌性胸膜炎の1例

A Case of Carcinomatous Pleuritis Accompanied by Leukocytosis  
with a Rapid Increase of Pleural Effusion

谷口尚美・酒井哲夫・島田政則・石崎武志\*・中井継彦\*・河原 栄\*\*

**要旨：**症例は70歳男性。呼吸困難を主訴に当院受診し、胸部X線写真で左胸水を認めた。胸膜生検診は低分化型腺癌で、癌性胸膜炎と診断した。入院翌日には急速な胸水の貯留がみられ、その後胸腔ドレナージにて計12L(挿入後5日間)の排液を得るも呼吸困難は改善せず、抗癌剤投与もできないまま約2週間後に永眠された。経過中明らかな細菌感染が認められないにもかかわらず、白血球数は $27,800/\text{mm}^3$ まで増加し、血清中および胸水中のG-CSF濃度が高値を示し、G-CSF産生腫瘍が疑われたが、抗G-CSFモノクローナル抗体による胸膜腫瘍の免疫染色では明らかな陽性所見を認めなかった。癌性胸膜炎としては特異な経過と思われ、白血球増多症が何らかの影響を与えたのではないかと推察された。

[肺癌 36(4): 417~423, 1996]

**Key words :** Leukocytosis, Carcinomatous pleuritis, Rapid increase of pleural effusion

### はじめに

Granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)産生肺癌は悪性腫瘍の経過中に明らかな感染症状を欠くにもかかわらず白血球増多を示し、進行が早く予後不良の場合が多いとされる<sup>1)</sup>。今回我々は急速に胸水貯留を認めドレナージの甲斐なく死の転帰をたどった白血球増多症を伴う癌性胸膜炎の一例を経験したので報告する。

### 症 例

患 者：70歳，男性

主 訴：呼吸困難

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：64歳 胆石症にて胆嚢摘出術

64歳 イレウス

65歳 狭心症

生活歴：農業に従事。動物飼育歴なし。

喫煙歴：10本/日×50年

B.I. 500

現病歴：狭心症のため近医に通院加療中であった。H7年初め頃より呼吸困難を自覚するも放置していた。また胸痛を時折認めていたが狭心痛と思い放置していた。1995年8月26日頃より呼吸困難の増悪、微熱、咳嗽、腹痛が認められたため近医受診。感冒と言われ帰宅するも症状軽快せず翌日当院救急外来受診、胸部X-P上左胸水を指摘され同年8月28日精査加療目的にて当科入院となった。

入院時現症：身長163cm, 体重47kg, 血圧190/

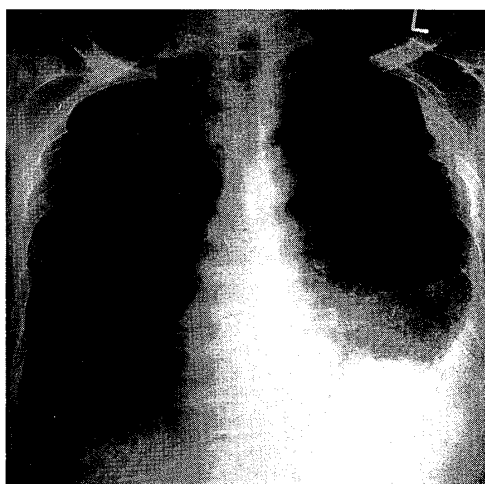
福井総合病院内科

\* 福井医科大学第3内科

\*\* 金沢大学第1病理

**Table 1.** Laboratory findings on admission.

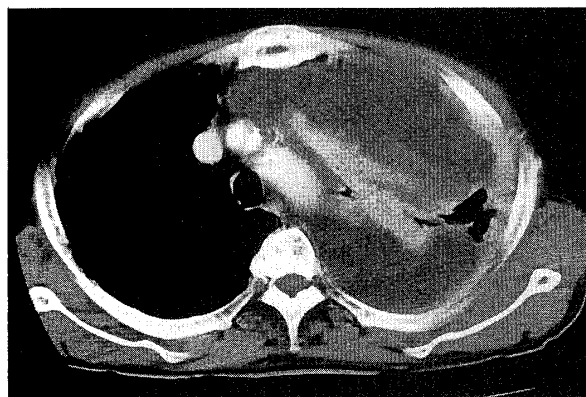
RBC	452×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	138 mEq/l	Tumor marker	
Hb	13.7 g/dl	K	4.3 mEq/l	CEA	8.1 ng/ml
Ht	40.6 %	Ca	8.7 mg/dl	SCC	1.1 ng/ml
WBC	10,100 /mm <sup>3</sup>	Cl	105 mEq/l	SLX	66.3 U/ml
Neut	77.7 %	BUN	19.3 mg/dl	NSE	17.4 ng/ml
Baso	0.6 %	UA	6.8 mg/dl	BGA(O <sub>2</sub> 3 ℓ /mim)	
Eosino	0.5 %	Cr	0.9 mg/dl	PH	7.426
Mono	8.9 %	TP	6.1 g/dl	PCO <sub>2</sub>	30.9 mmHg
Lymph	12.3 %	T.Bill	0.6 mg/dl	PO <sub>2</sub>	65.2 mmHg
PLT	29.7×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	11 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.3 mmol/l
PT	10.5 sec	GPT	7 IU/l	B.E.	-2.3 mmol/l
APTT	31.9 sec	LDH	283 IU/l	SaO <sub>2</sub>	93.5 %
Fibrinogen	452 mg/dl	CPK	76 IU/l		
		ALP	158 IU/l		
		γ-GTP	15 IU/l		
ESR	28 mm/h	LAP	38 IU/l		
CRP	5.3 mg/dl	ChE	59 IU/l		
RA	(-)	Amylase	28 IU/l		
ANA	×20>	T.Chol	113 mg/dl		
		TG	61 mg/dl		

**Fig. 1.** Chest X-ray on admission (August 28, 1995) showing left pleural effusion.

92mmHg, 脈拍数92回/分, 体温36.5℃, 呼吸数30回/分.

口唇チアノーゼあり, 左肺の呼吸音低下が認められた. 太鼓ばち状指あり. 腹部は正常で, 四肢に浮腫は認められなかった. 表在リンパ節腫脹も認められなかった.

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血の白血球数は10,100/mm<sup>3</sup>で, 好中球は77.7%と増加していた. 生化学では, コリンエステラーゼ, 総コレ

**Fig. 2.** Chest CT scan on the third day after admission (August 30, 1995) showing massive pleural effusion with pleural thickening.

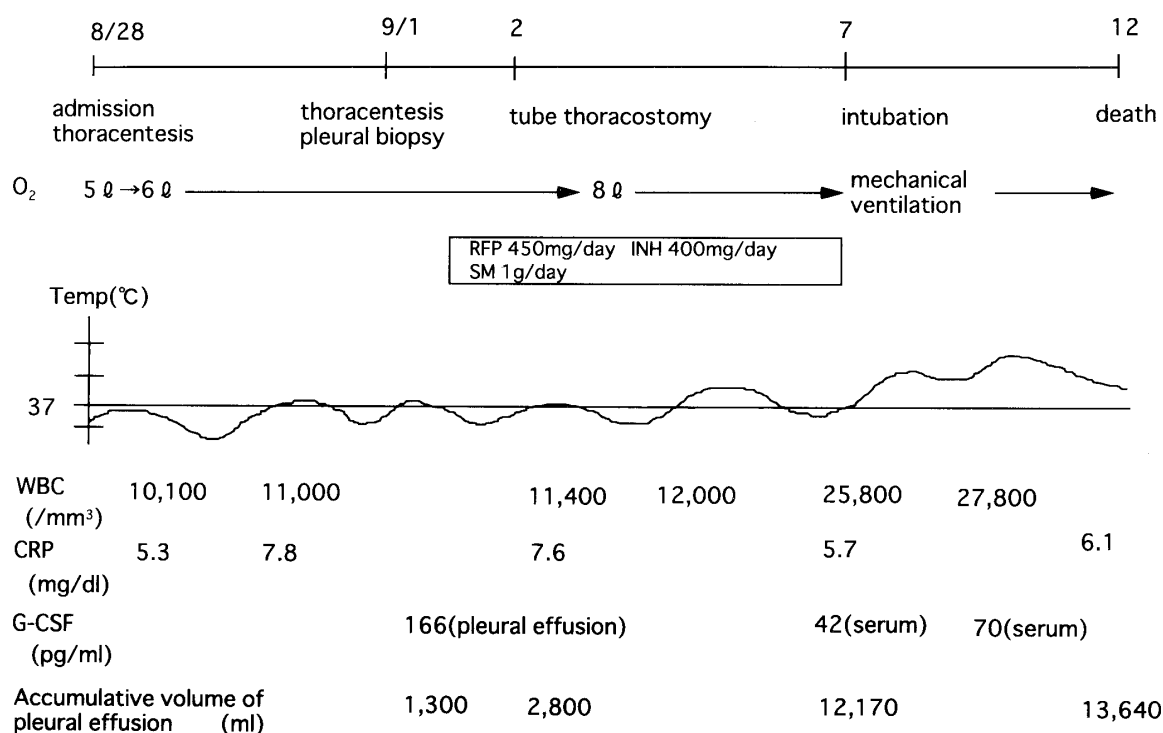
ステロール値の低下を認めた. CRPは5.3mg/dlと上昇していた. 腫瘍マーカーではCEA 8.1ng/ml, SLX 66.3U/ml, NSE 17.4ng/mlと上昇を認めた. 動脈血ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 65.2Torr(酸素3l/分, 経鼻カニューレ吸入下)と低酸素血症を認めた.

入院時胸部X線写真 (Fig. 1): 救急外来受診時には, 左胸水貯留が認められた.

胸部CT写真 (Fig. 2): 第3病日に施行した.

**Table 2.** Examination of pleural fluid.

TP	3.7 g/dl	Cytology ; Class II
LDH	1218 IU/l	
Glu	127 mg/dl	Cell count
Specific gravity	1.028	RBC $9 \times 10^4$ /mm <sup>3</sup>
Rivalta reaction	(-)	WBC $9.6 \times 10^4$ /mm <sup>3</sup>
		Neut 50 %
CEA	8.7 ng/ml	Lymph 40 %
CA19-9	48 U/ml	Mono 5 %
SCC	16.2 ng/ml	Eosino 3 %
SLX	87.3 U/ml	Baso 2 %
NSE	86.1 ng/ml	
ADA	10.7 U/l	Culture ; Tbc(-)
DNA probe method (Tbc)	(-)	Bacteria(-)

**Fig. 3.** Clinical course.

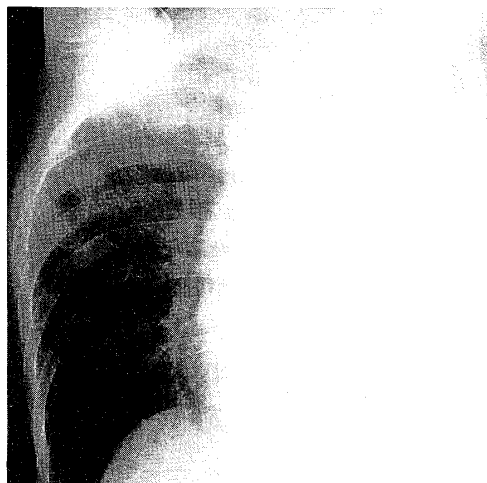
左肺実質は押しつぶされ，胸水が大量に貯留していた。また，胸膜肥厚を伴っていた。

入院時胸水検査所見 (Table 2) : 淡血性で，LDHは高値を示した。培養では結核菌，一般細菌ともに陰性で，ADA値は正常であった。細胞分画では，好中球が50%，リンパ球が40%を占めた。

細胞診はClass IIであったが，各腫瘍マーカーは高値を示した。

入院後経過 (Fig. 3) : 臨床症状および入院翌日の胸部X線写真 (Fig. 4) にて急速な胸水貯留を認めため細菌性あるいは結核性胸膜炎を疑い抗生物質，抗結核剤の投与を行った。しかし，臨

**Fig. 4.** Chest X-ray on the second day after admission (August 29, 1995) showing a remarkable increase of left pleural effusion.

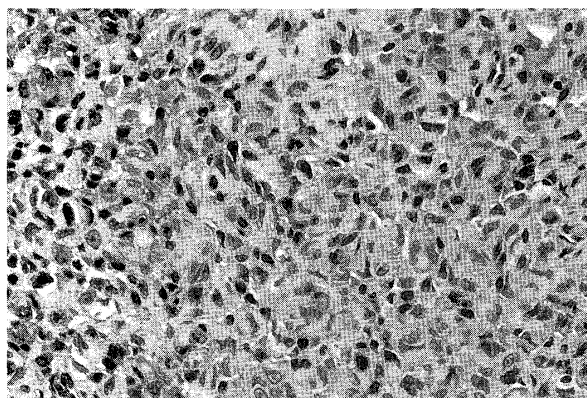


床症状, 胸部X線写真上の胸水は改善認められず, 再度診断確定のため9月1日に胸膜生検を行った。胸膜の病理像(Fig. 5)では, 核が偏在し, 胞体の明るい, PAS陽性の異型細胞が認められ, 低分化型腺癌の胸膜転移と診断された。なお同検体の特殊染色を施行したところ, CEA陰性, またアルシアンブルーとCA125は陰性であった。大量胸水及び胸膜肥厚があり肺実質に明らかな腫瘍を認めず, 他臓器の検査も進めたが, 原発巣は確認できなかった。呼吸困難はさらに増悪, 9月2日よりトロッカーを挿入後, 毎日大量の胸水ドレナージを行った。挿入後5日間で合計約12Lもの胸水の排出があったが, 胸部X線写真上改善がなく胸水貯留が持続し呼吸困難の改善は認められなかった。血液ガス所見の改善がなく, 9月7日より人工呼吸管理となった。しかし, 経過中心室頻拍, 完全房室ブロックを合併し9月12日永眠された。検査所見にて白血球数が最高 $27,800/\text{mm}^3$ (9月7日の値で好中球は84.5%を占める)まで増加したが熱型等より感染の増悪とは考えにくくG-CSF産生腫瘍を疑った。胸水, 血清中のG-CSF濃度を測定したところ胸水中で $166\text{pg}/\text{ml}$ (9月1日の値), 血清中で $70\text{pg}/\text{ml}$ (9月7日の値)と高値を示した。

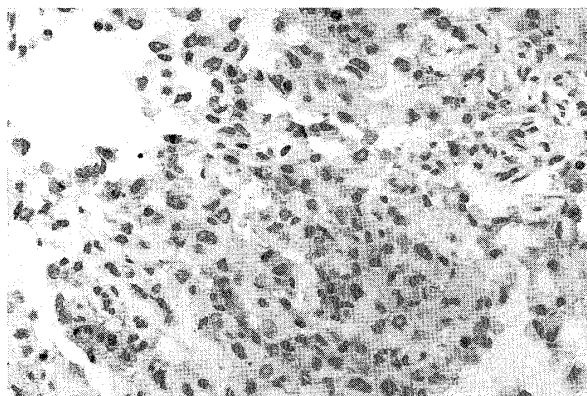
免疫組織学的検討(Fig. 6): 抗G-CSFモノクローナル抗体を用いて壁側胸膜組織の免疫染色

急速に胸水貯留を認めた白血球増多症を伴う癌性胸膜炎

**Fig. 5.** Histology of pleural biopsy specimen revealed the pleural invasion of poorly differentiated adenocarcinoma. (HE stain,  $\times 77$ )



**Fig. 6.** Immunohistochemical examination with anti-G-CSF monoclonal antibody did not reveal G-CSF in the tumor cells. ( $\times 77$ )



を行った。免疫染色では明らかな陽性所見を認めなかった。

### 考 察

1966年BradleyとMetcalf<sup>2)</sup>が顆粒球系前駆細胞の検索にin vitroコロニー法を示して以来, 顆粒球マクロファージコロニー形成を促進させる因子としてCSF(colony-stimulating factor)の概念が確立しCSF産生腫瘍の存在が推測され, それ以来CSF産生腫瘍が報告されている。CSF産生腫瘍については男性に多く, 部位では肺癌, 組織型では大細胞癌が多く, 予後は著しく不良であると言われており, G-CSFは予後に影響を与える因子の一つと考えられる<sup>1)</sup>。

本症例は血中及び胸水中のG-CSF濃度が高値

で、腫瘍細胞によるG-CSF産生が疑われたが、抗G-CSFモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色では陰性所見であり腫瘍細胞におけるG-CSF産生の確証は得られなかった。臨床経過を見ると、入院時は白血球数 $12,000/\text{mm}^3$ と高くなかったが、急速に胸水が増加しそれとともに白血球数が $25,800/\text{mm}^3$ と上昇した。細菌感染が胸腔内局所で起こって、胸水の増加をもたらした。さらに局所炎症細胞より産生されたG-CSFが流血中に入り結果として白血球数上昇をもたらした可能性も考えられる。しかし、胸水検査培養では細菌は認めず、入院時より、経過中抗生物質を併用も胸水増加は続き、細菌感染の可能性は少ないと思われる。腫瘍細胞の免疫染色が陰性でもG-CSFの遺伝子発現を認めたG-CSF産生腫瘍の報告<sup>3)</sup>があり、本症例もその可能性が高いと思われる。G-CSF抗体による染色が陰性で、G-CSFとは異なる顆粒球成熟因子産生が白血球増多をもたらす可能性を述べた報告<sup>4)</sup>もある。本症例は入院時より白血球数は $12,000/\text{mm}^3$ と高くないが、細胞分画にて核の左方移動が見られており、G-CSFは少なからず腫瘍細胞より産生されていたと思われ、経過中より産生量が増加したと考えられる。庄司ら<sup>5)</sup>は、経過途中より白血球増多を呈したG-CSF産生肺癌の例を報告しており、最初より腫瘍細胞にはG-CSF産生能はあり、経過途中よりG-CSF産生量が腫瘍細胞増殖に伴って増加したためではないかと述べている。

胸部CT所見は大量の胸水にて左側肺は虚脱し、壁側、臓側胸膜の肥厚を伴い肺内に腫瘤を同定できなかった。胸腔ドレナージ後に再度胸部CT検査を予定したが、全身状態が悪く施行できなかった。肺腺癌で原発巣が小さい場合、胸膜に播種し、大量の胸水にて肺が虚脱し、しかも結節状に胸膜肥厚がある場合は腫瘤が同定できないことが多いので、本症例もその可能性が高いと思われた。他臓器からの腺癌の胸腔内転移の可能性もありうるが、便潜血検査、腹部エコー、腹部CT検査では異常所見は認めず、その可能性は少ないと思われた。さらにその可能性を否定するために全身精査が必要だったと思われるが、

状態が悪くこれ以上の検査を行うことができなかった。また、壁側、臓側胸膜の肥厚を伴い、一部結節状の部位もあり、悪性中皮腫との鑑別が必要であったが、H.E染色所見および特殊染色にてアルシヤンプルーとCA125が陰性であったことから、その可能性は否定的であった。CEA陰性については過去の文献<sup>6)</sup>においても、低分化型腺癌でもCEA陰性の例は少なからず見られているので問題はないと思われる。以上、肺癌の可能性は高いが原発巣が確認できていないので本症例は癌性胸膜炎と診断せざるをえない。

本症例の興味深い点は、癌性胸膜炎としてはあまりにも急速な胸水の貯留を認め、大量の胸水ドレナージにいたった点である。腫瘍局所より産生されたG-CSFが癌性胸膜炎に何らかの影響を与えているものと考えられた。G-CSFおよびGM-CSF (granulocyte/macrophage-colony stimulating factor)<sup>7)</sup>が腫瘍細胞自体に対してautocrine growth factorとして作用すると言われており、そのような機序が働いているかもしれない。また、最近G-CSFを白血球の減少した患者に注射した際に血液ガス所見を悪化させたり<sup>8)</sup>、ARDS状態を引き起こす<sup>9)</sup>といった報告があり、G-CSFが白血球の分化、増殖を促進するのみでなく、白血球の活性化を促進し生体に不利に働く可能性が示唆されている。本症例では胸腔ドレーン挿入後5日間で合計約12Lもの胸水の排出があり、胸水は滲出性、片側性であり、心不全や低タンパク血症の関連はないことから、腫瘍より産生されたG-CSFが腫瘍周囲の胸腔内の血管の透過性の亢進を増強させたとも推察される。G-CSF産生には他のサイトカイン、IL-1およびIL-6が関与している<sup>10)</sup>とin vitroで報告されており、本症例ではG-CSF濃度のみしか測定していないが、他のサイトカインもparaneoplasticな役割を演じているかもしれない。

私達の検索したかぎりでは、急速に胸水貯留を認めたG-CSF産生腫瘍の報告はなく、本症例はG-CSF産生腫瘍の予後を考える上で貴重な症例と思われた。

## 謝 辞

G-CSF濃度測定および腫瘍組織の免疫特殊染色に御協

急速に胸水貯留を認めた白血球増多症を伴う癌性胸膜炎

力いただいた三共株式会社ならびに株式会社エスアール  
エルに深謝致します。

## 文 献

- 1) 吉原幸治郎, 福山邦昭, 岡村 孝, 他: CSF(colony-stimulating factor)産生肺癌の1剖検例と文献的考察. 癌の臨床 32: 805-809, 1986.
- 2) Bradley TR, Metcalf D: The growth of mouse bone marrow cells in vitro. Aust J Biol Med Sci 44: 287-300, 1966.
- 3) 阿部良行, 中村雅登, 加藤優子, 他: 顆粒球コロニー刺激因子産生肺癌の一例. 肺癌 32: 279-284, 1992.
- 4) 小山信二, 杉山茂樹, 土岐善紀, 他: 白血球過増多症を伴った肺巨細胞癌の1例. 肺癌 36: 41-47, 1996.
- 5) 庄司 晃, 江口正信, 中村雅夫: 経過途中より白血球増多を呈した顆粒球コロニー刺激因子産生肺腺癌の1例. 肺癌 33: 947-952, 1993.
- 6) 由田康弘, 井内康輝, 西阪 隆, 他: 小型肺腺癌におけるCEAの発現様式の臨床病理学的意義についての検討. 肺癌 32: 1049-1057, 1992.
- 7) 熊谷勝男, 島山幸紀, 竹田和由, 他: 癌細胞からのGM-CSFの産生と癌の転移形成性との相関. 癌と化学療法 16: 3367-3373, 1989.
- 8) Schilero GJ, Oropello J, and Benjamin E: Impairment in gas exchange after granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in a patient with the adult respiratory distress syndrome. Chest 107: 276-278, 1995.
- 9) Verhoef G, Boogaerts M: Treatment with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and the adult respiratory distress syndrome. Am J Hematol 36: 285-287, 1991.
- 10) Tsuyuoka R, Takahashi T, Sasaki Y, et al: Colony-stimulating factor-producing tumours: Production of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 is secondary to interleukin-1 production. Eur J Cancer 30A: 2130-2136, 1994.

(原稿受付 1996年2月9日/採択 1996年5月28日)

**A Case of Carcinomatous Pleuritis Accompanied by Leukocytosis  
with a Rapid Increase of Pleural Effusion**

*Naomi Taniguchi, Tetsuo Sakai, Masanori Shimada  
Takeshi Ishizaki\*, Tsuguhiko Nakai\*, Ei Kawahara\*\**

Fukui General Hospital,

\*Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical School,

\*\*Department of Pathology, Kanazawa University School of Medicine

A 70-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea. Chest X-ray film showed left pleural effusion. Histological examination of the pleural biopsy specimen revealed poorly differentiated adenocarcinoma. Carcinomatous pleuritis was diagnosed. Chest X-ray on the second day after admission showed a remarkable increase of left pleural effusion and the volume of drained pleural effusion was reached about 12 liter during five days after tube thoracostomy. Despite the tube drainage method, dyspnea did not improve and the patient died two weeks after admission before chemotherapy could be initiated. During hospitalization, the white blood cell count rose to 27,800/mm<sup>3</sup> without any evidence of bacterial infection. Levels of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in both serum and pleural effusion were high, indicating that the tumor cells produced G-CSF, but immunohistochemical examination of the tumor cells did not show any positive staining for anti G-CSF monoclonal antibody. Carcinomatous pleuritis in this case had an unusual character, perhaps related to the leukocytosis.