

# A case of gastric adenosquamous carcinoma producing granulocyte-colony stimulating factor

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/35639">http://hdl.handle.net/2297/35639</a>



## 急激な経過をとった G-CSF 産生胃腺扁平上皮癌の 1 例

齋藤 裕人 尾山 勝信 伏田 幸夫 柄田 智也 岡本 浩一  
 中沼 伸一 木下 淳 牧野 勇 中村 慶史 林 泰寛  
 井口 雅史 中川原寿俊 宮下 知治 藤田 秀人 田島 秀浩  
 高村 博之 二宮 致 北川 裕久 藤村 隆 太田 哲生\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(6):799-802, June, 2013]

**A Case of Gastric Adenosquamous Carcinoma Producing Granulocyte-Colony Stimulating Factor:** Hiroto Saito, Katsunobu Oyama, Sachio Fushida, Tomoya Tsukada, Kouichi Okamoto, Nobukazu Nakanuma, Jun Kinoshita, Isamu Makino, Keishi Nakamura, Hironori Hayashi, Masafumi Inokuchi, Hisatoshi Nakagawara, Tomoharu Miyashita, Hideto Fujita, Hidehiro Tajima, Hiroyuki Takamura, Itasu Ninomiya, Hirohisa Kitagawa, Takashi Fujimura and Tetsuo Ohta (*Dept. of Gastroenterological Surgery, Kanazawa University*)

### Summary

We report a case of gastric adenosquamous carcinoma producing granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). A 60-year-old man was admitted to our hospital complaining of upper abdominal pain. Endoscopic examination revealed a large type 5 advanced gastric cancer with bleeding from the low body of stomach to the antrum, accompanied with para-aortic and mesenteric lymph node metastasis. He had marked leukocytosis, and serum levels of G-CSF were elevated. Histological diagnosis of the biopsy specimen was adenosquamous carcinoma producing G-CSF. We attempted combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS). After 1 course of treatment, the primary lesion was reduced in size. However, the size of the metastatic lymph node was larger. Chemotherapy was not effective enough, and the patient died 3 months after ending chemotherapy. **Key words:** Gastric cancer, Granulocyte-colony stimulating factor, Adenosquamous carcinoma (Received Jun. 7, 2012/Accepted Sep. 11, 2012)

**要旨** 症例は60歳、男性。上腹部痛を主訴に受診。上部消化管内視鏡で胃体下部から前庭部の小弯後壁に易出血性の5型胃癌を認め、画像所見で傍大動脈・腸間膜リンパ節転移を認めた。生検にて腺癌成分と扁平上皮癌成分の混在を認めた。来院時より白血球数が著明に増多し、血清 G-CSF 高値、生検組織の免疫組織染色で腫瘍組織の G-CSF 発現を認めた。以上より G-CSF 産生胃腺扁平上皮癌と診断し、化学療法 [DCS (docetaxel/cisplatin/S-1 併用) 療法] を1コース行ったところ原発巣の縮小を認めたが、転移リンパ節の増大を認めた。急激な病状悪化により3か月の経過で死亡した。

### はじめに

G-CSF 産生胃腺扁平上皮癌は二つの生物学的悪性度の高い因子が併存したまれな疾患で、本邦における報告は自験例を含めて7例にすぎない<sup>1)</sup>。今回われわれは、化学療法を行うも急激な経過で死亡した症例を経験したので報告する。

### I. 症 例

**患者:** 65歳、男性。

**主訴:** 上腹部痛。

**既往歴:** 51歳、高血圧。

**家族歴:** 特記事項なし。

**現病歴:** 1か月前から出現した上腹部痛精査目的に行った上部消化管内視鏡にて胃癌と診断され、加療目的に紹介された。

**入院時現症:** 身長 166 cm, 体重 58 kg (体重減少: 13 kg/1 か月)。腹部は平坦・軟、腫瘤を触知せず。

**入院時血液・生化学検査:** 白血球数 21,970/ $\mu$ L (Neut 84.7%), 赤血球数  $399 \times 10^4/\text{mm}^3$ , ヘモグロビン 8.4 g/

\* 金沢大学・消化器・乳腺・移植再生外科

dL, ヘマトクリット 28.0%, 血小板数  $55.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$  と著明な白血球増多と貧血を認めた。生化学検査所見には大きな異常はなかった。腫瘍マーカーは CEA 3.2 ng/mL, CA19-9 15 U/mL, CA125 142 U/mL, SCC <1.0 ng/mL と CA125 が高値を呈していた。

**上部消化管造影** (図 1): 体下部から前庭部の大きな隆起性病変を認めた。

**上部消化管内視鏡** (図 2a): 隆起性病変とその噴門側に広い硬化性陥凹病変を伴う 5 型腫瘍が認められた。

**造影 CT** (図 3a, b): 胃内腔に突出する隆起性病変と胃周囲に腫大リンパ節を多数認め、傍大動脈リンパ節・腸間膜リンパ節も著明に腫大していた。その他の遠隔転移は認められなかった。

**HE 染色** (図 4a, b): 低分化な腺癌と角化傾向を示す異型扁平上皮の浸潤性増殖が混在しており、腺扁平上皮癌と診断した。

**経過**: 胃腺扁平上皮癌 [ML, PostLess, T3, N3a, M1

(LYM), P0, H0, cStage IV (胃癌取扱い規約 14 版)] と診断した。高度の傍大動脈リンパ節転移を伴うため、根治切除は困難と判断し化学療法の方針とした。抗生剤投与でも白血球増多が改善せず、G-CSF 産生腫瘍を疑い検査を追加した。G-CSF 免疫染色では腺癌成分・扁平上

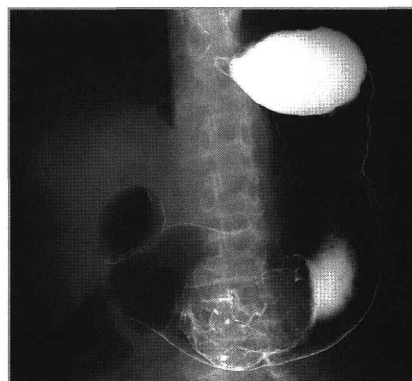


図 1 体下部から前庭部にかけて隆起性病変を認めた。

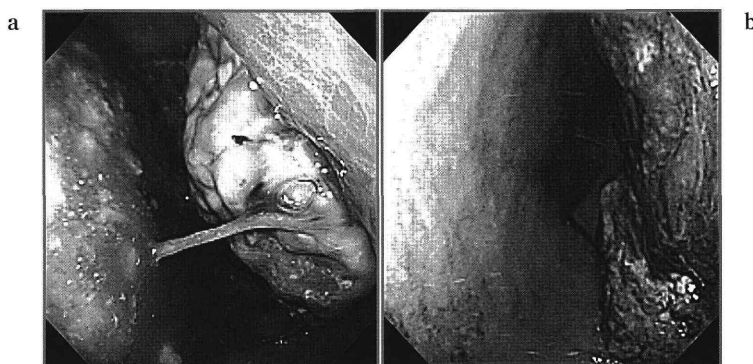


図 2 a: 大きな隆起性病変とその噴門側に広い硬化性陥凹病変を伴う 5 型腫瘍が認められた。  
b: DCS 療法 1 コース終了後。隆起成分が消失した。

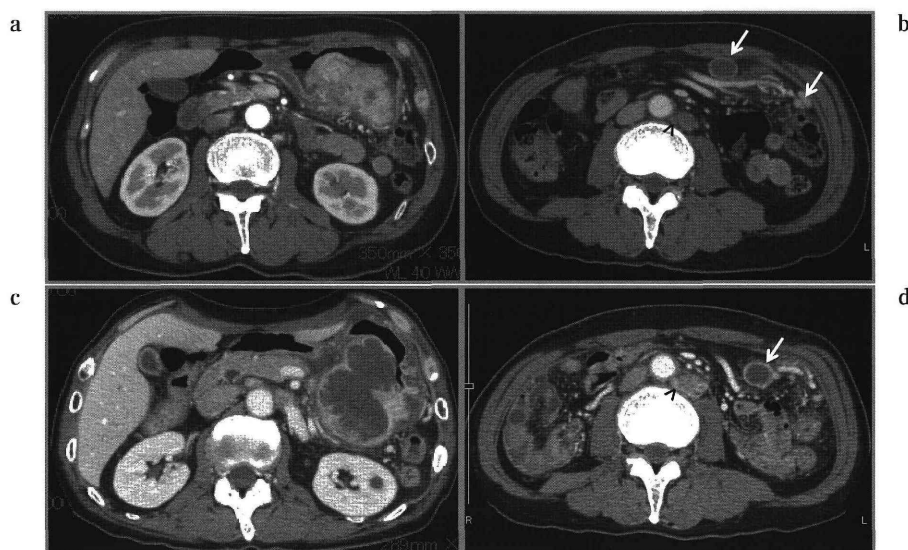


図 3 a: 胃内腔に突出する隆起性病変を認める。  
b: 傍大動脈・腸間膜リンパ節転移を認めた (白矢印: 腸間膜リンパ節, 黒矢頭: 傍大動脈リンパ節)。  
c: DCS 療法 1 コース終了後。原発巣は縮小した。  
d: 傍大動脈・腸間膜リンパ節の増大を認めた。

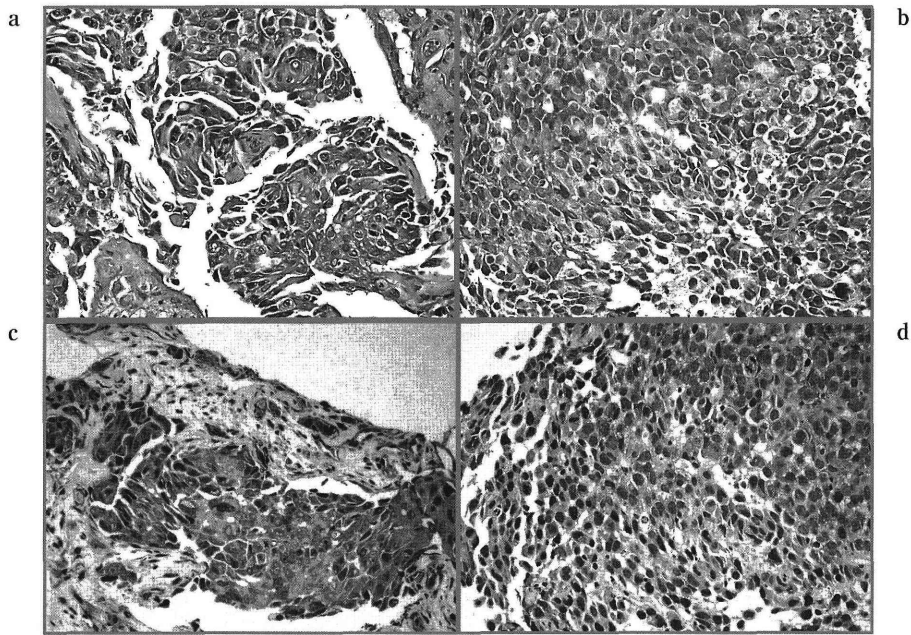


図4 a:角化傾向を示す異型扁平上皮の浸潤性増殖を認める (HE染色, ×200倍)。  
 b:核偏在性や細胞質内粘液を有する低分化腺癌を認める (HE染色, ×200倍)。  
 c, d:腺癌成分 (c), 扁平上皮癌成分 (d) ともにびまん性に染色を認める (G-CSF免疫組織化学染色, ×200倍)。

表1 G-CSF産生胃腺扁平上皮癌報告例

Case	Author	Year	Age	Sex	WBC (/ $\mu$ L)	G-CSF (pg/mL)	Stage	Chemotherapy	Prognosis
1	Koyama ら <sup>3)</sup>	1993	51	M	36,600	128	ND	ND	ND
2	Okada ら <sup>4)</sup>	2001	56	M	21,000	72	IV	5-FU, cisplatin	ND
3	Nasu ら <sup>5)</sup>	2004	62	M	14,100	64	IB	ND	31M alive
4	Endo ら <sup>6)</sup>	2005	55	M	35,000	105	III A	S-1, CPT-11, PTX	23M dead
5	Sato ら <sup>7)</sup>	2007	67	M	19,090	91	II	S-1	5M alive
6	Ikemoto ら <sup>8)</sup>	2007	67	M	29,500	391	IV	S-1	ND
7	Our case	2012	65	M	21,970	89	IV	docetaxel, cisplatin, S-1	3M dead

M: male, ND: not described, 5-FU: 5-fluorouracil, CPT-11: irinotecan, PTX: paclitaxel

皮膚癌成分ともにほぼびまん性に染色され (図4c, d), 血清 G-CSF 値も 88.7 pg/mL (正常値 18.1 pg/mL 以下) と上昇しており, G-CSF 産生胃腺扁平上皮癌と診断した。

DCS療法 (docetaxel/cisplatin/S-1 併用療法: S-1 80 mg/m<sup>2</sup>経口投与 day 1~14, docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 35 mg/m<sup>2</sup>点滴静注 day 1, 15, 28) を行い, 開始後 7 日目より白血球数の改善 (白血球数 12,750/ $\mu$ L) を認め, 14 日目には正常化 (白血球数 7,820/ $\mu$ L) した。抗腫瘍効果を反映しているものと期待されたが, 休薬期に白血球の再増多を来した。上部消化管内視鏡 (図2b), 造影CT (図3c, d) では原発巣は縮小したが, 転移リンパ節のサイズは増大していた。食欲不振, 全身倦怠感のため DCS 療法の継続は困難であり, また効果は不十分と考え放射線療法を導入したが, 全身状態の急速な悪化

により治療の継続はできなかった。治療開始より約3か月で死亡した。

## II. 考 察

胃腺扁平上皮癌は胃癌に占める割合が 0.2~0.6% と非常にまれな疾患で, リンパ節転移, 肝転移, 脈管侵襲の頻度が高く, 5 年生存率は 4~14% と予後不良である<sup>2)</sup>。

また, G-CSF を産生する胃癌もまれであり, 「G-CSF」, 「胃癌」をキーワードに医学中央雑誌で検索したところ, 64 例 (論文 26 例, 会議録 38 例) が報告されていた<sup>1)</sup>。G-CSF 産生胃癌細胞で G-CSF が autocrine growth factor として腫瘍の急速な発育に関与することや, 腫瘍細胞上にも G-CSF receptor が存在することが報告されている。腫瘍細胞による G-CSF は急速な腫瘍

増殖や転移を促進し、本症の悪性度の高さに関与していることが推測される。G-CSF 産生腫瘍において根治切除や化学療法の奏効による白血球数の低下が報告され、化学療法の有効性や進行の指標になることも報告されている<sup>1)</sup>。

G-CSF 産生胃癌のうち、胃腺扁平上皮癌の報告は自験例を含め7例あり(7/64例:10.9%) (表1)<sup>3-8)</sup>、胃癌に占める胃腺扁平上皮癌の割合が0.2~0.6%であることを考慮すると高頻度である。宇治ら<sup>9)</sup>は、G-CSFの作用による腫瘍への好中球浸潤増加に伴う慢性炎症により扁平上皮化生から扁平上皮癌に転換する可能性を考察している。

胃腺扁平上皮癌にはDCS療法、paclitaxel, irinotecanなどの奏効例が報告されているが<sup>10-12)</sup>、G-CSF産生胃腺扁平上皮癌に対してはfluorouracil, S-1, cisplatin, paclitaxel, irinotecanの使用が報告されている<sup>4,6-8)</sup>もの著効例の報告はまだない。

本例では腫瘍の悪性度が高いことが予測されたため、近年当科で高い抗腫瘍効果を報告しているDCS療法を選択した<sup>13)</sup>。白血球増多が治療開始後一時的に改善しており、抗腫瘍効果はある程度あったものと考えられるが、休薬期に再燃した。3剤併用療法でも十分な効果を得ることができなかった。予後改善のためには、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられる。

#### 文 献

1) 須浪 毅, 伏谷英朗, 木村賢太郎・他: Granulocyte-

- stimulating factor 産生胃癌の1例. 日消外会誌 43(4): 370-377, 2010.
- 2) 渡辺一正, 阿知波宏一, 武藤久哲・他: 化学療法の効果を切除標本から診断できた腺扁平上皮癌と低分化型腺癌の同時性多発胃癌の1例. 日消誌 109(2): 408-417, 2012.
- 3) 小山修平, 倉橋卓男, 関 秀史・他: Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 産生胃腺扁平上皮癌の1症例. 兵庫全外科医会誌 115: 76, 1993.
- 4) 岡田俊次, 檜垣時夫, 加茂知久・他: G-CSF 産生胃腺扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 34(7): 1128, 2001.
- 5) 市川辰樹, 古河隆二, 森田茂樹・他: G-CSF 産生胃癌の1例. 内科 94(5): 996-998, 2004.
- 6) Endo K, Kohnoe S, Okamura T, *et al*: Gastric adenocarcinoma producing granulocyte-colony stimulating factor. *Gastric Cancer* 8(3): 173-177, 2005.
- 7) 佐藤 勉, 山田六平, 山本直人・他: Granulocyte-colony stimulating factor 産生胃癌の1例. 日消外会誌 40(2): 169-174, 2007.
- 8) 生本太郎, 木下 平, 小西 大・他: 化学療法後に切除したG-CSF産生胃癌の1例. 日臨外会誌 68: 643, 2007.
- 9) 宇治祥隆, 草野敏臣, 飯田洋也・他: Granulocyte-colony stimulating factor 産生胃癌の1例. 日消外会誌 39(6): 653-659, 2006.
- 10) 野村昌哉, 井上善文, 藤田繁雄・他: TS-1, CDDPによる術前化学療法が奏効した腹部大動脈周囲リンパ節転移陽性胃腺扁平上皮癌の1例. 癌と化学療法 33(1): 99-103, 2006.
- 11) 池田英司, 重松 忠, 日高健太郎・他: TS-1, CDDP, Docetaxelによる術前化学療法が有効であった胃原発腺扁平上皮癌の1例. 癌と化学療法 34(3): 423-426, 2007.
- 12) 石黒 敦, 高畑武功, 廣瀬勝巳・他: セカンドライン化学療法(CPT-11+CDDP)が奏効した胃腺扁平上皮癌の1例. 癌と化学療法 37(8): 1579-1582, 2010.
- 13) Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, *et al*: Efficacy of pre-operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS therapy) and curative resection for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes. *J Surg Oncol* 105(6): 535-541, 2012.