

## G-CSF 産生肺肉腫と考えられた 1 例

Granulocyte Colony-stimulating Factor Producing Pulmonary Sarcoma

佐久間文隆<sup>1</sup>・大石明雄<sup>2</sup>・津浦幸夫<sup>3</sup>

**要旨:** 症例は 65 歳男性 . 発熱を主訴とし , 胸部 X 線上異常陰影の精査目的で入院となった . 血液検査で白血球増多 (31900 / $\mu$ l) を認め , 分画では好中球が 95% を占めた . 経皮生検では未分化な悪性腫瘍と診断された . 遠隔転移のないことを確認し , 手術を施行した . 腫瘍は出血と壊死が著明で散在性に膿瘍の形成を認めた . 腫瘍構成組織は巨細胞を混じた大細胞癌様の病理像を呈する部分と類円形ないし紡錘形細胞の束状配列を示す肉腫様の部分が混在し , 両者には相互に移行像が認められたが後者が 90% 以上を占めた . 後者はケラチン陰性で間葉系マーカー (vimentin) と筋系マーカー (MSA) を有していた . 以上より本症例は原発性肺肉腫と考えられた . 免疫組織化学的に G-CSF 陽性細胞が前者優位ながら , 一部には後者にも認められた . 術後化学療法を施行したが効果なく , 肝転移 , 骨転移をきたし術後約 4 カ月で死亡した . 血清 G-CSF 値は術前 389 pg/ml と高値であったが術後 77.9 pg/ml まで低下し , 死亡する直前には 167 pg/ml まで再上昇した . 血清 G-CSF 値が腫瘍の進展状況を推測するのに有効である可能性が示唆された .

[ 肺癌 41(6) 677 ~ 680, 2001, JJLC 41: 677 ~ 680, 2001 ]

**Key words:** Pulmonary sarcoma, Granulocyte colony-stimulating factor, Leucocytosis, Immunohistochemical staining

### はじめに

G-CSF (Granulocyte Colony-stimulating Factor) は顆粒球増殖にかかわるサイトカインである . 近年 , 白血球増多を呈する肺腫瘍症例の中で G-CSF 産生腫瘍の報告例が増加している . 組織型別では大細胞癌の占める割合が多いとの報告が多いが , 今回われわれは興味深い病理組織像を呈した G-CSF 産生肺肉腫と考えられた 1 例を経験したので報告する .

### 症 例

症 例 : 61 歳 , 男性 .

主 訴 : 発熱 .

既往歴 : 10 歳時 , 副鼻腔炎 .

喫煙歴 : 35 本 / 日  $\times$  41 年 .

現病歴 : 平成 8 年 9 月 4 日発熱あり , 9 月 6 日近医を受診した . たまたま胸部単純 X 線検査で異常を指摘され , 仙台市内の某病院を紹介された . 気管支鏡検査で確定診断に至らず , 10 月 26 日精査目的に同病院に入院し

た . 入院後も高熱のほか白血球増多も認められ , 原因不明熱として各種検査を施行された . 副鼻腔炎の既往と尿潜血陽性から , Wegener 肉芽腫症を疑われ , プレドニゾン 60 mg / 日を投与された . また , 肺結核も否定できないことから抗結核療法 (INH, RFP, SM) も開始された . しかし , 高熱は持続し , 本人が地元の福島市での加療を希望したため , 12 月 19 日当院へ転院となった . なお , 近医では過去数回胸部単純 X 線検査を施行されたが異常を認めたことはなかった .

入院時現症 : 身長 178 cm , 体重 68 kg , 血圧 124/74 mmHg , 体温 38.3 , 眼瞼に軽度貧血あり , 呼吸音に異常なし , 心雑音なし , 腹部は平坦 , 軟で腫瘤を触知せず , 表にリンパ節を触知せず , 浮腫なし .

当院転院時の検査所見 : 赤沈が 180 mm/h , CRP は 16.2 mg/dl と強い炎症所見あり . 白血球は 31900 / $\mu$ l と著増し , そのうち好中球数は 95% を占めた . 空腹時血糖は 550 mg/dl と高値であった . 腫瘍マーカー (CEA, CA 19-9, SCC, CYFRA, NSE, ProGRP) の上昇はなかった .

胸部単純 X 線所見 (Fig. 1) : 右上肺野 (S<sup>1</sup>) に比較的境界明瞭な円形の腫瘤影を認めた .

胸部 CT 所見 (Fig. 2) : 右 S<sup>1</sup> に胸壁に接して 6  $\times$  6 cm 大の円形の腫瘤影を認めた . 辺縁は比較的整であるが内部は不均一な低吸収域を認めた . 縦隔リンパ節の腫大 , 胸水は認められなかった (cT3N0) .

入院後経過 : 平成 8 年 12 月 19 日当科へ転院した . 胸部 X 線の右上肺野の異常陰影に対し , 前病院で既に気管

1 . 福島赤十字病院内科

2 . 同 外科

3 . 福島県立医科大学第 2 病理 (現 栃木県立がんセンター病理)

別刷請求先 : 佐久間文隆 福島赤十字病院内科

〒960-8530 福島県福島市入江町 11-31

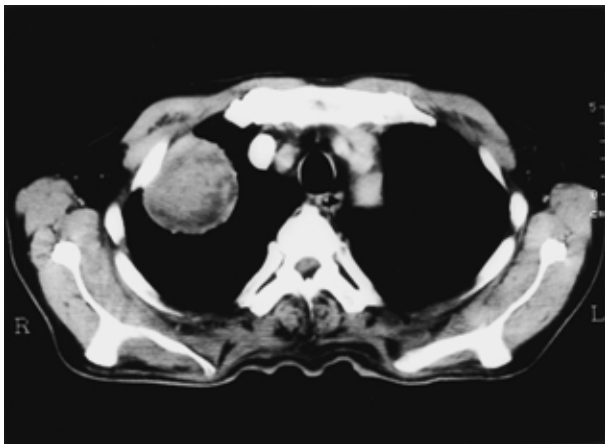
TEL: 024-534-6101

FAX: 024-534-5205

**Fig. 1.** Chest X-ray on admission shows a well-defined tumor shadow in the right upper lung field.



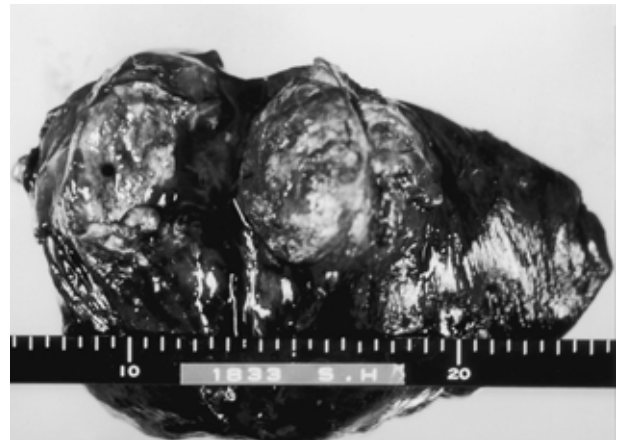
**Fig. 2.** Chest CT scan shows a tumor shadow in the right S<sup>1</sup>.



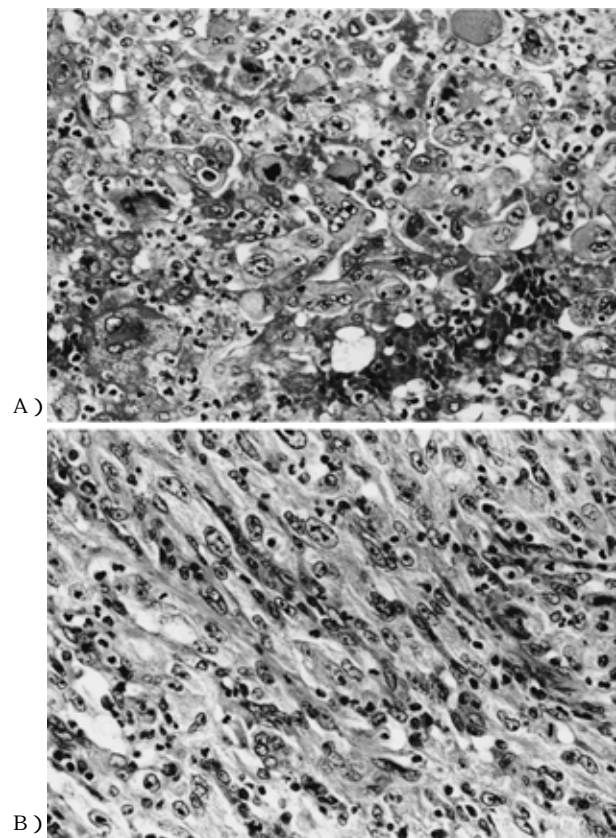
支鏡検査は施行されていたため、12月20日超音波ガイド下に経皮的に吸引生検を行ったところ、ほとんどが壊死に陥った組織ながら未分化型悪性腫瘍とのみ診断され、確定診断には至らなかった。抗結核剤を中止し、ステロイド剤は漸減した。高血糖に対しインシュリンを投与したが、平成9年1月25日にはステロイド剤の中止とともに、血糖値も正常化した。1月17日には白血球数が53400/μlまで上昇し、入院時からの高熱も持続した。胸部CT上、胸壁浸潤を疑わせたが縦隔リンパ節の腫大は認められず、また遠隔転移も認められなかったため(cT3N0M0)、1月25日外科へ転科し2月3日手術を施行した。

手術所見(H9.2.3): 胸骨正中および右第2肋間にて開胸すると右S<sup>1</sup>a-bにかけて7×6×6cm大の腫瘍が存

**Fig. 3.** The cut surface of the excised tumor showed marked yellowish area of necrosis and hemorrhage with scattered abscess.

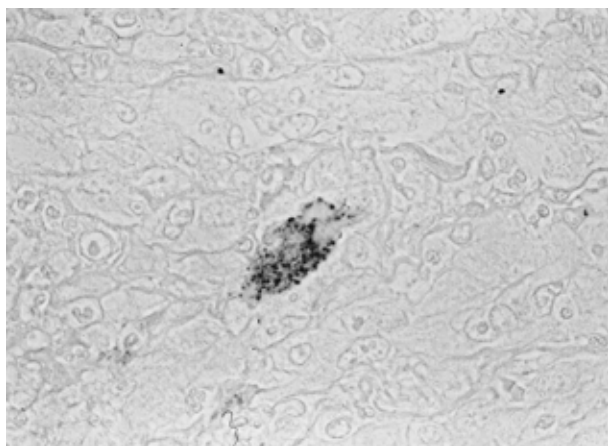


**Fig. 4.** Histological features of excised tumor (H.E. staining)  
A) Carcinomatous area (large cell carcinoma) × 200.  
B) Sarcomatous area × 200.

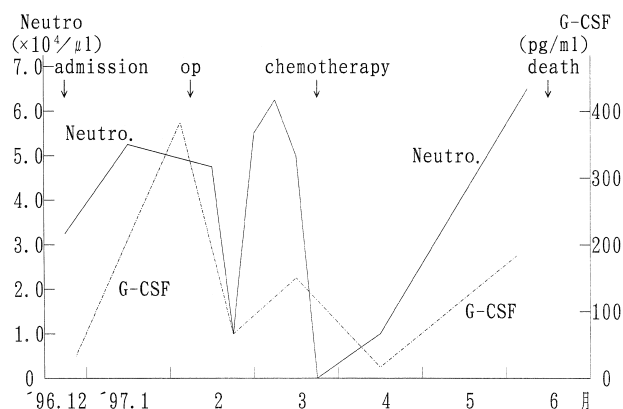


在し、胸壁との癒着が強く、右上葉とともに合併切除を行った。#2,3リンパ節の腫大が認められ、R2aの郭清を行った(E0D0P3PM0,T3N2M0,Stage IIIA)。断面は黄色調で出血と壊死が著明で散在性に膿瘍の形成を認めた(Fig.3)。

**Fig. 5.** Immunohistochemical staining for G-CSF; G-CSF producing cells were observed in carcinomatous area and sarcomatous area.



**Fig. 6.** Changes of peripheral neutrophils and serum G-CSF levels.



病理組織所見：壁側胸膜への直接浸潤を伴って増殖する腫瘍で、剖面では広範囲に出血と膿瘍形成性壊死を認めた。腫瘍は、大細胞癌様の大型巨細胞の増殖像を呈する部分 (Fig. 4A) と類円形ないし紡錘形細胞の束状配列を示す肉腫様の部分 (Fig. 4B) から構成され、領域的には後者が優位で 90% 以上を占めた。背景にはいずれにも多数の好中球浸潤を認め、膿瘍形成像が散見された。両者には部分的に相互に移行する像も認めた。免疫組織化学的には G-CSF 陽性細胞が前者優位ながら一部には後者にも認められた (Fig. 5)。Vimentin, MSA は後者のみにびまん性の陽性所見を認め、また AE1/3 は前者に陽性所見を認めた。なお、郭清されたリンパ節には #2, 3 に転移が認められたが、いずれも肉腫様部分の転移像であった。

術後経過：手術材料の病理診断は当初 undifferentiated carcinoma であったため、3月17日より CDDP + VDS + MMC にて化学療法を開始したが、まもなく肝転移、骨

転移が認められた。その後徐々に全身状態が悪化し、6月14日死亡した。剖検は行われなかった。なお、ELISA法により測定した血清 G-CSF 値は入院時 37.8 pg/ml であったが、手術直前には 389 pg/ml へ上昇し手術により 77.9 pg/ml まで低下した後に再び上昇したが、化学療法によって再度低下し、全身への転移により再上昇した (Fig. 6)。

## 考 察

G-CSF 産生肺腫瘍は血清 G-CSF 値の測定が可能になったことや、それに対するモノクローナル抗体が開発されたことなどにより、近年報告例が増加している。Asano ら<sup>1)</sup>の報告以来、現在までに 50 例ほどの報告があるが、病理組織別には大細胞癌が約 65% を占め<sup>2,3)</sup>、特に巨細胞癌の割合が多い<sup>4,5)</sup>と報告されている。一方、巨細胞癌は従来からいずれの分類においても大細胞癌の亜系として認められていたが、1999 年の新 WHO 分類<sup>6)</sup>では“Large cell carcinoma”から“Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements”の項目に移されており、紡錘形細胞癌などとともに他の組織型 (肉腫様構造を含む) に合併して出現することが多いことを意識した分類となっている (ただし、これら pleomorphic carcinoma は紡錘形細胞、巨細胞癌の領域が 10% 以上を占めることが必要条件となる。) 本例はケラチン (AE 1/3) 陽性の巨細胞を混じる大細胞癌様組織が、ケラチン陰性で間葉系マーカー (Vimentin) と筋系マーカー (MSA) を有する分化の明らかな肉腫様細胞とともに認められるもので、両者が相互に移行像を持つ例である。この所見からは、本例は Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements に相当し、Nakajima ら<sup>7)</sup>の提唱する Sarcomatoid carcinoma と同様の範疇に含まれるとの解釈も可能である。また、森田ら<sup>8)</sup>は肉腫様変態を伴った G-CSF 産生肺大細胞癌の例を報告しているが、肉腫様部分は腫瘍全体の 3 分の 1 であったのに対し、本症例では肉腫様細胞が領域的に 90% 以上を占めていたこと、これらの肉腫様細胞が形態学的にも免疫組織化学的にも平滑筋肉腫とすることを完全に否定できないことから、通常の pleomorphic carcinoma とするよりは肉腫としての取り扱いを考慮したい。本例は大細胞癌様組織のみならず一部には肉腫部分にも G-CSF 陽性細胞を認めたことから特異な例として報告した。

本症例は経過中に数回、血清 G-CSF 値を測定することができた。血清 G-CSF 値は手術により低下した後に再び上昇したが、化学療法によって再度低下が認められ全身への転移により再上昇した。過去には血清 G-CSF 値と白血球 (好中球) 数との間に相関は認められなかったという報告例<sup>9)</sup>もあるが本例では両者間に相関を認めた。また、春日ら<sup>4)</sup>も述べているように、血清 G-CSF 値の測定に

より腫瘍の進展状況を推測するのに有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 40 回日本肺癌学会総会（1999 年 10 月、札幌市）において発表した。

## 文 献

- 1) Asano S, Urabe A, Okabe T, et al: Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* 49: 845-852, 1977.
- 2) 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.
- 3) 富澤由雄, 黒岩 源, 須田孝雄, 他: 極めて急速な腫瘍増大を呈した顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)産生肺腺癌の 1 剖検例. *日胸疾会誌* 34: 1249-1254, 1996.
- 4) 春日郁馬, 米丸 亮, 峯村和成, 他: 血清 G-CSF 値の経過を追った G-CSF 産生肺大細胞癌の 1 例. *日胸疾会誌* 32: 73-77, 1994.
- 5) 酒井 聡, 飯田 豊, 不破誠行, 他: 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)産生肺癌の 1 例. *日胸* 54: 814-818, 1995.
- 6) Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization International Classification of Tumors. Springer, Berlin, 1999.
- 7) Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al: Sarcomatoid carcinoma of the lung a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 86: 608-616, 1999.
- 8) 森田祐二, 山岸雅彦, 四十坊典晴, 他: 肉腫様変態を伴った G-CSF 産生肺大細胞癌の 1 例. *日胸疾会誌* 30: 1548-1553, 1992.
- 9) 小島 弘, 干野英明, 関根球一郎, 他: リンパ節転移巢の免疫組織学的検討で G-CSF 産生肺巨細胞癌と考えられた 1 例. *日胸* 57: 630-636, 1998.

(原稿受付 2001 年 7 月 16 日/採択 2001 年 9 月 4 日)

## Granulocyte Colony-stimulating Factor Producing Pulmonary Sarcoma

*Fumitaka Sakuma<sup>1</sup>, Akio Ohishi<sup>2</sup> and Yukio Tsuura<sup>3,\*</sup>*

Department of Internal Medicine<sup>1</sup> and Surgery<sup>2</sup>, Fukushima Red Cross Hospital  
Department of Pathology II<sup>3</sup>, Fukushima Medical University School of Medicine

\*Dr. Tsuura is now with Department of Pathology, Tochigi Cancer Center

**Background:** Recently, some cases of lung tumors producing granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) have been reported. Most of the tumors were carcinomas such as large cell carcinomas. We report a rare case of pulmonary sarcoma producing G-CSF.

**Case:** A 65-year-old man complaining of fever was transferred to our hospital for further examination of an abnormal shadow on chest X-ray film. His laboratory data on admission showed marked leukocytosis (31900/μl), 95% of which consisted of neutrophils. Percutaneous biopsy yielded a diagnosis of an undifferentiated malignant tumor in his chest. After confirming that there was no distant metastasis, he underwent upper right lobectomy with chest wall resection. The surface of the excised tumor showed marked yellowish area of necrosis and hemorrhage with scattered abscess. Pathological examination of the resected specimen revealed that the tumor consisted of two different components, namely, large cell carcinoma with giant cells and spindle cell sarcomatous lesions infiltrated with multiple neutrophils. More than 90% of the tumor consisted of sarcomatous lesions although there was some variation in both components. Immunohistochemically, the spindle cell component was stained with Vimentin, muscle-specific actin (MSA), and both components were stained by the anti-rhG-CSF monoclonal antibody. On admission, the serum G-CSF level was 37.8 pg/ml, which increased to 389 pg/ml immediately before surgery and decreased to 77.9 pg/ml after surgery. The post operative chemotherapy had no effect and he died 4 months after surgery.

**Conclusion:** This appears to be a rare case of pulmonary sarcoma producing G-CSF. We measured the serum G-CSF levels at several points during his clinical course. The serum G-CSF levels may have been related to the development of the tumor.

[ JJLC 41: 677 ~ 680, 2001 ]