

集学的治療が奏効した膀胱憩室内に発生した G-CSF 産生扁平上皮癌の 1 例

植村 公一¹, 南村 和宏¹, 梅本 晋¹
松原 修², 宇田川幸一¹

¹平塚共済病院泌尿器科, ²平塚共済病院病理診断科

A CASE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN BLADDER DIVERTICULUM PRODUCING GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR

Koichi UEMURA¹, Kazuhiro NAMURA¹, Susumu UMEMOTO¹,
Osamu MATSUBARA², Koichi UDAGAWA¹

¹The Department of Urology, Hiratsuka Kyosai Hospital

²The Department of Surgical Pathology, Hiratsuka Kyosai Hospital

We report a rare case of squamous cell carcinoma (SCC) in bladder diverticulum producing granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). A 59-year-old man complaining of hematuria and right hip pain was admitted with a large cancer in the bladder diverticulum. His laboratory data showed leukocytosis of 20,100/ μ l (neutrophils: 92%) with an elevated G-CSF of 76.6 pg/ml in the peripheral blood. After neoadjuvant chemotherapy (gemcitabine and cisplatin), radical cystectomy was performed to normalize serum leukocytosis and G-CSF. Histopathological diagnosis was G-CSF-producing SCC pT4N0. He appeared with left pelvic lymph node metastasis and right pulmonary metastasis 3 months after surgery. Therefore, he was treated with four courses of combination chemotherapy (paclitaxel, ifosfamide and nedaplatin) and radiation therapy at left pelvic lymph node metastasis. Computed tomography after these treatments showed complete response. The patient is alive with no evidence of tumor 16 months after surgery.

(Hinyokika Kyo 63 : 211-215, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_5_211)

Key words : Bladder cancer, G-CSF producing tumor, TIN chemotherapy

緒 言

膀胱癌の一般的な組織型である尿路上皮癌と比較すると、きわめて稀な組織型である G-CSF 産生扁平上皮癌の予後は非常に悪く、治療法も確立されていないのが現状である。今回われわれは、膀胱憩室内に発生した G-CSF 産生扁平上皮癌に対して集学的治療を施行し、再発病変に対して TIN (paclitaxel, nedaplatin, ifosfamide) 療法および放射線療法が奏効した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 59歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿, 右臀部痛

既往歴 : 狭心症, 高血圧, 脂質異常症

現病歴 : 右臀部痛と無症候性肉眼的血尿を主訴に受診。膀胱鏡検査にて膀胱右側壁に存在する憩室内に充実性病変を認めた。

入院時血液検査所見 : WBC 20,100/ μ l (neutro 92%), Cr 0.77 mg/dl, CRP 1.3 mg/dl, 他特記すべ

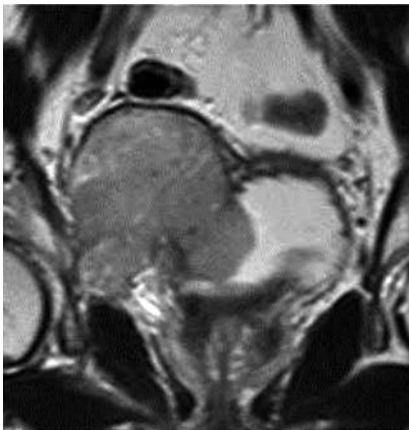
き異常所見は認めなかった。

入院時画像検査所見 (Fig. 1) : 胸腹部造影CT検査において、膀胱憩室内に 78×66×56 mm の巨大腫瘍を認め、右骨盤壁と精嚢に浸潤が疑われた。遠隔転移は認められなかった。骨盤部 MRI 検査においても同様の所見であり、膀胱腫瘍の憩室外浸潤が疑われた。

経 過 : 経尿道的膀胱腫瘍生検を施行し、病理組織学的検査所見にて高分化型扁平上皮癌の診断であった。G-CSF 76.6 pg/ml (<30 pg/ml) の採血所見と合わせて、G-CSF 産生膀胱扁平上皮癌を疑った。浸潤性膀胱癌 (cT4N0M0) の診断で術前 GC 療法 2 コース (GEM 1,000 mg/m², CDDP 70 mg/m²) 施行後、骨盤部単純 CT 検査にて 52×44×60 mm と腫瘍の縮小を確認し、膀胱全摘・回腸導管造設術を施行した。右閉鎖腔と右側直腸周囲が膀胱と著明に癒着しており、膀胱側腔の展開が困難であった。病理組織学的診断は高分化型扁平上皮癌 pT4bN0 (ly1, v1, RM1), 抗 G-CSF モノクローナル抗体による組織免疫染色は陽性となった (Fig. 2)。術後経過は良好で、術後補助化学療法として GC 療法 2 コース施行した。診断時



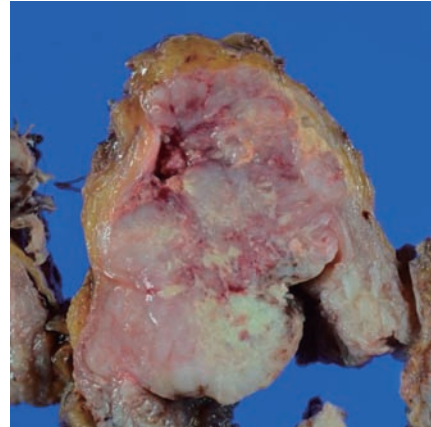
骨盤部造影 CT



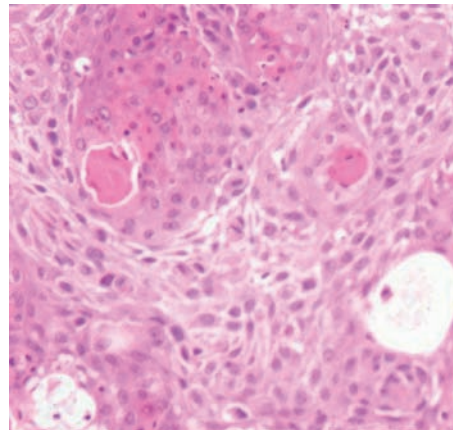
骨盤部 MRI T2WI

Fig. 1. 骨盤部造影 CT 画像上、右側壁膀胱憩室内に内部が不均一に造影される $78 \times 66 \times 56$ mm の巨大腫瘍を認め、骨盤部単純 MRI T2 強調画像上、腫瘍の憩室外浸潤を疑う所見を認める。

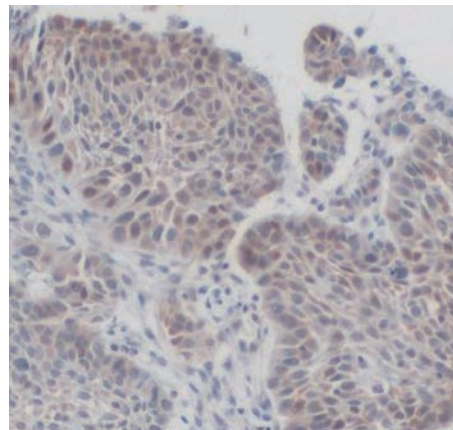
には $20,100/\mu\text{l}$ と著明高値であった WBC は手術と術前後抗癌化学補助療法により $8,300/\mu\text{l}$ まで低下した。しかし、術後3カ月経過時の採血にて WBC $13,300/\mu\text{l}$ まで上昇し、胸腹部造影 CT 検査にて右肺中葉と左骨盤内リンパ節転移を認めた (Fig. 3)。GC 療法は無効と判断し、2nd line として TIN 療法 (paclitaxel $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1, nedaplatin $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1, ifosfamide $1.5 \text{ g}/\text{m}^2$ day 1~3) を開始した。左骨盤内再発病変に対しては放射線療法 $60 \text{ Gy}/28 \text{ days}$ を併用した。TIN 療法2コース後の CT 評価で病変は著明に縮小していたため、さらに TIN 療法を2コース追加した。TIN 療法4コース後は画像検査による経過観察の方針とした。当科初診時から発症19カ月までの末梢血白血球数の推移を示す (Fig. 4)。TIN 療法4コース後の採血にて G-CSF $21 \text{ pg}/\text{ml}$ 、WBC $5,600/\mu\text{l}$ と基準範囲内までの改善を認めた。術後21カ月 (発症24カ月) 経過現在、RECIST ガイドラインに基づく総合奏効度は CR を保っており、定期的な外来通院で経過観察中である (Fig. 5)。



手術検体肉眼像



HE 染色

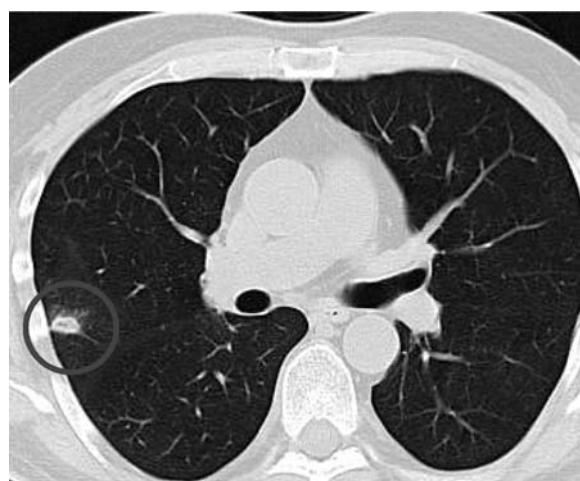


抗 G-CSF モノクローナル抗体 染色

Fig. 2. 手術検体の肉眼的所見, hematoxylin-eosin (HE) 染色所見, 抗 G-CSF モノクローナル抗体染色所見を示す。肉眼的所見では、憩室内に充満した充実性腫瘍を認め、病理組織学的所見では、抗 G-CSF モノクローナル抗体染色陽性の扁平上皮癌を認める。

考 察

膀胱扁平上皮癌は病理組織的に膀胱癌の数%を占めるが、その中でも G-CSF を産生するケースはきわめて稀である¹⁾。G-CSF 産生腫瘍の診断基準は、①成熟好中球を主体とした高度の白血球増多、②血中 G-



胸部単純 CT



骨盤部造影 CT

Fig. 3. 膀胱全摘後3カ月での胸腹部造影 CT 検査所見を示す。右肺中葉と左骨盤内リンパ節に転移性病変を認める。

CSF 値の上昇, ③腫瘍摘除や治療による血中白血球や血中 G-CSF 値の正常化, ④免疫組織化学染色による腫瘍中の G-CSF の証明, とされている²⁾。G-CSF は, 腫瘍細胞の増殖を刺激する autocrine growth factor として, 腫瘍増大に関与していることに加え, IL-1 や IL-6 といった炎症性サイトカインを産生することにより, 慢性進行性の炎症を惹起し, 結果として予後悪化につながると考えられている^{3,4)}。実際, 本邦における G-CSF 産生膀胱癌64例に対しての retrospective 解析によると, overall survival は中央値 5 カ月と非常に予後不良といった報告がある⁵⁾。

このように不良な予後を有する G-CSF 産生膀胱癌において, 本症例が CR を保っている理由としては, 以下の4つが挙げられる。治療前の血中 G-CSF 値が 76.6 pg/ml と比較的低値であったこと, 治療後に末梢白血球数が基準範囲内へ速やかに改善したこと, 末梢白血球数の推移が病勢や治療効果を反映しており早期に再発病変の発見が可能であったこと, 2nd line として使用した TIN 療法および放射線療法が再発病変に対して奏効したことである。今回, 手術で摘出した骨盤内リンパ節は病理学的診断にてすべて陰性の所見であったが, 術後3カ月と早期再発したため, 抗癌化学療法と放射線療法を同時併用した。骨盤内病変・右肺病変ともに結果的に画像上 CR を得たが, 骨盤内病変は放射線療法の効果も大きいと考えられる。G-CSF 産生腫瘍に対する術後化学放射線の効果は, 食道扁平上皮癌や肺非小細胞癌で完全または部分奏功したとの症例報告はあるものの⁶⁾, 無効な例も多く現時点では有効性は明らかではない。

膀胱扁平上皮癌に対する標準化学療法の決められた regimen はなく, 本症例は術前補助化学療法として尿

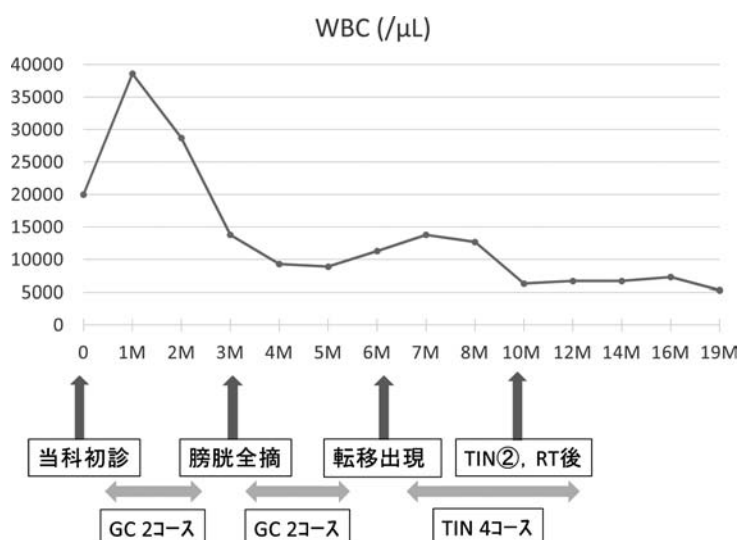


Fig. 4. 当科初診から19カ月経過現在までの治療経過と末梢白血球数の推移を示す。当科初診時 WBC 20,100/μl と高値であったが, 19カ月経過時 WBC 5,600/μl と基準範囲内まで改善している。

【CT画像の経時的変化】

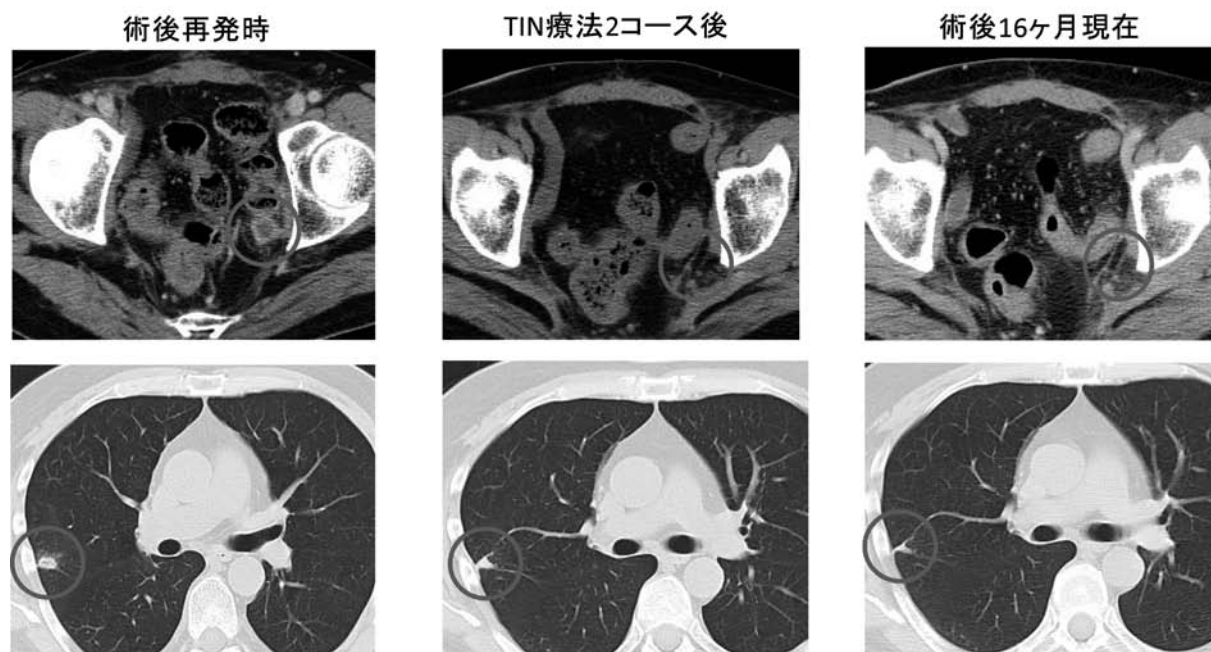


Fig. 5. 術後再発時から抗癌化学療法+放射線治療後の転移性病変の経時的変化を示す。TIN療法2コース+放射線治療後、さらにTIN療法2コース追加後と、明らかに転移性病変が縮小している。

路上皮膚癌に準じたGC療法を選択した。手術前に施行した骨盤単純CT検査所見でGC療法の奏効度がPRであったため、術後補助化学療法も同様の方針とした。術後3カ月での再発病変に対しては2nd lineとしてTIN療法を選択した。TIN療法は、進行性尿路上皮癌に対して単剤で最も高い奏効率を示しているpaclitaxel⁷⁾をベースにしたregimenとなっており、Shinoharaらが進行性尿路上皮癌に対してTIN療法を施行した32例について、CR 5例、PR 19例と奏効率75%であったと報告している⁸⁾。また、G-CSF産生腫瘍に関する報告として、MVAC療法が無効となったG-CSF産生腎盂扁平上皮癌に対して、ifosfamideを除いたTN療法を施行し、4年無増悪生存しているという報告もある⁹⁾。今回、これらのデータを参考に¹⁰⁾、paclitaxel 175 mg/m² day 1, nedaplatin 70 mg/m² day 1, ifosfamide 1.5 g/m² day 1~3を標準投与量として設定した。2コース施行後、画像上PRであることから、さらに2コース追加し合計4コース施行した。すべて100% doseで投与可能であった。TIN療法の副作用としては、grade 4好中球減少(neutrophil 70/ μ l)、発熱性好中球減少、grade 3血小板減少、grade 2食思不振を認めたが、いずれの副作用も対症療法により重篤な転帰には至らなかった。化学療法の際に使用するG-CSF製剤に関しては、G-CSF産生腫瘍に使用する場合G-CSF製剤が残存腫瘍の増殖を刺激する¹¹⁾という研究がある一方で、膀胱癌においては腫瘍自体にG-CSF receptorの発現がなく、腫瘍細胞の増殖に影響を及ぼさない¹²⁾との報告もある。調べる限りG-

CSF製剤を用いて腫瘍増大したとの臨床報告例はなく、neutropeniaに対してはG-CSF製剤は使用せざるを得ないため本症例でも使用した。

今後は、外来にて簡便に測定可能な末梢血白血球数および好中球数の推移を指標にしつつ、定期的な画像評価と合わせて経過観察していく。血中G-CSF値は腫瘍進行再発の評価に有用と考えるが、大規模施設以外外注検査であり、本邦では保険適応でないため、本症例では治療前後の2回しか測定していない。末梢白血球数が上昇しているにも関わらず、画像上明らかな再発所見を認めないような場合は、微小転移の可能性を考え、血中G-CSF値を参考にしていく方針である。

結 語

膀胱憩室内に発症したG-CSF産生膀胱扁平上皮癌(cT4N0M0)に対して集学的治療を施行し、発症24カ月現在無増悪生存している。再発病変に対して施行したTIN療法が抗癌化学療法の2nd lineとして有効であった。

本論文の要旨は、第53回日本泌尿器科学会神奈川地方会にて発表した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会/編: 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約, 第1版, 2011年4月
- 2) 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, 1977
- 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 吉野干城, 米田健二 : G-CSF 産生膀胱癌の 1 例. 泌尿紀要 **54**: 775-778, 2008
 - 6) 向出裕美, 道浦 拓, 由井倫太郎, ほか : 化学放射線療法にて完全奏効が得られた食道原発 Granulocyte-colony stimulating factor 産生扁平上皮癌の 1 例. 日消外会誌 **48**: 739-746, 2015
 - 7) Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al.: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* **12**: 2264-2270, 1994
 - 8) Shinohara N, Harabayashi T, Suzuki S, et al.: Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* **58**: 402-407, 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) Kitamura H, Taguchi K, Kunishima Y, et al.: Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin as a second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: a phase II study of the SUOC group. *Cancer Sci* **102**: 1171-1175, 2011
 - 11) Block T, Schmid F, Geffken U, et al.: Modulation of in vitro cell growth of human and murine urothelial tumor cell lines under the influence of Interleukin-3, granulocyte-, macrophage- and granulocytecology-stimulating factor. *Urol Res* **20**: 289-292, 1992
 - 12) Colombo MP, Ferrari G, Stoppacciaro A, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor gene transfer suppresses tumorigenicity of a murine adenocarcinoma in vivo. *J Exp Med* **173**: 889-897, 1991

(Received on September 14, 2016)

(Accepted on January 19, 2017)