

# G-CSFおよびIL-6産生 悪性胸膜中皮腫の1例

大阪府立成人病センター 呼吸器外科<sup>1)</sup>  
病理細胞診断科<sup>2)</sup>

八尾市立病院 外科<sup>3)</sup>

藤原綾子<sup>1)</sup>, 東山聖彦<sup>1)</sup>, 徳永俊照<sup>1)</sup>, 前田純<sup>1)</sup>, 岡見次郎<sup>1)</sup>,  
富田裕彦<sup>2)</sup>, 児玉憲<sup>3)</sup>

## はじめに

- Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) は顆粒球増多に関与するサイトカインである。
- 白血球増多を伴う悪性腫瘍では、腫瘍自体がG-CSFを産生していることがある。
- G-CSF産生悪性腫瘍では、ときに発熱、CRP高値を伴う症例が存在するが、G-CSF自体にはこれらの反応を惹起する作用はなく、IL-6など炎症性サイトカインが関与していると考えられている。
- 今回、G-CSFおよびIL-6産生悪性胸膜中皮腫の1例を経験した。

## 症 例 70歳代男性

- 主 訴 右胸壁腫瘍、右側胸部痛、発熱
- 既往歴 なし  
肺疾患歴 なし  
職業危険因子 自動車部品製造業で、アスベスト吸入歴あり
- 喫煙歴 current smoker BI; 1100 (20本×20-75歳)
- 現病歴 2010年6月頃から右胸壁腫瘍を自覚。増大傾向を認めため、2010年12月、当院受診。  
穿刺細胞診、針生検では陰性。  
手術目的に入院となった。

## 現 症

- 身長 160cm、体重 42.8kgでるいそうあり  
(-6Kg/5ヶ月の体重減少あり)
- 体温 37.5°
- 血圧 107/36、脈拍 68、SpO2 97%
- 眼瞼結膜に軽度貧血あり・眼球結膜に黄染なし。
- 腹部は平坦・軟で圧痛なし、腫瘍触知せず。
- 右側胸部に約10cm大の可動性不良で疼痛を伴う腫瘍あり。

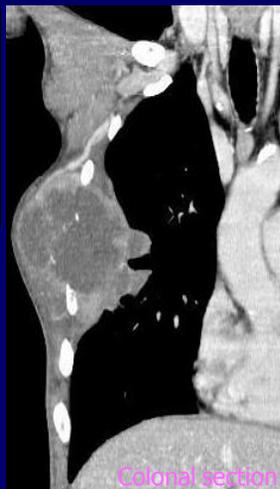




## 胸部CT



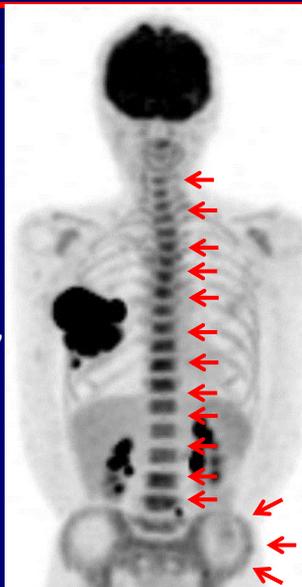
右前胸部～右上中葉にかけて、長径約11cmの内部壊死を伴う巨大な分葉状腫瘤。右第4,5肋骨の骨破壊を伴う。有意なリンパ節腫大なし。右微量胸水。



## PET/CT



- 胸壁腫瘍のSUVmax ; 18.7
- 骨髄へのびまん性集積



## 骨髓穿刺所見

項目	結果		項目	結果	
全有核細胞数	9.1	×10 <sup>4</sup> /μℓ	Promegaloblasts		%
巨核球数	55	/μℓ	Megaloblasts		%
M/E比	25.83		Proerythroblasts		%
Myeloblasts		%	Basoerythroblasts	0.2	%
Promyelocytes		%	Polyerythroblasts	3.4	%
Myelocytes	11.0	%	Ortherythroblasts		%
Metamyelocytes	0.2	%	Mitosis-Leukocytes		/500
N-Stab	29.0	%	Mitosis-Erythrocytes		/500
N-Segment	49.4	%	Peroxidase染色		
Eosino myelocytes	0.4	%	・ Peroxidase陽性細胞		%
Eosinophils	0.6	%	・ コメント		
Basophils	0.2	%	Esterase染色		
Monoblasts		%	・ α-NB		%
Promonocytes		%	・ n-ASD-CA		%
Monocytes	2.2	%	・ NaF阻害		
Lymphoblasts		%	・ コメント		
Lymphocytes	2.2	%	PAS染色		
Plasma cells	1.0	%	・ PAS陽性細胞		%
Megakaryoblasts		%	・ 対象細胞		
Megakaryocytes		%	・ コメント		
Reticulum cells	0.2	%	鉄染色		
Malignant cells		%	・ Sideroblasts		%
NHL cells		%	・ Ringsideroblasts		%
ATL cells		%			
Myeloma cells		%			
Other		%	標本塗抹状態	良好	
			骨髓形成状態	正形成	

骨髓正形成/成熟好中球が大多数で、幼若細胞の増加なし→血液疾患は否定的

## 術前診断/治療方針

- 増大スピードが速く、悪性腫瘍はまず間違いない
- 鑑別診断としては、MFH等の軟部組織原発腫瘍、胸膜中皮腫、悪性リンパ腫など 肺癌の胸壁浸潤の可能性も？



- 非侵襲的検査では診断がつかないこと、サイズからも放射線、化学療法とも効果が乏しいと考えられたこと、症状増強傾向にあったことから、早急の手術を予定した。

# 手術所見

2011/1

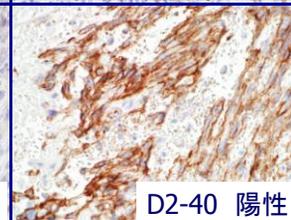
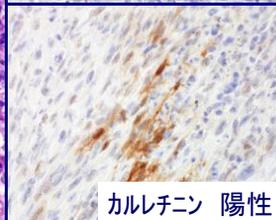
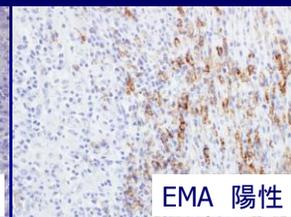
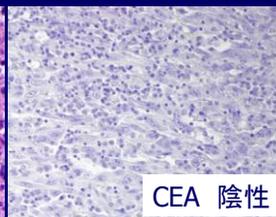
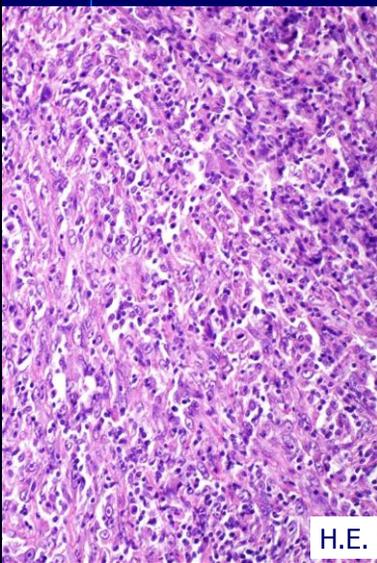


## 術式

胸壁切除術(第3-6肋骨切除)  
メッシュ、広背筋による再建術  
肺合併切除術

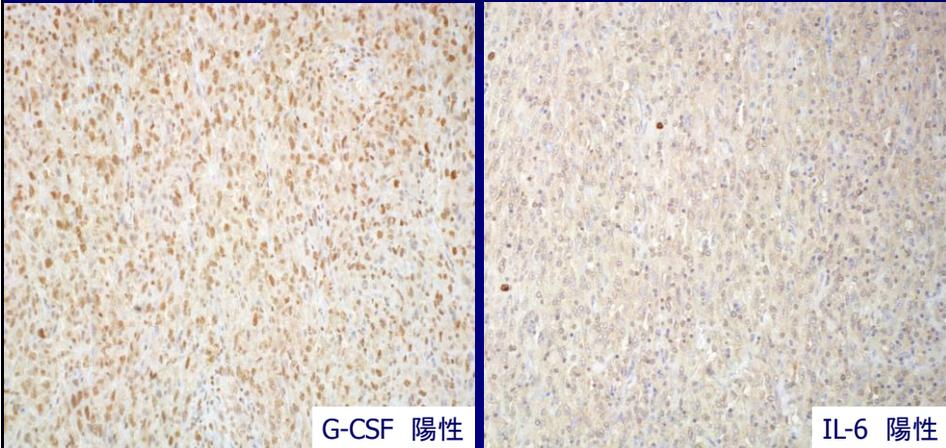


# 病理組織学的所見



- 大型紡錘形細胞がびまん性に増殖
  - CEA 陰性
  - EMA,カルチニン、D2-40陽性
- 限局型肉腫型悪性胸膜中皮腫と診断

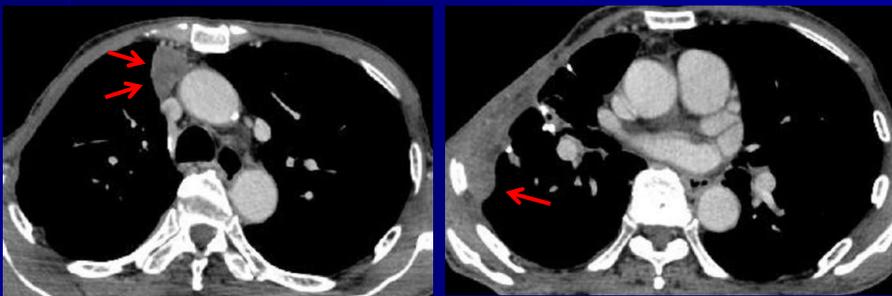
## 病理組織学的所見



“G-CSFおよびIL-6産生を伴った悪性胸膜中皮腫”

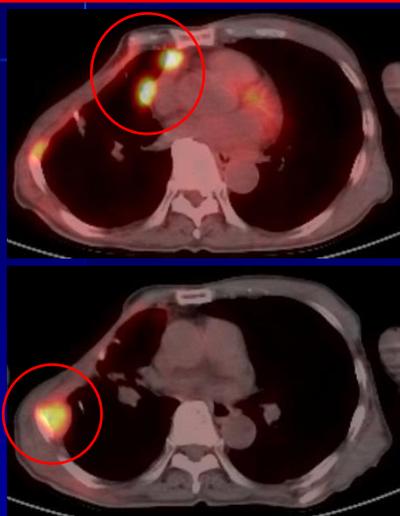
## 術後経過

- 体温、WBC、CRPは速やかに正常化
- 経過良好で術後16日退院
- 術後2ヶ月の胸部CTで胸腔内結節が出現し、胸腔内再発疑い



- 早急にPET検査をオーダー

## PET/CT検査

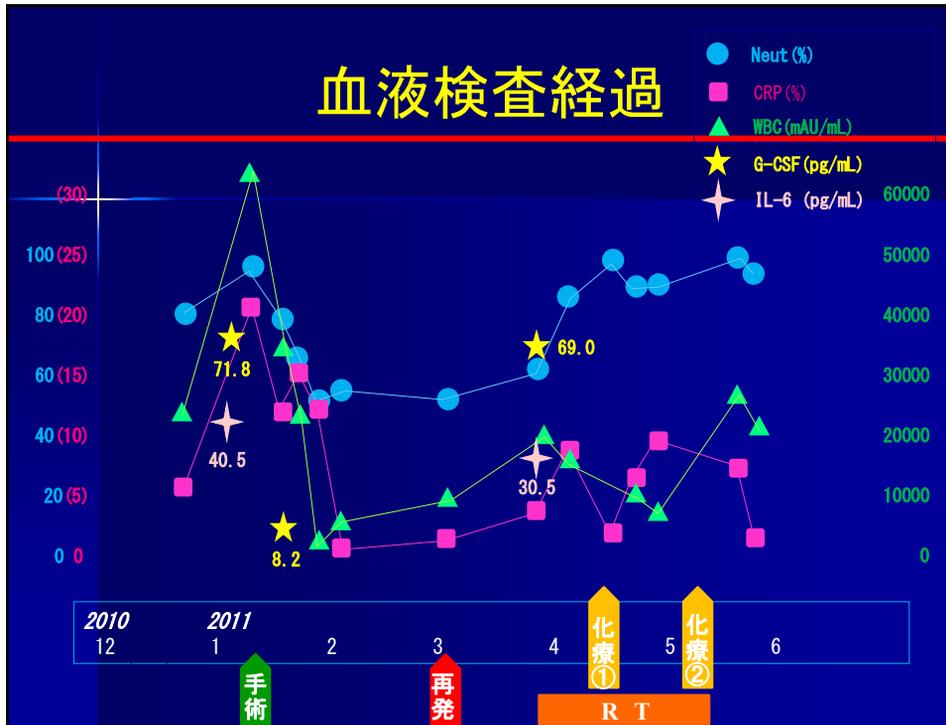


● 骨髄へのびまん性集積は消失



## 経過

- 胸腔内に限局した再発→RTの適応と判断
- RT目的の入院時の血液検査で、WBC、CRP再上昇  
→病勢悪化を示唆すると考え、化学療法併用へと方針を変更
- 5月中旬でRT終了。5月下旬、化学療法(CDDP+PEM)2コース終了した時点で、ご本人より中止希望あり、また胸部CTでPDであったことから、化学療法も中止
- トシリズマブ(抗IL-6レセプター抗体)の臨床試験を検討中



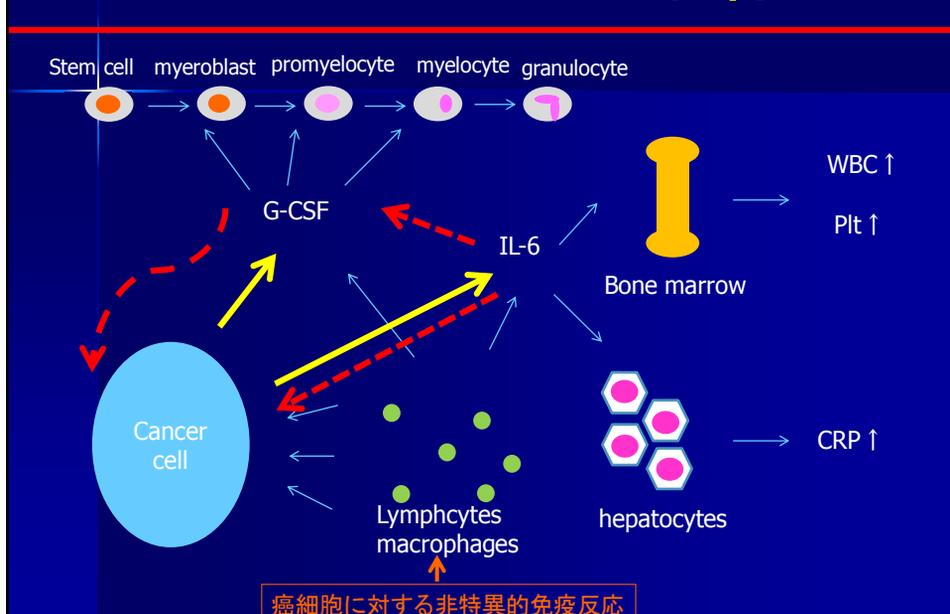
## IL-6

- IL-6; 炎症、細胞の分化誘導、増殖、免疫、造血などに関与するサイトカイン
- IL-6と良性炎症性疾患との関係; 関節リウマチ等の炎症性疾患の発症および病態への関与が考えられ、これらの疾患では抗IL-6レセプター抗体 ( Tosirizmab ) が治療薬として使用され症状軽減が得られている。
- IL-6と悪性疾患の関係; 癌の増殖, 浸潤, 転移への関わりが明らかにされつつある。
  - IL-6遺伝子欠損マウスでの発癌率の低下、転移の抑制
  - IL-6高値症例ではステージや腫瘍サイズが増加し、生存日数も短い (大腸癌、卵巣癌など)
- 悪性疾患と抗IL-6レセプター抗体; 悪性疾患に対しても抗IL-6レセプター抗体が有効との報告があり、実際に治験が進行中の癌腫もある。

## G-CSF産生腫瘍

- G-CSF; 顆粒球増多にかかわるサイトカイン
- G-CSF産生腫瘍診断基準
  - 1)他に原因のない著明な白血球増多
  - 2)血清中G-CSF値の上昇
  - 3)腫瘍切除による白血球数の現症及びG-CSF値の低下
  - 4)腫瘍組織内におけるG-CSF産生の証明 \*本症例では基準を満たす
- 主な原発部位としては、肺、肝、胃、膵臓、膀胱、大腸など  
悪性胸膜中皮腫の報告は、英文ではこれまで6例のみ  
全例が日本からの報告、、アジア/日本で多い？
- 原発部位に関わらず悪性度が高い腫瘍が多く、予後不良と報告されている。
  - 1)腫瘍細胞にG-CSFのレセプターが発現することによるautocrine的な腫瘍増殖作用
  - 2)G-CSFにより増殖した好中球が、腫瘍の増殖、転移を促進する
  - 3)免疫抑制機序などによる腫瘍の増殖と促進

## G-CSFとIL-6とその影響



## G-CSF産生腫瘍とPET

■特徴1. 脊髄、腸骨、胸骨、肋骨、四肢などびまん性の骨髄集積像を示す<骨転移との鑑別>  
(骨シンチ陰性所見も、鑑別に役立つ。)

■特徴2. 原発巣は大きく、強い集積を伴うことが多い。

■脾臓には通常集積亢進はない<G-CSF製剤投与例との鑑別>



■こういったPET所見にWBC,CRP高値を伴えば、G-CSF産生腫瘍も考慮する必要がある。

## 結 語

G-CSFおよびIL-6を産生する悪性胸膜中皮腫の1例を経験した。

G-CSF産生腫瘍では悪性度の高い腫瘍が多く、早期鑑別、治療が肝要であり、WBC,Neut,CRPが高値でPETでびまん性の骨髄集積を認める場合、積極的に疑う必要がある。