

CASE REPORT

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) 産生肺組織球肉腫の1切除例

上村亮介<sup>1</sup>・松岡英仁<sup>1</sup>・加島志郎<sup>2</sup>・堂國良太<sup>3</sup>・  
桐生辰徳<sup>3</sup>・奥野恵子<sup>3</sup>・小谷義一<sup>3</sup>

A Case of Lung Histiocytic Sarcoma That Produced Granulocyte Colony-stimulating Factor

Ryosuke Kamimura<sup>1</sup>; Hidehito Matsuoka<sup>1</sup>; Yukio Kashima<sup>2</sup>; Ryota Dokuni<sup>3</sup>; Tatsunori Kiriu<sup>3</sup>; Keiko Okuno<sup>3</sup>; Yoshikazu Kotani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Histiocytic sarcoma (HS) is extremely rare, and few studies have reported paraneoplastic syndromes with HS. We encountered a case of lung HS expressing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). **Case.** A 50-year-old woman who presented with fatigue was referred to our hospital for a further examination of leukocytosis. Chest computed tomography (CT) revealed a 28 × 22 × 43-mm nodule in the left upper lung, and positron emission tomography (PET)/CT showed an abnormally high uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) in the nodule. The level of serum G-CSF was abnormally high (183.2 pg/ml), so we suspected a G-CSF-producing tumor of the lung and performed left upper lobectomy with mediastinal lymph node dissection for the diagnosis and treatment. An immunohistochemical evaluation indicated HS of the lung, and the tumor cells were partly positive for anti-human G-CSF antibody. The final pathological diagnosis was lung HS expressing G-CSF. Postoperatively, the patient has remained relapse-free for 12 months without adjuvant chemotherapy. **Conclusion.** We experienced an extremely rare case of lung HS with the expression of G-CSF. Currently, the patient is still alive with no recurrence, although further close follow-up is essential.

(JLCC. 2022;62:406-410)

**KEY WORDS** — Histiocytic sarcoma, Granulocyte colony-stimulating factor

Corresponding author: Hidehito Matsuoka.  
Received February 14, 2022; accepted June 9, 2022.

**要旨** — **背景.** 組織球肉腫は非常に稀な疾患であり、腫瘍随伴症候群に関する報告も少ない。今回、我々は白血球増多症を契機に発見された顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) 産生肺組織球肉腫の症例を経験したので報告する。**症例.** 50歳女性。倦怠感を主訴に前医を受診し白血球増多症を指摘され、当院に紹介された。胸部CTで左上葉に28 × 22 × 43 mm大の腫瘤を認め、PET/CTで同部位に強いFDGの集積を認めた。G-CSFは183.2 pg/mlと高値であり、G-CSF産生肺腫瘍が疑われた。生検は困難と判断さ

れ、診断を兼ねて胸腔鏡下左上葉切除術+縦隔リンパ節郭清を行った。術後病理組織検査で免疫染色の結果により組織球肉腫と診断した。また一部の腫瘍細胞は抗G-CSF抗体陽性であり、最終診断はG-CSF産生肺組織球肉腫とした。術後補助化学療法は施行せず、術後1年無再発生存中である。**結論.** 非常に稀なG-CSF産生肺組織球肉腫の症例を経験した。現在、術後1年無再発生存中であるが、今後も慎重な経過観察が必要である。

**索引用語** — 組織球肉腫, 顆粒球コロニー刺激因子

兵庫県立淡路医療センター<sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>病理診断科, <sup>3</sup>呼吸器内科。

論文責任者: 松岡英仁。

受付日: 2022年2月14日, 採択日: 2022年6月9日。

## はじめに

組織球肉腫は組織球系細胞由来の悪性腫瘍で非常に稀な疾患であり、その病態は十分には解明されていない。一方、顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）産生肺腫瘍は組織型として大細胞癌や多形癌といった低分化な癌に多く、肉腫における報告は少ない。今回、我々はG-CSF産生肺組織球肉腫の切除例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：50歳女性。

主訴：倦怠感。

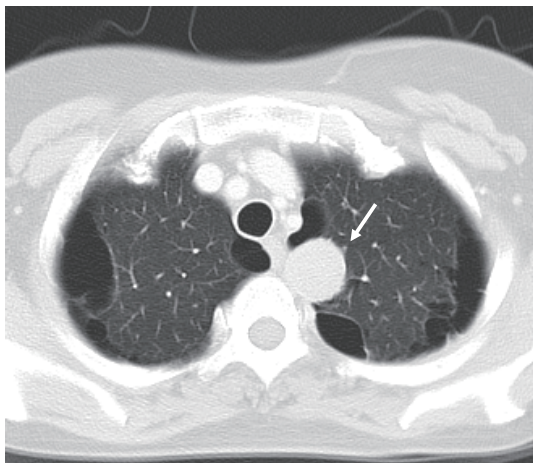
既往歴：B型肝炎、不眠症。

生活歴：喫煙歴；10本/日×30年。アルコール；なし。

現病歴：倦怠感を主訴に前医受診したところ白血球増多症を認め、当院紹介となった。胸部CTで左上葉に最大径43mmの腫瘤を認め、G-CSF 183.2 pg/mlと高値であり、G-CSF産生腫瘍が疑われた。左上葉末梢に存在しており、下行大動脈に近接していたことから生検困難と判断し、診断を兼ねて手術を行うこととした。

検査所見：白血球  $16.09 \times 10^3/\text{mm}^3$ （好中球 80.9%）、CRP 0.30 mg/dl、G-CSF 183.2 pg/ml、NSE 8.9 mg/dl、ProGRP 23.4 pg/dl。好中球優位の白血球上昇を認め、G-CSF高値であった。その他、血液生化学に異常所見は認めなかった。骨髓検査では正形成～軽度過形成を認め、増殖している細胞は顆粒球系が主体であった。好中球が目立ち、各分化段階の顆粒球系細胞と思われる多彩な細胞像を伴っていた。

造影胸部CT（Figure 1）：左上葉に  $28 \times 22 \times 43$  mm



**Figure 1.** Chest CT shows a  $28 \times 22 \times 43$ -mm nodule in the left upper lung lobe (arrow).

大の境界明瞭で辺縁平滑、比較的均一な造影効果を受ける腫瘍性病変を認める。3年前の胸部CTを再確認したが、腫瘍は認められなかった。

造影頭部MRI：明らかな脳転移を疑う所見は認めなかった。

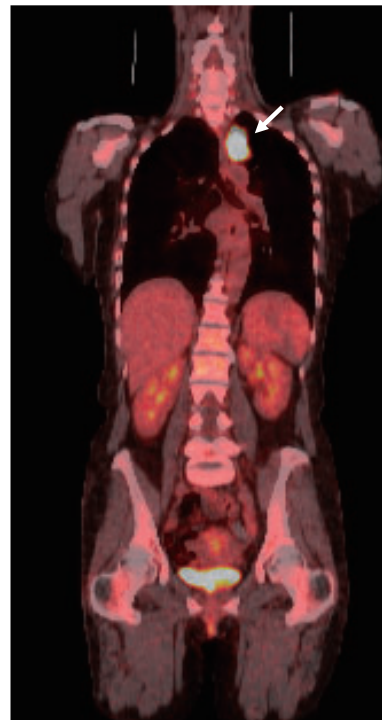
FDG-PET（Figure 2）：左上葉の腫瘤にFDGの非常に強い集積を認めた。リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見は認めなかった。

以上より左上葉原発性肺癌の疑い、臨床病期c-T2bN0M0 stage IIAと考え、診断を兼ねて手術を行うこととした。

手術：胸腔内を観察したところ、腫瘍周囲に癒着は認められたものの縦隔胸膜への明らかな浸潤は認めなかったため胸腔鏡下に左上葉切除術＋縦隔リンパ節郭清を行った。

摘出標本（Figure 3）：胸膜直下に  $30 \times 26 \times 43$  mm大の白色～黄褐色の境界明瞭な腫瘤を認める。

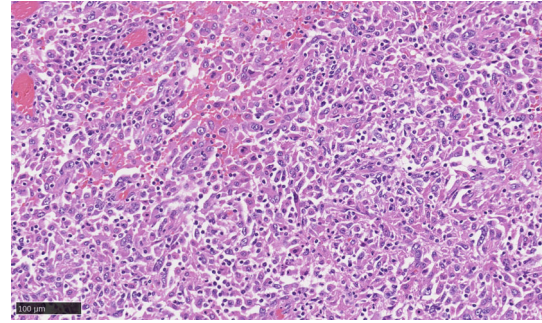
病理組織学的所見：病変は不明瞭な線維性被膜を伴って、比較的境界明瞭に増殖している。病変内では好酸性胞体を有し、類円形～楕円形の腫大した核を有する異型細胞が増殖している。腫瘍細胞は紡錘形を示すものも見られる（Figure 4）。核形不整はあまり目立たない。領域によるが10視野で3～4個程度の核分裂像を認める。好



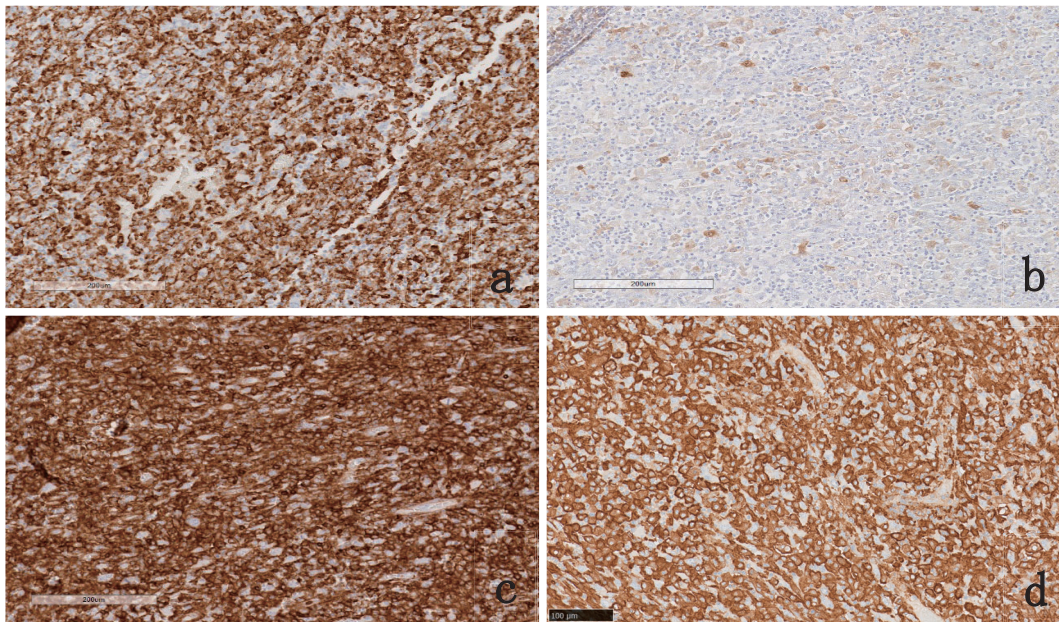
**Figure 2.** PET/CT shows an abnormally high uptake of FDG in the left pulmonary nodule (arrow).



**Figure 3.** A macroscopic evaluation of the resected nodule shows a well-defined subpleural nodule 30×26×43-mm in size.



**Figure 4.** Microscopic findings of the resected specimen stained with HE. The tumor was composed of diffuse, non-cohesive proliferation of large and polygonal cells.



**Figure 5.** On immunohistochemistry, tumor cells show positive staining for CD68 (clone: PG-M1) (a), S100 (b), CD4 (clone: SP35) (c) and CD163 (clone: 10D6) (d).

中球浸潤は全体的に認めるが、軽度であった。免疫染色では CD163 (clone : 10D6/ライカ), CD68 (clone : PG-M1/ニチレイバイオサイエンス) いずれも陽性である (Figure 5) ことと CD21 [clone : 1F8/アジレント (DAKO)], CD23 (clone : 1B12/ライカ), CD35 [clone : Ber-MAC-DRC/アジレント (DAKO)] が陰性であることより総合的に判断して組織球肉腫と診断した (Table 1)。また、抗 G-CSF 抗体 (clone : 4-12-2/IBL) にも陽性所見を認めた (Figure 6) ことから最終診断は G-CSF 産生肺組織球肉腫とした。Ki-67 陽性率は 2~3% であった。

術後経過：術後経過良好で術後 6 日目に退院した。術後 2 ヶ月、6 ヶ月に測定した G-CSF はそれぞれ 19.5 pg/

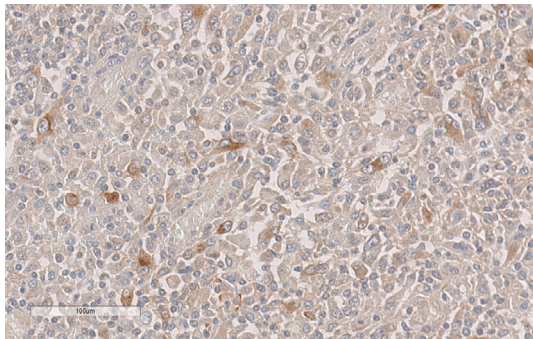
ml, 26.0 pg/ml と低下しており、白血球も正常範囲内で回復した。術後 1 年目に測定した G-CSF も 26.4 pg/ml と再上昇を認めておらず、術後 1 年無再発生存中である。

## 考 察

組織球肉腫は形態学的所見、免疫表現型が成熟組織球に類似した腫瘍細胞の増生からなる病変であり、血液リンパ系の悪性疾患の 1% 以下と非常に稀な疾患である。リンパ節外の消化管、皮膚、軟部組織に腫瘤を形成するがリンパ節に原発することもある。<sup>1</sup> 肺原発は非常に稀であり、検索した範囲では本症例を含めて 5 例のみで

**Table 1.** Immunohistochemical Findings

AE1/AE3	—	EMA	—
CD68	+ (partially, about 70%)	TTF-1	—
S100	+ (weekly, <1%)	p40	—
CD4	+ (partially, about 60%)	D2-40	—
CD163	+ (partially, about 70%)	EBER-ISH	—
CD20	—	FDC	+ (partially)
CD3	—	ERG	—
CD30	—	CD35	—
CD56	—	ALK	—
CD1a	—	ROS-1	—
CD138	—	Actin	—
CD21	—	Desmin	—
MPO	—	PAX5	—
HMB-45	—	Calretinin	—
CD23	—	WT-1	—
FactorVIII	—	CK OSCAR	—

**Figure 6.** The tumor cells show partially positive staining for anti-human G-CSF antibody.

あった<sup>2,5</sup> (Table 2). 本疾患は一般に進行が早く進行期に診断されることが多く、予後は悪いとされ、原発にかかわらず overall survival の中央値は6ヶ月という報告もあった。<sup>6</sup>

組織球肉腫の診断には形態学的特徴に加えて免疫染色は必須である。CD 163, CD 68, lysozyme といった組織球マーカーの1つ以上が陽性であること、かつ Langerhans 細胞マーカー、骨髄球系マーカーのいずれも陰性であることが必要である。<sup>1</sup> 本症例では形態学的特徴から悪性リンパ腫のカテゴリーである組織球性および樹状細胞腫瘍が疑われ、CD 163, CD 68 いずれも陽性であること、CD21, CD23, CD35 が陰性であることから樹状細胞由来ではなく組織球由来である組織球肉腫と診断した。Langerhans 細胞マーカー、骨髄球系マーカーは陰性であった。

また、G-CSF 産生腫瘍の診断基準として浅野が提唱した4項目が有名である<sup>7</sup>が、最近ではそのうち血清中の

G-CSF 値の上昇、腫瘍組織内における G-CSF 産生の証明の2項目を満たせばよいとされている。<sup>8</sup> 本症例では術前に G-CSF が 183.2 pg/ml と上昇していたこと、病理組織診断で行った免疫染色で抗 G-CSF 抗体陽性を示したことから G-CSF 産生腫瘍と診断した。さらに、PET 検査や骨髄穿刺でも他に白血球増多の原因となりうるものは認めず、切除後には速やかに白血球は正常範囲に戻り G-CSF の低下も認められたことから従来の診断基準も満たしていた。以上より、G-CSF 産生肺組織球肉腫と診断した。G-CSF 産生肺腫瘍は大細胞癌、多形癌など分化度の低い肺癌に多いとされている。肺原発の G-CSF 産生組織球肉腫は今までに報告がなく、胃原発で1例のみ報告があった。<sup>9</sup>

組織球肉腫は進行期に発見されることが多く、悪性リンパ腫に準じた全身化学治療が行われていることが多い。近年では BRAF, MEK1 遺伝子変異や PD-L1 を発現している症例に対して分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例も報告されている。<sup>10,11</sup> 肺原発の報告5例中4例は本症例を含めて外科的切除が行われている。術後長期観察例は少ないものの完全切除後の早期再発例は認めなかった。そのため、遠隔転移を認めない症例では積極的に外科的切除を行うべきと考えられた。術後補助化学療法に関しては完全切除が行われている場合には既報告例では行われておらず、本症例でも術後補助化学療法は行っていない。現在、術後1年無再発生存中であるが再発時には全身化学療法あるいは遺伝子変異や PD-L1 の発現の有無を確認して分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の使用を検討する必要があると考える。

G-CSF 産生肺腫瘍の予後は不良とされているが、その

**Table 2.** Previously Reported Cases of Pulmonary Histiocytic Sarcoma

	age (years)	sex	size	therapy	clinical symptoms	outcome
Hornick et al. <sup>2</sup>	63	M	68 mm	Chemo	NR	NR
Stracher et al. <sup>3</sup>	23	M	4 mm	Surgical resection	NR	No recurrence within 1 year
Tomita et al. <sup>4</sup>	16	M	30 mm	Surgical resection	no	No recurrence within 2 years
Flego et al. <sup>5</sup>	24	M	70 mm	Surgical resection	subfebrile temperature	No recurrence within 6.5 years
Present report	50	F	43 mm	Surgical resection	general fatigue	No recurrence within 1 year

NR: not reported

理由として瀬川らの考察にもあるように G-CSF 産生肺腫瘍に生物学的悪性度の高い癌が多い可能性や G-CSF 自体が腫瘍の増殖と促進に関与している可能性が考えられる。<sup>12</sup> ただ、治療法に関しては病期、組織型にて決定されるものであり G-CSF 産生の有無によって治療法が変わることはないと考える。

本症例では 3 年前に偶然施行されていた胸部 CT で腫瘍は認めなかったことから短期間で腫瘍が増大したことが予想される。今後も慎重な経過観察が必要であると考えられる。

## 結 語

非常に稀な G-CSF 産生肺組織球肉腫の症例を経験した。現在、術後 1 年無再発生存中であるが、今後も慎重な経過観察が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に際しご指導頂きました長崎大学病理学教室福岡順也教授、愛知県がんセンター病院遺伝子病理診断部加藤省一先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 62 回日本肺癌学会学術集会で発表した。

## REFERENCES

1. Takahashi E, Nakamura S. Histiocytic sarcoma: an updated literature review based on the 2008 WHO classification. *J Clin Exp Hematop*. 2013;53:1-8.
2. Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CD. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1133-1144.
3. Stacher E, Beham-Schmid C, Terpe HJ, Simiatonaki N, Popper HH. Pulmonary histiocytic sarcoma mimicking pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young adult presenting with spontaneous pneumothorax: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch*. 2009;455:187-190.
4. Tomita S, Ogura G, Inomoto C, Kajiwara H, Masuda R, Iwazaki M, et al. Histiocytic sarcoma originating in the lung in a 16-year-old male. *J Clin Exp Hematop*. 2015;55:45-49.
5. Flego V, Popper H, Volaric D, Bulat-Kardum L. Pulmonary histiocytic sarcoma: a case report and literature review. *Am J Med*. 2017;5:91-94.
6. Kommalapti A, Tella SH, Durkin M, Go RS, Goyal G. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood*. 2018;131:265-268.
7. 浅野 茂隆. GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 産生腫瘍. 最新医学. 1983;38:1290-1295.
8. 高橋久雄, 安藤智子, 加藤 拓, 上原敏敬, 佐藤信夫, 武田 敏. G-CSF 産生多形細胞型腎細胞癌の 1 例. 日臨細胞誌. 1996;35:576-581.
9. Hanaoka T, Jingu K, Tochigi T, Hoshino I, Uematu T, Matsubara H. A case of G-CSF-producing histiocytic sarcoma of the stomach. *Int Surg*. 2015;100:568-573.
10. Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in Histiocytic Sarcoma with an Activating MAP2K1 (MEK1) Mutation. *N Engl J Med*. 2018;378:1945-1947.
11. Bose S, Robles J, McCall CM, Lagoo AS, Wechsler DS, Schooler GR, et al. Favorable response to nivolumab in a young adult patient with metastatic histiocytic sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27491.
12. 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;21:20-25.