

CASE REPORT

急性呼吸不全で死亡した顆粒球コロニー刺激因子産生肺大細胞癌の1剖検例

藤本 栄¹・三浦陽介¹・吉田 勤²・
藤田 敦²・湊 浩一¹・飯島美砂³

An Autopsy Case of Granulocyte Colony-stimulating Factor-producing Pulmonary Large Cell Carcinoma with Acute Respiratory Failure

Sakae Fujimoto¹; Yosuke Miura¹; Tsutomu Yoshida²;
Atsushi Fujita²; Koichi Minato¹; Misa Iijima³

¹Department of Pulmonary Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology, Gunma Prefectural Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-producing pulmonary tumors carry a poor prognosis; however, the prognoses of tumors producing G-CSF are unclear. In a recent report, G-CSF preparation was found to induce acute respiratory distress syndrome (ARDS) and interstitial pneumonia. We herein report a case of ARDS possibly induced by a tumor producing G-CSF based on the detection of diffuse alveolar damage (DAD) in autopsy specimens. **Case.** A 67-year-old male was treated with chemotherapy for a second lung cancer in the left lower lobe 18 months after undergoing right lower lobectomy. During the growth of the lesion, the patient had experienced a fever, and blood tests showed leukocytosis with an elevated CRP level. His symptoms and blood indicators did not respond to antibiotics; therefore, a G-CSF-producing tumor was suspected. He was urgently admitted to our hospital where he underwent esophagogastroduodenoscopy for an examination of dyspnea, anemia and leukocytosis; however, he died of acute respiratory failure while receiving supportive care for progressive anemia resulting from hemorrhage of a gastric tumor. After the autopsy, the original lesion was discovered to be left pulmonary large cell carcinoma, while the tumors in the stomach and small intestine were found to be metastases of the lung cancer. The cancer cells in all of these organs were G-CSF-positive. Based on the high level of serum G-CSF at autopsy, G-CSF-producing pulmonary large cell carcinoma was diagnosed. The non-neoplastic portion of the right lung showed histological findings of DAD. **Conclusions.** Tumors producing G-CSF may function as a poor prognostic factor in patients with pulmonary cancer due to the potential for acute respiratory failure.

(JJLC. 2014;54:199-205)

KEY WORDS — G-CSF, Lung cancer, Large cell carcinoma, Leukocytosis, ARDS

Reprints: Sakae Fujimoto, Department of Pulmonary Medicine, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takabayashi-nishi-machi, Ota, Gunma 373-8550, Japan (e-mail: fuji@gunma-cc.jp).

Received December 27, 2013; accepted June 13, 2014.

要旨 — **背景.** 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生肺腫瘍は、予後不良な腫瘍であるが、予後不良因子としての腫瘍産生 G-CSF の関与は明らかでない。近年、G-CSF 製剤が急性呼吸促進症候群 (ARDS)・間質性肺炎を引き起こすことが報告されている。本症例は、剖検時に

びまん性肺胞障害 (DAD) を認め、腫瘍産生 G-CSF と ARDS との関連性が示唆されたため報告する。**症例.** 67 歳、男性。右下葉肺腺癌術後 18 ヶ月の左肺下葉病変を再発と診断し、化学療法を施行した。左下葉肺癌の増大中に、発熱、白血球増多、CRP 高値を認めたが、抗菌薬に

群馬県立がんセンター¹呼吸器内科、²呼吸器外科、³臨床病理検査。

別刷請求先：藤本 栄，群馬県立がんセンター呼吸器内科，

〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617-1 (e-mail: fuji@gunma-cc.jp)。

受付日：2013 年 12 月 27 日，採択日：2014 年 6 月 13 日。

反応せず、G-CSF 産生腫瘍が疑われた。呼吸困難、貧血、白血球増多のため緊急入院し、上部消化管内視鏡にて出血性の胃腫瘍を認めた。進行性貧血のために輸血を行ったが、急性呼吸不全で死亡した。剖検では左肺下葉原発の大細胞癌であり、胃、小腸の転移巣を認め、全て G-CSF 免疫染色陽性、剖検時血清 G-CSF 高値であり、G-CSF

産生肺大細胞癌と診断した。非腫瘍部は DAD の像であった。**結論**。G-CSF 産生腫瘍では急性呼吸不全を起こす危険性があり、予後不良の一因と考えられた。

索引用語—— 顆粒球コロニー刺激因子、肺癌、大細胞癌、白血球増多、急性呼吸促進症候群

緒言

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor ; G-CSF) 産生肺腫瘍は、平均生存期間 4.7 ヶ月と予後不良な腫瘍である。¹ しかし、十分な症例数がないため、その予後不良の原因が、腫瘍自体の悪性度によるものか、あるいは腫瘍産生 G-CSF によるものかは、明らかでない。近年、G-CSF 製剤が急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS) ・間質性肺炎を引き起こすことが報告され、^{2,3} G-CSF 産生腫瘍においても ARDS を引き起こすことが報告されている。⁴ 本症例は、急性呼吸不全で死亡し、剖検上、びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage ; DAD) を認めており、腫瘍産生 G-CSF により ARDS を引き起こした可能性も考えられるため、報告する。

症例

症例：67 歳、男性。

主訴：咳、血痰。

既往歴：18 歳、虫垂炎。65 歳、右残肺気胸。66 歳、右残肺気胸。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：30 本/日、38 年間。

現病歴：200X 年 4 月に右下葉肺癌 (混合型腺癌、pT4N1M0 Stage III) のため右肺下葉切除と術後補助化学療法を施行した。200X+1 年 10 月に左 S⁶ と S¹⁰ に新陰影が 1 個ずつ出現し、経気管支肺生検を施行した。組織診では非小細胞癌であった。ドセタキセル単剤療法を 4 サイクルとペメトレキセド単剤療法を 2 サイクル施行し、効果は stable disease であった。200X+3 年 2 月に左肺陰影の増大を認め、放射線療法を検討していた。3 月に左下葉に consolidation (Figure 1A~1C) を認め、38℃ の発熱、WBC 19700/μl、CRP 14.22 mg/dl のために入院となり、セフェピム、シプロフロキサシン、タゾバクタムを順次投与したが、発熱、炎症反応は改善せず、ナプロキセン投与後に解熱した (Figure 2)。PET-CT 上、フルオロデオキシグルコース (FDG) が腫瘍部位と骨髄にのみ集積を認め (Figure 3)、腫瘍熱として対症療法と

なった。7 月上旬より、呼吸不全のため在宅酸素療法 (鼻カニュラ 2l/分) を導入した。この頃より黒色便もあった。7 月下旬、血痰にて当院受診し、貧血 (Hb 6.4 g/dl) のため緊急入院となった。

入院時現症：身長 173.4 cm、体重 68.8 kg、体温 36.7℃、脈拍 111 回/分、整。血圧 111/71 mmHg、SpO₂ 94% (鼻カニュラ 2l/分)、眼瞼結膜に著明な貧血を認めた。左顎下に拇指頭大、弾性硬のリンパ節を触知。両側下肺野に軽度の fine crackle あり。腹部に特記すべき所見はなかった。

入院時検査所見：WBC 62200/μl (Stab 5.0%, Seg 86%, Lym 4.0%), Hb 6.4 g/dl, MCV 76.7 fl, Plt 61.3 × 10⁴/μl。T.P. 7.2 g/dl, Alb 1.7 g/dl, T-bil 0.32 mg/dl, UN 18.5 mg/dl, Cr 0.99 mg/dl, ALP 743 IU/l, AST 23 IU/l, ALT 17 IU/l, LDH 547 IU/l, γ-GTP 35 IU/l, Na 129 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 95 mEq/l。CRP 20.91 mg/dl。

胸部 X 線写真 (Figure 4A)：両肺野の気腫性変化と左下肺野に腫瘤影を認めた。

入院後経過：入院当日の上部消化管内視鏡にて、胃体上部から穹窿部にかけて Borrmann I 型腫瘍を認めた。呼吸状態が悪く、手術困難なために輸血と止血剤で対症療法となった。200X+3 年 8 月初旬の呼吸困難の際の胸部 X 線写真では、右下肺野の網状影が軽度の増悪であり (Figure 4B)、貧血の進行に伴う症状として輸血で対処した。その後、呼吸困難はなかったが、8 月下旬の死亡前日の午後 2 時頃より呼吸状態が増悪したため、酸素投与をマスク 3l/分に増量した。午後 4 時頃より輸血を開始したが、輸血終了後は SpO₂ 93% に保たれていた。死亡当日の午前 3 時頃より呼吸状態が急激に増悪し、酸素投与をリザーバマスクで 10l/分まで増量したが、SpO₂ 90% を維持できず、午前 11 時に呼吸不全で死亡した。家族の同意を得て、病理解剖を行った。

右肺癌手術時の病理所見 (Figure 5A)：腫瘍細胞は、肺胞上皮置換性に増殖していた。また、異型細胞の腺腔構造形成や micropapillary pattern の増殖像も認めた。これらの所見より混合型腺癌と考えられた。また、抗 G-CSF モノクローナル抗体による免疫染色では、腫瘍細胞は陰性であった。



Figure 3. PET-CT scan showing a remarkably high uptake in the vertebral column and left lung tumor.

いて、肺胞中隔の線維性肥厚と内腔の狭小化があり、硝子膜の形成、また、組織球、リンパ球、好中球の浸潤を認め、DADの像であった(Figure 6A~6C)。特に左肺では腫瘍領域周囲にその程度が強かった(Figure 6C)。ARDSの時期としては、肺胞中隔の線維増殖を認め、滲出期から器質化期への移行期に相当した。胃には頭部が6 cm大と2 cm大の2個の有茎性ポリープが形成され、小腸には、3×2 cm大の不整な隆起が形成され、これらは左肺腫瘍からの転移巣であった。抗G-CSFモノクローナル抗体による免疫染色(一次抗体: Anti-Granulocyte Colony Stimulating Factor Mouse monoclonal antibody clone 5.24, Calbiochem, #CF05, 希釈倍率×1000)では、原発巣を含め、転移巣においても陽性を示した(Figure 7)。また、抗IL-6モノクローナル抗体による免疫染色

(一次抗体: Anti-Human IL-6 Rabbit polyclonal antibody, Rockland Inc., #109-401-310, 希釈倍率×500)では、原発巣を含め、転移巣においても腫瘍細胞は陰性であったが、原発巣に浸潤する組織球では陽性を示した(Figure 8)。骨髄は、類白血病反応を呈していた。剖検時の血清所見では、G-CSF 365.0(基準値≤39) pg/ml, TNF-α 6.0(基準値≤2.8) pg/ml, IL-6 617.94(基準値 0.45~9.96) pg/ml, KL-6 421(基準値<500) U/mlであった。

考 察

G-CSF産生腫瘍は肺癌が多く、その中でも大細胞癌に多い。¹ G-CSF産生腫瘍は平均生存期間4.7ヶ月と予後が悪いが、¹ その原因は明らかではない。G-CSF産生腫瘍は進行が速く、⁵ 富澤らは腫瘍増殖が速い理由として、G-CSFによる自己分泌的な増殖作用、好中球の関与、細胞性免疫抑制などを推測している。⁶ 近年では、G-CSFが血管を新生させることで腫瘍細胞増殖を促進させることが報告されている。⁷ 本症例において、原発巣では壊死周囲にG-CSF陽性腫瘍細胞を認めており(Figure 7B)、虚血状態が腫瘍細胞のG-CSF産生に関与している可能性が示唆された。このためG-CSF産生腫瘍では、血管新生促進作用により虚血状態を緩和できるため、腫瘍増殖が早い可能性がある。

G-CSF産生腫瘍は、血管侵襲性が高く血行性転移が多いことが報告されている。⁸ G-CSFが腫瘍細胞にmatrix metalloproteinase(MMP)-2, MMP-9, urokinase plasminogen activator(uPA)分泌を促進させ、浸潤能を高めることで、⁹ 腫瘍細胞が血管侵襲しやすくなると考えられる。本症例において、原発巣は壊死周囲にG-CSF陽性細胞が存在したのに比べ、胃と小腸の転移巣においてG-CSF陽性細胞に偏在性がなかった(Figure 7C~7D)。原発巣の腫瘍細胞のうち、G-CSF産生能を獲得した腫瘍細胞が転移しやすいため、転移巣においてG-CSF陽性細胞の偏在性がなかったのかもしれない。

肺癌患者の死因の多くは呼吸不全で、その中でも肺癌の肺内進展が80%以上を占めている。¹⁰ 本症例においては、左肺の肺癌は大きいものの、右肺には転移がなく、肺癌の肺内進展による死因は考えづらかった。また、剖検上は細菌性感染を疑わせる所見はなかった。1日の経過で呼吸状態が増悪し、動脈血液ガス所見はないが、酸素投与量とSpO₂の関係からARDSの診断基準を満たし、剖検所見ではDADであったことより、本症例はARDSを起こして死亡したと考えられた。近年、G-CSF製剤投与によるARDS・間質性肺炎が報告され、^{2,3} G-CSF産生腫瘍においても、ARDSの発症が報告されている。⁴

本症例では、前回入院時の胸部CT上間質性変化がな

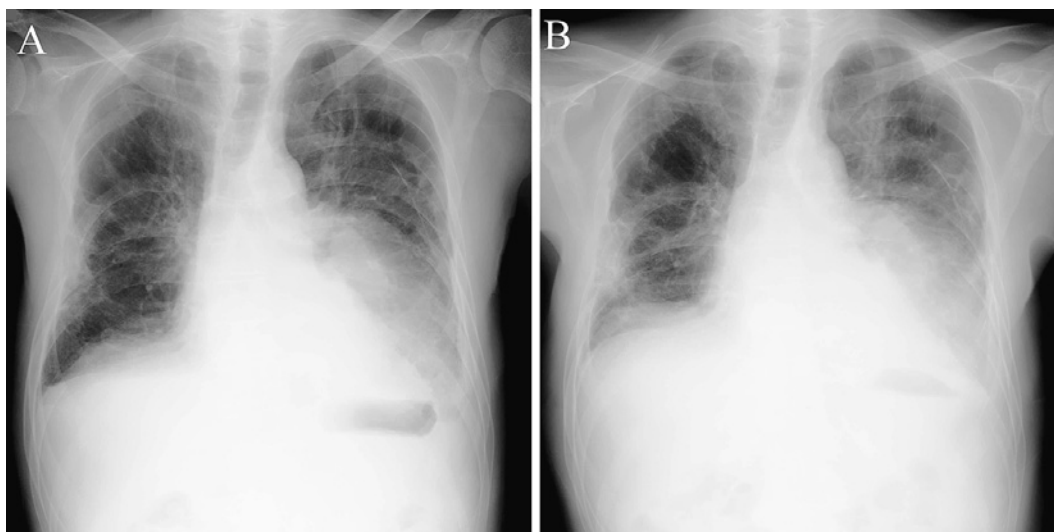


Figure 4. Chest X-ray obtained in July 200X+3 showing a mass shadow in the left lower lung field (A). Chest X-ray obtained in August 200X+3 showing a larger mass shadow in the lower left lung field (B).

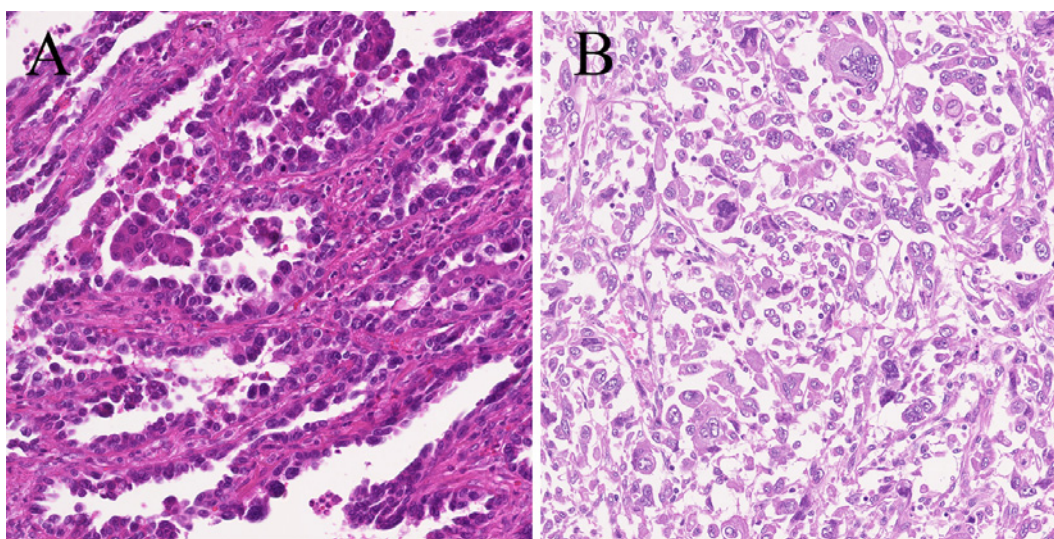


Figure 5. The neoplastic cells of the right lung tumor had proliferated, substituting alveolar epithelial cells and projecting into the alveolar lumen in papillary form (A). In the left lung at autopsy, undifferentiated large and multinuclear cells proliferated with weak adhesiveness in sheet form (B). The former and latter lesions were diagnosed as adenocarcinoma and large cell carcinoma, respectively (H & E stain $\times 20$).

かったこと、また、KL-6が基準値内であることより、間質性肺炎は否定的であった。ARDSの原因となる新規薬剤の投与や敗血症などはなかった。死亡前日に輸血を行っており、輸血関連急性肺障害の可能性があった。しかし、病理学的には滲出期と器質化期が混在しているため、その移行期で、発症7日程度と考えられ、死亡前日の輸血は直接的には関係ないと考えられた。

G-CSFがARDSを起こす機序は明らかではない。G-CSF製剤投与でARDSを起こした場合、抗癌剤投与や肺炎など、ARDSを起こす前に何らかの炎症を引き起こすエピソードがあることが多い。抗癌剤投与の場合、ARDSを起こす時期は骨髄抑制から回復したときであり、好中球の存在が必要であると考えられている。G-CSFは好中球を増加させるが、その好中球を活性化させるかどうか

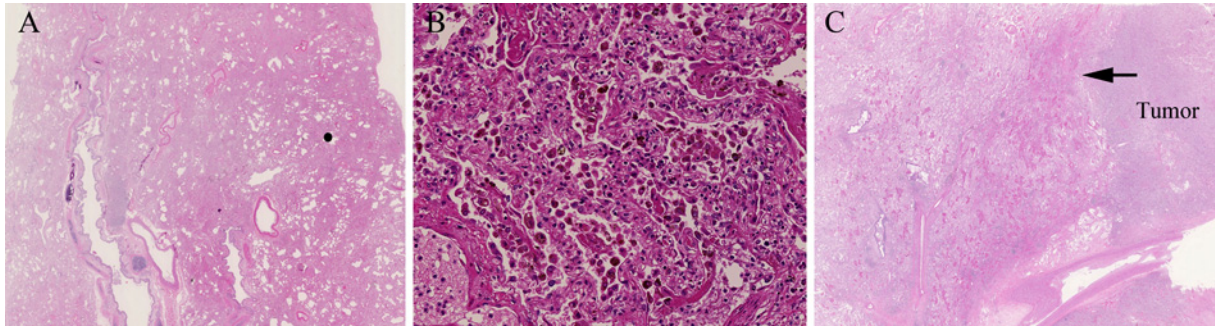


Figure 6. Panoramic view of the right middle lung showing no neoplastic lesions (A). Histological findings of the black dot in A showing hyaline and inflammatory cells in the alveolar space with alveolar septal fibrous thickening (B; H & E stain $\times 20$). Panoramic view of the left lung showing the DAD to be more severe near the tumor (C; arrow).

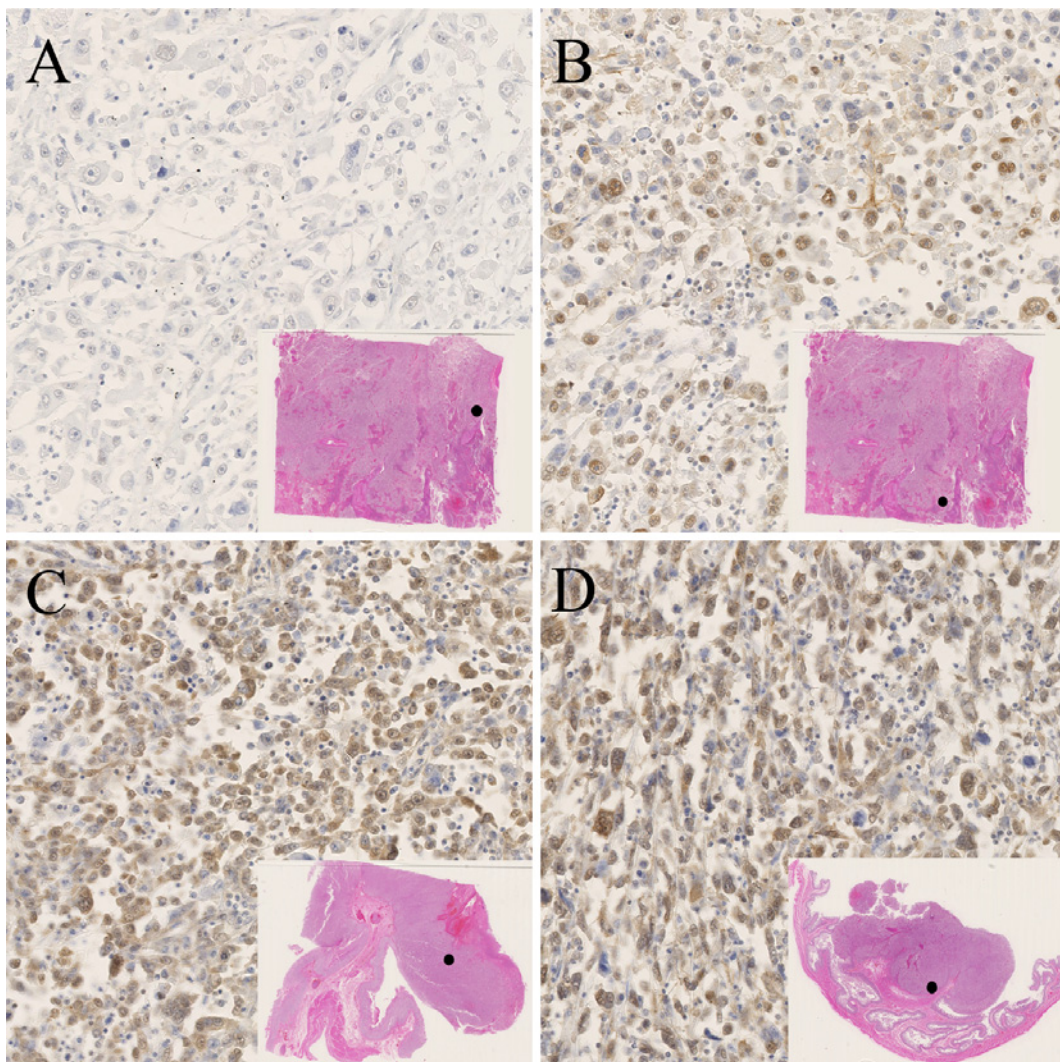


Figure 7. A-D show the histology of the large cell carcinoma of the lung (A, B), gastric metastasis (C) and small intestinal metastasis (D), with each inset providing a bird's-eye view and each black dot indicating magnified points (immunohistochemical staining for G-CSF $\times 20$). Although most of the cancer cells around the site of necrosis in the pulmonary tumor were G-CSF-positive (B), a few cancer cells in other areas of the pulmonary tumor were also G-CSF-positive (A). The metastatic lesions were also stained according to G-CSF immunohistochemistry (C, D).

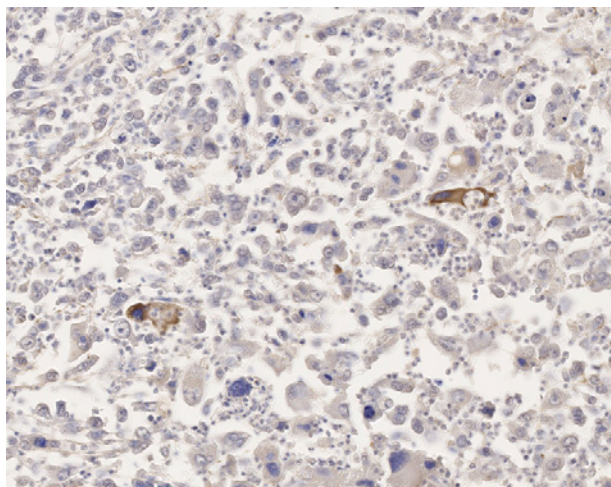


Figure 8. The tumor cells were IL-6-negative, whereas the infiltrative histiocytes were IL-6-positive (immunohistochemical staining for IL-6 $\times 20$).

は不明である。好中球を活性化させるサイトカインとして TNF- α , IL-6 などがあり, ARDS の発症の際, これらのサイトカインは上昇しているという報告がある。¹¹ 本症例では, その報告値に比べ, TNF- α は低かったが, IL-6 はそれに近い値であった。本症例は, IL-6 産生腫瘍ではなかったが, 原発巣に浸潤する組織球が IL-6 陽性であること, また, 原発巣の近傍に ARDS の程度が強いことより, 腫瘍に浸潤する組織球が ARDS に関与した可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：G-CSF 免疫組織化学染色のテクニカルサポートにつき, 当院病理検査課, 神山晴美技師に感謝します。

REFERENCES

1. 富本 忍, 浪方典宏, 高雄延之. CSF 産生腫瘍. 上銘外

- 喜夫, 編集. 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No. 4 呼吸器症候群—関連呼吸器疾患を含めて—(下巻). 大阪：日本臨牀社；1994:10-12.
2. Niitsu N, Iki S, Muroi K, Motomura S, Murakami M, Takeyama H, et al. Interstitial pneumonia in patients receiving granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy: survey in Japan 1991-96. *Br J Cancer*. 1997; 76:1661-1666.
 3. 岸野毅日人, 星川広史, 森 望. 中咽頭癌化学療法中に発症した, G-CSF 製剤が原因と思われた ARDS の 1 例. 日気食会報. 2011;62:556-561.
 4. Wada H, Yoshida S, Ishibashi F, Mizobuchi T, Moriya Y, Hoshino H, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung producing granulocyte colony-stimulating factor: report of a case. *Surg Today*. 2011;41:1161-1165.
 5. 藤野道夫, 木村秀樹, 山口 豊, 馬場雅行, 井関 徹, 杉田憲治. 白血球と血小板の異常高値を示した Colony stimulating factor (CSF) 産生肺大細胞癌の一手術例. 肺癌. 1992;32:245-251.
 6. 富澤由雄, 黒岩 源, 須田孝雄, 室田直樹, 江澤一浩, 湊浩一, 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. 1996;34:1249-1254.
 7. Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. G-CSF stimulates angiogenesis and promotes tumor growth: potential contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;297:1058-1061.
 8. 瀬川正孝, 千田一貴, 草島義徳. G-CSF 産生肺癌切除例の臨床病理学的検討. 日呼外会誌. 2007;21:544-549.
 9. 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.
 10. 伊禮 功, 真鍋俊明. 川崎医科大学附属病院における原発性肺癌の剖検例：過去 10 年間, 199 例の解析. 川崎医学会誌. 1996;22:273-277.
 11. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 1995;107:1062-1073.