

Granulocyte colony-stimulating factor 産生尿管腫瘍の1例

梶原 充¹, 牟田口和昭¹, 花田 麻里¹溝口 裕昭¹, 大口 泰助²¹中津第一病院泌尿器科, ²小島病院泌尿器科

URETERAL CANCER PRODUCING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR: A CASE REPORT

Mitsuru KAJIWARA¹, Kazuaki MUTAGUCHI¹, Mari HANADA¹,
Hiroaki MIZOGUCHI¹ and Taisuke OHGUCHI²¹The Department of Urology, Nakatsu Daiichi Hospital²The Department of Urology, Kobatake Hospital

A 60-year-old man who underwent radical nephroureterectomy due to left ureteral cancer 22 months before (transitional cell carcinoma, pT4pN0Mx, grade 2, INF β), was admitted to the hospital with the chief complaint of anorexia and body weight loss. The patient had severe leukocytosis and elevation of C-reactive protein, with no obvious focus of infection. Abdominal plain computed tomographic scan revealed left external ileac lymph node swelling. Positron emission tomography demonstrated left external ileac lymph node recurrence. Enzyme immunoassay of the serum demonstrated a markedly high concentration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; 790 pg/ml). Immunohistochemical examination of ureteral cancer cells with anti-G-CSF monoclonal antibody demonstrated G-CSF production in cancer cells. After diagnosed as lymph node recurrence of ureteral cancer producing G-CSF, the patient underwent radiotherapy (total 4,000 Gy). CT after radiotherapy showed the complete disappearance of the lymph node swelling.

To our knowledge, this is the second report of ureteral cancer proven to produce G-CSF in Japan. (Hinyokika Kyo 51 : 627-630, 2005)

Key words : G-CSF, Ureteral cancer, WBC, Radiotherapy

緒 言

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生腫瘍は泌尿器科領域において稀な腫瘍であるが、概して進行が早く、予後不良である。今回 G-CSF 産生尿管腫瘍の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：60歳，男性

主訴：全身倦怠感，体重減少

既往歴 家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2002年9月21日 左下部尿管の尿管癌に対して内視鏡補助下経腹式左腎尿管全摘出術施行。病理組織学的診断は transitional cell carcinoma, pT4pN0Mx, grade 2, INF- β 。術後腎機能障害あり，補助療法を行うことなく外来経過観察していた。2004年7月19日，1カ月前から出現した全身倦怠感と体重減少を受診時に訴え，精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 182 cm, 体重 75 kg. 体温 36.7°C. 触診上，表在リンパ節触知せず，胸腹部に異常所見なし。前立腺は軽度腫大し，弾性硬，軽度の

圧痛を認めた。

入院時検査所見：抹消血液検査：RBC $4.52 \times 10^6 / \mu\text{l}$, Hg 14.2 g/dl, WBC $10,800 / \text{mm}^3$ (neut. 76%), PLT $2.2 \times 10^5 / \mu\text{l}$. 血液生化学検査：Cre 2.3 mg/dl, BUN 48 mg/dl, 24 h CCr 37.6 ml/min, CRP 2.4 mg/dl 以外特記所見なし。尿検査：尿蛋白 (+)，尿潜血 (++)，RBC 10~15/hpf, WBC 10~15/hpf. 尿培養陰性，尿細胞診陰性。

画像所見：胸部レントゲン検査で胸縦郭に異常所見なし。腹部超音波断層検査，膀胱鏡検査で異常所見なし。

以上より，慢性前立腺炎疑いと診断，抗菌化学療法を開始した。

入院後経過：同年7月23日から CMZ (2 g/day) 3日間，その後 CFDN (300 mg) 14日間処方。加療後，尿検査結果は正常化した^が，血液検査は WBC $24,280 / \text{mm}^3$ (neut. 91%)，CRP 3.4 mg/dl と増加したため，胸腹部単純 CT 撮影施行。CT 上，左外腸骨リンパ節腫大 (22×18 mm) あり。Positron emission tomography (PET) による全身検索を患者が希望し，CT 検査3週間後の PET では，リンパ節は急激に腫大化し (52×32 mm)，¹⁸F-FDG 異常集積を認めた

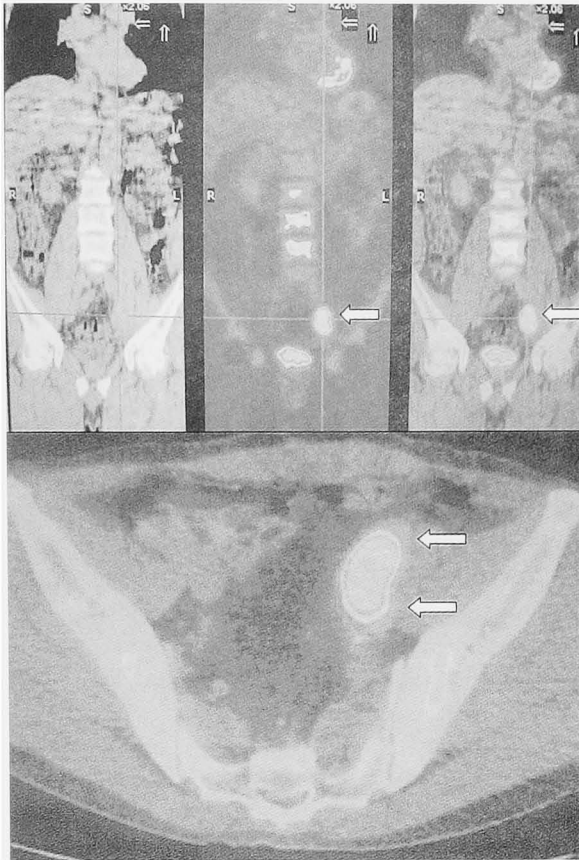


Fig. 1. Positron emission tomography demonstrated the abnormal uptake of ^{18}F -FDG at external iliac lymph node (52×32 mm in diameter).

(Fig. 1). G-CSF 産生尿管癌外腸骨リンパ節再発を考え、血清 G-CSF 濃度を測定すると、790 pg/ml (EIA; 参考値 18.1 pg/ml 以下)、IL-6 32.2 pg/ml (CLEIA; 基準値 4.0 pg/ml 以下) と異常高値を示した。また、22カ月前に施行した腎尿管全摘出術時の尿管癌標本を抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体 (DAB Universal Kit, Ventana Medical Systems, Inc Tucson, Arizona, USA) を用いて免疫染色を行うと癌細胞が G-CSF 陽性であった (Fig. 2)。

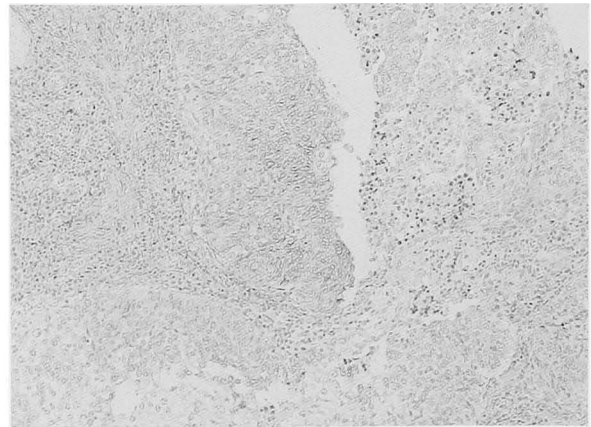
以上より G-CSF 産生尿管癌外腸骨リンパ節再発と診断した。

治療：9月13日からリンパ節再発巣に対し放射線療法施行 (計 4,000 Gy)。治療開始前 WBC 42,400/mm³ (neut. 88%)、CRP 8.2 mg/dl は治療開始後から速やかに減少し、治療開始後第22日目に WBC は正常閾内となった (Fig. 3)。治療後は WBC, CRP, G-CSF, IL-6 はいずれも正常域内に減少した。単純 CT 上、左外腸骨リンパ節再発は完全消失していた。

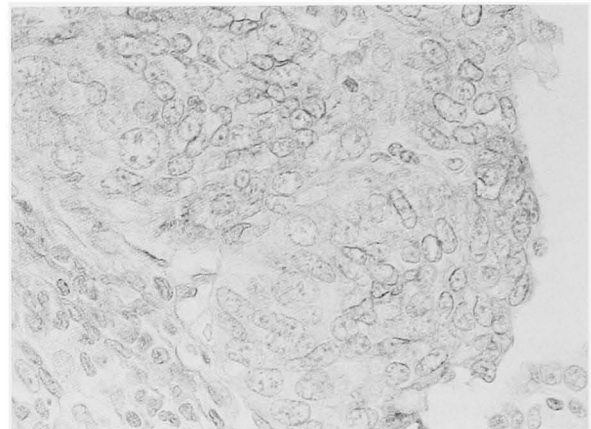
放射線療法後21週間の現在、WBC, CRP はいずれも正常域内で、再発、転移なく、経過良好である。

考 察

顆粒球コロニー刺激因子である G-CSF は、正常細



A



B

Fig. 2. Immunohistochemically, most ureteral cancer cells resected 22 months before were positive for anti-G-CSF antibody (A: ×40, B: ×400).

胞内のマクロファージや単球、または線維芽細胞、血管内皮細胞、骨髄間質細胞などにより産生され、健康人においても循環血液中に極微量存在し、顆粒球の増殖分化の調整を行う。日内変動や日差変動はほとんどないが¹⁾、細菌感染症や血液疾患において白血球増多症とともに異常高値を示すことが知られている²⁾。一方で、感染症や炎症、血液疾患など明らかな原因なく白血球増多症を呈し、その原因が固形癌により異所性産生された G-CSF, GM-CSF などのサイトカインである場合、G-CSF 産生腫瘍と診断される。

G-CSF 産生腫瘍は、著明な白血球増多症を伴う悪性腫瘍患者において腫瘍細胞から G-CSF が産生されていることが判明されており³⁾、肺癌、胃癌、甲状腺癌、肝癌など多岐にわたる臓器での報告が散見される。近年、enzyme immunoassay 法による血清 G-CSF 濃度測定や抗 rhG-CSF 抗体を用いた免疫組織化学染色による腫瘍細胞内 G-CSF 産生の証明が可能となり、癌随伴症状 (paraneoplastic syndrome) の概念の普及とともに、泌尿器科癌においても報告例が増多している。

しかし、G-CSF 産生腎盂尿管癌の報告は少ない。

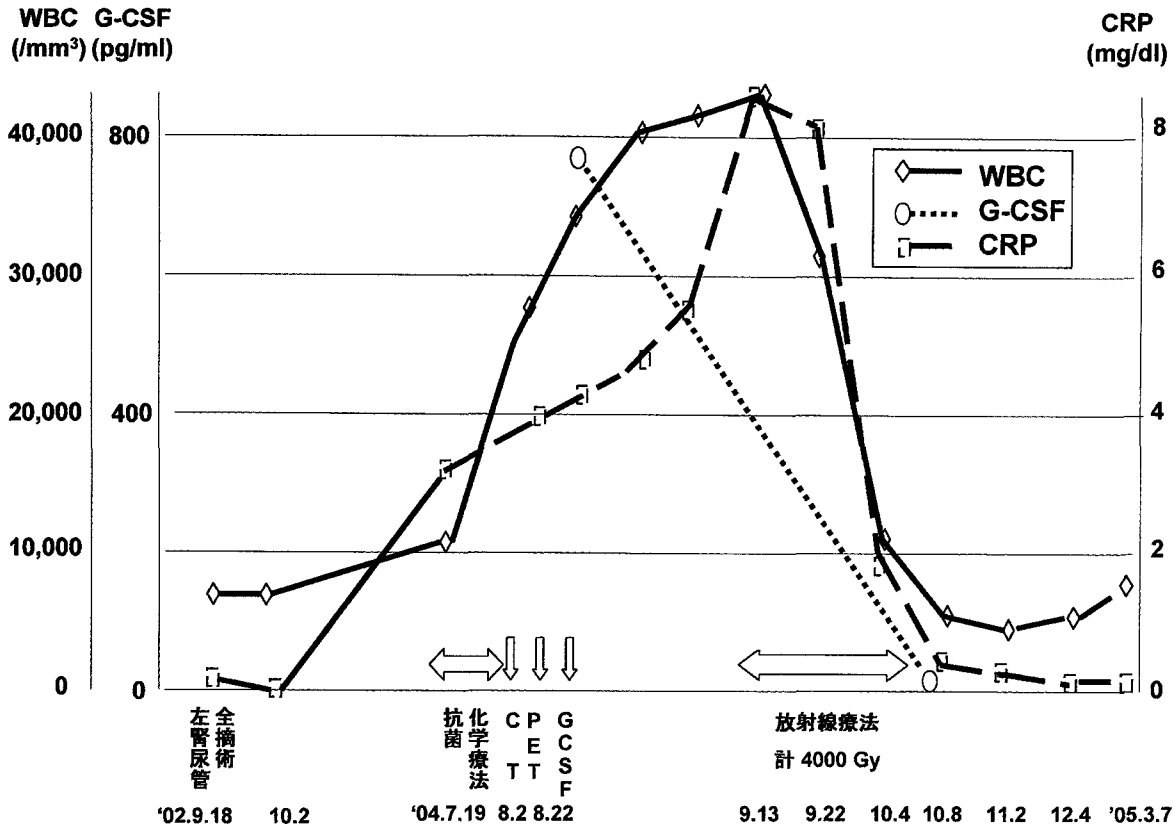


Fig. 3. Clinical course and sequential changes of WBC, G-CSF and CRP.

Table 1. Previous reports of renal pelvic and ureteral cancer producing G-CSF in literature

No.	報告者	発表年	年齢	性別	原発部位	組織型	白血球数	G-CSF	治療	予後
1	吉田	1995	73	male	renal pelvic	TCC	87,000	1,310	CTx	dead 8 M
2	Morita	1995	85	male	ureter	SCC	41,300	162	none	dead 2 M
3	小島	1996	60	male	renal pelvic	TCC>SCC	30,100	66.3	Ope	dead 2 M
4	山本	1997	61	male	renal pelvic	TCC	48,400	104	Ope	dead 3 M
5	根笹	1997	82	male	renal pelvic	TCC>SCC	92,600	39.9	Ope	dead 3 M
6	Kamai	1988	53	male	renal pelvic	SCC	116,780	220	Ope	dead 110 days
7	齋藤	2000	48	female	renal pelvic	TCC	68,200	152	Ope	dead 2 M
8	Higashi	2001	69	male	renal pelvic	SCC+SC	90,200	79	none	dead 1.5 M
9	岡田	2002	73	male	renal pelvic	TCC s/o	121,000	250	CTx	dead 2 M
10	Kitayama	2004	62	male	renal pelvic	TCC	180,000	296	CTx+RTx	dead 4 M
11	自験例	2004	60	male	ureter	TCC	40,400	790	RTx	alive

TCC; transitional cell carcinoma, SCC; squamous cell carcinoma, SC; sarcomatous change, CTx; chemotherapy, RTx; radiotherapy. 白血球数 ($/\text{mm}^3$), G-CSF 濃度 (pg/ml).

1995年 Morita らが本邦第1例目の G-CSF 産生尿管癌を報告⁴⁾して以来, われわれが集計しえた限りでは自験例が第11例目^{5,6)} (Table 1; 尿管癌としては第2例目), 膀胱癌を併せた尿路上皮癌としては第59例目⁷⁾であった。

G-CSF 産生尿路上皮癌 (男性43名, 女性16例, 平均年齢69.3歳; 45~95歳) のうち, 詳細な記載のあった41例について集計した結果, 臨床症状は肉眼的血尿 (63.4%), 頻尿, 排尿痛など一般的な尿路上皮癌の症状や, 倦怠感 (19.5%), 体重減少など悪液質症状が多い。抹消血白血球数 (経過中最高値) は14,100~

476,800 $/\text{mm}^3$, 血清 G-CSF 値は 39.9~7,360 pg/ml で, 全例異常高値を示していたが, 白血球数と血清 G-CSF 値との間に正の相関性は認められなかった。G-CSF 産生腫瘍では G-CSF により増殖刺激される cell line や G-CSF receptor が癌細胞に存在することが確認されており⁸⁾, 白血球増多には血清 G-CSF 値のみならず癌細胞の G-CSF receptor⁸⁾ や G-CSF 遺伝子の発現⁹⁾, または G-CSF 以外のサイトカインが関与することが推測された。

診断には, 1. 抹消血白血球増多 (成熟好中球が主体), 2. 血清 G-CSF 濃度上昇, 3. 加療による抹消

血白血球数, 血清 G-CSF 濃度の低下. 4. 抗 G-CSF モノクローナル抗体を用いた免疫染色による癌細胞の G-CSF 産生の証明, 以上すべてを満たすことが必要である¹⁰⁾ 自験例は 1.~4. すべてを満たし, G-CSF 産生尿管癌リンパ節再発と診断した. 治療は, 根治的手術が多く選択されていた. 抗癌化学療法や放射線療法を選択した症例も散見されたが, 概して治療効果は乏しい. 病理組織は, 組織型は移行上皮癌が半数以上を占めたが, 肉腫様癌, 未分化癌, 扁平上皮癌など悪性度の高いものが一般的な尿路上皮癌と比べて多く, 移行上皮癌症例では異型度 grade 3 が多く認められた. 予後は, 治療後早期に再発し, 非常に不良であった. G-CSF 産生膀胱癌症例の場合, 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), 根治術を行った症例でも大半が術後 3 カ月以内に癌死していた⁷⁾ G-CSF 産生腎盂尿管癌においてはさらに予後不良で, 自験例をのぞく 10 例全例が死亡しており, 初診後から死亡までの期間は平均 3.3 カ月 (中央値 3 カ月) と短かった. G-CSF 産生腫瘍の病勢や治療効果は概して抹消血白血球数と血清 G-CSF 値の推移と相関し, 再発時には両者の増加が見られ, これらが腫瘍マーカーになりうるということが報告^{11, 12)} されており, マーカーとしての抹消血白血球数, 血清 G-CSF 値の定期的測定による厳重な経過観察が必要であろう.

自験例では白血球増多症が出現する 22 カ月前に施行された腎尿管摘出術時の標本の免疫染色で G-CSF 産生能が証明された. 白血球増多症出現以前の標本で G-CSF 産生能を指摘できたのは自験例が 3 例目と少ない^{13, 14)} また, 放射線療法前に白血球や G-CSF 以外に CRP, IL-6 の異常増加を認めていたが, 放射線治療後は有意に減少していた. これらのことから癌の進展増殖には, 癌細胞が産生する G-CSF のみならず, その他の IL-1, IL-3, IL-6 などのサイトカインや¹⁵⁾ G-CSF receptor⁹⁾ が関与していることが推測された.

Tachibana らは *in vitro* で, G-CSF 産生膀胱癌細胞株が G-CSF 添加により増殖促進し, 抗 G-CSF 抗体によって増殖抑制されることを報告し, 本腫瘍の急激な進行の原因として, 腫瘍自体の高い悪性度のみならず G-CSF の癌細胞に対する増殖促進作用と G-CSF を介した癌細胞の自己増殖能の存在が関与すると推測しており¹⁶⁾, 今後のさらなる研究が望まれる.

結 語

G-CSF 産生尿管腫瘍の 1 例を経験し, 若干の文献的考察を加え報告した.

文 献

1) 脇本直樹, 元吉和夫: 顆粒球コロニー刺激因子

- (G-CSF). 日臨 57: 759-761, 1999
- 2) 秩父賢司, 桐山玲子, 大澤伸昭: 血中 G-CSF の微量測定法. 臨検 38: 447-451, 1994
 - 3) 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
 - 4) Morita T, Izumi T, Shinohara N, et al.: Squamous cell carcinoma of the ureter with marked leukocyte colony-stimulating factor. Urol Int 55: 32-33, 1995
 - 5) 岡田卓也, 塚崎秀樹, 伊藤将彰, ほか: 高カルシウム血症を合併した顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生腎盂腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 48: 155-158, 2002
 - 6) Kitayama S, Fujii Y and Kihara K: Urothelial cancer producing granulocyte colony-stimulating factor: possible induction of splenomegaly. Urology 63: 377-378, 2004
 - 7) 石田健一郎, 柚原一哉, 蟹本雄右: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 50: 253-256, 2004
 - 8) Ohigashi T, Tachibana M, Tazaki H, et al.: Bladder cancer cells express functional receptors for granulocyte-colony stimulating factor. J Urol 147: 283-286, 1992
 - 9) 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
 - 10) 浅野茂隆: GM-CSF 産生腫瘍. 最新医学 38: 1290-1295, 1983
 - 11) 岩田 健, 荒木博孝, 九嶋亮治, ほか: G-CSF 産生膀胱癌の 1 例. 泌尿紀要 45: 847-850, 1999
 - 12) 角田雄一, 竹内文夫, 石井 龍, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱癌. 臨泌 54: 67-69, 2000
 - 13) 川西博晃, 青山輝義, 吉田 徹, ほか: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生膀胱癌の 1 例. 泌尿紀要 47: 429-432, 2001
 - 14) Kamai T, Toma T, Masuda H, et al.: Simultaneous production of parathyroid hormone-related protein and granulocyte colony-stimulating factor in renal pelvic cancer. J Natl Cancer Inst 90: 249-250, 1998
 - 15) Tachibana M and Murai M: G-CSF production in human cancer and its ability to promote autocrine growth: a review. Cytokines Cell Mol Ther 4: 113-120, 1998
 - 16) 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 December 13, 2004)
(Accepted on April 4, 2005)