G-CSF 産生膀胱腫瘍の2例

和泉市立病院泌尿器科（部長：岩井謙仁）
伊藤　聡，岩井　謙仁，藤井　孝祐，吉田　直正
長堀病院泌尿器科（部長：林　真二）
林　真二

TWO CASES OF BLADDER TUMOR PRODUCING GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR

Satoshi Ito, Yoshihito Iwai, Takahiro Fujii and Naomasa Yoshida
From the Department of Urology, Izumi Municipal Hospital
Shinji Hayashi
From the Department of Urology, Nagahori Hospital

Two cases of bladder tumor producing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) are reported. The first case was in a 79-year-old female patient. A large bladder tumor was diagnosed as right-sided hydronephrosis. The tumor consisted mostly of squamous cell carcinoma with a few transitional cells. Total cystectomy could not be performed because of direct invasion by the tumor into the pelvis. The patient died without aggressive treatment about 7 months after admission. Her leukocyte count consistently increased up to 76,200/mm^3 The serum G-CSF levels were not analyzed. However, immunohistochemical examination revealed a high concentration of G-CSF in the tumor specimen.

The other case was in an 80-year-old male patient. The patient, who had refused total cystectomy for bladder tumor (transitional cell carcinoma, grade 2, T2N0M0) 2 years earlier, underwent ureterocutaneostomy for obstructive renal insufficiency. Total cystectomy was not performed at this admission because of tumor invasion into the rectum and his advanced age. Radiotherapy was administered. However, he developed ileus caused by direct tumor invasion into the ileum. He died about 10 months after the urinary diversion. Leukocytosis, which improved transiently following radiotherapy, became more severe. The maximum leukocyte count was 49,500/mm^3 just before death. The serum G-CSF levels during and after radiotherapy were 54 pg/ml and <30 pg/ml, respectively. Immunohistochemical examination revealed the presence of G-CSF in the tumor. These findings suggest the production of G-CSF by the bladder tumor.

(Acta Urol. Jpn. **45**: 57–60, 1999)

Key words: Bladder tumor, Granulocyte colony stimulating factor

緒　言

われわれは，granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生性と考えられた膀胱腫瘍の2症例を経験したので報告する．

症　例　1

患者：79歳，女性

主訴：膀胱内腫瘤の精査希望

既往歴：糖尿病

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1993年5月末より頻尿，排尿時痛が生じ，さらに肉眼的血尿を認めたため6月15日に前医を受診．腹部超音波検査，DIP にて右水腎症，膀胱内腫瘤を指摘され，6月22日に当科を紹介受診した．

入院時現症および検査成績：身長 153.4 cm，体重 47.4 kg．理学的所見に異常を認めなかった．血液検査では，WBC 18,800/mm^3 (Lymph 17.0%，Mono 4.0%，Eos 1.0%，Baso 1.0%，Band 4.0%，Seg 73.0%)，FBS 118 mg/dl，その他に異常所見を認めなかった．SCC 抗原は 32 ng/ml であった．尿所見は pH 7.5，糖（−），蛋白（3+），潜血（3+），尿細胞診は class V．膀胱鏡検査において，膀胱内腔は右壁から発育した腫瘍にほぼ占拠されており，右尿管口は確認できなかった．点滴静注腎盂造影 (DIP) では左上部尿路からの造影剤の排泄は良好であった．右腎からの排泄は著しく遅延し，拡張した腎杯が軽度に造影されるのみであった．膀胱陰影は右半分が欠損し

ていた．磁気共鳴映像法（MRI），T2 強調横断像では，膀胱内腔をほぼ占拠する腫瘤が右壁より突出していた．右側壁から後壁にかけての膀胱筋層は断裂し，右内外腸骨リンパ節領域へのリンパ節転移が疑われた．

臨床経過および病理学的所見：6月24日入院．7月1日に膀胱腫瘍生検を行った．病理学的所見では，異型性の強い腫瘍細胞が乳頭状に発育し，強い角化や核周囲の層状形成を呈しており若干の移行上皮癌を伴う扁平上皮癌，グレード3と診断した．7月14日，全身麻酔下に膀胱全摘除術を試みた．しかし腫瘍は膀胱壁外に発育し，腫大した右内外腸骨リンパ節および右内腸骨動脈を含めた一塊となって骨盤壁に癒着していた．膀胱摘除は不可能であり，両側尿管皮膚瘻を造設したのみで手術を終了した．術後は全身状態の回復が不良であり，9月には左鎖骨上窩リンパ節転移が出現．家族の希望もあり化学療法などを追加することなく退院したが，12月には肺転移が出現し，翌年1月3日に死亡した．Fig. 1 に示すように，本症例では白血球増多症が認められた．入院時，末梢血中白血球数は 18,800/mm^3 であったが経過を通じて徐々に増加し，死亡直前には 76,200/mm^3 にまで達した．後日施行した生検標本の抗 G-CSF モノクローナル抗体による免疫組織染色（SRL 社に依頼）では，大部分の腫瘍細胞が茶褐色に染色され，G-CSF 陽性であった（Fig. 2）．以上より本症例を G-CSF 産生膀胱腫瘍と診断した．

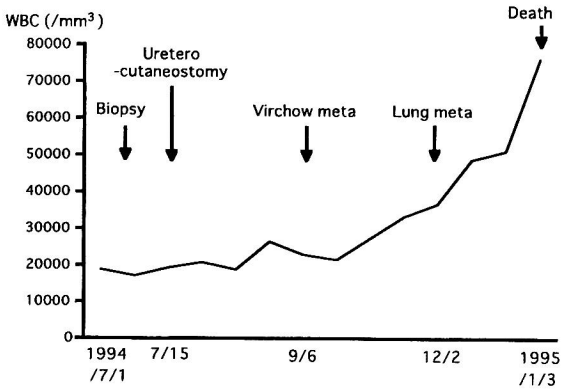

Fig. 1. Clinical course and change of leukocyte count of case 1.

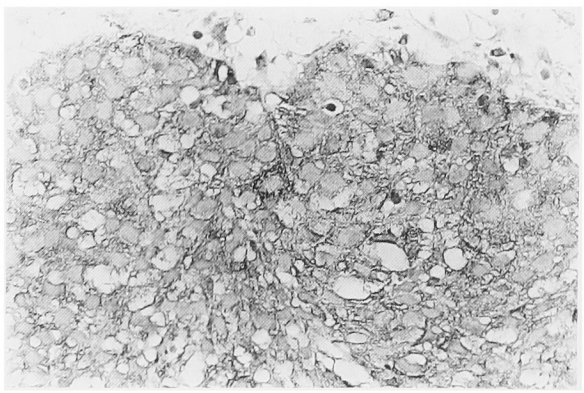

Fig. 2. Immunohistochemical staining using anti-granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) revealed marked G-CSF in most of the tumor cells (×200).

症　例　2

患者：80歳，男性

主訴：肉眼的血尿

既往歴　家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1992年12月，近医にて顕微鏡的血尿を指摘され当科を紹介受診した．1993年2月，精査により広基性非乳頭状膀胱腫瘍（移行上皮癌，グレード2，T2N0M0）と診断され，膀胱全摘除術を予定された．しかし術前化学療法として M-VAC 1クールを施行されたところ，その後の治療を拒否して退院し，外来通院もしなくなった．その後1995年9月，肉眼的血尿をきたしたため再来院し，両側水腎症，血清クレアチニン値の上昇を認められ入院となった．

入院時現症および検査成績：身長 155.5 cm，体重 54.0 kg．理学的所見に異常を認めなかった．血液検査では，WBC 12,700/mm^3（Lymph 31%，Mono 2%，Eos 5%，Band 59%，Seg 3%），Cre 1.4 mg/dl，その他には異常を認めなかった．尿所見は pH 7.5，糖（−），蛋白（3+），潜血（3+），尿細胞診は class V．MRI T2 強調横断像では，膀胱後壁から膀胱内腔および後面に突出する長径約 5 cm のやや高信号の腫瘍陰影を認めた．矢状断像では直腸への直接浸潤を認めた．

臨床経過：臨床経過および末梢血中白血球数の推移を Fig. 3 に示す　1995年10月26日，膀胱腫瘍の尿管浸潤による腎後性腎不全に対し左尿管皮膚瘻造設術を施行した．術中，右尿管からは尿の流出がほとんど認められなかったため結紮した．さらに，1996年1月19日から2月29日まで腫瘍部に合計60グレイの放射線照射を施行した．6月20日には腫瘍の回腸直接浸潤によ

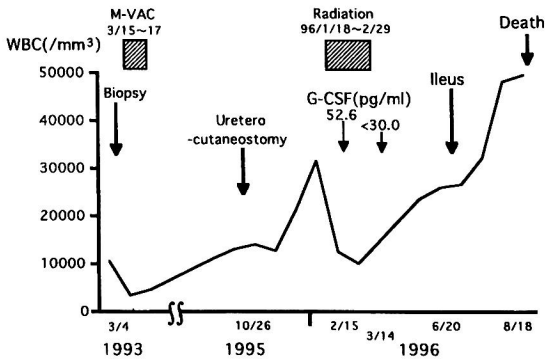

Fig. 3. Clinical course and change of leukocyte count of case 2.

る腸穿孔をきたしたため，同日緊急に回腸切除および人工肛門造設術を施行した．しかし術後は全身状態の十分な回復を見ないまま8月18日に死亡した．経過中の末梢血中白血球数は1993年2月には6,400/mm^{3}であったものが，1995年9月19日には13,100/mm^{3}に増加していた．その後は徐々に増加し，1996年1月18日には31,500/mm^{3}に達した．放射線照射に反応して3月1日には10,000/mm^{3}まで減少したものの再度増加に転じ，8月8日には49,500/mm^{3}にまで達した．末梢血中G-CSF濃度は1996年2月13日には54 pg/ml（基準値30 pg/ml以下）と高値であったが，放射線療法後の3月14日には30 pg/ml以下であった．

病理学的所見：回腸に直接浸潤した腫瘍の病理組織標本では，腫瘍細胞は回腸の漿膜側から粘膜下層に至るまで瀰漫性に浸潤していた．腫瘍細胞は高度の異型性を呈し，核分裂像も豊富であり移行上皮癌，グレード3と診断した．抗G-CSFモノクローナル抗体による免疫組織染色（SRL社）で，おもに細胞質を中心にG-CSFの存在が確認されたため，G-CSF産生膀胱腫瘍と診断した（Fig. 4）．

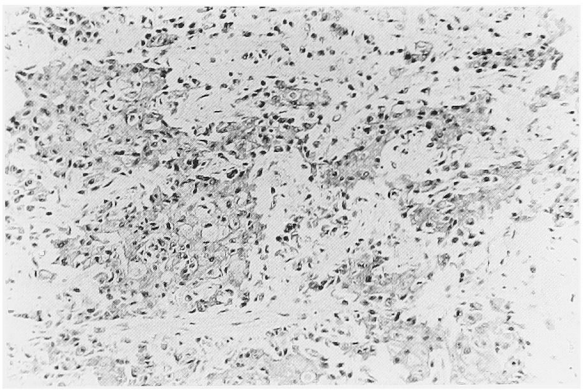

Fig. 4. Immunohistochemical staining identified G-CSF in the bladder tumor invading the ileum (×100).

考　　察

ある種の悪性腫瘍患者においては，感染や炎症，骨髄癌腫といった明らかな原因を伴わないにもかかわらず著しい白血球増多症を呈するものがあることが知られている[1]　1967年，Robinsonらは著しい白血球増多症を伴う悪性腫瘍患者において，腫瘍よりG-CSFが産生されていることを報告した[2]　Katohらは腫瘍由来のG-CSFと白血球増多症との関係を検証するため，種々のヒト悪性腫瘍をヌードラットに移植した病態モデルを作製し，このうちヒト．ヌードラットの双方に白血球増多症を認めた17株について検討した．この結果，Northern blot analysisにより腫瘍組織中にG-CSF遺伝子の転写産物を証明し，また血清中G-CSF活性が明らかに上昇していたことから，これらの悪性腫瘍に伴う白血球増多症を担癌による宿主反応ではなく，腫瘍による自律的かつ過剰なG-CSF産生によるものであると報告した[3]　今回報告した2症例も，他の悪性腫瘍，骨髄疾患，経過を通じての感染症の合併などを認めず，白血球増多症は膀胱腫瘍由来のG-CSFによるものと考えられる．

今日では血清中G-CSF濃度測定および抗G-CSFモノクローナル抗体を用いた免疫組織染色が一般化するに至り，尿路系悪性腫瘍においてもG-CSF産生例

Table 1. Cases of bladder tumor producing G-CSF in Japan

No.	報告者	報告年	年齢	性別	病理診断	白血球数 (/mm^3)	血清G-CSF (pg/ml)	治　療	予後（観察期間）
1	Ito	1990	48	M	TCC, G3	14,100	2,359	施行せず	死亡（3カ月）
2	坂内	1992	85	M	TCC, G3	21,200	630	施行せず	死亡（9カ月）
3	小友	1993	60	M	TCC, G3	64,900	131	膀胱全摘＋化学療法	死亡（11カ月）
4	佐々木	1993	72	M	未分化癌	167,100	6,273	施行せず	死亡（3カ月）
5	佐々木	1993	67	M	TCC, G3	28,000	106	膀胱全摘＋化学療法	死亡（3カ月）
6	佐々木	1993	63	M	TCC, G3	61,000	527	施行せず	生存（1カ月）
7	Satoh	1993	67	M	SCC	50,300	4,928	膀胱全摘	死亡（9カ月）
8	Ito	1993	83	F	TCC	132,500	238	TUR	死亡（18カ月）
9	秋山	1994	69	F	TCC, G3＋SCC	79,700	240	膀胱全摘	死亡（1カ月）
10	奈須	1994	81	M	TCC, G3	119,120	200	膀胱全摘	死亡（5週）
11	Otani	1994	85	M	TCC, G3	100,000	630	施行せず	死亡（10カ月）
12	Sato	1994	60	M	TCC, G3	180,000	179	膀胱全摘＋化学療法	死亡（11カ月）
13	吉田	1995	47	M	?	28,500	?	膀胱全摘	死亡（3カ月）
14	Nishimura	1996	63	M	TCC, G3	23,000	131.7	膀胱全摘	生存（?）
15	丸岡	1996	74	M	未分化癌	476,000	86	膀胱全摘	死亡（41日）
16	越知	1997	67	F	SCC	22,400	208	膀胱全摘	生存（7カ月）
17	自験例（1）	1998	79	F	SCC＋TCC, G3	76,200	測定せず	施行せず	死亡（7カ月）
18	自験例（2）	1998	80	M	TCC, G3	49,500	54	放射線療法	死亡（10カ月）

TCC：移行上皮癌，SCC：扁平上皮癌

の報告が散見されるようになった．膀胱腫瘍については，Table 1 に示すように自験例を含めて18例が報告されている．G-CSF 産生腫瘍の診断には，血清中 G-CSF 濃度の上昇や腫瘍組織中 G-CSF の証明といった方法が考えられる[1] しかし小友らの報告例のように，著明な白血球増多症や血清中 G-CSF 濃度の上昇を認めたものの免疫組織染色が陽性とならない症例もある[4] Akatsuka らは，腫瘍細胞において産生された G-CSF は，細胞内に貯留されることなく alternative pathway を介して迅速に細胞外に放出されるため免疫組織染色で陽性とならない，あるいは陽性となる細胞数がきわめて少ないこともあると報告している[5]

今回検索できた G-CSF 産生膀胱腫瘍の特徴として，グレード3の移行上皮癌，扁平上皮癌，未分化癌といった組織学的悪性度が高いものが多いことがあげられる．予後は非常に不良であり，18例中14例は1年以内に死亡している．すなわち腫瘍による G-CSF 産生能は一つの予後不良因子と考えることができる．この点に関して，Ohigashi らは膀胱腫瘍細胞表面における G-CSF レセプターの存在を証明した[6] また Tachibana らは，in vitro での G-CSF 産生膀胱腫瘍細胞株の増殖が G-CSF の添加により促進され，一方，抗 G-CSF 抗体によって抑制されることを報告した[7] このように 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．さらにマウスに移植した悪性腫瘍の成長が G-CSF 投与により促進されたとする報告[8]もあり，臨床的な G-CSF 投与に対する警鐘とも考えられる．

肺癌を始めとするいくつかの悪性腫瘍においては，白血球増多を誘発する G-CSF 以外の colony stimulating factor (CFS)，すなわち macrophage-CSF，granulocyte-macrophage-CSF，interleukin 3 などが証明されている[9] なかには腫瘍組織中に G-CSF やその遺伝子転写産物が検出されないにもかかわらず，他の CSFs が証明され白血球増多症を引き起こしていると考えられたものもある[10] 膀胱腫瘍における，これら多種類の CSFs の相乗，相加的作用については今後の検討課題である．

結　　語

著しい白血球増多症を呈し，G-CSF 産生膀胱腫瘍と診断された2症例について報告した．

本論文で報告した症例1，2については，それぞれ第157回および第161回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した．

文　　献

1) 浅野茂隆：GM-CSF 産生腫瘍．最新医 **38**：1290-1295，1983
2) Robinson W, Metcalf D and Bradley TR: Stimulation by normal and leukemic mouse sera of colony formation in vitro by mouse bone marrow cells. J Cell Physiol **69**: 83-92, 1967
3) Katoh Y, Nakamura M, Ohnishi Y, et al.: Autonomous production of granulocyte-colony stimulating factor in tumor xenografts associated with leukocytosis. Br J Cancer **68**: 715-719, 1993
4) 小友　良，山城清司，西沢　理，ほか：類白血病反応を呈した膀胱癌の1例．日泌尿会誌 **84**：382-385，1993
5) Akatsuka A, Shimamura K, Katoh Y, et al.: Electron microscopic identification of the intracellular secretion pathway of human G-CSF in a human tumor cell line: a comparative study with a Chinese hamster ovary cell line (IA1-7) transfected with human G-CSF cDNA. Exp Hematol **19**: 768-772, 1991
6) 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
7) 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
8) Segawa K, Ueno Y and Kataoka T: In vivo tumor growth enhancement by granulocyte colony-stimulating factor. Jpn J Cancer Res **82**: 440-447, 1991
9) Adachi N, Yamaguchi K, Morikawa T, et al.: Constitutive production of multiple colony-stimulating factors in patients with lung cancer associated with neutrophilia. Br J Cancer **69**: 125-129, 1994
10) 玉置憲一：CSF 産生腫瘍に立ち帰って．中外医薬 **46**：294-298，1993

(Received on May 11, 1998)
(Accepted on August 17, 1998)