

腎盂に発生した G-CSF 産生腎浸潤性 尿路上皮癌の 2 例

逢坂 公人¹, 小林 将貴¹, 高野 哲三^{1*}, 土屋ふとし^{1**}

岩崎 皓¹, 石塚 榮一², 長嶋 洋治³

¹横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科, ²上白根病院泌尿器科

³横浜市立大学大学院医学研究科分子病理学教室

TWO CASES OF GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR-PRODUCING INFILTRATING UROTHELIAL CARCINOMA OF THE KIDNEY

Kimito OSAKA¹, Masataka KOBAYASHI¹, Tetsuzou TAKANO¹, Futoshi TSUCHIYA¹,

Akira IWASAKI¹, Eiichi ISHIZUKA² and Yoji NAGASHIMA³

¹The Department of Urology, Yokohama City minato Red Cross Hospital

²The Department of Urology, Kamishirane Hospital

³The Department of Molecular Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

We report two cases of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) producing infiltrating urothelial carcinoma of the kidney. Case 1: A 58-year-old woman was referred to our hospital for fever and right back pain. Blood test showed severe inflammation and computed tomographic (CT) scan demonstrated swelling and irregular enhancement of the right kidney. Under the diagnosis of pyonephrosis or renal tumor, we performed right radical nephrectomy. The patient died of lung and liver metastases 6 months postoperatively despite of adjuvant chemotherapy. Case 2: A 76-year-old woman was referred to our hospital for a chief complaint of gross hematuria. Retrograde pyelogram and CT scan demonstrated a right renal pelvic tumor and we performed right nephroureterectomy. The patient died of liver and lung metastases 4 months postoperatively. The pathological and histochemical findings of these two cases were G-CSF producing infiltrating transitional cell carcinoma of the kidney. They showed marked leukocytosis and elevation of serum G-CSF levels. To our knowledge, they are the first two cases of G-CSF producing infiltrating urothelial carcinoma of the kidney in Japanese literature.

(Hinyokika Kijo 55 : 223-227, 2009)

Key words : G-CSF, Infiltrating urothelial carcinoma of kidney

緒 言

G-CSF 産生腫瘍は肺癌, 胃癌, 甲状腺癌, 肝癌とその発生母地は多岐にわたり, 特に肺癌が半数以上を占める。泌尿器科領域では膀胱癌の報告が最も多い¹⁾。一方, 腎浸潤性尿路上皮癌は診断が困難であり, 予後不良にもかかわらず報告は少なく, その詳細は明らかではない²⁾。今回われわれは腎盂に発生した G-CSF 産生腎浸潤性尿路上皮癌の 2 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

患者: 58歳, 女性

主訴: 右背部痛, 発熱, 体重減少 (−10 kg/7 カ月)

既往歴: 特記事項なし, 喫煙 (30本/日×20年)

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 発熱, 右背部痛出現し前医受診。腎盂腎炎と診断され抗菌剤を処方されたが改善せず, 当科を紹介受診した。

入院時現症: 身長 153 cm, 体重 53 kg, 血圧 160/82 mmHg, 体温 37.2°C, 右背部に叩打痛あり。

入院時検査所見: WBC 18,300/ul (Neut 74%, Lymph 10%), RBC 422万/ul, Hb 11.3 g/dl, Plt 41.3万/ul, BUN 10.9 mg/dl, Cr 0.41 mg/dl, Ca 9.8 g/dl, CRP 11.42 mg/dl, 血沈 1 時間値 63 mm, 腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

[尿沈査] 赤血球 1~4/HPF, 白血球 1~4/HPF

[尿培養] 陰性

[尿細胞診] Class II

* 現: 東芝林間病院泌尿器科

** 現: 国際親善総合病院泌尿器科



Fig. 1. Case 1: On enhanced abdominal CT scan, the right kidney showed an unaltered reniform image with less density than normal parenchyma.

画像所見：IVP で右腎盂に不整陰影を認めた。造影 CT では右腎に造影効果不良で境界不明瞭な腫瘤を認めた (Fig. 1)，また胸部 CT では右肺野に結節陰影を認めた。

臨床経過：血液検査・画像所見より膿腎症と診断し抗菌剤投与を行ったが，炎症反応は改善せず，悪性疾患の可能性 (cT1bN0M1) も考えられたため経腰式右腎摘除術を施行した。

手術所見：体位は左側臥位。右腰部斜切開にて施行。手術時間は193分，出血量 520 ml。右腎は腫大し，腎門部は約 6 cm にわたり板状・白色に硬化を認め，周囲と強く癒着していた。

肉眼的所見：腫瘍は剖面が白色髄様で，境界不明瞭，腎門部脂肪組織へと進展し硬く肥厚していた。

組織所見：腎盂粘膜には尿路上皮癌が見られ，集合管上皮を置換する形で乳頭内へ進展しており (Fig. 2)，さらに腎実質内への浸潤を認めた。抗 G-CSF 抗

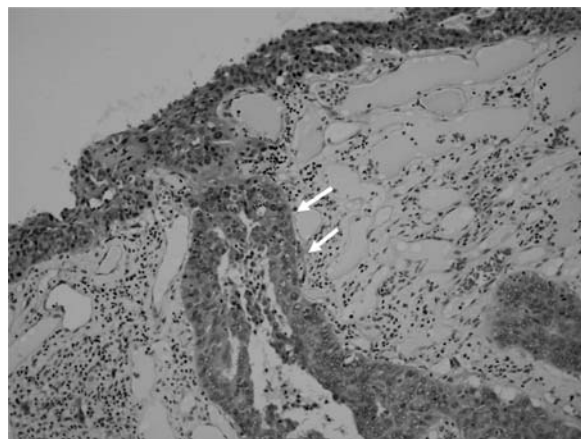


Fig. 2. Case 1: Urothelial carcinoma, replacing collecting tubule epithelium, was detected in the renal pelvis replacing collecting tubule epithelium (arrow). HE stain $\times 100$.

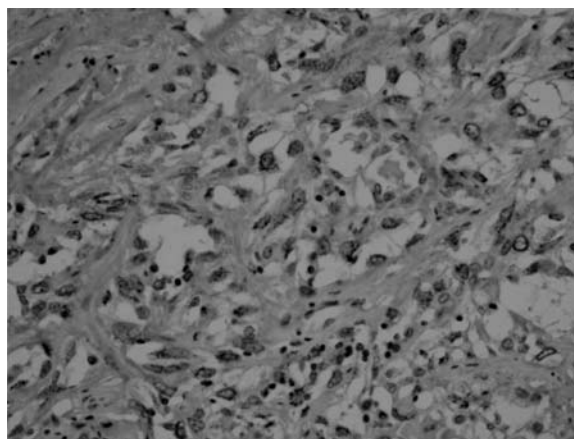


Fig. 3. Case 1: Immunohistochemically, the cancer cells matrix were positive for G-CSF antibody.

体による免疫染色は腫瘍細胞細胞質に陽性像が見られた (Fig. 3)。

術後経過：術後白血球は $7,400/\text{mm}^3$ ，CRP 1.6 mg/dl まで低下し，全身状態の改善が認められたため，術後3週間にて退院となった。しかし，術後2カ月後の CT で右副腎転移，肺転移，肝転移出現を認めたため，化学療法 (MEC 療法：MTX $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ (day 1)，epirubicin $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ (day 1)，CDDP $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ (day 2, 3, 4)) を2コース施行したが，PD の判定であった。白血球は徐々に上昇し $25,000/\text{mm}^3$ ，血清 G-CSF は $72 \text{ pg}/\text{ml}$ (基準値：4.7～18.1) と高値を示した。術後6カ月で全身状態が悪化し死亡した。剖検は行われなかった。

症例 2

患者：76歳，女性

主訴：肉眼的血尿

既往歴：55歳虫垂炎手術，75歳糖尿病，高血圧，子宮脱

現病歴：肉眼的血尿を主訴に，近医受診。右腎腫瘍が疑われ精査加療目的にて当科紹介受診となる。

入院時現症：身長 146 cm，体重 54 kg，血圧 116/58 mmHg，体温 36.8°C ，右側腹部に叩打痛あり

入院時検査所見：WBC 21,500 (Neut 93.5%，Lym 4%)/ul，RBC 360万/ul，Hb 11.3 g/dl，Plt 41.3万/ul，BUN 10.9 mg/dl，Cr 0.41 mg/dl，Ca 10.1 g/dl，CRP 5.8 mg/dl，腫瘍マーカー：CA19-9 119 U/ml (0～37.0)，SCC 2.9 ng/ml (0～1.5)，CYFRA 7.0 ng/ml (0～3.5)，IAP 777 ug/ml (0～500)，NMP22 282 IU/ml (0～11.9)

〔尿沈渣〕赤血球 1～4/HPF，白血球 30～49/HPF

〔尿培養〕陰性

〔尿細胞診〕Class II

画像所見：腹部超音波検査は右腎実質から腎盂にかけて低エコーで充実性の腫瘍を認めた。逆行性腎盂造

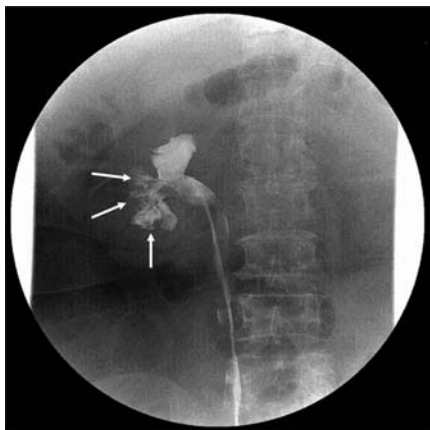


Fig. 4. Case 2: Retrograde pyelogram showed an irregular defect in the right renal pelvis.

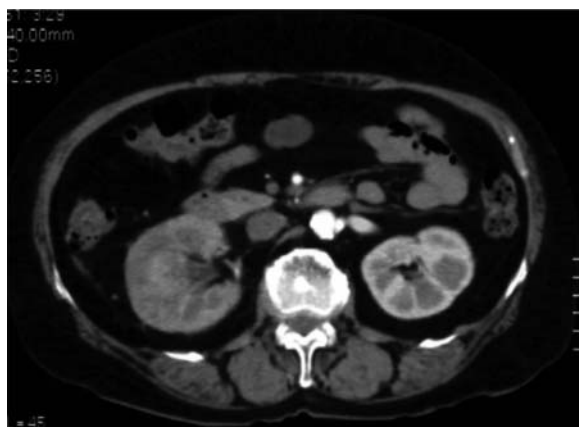


Fig. 5. Case 2: Enhanced abdominal CT scan revealed an irregular and enhanced tumorous lesion inside the right kidney.

影では右中腎杯, 下腎杯に陰影欠損を認めた (Fig. 4). 腹部 CT では右腎の腫大を認め, 造影により右腎中極から下極にかけて淡い境界不明瞭な不整形の腫瘍性病変が描出された (Fig. 5). さらに傍大動脈リンパ節腫大も認めた. 以上より cT3N1M0 の右腎盂腫瘍の診断で, 後腹膜鏡下にて手術を開始したが, 術中, 腎

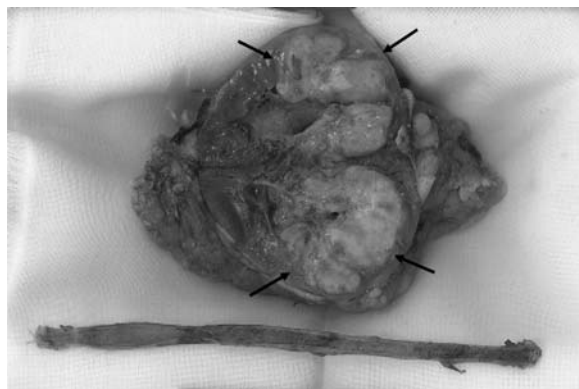


Fig. 6. Case 2: The tumor, measuring 6×5×5 cm in size, was at the inferior pole of the kidney. The cut surface was whitish and medullary.

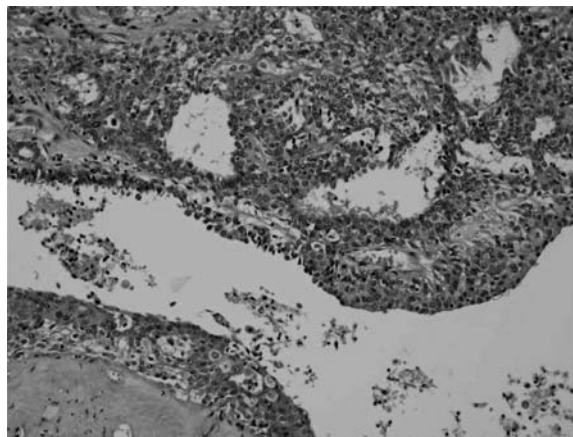


Fig. 7. Case 2: Urothelial carcinoma in the renal pelvis had replaced the collecting tubule epithelium and showed stromal invasion. HE stain×100.

静脈に腫瘍塞栓が疑われたため, 腰部斜切開による開放手術に変更した.

肉眼的所見: 右腎中下極に 6×5×5 cm の白色髓様の腫瘍を認めた (Fig. 6). 腎盂への突出および腎静脈内腫瘍塞栓形成を認めた.

病理組織所見: 腎盂に見られた尿路上皮癌は集合管を置換するとともに間質への浸潤像を示した (Fig. 7). 免疫組織化学的に腫瘍細胞細胞質に G-CSF が陽性であった.

術後経過: 術後白血球は $9,300/\text{mm}^3$, CRP 0.8 mg/dl まで低下した. 術後化学療法を本人が拒否したため, 経過観察となった. 術後 2 カ月経過し, 食欲不振, 全身倦怠感が出現したため来院. CT 上, 傍大動脈リンパ節腫大, 肝転移, 多発肺転移を認めた. 白血球の急激な上昇を認め $102,700/\text{mm}^3$, 血清 G-CSF も 121 pg/ml (基準値: 4.7~18.1) と高値を示した. 徐々に衰弱し術後 4 カ月にて死亡した. 剖検は行われなかった.

考 察

腎浸潤性尿路上皮癌は通常の腎盂尿路上皮癌と異なり, 腎内への浸潤性病変を主体とし, 腎盂内腔には明確な隆起性病変を認めない, または上皮内癌のみ認められるものとされている³⁾. 腎盂・尿管癌取り扱い規約⁴⁾の非乳頭状・浸潤型 (NIT) の組織学的進達度が pT3 および 4 の一部が相当するが, 通常の腎盂癌とは臨床像が大きく異なり, 発見時すでに腎周囲, 腎茎部から大動脈周囲への浸潤, 尿管周囲への浸潤, リンパ節転移などを認め進行癌となっていることが多く, 予後が極端に悪いという特徴がある³⁾.

症状は血尿, 腹痛, 発熱などで通常の進行性腎癌に見られるものと変わらない. 多くの症例が発見時すでに進行しており, 約半数でリンパ節あるいは遠隔転移

を認める。超音波検査では腎盂の圧排と腎盂脂肪織の消失がみられる⁵⁾。CT上、腎の外形は保たれ腎実質内は境界不明瞭で被膜形成を有さない造影効果に乏しい病変を示す^{4,5)}。以上の所見は肉眼像にも反映される。

組織学的には腎盂には明らかな腫瘤を形成することが少なく、上皮内癌様の腫瘍の広がり認めるにとどまる。腫瘍は腎乳頭部乳頭管から集合管上皮を置換し連続性に、また間質性、脈管性にも腎表面に向かって放射状の浸潤を示す⁵⁾。治療は腫瘍減少を目的とした腎摘出術や腎尿管全摘出術が行われる。予後は極端に悪く術後6カ月前後で死に至る³⁻⁵⁾。検索しえた限りでは浸潤性腎尿路上皮癌の本邦における報告は自験例を含め40例と少数である⁸⁻¹⁰⁾。

鑑別診断として紡錘細胞型腎細胞癌、集合管癌、腎悪性リンパ腫、転移性腎腫瘍などがあげられるが¹⁾、特に集合管癌が肉眼的にも類似する。

そのことが腎浸潤性尿路上皮癌の報告例の少ない原因の1つとしてあげられる。組織学的にも両者は主に腫瘍が髄質にあり、尿細管内進展と尿細管異形成を認めることが共通している⁴⁾。両者の鑑別点は、集合管癌は間質の線維化を示し、鉸釘状の上皮形態をみることにし、腎浸潤性尿路上皮癌は内部に腺管形成を認めないことを特徴とする¹¹⁾。また、免疫組織化学的にも集合管癌は UEA-1 (Ulex europaeus agglutinin-1) および高分子ケラチン、ビメンチンが陽性となるのに対し、腎浸潤性尿路上皮癌では UEA-1 が陰性、ビメンチンは稀に陽性となることで鑑別されうる¹¹⁾。以上のことから腎浸潤性尿路上皮癌の確定診断は容易でないことが伺われる。

一方、G-CSF 産生腫瘍では G-CSF の作用により著明な白血球増多症を認める。原発部位としては肺が最

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¹⁾。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¹²⁾。しかし最近では enzyme immunoassay (EIA) 法による血清 G-CSF 濃度の測定や抗 G-CSF 抗体を用いた免疫組織化学染色による腫瘍細胞内での G-CSF 産生の証明が可能となったため¹³⁾、容易に G-CSF 産生腫瘍の診断が行えるようになった。また、末梢白血球数と血清 G-CSF 値は腫瘍の病勢と相関し、再発時には両者の増加が見られるため、腫瘍マーカーとなりうることや¹⁴⁻¹⁵⁾、G-CSF 遺伝子の発現が腫瘍細胞の増殖と密接にかかわっているため、G-CSF 遺伝子発現症例は有意に予後が不良であることも特質とされている¹⁶⁾。

われわれが集計しえた限りでは G-CSF 産生尿路上皮癌は72例の報告があり、そのうち G-CSF 産生腎尿管癌は自験例を含め14例であった。

Table 1 に G-CSF 産生腎尿管癌の本邦報告例をまとめた¹⁷⁻¹⁸⁾。男性11例、女性3例で女性が少なく、年齢は39~85歳(平均64.2歳)であった。発生部位は腎盂14例尿管2例であった。組織型は尿路上皮癌が半数近くを占め、他は扁平上皮癌や類肉腫癌であった。治療は根治的手術が多くを占めた。化学療法や放射線療法が行われた症例もあるがいずれも治療効果は低く、予後はきわめて不良であった。

今回われわれが経験した2症例はいずれも術前より異常な白血球増多を認めており、摘除標本の免疫組織染色で G-CSF 産生能の局在が証明された。術後一時的に白血球数は正常化したが、腫瘍の再燃に伴い白血球が上昇し、G-CSF の高値も確認された。診断基準

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	組織型	白血球数	G-CSF	治療	予後
1	吉田	1995	73	Male	Renal pelvic	TCC	87,000	1,310	CTx	Dead 8M
2	Morita	1995	85	Male	Ureter	SCC	41,300	162	None	Dead 2M
3	小島	1996	60	Male	Renal pelvic	TCC>SCC	30,100	66.3	Ope	Dead 2M
4	山本	1997	61	Male	Renal pelvic	TCC	48,400	104	Ope	Dead 3M
5	根笹	1997	82	Male	Renal pelvic	TCC>SCC	92,600	39.9	Ope	Dead 3M
6	Kamai	1998	53	Male	Renal pelvic	SCC	116,780	220	Ope	Dead 4M
7	齋藤	2000	48	Female	Renal pelvic	TCC	68,200	152	Ope	Dead 2M
8	Higashi	2001	69	Male	Renal pelvic	SCC+SC	90,200	79	None	Dead 1.5M
9	岡田	2002	73	Male	Renal pelvic	TCCs/o	121,000	250	CTx	Dead 2M
10	Kitayama	2004	62	Male	Renal pelvic	TCC	180,000	296	CTx+RTx	Dead 4M
11	梶原	2004	60	Male	Ureter	TCC	40,400	790	Ope+RTx	30M alive
12	Terao	2005	39	Male	Renal pelvic	TCC	32,800	119	Ope+CTx	Dead 2M
13	自験例	2008	58	Female	Renal pelvic	IUC	25,000	72	Ope+CTx	Dead 6M
14	自験例	2008	76	Female	Renal pelvic	IUC	102,700	121	Ope	Dead 4M

TCC: transitional cell carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, SC: sarcomatous carcinoma, IUC: infiltrating urothelial carcinoma, CTx: chemotherapy, RTx: radiotherapy. 白血球数 (/mm³), G-CSF (pg/ml).

の1)~4)すべてを満たしたため G-CSF 産生腫瘍と診断した。また、自験例では明らかな感染がないにもかかわらず、発熱・CRP 高値を認めた。このことは G-CSF 自体には発熱、CRP 高値などの炎症所見を惹起する作用はないと考えられており、G-CSF 以外のサイトカイン (IL-1, IL-6 など) が同時に産生されることにより炎症反応が出現するためと考えられている¹⁹⁾。自験例は調べうる限り本邦初の G-CSF 産生性の腎浸潤性尿路上皮癌であったが、初診時より症例1は肺転移、症例2は傍大動脈リンパ節腫大を認めており、すでに進行癌であった。すなわち G-CSF 産生性にしても、腎盂腫瘍のいずれから言っても予後不良であることを物語っている。

今後、的確な診断が行われることにより症例が蓄積され、より効果的な治療法の確立につながることを望まれる。

結 語

G-CSF 産生腎浸潤性尿路上皮癌の2例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

引 用 文 献

- 1) 石田健一郎, 柚原一哉, 蟹本雄右: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱腫瘍の1例—本例48例の検討—。泌尿紀要 **50**: 253-256, 2004
- 2) 松寄 理, 五十嵐辰男: 腎浸潤性移行上皮癌, 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス。文光堂, 東京, pp 81-85, 1994
- 3) 松寄 理: 鑑別しにくい腎癌—腎浸潤性移行上皮癌 infiltrating transitional cell carcinoma of kidney. 病理と臨 **17**: 184-185, 1999
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会 (編): 腎盂・尿管癌取り扱い規約。金原出版, 東京, 49-50, 2002
- 5) Hartman DS, Davidson AJ, Davis CJ Jr, et al.: Infiltrative renal lesions: CT-sonographic-pathologic correlation. *AJR* **150**: 1061-1064, 1988
- 6) Bree RL, Schultz SR and Hayes R: Large infiltrating renal transitional cell carcinomas: CT and ultrasound features. *J Comput Assist Tomogr* **14**: 381-385, 1990
- 7) 松寄 理, 五十嵐辰男: 腎浸潤性移行上皮癌, 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス。文光堂, 東京, pp 81-85, 1994
- 8) 松寄 理, 長尾孝一: 腎遠位尿細管系腫瘍, とくにペリニ管癌の臨床病理学的研究。病理と臨 **8**: 740-746, 1990
- 9) 森山浩之, 吉野干城, 田辺徹行, ほか: 腎浸潤性移行上皮癌の2例。広島医 **59**: 520-522, 2006
- 10) 石崎泰令, 松岡 啓, 内藤嘉紀, ほか: 腎浸潤性移行上皮癌の1例。西日泌尿 **69**: 328-332, 2007
- 11) 松寄 理: 被膜形成の不明瞭な腎癌 Renal tumors without fibrous tumor capsule. 病理と臨 **22**: 1208-1209, 2004
- 12) 浅野茂隆: GM-CSF 産生腫瘍。最新医 **38**: 1290-1292, 1985
- 13) Shimamura K, Fujimoto J, Hara J, et al.: Establishment of specific monoclonal antibodies against recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (hG-CSF) and their application for immunoperoxidase staining of paraffin-embedded sections. *J Histochem Cytochem* **38**: 283-283, 1990
- 14) 岩田 健, 荒木博孝, 九嶋亮治, ほか: G-CSF 産生膀胱癌の1例。泌尿紀要 **45**: 847-850, 1999
- 15) 角田雄一, 竹内文夫, 石井 龍, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱癌。臨泌 **54**: 67-69, 2000
- 16) 小島 弘, 千野英明, 関根球一郎, ほか: リンパ節転移巣の免疫組織学的検討で G-CSF 産生肺巨細胞癌と考えられた1例。日胸臨 **57**: 630-636, 1998
- 17) 梶原 充, 牟田口和昭, 花田麻里, ほか: Granulocyte colony-stimulating factor 産生尿管腫瘍の1例。泌尿紀要 **51**: 627-630, 2005
- 18) Terao S, Yamada Y, Shirakawa T, et al.: Granulocyte-colony stimulating factor producing urothelial carcinoma of renal pelvis. *Int J Urol* **12**: 500-502, 2005
- 19) Tachibana M and Murai M: G-CSF production in human cancer and its ability to promote autocrine growth: a review. *Cytokines Cell Mol T* **4**: 113-120, 1998

(Received on September 9, 2008)

(Accepted on December 10, 2008)