

ORIGINAL ARTICLE

G-CSF 産生腫瘍と考えられた肺肉腫様癌 3 例の検討

笠井大介¹・小谷義一¹・奥野恵子¹・小林和幸¹・
船田泰弘¹・西村善博¹・大林千穂²

Three Cases of Sarcomatoid Carcinoma of the Lung Which Were Regarded as Granulocyte-colony Stimulating Factor-producing Tumors

Daisuke Kasai¹; Yoshikazu Kotani¹; Keiko Okuno¹; Kazuyuki Kobayashi¹;
Yasuhiro Funada¹; Yoshihiro Nishimura¹; Chiho Obayashi²

¹Division of Respiratory Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan; ²Division of Diagnostic Pathology, Kobe University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Sarcomatoid carcinoma of the lung is a relatively rare tumor. We encountered 3 cases of sarcomatoid carcinoma of the lung with marked leukocytosis and elevation of serum granulocyte-colony stimulating-factor (G-CSF) in 2006 and 2007. **Cases.** Cases were a 56-year-old man, a 57-year-old man and a 70-year-old woman with clinical stage IIIB carcinoma and elevated serum G-CSF levels. We treated all 3 with concurrent chemoradiotherapy. Two of the 3 cases achieved partial response and were well more than 12 months after treatment without any enlargement of their tumors. The remaining case suffered the tumor enlargement and the deterioration of general condition after the first cycle of chemotherapy, and therefore antitumor treatment was abandoned. The findings of leukocytosis highly correlated with therapeutic efficacy. **Conclusion.** Although the prognosis of patients with sarcomatoid carcinoma with or without G-CSF-producing tumors is reportedly poor, 2 of the present 3 cases responded well to chemoradiotherapy and achieved long-term recurrence-free survival periods.

(JLCC. 2010;50:894-900)

KEY WORDS — Sarcomatoid carcinoma, G-CSF-producing tumor, Chemotherapy, Radiotherapy

Received February 16, 2010; accepted October 27, 2010.

要旨 — **背景.** 肺肉腫様癌は肺癌の中でも比較的稀な腫瘍である。今回我々は、2006年から2007年にかけて著明な白血球増多とG-CSFの高値を伴う3例の肺肉腫様癌を経験したためこれらを報告する。**症例.** 56歳男性、57歳男性、70歳女性。いずれもstage IIIB症例でありG-CSFの高値と著明な末梢血白血球増多を認めた。化学療法と放射線照射の同時併用療法を行い、2例ではpartial responseの効果が得られ、治療後1年以上の無病再発期間が得られたが、1例では治療経過中に腫瘍の増大と全

身状態の悪化を認め、1コース終了後に治療を中断した。3例ともに治療経過中の腫瘍の縮小、増悪に並行して末梢血白血球数の減少、増加を認め、白血球数の推移は病勢と強く相関していた。**結論.** 一般的に肉腫様癌、G-CSF産生腫瘍では予後不良の症例が多いと報告されているが、化学療法と放射線照射の同時併用療法を行うことにより予後の改善が期待できるものと思われた。

索引用語 — 肉腫様癌, G-CSF産生腫瘍, 化学療法, 放射線治療

¹神戸大学大学院医学研究科呼吸器内科学；²神戸大学医学部附属病院病理部。

受付日：2010年2月16日，採択日：2010年10月27日。

はじめに

肺肉腫様癌は非小細胞肺癌の中でも比較的稀な腫瘍であり、一般的に予後が悪いとされている。また、G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 産生腫瘍は疫学的に肺癌に多く、中でも非小細胞肺癌の占める割合が高い。今回、G-CSF 産生腫瘍と考えられた肺肉腫様癌の3例を経験したので報告する。

症例

症例 1

症例：56歳，男性。

主訴：特になし。

生活歴：喫煙 20本/日×36年間。

現病歴：2006年9月に会社で行われた検診にて胸部異常陰影を指摘され当科紹介受診。気管支内視鏡検査、全身検索にて肺肉腫様癌（紡錘細胞癌・巨細胞癌）(Figure 1a)，cT4N0M0 stage IIIB と診断され加療目的にて入院となった。

入院時現症：身体所見に特記事項なし。

入院時検査所見：末梢血にて白血球 31,100/ μ l (好中球

83%，好酸球 4%，単球 5%，リンパ球 8%)，Hb 11.8 g/dl，血小板 $57.4 \times 10^4/\mu$ l と白血球・血小板の著明な上昇、軽度の貧血を認め、その他 CRP 5.12 mg/dl および G-CSF 151 pg/ml の上昇を認めた。CEA および CYFRA はいずれも基準値以下であった。

臨床経過：胸部 CT で腫瘍の胸壁・気管壁への浸潤が認められたことより手術適応外と判断し、シスプラチン (80 mg/m², day 1)，エトポシド (100 mg/m², day 1～3) にて化学療法を 4 コース施行すると同時に放射線照射 (60 Gy/30 Fr) を行った。治療開始後、腫瘍は縮小し partial response の効果判定となるとともに (Figure 2)，末梢血白血球数の減少も認めた。治療終了 1 年後においても白血球数は正常範囲内であり、明らかな再発を認めることなく経過している (Figure 3)。

症例 2

症例：57歳，男性。

主訴：発熱，全身倦怠感，体重減少。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本/日×20年間。

現病歴：2006年9月より全身倦怠感が出現するとともに 2 カ月で 10 kg の体重減少を認めた。前医にて肺炎

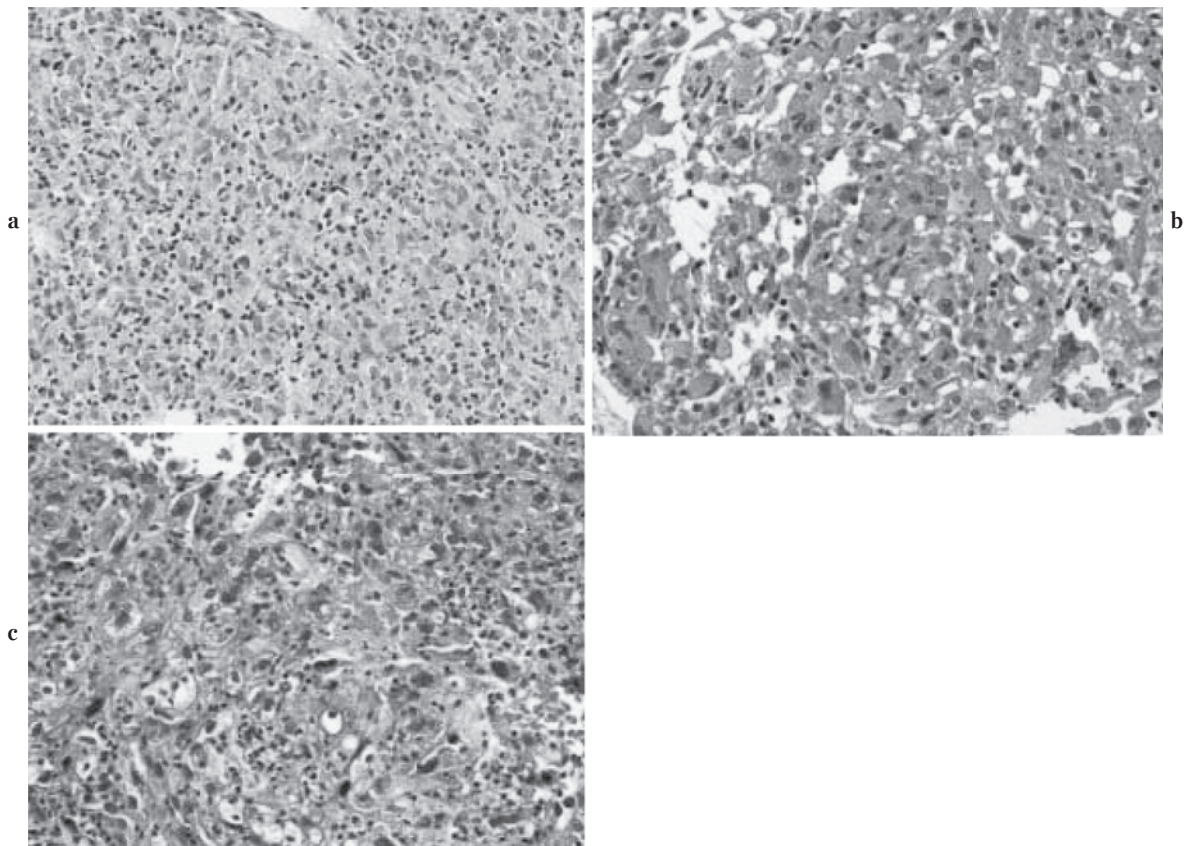


Figure 1. Pathological findings. (a) Case 1. (b) Case 2. (c) Case 3. Biphasic components are shown in the sarcomatoid carcinoma areas (Hematoxylin-eosin stain).

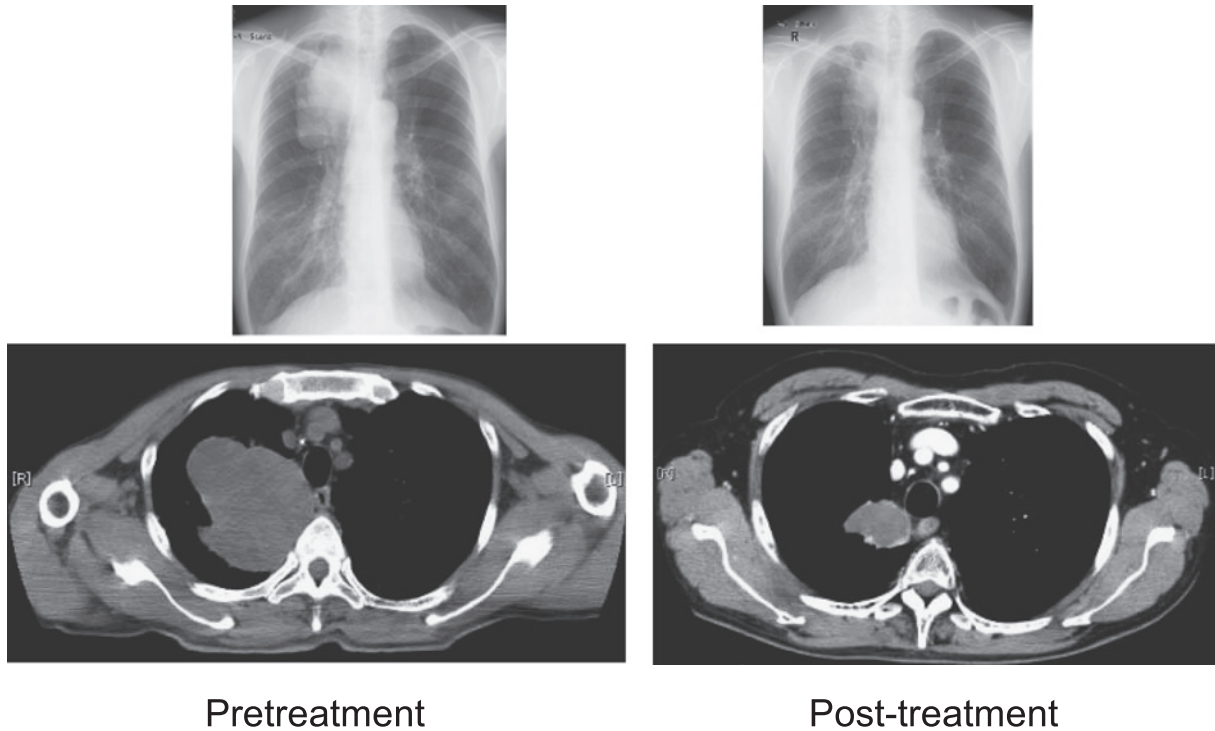


Figure 2. Radiological findings of Case 1. Remarkable reduction in tumor size is shown after treatment.

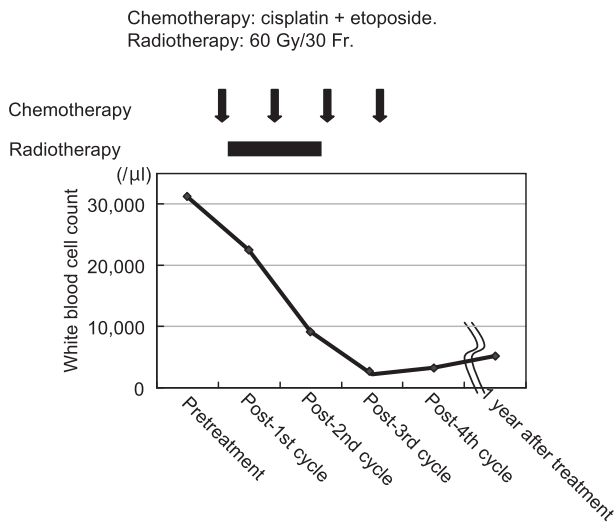


Figure 3. Clinical course of Case 1. Improvement in leukocytosis highly correlated with tumor shrinkage.

と診断され抗菌薬の投与を受けたが改善を認めないために当科に紹介となった。CT 下肺生検，全身検索にて肉腫様癌（巨細胞癌）(Figure 1b)，cT4N2M0 stage IIIB と診断され加療目的にて入院となった。

入院時現症：右上肺野の呼吸音の低下を認めた。

入院時検査所見：白血球 25,100/ μ l(好中球 89%，好酸

球 1%，単球 4%，リンパ球 6%)，Hb 6.6 g/dl，血小板 $65.7 \times 10^4/\mu$ l と末梢血白血球・血小板の著明な上昇，貧血を認め，CRP 16.73 mg/dl および G-CSF 54.1 pg/ml の上昇を認めた。CEA および CYFRA はいずれも基準値以下であった。

臨床経過：胸部 CT で腫瘍の気管壁への浸潤を認めたため手術適応外と判断した。全身状態が不良 (performance status 2) であったためカルボプラチン (area under the blood concentration time curve 5, day 1)，エトポシド ($100 \text{ mg}/\text{m}^2$, day 1~3) を用いて化学療法を行うとともに原発巣に対して放射線照射を行った。しかし，1 コース目の治療中に grade 4 の白血球減少，好中球減少が出現した。治療後の効果判定では腫瘍は増大しており，白血球数は骨髓抑制改善後に急速な増加を認め，治療終了 1 カ月後以降は $40,000/\mu$ l 以上と著明な高値での推移となった (Figure 4, 5)。また，放射線照射を 56 Gy 行った時点で頭部 MRI にて脳転移が認められたことより progressive disease と判断した。この時点で全身状態が不良であったこと，有害事象が強く出現したこと，および治療抵抗性であったことより化学療法の継続は困難と考え，治療を中断した。

症例 3

症例：70 歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽。

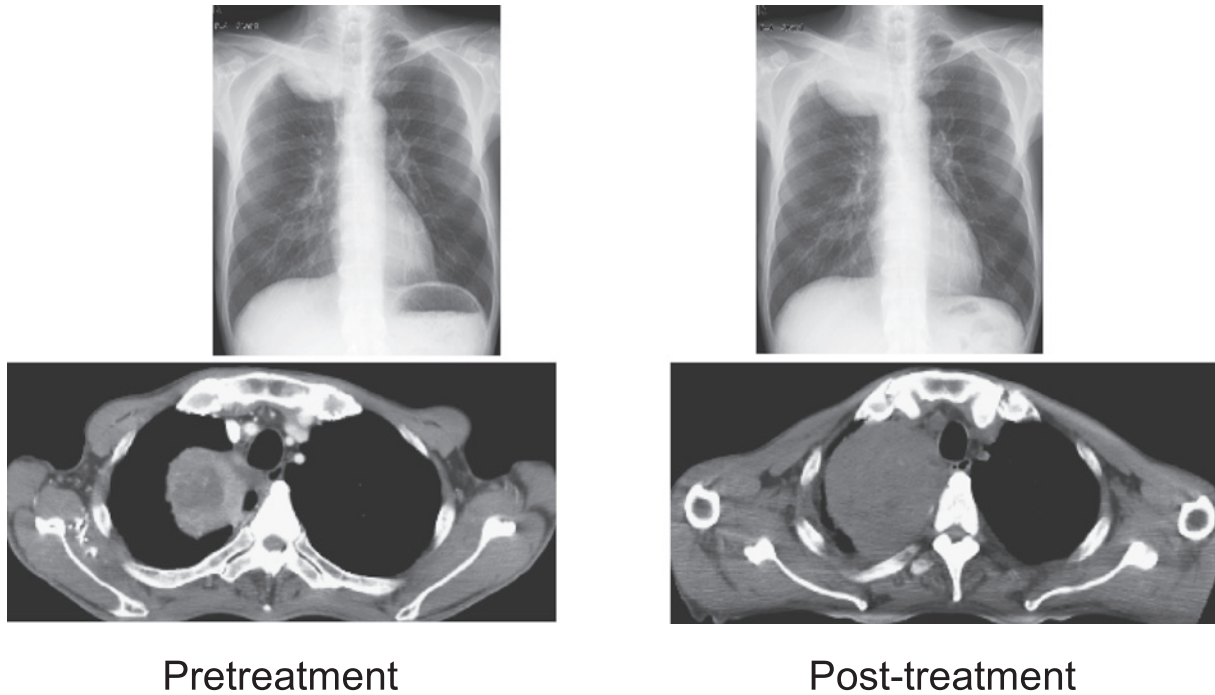


Figure 4. Radiological findings of Case 2. The tumor size increased despite combined modality treatment.

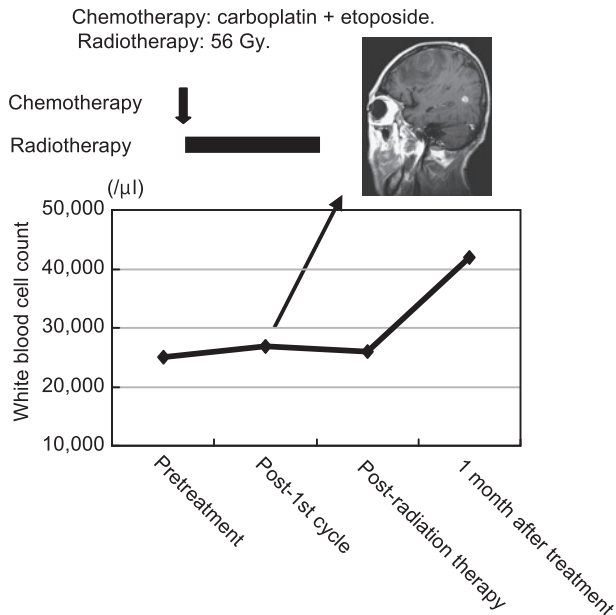


Figure 5. Clinical course of Case 2. Leukocytopenia (grade 4) and neutropenia (grade 4) were observed during the 1st cycle of chemotherapy. Leukocytosis was exacerbated by tumor growth.

生活歴：喫煙 20 本/日 × 30 年間。

現病歴：2007 年 4 月末より発熱，咳嗽が持続したため近医を受診し，胸部異常陰影を指摘され前医に紹介され

た。CT 下肺生検および全身検索にて肺肉腫様癌(巨細胞癌) (Figure 1c)，cT4N1M0 stage IIIB と診断され加療目的にて当科に紹介となった。

入院時現症：身体所見に特記事項なし。

入院時検査所見：白血球 31,800/μl (好中球 74%，好酸球 1.8%，単球 5.5%，リンパ球 17%)，Hb 11.2 g/dl，血小板 $54.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と白血球・血小板の著明な上昇，軽度の貧血を認め，CRP 14.2 mg/dl および G-CSF 181 pg/ml の上昇を認めた。CEA および CYFRA はいずれも基準値以下であった。

臨床経過：胸部 CT で腫瘍の右肺動脈・上大静脈・右心房への浸潤を認めたことより手術適応外と判断し，シスプラチン (80 mg/m², day 1)，エトポシド (100 mg/m², day 1~3) を用いて化学療法を 3 コース施行すると同時に放射線照射 (56 Gy/28 Fr) を行った。治療開始後，腫瘍は縮小し partial response の効果判定となるとともに (Figure 6)，末梢血白血球数の減少も認めた。治療終了 1 年後においても末梢血白血球数は正常範囲内であり，明らかな再発を認めず経過している (Figure 7)。

考 察

本症例群はいずれも G-CSF が高値を示す肺肉腫様癌で，腫瘍の病勢とともに末梢血白血球数の増減が認められた。本邦では G-CSF 産生腫瘍の診断基準として浅野¹の提唱した，①原因のない著明な白血球数の増加，②血

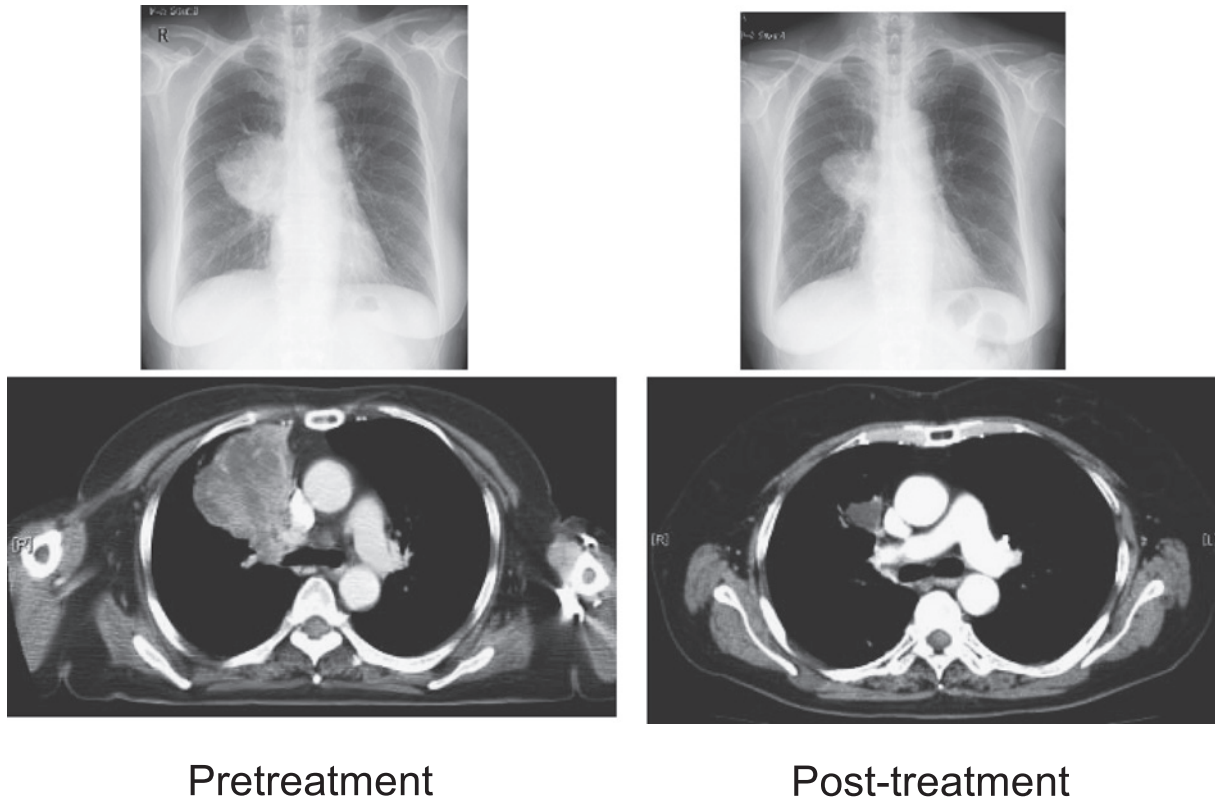


Figure 6. Radiological findings of Case 3. Remarkable reduction in tumor size is shown after treatment.

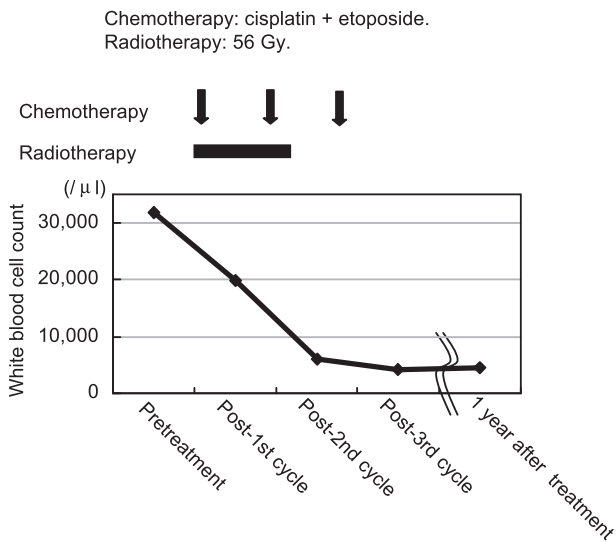


Figure 7. Clinical course of Case 3. Improvement in leukocytosis highly correlated with tumor shrinkage.

清中 G-CSF 測定値の上昇, ③腫瘍切除による白血球数の減少, ④腫瘍内における G-CSF 産生の証明の 4 項目が用いられることが多い. 本症例群においては上記①②を満たしており, ③に関しても治療による腫瘍の縮小や病状

の増悪に伴い, 白血球数の増減が認められた. ④に関しては未検であるが, これらの結果よりいずれも臨床的には G-CSF 産生腫瘍の可能性が高いと考えられた. 組織像では G-CSF 産生腫瘍は腫瘍間質に多数の好中球が浸潤する特徴を有しているが, 本症例群においても全症例で同様の所見を呈していた. 疫学的には G-CSF 産生腫瘍は肺癌に多いとされており, 中でも報告の半数以上が大細胞癌, 巨細胞癌などの非小細胞肺癌で,² 本症例群も 3 例とも巨細胞癌の組織像を有していた. 一般的には G-CSF 産生腫瘍は進行が速く, 予後不良であることが知られており, 肺癌においても G-CSF 遺伝子の発現により非小細胞癌の予後が有意に悪化するとの報告がなされている.^{3,4}

肉腫様癌の分類は Figure 8 に示すとおり経時的に変遷を遂げているが, 現在では多形癌・紡錘細胞癌・巨細胞癌・癌肉腫・肺芽腫の 5 種類に分類されている.⁵⁻⁷ 本症例群の症例 1 は肉腫様成分として紡錘細胞癌と巨細胞癌が混在する組織像を呈しており, 上皮性腫瘍成分は大細胞癌であった. 症例 2, 3 はいずれも巨細胞癌の組織像であり, 採取された検体には扁平上皮癌・腺癌・大細胞癌などの成分は含まれていなかった.

疫学的には肉腫様癌は肺非小細胞癌の約 0.1~0.4% を

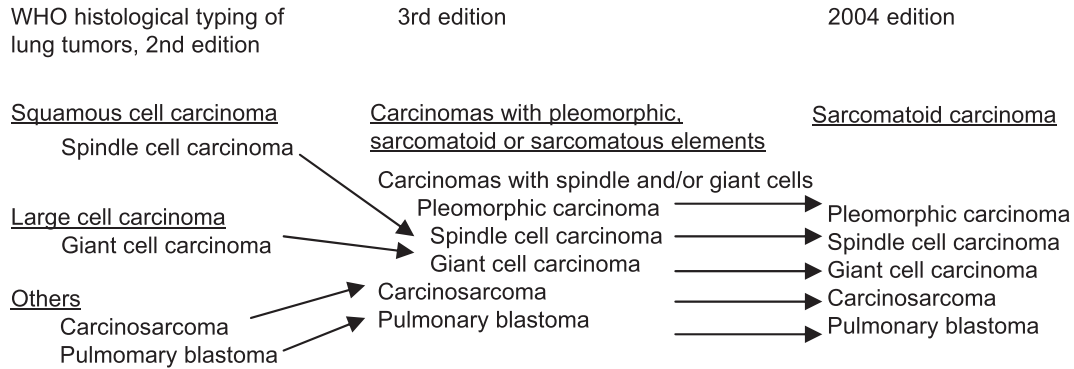


Figure 8. Definitions of sarcomatoid carcinoma vary among differing classifications of histological typing.

占めるとされている比較的稀な腫瘍である。Fishbackら⁸は肺癌は高齢、男性、喫煙者に好発し、それ以外の肺癌と比較して有意に予後が悪く、予後不良の因子として腫瘍径 (>5 cm)、臨床病期 (>stage I)、リンパ節浸潤を挙げている。Martin ら⁹は、原発性肺癌の術後患者の解析で肉腫様癌は非小細胞癌と比較して病期が進行した段階で発見される傾向があるとしており、平均生存期間、3年生存率、5年生存率ともに有意に不良であると報告している。また、stage I~IVの諸病期ごとの解析においても全病期で有意に予後が不良であるとしている。その他の報告¹⁰⁻¹⁴においても肉腫様癌患者の平均生存期間は8~19カ月であり、非小細胞癌と比較して有意に予後不良であったとの結果が示されている。その一方で肺癌腫瘍とその他の肺癌では予後に差を認めないとの報告もなされており、Nakajimaら¹⁵は、肉腫様癌と非小細胞癌の術後成績の検討で、肉腫様癌の予後不良因子として臨床病期 (>stage I)、リンパ節浸潤を挙げたうえで、術後103カ月までの経過観察では両者の生存曲線に有意差を認めなかったと報告している。このように肉腫様癌の予後に関しては、非小細胞癌と比較して予後が悪いとの報告が多いものの、報告ごとに結果に差異を認めている。原発性肺癌の中でも症例数が少なく、また前述のとおり肉腫様癌の定義自体が経時的に改定されてきたため、過去の文献を一概に比較するのが難しい点もあると思われる。

一方で我々が今回報告した3例においては全例とも手術適応外の進行期で発見されており、また前述の予後不良因子の多くを満たしているものの、うち2例に関しては現在まで良好な経過を辿っている。肉腫様癌の手術適応外症例に対してはプラチナ製剤にパクリタキセルもしくはエトポシドなどを併用している症例報告が認められるが、標準的治療は確立されていない。今後のさらなる症例の集積が期待される場所であるが、遠隔転移のな

い症例においては化学療法と放射線照射の同時併用療法により予後の改善が十分に期待されるものと思われた。

結語

G-CSF産生腫瘍と考えられた肺癌腫瘍の3例を経験した。肉腫様癌、G-CSF産生腫瘍ともに予後不良の症例が多いが、化学療法と放射線照射の同時併用療法により予後の改善が期待できると考えられた。

REFERENCES

1. 浅野茂隆. GM-CSF産生腫瘍. 最新医学. 1983;38:1290-1295.
2. Hasegawa S, Suda T, Negi K, Hattori Y. Lung large cell carcinoma producing granulocyte-colony-stimulating factor. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:308-310.
3. Nakamura M, Oshika Y, Abe Y, Ozeki Y, Katoh Y, Yamazaki H, et al. Gene expression of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 1997;17:573-576.
4. Pei XH, Nakanishi Y, Takayama K, Bai F, Hara N. Granulocyte, granulocyte-macrophage, and macrophage colony-stimulating factors can stimulate the invasive capacity of human lung cancer cells. *Br J Cancer.* 1999;79:40-46.
5. World Health Organization. *Histological typing of lung tumors.* 2nd ed. Geneva: WHO; 1981.
6. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumors.* 3rd ed. Berlin: Springer; 1999.
7. *Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.* Geneva: WHO; 2004.
8. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer.* 1994;73:2936-2945.
9. Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, Roth JA, Swisher SG, Vaporciyan AA, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84:973-980.
10. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N,

- Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:311-324.
11. Hummel P, Cangiarella JF, Cohen JM, Yang G, Waisman J, Chhieng DC. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases. *Cancer.* 2001;93:187-198.
 12. Pelosi G, Frassetto F, Nappi O, Pastorino U, Maisonneuve P, Pasini F, et al. Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1203-1215.
 13. Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordóñez NG, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer.* 1992;69:376-386.
 14. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1742-1747.
 15. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, Iwata Y, Manabe H. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer.* 1999;86:608-616.