

CASE REPORT

高齢者 G-CSF 産生肺癌に対する手術切除により PS が改善した 1 例：症例報告

原 大輔^{1,2}・山田響子¹・近藤竜一¹

Improvement of the Performance Status After Successful Surgical Resection of Granulocyte Colony-stimulating Factor-producing Lung Cancer in an Elderly Patient : a Case Report

Daisuke Hara^{1,2}; Kyoko Yamada¹; Ryoichi Kondo¹

¹Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Matsumoto Medical Center, Japan; ²Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We herein report a case of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) -producing lung cancer in an elderly patient who showed improvement in her performance status after surgery. **Case.** An 89-year-old woman had difficulty walking outside due to fatigue and dyspnea on exertion, and her activities of daily living had declined to a performance status of 2. A 7.9×5.0-cm mass lesion was found in the lower lobe of the right lung, and blood tests showed a high white blood cell count of 17810/μl and serum G-CSF level of 211 pg/ml, leading to suspicion of G-CSF-producing lung cancer. The operation was performed under thoracotomy. It was determined that the tumor had spread to the intermediate bronchus and that preservation of the middle lobe was not possible, so the middle and lower lobes were resected. G-CSF staining of the resected specimen showed positive findings in the cytoplasm of some tumor cells. Although the patient was elderly, complete resection resulted in resolution of her fever and improvement in her postoperative activities of daily living to a performance status of 1. **Conclusion.** G-CSF-producing lung cancer has a poor prognosis, and no standard treatment has yet been established; however, surgical resection should be attempted whenever possible, as it may improve symptoms associated with the tumor and prolong the survival.

(JLCC. 2024;64:34-38)

KEY WORDS — G-CSF-producing lung cancer, Elderly lung cancer, Open thoracotomy

Corresponding author: Daisuke Hara.

Received August 3, 2023; accepted November 6, 2023.

要旨 — **背景.** Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の産生を伴う肺癌は一般に予後不良とされているが、手術切除により腫瘍随伴症状が消失し performance status (PS) の改善につながる可能性がある。 **症例.** 89 歳、女性。主訴は発熱、易疲労感、息切れで PS 2 相当であった。右肺下葉に 7.9×5.0 cm の充実性腫瘍を認め、血液検査上、WBC 17810/μl、血清 G-CSF 211 pg/ml と高値で G-CSF 産生肺癌を疑い手術を施行した。胸腔内に播種や癌性胸水を認めず根治的切除が可能と判断した。第

5 肋間開胸アプローチの上、腫瘍が中間気管支幹に進展しており中葉の温存は不可能と判断し、中下葉切除とした。切除検体の G-CSF 染色は一部の腫瘍細胞の細胞質に陽性であった。術後の血清 G-CSF は著明に低下を認めた。 **結語.** 今回高齢ながら完全切除により解熱がえられ術後 PS 1 相当まで改善された症例を経験した。G-CSF 産生肺癌は腫瘍自体が G-CSF 増殖因子として働くとの見地から可能な限り切除が望まれる。

索引用語 — G-CSF 産生肺癌、高齢者肺癌、開胸手術

¹独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター呼吸器外科；
²信州大学医学部附属病院外科学教室呼吸器外科学分野。

論文責任者：原 大輔。

受付日：2023 年 8 月 3 日、採択日：2023 年 11 月 6 日。

緒言

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の産生を伴う肺癌は臨床的に種々の腫瘍随伴症状を呈し、一般にその急速な経過から予後不良とされているが治療方針についてはいまだ定まっていない。今回我々は高齢者の G-CSF 産生肺癌に対し手術切除により performance status (PS) の改善を認めた 1 例を経験したので報告する。

症例

症例：89 歳，女性。

主訴：発熱，易疲労感，息切れ。

既往歴：潰瘍性大腸炎，高血圧症，高脂血症。

喫煙歴：10 本/日×20 年（30～50 歳）。

現病歴：X 年 2 月頃から発熱を認め，体動時の疲労感や息切れを自覚し歩行困難になった。3 月に近医を受診し，精査として施行した胸部 CT にて右肺腫瘍を認めた。肺癌疑いとして 4 月に当院を紹介受診した。

現症：身長 157 cm，体重 53 kg，PS 2，体温 37.4℃，血圧 156/80 mmHg，脈拍 84 回/分，SpO₂ 95% (room air)。呼吸音は右側胸部下肺野で吸気音の減弱を認めた。

血液検査所見：WBC 17810/μl，CRP 6.57 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。血小板は 29.5 万/μl と正常範囲であった。腫瘍マーカーは，CEA 5.8 ng/ml，SCC 118 ng/ml，CYFRA 44.2 ng/ml と高値であった。

胸部造影 CT 検査：右肺下葉に内部の造影効果が不均一な最大径 7.9×5.0 cm の充実性腫瘍を認めた。縦隔および肺門には明らかなリンパ節腫大を認めなかった (Figure 1)。

FDG-PET：腫瘍に一致して SUVmax 35.7 の著明な集

積を認めた。体幹部の骨集積がびまん性に増強を示したが，リンパ節転移や遠隔転移を疑う異常集積は認めなかった (Figure 2)。

頭部造影 MRI 検査：明らかな脳転移は認めなかった。

気管支鏡検査：生検を施行するも確定診断に至らなかった。

組織学的に確定診断はえられなかったが画像所見から原発性肺癌を上位に考えた。また PET-CT 所見と血算生化学所見から G-CSF 産生腫瘍を疑い，血清 G-CSF を追加で測定したところ 211 pg/ml と高値を示した。以上から術前診断は右下葉原発性肺癌，特に G-CSF 産生肺癌疑いとした。右胸水貯留を認めたが胸腔穿刺による細胞診を提出できる量ではなく，臨床病期は cT4N0M0 または M1a stage IIIA または IVa を想定した。開胸時所見で胸膜播種や癌性胸水を認めた場合は試験開胸とする方針で，手術に臨んだ。

手術所見：胸腔鏡下に観察したところ播種結節を認めなかった。淡黄色の混濁胸水を認めこれを迅速細胞診に提出したが悪性所見を認めず，切除可能と判断した。第 5 肋間にて前側方開胸アプローチとし主要血管はいずれも確保可能であったが，腫瘍が中間気管支幹に進展していたため中葉の温存は不可能と判断し，中下葉切除とした。LN#7 および #11 を郭清し迅速診断へ提出したところ転移陰性であり上縦隔郭清は省略し ND2a-1 とした。葉間面から肺瘻を認め，脂肪縫着による補強修復を追加して手術を終了した。手術時間 6 時間 4 分，出血量 300 ml。

病理組織学的所見：摘出検体の割面に最大径 7 cm の白色充実性の腫瘍を認めた (Figure 3)。病変部の HE 染色では異型細胞が大小の胞巣を形成して増生している像として観察され細胞角化を伴っており，扁平上皮癌の

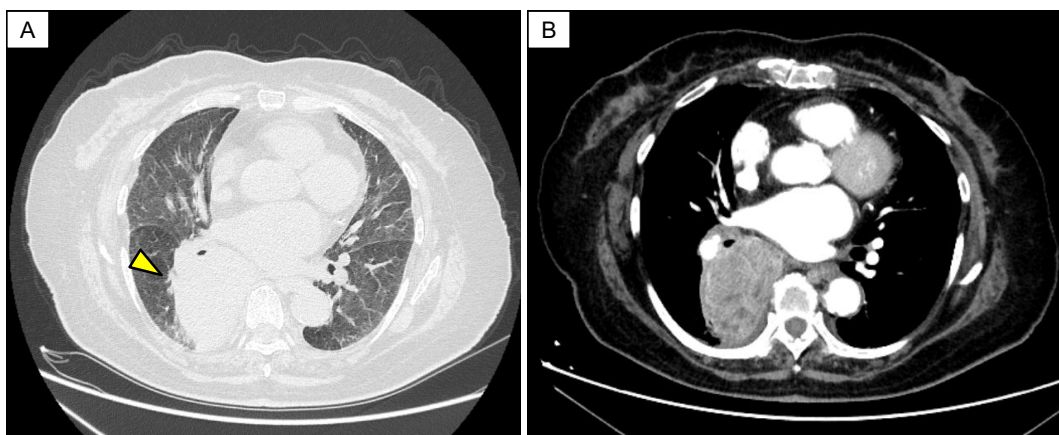


Figure 1. Findings of chest computed tomography (CT). (A) Chest CT revealed a 7.9×5.0-cm mass in the right lower lobe (yellow arrowhead). (B) Contrast-enhanced CT showed heterogeneous contrast of the tumor and slight pleural effusion.

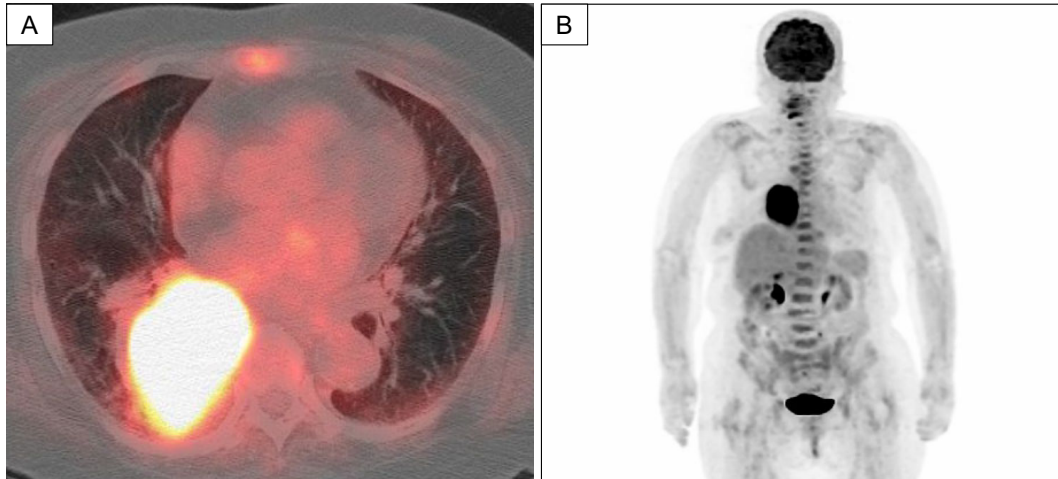


Figure 2. Findings of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). **(A)** FDG-PET showed an elevated uptake in the mass in the right lower lobe. **(B)** FDG-PET also showed a diffuse uptake in the bones as a whole.

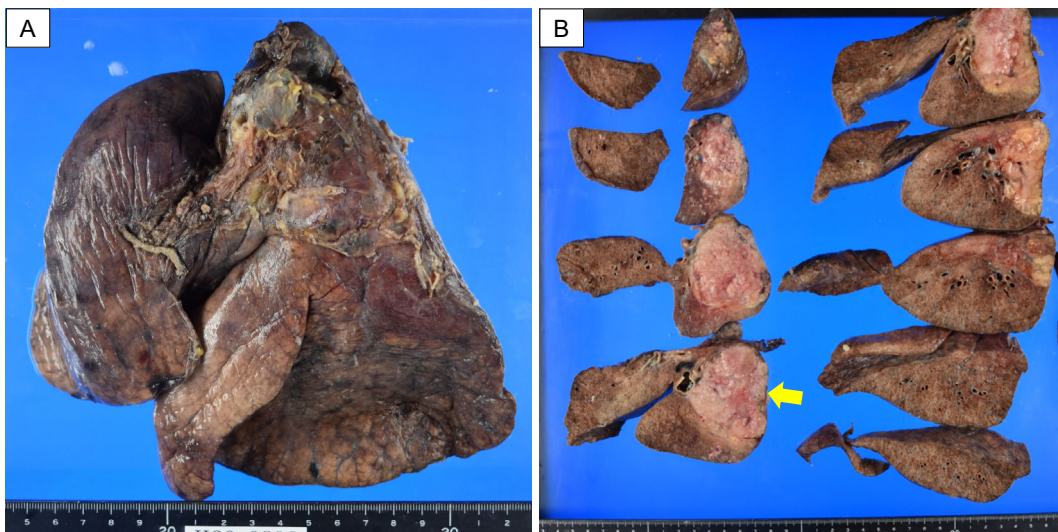


Figure 3. Macroscopic appearance. **(A)** The resected specimen showed a tumor in the right lower lobe. **(B)** The tumor appears to have a white cut surface, measuring 7-cm in diameter (yellow arrow).

所見であった。腫瘍は気管支上皮下から気管支内に進展する像を認めたが、切除断端部には腫瘍の進展は認めなかった。免疫染色は TTF1 陰性、p40 陽性であった。また G-CSF 染色は一部の腫瘍細胞の細胞質で陽性を示した (Figure 4)。

以上より最終診断は、G-CSF 産生扁平上皮肺癌、pT3N0M0 stage IIB とした。

術後経過：術後第7病日の血液検査にて WBC 6490/ μ l、血清 G-CSF 19.5 pg/ml と著明な低下を認めた。術後合併症なく術後第11病日に独歩可能にて自宅退院となった。

退院後経過：解熱がえられたことで易疲労感は軽減し、術前の PS 2 から術後は PS 1 へと改善がみられた。術後補助化学療法は高齢のため施行せず経過観察方針となったが、術後2年9か月現在まで無再発生存にて外来通院を継続している。

考 察

G-CSF は単球、マクロファージなどが産生する糖蛋白であり、G-CSF 産生肺癌では腫瘍細胞がこれを産生することにより血中 G-CSF 値が上昇し、その結果として発熱などの臨床症状や白血球増多、血小板増多、CRP 高値と

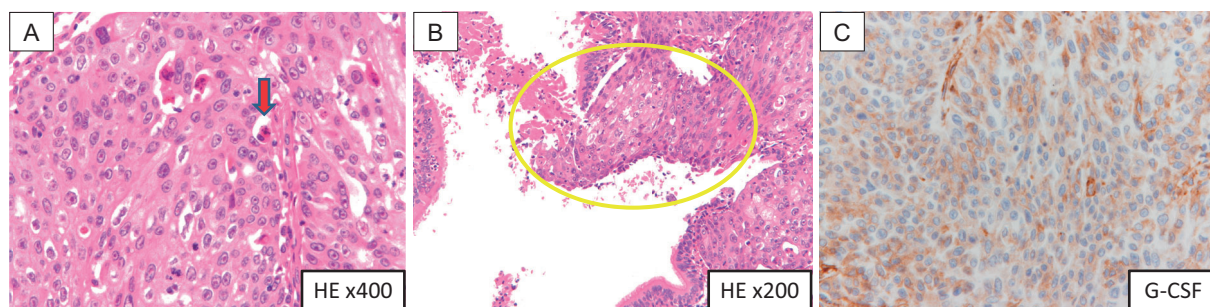


Figure 4. Microscopic appearance. (A) Micrograph of the resected specimen revealing that the tumor was composed of atypical cells forming small and large spores, accompanied by cellular keratinization (red arrow) and was suspected to be squamous cell carcinoma. (B) The tumor was found to extend into the bronchus from the subepithelium of the bronchus (yellow circle), but there was no tumor extension at the resection margin. (C) An immunohistochemical analysis of the resected tumor tissues with granulocyte colony-stimulating factor antibody. Some tumor cells were positive for G-CSF.

いった血液検査所見などの腫瘍随伴症状を呈することを臨床的特徴とする。¹

1977年にAsanoらが提唱した診断基準としては①他に原因のない著明な白血球増多, ②血清中G-CSF活性の上昇, ③腫瘍切除における白血球の減少とG-CSF活性値の低下, ④腫瘍組織内におけるG-CSF産生の証明, の4項目がある。²組織学的な分化度が低く血行性転移や血管侵襲を認める症例が多いとされており, 1年を超える生存率は12%ときわめて予後不良であるとの報告がみられる。³また腫瘍細胞でのG-CSF受容体の発現はautocrine的な腫瘍増殖作用や細胞性免疫抑制による腫瘍の増殖や転移に関与するとされており, そのため腫瘍細胞のG-CSF産生により惹起される他のサイトカインによる発熱, 易疲労感などの腫瘍随伴症状が, 患者のQOLに大きく関係するといった特徴がある。^{4,5}

本症例は術前の血液検査について, 前述したG-CSF産生肺癌の診断基準の4項目の①②を満たしていた他, FDG-PETにおける骨集積のびまん性増強についてもG-CSF産生肺癌を示唆する所見であった。千葉らはG-CSF産生肺癌で骨へのFDG集積を認めた6例においていずれもびまん性の骨集積を認め, そのうち5例は外科的切除後にFDG-PETを施行し異常集積が消失したとも報告しているが, 本症例では術後のFDG-PETの再検査はしていない。⁶最終的には外科的切除により診断基準の4項目の③④も満たしており, すべての診断基準を満たしていた。

本症例は89歳と高齢であり, また術前精査の段階では癌性胸水の存在も考えられたことや気管支鏡生検での確定診断がえられなかったことなどにより治療方針の選択に苦慮したが, 画像所見や腫瘍マーカーの上昇などから原発性肺癌を診断の上位に考えた。我々は慎重な手術適

応検討が求められる本症例において, 診断基準にも該当している血清G-CSF値の上昇の有無は治療適応を左右する重要な所見であると考え, 方針検討に際しこれを追加測定し, G-CSF産生肺癌を強く疑った。その結果, 発熱や疲労感といった腫瘍随伴症状が手術により改善する可能性を考慮し, 最終的には手術切除の可能性を求める方針となった。80歳以上の高齢者に対する肺癌手術については適切な手術適応検討と術式選択により良好な成績を期待できるとする報告が散見されるが, 太田らは手術施行例の半数以上が消極的縮小手術を施行していたと報告しているなど, 必要最低限の根治性を担保した上で安全性を重視すべきと述べている。⁷一方で伊藤らは同様に80歳以上の高齢者肺癌に対する予後について, 併存症の有無や術式による生存率に有意差を認めなかったとしており, 単に年齢のみを理由に標準手術を回避することは本来問題なく標準手術を施行した場合にえられる良好な予後の可能性を放棄していると指摘している。⁸本症例では腫瘍径から開胸アプローチを要し, また腫瘍の進展から中葉は温存しえなかったが, それでもなお術前後の比較ではPSの明らかな改善を認めた。仮に完全切除ができない可能性がある症例においても, volume reduction自体が腫瘍随伴症状を軽減させPSを改善するという可能性も含め総合的に手術適応の可否を判断すべきであると考え。

G-CSF産生肺癌は前述のとおり予後不良とされている一方で, その報告例はまだ少ないため明確な治療指針は定まっておらず, 今後も症例の蓄積が重要であると考え。本症例は完全切除しえたことで術後補助療法が行えなくとも無再発で経過観察可能である貴重な1例であり, 臨床的意義が高く示唆に富む1例と考え報告した。

結 語

G-CSF 産生肺癌に対する治療方針の検討においては、腫瘍随伴症状の改善、生存期間の延長の可能性があるため、可能な限り手術切除を求めるべきである。

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診断科板垣裕子先生に深甚なる謝意を表明します。

なお本論文の要旨は第 81 回日本臨床外科学会総会にて発表した。

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 千葉龍平, 長谷龍之介, 佐藤彰記, 大高和人, 東海林安人, 仙丸直人, 他. FDG-PET の全身骨集積が外科切除後消失した G-CSF 産生肺癌の 1 例. 日臨外会誌. 2017;78:2422-2428.
7. 太田安彦, 上村良一, 北 俊之, 鈴木光隆, 植田文明, 新屋智之, 他. 80 歳以上高齢者肺癌の外科治療成績. 肺癌. 2016;56:1012-1016.
8. 伊藤祥隆, 小林弘明. 80 歳以上超高齢者肺癌手術症例の検討. 日呼外会誌. 2012;26:498-502.