

## ●症 例

## 化学療法により高度の骨髄抑制をきたしたG-CSF産生肺癌の1例

井本早穂子 里見 良輔 細尾 咲子  
八木 一馬 越部麻友子 小山田吉孝

要旨：症例は60歳，男性．右肺腺癌cT1bN3M1b cStage IV．白血球増多，血清G-CSF値高値，腫瘍組織でのG-CSF染色陽性所見より，G-CSF産生肺癌と診断した．シスプラチン（cisplatin：CDDP），ペメトレキセド（pemetrexed：PEM）の併用化学療法を実施したところ，Grade 4の白血球減少，好中球減少，Grade 3の貧血，Grade 2の血小板減少を呈し，重症な肺炎を合併した．G-CSF産生肺癌に対する化学療法が高度の骨髄抑制を惹起するとの報告はなく，症例の集積と対応法の確立が望まれる．

キーワード：顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF），G-CSF産生腫瘍，肺癌，化学療法，骨髄抑制

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), G-CSF producing carcinoma, Lung cancer, Chemotherapy, Bone marrow suppression

## 緒 言

顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF）産生腫瘍は，1977年にAsanoらにより報告された<sup>1)</sup>．その後，血清G-CSF値の測定，抗recombinant human G-CSF（rhG-CSF）抗体を用いた免疫組織化学染色（免疫染色）が臨床に用いられるようになり，わが国を中心に症例報告が多数なされている．今回我々は，化学療法により高度な骨髄抑制をきたしたG-CSF産生肺癌を経験したので，文献的考察を加え報告する．

## 症 例

患者：60歳，男性．

主訴：右頸部痛，右上肢の痺れ．

既往歴：高血圧，脂質異常症，右腰椎椎間板ヘルニア．

喫煙歴：現喫煙者，40本/日×40年．

現病歴：201X年10月より徐々に増悪する右頸部痛，右上肢の痺れを自覚し，近医を受診したところ，右鎖骨上窩の腫瘍を指摘された．全身造影CTにて，右鎖骨上窩および縦隔リンパ節の腫大，右上葉の結節影を指摘された．原発性肺癌を疑われたが，左鎖骨上窩リンパ節に

対する組織診，右上葉結節影に対する気管支鏡下肺生検では診断がつかず，右上葉の結節影に対するCTガイド下肺生検目的に201X+1年1月中旬に入院した．

入院時現症：身長164cm，体重71kg，体温35.8℃，脈拍数90回/分，血圧134/95mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）97%（室内気），呼吸数16回/分．右鎖骨上窩から頸部にかけて小豆大～鶏卵大の弾性硬のリンパ節を多数触知した．その他呼吸音，心音に異常所見を認めなかった．

入院時検査所見（表1）：末梢血検査では成熟好中球優位の白血球増多と血小板増多が認められた．血清生化学検査では，LDH，C反応性蛋白（CRP）が高値であった．腫瘍マーカーではSCC抗原のみ高値を認めた．

胸部単純X線写真：右上肺野に結節影と右気管傍線の消失を伴う縦隔陰影の拡大を認めた．

全身造影CT検査（図1）：右上葉に18mm大の結節影を認め，原発巣と考えられた．右鎖骨上窩・縦隔リンパ節腫大，左副腎に40mm大の腫瘍を認めた．

FDG-PET/CT検査：全身造影CT検査で指摘された右上葉の結節影，右鎖骨上窩・縦隔リンパ節の腫大，左副腎の腫瘍影に一致して<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose（FDG）の集積を認めた．また，骨髄にびまん性の集積を認めた．

臨床経過：原発巣と考えられた右上葉の結節影に対し，CTガイド下生検を施行した．採取した組織のhematoxylin-eosin（HE）染色（図2）では肺胞上皮置換性～充実性胞巣状に腺癌細胞が増生し，免疫組織化学染色ではTTF-1，Napsin Aが陽性であった．

以上より，肺腺癌cT1bN3M1b cStage IV（「肺癌取扱

連絡先：井本 早穂子

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-1

独立行政法人国立病院機構東京医療センター呼吸器科  
（E-mail: m080008d@gmail.com）

（Received 1 Aug 2017/Accepted 26 Sep 2017）

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	27,700/ $\mu$ L	ALP	315 U/L	CRP	12.3 mg/dL
neutro	89 %	AST	14 U/L	Tumor markers	
lympho	7 %	ALT	10 U/L	CEA	3.1 ng/mL
mono	3 %	LDH	262 U/L	NSE	11.5 ng/mL
baso	1 %	T-bil	0.39 mg/dL	SCC抗原	3.3 ng/mL
RBC	$457 \times 10^4$ / $\mu$ L	TP	7.2 g/dL	IL-2R	528 U/mL
Hb	14.1 g/dL	Alb	3.6 g/dL		
Plt	$45.7 \times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	14.6 mg/dL		
		Cre	0.64 mg/dL		
		Na	137 mmol/L		
		K	4.5 mmol/L		



図1 全身造影CT検査. 肺野条件では右上葉に原発巣と考えられる18mm大の結節影を認めた. 右鎖骨上窩・縦隔リンパ節腫大, 左副腎腫大を認めた.

い規約」第7版)と診断した。著明な白血球増多から、G-CSF産生腫瘍を疑った。血清G-CSF値は522pg/mL(正常値39pg/mL以下)と高値であった。原発巣と右鎖骨上窩リンパ節を用いてG-CSFに対する免疫組織化学染色を実施した。原発巣では、細胞質が染色される異型細胞が1視野に1~2個認められる程度であったが、右鎖骨上窩リンパ節では同様の細胞が多数認められたため(図2)、G-CSF産生腫瘍と診断した。

同月下旬より、一次治療としてシスプラチン(cisplatin: CDDP)、ペメトレキセド(pemetrexed: PEM)による併用化学療法を実施した。化学療法実施前日には、白血球69,000/ $\mu$ L、好中球62,800/ $\mu$ L、血小板 $64 \times 10^4$ / $\mu$ Lまで増加していた。胸部単純X線で、原発巣および縦隔リンパ節の縮小を認めない状況下で、化学療法開始7日目以降、白血球、血小板が経時的に減少した。化学療法開始9日目の血液検査では、白血球500/ $\mu$ L、好中球250/ $\mu$ Lまで減少したため、G-CSF製剤(レノグラスチム100 $\mu$ g/日、

皮下投与)を開始した。同日夜間に発熱、経皮的動脈血酸素飽和度の低下を認め、胸部単純CT検査を施行した。右下葉に浸潤影を認め、肺炎、発熱性好中球減少症と診断し、メロペネム(meropenem: MEPM)3g/日の投与を開始した。白血球は化学療法開始10日目、血小板は12日目にそれぞれ最低値(白血球100/ $\mu$ L、血小板 $5.4 \times 10^4$ / $\mu$ L)を呈したが、その後は化学療法開始前と同程度まで増加した(図3)。赤血球も10日目にはHb 6.1g/dLまで低下したため、赤血球液2単位を1回投与した。呼吸状態も一時15L/分リザーバー酸素マスクを要するほどに悪化した。その後回復した。

## 考 察

G-CSF産生腫瘍は、一般に低分化~未分化癌が多く、原発臓器によらず予後は不良である<sup>2)</sup>。わが国では1977年にAsanoらが肺癌患者の報告<sup>1)</sup>をして以来、甲状腺癌、膀胱癌、胆嚢癌、膵癌、胃癌などさまざまな領域で報告

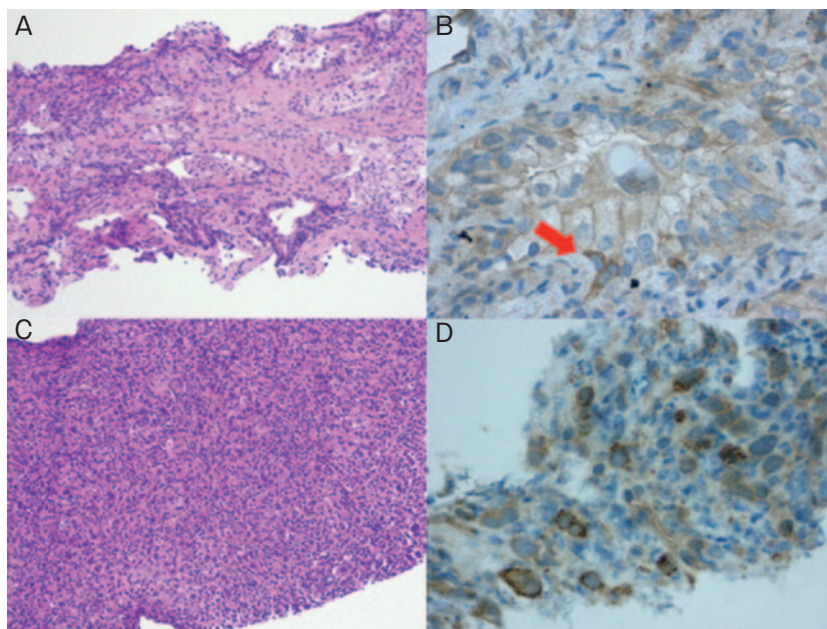


図2 原発巣とされる右上葉と右鎖骨上窩リンパ節の組織を用いた免疫組織化学染色. (A) 原発巣 hematoxylin-eosin (HE) 染色 (対物×10): 肺胞上皮置換性の腺癌細胞の増生を認めた. (B) 原発巣 G-CSF 染色 (対物×10): 細胞質が染まる異型細胞を少数認めた (矢印). (C) 右鎖骨上窩リンパ節 HE 染色 (対物×40): 核小体の腫大が目立つ異型細胞を認め, 低分化癌を疑った. 好中球の集簇を伴っていた. (D) 右鎖骨上窩リンパ節 G-CSF 染色 (対物×40): 原発巣に比較し, 細胞質が染まる異型細胞を多数認めた.

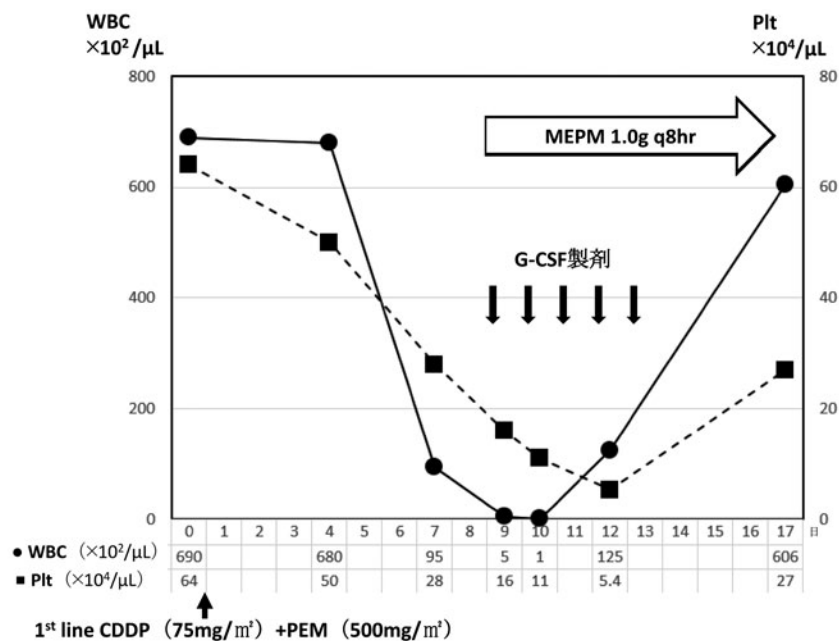


図3 入院中のシスプラチン (cisplatin: CDDP) + ペメトレキセド (pemetrexed: PEM) の併用化学療法実施後の経過.

されているが, 約半数は肺癌である<sup>3)</sup>. また, G-CSF 産生肺癌の半数以上が大細胞肺癌で<sup>4)</sup>, 平均年齢は57歳と比較的若年者に多い<sup>2)</sup>. 予後不良で中間生存期間は4.7ヶ月

とされる<sup>5)</sup>.

G-CSF 産生腫瘍では腫瘍の縮小によってG-CSF産生が低下することが知られている<sup>1)</sup>. 本症例では明らかな腫



瘍の縮小が得られておらず、腫瘍からのG-CSF産生が持続していると思われるなかで、深い骨髄抑制を認めた。我々が検索しえた範囲では、G-CSF産生腫瘍に対する化学療法が、深い骨髄抑制を誘導するとの報告はなかった。今回使用したCDDPとPEMによる併用化学療法では、Grade 3以上の白血球減少、貧血、血小板減少をきたす頻度は、それぞれ4.8%、5.6%、4.8%と少なく、発熱性好中球減少は1.3%との報告がある<sup>6)</sup>。この報告と、化学療法開始当初、白血球、好中球が顕著に多かったことを加味すると、本症例はきわめて骨髄抑制が深かったと考えられる。骨髄や組織での変化の証明はできていないため、あくまで推測となるが、本症例で深い骨髄抑制を認めた機序は次のように考える。G-CSFは、大部分が休止期である造血幹細胞を細胞周期に誘導するとされている<sup>7)</sup>。造血幹細胞に作用するため、白血球、赤血球、血小板すべての血球が影響を受ける。本症例では、本来休止期にあるべき造血幹細胞が、腫瘍から産生されたG-CSFにより細胞周期に誘導されていたため、細胞周期に作用する抗癌剤による障害を強く受け、骨髄抑制が重篤になったのではないかと考えられる。

次に、本症例において、G-CSF製剤投与の妥当性について考察する。本症例では、好中球減少時に呼吸不全を呈する肺炎の合併もあり、致死的な状況であったことから、G-CSF製剤の投与はやむを得なかったと思われる。骨髄抑制の時期に血清G-CSF値を測定していないが、画像上、病巣の縮小が得られていないことから、腫瘍のG-CSF産生能は低下せず、入院時血清G-CSF値と同様に500pg/mL程度であったと推測される。今回投与したG-CSF製剤から期待される濃度は一時的ではあるが2,000~3,000pg/mLに達すると考えられ<sup>8)</sup>、本症例においてはG-CSF製剤の投与が、骨髄抑制からの回復に寄与したと考えられる。

一方で、G-CSF産生腫瘍では、G-CSFが単に白血球を増加させるだけではなく、腫瘍増殖にも関与しているとされる<sup>9)</sup>。その機序として、腫瘍自体にG-CSFに対する受容体があり、自己増殖を促しているためと考えられている<sup>10)11)</sup>。また、G-CSFによって血管新生が促進され、腫瘍増殖に関与する転移能を獲得するとの報告がなされている<sup>12)</sup>。以上のことより、本症例で投与したG-CSF製剤が腫瘍増殖に寄与した可能性は否定できない。G-CSF産生腫瘍の化学療法導入に伴う骨髄抑制に対するG-CSF製剤の投与に関しては、今後検討する必要がある。

G-CSF産生腫瘍は、化学療法により高度の骨髄抑制が起こる可能性があることを念頭において、診療にあたるべきと考えられる。今後の臨床症例の集積および臨床的対応の確立が望まれる。

謝辞：病理診断にご協力いただいた当院臨床検査科 前島

新史先生に深謝いたします。

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) 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.
- 2) 吉原幸好治郎, 他. CSF (colony-stimulating factor) 産生肺癌の1例検例と文献的考察. *癌の臨* 1986; 32: 805-9.
- 3) 山本哲彰, 他. 肺転移巣からG-CSF産生を認めた下顎歯肉扁平上皮癌の1例. *日口腔腫瘍学会誌* 2013; 25: 13-9.
- 4) 水口真二郎, 他. 関節炎症状を伴ったG-CSF産生肺癌の一切除例. *日呼外会誌* 2005; 19: 117-22.
- 5) 藤野道夫, 他. 白血球と血小板の異常高値を示したColony stimulating factor (CSF) 産生肺大細胞癌の一手術例. *肺癌* 1992; 32: 245-51.
- 6) Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
- 7) Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81: 2844-53.
- 8) Houston AC, et al. Pharmacokinetics of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 279-84.
- 9) 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.
- 10) Inoue M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6-producing lung cancer cell line, LCAM. *J Surg Oncol* 1997; 64: 347-50.
- 11) 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.
- 12) 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.

**Abstract****A case of G-CSF-producing lung cancer presenting with severe bone marrow suppression during chemotherapy**

Sahoko Imoto, Ryosuke Satomi, Sakiko Hosoo, Kazuma Yagi,  
Mayuko Koshibe and Yoshitaka Oyamada

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

This case concerns a 60-year-old man, diagnosed with primary lung adenocarcinoma (cT1bN3M1b cStage IV). His laboratory data revealed leukocytosis and thrombocytosis. Serum granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) levels were elevated, and in addition immunohistochemical staining using anti-G-CSF monoclonal antibody revealed tumor cells containing G-CSF, leading us to conclude that the tumor was producing the G-CSF. We started first-line chemotherapy (cisplatin and pemetrexed). Severe bone marrow suppression (grade 4 leukopenia and neutropenia, grade 3 anemia, and grade 2 thrombocytopenia) occurred, accompanied by life-threatening pneumonia. To our knowledge, there are no reports of chemotherapy-induced severe bone marrow suppression in cases of G-CSF-producing cancer. More case examples are needed to determine treatment measures for such cases.