

## 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱腫瘍の 1 例

—本邦48例の検討—

掛川市立総合病院 (部長: 蟹本雄右)

石田健一郎, 柚原 一哉, 蟹本 雄右

## A CASE OF BLADDER TUMOR PRODUCING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR

Kenichiro ISHIDA, Kazuya YUHARA and Yuusuke KANIMOTO

From the Department of Urology, Kakegawa Municipal Hospital

A 75-year-old male was admitted with high grade fever, general fatigue, and appetite loss. The laboratory examinations revealed leukocytosis of  $31,700/\text{mm}^3$  (neutrophils: 88%) in the peripheral blood. Cystoscopy demonstrated multiple bladder tumor. Computed tomography revealed bilateral hydronephrosis due to bladder tumor. Bilateral nephrostomy and transurethral resection bladder tumor were performed. Histological diagnosis was squamous cell carcinoma and immunohistochemical staining of the resected tumor using antihuman granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) antibody showed positive staining in the cytoplasm of the tumor cells. Serum analysis revealed a high level of G-CSF 126 pg/ml (normal: less than 18.1 pg/ml). Total cystectomy and bilateral cutaneous ureterostomy were performed. He died of cancer 3.5 months after admission. This is the 48th case in Japanese literature.

(Acta Urol. Jpn. 50: 253-256, 2004)

**Key Words:** Granulocyte colony-stimulating factor, Bladder tumor

## 緒 言

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱腫瘍の報告は比較的稀である。今回われわれは血清 G-CSF 濃度の上昇および腫瘍細胞内での G-CSF 産生を証明した G-CSF 産生膀胱腫瘍の 1 例を経験したので、本邦48例の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者: 75歳, 男性

主訴: 発熱, 全身倦怠感, 食思不振

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2週間前から、全身倦怠感、食思不振となり、また発熱を認めたため2002年7月16日当院内科を受診した。血液生化学検査にて BUN, クレアチニンの上昇を認め、また腹部 CT にて両側水腎症、膀胱内腫瘍 (Fig. 1) を認めたため腎後性腎不全、膀胱腫瘍の診断で同日当科紹介、入院となった。

入院時現象: 身長 151.5 cm, 体重 38.5 kg, 体温  $38.0^{\circ}\text{C}$ , 血圧 143/83 mmHg, 脈拍 84/min 胸腹部理学所見に異常を認めず 直腸診ではクルミ大、弾性硬の前立腺を触知した。

入院時検査所見: 血液検査では、WBC  $31,700/\text{mm}^3$  (Neut 88%, Lymph 8%), UA 16.9 mg/dl,



Fig. 1. Pelvic computed tomography showed a large bladder tumor.

BUN 173.4 mg/dl, CRE 14.54 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 5.6 Eq/l, CL 90 mEq/l, P 9.4 mg/dl, CRP 28.0 mg/dl. SCC 7.8 ng/ml (正常1.5以下), CA 19-9 6 U/ml 以下 (正常37以下), PSA 6.9 ng/ml (正常4.0以下), その他に異常所見を認めなかった. 尿所見は比重1.014, pH 6.5, 蛋白 (3+), 糖 (-), 潜血 (3+), RBC 100以上/hpf, WBC 50~99/hpf 尿細胞診 class IV であった.

膀胱鏡所見: 膀胱頸部から後壁, 左右側壁にかけて広がる白苔に覆われた非乳頭状広基性腫瘍を認めた.

画像検査所見: 腹部 CT では両側水腎症, 膀胱背側, 左側壁に腫瘤を認め, さらに前立腺への浸潤が疑われた. リンパ節腫脹は認めなかった. 骨盤部 MRI にて膀胱頸部を中心に左右側壁にかけて厚さ約 2 cm の均一に造影される T1 強調画像中等度信号域, T2 強調画像軽度高信号域が広がっており, 筋層全層への浸潤, 一部膀胱外への浸潤が疑われた. 骨シンチでは骨転移を認めなかった.

入院後経過: 入院後直ちに両側腎瘻造設術を施行し, 第3病日に BUN, クレアチニンは基準範囲内となった. 抗生剤を投与したにもかかわらず, 38°C 台の弛張熱が持続し, また末梢血検査にて白血球は 23,100~33,200/mm<sup>3</sup>, 血液生化学検査にて CRP は 13.5~28.1 mg/dl と炎症所見が持続していた. 2002年 7月26日経尿道的膀胱腫瘍切除術による生検を施行した. 病理組織診断は1部移行上皮癌を含む扁平上皮癌であった (Fig. 2). TCC の異型度は G2>G3 であった. また G-CSF 産生膀胱腫瘍の可能性を考え, 抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体を用いた免疫染色を施行したところ腫瘍の細胞質内に G-CSF の陽性所見を認めた (Fig. 3). 以上より G-CSF 産生膀胱腫瘍と診断し, 血清 G-CSF 濃度を測定したところ 126 pg/ml (正常18.1以下) と高値を示した. T4aN0M0 stage

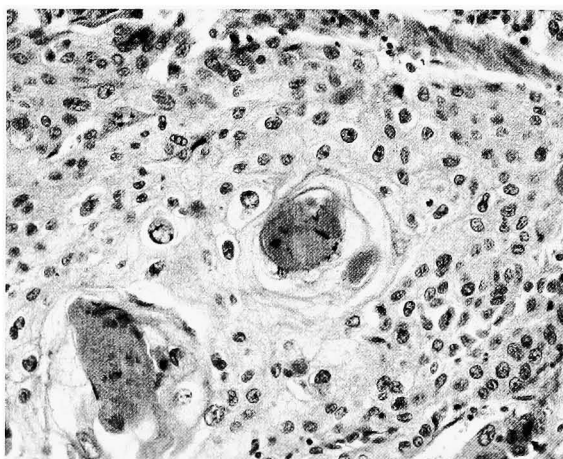


Fig. 2. Histologic findings from the resected tumor, showing squamous cell carcinoma (H-E stain, ×200).

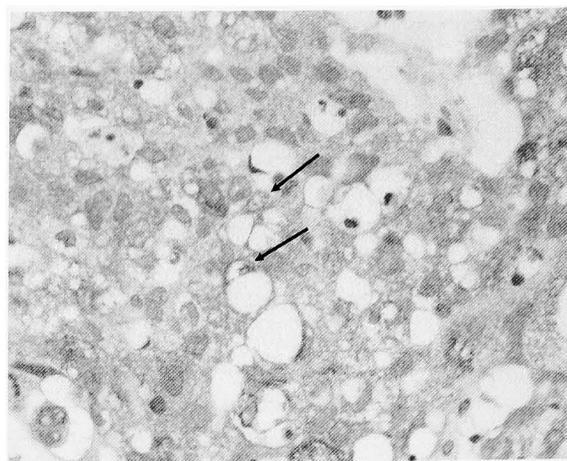


Fig. 3. Immunohistochemical staining of the resected tumor using antihuman granulocyte colony-stimulating factor antibody showed positive staining in the cytoplasm of the tumor cells (arrows) (×400).

III と判断し2002年 8月20日, 全身麻酔下に膀胱前立腺全摘除術, 尿道摘除術および両側尿管皮膚瘻造設術を施行した.

摘出標本: 膀胱後壁から左側にかけて 5×4 cm, 非乳頭状広基性の膀胱腫瘍を認めた.

病理組織学的所見: 膀胱腫瘍の多くは扁平上皮癌であったが表面には移行上皮癌 (G2) も少数認めていた. また左外腸骨リンパ節に転移を認めた. 抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体を用いた免疫染色では, 腫瘍細胞で陽性所見を認めた. さらに前立腺には最大径 2 mm の高分化型腺癌, Gleason score 2+2 を認めた.

術後経過: 術後白血球数は 6,100/mm<sup>3</sup>, SCC 抗原も0.5以下と正常化した. しかし血清 G-CSF 濃度は 26 pg/ml と低下はしたものの正常化はしなかった. 食欲も増進し, 全身倦怠感も消失したが, 10月に入り再び食欲低下. 全身倦怠感が出現し, 白血球数の増加, 鼠径部リンパ節の腫大を認めたため, リンパ節生検を施行したところ, 病理組織学的所見は扁平上皮癌で, 抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体染色は一部 (10%以下) で陽性であった. 腹部 CT では骨盤内に多数のリンパ節腫大が明らかとなり, また血清 G-CSF 濃度は 130 pg/ml と高値を示していた. この頃より徐々に全身状態が悪化し, 初診より約3ヵ月半経過した10月30日に癌性悪液質にて死亡した.

## 考 察

G-CSF は骨髓細胞の軟寒天培養で好中球顆粒球のコロニー形成を特異的に促進する因子として同定, 精製された分子量 19 kDa の糖蛋白質である. G-CSF を産生する正常細胞は単球, マクロファージ, 血管内

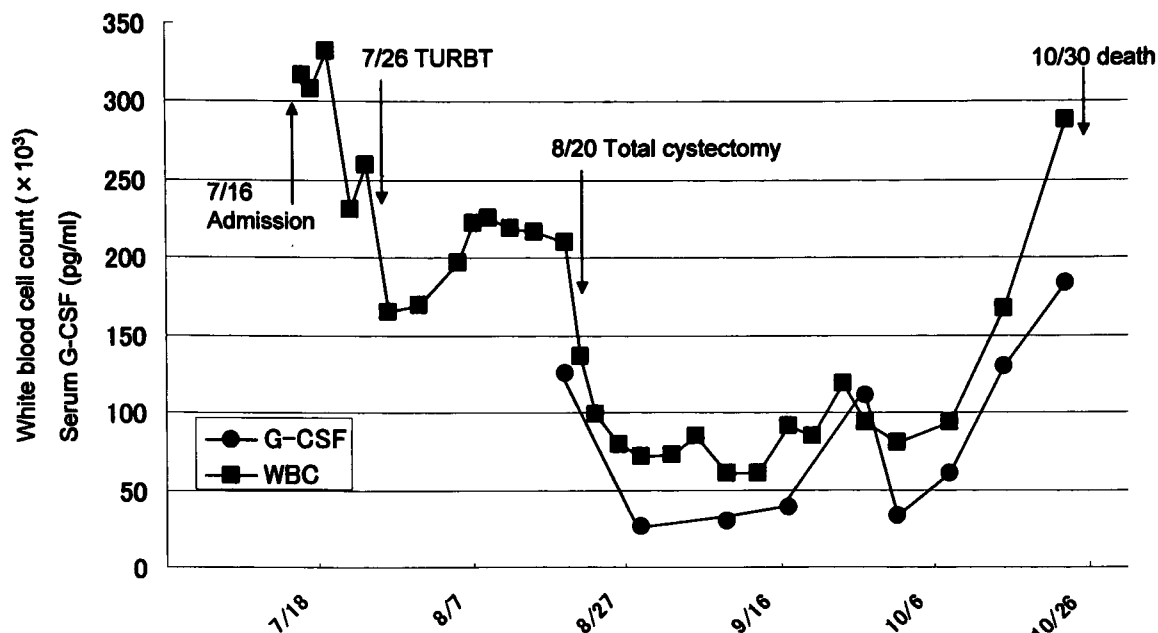


Fig. 4. Changes in the peripheral white blood cell count (■), serum G-CSF level (●).

皮細胞, 線維芽細胞, 骨髄間質細胞および好中球である。これらの細胞は LPS (リボポリサッカライド), TNF (腫瘍壊死因子), インターロイキン, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) の刺激に反応して G-CSF を産生する<sup>1)</sup>

G-CSF 産生膀胱腫瘍は enzyme immunoassay (EIA 法) による血清 G-CSF 濃度の測定や抗 rhG-CSF 抗体を用いた免疫組織化学染色による腫瘍細胞内での G-CSF 産生の証明<sup>2)</sup>が可能となったことにより, 日常臨床において比較的容易に G-CSF 産生腫瘍の診断が行えるようになってきた。

G-CSF 産生腫瘍の診断基準として浅野<sup>3)</sup>は, 1) 末梢血における成熟好中球を主体とした白血球数増加, 2) 血清 G-CSF 活性の上昇, 3) 腫瘍中の G-CSF 活性の証明, 4) 腫瘍の摘出や治療による 1), 2) の所見の低下もしくは消失の 4 項目が必要であるとしている。自験例でも明らかな感染を認めないにもかかわらず末梢白血球数の増多, 血清の G-CSF 濃度の上昇および腫瘍細胞内での G-CSF 産生を証明したため, G-CSF 産生膀胱腫瘍と診断した。G-CSF 産生腫瘍の原発部位としては肺が最も多く, 半数以上を占め, その組織型は大細胞癌, 扁平上皮癌が多い。泌尿器系悪性腫瘍は稀であるが, 現在までに膀胱癌, 腎癌, 褐色細胞腫, 副腎癌などの報告がある<sup>4)</sup> 本邦では浅野ら<sup>5)</sup>の 32 例の報告に加えわれわれの調べたかぎり G-CSF 産生膀胱腫瘍の報告は自験例を含め 48 例あり, それらについて臨床的検討を行った。

男女比は 2.2:1 と男性が多かった。発症年齢は 45~94 歳 (平均年齢 69.7 歳) であった。男性の平均年

Table 1. Characteristics of 48 cases of bladder cancer producing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in Japan (n=48)

|                 |                                                                                             |        |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 性 別             | 男 33 名                                                                                      | 女 15 名 |
| 平均年齢            | 69.7 歳 (45~94 歳)                                                                            |        |
| 主訴 (n=38, 重複あり) |                                                                                             |        |
|                 | 肉眼的血尿                                                                                       | 24 例   |
|                 | 排尿時痛                                                                                        | 6 例    |
|                 | 全身倦怠感                                                                                       | 6 例    |
|                 | 頻尿                                                                                          | 5 例    |
|                 | 下腹部痛                                                                                        | 2 例    |
|                 | 顕微鏡的血尿                                                                                      | 2 例    |
|                 | 腫瘤触知                                                                                        | 1 例    |
| 最高白血球数          | 14,100~476,000/mm <sup>3</sup><br>(平均 72,700/mm <sup>3</sup> , 中央値 49,500/mm <sup>3</sup> ) |        |
| G-CSF 値         | 52~7,360 pg/ml<br>(平均 680 pg/ml, 中央値 180 pg/ml)                                             |        |
| 病理診断            |                                                                                             |        |
|                 | 移行上皮癌                                                                                       | 29 例   |
|                 | 未分化癌                                                                                        | 6 例    |
|                 | 扁平上皮癌                                                                                       | 3 例    |
|                 | 扁平上皮癌+移行上皮癌                                                                                 | 3 例    |
|                 | 肉腫様癌+移行上皮癌                                                                                  | 2 例    |
|                 | 肉腫様癌                                                                                        | 2 例    |
|                 | 腺癌+移行上皮癌                                                                                    | 1 例    |
|                 | 不明                                                                                          | 1 例    |

齢は 68.2 歳, 女性平均年齢は 72.9 歳で比較的 60~80 歳の報告例が多かったが, 男女の好発年齢の違いはないようである。

臨床症状は記載のあった 38 例中 24 例 (63%) が肉眼的血尿であった。そのほか排尿時痛や, 頻尿といった下部尿路症状は 5 例と比較的少なかった。顕微鏡的血尿を契機に発見されたのは 2 例のみであり, 大部分が有症状症例であることも発見が遅く予後不良にして

いる要因と考えられた。また自験例では明らかな感染を認めないにもかかわらず発熱を認めたが、G-CSF そのものには発熱、CRP 高値などの炎症所見を惹起する作用はないと考えられている。したがって発熱を伴う G-CSF 産生腫瘍においては G-CSF 以外のサイトカイン (IL-1, IL-6 など) が同時産生されることにより炎症所見が出現する<sup>6)</sup>と推察されている。

末梢白血球数は 14,100~476,000/mm<sup>3</sup> (平均 72,700/mm<sup>3</sup>, 中央値 49,500/mm<sup>3</sup>) 血清 G-CSF 値は 52~7,360 pg/ml (平均 680 pg/ml, 中央値 180 pg/ml) といずれの報告も高値であった。末梢白血球数は約半数の報告が 5 万以上で、血清 G-CSF 値は 100~400 pg/ml の報告が多かった。自験例も含め、これらの推移は治療効果や病勢をよく反映しており、よいモニタリングマーカーになりうると考えられた。

組織型は移行上皮癌が 29 例、扁平上皮癌が 3 例、移行上皮癌と扁平上皮癌の合併例が 3 例、未分化癌が 6 例、肉腫様癌が 2 例、肉腫様癌と移行上皮癌の合併例が 2 例で扁平上皮癌と未分化癌の比率が、一般的な膀胱腫瘍と比べ高いと考えられた。移行上皮癌で grade の記載がある 32 例中 29 例 (90%) は G3 で、ほとんどが high grade cancer であると言える。

治療に関しては Ito ら<sup>7)</sup>のように内視鏡的に切除し、再発、転移を認めなかった報告は 1 例のみで、記載のあった 47 例中 24 例 (51%) では膀胱全摘除術が施行されている。その他膀胱全摘+化学療法が 5 例、化学療法+放射線が 5 例、化学療法単独が 2 例、放射線単独が 2 例、腫瘍切除が 1 例、12 例が治療なし、不明 1 例であった。

G-CSF 産生膀胱腫瘍患者の予後はきわめて不良であり、自験例でも初診時より約 3 カ月半で癌死した。記載のあった 46 例中 37 例 (80.4%) と大部分は癌死しており、初診時から死亡までの期間は平均 5.4 カ月、中央値 4 カ月であった。その他、他因死 1 例、生存 8 例、不明 2 例であった。なお根治術を施行した症例でもほとんどが 3 カ月以内に再発し、死の転帰をたどっている。このことに関して小島ら<sup>8)</sup>は白血球増多症の原因となっている G-CSF 遺伝子の発現が腫瘍細胞の増殖と密接にかかわっており、G-CSF 遺伝子を発現している症例が発現していない症例に比して有意に予後が悪いと報告している。また high grade cancer や未分化癌の割合が多いこと、浸潤癌が多いことが予後を悪くしている要因ではあるが、Tachibana ら<sup>9)</sup>によると G-CSF 産生腫瘍の細胞株の増殖が G-CSF の添加にてより促進されることより G-CSF を介する腫瘍の自己増殖促進機構が存在していることも、本腫瘍の予後を不良としている一因と推測される。ところが、このように予後が悪い G-CSF 産生腫瘍でも 23 カ月の観察期間で再発を認めていない報告例<sup>5)</sup>もある。観察

期間が 1, 2 カ月と短い症例を含め生存例 9 例を検討したところ、年齢は 45~83 歳 (平均年齢 67 歳)、男性 6 例、女性 3 例であった。末梢白血球数は 21,800~132,500/mm<sup>3</sup> (中央値 25,600/mm<sup>3</sup>)、G-CSF 値は 73~527 pg/ml (中央値 208 pg/ml) で、G-CSF 産生膀胱腫瘍死亡例と比較して有意差をもって低かった。

また生存例全例で根治術後に末梢白血球数、G-CSF 値が正常化している点が予後に重要であると考えられた。

## 結 語

血清 G-CSF 濃度の上昇および腫瘍細胞内での G-CSF 産生を証明しえた G-CSF 産生膀胱腫瘍の 1 例を若干の文献的考察を加え報告した。

## 文 献

- 1) Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, et al.: Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells; identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem* **258**: 9017-9023, 1983
- 2) Shimamura K, Fujimoto J, Hara J, 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
- 3) 浅野茂隆: GM-CSF 産生腫瘍. *最新医* **38**: 1290-1292, 1985
- 4) 那須伸吉, 河野信一, 佐藤文憲, ほか: G-CSF 産生巨大膀胱癌の 1 例. *西日泌尿* **58**: 1022-1025, 1996
- 5) 浅野桐子, 森本信二, 北見好宏, ほか: G-CSF 産生膀胱癌の 1 例. *泌尿紀要* **48**: 495-498, 2002
- 6) 富井啓介, 岩田猛邦, 種田和清, ほか: 抗 rhG-CSF 血清で免疫組織学的に陽性所見を呈した G-CSF 産生巨細胞型大細胞肺癌の 1 例. *肺癌* **33**: 563-568, 1993
- 7) Ito T, Shimamura K, Shoji K, et al.: Urinary bladder carcinoma producing granulocyte colony stimulating factor (G-CSF); a case report with immunohistochemistry. *Virchows Arch [A]* **422**: 487-490, 1993
- 8) 小島 弘, 千野英明, 関根球一郎, ほか: リンパ節転移巣の免疫組織学的検討で G-CSF 産生肺巨細胞癌と考えられた 1 例. *日胸臨* **57**: 630-636, 1998
- 9) Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, et al.: Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res* **55**: 3438-3443, 1995

(Received on September 8, 2003)

(Accepted on January 2, 2004)