

G-CSF 産生膀胱腫瘍の 1 例

済生会滋賀県病院泌尿器科 (部長 : 荒木博孝)

岩田 健, 荒木 博孝

済生会滋賀県病院病理科 (部長 : 九嶋亮治)

九 嶋 亮 治

湖北総合病院泌尿器科 (部長 : 伊達成基)

伊 達 成 基

吹田済生会病院泌尿器科 (部長 : 田中重喜)

田 中 重 喜

A CASE OF BLADDER TUMOR PRODUCING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR

Tsuyoshi IWATA and Hirotaka ARAKI

From the Department of Urology, Saiseikai Shigaken Hospital

Ryoji KUSHIMA

From the Department of Pathology, Saiseikai Shigaken Hospital

Seiki DATE

From the Department of Urology, Kohoku General Hospital

Shigeki TANAKA

From the Department of Urology, Suita Saiseikai Hospital

A case of bladder tumor producing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is reported. A 78-year-old male presented with macroscopic hematuria. Cystoscopy demonstrated a large bladder tumor. Drip infusion pyelography and computerized tomography of the chest, abdomen and pelvis revealed right hydronephrosis, but did not reveal any metastasis. Total cystectomy and construction of bilateral cutaneous ureterostomy was performed. Histologically, the tumor consisted of sarcomatoid carcinoma with foci of transitional cell carcinoma (G3>G2), showing marked infiltration of polymorphonuclear leukocytes. Immunohistochemical examination revealed a high concentration of G-CSF in the tumor specimen. Preoperatively, the white blood cell, count in the peripheral blood and serum G-CSF concentration were elevated, 45,400/mm³ and 73.4 pg/ml, respectively. After surgery these values became normal. This is the 19th reported case of G-CSF producing bladder tumor in Japan. The prognosis of the reported cases of G-CSF producing bladder tumor has been very poor. Fourteen of the reported 19 cases died within one year. This patient should be carefully followed up.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 847-850, 1999)

Key words : Bladder tumor, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

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 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 78 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 : 1998 年 6 月頃より肉眼的血尿, 混濁尿が生じ前医を受診, 9 月 9 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 164 cm, 体重 60 kg. 理学的所見に異常を認めなかった. 血液検査では, WBC 45,400/mm³ (Lymph 14.0%, Mono 4.5%, Eos 9.0%, Baso 0.5%, Stab 4.0%, Seg 68.0%), RBC 383×10⁴/mm³, Hb 11.6 g/dl, Ht 34.9%, K 3.2 mEq/l, TP 6.4 g/dl, CRP 3.4 mg/

dl, その他に異常所見を認めなかった。尿所見は pH 6.0, 糖 (-), 蛋白 (+), RBC (3+), WBC (3+) であった。膀胱鏡検査において, 膀胱内腔はほぼ全周にわたって発育した腫瘍に占拠されていた。点滴静注腎盂造影 (DIP) では右水腎症を認め, 膀胱に大きな陰影欠損が見られた。胸腹部 CT では, 腫瘍の壁外浸潤を認めたが, リンパ節転移および遠隔転移は認めなかった (Fig. 1)。

臨床経過および病理学的所見: 9月16日入院, 9月30日に膀胱全摘除術, 両側尿管皮膚瘻造設術を施行し

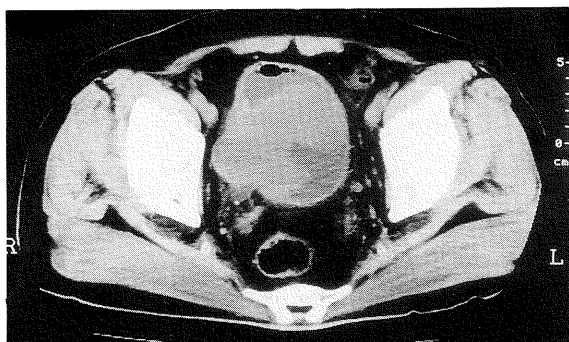


Fig. 1. Pelvic CT showed a large bladder tumor.

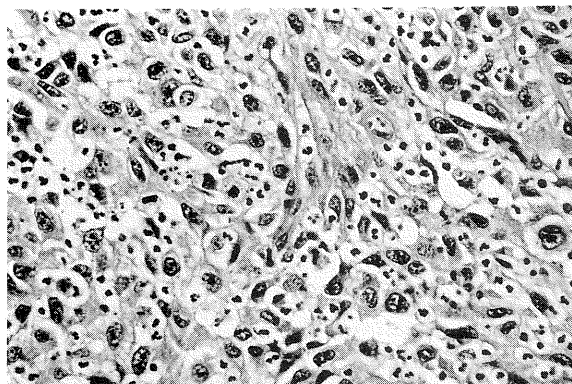


Fig. 2. Microscopically, the tumor consisted of spindle shaped and pleomorphic cells, with marked infiltration of polymorphonuclear leukocytes (HE $\times 200$).

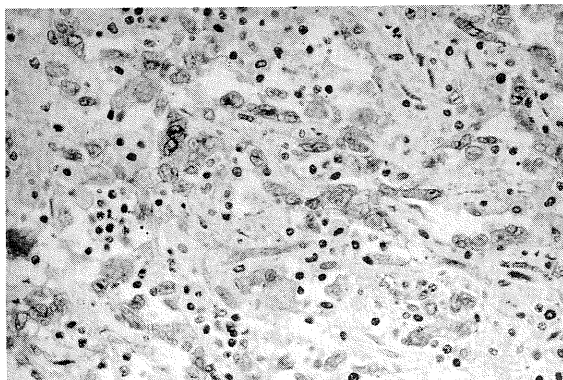


Fig. 3. Immunohistochemically, most tumor cells were positive for anti-G-CSF antibody ($\times 200$).

た。病理学的には異型性の強い細胞から成る肉腫様癌が主体で, 部分的に移行上皮への分化を示しており, 肉腫様癌+移行上皮癌, G3 $\gg$ G2, pT3b, pR0, pL2, pV1 と診断された。また, 腫瘍組織内には著しい多核白血球浸潤がみられた (Fig. 2)。抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体を用いた免疫染色では, 大部分の腫瘍細胞が陽性所見を示した (Fig. 3)。腫瘍組織中の G-CSF 濃度は 10,600 pg/ml であった。術後 5 日目から末梢血中の白血球数は正常となり, 血清 G-CSF 濃度 (参考値: 3.7~32.3 pg/ml) も, 術前が 73.4 pg/ml と高値であったが, 術後は正常化した。現在外来で経過観察中であるが, 1999年5月の時点で局所再発や遠隔転移を認めていない。

考 察

ある種の悪性腫瘍患者においては, 感染や炎症, 骨髄腫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。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。Katoh¹⁾ 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, ニュー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²⁾。

G-CSF 産生腫瘍の診断の条件として, 浅野は (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) と (2) の所見の低下もしくは消失, (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, などとしている³⁾。本症例に関しては (1) から (5) までのすべての条件を満たしており, G-CSF 産生腫瘍と考えられた。G-CSF 産生腫瘍として肺癌の報告例が最も多く, 泌尿器科領域における腫瘍の報告も散見される。伊藤らは本邦における G-CSF 産生膀胱腫瘍の報告例を18例集計しており⁴⁾, 自験例は19例目の報告と考えられた (Table 1)。この19例について検討を加えた。

患者の年齢は48歳から85歳までで, 平均年齢は70歳であった。性別では男性が15例, 女性が4例であった。末梢血白血球数は 14,100/mm³~476,000/mm³, 血清 G-CSF 濃度は 54 pg/ml~6,273 pg/ml の範囲であった。本症例では白血球数が 45,400/mm³, 血清

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 ²)	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+化学療法	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+化学療法	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	伊藤	1998	79	F	SCC+TCC, G3	76,200	測定せず	施行せず	死亡 (7 カ月)
18	伊藤	1998	80	M	TCC, G3	49,500	54	放射線療法	死亡 (10カ月)
19	自験例	1999	78	M	SC+TCC, G3	45,400	73.4	膀胱全摘	生存 (8 カ月)

TCC: transitional cell carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, SC: sarcomatoid carcinoma

G-CSF 濃度が 73.4 pg/ml であり, いずれも過去の症例と比較してそれほど高値ではなかった. 膀胱腫瘍の組織型としては grade の高いものが多く, 移行上皮癌が11例, 扁平上皮癌が2例, 未分化癌が2例, 移行上皮癌と扁平上皮癌の混合型が2例, 肉腫様癌+移行上皮癌という組織型は本症例のみであった. また19例中13例に治療が行われているが, その内訳として膀胱全摘除術が本症例を含めて6例に, 膀胱全摘除術と化学療法の併用が5例に, 経尿道的切除術が1例に, 放射線療法が1例に施行されている. 化学療法, 放射線療法には反応しないものが多いとされているが, 腫瘍の縮小効果を認めたという報告もある^{5,6)}.

予後はきわめて悪く, 19例中15例は死亡しており, また死亡した15例中14例が1年以内に死亡している. 診断時に転移の有無を明らかにできた症例は11例であったが, そのうちリンパ節転移もしくは遠隔転移のあったものは4例と意外に少なく, その後, 腫瘍が急速に成長した症例の多いことが想像できた. この事実より, 腫瘍による G-CSF 産生能は1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⁷⁾. 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⁸⁾. 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.

筆者らの症例は術後8カ月で生存中であるが, 報告例の予後がきわめて悪いことから, 注意深い経過観察が必要であると考えている. 再発時には末梢血白血球数の増加や血清 G-CSF 濃度の上昇が予想され, これらが腫瘍マーカーになりうると思われる.

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1例について若干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 浅野茂隆: GM-CSF 産生腫瘍. *最新医* **38**: 1290-1295, 1983
- 4) 伊藤 聡, 岩井梢仁, 藤井孝祐, ほか: G-CSF 産生膀胱腫瘍の2例. *泌尿紀要* **45**: 57-60, 1999
- 5) 佐々木昌一, 河合憲康, 最上 徹, ほか: G-CSF 産生腫瘍と思われた5例, 第81回日本泌尿器科学会総会予稿集, 433, 1993
- 6) Sato K, Terada K, Sugiyama T, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor produced by bladder

- carcinoma of a patient with leukemoid reaction did not affect proliferation of the tumor cells. *J Urol* **151**: 1687-1690, 1994
- 7) 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
- 8) 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 June 11, 1999)
(Accepted on September 13, 1999)