

症 例

G-CSF 産生胸腺癌の 1 例

多田 裕司¹⁾ 八木 毅典¹⁾ 山岸 文雄¹⁾ 水谷 文雄¹⁾ 佐々木結花¹⁾
 坂尾誠一郎¹⁾ 滝口 裕一²⁾ 中村 祐之²⁾ 三方 淳男³⁾

要旨：症例は73歳，男性．主訴は体重減少と胸痛である．胸部エックス線写真および胸部CTにて前縦隔腫瘍が疑われ，経皮生検の結果，低分化型の胸腺扁平上皮癌と診断した．縦隔浸潤および，胸壁と肝に転移巣が認められ，臨床病期は正岡分類IVb期であった．また入院時より白血球増多症を認め，感染症や骨髄転移などが否定的であったことから，G-CSF産生腫瘍を疑い，血清G-CSF濃度を測定したところ，79.2 pg/mlと高値を示した．抗ヒトG-CSFモノクローナル抗体を用いた免疫染色法で，生検標本の腫瘍細胞はG-CSF陽性所見を示した．以上よりG-CSF産生胸腺癌と診断し，CDDP+VDS+MMCによる化学療法を施行した．化学療法2コース終了時で腫瘍は胸部CT上約86%縮小した．また腫瘍縮小に伴って，白血球数，血清G-CSF値は正常値にまで低下し，血清G-CSF濃度の経時的な測定は治療効果の判定に有用であると考えられた．

キーワード：胸腺癌，白血球増多症，顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)，G-CSF産生腫瘍

Thymic carcinoma, Leukocytosis, Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), G-CSF producing tumor

はじめに

胸腺癌は稀な腫瘍であり，比較的穏やかな進展を示す胸腺腫に比して，早期から遠隔転移が認められるなど予後不良のことが多い．しかし症例数が少なく，標準的な治療は未だ確立されていない．一方，悪性腫瘍患者で，感染症や骨髄転移などの所見を認めないにもかかわらず，白血球増多症を示す症例がある．その発症機序として1977年，Asanoら¹⁾は，腫瘍自体がG-CSFを産生している可能性を指摘し，以来わが国でも肺癌症例を中心に，50数例のG-CSF産生腫瘍が報告されている．

今回われわれは，G-CSF産生胸腺癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：73歳，男性，販売業．

主訴：胸痛，体重減少．

現病歴：平成9年3月から左前胸痛が出現したが放置

した．同年7月，胸痛の増強と38度の発熱が出現し近医を受診したところ，胸部エックス線写真にて縦隔影拡大を指摘され，8月18日，当院に紹介入院となった．なお6カ月間で約7kgの体重減少を認めた．

既往歴：特記すべきことなし．

生活歴：喫煙歴15本/日×32年．入院時現症；身長161.5cm，体重45kg，体温36.7℃，血圧118/62mmHg，脈拍数82/分，整．眼結膜に貧血，黄疸を認めず，表在リンパ節は触知しなかった．胸部理学所見では心音に異常なく，呼吸音は左下肺で軽度減弱していた．腹部理学所見，神経学的所見に異常を認めなかった．

入院時検査成績 (Table 1)：末梢血白血球数は18,000/μlと増加しており，分画は好中球が74%を占めたが，核の左方移動や異常細胞の出現を認めなかった．また血小板は60.6×10⁴/μlと増加していた．生化学検査は正常で，血清ではCRPが5.80mg/dlと高値であった．腫瘍マーカーは，CYFRAが44.5ng/mlと高値を示したが，CEA，proGRP，AFP，HCGは正常上限値以下であった．

入院時胸部エックス線写真 (Fig. 1) では，縦隔影の拡大を認め，左側上肺野および下肺野に辺縁整，内部均一な腫瘍影を認めた．また左側に中等量の胸水を伴っていた．

入院時胸部造影CT (Fig. 2) では，前縦隔に濃度不均一に造影された腫瘍を認め，心膜にも浸潤していた．

〒260 8712 千葉市中央区仁戸名 673 番地

¹⁾国立療養所千葉東病院

〒260 8677 千葉市中央区亥鼻 1 8 1

²⁾千葉大学医学部肺癌研究施設内科

〒260 8677 千葉市中央区亥鼻 1 8 1

³⁾千葉大学医学部第1病理学教室

(受付日平成10年3月6日)

Table 1 Laboratory findings on admission

1 . Hematology		5 . Chemistry	
RBC	384 × 10 ⁴ /μl	GOT	24 IU/l
Hb	11.1 g/dl	GPT	19 IU/l
WBC	18,000 /μl	LDH	426 IU/l
Nt	74 %(st8, seg66)	ALP	339 IU/l
Ly	20 %	T-Bil	0.5 mg/dl
Mono	5 %	TP	6.9 g/dl
Plt	60.6 × 10 ⁴ /μl	Alb	3.4 g/dl
2 . Serology		BUN	12.7 mg/dl
CRP	5.80 mg/dl	Cre	0.9 mg/dl
IgG	1,210 mg/dl	Na	141 mEq/l
IgA	249 mg/dl	K	4.8 mEq/l
IgM	142 mg/dl	Cl	106 mEq/l
3 . Tumor marker		Ca	9.1 mg/dl
CEA	4.0 ng/ml	6 . PPD	0 × 0/13 × 11 mm
CYFRA	44.5 ng/ml	7 . anti Ach-R antibody	0.1 nmol/l (-)
Pro-GRP	29.8 pg/ml	8 . Urinalysis	
AFP	2.3 ng/ml	normal	
HCG	0.2 mIU/ml 未満		
4 . Colony stimulating factor			
G-CSF	79.2 pg/ml (> 30 pg/ml)		

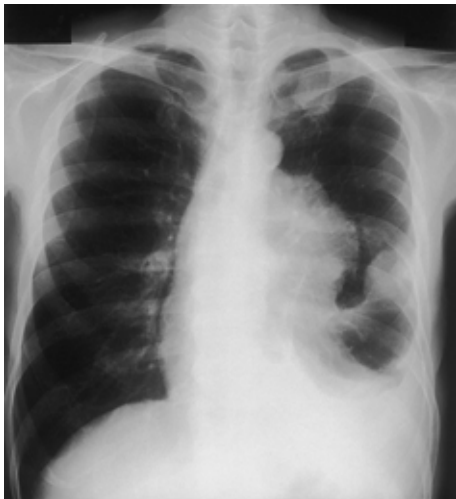


Fig. 1 Chest X-ray on admission shows enlargement of mediastinum, left pleural effusion, and metastatic lesions of the thoracic wall.

左側側胸部および左背側部胸壁に腫瘤影を認めた。

腹部 CT では、肝の S3 および S5 に低吸収域を伴う腫瘤影が認められた。また胸水の細胞診では悪性細胞は得られなかった。以上の検査所見から縦隔腫瘍とその胸壁、肝転移を疑い、透視下に経皮生検を施行した。

生検標本の HE 染色による病理組織所見 (Fig. 3) では、硝子様結合織の増生が目立ち、その中に胞巣状に増殖している細胞は大小不同で、明瞭な核小体を有する異型性の強い細胞であった。また、単一細胞の角化が散発

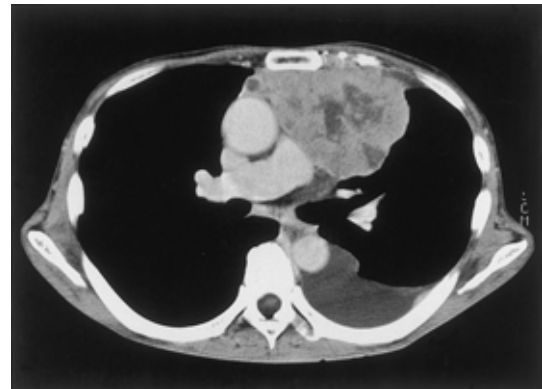


Fig. 2 Chest enhanced CT scan shows an anterior mediastinal mass, pleural effusion, and metastatic lesions on the upper and posterior thoracic wall.

しているものの明かな角化構造、パール形成を認めず、免疫染色では LCA 陰性、keratin 陽性であり、低分化型胸腺扁平上皮癌と診断した。

本例では、入院時より白血球数増加が認められ、明かな感染症や骨髄転移が否定されていたことから G-CSF 産生腫瘍を疑い、酵素抗体法にて血清 G-CSF 濃度を測定したところ、79.2 pg/ml と高値を示した。そこで生検標本に対し、抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体を用い、免疫組織学的な検討を行ったところ、多くの腫瘍細胞の細胞質に陽性反応が認められた (Fig. 4)。

以上の結果から、正岡分類 IVb 期の G-CSF 産生性の低分化型胸腺扁平上皮癌と診断した。

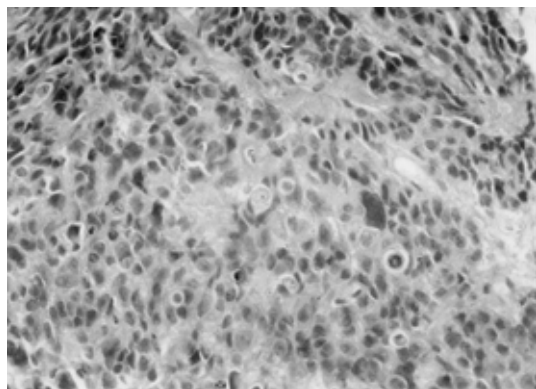


Fig. 3 Percutaneous biopsy specimen from the anterior mediastinal mass. Highly atypical epithelial cells with hyalinized stroma have invaded in the muscular tissue. Apparent keratinization and pearl formations were not observed. (HE stain $\times 200$)

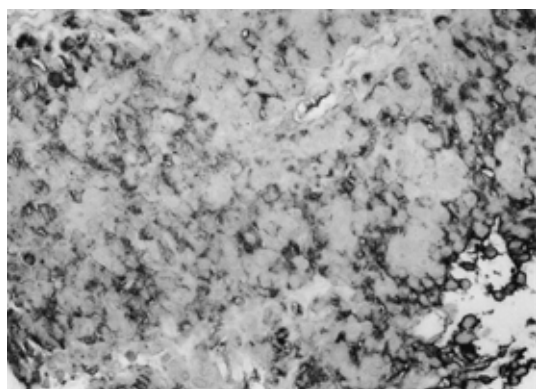


Fig. 4 Immunohistochemical stain for G-CSF. Positive staining is seen in the cytoplasm of tumor cells. ($\times 200$)

縦隔浸潤と遠隔転移を認めたことから、治療は化学療法を選択した。

平成9年9月24日をDay 1とし、Cisplatin (CDDP) 80 mg/m^2 , Vindesine (VDS) 3 mg/m^2 , Mitomycin C (MMC) 8 mg/m^2 を投与し、またDay 8にVindesine 3 mg/m^2 を投与して、以上を1コースとして2コース施行した。第2コースDay 17には、化学療法による骨髄抑制のため白血球数は $2,500/\mu\text{l}$ まで低下したが、G-CSFは投与せず速やかな回復をみた。2コース終了時点で、前縦隔腫瘍はCT上約86%縮小し、同時に胸水はほぼ消失し、胸壁、肝の転移巣も縮小傾向にあった。第2コースDay 28には、腫瘍の縮小とともに末梢白血球数は $9,100/\mu\text{l}$ と減少し、血清G-CSF値も 11.5 pg/ml と正常域まで低下した (Fig. 5)。

考 察

胸腺癌は、1977年、下里ら²がその概念を提唱して以来、胸腺腫とは別のカテゴリーに分類されるようになった。和田ら³の全国集計では、胸腺の悪性腫瘍は全縦隔悪性腫瘍の52%であるが、胸腺癌はそのうち4%を占めるに過ぎない。Susterら⁴は、生物学的悪性度や予後の違いから、扁平上皮癌を含むlow histologic gradeと、未分化癌を含むhigh histologic gradeに分類しているが、その頻度は扁平上皮癌44.4%、未分化癌16.5%と報告されている⁵。宮沢ら⁶の報告によると、扁平上皮癌は転移がなければ比較的予後良好で、浸潤性胸腺腫と予後に差がないとされている。しかし、遠隔転移を有する例、未分化癌、局所制御不能な再発例ではいまだ有効な治療法が確立されていない。切除不能例には一般に化学療法、放射線療法、または両者の併用が施行される。集

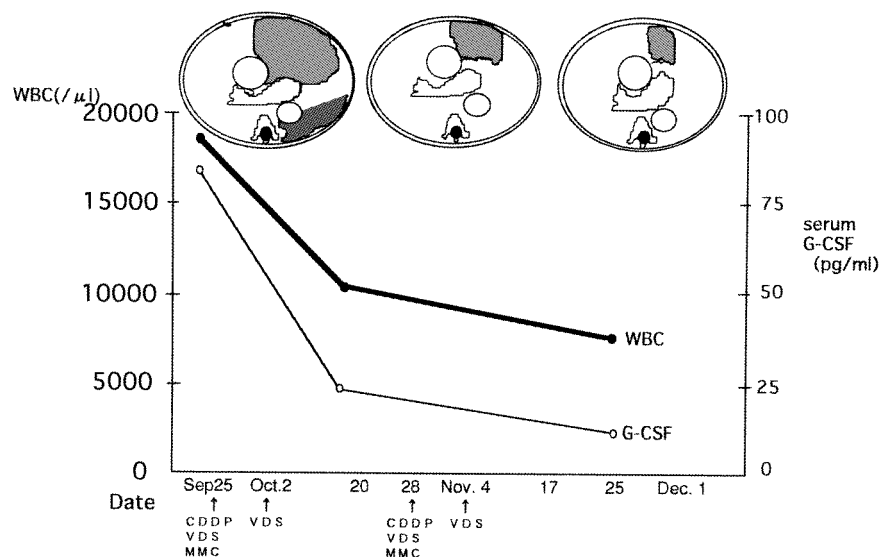


Fig. 5 Clinical course.

積数が少なく化学療法の成績は一定しないが、奏効例⁷⁾⁻¹²⁾のプロトコールにはCDDPが含まれていることが多く、CDDPを軸とした化学療法と、放射線療法の併用による集学的治療が有効であると考えられる。本例は胸腔外に転移を有する正岡分類IVb期例であったため、化学療法を選択したが、CDDP+VDS+MMCによる化学療法を2コース施行したところ、腫瘍は約86%の縮小を示し、現時点でこのレジメンは有効であったと考えられた。

本例では感染症や骨髄転移が否定的であったにもかかわらず入院時から白血球増加を認めため、G-CSF産生腫瘍を疑い、血清G-CSF値を測定したところ高値を示した。さらに、抗ヒトG-CSFモノクローナル抗体による免疫染色を施行したところ、腫瘍細胞の細胞質はG-CSF陽性を呈した。

G-CSF産生腫瘍の診断基準として従来は、1)成熟好中球を主体とした著明な白血球増加、2)CSF活性値の上昇、3)腫瘍切除による白血球数の減少、4)腫瘍組織培養上清中または腫瘍抽出液中のG-CSF活性の上昇の4点が挙げられていた¹⁾が、近年ではより直接的に証明できるようになり、高橋ら¹³⁾は2)を、血清G-CSF値の上昇、4)を、免疫組織化学染色によるG-CSF陽性の確認と変更している。本例でも高橋らの基準を満たしており、G-CSF産生胸腺癌と診断した。

国内外でのG-CSF産生腫瘍の報告では、肺癌が最も多く¹⁴⁾¹⁵⁾その他、肝、上顎などさまざまな臓器からの産生が報告されている。しかし胸腺由来のG-CSF産生腫瘍はまれで、本邦では他に、胸水中のCSF高値を認めた悪性胸腺腫の1例¹⁶⁾と、G-CSF産生胸腺淡明細胞癌の1例¹⁷⁾が報告されているのみである。さらに、免疫染色で腫瘍細胞がG-CSF陽性となり、血清G-CSF濃度の経過を追えたのは本例が初めてであった。

G-CSF産生腫瘍は一般に進行が早く予後不良であるとの報告¹⁸⁾が多い。その機序は不明であるが、悪性腫瘍患者で原因不明の白血球増加を伴う場合、予後の観点からもG-CSF産生腫瘍を疑う必要があると思われる。

本例では、G-CSF産生腫瘍としては治療に良好に反応している点が興味深い。また腫瘍の縮小に伴い血清G-CSF値も低下しており、血清G-CSF値の変動を経時的に追うことは化学療法の効果判定や再発の推測に有用であると考えられる。本例は化学療法継続中であるが今後、化学療法により血清G-CSF値を低値に維持できれば、予後をより改善できる可能性があることから、注意深く経過を観察する必要がある。

文 献

- 1) Asano S, Urabe A, Okabe N, et al: Demonstration of granulopoietic factor in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* 1977; 49: 845-852.
- 2) Shimosato Y, Kameya T, Nagai K, et al: Squamous cell carcinoma of the thymus. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 109-121.
- 3) 和田洋己, 松延政一, 伊藤元彦, 他: 悪性縦隔腫瘍 全国集計. *胸部外科* 1982; 35: 364-371.
- 4) Suster S, Rosai J: Thymic carcinoma, A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67: 1025-1032.
- 5) 斉藤幸人, 熊本隆之, 梅本真三夫, 他: 心膜, 肺, 左腕頭静脈合併切除を行った胸腺扁平上皮癌の1手術例. *日胸外会誌* 1990; 38: 1219-1222.
- 6) 宮沢直人, 土屋了介, 成毛韶夫, 他: 胸腺腫と胸腺癌の臨床的検討 特に、その臨床像、及び経過、予後の違いについて. *日胸外会誌* 1988; 36: 2194-2199.
- 7) 森 公介, 小島研介, 安藤陽夫, 他: 術前化学療法、放射線療法が著効した胸腺未分化癌の1例. *肺癌* 1995; 35: 357-362.
- 8) 別府穂積, 野寺博志, 新 謙一, 他: 化学療法と放射線療法が奏効した胸腺癌の1例. *日胸疾会誌* 1995; 33: 635-639.
- 9) 秋山靖人, 斉藤勢也, 木村 秀, 他: 術前の化学および放射線療法の併用が有効であった胸腺癌の1例. *日胸疾会誌* 1996; 34: 1030-1034.
- 10) 加勢田静, 西村嘉裕, 酒井忠昭, 他: 胸腺癌7例の治療経験. *日呼外会誌* 1993; 7: 104-111.
- 11) Weide LG, Ulbright TM, Loehver PJ, et al: Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 1993; 71: 1219-1223.
- 12) Carlson RW, Dorfman RF, Sikic BI: Successful treatment of metastatic thymic carcinoma with Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin, and Etoposide chemotherapy. *Cancer* 1990; 66: 2092-2094.
- 13) 高橋久雄, 安藤智子, 加藤 拓, 他: G-CSF産生多形細胞型腎癌の1例. *Jpn Soc Clin Cytol* 1996; 35: 576-581.
- 14) Sawyers CL, Golde DW, Quan S, et al: Production of granulocyte macrophage colony stimulating factor in two patients with lung cancer, leukocytosis, and eosinophilia. *Cancer* 1992; 69: 1342-1346.
- 15) 富沢由雄, 黒岩 源, 須田孝雄, 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.

- 16) 中尾雅春, 堅田 均, 春日宏友, 他; 胸膜転移の胸水より CSF 活性の高値を認めた悪性胸腺腫の 1 例. 日胸 1984; 43: 785-791.
- 17) 高山浩一, 若松謙太郎, 川崎雅之, 他. G-CSF 産生が疑われた胸腺癌の 1 例. 日胸 1997; 56: 389-393.
- 18) 富本 忍, 浪方典宏, 高雄延之: CSF 産生腫瘍. 日本臨床別冊呼吸器症候群 (下巻). 日本臨床社, 大阪, 1994; 10-12.

Abstract

A Case of Thymic Carcinoma Producing Granulocyte Colony-Stimulating Factor

Yuji Tada¹⁾, Takenori Yagi¹⁾, Fumio Yamagishi¹⁾, Fumio Mizutani¹⁾,
Yuka Sasaki¹⁾, Seiichiro Sakao¹⁾, Yuichi Takiguchi²⁾,
Sukeyuki Nakamura²⁾ and Atsuo Mikata³⁾

¹⁾Division of Thoracic Disease, National Chiba-Higashi Hospital

²⁾Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research,
School of Medicine, Chiba University

³⁾The First Department of Pathology, School of Medicine, Chiba University

A 73-year-old man was admitted complaining of chest pain and weight loss. A chest X-ray film and chest CT scan showed a tumorous mass in the anterior mediastinum with moderate pleural effusion. Percutaneous needle biopsy specimens from the mass resulted in a diagnosis of poorly differentiated squamous cell carcinoma of the thymus. Laboratory findings on admission showed marked leukocytosis with no evidence of infection or bone marrow metastasis. The level of serum granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was abnormally high (79.2 pg/ml, normal < 30). Carcinoma cells in the specimen showed positive staining with anti G-CSF monoclonal antibody, thus indicating that they produced G-CSF. Because multiple metastatic lesions on the chest wall and liver were detected, we performed combination chemotherapy with cisplatin, vindesine and mitomycin C. After 2 courses of chemotherapy, a decrease in tumor size was verified by CT scan. As the tumor size decreased, the patients white blood cell count and serum G-CSF concentration fell to normal levels.