Colony-stimulating factor (CSF) 産生悪性胸膜中皮腫の 1 例

自治医科大学アレルギー膠原病学教室

岡崎仁昭[◇] 狩野庄吾

自治医科大学血液学教室 畠 清彦 三浦恭定

自治医科大学血液医学研究部門造血発生部門

元吉和夫 斎藤政樹

宮城県立瀬峰病院内科

檜森 巽 麻生 昇 柏木 誠 馬場健児

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門 荒井秀夫

東北大学抗酸菌病研究所病理学教室 玉橋信彰

概要 症例は43才，男性．胸部X線像上，右胸壁に接する腫瘤影を指摘され入院．精査の結果，悪性胸膜中皮腫（2相型）と診断された．その後腫瘍増大に伴って末梢白血球数（成熟好中球と好酸球）が増加し，死亡直前には $135000/\text{mm}^3$ （成熟好中球91%，好酸球2%）に達した．剖検時採取した腫瘍組織をヌードマウスに移植したところ，著明な末梢好中球増加，脾腫を来とし，ヌードマウス移植片の培養上清中には顆粒球系コロニー刺激活性が認められ，以上からCSF産生腫瘍と確診された．本症例は文献的検索の限り世界で第2例目のCSF産生悪性胸膜中皮腫であり，また成熟好中球だけでなく好酸球増加を呈した点に関しても貴重な症例と考えられたので報告した．

〔日内会誌 78：506～511，1989〕

結 言

近年，造血因子に関する研究の進歩に伴い，数多くのcolony-stimulating factor（以下CSFと略す）産生腫瘍が報告されている．従来報告されてきたCSF産生腫瘍は好中球増加が前面に立つgranulocyte-CSF(G-CSF)産生腫瘍が主体を占めていると推定される．

今回我々は著明な成熟好中球増加だけでなく成熟好酸球増加も伴うCSF産生悪性胸膜中皮腫の極めてまれな症例を経験したので報告する．

症 例

症例： 43才，男性．

主訴： 右胸部重圧感．

家族歴，既往歴： 特記すべき事なし．

生活歴： 約20年間大工．アスベスト曝露歴がある．タバコ1日20本×23年．

現病歴： 生来健康．昭和60年度集団検診で胸部異常陰影を指摘されたが放置．61年6月集団検診で再び異常陰影を指摘され，7月下旬頃から右胸部重圧感も自覚したため，当院内科受診し，同

〔昭和63年6月29日受稿〕本論文の要旨は第124回日本内科学会東北地方会（昭和63年2月12日，仙台）で発表した．

A case of malignant pleural mesothelioma producing colony-stimulating factor (CSF).

Hitoaki OKAZAKI, Shogo KANO¹⁾, Kiyohiko HATAKE, Yasusada MIURA²⁾, Kazuo MOTOYOSHI and

Masaki SAITO³⁾, ¹⁾Department of Medicine, Division of Clinical Immunology, ²⁾Hematology, Department of Medicine and ³⁾Division of Hemopoiesis, Institute of Hematology, Jichi Medical School, Tochigi

Tatsumi HIMORI, Noboru ASO, Makoto KASHIWAGI and Kenji BABA, Department of Internal Medicine, Miyagi Prefectural Semine Hospital, Miyagi

Hideo ARAI¹⁾ and Nobuaki TAMAHASHI²⁾ Department of Internal Medicine¹⁾ and ²⁾Department of Pathology, The Research Instituted for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University, Sendai.

表 1. 入院時検査所見

Peripheral blood		ova (-)	
RBC	531×10 ⁴ /mm ³	Blood chemistry	
Hb	14.4 g/dl	TP	8.0 g/dl
Hct	44.8 %	Alb	56.3 %
Reticulocyte	14 %	α_1 -gl	3.3 %
WBC	9.6×10 ³ /mm ³	α_2 -gl	10.0 %
N.seg	62 %	β -gl	11.0 %
N.band	1 %	γ -gl	19.4 %
eosin	4 %	GOT	17 IU/l
baso	1 %	GPT	12 IU/l
lymph	31 %	Al-p	283 IU/l
mono	1 %	LDH	309 IU/l
Platelet	39×10 ⁴ /mm ³	BUN	11.3 mg/dl
Serological exam.		Creatinine	1.0 mg/dl
CRP	1.2 mg/dl	UA	4.0 mg/dl
RA	(-)	Na	141 mEq/l
ESR	12 mm/h	K	4.3 mEq/l
Tumor marker		Cl	102 mEq/l
Urine polyamines		Ca	9.6 mg/dl
	26 mcmol/g	Sputum	
CEA-s	0.5 ng/ml	cytology	Class II
Urinalysis		culture	normal flora
sugar	(-)	PPD	0×0 mm
protein	(-)		38×32mm
Stool exam.			
Occult blood	(-)

図 1. 入院時胸部X線写真. 右中下肺野に胸壁に接した腫瘍陰影を認める.

図 2. 胸部CT像. 右壁側胸膜より結節性に突出する腫瘍があり, その一部に低吸収域がみられ, また胸壁浸潤を認める.

年 8 月 26 日精査のため入院した.

入院時現症: 身長168cm, 体重62kg, 体温37.2℃, 血圧124/70mmHg, 脈拍68/分, 整, 呼吸数14/分, 貧血, 黄疸, 表在リンパ節腫大などはない. 胸部理学的所見では心音正常. 右中, 下肺野は打診上濁音を呈し, 呼吸音は減弱. 右第IV肋間前腋窩線上に径5×2×1cm, 表在平滑で弾性硬の腫瘍が触知された. 腹部は平坦で, 肝, 脾, 腎は触知されない. 四肢の浮腫, バチ指, 神経学的異常などは認められなかった.

入院時検査成績: 表 1 に示したように, 末梢血では白血球数9600/mm³で軽度上昇していたが分画は正常. 貧血なく, 血小板数も正常. CRP 1.2 mg/dlであったが, 血沈は正常であった. 肝腎機能に異常はなく, 血清カルシウム値も正常であった. 胸部X線写真(図 1)では, 右中下肺野に胸壁に接した腫瘍陰影を認めた. 胸部CT像(図 2)では, 右壁側胸膜より結節性に突出する腫瘍があり, その一部に低吸収域がみられ, また胸壁浸潤を認め

た. なお腹部CT検査で腫瘍の横隔膜下浸潤が確認された.

入院後臨床経過(図 3): 喀痰細胞診, および気管支鏡検査で有意の所見がえられなかったため, 9 月 2 日経皮的腫瘍生検を施行. その組織像では悪性胸膜中皮腫が疑われた. CT検査で横隔膜下浸潤を認め, Butchartらのstage分類ではIII期であり¹⁾, 外科的切除は不能と判定し, 化学療法(ADR, 5FU)を開始した. しかし, 胸部X線像上腫瘍陰影は徐々に増大し, 腹水貯留も出現した.

症 状

図 3. 臨床経過

表 2. 検査所見 (昭和62年 1月12日)

Peripheral blood		Megk.c	275/mm ³
RBC	466×10 ⁴ /mm ³	M/E ratio	8.3
Hb	13.2 g/dl	Myeloid series	
Hct	38.1 %	Neutrophilic series	
Reticulocyte	16 %		60.8 %
WBC	63.1×10 ³ /mm ³	Myeloblast	
N.meta	1 %		0.2 %
N.band	16 %	Promyelo	4.8 %
N.seg	42 %	Myelo	11.4 %
eosin	33 %	Meta	14.0 %
baso	1 %	Stab	24.0 %
lymph	1 %	Seg	6.4 %
mono	6 %	Eosinophilic series	
Platelet	51×10 ⁴ /mm ³		21.4 %
Blood chemistry		Promyelo	0.4 %
GOT	51 IU/l	Myelo	1.4 %
Al-p	920 IU/l	Meta	3.6 %
LDH	1,581 IU/l	Stab~Seg	16.0 %
Ca	8.5 mg/dl	Baso	0.8 %
ESR	30 mm/h	Mono	2.2 %
CRP	2.5 mg/dl	Lymph	2.2 %
Tumor marker		Erythroid series	10.0 %
Urine polyamines		Plasma	1.4 %
	38 mcmol/g	Neutrophil alkaline	
CEA-s	0.5 ng/ml	phosphatase(NAP)	99 %
IAP	1,312 μg/ml	NAP score	310
AFP	<5 ng/ml	VB ₁₂	3,100 pg/ml
Chromosomal study		Folic acid	1.5 ng/ml
	46 XY	Lysozyme	
	Ph ¹ (-)	(serum)	12.3 μg/ml
Bone marrow picture		(urine)	0.9 μg/ml
NCC	36.1×10 ⁴ /mm ³		

白血球数は12月より急激に上昇し、昭和62年1月12日には63100/mm³に達した(表2)。分画では成熟好中球58%，成熟好酸球33%であった。骨髓は顆粒球系過形成像が認められ、分画では好中球系、

図 4. 上：胸膜腫瘍は密に増殖した紡錘型細胞で構成され、核は多形性に富み肉腫様である。下：肺転移巣には肺大細胞癌様形態が目立つ部分が混在している。(HE染色, ×200)

好酸球系共に増加していたが、骨髓芽球の増加はなかった。巨核球数は275と増加していた。好中球アルカリフォスファターゼ(NAP)陽性率は99%，NAPスコアは310と高値で、染色体分析ではPh¹染色体は陰性だった。その他、Al-p, LDHが高値を示した。

末梢白血球数は1月24日には135000/mm³に達し、分画では成熟好中球が91%を占め、成熟好酸球は2%であった。胸部X線像上、ほぼ右側全肺野を占める異常陰影の拡大と、高度の腹水貯留のため、入院5カ月後の1月29日死亡した。

剖検所見： 病理解剖所見では肥厚した灰白色の肺胸膜が肺実質を完全に被覆し、中心壊死を伴った灰白色の腫瘍が多数認められ、胸壁、横隔膜への浸潤を伴っていた。腫瘍は横隔膜より連続して広範囲に腹膜に浸潤し、約4lの黄褐色の腹水貯留が認められた。両側肺、両側腎、右肺門、縦

隔リンパ節に最大径4cmの白色充実性の転移巣を認めたが、他に原発巣と思われる腫瘍は存在しなかった。病理組織学的には胸膜腫瘍は密に増殖した紡錘型細胞で構成され、核は多形性に富み、肉腫様であり(図4, 上), 肺転移巣には肺大細胞癌様形態が目立つ部分が混在していた(図4, 下)。免疫組織化学的にはvimentin強陽性, cytokeratin弱陽性でCEAは陰性であった²⁾。また腫瘍組織内のヒアルロン酸量は乾燥重量あたり0.21mg/g, ムコ多糖のサブタイプでヒアルロン酸の比が46%と高値であり³⁾、以上より本腫瘍は悪性胸膜中皮腫(2相型)と診断された。

骨髓は過形成で、著明な顆粒球系の増生が認められ、好中球に加えて好酸球と比較的小型の巨核球も軽度増加していた(図5)。

図5. 骨髓(胸骨)の病理組織像(HE染色, $\times 200$)。著明な顆粒球系の増生が認められ、好中球に加えて、好酸球、比較的小型の巨核球も軽度増加している。

CSF産生についての証明： 実験方法および結果(表3)

(1) ノードマウスの血液学的所見

剖検時に得られた腫瘍組織を生理食塩水で洗浄後3mm大に細切し、ノードマウスに移植した。移植後約3週間で腫瘍の増大、脾腫大(正常の約7倍)、末梢白血球数 $966000/\mu\text{l}$ (成熟好中球98%)と著明に増加した。

(2) 腫瘍片培養上清のCSF活性の測定

(i) 培養上清の作製： ノードマウス継代腫瘍の約3mm大の切片数個に血清無添加のRPMI 1640培養液2mlを加え、35mmシャーレに入れ5% CO_2 , 37°Cで培養し、5日～7日目の培養上清を得た。

(ii) CSF活性の測定： 正常ヒト骨髓細胞からFicoll-Hypaqueによる比重遠心法で単核球を得、さらにカルボニル鉄食法により非貪食細胞を得た。これを標的細胞として($5.0 \times 10^4/\text{dish}$)、Iscove's modified Dulbecco's mediumに最終濃度0.3%寒天、20%牛胎児血清、計1mlを加えた半固型培地中で7日間培養した。形成された10～19個の細胞集塊をクラスター、20個以上の細胞集塊をコロニーと算定した。陽性コントロールとしてはヒトrecombinant GM-CSF(住友製薬)を用いた。実験はすべてtriplicateで行ない、その平均値を検討した⁴⁾。

表3に示すように本症例の尿および血清では少数であるがクラスター形成を認め、腫瘍片培養上

表3. 実験結果

① ノードマウスの血液学的所見

末梢白血球 $966,000/\mu\text{l}$ (正常値 $3,000-5,000/\mu\text{l}$)
脾臓 1.56g

② コロニー刺激活性の測定

Materials		Cluster	Colony
Urine	$\times 1(10\% \text{ 添加})$	$31 \pm 1/5 \times 10^4 \text{ cells}$	
Serum	$\times 1(10\% \text{ 添加})$	$18 \pm 1/5 \times 10^4 \text{ cells}$	
TCM	$\times 1(10\% \text{ 添加})$		$84 \pm 8/5 \times 10^4 \text{ cells}$
rGM-CSF	$\times 1(20\text{ng/ml})$		$169 \pm 10/5 \times 10^4 \text{ cells}$
only target cell		0	0

TCM: Tumor conditioned medium

rGM-CSF: recombinant GM-CSF

清10%添加により, rGM-CSF 20ng/ml添加時の約50%のコロニー形成を示した。ライトギムザおよびエステラーゼ2重染色ではすべてのコロニーは好中球とマクロファージの両方から構成されるGMコロニーであり, 好酸球を主体とするコロニーは認められなかった。

考 案

本症例は感染症や骨髄癌腫症などの明らかな白血球増加症の原因がなく, 腫瘍の増大に伴い末梢白血球が増加し, 腫瘍片培養上清中にはCSF活性を認め, またヌードマウスに移植してもマウスの末梢好中球増加が認められたことより, 明らかにCSF産生腫瘍であると思われる。尿中, 血清のCSF活性は低値であったが, これは阻害物質の混在によるかあるいは循環血漿量に対する腫瘍量が少いためと推測される⁵⁾⁶⁾。

CSF産生腫瘍に関しては1977年浅野らが世界で初めてCSF産生肺癌を報告して以来⁷⁾, 今回の症例を含めて約49例が報告され^{6)~18)}, その内訳は表4のとおりである。年齢は 57.8 ± 12.9 才, 男性は女性の約1.7倍で, 原発巣別では肺癌が最も多く, その組織別では大細胞癌と扁平上皮癌が多い。生存期間の平均は5.4カ月であり, 予後は極めて不良である。悪性胸膜中皮腫でCSF活性を証明したのは本症例が世界で第2例目である¹³⁾。

近年分子クローニングの結果, 好中球, マクロファージ系に働くCSFとしてはG-CSF, GM-CSF, macrophage-CSF (M-CSF), B cell

stimulatory factor 2/interleukin 6 (BSF-2/IL-6) などがあり, またinterleukin 3 (IL-3) はmulti-CSFとして好中球マクロファージ系にも働くことがわかった。それぞれヒトおよびマウスのものが得られ, 互いに分子相同性があるためその活性もGM-CSF, IL3を除き, 両者の骨髄細胞に交叉して働く。従来報告されてきたCSF産生腫瘍例は好中球増加が前面に立ち, またヌードマウス移植では主として好中球が増加し, さらにこれらの腫瘍から樹立された株細胞を用いてG-CSFの分子クローニングが行われたことから, 少なくともG-CSFを産生していたことは間違いのないものと考えられる¹⁸⁾。しかし, 他の好中球増加をおこすCSFも産生されていたかどうかは十分に確認されていない。

本例ではCSF活性測定の際に形成されたコロニーはGMコロニーであり, 腫瘍移植ヌードマウスでは著明な末梢好中球増加のみを呈した。GM-CSFはヒト・マウスに交叉性がないことから, GM-CSFが単独に産生されていた可能性は低く, 従って本腫瘍はG-CSF単独またはG-CSFとGM-CSFの両方を産生していたと考えられる。

さて好酸球の分化増殖に関与する因子としてはinterleukin 5 (IL5), GM-CSF¹⁹⁾などが知られており, 最近山口らはIL5が好酸球の分化増殖を特異的に促進する因子であり, G-CSFとの協同作用もみられることを報告している²⁰⁾。臨床経過中に観察された好酸球増加の機序については, 腫瘍移植ヌードマウスで好酸球増加が認められず, IL5はヒト・マウスに交叉性があることから, IL5が産生されていた可能性は低く, GM-CSFの作用に基づいて好酸球増加を呈した可能性が考えられるが, 今回の実験ではこの点十分に解明することが出来なかった。

結 語

極めてまれなCSF産生悪性胸膜中皮腫の1症例について, 文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Butchart EG, et al: Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesoth-

表4. CSF産生腫瘍の文献調査

年 令	17~84才(57.8±12.9): 50~59才にピーク		
性 別	男30例(62.5%), 女18例(37.5%), 不明 1例		
原発巣と組織型			
肺	30例(61.2%)	{ 大細胞癌17例, 扁平上皮癌 8例, 腺癌 3例, 小細胞癌 1例, 不明 1例	
胸膜	2例(4.1%)	{ 悪性胸膜中皮腫 2例——線維型 1例 2相型 1例(自験例)	
鼻咽頭	3例(6.1%)	胆嚢 2例(4.1%)	
甲状腺	3例(6.1%)	その他 7例(14.3%)	
腎	2例(4.1%)		
白血球数	15,000~177,000/mm ³ (74,158±33,876)		
生存期間	23日~2.5年(5.4±5.6ヵ月 n: 38)		
検査所見			
高Ca血症	11例(22.4%)		
血小板増加	8例(16.3%)		
好酸球増加	2例(4.1%)		

- elioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 31: 15, 1976.
- 2) 草間 博: 悪性胸膜中皮腫剖検例の病理学的研究. *東医大誌* 44: 23, 1986.
 - 3) 荒井秀夫, 他: 原発性胸膜腫瘍(悪性)の診断におけるヒアルロン酸の意義について. *肺癌* 27: 473, 1987.
 - 4) Bradley TR, Metcalf D: The growth of mouse bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 44: 287, 1966.
 - 5) Boegel F, et al: Evaluation of radioimmunoassay and in vitro colony assay techniques for determination of colony-stimulating factor and inhibitory activity in murine serum and tissue. *Blood* 58: 1141, 1981.
 - 6) Miura Y: Tumors producing hemopoietic factors. Takaku F and Golde DW, ed, *Hematopoietic Stem Cells*, Dekker, New York, 1985, p309.
 - 7) Asano S, et al: Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* 49: 845, 1977.
 - 8) Okabe T, et al: Establishment and characterization of a human cancer cell line that produces human colony-stimulating factor. *Cancer Res* 38: 3910, 1978.
 - 9) Suda T, et al: A case of lung cancer associated with granulocytosis and production of colony-stimulating activity by the tumor. *Brit J Cancer* 41: 980, 1980.
 - 10) Saito K, et al: Primary squamous cell carcinoma of the thyroid associated with marked leukocytosis and hypercalcemia. *Cancer* 48: 2080, 1981.
 - 11) Kodama T, et al: Large cell carcinoma of the lung associated with marked eosinophilia. *Cancer* 54: 2313, 1984.
 - 12) Obara T, et al: A case of gastric carcinoma associated with excessive granulocytosis. Production of a colony-stimulating factor by the tumor. *Cancer* 56: 782, 1985.
 - 13) 辻 重行, 他: Colony stimulating factor産生悪性胸膜中皮腫の1例. *肺癌* 26: 195, 1986.
 - 14) 西村元伸, 他: Colony stimulating factor(CSF)産生腎細胞癌の1例. *臨床血液* 27: 2131, 1986.
 - 15) 高岡和夫, 他: Colony stimulating factor(CSF)産生甲状腺未分化癌の1例. *日内会誌* 75: 69, 1986.
 - 16) 吉原幸治郎, 他: CSF (colony-stimulating factor)産生肺癌の1剖検例と文献的考察. *癌の臨床* 32: 805, 1986.
 - 17) 塩出純二, 他: 分化誘導活性を認めたコロニー刺激因子産生肺癌の1例. *日内会誌* 76: 1109, 1987.
 - 18) 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍とCSF. *医学のあゆみ* 143: 509, 1987.
 - 19) Metcalf D: The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 167: 257, 1986.
 - 20) Yamaguchi Y, et al: Purified interleukin 5 supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors. *J Exp Med* 167: 43, 1988.