

CASE REPORT

急速な病状悪化を示した G-CSF 産生肺癌の 2 例

小松あきな¹・山中友美絵²・宮川英恵³・
市川晶博⁴・數寄泰介¹・児島 章¹

Two Cases of Granulocyte-colony-stimulating Factor-producing Lung Cancer

Akina Komatsu¹; Yumie Yamanaka²; Hanae Miyakawa³;
Akihiro Ichikawa⁴; Taisuke Kazuyori¹; Akira Kojima¹

¹Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Katsushika Medical Center, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Daisan Hospital, Japan; ⁴Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-producing lung cancer is associated with a poor prognosis. **Case.** Case 1: A 68-year-old man was admitted to our hospital due to bloody sputum and arthralgia in his right shoulder. A large mass was identified in his right upper lobe. It was diagnosed as lung cancer (poorly-differentiated non-small cell, stage IV) by CT-guided needle lung biopsy. Although he received systemic chemotherapy, the disease progression was not controllable. He died 3 months after the diagnosis. Case 2: A 64-year-old man presented with an invasive lesion in the right lower lobe. It was diagnosed as lung cancer (adenocarcinoma, stage IIB). Although partial pneumonectomy and lymph-adenectomy were performed, the postoperative pathology showed vessel invasion of the chest wall. Despite the administration of systemic chemotherapy, the patient's the disease progression was not controllable. He died 7 months after the diagnosis. Serum examinations revealed that both cases had leukocytosis and a high concentration of G-CSF. In addition, the tumor cells were positively stained with anti-recombinant human G-CSF monoclonal antibody. **Conclusion.** Further investigation is therefore necessary to elucidate the prognosis of G-CSF producing lung cancer.

(JLCC. 2016;56:227-231)

KEY WORDS — G-CSF, Lung cancer, Leukocytosis, Prognosis

Corresponding author: Akina Komatsu.

Received January 11, 2016; accepted March 25, 2016.

要旨 — **背景.** G-CSF 産生肺癌は予後不良であることが知られている. **症例.** 症例 1 は 68 歳, 男性. 血痰と右肩痛で受診し, 精査の結果非小細胞肺癌 cT3N0M1b (OSS) stage IV と診断し, 全身化学療法を行うも奏効せず, 3 か月で永眠した. 症例 2 は 64 歳, 男性. 健診胸部異常陰影で受診, EGFR 遺伝子変異陰性の低分化肺腺癌 cT3N0M0 stage IIB と診断し, 腫瘍切除後に化学療法を

行うも 7 か月で永眠した. いずれも白血球増多, 血清 G-CSF 高値, 免疫組織学的 G-CSF 陽性を認めた. **結論.** G-CSF 産生肺癌は腫瘍の浸潤と増大が速く臨床上留意すべきであり, さらなる臨床症例の集積および基礎研究の発展による治療法確立が望まれる.

索引用語 — 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF), 肺癌, 白血球増多症, 予後

¹東京慈恵会医科大学葛飾医療センター呼吸器内科; ²神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科; ³東京慈恵会医科大学第三病院呼吸器内科; ⁴東京慈恵会医科大学柏病院呼吸器内科.

論文責任者: 小松あきな.

受付日: 2016 年 1 月 11 日, 採択日: 2016 年 3 月 25 日.

緒言

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony-stimulating factor; G-CSF) 産生腫瘍は、1977年 Asanoら¹の報告に始まり、近年血清 G-CSF 値の測定、抗 recombinant human G-CSF (rhG-CSF) 抗体を用いた免疫組織化学染色が臨床に用いられ、本邦を中心に症例報告が増えている。その臨床経過は急速で予後不良なため、^{2,5}今後症例の集積による治療法検討や予後改善が望まれる。今回当科で経験した G-CSF 産生肺癌 2 例に加え、本邦報告例を検討し報告する。

症例 1

症例：68 歳、男性。

主訴：血痰、右肩痛。

既往歴：特記なし。

喫煙歴：1 日 25 本、50 年間。

家族歴：特記なし。

現病歴：X 年 6 月下旬より、少量の血痰と右肩の痛みを主訴に近医を受診した。胸部 X 線で右上肺野に腫瘤影を指摘され、精査加療目的で同年 7 月上旬に入院となった。

入院時身体所見：身長 165 cm、体重 55.8 kg、体表面積 1.61 m²。血圧 134/79 mmHg、脈拍 95/分整、体温 36.0°C、SpO₂ 95% (室内気)、貧血・黄疸なく、心音・呼吸音ともに正常であった。体表リンパ節は触知せず、その他腹部、四肢に特記すべき所見を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 48,200/μl (好中球 93.4%)、CRP 10.4 mg/dl と炎症反応高値を認めた。胸部 X 線および胸腹骨盤部 CT 上、右上葉 S² に気管を圧排する最大径約 14 cm の巨大腫瘤を認めた。縦隔および肺門リンパ節の腫大や腹部臓器への遠隔転移所見は認めなかった (Figure 1A)。

臨床経過：入院後右上葉腫瘤に対して CT ガイド下肺生検を行い、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 遺伝子変異陰性の低分化な非小細胞癌の所見が得られた (Figure 2A-1)。入院後施行した骨シンチグラフィで右第 1、2 肋骨と左第 6 肋骨に異常集積を認め、cT3N0M1b (OSS) stage IV と診断した。画像所見および炎症反応高値から、閉塞性肺炎の合併を考慮し抗菌薬加療を行うも改善に乏しかった。骨シンチや血液像所見からは骨髄浸潤や新たな血液疾患の出現を示すような血液像所見はなく、G-CSF 産生肺癌を疑った。血中 G-CSF は 480 pg/ml と高値かつ、腫瘍細胞において抗 rhG-CSF 抗体による免疫染色を行い、弱陽性を認めた (Figure 2A-2)。8 月上旬よりカルボプラチン (Carboplatin) とジェムシタビン (Gemcitabine) による化学療法を開始し、一時白血球数は 3,300/μl まで低下したが治療は奏効せず全身状態は悪化し、9 月中旬に原病死となった。白血球数は最大で 95,000/μl まで上昇していた。

症例 2

症例：64 歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記なし。

喫煙歴：1 日 30 本、40 年間。

家族歴：特記なし。

現病歴：X 年 10 月下旬、人間ドックで右肺門部腫瘤影を指摘され、11 月上旬当院を紹介受診した。胸部 CT で右下葉に胸壁浸潤を伴う腫瘤を認め (Figure 1B)、経気管支肺生検で EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 遺伝子変異陰性の分化型肺腺癌と診断した (Figure 2B-1)。全身検索では遠隔転移を認めず cT3N0M0 stage IIB と診断し、翌年 1 月下旬に右下葉および上葉部分切除術を施行した。受診時白血球数は 21,700/μl と高値を示していたが、術後白血球数は 10,100/μl まで減少していた。術後検体で

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Case 1				Case 2			
Hematology		Serology		Hematology		Serology	
WBC	48.2×10 ³ /μl	CRP	10.4 mg/dl	WBC	17.4×10 ³ /μl	CRP	4.1 mg/dl
Seg	93.4%			Seg	82.6%	CEA	4.4 ng/ml
Lym	3.7%	CYFRA	2.1 ng/ml	Lym	10.5%	CYFRA	1 ng/ml
Mon	2.4%	SLX	36 U/ml	Mon	5%	SLX	24 U/ml
Eos	0.3%	G-CSF	480 pg/ml	Eos	1.7%	G-CSF	172 pg/ml
RBC	4.89×10 ⁶ /μl	S-IL2R	1,070 U/ml	RBC	3.28×10 ⁶ /μl	ANA	40×
Hb	13.5 g/dl			Hb	9.4 g/dl		
Ht	40.8%	Others		Ht	28.7%	Others	
Plt	294×10 ³ /μl	Culture (bacterial)		Plt	312×10 ³ /μl	Culture (bacterial)	
		Sputum	(-)	ESR	104 mm	Sputum	(-)
		Blood	(-)			Blood	(-)

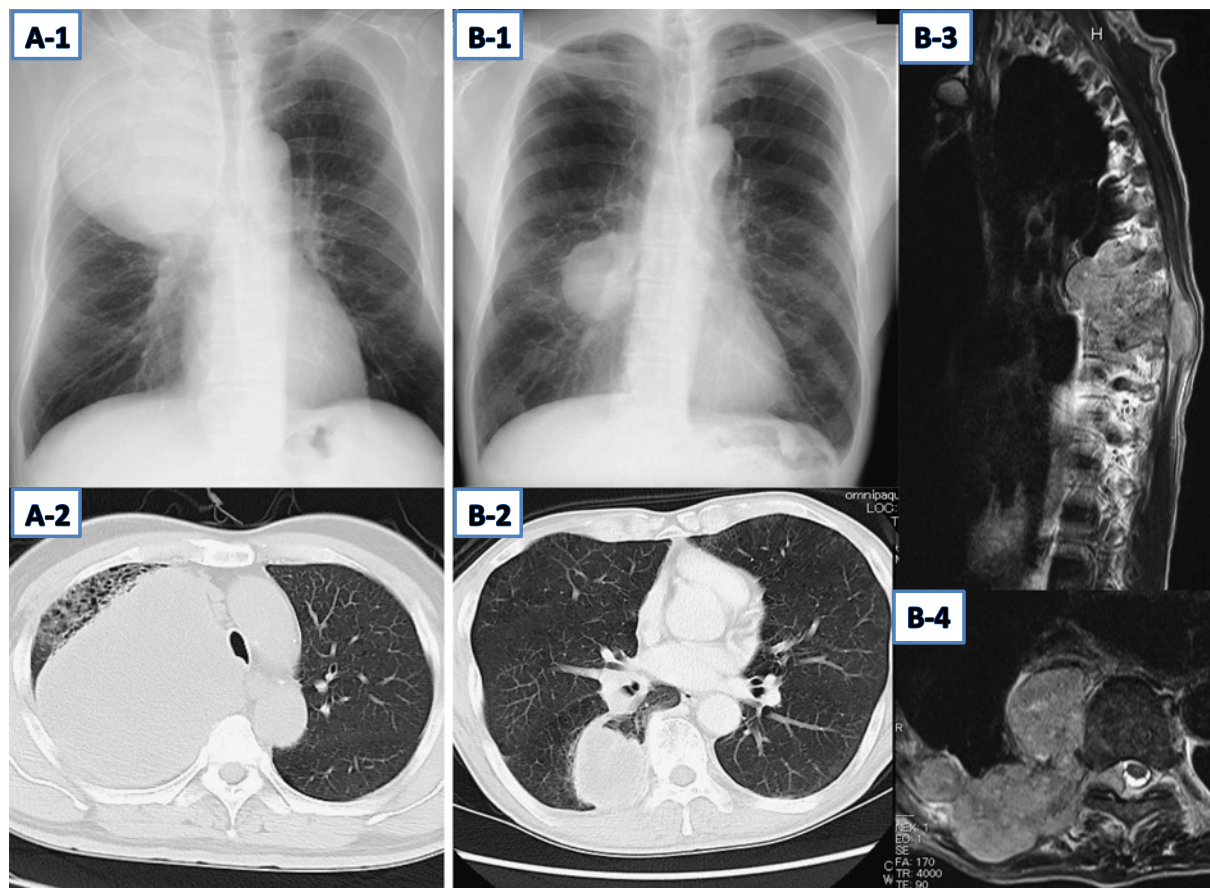


Figure 1. **A-1)** A chest radiograph taken on admission showing a large mass of the right lung (Case 1). **A-2)** A chest CT scan taken on admission showing a large mass of the right upper lobe (Case 1). **B-1)** A chest radiograph taken on admission showing the mass of right lung (Case 2). **B-2)** A chest CT scan taken on admission showing a mass of the right lower lobe (Case 2). **B-3, 4)** T2-weighted MR images showing the recurrent lesion invading the spinal cord (Case 2).

脈管系浸潤を認めたことから、3月上旬よりシスプラチン (Cisplatin, CDDP) とビノレルビン (Vinorelbine) による術後化学療法を開始した。その後急速に増悪する胸背部と腰の痛みが出現し、3月下旬に排尿障害、両下肢麻痺を認め、精査加療のため緊急入院となった。

入院時身体所見：身長 164.8 cm, 体重 51.7 kg, 体表面積 1.55 m². 血圧 125/90 mmHg, 脈拍 97/分整, 体温 36.9°C, SpO₂ 96% (室内気), 臍部以下の温痛冷覚は消失し, 両下肢深部腱反射の消失と膀胱直腸障害を認め, その他の神経学的所見は正常であった。貧血・黄疸なく, 心音・呼吸音ともに正常であった。体表リンパ節は触知せず, その他腹部, 四肢に特記すべき所見を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 17,400/μl (好中球 82.6%), CRP 4.1 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。腫瘍切除に伴って白血球数が変動することや感染徴候に乏しいこと, 新たな血液疾患の出現や骨髄浸潤を考慮する

ような血液像を認めなかったことから, G-CSF 産生肺癌を疑い, 血清 G-CSF 値を測定したところ 172 pg/ml と高値を示していた。胸腰椎 MRI では, 胸壁浸潤した腫瘍が胸腰髄に直接浸潤し神経を圧排していた (Figure 1B-3, 4)。肺原発巣は抗 rhG-CSF 抗体染色で弱陽性を示した (Figure 2B-2)。

臨床経過：諸検査結果から再発肺癌の胸椎直接浸潤による神経障害と判断し, ステロイド加療を開始した。3月下旬から4月上旬まで緊急放射線照射を行ったが症状は改善しなかった。4月中旬より CDDP とペメトレキセド (Pemetrexed) による化学療法を3コース施行したが奏効せず, 全身状態不良となり, 緩和ケア目的に在宅診療へ移行し, 7月上旬に原病死となった。

考 察

肺癌に白血球増多症を伴った場合, 造血因子投与, 感染症, 大量のステロイド投与または血管収縮薬投与, 新

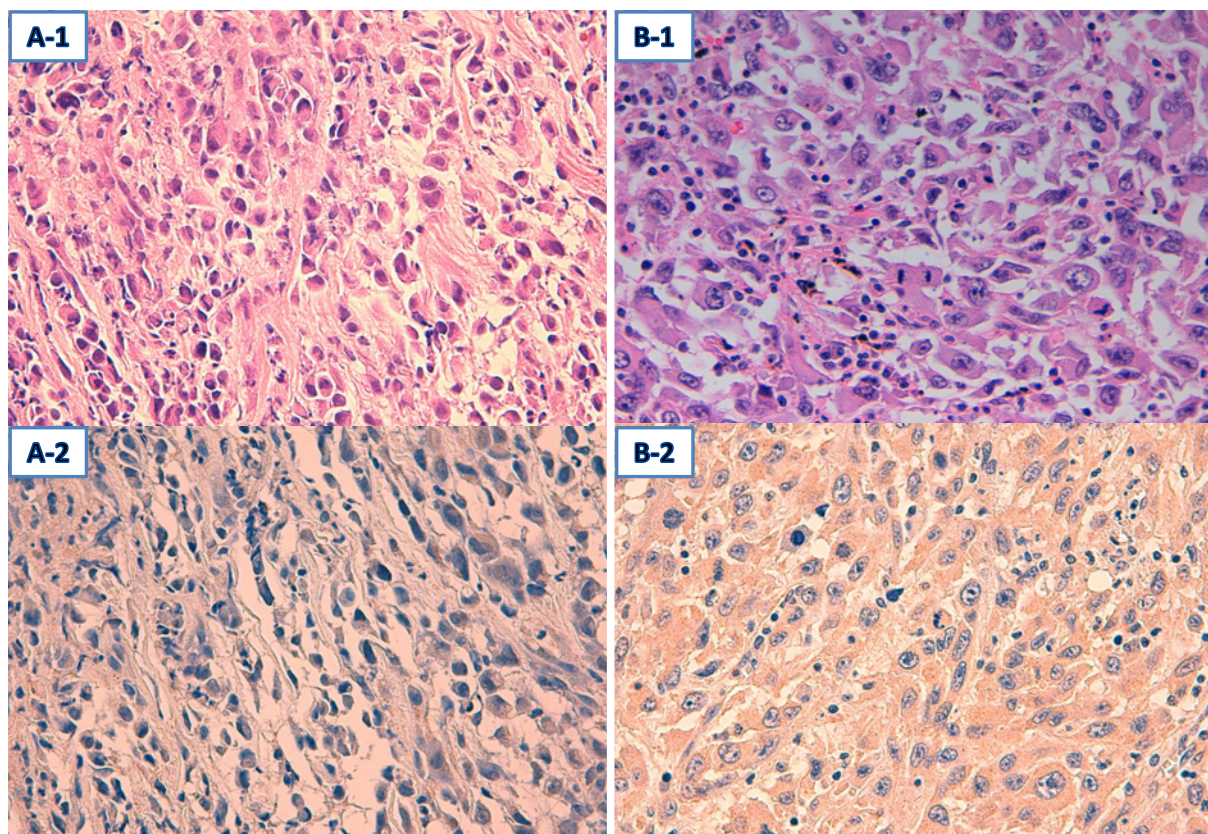


Figure 2. A-1) The histopathological features of the lung cancer lesion obtained by CT-guided lung biopsy demonstrate a low-grade carcinoma (HE staining×400; Case 1). A-2) The tumor cells were positively stained with anti-recombinant human G-CSF monoclonal antibody (×400; Case 1). B-1) The histopathological features of the lung cancer lesion obtained by transbronchial lung biopsy demonstrated a poorly-differentiated adenocarcinoma (HE staining, ×400; Case 2). B-2) The tumor cells were positively stained with anti-recombinant human G-CSF monoclonal antibody (×400; Case 2).

たに発症した白血病や腫瘍の骨髓浸潤以外に、固形癌からのG-CSF産生が一因となることが知られている。G-CSF産生腫瘍については、1977年にAsanoら¹が顕著な好中球増多を伴う肺癌患者の腫瘍組織をヌードマウスに移植し、腫瘍細胞が自律的にG-CSFを産生していることを初めて証明したと報告した。

G-CSF産生肺癌の定義として、①原因のない成熟好中球を主体とした著明な白血球増多、②血清中G-CSF値の高値、③腫瘍切除や治療による白血球数およびG-CSF値の減少、④腫瘍内におけるG-CSF産生の証明、の4項目が提唱された。⁶ G-CSF産生腫瘍の有病率は現在はっきりと示されていないが、かつて④の証明が*in vitro*でのコロニー形成法やヌードマウスへの腫瘍移植によるG-CSF活性の測定、¹腫瘍細胞でのG-CSF mRNAの検出⁷などの方法が煩雑であるため臨床への応用が困難であったが、抗rhG-CSF抗体が開発されたことで、免疫組織学的手法によって日常の臨床でも証明が可能となり⁷

近年症例報告が増えたことから、潜在的に予後不良癌として存在するものと思われる。

過去のG-CSF産生肺癌92例を検討した水口ら³は、免疫組織染色を行っていた49例のうち13例(27%)が陰性であったと報告している。そこでは、G-CSFタンパクは細胞内貯留時間が短く⁷免疫組織学的証明が比較的困難である点から、臨床では免疫組織化学染色が陰性であっても、術前後の血清G-CSF値の変動を観察することで、G-CSF産生腫瘍と診断し得ると提言している。³今回経験した2症例ともにG-CSF値の変動は観察し得なかったが、免疫組織学的にG-CSF産生を証明し、かつ治療による白血球数減少を認めたことからG-CSF産生肺癌と診断し得ると考えた。G-CSF産生肺癌におけるG-CSF値の推移は、診断だけでなく完全切除例における術後の再発マーカーとして意義があるとする報告⁸もあり、白血球数の推移も同様に腫瘍病勢を反映する可能性がある。

G-CSF 産生肺癌は進行が速く予後不良であり,^{2,5} 非小細胞肺癌における G-CSF 遺伝子の発現が有意に予後を悪化させる。^{4,5} 水口ら³の報告によると、1年を超える生存率は12%で、中間生存期間は5か月としている。今回症例1で3か月、症例2で9か月と明らかに予後は不良であった。病理組織学的特徴として半数以上が大細胞癌で、その他に腺癌、扁平上皮癌と続き、いずれも分化度が低く、³ 血行性転移や血管侵襲を認める症例が多いことから、² 腫瘍悪性度に影響する可能性が示唆される。本症例においても同様に低分化型非小細胞癌と低分化型腺癌を認め、症例2では術後病理で脈管侵襲を認めており、同部位からの再発および急速な腫瘍増大を認めた。一方で、1999年にPeiら⁵によってG-CSF自体が腫瘍の増殖と促進に関与する可能性が指摘され、近年では*in vitro*においてUemuraら⁹がG-CSF受容体を有する肺癌細胞株、Oka-C-1, MI-4において、G-CSF/granulocyte-macrophage (GM)-CSF濃度に応じて細胞増殖が促進され、TNF- α やIL-1 β といった炎症性サイトカインが産生されること、腫瘍細胞を血清欠乏 (serum deprivation) 状態にさらすことでNF- κ Bとp44/42 mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナルを介してG-CSF/GM-CSF産生能を獲得し、腫瘍増殖を促進し得ることを証明している。また、発癌過程および腫瘍血管新生において最も重要なトリガーとされているマトリックスメタロプロテイナーゼ-9(MMP-9)¹⁰の濃度上昇に、G-CSFが寄与する¹¹との報告もある。

本腫瘍は報告例が少ないうえ、各報告の組織型や病期は多彩であり、治療方針も一定していないため、有効な治療法はまだ確立されていない。本症例が治療法の確立と予後改善につながることを期待する。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：病理診断および免疫組織化学染色における労をとっていただき、論文作成のご指導をいただいた当院病理部酒田昭彦先生に深甚なる謝意を表明します。

本論文の要旨は第55回日本呼吸器学会総会において発表した。

REFERENCES

- Asano S, Urabe A, Okabe T, Sato N, Kondo Y. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood*. 1977;49:845-852.
- 瀬川正孝, 仙田一貴, 草島義徳. G-CSF 産生肺癌切除例の臨床病理学的検討. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2007;21:544-549.
- 水口真二郎, 井上清俊, 岩田 隆, 河田安浩, 泉 信博, 月岡卓馬, 他. 関節炎症状を伴った G-CSF 産生肺腺癌の一切切除. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2005;19:117-122.
- 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.
- 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.
- 浅野茂隆. GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 産生腫瘍. 最新医学. 1983;38:1290-1295.
- Shimamura K, Fujimoto J, Hata J, Akatsuka A, Ueyama Y, Watanabe T, et al. Establishment of specific monoclonal antibodies against recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (hG-CSF) and their application for immunoperoxidase staining of paraffin-embedded sections. *J Histochem Cytochem*. 1990;38:283-286.
- 春日郁馬, 米丸 亮, 峯村和成, 清川 浩, 内海健太, 鳥居泰志, 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. 日本胸部疾患学会雑誌. 1994;32:73-77.
- Uemura Y, Kobayashi M, Nakata H, Harada R, Kubota T, Taguchi H. Effect of serum deprivation on constitutive production of granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor in lung cancer cells. *Int J Cancer*. 2004;109:826-832.
- Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol*. 2000;2:737-744.
- Saito T, Usui N, Asai O, Dobashi N, Yano S, Osawa H, et al. Elevated serum levels of human matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) during the induction of peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *J Infect Chemother*. 2007; 13:426-428.