

急速増大し多彩な組織像を呈した G-CSF 産生

“ いわゆる食道癌肉腫 ” の 1 例

栃木県立がんセンター臨床検査部病理¹⁾, 同 外科²⁾, 同 画像診断部³⁾

浅井 浩司^{1,2)} 五十嵐誠治¹⁾ 清水 秀昭²⁾

宮田 博志²⁾ 堀口 潤³⁾

症例は 60 歳の男性。胸部つかえ感を主訴に近医を受診。食道癌の診断で当センター紹介入院となった。入院時白血球数は $12,400/\text{mm}^3$ と高値であった。入院後、術前化学療法を施行したが、白血球はさらに上昇し $22,200/\text{mm}^3$ に達した。血中 G-CSF 値も $120\text{pg}/\text{ml}$ と高値であった。化学療法後の評価では、腫瘍径は 1 か月間で約 4 倍に増大したことから 1 コースで終了、食道亜全摘術を施行した。病理組織学的所見は腫瘍部分ではいわゆる癌肉腫、茎の部分では腺癌、基部では類基底細胞癌の組織像を認めた。術後白血球数は徐々に低下し、また G-CSF も $25\text{pg}/\text{ml}$ と低下した。抗 G-CSF 抗体を用いた免疫染色でも腫瘍部分で陽性であり、G-CSF 産生腫瘍と診断した。短期間で急速増大し、このように多彩な組織像を呈した G-CSF 産生性 “ いわゆる食道癌肉腫 ” の報告例はなく極めてまれな症例であると考えられた。

はじめに

Granulocyte-colony stimulating factor(以下、G-CSF)は、顆粒球前駆細胞 (colony foaming unit) に作用して顆粒球への分化を促進する¹⁾。近年、G-CSF 産生腫瘍の報告は増加しているが、食道癌肉腫での報告は自験例を含め 5 例²⁾⁻⁵⁾にすぎない。今回、われわれは短期間で急速増大し、多彩な組織像を呈した G-CSF 産生性 “ いわゆる食道癌肉腫 ” の 1 切除例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：60 歳，男性

主訴：胸部つかえ感

家族歴：特記事項なし。

既往歴：40 歳，胃潰瘍

現病歴：2001 年 1 月初旬に胸部つかえ感が出現。前医の上部消化管内視鏡検査にて食道癌と診断され、1 月 22 日当センター紹介入院となった。

入院時現症：身長 167cm，体重 63kg，体温 36.4

，血圧 132/70mmHg，脈拍 60/分，整。結膜に黄疸，貧血を認めず。表在リンパ節も触知しなかった。胸腹部にも異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：白血球は $12,400/\text{mm}^3$ と高値で、好中球は 75.3% を占めていた。CRP は $0.2\text{mg}/\text{dl}$ と陰性であった。その他、貧血なく、肝腎機能にも異常はなかった。腫瘍マーカーも CEA，SCC いずれも正常であった。

上部消化管造影検査：胸部中部から下部食道にかけて 4cm 大の亜有茎性隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡検査：切歯より 34 ~ 38cm にかけて管腔の 1/3 周を占める 0-Ip 型の隆起性病変を認め (Fig. 2)，基部には 1/3 周性の 0-IIa 型のルゴール不染領域を認めた。不染域からの生検で中分化型扁平上皮癌と診断された。腫瘍からの生検は壊死物質のみで腫瘍組織は採取されなかった。

胸部 CT 検査：中部食道に約 5cm にわたり食道内腔を占居する病変を認め、右噴門リンパ節の腫大も認められた。

腫瘍の形態上、癌肉腫も考えられたが、生検組

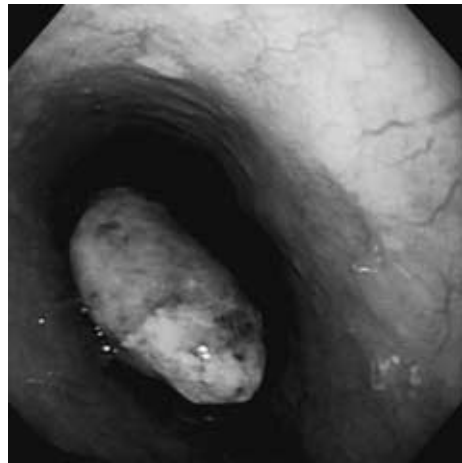
Fig. 1 Barium esophagogram revealed a sub-pedunculated tumor of 4cm in size was detected at the middle to lower portion of esophagus.



織からは確定診断が得られず、以上より胸部中部食道癌 (T1b, N2, M0 stagell) と診断し、2001年2月19日より5日間CDDPと5-FUによる術前化学療法を開始した (CDDP ; day1 80mg/m², 5FU ; day1 ~ day5 800mg/m²/day). 入院時から白血球数は高値であったが、化学療法開始後も徐々に上昇し、最高 22,200/mm³ に達した。また、この時点の血清 G-CSF 値は 120pg/ml (正常 18.0 以下) と高値であった。化学療法 1 コース終了時の評価として上部消化管内視鏡検査、上部消化管造影検査 (Fig. 3), 胸部 CT 検査を施行したが、1 か月間で約 4 倍の増大を認めた。以上の所見から化学療法の効果なしと判断し、2001年3月28日に食道全摘術、2 領域郭清、胃管再建胸腔内高位吻合術を行った。

摘出標本：胸部中部～下部食道に 18×11mm の短い茎を有する 120×50×25mm 大の腫瘤性病

Fig. 2 Endoscopic findings revealed protruding tumor located a third circle of the lumen. (34 ~ 38 cm distal to the incisor)



変を認めた (Fig. 4a, b). 腫瘤基部の周囲には 25×18mm 大のやや褐色調の 0-IIa 型の隆起を認め、ルゴール染色にて淡染を呈した (Fig. 4c).

病理組織学的所見：腫瘤の大部分では紡錘形を呈し、核の濃染・腫大した異型細胞の増殖を認め、bizarre な核を有する細胞も散見された (Fig. 5a). 腫瘤の茎の部分には腺管構造を有する異型細胞の増殖が認められ、腺管内腔の貯留物は PAS 染色、Alcian blue 染色陽性であり腺癌の像であった (Fig. 5b). 腫瘤の基部にあたる食道壁内の病変は主に粘膜下で発育する形態をとっており、腫瘍細胞は核の濃染した比較的小型で基底細胞に類似し、充実性ないしは索状の増殖形態を認める類基底細胞癌の像であった (Fig. 5c). 同部位では散在性に化学療法後の線維化巣とともに、一部に角化傾向を伴った扁平上皮癌の像も認められた。茎の腺癌領域と、基部の類基底細胞癌領域が混在している所見は認めなかった。

免疫染色の結果、腫瘤部分では SMA (+), Vimentin (±), Desmin (±), EMA (-) で、鍍銀染色でも非上皮性腫瘍のパターンを呈した。腫瘤部分の茎近傍においては紡錘形細胞が cy-tokeratin の CAM5.2 染色で強陽性に染色され上皮性腫瘍と非上皮性の移行部の存在を考えた。

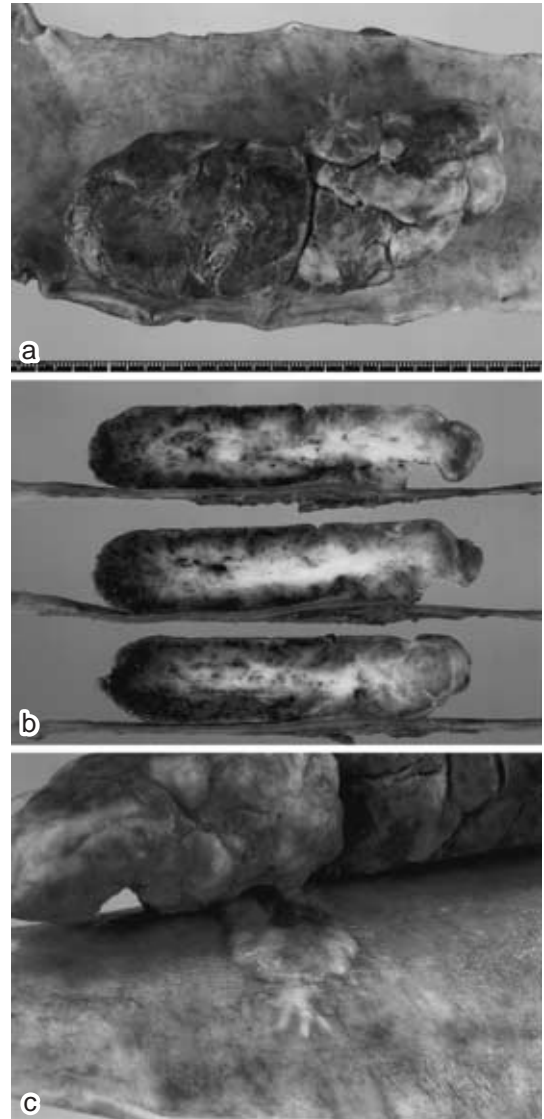
Fig. 3 One month after chemotherapy of one course, barium esophagogram showed the tumor-mass became almost fourfold.



以上の HE 所見と特殊染色の結果，基部に類基底細胞癌，茎の部分に腺癌の所見を有するいわゆる癌肉腫と診断した．なお，腫瘍部分の紡錘形細胞の核は p53 染色でびまん性の発現を認め，Ki-67 染色ではほぼ 100% に標識され，著明な増殖活性を有する腫瘍であることが考えられた．また，抗 G-CSF 抗体による免疫染色の結果，腫瘍部分の紡錘形細胞において約 5% 程度に陽性所見を認めた (Fig. 5d)．摘出されたリンパ節を検索したところ，1, 2, 7 番リンパ節では，壊死に陥った組織の一部に扁平上皮癌の転移が認められた．病理組織学的進行度は T1b (sm2), N2, M0, stage II であった．

術後経過：特記すべき合併症を認めず，白血球も徐々に減少し，術後 1 か月で白血球 8,300/mm³，血清 G-CSF 25pg/ml と低下した．現在，術後 12 か月経過したが，再発の兆候は認めていない．

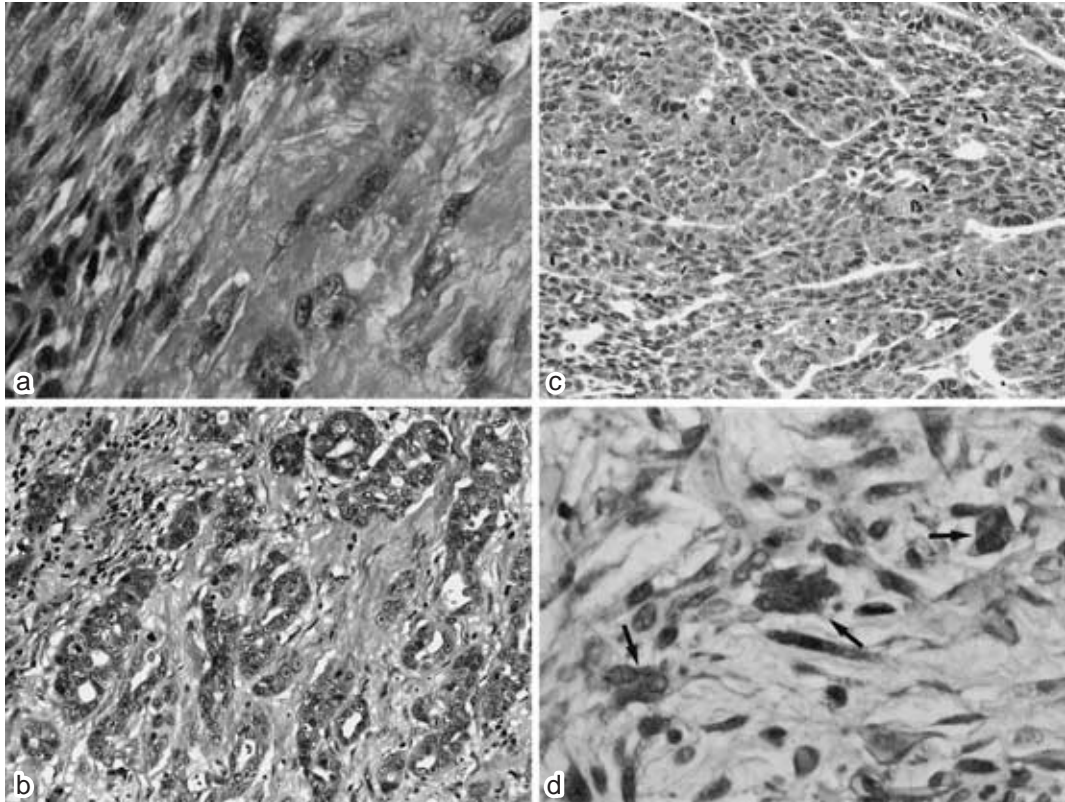
Fig. 4 (a, b) Macroscopic finding of the resected specimen showed a sub-pedunculated tumor-mass, 120 × 50 × 25mm in diameter (c) Around the basilar, a 25 × 18mm protruding lesions which was flat in surface and presented a color of medium brown. And it was slightly stained by Lugol's iodine solution.



考 察

食道癌肉腫は全食道悪性腫瘍の 0.56% を占め，好発年齢は 50 ~ 60 歳代，男女比は 10 : 1 と男性に多く認められる．部位は，胸部中部食道が 58%，下部食道が 34%，上部食道が 8% とされてい

Fig. 5 (a) Histopathological findings revealed the proliferation of atypical cells with spindle shape in the tumor-mass.(H.E. $\times 400$)
 (b) In the pedicle, proliferation of atypical cells with ductal structure was found. (H.E. $\times 200$)
 (c) In the basilar lesion, tumor cells had trachychromatic nuclei and was relatively small and similar to basal cells.(H.E. $\times 400$)
 (d) Immunohistochemical stain for G-CSF were positive in the cytoplasm of the tumor cells.($\times 400$)



る⁶⁾。食道癌取扱い規約によると⁷⁾，食道癌肉腫は①上皮成分が紡錘形細胞に変化したいわゆる癌肉腫②間葉系細胞が反応性に増殖した偽肉腫③間葉系部分が真の間葉系腫瘍からなる真性癌肉腫の3者に分類される。本症例は，腫瘤部分の基部移行部では紡錘形細胞と上皮性腫瘍細胞（腺癌，扁平上皮癌）の混在が認められ，さらに同部位で紡錘形細胞が cytokeratin 染色で陽性であったことから，上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍の移行部が存在するいわゆる癌肉腫と診断した。茎の腺癌領域と基底部の類基底細胞癌領域は混在していなかったが，基底部位では散在性に化学療法後の線維化巣

とともに，角化傾向を伴った扁平上皮癌の像も認められたことから，組織移行に扁平上皮癌が関与した可能性も示唆された。

浜辺ら⁸⁾によると肉眼型は，食道癌肉腫 67 例中 62 例(92.5%)が隆起性病変であることから一般の食道癌に比べ症状の発現が早く，深達度は ep ~ sm の症例が 80% を占めると報告されている。本症例も腫瘤部分は長径 120mm と巨大な腫瘍であったにもかかわらず最深部は粘膜下層に留まっていた。しかし，リンパ節転移に関しては通常の扁平上皮癌と同等であり，十分なリンパ節郭清を伴う外科的切除が必要であるとされている⁹⁾。本

Table 1 G-CSF producing carcinosarcoma of the esophagus

Case	Author	Year	Age	Sex	G-CSF (pg/ml)	Pathological findings in the basilar lesion	Size (cm)	Depth	LN metastasis	Prognosis
1	Fujimori ²⁾	1997	63	M	286	SCC * (well)	3.5	sm	negative	8 weeks alive
2	Akutsu ³⁾	1998	62	M	26	SCC * (mod)	8	mp	positive	11 months dead
3	Ota ⁴⁾	1998	63	M	286	SCC * (well)	4	unknown	unknown	unknown
4	Ohshiro ⁵⁾	1999	56	M	109	SCC * (por)	6	mp	positive	8 months alive
5	our case	2001	60	M	120	basaloid **	12	sm	positive	8 months alive

SCC * : squamous cell carcinoma, basaloid ** : basaloid carcinoma

症例は術中、リンパ節に転移を疑う所見はなく、106rR, 106rL などのリンパ節には術中病理で転移陰性であったことから2領域郭清としたが、病理最終結果からは頸部郭清も含めた3領域郭清が必要であったと考えられた。

G-CSF 産生腫瘍は多くが肺癌症例であり、食道癌症例の報告はまれである。Asano¹⁰⁾によれば G-CSF 産生腫瘍診断の診断基準は①著明な白血球増加②G-CSF 活性値の上昇③腫瘍切除による白血球の減少④腫瘍内 G-CSF 産生の証明を認めることとされている。本症例においても、これらの条件を満たしたことから G-CSF 産生腫瘍と診断した。

G-CSF 産生性の食道癌肉腫は、自験例を含めこれまで5例報告されている(Table 1)。血清 G-CSF 値は 26.0 ~ 286pg/ml、腫瘍径は 3.5 ~ 12cm で自験例は最大であった。深達度は sm が 2例、mp が 2例(1例は不明)と腫瘍径に比較し浅い傾向を認めしたが、リンパ節転移は 4例中 3例(1例不明)と高頻度に認められた。自験例を除く 4例の癌部の組織型はいずれも通常型の扁平上皮癌であった。

自験例は術前に基部からの生検で扁平上皮癌と診断され化学療法を選択した。入院時、腫瘍部分からの生検では壊死組織のみで、肉眼所見から食道癌肉腫を疑い再検査を行う必要があった点は否めないが、化学療法後1か月間で腫瘍は約4倍に増大した。G-CSF は autocrine growth factor として腫瘍の急速な増殖、進展や転移に関するとの報告もある¹¹⁾。本症例は化学療法が無効で、腫瘍の急速増大に伴い G-CSF が増加し、それに伴い白

血球も増加したと考えられるが、一部で腫瘍の産生する G-CSF が腫瘍の増大に関与した可能性も考えられた。

文 献

- 1) 高久史磨：血球分化の臨床。日内会誌 75 : 1043 1057, 1986
- 2) 藤森 勝, 黒島 振重郎, 関下 芳明 ほか：Granulocyte-colony stimulating factor 産生食道癌肉腫の一例。日臨外医学会誌 58 : 586 590, 1997
- 3) 阿久津泰典, 小出義雄, 岡住慎一ほか：有茎性発育を示した G-CSF 産生性食道癌肉腫の1例。癌の臨 44 : 96 101, 1998
- 4) Ota S, Kato A, Kobayashi H et al : Monoclonal origin of an esophageal carcinosarcoma producing granulocyte-colony stimulating factor. Cancer 82 : 2102 2111, 1998
- 5) 大城望史, 八幡 浩, 春田直樹ほか：Granulocyte-colony stimulating factor 産生食道癌肉腫の1切除例。日消外会誌 32 : 2350 2354, 1999
- 6) 北川 隆, 岡野重幸, 相馬光宏ほか：食道癌肉腫の1例。Gastroenterol Endosc 31 : 1264 1267, 1989
- 7) 食道疾患研究会編：食道癌取扱い規約。第9版。金原出版, 東京, 1999, p44 45
- 8) 浜辺 豊, 佐藤美晴, 小谷陽一ほか：肉腫様組織成分を伴った食道癌について。自験例5例と癌肉腫・偽肉腫としての本邦報告例63例の検討。外科治療 52 : 255 264, 1985
- 9) Iyomasa S, Kato H, Tachimori Y et al : Carcinosarcoma of the esophagus : a twenty-case study. Jpn J Clin Oncol 20 : 99 106, 1990
- 10) Asano S, Urabe A, Okada T et al : Demonstration of granulopoietic factor in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. Blood 49 : 845 852, 1977
- 11) 相本隆幸, 吉田初雄, 湖山信篤ほか：Granulocyte-colony stimulating factor 産生胃癌の1例。日消外会誌 30 : 2004 2008, 1997

A Case of Rapidly Enlarged G-CSF Producing Esophageal So-called
Carcinosarcoma Showing a Variety of Lesions

Koji Asai^{1,2)}, Seiji Igarashi¹⁾, Hideaki Shimizu²⁾, Hiroshi Miyata²⁾ and Jun Horiguchi³⁾

¹⁾Department of Pathology, Tochigi Cancer Center, ²⁾Department of Surgery, Tochigi Cancer Center

³⁾Diagnostic Imaging, Tochigi Cancer Center

A 60-year-old man with dysphagia diagnosed via gastrointestinal endoscopy at a clinic as esophageal cancer and admitted to our hospital, had a white blood cell count of 12,400/mm³. Despite preoperative chemotherapy, leukocytes rose to 22,200/mm³ and blood granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to 120 pg/ml. In only 1 month, the tumor quadrupled in size, chemotherapy was to be ended after 1 course, and subtotal esophagectomy conducted. Histopathologically, the lesion was so-called carcinosarcoma at the tumor mass, adenocarcinoma at the pedicle, and basaloid carcinoma at the basilar portion. Postoperatively, the leukocyte count gradually decreased and G-CSF dropped to 25 pg/ml. Due to immunohistochemical studies showing positive staining for G-CSF in tumor cells, the man was diagnosed with a G-CSF-producing tumor. Although only 5 cases of G-CSF-producing esophageal carcinosarcoma cases have been reported, none showed such a variable histological findings of our case, which appears to be very rare.

Key words : granulocyte-colony stimulating factor-producing tumor, carcinosarcoma of the esophagus,
basaloid carcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 464 469, 2003]

Reprint requests : Koji Asai Tochigi Cancer Center

4 9 13 Yohnan, Utsunomiya, 320 0834 JAPAN
