

臨床病理検討会報告

G-CSF 産生膵癌の1症例

臨床担当：俵 敏弘 (研修医)・小川 浩司 (消化器科)

病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of G-CSF producing pancreatic cancer.

Toshihiro Tawara, Kohji Ogawa, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : pancreatic cancer — G-CSF — immunohistochemistry

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 70歳代 女性

【主 訴】 全身倦怠感

【現病歴】

入院1ヶ月前より全身倦怠感を自覚し近医を受診した。高血圧および高血糖を認め内服を処方されるも症状が改善せず第1病日当科を受診した。外来精査にて膵癌、多発肝転移が疑われ入院となった。

【既往歴】 40歳代 子宮筋腫手術

65歳 帯状疱疹

【家族歴】 特記事項なし

【入院時現症】

身長144cm 体重47kg 体温36.9℃

血圧130/60mmHg 脈拍78/min 整

右肋弓下に肝を2横指触知する 表在リンパ節触知せず。

【入院時検査所見】

末梢血	生化学	血清学
WBC <u>19100</u> mm ³	T-Bil 0.7 mg/dl	GLU 380 mg/dl
Neutro 80 %	TP 6.0 g/dl	CRP 6.6 mg/dl
Lym 11 %	ALB 3.5 g/dl	RPR (-)
Mono 4 %	GOT 42 IU/l	TPHA (-)
RBC 500×10 ⁴ /μl	GPT 60 IU/l	HBsAg (-)
Hb 14.9 g/dl	LDH 239 IU/l	HCVAb (-)
Hct 45.9 %	ALP 2010 IU/l	
Plt 17.1×10 ⁴ /μl	G-GTP 785 IU/l	腫瘍マーカー
	AMY 37 IU/l	CEA 2.7 ng/ml
凝固	BUN 12 mg/dl	CA19-9 166566 U/ml
PT 13.3 s	Cre 0.6 mg/dl	
	CPK 25 IU/l	
	Na 141 mEq/l	
	K 4.1 mEq/l	
	Cl 104 mEq/l	

【画像所見】

腹部CT (図1, 2) : 膵尾部に3×2 cm大の造影効果のないmassがあり、膵尾部の膵管の拡張を認めた。

肝に多数の転移巣を認め、膵周囲の11d (脾動脈), 8p (門脈) の1群リンパ節腫大も認めた。

ERCP (図3) : 膵体部膵管が完全に途絶し、膵管ブラシ細胞診にてClass I, 膵液細胞診にてClass IIIであった。胆管はB5末梢に軽度の拡張を認めたが明瞭に描出されていた。



図1 腹部CT。膵尾部に3×2 cmの腫瘍を認める。



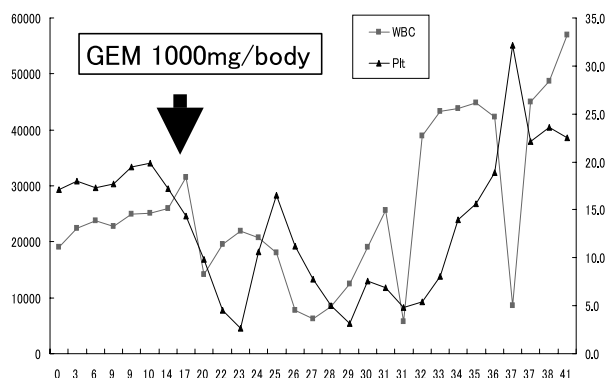
図2 腹部CT。著明な肝転移を認める。



図3 ERCP。膵管の途絶が認められる。

【入院後経過】

膵癌 Pt TS2 T2 N1 M1 (HEP) Stage IV b と診断され、第17病日より GEM (塩酸ゲムシタピン) 単剤 1000mg/body による化学療法を開始したが治療開始から1週間後の第24病日に Plt が2.7万まで減少し、治療の中止および血小板輸血を施行した。その後経口摂取不能



Day	WBC	Neutro	Plt	Hb	Plt	TB	GOT	GPT	ALP	γ-GTP	AMY	BUN	Cre
1	19100	15280	17.1	14.9	17.1	0.7	42	60	2010	785	37	12	0.6
6	23800	—	17.3	14.6	17.3	0.8	48	54	1670	726	39	17	0.5
10	25100	—	19.9	14.9	19.9	0.8	46	50	1362	602	36	25	0.5
17	31500	—	14.4	12.4	14.4	1.3	37	33	963	379	23	30	0.6
20	14100	12831	9.8	12.9	9.8	1.2	67	57	1021	337	20	36	0.6
23	21900	—	2.7	11.7	2.7	2.0	40	41	1058	328	30	41	0.6
26	7800	—	11.2	11.7	11.2	2.1	78	96	993	290	27	37	0.5
29	12400	9796	3.1	11.3	3.1	2.4	63	63	869	251	29	29	0.4
32	39000	—	5.4	10.1	5.4	2.7	50	45	975	260	20	35	0.4
35	44800	37632	15.6	10.7	15.6	1.9	61	44	1101	348	33	33	0.6
38	48700	41882	23.6	11.2	23.6	2.6	65	46	1154	366	41	33	0.5
41	56900	44951	22.5	10.8	22.5	2.8	124	79	1135	353	22	63	0.9

となり、胸部レントゲン写真上も両肺の透過性低下を認め、全身状態が悪化し第45病日永眠された。

Ⅱ. 臨床上の問題点

- G-CSF 産生腫瘍の有無を明らかにしたい。
- 悪性疾患の終末期に肺炎などの感染症、腫瘍壊死に伴う白血球の異常高値を示すことは多いが、少数例として G-CSF 産生腫瘍の存在が知られている。G-CSF 産生腫瘍の診断は、①成熟好中球を主体とした高度の顆粒球増多、②血清中 G-CSF 活性の証明、③抗 G-CSF 抗体による免疫染色の3点による。本例でも最終的に白血球数59600 (好中球44951) と著明に上昇しており、保存血清を用いて G-CSF 産生腫瘍の有無を診断する必要があると思われる。
- 腫瘍の組織型を明らかにしたい。
- 骨髄の病理組織学的所見を明らかにしたい。
- リンパ節転移、肝転移以外の転移巣の有無を明らかにしたい。
- 多発肝転移に伴う肝不全によって肝腎症候群が生じていたか否かを明らかにしたい。

Ⅲ. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長144cm、体重47.5kg。全身皮膚に黄疸あり。右大腿内側に約20×10cmの地図状の脱色あり、火傷後の瘢痕と考えられた。瞳孔散大左右5mm。眼球結膜に黄疸あり。角膜軽度混濁。体表リンパ節触知せず。右鎖骨下にIVH留置。死斑背部に軽度。死後硬直は上下肢にあるが頸部はなし。下腿浮腫軽度。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部20mm。腹水800ml。横隔膜の高さ左第5肋骨、右第5肋骨。

○心臓：325g (11.5×10×6cm) 左室壁厚2.2cm。右室壁厚0.5cm。僧帽弁幅8.5cm。

三尖弁幅11cm。左室壁に白色の陳旧性心筋梗塞瘢痕が認められた。

○肺：左245g (22×10×3cm) 右365g (22×10×4cm) 左右ともに気管支内にsputaは認められない。剖面は左右とも軽度の無気肺の所見。

転移は認められない。

○膵臓：100g (15×頭部5.5、体部3.5、尾部1.5cm)

膵体尾部に3×2cmの線維化を伴う腫瘍が認められ、膵癌の所見(図4)。膵頭部リンパ節に転移が認められた。胆汁流出は不良。

○肝臓：2260g (24×16×12cm) 肝転移と思われる黄白色の腫瘍が多数認められる(図5)。

肝門部リンパ節には転移が認められた。

○脾臓：65g (9.5×3.5×2.5cm) 剖面正常。

○腎臓：左140g (10.5×5.5×3 cm) 皮質厚0.5cm。右130g (9.5×5.5×3 cm) 皮質厚0.5cm。剖面は左右とも黄色調で黄疸腎とする。左右尿管内には胆汁は認められない。

○副腎：左8g 5mmの転移と思われる黄白色腫瘍が認められる。右7g。

○卵巣、子宮は切除術後状態。

○気管、食道、胃、十二指腸粘膜は著変なし。小腸粘膜に著変なし。上行結腸は拡張し、便が貯留していた。粘膜は黒色調で、メラノシスが考えられた。直腸粘膜には著変を認めない。

○大動脈：著明な粥状硬化を認める。下腸間膜動脈分岐部に凝血塊が認められた。

○膀胱：著変を認めない。

○腰椎：転移と思われる黄白色腫瘍が多数認められた。

【肉眼病理解剖診断 (暫定)】

- 1) 脾癌 (脾体部) 転移あり：肝臓、骨髄、左副腎、肝門部リンパ節、脾頭部リンパ節
- 2) 腹水800ml
- 3) 大腸メラノシス (上行結腸)
- 4) 動脈粥状硬化症
- 5) 黄疸腎
- 6) 陳旧性心筋梗塞
- 7) 子宮卵巣切除術後状態

【病理解剖学的最終診断】

主病変

脾癌 (浸潤性脾管癌 低分化型管状腺癌 G-CSF 陽性)
※転移あり (心臓、肺、肝臓、両側腎臓、骨髄、肝門部リンパ節、噴門部リンパ節)

副病変

- 1) 腹水800ml
- 2) 慢性脾炎
- 3) 骨髄過形成
- 4) 陳旧性心筋梗塞
- 5) 右嚥下性肺炎+左無気肺
- 6) 良性腎硬化症+黄疸腎
- 7) 粥状動脈硬化症
- 8) 腺性嚢胞性膀胱炎
- 9) 虚血性腸炎 (上行結腸)

- 脾体尾部で核小体が明瞭で水疱状の核を持つ異型細胞が胞巣状パターン、索状パターンで増殖し、間質の線維化を伴っている。粘液を持つ細胞が認められ、浸潤性脾管癌、低分化型管状腺癌の所見 (図6)。免疫染色

でG-CSFは弱陽性であり、G-CSF産生腫瘍の可能性があると思われる所見 (図7)。肉眼的かつ顕微鏡的に転移が心臓 (図8)、肝臓、骨髄、肝門部リンパ節、噴門部リンパ節に認められる。なお、心臓転移はホルマリ固定後の切り出しで確認された。顕微鏡的に肺、腎臓で転移が認められる。なお、副腎には明らかな転移は認められなかった。

- 脾尾部では脾管拡張、腺房脱落、リンパ球浸潤、線維化が見られ慢性脾炎の所見。
- 骨髄は過形成性で、myeloid hyperplasiaの所見が認められた (図9)。
- 左心室で心筋細胞の脱落、線維化が見られ、陳旧性心筋梗塞瘢痕の所見。壊死した心筋細胞も散見される。
- 右肺では肺胞内に断片化した扁平上皮、好中球、肺胞マクロファージの増多、浮腫が認められ、嚥下性肺炎の所見。肺胞壁の軽度の線維化を伴い、嚥下性肺炎に伴う変化と考えたい所見。左肺では含気が減少しており、無気肺の所見である。
- 腎臓では皮質に3mmのV字状瘢痕が認められる。また、糸球体基底膜の肥厚、wrinklingが認められ、良性腎硬化症の所見。尿細管内で胆汁色素を含む円柱、脱落した尿細管上皮が認められ、黄疸腎に相当する所見。一部の尿細管で硝子滴変性が認められ、糸球体障害もあったと考えられる所見である。
- 大動脈では石灰化、コレステリン裂隙の形成を伴う粥腫形成が著明な粥状動脈硬化症の所見が認められる。
- 膀胱では上皮が腺管様に配列する腺性嚢胞性膀胱炎の所見が認められる。
- 上行結腸では、びらん、出血、うっ血が認められ、虚血性腸炎に相当する所見である。剖検時、周囲との癒着、便貯留が認められ、便貯留による循環障害が原因と考えられた。

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- GEMの1回投与のみで本症例のように血小板が急激に減少することは頻繁にあるのか？

GEMの副作用として血小板減少の頻度は高いが、個人差が大きくG-CSF産生腫瘍に関しては症例の報告数が少ないため詳細は不明である。

- 骨髄穿刺で骨髄像を確認するという方法は取らなかったのか？

骨髄穿刺も考慮したが全身状態不良であり、リスクを犯して骨髄穿刺を施行してもその結果によって治療方針が変わるわけではないため断念した。

- 心臓にも転移があったということは血行性優位の転移様式なのか？

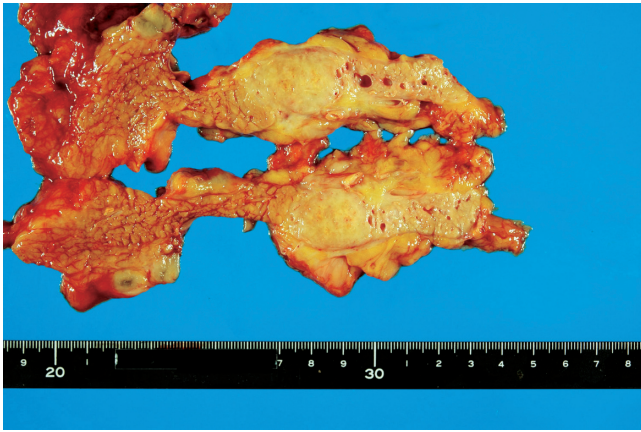


図4 膵臓 (100g)。膵体尾部に線維化を伴う腫瘍が認められる。

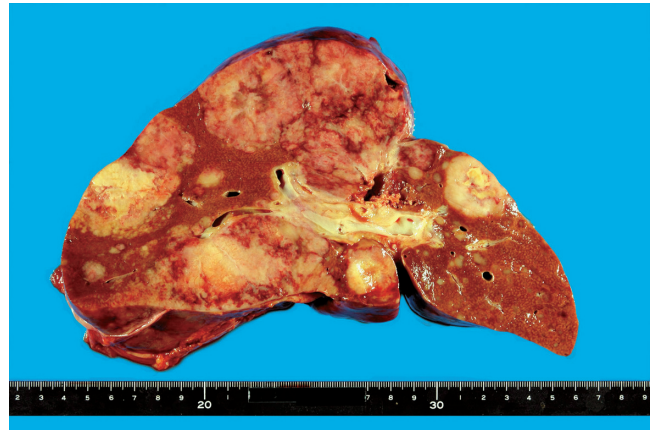


図5 肝臓 (2260g)。著明な肝転移が認められる。

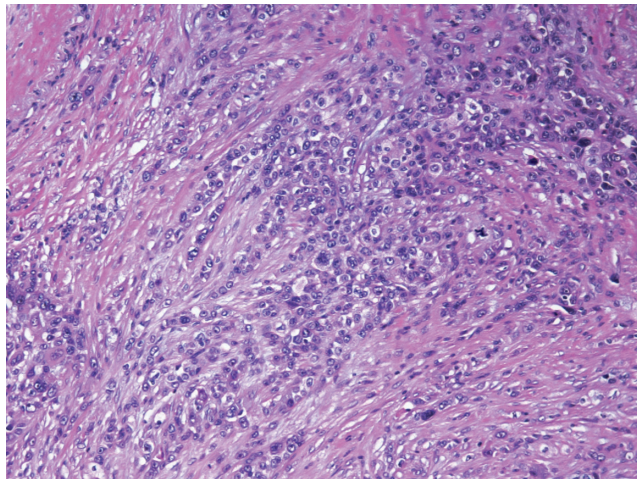


図6 膵腫瘍 (HE 染色)。低分化型管状腺癌の所見。

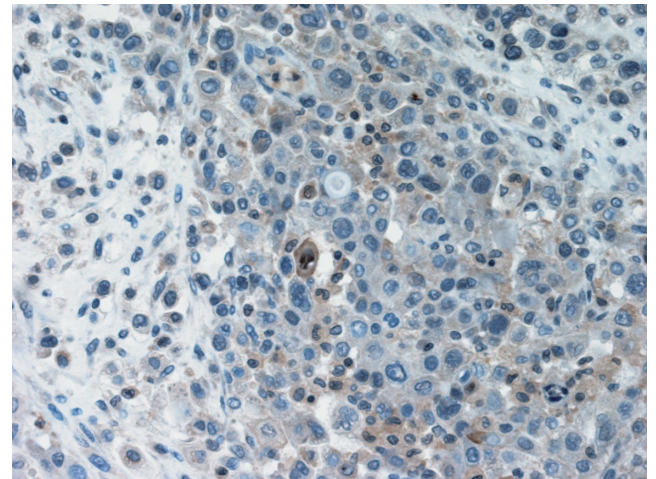


図7 G-CSF 免疫染色。弱陽性。

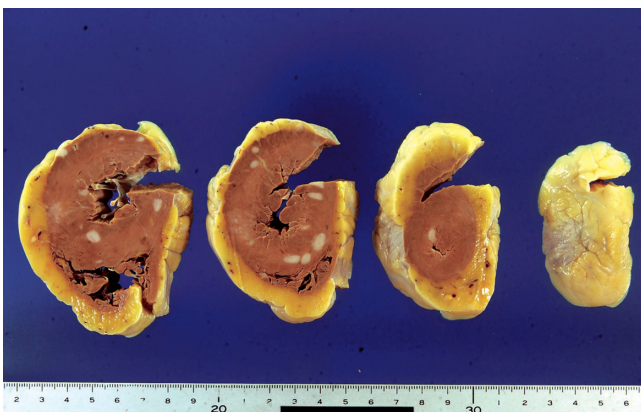


図8 心臓 (325g)。著明な転移が認められる。

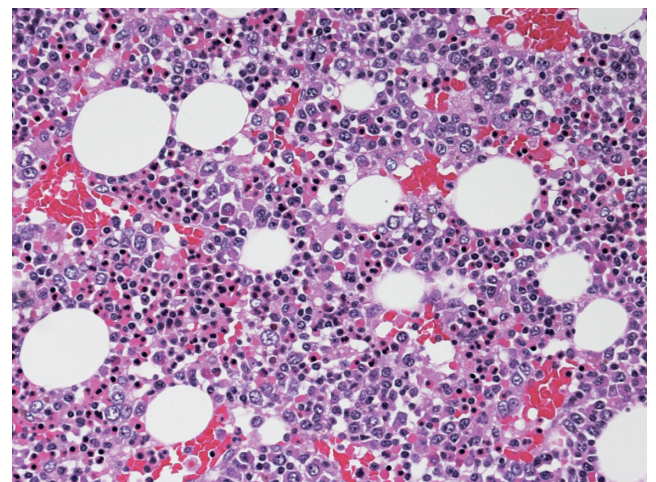


図9 骨髄 (HE 染色)。過形成性骨髄。

この点に関しても症例の報告数が少ないため詳細は不明である。

- GEM は一般的な脾癌と同じレジメンで投与して良いのか？

本疾患に対する標準的な治療法は確立しておらず、各症例によって GEM の投与量や回数にはばらつきがある。

- 免疫染色で G-CSF は弱陽性であったが、この所見だけで G-CSF 産生腫瘍と断定して良いのか？

免疫染色は本疾患に対して非常に特異度が高いため弱陽性であっても診断は確定する。

V. 症例のまとめと考察

- 本症例は末期の脾癌と診断され、入院当初より成熟好中球を主体とした高度の顆粒球増多を認め、GEM による治療開始後、著明な血小板減少が出現し約 1 ヶ月という短期間で死に至ったものである。
- G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) 産生腫瘍の多くは肺癌であり、他の臓器としては腎、胆嚢、甲状腺がある¹⁾。本邦での脾癌の報告例はわずか 9 例のみと極めて稀であり、組織型の内訳は退形成性脾管癌、腺扁平上皮癌、低分化腺癌が各 3 例ずつであった²⁾。すべての症例が進行癌であり、このうち本例のように肝転移を認めた症例は 4 例で、その悪性度と転移能の高さを示している²⁾。実際、一般の脾癌と比較して非常に予後不良でほとんどが 6 ヶ月以内に死亡している。これは G-CSF が自己増殖因子として腫瘍の急速な増大や転移に関与している可能性があるためである³⁾。さらに G-CSF 産生腫瘍が IL-1 や IL-6 などの他のサイトカイン産生を伴う例も報告されている³⁾。

- 病理解剖では原発巣と思われる脾体部癌が存在し、心臓、肝臓、肺、腎臓、骨髄、リンパ節に転移を認め、多発肝転移に伴う肝不全が主な死因と考えられ、癌死として問題のない所見であった。入院時に軽度の肝機能障害を呈し、入院後徐々に BUN と Cr が上昇し腎機能悪化も認めていることから臨床的に肝腎症候群が指摘されていたが、肉眼的にも肝転移が著明で黄疸を認め、肝予備能は著しく低下していたと考えられ、肝腎症候群を発症したとしても矛盾のない所見であった。
- 腫瘍細胞は免疫染色で G-CSF 弱陽性であり、G-CSF 産生腫瘍と考えられた。また骨髄は過形成性で myeloid hyperplasia の所見が認められ、G-CSF 産生腫瘍からの刺激により過形成となったものと予想された。
- G-CSF 産生脾癌の治療についての報告例を見ると、外科的切除による長期生存例、放射線療法が有効であった例、GEM の全身投与および 5-FU の肝動注化学療法で約 6 ヶ月の生存期間を得た例などがある²⁾。しかし症例数が非常に少なく、治療法も症例毎に様々で統一性がない。今後本疾患の治療法とその効果に関するデータを集め、標準的治療法を確立する必要があると感じた。

【参考文献】

- 1) 高倉裕一他. G-CSF 産生腫瘍と診断された残脾癌の 1 剖検例. 臨床消化器内科. 2005; 20(8): 1211-1215.
- 2) 小林裕幸他. G-CSF 産生脾腺扁平上皮癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005; 66(3): 707-711.
- 3) 安藤修久他. G-CSF 産生退形成脾管癌の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2005; 38(3): 318-323.
- 4) 大谷眞二他. 免疫組織化学染色で証明された G-CSF 産生脾癌. 癌の臨床. 2002; 48(7): 431-434.