

G-CSF 産生腎盂腫瘍の1例

沖 貴士¹, 杉本 公一¹, 能勢 和宏¹, 西岡 伯¹
前倉 俊治², 落合 健², 坂野 恵里³, 森本 康裕⁴

¹近畿大学医学部堺病院泌尿器科, ²近畿大学堺病院病理診断科

³耳原総合病院泌尿器科, ⁴もりもと泌尿器科クリニック

GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR-PRODUCING UROTHELIAL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS: A CASE REPORT

Takashi OKI¹, Koichi SUGIMOTO¹, Kazuhiro NOSE¹, Tsukasa NISHIOKA¹
Shunji MAEKURA², Ken OCHIAI², Eri BANNO³ and Yasuhiro MORIMOTO⁴

¹The Department of Urology, Sakai Hospital Kinki University Faculty of Medicine

²The Department of Pathology, Sakai Hospital Kinki University Faculty of Medicine

³The Department of Urology, Mimihara General Hospital

⁴Morimoto Urology Clinic

A 43-year-old woman was referred to our hospital for fever, general fatigue and left flank abdominal pain during the last two weeks. A blood test showed severe inflammation, and computed tomography (CT) study of the abdomen with intravenous contrast revealed swelling and irregular enhancement in the upper left kidney. Initially, we diagnosed it as xanthogranulomatous pyelonephritis and treated it with antibiotics. A percutaneous renal biopsy was performed because the white blood cell count remained elevated after the treatment. Histopathologic examination revealed a carcinoma. Therefore, we performed left nephroureterectomy. The diagnosis was high grade urothelial carcinoma of the renal pelvis, and it stained positive by immunohistochemical staining using anti-granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). The serum G-CSF level was also elevated on the same day. The patient received chemotherapy but, died 9 months after surgery. A G-CSF-producing urothelial carcinoma of the renal pelvis is known to have a poor prognosis in the Japanese literature. It is important to closely monitor a G-CSF producing tumor, when a patient shows severe inflammation, but no infection.

(Hinyokika Kyo 59 : 353-357, 2013)

Key words : G-CSF, Urothelial carcinoma of the renal pelvis

諸 言

腎盂に発生する G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 産生腫瘍は稀であり, G-CSF による炎症所見と白血球増加のため, 感染症などの他疾患との鑑別が困難となることがあり, また, 一般的に治療抵抗性で予後不良である. 今回, われわれは G-CSF 産生性腎盂原発の尿路上皮癌を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 43歳, 女性

主訴: 左腰背部痛

既往歴: 16歳時, 右上腕骨骨折.

内服薬: 入院5日前にアジスロマイシン 2g 単回処方, 屯用としてロキソプロフェン ナトリウム 60mg/回.

現病歴: 約2週間前より発熱と左腰背部痛を認め,

近医を受診した. 腹部 CT および腎超音波検査にて左腎に腫瘍を認め, 採血上炎症所見が著明であり, 倦怠感も認めため, 当科精査加療目的にて紹介入院となった.

入院時現症: 意識レベル清明, 全身倦怠感(+), 体温 35.3°C (ロキソプロフェン ナトリウム内服中), 脈拍73回/分, 血圧 112/76, 肋骨脊柱角叩打痛(-).

入院時検査所見: 採血所見 ALP 346 IU/l, LDH 238 IU/l, CRP 2.1 mg/dl, WBC $3.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ (Net 85%), RBC $398 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 12.4 g/dl, PLT $34.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり, 他特記事項は認めなかった. 尿検査比重 1.019, pH 6.0, 蛋白(2+), 糖(-), 潜血(3+), WBC 100以上/HPF, RBC 100以上/HPF, 細菌(+), 尿培養陰性, 尿細胞診 class II であった.

画像所見: 入院時造影 CT にて左腎上極を中心とし, 腎実質にびまん性に不規則な濃染を認める腫瘍像を認めた (Fig. 1).

入院後経過: 造影 CT の結果より, 腎および腎盂腫



Fig. 1. Enhanced abdominal CT scan revealed an irregular and enhanced tumorous lesion in the upper to middle region of the left kidney.

瘍の可能性を考慮したが、若年女性であったことと炎症所見が著明であることから、当初は黄色肉芽腫性腎盂腎炎と考え、まずは初期治療として CZOP 2 g/日にて治療開始した。

しかし、入院後も 37.5~38°C 大の初減を認め、屯用のロキソプロフェン ナトリウムの使用の継続をしていた。また入院第 6 病日でも CRP 1.3 mg/dl, WBC $3.85 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と炎症反応高値が持続するため、入院第 7 病日に抗生剤を TAZ/PIPC 9.0 g/日に変更した。同時に骨髓増殖疾患の可能性を考慮し、血液内科に依頼し骨髓生検施行した。骨髓所見は顆粒球のみに限定された過形成像を示すもので、G-CSF 産生腫瘍を示唆する所見であった。

このため、入院第 15 病日にて経皮的腎生検術を施行した。結果は原発不明であるが悪性腫瘍であるという結果であったため、入院第 21 病日に臨床病期 stage III (cT3N0M0) の腎盂癌として左腎尿管全摘術を施行した。

手術時間は 2 時間 38 分、出血量は 362 ml であった。

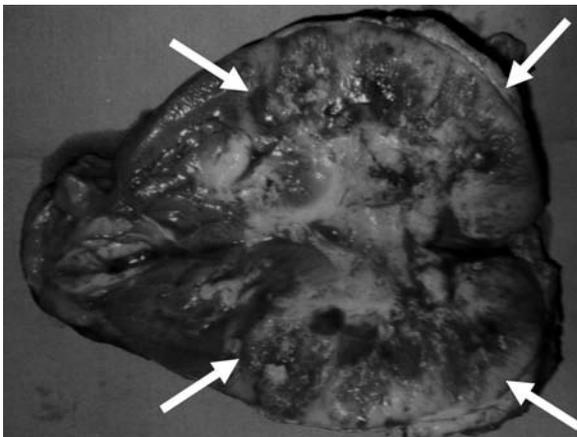
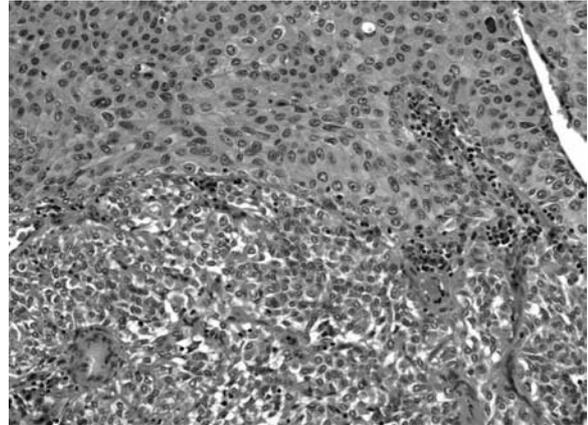
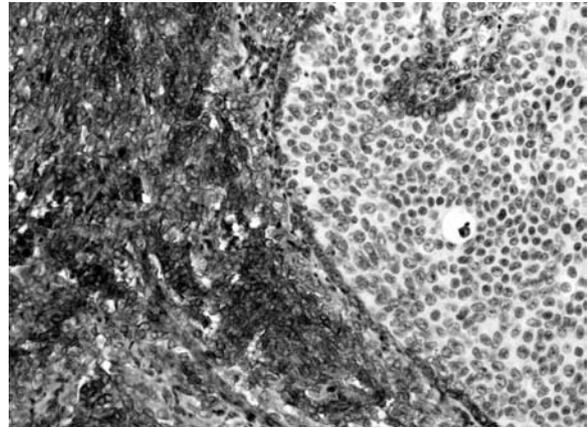


Fig. 2. The tumor, measuring 5 × 4 cm, was in the upper to middle region of the kidney.



A



B

Fig. 3. A: Hematoxylin-eosin staining revealed urothelial carcinoma of the renal pelvis (×200). B: Tumor cells stained positive for immunohistochemical staining using anti-granulocyte colony-stimulating factor (anti-G-CSF).

術中所見として、腎は周囲との癒着が強固であり、剥離困難であった。また術同日採血した血中 G-CSF は 224 pg/ml (基準値 39 以下) と高値であった。

摘出標本の肉眼所見は左腎上極から中極にかけて存在する境界不明瞭な腫瘍であった (Fig. 2)。病理所見は高度異型性を認める尿路上皮癌で、腎実質内への浸潤も著明で、一部腎周囲脂肪織まで浸潤しており、術後病理病期は stage IV (pT4N0M0) であった。また抗 G-CSF 抗体染色が陽性であった (Fig. 3A, B)。

術後補助化学療法として GC 療法 (gemcitabine: 1,000 mg/m² (day 1, 8, 15), Cisplatin: 70 mg/m² (day 1)) 2 コース施行も多発肺転移、多発肝転移が出現した。次に GDC 療法 (gemcitabine: 1,000 mg/m² (day 1, 8), docetaxel: 70 mg/m² (day 1), carboplatin: AUC4 (day 1)) を 5 コース施行するも原発巣の残存と考えられる腫瘍の明らかな増大と脾臓転移を認めた。このため、GP 療法 (gemcitabine: 1,000 mg/m² (day 1, 8, 15), paclitaxel: 200 mg/m² (day 1)) 施行中、day 8 にて血小板減少が common terminology criteria for adverse

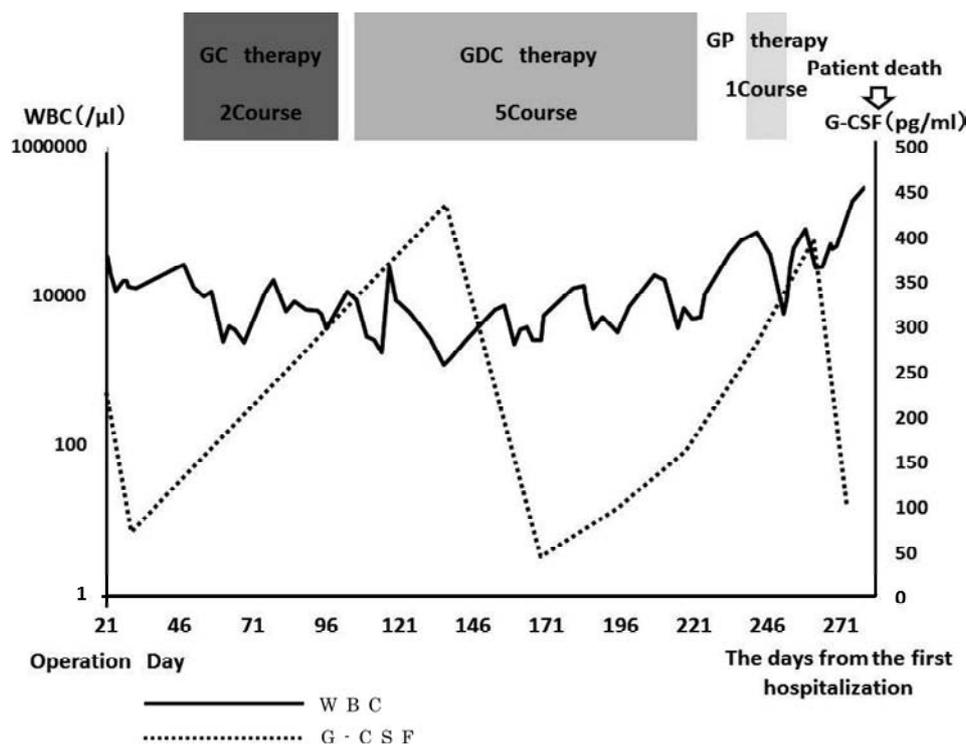


Fig. 4. Clinical course and change of leukocyte and G-CSF.

events (CTCAE) version 4.0 での grade 4 となり, さらに末梢神経障害も grade 3 と顕著に副作用を認めたため, GP 療法を中断した. その後, 徐々に衰弱し, 初回受診より約 9 カ月にて死亡退院となった (Fig. 4).

考 察

G-CSF 産生腫瘍は 1977 年に Asano ら¹⁾が白血球数増加を伴う肺癌患者より腫瘍組織を摘出し, それをヌードマウスに移植し, 腫瘍細胞の増加に伴い白血球数の増加を認め, 腫瘍を摘出したところ, 白血球数が正常化し, G-CSF 活性を証明したところより始まる.

G-CSF 産生腫瘍の原発部位としては肺癌が最も多く, 胃癌, 甲状腺癌, 肝癌など多種の臓器での報告がされている²⁾. 白血球増多のほかに炎症所見も高値となる場合が多く, 明らかな感染, 出血, 腫瘍壊死, 骨転移を認めないが著明な白血球増多症を認める場合, 腫瘍から G-CSF が過剰産生されていることが疑われる³⁾. 自験例においても当初は炎症所見高値であったため, 黄色肉芽腫性腎盂腎炎と考え治療を開始し, その後の精査にて当疾患と診断した.

G-CSF 産生腫瘍の診断基準は, 1) 末梢血における成熟好中球を主体とした白血球増加, 2) 血清 G-CSF 活性の上昇, 3) 腫瘍組織中の G-CSF 活性の証明, 4) 腫瘍の摘出や治療による, 1), 2) の改善, もしくは消失の 4 項目を満たすこととされている⁴⁾. 本症例においてはすべての診断基準を満たしていたが, 小友らの報告例⁵⁾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. このことについて Akatsuka らは, 腫瘍細胞にて産生された G-CSF は, 細胞内に貯留されず 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⁶⁾.

本邦での G-CSF 産生尿路上皮腫瘍は 85 例の報告があり, 膀胱腫瘍 64 例, 上部尿路上皮腫瘍 21 例を認めた⁷⁻¹²⁾. このうち上部尿路上皮腫瘍については平均年齢 64.9 歳, 男性 16 名, 女性 5 名であり, 原発巣は腎盂 19 例, 尿管 2 名. 最大白血球数の平均は 79,409/ μ l, G-CSF の平均は 298 pg/ml であった (Table 1). また報告例での予後はきわめて悪く死亡例の予後は 3.7 カ月であった. 長期生存例での治療方法にも特徴的なものは認めなかった.

このように G-CSF 産生腫瘍の予後が悪くなる要因としては, もとからの細胞異型度が関与しているほかに, 腫瘍随伴症候群が考えられる. 腫瘍随伴症候群とは, “原発巣や転移巣から離れた部位に生じる宿主の臓器機能障害”と定義され, 腫瘍による浸潤, 圧迫, 閉塞に伴う症状を除く. したがって, その症状の程度は原発巣のサイズとは関連せず, ときに悪性腫瘍の診断以前に発症し, 診断のきっかけになることがある. また, 悪性腫瘍の診断時点で腫瘍随伴症候群は 10% 程度の頻度で認められる¹¹⁾. G-CSF 産生腫瘍では白血球上昇以外に炎症所見の上昇も認めるが, これは IL-1, IL-6 といった各種サイトカインの関連が示唆される²⁾.

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	病理診断	最高白血球数/ μ l	血清 G-CSF (pg/ml)	治療	予後
1	吉田	1995	73	Male	腎盂	UC	87,000	1,310	抗癌剤	死亡 (8カ月)
2	Morita	1995	85	Male	尿管	SCC	41,300	162	無治療	死亡 (2カ月)
3	小島	1996	60	Male	腎盂	UC>SCC	30,100	66.3	手術	死亡 (2カ月)
4	山本	1997	61	Male	腎盂	UC	48,400	104	手術	死亡 (3カ月)
5	根笹	1997	82	Male	腎盂	UC>SCC	92,600	39.9	手術	死亡 (3カ月)
6	Kamai	1998	53	Male	腎盂	SCC	116,780	220	手術	死亡 (4カ月)
7	齋藤	2000	48	Female	腎盂	UC	68,200	152	手術	死亡 (2カ月)
8	Higashi	2001	69	Male	腎盂	SCC+SC	90,200	79	無治療	死亡 (1.5カ月)
9	岡田	2002	73	Male	腎盂	UC 疑い	121,000	250	抗癌剤	死亡 (2カ月)
10	Kitayama	2004	62	Male	腎盂	UC	180,000	296	抗癌剤+放射線	死亡 (4カ月)
11	梶原	2004	60	Male	尿管	UC	40,400	790	手術+放射線	生存 (30カ月)
12	Terao	2005	39	Male	腎盂	UC	32,800	119	手術+抗癌剤	死亡 (2カ月)
13	根本	2006	54	Male	腎盂	SCC	135,000	55	手術+抗癌剤	死亡 (7カ月)
14	逢坂	2008	58	Female	腎盂	UC	25,000	72	手術+抗癌剤	死亡 (6カ月)
15	逢坂	2008	76	Female	腎盂	UC	102,700	121	手術	死亡 (4カ月)
16	藤井	2008	67	Male	腎盂	SCC	26,500	125	抗癌剤+手術	生存 (48カ月)
17	計屋	2008	71	Male	腎盂	UC	22,400	234	手術	死亡 (2カ月)
18	福原	2010	71	Female	腎盂	SCC	21,300	327	手術+抗癌剤	生存 (17カ月)
19	鈴木	2010	87	Male	腎盂	UDC	84,200	1,220	無治療	入院日死亡
20	藤川	2012	70	Male	腎盂	UC>SCC	14,100	70	手術+抗癌剤	死亡 (5カ月)
21	自験例	2012	43	Female	腎盂	UC	287,600	438	手術+抗癌剤	死亡 (9カ月)

UC: urothelial carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, SC: sarcomatous carcinoma, UDC: undifferentiated carcinoma.

また、G-CSF 自体が autocrine growth factor として腫瘍細胞に直接作用して増殖を促進する場合もある。

Tachibana らは白血球上昇と血中 G-CSF 高値の膀胱癌症例の腫瘍組織を G-CSF 抗体にて染色し、陽性であったものを培養したところ、培養上清中の G-CSF が高値であり、さらに G-CSF をこの腫瘍細胞に加えたところ増殖が亢進したと報告している¹³⁾。また G-CSF には血管新生効果があり、これが腫瘍増殖に関与している可能性が示唆されている¹⁴⁾。近年 Okazaki らは G-CSF が腫瘍細胞増殖や血管内皮細胞に直接作用するのではなく、血管内皮前駆細胞や血管内皮へ分化する Gr1+CD11b+細胞を動員することにより、腫瘍組織の血管新生を促進し、腫瘍増殖に関与している可能性を報告している¹⁵⁾。

治療方法については手術と抗癌剤治療が中心であり、抗癌剤の種類については原発巣の病理組織診断により選択されており、特徴的なものは認めなかった。治療方法の可能性として、Tachibana らは抗 G-CSF 抗体を使用することにより腫瘍細胞の増殖が抑制されることを証明しており、G-CSF 産生腫瘍に対して有効な治療法になりうる可能性がある¹³⁾。自験例では、尿路上皮癌の病理結果に基づき、全身化学療法を行い、GDC 療法にて一時的な効果を得たが、特に有効な治療法は見いだせなかった。

著明な炎症反応の上昇と発熱を伴う悪性腫瘍の症例

では、感染症、骨髄増殖疾患が否定的な場合には、予後の観点からも G-CSF 産生腫瘍を積極的に疑う必要があると思われる。

結 語

今回、われわれは G-CSF 産生腎盂腫瘍の 1 例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第221回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- Asano S, Urabe A, Okabe T, et al.: Demonstration of granulopoietic factor in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* **49**: 845-852, 1997
- 逢坂公人, 小林将貴, 高野哲三, ほか: 腎盂に発生した G-CSF 産生腎浸潤性尿路上皮癌の 2 例. *泌尿紀要* **55**: 223-227, 2009
- 住吉崇幸, 松本敬優, 宇都宮紀明, ほか: G-CSF 産生集合管癌の 1 例. *泌尿紀要* **57**: 623-626, 2011
- 浅野茂隆: GM-CSF 産生腫瘍. *最新医* **38**: 1290-1292, 1985
- 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

- 6) Akatsuka A, Shimamura K, Katoh Y, et al.: Electron microscopic identification of the intra-cellular 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
- 7) 藤川直也, 阿部宏一, 渡邊岳志, ほか: 腎盂原発顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生腫瘍. *臨泌* **66**: 429-432, 2012
- 8) 根本 勺, 松沢一郎, 木村 剛, ほか: G-CSF および PTHrP を産生し下大静脈腫瘍塞栓を合併した腎盂原発扁平上皮癌. *日泌尿会誌* **97**: 852-855, 2006
- 9) 藤井秀岳, 中村晃和, 三神一哉, ほか: 血清 G-CSF 高値を示した腎盂原発扁平上皮癌の 1 例. *泌尿紀要* **54**: 733-736, 2008
- 10) 計屋知彰, 古川正隆, 岩崎昌太郎, ほか: G-CSF 高値を伴う腎浸潤性移行上皮癌の 1 例. *佐世保病紀* **34**: 33-37, 2008
- 11) 福原秀雄, 田村賢司, 山崎一郎, ほか: G-CSF 産生腎盂扁平上皮癌の 1 例. *泌尿紀要* **56**: 505-508, 2010
- 12) 鈴木麻弥, 牧 伸樹, 朝倉健一, ほか: 血清 G-CSF 高値と, 肝脾での髓外造血を認めた腎盂癌の 1 例. *日農村医会誌* **59**: 214, 2010
- 13) 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
- 14) Natori T, Sata M, Washida M, et al.: G-CSF stimulates angiogenesis and promotes tumor growth: potential contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* **297**: 1058-1061, 2002
- 15) Okazaki T, Ebihara S, Asada M, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor promotes tumor angiogenesis via increasing circulating endothelial progenitor cells and Gr1 + CD11b + cells in cancer animal models. *Int Immunol* **18**: 1-9, 2006

(Received on December 26, 2012)

(Accepted on February 5, 2013)