

●症 例

急激な経過をとり顆粒球コロニー刺激因子の産生が疑われた 悪性胸膜中皮腫の1例

加藤あかね^{a,*} 田中 泰裕^b 曾根原 圭^a 小松 佳道^a
酒井 康弘^c 中村 智次^d 蜂谷 勤^a

要旨：症例は60歳、男性。咳嗽と呼吸困難を訴え、諏訪赤十字病院に救急搬送された。胸部CTでは左胸水と胸壁腫瘍を認め、胸水検査所見より悪性胸膜中皮腫と診断した。化学療法を施行したが腫瘍は急速に増大し、入院第39病日に呼吸不全のため死亡した。経過中、白血球増多を認め、死亡直前には47,900/ μ lに達した。病理解剖では、腫瘍細胞は顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 染色陽性であり、G-CSF産生腫瘍が疑われ、予後に関連したと考えられた。

キーワード：悪性胸膜中皮腫, 顆粒球コロニー刺激因子

Malignant pleural mesothelioma, Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

緒 言

悪性胸膜中皮腫は、胸膜内面を単層に覆う壁側胸膜の中皮細胞に初発する悪性腫瘍である。無治療での平均生存期間は7~8ヶ月と予後不良である¹⁾。今回、急速に進行し、また同時に白血球数増加を認め、病理解剖でG-CSF産生が疑われた悪性胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：高血圧、脂質異常症。

生活歴：事務職。アスベスト吸入歴なし、喫煙20本×40年。

現病歴：生来健康。1ヶ月前より咳嗽と進行性の息切れを認め、近医を受診した。左胸水貯留と急性呼吸不全を指摘され、諏訪赤十字病院に緊急搬送された。胸部CT上、左胸水貯留と胸壁沿いの多発腫瘍を認め、悪性胸膜

中皮腫や肺癌などが疑われ、精査加療目的に呼吸器科に入院となった。

入院時現症：体温36.5℃。血圧128/84 mmHg, 脈拍102/min, 呼吸数32/min, 酸素飽和度92% (経鼻酸素1 L/min 吸入下)。胸部聴診上、左胸部で呼吸音減弱、副雑音なし。心音・整、心雑音なし。腹部に異常なし。神経学的にも異常を認めない。下腿浮腫なし。

入院時検査所見：[血液検査] 白血球10,370/ μ l (桿状球1%, 分葉球81%), Hb13.1 g/dl, 血小板 25×10^4 / μ l, 血沈58 mm/h, LDH139 IU/L, CRP4.23 mg/dl, D-dimer1.89 μ g/ml。CEA, CYFRA, proGRPなど、肺癌関連の腫瘍マーカーは基準範囲内であった。経鼻酸素1 L/min 吸入下でPaO₂57.2 mmHgと呼吸不全を認めた。[胸部X線写真] 左胸水貯留あり、縦隔の右側への偏位を認める。右肺は特記すべき所見なし。[胸腹部造影CT] 左胸水貯留が著明で左肺は虚脱。胸壁に腫瘍影が多発。リンパ節腫大や他臓器への明らかな転移巣はなし (図1)。

入院後経過：入院当日左胸水検査を行った。胸水はHb6.8g/dlと血性で、細菌培養は陰性であった。胸水細胞診では、一部の胸膜細胞は明瞭な核小体を有し、核異型が目立つ細胞、多核細胞、相互封入像を示す細胞が混在し、中皮腫を示唆する所見であった (図2)。胸水セルブロックの免疫染色は、中皮細胞の陰性マーカーのCEAが陽性であったが、TTF-1, Ber-EP4, SAP (PE10) は陰性、陽性マーカーのcalretinin, D2-40, CK7は陽性で、悪性胸膜中皮腫と診断した。CTで、腫瘍は一部肺に接し、リンパ節、他臓器への転移はないことから、病期はIMIG分類でT1bN0M0 stage Ibであった。

連絡先：加藤 あかね

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 (現所属)

^a 諏訪赤十字病院呼吸器科

^b 同 教育研修センター

^c 信州大学大学院医学系研究科分子病理学講座

^d 諏訪赤十字病院病理部

*現 信州大学医学部内科学第一教室

(E-mail: akanekat@shinshu-u.ac.jp)

(Received 13 Mar 2014/Accepted 27 Jun 2014)



図1 入院時胸腹部CT. 胸壁に腫瘤を認める.



図3 胸部造影CT. 左胸壁の腫瘤は1週間で急速に増大. 左第5肋間からドレーンチューブを挿入(矢印).

第3病日、胸水の心臓圧迫で心原性ショックとなったため左第5肋間からドレーン挿入した。速やかに血圧は回復したが、全身状態が悪く手術は困難と判断し、化学療法を選択した。第8病日の胸部CTで、腫瘤は入院時と比べ著明に増大していた(図3)。全身状態からシスプラチン(cisplatin: CDDP)使用は困難で第11病日よりカルボプラチン(carboplatin: CBDCA) 500 mg (AUC 5.0)、ペメトレキセド(pemetrexed: PEM) 700 mg (450 mg/m²)^{2)~4)}併用療法を開始した。開始8日目に有害事象共通用語規準(the Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE) grade 2の好中球減少(好中球数1,120/μl)を認めた。発熱はなく、grade 4でのG-CSF製剤の使用が考慮されたが⁵⁾、減少が急激なことから、CBDCA・PEMは発熱性好中球減少症(febrile neutropenia: FN)の発症がCDDP・PEM併用療法より多いこと⁶⁾、また全身状態が悪くFN回避の必要があったことか

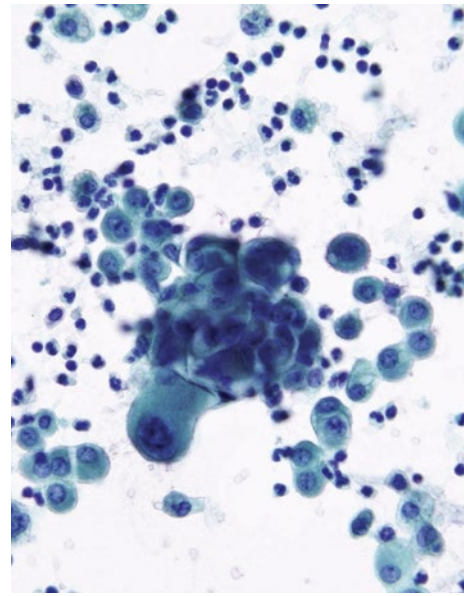


図2 胸水細胞診. 一部の上皮細胞では核異型が目立つ細胞, 多核細胞, 相互封入像を認めた.

ら、G-CSF製剤75 μg/日を8日目から11日目(同日の好中球数は6,530/μl)まで投与した。15日目に水の誤嚥で発熱とともに右側の誤嚥性肺炎を併発した。抗菌薬は奏効せず、また経過で胸部X線写真上悪性胸膜中皮腫の改善はなく、呼吸不全のため第39病日(化学療法開始29日目)に死亡した。化学療法開始13日目の好中球数は2,810/μlと再度減少したが、19日目(第29病日)に白血球数が20,000/μlを超え、28日目(死亡前日)には39,700/μl(白血球数47,900/μl)まで上昇した。なお、呼吸困難に対し第36~38病日にメチルプレドニゾロン(methylprednisolone) 500 mg/日を使用した。

死亡3時間後、家族の承諾を得て病理解剖を施行した。腫瘍は左胸腔全体を占め周囲臓器を圧迫する巨大なもので、脆弱かつ易出血性であった。局所的な左肺、心膜、食道外膜、横隔膜への浸潤、左気管気管支、傍気管、傍食道、傍大動脈リンパ節転移を認めた。腫瘍の免疫染色では一部CEA陽性、WT-1陰性、D2-40陰性であるものの、calretinin、CK7は陽性になり、腫瘍の分布から胸膜原発と考えられ、最終的に悪性胸膜中皮腫の確定診断とした。細胞は上皮細胞への分化が明らかでなく、上皮型か肉腫型かの区別は困難であった。右肺の下部には器質化肺炎を認めた。また末梢血の白血球増多を認めたため追加で行ったG-CSF染色(マウス抗ヒトG-CSF抗体、600倍希釈: Calbiochem社)で腫瘍細胞は陽性となり、G-CSF産生腫瘍が疑われた(図4)。後日施行した入院時胸水セルブロック標本でもわずかに染色された(図5)。

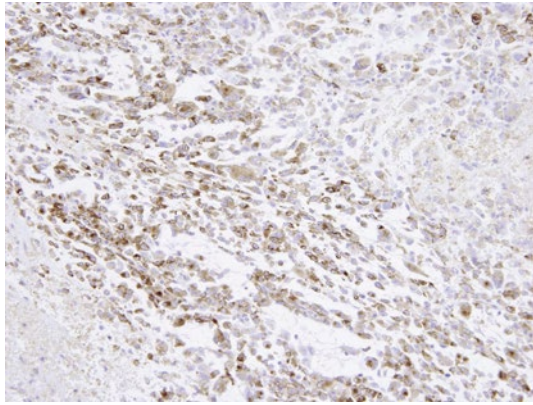


図4 剖検後の腫瘍のG-CSF染色は陽性.

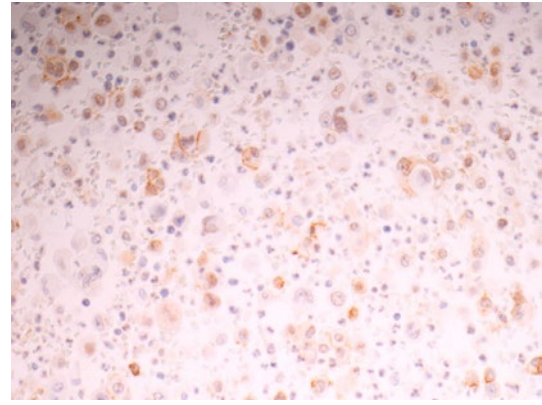


図5 入院時の胸水セルブロックのG-CSF染色. わずかに陽性.

考 察

Asanoらは、G-CSF産生腫瘍の診断基準として、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産生の証明をあげている⁷⁾。本症例の場合、病理解剖後の診断であり、①と④のみ該当する。呼吸困難に対するステロイドも白血球増加に一部関与した可能性もあるが、経過からG-CSF産生腫瘍が疑われた。

G-CSF産生腫瘍は肺の大細胞癌、膀胱癌、胃癌、悪性黒色腫、神経鞘腫、舌癌などに認められるが⁸⁾、悪性中皮腫はUsamiらの2007年の報告で5例⁹⁾、2013年の高萩らの報告でも12例と少ない。同報告で11例が7ヶ月以内に死亡しており¹⁰⁾、一般に悪性胸膜中皮腫は無治療での平均生存期間が7~8ヶ月である¹⁾の比へ、予後不良である。予後不良の原因として、(i) G-CSF産生腫瘍は低分化である¹¹⁾、(ii) 腫瘍細胞自体にG-CSF/GM-CSFに対する受容体があって自己に作用し増殖を促す¹²⁾¹³⁾、(iii) G-CSFによって血管新生が促され、腫瘍の増殖に関与する転移能を獲得する¹⁴⁾ため、と考えられている。本症例は発症から2ヶ月で死亡しており、病理解剖の結果、遠隔転移はないものの、腫瘍内にG-CSFが染色された。G-CSFが(ii)の機序により腫瘍の増大を加速した可能性が示唆される。G-CSFが単に白血球を増やすだけでなく、腫瘍増殖に関与している¹⁵⁾とすると、好中球減少に対するG-CSF投与がG-CSF産生腫瘍に悪影響を及ぼす可能性もあり注意が必要である。

G-CSF産生悪性胸膜中皮腫の1例を報告した。腫瘍の増殖、進展とG-CSFの関与につき、今後同様の症例を積み重ね検討する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に

関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 伊木れい佳, 他. 対症療法にとどまった悪性胸膜中皮腫 32 例の予後ならびに予後因子に関する検討. 肺癌 2013; 53: 209-14.
- 2) 日本肺癌学会. 悪性胸膜中皮腫ガイドライン. 2012; 7-9, 18.
- 3) Vogelzang NJ, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-44.
- 4) Castagneto B, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Ann Oncol 2008; 19: 370-3.
- 5) 日本癌治療学会. G-CSF 適正使用ガイドライン. 2013; 43-8.
- 6) Santoro A, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol 2008; 3: 756-63.
- 7) Asano S, et al. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. Blood 1977; 49: 845-52.
- 8) 佐々木英一, 他. G-CSF産生舌癌により好中球の著明な増加をきたした一例. 現代医学 2005; 52: 515-20.
- 9) Usami N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2007; 2: 257-8.

- 10) 高萩亮宏, 他. 膿胸と鑑別を要した顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生悪性胸膜中皮腫の1例. 気管支学 2013; 35: 145-9.
- 11) 春日郁馬, 他. 白血球増多を伴った肺癌症例における血清顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) および G-CSF 産生に関する検討. 肺癌 1997; 37: 61-6.
- 12) Inoue M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6-producing lung cancer cell line, LCAM. J Surg Oncol 1997; 64: 347-50.
- 13) Baba M, et al. Establishment and characteristics of a gastric cancer cell line (HuGC-OOHIRA) producing high levels of G-CSF, GM-CSF, and IL-6: the presence of autocrine growth control by G-CSF. Am J Hematol 1995; 49: 207-15.
- 14) Natori T, et al. G-CSF stimulates angiogenesis and promotes tumor growth: potential contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. Biochem Biophys Res Commun 2002; 297: 1058-61.
- 15) Berdel WE, et al. Various human hematopoietic growth factors (interleukin-3, GM-CSF, G-CSF) stimulate clonal growth of nonhematopoietic tumor cells. Blood 1989; 73: 80-3.

Abstract

A case of rapidly progressive malignant pleural mesothelioma suspected of producing a granulocyte-colony stimulating factor

Akane Kato^{a,*}, Yasuhiro Tanaka^b, Kei Sonehara^a, Yoshimichi Komatsu^a,
Yasuhiro Sakai^c, Toshitsugu Nakamura^d and Tsutomu Hachiya^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Suwa Red Cross Hospital

^bDepartment of Clinical Training Center, Suwa Red Cross Hospital

^cDepartment of Molecular Pathology, Shinshu University Graduate School of Medicine

^dDepartment of Pathology, Suwa Red Cross Hospital

*Present address: The 1st Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 60-year-old male was transported to our hospital by ambulance because of dyspnea. On admission, he exhibited left pleural effusion and multiple masses in the left thoracic wall and was subsequently diagnosed with malignant pleural mesothelioma. Enhanced chest computed tomographic scans showed rapid growth of the masses within a single week. One cycle of chemotherapy with carboplatin and pemetrexed was administered; however, the masses continued to increase in size, and the patient died 39 days after admission. During the administration of chemotherapy, 75 µg of G-CSF was administered from the 8th to 11th days of treatment after the development of grade 2 neutropenia, and the patient's white blood cell count persistently increased to 47,900/µl before his death. Upon pathological dissection, the malignant mesothelioma lesion was suspected to be a G-CSF-producing tumor. Cells from this kind of tumor are thought to have receptors for G-CSF, allowing the lesions to grow independently. Therefore the G-CSF tumor possibly caused the rapid tumor growth observed in this case.