

## 好酸球性胸水を呈した GM-CSF, G-CSF 産生性悪性胸膜中皮腫の 1 例

則行敏生<sup>1</sup>・奥道恒夫<sup>1</sup>・木村厚雄<sup>1</sup>・  
赤山幸一<sup>1</sup>・古賀理恵<sup>1</sup>・武島幸男<sup>2</sup>

**要旨** **背景**．悪性胸膜中皮腫は比較的稀な腫瘍であり，画像所見，胸水所見からの診断は困難なことが多い．好酸球性胸水を呈した granulocyte-macrophage colony-stimulating factor( GM-CSF )，granulocyte colony-stimulating factor ( G-CSF ) 産生性悪性胸膜中皮腫の 1 例を報告する．**症例**．65 歳，男性，2002 年 7 月 29 日右胸背部痛のため当院入院となった．胸水，血液検査，胸部 CT 所見より好酸球性胸水( 胸膜炎)と考えられ，ステロイド内服による診断的治療が施行されたが症状の進行を認めたため，9 月 17 日胸腔鏡下胸膜生検を施行し，悪性胸膜中皮腫( 二相型)と診断した．また，経過を通じて白血球，好酸球増多を認め，血清 G-CSF は 50 pg/dl と高値であり，抗 GM-CSF 抗体，抗 G-CSF 抗体による免疫染色では腫瘍細胞のほとんどの細胞質と約 5% の細胞質にそれぞれ陽性像を認めたことより GM-CSF および G-CSF 産生性腫瘍と診断した．腫瘍の進行，全身状態の悪化を認め，11 月 27 日在院死となった．剖検で悪性胸膜中皮腫の壁側臓側胸膜，心外膜，横隔膜，腹膜，小腸，大腸への進展を認めた．**結論**．炎症反応陽性，治療抵抗性難治性胸水を認めた場合，悪性胸膜中皮腫も疑い早期に胸腔鏡下生検で確定診断を行うことが必要であると考えられた．( 肺癌．2004;44:25-30 )

**索引用語** 悪性胸膜中皮腫，GM-CSF，G-CSF，腫瘍随伴症候群，好酸球性胸水

## Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Producing Malignant Pleural Mesothelioma Accompanied by Eosinophilic Pleural Fluid

Toshio Noriyuki<sup>1</sup>; Tsuneo Okumichi<sup>1</sup>; Atsuo Kimura<sup>1</sup>;  
Koichi Akayama<sup>1</sup>; Rie Koga<sup>1</sup>; Yukio Takeshima<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Malignant pleural mesothelioma( MPM ) is relatively rare. This disease was diagnosed with difficulty by pleural fluid analysis and radiographic findings. The following is a report on a case of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ( GM-CSF ) and granulocyte colony-stimulating factor ( G-CSF )-producing MPM accompanied by eosinophilic pleural fluid. **Case.** A 65-year-old man was admitted with right chest and back pain on July 29, 2002. The eosinophil count in the pleural fluid and the findings of computed tomography( CT )suggested eosinophilic pleurisy. Despite steroid therapy, his symptoms rapidly worsened. The white blood cell ( WBC ) count elevated to 28260/mm<sup>3</sup> and the G-CSF level of the serum elevated at 50 pg/dl. A pleural biopsy under video-assisted thoracoscopic surgery( VATS )was performed on September 17, 2002. Histopathologically, the tumor cells consisted of tubular and nest structures from atypical epithelial cells and spindle-shaped cells. The biphasic type of MPM was diagnosed by the pathological findings. The cytoplasm of almost all tumor cells were immunohistochemically stained with anti-GM-CSF monoclonal antibody. The cytoplasm of 5 percent of tumor cells were immunohistochemically stained with anti-G-CSF mon-

<sup>1</sup> 国家公務員共済組合連合会吉島病院外科；<sup>2</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学。

別刷請求先：則行敏生，国家公務員共済組合連合会吉島病院外科，〒730-0822 広島市中区吉島東 3 丁目 2 番 33 号 ( e-mail: yosijima@ccv.ne.jp )。

<sup>1</sup>Department of Surgery, Yoshijima Hospital, Japan; <sup>2</sup>Division of Medical Intelligence and Informatics, Postgraduate School of Medi-

cal Science, Hiroshima University, Japan.

Reprints: Toshio Noriyuki, Department of Surgery, Yoshijima Hospital, 3-2-33 Yoshijimahigashi, Naka-ku, Hiroshima, Hiroshima 730-0822, Japan ( e-mail: yosijima@ccv.ne.jp )

Received May 26, 2003; accepted November 10, 2003.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

oclonal antibody. He had complications with empyema due to prolonged air-leakage. After 17 weeks, he died on November 27, 2002. The autopsy revealed that the tumor had spread to the pleura and pericardium in the thoracic cavity, and penetrated the diaphragm to involve the peritoneum, the small intestine and colon. **Conclusion.** Even in patients with inflammatory reaction and pleural effusion resistant to treatment, MPM should be considered in the differential diagnosis of tissue biopsy under VATS. (*JJLC*. 2004;44:25-30)

**KEY WORDS** Malignant pleural mesothelioma, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), Paraneoplastic syndrome, Eosinophilic pleural fluid

## 背景

悪性胸膜中皮腫は比較的稀な疾患であるが、アスベストの暴露に関与し、暴露から悪性胸膜中皮腫の発生までの期間は20~40年とされ、近年増加傾向にある<sup>1)</sup>しかし、悪性胸膜中皮腫の診断は画像所見、胸水所見からは困難であり、胸膜生検の組織診断によることが多い。今回我々は好酸球性胸水を呈したGM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)、G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)産生性悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：65歳、男性。  
主訴：右胸背部痛。  
家族歴：特記すべきことなし。  
生活歴：喫煙1日30本、44年間。  
職業歴：調理師、警備員、アスベスト暴露歴なし。  
既往歴：30歳時、急性虫垂炎手術。  
現病歴：2002年7月20日頃より右胸背部痛が出現

し、7月29日近医を受診し、右胸水を指摘され、当院内科に紹介された。7月31日から8月23日まで精査、加療目的で当院内科入院となった。

胸水検査所見 (Table 1): 内科入院時 (2002年7月31日) の胸水検査で、胸水の性状は滲出性で、ADA, CEAの増加は認めなかった。ヒアルロン酸値が12400 ng/ml, LDHが546 IUであった。胸水中の好酸球の割合は59%と高値であった。細胞診はともにclass IIで、細菌学的検査はともに陰性であった。

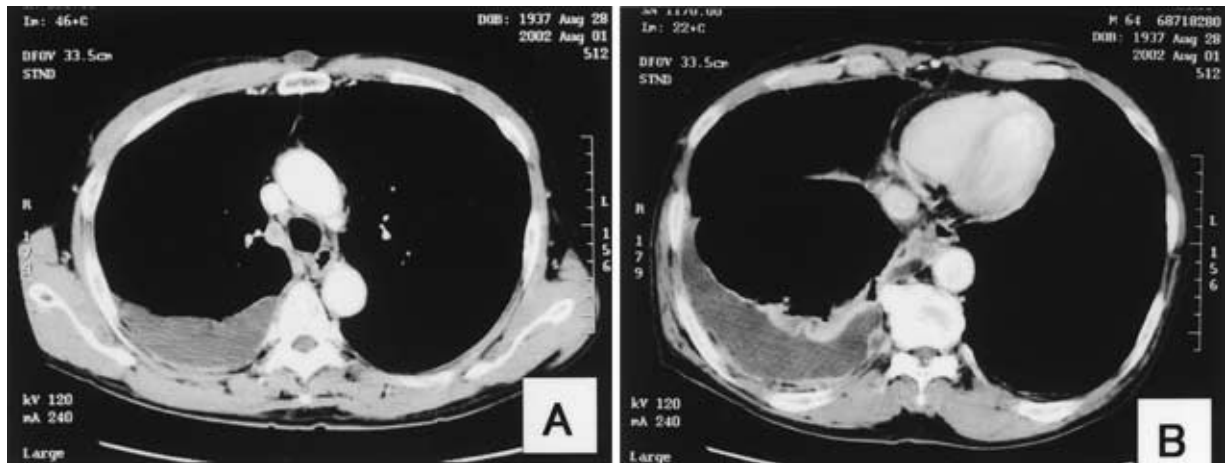
胸部CT写真 (2002年8月1日): 気管レベルでは胸膜の肥厚はなく、傍気管リンパ節の腫大を認め (Figure 1A), 右肺下葉背側の臓側胸膜と壁側胸膜の不均一な肥厚と胸水の貯留を認めた (Figure 1B)。

胸水検査、胸部CT所見より好酸球性胸水 (胸膜炎) と考えられ、ステロイド内服療法による診断的治療 (8月12日よりプレドニン30 mg以後7日毎10 mgずつの減量投与) が行われたが軽快せず、胸腔鏡下胸膜生検目的で9月6日外科紹介となった。その後、胸痛が悪化したため9月10日緊急入院となった。

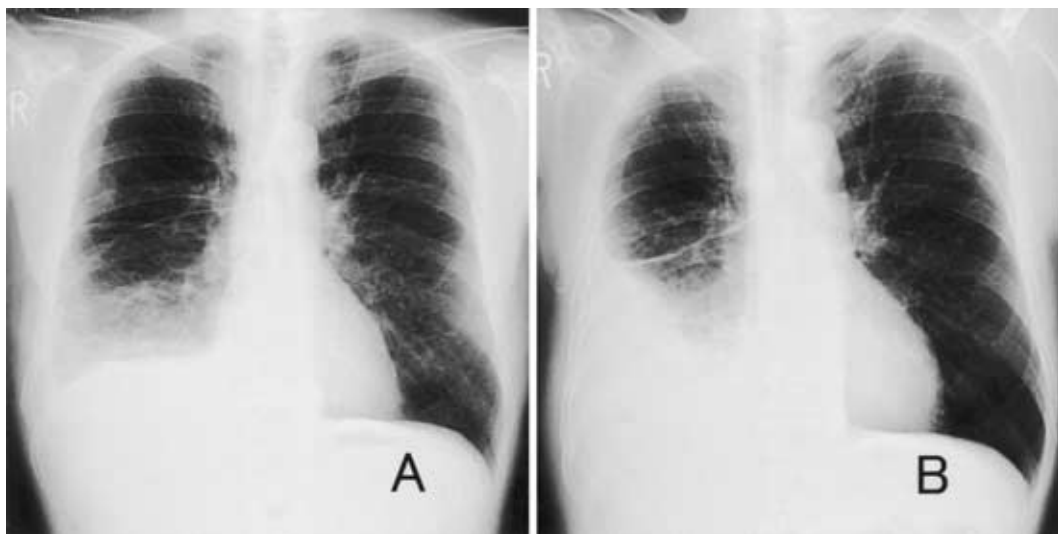
入院時現症：身長154.0 cm, 体重51.7 kg, 脈拍97/分

**Table 1.** Laboratory data and pleural fluid analysis

Blood and serum analysis		Pleural fluid analysis	
WBC	28260/ $\mu$ l	TP	6.6 g/dl
Neu	70.7%	Alb	3.6 g/dl
Lym	4.1%	BUN	11.5 mg/dl
Mo	9.8%	Cr	0.7 mg/dl
Eo	15.3%	Na	129 mEq/l
Baso	0.1%	K	3.9 mEq/l
RBC	$491 \times 10^4/\mu$ l	Cl	91 mEq/l
Hb	15.9 g/dl	Ca	4.9 mEq/l
Hct	46.2%	T.Bil	1.3 mg/dl
Plt	$20.5 \times 10^4/\mu$ l	GOT	17 IU/l
		GPT	21 IU/l
pH	7.428	LDH	400 IU/l
PaCO <sub>2</sub>	42.0 mmHg	ALP	310 IU/l
PaO <sub>2</sub>	79.4 mmHg	CRP	11.30 mg/dl
HCO <sub>3</sub>	27.3 mmol/l	CEA	1.9 ng/ml
BE	3.1 mmol/l	G-CSF	50 pg/dl
SaO <sub>2</sub>	96.3%		
		Rivalta reaction	positive
		Protein	4.7 g/dl
		Specific gravity	1.020
		Glucose	110 mg/dl
		LDH	546
		Eosinophils	59%
		Lymphocytes	24%
		Neutrophil	17%
		ADA	15.0 IU/l
		CEA	2.3 ng/ml
		Hyaluronic acid	12400
		Cytology	class II
		Cultures	negative



**Figure 1.** **A.** Chest CT scan on August 1, 2002 showing pleural effusion and swelling of mediastinal lymph nodes. **B.** Chest CT scan showing pleural effusion and partially thickened visceral and parietal pleura.



**Figure 2.** **A.** Chest X-ray film on July 31, 2002 showing pleural effusion in the right lower lung field. **B.** Chest X-ray film on September 10, 2002 showing increased pleural effusion and atrophy of the right thoracic cavity.

整, 血圧 102/68 mmHg, 体温 38.4, 呼吸数 24/分. 表在リンパ節は触診せず, 心音は整, 右呼吸音の減弱を認めた. 腹部に虫垂切除の手術創を認めた.

外科入院時血液生化学検査所見(2002年9月10日, Table 1): 白血球数 28260/ $\mu$ l(好中球 70.7%, 好酸球 15.3%), CRP 11.30 mg/dl と炎症反応を認めた. 腫瘍マーカーでは CEA 1.9 ng/ml と正常値であった. 血中 G-CSF は 50 pg/dl (正常値 4.7-18.1 pg/dl) と高値であった.

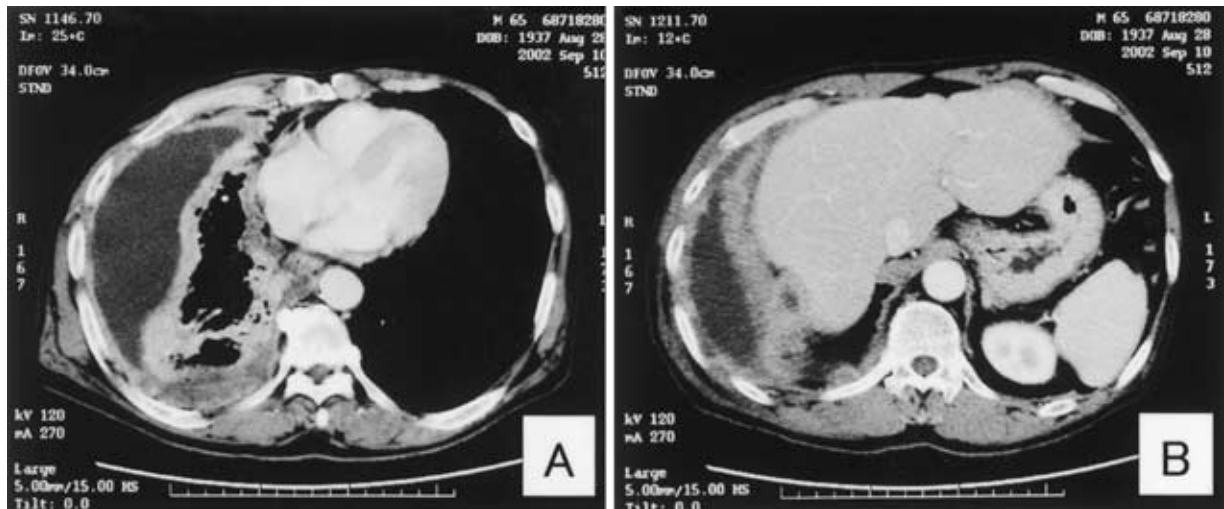
胸部 X 線写真: 内科入院時(2002年7月31日: Figure 2A) と比べ, 外科入院時(2002年9月10日: Figure 2B) では胸水の増加と右胸郭の縮小を認めた.

胸部 CT 写真(2002年9月10日): 2002年8月1日の

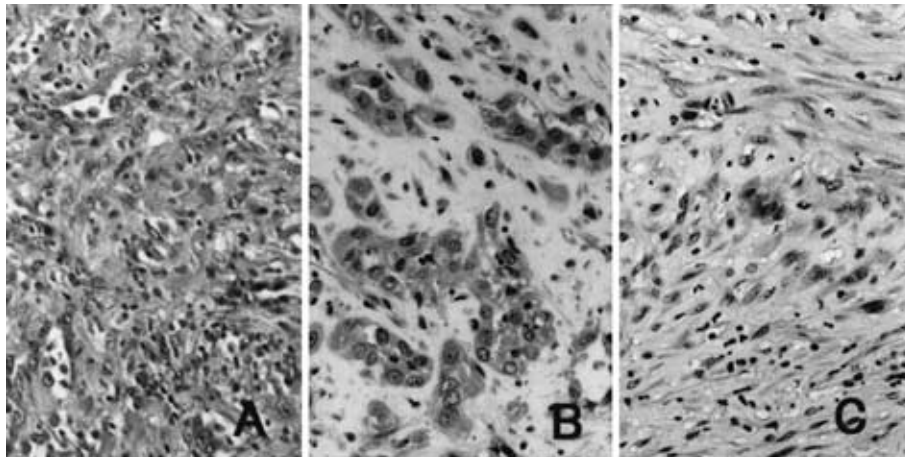
胸部 CT と比べ, 右胸郭の縮小, 著しい右肺下葉の臓側胸膜の円周状病変, 壁側胸膜, 縦隔胸膜の肥厚と胸水の増加(Figure 3A) と横隔膜の不整(Figure 3B) を認めた.

臨床所見の著しい増悪, 細菌感染を伴わない白血球の増加, 血清 G-CSF 値より CSF 産生性悪性腫瘍が考えられた. 9月17日組織学的診断目的で胸腔鏡下胸膜生検を施行した.

手術所見: 硬膜外麻酔併用全身麻酔, 分離肺換気管理下, 左側臥位で胸腔鏡下手術を施行した. 胸腔内に暗赤色胸水, 臓側壁側胸膜全体の肥厚, 硬化, フィブリンの析出, 凝血塊を認めた. 右肺中下葉は横隔膜に癒着し, S<sup>5</sup>癒着部位に硬結を認め, 同部位を生検した. また, 横



**Figure 3.** A. Chest CT scan on September 10, 2002 showing pleural effusion and thickened pleura surrounding the entire lung. B. Chest CT scan showing thickened diaphragm.



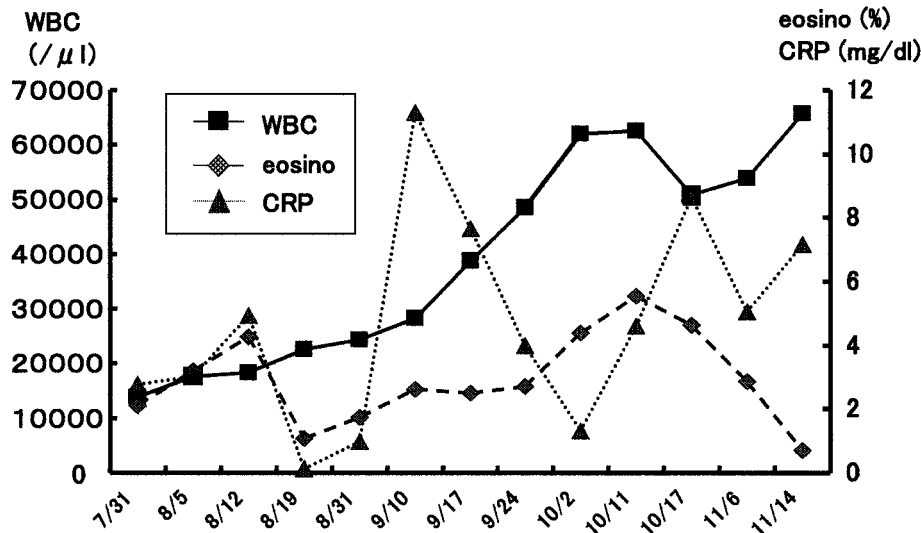
**Figure 4.** A. The tumor was composed of atypical epithelial cells and spindle-shaped cells. The cells were arranged in tubular or nest-like structures. (H & E stain,  $\times 20$ ) B. The cytoplasm of almost tumor cells were immunohistochemically stained with anti-GM-CSF monoclonal antibody. C. The cytoplasm of about 5 percent of tumor cells were immunohistochemically stained with anti-G-CSF monoclonal antibody.

隔膜, 壁側胸膜を生検した. 24 Fr. L字型胸腔ドレーンを留置し, 手術を終了した. 手術時間1時間40分, 出血量54 ml.

病理組織検査所見: 臓側壁側胸膜組織に異型多角形あるいは立方状細胞が不規則な腺腔, 胞巣を形成して浸潤性増殖を示す上皮様部分と, その間に核腫大を示す異型紡錘形細胞の増殖よりなる肉腫様部分の混在を認めた (Figure 4A). 免疫組織学的に上皮様部分ではサイトケラチンに強陽性, ビメンチンに弱陽性, カルレチニンに一部陽性であり, 肉腫様部分ではサイトケラチンに弱陽性, ビメンチンに強陽性, アクチンに強陽性, カルレチニン

に一部強陽性を示した. 悪性胸膜中皮腫 (二相型) と診断された. 悪性胸膜中皮腫国際 TNM 分類 (IMIG 分類) で T3N2M0 stage III と診断した. また抗 GM-CSF 抗体, 抗 G-CSF 抗体による免疫組織学的染色でそれぞれ全腫瘍細胞 (Figure 4B) と約 5% の腫瘍細胞 (Figure 4C) の細胞質に弱陽性所見を認めた. GM-CSF, G-CSF 産生性腫瘍と診断された.

術後経過: 術後膿胸を合併し, 10月18日肺瘻閉鎖術, 胸腔ドレーナージ術を施行した. 11月9日よりせん妄, 喀痰喀出困難, 呼吸困難となり, 気管内挿管, 人工呼吸管理となった. 以後, 左胸水, 腹水など全身状態の著明な



**Figure 5.** Changes of WBC, eosinophil cell rate (%) and CRP levels during the clinical course.

**Table 2.** Clinical features of reported cases of G-CSF-producing mesothelioma

Features	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Gender/age	Male/76	Male/45	Male/61	Male/48	Male/54	Male/65
Histology	biphasic	epithelial	biphasic	desmoplastic	biphasic	biphasic
Location	pleura	pleura	pleura	pleura	pericardium	pleura
Complication	CML				DM	
Leukocytes	125100	51000	21300	14400	52700	28260
Neutrophils	94.5%	93%	93%	77%	93%	70%
Eosinophils			0%			15.3%
Serum G-CSF level, (pg/ml)	No elevation	49.7	67.2	138	88	50
Pleural effusion G-CSF level, (pg/ml)	ND	11,300	13,200	ND	ND	ND
Determination of G-CSF production	IHC RT-PCR	IHC	IHC	IHC	IHC RT-PCR	IHC
Survival, wks	6	4	28	42		17
Source	Masuda, 1995	Rikumura, 1995	Ohbayashi, 1999	Kusuga, 2001	Horio, 1999	Present case

ND: not determined, CML: chronic myeloid leukemia, IHC: immunohistochemistry, DM: diabetes mellitus.

悪化を認め、11月27日在院死となった。

経過中の白血球数、好酸球比率(%), CRPの変動 (Figure 5): 白血球数は発症時より死亡時まで膿胸の合併などの経過にかかわらず 65760/ $\mu$ lまで増加し、感染の経過などで変動したCRPの値と一致しない上昇を示した。好酸球の割合は経過を通じて高値を示した。

剖検結果: 悪性胸膜中皮腫の右壁側臓側胸膜、心外膜、横隔膜、腹膜、小腸、大腸への進展を認め、両側胸水、腹水を認めた。

## 考察

悪性胸膜中皮腫による随伴腫瘍症候群の報告は稀である。本症例は発症時より胸水中の好酸球数の増加(好酸球性胸水の存在)、腫瘍の進展に伴う白血球の増加および

全経過を通じての好酸球増多、血清G-CSFの増加および抗GM-CSF抗体、抗G-CSF抗体による免疫染色での腫瘍細胞の細胞質の染色性より、GM-CSF、G-CSF産生性腫瘍と考えられた。

GM-CSF、G-CSFは顆粒球・マクロファージ系細胞の増殖と成熟をつかさどるコロニー刺激因子の種類である。GM-CSFは分子量22000, 127のアミノ酸より成り、活性化Tリンパ球、内皮細胞、線維芽細胞より産生され、顆粒球・マクロファージ系前駆細胞(CFU-GM)を刺激し、好中球、好酸球、単球・マクロファージのコロニーを形成する。また、G-CSFは分子量19000, 174のアミノ酸より成り、単球、線維芽細胞より産生され、顆粒球系前駆細胞を刺激して成熟顆粒球から成るコロニーを形成させる<sup>3)</sup>

in vitro では GM-CSF, G-CSF を発現した中皮腫の cell line が報告されている。<sup>4</sup> 臨床での報告は G-CSF 産生性悪性胸膜中皮腫 4 例<sup>5-8</sup> と悪性心膜中皮腫<sup>9</sup> の 1 例が報告されているが, GM-CSF 産生性悪性胸膜中皮腫の報告はない。本症例を含めた G-CSF 産生性悪性胸膜中皮腫 5 例と悪性心膜中皮腫 1 例について検討すると全症例男性であり, 年齢は 45 歳から 76 歳であった。中皮腫の組織型 biphasic type が 3 例, epithelial type 1 例, desmoplastic type 1 例であった。白血球数は 21300 ~ 125100/μl であったが, 好酸球の増加を示したものはなかった。血清 G-CSF 濃度は 49.7 pg/ml から 138 pg/ml であり, 胸水中の G-CSF は 2 例で測定されており, 11300 pg/ml と 13200 pg/ml と著明な増加を示していた。免疫染色が全例に施行され, RT-PCR が 2 例に施行され G-CSF 産生が証明されていた。

本症例は好酸球の増多を胸水, 血清に認めている。胸水中の好酸球増多は比較的な稀な病態であり, 胸水中の全白血球に対する好酸球の割合が 10% 以上のとき好酸球性胸水と診断される。Adelman らは文献例の検討により 60% 以上は原因不明, もしくは胸腔内へのガスの存在により引き起こされたものであり, 悪性腫瘍は 8% であり, 悪性胸水における好酸球性胸水の頻度は 4.9% であったと報告している。<sup>10</sup> 本症例での胸水中の好酸球増多は胸水, 血清中 GM-CSF は測定されていないが, 胸膜中皮腫細胞による GM-CSF 産生が原因であると考えられた。

胸部 CT 所見で, 胸膜の肥厚, 胸膜表面の結節性変化, 縦隔側胸膜病変, 円周状病変, プラーク, 胸郭の縮小, 皮下, 筋肉への浸潤や肺門, 縦隔リンパ節の腫大などをもとにして, 悪性胸膜中皮腫, 結核性胸膜炎, 癌性胸膜炎の鑑別が可能か検討した報告では悪性胸膜中皮腫は結節性変化の有無, 胸壁への浸潤の有無などで結核性胸膜炎との鑑別はある程度可能であるが, 癌性胸膜炎との鑑別は困難であったとしている。<sup>11</sup> 本症例の胸部 CT 所見では, 内科入院時に右下葉背側の臓側胸膜と壁側胸膜の肥厚と胸水を認める程度で特異的な所見は乏しく, その約 1 ヶ月後では胸膜の肥厚, 胸膜表面の結節性変化, 縦隔側胸膜病変, 円周状病変胸郭の縮小などを認めたが癌性胸膜炎との鑑別は困難であった。

確定診断には組織学的診断が必要である。確定診断率は, 胸水の細胞診は 26%, 壁側胸膜針生検では 21% であり, 確定診断は得られにくい。胸腔鏡による胸膜生検は 98% の診断率であるだけでなく, 腫瘍の胸腔内での広がりを確認できる有用な手段である。<sup>12</sup> しかし, 胸腔鏡下生検の問題点として胸腔鏡挿入部に腫瘍が浸潤した報告もあり,<sup>13</sup> また, 本症例のように臓側胸膜肺生検部より術後肺癰を合併した場合, 胸膜の治癒遷延や肺の拡張障

害のために難治性肺癰となる可能性があることを念頭におき, 壁側胸膜の生検で診断が可能ならば肺生検は避けるべきであると考えられた。

発熱や胸痛などの臨床症状を呈し, 炎症反応陽性で治療抵抗性の難治性胸水を認めた場合, 悪性胸膜中皮腫も疑い早期に胸腔鏡検査による生検で確定診断を行う必要がある。

好酸球性胸水を呈し, 臨床診断に苦慮した稀な GM-CSF, G-CSF 産生性悪性胸膜中皮腫の 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第 44 回日本肺癌学会総会 (2003 年 11 月, 東京) にて発表した。

## REFERENCES

1. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet*. 1995;345:535-539.
2. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995; 108:1122-1128.
3. 仁保善之. 顆粒球の分化と増殖. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 他, 編集. 最新内科学大系 白血病. 東京: 中山書店; 1992:3-15.
4. Demetri GD, Zenzie BW, Rheinwald JG, et al. Expression of colony-stimulating factor genes by normal human mesothelial cells and human malignant mesothelioma cells lines in vitro. *Blood*. 1989;74:940-946.
5. Masuda Y, Kizaki M, Ueno H, et al. Chronic myelogenous leukemia (CML) associated with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-producing mesothelioma. *Leukemia*. 1995;9:1591-1594.
6. Rikimura T, Ichikawa Y, Ogawa Y, et al. Production of granulocyte colony-stimulating factor by malignant mesothelioma. *Eur Respir J*. 1995;8:182-184.
7. Ohbayashi H, Nosaka H, Hirose K, et al. Granulocyte colony stimulating factor-producing diffuse malignant mesothelioma of pleura. *Intern Med*. 1999;38:668-670.
8. Kusuga I, Ishizuka S, Minemura K, et al. Malignant pleural mesothelioma produces functional granulocyte-colony stimulating factor. *Chest*. 2001;119:981-983.
9. Horio H, Nomori H, Morinaga S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing primary pericardial mesothelioma. *Hum Pathol*. 1999;30:718-720.
10. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med*. 1984;77:915-920.
11. 塩田雄太郎, 佐藤利雄, 山口和男, 他. 悪性中皮腫に於ける CT 所見 他の胸膜炎の疾患との鑑別を中心にして. 日胸疾会誌. 1994;32:309-314.
12. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 prospective patients. *Cancer*. 1993;72:389-393.
13. 伊豫田明, 宮元秀昭, 坂尾幸則, 他. 胸腔鏡下生検で診断し, 拡大胸膜肺全摘術を行ったびまん性悪性中皮腫の 1 治験. 日胸外会誌. 1995;43:889-893.