

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生膀胱癌の1例

静岡市立静岡病院泌尿器科 (科長: 佐々木美晴)

川西 博晃, 青山 輝義*, 吉田 徹*, 佐々木美晴

静岡市立静岡病院病理科 (科長: 伊藤忠弘)

伊 藤 忠 弘

BLADDER CARCINOMA PRODUCING GRANULOCYTE COLONY- STIMULATING FACTOR (G-CSF): A CASE REPORT

Hiroaki KAWANISHI, Teruyoshi AOYAMA, Toru YOSHIDA and Miharuru SASAKI

From the Department of Urology, Shizuoka City Hospital

Tadahiro ITOH

From the Department of Pathology, Shizuoka City Hospital

An 84-year-old male was admitted to our hospital with complaints of leg edema and general fatigue. He had undergone transurethral resection of transitional cell bladder cancer, grade 3, pT1b, one year previously. The computed tomographic scan revealed a hypoattenuating bladder tumor, protruding extravesically. Laboratory examination showed remarkable leukocytosis of $46,900/\text{mm}^3$ in the peripheral blood and high value of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 226 pg/ml (normal: less than 30 pg/ml). The resection of the tumor (partial cystectomy) was performed. The histological diagnosis was transitional cell carcinoma, grade 3. The production of G-CSF was confirmed by immunohistochemical examination in the recurrent tumor and the surgical sample from the transurethral resection. The leukocyte count in the peripheral blood decreased to the normal range after surgery. But leukocytosis recurred one month postoperatively and the computed tomographic scan revealed intrapelvic tumor recurrence. He died due to drastic progression of recurrent tumor at three months postoperatively.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 429-432, 2001)

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

緒 言

われわれは経過中に著明な白血球増多を呈し、免疫組織化学的に granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生腫瘍と診断した膀胱腫瘍の1例を経験した。G-CSF 産生腫瘍は著明な白血球数増多を示すことで知られており、免疫組織化学染色により腫瘍の G-CSF 産生能を証明できる。今回の症例では白血球数増多のなかった初回 TUR 時の標本でも免疫組織化学的に G-CSF の産生能が証明された。

症 例

患者: 84歳, 男性

主訴: 下腿浮腫, 全身倦怠感

既往歴: 肺結核, 前立腺肥大症

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1997年9月, 肉眼的血尿を主訴に当科受診。膀胱鏡検査にて膀胱頂部に径約3cmの乳頭状腫瘍を認め、10月 TUR-Bt を施行した。病理組織所見では TCC, G3, pT1b であったが、完全切除し得たこと、高齢であることより、追加治療は行わず経過観察とすることにした。以後、膀胱鏡検査、腹部骨盤部 CT で再発の所見はみられなかったが、1998年11月両下肢浮腫を認めるようになり、また、全身倦怠感も出現してきた。腹部超音波検査を施行したところ、膀胱近傍に腫瘤を認め、2月19日精査加療のため入院となった。

入院時現症: 身長 162.0 cm, 体重 47.0 kg, 体温 37.5°C。弛張熱がみられ、両下肢浮腫を認める。下腹部に手拳大の腫瘤を触知する。

入院時検査所見: 末梢血液像 WBC $36,300/\text{mm}^3$ (Neutro 95%, Eos 1%, Mono 2%, Lymph 2%), RBC $407 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 12.4 g/dl, Ht 37.7%, PLT $19.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液生化学検査 CRP 10.73

* 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室



Fig. 1. Computed tomographic scan revealed a hypoattenuating bladder tumor, protruding extravasically (arrows).

mg/dl, その他に異常所見認めなかった。尿検査 pH 5.5, pro (±), glu (—), WBC 1~4/hpf, RBC 1~4/hpf. 尿細胞診 陰性。

画像所見：腹部骨盤部 CT では膀胱頂部から膀胱外側へ発育する径約 5 cm の腫瘍を認める (Fig. 1)。内部は造影効果がなく壊死を起していると考えられた。

臨床経過：入院後、抗生剤投与するも解熱傾向がなく、全身倦怠感が次第に強くなった。入院時、白血球数異常高値を示していたが、経過中さらに上昇傾向を認めた。G-CSF 産生腫瘍を疑い、3月5日血清 G-CSF 濃度 (SRL 社 EIA 法) を測定したところ 226 pg/ml (正常値：30 pg/ml 以下) と高値を示した (白血球数 46,900/mm³)。3月9日全身状態の改善を図るため腫瘍切除術を施行した。膀胱頂部を腫瘍につけて切除し、また腫瘍と回腸腸間膜との癒着が高度で回腸切除も行った。左方では骨盤との癒着が強度であった。手術後速やかに解熱し、白血球数、CRP も正常化し、3月29日退院となった。

病理学的所見：高度異型の核と豊富な胞体を持つ腫

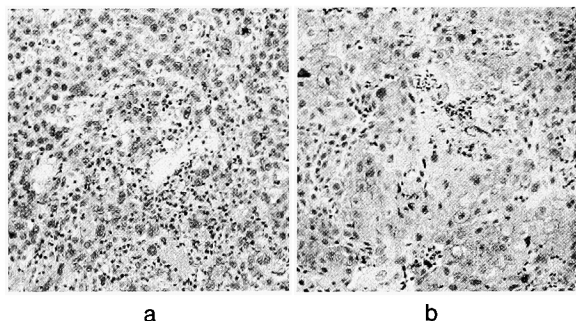


Fig. 2. Immunohistochemical staining of the recurrent tumor (Fig. 2a) and the surgical sample from the transurethral resection (Fig. 2b) using anti-recombinant human granulocyte colony-stimulating factor antibody showed diffuse positive staining in the cytoplasm of the tumor cell (×100).

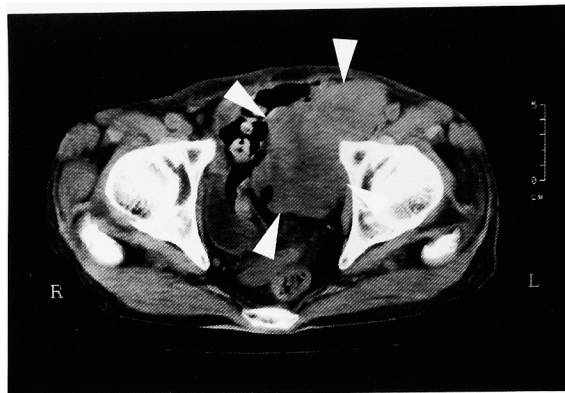


Fig. 3. The computed tomographic scan one month after surgery showed drastic local recurrence (arrows).

瘍細胞が増生しており、TCC, G3 と診断された。抗 G-CSF モノクローナル抗体による免疫組織染色 (SRL 社) を行ったところ腫瘍細胞の細胞質が陽性に染色された (Fig. 2a)。また、初診時の TUR 標本も免疫組織染色を施行したところ同様の結果が得られた (Fig. 2b)。腫瘍細胞は初診時より G-CSF 産生能があったと考えられた。

術後経過：術後1ヵ月後には白血球数が再上昇し、2ヵ月後の骨盤部 CT では局所再発およびリンパ節転移を認めた (Fig. 3)。その後急激な癌の進行のため術後3ヵ月目、6月8日癌性悪疫質で死亡した。経過中の白血球数最高値は 90,200/mm³ であった。白血球異常高値指摘後からは5ヵ月で死亡という急激な転帰であった。

考 察

顆粒球のコロニー形成を刺激する因子である G-CSF はマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞などにより産出され、顆粒球の分化、増殖を調節している¹⁾ G-CSF は循環血液中に極微量存在し、健常者においては、血清 G-CSF 値の日内変動 日差変動はほとんどなく、好中球や顆粒球数との相関はみられない²⁾ 感染症や血液疾患において血清 G-CSF 値は高値を示すことが知られている。秩父¹⁾は、細菌感染を伴った患者の血中 G-CSF 濃度は 80.3 ± 99.2 pg/ml ($n=20$) であり、この時、同時に測定された健常者の血中 G-CSF 濃度 15.5 ± 6.5 pg/ml ($n=33$) より有意に高値を示した、と述べている。また、種々の固形癌でときに認められる血清 G-CSF 値の上昇は、異所性産生によるものであり、G-CSF 産生腫瘍として知られている。今日では、G-CSF 産生腫瘍の診断条件として、①血清中 G-CSF 濃度の上昇および②抗 G-CSF モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色での G-CSF 産生の証明、が一般的である。

G-CSF 産生腫瘍の報告をみると、原発部位として

Table 1. Cases of bladder carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in Japan

No.	報告者	報告年	年齢	性別	病理診断	最高白血球数* ¹ (/mm ³)	血清 G-CSF (pg/ml)	白血球数* ² (/mm ³)	白血球数異常指摘後 予後 (観察期間)
1	Ito	1990	48	M	TCC, G3	141,000	2,359	不明	死亡 (3 カ月)
2	Ito	1993	83	F	TCC	132,500	238 60	約100,000 3,300	再発なし. 他因死 (18カ月)
3	小友, Sato	1993	60	M	TCC, G3	180,000	130.9 179	51,300 180,000	死亡 (14カ月)
4	Satoh	1993	67	M	SCC	50,300	4,928	50,300	死亡 (4 カ月)
5	Otani	1994	85	M	TCC, G3	約150,000	630 227	約25,000 約100,000	死亡 (10カ月)
6	秋山	1994	69	F	TCC, G3+SCC	79,700	240	不明	死亡 (1 カ月)
7	Nishimura	1996	63	M	TCC, G3	181,800	131.7	100,740	死亡 (6 カ月)
8	奈須	1996	81	M	TCC, G3	119,120	200	119,120	死亡 (1 カ月)
9	Nemoto	1996	54	M	TCC, G3	21,800	78 <39	21,800 7,200	再発なし. 生存 (14カ月)
10	越知	1997	67	F	SCC	22,400	208 26	22,400 正常	再発なし. 生存 (8 カ月)
11	佐藤	1998	47	M	TCC, G3	186,000	103	不明	死亡 (5 カ月)
12	伊藤	1999	79	F	SCC+TCC, G3	76,200	測定せず		死亡 (7 カ月)
13	伊藤	1999	80	M	TCC, G3	49,500	52.6 <30	約10,000 約15,000	死亡 (10カ月)
14	岩田	1999	78	M	肉腫様癌+TCC, G3	45,400	73.4 正常	45,400 正常	再発なし. 生存 (8 カ月)
15	Kamai	1999	83	M	TCC, G3	37,100	52	37,100	死亡 (1 カ月)
16	古家	2000	73	M	未分化癌	68,400	149 7.3 123	21,000 5,000 68,400	死亡 (5 カ月)
17	角田	2000	82	F	未分化癌	81,000	185 12 111	21,200 8,000 約10,000	死亡 (8 カ月)
18	Ueno	2000	81	M	肉腫様癌	約55,000	452	不明	死亡 (8 カ月)
19	自験例		84	M	TCC, G3	90,200	226 386	46,900 33,500	死亡 (4 カ月)

TCC: transitional cell carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma. *¹: 経過中の白血球数最高値, *²: 血清 G-CSF 測定時の白血球数, 斜体…手術後.

は肺が最も多く半数以上を占め, 胃, 甲状腺, 肝, 胆のうなどと続く³⁾ 本邦における G-CSF 産生膀胱腫瘍論文報告例は自験例をあわせて19例であった⁴⁻¹⁰⁾ (Table 1). いずれも, 白血球数異常増多にて G-CSF 産生腫瘍の検索がなされている. 白血球数の異常を認めていなかった時の標本で, 免疫組織化学的に G-CSF の産生能を指摘しえたのは本症例が2例目である⁷⁾. 白血球数は最高値で5万以上を示すものが多く, 10万以上の症例もある. 組織はすべて G3 や未分化癌など悪性度の高いものであった. 手術施行例では, 術後, 白血球数, 血清 G-CSF 値の低下を認めるが, 早期に再上昇を認める例が多い. 白血球数増加指摘後の予後は大多数10カ月以内に死亡しておりきわめて予後不良である.

G-CSF 産生膀胱腫瘍はきわめて珍しいとされている. しかし, 水谷ら¹¹⁾は, 141人の膀胱腫瘍患者の血清 G-CSF 値を調べて, 30 pg/ml 以上を示すものが13例 (平均値は 328 pg/ml) あったと述べている (健

常者はすべて 30 pg/ml 以下). また, 膀胱腫瘍患者の血清 G-CSF 値と膀胱腫瘍の stage, grade との正の相関を示している. high stage, high grade の症例で測定すれば, 血清 G-CSF 高値を指摘できる可能性がある. いままで白血球数異常増多から G-CSF 産生腫瘍の検索がなされてきたので, 稀な腫瘍と考えられてきたが, G-CSF を産生している膀胱腫瘍は実際には多数あるのではなからうか. 免疫組織染色の技術が進んでおり, 今回の症例のように白血球数が正常の時の組織標本からも G-CSF を産生していることが証明される例も増えてくるかも知れない.

悪性腫瘍患者において認められる白血球数異常増多は, 腫瘍が産生する G-CSF により引き起される反応とされている. G-CSF 産生膀胱腫瘍論文報告例 (Table 1) をみると, 血清 G-CSF 値は高値のものもあるが, 100~300 pg/ml を示すものが多く, 細菌感染症者の血清 G-CSF 値と比べても有意に高値とはいえない. また, 経過が進むにつれ白血球数は上昇

しても、G-CSF 値は変わらず、むしろ下がる症例もみられる。各症例の G-CSF 値と同時に測定した白血球数で相関性を調べてみたが、統計学的に有意な相関は認められなかった。白血球数異常増多は G-CSF 高値だけでは説明がつかず、その他の要因も関与していると考えられる。肺癌を始めとするいくつかの悪性腫瘍においては、白血球数増多を誘発する G-CSF 以外の CSF, すなわち macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-3 などが証明されている¹²⁾。膀胱腫瘍においても、白血球数増多を示す症例では各種サイトカインを測定してみる必要があると思われる。

結 語

著しい白血球増多症を呈し、免疫染色にて G-CSF 産生膀胱癌と診断した症例を経験した。白血球数の異常を認めていなかった時の標本で、免疫組織化学的に G-CSF の産生能を指摘しえた。白血球増多に腫瘍が産生する G-CSF が大きく関与していると思われるが、白血球数との相関はなく、他のサイトカインなどの関与があると考えられた。

本論文の要旨は、第98回静岡県泌尿器科医会において発表した。

文 献

- 1) 秩父賢司, 桐山玲子, 大澤仲昭: 血中 G-CSF の微量測定法. 臨検 **38**: 447-451, 1994
- 2) 脇本直樹, 元吉和夫: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF). 日臨 **57**: 759-761, 1999
- 3) 阿久津泰典, 小出義雄, 岡住慎一, ほか: 有茎性発育を示した G-CSF 産生性食道癌肉腫の 1 例. 癌の臨 **44**: 96-101, 1998
- 4) 岩田 健, 荒木博孝, 九嶋亮治, ほか: G-CSF 産生膀胱腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 **45**: 847-850, 1999
- 5) Nemoto R, Nakamura I, Oshika Y, et al.: Transitional cell carcinoma of the bladder producing granulocyte colony-stimulating factor: a case report of molecular diagnosis. Br J Urol **78**: 653-654, 1996
- 6) 佐藤 敦, 土田 誠, 渡辺耕平, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子産生膀胱腫瘍の 1 例. 臨泌 **52**: 133-135, 1998
- 7) 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
- 8) 古家琢也, 川口俊明, 高橋信好, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生膀胱癌. 臨泌 **54**: 33-35, 1999
- 9) 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, 1999
- 10) 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
- 11) Mizutani Y, Okada Y, Terachi Y, et al.: Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with urinary bladder tumor and various urological malignancies. Br J Urol **76**: 580-586, 1995
- 12) Adachi N, Yamaguchi K, Morikawa T, et al.: Constitutive production of multiple colony-stimulating factors in patients with lung cancer associated with neutrophilia. Br J Cancer **69**: 125-129, 1994

(Received on October 17, 2000)
(Accepted on December 23, 2000)