

Granulocyte-colony stimulating factor 産生胃癌と考えられた 1 例

熊谷総合病院外科

千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学*

阿久津泰典 遠藤 正人 星野 敏彦 久保嶋麻里
加賀谷暁子 角田 洋三 落合 武徳*

症例は 55 歳の男性 . タール便 , 全身倦怠感を主訴に来院した . 胃内視鏡検査および上部消化管造影 X 線検査にて胃体部小彎中心に 3 型進行胃癌を認めた . 術前の白血球数が $18,610/mm^3$, G-CSF $76pg/ml$ と高値であった . 多発肝転移を認めたため , 根治切除は困難と診断され , 化学療法を施行した . 腫瘍より出血を認め止血困難のため 2002 年 11 月 6 日胃全摘術を施行した . 進行度は T3N3P0H3 , stage IV であった . 病理組織学的診断は tub2 , se , pm(-) , dm(-) , ly3 , v3 , n3 , stage IV であった . 術後 , 肝転移巣は増大し , G-CSF 値も $250pg/ml$ まで上昇し , 術後 91 病日に肝不全で死亡した . 本邦での G-CSF 産生胃癌は自験例が 21 例目であり , まれであった . また通常型胃癌とは特徴が異なり , 本邦報告例の文献的考察を加え報告する .

はじめに

悪性腫瘍において , 明らかな感染巣がないにも関わらず微熱が続いたり白血球数の異常高値を示す症例がある . Granulocyte-colony stimulating factor(以下 , G-CSF) の概念が確立し , その血中濃度測定法が確立されて以来¹ G-CSF 産生腫瘍が報告されるようになった . 本邦では , Asano ら²⁾ の報告以来 200 例近くの G-CSF 産生腫瘍の報告があるが , ほとんどが肺癌で胃癌はまれである³⁾ . 我々の文献的検索では G-CSF 産生胃癌の報告は , 本邦では自験例を含めて 21 例であった . これまでの本邦報告例についての文献的検討を加え , その特徴を考察する .

症 例

患者 : 55 歳 男性

主訴 : タール便 , 全身倦怠感

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2002 年 8 月頃よりタール便が出現し , だいに全身倦怠感が著明になったため , 精査目的に 9 月 26 日当院内科を受診した . 血液検査にて Hb $5.1g/dl$, Ht 17.4% と高度の貧血を認めたため同日緊急入院となった .

入院時現症 : 身長 160cm , 体重 68kg , 体温 36.3 , 血圧 134/88mmHg , 脈拍 61/分 で整 , 黄疸認めず . 眼瞼結膜貧血著明 . リンパ節 , 肝 , 脾は触知せず . 腹部は平坦 . その他異常所見は認めなかった .

入院時検査所見 : WBC $18,610/mm^3$ と高値 , うち好中球分画 81.3% . CRP $3.2mg/ml$. 血沈は 1 時間値 82mm , 2 時間値 142mm と亢進 . 生化学検査 TP $5.6mg/dl$, Alb $3.4mg/dl$ と軽度低下 , ALP $864IU/l$, LDH $820IU/l$, γ -GTP $206IU/l$, LAP $95IU/l$, CHE $131IU/l$ と肝機能障害を認めた(Table 1) .

胃内視鏡検査 : 胃体中下部小彎中心前壁から後壁に至る 3 型の腫瘍を認めた(Fig. 1a) . 生検は低分化型腺癌 Group V であった .

腹部超音波検査 : 肝に 10mm ~ 20mm 大の腫瘍を多数認め多発転移性腫瘍を疑わせた . 30mm 大の胃周囲リンパ節も多数認めた .

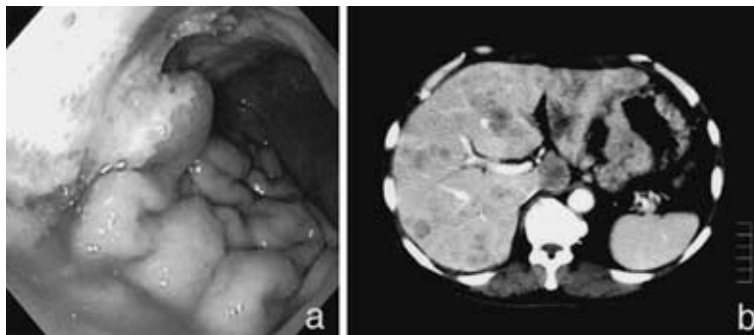
腹部 CT 検査 : ほぼ全肝が転移性腫瘍で占められていた . また , 胃周囲に多発リンパ節転移を認めた(Fig. 1b) .

以上の所見より肝転移およびリンパ節転移を伴った胃癌の診断となった . 根治手術は不可能と診断し化学療法目的に 10 月 11 日外科転科となった . 入院時より白血球増多を認めたが , 明らかな

Table 1 Laboratory data on the admission

WBC	18,610 / μ l	TP	6.6 g/dl	CEA	153.6 ng/ml
neutro	81.4 %	Alb	4.0 g/dl	CA19-9	1,490 U/ml
lymp	13.8 %	T-bil	0.7 mg/dl	G-CSF	76 pg/ml
mono	3.9 %	AST	25 IU/l		
eosino	0.6 %	ALT	31 IU/l		
baso	0.3 %	ALP	946 IU/l		
RBC	223 /ml	LDH	944 IU/l		
Hb	5.1 g/dl	γ -GTP	225 IU/l		
Ht	17.4 %	CHE	120 IU/l		
PLT	57.8×10^4 / μ l	Na	142 mEq/l		
CRP	4.1 mg/dl	K	4.5 mEq/l		
		Cl	107 mEq/l		

Fig. 1 a : Endoscopy revealed the type 3 gastric cancer on lesser curvature of the stomach. b : Abdominal computed tomography shows low density areas indicating the multiple liver metastases.



感染巣を認めないため G-CSF を測定したところ 76pg/ml と高値を示した .以上より G-CSF 産生胃癌と診断した .

経過 : 10 月 16 日化学療法を開始した (TS-1 80 mg/m² 21 日服薬 14 日休薬 , 8 日目 CDDP 60mg/m² 静注) .貧血の進行を認めたため翌 17 日に胃内視鏡で腫瘍からの出血を認め内視鏡下にアルゴン焼灼術を施行し止血した .25 日に再度胃内視鏡を施行 , 腫瘍からの再出血を認めたため再度焼灼術を施行をするも止血困難であった .同日化学療法を中止 .腫瘍性の出血のため内視鏡的には根本的止血は困難と考えられたため 10 月 31 日 , 出血のコントロール目的に姑息的胃全摘術脾脾合併切除術を施行した .

手術所見 : 腫瘍は胃体中部小彎側に存在し , 前

壁から後壁に及び約 7cm の範囲で漿膜の露出と肝臓両葉に多数転移を認めた .また , 胃小彎中心に大彎まで 20mm 以上の転移リンパ節を多数認めた .胃後壁で脾臓への直接浸潤を認めた .腹腔細胞診は陰性であった .胃癌取扱い規約⁴⁾により手術的進行程度は , T4 (Si panc) N3H3CY0 stage IV CurC であった .

切除標本肉眼所見 : 腫瘍は 3 型で胃体中部に存在し , 大きさ 9×3cm であった (Fig. 2) .

病理組織学的所見 : 腫瘍は中分化型および低分化型管状腺癌であった (Fig. 3a , b) .また , 好中球の高度な浸潤を伴っており細胞分裂増も多数認められ増殖能の高さを伺わせた (Fig. 3c , d) .病理組織学的診断は tub2⁺ , se⁺ , pm(-) , dm(-) , ly3⁺ , v3⁺ , n3⁺ stage IV であった .

術後経過：術後は合併症無く経過し経口摂取可能になった。白血球数は術直後 $12,100/\text{mm}^3$ まで低下したが、翌日からは再び上昇し、術後 8 病日に最高値 $43,920/\text{mm}^3$ となった。その後の経過で

も常に leukocytosis を認め、肝腫瘍の増大とともに G-CSF 値は $250\text{pg}/\text{ml}$ まで上昇した。術後 91 病日、肝不全にて死亡した (Fig. 4)。

免疫組織学的検討：抗 G-CSF モノクローナル抗体 (Oncogene Reserch Product 社, Boston, USA) を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織の免疫染色を行ったが腫瘍細胞の染色性は陰性で G-CSF 産生の確診には至らなかった。

考 察

悪性腫瘍において、明らかな感染巣がないにも関わらず微熱が続いたり白血球数の異常高値を示す症例が報告されている。1960 年以降 G-CSF の概念が確立され、1974 年 Robinson⁵⁾ により初めて腫瘍による CSF 産生が証明された。本邦では Asano ら²⁾ が 1977 年肺癌による CSF 産生を証明したのが最初である。その後 Watari ら¹⁾ により G-CSF の enzyme immunoassay 測定法が確立してから、さまざまな臓器において G-CSF 産生腫瘍が報告されてきている。G-CSF 産生腫瘍は本邦では約 200 例程が報告されているが³⁾、そのほとんどが肺癌で胃癌はまれである。医学中央雑誌にて本

Fig. 2 Macroscopic findings of the resected specimen. The type 3 gastric cancer 3 × 9cm sized was recognized in middle of the stomach.

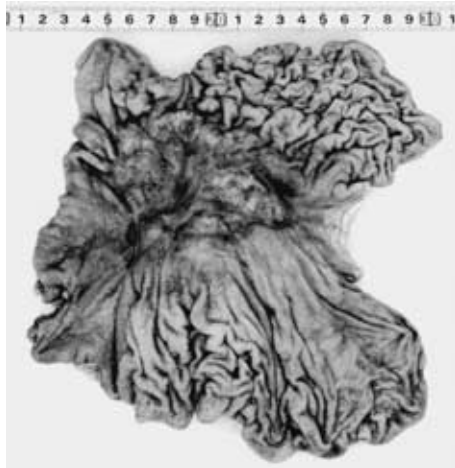


Fig. 3 Microscopic findings of the main tumor. a : moderately differentiated adenocarcinoma was seen. b : poorly differentiated adenocarcinoma was recognized partly in the main tumor. c : neutrophils infiltrated into the tumor. d : arrows show the mitosis of the cancer cells.

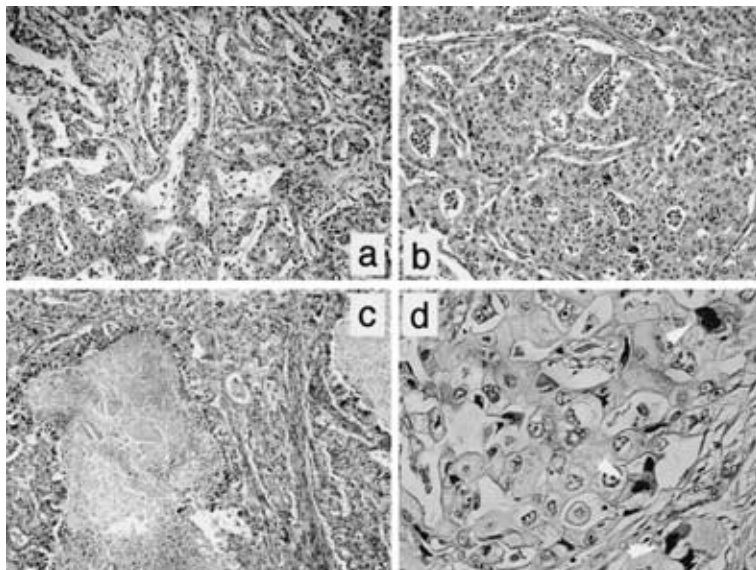
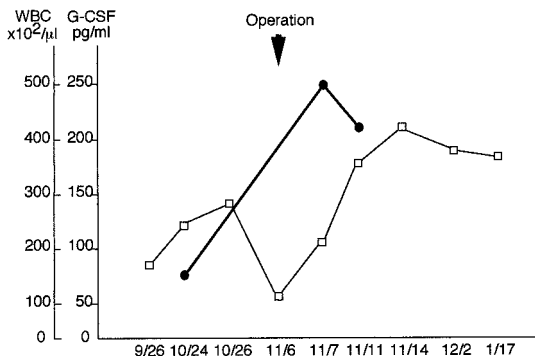


Fig. 4 White blood cell count and G-CSF value before and after surgery. : G-CSF : WBC



邦第1例目から2002年まで可能な限り検索したところ、G-CSF産生胃癌は20例の報告があり、自験例は21例目であった (Table 2)²³⁻²⁵。

年齢は平均67歳、性別は男:女=20:1で1例を除き全例が男性であった。白血球数の最高値は11,800~80,000/mm³とばらつきはあるが、1例¹⁸をのぞきすべての報告で15,000/mm³以上であった。また、これまでG-CSF産生腫瘍は発熱を伴うものと思われていたが²³、今回の検討では発熱を呈したとする報告は2例^{18,19}のみで、自験例でも認めなかった。G-CSFの血中濃度は、記載のある17例で42~5,450pg/mlで全例が上昇し、その多くが術後急速に低下するという臨床経過をとっている。自験例では、肝転移巣を残し非治癒切除にとどまった手術であるため、術後のG-CSFの低下はみられなかった。

組織型は記載のある19例では低分化癌が8例42.1%と最も多く、管状腺癌5例、乳頭腺癌3例、腺扁平上皮癌2例、未分化癌1例であった。低分化癌、未分化癌とあわせると分化度の低いものが多かった。進行度は記載のある16例中、stage IVが11例で、発見時にほとんどの症例が進行癌であった。21例中肝転移の記載のある症例は本例を含め8例(38%)で、その転移能の高さが示唆された。

抗G-CSFモノクローナル抗体による免疫染色の陽性率は、記載のある10例中4例のみで、必ず

しも陽性ではなかった。G-CSFはそのturn overが早いため、免疫染色では染まりにくいとされており^{26,27}、自験例でも陰性であった。自験例では固定から免疫染色まで約1か月経過してしまったこと、新鮮凍結標本を使用しなかったことなどが原因として推定された。腫瘍によるG-CSF産生の直接的な証明方法として腫瘍細胞の培養上清中G-CSF値の測定や、ヌードマウスへの腫瘍移植によるCSF活性の証明などがこころみられてきた。しかしこれらの方法は操作が煩雑であるのが難点で、これに対し免疫染色は簡便な検査法ではあるが、前述のように感度が低い。今後は腫瘍組織中のG-CSF-mRNAの同定などの、より簡便で感度の高い方法が検討されるべきであろう。

G-CSF産生腫瘍の予後は一般に不良とされている²⁸。今回の検討では3年生存例¹⁸も報告されているが、ほぼすべての症例は6か月以内に死亡している。G-CSF産生胃癌は他臓器のG-CSF産生腫瘍と同様に分化度の低い癌が多く、肝転移に関しても前述のように高率に認められており、発見時にすでに高度進行癌のものが多かった。G-CSFそのものが腫瘍の増殖に関与するとの報告もあり²⁹、通常の胃癌に比べその進行が急激であること、転移能が高いことなどの可能性が考えられた。自験例でも全肝に多数の転移を認め、病理組織学的にも多数の核分裂像を認めており、腫瘍の増殖速度の速さを示唆していた。

自験例では腫瘍組織そのものによるG-CSF産生を直接証明することはできなかったが、これまでのG-CSF産生胃癌と比べても、白血球数、G-CSF値ともに高値で、また臨床経過からもG-CSF産生胃癌の可能性が示唆される症例であった。また、今井らの報告によるとG-CSFは好中球遊走能を亢進するとされており³⁰、自験例でも腫瘍組織中に高度の好中球浸潤像を認めていることから、腫瘍そのものによるG-CSFの産生を強く支持する所見と考えられた。

自験例を初めとするG-CSF産生胃癌は、臨床像からも明らかに通常型胃癌とは異なる。悪性度が高く予後不良であることから迅速で正確な診断が望まれるであろう。しかし、腫瘍そのものによ

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

Case	Year	Age/ Sex	WBC (/ μl)	BT ()	G-CSF (pg/ml)	CEA (ng/ml)	CA19-9 (U/ml)	Macro	Size (cm)	Patho.	Stage	IS	HM	Prognosis
1	1985	78M	58,200	ND	ND	ND	ND	2	ND	por	4	ND	ND	240 days died ⁶⁾
2	1987	60M	75,780	ND	ND	ND	ND	4	ND	por	4	ND	+	41 days died ⁷⁾
3	1987	68F	53,000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	pap	ND	ND	ND	180 days died ⁸⁾
4	1990	70M	67,800	36.8	248	ND	ND	1	15 × 12	pap	1	ND	ND	ND ⁹⁾
5	1991	71M	80,000	ND	225	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND ¹⁰⁾
6	1992	68M	60,700	36.8	63	254	40	2	ND	por	4	ND	+	112 days died ¹¹⁾
7	1993	51M	36,600	ND	128	ND	ND	3	ND	adenosq	ND	ND	ND	ND ¹²⁾
8	1993	64M	22,200	ND	5,450	ND	ND	2	ND	por	4	ND	+	32 days died ¹³⁾
9	1996	86M	50,900	ND	ND	ND	ND	3	ND	por	4	ND	+	ND ¹⁴⁾
10	1997	55M	21,200	36.1	195	0.9	11	2	11 × 9	pap	3a	P	N	100 days alive ¹⁵⁾
11	1998	64M	16,700	ND	31.1	ND	ND	2	ND	tub1	2	P	ND	ND ¹⁶⁾
12	1999	57M	30,400	ND	127	ND	ND	1	ND	por	2	P	ND	ND ¹⁷⁾
13	1999	76M	11,800	38.1	42	1.3	7	1/3	7 × 6 × 4/2 × 2	undiff	2	N	ND	3 years alive ¹⁸⁾
14	1999	78M	21,000	37.7	301	210	1,100	1	9.5 × 10	tub2	4	P	+	66 days died ¹⁹⁾
15	1999	83M	48,490	ND	103	ND	ND	2	21 × 17	por	ND	ND	ND	3 weeks died ²⁰⁾
16	2000	92M	62,800	ND	103	450	73	4	ND	tub2 > por	4	P	+	3 months died ²¹⁾
17	2000	56M	47,860	ND	171	ND	ND	1	ND	por	4	N	ND	120 days died ²²⁾
18	2001	73M	45,710	ND	231	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	ND ²³⁾
19	2001	56M	21,000	ND	72	ND	ND	3	12 × 11	adenosq	4	ND	ND	ND ²⁴⁾
20	2002	45M	47,900	ND	265	5.4	ND	2	ND	tub2 > por	4	N	+	2 months died ²⁵⁾
Our Case	2003	55M	51,180	36.3	250	153.6	1,490	3	9 × 6	tub2 > por1	4	N	+	91 days died

M : Male F : Female ND : not described IS : Immunohistochemical Staining N : negative P : positive. HM : Hepatic Metastasis

る G-CSF 産生の直接的な証明が時として困難であることなど、課題も多い。G-CSF 産生胃癌はいまだ症例数が少なく今後のデータの蓄積が必要であると思われた。

文 献

- 1) Watari K, Asano S, Shirafuji M et al : Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay. Blood 73 : 117 122, 1989
- 2) Asano S, Urabe A : Demonstration of granulopoietic factors in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. Blood 49 : 845 851, 1977
- 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 産生食道癌肉腫の 1 例 . 癌の臨 44 : 96 101, 1998
- 4) 日本胃癌学会編 : 胃癌取扱い規約 . 改訂第 13 版 . 金原出版, 東京, 1999
- 5) Robinson WA : Granulocytosis in neoplasia. Ann NY Acad Sci 230 : 212 218, 1974
- 6) Obara T, Ito Y, Kodama T et al : A case of gastric carcinoma associated with excessive granulo-

cytosis ; production of a colony stimulating factor by the tumor. Cancer 56 : 782 788, 1985

- 7) 長谷川浩司, 井本一郎, 馬場 優ほか : 著明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
- 8) 長谷部哲理, 小長谷稔, 浜向伸治ほか : Colony Stimulating Factor (CFS) が高値を示した胃癌の 1 例 . 日消病会誌 84 : 777, 1987
- 9) 佐伯 剛, 佐伯重昭, 横山治夫ほか : Colony stimulating factor (CSF) 産生胃癌の 1 例 . 癌の臨 36 : 2469 2474, 1990
- 10) 井原 裕, 平田多佳子, 瀬古修二ほか : G-CSF 産生腫瘍 (胃, 膵) の 2 剖検例 . Int J Hematol 54 (Suppl. 2) : 445, 1991
- 11) 織田為男, 吉賀 撰, 堀 秀史ほか : 他低血糖と白血球増多を伴った G-CSF, AFP, CEA 産生胃低分化型腺癌の 1 例 . 内科 70 : 1177 1180, 1992
- 12) 小山修平, 倉橋卓男, 関 秀夫ほか : Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) 産生胃腺扁平上皮癌の 1 症例 . 兵庫全外科医会誌 115 : 76, 1993
- 13) 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 1 例 . 日消病会誌 90 (臨増) : 2361, 1993
- 14) 長岡鉄太郎, 大野明彦, 大和 滋ほか : G-CSF と PTHrP の産生を認めた胃癌の 1 例 . 日内会誌

- 東会抄集 7 : 109, 1996
- 15) 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
- 16) 加藤保之, 小野田尚佳, 仲田文造ほか : G-CSF 産生胃癌の1例 . 日臨外会誌 59(増) : 697, 1998
- 17) 山本 基, 田伏洋治, 山出尚久ほか : G-CSF 産生胃癌の1例 . 日消病会誌 96(臨増) : A226, 1999
- 18) 依田紀仁, 山口紀子, 佐々木欣郎ほか : 発熱を唯一の症状とした多発胃癌の1例 . 日臨外会誌 60 : 994 999, 1999
- 19) 東條泰典, 井上純一, 杉原 徹ほか : Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 産生胃癌の1例 . 社保広島病医誌 15 : 98 104, 1999
- 20) 北村敬利, 青木いづみ, 北原史章ほか : G-CSF, M-CSF が高値を示し, 急速な経過をたどった胃低分化腺癌の1例 . Endosc Forum digest dis 15 : 241, 1999
- 21) 金地伸拓, 桃井篤子, 玉井正健ほか : G-CSF 産生胃癌の1例 . 愛媛医 19 : 354 357, 2000
- 22) 山田六平, 山本裕司, 蓮尾公篤ほか : 胃原発 G-CSF 産生腫瘍の一例 . 神奈川医会誌 27 : 283, 2000
- 23) 小松大介, 牛山俊樹, 大橋昌彦ほか : G-CSF を産生したと思われる食道・胃衝突癌の1例 . 信州医誌 49 : 114 115, 2001
- 24) 岡田俊次, 檜垣時夫, 加茂知久ほか : G-CSF 産生胃腺扁平上皮癌の1例 . 日消外会誌 34 : 1128, 2001
- 25) 水守康之, 西 勝久, 山内勇人ほか : G-CSF 産生胃癌と考えられた1例 本邦症例の検討を加えて . 臨と研 79 : 1217 1220, 2002
- 26) Shimamura K, Fujimoto J, Hata J et al : Establishment of specific monoclonal antibodies against recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (hG-CSF) and their application for immunoperoxidase staining of paraffin-embedded sections. J Histochem Cytochem 38 : 283 286, 1990
- 27) Nomura H, Imazeki I, Oheda M et al : Purification and characterization of human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) EMBO J 5 : 871 876, 1986
- 28) Higaki I, Hirohashi K, Fukushima S et al : Renal pelvic carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor : Report of a case. Surg Today 31 : 266 268, 2001
- 29) Baba M, Hasegawa H : Establishment and characteristics of a gastric cancer cell line (HuCG-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
- 30) 今井陽俊, 小林正伸, 細川真澄男 : G-CSF の好中球機能に与える影響 . 薬理と治療 27 : 771 775, 1999

A Case of Granulocyte-Colony Stimulating Factor-Producing Gastric Cancer

Yasunori Akutsu, Masato Endo, Toshihiko Hoshino, Mari Kuboshima,
Akiko Kagaya, Yozo Tsunoda and Takenori Ochiai*

Department of Surgery, Kumagaya General Hospital

Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University*

We report a case of G-CSF-producing gastric cancer with multiple liver metastases. A 55-year-old male who complained of general fatigue and of tarry stools was admitted to our hospital. Endoscopy and X-ray examination revealed a type-3 gastric cancer. The pre-operative laboratory data indicated leukocytosis (18,610/mm³) and a high level of G-CSF(76 pg/ml) Since we detected multiple liver metastases, so chemotherapy was performed. Because of bleeding from the gastric cancer, however, the patient underwent a total gastrectomy on November 11, 2002. The surgical stage was T3N3P0H3, stage IV. The pathological diagnosis was ; tub2, se, pm-, dm-, ly3, v3, n3, stage IV. After the operation, the hepatic metastasis progressed and the serum G-CSF level increased up to 250 pg/ml. The patient died of hepatic failure on February 5, 2003. G-CSF-producing gastric cancer is rare and we summarize previous reports.

Key words : granulocyte-colony stimulating factor, gastric cancer, leukocytosis

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1514 1519, 2003]

Reprint requests : Yasunori Akutsu Department of Surgery, Kumagaya General Hospital
4 5 1 Nakanishi, Kumagaya, 360 8567 JAPAN