#### 症例報告

# G-CSF 産生十二指腸原発炎症性悪性線維性組織球腫の1手術例

公立刈田綜合病院外科, 山形県立日本海病院外科1, 公立刈田綜合病院検査部2, 川崎医科大学病理学 23

 大橋
 洋一
 土田
 憲<sup>1</sup>
 櫻井
 直

 佐藤
 博子
 安田
 幸治
 貝羽
 義浩

 佐藤
 馨
 山口
 正明<sup>2</sup>
 森谷
 卓也<sup>3</sup>

消化管原発の悪性線維性組織球腫(malignant fibrous histiocytoma;以下,MFH)はまれな疾患である。なかでも,炎症性悪性線維性組織球腫(Inflammatory MFH)は報告例も非常に少ない。今回,我々は十二指腸原発 Inflammatory MFH の 1 例を経験した。症例は 60 歳の男性で,右季肋部腫瘤にて紹介された。白血球数 25,700/ $\mu$ l,granulocyte colony-stimulating factor(以下,G-CSF)= 156pg/ml と高値を示し,画像診断で十二指腸腫瘍と診断され,G-CSF 産生十二指腸腫瘍疑いとして右半結腸切除術,膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的診断で Inflammatory MFH,免疫染色検査で腫瘍細胞の細胞質内に G-CSF を認め,十二指腸原発 G-CSF 産生炎症性悪性線維性組織球腫と診断された。術後 5 年経過するが,再発は認めていない。文献的考察を含めて症例報告する。

#### はじめに

悪性線維性組織球腫(malignant fibrous histiocytoma;以下,MFH)は軟部悪性腫瘍の 1/4 を占める最も頻度の高い軟部肉腫であり,主として四肢軟部組織に発生する腫瘍として知られている<sup>1)2</sup>.腹部では後腹膜が好発部位の一つとして(11%)知られているが,腹腔内に発生することは少なく,消化管原発はまれである<sup>2)</sup>. 2002 年に新WHO 分類で MFH は、(1) 多形型、(2) 巨細胞型、(3) 炎症性に再分類されたが,その中でも炎症性

(3) 炎症性に再分類されたが、その中でも炎症性 MFH (Inflammatory MFH) は非常にまれで症例 解析や報告が少ないといわれる<sup>3)</sup>. 今回、我々は granulocyte colony-stimulating factor(以 下、G-CSF)高値を合併している十二指腸原発 Inflammatory MFH を経験したので文献的考察も含めて報告する.

### 症 例

症例:60歳,男性 主訴:右側腹部痛

<2009年3月25日受理>別刷請求先:大橋 洋一〒989-0231 白石市福岡蔵本字下原沖36 公立刈田 綜合病院外科

既往歴、家族歴:特記すべきことなし.

現病歴: 2003 年 5 月頃より右側腹部痛, 腹部腫瘤を自覚し, 7月 CT にて十二指腸腫瘤と診断され当院消化器内科紹介となった.

入院時現症:右季肋部に可動性を有した手拳大 の弾性軟な腫瘤を触知し圧痛を認めた.発熱,体 重減少は認めなかった.

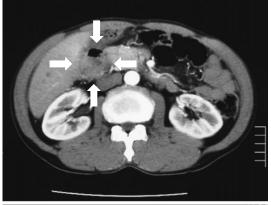
入院時検査所見:白血球数  $25,700/\mu$ l (Neutrophils = 82%), 血 小 板 数  $43.5\times10^4/\mu$ l, CRP = 1.8 mg/dl, G-CSF = 156pg/ml (enzyme immunoassay:基準値 18.1pg/ml 以下)と顆粒球を主体とする白血球増多,血小板増多などの炎症所見と G-CSF の上昇を認めたが,CEA,CA19-9 など生化学を含め他の検査は正常範囲内であった.

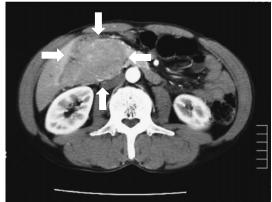
腹部 CT 所見:十二指腸下行部に 7×6cm の腫瘤を認め内部はほぼ均一に造影増強された. 栄養血管は上腸間膜動脈第一分枝と胃十二指腸動脈の第一分枝であった (Fig. 1).

低緊張性十二指腸造影検査:十二指腸下行部から水平部にかけて腫瘍による陰影欠損を認めた.

上部消化管内視鏡検査:十二指腸下行部, ファーター乳頭対側部に基部を有する山田 III 型 2009年11月 35(1677)

Fig. 1 Abdominal enhanced computed tomography showed the 7.3 × 6.3 cm diameter tumor at the second portion of duodenum.





のポリープ様腫瘍を認めた (Fig. 2).

生検:好中球を多数まじえた炎症性細胞浸潤と変性の加わった肉芽組織様組織と大型異型細胞が見られ、間葉系腫瘍が疑われた.

骨髄穿刺:白血球の著明な増多が認められたため骨髄穿刺を行ったが、hypercellular bone marrow で異型細胞は認めなかった.

以上より, G-CSF 産生十二指腸腫瘍疑いの術前 診断で2003年8月下旬に手術を施行した.

手術所見:腫瘍は直径8cmで十二指腸下行部から水平部にかけて十二指腸の腹側やや外側に存在し,漿膜側腹膜に浸潤し右結腸曲で結腸に直接浸潤していた.肝,腎,後腹膜への直接浸潤はなく,腹水,腹膜播種,肝転移も認めなかった.迅速病理組織学的検査で組織球系の肉腫疑いと診断

Fig. 2 Gastrointestinal endoscopy showed III type polypoid tumor at the opposite of Papilla Vater.

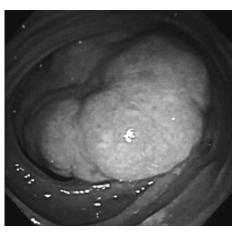


Fig. 3 Operative findings: The tumor invaded directly to the right colic flexure but not to the liver nor to the right kidney. An operation was a pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy.

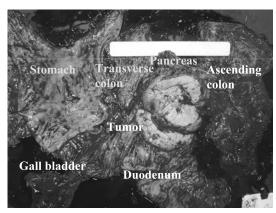


され,手術は右半結腸切除術,膵頭十二指腸切除 術を行った (Fig. 3).

切除標本所見:腫瘍は十二指腸前壁から外側にかけて存在し腹側にある結腸へ直接浸潤していた.腫瘍径は8cmで割面は黄色調であった.腫瘍の存在する十二指腸では狭窄はあるものの閉塞状態はなかった(Fig. 4).

病理組織学的検査所見:十二指腸由来と判断される腫瘍には,大型不整形核と泡沫状の胞体を有した多形性に富んだ大型異型細胞の散在と泡沫細

Fig. 4 Macroscopic findings: The tumor was firm, lobulated and it's color was yellow. The tumor size was 8 cm in diameter. Tumor arising from the anterior wall of the duodenum did not invade to retroperitoneal spaces.



胞の集簇があり、また多数の好中球浸潤と腫大した血管内皮からなる小血管増生を伴っていた (Fig. 5a). 腫瘍は漿膜側腹膜に浸潤, さらに直接結腸の粘膜下層まで浸潤していた. リンパ節転移は認めなかった.

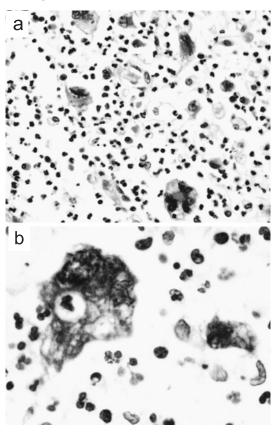
免疫染色検査では大型異型細胞は CD68 (+), vimentin (±), cytokertin (-), LCA (CD45) (-), NSE (±), S-100 (-), c-kit (-), CD34 (-)で組織球系腫瘍と考えられ、組織像とあわせて MFH と診断された. MFH の古典的分類では黄色肉芽種型(xanthogranulomatous type), WHOの新分類では Inflammatory malignant fibrous histiocytoma/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation と診断した.また, G-CSF の免疫染色検査では腫瘍細胞の細胞質に一致して G-CSF が染色され, G-CSF 産生腫瘍が示唆された (Fig. 5b).

術後経過:術後経過は良好であり,術後40病日に退院となった. 白血球数, G-CSFともに術後正常化した. 現在術後5年経過したが, 画像上での再発は認めず, 白血球数, G-CSFの上昇も認めていない (Fig. 6).

#### 多 安

MFH は 1964 年 O'Brien ら<sup>4)</sup>に よっ て malig-

Fig. 5 a: Microscopic view of HE show atypical tumor cells (histiocyte-like tumor cells) and edematous stromas with dense neutrophilic infiltration (low magnification). b: Immunohistochemical staining with anti G-CSF antibody (Ab-1): Tumor cells show cytoplasmic staining of G-CSF (high magnification).



nant fibrous xanthoma として報告されたのが初めてであるが、2002年に骨軟部腫瘍の新WHO分類が編集されMFHの分類も変更になった。すなわち、多形型、巨細胞型、炎症型のMFHをそれぞれ undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells, undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation と同義語とし、この三つをいわゆる悪性線維性組織球腫に分類した<sup>3</sup>.

炎症型 MFH (Inflammatory MFH) は著明な炎症を伴う未分化多形肉腫の亜型とされ、40歳以上

2009年11月 37(1679)

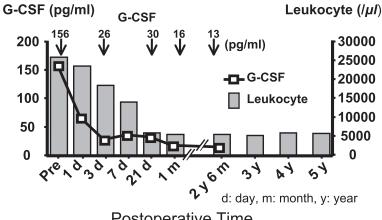


Fig. 6 Reduction of the serum level of G-CSF and WBC

Postoperative Time

に発症し発熱、体重減少、白血球増多などがみら れる最もまれな組織型であり後腹膜が好発部位と いわれている. 組織学的には黄色腫細胞を背景に 大型異型細胞が散在し、著明な好中球、好酸球主 体の炎症細胞浸潤を伴っている.

MFH は比較的悪性度の高い肉腫であり、手術 後約50%に局所再発を認め、40%に転移を認め る. 転移巣は肺が多く、リンパ節、肝、骨などに 転移する. 手術例の5年生存率は平均47%で, 皮 下に生じた症例のほうが深部に生じた例より明ら かに予後が良い1)2).

なかでも、Inflammatory MFH の予後は悪く 2/ 3以上が本腫瘍の残存または再発により死亡し. 患者の約1/4には遠隔転移が認められるとの報告 がある<sup>3)5)6)</sup>.

PubMed で、1970 年から 2008 年までで消化管 原発のInflammatory MFHについて「gastrointestinal tract ], [malignant fibrous histiocytoma」をキーワードとして調べたところ、我々の 症例を含めて6例の報告しかなかった(Table 1) <sup>7)~11)</sup>. 十二指腸 1 例,結腸 2 例,小腸 3 例の 計6例のみで、男女比は4:2、平均年齢51.2歳で あった. 全例手術を施行しており、術後観察期間 は5か月から10年3か月で、10年3か月の症例 が転移などで死亡していた. これら6症例では観 察期間が短いものもあるが、従来からいわれてい

るようには予後はあまり悪くはないように思われ る. 一般に、予後を悪くしているのは、後腹膜原 発の Inflammatory MFH で, 診断時には腫瘍が広 範囲に進展しているために手術不能となる場合が 多いことと関係があると考えられる305060.

今回, 我々の症例では発熱, 体重減少は認めな かったものの、白血球増多、血小板増多、CRP 高値などの炎症所見を有し、組織学的には腫瘍割 面が黄色調で、多形性に富んだ大型異型細胞の散 在と泡沫細胞の集簇に加え多数の好中球の浸潤を 認めることから Inflammatory MFH と診断した. 高G-CSF血症も術前より認めたが、骨髄はhypercellular bone marrow で腫瘍性変化を認めず, 術後には白血球数, G-CSF も減少し1か月後には 正常化していた (Fig. 6).

さらに, 免疫染色検査により腫瘍細胞内に G-CSF を認めることから、G-CSF は十二指腸原発の 腫瘍から産生されていると考えられた(Fig. 5b). このことは、腫瘍摘出後には白血球、G-CSFの正 常化がみられたことからも十分推測される. 今後, 再発の場合は白血球増多, G-CSF 増加が目安とな るものと思われる.

本症例を含めて,6 例の消化管原発の Inflammatory MFH の中で、術前に G-CSF が高値であるこ とが明らかであったのが本症例、Murata、Umehara らの3例で、Fukunagaの1例は術前にはG-

Author/Year	Age/ Gender	Location	Size (cm)	Initial treatment	Leukocytosis (/µl)	G-CSF (pg/ml)	G-CSF immuno- histochemistry	Outcome	Follow-up (month)
Baratz <sup>7)</sup> /1986	73/M	Ascending colon	$15 \times 7 \times 4$	S	10,800	NA	NA	Alive	6
Murata <sup>8)</sup> /1993	50/M	Ascending colon	$10\!\times\!6\!\times\!5$	S/CH	12,700	78	-	Alive	10
Fukunaga <sup>9)</sup> /1999	50/F	small intestine/ Ileum	19	S	12,000	NA	+	Alive	5
$Umehara^{10)}/2000$	16/M	small intestine/ Jejunum	5	S	12,000	61.2	+	Alive	29
$Froehner^{11)}/2001$	56/F	small intestine/ Ileum	9	S	NA	NA	NA	Died	123
Present case	62/M	Duodenum	$8 \times 8 \times 8$	S	25,700	156	+	Alive	60

Table 1 Treatment and outcome of patients with an inflammatory malignant fibrous histiocytoma in the gastro-intestinal tract

S: Surgical treatment CH: Chemotherapy NA: Not available

CSF は測定していなかったものの切除標本で免疫染色検査を行い腫瘍細胞内に G-CSF が存在していることを確認している(Table 1)<sup>8)~10)</sup>. したがって、6 例の Inflammatory MFH のなかで 4 例に G-CSF が関与していることが明らかになった。また、腫瘍摘出後には、G-CSF が正常化していることが 3 例で確かめられている.腫瘍細胞からのG-CSF が骨髄に作用して白血球増多を引き起こすとともに、パラクライン作用によって腫瘍内に炎症細胞を誘導している可能性が示唆された.

さらに、症例を集めて解析する必要があると思われるが、G-CSFを分泌するようになった機序の解析が、Inflammatory MFH の病因の解明の端緒になるかもしれない。

## 文 献

- Weiss SW, Enzinger FM: Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. Cancer 41: 2250—2266, 1978
- Enjoji M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M et al: Malignant fibrous histiocytoma. A clinicopathologic study of 130 cases. Acta Pathol Jpn 30: 727—741, 1980
- 3) Fletcher CDM, van den Berg E, Molenear WN et al: So-called fibrohistiocytic tumors. Edited by Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World health organization classification of tumors. Pa-

- thology and genetics of tumors of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon, 2002, p119—126
- 4) O'Brien JE, Stout AP: Malignant fibrous xanthomas, Cancer 17: 1445—1455, 1964
- Hollowood K, Fletcher CD: Malignant fibrous histiocytoma: morphologic pattern or pathologic entity? Semin Diagn Pathol 12: 210—220, 1995
- Kyriakos M, Kempson RL: Inflammatory fibrous histiocytoma. An aggressive and lethal lesion. Cancer 37: 1584—1606, 1976
- Baratz M, Ostrzega N, Michowitz M et al: Primary Inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the colon. Dis Colon rectum 29: 462—465.1986
- Murata I, Makiyama K, Miyazaki K et al: A case of inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the colon. Gastroenterol Jpn 28: 554—563, 1993
- Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S: Radiationinduced inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the ileum. APMIS 107: 837—842, 1999
- 10) Umehara M, Watanabe A, Umehara M et al: G-CSF producing malignant fibrous histiocytoma in the jejunum: a case report. Hepatogastroenterology 47: 1630—1632, 2000
- 11) Froehner M, Gaertner HJ, Hakenberg OW et al: Malignant fibrous histiocytoma of the ileum at a site of previous surgery: report of a case. Surg Today 31: 242—245, 2001

2009年11月 39(1681)

#### G-CSF producing Inflammatory Malignant Fibrous Histocytoma of the Duodenum: A Case Report

Yoichi Ohashi, Ken Tsuchida<sup>1)</sup>, Tadasi Sakurai, Hiroko Sato, Koji Yasuda, Yoshihiro Kaiwa, Kaoru Sato, Masaaki Yamaguchi<sup>2)</sup> and Takuya Moriya<sup>3)</sup> Department of Surgery, Katta General Hospital Department of Surgery, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital<sup>1)</sup> Department of Laboratory, Katta General Hospital<sup>2)</sup> Department of Pathology, Kawasaki Medical School<sup>3)</sup>

Malignant fibrous histiocytoma arising in the intestinal tract is extremely rare. We report a case of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) producing inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the duodenum. A 60-year-old man admitted for an abdominal tumor and leukocytosis was confirmed by abdominal computed tomography (CT) and hypotonic duodenography to have a duodenal tumor. Serum G-CSF was extremely high at 156pg/ml. Gastrointestinal study showed the tumor to consist of soft, multilobulated tissue. We found during surgery that the tumor arose from the second portion of the duodenum and invaded directly to the hepatic flexure in the colon. Following pancreaticoduodenectomy and right hemicolectomy, microscopic examination of the tumor disclosed inflammatory malignant fibrous histiocytoma, and immunological histochemical G-CSF study showed G-CSF in cytoplasmic lesion of tumor cells. Leukocytosis and elevated serum G-CSF improved within one month of surgery. The patient remains well with no evidence of recurrence at 5 years after surgery. This is the sixth case of inflammatory malignant fibrous histiocytoma arising from the gastrointestinal tract reported in the English literature.

**Key words**: inflammatory malignant fibrous histiocytoma, duodenum, granulocyte colony-stimulating factor [Jpn J Gastroenterol Surg 42: 1676—1681, 2009]

Reprint requests: Yoichi Ohashi Department of Surgery, Katta General Hospital

36 Shimoharaoki, Kuramoto, Fukuoka, Shiroishi, 989-0231 JAPAN

Accepted: March 25, 2009