

(原 著)

## G-CSF産生胃癌の既報告38例の解析

木原 恭一 宮内 亘 前田 佳彦 山代 豊  
柴田 俊輔 山口 由美 西土井英昭

鳥取赤十字病院 外科

Key words : G-CSF, 胃癌, 予後

## はじめに

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor ; G-CSF) は骨髄間質細胞で産生, 分泌されるペプチドホルモンであり, 好中球の増殖と分化, 成熟好中球の末梢血への遊走を促進する<sup>1)</sup>. 1974年にRobinson<sup>2)</sup>によりG-CSFを産生する腫瘍が初めて報告された. G-CSF産生胃癌の報告は, 1985年のObara<sup>3)</sup>が初出である. 腫瘍が産生するG-CSFによる発熱と好中球増多症, および腫瘍自身に発現するG-CSF受容体を介したautocrine growthによる急速な進行のため極めて予後不良とされる<sup>4)</sup>. しかしながら1件を除き既報告のすべてが1例毎の症例報告であり, 包括的な臨床像は明らかとなっていない. そこでPubMedと医学中央雑誌を検索ソースとして既報告例を集計し, 疫学, 臨床病理学的な特徴, 予後を検討した.

## 方法

Morstyn<sup>5)</sup>はG-CSF産生腫瘍の診断基準として, (1)非感染性・非血液疾患における著しい白血球数高値, (2)G-CSF活性の上昇, (3)腫瘍切除による白血球数の低下, (4)腫瘍におけるG-CSF産生の証明の4項目を提唱した. (3)については今日の胃癌に対する化学療法の進歩を鑑みて, “(3’)癌治療による白血球数の低下”が妥当と考える一方で, 既報告のなかには診断時に同時性遠隔転移のため, 非切除となる症例や対症療法のみとなった症例があり, 科学的な診断根拠ではあるものの実地臨床における診断の必須基準としてはそぐわないと考えられた. また(4)について, Shimamuraら<sup>6)</sup>は新鮮凍結組織診では抗G-CSF抗体陽性であった転移リンパ節の切片が固定後切片では陰転した症例を報告し

ており, 原因としてG-CSFの質量が19.6kDaと小さく細胞内半減期が短いことを考察している. G-CSF産生の証明にはなお技術的な課題が残ると考えられたため<sup>7)</sup>, (4)は本研究では十分条件にとどめた. “G-CSF”と“胃癌”を検索キーワードとして2017年12月までの会議録を除く報告を対象にPubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) と医学中央雑誌 (<http://www.jamas.or.jp/>) を検索した. 8件の英文と29件の和文による37件の報告(表1)から38例が本研究の適格基準(1), (2)を満たした. 38例について年齢, 性別, 癌治療前の白血球数, CRP値, 血清G-CSF値, CEA値, CA19-9値, 組織型, 腫瘍の最大径, リンパ節転移の有無, 遠隔転移の有無に加えて, 肉眼的な遺残のない癌切除(R0切除)の有無, 化学療法の有無, 予後を抽出した. それぞれの報告が当時の本邦胃癌取り扱い規約に準じて記載されており, リンパ節転移の程度についてリンパ節群と個数による層別方法の違いのためstagingの差異は整合できなかった. 結果は平均と中央値で示し, 生存率はKaplan-Meier法にて算出した. 予後因子を解析するために各データをCox回帰分析法で単変量解析した. lead time biasを小さくすべく根治の可能性が潜在するR0切除20例に限定した予後解析も行った. すべての統計解析はIBM SPSS Statistics Subscription® (IBM, Armonk, NY)で行った.

## 結 果

患者背景と臨床学的な諸因子を表2にまとめた. 男:女=35:3, 平均年齢は67.5歳(中央値68歳, 29-92歳)であった. 愁訴は36例で記述されており, 食欲不振が11例と最も頻度が高く, 倦怠感と心窩部痛がそれぞれ8例と続いた(重複あり). 体温について記載があ

表1 List of the literatures reporting cases of G-CSF producing gastric cancer

Author	Year	Language	Source of reference
1 Obara	1985	English	Cancer 1985 ; 56 : 782-788
2 Saeki	1990	Japanese	Gan-no-Rinsho 1990 ; 36 (14) : 2469-2474
3 Oda	1992	Japanese	Naika 1992 ; 70 (6) : 1177-1180
4 Aimoto	1997	Japanese	Nihon Shokakigeka Gakkai Zasshi 1997 ; 30 (10) : 2004-2008
5 Tojo	1999	Japanese	Hiroshima Shimin Byoin Ishi 1999 ; 15 (1) : 98-104
6 Yoda	1999	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkaishi Zasshi 1999 ; 60 (4) : 994-999
7 Kanaji	2000	Japanese	Ehime Igaku 2000 ; 19 (2) : 354-357
8 Mizumori	2002	Japanese	Rinsho-to-Kenkyu 2002 ; 79 (7) : 1217-1220
9 Akutsu	2003	Japanese	Nihon Shokakigeka Gakkai Zasshi 2003 ; 36 (11) : 1514-1519
10 Nasu	2004	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkaishi Zasshi 2004 ; 65 (7) : 1823-1827
11 Fujita	2005	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkaishi Zasshi 2005 ; 66 (2) : 369-372
12 Endo	2005	English	Gastric Cancer 2005 ; 8 : 173-177 DOI : 10.1007/s10120-005-0330-y
13 Yokoyama	2005	English	Gastric Cancer 2005 ; 8 : 198-201 DOI : 10.1007/s10120-005-0335-6
14 Hashimoto	2005	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkaishi Zasshi 2005 ; 66 (1) : 73-77
15 Okada	2005	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkaishi Zasshi 2005 ; 66 (7) : 1614-1618
16 Eto	2006	Japanese	Nihon Shokakigeka Gakkai Zasshi 2006 ; 39 (4) : 457-463
17 Uji	2006	Japanese	Nihon Shokakigeka Gakkai Zasshi 2006 ; 39 (6) : 653-659
18 Ishii	2006	Japanese	Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi 2006 ; 103 : 931-935
19 Takada	2007	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2007 ; 68 (1) : 86-90
20 Sato	2007	Japanese	Nihon Shokakigeka Gakkai Zasshi 2007 ; 40 (2) : 169-174
21 Yamano	2007	English	Japanese Journal of Clinical Oncology 2007 ; 37 (10) : 793-796 DOI : 10.1093/jjco/hym094
22 Fujikawa	2009	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2009 ; 70 (5) : 1362-1366
23 Kawaguchi	2010	English	International Journal of Clinical Oncology 2010 ; 15 : 191-195 DOI : 10.1007/s10147-010-0023-3
24 Sunami	2010	Japanese	Nihon Shokakigeka Gakkai Zasshi 2010 ; 43 (4) : 370-377
25 Mori	2010	English	Medical Science Monitor 2010 ; 16 (10) : 119-123
26 Murase	2012	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2012 ; 73 (7) : 1686-1690
27 Shiraiishi	2012	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2012 ; 73 (8) : 1938-1944
28 Kudou	2012	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2012 ; 73 (11) : 2847-2851
29 Watanabe	2012	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2012 ; 73 (12) : 3117-3122
30 Hiraoka	2012	Japanese	Tama Symposium Journal of Gastroenterology 2012 ; 26 (1) : 18-21
31 Uematsu	2013	Japanese	Progress of Digestive Endoscopy 2013 ; 82 (1) : 146-147
32 Saito	2013	Japanese	Japanese Journal of Cancer Chemotherapy 2013 ; 40 (6) : 799-802
33 Oshima	2013	Japanese	Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi 2013 ; 74 (9) : 2470-2475
34 Miyamoto	2014	Japanese	Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi 2014 ; 111 : 748-755
35 Matsushita	2015	Japanese	Japanese Journal of Cancer Chemotherapy 2015 ; 42 (12) : 1968-1970
36 Tsuruta	2017	English	Oncology Letters 2017 ; 14 : 1500-1504 DOI : 10.3892/ol.2017.6299
37 Moro	2017	English	Surgical Case Reports 2017 ; 3 : 67 DOI : 10.1186/s40792-017-0338-7

ったものは26例にとどまり、このうち37.0℃を越えていたのは13例、主訴として記載されたものはわずか2例であった。腫瘍サイズが記載された23例の平均最大径は8.7cm (中央値8.2cm)、15例が漿膜以深の深達度であった。リンパ節転移陽性は23例、陰性は5例であった。17例で遠隔転移を認め、転移臓器は肝臓が13例、傍大動脈リンパ節が4例であった。白血球数とCRP値の平均はそれぞれ28,695/ $\mu\text{l}$  (9,500-95,620/ $\mu\text{l}$ )、6.6mg/dl (0.2-28.3mg/dl)であった。癌治療前に血清G-CSF

値が測定されていたのは30例で、平均154.2pg/ $\mu\text{l}$  (21-584pg/ $\mu\text{l}$ 、基準値<39pg/ $\mu\text{l}$ )であった。最も頻度が高かった組織型はpoorly differentiated adenocarcinoma (17例)、続いてtubular adenocarcinoma (13例)、adenosquamous cell carcinoma (5例)、squamous cell carcinoma (2例)であった。抗G-CSF抗体染色は34例で行われ、25例で陽性であった。28例で切除が行われていたが (73.7%)、肉眼的な遺残なく癌が切除されたのは20例であった (R0切除例)。全身化学療法は26例

表2 Univariate analysis of the reported 38 patients with G-CSF producing gastric cancer

Characteristics		Number of Patients (%)	Hazard ratio (95% CI)*	p value*
Age (year old)	Mean 67.5 (median 68.0)			
	<65	12 (32)	1	0.538
	≥65	26 (68)	0.779 (0.351–1.725)	
Gender	Male	35 (92)	1	0.817
	Female	3 ( 8)	0.842 (0.196–3.613)	
Clinical Presentation	Anorexia	11 (29)		
	Fatigue	8 (21)		
	Epigastralgia	8 (21)		
	Weight decrease	4 (11)		
	Others	10 (26)		
Primary tumor size	Mean 8.7cm (median 8.2cm)			
	<10cm	16	1	0.092
	≥10cm	7	3.051 (0.834–11.160)	
Serosal invasion of primary tumor	Absent	14 (37)	1	0.161
	Present	15 (39)	1.999 (0.760–5.262)	
Lymph node metastasis	Absent	5 (13)	1	0.156
	Present	23 (61)	2.907 (0.664–12.720)	
Distant Metastasis	Absent	18 (47)	1	0.002
	Present	17 (45)	4.261 (1.702–10.668)	
WBC before oncologic treatment	Mean 28,695/ $\mu\text{l}$ (median 25,190/ $\mu\text{l}$ )	17 (45)	1	0.640
	<25,000/ $\mu\text{l}$	18 (47)	0.824 (0.365–1.857)	
	≥25,000/ $\mu\text{l}$			
CRP before oncologic treatment	Mean 6.6mg/dl (median 4.6mg/dl)			
	<5.0mg/dl	16 (42)	1	0.186
	≥5.0mg/dl	13 (34)	1.818 (0.750–4.409)	
CEA before oncologic treatment	Mean 102.8ng/ml (median 9.0ng/ml)			
	≤5.0ng/ml	15 (26)	1	0.273
	>5.0ng/ml	19 (50)	1.583 (0.696–3.599)	
G-CSF before oncologic treatment	Mean 154.2pg/ $\mu\text{l}$ (median 105.0pg/ $\mu\text{l}$ )	14 (37)	1	0.454
	<100pg/ $\mu\text{l}$	16 (42)	1.390 (0.587–3.291)	
	≥100pg/ $\mu\text{l}$			
Histology (most dominant)	Differentiated	13 (34)	1	
	Undifferentiated	17 (45)	1.174 (0.509–2.707)	0.707
	Squamous cell or adenosquamous	7 (18)		
	Neuroendocrine carcinoma	1 ( 3)		
Anti G-CSF antibody stain	Negative	9 (24)	1	0.759
	Positive	25 (66)	0.872 (0.362–2.098)	
Resection	Complete (R0) resection	20 (53)	1	0.009
	Not R0 resection	8 (21)	3.055 (1.321–7.066)	
	No resection (BSC)	10 (26)		
Chemotherapy (including adjuvant chemotherapy)	Absent	12 (32)	1	0.324
	Present	26 (68)	1.592 (0.632–4.006)	

※Hazard ratio and p value were calculated using a COX proportional hazard regression model. BSC ; best supportive care

で導入され、うち10例は術後補助療法として実施されていた。補助化学療法のレジメンはS-1が6例と最も多かった。2例において診断後に積極的な治療ではなく支持療法のみが選択されていた。

観察期間の中央値は9.1か月（1.5–36か月）。経過のなかで26例が原病死していた（68.4%）。12例の生存患者のうち9例が無再発であった（観察期間中央値8か月）。38例のKaplan-Meier生存曲線を図1に示す。1年、2年全生存率はそれぞれ29.0%、19.9%であった。Cox回帰分析による単変量解析結果を表2に示した。遠隔転移あり（hazard比：4.261、95% CI：1.702–10.668、

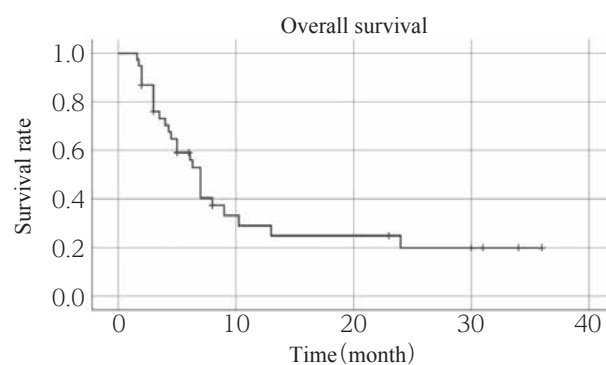


図1 Kaplan Meier survival curve of the reported 38 cases with G-CSF producing gastric cancer.

表3 Univariate analysis of the patients with R0 resection (n=20)

Characteristics	Number of Patients	Hazard ratio (95% CI)*	p value*
Age (year old)	Mean 64.6 (median 67.0)		
	<65	1	0.167
	≥65	0.383 (0.098-1.493)	
Gender	Male	1	0.839
	Female	1.246 (0.149-10.419)	
Primary tumor size	Mean 9.4cm (median 9.0cm)		
	<10cm	1	0.128
	≥10cm	4.194 (0.662–26.571)	
Serosal invasion of primary tumor	Absent	1	0.193
	Present	2.616 (0.615–11.130)	
Lymph node metastasis	Absent	1	0.245
	Present	3.444 (0.428–27.692)	
Distant Metastasis	Absent	1	0.016
	Present	19.478 (1.731–219.212)	
WBC before oncologic treatment	Mean 29,514/ $\mu$ l (median 27,500/ $\mu$ l)		
	<25,000/ $\mu$ l	1	0.357
	≥25,000/ $\mu$ l	2.147 (0.423–10.901)	
CRP before oncologic treatment	Mean 8.3mg/dl (median 5.9mg/dl)		
	<5.0mg/dl	1	0.306
	≥5.0mg/dl	2.137 (0.499–9.148)	
CEA before oncologic treatment	Mean 33.3ng/ml (median 5.0ng/ml)		
	≤5.0ng/ml	1	0.038
	>5.0ng/ml	5.426 (1.096–26.862)	
G-CSF before oncologic treatment	Mean 127.7pg/ $\mu$ l (median 105.0pg/ $\mu$ l)		
	<100pg/ $\mu$ l	1	0.060
	≥100pg/ $\mu$ l	7.829 (0.915–66.998)	
Histology (most dominant)	Differentiated	1	
	Undifferentiated	1.670 (0.353–7.906)	0.518
	Squamous cell or adenosquamous		
	Neuroendocrine carcinoma		
Anti G-CSF antibody stain	Negative	1	0.564
	Positive	0.687 (0.193–2.454)	
Adjuvant chemotherapy	Absent	1	0.562
	Present	1.457 (0.408–5.197)	

\*Hazard ratio and p value were calculated using a COX proportional hazard regression model

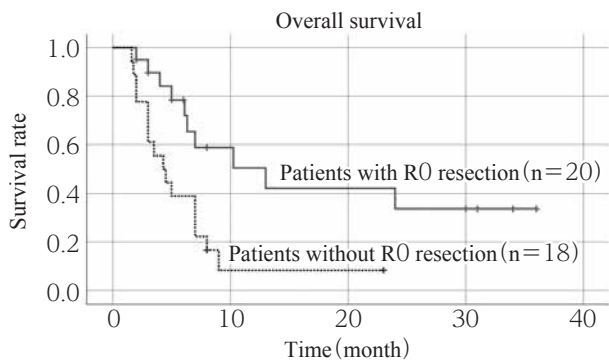


図2 Kaplan Meier survival curves of the patients according to achievement of R0 resection.

$p=0.002$ ) とR0非到達 (hazard比: 3.055, 95% CI: 1.321–7.066,  $p=0.009$ ) が統計学的に有意な予後不良因子であった。潜在的に治癒の可能性をもったR0切除例とR0非到達例に分けたKaplan-Meier生存曲線を図2に示した。R0非到達例の1年全生存率が8.3%だったのに対し、R0切除例の1年および2年全生存率はそれぞれ50.5%, 33.6%であった。R0切除例のみを対象とした予後解析結果を表3にまとめた。R0切除例のなかには8p番と16番リンパ節に遠隔転移を有した症例が各1例ずつ含まれており、遠隔転移ありが最も予後不良な因子となっていた (hazard比: 19.478, 95% CI: 1.731–219.212,  $p=0.016$ )。R0切除例におけるその他の予後不良因子として癌治療前の血清CEA値  $> 5 \text{ ng/ml}$  (hazard比: 5.426, 95% CI: 1.096–26.862,  $p=0.038$ ) とG-CSF値  $\geq 100 \text{ pg}/\mu\text{l}$  (hazard比: 7.826, 95% CI: 0.915–66.998,  $p=0.060$ ) が続いたものの、抗G-CSF抗体染色結果と予後の関連は認められなかった ( $p=0.564$ )。

## 考 察

今回の解析対象において腫瘍におけるG-CSF産生が証明されたのは25例であった。G-CSF産生胃癌の既報告がすべて本邦からであったことは他臓器原発のG-CSF産生腫瘍の報告と同じ傾向である<sup>8-11)</sup>。G-CSF産生胃癌は男性の比率が高かった。年齢や主訴は一般的な胃癌と変わらず、発熱を主訴としたものはわずか2例であったが、体温に言及していた26例において13例で発熱を認めていた。組織型はundifferentiated adenocarcinomaが17例と最頻であったほか、取り扱い規約において特殊型に分類されるsquamous cell carcinomaとadenosquamous cell carcinomaがそれぞれ2例と5例含まれていた。低分化型あるいは未分化型が多いことは胃癌以外のG-CSF産生腫瘍と同様の傾向である<sup>8-11)</sup>。

わずか9.1か月の観察期間中央値のなかで26例が原病死し (68.4%), 1年生存率は29.0%であった。予後因子となったのは遠隔転移の有無, 様々な所見を考慮し介入された結果としてのR0切除の有無が統計学的に有意であった。G-CSF産生胃癌の約半数において漿膜浸潤, リンパ節転移を認め, 診断時に17例が遠隔転移を有しており, 進行期の患者集団であったといえる。このことと短い観察期間において高い死亡率となっていたことは, rapid growthな腫瘍の性格を反映している可能性がある一方で, 本解析が大きなlead time biasを内含していることを示唆する。大半の既報告が当時の本邦規約に準じており, UICCまたは本邦の現行第15版規約の転移リンパ節個数によるstageへの整合は不可能であった。対象集団内のlead time biasを縮小すべく, 既報告されたG-CSF産生胃癌患者のうちR0切除された20例に限定した解析を行ったところ, 1年および2年全生存率はそれぞれ50.5%と33.6%となっており, R0切除が予後に寄与する可能性が示唆された。本邦における胃癌患者の5年相対生存率は64.6% (ganjoho.jp), 全国がんセンター協議会が公表する2007年から2009年に登録された胃癌Stage IIIとStage IV患者 (※UICCによるTNM分類第7版に基づく) の5年相対生存率がそれぞれ47.1%, 7.2%であり (<http://www.zengankyo.ncc.go.jp>), 他臓器原発のG-CSF産生腫瘍と同じようにG-CSF産生胃癌の予後は一般的な胃癌に比べ不良と考えられる。R0切除例に限定した解析では遠隔転移の有無 (hazard比: 19.478, 95% CI: 1.731–219.212,  $p=0.016$ ) と血清CEA値 (hazard比: 5.426, 95% CI: 1.096–26.862,  $p=0.038$ ) が有意な予後因子であったほか, 血清G-CSF値 ( $p=0.060$ ), 腫瘍の大きさ ( $p=0.128$ ), 患者年齢 ( $p=0.167$ ) といった因子が予後因子となる可能性がある。血清G-CSF値が予後を推し量る目安となるかもしれないという仮説は, G-CSFがautocrine growth factorとして腫瘍増殖に作用する機序に矛盾しない。この点において理論的にはsite-reduction surgeryは予後を改善するものと思われる。しかし, 佐藤ら<sup>12)</sup>は侵襲的な手術治療の適応について“Cur Aが可能, またはpalliativeな目的に限定すべき”と述べており, 既報告例においてもR0非到達例の1年全生存率は8.3%と極めて不良であったこと, およびR0切除できても遠隔転移があった症例の予後は不良であったことから, 切除適応は一般的な胃癌を超えるものではないと考える。一般的な胃癌の診療において, 高度リンパ節転移症例や大型3型・4型胃癌に対し術前補助化学療法による予後改善が期待されているが<sup>13)</sup>, G-CSF産生胃癌に対し術前療法を企図して実施した症



例はなかった。しかしながら、初診時に肺結節を認めcStageⅣと診断、化学療法を行ったもののその後のPET-CTで肺結節へのFDG集積がなかったことから転移が否定され、R0切除された1例が報告されており<sup>14)</sup>、結果的に術前化学療法となっている。同報告では術前化学療法後にG-CSF値が正常化しており、術前療法による予後改善の可能性を期待させる。化学療法が導入されたのは19例であり、S-1+CDDPが9例（うち1例でT-mab併用）、IRI単剤とPTX単剤が各4例、その他の抗がん剤についても胃癌に対する化学療法のキードラッグが選択されていた。10例において術後補助化学療法が実施され、S-1単剤療法が6例と最頻であったものの、今回の解析では明確な化学療法の有用性は示されなかった。over diagnosisのため結果的に術前療法となったIRI+CDDP症例<sup>14)</sup>、および同時性肝転移のため非切除であったもののS-1+CDDPが奏功した症例<sup>15)</sup>が報告されており、外科切除の大綱が大きく変わらないなかで、今後、免疫療法を含む抗がん剤治療の伸びしろと症例の蓄積が待たれる。化学療法を検討する際に発熱性好中球減少を来したときのG-CSF製剤使用の是非について言及した報告は見当たらなかった。G-CSF製剤が腫瘍増殖を促進する可能性は想像に易く、今後の議論が待たれる。産生されたG-CSFに対する応答結果としてWBC値の上昇を生じると考えられ、治療効果を推し量る指標として期待されるが<sup>15-17)</sup>、予後との間に相関は認められなかった。G-CSF値と異なり、WBC値は腫瘍免疫、腸閉塞などの多様な病態、骨髓機能といった複雑な修飾を受けているためと推測される。

## ま と め

実際の臨床におけるG-CSF産生胃癌の診断基準には更なる議論が必要である。本研究のなかでG-CSF産生胃癌はおそらく一般的な胃癌よりも予後不良であり、遠隔転移が予後不良因子であること、R0切除例はR0非到達例よりも予後が良くなる可能性が示された。手術切除の適応は一般的な胃癌の切除適応を超えるものではなく、腫瘍の大きさ、遠隔転移の有無、血清CEA値やG-CSF値なども予後因子の候補となることが示唆された。本研究はpublication biasが大きく、evidenceとはならないため結果の解釈に慎重でなければならない。今後の症例報告と議論の参考となることを期待する。

## 文 献

- Demetri G. D. et al : Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 78 : 2791-2808, 1991.
- Robinson W. A. : Granulocytosis in neoplasia. *ANN N Y Acad Sci* 230 : 212-218, 1974.
- Obara T. et al : A case of gastric carcinoma associated with excessive granulocytosis. Production of a colony stimulating factor by the tumor. *Cancer* 56 : 782-788, 1985.
- Tachibana M. et al : Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res* 55 : 3438-3443, 1995.
- Morstyn G. et al : Hematopoietic growth factors : a review. *Cancer Res* 48 : 5624-2637, 1988.
- Shimamura K. et al : Establishment of specific monoclonal antibodies against recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (hG-CSF) and their application for immunoperoxidase staining of paraffin-embedded sections. *J Histochem Cytochem* 38 : 283-286, 1990.
- Horii A. et al : Granulocyte colony stimulating factor-producing tongue carcinoma. *Head Neck* 19 : 351-6, 1997.
- Matsumoto K. et al : Granulocyte colony-stimulating factor-producing upper urinary tract carcinoma: Systematic review of 46 cases reported in Japan. *Clin Oncol* 26 : 781-788, 2014.
- Izumo W. et al : Granulocyte-colony stimulating factor-producing gallbladder carcinoma-include analysis all case reports: A case report. *Int J Surg Case Rep* 21 : 87-90, 2016.
- Kitani M. et al : Radical esophagectomy for a 92-year-old woman with granulocyte colony-stimulating factor-producing esophageal squamous cell carcinoma: a case report. *World J Surg Oncol* 14 : 264, 2016.
- Matsumoto M. et al : A pleomorphic carcinoma of the lung producing multiple cytokines and forming a rapidly progressive mass-like opacity. *BMC Cancer* 14 : 588, 2014.
- 佐藤 勉 他 : Granulocyte-colony stimulating factor産生胃癌の1例. *日消外会誌* 40 : 169-174, 2007.
- Tsuburaya A. et al : Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 101 : 653-660, 2014.
- Tsuruta N. et al : Systemic chemotherapy with

- pronounced efficacy and neutropenia in a granulocyte-colony stimulating factor-producing advanced gastric neuroendocrine carcinoma. *Oncol Lett* 14 : 1500–1504, 2017.
- 15) 宮本昌武 他：化学療法が奏功したGranulocyte-colony stimulating factor産生胃癌の1例. *日消誌* 111 : 748–755, 2014.
- 16) 高田英輝 他：G-CSF産生胃癌に対し化学療法を施行し外科的切除を行った1例. *日臨外誌* 68 : 86–90, 2007.
- 17) 村瀬秀明 他：若年者に発症したG-CSF産生胃癌の1例. *日臨外誌* 73 : 1686–1690, 2012.