

臨床病理検討会報告

G-CSF 産生横行結腸癌の肝転移による 急性肝不全の一例

臨床担当：真鍋 和也 (研修医)・田仲 大樹 (消化器外科)
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of acute liver failure due to liver metastases of Granulocyte-Colony Stimulating Factor producing transverse colon cancer

Kazuya MANABE, Daiki TANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Granulocyte colony stimulating factor – Transverse colon cancer –
Acute liver failure

要 旨

症例は70代女性。受診6日前から腹痛と嘔気・嘔吐出現し、体動困難となり当院に緊急入院。横行結腸癌・肝転移が見つかり、T3N0M1/StageIVの診断。また消化管穿孔が疑われ緊急手術。術後白血球の急上昇とDICがあり、感染症が疑われたが感染源を特定できず。術後8日目に死亡。剖検でG-CSF産生腫瘍が原因であると推測された。

I. はじめに

Granulocyte-Colony Stimulating Factor(G-CSF)は好中球の産生を特異的に促進する造血因子であり、G-CSF産生腫瘍では腫瘍細胞から同物質が産生されるため、G-CSF、白血球の増多が血清中に認められる。感染症を疑うも感染源が特定できない場合には、本疾患が疑われる。この腫瘍は低分化腫瘍であることが多く、同一器官の悪性腫瘍と比し予後は極めて不良である。発生部位は肺癌が最も多く、大腸癌は稀である。術後に急激な転機をたどった大腸原発G-CSF産生腫瘍の一例を経験したため報告する。

II. 症 例

70代 女性

【現病歴】 当院救急外来受診6日前より腹痛を自覚。嘔気嘔吐があり、食思不振であった。3日前より黒色下痢便あり。自宅で体動困難となっているところを発見され、救急搬送となった。

【既往歴】 高血圧、脳腫瘍術後(詳細不明)

【生活歴】 ADL：自立 独居

【家族歴】 特記すべき事項なし

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年12月21日 受理日：2021年2月25日

【搬入時現症】

意識状態は見当識障害が認められており、Japan coma scale (JCS) 2,呼吸状態は呼吸数が18/min, SpO₂:100% (O₂:6 L/min・リザーバー)であった。血圧は121/84mmHgであり、脈拍は85bpm(整)、体温は36.9℃(腋窩)と大きな問題は認められなかった。

【身体所見】

腹部は膨満し、心窩部に最強点を有する圧痛があり、打診で臍右部に疼痛が認められた。反跳痛はなく、手術痕はなかった。

【来院時採血データ(表1)】

白血球数は3万台と上昇しており、D-dimerの上昇も認められていた。また入院後の採血でCEAの上昇も認められた。

【来院時画像所見】

横行結腸にCTで80mmの全周性の不整な壁肥厚があり、動脈相で強く造影されており、神経内分泌腫瘍が疑われた。

表面に強い凹凸不整があり、主腫瘍と境界のある結節もみられた(図1a,b)。また一部Free airを疑う所見があった(図1c)。

肝臓は肝縁が鈍化し、外側区・尾状葉が腫大しており慢性肝障害と考えられた。肝内吸収値はびまん性に低下しており脂肪肝の所見を認めた。肝内に最大35mmの境界不明瞭な低吸収腫瘍を多数認めた。動脈相でリング状に造影されており、転移と考えられた(図1d,e)。

表1 来院時採血データ

[血算]		[生化学]	
WBC	31400 / μ L	T-Bil	0.6 mg/dL
RBC	453万 / μ L	TP	5.7 g/dL
Hb	11.5 g/dL	Alb	2.6 g/dL
Ht	35.8 %	ALP	685 U/L
Plt	16.4 / μ L	AST	59 U/L
MCV	79.0 fL	ALT	19 U/L
MCH	25.4 pg	γ -GTP	101 U/L
<凝固因子>		LDH	496 U/L
PT	17.4 Sec	Na	136 mEq/L
APTT	47.0 Sec	K	4.9 mEq/L
PT-INR	1.4	Cl	108 mEq/L
Fib	166.0 mg/dL	Ca	7.7 mEq/L
D-D	18.4 μ g/dL	CRP	10.6 mg/dL
<腫瘍マーカー>		BUN	53 mg/dL
CEA	15.8 ng/mL	Cre	2.06 mg/dL
CA19-9	16.7 U/mL	eGFR	18.8 ml/min/L
		CK	50 U/L

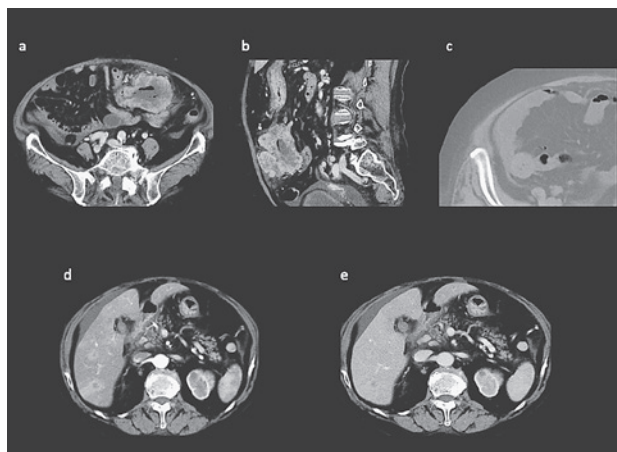


図1 来院時造影CT

- a, b, 横行結腸癌の動脈相に直径80mm 全周性の不整な壁肥厚を認める。
 c, 腸間膜内に Free air を疑う。
 d, 動脈相
 e, 肝臓門脈相を比較し, 動脈相で強くリング状に造影効果を認める。

Ⅲ. 入院後経過

横行結腸癌 (T3 (SS), N0, M1, H2, P0, PUL0, Stage IV), 多発肝転移, 癌性腹膜炎, 腸管穿孔疑いの診断となった。治療方針としては切除不能多発肝転移と切除可能な横行結腸癌であり, 消化管穿孔の可能性も示唆されたため, 緊急手術の方針となった。腹水の大量貯留あるも, 明らかな穿孔は認められていない。術式は開腹結腸部分切除術 (D1) を行い, 三角吻合で腸管を再建した。

術後覚醒状態は良好であり, FDL (Flexible double

lumen) を留置し帰室した。連日FFP4U 輸血した。Sepsis が疑われ, 抗菌薬 PIPC/TAZ で治療開始した。術後3日目に肝逸脱酵素が上昇し, 抗生剤による薬剤性肝障害を疑い ABPC/SBT に変更するも, 改善が得られなかった。以後, AST200台, ALP1500前後で経過した。術後4日目に術直後2万に下がっていた白血球数は3万と再上昇し, 感染源精査を行うも明らかな感染源は認めなかった。凝固機能は悪化し, PT40%以下となり, 急性肝不全, 急性期 DIC の診断となった。アンチトロンビンⅢ, リコモジュリンの投与開始し, FFP8U へ増量した。エコーによるスクリーニング検査を実施し, 腹水が認められ, 腹水への感染を疑うも穿刺による出血のリスクが大きいため実施しなかった。尿量が低下し, 乏尿で経過した。術後6日目に全身浮腫が著明となり, 酸素化が悪化したため, 抗生剤を MPEM + VCM + MNZ に変更した。術後7日目に全身のチアノーゼと乳酸アシドーシスが進行し, ショックバイタルとなり, 敗血症性ショックが疑われた。ICU に入室し循環作動薬, 持続的血液濾過透析を行い, 挿管の上, 人工呼吸管理を行った。しかし, 術後8日目に血圧が低下し, 自発呼吸が延長し永眠されたため剖検が行われた。

Ⅳ. 剖検所見

【摘出標本所見】

横行結腸の摘出標本には直径80mm×100mm の病変が認められた。(図2)

組織学的に管状腺癌 (図3a) と未分化癌 (図3b) の成分を認めており, 免疫染色で G-CSF 陽性 (図3c) であることから G-CSF 産生腫瘍と考えられた。また, 同腫瘍は CDX2 で弱陽性であった (図3d) ことから腸管由来であり, 原発巣であると考えられた。明らかな穿孔は認められていない。

【病理解剖所見】

身長は152cm, 体重は81.8kg であり, 肥満体型で全身に浮腫が認められた。瞳孔は散大し, 左右同大であった。死後硬直は全身軽度であり, 死斑背部に重度であった。腹部体表と手指末梢の鬱血が認められた。

腹水は黄色やや混濁したものが1000ml 貯留していた。胸水は左に250ml, 右に475ml あった。

心臓は重さが480g であり, 左室肥大が認められた。三尖弁に壁在血栓があり, 上大静脈, 下大静脈に凝血塊が認められた。

肺は左肺の重さが375g, 右肺の重さが475g であった。組織所見からは左右肺共に無気肺領域が多く, 肺内血管に腫瘍塞栓が多数認められた (図4)。

肝臓は重さが2140g であり, 黄色調で腫大し, 粗大な

結節が認められ、脂肪性肝硬変が疑われた。また、剖面では明らかな転移性腫瘍は不明であったが、地図上の肝実質壊死が疑われ、広汎肝細胞壊死が疑われた。組織では脂肪肝と混在して増生する未分化な癌が広範に認められ、肝不全の原因と考えられた(図5)。部分的に出血壊死も認められた。

脾臓は重さが90gであり、実質が萎縮し、脂肪組織で置換されていた。組織でも脂肪に置換された所見が認められ、急性脾壊死が散見される(図6)。周囲に赤色調のリンパ節腫大が認められた。

脾臓は重さが285gと脾腫があり、部分的に脾梗塞も認められた。

胃には十二指腸粘膜に鬱血があり、小腸・大腸・直腸の粘膜には発赤が認められた。黒色調便少量貯留していた。横行結腸癌の縫合部分が認められた。

子宮には筋腫があり、子宮内膜には粘膜出血が認められた。

大動脈は硬化がごく軽度であり、大動脈周囲リンパ節腫脹赤色調であった。組織から転移が認められた。

【病理解剖最終診断】

主病変：横行結腸癌術後

G-CSF 産生未分化癌

転 移：肝，両肺，脾リンパ節，大動脈周囲リンパ節
副病変：

- 1：急性脾壊死
- 2：脂肪肝+びまん性肝転移(肝不全)
- 3：脾腫(285g)+脾梗塞
- 4：右室壁血栓症+上大静脈・下大静脈血栓症
- 5：左室肥大(480g)+心筋虚血性瘢痕
- 6：出血傾向(消化管，子宮内膜)
- 7：全身浮腫
- 8：腹水1000ml+胸水(左250ml，右475ml)
- 9：高度肥満

V. 考 察

本症例は、初診時に腫瘍性病変による腸閉塞と消化管穿孔が疑われ、肝臓への転移も診断されていた。大腸癌ガイドライン2019では原発巣と遠隔転移巣の切除に関しては、病変が切除可能であれば切除を行い、遠隔転移巣が切除不能であれば、原発巣に関しては症状の有無で切除するかどうか決定するとされている¹⁾。本症例はガイドラインに従い原発巣のみ切除を行ない、転移巣に関しては術後化学療法等の治療を行う方針とした。手術所見上は問題なく、改善に向かうと思われたが、術後数日で急激な状態の悪化と急性肝不全発症を経て多臓器不全に至り死に至った。

状態悪化の原因は、白血球・CRP等の炎症反応の上昇から感染症が最も疑わしかったが、明らかな感染源は認められず、入院中に血液疾患の精査も行ったが否定的であった。剖検の組織所見からは感染を疑う所見は認められなかったが、白血球の増多が切除後に低下し、状態の悪化とともに再上昇していたため、G-CSF産生腫瘍による白血球増多の可能性が疑われた²⁺³⁾。

G-CSF産生腫瘍は好中球の増加を特異的に促進するG-CSFを産生する腫瘍であり、その証明には腫瘍細胞がG-CSFを産生していることの証明が必要である。G-CSF産生腫瘍の定義としては①血清白血球の増加、②血清G-CSFの増加、③腫瘍切除により白血球もしくはG-CSFの低下、④腫瘍組織でG-CSFが産生されていることとされている⁴⁾。本症例では、血清G-CSFの測定を行っていないが、搬入時白血球の増加を認め、腫瘍切除後に白血球の低下、また、死後に判明した原発巣の切除病変から免疫染色で病変部のG-CSFの陽性像を確認しており、①、③、④に該当し、G-CSF産生腫瘍と診断された。

G-CSF産生腫瘍は肺癌の他、甲状腺癌や膀胱癌など各臓器で報告されているが、大腸癌での報告は比較的稀である。医学中央雑誌で「G-CSF」「大腸癌」「結腸癌」「直腸癌」をキーワードに検索したところ、1983年から2019年12月までで19例(会議録5例を含む)の報告のみであった。自験例を含む20例のうち組織型が判明しているものでは低分化から未分化の分化度の低いものが6割以上であり、診断時StageIVの症例は13例であった。^{3,5-19)}

本症例の直接の死因については多臓器不全が考えられた。急性肝不全を引き起こしていた肝臓に着目すると、病理組織からは結節形成が認められず、脂肪変性と未分化な腫瘍性病変がびまん性に広がっており、機能不全に陥ったと推測される。横行結腸癌のびまん性肝転移が肝不全の原因と考えられた。その他にも肺の病理組織からは腫瘍塞栓が認められている。酸素化の悪化は腫瘍塞栓に伴う呼吸不全に陥っていた可能性も示唆された。また脾壊死が明らかであり、経過が劇的であったことを考慮すると急性肝不全とともに、急性脾炎を発症し、DIC傾向となったことが、多臓器で出血の原因となったと考えられると劇的な経過を辿ったことと矛盾がない。以上のことから、多臓器不全に陥ったことが死因であり、その原因がG-CSF産生腫瘍であったと推測できる。

G-CSF産生腫瘍に対して、治療法は未だ確立されておらず、長期生存した例では腫瘍の治癒切除がなされていた。自験例を含む20例のうち14例が非治癒切除ないしは非切除であり、予後の判明している症例の生存中央値は2.0ヶ月と非常に予後不良であった。⁵⁾

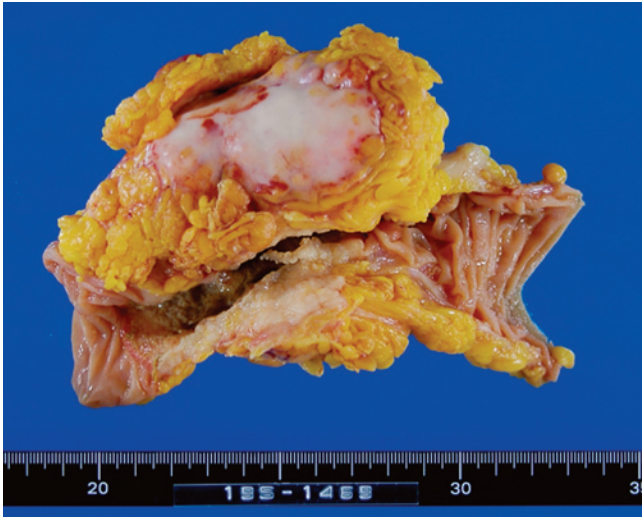


図2 横行結腸癌切除標本
横行結腸に腫瘍病変が認められた。

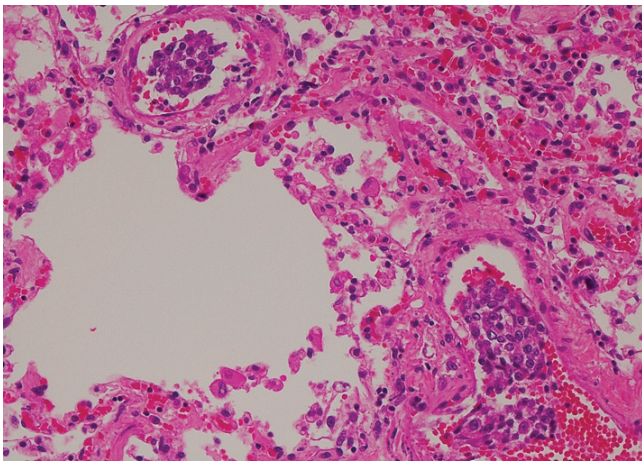


図4 剖検時の組織所見
肺には、腫瘍塞栓が認められた。
(HE染色：対物40倍)

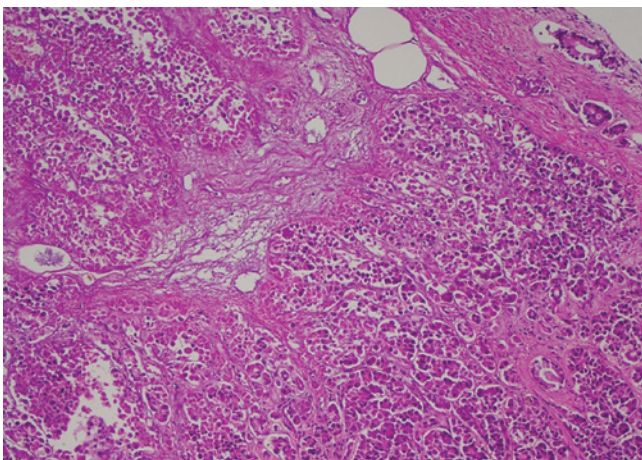


図6 剖検時の組織所見
膵臓には、膵細胞の脂肪変性が認められた。
(HE染色：対物40倍)

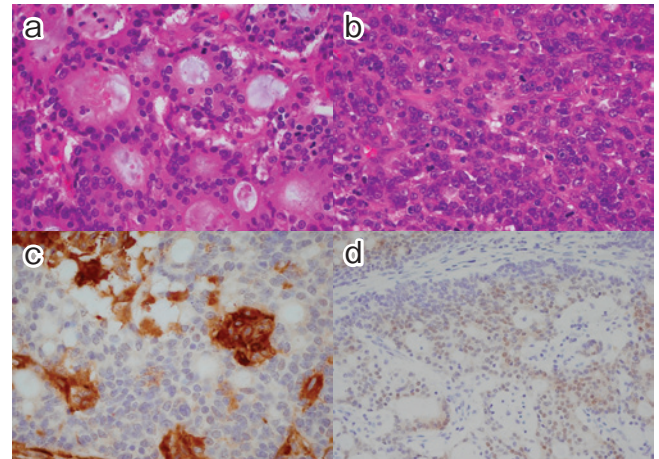


図3 横行結腸癌の組織像

a：管状腺癌，b：未分化癌，切除病変にはいずれも大小不同で配列不正な多核細胞が認められ，aでは管状構造の形成が認められるが，bでは無秩序な構造を形成していた。
c：G-CSF陽性所見，d：CDX2陽性所見，それぞれ切除病変を染色したところG-CSFでは強く，CDX2では弱い陽性反応が認められた。

(a, b, HE染色：対物40倍，c, G-CSF免疫染色：対物40倍，d, CDX2免疫染色：対物40倍)

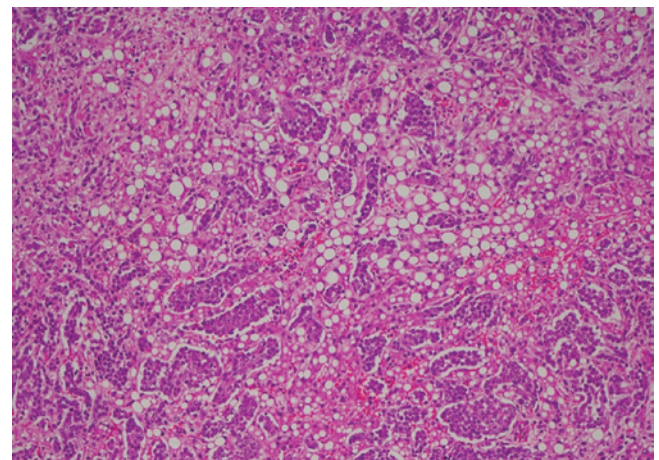


図5 剖検時の組織所見
肝臓には、未分化癌が広範に浸潤していた。
(HE染色：対物40倍)

非治癒切除，非切除例では終末期に高サイトカイン血症に伴う発熱や胸腹水貯留などの諸症状が出現する。十二指腸のG-CSF産生腫瘍ではあるが，このような症状緩和にデキサメタゾンが著効したとする報告がされている。⁶⁾しかし，本症例において，病変切除後8日目に亡くなっており，腫瘍病変の病理結果が出る前に亡くなり症状緩和のためのステロイド投与も困難であった。

VI. まとめ

横行結腸を原発とするG-CSF産生腫瘍の報告は未だ少ない。本症例では搬送時に既にStageIVであり，術後急変すると状態は急激に悪化し加療の甲斐なくG-CSF産生腫瘍と診断される前に救命困難となった症例であった。こうした稀有な症例報告の蓄積が成され，進行を遅らせ，治癒できるようになることを期待する。

【文 献】

- 1) 大腸癌研究会. 大腸癌ガイドライン2019. URL : <http://www.jscr.jp/guideline/2019/particular.html>
- 2) 兒玉綾香, 天野由美子, 坂根聡, 他. G-CSF産生腫瘍による白血球増多症の一例. 島根医検. 2018 ; 46 : 12-15.
- 3) 平山一久, 林忠毅, 西脇由朗, 他. 急激な経過をたどったgranulocyte-colony stimulating factor産生直腸未分化癌の1例. 日消外学誌. 2015 ; 48(1) : 68-74.
- 4) 浅野茂隆. GM-CSF産生腫瘍. 最新医学. 1983 ; 38(7) : 1290-1295.
- 5) 与儀憲和, 片岡雅章, 海保隆, 他. G-CSF産生上行結腸癌の1例. 日臨外会誌. 2017 ; 78(8) : 1844-1847.
- 6) 小笠原豊, 東晃平, 岡野和雄. Granulocyte-colony stimulating factorが高値を示した盲腸癌の1例. 日臨外会誌 2001 ; 62 : 2223-2227.
- 7) 井上文彦, 三好隆史, 上野哲, 他 : 原発性大腸小細胞癌の1例. 滋賀医. 2004 ; 26 : 83-86.
- 8) 信太昭子, 高橋毅, 飯塚美香, 他 : G-CSF産生直腸未分化癌の1例. 日臨外会誌. 2008 ; 69 : 1737-1741.
- 9) Takahashi H, Yasuda A, Ochi N, et al : Granulocyte-colony stimulating factor producing rectal cancer. World J Surg Oncol. 2008 ; 6 : 70.
- 10) Matsuda A, Sasajima K, Matsutani T, et al. Aggressive undifferentiated colon carcinoma producing granulocyte-colony stimulating factor report of a case. Surg Today. 2009 ; 39 : 990-993.
- 11) 柴原弘明, 久世真悟, 京兼隆典, 他. 再発時にgranulocyte-colony stimulating factor産生腫瘍と診断した大腸癌の1例. 手術 2011 ; 65 : 259-263.
- 12) Fujiwara Y, Yamazaki O, Takatsuka S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing ascending colon cancer as indicated by histopathological findings : report of a case. Osaka City Med J 2011 ; 12 : 79-84.
- 13) 住吉宏樹, 横井公良, 牧野浩司, 他. 手術と化学療法で一時的に症状緩和が得られたG-CSF産生大腸癌の1例. 日臨外会誌 2012 ; 73 : 1753-1758.
- 14) 川井田啓介, 門野潤, 上田英明, 他. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)産生上行結腸癌の1例. 日消外会誌. 2012 ; 45 : 537-543.
- 15) 増田剛, 澤田鉄二, 奥野倫久, 他. G-CSF産生大腸癌の1例. 日臨外会誌. 2014 ; 75 : 998-1004.
- 16) 高橋啓, 林昌俊, 柄井航也, 他. G-CSF産生直腸癌の1例. 日臨外会誌. 2015 ; 76 : 2769-2773.
- 17) Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014 ; 371 : 1609-1618.
- 18) Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). Ann Oncol. 2016 ; 27 : 1539-1546.
- 19) 森尚子, 松村昌治, 雨宮馨, 他. 終末期の苦痛緩和にステロイドが著効したG-CSF産生十二指腸癌の1例. Palliat Care Res. 2018 ; 13(1) : 83-87.