

症例報告

## 長期生存を得た granulocyte-colony stimulating factor 産生食道癌肉腫の1手術例

岐阜県立多治見病院外科

伊藤 浩明 原田 明生 出口 智宙  
小西 滋 末岡 智 園原 史訓  
吉田 弥生 宮嶋 則行 多代 充

症例は70歳の男性で、嚥下時のつかえ感にて近医を受診し、胸部下部食道に1型腫瘍を認めて入院したが、38度以上の発熱が続き、当院に転院した。血液検査では白血球が $18,100/\text{mm}^3$ 、CRPが $22.64\text{mg}/\text{dl}$ と高値を示した。転院後も39度以上の発熱が毎日続き、白血球 $20,500/\text{mm}^3$ 、CRP $25.09\text{mg}/\text{dl}$ と高値が持続した。血中G-CSFが $64\text{pg}/\text{ml}$ （正常値 $18\text{pg}/\text{ml}$ 以下）と高値でありG-CSF産生性腫瘍と診断した。化学療法は行わずに手術を行い、食道中下部切除術・2領域郭清・亜全胃管・胸腔内吻合術を施行した。病理組織学的検査では腫瘍部には上皮成分と非上皮成分があり、食道癌肉腫と診断した。G-CSF免疫染色検査は腫瘍細胞の胞体に陽性であった。TNM分類による進行度は、pT2, pN0, M0, pStage IIAであった。術後の経過は良好で、熱・白血球・CRPとも正常化し、術後38日目に退院した。術後5年を経過して再発の徴候はない。

### はじめに

G-CSF産生食道癌肉腫は極めてまれな疾患である<sup>1)</sup>が、血液検査や臨床経過に特徴的な経過を有する疾患である。今回、我々は術前に発熱と高度の炎症所見を認め、血中G-CSFが高値で、術前に診断して手術を行い、長期予後を得られているG-CSF産生食道癌肉腫の手術例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：70歳、男性

主訴：嚥下時のつかえ感

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：50歳胃潰瘍。67歳脳梗塞。後遺症として左半身の麻痺あり。

現病歴：2004年6月に嚥下時のつかえ感が出現。近医にて上部消化管内視鏡を施行したところ胸部下部食道に1型腫瘍を認め、入院となった。

しかし、入院後38度以上の発熱が続き、抗生剤でも解熱しないとのことで、7月当院に紹介、転院となった。

入院時現症：身長165cm、体重53kg。体温 $38.2^\circ\text{C}$ 、血圧134/62mmHg、脈拍70回/分・整。左半身の麻痺を認めるが、頸部・胸部・腹部とも特に異常所見を認めなかった。

入院時血液検査所見：白血球が $18,100/\text{mm}^3$ と高値で、分画では好中球が81%を占めていた。Hb $9.1\text{g}/\text{dl}$ 、Ht27.4%と貧血を認め、生化学的検査ではCRPが $22.64\text{mg}/\text{dl}$ と高値を示し、他にTP： $6.12\text{g}/\text{dl}$ 、Alb： $2.46\text{g}/\text{dl}$ 、ALP： $600\text{IU}/\text{l}$ 、GOT： $46\text{IU}/\text{l}$ 、GPT： $118\text{IU}/\text{l}$ と低蛋白・肝機能異常を認めた。腫瘍マーカーは、CEA： $1.3\text{ng}/\text{ml}$ 、CA19-9： $11.9\text{U}/\text{ml}$ 、SCC： $1.2\text{ng}/\text{ml}$ と正常範囲内であった。

上部消化管造影検査：胸部中部から下部食道にかけて、長径9cmの隆起性病変を認めた(Fig. 1)。検査入院中に行った1か月後の再検査では、長径11cmに増大を認めた。

<2010年1月27日受理>別刷請求先：伊藤 浩明  
〒507-8522 多治見市前畑町5-161 岐阜県立多治見病院外科

Fig. 1 Barium esophagogram showed type 1 tumor in lower thoracic esophagus.



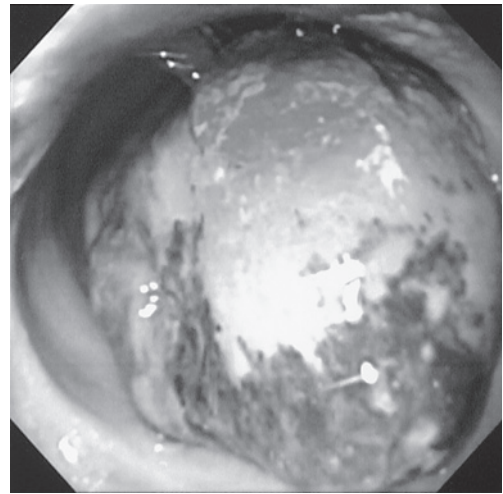
上部消化管内視鏡検査：門歯より30cmの胸部下部食道に1型の巨大な隆起性病変を認め、管腔のほとんどを占めていた (Fig. 2)。組織診では、scc spindle variant との診断であった。

胸腹部CT：下部食道に直径5cmの腫瘍を認め、左房と下行大動脈に接して、周囲を圧迫していた (Fig. 3)。明らかなリンパ節の腫大は認められなかった。両側肺野には、肺炎などの異常所見は認められなかった。

腹部MRI：胸部食道壁の肥厚と、両側胸水を認めた。明らかなリンパ節腫大は認めなかった。

入院後経過：当院転院後も39度以上の熱発が毎日続き(最高値：40.0℃)、白血球とCRPの高値も続いた(最高値：白血球20,500/mm<sup>3</sup>, CRP 25.09 mg/dl)が、炎症の局在は腫瘍以外には確認されなかった。経過よりG-CSF産生の腫瘍を疑い、血中G-CSFを測定したところ、G-CSFは64pg/ml(正常値：18pg/ml以下)、IL-6は138pg/ml(正常値4pg/ml以下)といずれも高値であり、G-CSF産生の食道癌肉腫と診断した。精査中の1か月間に腫瘍は急速に増大しており、つかえ感や熱発による倦怠感のため食事摂取も不良であり、化学療法を施行するより手術を優先することとした。

Fig. 2 Endoscopic findings revealed protruding tumor at almost all lumen of esophagus.



手術所見：2004年9月、食道中下部切除術・2領域郭清・亜全胃管・胸腔内吻合術を施行した。出血量は814g、手術時間は7時間46分で輸血を6単位施行した。

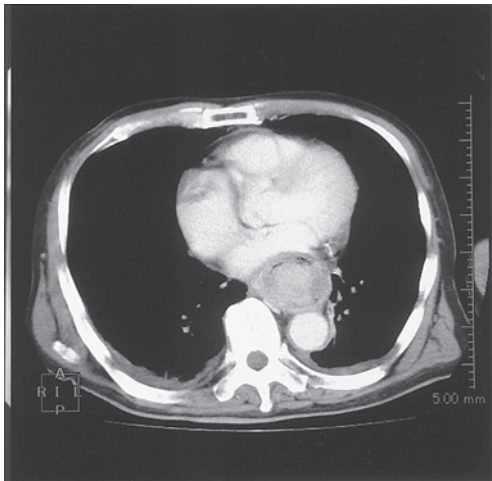
摘出標本：下部食道に8×6cmの1型腫瘍を認めた (Fig. 4a)。

病理組織学的所見：表層の隆起部分はほとんど壊死組織で、辺縁の一部に異型のある重層扁平上皮を認めた (Fig. 4b)。上皮下には、紡錘型細胞や多核巨細胞が浸潤増殖し、固有筋層まで及んでおり、好中球浸潤も一部に認められた (Fig. 4c)。

WHO分類でのSpindle cell carcinoma、食道癌取扱規約第9版による、“いわゆる食道がん肉腫”と診断した。脈管侵襲やリンパ節転移は認めなかった(0/28個)。免疫染色検査の結果、腫瘍部分ではSMA(-)、Vimentin(+/-)、AE1/AE3(-)で、非上皮性腫瘍のパターンを示した。G-CSF免疫染色は腫瘍細胞の胞体に陽性であった。食道癌取扱規約による病理学的進行度は、pT2(MP)、pN0、M0、pStage IIであった。

術後経過：術後の経過は良好で、術前に39℃以上出ていた熱は術後1週間で平熱化し、白血球は術後11日目、CRPは術後25日目、G-CSFは術後19日目の検査でほぼ正常(術後19日目：19pg/ml、術後2か月目：13pg/ml)になり、術後38

Fig. 3 Enhanced CT scan showed round mass in diameter about 5cm between left atrium and descending aorta.



日目に退院した(Table 1). IL-6は術後2か月で正常化(術後19日目:136pg/ml, 術後2か月目:30pg/ml)した。

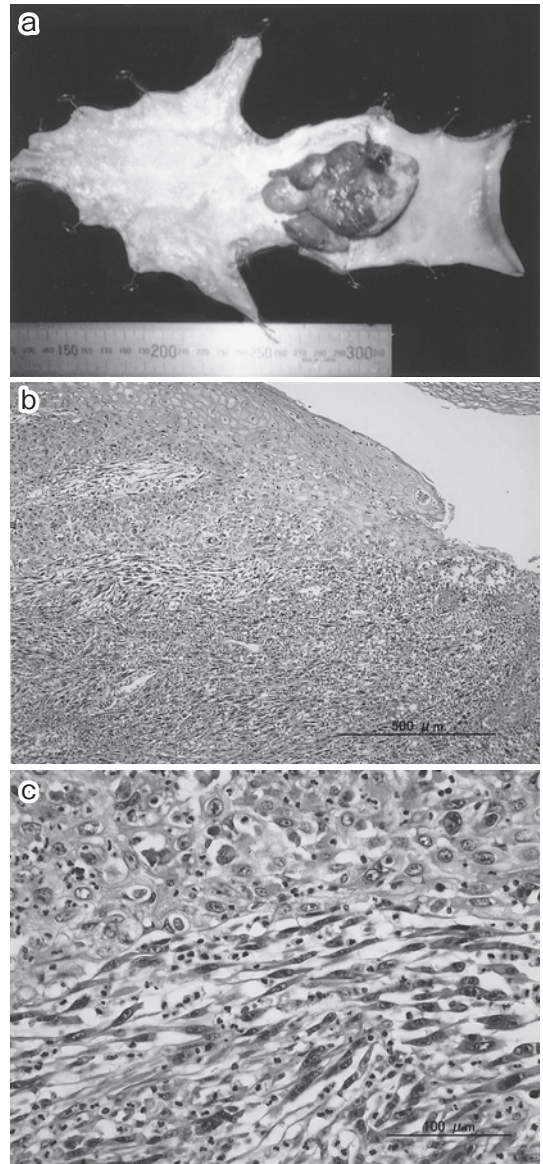
術後5年を経過して再発の徴候もなく, 車椅子にて外来に通院中である。

### 考 察

G-CSF産生性腫瘍は1997年にAsanoら<sup>1)</sup>が初めて報告し, 肺・甲状腺・肝臓・膀胱・胃など種々臓器における癌での産生が報告されており, 肺癌が最も多い<sup>2)</sup>. 予後は一般に不良で, 発症から数か月で死亡するとされているが, 4年以上再発のない報告例もある<sup>3)</sup>. 診断の指標としては, ①著明な白血球上昇, ②血清G-CSF値の上昇, ③腫瘍切除による白血球数の減少, ④腫瘍細胞内のG-CSF産生の証明が挙げられている. 本症例でも①から④の条件を満たし, G-CSF産生腫瘍であると判断した。

また, 食道癌肉腫は, 食道癌取扱い規約第9版まではその他の悪性腫瘍に分類されていたが, 第10版より上皮性悪性腫瘍の亜分類に属するようになった<sup>4)</sup>. 肉眼的にはしばしば細い茎を有した隆起性病変を形成し, 組織学的に隆起基部から連続する上皮内に扁平上皮癌を伴っていることが特徴である. 本症例でも, 扁平上皮癌をベースとして

Fig. 4 a: Macroscopic findings of the resected specimen showed 8 × 6cm type 1 tumor in lower portion of esophagus. b: Histopathological findings showed transition of carcinomatous and sarcomatous components (H.E.). c: Histopathological findings of high powered magnification showed proliferation of spindle cells and multinucleated giant cells (H.E.).

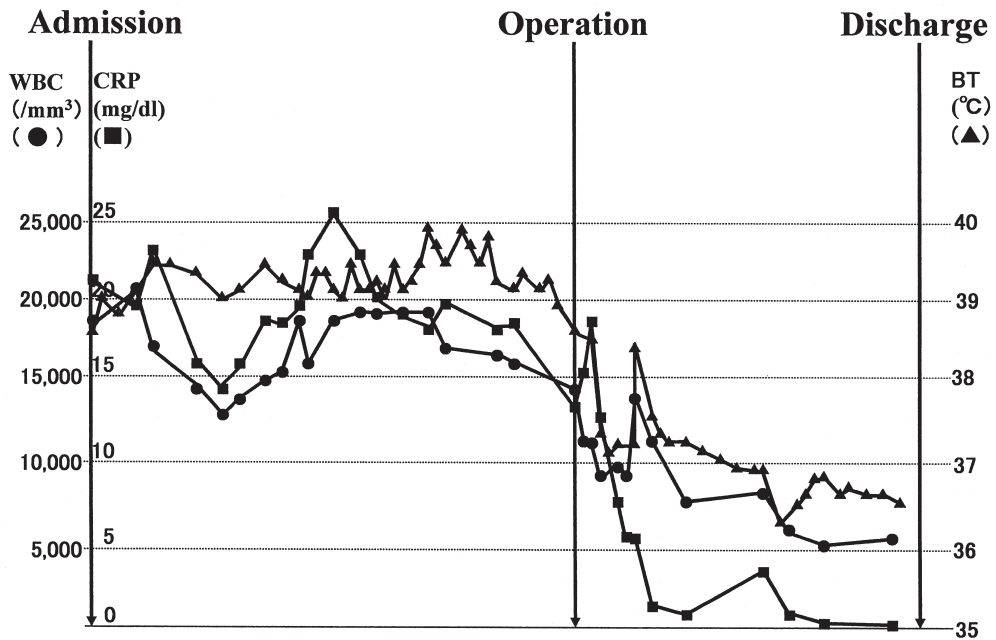


非上皮性腫瘍の腫瘍部を認め, 第9版での“いわゆる癌肉腫”, 第10版での癌肉腫と診断した。

G-CSF産生食道癌肉腫の報告例は非常に少な

**Table 1** Changes in the WBC count, CRP and fever (maximum level during a day) from admission to discharge

WBC : white blood cells, BT : body temperature



い。

データベース JMEDPlus にて、「G-CSF 産生」, 「食道癌肉腫」をキーワードに 2009 年 4 月まで年代限定なしで文献検索したところ, 最も古いものが 1997 年(藤森ら<sup>5)</sup>)で, 学会抄録などを含めて 16 件検索できた. さらに, MEDLINE にて「G-CSF」, 「Esophageal carcinosarcoma」で年代限定なしで検索したところ 1 件を認めた.

そのうち学会抄録のみのものを除外し, 同一症例を合わせた本邦報告例 9 例<sup>5)~14)</sup>と, 本症例の計 10 例を表に示す (Table 2). 平均年齢は 66 歳, 全例男性で, 部位は胸部下部食道 5 例, 胸部中部食道 3 例, 腹部食道 2 例と胸部下部食道に多く, 大きさは平均 7.7cm と大きい, 深達度は sm 4 例, mp 3 例と, 大きさのわりに浅いものが多かった. これは腫瘍が隆起性病変であることに関係していると思われる.

G-CSF は平均 120.4pg/ml と高値で, 白血球も全症例で高値であった. CRP は正常より上昇している症例が 7 例であったが, 10 以上の高値である

ものは本症例を含め 2 例のみであった. 術前に 38°C 以上の発熱が確認されているものは本例を含めて 3 例であった. CRP が高値でも発熱していない症例, 発熱があっても CRP が高値でない症例も認めた. G-CSF 産生腫瘍は, IL-6 等を産生して発熱や CRP 上昇などの炎症反応を伴う場合があるといわれており<sup>7)</sup>, 全例に炎症反応を伴うわけではないと考えられた. 本症例では IL-6 が高値であり, 発熱・CRP 上昇の原因と考えても矛盾しないと思われた. 予後については, 半年以上生存が 8 例, 1 年以上生存が 4 例, 2 年以上生存の報告は本例のみであった. Stage I でも 1 年後に縦隔再発での死亡例があり<sup>11)</sup>, Stage IVB でも 2 年近くの無再発生存の報告例もあり<sup>14)</sup>, 予後と腫瘍径・G-CSF 値・炎症所見・臨床病期などとの間に大きな特徴は認められなかったが, 6 か月以内の死亡例は手術不能か術後の遠隔転移であり, 手術による局所の制御が予後の延長に寄与している可能性は考えられた.

G-CSF は, そのものが腫瘍促進因子になってい

Table 2 Case list of G-CSF producing carcinosarcoma of the esophagus

No.	Author	Year	Institution	Age	Sex	Location	Type	Size (cm)	GCSF (pg/ml)	WBC (/m3)	CRP (mg/dl)	Fever (°C)	PStage (Guideline <sup>14</sup> )	PStage (TNM)	Therapy	Prognosis
1	Fujimori <sup>5)</sup> Ota <sup>6)</sup>	1997 1998	Obihiro Kosei Hosp. Hokkaido Univ.	63	M	Mt	0-Ip	3.5	286	80,200	1.64	36.5	T1bN0M0 I	T1N0M0 I	Op	8week alive
2	Akutsu <sup>7)</sup>	1998	Chiba Univ.	62	M	Ae	0-I	8.0	26	13,600	—	37.8	T4N3M0 IVa	T2N1M1b IVb	Op	11months dead
3	Ohshiro <sup>8)</sup>	1999	Hiroshima Univ.	56	M	Lt	1	6.0	109	19,400	< 0.3	36.9	T2N0M0 II	T2N0M0 IIa	Op	8months alive
4	Shibazaki <sup>9)</sup>	2002	Yamagata Univ.	79	M	Ae	1	6.0	231	28,810	20.1	none	T1bN0M0 I	T1N0M0 I	Op	7months alive
5	Asai <sup>10)</sup>	2003	Tochigi Cancer Center	60	M	Mt	0-Ip + 0-IIa	12	120	22,200	0.2	36.4	T1bN2M0 II	T1N1M0 IIb	Chemo Op	12months alive
6	Fujimori <sup>11)</sup>	2003	Obihiro Kosei Hosp.	76	M	Lt	0-Ip	11.0	101	27,900	7.42	38.0	T1bN0M0 I	T1N0M0 I	Op	12months dead
7	Maejima <sup>12)</sup>	2007	Nippon Medical School	80	M	Lt	1	6.0	111	19,450	7.8	36.9	T4NxMx III <	T4NxMx III <	Sc	4months dead
8	Sasaki <sup>13)</sup>	2007	Kagoshima Univ.	62	M	Lt	1	8.5	108	25,400	6.6	>38.0	T1N1M0 II	T2N1M0 IIb	Chemo Op	5months dead
9	Miyamoto <sup>14)</sup>	2008	Hirosaki Univ.	51	M	Mt	1	8.0	48	10,280	3.6	Mild fever	T3N3M0 III	T3N3M1b IVb	Chemo Op	23months alive
10	Our case		Gifu pref. Tajimi hosp.	70	M	Lt	1	8.0	64	20,500	25.09	40.0	T2N0M0 II	T2N0M0 IIa	Op	57months alive

Op, operation ; Sc, supportive care ; Chemo, chemotherapy

るともいわれており、実際に術前化学療法中に増大して手術をおこなった例も報告されている<sup>10)</sup>。本症例でも、転院後から診断がつくまでの1か月間で腫瘍の急速な増大を認めた。臨床経過としては特徴的な所見を有しており、早期に診断して手術することが望ましいと考えられる。

本例は腫瘍径が大きく摂食不良もあり、もともと車椅子生活で年齢も高齢であったため、手術による侵襲をなるべく抑えるため術式を中下部切除とし、郭清を控えめにしたので、再発についての危ぐがあった。しかし、5年を経過して幸いにも再発を認めず、車椅子のままではあるが、食事摂取など罹患前と変わらない quality of life を保ったまま、外来通院を続けており、本症例での術式の判断はこれで妥当であったと考えたが、文献上<sup>9)10)</sup>では、手術術式は食道癌に準じた手術が望ましいとされている。

フォローアップとしては、血中 G-CSF 測定が指標となりうると考えられるが、G-CSF は肉腫部で

産生されており、再発しても G-CSF 上昇は認めず、再発部位は扁平上皮癌のみしか認めなかったとする報告例もあり<sup>7)</sup>、一般的な食道癌のフォローアップも必要であると考えられる。最近、FDG-PET が再発確認に有効とされるが、G-CSF 産生腫瘍で骨髄での造血能亢進がおき、全身骨の異常集積を認めた報告例もあり<sup>3)</sup>、診断時に注意を要する。

## 文 献

- 1) 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, 1997
- 2) 富本 忍, 浪方典宏, 高雄延之ほか : CSF 産生腫瘍. 上銘登喜夫編. 領域別症候群. 呼吸器症候群 (下巻). 日本臨床社, 大阪, 1994, p10—12
- 3) 日高 大, 腰塚広昌, 肥山淳一郎ほか : FDG-PET で全身骨に著明な異常集積を認めた G-CSF 産生肺癌の1症例. *日呼吸会誌* 47 : 259—263, 2009
- 4) 日本食道学会 : 食道癌取り扱い規約. 第10版. 金原出版, 東京, 2007, p80
- 5) 藤森 勝, 黒島振重郎, 関下芳明ほか : Granulo-

- cyte-colony stimulating factor 産生食道癌肉腫の1例. 日臨外医学会誌 58 : 586—590, 1997
- 6) Ota S, Kato A, Kobayashi H et al : Monoclonal Origin of an Esophageal Carcinosarcoma Producing Granulocyte-Colony Stimulating Factor. *Cancer* 82 : 2102—2111, 1998
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 柴崎弘之, 平井一郎, 川口 清ほか : Granulocyte-colony stimulating factor 産生有茎性食道癌肉腫の1例. 日臨外会誌 63 : 2920—2925, 2002
- 10) 浅井浩司, 五十嵐誠治, 清水秀昭ほか : 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. 日消外会誌 36 : 464—469, 2003
- 11) 藤森 勝, 大野耕一, 真名瀬博人ほか : 強い炎症反応を伴った G-CSF 産生食道癌肉腫の1例. 日臨外会誌 64 : 1094—1097, 2003
- 12) Maejima K, Watanabe M, Komine O et al : Granulocyte-colony stimulating factor producing esophageal carcinosarcoma : a case report. *Esophagus* 4 : 117—120, 2007
- 13) Sasaki K, Natsugoe S, Higashi M et al : Esophageal carcinosarcoma with granulocyte-colony stimulating factor : a case report. *Esophagus* 4 : 129—134, 2007
- 14) Miyamoto K, Shibata S, Kawasaki H : Carcinosarcoma of the esophagus producing granulocyte-colony stimulating factor : report of a case. *Esophagus* 5 : 171—175, 2008

### A Case of Surgery for a Granulocyte-Colony Stimulating Factor-Producing Esophageal Carcinosarcoma which resulted in a Long-Term Survival

Hiroaki Ito, Akio Harada, Tomoyoshi Deguchi, Shigeru Konishi,  
Satoshi Sueoka, Fuminori Sonohara, Yayoi Yoshida,  
Noriyuki Miyajima and Mitsuru Tashiro  
Department of Surgery, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

A 70-year-old man seen for a tight sensation during swallowing was found to have a Type-1 tumor of the lower thoracic esophagus and hospitalized for a continuous fever of 38°C or higher. His white blood cell count (WBC) was 18,100/mm<sup>3</sup> and CRP 22.64mg/dl. His fever persisted as did his high WBC of 20,500/mm<sup>3</sup> and CRP of 25.09mg/dl. Serum G-CSF high at 64pg/ml (normal : 18pg/ml or lower), he was diagnosed with a G-CSF-producing tumor, necessitating resection of the middle and lower esophagus, dissection of 2 regions, resection of the subtotal gastric tube, and intrathoracic anastomosis. Pathological evaluation indicated epithelial and non epithelial tumor components, indicating esophageal carcinosarcoma. GCSF immunostaining was positive for syncytium in tumor cells. Progression based on TNM classification was pT2, pN0, M0, and pStage IIA. The postoperative course was good, his condition returned to normal, and he was discharged on postoperative day 38. No recurrence has been seen in the five years since surgery.

**Key words** : granulocyte-colony stimulating factor producing tumor, carcinosarcoma of the esophagus  
[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 900—905, 2010]

**Reprint requests** : Hiroaki Ito Department of Surgery, Gifu Prefectural Tajimi Hospital  
5-161 Maehatacho, Tajimi, 507-8522 JAPAN

**Accepted** : January 27, 2010