

Sivelestat 併用術前化学療法によって治療しえた 呼吸不全を伴う G-CSF および IL-6 産生膀胱腫瘍の 1 例

松崎 恭介¹, 奥見 雅由¹, 岸本 望¹, 矢澤 浩治¹

宮川 康¹, 内田 欽也², 野々村祝夫¹

¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)

²医療法人協仁会小松病院泌尿器科

A CASE OF BLADDER CANCER PRODUCING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AND INTERLEUKIN-6 CAUSING RESPIRATORY FAILURE TREATED WITH NEOADJUVANT SYSTEMIC CHEMOTHERAPY ALONG WITH SIVELESTAT

Kyosuke MATSUZAKI¹, Masayoshi OKUMI¹, Nozomu KISHIMOTO¹, Koji YAZAWA¹,
Yasushi MIYAGAWA¹, Kinya UCHIDA² and Norio NONOMURA¹

¹The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Kyoujinkai Komatsu Hospital

A 67-year-old man visited an urological clinic with a chief complaint of urination pain. Cystourethroscopy and magnetic resonance imaging (MRI) examination revealed a bladder tumor (cT3bN0M0). Marked leukocytosis and respiratory distress with pleural effusion appeared. Pulse steroid therapy improved the general condition partially. The patient was sent to our hospital for further examination. Serum granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and interleukin-6 (IL-6) were high and the pathological findings of bladder tumor obtained by transurethral resection (TUR) revealed an urothelial carcinoma that produced G-CSF and IL-6. Neoadjuvant systemic chemotherapy was performed along with use of steroid and sivelestat, which ameliorated the respiratory distress. After three courses of systemic chemotherapy, serum G-CSF and IL-6 normalized and cystoprostatectomy was performed. The patient has been in good health at 20 months after the surgery with no evidence of recurrence.

(Hinyokika Kyo 59 : 443-447, 2013)

Key words : Granulocyte colony-stimulating factor, Interleukin-6, Sivelestat, Respiratory failure, Bladder cancer

緒 言

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 産生膀胱腫瘍は比較的稀であり、予後不良な疾患として知られている。また IL-6 は炎症性サイトカインとして、生体内で様々な反応を惹起する物質である。今回われわれは G-CSF および IL-6 を産生し、全身性炎症反応症候群による呼吸不全を呈した膀胱腫瘍を経験したのでここに報告する。

症 例

患者 : 67歳, 男性

主訴 : 排尿時痛

既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2010年9月排尿時痛が出現し前医を受診。

膀胱鏡・MRI で右側壁に 4 cm 大の腫瘍を指摘され、

膀胱癌 cT3bN0M0 と診断された。2010年10月病理組織診断のために TURBT を予定されたが、術前に白血球増加 ($24,700/\text{mm}^3$), CRP 上昇 (4.86 mg/dl) が出現。感染を疑い抗生剤投与するも改善認めず、さらに急性呼吸不全も出現し、ステロイドミニバルスを施行した ($\text{hydrocortisone } 500 \text{ mg} \times 1 \text{ 日}, 250 \text{ mg} \times 1 \text{ 日}$)。呼吸状態はその後も悪化し、加療継続のため当院へ転院となった。

現症 : 身長 165 cm, 体重 44.6 kg, 体温 37.3°C 。血圧 $147/87 \text{ mmHg}$, 脈拍 $78/\text{分}$, $\text{SpO}_2 87\%$ (room air)。左下肺野に coarse crackle 聴取。

入院時一般検査 : $\text{WBC } 68,700/\text{mm}^3$, $\text{RBC } 267 \times 10^4/\text{mm}^3$, $\text{Hb } 8.5 \text{ g/dl}$, $\text{Ht } 24.9\%$, $\text{PLT } 427 \times 10^3/\text{mm}^3$, $\text{CRP } 14.11 \text{ mg/dl}$, $\text{Cr } 1.85 \text{ mg/dl}$, $\text{BUN } 39 \text{ mg/dl}$, $\text{Alb } 2.0 \text{ g/dl}$, $\text{pH } 7.439$, $\text{PaCO}_2 37.1 \text{ Torr}$, $\text{PaO}_2 57.7 \text{ Torr}$, $\text{HCO}_3 24.8 \text{ mEq/l}$

各種腫瘍マーカー（CEA, CA19-9, SCC）は正常範囲内で、細菌検査では尿培養、喀痰培養、血液培養いずれも陰性であった。

画像所見：IVP では上部尿路に異常を認めなかった。胸部 CT では両側に胸水を認めたが、明らかな肺炎像は認めなかった。腹部 CT・骨盤部 MRI では膀胱右側壁から頸部付近にかけて壁外浸潤を伴う約 57

mm 大の腫瘤を認めた (Fig. 1)。また、明らかな遠隔転移を疑う所見は認めなかった。

入院後経過：入院後呼吸状態は徐々に改善し、入院後第 8 病日には酸素投与中止可能となった。状態が落ち着くにつれ白血球異常高値の原因精査を進めた。まず骨髓穿刺を施行したが、明らかな異常所見は認めなかった。次に血清 G-CSF と IL-6 を測定したところ、

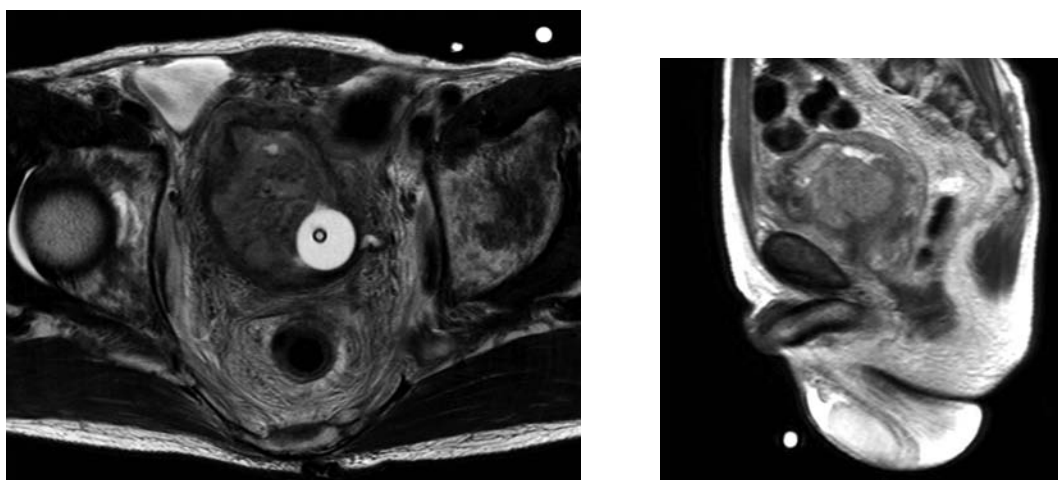


Fig. 1. Magnetic resonance imaging examination revealed a bladder cancer invading the perivesical tissue (cT3bN0M0).

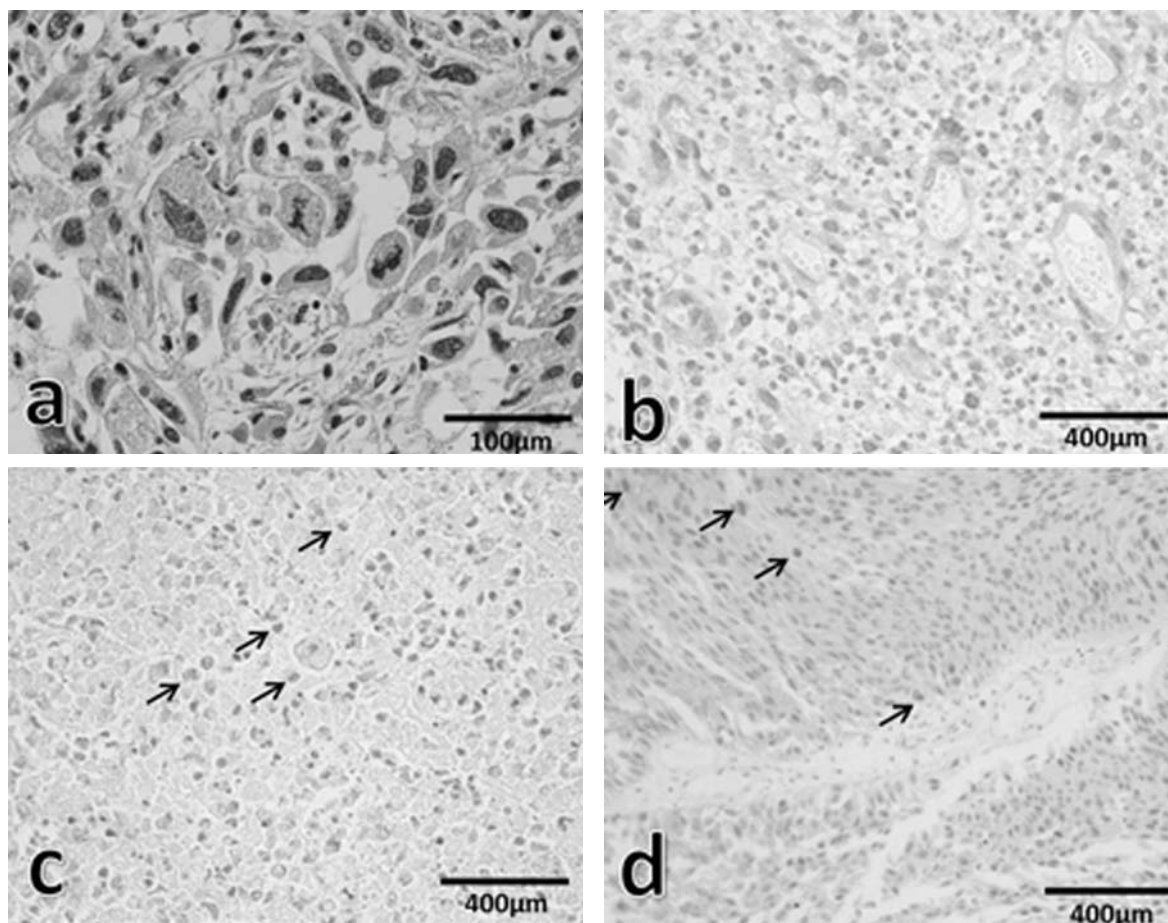


Fig. 2. Microscopic appearance showed urothelial carcinoma, high grade (a). Urothelial carcinoma cells show positive staining of G-CSF (b), IL-6 (c) and NFκB (d).

G-CSF 109 pg/ml (正常 30 以下), IL-6 91.8 pg/ml (正常 4 以下) と共に異常高値を認めた. この時点で G-CSF 産生腫瘍を疑い, 第 8 病日 TURBT を施行した.

病理組織診断: 広範な壊死を伴う腫瘍細胞が乳頭状構造を形成して増殖し, 尿路上皮癌 high grade (G2~G3), pT1 以上の所見であった (Fig. 2a). 免疫染色では G-CSF, IL-6 とともに陽性 (Fig. 2b, c) であり, 病理組織学的診断は尿路上皮癌 (G-CSF および IL-6 産生腫瘍) となった.

術後経過: 術前化学療法を予定していたが, 第19病日, 突然 SpO₂ 80% 台 (room air) への低下があり, 酸素投与を開始した. CT 上胸水の再増悪を認めた. 胸水穿刺を施行し悪性を否定できたため, 全身性炎症反応症候群による呼吸不全と診断した. 予定していた化

学療法は中止し hydrocortisone と sivelestat の投与を行ったところ, 呼吸状態は速やかに改善し, G-CSF, IL-6 も軽度の低下を認めた. 全身状態が安定したため, 第31病日より sivelestat 予防投与下に GN (gemcitabine 1,000 mg/m² on day 1, day 8, nedaplatin 70 mg/m² on day 2, 21日 cycle) 療法を開始した. 化学療法を重ねるにつれ G-CSF, IL-6 値とも順調に低下し (Fig. 3a), それに伴い胸水も減少した. 膀胱腫瘍も3コース終了時点で画像上ほぼ確認できなくなった (Fig. 3b). 効果判定は CR となり, 膀胱全摘除術+回腸導管造設術を施行した.

病理組織診断: 右側壁の腫瘍部は広範囲な繊維化に置換され (Fig. 4a), 膀胱粘面に微小な残存癌を認めるのみであった (Fig. 4b). 病理組織診断は urothelial carcinoma of urinary bladder, high grade (G2~G3)

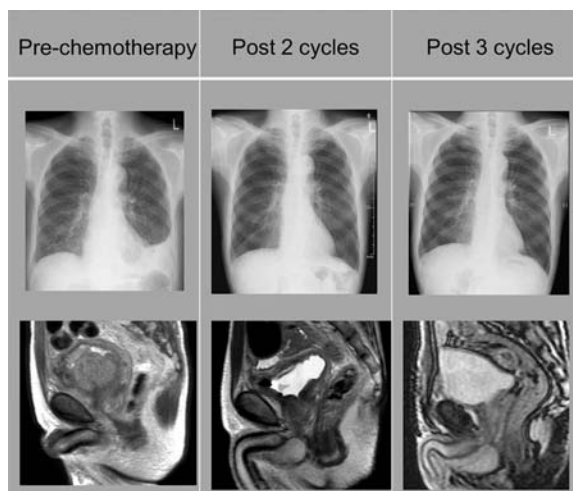
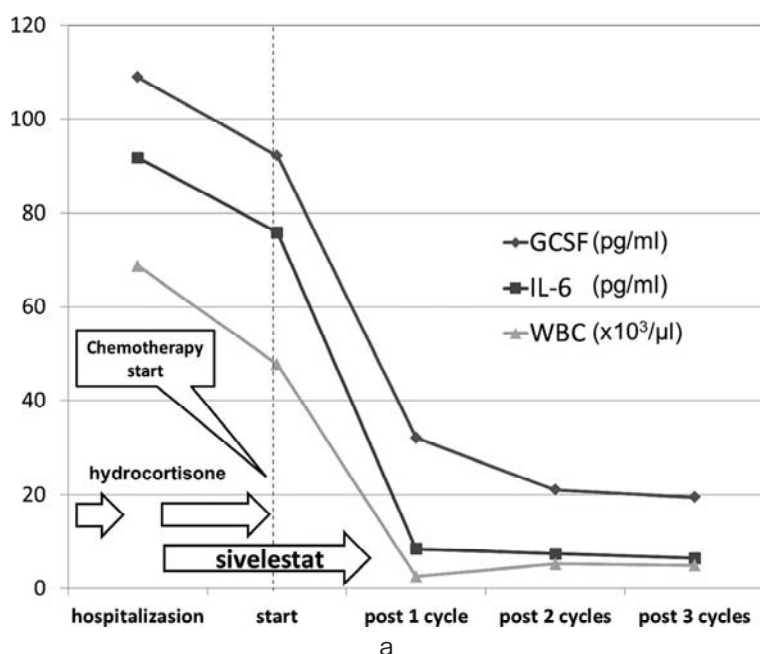


Fig. 3. Clinical course and changes of serum G-CSF and IL-6 (a) and chest radiography and pelvic MRI (b) after the systemic chemotherapy.

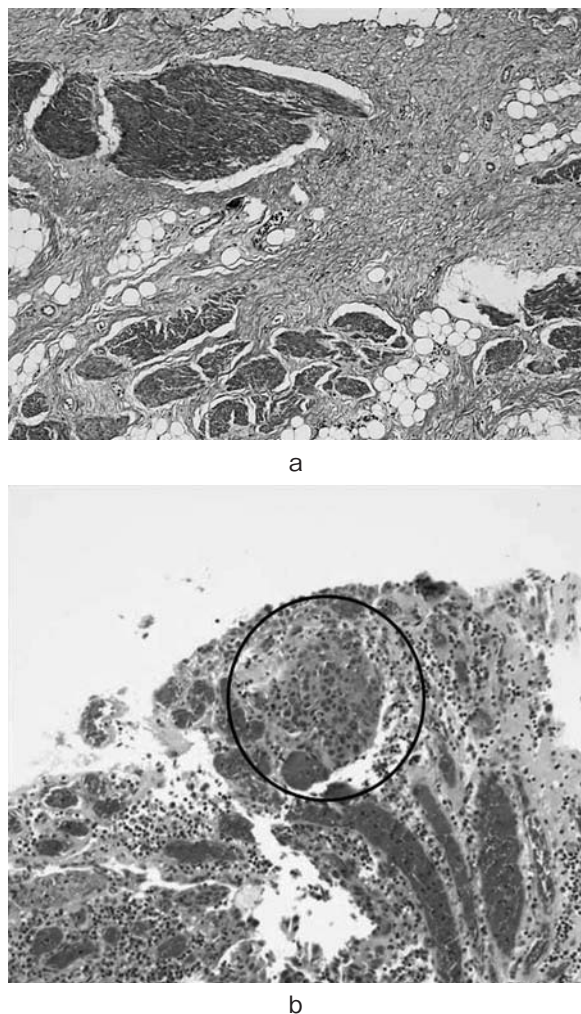


Fig. 4. Microscopic appearance of bladder tumor after cystectomy. A large part of the tumor was replaced by fibrosis (a) and only a small part was viable on the bladder mucosa (b).

ypTaN0, 組織学的治療効果判定は Ef.2 であった。現在術後20カ月、再発なく生存中である。

考 察

G-CSF 産生腫瘍とは G-CSF などのサイトカインを産生し白血球増多を起こす腫瘍であり、予後は不良といわれている。診断基準としては、①著明な白血球増加、②血中 G-CSF 値の上昇、③治療による上記の改善、④免疫染色での G-CSF 蛋白発現があり¹⁾、本症例はすべての項目を満たしていた。

肺癌、膀胱癌の順に頻度が高いといわれており²⁾、日本からの報告が多く³⁾、膀胱では調べた限り本邦74例の報告例があった。これらについて臨床的検討を行った。性差に関しては2.5:1で男性に多く、発症年齢中央値は68歳と一般的な膀胱腫瘍と大きな差はなかった。最高末梢白血球数は13,100~476,000/mm³ (中央値49,500/mm³)、血中 G-CSF 値は52~15,000 pg/ml (中央値194.5 pg/ml) であった。組織

型は尿路上皮癌48例、未分化癌7例、扁平上皮癌6例、尿路上皮癌+肉腫様癌5例、扁平上皮癌+尿路上皮癌2例、その他6例であった。また記載のある43例中31例が深達度 T3 以上の浸潤癌であった。

治療に関しては治療経過の明らかな62例中31例が膀胱全摘除術単独を施行されていた。その他、膀胱全摘および化学療法が8例、膀胱全摘+放射線療法が1例、膀胱全摘+化学療法+放射線療法が2例であった。その他、化学療法+放射線療法が5例、化学療法単独、放射線療法単独がそれぞれ6例と1例、腫瘍切除と TURBt が2例と3例、その他3例であった。化学療法については併用も含め25例で施行されていたが、動注化学療法から M-VAC 療法、GC 療法と内容は様々であった。近年の報告では本症例と同様、GC 療法が比較的效果を認めている論文がわずかながら散見された。

予後については74例中48例 (64.9%) が報告時すでに癌死しており、他因死が1例、生存23例、不明2例であった。診断から死亡までの中央値は5カ月と非常に予後不良であった。

G-CSF 産生腫瘍が予後不良となる理由として、腫瘍細胞に G-CSF レセプターが発現することによる autocrine 腫瘍増殖作用⁴⁾や、G-CSF が抗腫瘍免疫を抑制する未熟単球、骨髄芽球系を誘導する作用⁵⁾と説明されている。また予後良好の因子としては、吉野らは、①治療前の末梢白血球数および血中 G-CSF 値の比較的低値、②治療後のそれらの数値の正常化を挙げている⁶⁾。

また本症例のように発熱、CRP 高値などを伴う症例が存在するが、G-CSF 自体にはこのような作用はなく、IL-6 などのサイトカインの関与が考えられている。本症例では IL-6 が異常高値であったことよりサイトカインの過剰産生 (サイトカイン・ストーム) が生じ様々な症状が出現したが、前医のステロイド投与により転院時には呼吸状態は一時的に改善し、また呼吸不全再出現時も IL-6 低下作用のある sivelestat⁷⁾ とステロイドの併用投与により呼吸状態は著明に改善し、その後の治療を進めることが可能となった。

また、G-CSF と IL-6 はともに NF-κB (nuclear κB) によって調整されており⁸⁾、本症例の免疫染色では NF-κB 陽性となった (Fig. 2d)。このことより本症例では腫瘍内での NF-κB が活性化され、それにより G-CSF、IL-6 が過剰に産生されていたと推測することができる。

結 語

G-CSF 産生膀胱腫瘍の1例を経験した。G-CSF 産生腫瘍の中には本症例のように発熱、CRP 高値を伴う症例が存在するが、G-CSF 自体にはこれらの反応

を惹起する作用はなく, IL-6 など炎症性サイトカインの関与が考えられている.

本症例では IL-6 低下作用のある sivelestat とステロイド併用により呼吸状態は著明に改善し, 術前化学療法および膀胱全摘除術を施行し長期生存をえることができた.

本論文の要旨は第217回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した.

文 献

- 1) 高橋久雄, 安藤智子, 加藤 拓, ほか : G-CSF 産生多形細胞型腎細胞癌の 1 例. *J Jpn Soc Clin Cytol* **35** : 576-581, 1996
- 2) 藤田加奈子, 佐々木正貴, 小山高宣, ほか : 白血球増多症により発症した G-CSF 産生胃癌の 1 例. *日臨外会誌* **66** : 369-372, 2005
- 3) Haris T, Frank DD and Jeffrey HR : Paraneoplastic production of granulocyte colony-stimulating factor in a bladder carcinoma. *Scand Urology* **40** : 429-432, 2006
- 4) Chakraborty A, White SM and Guha S : Granulocyte colony-stimulation receptor promotes β 1-integrin-mediated adhesion and invasion of bladder cancer cells. *Urology* **68** : 208-213, 2006
- 5) 守屋真示, 土師知行, 山本達之, ほか : G-CSF 産生口腔粘表皮癌の 1 例. *倉敷中病年報* **65** : 109-114, 2003
- 6) 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
- 7) Kadoi Y, Hinohara H, Kunitomo F, et al. : Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* **99** : 872-877, 2004
- 8) Patric AB and Thomas H : Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* **12** : 141-179, 1994

(Received on December 6, 2012)
(Accepted on February 20, 2013)