

症例報告

血清 G-CSF・AFP が高値を示した胆嚢癌の 1 例

¹⁾長汐病院 内科²⁾東京女子医科大学 附属消化器病センター 内科³⁾東京女子医科大学 医学部 第二病理学シズ マ 静間 トオル 徹¹⁾²⁾・オ バタ 小幡 ヒロシ 裕¹⁾²⁾・ハシモト エツ コ 悦子²⁾・イケ ダ イク オ 郁雄³⁾

(受付 平成 15 年 2 月 15 日)

A Case of Gallbladder Carcinoma Accompanied with High Levels of Serum Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Alpha-Fetoprotein**Toru SHIZUMA¹⁾²⁾, Hiroshi OBATA¹⁾²⁾, Etsuko HASHIMOTO²⁾ and Ikuo IKEDA³⁾**¹⁾Department of Internal Medicine, Nagashio Hospital²⁾Department of Medicine, Institute of Gastroenterology, and³⁾Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

A 79-year-old female was transferred to our department with suspected liver tumor. Laboratory examinations showed leukocytosis (9,530/ μ l) and high levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, and alpha-fetoprotein (AFP). Ultrasonography and computed tomography demonstrated a solitary tumor in the right lobe of the liver, and the gallbladder was not detected. A needle biopsy specimen of the liver tumor revealed moderately differentiated adenocarcinoma and we diagnosed suspected gallbladder carcinoma with liver infiltration. Fever of 37 °C to 38.5 °C persisted from 5 days after transfer and the leukocyte count in the peripheral blood increased to a maximum of 3.7×10^4 / μ l during observation. The serum granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) level was high (122 pg/ml) and bone marrow aspiration showed hyperplasia of the mature neutrophils. There was no evidence of infection. Conservative therapy was given, and the patient died after 17 weeks. Immunohistochemically, the moderately differentiated adenocarcinoma cells at necropsy showed positive staining for CEA, and negative staining for AFP. These clinical findings indicated that the high level of G-CSF might have originated from the gallbladder carcinoma, though infection can not be ruled out as a possible cause.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), gallbladder carcinoma, leukocytosis, alpha-fetoprotein (AFP)

緒 言

感染症や骨髄転移を認めない悪性腫瘍患者において、ときに著明な白血球増多症を来す¹⁾ことが以前より知られていたが、その発症機序のひとつ

として、Asano ら²⁾により granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を産生する腫瘍の存在が証明され、以後肺癌をはじめとして種々の G-CSF 産生腫瘍が報告¹⁾されている。

表 転科時検査所見

血算		生化学・免疫		腫瘍マーカー	
WBC	9,530 / μ l	ZTT	3.4 U	CEA	7.9 ng/ml
Baso	1.0 %	T-bil	0.5 mg/dl	CA 19-9	2,328 U/ml
Eosino	1.4 %	GOT	42 U/l	AFP	845 ng/ml
Neutro	76.2 %	GPT	25 U/l	L1	6.1 %
Lympho	15.3 %	LDH	1,159 U/l	L2+L3	93.9 %
Mono	6.1 %	Alp	446 U/l	PIVKA-II	38 mAU/ml
RBC	454 \times 10 ⁴ / μ l	γ -GTP	64 U/l	肝炎ウイルスマーカー	
Hb	13.0 g/dl	LAP	94 U/l	HBs Ag	(-)
Plt	28.8 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	16.0 mg/dl	HCV Ab	(-)
		Cre	0.6 mg/dl		
		CRP	2.7 mg/dl		

G-CSF 産生腫瘍の確定診断には、血清 G-CSF の高値と腫瘍組織からの G-CSF 産生を証明することが必須³⁾とされているが、担癌患者で血清 G-CSF の高値と白血球増多症を呈し、感染症や白血病などが否定された症例についても、G-CSF 産生腫瘍の疑診例として報告が散見されている。

今回我々は、胆嚢原発と考えられ、白血球増多症・血清 G-CSF の高値を伴い、G-CSF 産生腫瘍が疑われた腺癌の 1 例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：79 歳女性。

既往歴：1994 年 心筋梗塞。

家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：1999 年 10 月 29 日に脳梗塞で他院に入院し、急性期の加療後に当院循環器内科に転院したが、腹部超音波検査で肝腫瘍が認められたため、同年 12 月 14 日に当科に転科となった。

転科時現症：体温 36.3℃、脈拍 84/分。眼球結膜に黄疸はない。心肺聴診上異常所見はない。腹部に腫瘍は触知しない。左片麻痺が認められた。

転科時検査所見：WBC は軽度の増多 (9,530/ μ l) を認め、肝胆道系酵素および carcinoembryonic antigen (CEA)・carbohydrate antigen (CA) 19-9・alpha-fetoprotein (AFP) が高値であった。また AFP レクチン分画では、L2 と L3 のバンドが分離されず、L2+L3 が 93.9% であった (表)。

腹部超音波検査：肝 S5 を中心に径 6cm 大の腫

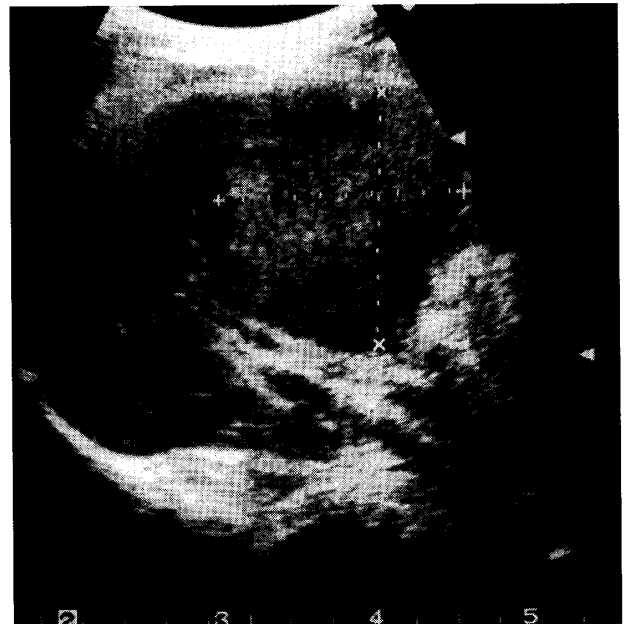


図 1 腹部超音波検査 (右肋間走査)
肝 S5 を中心に、径 6cm 大のやや高エコーの腫瘍が認められた。

瘍が認められ、胆管・門脈を軽度圧排していた (図 1)。腫瘍周囲の胆管拡張像は認めなかった。

腹部 CT 検査：胆嚢は同定できず、肝 S4, 5, 6, 8 に径 7cm 大の単発性の腫瘍が認められた。肝腫瘍は単純 CT で低吸収域であり、造影 CT の動脈優位相 (図 2a) では造影効果が乏しく、平衡相 (図 2b) において delayed enhancement を示した。また脾腫は認めなかった。

腹部 MRI 検査：肝腫瘍は T1 強調画像では低

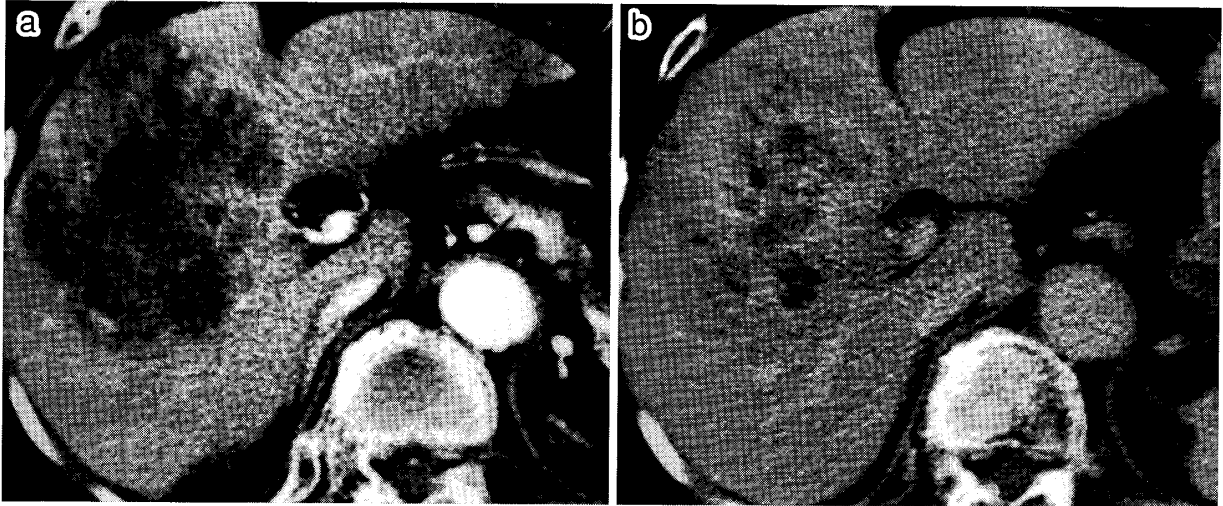


図2 腹部CT検査

肝S5を中心に径7cm大の腫瘍が認められた。動脈優位相では、腫瘍内部の造影効果はほとんど認めず(2a)、平衡相においては、周囲肝と同程度のdelayed enhancementを示した(2b)。

信号で、T2強調画像では不均一な高信号であった。MRCPでは左右肝管から総胆管に異常所見はなく、胆嚢は描出されなかった。

転科後経過：画像所見より乏血性腫瘍と考えられ、超音波ガイド下に肝腫瘍生検を施行したところ、中分化型腺癌(AFP染色では陰性)であった。全身検索でも原発巣は認めず、胆管細胞癌の可能性も否定はできなかったが、塊状型の胆嚢癌・肝浸潤と診断された。なお転科5日目からは 37.5°C 以上の発熱がみられたが、各種培養は陰性で抗生物質の投与にも反応せず、感染症は明らかではなかった。以後 $37\sim 38^{\circ}\text{C}$ 台の発熱が続き、白血球数は最高 $3.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ (好中球94%)までの増多が認められた。また血清G-CSF値(転科10週後)は 122pg/ml と高値を示し、骨髓穿刺では芽球の増多や異常細胞は認めず、分葉核球の割合のみ41%(基準値6~12%)と上昇していた。なおCRP値もほぼ白血球数の増減と一致して推移し、血清CEA・CA19-9・AFP値については漸増傾向は認めなかったが、protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA)-IIは 144mAU/ml まで上昇した。全身状態を考慮し化学療法は施行せず、転科17週後に死亡した(図3)。

Necropsy 組織所見：肝腫瘍は中分化型腺癌

で、CEA染色では染色(図4)されたが、AFP染色では染色されなかった。また周囲肝組織は脂肪肝で、門脈域の線維化等の慢性肝炎の所見は認めなかった。

考 察

G-CSFは好中球系細胞に特異的に作用する造血因子であるが、G-CSF産生腫瘍はAsanoら²⁾により初めて証明され、肺癌の頻度が最も高い¹⁾とされている。またG-CSF産生腫瘍の確定診断には、血清G-CSFの高値と腫瘍組織からのG-CSF産生を証明することが必須であるが、白血球増多は成熟好中球が主体¹⁾であること、腫瘍の摘出により白血球数・血清G-CSF値が正常化する³⁾こと、などが診断の一助になるとされている。

なお肝胆道系腫瘍においては、G-CSF産生腫瘍は少ない⁴⁾とされ、我々が検索した限り、G-CSF産生胆嚢癌の報告は、腫瘍組織からのG-CSF産生が証明されていない症例(疑診例)を含めても、15例(1982~2001年)のみであった。また本症例では、血清G-CSFとAFPが共に高値を示したが、血清AFPの高値を伴ったG-CSF産生胆嚢癌はこれまでに報告されていない。

本症例では、血清G-CSFが高値(122pg/ml)を示し、短期間で最高 $3.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ の白血球増多(白

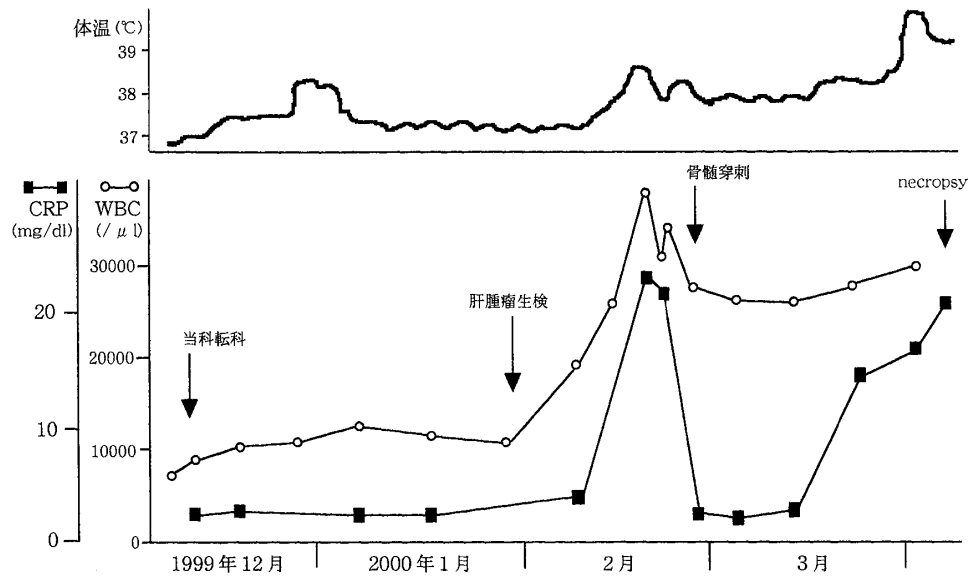


図3 転科後の臨床経過

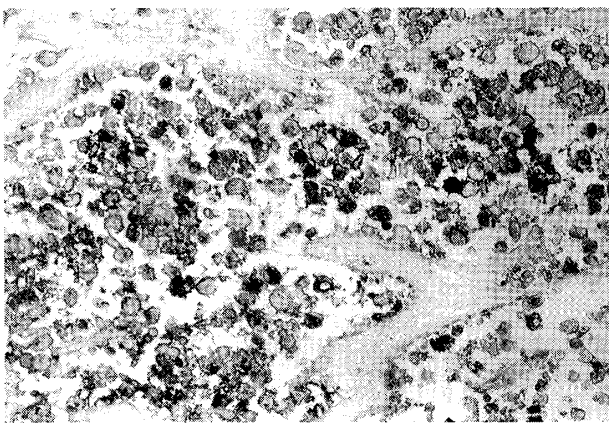


図4 肝腫瘍の necropsy 組織所見
中分化型腺癌であり、CEA 染色で染色された。

血球分画でも好中球が常に90%以上を占めた)を来したことや、骨髄穿刺で芽球の増多や異常細胞の出現はなく、成熟好中球の著明な増多が認められており、G-CSF産生腫瘍の臨床検査所見と合致³⁾すると考えられた。しかしながら、腫瘍組織からのG-CSF産生は証明されておらず、確定診断には至っていない。

血清G-CSF値と健常人・各疾患例との関連については、従来より種々の報告がみられている。健常人における血清G-CSF値に関しては、全例が10pg/ml未満であったとする報告⁵⁾や、32例中28

例(88%)で40pg/ml以下で、全例が100pg/ml以下であったとする報告⁶⁾、さらに56例中49例(88%)で30pg/ml以下で、1例のみ100pg/ml以上であったとする報告⁷⁾などがみられている。また明らかな疾患を認めない高齢者(75歳以上)における血清G-CSF値は $28.8 \pm 22.3 \text{ pg/ml}$ ⁶⁾とされ、健常人では末梢血好中球数と血清G-CSF値には相関関係がない⁵⁾ことが報告されており、血清G-CSF値の著増は、健常人においては稀と考えられる。

また本症例では、白血球増多を来した約1カ月前に脳梗塞を発症しているが、Ohharaら⁸⁾は脳血管障害以外の疾患を有し、白血球数異常を伴わない患者では、全例(100例)で血清G-CSF値が60pg/ml以下であったのに対し、脳梗塞患者では6.1%(5/82例)で60pg/ml以上であり、有意に血清G-CSF値が高かったことを報告している。なおこの報告では、G-CSF値が高値をとり得る感染症の併発の有無については記載がないが、脳血管障害患者の99.3%(142/143例)では血清G-CSF値は100pg/ml以下であったとしており、脳梗塞患者においてもG-CSF値の著増例は稀と考えられる。

また生体では好中球を一定に維持するため、G-CSF値がfeedback機構により調節されている⁵⁾と考えられており、血液疾患の検討でも、重篤な

neutropenia の際に G-CSF 値が高値を示す⁵⁾⁷⁾ことや、加療の修飾を除けば白血病でも血清 G-CSF 値は高値を示さない³⁾⁹⁾ことが報告されている。

本症例では、末梢血好中球数が $3.48 \times 10^4/\mu\text{l}$ までの増多を来し、ほぼ同時期の血清 G-CSF が高値を示したが、従来の報告からも若干の例外を除けば、末梢血好中球の増多と血清 G-CSF の高値とを同時に来す疾患としては悪性腫瘍と感染症³⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾が挙げられている。なお細菌感染症の急性期では、血清 G-CSF 値が数百～数千 pg/ml まで著増することがあり、回復期には正常化する⁶⁾ことや、初感染例に比べ反復感染例では血清 G-CSF 値の上昇の程度が軽いことなどが報告¹⁰⁾されているが、白血球増多症と血清 G-CSF の高値を伴う担癌患者において、腫瘍からの G-CSF 産生が証明されていない場合には、感染症と G-CSF 産生腫瘍の鑑別は困難と思われる。

また G-CSF 産生腫瘍における血清 G-CSF の高値については、腫瘍からの G-CSF 産生による上昇以外に、interleukin (IL)-1・IL-6 などの炎症性サイトカインが同時に産生³⁾¹¹⁾され、これらのサイトカインにより血管内皮細胞・線維芽細胞などで G-CSF の産生が亢進し、二次的に血清 G-CSF 値が上昇する機序も考えられている。本症例でも 38℃ 以上の発熱・CRP 値の上昇を認めており、これらのサイトカインが産生されていた可能性も考えられるが、細菌感染症においても、エンドトキシンにより単球から G-CSF・IL-1・tumor necrosis factor (TNF) が産生される⁵⁾⁶⁾ことや、前述の通り IL-1 や TNF により血管内皮細胞・線維芽細胞などで G-CSF が産生⁵⁾⁶⁾されることなどが報告されており、細菌感染症において血清 G-CSF が高値を来す一因と考えられている。

また細菌感染症では、 $3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上の白血球増多症を呈することは少ない³⁾とされ、本症例においても臨床経過上は感染症を認めておらず、白血球増多・血清 G-CSF の高値については、腫瘍によるものと推測された。しかしながら、腫瘍組織からの G-CSF 産生が証明されておらず、炎症所見を伴っていることから、感染症の可能性を完全に否定することはできないものと考えられる。

なお本症例では、AFP 染色で腫瘍細胞が染色されなかったものの、AFP レクチン分画では L2 と L3 のバンドが分離されず、肝外 AFP 産生腫瘍のパターン¹²⁾を呈していたことや、周囲肝組織においても慢性肝炎の所見を認めなかったことから、血清 AFP の高値についても胆嚢癌からの産生が疑われた。また AFP・CEA 産生胆嚢癌では、AFP と CEA が同一の細胞から産生される場合と異なる細胞から産生される場合¹³⁾¹⁴⁾があるとされ、本症例において腫瘍細胞が CEA 染色では陽性で、AFP 染色では陰性であった理由としては、AFP と CEA の産生細胞が異なり、採取された組織では AFP 産生細胞が同定できなかったことや、AFP の産生量が少なかったことなどの可能性も考えられた。

なお G-CSF 産生腫瘍の予後は不良であり、白血球増多を来してからの生存期間は、平均約 3 カ月¹⁾とする報告もみられている。また Omura ら¹⁵⁾も G-CSF 産生胆嚢癌症例では、全例が 6 カ月以内に死亡していることを報告しているが、本症例でも白血球増多を認めた時点から 4 カ月で死亡した。

結 語

今回我々は、白血球増多症と血清 G-CSF の高値を伴い、胆嚢原発と考えられた腺癌の 1 例を報告した。なお本症例のように腫瘍組織からの G-CSF 産生が証明されておらず、発熱や炎症所見を有する場合には、G-CSF 産生腫瘍と感染症との鑑別が困難と考えられた。

本論文の要旨は、第 34 回日本肝臓学会東部会(2002 年 11 月 筑波)において発表した。

文 献

- 1) 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍と CSF. 医のあゆみ 143: 509-511, 1987
- 2) Asano S, Urabe A, Okabe T 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: 845-852, 1977
- 3) 北川誠一: CSF 産生腫瘍. 日臨(別冊 血液症候群 II): 25-27, 1998
- 4) 柿木嘉平太, 竹森康弘, 野田八嗣ほか: G-CSF 産生肝内胆管癌の 1 剖検例. 日消病会誌 97:

- 1165-1169, 2000
- 5) 福井 博, 辻田重信, 北野浩行ほか: 血中顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF): 肝硬変における検討. 臨消内 **10**: 1961-1965, 1995
 - 6) Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T et al: Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with infections. *Blood* **76**: 1962-1964, 1990
 - 7) Watari K, Asano S, Shirafuji N et al: Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay. *Blood* **73**: 117-122, 1989
 - 8) Ohhara N, Okamura S, Kubota A et al: Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with cerebrovascular diseases. *Life Sci* **53**: 939-943, 1993
 - 9) Shimasaki AK, Hirata K, Kawamura T et al: The level of serum granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients with leukocytosis. *Intern Med* **31**: 861-865, 1992
 - 10) Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T et al: Serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with repeated infections. *Am J Hematol* **41**: 190-193, 1992
 - 11) Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y et al: Liver damage in patients with colony-stimulating factor-producing tumors. *Am J Med* **94**: 125-132, 1993
 - 12) 武田和久: 癌胎児タンパク α -Fetoprotein. 内科 **60**: 630-636, 1987
 - 13) 大曲勝久, 森川俊一, 今西建夫ほか: 血清 AFP, CEA, CA19-9 が高値を示した胆嚢癌の 1 剖検例. 癌の臨 **37**: 178-182, 1991
 - 14) Ono T, Komatsu M, Hoshino T et al: Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9-producing gallbladder cancer. *J Gastroenterol* **31**: 742-746, 1996
 - 15) Omura N, Abe S, Hirai K et al: A case of granulocyte-colony stimulating factor producing gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* **94**: 273-275, 1999