

●症 例

手術および複合免疫療法が奏効したIV期 G-CSF 産生肺癌の1例

杉本 英司^a 長井 敦^a 山本 遙加^a
上田 創^a 廣瀬 未優^b 山口 修^a

要旨：36歳男性。G-CSF産生肺癌（cStage II B）の診断で根治切除を予定していたが、術中所見で胸腔内に播種結節を認めpStage IVAと判断した。腫瘍からのG-CSF産生による高熱の持続・performance statusの低下、化学療法抵抗性などを考慮し、腫瘍量減量目的に外科的切除および残存腫瘍に対してカルボプラチン（carboplatin）＋パクリタキセル（paclitaxel）＋ベバシズマブ（bevacizumab）＋アテゾリズマブ（atezolizumab）の投与を行った。画像上complete responseが得られ、ベバシズマブ＋アテゾリズマブの維持療法へ移行後も長期間腫瘍の再発なく経過している。

キーワード：顆粒球コロニー刺激因子産生肺癌，集学的治療，免疫チェックポイント阻害薬，血管新生阻害薬

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) producing lung cancer, Multidisciplinary therapy, Immune checkpoint inhibitor (ICI), Angiogenesis inhibitor

緒 言

顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor：G-CSF）産生腫瘍は、腫瘍細胞から放出される過剰なG-CSFによって、発熱・倦怠感といった随伴症状の出現や著明な白血球増多を伴い、腫瘍の進行は早く、予後不良な疾患¹⁾と報告されている。肺癌領域では1977年にAsanoら²⁾によって初めて肺扁平上皮癌の症例が報告され、以降血清G-CSF値の測定や病理組織で抗G-CSF抗体の免疫染色が可能となり、症例報告が増えている。

G-CSF産生肺癌に対する有効な治療方法は確立されておらず、早期肺癌に対して根治的切除を行い良好な治療経過を示した報告^{3,4)}は比較的多いが、進行期において化学療法が長期に奏効した症例の報告は少ない。今回我々は進行期G-CSF産生肺癌に対して集学的治療を行い、良好な治療経過が得られた1例を経験したため報告する。

症 例

患者：36歳，男性。

主訴：発熱，体重減少。

現病歴：39℃台の発熱・体重減少（10kg/月）を主訴に20XX-1年12月近医を受診し、胸部CTで右肺上葉に腫瘤影を指摘された。肺化膿症として抗菌薬加療が行われたが症状の改善は得られず、肺癌が疑われ20XX年1月当科を紹介受診した。

既往歴：特記すべき異常なし。

家族歴：特記すべき異常なし。

喫煙歴：Current-smoker，30本/日×21年。

職業歴：建設業，アスベスト曝露はなし。

初診時現症：身長172.4cm，体重55.8kg，BMI 18.8kg/m²，血圧131/78mmHg，脈拍102回/分，体温38.6℃，呼吸数16回/分，SpO₂ 97%（室内気），performance status 0，身体所見に特記すべき異常所見なし。

血液検査所見：白血球数36,800/μL（好中球割合90.2%），CRP 6.97mg/dL，血清G-CSF 498pg/mLと上昇していた。腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。

画像所見：胸部単純X線写真では右上肺野に6cm大の腫瘤影あり。造影CT（Fig. 1a）では右肺上葉に内部壊死を疑う造影不良域を伴った長径6.5cm大の腫瘤影を認め、腫瘍は胸壁への浸潤も疑われた。PET-CT（Fig. 1b）では原発巣は高度のFDG集積（SUVmax = 14.0）を認め、明らかなリンパ節転移や遠隔転移を疑う所見は認めな

連絡先：杉本 英司

〒791-0295 愛媛県東温市志津川454

^a愛媛大学大学院医学系研究科循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座（第二内科）

^b市立宇和島病院呼吸器内科

(E-mail: sugimoto.eiji.je@ehime-u.ac.jp)

(Received 25 Jan 2023/Accepted 19 Jun 2023)

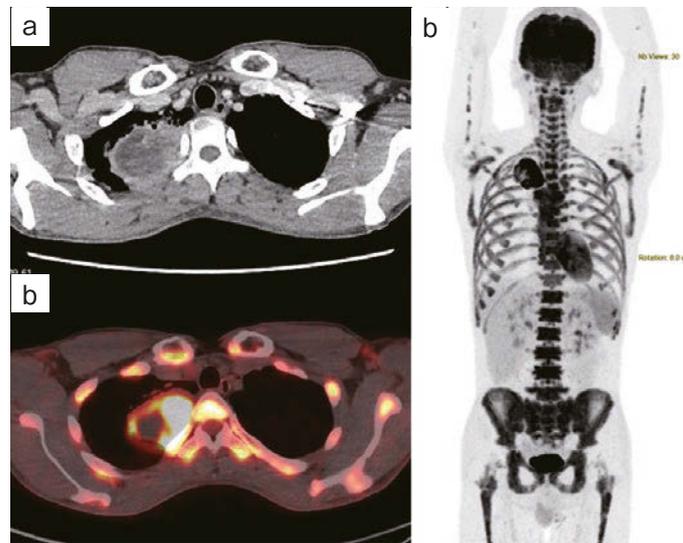


Fig. 1 Imaging findings. (a) Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed a mass of approximately 6.5 cm in the upper lobe of the right lung with an area of low enhancement, which was suspected to be internal necrosis and infiltration into the chest wall. (b) Positron emission tomography-CT showed high FDG accumulation in the primary tumor and diffuse FDG accumulation in the systemic bone marrow.

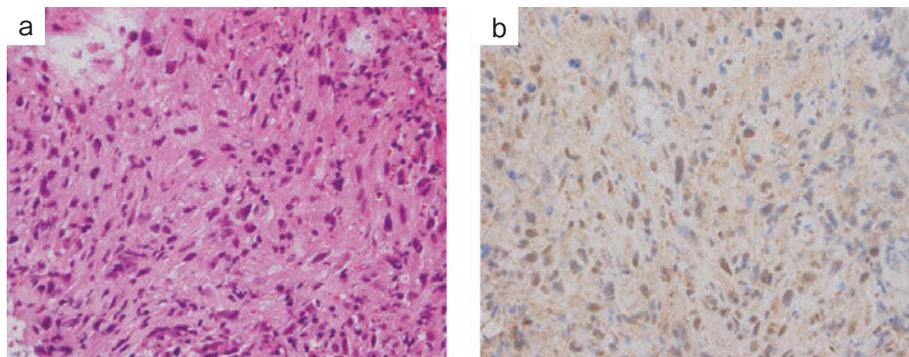


Fig. 2 Histopathological findings of transbronchial biopsy. (a) Hematoxylin-eosin (HE) staining showed atypical cells with necrosis that did not show a specific differentiation tendency ($\times 200$). (b) Immunohistochemical staining for anti G-CSF antibody was positive in most of the atypical cells ($\times 200$).

かった。また、全身骨髄にびまん性のFDGの集積を認め、G-CSF産生腫瘍が疑われた。

気管支鏡検査：経気管支腫瘍生検を行い、hematoxylin-eosin (HE) 染色 (Fig. 2a) で特定の分化傾向を示さない広範な壊死を伴う異型細胞を認め、非小細胞肺癌と考えられた。抗G-CSF抗体染色 (Fig. 2b) でほとんどの異型細胞が陽性を認めた。

骨髄生検：造血器腫瘍や肺癌の転移を疑う異型細胞は認めなかった。

臨床経過：G-CSF産生肺癌 (cT3N0M0 cStage IIB) の診断で右肺上葉切除+ND2a-2+第2~4肋骨合併切除を予定していたが、術中所見で胸腔内に播種結節を認め

M1a (Stage IVA) と考えられた。根治切除は困難な状態であり、右肺上葉切除によって術後合併症や呼吸機能低下のリスクも考慮されたが、G-CSF産生腫瘍の化学療法抵抗性・確実な腫瘍量減量による自覚症状の改善効果などを踏まえ、手術の有益性が上回ると判断し、腫瘍量減量目的に右肺上葉切除術+ND1bを施行した。胸壁浸潤部分は肉眼的に腫瘍が遺残した状態で手術は終了し、術後病理組織は特定の分化傾向は示さず、免疫染色でTTF-1陰性、抗p40抗体陰性、synaptophysin陰性であり、未分化肺大細胞癌 (pT4N0M1a pStage IVA) と診断した。Driver遺伝子変異は認めず (AmoyDx[®] 肺癌マルチ遺伝子PCRパネル)、tumor proportion score (PD-L1

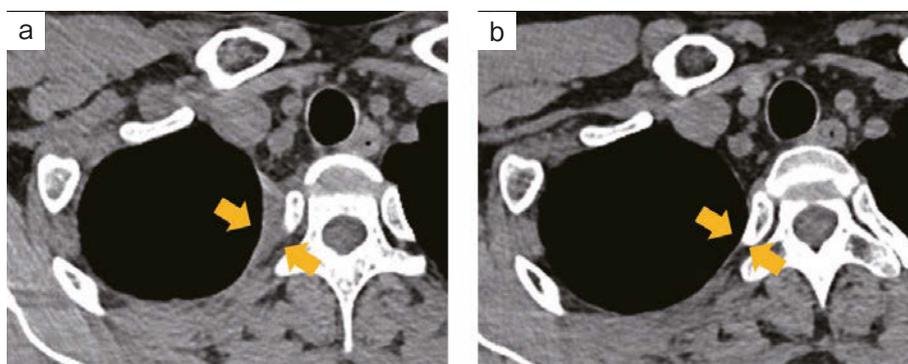


Fig. 3 Evaluation of treatment efficacy on CT images. The arrows indicate the location of residual tumor. (a) Before chemotherapy. (b) After chemotherapy. Complete response was observed after four courses of chemotherapy.

IHC 22C3 pharmDx Dako) は70%と programmed cell death ligand-1 (PD-L1) 高発現であった。術後5日目で36°C台に解熱、白血球数は4,400/ μ Lに低下、CRPも術後13日目で0.45mg/dLまで低下し、血清G-CSF値も正常化した。その後残存腫瘍に対する初回化学療法としてカルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel) + ベバシズマブ (bevacizumab) + アテゾリズマブ (atezolizumab) を開始し、計4コース終了時点で画像上 complete response (CR) が得られた (Fig. 3a, b)。その後ベバシズマブ + アテゾリズマブの維持療法を継続し、約1年間腫瘍の再発はなく、画像上CRを維持している。

考 察

G-CSF産生腫瘍は肺癌以外にも膀胱癌、胃癌、肝臓癌などさまざまな臓器での発生報告があるが、肺癌での症例報告が最も多い⁵⁾。G-CSF産生腫瘍の診断には、①他に原因のない著明な白血球増多、②血清G-CSF値の上昇、③腫瘍切除または治療による白血球・G-CSF値の減少、④腫瘍中のG-CSF産生の証明、が必要とされており⁶⁾、本症例は4項目すべて満たしており、G-CSF産生肺癌と診断した。

単施設・少数例での報告が多いが、一般的にG-CSF産生肺癌の予後は不良と言われている。水口ら¹⁾によると、わが国におけるG-CSF産生肺癌報告例で予後の記載のあった69例中、1年を超える生存は12例 (17%) のみで、生存期間中央値は5ヶ月であった。また、手術が施行された36例についての検討でも2年を超える生存は5例 (14%) 程度で、20例 (56%) は半年以内の早期再発が認められ、生存期間中央値は8ヶ月であったと報告されている。G-CSF産生肺癌の組織型としては半数以上が大細胞癌で、その他に腺癌、扁平上皮癌と続き、いずれも低分化な組織型を示すことが多い¹⁾。予後不良とされる原因として、組織自体が低分化であることも挙げられる

が、腫瘍から産生されるG-CSFが腫瘍の増殖・転移を促進していることが推察されている。Peiら⁷⁾によると、腫瘍細胞自体にG-CSFレセプターが発現しており、G-CSFの反応を受けた腫瘍細胞は細胞外マトリックス分解プロテアーゼの産生が増強され、腫瘍の浸潤転移を促進する可能性が示唆されている。

G-CSF産生肺癌に対する有効な治療方法は確立されておらず、通常の肺癌治療に準じて行われることが多い。進行期肺癌に対しての治療は化学療法が基本であり、従来の細胞傷害性抗がん剤に加えて、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の登場によって肺癌の治療成績は格段に向上しているが、G-CSF産生肺癌においては一定の見解は得られていない。本症例はPD-L1高発現であることや、血管新生阻害薬を含むプラチナ併用化学療法で長期奏効が得られた過去の報告⁸⁾などを踏まえ、血管新生阻害薬を含む複合免疫療法のレジメンを選択している。

近年G-CSF産生肺癌ではPD-L1高発現の症例が多い可能性が報告されており、Miyazakiら⁹⁾によると、進行期G-CSF産生肺癌と診断された13例のうち、PD-L1高発現であったのは9例 (69.2%) と報告されている。13例中8例が1次治療または2次治療でICIの治療を受けていたが、奏効が得られたのは2例 [25%、2例とも1次治療でペムブロリズマブ (pembrolizumab) を使用] であり、G-CSF産生腫瘍に対するICIの効果に関しては限定的である可能性がある。G-CSFが腫瘍微小環境に与える影響に関してはいくつかの報告があり、腫瘍由来の炎症性サイトカイン (G-CSF, GM-CSF, IL-6, TGF- β など) は骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell: MDSC) を誘導することで、T細胞応答を抑制し、腫瘍の増殖・進展に関与している¹⁰⁾ことや、腫瘍由来のG-CSFはSTAT3経路を活性化することで好中球のPD-L1発現を効果的に誘導し、PD-1発現T細胞やNK細胞の抗腫瘍

効果を抑制する可能性が示唆¹¹⁾されている。

本症例がペバシズマブ+アテゾリズマブの維持療法へ移行後も長期奏効が得られている要因の一つとして、手術で腫瘍量を減量したことによって、腫瘍由来のG-CSFによる好中球優位の腫瘍微小環境が是正され、複合免疫療法の効果が得られやすくなった可能性が考えられる。G-CSF産生肺癌に対する集学的治療の有効性については、今後さらなる症例集積が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 水口真二郎, 他. 関節炎症状を伴ったG-CSF産生肺癌の一切除例. 日呼外会誌 2005 ; 19 : 117-22.
- 2) Asano S, et al. 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: 845-52.
- 3) 野津田泰嗣, 他. G-CSFおよびIL-6産生肺癌の一切除例. 日呼外会誌 2010 ; 24 : 859-63.
- 4) 千葉龍平, 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 : 2422-8.
- 5) 藤田加奈子, 他. 白血球増多症により発症したG-CSF産生胃癌の1例. 日臨外会誌 2005 ; 66 : 369-72.
- 6) 浅野茂隆. GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 産生腫瘍. 最新医 1983 ; 38 : 1290-5.
- 7) Pei XH, et al. Granulocyte, granulocyte-macrophage, and macrophage colony-stimulating factors can stimulate the invasive capacity of human lung cancer cells. *Br J Cancer* 1999; 79: 40-6.
- 8) 土屋武弘, 他. 小腸転移を伴ったG-CSF産生肺多形癌に対し、手術とペバシズマブ併用化学療法が著効した1例. 肺癌 2021 ; 61 : 177-83.
- 9) Miyazaki K, et al. Programmed cell death ligand 1 measurement study in granulocyte colony-stimulating factor-producing lung cancer: an observational study. *BMC Cancer* 2022; 22: 977.
- 10) de Haas N, et al. Improving cancer immunotherapy by targeting the STAtE of MDSCs. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1196312.
- 11) Sun R, et al. Tumor-associated neutrophils suppress antitumor immunity of NK cells through the PD-L1/PD-1 axis. *Transl Oncol* 2020; 13: 100825.

Abstract

A case of Stage IV G-CSF producing lung cancer successfully treated with surgery and combined immunotherapy

Eiji Sugimoto^a, Atsushi Nagai^a, Haruka Yamamoto^a, So Ueda^a, Miyu Hirose^b and Osamu Yamaguchi^a

^aDepartment of Cardiology, Pulmonology, Hypertension & Nephrology, Ehime University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Uwajima City Hospital

A 36-year-old man was diagnosed with G-CSF producing lung cancer (cStage IIB). The patient was scheduled for radical resection, but intraoperative findings revealed a nodule due to pleural seeding, and he was diagnosed with pStage IVA. Taking into consideration his persistent high fever due to G-CSF production from the tumor, decreased performance status, and resistance to chemotherapy, the patient underwent surgical resection to reduce the tumor volume and was administered carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab for the remaining tumor. The tumor has remained recurrence-free to date after conversion to maintenance therapy with bevacizumab and atezolizumab.