

術後急速な病状悪化を辿った G-CSF 産生胃癌の 1 例

かわ かみ こう き¹⁾ たに うら たか ひと かじ しゅん すけ¹⁾
 川 上 晃 樹¹⁾ 谷 浦 隆 仁²⁾ 梶 俊 介¹⁾
 すぎ もと しん いち¹⁾ さ とう よし とし¹⁾
 杉 本 真 一¹⁾ 佐 藤 仁 俊¹⁾

キーワード：Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), 胃癌

要 旨

症例は69歳の男性。黒色便と労作時の呼吸困難を主訴に近医を受診し、上部消化管内視鏡検査で胃体中部大彎に3型腫瘍を認め、精査加療目的に当院を受診した。術前補助化学療法中に、脳梗塞を発症し、抗凝固療法を要したが、腫瘍出血による貧血コントロール不良であり、手術療法を施行した。術中所見で横行結腸に一部浸潤があったため、胃全摘術、脾臓摘出術、横行結腸部分切除術を施行した (ypT4bN1M0 Stage III B)。G-CSF 染色陽性を伴う低分化型腺癌であり、G-CSF 産生胃癌と診断した。術後、造影 CT で肝転移を認め、その後急速な病状悪化により、術後60日目に永眠した。術後急速な病状悪化を辿った G-CSF 産生胃癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

緒 言

Granulocyte-colony stimulating factor (以下、G-CSF) 産生腫瘍は明らかな感染徴候がないにも関わらず、腫瘍が産生する G-CSF により白血球が異常高値を呈することが知られている。今回、われわれは術後急速な病状悪化を辿った G-CSF 産生胃癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

患者：69歳，男性。

主訴：黒色便，労作時呼吸困難

既往歴：アルコール依存症

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1カ月前から黒色便と労作時の呼吸困難を自覚し、近医を受診した。血液検査で高度の貧血を認めたため、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃体中部大彎に3型腫瘍を認め、生検で低分化腺癌が検出された。CT 検査では遠隔転移を認めず、精査・加療目的に当科へ紹介され受診した。

入院時現症：身長 171 cm，体重 58 kg，体温 37.1 °C，血圧 125/85 mmHg，脈拍 65回/分。眼瞼結膜は蒼白していた。腹部は平坦・軟で、心窩部に

Koki KAWAKAMI et al.

1) 松江赤十字病院外科

2) 島根大学医学部附属病院消化器・総合外科

連絡先：〒690-0886 島根県松江市母衣町200番地

松江赤十字病院外科

腫瘍を触知した。表在リンパ節は触知しなかった。
血液検査所見：WBC 36,900/ μ L と高度上昇しており，Hb 10.8 g/dL と軽度の貧血を認めていた。腫瘍マーカーはCEA 1.4，CA 19-9 $<$ 2 と正常範囲内だった。

上部消化管内視鏡検査：胃体中部大彎に3型腫瘍を認め，同部位より出血を認めた (Fig.1)。生検にて低分化腺癌と診断された。

入院時 CT：胃体中部大彎に造影効果を伴う不整形な腫瘍を認めた。周囲脂肪織濃度上昇とリンパ節の腫大を認めた (Fig.2)。

以上の所見から，胃体中部大彎に位置する進行胃癌 (cT4aN1M0, Stage III A：胃癌取り扱い規約15版) と診断した。Bulky なリンパ節の腫大を認めていたため，S-1+シスプラチン併用療法を用いた術前補助化学療法の導入を試みるも，1コース目終了後に脳梗塞を発症したため，継続困難となった。脳梗塞に対する抗凝固療法開始に伴い，貧血が進行し，腫瘍からの出血が持続していると考えられた。内視鏡的には止血困難であり，手術を施行した。

手術所見：腫瘍は胃体中部大彎に認められた。漿膜面に露出しており，横行結腸間膜に一部浸潤していた。明らかな転移や腹膜播種は認めなかった。胃全摘，D2リンパ節郭清，Roux-en-Y法再建，脾臓摘出術，横行結腸部分切除を施行した。手術時間は4時間36分，出血量は1,740 gだった。

切除標本所見：肉眼的には24×16 cm 大の垂全周性の2型腫瘍を認め，合併切除した横行結腸に浸潤していた。

病理組織学的所見：中分化型管状腺癌は一部のみであり，多数の好中球の貪食を伴う大型異形細胞が認められ，未分化癌と考えられた (Fig.3 A, B)。G-CSF 免疫染色では一部の大型異形細胞に

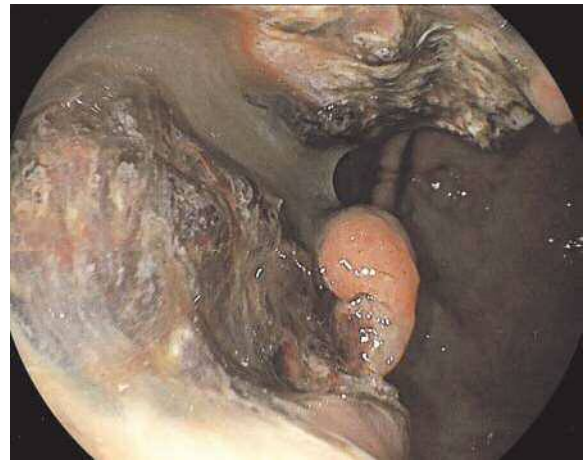


Fig.1 上部消化管内視鏡検査
 胃体中部大彎に出血を伴う3型腫瘍を認めた。



Fig.2 造影CT (術前)
 胃体中部大彎に造影効果のある腫瘍性病変を認めた。

陽性像が認められた (Fig.3 C)。合併切除した横行結腸の筋層まで浸潤しており，ypT4bN1M0 Stage III B であった。

術後経過：術後，瘝液漏と縫合不全を来し，腹腔内膿瘍を生じたため，腹腔内ドレナージ治療を行った。血液検査では白血球は高値のまま遷延しており，造影CTを撮影すると，腹腔内膿瘍は減少していたが，肝臓のS6に造影効果を伴う腫瘍

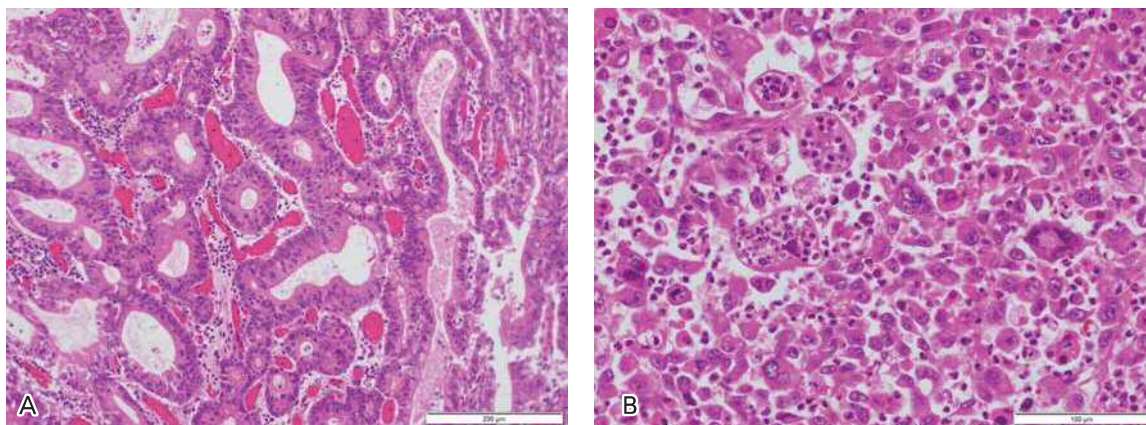


Fig.3 病理組織学的検査

A, B : 中分化型管状腺癌は一部のみであり, 多数の好中球の貪食を伴う大型異形細胞が認められ, 未分化癌と考えられる。
 C : G-CSF 免疫染色では一部の大型異形細胞に陽性像が認められる。

を認めた (Fig.4)。その後も発熱や白血球が高値で遷延し, 腫瘍は徐々に増大していった。転移性肝腫瘍あるいは肝膿瘍のいずれかは判別困難だったため, 腫瘍に対し経皮的ドレナージを施行したところ, 腫瘍は硬く転移性肝腫瘍が疑われる所見だった。その後, 感染コントロールはつくも, 腫瘍の急速な進展を認め, 術後60日目に永眠した。

考 察

悪性腫瘍患者において, 明らかな感染徴候がないにも関わらず, 腫瘍が産生する G-CSF により白血球が異常高値を呈することが知られている。1951年に Fahey ら¹⁾は腫瘍自体から骨髓刺激因子を産生する存在を指摘した。1974年に Robinson ら²⁾により腫瘍自体から G-CSF 産生が初めて証明された。本邦では G-CSF 産生胃癌は Obara



Fig.4 造影 CT (術後)

肝 S6 に造影効果を伴う腫瘤を認めた。

ら³⁾により第一例が報告されて以来, しばしば散見されるが報告数は少なく, 比較的稀な疾患と考えられる。

発生部位としては肺, 膀胱, 婦人科系臓器に多

いとされている。G-CSF 産生腫瘍のうち胃癌が占める割合は3.7~6.8%程度と比較的稀である⁴⁾。

G-CSF 産生腫瘍の診断の指標として、①著明な白血球増加、②血清中 G-CSF 値の上昇、③腫瘍切除による白血球の減少、④腫瘍細胞からの G-CSF 産生の証明、があげられる⁵⁾。本症例では、術前の血清 G-CSF 値は測定していないが、術後に測定した血清 G-CSF 値は 250 pg/ml と上昇していた。術前の白血球数は 36,900/ μ L と高値であり、術後は 17,300/ μ L と低下していた。免疫組織染色が陰性であるものの、臨床経過により G-CSF 産生腫瘍と診断した症例も多数報告されている^{6,7)}。G-CSF は抗原性が弱く染色性が不良であること、G-CSF 蛋白の turn over が早く、速やかに細胞外へ放出されてしまうため細胞内貯留時間が短いこと、G-CSF 蛋白の検出量が極微量で免疫染色検査では染色されにくいなどが免疫染色陰性となる理由としてあげられ、G-CSF 免疫染色の陽性率は40~73.5%程度と報告されている⁸⁾。特にホルマリン固定された組織を用いた場合に陰性例が多くなるとされている⁹⁾。本症例でもホルマリン固定後の標本を使用しており、G-CSF 抗体の染色不良により、一部の腫瘍細胞に陽性像を認めるのみであると考えられた。

G-CSF 産生胃癌の予後は極めて不良であり、進行度分類では Stage IV が62.1%を占めるとされ、88.9%は1年以内に死亡している¹⁰⁾。G-CSF 産生腫瘍に進行症例が多い理由として、G-CSF が autocrine growth factor として腫瘍の増殖に関与しているという Baba らの報告¹¹⁾や、腫瘍細胞表面に G-CSF レセプターが存在し、G-CSF が autocrine, paracrine 的に作用し、腫瘍の急速な増殖や進展、転移を促進しているとの Baldwin らの報告¹²⁾から推測される。

術後再発の指標としては白血球数や腫瘍マーカーが指標になると考えられており⁹⁾、本症例でも術後に肝転移をきたした際に白血球数、血清中 G-CSF 値が著明に上昇していた。また、経皮的ドレナージを施行したところ、腫瘍は硬く転移性肝腫瘍が疑われる所見だったため、G-CSF 産生胃癌の肝転移再発と考えられた。

G-CSF 産生胃癌に特異的な治療法は確立されておらず、通常の胃癌と同様の治療方針がとられることが多い。非治癒因子がなければ、まず外科的治療を行うことが妥当と考える。同時性肝転移に対して肝合併切除を実施し無再発長期生存が得られた報告例¹³⁾や他臓器への直接浸潤をきたした症例に対し浸潤部位の合併切除を行うことで根治的手術となり、術後2年間無再発で経過している報告例¹⁴⁾があることを踏まえると、遠隔転移や局所浸潤例においても、可能であれば合併切除を施行し根治的手術とすることで、予後の改善を期待できる。G-CSF 産生胃癌に対する化学療法の報告例が散見されるようになり^{9,14)}、化学療法による予後の改善が今後期待される。本症例では術前化学療法の導入を試みるも、導入後に脳梗塞を発症したため完遂できなかった。根治術後も術後の合併症及び急速な再発転帰をきたし、その後の根治治療に至ることができなかった。

悪性腫瘍患者において、原因不明の白血球異常高値を認めた際には、G-CSF 産生腫瘍も念頭に置く必要がある。G-CSF 産生胃癌と診断した場合には、病状の進行が急速であることを考慮し、早期に手術あるいは化学療法を含めた集学的治療を行うことが望ましいと考えられる。

結 語

急激な経過をたどった G-CSF 産生胃癌の1例

を経験した。G-CSF 産生胃癌は診断時に進行している症例が多く、その場合は予後不良である。

更なる症例蓄積による集学的治療の検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Fahey MD, Unusual leukocyte responses in primary carcinoma in the lung: *Cancer*, 4: 930-935, 1951
- 2) Robinson WA, Granulocytosis in neoplasia: *Ann NY Acad Sci*, 230: 212-218, 1974
- 3) Obara T, A case of gastric carcinoma associated with excessive granulocytosis. Production of a colony-stimulating factor by the tumor: *Cancer*, 56: 782-788, 1985
- 4) 齋藤雅雄, 顆粒球-コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生胃癌. 浅香正博/編, 別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ, 消化管症候群 (第2版) 上-その他の消化管疾患を求めて-: 日本臨牀社, 大阪: 452-455, 2009
- 5) Morstyn G, Hemopoietic growth factors: *Cancer Res*, 48: 5624-5637, 1988
- 6) 依田紀仁, 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
- 7) 那須元美, 血中 granulocyte-colony stimulating factor 高値胃癌の2例: *日臨外会誌*, 65: 1823-1827, 2004
- 8) 大島有希子, G-CSF 産生胃癌の1例: *日臨外会誌*, 74: 2470-2475, 2013
- 9) 高田英輝, G-CSF 産生胃癌に対し化学療法を施行し外科的切除を行った1例: *日臨外会誌* 68: 86-90, 2007
- 10) 小森徹也, Granulocyte-colony stimulating factor および alpha-fetoprotein 産生胃癌の1例: *日消外会誌*, 51: 680-687, 2018
- 11) Baba M, 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
- 12) Baldwin GC, Nonhematopoietic tumor cells express functional GM-CSF receptors.: *Blood*, 73: 1033-1037, 1989
- 13) 金地伸拓, G-CSF 産生胃癌の1例: *愛媛医*, 19: 262-265, 2000
- 14) 三宅益代, 術後2年間無再発生存中のG-CSF産生胃癌の1例: *日臨外会誌*, 77: 822-827, 2016