

高カルシウム血症を合併した顆粒球コロニー 刺激因子 (G-CSF) 産生腎盂腫瘍の1例

静岡県立総合病院泌尿器科 (部長: 西尾恭規)

岡田 卓也*, 塚崎 秀樹, 伊藤 将彰**, 西尾 恭規

静岡県立総合病院病理部 (部長: 室 博之)

室 博 之

RENAL PELVIC CANCER REPRESENTING G-CSF PRODUCTION AND HYPERCALCEMIA SIMULTANEOUSLY: A CASE REPORT

Takuya OKADA, Hideki TSUKAZAKI, Masaaki ITOH and Yasunori NISHIO

From the Department of Urology, Shizuoka General Hospital

Hiroyuki MURO

From the Department of Pathology, Shizuoka General Hospital

A 73-year-old man was admitted to the hospital complaining of gross hematuria and left flank pain. Abdominal ultrasonography and computed tomography revealed a left renal tumor with extracapsular extension. Laboratory data showed marked leukocytosis of $121,000/\text{mm}^3$ and hypercalcemia of 12.3 mg/dl without any findings of inflammatory disease or bone metastasis. Enzyme immunoassay of the serum demonstrated a high level of granulocyte colony-stimulating factor (250 pg/ml) and parathyroid hormone-related protein (1,069 pmol/l). Pathological diagnosis of needle biopsy specimen of the primary tumor was transitional cell carcinoma which was suspected to have originated from renal pelvis. Immunohistochemical examination with anti-granulocyte colony-stimulating factor monoclonal antibody demonstrated granulocyte colony-stimulating factor production in cancer cells. The patient underwent a course of systemic chemotherapy, but died two months after diagnosis. To our knowledge, this is the first report of renal pelvic cancer representing granulocyte colony-stimulating factor production and hypercalcemia simultaneously.

(Acta Urol. Jpn. 48: 155-158, 2002)

Key words: Renal pelvis, Granulocyte colony-stimulating factor, Parathyroid hormone-related protein, Chemotherapy

緒 言 症 例

悪性腫瘍に伴う白血球増多症や高カルシウム血症は、いわゆる paraneoplastic syndrome に属し、腫瘍から産生される顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) や、副甲状腺関連蛋白 (parathyroid hormone-related protein: PTH-rP) などのホルモンが原因の1つと考えられている。これらの症候は肺癌や消化器系腫瘍においてしばしば認められ、特に肺癌では両者の合併した症例も散見されているが、泌尿器系の腫瘍では稀である。今回われわれは、高カルシウム血症を同時に呈した G-CSF 産生腎盂移行上皮癌の1例を経験したので報告する。

患者: 73歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿, 左腰背部痛

既往歴 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1998年10月, 肉眼的血尿を自覚し当科を初診, 腹部超音波断層検査にて左上腎杯の軽度拡張を認めたものの, 尿細胞診は陰性であり血尿も数日で消失したため, 経過観察となった。その後1999年1月より再び血尿と左側腹部痛を認め, さらに3カ月間で5kgの体重減少もみられたため当科を再診, 腹部超音波断層検査にて左腎上極に径7cmの腫瘍を認めたことから, 同年2月3日精査目的に当科入院となった。

入院時現症: 身長 163 cm, 体重 48 kg, 血圧 132/68, 脈拍78整, 体温 36.9°C。胸部理学的所見には異常なく, 腹部触診上左季肋部に手拳大の腫瘍を認めた。表在リンパ節は触知しなかった。

* 現: 康生会武田病院泌尿器科

** 現: 公立豊岡病院泌尿器科

検査成績：血算にて WBC 121,000/mm³ (neutro 95%) と好中球を中心とした白血球の著増を認め、生化学検査では、TP 5.7 g/dl, Alb 3.0 g/dl, ALP 1,190 IU/l, LDH 477 IU/l, Ca 12.3 mg/dl, CRP 1.3 mg/dl と低栄養、高カルシウム血症、ALP 高値を認めた。測定した腫瘍マーカーは CEA 3.2 ng/ml, CA19-9 16.7 U/ml と正常であり、検尿は潜血 (3+)、蛋白 (+) で、沈渣では軽度の血膿尿を認めた。尿細胞診は class V, s/o adenocarcinoma であった。

画像検査所見：入院時の胸部単純写真には異常なく、腹部超音波断層検査では、左腎上極にやや low echoic, heterogeneous な腫瘍を認めた。腹部 CT 上、左腎部の腫瘍は径約 10 cm で嚢胞変性を強く認め、造影により不均一に増強された (Fig. 1)。腫瘍は腎実質方向へ浸潤が強く、一部は被膜をこえ、脾への浸潤も疑われた。明らかなリンパ節腫大は認めなかった。骨シンチグラフィにて骨転移の所見は認めなかった。

経過：年齢、全身状態と腫瘍の伸展を考慮し、根治的手術は不可能と判断、組織診断のため 2 月 17 日局所麻酔下に経皮的腫瘍生検を施行した。病理組織学的には、大型短紡錘形の未分化な腫瘍細胞が多数の好中球と共に浸潤性に増殖しており、組織像からは移行上皮癌が疑われたが腺癌との鑑別は困難であった (Fig. 2)。また腫瘍の伸展が腎乳頭部より実質に向かっていったことから、腫瘍は腎盂原発と推測された。血中白血球の増多に関しては、EIA 法での血中顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を測定したところ 250 pg/ml (正常値 30 pg/ml 未満) と高値であり、生検標本の免疫組織化学染色にて腫瘍細胞の細胞質内に G-CSF が陽性であった (Fig. 3)。高カルシウム血症については副甲状腺関連蛋白 (PTH-rP) が 1,069 pmol/l (正常値 1.1 pmol/l 未満) と著増しており、これらの所見と臨床経過より、腫瘍は低分化の左腎盂原発移行上皮癌 cT4, N0, M0 かつ、G-CSF と PTH-rP 産生

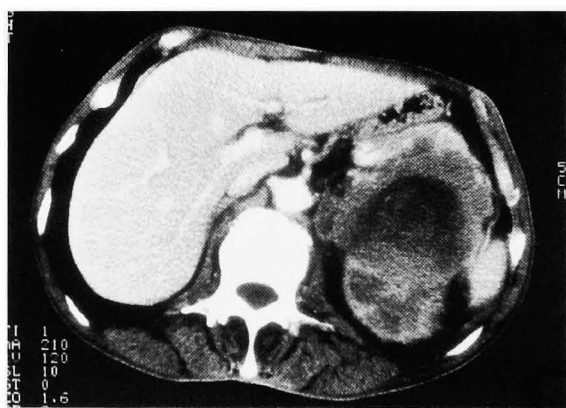


Fig. 1. Computed tomography showed left renal tumor with extracapsular extension.

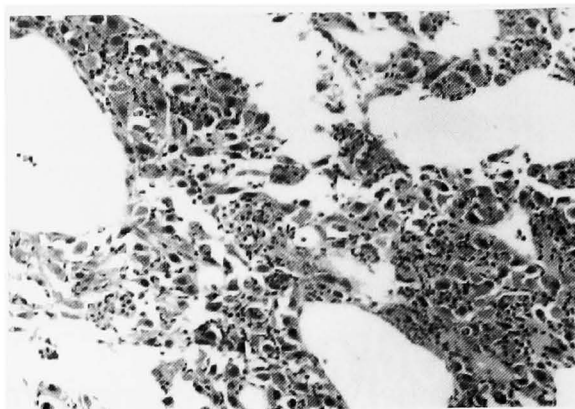


Fig. 2. Histological findings of needle biopsy specimen of left renal tumor. Large spindle cells proliferated diffusely (HE stain, $\times 400$).

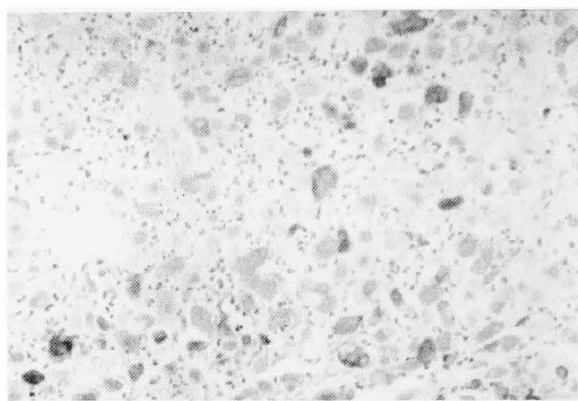


Fig. 3. Immunohistochemical staining revealed G-CSF in the tumor cells ($\times 400$).

性を有すると考えられた。

治療は腫瘍の進行が非常に早く、入院後疼痛が増悪傾向にあることを考慮し、3 月 3 日より化学療法を施行した。化学療法は、cisplatinum 70 mg/m², methotrexate 21 mg/m², epirubicin 35 mg/m² の regimen にて施行し、高カルシウム血症に対し、pamidronate Na を併用した。化学療法による副作用は grade 3 の骨髄抑制を認めたが、その他重篤なものは見られなかった。腹部 CT 上治療効果は NC であり、治療開始後 3 週間頃より白血球と血中カルシウムの再上昇と共に、悪液質が進行、4 月 16 日腫瘍からの出血によるショックをきたし死亡した (Fig. 4)。剖検は得られなかった。

考 察

悪性腫瘍の患者において、明らかな感染や炎症所見がないにもかかわらず、著明な白血球増多を呈する類白血病反応は paraneoplastic syndrome の 1 つとされ、その原因として腫瘍内より産生される顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) が考えられている。G-CSF を産生する腫瘍は、1977 年 Asano らが証明して以

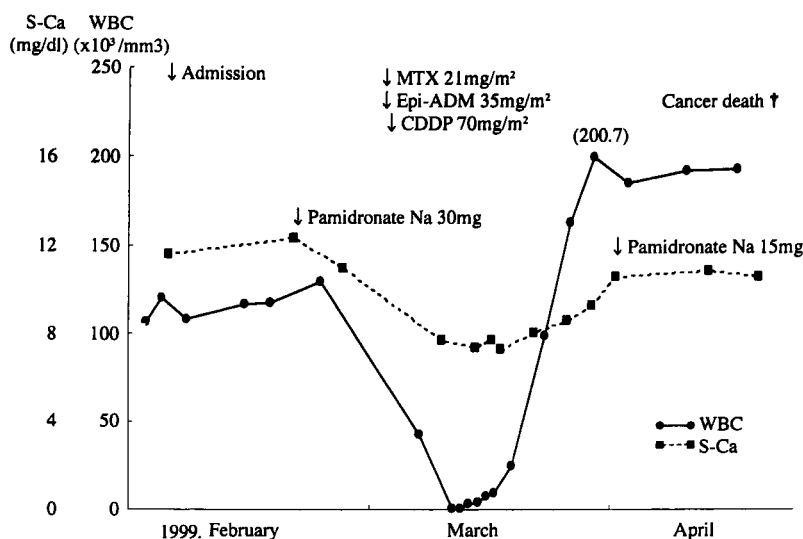


Fig. 4. Clinical course and sequential changes of WBC and serum calcium.

来¹⁾, 呼吸器, 消化器系腫瘍を中心に報告がなされており, 特に肺での発生例が多い²⁾

G-CSF 産生腫瘍の診断のためには, ①正常好中球を主体とした著明な白血球の増加, ②血中および尿中の G-CSF 活性の上昇, ③腫瘍切除による白血球の減少と G-CSF 値の正常化, ④腫瘍内における G-CSF 産生の証明, の所見が必要とされる³⁾

自験例は, 手術不能例であったが, 白血球の著増と血中 G-CSF 高値, さらに免疫組織化学法による腫瘍組織内の G-CSF の証明により, G-CSF 産生腫瘍との診断を得た。ただし, 腫瘍が未分化であったため, 組織型と原発部位の確定が困難であり, 初診時の腎杯の拡張や血尿といった臨床経過と生検標本の病理組織所見を踏まえ, 腎盂原発の移行上皮癌と判断した。

泌尿器系臓器を原発とする G-CSF 産生腫瘍の報告は膀胱癌, 腎細胞癌が主であり, 上部尿路原発のものは少ない。われわれの調べたかぎり, 本邦での報告は腎盂 4 例, 尿管 1 例の計 5 例⁴⁻⁸⁾であった (Table 1)。自験例を含めた 6 例の集計では, 年齢は 60~85 歳ですべて男性であり, 組織型は 5 例が移行上皮癌, 1 例が扁平上皮癌であった。G-CSF 産生の証明には, 組織的な検索が行われなかった 1 例を除き, 抗ヒト G-CSF モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色

が用いられている。血中 G-CSF 濃度は 39.9~1,310 pg/ml であり, 白血球値との間には一定の関連を認め得なかった。この点については, G-CSF に暴露された期間の違いや, IL-3, M-CSF など白血球の分化増殖に関与する G-CSF 以外の因子の関与が可能性として指摘されている⁹⁾

自験例では, 類白血病反応の他に高カルシウム血症を認めた。高カルシウム血症もまた, 担癌患者にしばしば認められる症候であり, 原因として腫瘍より分泌される副甲状腺関連蛋白 (PTH-rP) や多発性の骨転移による骨吸収の増加が考えられている。自験例は, 免疫組織化学染色による腫瘍の PTH-rP 産生の確認は行っていないが, 血中の PTH-rP が 1,069 ng/ml と著増し, 骨シンチグラフィー上明らかな骨転移を認めなかったことから, 高カルシウム血症は腫瘍から産生された PTH-rP を原因とする humoral hypercalcemia of malignancy であった可能性が高いと思われる。

原発性肺癌では, 白血球増加症と高カルシウム血症の合併は高頻度に見られ, 坂本らは高カルシウム血症を認めた 7 例の肺癌症例中 4 例に白血球の増多を認めたと述べている¹⁰⁾。肺以外の臓器でも扁平上皮癌を中心に両疾患の合併は報告が散見され¹¹⁾, G-CSF と

Table 1. Cases of G-CSF producing cancer of upper urinary tract in Japan

No.	報告者	発表年	年齢	性別	原発部位	組織型	白血球数 (/mm ³)	G-CSF 濃度 (pg/ml)	治療	予後
1	吉田	1995	73	男	腎盂	TCC	87,000	1,310	化学療法	死亡, 8 カ月
2	Morita	1995	85	男	尿管	SCC	41,300	162	なし	死亡, 2 カ月
3	小島	1996	60	男	腎盂	TCC>SCC	30,100	66.3	腎摘	死亡, 2 カ月
4	山本	1997	61	男	腎盂	TCC	48,400	104	腎尿管全摘	死亡, 3 カ月
5	根笹	1997	82	男	腎盂	TCC>SCC	92,600	39.9	腎摘	死亡, 3 カ月
6	自験例	1999	73	男	腎盂	S/O TCC	121,000	250	化学療法	死亡, 2 カ月

TCC: transitional cell carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma.

PTH-rP の regulation に関与する共通の因子の存在, 特に ras oncogene の活性化が両者の産生を誘導する可能性が指摘されている¹²⁾ 泌尿器臓器でも膀胱癌ではいくつか報告があり¹³⁻¹⁶⁾, その機序に関し今後の検討が待たれる. 上部尿路原発の腫瘍では本例が1例目と考えられた.

一般に G-CSF を産生する腫瘍は, 予後が不良とされ, その原因として腫瘍細胞が G-CSF receptor を発現し, G-CSF が腫瘍に対し autocrine として作用する可能性¹⁷⁾や, 白血球崩壊に伴う高尿酸血症が影響するとされる. 上部尿路を原発とする6例に関しても全例が7カ月以内の経過で癌死していた.

自験例は, CT にて腫瘍の被膜外浸潤が疑われたため全身的な化学療法による治療を行ったが, その効果は画像所見および血中のカルシウム, 白血球をマーカーとして評価した場合 NC であった. 文献上では, 移行上皮由来の G-CSF 産生腫瘍に対する治療的化学療法は, 膀胱原発例も含めると7例に報告があり^{4, 15, 18-21)}, 内1例には18カ月の CR が得られている.

本腫瘍は進行が早く, 診断時すでに手術不可能であったり, 全身状態の悪化のため十分な治療が行えない場合が多い. 自験例も, 初診時にみられた腎杯の拡張の所見に対し, 十分な精査を行わなかったことが診断の遅れにつながった可能性があり反省される. 化学療法を含めた集学的治療が奏効する場合もあることも念頭に置き, より早期での発見と手術前後の補助療法の確立に努めることが肝要であると思われる.

結 語

左腎盂原発と考えられる, 高カルシウム血症を伴った G-CSF 産生移行上皮癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告した.

文 献

- Asano S, Urabe T, Okabe T, et al.: Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood* **49**: 845-851, 1977
- 山家 滋, 岡村精一: 悪性腫瘍と CSF. 医のあゆみ **143**: 509-511, 1987
- 浅野茂雄: GM-CSF 産生腫瘍. 最新医学 **38**: 1290-1295, 1983
- 吉田 徹, 水谷陽一, 大西裕之, ほか: G-CSF 産生腫瘍と考えられた尿路移行上皮癌の2例. 泌尿紀要 **41**: 496, 1995
- 小島美保子, 佐々木昌一, 戸澤啓一, ほか: G-CSF 産生腎盂腫瘍の1例. 泌尿紀要 **42**: 481, 1996
- 山本 巧, 羽鳥基明, 田中俊之, ほか: 顆粒球コロニー刺激因子産生腎盂移行上皮癌. 臨泌 **51**: 239-243, 1997
- 根笹信一, 藤広 茂, 大西隆哉, ほか: 類白血病反応を呈した腎盂腫瘍の1例. 泌尿器外科 **10**: 681-684, 1997
- Morita T, Izumi T, Shinohara N, et al.: Squamous cell carcinoma of the ureter with marked leukocytosis producing granulocyte colony-stimulating factor. *Urol Int* **55**: 32-33, 1995
- Shimasaki AK, Hirata K, Kawamura T, et al.: The level of serum granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients with leukocytosis. *Intern Med* **31**: 861-865, 1992
- 坂本 晃, 片上秀喜, 迎 寛, ほか: 高カルシウム血症と白血球増加症の合併肺癌における PTH 関連蛋白質と G-CSF の同時産生. 日胸疾患会誌 **33**: 34-38, 1995
- Sato K: A paraneoplastic syndrome of hypercalcemia and leukocytosis associated with solid tumors: production of interleukin 1 alpha (IL-1 α) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) by clonal squamous cell carcinoma cells. 日内分泌会誌 **64**: 1223-1227, 1988
- Asahi Y, Kubonishi I, Imamura J, et al.: Establishment of a clonal cell line producing granulocyte colony-stimulating factor and parathyroid hormone-related protein from a lung cancer patient with leukocytosis and hypercalcemia. *Jpn J Cancer Res* **87**: 451-458, 1996
- Block NL and Whitmore WF: Leukemoid reaction, thrombocytosis and hypercalcemia associated with bladder cancer. *J Urol* **110**: 660-663, 1973
- 三方律治, 木下健二, 阿部定則, ほか: 高カルシウム血症と類白血病反応を併発した膀胱癌再発例. 臨泌 **35**: 285-287, 1981
- Bennett JK, Wheatley JK, Walton KN, et al.: Non-metastatic bladder cancer associated with hypercalcemia, thrombocytosis and leukemoid reaction. *J Urol* **135**: 47-48, 1986
- Alame T, Weweire AD, Gris P, et al.: Leukemoid reaction and hypercalcemia in carcinoma of the bladder. *Rev Med Brux* **11**: 59-62, 1990
- 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
- 小友 良, 山城清司, 西沢 理, ほか: 類白血病反応を呈した膀胱癌の1例. 日泌尿会誌 **84**: 382-385, 1993
- Satoh H, Abe Y, Katoh Y, et al.: Bladder carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor: a case report. *J Urol* **149**: 843-845, 1993
- 佐々木昌一, 河合憲康, 最上 徹, ほか: G-CSF 産生腫瘍と考えられた5例. 日泌尿会誌 **85**: 190, 1994
- 伊藤 聡, 岩井謙仁, 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

(Received on July 17, 2001)
(Accepted on September 26, 2001)