

## Granulocyte-colony stimulating factor 産生胃癌の1例

慈山会医学研究所附属坪井病院外科<sup>1)</sup>, 日本医科大学第1外科<sup>2)</sup>

相本 隆幸<sup>1)2)</sup> 吉田 初雄 湖山 信篤  
二瓶 光博 左近司光明<sup>1)</sup> 恩田 昌彦<sup>2)</sup>

症例は55歳の男性。食欲不振を主訴に来院。入院時検査で白血球増多(21,200/mm<sup>3</sup>)を示した。胃透視および胃内視鏡検査で幽門前庭部に2型進行胃癌を認め、1995年10月30日幽門側胃切除術(D<sub>2</sub>)を施行した。手術的進行程度はT<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, Stage IIIaで、腫瘍径は110×90mm、肉眼分類は5T<sub>2</sub>であった。また、病理組織学的にはpap, ss, ly<sub>3</sub>, v<sub>3</sub>, n<sub>2</sub>であった。術後の白血球数は第3病日の19,200/mm<sup>3</sup>から第28病日の7,200/mm<sup>3</sup>まで低下し、血中G-CSF値も第3病日の195pg/mlより第28病日の60pg/mlまで下降した。術後経過は良好で、1996年1月20日軽快退院した。一方、抗G-CSF抗体を用いた免疫組織染色では腫瘍の細胞質が陽性を示した。以上よりG-CSF産生胃癌と診断した。本邦でのG-CSF産生胃癌の報告は自験例を含め7例にすぎない。今回、極めてまれなG-CSF産生胃癌の1例を経験したので本邦報告例の検討を含め報告する。

**Key words:** granulocyte-colony stimulating factor, gastric carcinoma

### はじめに

悪性腫瘍において感染症や血液疾患を合併せずに著明な白血球増多を示す症例があり、その一因に腫瘍細胞によるgranulocyte-colony stimulating factor(以下、G-CSF)の産生が注目されてきた<sup>1)</sup>。1977年Asanoら<sup>2)</sup>がCSF産生肺癌症例を報告して以来、肺癌を中心に甲状腺癌<sup>3)</sup>、膀胱癌<sup>4)</sup>などで多数のG-CSF産生腫瘍が報告されている。しかし、本邦でのG-CSF産生胃癌の報告はこれまで6例にすぎない。

今回、G-CSF産生胃癌の1例を経験したので本邦報告例の検討を含め報告する。

### 症 例

症例: 55歳, 男性

主訴: 食欲不振

現病歴: 1995年8月頃より食欲不振がみられ、その後も継続していた。9月27日近医を受診し胃癌と診断され9月29日当院に入院した。

既往歴: 20歳, 虫垂切除術

家族歴: 特記すべきことなし。

入院時現症: 身長163cm, 体重60kg, 体温36.1°C, 血圧128/78mmHg, 脈拍85/分, 整。黄疸, 貧血を認めず, 表在リンパ節も触知しなかった。胸部に異常所見

はなかった。腹部は平坦, 軟で, 肝・脾は触知しなかった。

入院時検査所見: 白血球数は21,200/mm<sup>3</sup>と高値で成熟好中球も82.5%を占めたが, 炎症症状はなく赤沈値とC反応性蛋白検査(CRP)も正常値であった。また, 好中球アルカリホスファターゼは正常範囲であった。生化学的には血清総蛋白(T.P.)4.6g/dl, 血清アルブミン(Alb)2.8g/dlと著しい低蛋白血症, 低アルブミン血症を認めた(**Table 1**)。また, 入院時胸部X線に異常は認められなかった。

胃X線造影検査所見: 胃体下部から幽門前庭部にかけて表面, 辺縁とも不整な隆起性病変を認めた(**Fig. 1**)。

胃内視鏡検査所見: 胃体下部から幽門前庭部, 小彎側において中央に陥凹を有する不整な隆起性病変を認めた(**Fig. 2**)。生検結果はGroup V(乳頭腺癌)であった。

腹部computed tomography(CT)検査所見: 胃後壁の肥厚を認めたが, 他臓器に異常所見を認めなかった。

腹部超音波検査所見: 肝・脾・膵・腎に異常を認めなかった。

Gariumシンチ検査所見: 他臓器に異常な集積像を認めなかった。

入院後も低アルブミン血症は継続したためアルブミ

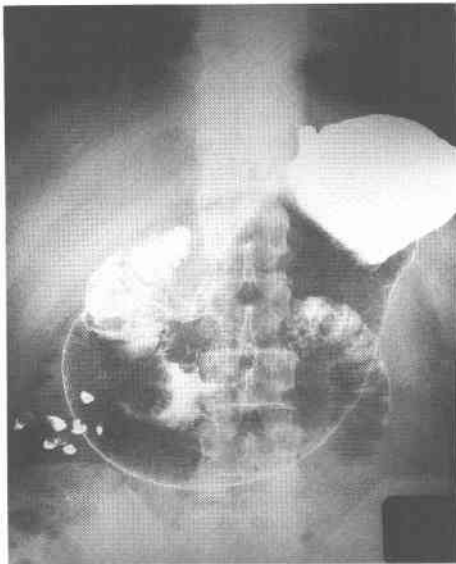
<1997年4月23日受理>別刷請求先: 相本 隆幸  
〒963-01 福島県郡山市安積町長久保1-10-13 坪井病院外科

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Blood chemistry		Urinalysis n.p.	
RBC	518×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT	11 IU/l	Fecal occult blood	(+)
Hb	12.9 g/dl	GPT	11 IU/l	Tumor marker	
Ht	40 %	LDH	247 IU/l	CEA	0.9 ng/ml
WBC	21,200 /mm <sup>3</sup>	ALP	135 IU/l	CA19-9	11 U/ml
Stab.	2 %	LAP	31 IU/l	Coagulation studies	
Seg.	82.5 %	Ch-E	4,281 IU/l	B.T.	2.0 sec.
Eosino.	0.5 %	γ-GTP	7 IU/l	P.T.	14.9 sec.
Baso.	0 %	T-Bil.	0.32 mg/dl	A.P.T.T.	42.0 sec.
Lymph.	12 %	T.P.	4.6 g/dl		
PLT	44.3×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb.	2.8 g/dl		
ESR	7 mm/1hr.	Ca	8.2 mEq/l		
CRP	0.2 mg/dl	Na	139 mEq/l		
NAP*		K	5.1 mEq/l		
rate	100 %	Cl	107 mEq/l		
score	462	BUN	10.9 mg/dl		
		Cre.	1.1 mg/dl		

\*NAP=neutrophil alkaline phosphatase

Fig. 1 A double contrast X ray film showed an irregular elevated lesion from the lower body to the antrum of the stomach.

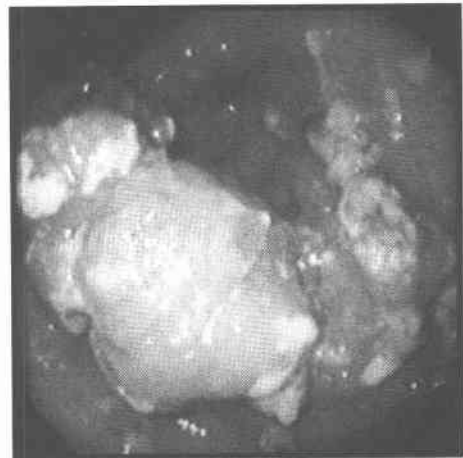


ン製剤を5日間投与し、術直前(10月28日)には Alb 3.2g/dl まで改善した。

以上の検査結果より明らかな感染症や血液疾患がないことから G-CSF 産生胃癌を疑い平成7年10月30日手術を施行した。

手術所見：腹部正中切開にて開腹したところ、胃体下部から幽門前庭部にかけて腫瘤を触知し所属リンパ

Fig. 2 Endoscopic examination revealed a type 2 gastric carcinoma on the lesser curvature from the lower body to the antrum of the stomach.



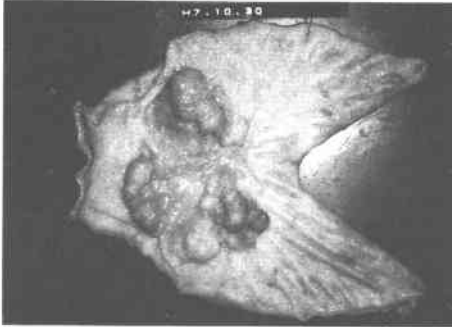
節の腫大も認めた。胃癌取扱い規約<sup>5)</sup>に準じた手術的進行程度は T<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, Stage IIIa で、幽門側胃切除術および D<sub>2</sub> 郭清術を施行した。

切除標本肉眼所見：胃体下部から幽門前庭部小彎側にかけて約110×95mmの病変を認め、胃癌取扱い規約<sup>5)</sup>に準じた肉眼分類は5T<sub>2</sub>であった (Fig. 3)。

病理組織学的所見：病理学的には pap, ss, ly<sub>3</sub>, v<sub>3</sub>, n<sub>2</sub>で (Fig. 4a), 総合的進行程度は t<sub>2</sub>, n<sub>2</sub>, m<sub>0</sub>, stage IIIa であった。

術後経過：術後経過は良好で、特に合併症はみられ

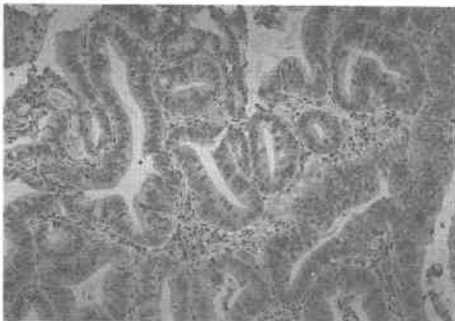
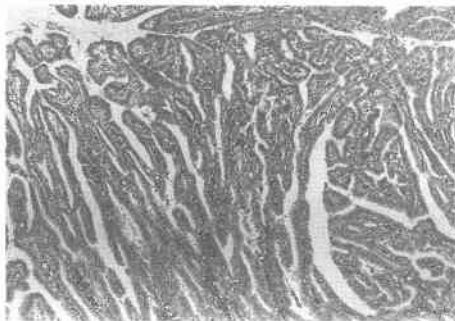
**Fig. 3** Macroscopic picture of the resected specimen. This tumor was a type 5T2 according to macroscopic classification.



**Fig. 4** Microscopic appearance of the resected specimen.

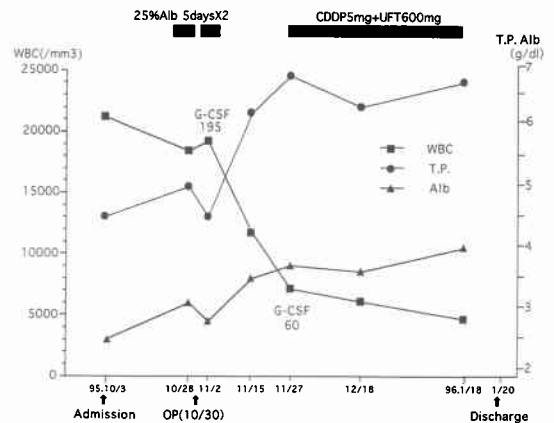
(a) Histological type was papillary adenocarcinoma (H.E. stain,  $\times 50$ ). (b) The cytoplasm of the tumor cells was positively stained with anti-G-CSF antibodies immunohistochemically ( $\times 200$ ).

a  
b



なかった。第3病日(11月2日)の白血球数は $19,200/\text{mm}^3$ 、血中G-CSF値は $195\text{pg/ml}$ と高値であったが、第28病日(11月27日)の白血球数は $7,100/\text{mm}^3$ 、血中

**Fig. 5** Clinical course



G-CSF 値は $60\text{pg/ml}$ と急速に低下した。第28病日から cisplatin (CDDP)  $5\text{mg/day}$  と tegafur (UFT-E)  $600\text{mg/day}$  の併用療法を5クール施行した。終了直後の第80病日(1月18日)には白血球数 $4,600/\text{mm}^3$ とほぼ正常化した。

一方、術直後も低蛋白血症・低アルブミン血症が継続したため、術翌日より5日間にわたりアルブミン製剤(25%,  $100\text{cc/day}$ )を投与したが改善をみなかった。ところが第16病日(11月15日)よりT.P.とAlbがそれぞれ $6.8\text{g/dl}$ ,  $4.1\text{g/dl}$ と急速に上昇し、退院時にはそれぞれ $6.8\text{g/dl}$ ,  $4.1\text{g/dl}$ にまで改善した。

平成8年1月20日軽快退院となり現在も外来通院中である (Fig. 5)。

免疫組織学的検討：G-CSFモノクローナル抗体(Oncogene Science社)を用い免疫組織染色を施行したところ、腫瘍細胞の細胞質に免疫活性を認めたため陽性と判定した (Fig. 4b)。

以上よりG-CSF産生胃癌と診断した。

### 考 察

悪性腫瘍において骨髄癌腫症や感染症を合併せずに著明な白血球増多を認めることがあり<sup>1)</sup>、Faheyら<sup>6)</sup>は腫瘍自体が骨髄刺激物質を産生する可能性を指摘した。1960年代に入りCSFの概念が確立されるとCSF産生腫瘍の存在が推測されるようになった。1974年Robinsonら<sup>7)</sup>は、著明な好中球増多を呈した悪性腫瘍患者で血中・尿中CSF活性の上昇を報告し、1977年Asanoら<sup>2)</sup>は肺癌患者から採取した腫瘍組織をヌードマウスへ移植し腫瘍自体がCSFを産生していることを証明した。それ以後、CSF産生腫瘍は肺癌<sup>8)9)</sup>、甲状腺癌<sup>3)</sup>、膀胱癌<sup>4)</sup>、胃癌<sup>10)15)</sup>などで多数報告されるように

Table 2 Reported cases of G-CSF producing gastric carcinoma in Japan

Author	Year	Age/Sex	Leukocyte(/mm <sup>3</sup> )	G-CSF(pg/ml)	Histology	stage	Prognosis
1. Obara <sup>10)</sup>	1985	78/M	43,300-58,200	N.R.	por	IV	6M dead
2. Hasegawa <sup>11)</sup>	1987	60/M	20,560-75,780	N.R.	por	IV	2M dead
3. Hasebe <sup>12)</sup>	1987	68/F	20,000-53,000	N.R.	pap	unknown	6M dead
4. Saiki <sup>13)</sup>	1990	70/M	45,800-67,800	248	pap	I	unknown
5. Watanabe <sup>14)</sup>	1993	64/M	22,200	5,450	por	IV	3M dead
6. Koyama <sup>15)</sup>	1993	51/M	22,200-36,600	128	as	unknown	unknown
7. Ours	—	52/M	19,800-21,200	195	pap	IIIa	6M alive

N.R.: not reported

por: poorly differentiated adenocarcinoma

pap: papillary adenocarcinoma as: adenosquamous carcinoma

なった。

従来、CSF 産生腫瘍の診断には、①成熟好中球を主体とした高度の顆粒球増多、②血清中・尿中 CSF 活性の上昇、③腫瘍切除による①と②の所見の消失、④腫瘍抽出液中または腫瘍組織培養上澄中の CSF 活性の証明、さらに、⑤腫瘍組織のヌードマウス移植による顆粒球増多と腫瘍切除による正常化、⑥腫瘍細胞株の樹立とその培養上澄中の CSF 活性の証明などが必要とされていた<sup>1)</sup>。その後、G-CSF の研究が進み酵素抗体法や遺伝子工学が発展したことで G-CSF 産生腫瘍の診断はより簡便かつ確実となり、血中 G-CSF 濃度の上昇に加え免疫組織学的発現・G-CSF mRNA 発現の確認による腫瘍組織中の G-CSF 活性の証明によって可能となった<sup>8)9)</sup>。自験例では、(1)術前の血中 G-CSF 値は測定できなかったが、術直後の血中 G-CSF 値が異常高値を示したこと、(2)その後、他の胃癌報告例の経過と同じく血中 G-CSF 値が白血球数と並行して急速に低下したこと、(3)免疫組織染色で腫瘍細胞に免疫活性を証明したことにより G-CSF 産生腫瘍と診断した。

G-CSF 産生腫瘍の報告は肺癌が最も多いが、本邦における G-CSF 産生胃癌の報告<sup>10)15)</sup>は自験例を含め 7 例に過ぎない。今回、この 7 例を臨床病理学的に検討した (Table 2)。年齢は 60 歳以上が大半を占め、性比は 6:1 と男性に多かった。白血球数は全例が 2 万以上を示し、極期では 6~7 万に達していた。G-CSF 血中濃度は記載のある 4 例すべてが 100pg/ml 以上であり、症例 4、6、7 の 3 例は手術施行後急速に低下した。組織型は低分化腺癌 3 例、乳頭腺癌 3 例、腺扁平上皮癌 1 例であった。他の消化器癌の報告では未分化癌が多く、今回検討した胃癌でも低分化腺癌が 3 例と多くみられた。しかし、分化型の乳頭腺癌も同数を認めており、必ずしも未分化型に偏った傾向はみられな

かった。進行程度(stage)は不明な 2 例を除くと stage I が 1 例、stage IIIa が 1 例、stage IV が 3 例で初診時にすでに進行した症例が多かった。また、予後を見ると進行例の 4 例は半年以内に死亡していた。G-CSF 産生胃癌の報告は 7 例にすぎず、その組織型の傾向や予後についてはより多数の症例を積み重ね検討する必要があると思われる。

肺癌<sup>8)9)</sup>や甲状腺癌<sup>3)</sup>の G-CSF 産生腫瘍では時に parathyroid hormone (PTH) 関連蛋白の同時産生による高 Ca 血症を伴うことが報告されている。血清 Ca 値の記載があった症例 1、4 および 7 (自験例)では高 Ca 血症を認めず、G-CSF 産生胃癌では PTH 関連蛋白が同時に産生される可能性は低いものと考えられた。一方、自験例では症例 4 と同様、術前から頑固な低蛋白血症が継続していたが腫瘍の摘出とともに急速に改善しており、病変部からの蛋白漏出が推測された。蛋白漏出性胃癌は絨毛状隆起性病変で組織型が乳頭腺癌を示す場合に多いとの報告もある。文献的に G-CSF 産生腫瘍との関連性は証明されていないものの、今後の検討が注目される。

近年、種々の G-CSF 産生腫瘍細胞株が樹立され G-CSF のもつ生物学的活性について研究が進みつつある。G-CSF 産生肺癌細胞株において G-CSF は autocrine growth factor として腫瘍の急速な増殖、進展や転移に関与するとの報告があり、Baba ら<sup>16)</sup>も G-CSF 産生胃癌細胞株で G-CSF が autocrine growth factor として急速な増殖に関与する可能性を示唆している。このように G-CSF 産生腫瘍において G-CSF は腫瘍の急速な増殖や進展、転移に関与するものと推測される。

今後、G-CSF 産生胃癌の病態の解明や、G-CSF の研究を進めるためにさらに症例を重ね検討する必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍とCSF. 医のあゆみ 143: 509-511, 1987
- 2) Asano S, Urabe A, Okabe T 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 49: 845-852, 1977
- 3) 斎藤公司, 友常靖子, 山本邦宏ほか: 著名な白血球増多と高カルシウム血症を合併した甲状腺原発扁平上皮癌の一例. 日内会誌 68: 1466-1472, 1979
- 4) 大和田進, 宮本幸男, 藤井孝尚ほか: G-CSF 産生膀胱癌の一例. 癌の臨 35: 523-527, 1989
- 5) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第12版. 東京, 金原出版, 1993
- 6) Fahey RJ: Unusual leukocyte responses in primary carcinoma of the lung. Cancer 4: 930-935, 1951
- 7) Robinson WA: Granulocytosis in neoplasia. Ann NY Acad Sci 230: 212-218, 1974
- 8) 宮武和代, 上岡 博, 田端雅弘ほか: 歯肉転移で発見された G-CSF 産生肺大細胞癌の一例. 日胸疾会誌 33: 1283-1287, 1995
- 9) 迎山恭臣, 橘 秀夫, 川平敏博ほか: Pancoast 症候群を伴った G-CSF 産生肺癌の一例. 日呼外会誌 9: 146-152, 1995
- 10) Obara T, Ito Y, Kodama T et al: A case of gastric carcinoma associated with excessive granulocytosis; production of a colony-stimulating factor by the tumor. Cancer 56: 782-788, 1985
- 11) 長谷川浩司, 井本一郎, 馬場 優ほか: 著名な白血球増加症を伴った Borrmann IV 型胃癌の一例. 日内会誌 76: 156, 1987
- 12) 長谷部哲理, 小長谷稔, 浜向伸治ほか: Colony Stimulating Factor(CSF)が高値を示した胃癌の一例. 日消病会誌 84: 777, 1987
- 13) 佐伯 剛, 佐伯重昭, 横山治夫ほか: Colony stimulating factor(CSF)産生胃癌の一例. 癌の臨 36: 2469-2474, 1990
- 14) 渡辺隆司, 外山久太郎, 松田摩也ほか: 血中 G-CSF が高値を示した進行胃癌の一例. 日消病会誌 90: 2361, 1993
- 15) 小山修平, 倉橋卓男, 関 秀夫ほか: 胃腺扁平上皮癌の一症例. 兵庫全外科医会誌 115: 76, 1993
- 16) Baba M, Hasegawa H, Nakayabu N et al: Establishment and Characteristics of a Gastric Cancer Cell Line (HuGC-OOHIRA) Producing High Levels of G-CSF GM-CSF, and IL-6: The Presence of Autocrine Growth Control by G-CSF. Am J Hematol 49: 207-215, 1995

## A Case of a Granulocyte-Stimulating Factor Producing Gastric Carcinoma

Takayuki Aimoto<sup>1)2)</sup>, Hatsuo Yoshida, Nobuatsu Koyama, Mitsuhiro Nihei,  
Mitsuaki Sakonji<sup>1)</sup> and Masahiko Onda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Tsuboi Hospital

<sup>2)</sup>First Department of Surgery, Nippon Medical School

A 55-year-old man was admitted to our hospital because of anorexia. The laboratory data on admission showed marked leukocytosis (21200/mm<sup>3</sup>). Upper gastrointestinal X ray and endoscopic examination revealed a type 2 gastric cancer at the antrum of the stomach. The patient underwent distal gastrectomy with D<sub>2</sub> lymph node dissection on October 30, 1995. Surgical stage grouping was T<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, Stage IIIa. The lesion, measuring 110 × 90 mm, was type 5T2 according to macroscopic classification. Pathologic findings were pap, ss, ly<sub>3</sub>, v<sub>3</sub> and n<sub>2</sub>. From the 3rd day after the operation to the 28th day, the leukocyte count and the level of G-CSF in serum fell from 19200/mm<sup>3</sup> to 7200/mm<sup>3</sup> and 195 pg/ml to 60 pg/ml, respectively. The postoperative course was good. The patient was discharged from our hospital on February 20, 1996. Immunohistochemical study showed positive staining for G-CSF within the cytoplasm of the tumor cells. A diagnosis of a G-CSF-producing gastric carcinoma was made from these findings. There have been only 7 cases of a G-CSF-producing gastric carcinoma in Japan, including ours.

**Reprint requests:** Takayuki Aimoto Department of Surgery, Tsuboi Hospital  
1-10-13 Nagakubo, Asaka-machi, Kooryama-shi, 963-01 JAPAN