

G-CSF, PTH-rP 産生膀胱癌の 1 例

横浜南共済病院泌尿器科 (部長 : 福岡 洋)
土屋ふとし, 池田伊知郎, 神田 文義, 福岡 洋

A CASE OF BLADDER TUMOR PRODUCING GRANULOCYTE-
COLONY STIMULATION FACTOR AND PARATHYROID
HORMONE-RELATED PROTEIN

Futoshi TSUCHIYA, Ichirou IKEDA, Fumiyoshi KANDA and Hiroshi FUKUOKA
From the Department of Urology, Yokohama Minami Kyousai Hospital

A 68-year-old woman presented with urinary pain and frequency. Cystoscopy, intravenous pyelography and magnetic resonance imaging showed a huge bladder mass and hydronephrosis of the left kidney. Transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) was done. Histopathological findings of TUR-biopsy was high grade transitional cell carcinoma. Post operatively, the laboratory examination showed marked leukocytosis with a maximum of $99,600/\text{mm}^3$ in the peripheral blood and a high level of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), 70 pg/ml in the serum (normal : less than 9.8 pg/ml). Serum calcium level increased gradually and parathyroid hormone-related protein (PTH-rP) revealed high, 8.4 pMol/l (normal : less than 0.6 pMol/l). The tumor cells were positive for G-CSF and PTH-rP immunohistochemical staining. She died of the disease 46 days after the operation. This is the third case of G-CSF and PTH-rP producing bladder tumor in the literature.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 873-876, 2001)

Key words : Bladder cancer, Granulocyte colony-stimulating factor, Parathyroid hormone-related protein

緒 言

近年, 悪性腫瘍に伴う白血球増加や高 Ca 血症が腫瘍からの granulocyte colony stimulating factor (以下 G-CSF と略する) や parathyroid hormone-related protein (以下 PTH-rP と略する) の産生によることが一部の症例では明らかになった。G-CSF 産生腫瘍は肺, 胆嚢, 甲状腺などの部位での多くの報告がみられる。泌尿器科領域では膀胱, 腎, 腎盂などで報告されている。一方, PTH-rP は正常人の皮膚のケラチ

ノサイト, 肺 肝細胞, 消化管上皮細胞, 乳腺, 子宮で微量分泌されていることより, PTH-rP 産生腫瘍は扁平上皮癌, 肺癌, 肝癌, 大腸癌, 乳癌, 子宮癌などに多くみられる。泌尿器科領域では腎, 膀胱, 陰茎で報告されている。今回われわれは G-CSF, PTH-rP 両者を産生する膀胱腫瘍を経験したので報告する。

症 例

患者 : 68歳, 女性

主訴 : 排尿痛, 頻尿

既往歴 : 高血圧, 虫垂炎

現病歴 : 2000年7月初旬から膀胱炎の診断で近医よ

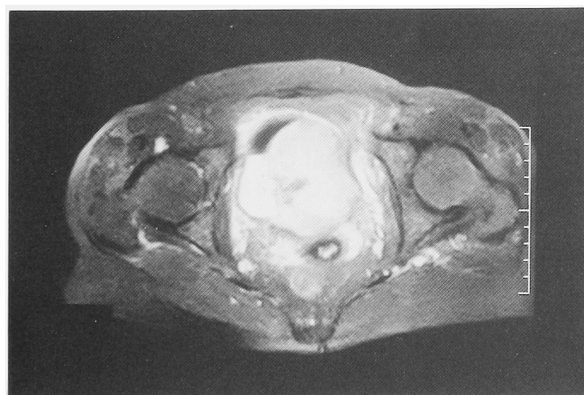


Fig. 1. Pelvic T2-weighted MRI showed large bladder tumor. The tumor was suspected to have spread out side of the wall of the urinary bladder.

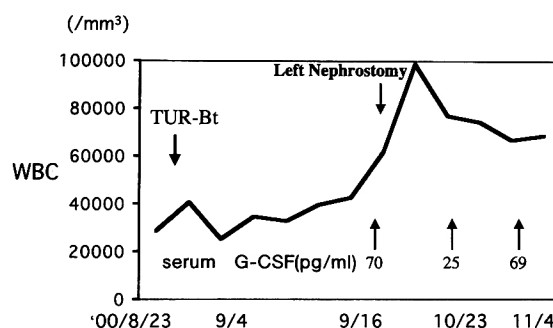


Fig. 2. Clinical course and changes in the peripheral white blood cell count and the serum level of G-CSF.

り抗生剤を処方されるが症状軽快せず、7月29日当科紹介受診。IVP、膀胱鏡にて左側壁から頂部にかけて巨大な非乳頭状広基性腫瘍を認めた。

入院時現症：身長 148 cm，体重 43 kg。胸腹部理学的所見に異常なく，表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査所見：末梢血液像では白血球数 28,600/mm³ (Seg 82%，Stab 9%)，Hb 9.6 g/dl と成熟白血球増加および貧血を認めた。生化学検査では Alb 3.0 g/dl と低アルブミン血症，補正カルシウム値は 9.2 mg/dl と正常域，CRP は 6.84 mg/dl と高値であった。尿細胞診は class IIIa であった。

画像診断：IVP では左水腎症と膀胱左側の不整な陰影欠損を認めた。骨盤部 MRI の T2 強調画像では周囲脂肪組織に浸潤する内部不均一な腫瘍と左尿管の拡張を認めた。明らかな骨盤内リンパ節転は認めなかった。胸腹部 CT でも明らかな遠隔転移は認めなかった。

入院後経過：2000年8月25日経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行。病理所見は移行上皮癌，G3，筋層浸潤，脈管浸潤を伴っていた。後に行った抗 G-CSF，抗 PTH-rP 抗体を用いた免疫染色では，腫瘍細胞の主として細胞質に陽性所見を認めた。膀胱癌取り扱い規約によると，臨床病期は stage III (T3b, N0, M0) と考えられた。術後も末梢血中白血球数が高値を持続するため血清 G-CSF を測定すると 70 pg/ml と高値を示した (正常値：9.8 pg/ml 未満)。腫瘍中 G-CSF 活性は 114 pg/ml であった。その後再び熱発がみら

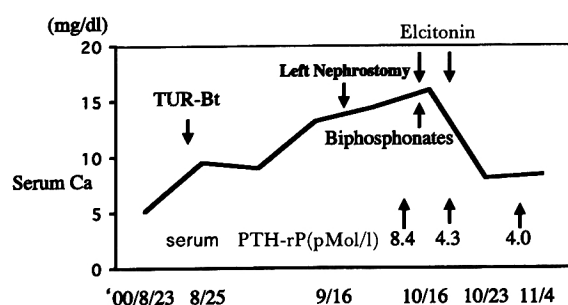


Fig. 3. Clinical course and changes in the serum calcium level and the serum level of PTH-rP.

れ左水腎症による腎盂腎炎の可能性が考えられたため，9月26日左腎瘻造設術を施行した。経過中の白血球の推移は Table 1 のごとく最高 99,600/mm³ と高値を示した。10月4日頃より嘔気，食欲不振，思考力の低下が著明となり，血清 Ca 値の上昇もみられたため，カルシトニンとビスフォスフォネート剤の投与を開始した。その際測定した PTH-rP は 8.4 pMol/l と高値を示した (正常値：0.6 pMol/l 未満)。血清 Ca 値の低下に伴い一時症状の改善みられたが，その後腫瘍の急速な増大と共に全身状態の悪化がみられ11月9日，術後46日目に死去した。

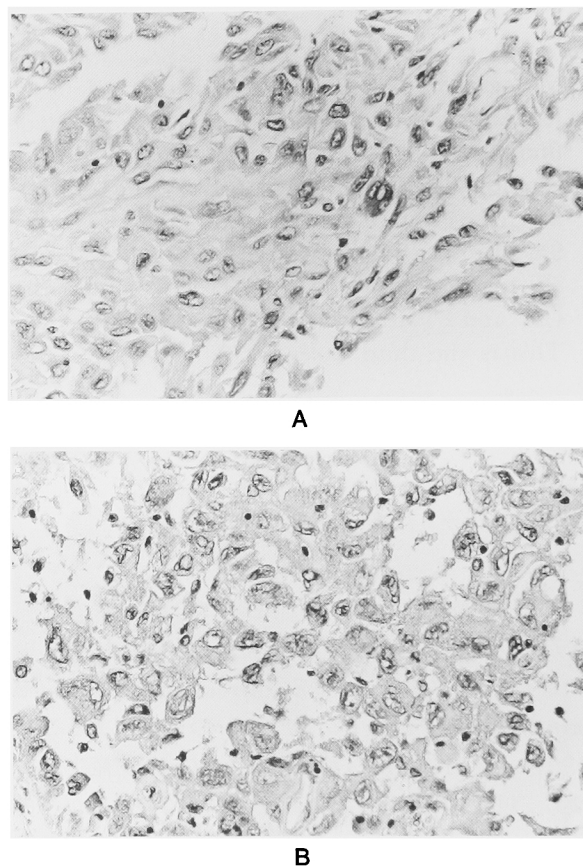


Fig. 4. Immunohistochemical staining using anti-granulocyte colony-stimulating factor (A) and anti-parathyroid hormone-related protein (B) showed positive staining in the cytoplasm of the tumor cells. Reduced from $\times 100$ (anti-granulocyte colony-stimulating factor provided by Chugai Pharmaceutical Co. Ltd).

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

No.	Age	Sex	WBC (peripheral/mm ³)	Serum G-CSF (pg/ml)	Serum PTH-rP (pMol/l)	Histology	G-CSF staining	PTH-rP staining	Treatment	Prognosis
1	83	M ⁽⁴⁾	37,100	52	7.1	TCC, G3	Positive	(-)	TC, Chem, Rad	12M, CD
2	81	M ⁽⁵⁾	20,270	452	4.9	SC	Positive	Positive	TUR-Bt, TC	9M, CD
3	68	F	99,600	70	8.4	TCC, G3	Positive	Positive	TUR-Bt	5M, CD

TCC: transitional cell carcinoma, SC: sarcomatoid carcinoma, TC: total cystectomy, Chem: chemotherapy, Rad: radiation, CD: cancer death.

考 察

一部の悪性腫瘍は色々なサイトカインやホルモンといった生理活性物質を産生し、様々な病態を起すことが明らかになってきている。一部の症例では白血球増多に関してはG-CSF¹⁾、高カルシウム血症に関してはPTH-rP²⁾の腫瘍からの産生が関与していることが明らかになった。

G-CSF産生腫瘍の臨床的診断の条件として浅野ら³⁾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)血中G-CSF活性の上昇、(3)腫瘍の摘出や治療による(1)、(2)の所見の低下または消失、(4)腫瘍中のG-CSF活性の証明、(5)免疫染色によるG-CSF産生の証明などをあげている。本症例はG-CSFに関してはすべての条件を満たした。PTH-rP産生腫瘍の診断基準もこれに準ずるとすると、PTH-rPに関しては(4)を除くすべての条件を満たし、臨床的PTH-rP産生腫瘍と考えられた。

本邦における自験例を含むG-CSF、PTH-rP産生膀胱腫瘍報告例は3例^{4,5)}であった。組織型は移行上皮癌2例、肉腫様癌1例と組織学的に悪性度の高いものが多く認められた。平均観察期間9カ月で全例死亡している。岩田ら⁶⁾はG-CSF産生膀胱腫瘍本邦報告19例を集計し検討している。それによると、平均年齢は70歳、男女比は約3対1、組織型は移行上皮癌11例、他に扁平上皮癌が2例、未分化癌が2例など組織学的に悪性度の高いものが多く認められている。有効な治療はなく膀胱全摘除術11例を含む集学的治療が行われているが、予後はきわめて不良で19例中15例が死亡しており、死亡例15例中14例が1年以内に死亡している。また、G-CSF産生腫瘍の診断時に遠隔転移を認めた症例は記載のあった11例中4例と少なく、局所の急速な腫瘍の増大が予後の悪さに寄与している可能性を示唆している。

悪性腫瘍による高Ca血症は腫瘍随伴症候群としては最も頻度が高く、その発症は患者の予後を左右するとされる。一般的にその大部分は腫瘍によるPTH-rPの過剰産生によることが判明している⁷⁾。最近では高Ca血症の治療にカルシトニンやビスフォスフォネート剤といった強い骨吸収抑制作用をもつ薬剤が用いられる。本症例では薬剤投与により症状の一時改善はみられたが、原疾患の増悪により死亡した。

本症例と同様に悪性腫瘍に伴う白血球増多と高カルシウム血症を同時に認める甲状腺⁸⁾、舌扁平上皮癌⁹⁾が報告されている。その中には腫瘍細胞をヌードマウスに移植したところ好中球増加と高Ca血症を認めたと報告されている。その機序としては腫瘍細胞増殖にはG-CSF以外にもIL-1、IL-6、IL-3、basic-FGFなどのサイトカインの関与が示唆されており、また

PTH-rPは前2者との共存下では骨吸収作用と腎尿細管でのCaの再吸収が増強されることが考えられる^{10,11)}

膀胱腫瘍がG-CSF、PTH-rPを産生する機序は明らかではない。G-CSFに関してはin vitroではG-CSF産生膀胱腫瘍株化細胞がG-CSFを産生し¹²⁾、そのレセプターを有し¹³⁾、G-CSFの投与により増殖を認め、その増殖は抗G-CSF抗体により抑制された¹⁴⁾との報告がある。以上よりG-CSFが膀胱腫瘍のautocrine growth factorとなる症例の存在も考えられる。遺伝子レベルではG-CSFについてはG-CSF geneのrearrangementやG-CSF geneのpromoterに働く核内蛋白の内因性活性化¹⁵⁾が考えられている。PTH-rPについてはoncogeneであるrasやsrcをtransfectした細胞ではPTH-rP mRNAおよびPTH-rPの合成が増加するとの報告があり、PTH-rPがこれらoncogeneのdownstream targetと成っている可能性が示唆されている¹⁶⁾。さらなる遺伝子解明が必要と思われる。

現時点での臨床的治療は手術療法、化学療法、放射線療法などの集学的治療が行われているが、有効な治療は確立されていない。しかし術前にシスプラチンを中心とした動注化学療法と手術療法により13カ月生存している例¹⁷⁾もあり、可能であれば早期に手術療法を行い、化学療法を追加することが現時点での最善の方法と思われる。

結 語

68歳、女性のG-CSF、PTH-rP産生膀胱腫瘍の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。本症例はわれわれが調べえたかぎりでは、本邦3例目であった。

文 献

- 1) 大沢伸昭: CSF産生腫瘍。内科 **41**: 1310-1316, 1978
- 2) 江藤澄哉, 福永仁夫, 斉藤史郎, ほか: C末端副甲状腺ホルモン関連蛋白(C末端PTH-rP)測定の実施における臨床的検討(第2報)。ホルモンと臨 **40**: 97-103, 1992
- 3) 浅野茂男: GM-CSF産生腫瘍。最新医 **38**: 1290-1295, 1983
- 4) Kamai T, Arai G and Takagi K: Granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone related protein producing bladder cancer. J Urol **161**: 1565-1566, 1999
- 5) Ueno M, Ban S, Ohigashi T, et al.: Simultaneous production of granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone related protein in bladder cancer. Int J Urol **7**: 72-75, 2000
- 6) 岩田 健, 荒木博孝, 久嶋亮治, ほか: G-CSF

- 産生膀胱腫瘍の1例. 泌尿紀要 **45**: 847-850, 1999
- 7) Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al.: Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-like protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* **322**: 1106-1112, 1990
- 8) 齊藤公司, 友常靖子, 山本邦宏, ほか: 著明な白血球増加と高カルシウム血症とを合併した甲状腺原発扁平上皮癌の1例. 日内会誌 **68**: 88-94, 1979
- 9) 金井正信, 古沢明彦, 鶴浦雅志, ほか: 著明な高カルシウム血症および好中球増多症を伴った舌原発扁平上皮癌の1例. 内科 **57**: 585-588, 1986
- 10) Sato K, Fujii Y, Kasano K, et al.: Parathyroid hormone-related protein and interleukin 1 alpha synergistically stimulate bone resorption in vitro and increase the serum calcium concentration in mice in vivo. *Endocrinology* **124**: 2172-2178, 1989
- 11) De La Mata, Uy HL, Guise TA, et al.: Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest* **95**: 2846-2852, 1995
- 12) 水谷陽一, 岡田裕作, 寺地敏郎, ほか: 膀胱腫瘍患者の血清 G-CSF 値と膀胱腫瘍細胞による G-CSF の産生. *Biotherapy* **11**: 111-115, 1997
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Nishizawa M, Tsuchiya M, Watanabe-Fukunaga R, et al.: Multiple elements in the promotor of granulocyte colony stimulating factor gene regulate its constitutive expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem* **265**: 5897-5900, 1990
- 16) Li X and Drucker DJ: Parathyroid hormone-related peptide is a downstream target for ras and src activation. *J Biol Chem* **269**: 6263-6266, 1994
- 17) 奥野哲男, 大和男文雄, 東 四雄, ほか: 白血球増多症を伴った膀胱腫瘍の1例. 埼玉医会誌 **31**: 808-810, 1996

(Received on May 1, 2001)
(Accepted on July 29, 2001)