

CASE REPORT

小腸転移を伴った G-CSF 産生肺多形癌に対し、
手術とベバシズマブ併用化学療法が著効した 1 例

土屋武弘¹・佐野 厚¹・四元拓真¹・
塚原利典²・福田 勉²

A Case of Granulocyte Colony-stimulating Factor-producing Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with Metastasis to the Small Intestine in Which Surgery and Bevacizumab-based Chemotherapy Were Effective

Takehiro Tsuchiya¹; Atsushi Sano¹; Takuma Yotsumoto¹;
Toshinori Tsukahara²; Tsutomu Fukuda²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Chigasaki Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-producing tumor is associated with leukocytosis and a poor prognosis. **Case.** The comprehensive evaluation of a 55-year-old woman revealed a right upper lobe mass with chest wall infiltration and leukocytosis. A histological examination following right upper lobectomy with chest wall resection revealed G-CSF-producing pulmonary pleomorphic carcinoma. Her disease was judged to be pathological stage IIB (T3bN0M0). Leukocytosis persisted after the surgery for two months. A further examination revealed wall thickening limited to the small intestine, so enterectomy was performed, which revealed a metastatic lesion. Leukocytosis was subsequently normalized. We administered four courses of systemic chemotherapy consisting of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab. In addition, we administered bevacizumab-based maintenance chemotherapy for 50 cycles. Although G-CSF-producing lung carcinomas are associated with poor prognoses, she remained free of recurrence for five years after surgery. **Conclusion.** In the present case, surgery and bevacizumab-based systemic and maintenance chemotherapy may have been effective against G-CSF-producing pulmonary pleomorphic carcinoma.

(JLCC. 2021;61:177-183)

KEY WORDS — Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), Lung cancer, Pleomorphic carcinoma, Surgery, Chemotherapy

Corresponding author: Takehiro Tsuchiya.

Received October 22, 2020; accepted January 18, 2021.

要旨 — **背景.** Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生腫瘍は、時に非常に強い炎症反応を示し白血球増多を伴う。その臨床経過は急速で予後は不良とされる。**症例.** 55歳の女性。健康診断で胸部異常陰影を指摘された。胸部CTで右肺上葉に胸壁浸潤を伴う5cm大の腫瘍を認め、白血球増多を伴っていた。右上葉原発性肺癌と考え、右上葉切除、胸壁合併切除、リンパ節郭清を施行した。病理組織学的にG-CSF産生肺多形癌(pT3bN0M0, Stage IIB)と診断した。肺切除後2カ月間、白血球数は軽度高値が遷延していた。その後、白血球数

が再上昇したため、胸腹部CTを施行し小腸に新出の壁肥厚を認めた。切除したところ小腸転移であり、白血球数は正常化した。術後にカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブを4コース施行した後、ベバシズマブで維持療法を行った。以後50コース施行して、5年間無再発で経過している。**結論.** G-CSF産生腫瘍は予後不良とされるが、外科的切除後にベバシズマブ併用・維持療法を行い、良好な予後を得た症例を経験した。

索引用語 — Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), 肺癌, 多形癌, 手術, 化学療法

はじめに

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生腫瘍は、時に非常に強い炎症反応を示し白血球増多を伴う。その臨床経過は急速で予後不良とされる。¹ 本症例ではG-CSF 産生肺多形癌切除術後に、小腸転移を認めて切除術を施行した。切除後はカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ併用療法を4コース施行し、以後ベバシズマブ維持療法を50コース行い、5年間無再発で経過している。G-CSF 産生腫瘍の長期生存例はこれまで報告が少ない。今回我々は、外科的切除後にベバシズマブ併用療法を行い良好な予後を得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例：55歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴：10本/日×35年。

現病歴：生来健康であった。健康診断で胸部異常陰影を指摘されて、精査目的で当院紹介となった。胸部造影

CTで胸壁浸潤を伴う右上葉肺腫瘍を認め、また血液検査所見では白血球増多を伴っていた。右上葉原発性肺癌疑い(cT3bN0M0-IIB)であり、気管支鏡検査を施行した



Figure 1. Chest X-ray showed a mass shadow in the right upper lung field.

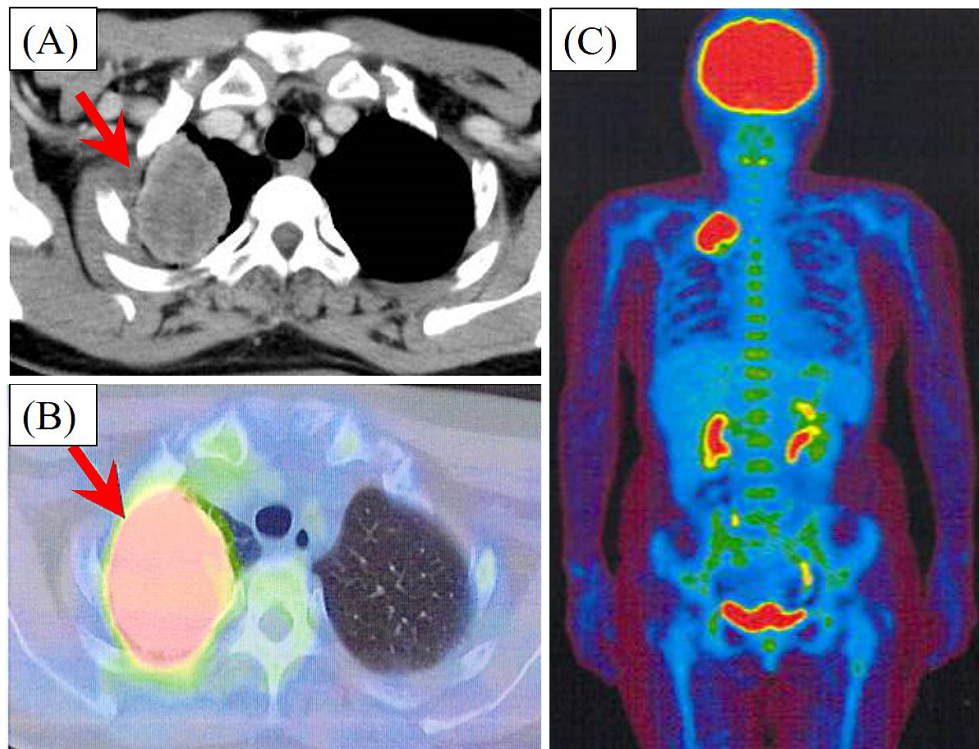


Figure 2. (A) Chest computed tomography shows a right upper lobe lung mass (arrow) measuring approximately 30×30 mm, invading the chest wall. (B) FDG-PET shows an abnormal uptake in the tumor with a maximal standardized uptake value of 23.5 (arrow). (C) FDG-PET shows no abnormal uptake anywhere other than at the lung tumor.

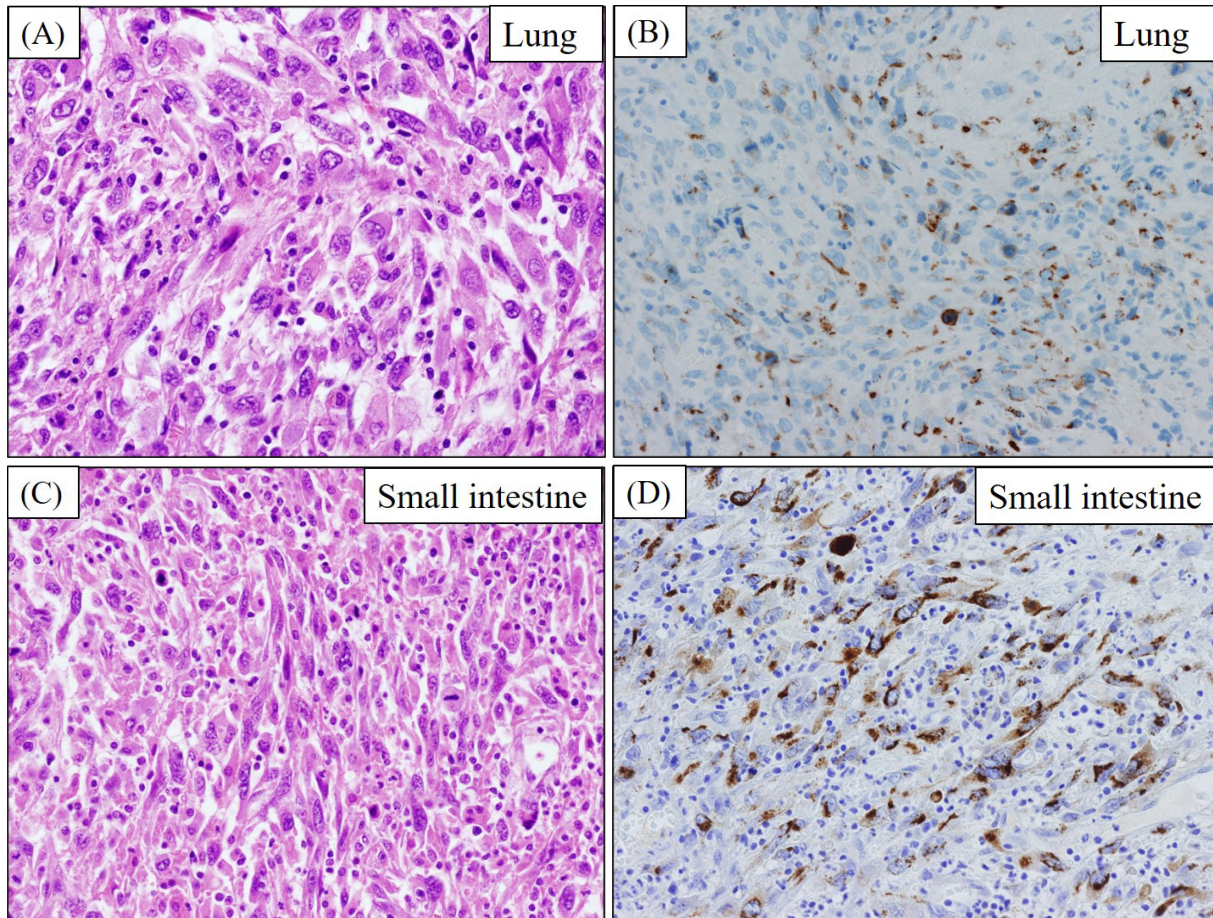


Figure 3. Pathological findings of the resected lung and small intestine specimens. (A) A pathological examination shows tumor cells comprising spindle cells and giant cells in lung specimens. Hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 20$. (B) Immunohistochemical staining is positive for granulocyte colony-stimulating factor in the lung specimens. Original magnification $\times 20$. (C) A pathological examination shows tumor cells comprising spindle cells and giant cells in the small intestine specimens. Hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 20$. (D) Immunohistochemical staining is positive for granulocyte colony-stimulating factor in the small intestine specimens. Original magnification $\times 20$.

が診断確定しなかった。肺尖部胸壁浸潤癌 (superior sulcus tumor: SST) と考えられて術前化学療法の導入が検討されたが、化学療法前に診断を確定する必要があると考えた。そのため、診断の確定と治療目的で手術を行うこととなった。

入院時現症：身長 151 cm, 体重 50 kg, 体温 35.9°C, 血圧 124/66 mmHg, 脈拍 68 回/分・整。発熱なし。

入院時血液生化学検査所見：白血球数 21300/ μl , Hb 11.4 g/dl, Plt 51.6 万/ μl , CRP 13.7 mg/dl と白血球増多, 炎症反応高値を認めた。

腫瘍マーカー：CEA 1.7 ng/ml, SLX 28.9 U/ml, シフラ 2.6 ng/ml, SCC 0.4 ng/ml, ProGRP 32.0 pg/ml, NSE 15.5 ng/ml と正常であった。

胸部 X 線所見：右上肺野に 5 cm 大の腫瘤影を認めた

(Figure 1).

胸腹部造影 CT 所見：右肺上葉に 5 cm 大の内部不均一な造影効果を伴う腫瘍が存在しており、右背側の第 2・3 肋骨への浸潤を伴っていた (Figure 2A)。

FDG-PET 所見 (右上葉切除前)：右上葉肺腫瘍に SUV Max 23.5 の高度な集積を認めた (Figure 2B)。肺門, 縦隔リンパ節, その他の腹腔内には有意な集積は認めなかった (Figure 2C)。

頭部造影 MRI 所見 (右上葉切除前)：脳転移は認めなかった。

手術所見 (右上葉切除術)：腫瘍は右上葉に存在しており、背側の第 2・3 肋骨に浸潤していた。術中に組織検査を行ったところ悪性の診断であった。そのため、右上葉切除・胸壁合併切除 (第 2・3 肋骨合併切除)・ND2a-1

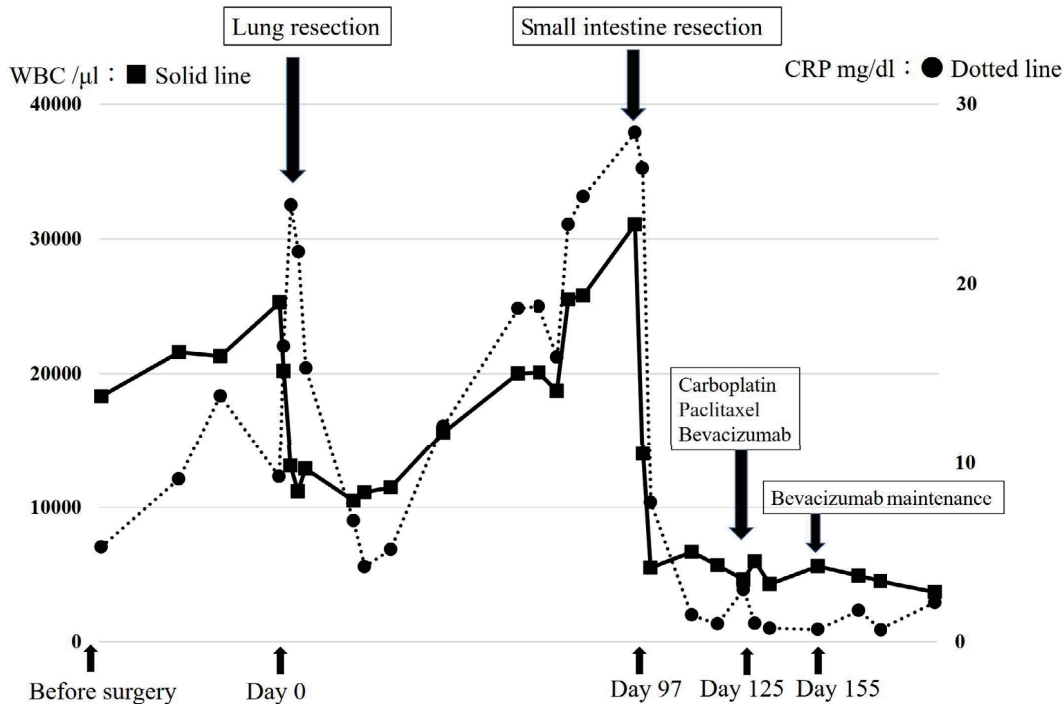


Figure 4. Clinical course of G-CSF-producing lung carcinoma with metastasis to the small intestine. Leukocytosis improved only slightly after resection of the lung carcinoma but did not resolve after resection of the small intestine.

を施行した。

病理組織学的所見(右上葉切除検体)：肉眼的には、胸壁に浸潤する5.7×5.5×4.4 cm大の境界明瞭な灰白色充実性の腫瘍を認めた。腫瘍は主として紡錘形の異型細胞からなり、多数の核分裂像、異型核分裂像を認めた(Figure 3A)。紡錘細胞は一部で腺癌のような分化があり、免疫染色でAE1/AE3, CAM5.2が陽性、p63やTTF-1は陰性であり多形癌と診断された。切除断端では胸壁側剥離面のごく一部で陽性であったが、明らかな肉眼的遺残は認められなかった。免疫組織染色で抗G-CSF抗体陽性であり(Figure 3B)、G-CSF産生肺多形癌(pT3bN0M0, Stage IIB)と診断した。

術後血液検査所見：G-CSF 123 pg/mlと上昇していた。

術後経過(右上葉切除後)：術後化学療法の適応と考えられたが、白血球数は10000~12000/μl, CRP 4~12 mg/dlと軽度高値で推移しており、経過観察していた。肺切除2カ月後、白血球数31000/μl, CRP 28.4 mg/dlと再上昇を認めた(Figure 4)。胸腹部造影CTを施行したところ、小腸壁に新出の肥厚部を認め、FDG-PETでも同部に集積を認めた。診断の確定と治療目的で手術を行うこととなった。

胸腹部造影CT所見(右上葉切除術2カ月後)：小腸壁

の一部で限局性の壁肥厚を認めた(Figure 5A)。

FDG-PET所見(右上葉切除2カ月後)：小腸壁肥厚部に一致してSUV Max 13.3の高度な集積を認めた(Figure 5B, 5C)。

手術所見(小腸部分切除)：トライツ靭帯から50 cmの空腸に5 cm程度の柔らかい腫瘍を認めたため、小腸部分切除を施行した。

病理組織学的所見(小腸部分切除検体)：肉眼所見は、8.2×7.0×2.2 cm大の境界明瞭な灰白色充実性腫瘍を認めた。腫瘍は紡錘形の異型細胞からなり、多数の核分裂像、異型核分裂像を認めて、肺多形癌からの小腸転移と診断された(Figure 3C)。免疫組織染色で抗G-CSF抗体陽性であった(Figure 3D)。切除断端は陰性であった。

術後経過(小腸部分切除後)：術後、白血球数や炎症反応は正常化した。肺多形癌術後の小腸再発として化学療法を行うこととした。カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ併用療法を4コース投与し、以後ベバシズマブで維持療法を50コース行っている。小腸部分切除術後5年間再発なく経過している。

考察

G-CSF産生肺腫瘍は白血球増多を伴う予後不良な腫瘍であり、1年を超える生存は12%で、生存期間中央値

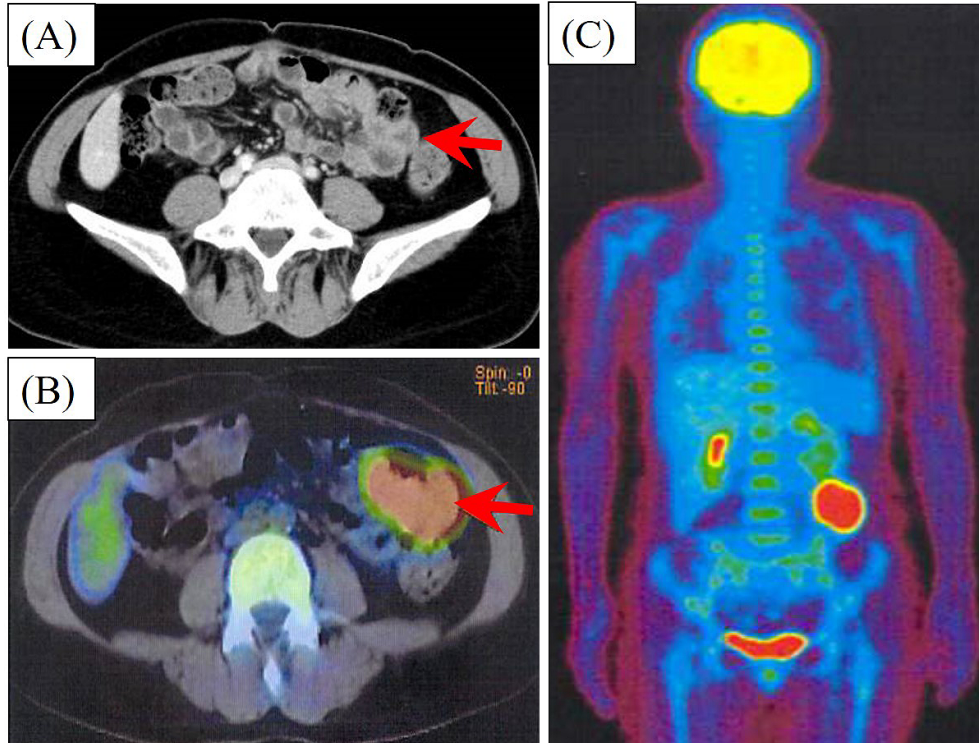


Figure 5. (A) Abdominal computed tomography shows wall thickening limited to the small intestine (arrow). (B) FDG-PET shows an abnormal uptake at the thickened wall, with a maximal standardized uptake value of 13.3. The arrow indicates the thickened wall of the small intestine. (C) FDG-PET shows no abnormal uptake anywhere other than at the thickened wall of the small intestine.

は5カ月との報告がある。² 診断基準としては、①他に原因のない著明な白血球増多、②血清中の G-CSF 活性上昇、③腫瘍切除・治療後の白血球数および G-CSF 値の減少、④腫瘍内の G-CSF 産生の証明、の4項目が提唱される。¹ 本症例は肺癌術後の採血で血清中の G-CSF 活性上昇を認めており、小腸部分切除後には白血球が速やかに正常化した。さらに、免疫染色を行い腫瘍内で抗 G-CSF 抗体陽性であったため、G-CSF 産生肺多形癌、小腸転移と診断された。G-CSF 産生肺癌の組織学的分類としては非小細胞肺癌、特に多形癌が多い。³ 予後不良とされる原因として、高い増殖能や血管新生・細胞免疫抑制作用を背景とした高い浸潤能・転移能が挙げられる。実際、多くの症例で他臓器浸潤や遠隔転移をきたしたと報告されており、^{4,5} 本症例も肺腫瘍は肋骨を含む胸壁に浸潤して小腸転移を伴っていた。肺癌由来の小腸転移は比較的稀であり、初期症状に乏しく、狭窄・穿孔・出血など症状が重篤化した段階で診断されることが多い。⁶ 本症例は症状出現前に迅速な切除が可能であった。その理由として、肺切除後にも白血球数高値が遷延していたことが挙げられる。機序として、G-CSF 蛋白は細胞内からの turnover が早く速やかに細胞外に放出されるため、細胞内貯

留時間は短く、⁴ 病勢を迅速に反映する可能性がある。そのため白血球数の正常化の有無は切除後の残存病変の有無、転移や再発病変の有無などを鋭敏に反映する可能性がある。予後良好因子として、①治療前の白血球数および血中 G-CSF 値の比較的低値、②治療後のそれらの数値の正常化を挙げている報告もある。⁵ 治療としては、これまで化学療法、手術、手術と化学療法併用の集学的治療が報告されているが、多くは予後不良である。しかし、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ併用療法後に腫瘍の縮小を得て、以後ベバシズマブ4コース維持療法施行した症例が報告されている。⁷ G-CSF 自体は発熱や CRP 高値などの炎症所見を惹起する作用はないと考えられている。⁸ そのため、発熱や CRP 高値を伴う G-CSF 産生腫瘍においては炎症性サイトカインの関連が示唆されている。中でも、interleukin-6 (IL-6) は G-CSF のプロモータとされており、腫瘍によって産生された IL-6 は G-CSF 産生を惹起している可能性がある。⁹ 実際、発熱・炎症を伴う G-CSF 産生肺癌において、術前に血中 G-CSF・IL-6 高値を認めたとの報告がある。本症例では、両数値は切除後に速やかに正常化した。¹⁰ また、IL-6 は VEGF-A などの発現も惹起し、血管内皮細胞の増殖

と移動を促し転移を促進させる。^{11,12} そのため、VEGF-A 血管新生阻害効果を有するベバシズマブは G-CSF 産生腫瘍の治療薬として有用である可能性がある。本症例は術後にカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブを 4 コース施行し、以後ベバシズマブ維持療法 50 コースを行い 5 年間無再発で生存している。そのため、ベバシズマブ併用療法・維持療法は発熱や CRP 高値を伴う G-CSF 産生肺多形癌に有効である可能性がある。術後のベバシズマブ投与に関しては、ECOG1505 で全生存期間を延長させず否定されている。¹³ しかし、対象は病理学的完全切除の II~III 期であり、本症例は病理学的完全切除ではなくかつ単発小腸転移があり IVA 期と考えられる。また、肺多形癌自体では過去の報告でベバシズマブが著効している症例も存在している。そのため、明らかな禁忌を有さない症例であれば、集学的治療の一環として投与を検討してもいいのではないかと考える。投与に際しては副作用が問題となるが、消化管穿孔・出血・塞栓症・創傷治癒遷延・高血圧が報告されている。術後投与に関しては、術後 4~8 週以後のベバシズマブ投与群と非投与群で合併症の発生に有意差はないと報告されている。¹⁴ しかし、創傷治癒遷延や気管支断端瘻での死亡例も報告されており、注意深い観察が必要と考える。また、本症例は右上葉原発性肺癌に小腸の孤発遠隔転移を伴っており、他に転移を認めないことからオリゴメタスタシスと定義される。一般的に IV 期・再発の非小細胞肺癌の予後は不良である。しかし、孤発遠隔転移を含むオリゴメタスタシス症例の中には、手術切除を含めた集学的治療で長期生存が期待できる症例が存在する。¹⁵ そのため、浸潤部・再発巣が切除可能であれば、局所制御として積極的な手術を考慮しても良い可能性がある。しかし、G-CSF 産生腫瘍の性質上、浸潤・転移傾向が強く、手術のみでの病勢コントロールが困難な場合がある。本症例も胸壁に浸潤し、小腸転移を伴っていた。そのため、治療戦略としては切除可能であれば手術を行い、また術後に化学療法としてベバシズマブ併用療法を行い、さらにベバシズマブ維持療法を加えることが有効な治療となり得る可能性がある。ベバシズマブ維持療法を行う上で継続期間が検討事項と考えられる。通常、副作用の出現時や臨床的・画像的病勢進行時が中止する機会と考えられる。しかし、本症例に関しては、いずれも良好な経過を得ており、5 年間継続投与されている。肺癌の観察期間を考えると、5 年以後中止を検討しても良い可能性はあるが、症例が少ないため症例の蓄積による検討が望まれる。

結 語

小腸転移を伴う G-CSF 産生肺多形癌において、積極的

な肺葉・小腸部分切除後に、ベバシズマブを含む抗癌剤治療を行い良好な予後を得た 1 例を経験した。本疾患における長期生存率は少なく、本症例に行われた治療戦略は一考に値するものと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 浅野 茂隆. GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 産生腫瘍. 最新医学. 1983;38:1290-1295.
2. 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 産生肺腺癌の一切除例. 日呼外会誌. 2005;19:117-122.
3. 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. 日呼外会誌. 2007;21:544-549.
4. Nomura H, Imazeki I, Oheda M, Kubota N, Tamura M, Ono M, et al. Purification and characterization of human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *EMBO J*. 1986;5:871-876.
5. 吉野千城, 米田健二. G-CSF 産生膀胱癌の 1 例—本邦症例の検討を加えて. 泌尿紀要. 2008;54:775-778.
6. 松田英祐, 梅森君樹, 松岡隆久, 平澤克敏, 東 俊孝, 杉和郎. 小腸転移をきたし血清 G-CSF 高値を呈した原発性肺癌の 1 例. 日臨外会誌. 2006;67:2351-2355.
7. 菅野哲平, 森 雅秀, 灘波良信, 上浪 健, 各務慎一, 横田総一郎. カルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ併用療法が奏効した肉腫様肺癌と考えられた 1 例. 日呼吸会誌. 2011;49:304-308.
8. 西野 宏. IL-6 と癌細胞活性. 耳鼻免疫アレルギー. 2016; 34:13-18.
9. Shannon MF, Coles LS, Fielke RK, Goodall GJ, Lagnado CA, Vadas MA. Three essential promoter elements mediate tumour necrosis factor and interleukin-1 activation of the granulocyte-colony stimulating factor gene. *Growth Factors*. 1992;7:181-193.
10. 野津田泰嗣, 星川 康, 桜田 晃, 野田雅史, 岡田克典, 近藤 丘. G-CSF および IL-6 産生肺癌の一切除例. 日呼外会誌. 2010;24:859-863.
11. Middleton K, Jones J, Lwin Z, Coward JI. Interleukin-6: an angiogenic target in solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89:129-139.
12. Xu Q, Briggs J, Park S, Niu G, Kortylewski M, Zhang S, et al. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways. *Oncogene*. 2005;24:5552-5560.
13. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1610-1623.
14. Finley DJ, Shen R, Rizvi A, Rusch VW, Kris MG. Operative outcomes using bevacizumab, docetaxel, and cisplatin as induction therapy in patients with operable lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(Suppl):7559.
15. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr,

Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer : Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II,

Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:1558-1565.