

症例報告

G-CSF産生食道癌肉腫の1手術例

末田侑香, 原田栄二郎, 河内隆将, 藤田顕弘, 竹本圭宏, 濱野公一

山口大学大学院医学系研究科 器官病態外科学 (第一外科) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : G-CSF, 食道癌肉腫, G-CSF産生癌肉腫, G-CSF産生食道癌肉腫

和文抄録

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 産生食道癌肉腫の1切除例を経験したので報告する。患者は59歳女性で嚥下障害を主訴に近医を受診し、食道腫瘍を指摘されて当科紹介となった。紹介前から感染所見の乏しいCRP高値と発熱を認め、血中G-CSF値は52.2pg/mlと上昇しG-CSF産生食道癌が疑われた。生検で扁平上皮癌, cStage IIの診断となったが、異化亢進状態での術前化学療法 (NAC) はリスクが高いと判断し、診断的治療として食道亜全摘術 (2領域郭清) および胸骨後経路での胃管再建を先行した。術後病理診断では腫瘍部分に肉腫成分、腫瘍に連続した上皮下に中分化な扁平上皮癌成分を認め、抗G-CSF抗体免疫染色陽性でありG-CSF産生食道癌肉腫の診断に至った。術後は白血球数, CRP, 血中G-CSF値は低下傾向で、出血, 乳糜胸の合併症を認めたが術後52日目に自宅退院となった。術後補助療法の施行なく術後7年3ヵ月経過するが無再発生存中である。食道癌肉腫は本症例のように内視鏡生検で扁平上皮癌と診断されることが多いが、本症例で仮に術前から癌肉腫の可能性を念頭に置いていたとしても、当時のNACレジメンであるfluorouracil+cisplatin (FP) 療法はほとんど有効性の報告がなく手術先行が望ましい状況であったと考える。現在は食道癌のNACとしてDocetaxel+cisplatin+ fluorouracil (DCF) 療法が適応となり当時とは有効性が異なる

可能性があるが、経過からG-CSF産生腫瘍も疑う場合、NACには骨髓抑制等高リスクが伴うため、G-CSF産生の食道癌肉腫へのNACの施行は慎重に考慮すべきと思われる。またG-CSF産生食道癌肉腫は一般に予後不良とされているが本症例では補助療法無しで術後長期生存を得られている。分化度の高いG-CSF産生食道癌肉腫は必ずしも予後不良でない可能性があり、分化度と予後の相関性を明らかにするためにも、さらなる症例集積が望まれる。

1. 緒言

G-CSF産生腫瘍は、発熱や白血球数増加, CRP上昇などの特徴的な臨床経過を示す。術後1年以内の再発や死亡例の報告が比較的多く予後不良とされているが、報告数は自験例を含めて16例程度と症例数が少なく今後の症例集積が望まれる。今回中分化な扁平上皮癌成分をもつG-CSF産生食道癌肉腫に対して手術を施行し、長期生存が得られた1例を経験したため若干の文献的考察を加えて報告する。

2. 症例

患者 : 59歳 女性。

主訴 : 嚥下障害。

既往歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 半年前から嚥下障害を自覚していたが経過をみていた。

咳嗽で近医を受診した際にCT検査で食道に腫瘍性病変を指摘され、精査加療目的に2016年11月に当

科へ紹介された。紹介時から38℃前後の発熱を認めCRP高値であり、前医でも精査を行われていたが炎症の原因は不明であった。各種培養検査が行われ、抗生剤加療も開始されたが改善に乏しく、腫瘍熱の疑いでナプロキセン300mg/日を内服開始された状態で当科入院となった。

入院時現症：身長150.1cm、体重36.9kg、体温36.5℃、脈拍110回/分、整。

血液検査所見：ヘモグロビン10.9g/dlの正球性正色素性貧血を認めた。白血球数9460/ μ lと高値で好中球が62.6%を占め、左方移動はなかった。CRPは10.0mg/dlと上昇がみられたがプロカルシトニンは0.05ng/mlと正常範囲内であった。血清総蛋白7.1g/dl、アルブミン3.1g/dlとアルブミンの低下を認めた。CEA0.9ng/ml、SCC0.7ng/mlで腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。

検査所見：食道造影検査では胸部中部～下部食道に粗大な透亮像を認め、ガストログラフィンの通過性は良好であった。上部消化管内視鏡検査では切歯より25～34cmの位置に管腔の1/4周を占める1型の隆起性病変を認め（図1）、2箇所生検を行い中分化型扁平上皮癌の診断に至った。胸腹部CT検査では胸部中部～下部食道に約9cmに及ぶ食道内腔を占める病変を認め、周囲への明らかな浸潤はなかった。PET-CT検査では病変に一致してFDG集積（SUVmax 11.56）を認めたが、リンパ節転移や遠隔転移は認めず、cStage IIと診断した。

入院後経過：入院後もナプロキセン300mg/日の継続と、喀痰培養を参考にレボフロキサシン500mg/日を開始したがCRPは改善に乏しく、37℃後半の発熱も認めた。G-CSF産生腫瘍を疑って血中G-CSFを測定したところ、G-CSFは52.2pg/ml（正常域18pg/ml以下）、IL-6は6.2pg/ml（正常域4.0pg/ml以下）と高値であった。cStage IIの食道扁平上皮癌の術前診断ではあるが、炎症反応が上昇した異化亢進状態での術前化学療法（NAC）は通常以上の副作用が出るのが予想され、診断的治療を兼ねて手術を先行させることとした。ナプロキセンを600mg/日に増量したところCRPは低下傾向となり、入院13日目に手術を施行した。胸部中部～下部の病変かつ術前臨床的にリンパ節転移陰性症例であったため2領域郭清を伴う食道亜全摘術を施行する方針とした。

手術所見：右開胸/腹腔鏡補助下食道亜全摘術、2

領域郭清、胃管による胸骨後経路での再建術を施行した。胸水や胸膜播種は認めず、肉眼所見は1型腫瘍でsT2（MP）N0M0 sStage IIであった。出血量は280g、手術時間は8時間47分であった。

切除標本：胸部下部食道領域に8.0×3.5cmの垂有茎性の隆起性病変を認め、肉眼的に明らかな外膜浸潤は認めなかった（図2）。

病理所見：腫瘍上皮には中分化型の扁平上皮癌成分を認め、この扁平上皮癌から連続した上皮下には核の大小不整が目立つ、一部巨細胞を混じた肉腫の成分が広範に浸潤していた（図3 a, b, c）。一部筋層を超えて剥離面直下まで達するが明らかな露出はなかった。免疫染色の結果、腫瘍部分ではSMA（-）、Vimentin（±）、AE1/AE3（-）で、非上皮性腫



図1 上部消化管内視鏡検査

切歯より25～34cmにかけて管腔の1/4周を占める1型の隆起性病変を認めた。①裾野部分 ②腫瘍部分 ①②で生検を行いどちらも扁平上皮癌の診断であった。



図2 摘出標本

全長8cm、垂有茎性、表面は比較的平滑な隆起性病変であった。

瘍のパターンを示した。G-CSF免疫染色は腫瘍細胞の胞体に陽性であった(図3d)。Lt, 1型, pT3, pN0, pStage II。

術後経過：術翌日に右内胸動脈からの後出血に対して塞栓術＋血腫除去術を行った。また、初回手術後

から右胸腔ドレーンの排液量は2000ml/日以上と多く、経腸栄養剤の脂質量増加に伴い術後7日目に乳糜胸水を認めたため、術後10日目に胸管結紮術を行った。初回手術後6日目を以降に発熱は認めず、白血球数は術後14日目、CRPは術後34日目の検査で基準

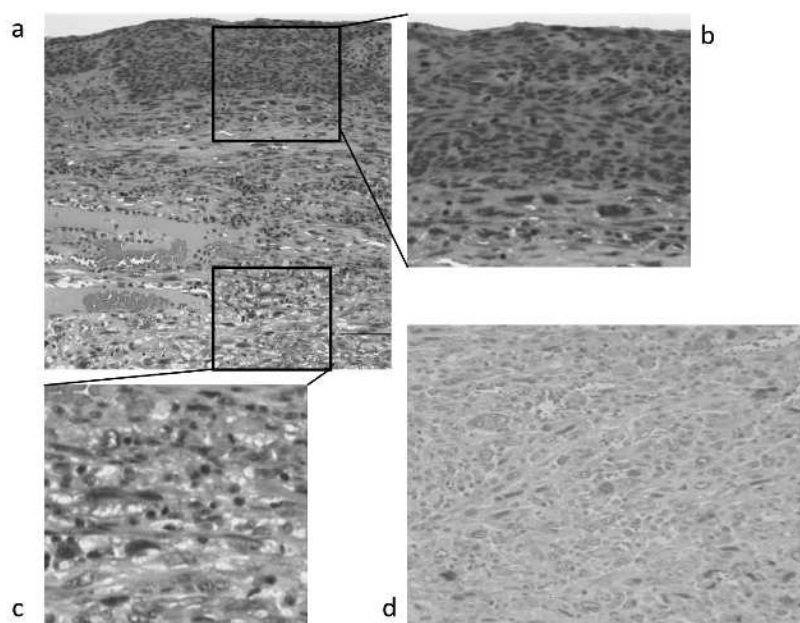


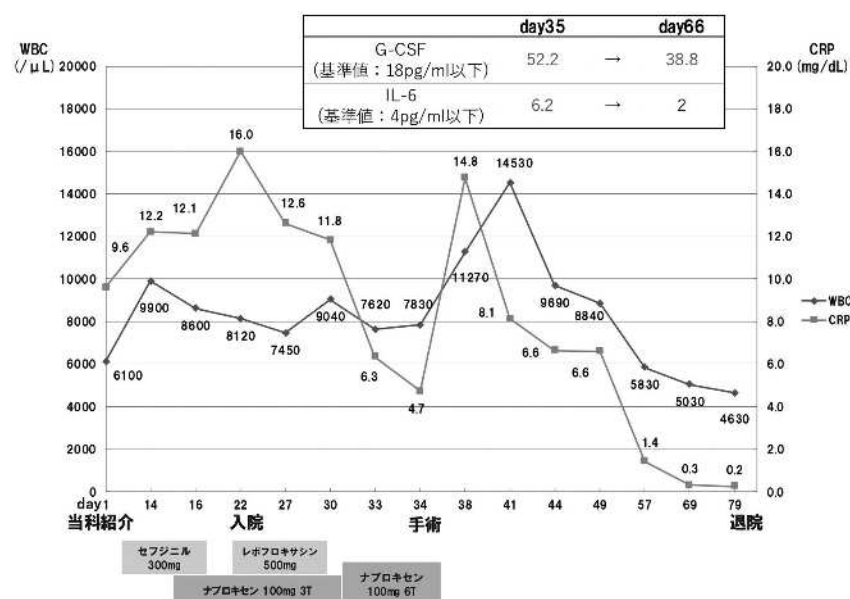
図3 病理標本

a, b, c: HE染色, d: G-CSF免疫染色

腫瘍部分の上皮内には中分化型の扁平上皮癌の成分(b)が、上皮下には核の大小不整が目立つ、一部巨細胞を混じた肉腫の成分(c)が広範に浸潤していた。

G-CSF免疫染色は腫瘍細胞の胞体に陽性であった(d)。

表1 経過表



値まで低下した。G-CSFは術後1ヵ月の時点で38.8pg/mlと改善傾向で、IL-6は2.0pg/mlと基準値まで低下した(表1)。その後は順調に経過し、術後52日目に全身状態良好で自宅退院された。術後補助化学療法は施行せず、術後7年3ヵ月時点で再発兆候を認めていない。

3. 考 察

食道癌肉腫は食道原発悪性腫瘍の0.2~2.8%にみられる比較的稀な腫瘍である¹⁾。肉眼的には比較的細い有茎性の隆起性病変を形成することが多い。組織学的には裾野部分から腫瘍部分にかけての上皮内に扁平上皮癌を認め、腫瘍部分では上皮下に肉腫成分を認めることが特徴で、両成分の混在を確認することで癌肉腫の確定診断となる。確実な診断を目指すには特徴的な肉眼所見から癌肉腫を鑑別に置き、腫瘍部分と裾野部分の2箇所から生検を行うことが重要と考えられるが、本症例のように生検で癌腫成分のみしか得られなかった症例は多く²⁾、内視鏡的生検の正診率は50~68%と低い。

G-CSF産生腫瘍は1977年にAsanoら³⁾によって初めて報告された。1998年の阿久津らの集計によると1995年までに191例が報告され、肺癌が73例(38%)と最も多く、以下胃癌13例(6.8%)、甲状腺癌12例(6.3%)の順で、食道癌は4例(2.1%)と少数であった⁴⁾。食道癌全体のG-CSF陽性率が2.1%であったのに対し、食道癌肉腫に占めるG-CSF陽性率は

28.6%であったとの報告があり⁵⁾、G-CSF産生腫瘍は食道癌肉腫で比較的多くみられる可能性がある。G-CSF産生腫瘍の診断基準は①好中球の増加による白血球増加、②血性G-CSF値の上昇、③腫瘍切除による白血球及びG-CSFの低下、④腫瘍内のG-CSF産生の証明とされ³⁾、本症例はこれら全てを満たしており診断に至った。

G-CSF産生食道癌肉腫は本邦では検索し得た限りで自験例を含めて14例の報告があり(医学中央雑誌、2023年まで、検索語「G-CSF産生」、「食道」、会議録を除く)、これらを表2に示す⁶⁻¹⁸⁾。肉眼型は全て0-I pあるいはI型腫瘍で、腫瘍径は3.5~13cm(平均8.3cm)と大きく、深達度も浅い症例が多いことがわかり、前述の癌肉腫の特徴に矛盾しない所見であった。術前の血性G-CSF値は26~286pg/ml(平均115.8pg/ml)、白血球数は9900~80200(平均27038/ μ l)と全ての症例で上昇していたが、CRPは基準値内の症例もみられ、体温も発熱のなかった症例から40℃の高熱を来した症例まで様々であった。CRPの上昇や発熱、血小板増多に関しては、G-CSFが産生することによる二次的なIL-6上昇の関与が推測されており⁴⁾、全ての症例でみられ得る所見ではない可能性がある。

表2にも示した通りだが、G-CSF産生食道癌肉腫は食道癌肉腫の中でも進行度が高い傾向にあることが報告されている¹⁵⁾。これに対して本症例は長期生存を得られており、その理由としてG-CSF産生消化器癌は比較的低分化、未分化な癌が多いとされる中、

表2 G-CSF産生食道癌肉腫の本邦報告例

著者	報告年	年齢	性別	部位	肉眼型	腫瘍径 (cm)	分化度	G-CSF (pg/ml)	WBC (/ μ L)	CRP (mg/dL)	Fever (℃)	深達度	リンパ節転移	Stage	予後
藤森	1997	63	M	Mt	0-I p	3.5	高分化	286	80200	1.64	36.5	SM	N0	I	10週生存
阿久津	1998	62	M	Ae	0-I p	8	中分化	26	13600	—	37.8	MP	N2	IVa	11ヵ月死亡
大城	1999	56	M	Lt	I	6	未分化	109	19400	<0.3	36.9	MP	N0	II	8ヵ月生存
柴崎	2002	79	M	Ae	I	6	—	231	28810	20.1	—	SM	N0	I	7ヵ月生存
浅井	2003	60	M	Mt	0-I p+IIa	12	—	120	22200	0.2	36.4	SM	N2	II	12ヵ月生存
藤森	2003	76	M	Lt	0-I p	11	—	101	27900	7.42	38	SM	N0	I	12ヵ月死亡
Maejima	2007	80	M	Lt	I	6	—	111	19450	7.8	36.9	—	—	III	4ヵ月死亡
Sasaki	2007	62	M	Lt	I	8.5	未分化	108	25400	6.6	>38.0	MP	N1	II	5ヵ月死亡
Miyamoto	2008	51	M	Mt	I	8	—	48	10280	3.6	—	AD	N3	III	23ヵ月生存
上山	2010	56	M	Lt	0-I p	7.5	中分化	34	18100	21.2	37.5	MP	N3	IV	18ヵ月死亡
伊藤	2010	70	M	Lt	I	8	—	64	20500	25.09	40	MP	N0	II	57ヵ月生存
Shioga	2018	51	M	MLUL	0-I p	10	未分化	66.8	12800	15.8	38	SM	N1	II	7ヵ月生存
柴田	2021	69	F	Ut	I	13	—	265	70000	—	40	SM	N0	I	21ヵ月生存
自験例	2024	59	F	Mt	I	8	中分化	52	9900	16	37.7	SM	N0	II	87ヵ月生存

本症例では上皮成分については中分化の扁平上皮癌成分を認めており、悪性度が比較的低いG-CSF産生食道癌肉腫であった可能性を考えている。

また本症例では術前cStage IIの食道扁平上皮癌の診断であったがNACは施行しなかった。これは前医入院時からCRP10.0mg/dl前後、Alb2.7～2.9g/dlで経過しており、異化亢進状態と考えたためである。この状況でのNACは通常以上の副作用が出ることが予想され、また経過からG-CSF産生腫瘍の可能性を疑ってはいたものの感染源が必ずしも存在しないとは言えず、G-CSF産生腫瘍であった場合に効果が不透明なNACよりも手術を先行させるメリットが大きいと判断した。術前に癌肉腫の可能性については考えておらず、もし癌肉腫を念頭にいった場合、当時のNACレジメンであるFP療法はほとんど有効性の報告がなく、本症例同様に当時であれば手術先行が望ましい状況であったと考える。しかしながら現在は食道癌のNACとしてDCF療法が適応となり、当時とは有効性が異なる可能性があり今後のさらなる症例集積が望まれる。ただし本症例の如くG-CSF産生腫瘍が疑われる場合、術前にG-CSF産生腫瘍の診断は困難であり完全には感染症合併の否定ができず、この状況でのNACには高いリスクが伴う。DCF療法の副作用として好中球減少が高率に認められ、G-CSF産生腫瘍に対するNACにより高度な骨髄抑制をきたした報告もあることから¹⁹⁾、G-CSF産生の食道癌肉腫へのNACの施行は慎重に検討すべきと思われる。

本症例は以上の方針で治療を施行し、術後長期生存を得られている。分化度の高いG-CSF産生食道癌肉腫は必ずしも予後不良でない可能性があり、分化度と予後の相関性を明らかにするためにも、さらなる症例集積が望まれる。

4. 結 語

G-CSF産生食道癌肉腫の1例を経験した。比較的分化度の高いG-CSF産生食道癌肉腫は必ずしも予後不良でない可能性があり、さらなる症例集積が望まれる。

引 用 文 献

- 1) 大橋 健. 通常型扁平上皮癌と鑑別すべき食道癌. 病理と臨 2011 ; 29 : 932-938.
- 2) 島岡秀樹, 吉村文博, 平野陽介, 他. 食道癌肉腫の4例. 日気管食道会報 2021 ; 72 : 23-29.
- 3) S Asano, A Urabe, T Okabe, 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* 1977 ; 49 : 845-852.
- 4) Luheshi GN. Cytokines and fever. Mechanisms and sites of action. *Ann N Y Acad Sci* 1998 ; 856 : 83-89.
- 5) Baihua Zhang, Qin Xiao, Desong Yang, et al. Spindle cell carcinoma of the esophagus. *Medicine* 2016 ; doi : 10. 1097/MD. 0000000000004768.
- 6) 藤森 勝, 黒島振重郎, 関下芳明, 他. Granulocyte-colony stimulating factor産生食道癌肉腫の1例. 日臨外医会誌 1997 ; 58 : 586-590.
- 7) 阿久津泰典, 小出義雄, 岡住慎一, 他. 有茎性発育を示したG-CSF産生性食道癌肉腫の1例. 癌の臨 1998 ; 44 : 96-101.
- 8) 大城 望史, 八幡 浩, 春田直樹, 他. Granulocyte-colony stimulating factor 産生食道癌肉腫の1切除例. 日消外会誌 1999 ; 32 : 2350-2354.
- 9) 柴崎 弘之, 平井 一郎, 川口 清, 他. Granulocyte-colony stimulating factor産生有茎性食道癌肉腫の1例. 日臨外会誌 2002 ; 63 : 2920-2925.
- 10) 浅井浩司, 宮田博志, 清水秀昭, 他. 急速増大し多彩な組織像を呈したG-CSF産生“いわゆる食道癌肉腫”の1例. 日消外会誌 2003 ; 36 : 464-469.
- 11) 藤森 勝, 大野耕一, 真名瀬博人, 他. 強い炎症反応を伴ったG-CSF産生食道癌肉腫の1例. 日臨外会誌 2003 ; 64 : 1094-2003.
- 12) Kentaro Maejima, Masanori Watanabe, Osamu Komine, et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing esophageal carcinosarcoma :

- a case report. *Esophagus* 2007 ; 4 : 117-120.
- 13) Ken Sasaki, Shoji Natsugoe, Michiyo Higashi, et al. Esophageal carcinosarcoma with granulocyte colony-stimulating factor : a case report. *Esophagus* 2007 ; 4 : 129-134.
 - 14) Keiichi Miyamoto, Shigeru Shibata & Hitoshi Kawasaki. Carcinosarcoma of the esophagus producing granulocyte-colony stimulating factor : report of a case. *Esophagus* 2008 ; 5 : 171-175.
 - 15) 上山 聡, 上川康明, 小林達則, 他. G-CSF産生食道癌肉腫の一例と本邦報告例の検討. 外科治療 2010 ; 102 : 815-820.
 - 16) 伊藤浩明, 原田明生, 出口智宙, 他. 長期生存を得たgranulocyte-colony stimulating factor産生食道癌肉腫の1手術例. 日消外会誌 2010 ; 43 : 900-905.
 - 17) Taro Shioga, Shozo Matsushima, Eiji Yamada, et al. Esophageal Carcinosarcoma that Was Diagnosed as a Granulocyte-colony Stimulating Factor and Interleukin-6-producing Tumor with a Tumor Fever. *Intern Med* 2018 ; 57 : 2819-2825.
 - 18) 柴田梨恵, 小松周平, 小西智規, 他. G-CSF産生型食道癌肉腫症例に対する二期的食道切除・再建術とニボルマブ治療の経験. 癌と化療 2021 ; 48 : 2112-2114.
 - 19) 井本早穂子, 里見良輔, 細尾咲子. 化学療法により高度の骨髄抑制をきたしたG-CSF産生肺癌の1例. 日呼吸誌 2018 ; 7 : 10-14.

A Case of G-CSF-Producing Esophageal Carcinosarcoma

Yuka SUETA, Eijiro HARADA,
Takayuki KAWACHI, Akihiro FUJITA,
Yoshihiro TAKEMOTO and Kimikazu HAMANO

The department of surgery and clinical science (Surgery I), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

We report a case of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) -producing esophageal carcinosarcoma in a 59-year-old female who presented with dysphagia. Elevated CRP levels and fever were noted before referral, and blood G-CSF levels were elevated at 52.2 pg/ml, raising suspicion of G-CSF-producing esophageal cancer. Diagnostic treatment consisted of subtotal esophagectomy with lymphadenectomy and gastric tube reconstruction via the posterior mediastinal route. Pathological examination revealed sarcomatous components within the tumor, along with moderately differentiated squamous cell carcinoma. Positive immunostaining for anti-G-CSF antibodies confirmed the diagnosis of G-CSF-producing esophageal carcinosarcoma. Postoperatively, leukocyte count, CRP, and blood G-CSF levels showed a decreasing trend. Despite complications such as bleeding and chylothorax, the patient was discharged home on postoperative day 52. With no adjuvant therapy, the patient remains recurrence-free and alive 7 years and 3 months postoperatively. While G-CSF-producing esophageal carcinosarcoma generally carries a poor prognosis, cases with relatively well-differentiated components may not necessarily have a poor prognosis.