G-CSF 産生下咽頭 Spindle Cell Carcinoma 例

林 賢¹⁾²⁾・嶋本 文雄³⁾・森 直樹¹⁾
谷川 徹¹⁾・田原 榮一²⁾・夜陣 紘治¹⁾

A Spindle Cell Carcinoma of the Hypopharynx Producing G-CSF

Ken Hayashi, Naoki Mori, Touru Tanigawa,
Kohji Yajin and Eiichi Tahara
(Hiroshima University)

Fumio Shimamoto
(Hiroshima University Hospital)

This is the case report of a 69-year-old man with a spindle cell carcinoma of the hypopharynx which produced G-CSF. Clinically, the tumor showed resistance to chemotherapy, while the patient was suffering from high fever and leukocytosis despite no evidence of infection. Moreover, the tumor exhibited rapid growth. Microscopic examination revealed, a spindle cell carcinoma which had developed from a squamous cell carcinoma, and which had a bizarre appearance reminiscent of malignant fibrous histiocytosis. The tumor cells of the squamous cell carcinoma and spindle cell carcinoma were immunohistochemically stained with monoclonal anti-G-CSF antibodies. This is the first case of a G-CSF-producing spindle cell carcinoma of the hypopharynx to be reported in Japan.

Key words : Spindle cell carcinoma, G-CSF, hypopharynx tumor

はじめに

Asano ら¹⁾, Robinson²⁾により悪性腫瘍に伴う白血球増加は, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), その他のサイトカインによるものであるという報告がなされ, サイトカイン産生腫瘍は, 予後が非常に悪く治療抵抗性を示す³⁾⁴⁾ことが分かってきた. しかし, 頭頸部領域での報告例は非常に少なく, 今回我々は, 下咽頭に発生し急速な増大傾向を示した G-CSF 産生 spindle cell carcinoma を経験したので, 免疫組織学的な検索を加え報告する.

症 例

症例: 69歳, 男性.

主訴: 嚥下痛.

既往歴: 1979年胃癌(低分化腺癌, stage III)にて食道・胃全摘+空腸置換術が施行された.

家族歴: 特記すべきことなし.

喫煙歴: 30本/日×48年.

飲酒歴: 1合/日×48年.

現病歴: 1996年11月初旬より嚥下痛が出現し, 11月18日近医を受診し, 下咽頭に3cm大の腫瘍を指摘され, 生検にて扁平上皮癌と診断された. 12月初旬より飲水もできなくなり, 12月9日広島大学耳鼻咽喉科入院となった.

入院時所見: 身長172cm, 体重43kg. 眼瞼結膜に軽度貧血を認めた. 頸部リンパ節, その他の表在リンパ節

1) 広島大学耳鼻咽喉科学教室

2) 広島大学第一病理学教室

3) 広島大学附属病院病理部

血球減少著明となり急性肺炎，急性腎不全症状が出現し，全身状態悪化のため永眠された。

化学療法後(1997.1.16.) MRI 像(図1-b)化学療法後同腫瘍は，有茎性の増大傾向を示し，下咽頭から中咽頭にかけて充満するように舌を圧配し，著しく発育し，8×6×3 cm に増大した。腫瘍は，限局性で内部は一部壊死している部分を認めた。

なお，剖検時 G-CSF，IL-6，IL-8 値：G-CSF 570000 pg/ml (基準値；15.0 pg/ml 以下)，IL-6 54400 pg/ml (基準値；4.0 pg/ml 以下)，IL-8 4770 pg/ml (基準値；9.0 pg/ml 以下)と異常高値を示した。

病理学的検討

生検時病理組織学的所見(図2)：生検標本は腫瘍表層の一部が採取され，そこでは上皮から一部上皮下にかけて，層構造を示す扁平上皮癌の増生を認める。粘膜下には異型のある紡錘形細胞は認めず，軽度炎症細胞浸潤を伴っていた。

手術時摘出標本組織学的所見(図3)：組織学的には，一部の粘膜に扁平上皮癌が認められ，粘膜下の紡錘形細胞に連続して移行していた(図3-a)。さらに深部では好中球を主体とした炎症細胞浸潤を伴い，紡錘形細胞が密に錯綜して増生し，部分的に花むしろ様となり，malignant fibrous histiocytoma (悪性線維性組織球腫：以下 MFH と略す)様構造を呈していた(図3-b)。

免疫組織学的所見：上皮性分化マーカーであるサイト

図2 生検時腫瘍(HE 染色 ×100)

大小不同の核を有する異型細胞が，層状構造を示し扁平上皮癌の像を呈していた。上皮下には異型のある紡錘形細胞の増生は認めなかった。

図3-a 摘出された腫瘍表層部(HE 染色 ×100)

上皮内の扁平上皮癌が，上皮下に連続性に個々バラバラになって紡錘形細胞として増生している。

図3-b 摘出された腫瘍深層部(HE 染色 ×200)

腫瘍深部では好中球を主体とした炎症細胞浸潤があり，紡錘形細胞が密に錯綜し増生し，花むしろ様構造を呈し，MFH 様に浸潤増生していた。

ケラチン(AE1/AE3)は，扁平上皮成分の部分と，肉腫様の紡錘形細胞の部分ともに陽性(図4)を示した。非上皮性分化マーカーであるビメンチンは弱陽性，アクチンは陰性であった。したがって，肉腫様に見える紡錘形細胞の部分は扁平上皮癌細胞の紡錘形化が起こったものと考えられた。以上より spindle cell carcinoma と診断した。さらに，臨床的に G-CSF 産生腫瘍が疑われ，免疫染色(キリンビル株式会社より提供)を施行したところ，大部分の腫瘍細胞が陽性(図5)を示した。一方表2に示すように，本症例の悪性度の指標として p53, p27, p16, CD44 蛋白の発現を免疫染色を用いて調べたところ，p

図4 サイトケラチン (AE1/AE3) 像(×100)
上皮性分化マーカーであるサイトケラチン (AE1/AE3) は, 肉腫様紡錐形細胞にも陽性像を示す.

図5 G-CSF による免疫染色(×100)
大部分の腫瘍細胞に陽性を示す.

53は腫瘍細胞に強陽性(図6)を示し, さらに p27, p16 は発現低下を認めた. CD44は陰性であった. また, 腫瘍の増殖能を Ki-67, EGFR, TGF- α , cyclin D1, cyclin Eを指標に見たところ Ki-67は強陽性, cyclin D1, EGFRは弱陽性を示したが, TGF- α , cyclin Eは陰性であった. 以上より, 本腫瘍は, 悪性度ならびに増殖能の高い腫瘍であることが示唆された.

考 察

著明な白血球増加を呈する悪性腫瘍の存在は Hughes ら⁵⁾によって1950年から報告された. 本邦では1977年 Asano ら¹⁾が, 肺癌の G-CSF 産生腫瘍を報告して以来,

表 2

Antibodies	Reactivity	
	scc	SpCC
AE 1 / AE 3	+	+
KL- 1	+	+
Actin	—	—
α 1 -ACT	+	+
Vimentin	+	+
Lysozyme	—	—
EMA	—	—
S-100	—	—
CA 19-9	—	—
Ki-67	++	++
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	+	+
erbB-2	+	+
Epidermal growth factor (EGF)	+	+
Transforming growth factor- α (TGF- α)	—	—
Cripto	+	+
c-met	—	—
p53	++	++
p27	—	—
p16	—	—
Cyclin D 1	+	+
Cyclin E	+	+
G-CSF	+	+

図6 P53 による免疫染色(×100)
多数の腫瘍細胞に P53 の発現を認める.

悪性腫瘍において, 明らかな感染症状がないにもかかわらず著明な白血球増加が認められる原因は, 腫瘍より産生される colony stimulating factor (G-CSF) によるという報告が多数なされてきた. しかし, 頭頸部扁平上皮癌

の報告^{6)~8)}は少なく、頭頸部に発生した G-CSF 産生 spindle cell carcinoma の報告は文献上きわめてまれである(表3)^{1)6)~23)}。

近年、G-CSF 産生腫瘍の証明は1)酵素免疫測定法 enzyme immunoassay (EIA)により血清中 G-CSF 濃度を特異的に測定する方法と2)抗 G-CSF モノクローナル抗体を用い免疫組織化学的に腫瘍細胞内の G-CSF の証明を行うという方法がとられている。また、Sato ら¹²⁾は、腫瘍組織から抽出された mRNA 解析を行い G-CSF の存在を証明し、Ohigashi ら²⁴⁾は肺小細胞癌、膀胱癌などに G-CSF レセプターの存在を証明している。診断基準として Asano ら¹⁾は、(1)成熟好中球を主体と

した高度の顆粒球増多があること、(2)血清および尿中 G-CSF 値が高値であること、(3)腫瘍摘出により顆粒球数および G-CSF 値が正常化すること、(4)腫瘍内 G-CSF の増加が証明されることの4項目を挙げている。本症例の場合、(1)~(3)は臨床的に認められ、(4)は抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体を用い証明した。腫瘍の著しい発育増生に関して IL1 α , IL6 などのサイトカインが腫瘍増殖に関与していると報告^{25)~28)}されている。本症例も剖検時に行った。血清 IL-6 値は 54400 pg/ml と非常に高値を示している。これは、腫瘍自体が G-CSF, IL-6 を産生し各々は相互作用しながら自己を増殖させる autocrine 機構やマクロファージなどがサイトカ

表3 G-CSF 産生腫瘍の本邦報告例

著 者	年齢	性	臓器	病理診断	白血球数 (/mm ³)	成熟好中球 (%)	G-CSF 値 (pg/ml)	転 帰
Asano ら ¹⁾ (1977)	58	男	肺	扁平上皮癌	16000	78	不明	1 カ月後死亡
東家ら ⁶⁾ (1981)	50	男	上顎洞	扁平上皮癌	52400	91	不明	6 カ月後死亡
金井ら ⁷⁾ (1986)	60	女	舌	扁平上皮癌	39300	92	不明	2 カ月後死亡
米田ら ⁸⁾ (1985)	40	男	舌	扁平上皮癌	22000	不明	不明	24カ月後生存
Shijubo ら ⁹⁾ (1992)	38	男	肺	大細胞癌	25700	78	351	不明
Nagamoto ら ¹⁰⁾ (1993)	82	男	肺	扁平上皮癌	31500	81	351	19カ月後死亡
Ito ら ¹¹⁾ (1993)	83	男	膀胱	移行上皮癌	132500	不明	238	20カ月後死亡
Sato ら ¹²⁾ (1993)	67	男	膀胱	扁平上皮癌	50300	96	4928	3 カ月後死亡
Otani ら ¹³⁾ (1994)	85	男	膀胱	移行上皮癌	45700	90	630	11カ月後死亡
Masuda ら ¹⁴⁾ (1995)	76	男	胸壁	中皮腫	24500	71	50	3 カ月後死亡
Morita ら ¹⁵⁾ (1995)	85	男	尿管	扁平上皮癌	37000	94	162	3 カ月後死亡
Yazawa ら ¹⁶⁾ (1995)	65	女	甲状腺	未分化癌	85800	93	318	14日後死亡
Rikimaru ら ¹⁷⁾ (1995)	45	男	胸膜	中皮腫	51000	93	11300	28日後死亡
Iwasa ら ¹⁸⁾ (1995)	60	女	甲状腺	未分化癌	43200	85	67	1 カ月後死亡
安田ら ¹⁹⁾ (1995)	34	男	腎臓	腎細胞癌	42400	不明	293	6 カ月後死亡
芦屋ら ²⁰⁾ (1995)	69	男	肺	小細胞癌	10200	65	50	7 カ月後死亡
倉田ら ²¹⁾ (1995)	65	男	肺	大細胞癌	13900	37	5257	4 カ月後死亡
Nemoto ら ²²⁾ (1996)	54	男	膀胱	移行上皮癌	21800	不明	78	14カ月後生存
Sudo ら ²³⁾ (1996)	60	女	卵巣	卵巣癌	52900	96	36200	23日後死亡

インを産生し腫瘍細胞を増殖させる paracrine 機構が癌細胞の急速な増殖機構に関与していることを示唆するものである。また、IL-6 は悪液質との関与も言われており、サイトカイン産生腫瘍の臨床像の観点からも興味深い。

また、G-CSF 産生腫瘍は、予後が非常に悪く、白血球増加が認められて死亡するまでの平均生存月数は約 3 カ月であると報告^{3)4)20)~22)24)25)}されている。この原因としては、腫瘍の組織型が上記のサイトカインによる発育増殖の著しい低分化なものが圧倒的に多いことや合併症として高尿酸血症や腎障害を起こすことなどが考えられる。さらに、G-CSF は癌転移の機構にも促進的に働いているという報告²⁹⁾もある。本症例における免疫組織学的検索(表 2)では、腫瘍の悪性度を示す p53 は腫瘍細胞に強陽性を示し、さらに p27, p16 は発現低下を認めたこと。さらに、腫瘍の増殖能を示す Ki-67 は強陽性、EGFR, Cyclin D1 は弱陽性を示したことは、本腫瘍の増殖、悪性度の程度と相関するものと推察される。

一方組織学的に、本症例の場合、生検時は扁平上皮癌と診断されたにもかかわらず、急速な増大傾向を示し G-CSF 産生腫瘍と診断された後の組織像が、spindle cell carcinoma となった点も興味深い。肉眼的には spindle cell carcinoma は polypoid なもの、または有茎性のものが全体の 77% を占め、表層は潰瘍形成あるいは肉芽組織であることが多く生検時には注意を要すると言われている。本症例も肉眼像は polypoid であり、生検時表層のみを採取した可能性も否定できない。また、組織学的には spindle cell carcinoma は上皮様成分と間葉系成分の移行像が見られるものであるが、spindle cell carcinoma のケラチン陽性率は 50~75% であると報告され³⁰⁾³¹⁾、本症例も AE1/AE3 に陽性を示した。さらに、spindle cell carcinoma は、MFH 様の変化を示す部分と fibrosarcoma 様の変化を示す部分からなり、MFH あるいは fibrosarcoma との鑑別が重要になると言われている。本症例も MFH 様になり、病理診断を困難にしていた。この鑑別点は紡錘形細胞がケラチンなどの上皮成分に染色されるか否かが重要となっている。しかし、上記のようにケラチン陽性率は 50~75% 程度でありすべて網羅しているわけではなく、多数の標本検索での扁平上皮成分の検出と spindle cell carcinoma において MFH 様のパターンをとることの認識が必要とされる。さらに、近年分子生物学的に紡錘形細胞は、DNA profile が扁平

上皮癌細胞に類似し、大部分の紡錘形細胞は 1 倍体であるという報告³²⁾があり、それらの検索も診断のマーカーになると思われる。最後に spindle cell carcinoma の発生に関して、放射線³³⁾、慢性炎症³⁴⁾、carcinogen との接触³⁵⁾などの報告がある。本症例については初診時に spindle cell carcinoma が存在していたかどうかを断定できない。しかし、通常の扁平上皮癌と異なり種々のサイトカインや癌抑制遺伝子、増殖因子の発現が本症例に特徴的に見られ、これらの因子が spindle cell carcinoma 発生に関与しているかもしれない、今後さらに症例を集めて分子病理学的に検討する必要があると考えられる。

まとめ

1. 胃癌(低分化腺癌)との重複癌として下咽頭に発生し急速な増大傾向を示した spindle cell carcinoma を経験したので、免疫組織学的な検索を加え報告した。
2. 血清学的、免疫組織学的に G-CSF 産生腫瘍であることを証明した。
3. 分子病理学的検索を施行した。

参考文献

- 1) Asano S, Urabe A and Okabe T: Demonstration of granulopoietic factor in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* **49**: 845, 1977.
- 2) Robinson WF: Granulocytosis in neoplasia. *Ann NY Acad Sci* **230**: 212, 1974.
- 3) 吉原幸治郎, 福山邦昭, 岡村 孝, 他: CSF 産生肺癌の 1 剖検例と文献の考察. *癌の臨床* **32**: 805~809, 1986.
- 4) 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍と CSF. *医学のあゆみ* **143**: 509~511, 1987.
- 5) Hughes WF and Higley CS: Marked leukocytosis resulting from carcinomatosis. *Ann Intern Med* **37**: 1085, 1952.
- 6) 東家倫夫, 黒田建彰, 大淵正博, 他: 著明な白血球増多と高 Ca 血症を伴った上顎癌の 1 症例 —CSF 産生腫瘍—. *日耳鼻* **84**: 1555~1561, 1981.
- 7) 金井正信, 古沢明彦, 鶴浦雅志, 他: 著明な高 Ca 血症及び好中球増多症を伴った舌原発扁平上皮癌の 1 例. *内科* **57**: 585~588, 1986.
- 8) 米田俊之, 別所正明, 西川典良, 他: 高カルシウム血症及び白血球増多症を伴った舌癌の 1 症例. *日口外* **31**: 1917~1924, 1985.
- 9) Shijubo N, Inoue Y, Hirasawa M, et al: Granulocyte Colony-Stimulating Factor; producing Large cell Undifferen-

- tiated Carcinoma of the lung. *Intern Med* **31** : 277~280, 1992.
- 10) Nagamoto A, Ooike H, Harada A, et al : Direct identification of lung cancer cells producing granulocyte colony stimulating factor with monoclonal anti-G-CSF antibodies. *Internal Med* **32** : 468~471, 1993.
 - 11) Ito K, Shimamura K, Shoji K, et al : Urinary bladder carcinoma producing granulocyte colony stimulating factor ; a case report with immunohistochemistry. *Virchows Arch A Pathol Anat* **29** : 487~490, 1993.
 - 12) Sato H, Abe Y, Katoh Y, et al : Bladder carcinoma producing granulocyte colony stimulating factor ; a case report. *J Urol* **149** : 843~845, 1993.
 - 13) Otani N, Kumamoto Y, Satoh T, et al : Bladder Carcinoma Producing Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Urol Int* **52** : 115~117, 1994.
 - 14) Masuda Y, Kitazawa M, Ueno H, et al : CML associated with granulocyte colony stimulating factor-producing mesothelioma. *Leukemia* **9** : 1591~1594, 1995.
 - 15) Morita T, Izumi T, Shinohara N, et al : Squamous cell carcinoma of the ureter with marked leukocytosis producing granulocyte colony stimulating factor. *Urol Int* **55** : 32~33, 1995.
 - 16) Yazawa S, Toshimori H, Nakatsuru K, et al : Thyroid anaplastic carcinoma producing granulocyte colony stimulating factor and parathyroid hormone related protein. *Internal Med* **34** : 584~588, 1995.
 - 17) Rikimaru T, Ichikawa Y, Ogawa Y, et al : Production of G-CSF by malignant mesothelioma. *Eur Respir J* **8** : 183~184, 1995.
 - 18) Iwasa K, Noguchi M, Mori K, et al : Anaplastic thyroid carcinoma producing the G-CSF. *Surg Today* **25** : 158~160, 1995.
 - 19) 安田弥子, 二瓶直樹, 阿部 托, 他 : 顆粒球コロニー刺激因子産生腎癌の1例. *臨泌* **49** : 1027~1030, 1995.
 - 20) 芦屋淳一, 片上秀喜, 日高博之, 他 : 高PTHrP血症と白血球増多症をきたした肺小細胞癌の1例. *ホルモンと臨床* **43** : 275~279, 1995.
 - 21) 倉田宝保, 宮沢輝臣, 土井正男, 他 : G-CSF産生肺大細胞癌の1例. *肺癌* **35** : 187~193, 1995.
 - 22) Nemoto R, Nakamura I, Oshita Y, et al : Transitional cell carcinoma of the bladder producing G-CSF. *Br J Urol* **78** : 653~654, 1996.
 - 23) Sudo S, Yamada H, Kikuchi K, et al : A case of ovarian carcinoma with production of G-CSF. *Br J Haematol* **92** : 137~139, 1996.
 - 24) Ohigashi T, Tachibana M, Tazaki Z, et al : Bladder cancer cells express functional receptors for granulocyte-colony stimulating factor. *J Urol* **147** : 283~286, 1992.
 - 25) Ito R, Kitadai Y, Kyo E, et al : Interleukin 1 α acts as an autocrine growth stimulator for human gastric carcinoma cells. *Cancer Res* **53** : 4102~4106, 1993.
 - 26) Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y, et al : Analysis of abnormal expression of G-CSF gene in a novel tumor cell line (KHC 287) Elaborating G-CSF, IL-1, and IL-6 with coamplification of c-myc and c-k-ras. *Int J Cancer* **48** : 428~433, 1991.
 - 27) Mamoru Tsukuda, Taro Nagahara, Tadayuki Yago, et al : Production of granulocyte colony-stimulating factor by head and neck carcinomas. *Biotherapy* **6** : 183~187, 1993.
 - 28) Mamoru Tsukuda, Taro Nagahara, Yasukazu Mikami, et al : A tumor cell line producing granulocyte colony-stimulating factor and an immune suppressive factor. *Biotherapy* **6** : 217~223, 1993.
 - 29) 熊谷勝男, 畠山幸紀, 竹田和由, 他 : 癌細胞からの GM-CSF の産性と癌の転移形成性との相関. *癌と化学療法* **16** : 3367~3373, 1989.
 - 30) Jean EL, Kerry DO and Thomas JS : Spindle cell carcinoma of the larynx ; review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol* **28** : 664~673, 1997.
 - 31) Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, et al : Spindle cell carcinoma of the aerodigestive tract ; an immunohistochemical analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol* **11** : 335~342, 1987.
 - 32) Nakhlen RE, Zarbo RJ, Ewing S, et al : Myogenic differentiation in spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *App Immunohistochem* **1** : 58~68, 1993.
 - 33) Lambert PR, Ward PH and Berci G : Pseudosarcoma of the larynx ; a comprehensive analysis. *Arch Otolaryngol* **106** : 700~708, 1980.
 - 34) Tajima Y and Aizawa M : Unusual renal pelvic tumor containing transitional cell carcinoma, adenocarcinoma and sarcomatoid elements. *Acta Pathol Jpn* **38** : 805~814, 1988.
 - 35) 石山俊次, 橋本伸一, 徳江章彦 : 特異な組織像を呈した職業性上部尿路腫瘍の2症例. *自治医大紀* **13** : 135~142, 1990.

(原稿受付 : 平成10年 6月25日
 原稿採択 : 平成10年 9月16日 急載
 別刷請求先 : 林 賢
 〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
 広島大学耳鼻咽喉科学教室)