

免疫チェックポイント阻害薬 (Pembrolizumab) が奏効した G-CSF 産生膀胱癌の 1 例

山口県立総合医療センター泌尿器科¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野²⁾

是永佳仁*¹⁾・佐本征弘¹⁾・山本光孝¹⁾・松山豪泰²⁾

(受付日: 2021 年 12 月 11 日, 受理日: 2022 年 1 月 5 日)

抄録:

症例は 69 歳, 男性。1 年前より無症候性肉眼的血尿を認めていたが放置していた。その後血尿が濃くなってきたため, 近医を受診し腹部超音波検査にて膀胱腫瘍を指摘され, 当院に紹介となった。CT にて多発肺転移を伴う大きな浸潤性膀胱腫瘍を認めた。また採血にて白血球数が 21900/ μ L と増加していたため, 血中 G-CSF 値を測定したところ, 235 pg/mL と高値であった。以上より G-CSF 産生膀胱癌と診断し, gemcitabine + cisplatin 療法 (以下 GC 療法) および放射線療法を開始したが, 病勢進行を認めたため, 次治療は免疫チェックポイント阻害薬 (Pembrolizumab) を選択した。Pembrolizumab 開始後, 腫瘍は速やかに縮小したが, 膀胱腫瘍については再び拡大傾向を認めたため, 膀胱前立腺全摘除術および回腸導管造設術を施行した。その後は白血球数増加もなく, 画像上の進行も認められない。治療開始後 1 年 2 カ月とまだ短期経過ではあるが, 免疫チェックポイント阻害薬が奏効した症例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。
(西日泌尿, 84: 384-388, 2022)

キーワード: G-CSF 産生腫瘍, 膀胱癌, 免疫チェックポイント阻害薬, Pembrolizumab

緒 言

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) は, 好中球の産生を特異的に促進する造血因子である。G-CSF 産生膀胱癌は比較的稀な疾患であり, 通常の膀胱尿路上皮癌と比較して予後は不良である。今回我々は, 1 次治療 (GC 療法) 不応の G-CSF 産生膀胱癌に対し Pembrolizumab を使用し, まだ短期ではあるが奏効した症例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 69 歳, 男性。
主 訴 無症候性肉眼的血尿
既往歴 特記すべきことなし
家族歴 特記すべきことなし
現病歴 1 年以上前より無症候性肉眼的血尿を認めるも放置していたが, 血尿が濃くなってきたため近医を受診し, 超音波検査にて膀胱腫瘍を指摘され, 当院に紹介

となった。CT にて膀胱内に大きな腫瘍性病変を認め, 左水腎症も存在した。また, 多発肺結節性陰影, 左内腸骨リンパ節腫大も認められた。肉眼的血尿が高度であったため, すぐに精査加療目的にて入院加療することにした。

入院時現症 身長 171.0 cm, 体重 56.0 kg, 体温 36.9°C。

入院時検査所見 (血液生化学) WBC 21900/ μ L, RBC 393 万/ μ L, Hb 12.2 g/dl, Ht 37.2%, Plt 40.6 万/ μ L, TP 6.9 g/dl, Alb 3.6 g/dl, CRP 1.32 mg/dl, LDH 230 IU/L, ALP 281 U/L, AST 18 U/L, ALT 14 U/L, γ -GTP 25 U/L, BUN 26 mg/dl, Crea 1.62 mg/dl, Glu 108 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 9.3 mg/dl, P 3.0 mg/dl

画像検査 (腹部 CT 検査所見) 膀胱三角部を主体とする径 7 cm の乳頭状腫瘍を認めた。腫瘍により左尿管は腎盂まで拡張しており, 左腎萎縮も認められた。また, 両肺野には転移を疑わせる結節性陰影を多数認めた (Fig. 1)。

入院後経過 尿細胞診検査にて Urothelial carcinoma と思われる悪性組織 (class V) を認めた。また, 入院時より CRP 低値にもかかわらず, 末梢血白血球数は

* 〒747-8511 山口県防府市大字大崎 10077 番地
TEL 0835-22-4411, FAX 0835-38-2210

20000/ μ L 以上と異常高値が持続していたため、G-CSF 産生腫瘍を疑い、血中 G-CSF の濃度を測定したところ 235 pg/mL (基準値: 39 pg/mL 未満) と高値であった。以上の所見より、G-CSF 産生膀胱癌 (ステージ 4) と診断した。

初診時より濃い血尿を認め、早急に血尿のコントロールを図る必要があったが、腫瘍が大きく壁外浸潤も疑われたため、経尿道的手術による止血術は困難と判断し、治療は GC 療法と局所に放射線療法を併用することにした。

治療開始後、血尿は薄くなり貧血の進行は軽度であっ

たため、赤血球輸血を行うことはなかった。白血球数は化学療法の影響もあって一時的に基準値まで減少したが、化学療法終了後には再び異常高値となった。GC 療法 2 コース + 放射線治療終了後に施行した CT では、膀胱腫瘍の縮小は認められるものの、多発肺転移は増大しており、治療効果判定は Progressive disease (PD) と判断した。

そこで 2nd line として Pembrolizumab を開始した。治療開始後、肺転移巣は急速に縮小していった。また末梢血白血球数も正常値まで改善。開始 3 カ月で、肺転移巣や膀胱腫瘍は確認困難なレベルにまで縮小した (Fig.

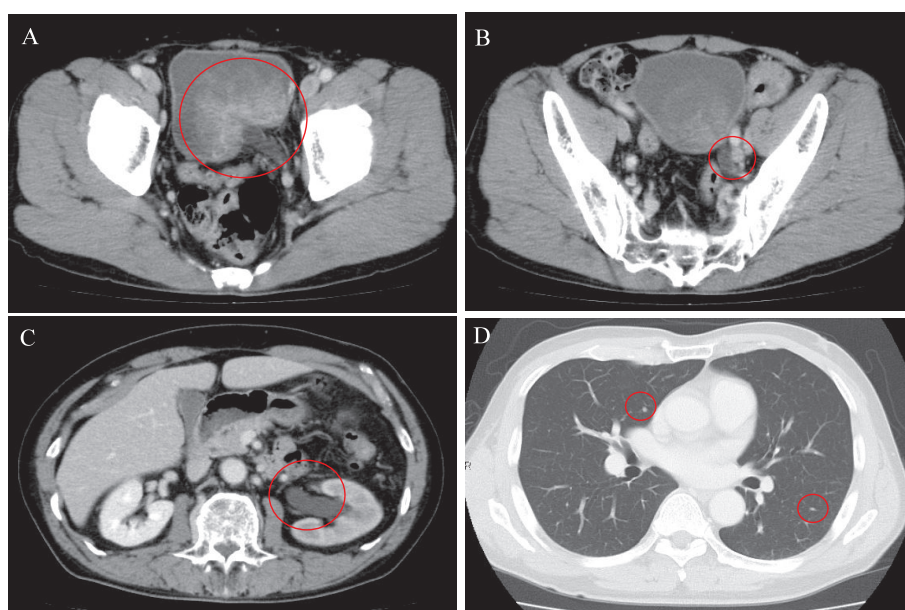


Fig. 1 CT shows a large enhanced vesical tumor (A), left internal iliac lymphadenopathy (B), left hydronephrosis (C) and multiple lung metastases (D).

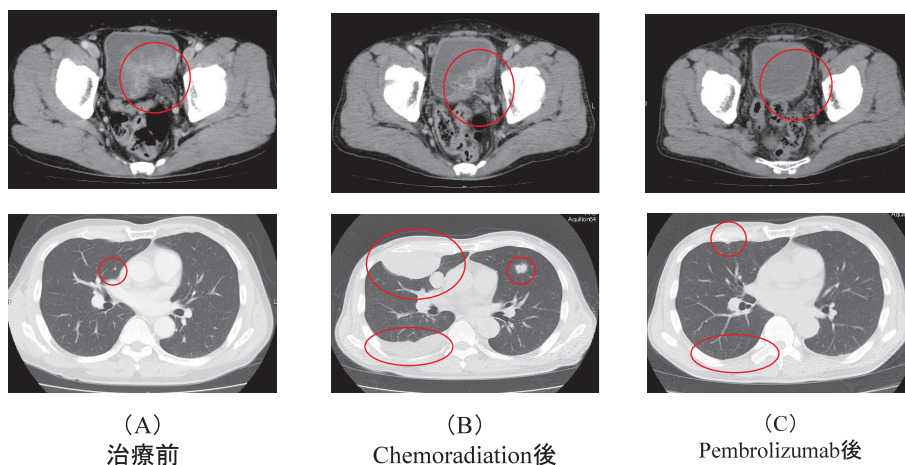


Fig. 2 CT shows a large enhanced vesical tumor and multiple lung metastases (A), after chemoradiation (B), and after 6 cycles of pembrolizumab (C)

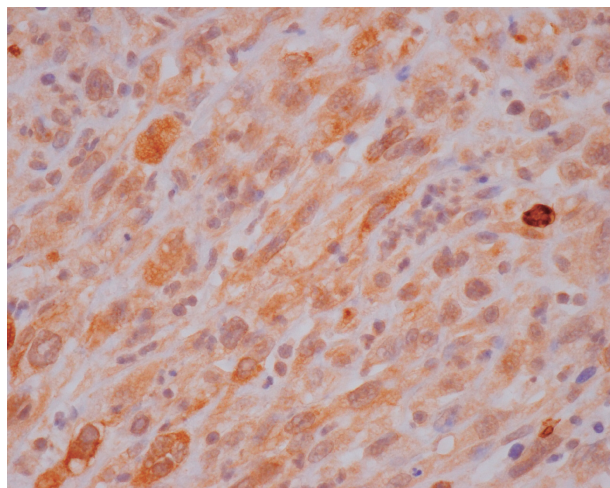


Fig. 3 Histopathological findings: Immunohistochemical staining (× 400) of the resected tumor using anti-granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) antibody shows positive findings.

2)。しかしその後、白血球数は再び上昇傾向となり、CTにて膀胱腫瘍が再び拡大傾向を認めるようになった。膀胱腫瘍に対しては、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）を施行するも完全には切除できず、早期に腫瘍が拡大するため、膀胱前立腺全摘除術＋回腸導管造設術＋骨盤内リンパ節郭清を施行した。病理組織は sarcomatoid variant を含む invasive urothelial carcinoma であり、免疫組織化学的染色にて G-CSF 陽性であった（Fig. 3）。郭清リンパ節には明らかな異常所見を認めなかった。術後、白血球数は再び基準値まで低下した。

治療開始後1年2カ月となるが、現時点で白血球数増加は認められない。しかし、画像上は肺野に小さな転移巣が残存しているため、Pembrolizumab 投与を継続しつつ、引き続き注意深く外来経過観察していくつもりである。

考 察

G-CSF 産生腫瘍は、G-CSF などのサイトカインを産生し、白血球増多症を惹起する腫瘍である。1977年に Asano ら¹⁾が提唱し、その後、様々な癌種での報告が散見される。癌種別では、肺癌で最も多く、尿路上皮癌では比較的稀であるが、その中では膀胱癌が最も多く報告されている。G-CSF 産生腫瘍の診断基準は、①非感染・非血液疾患における成熟好中球を主体とした著明な白血球増多症、②血中 G-CSF 値の上昇、③腫瘍切除や治療による上記①、②の改善、④免疫組織化学染色による G-CSF 蛋白発現の確認、の4項目が挙げられる^{1)~3)}。

自験例では、上記①~④のすべての基準を満たしており、膀胱原発の G-CSF 産生腫瘍と診断した。

G-CSF 産生膀胱癌については、1990年に Ito ら⁴⁾が本邦第1例目を報告して以来、2019年の村上ら⁵⁾の報告が88例目であり、自験例は89例目の報告である。発症年齢は46~94歳（中央値68歳）で、一般的な膀胱癌と同様に男性に多い傾向であった（男女比は2.3:1）。組織型は尿路上皮癌が50例で最も多く、自験例のように肉腫様癌の成分を含む症例も10例存在した。

治療については、膀胱全摘に加え、化学療法や放射線療法等の集学的治療が行われた症例も少なくなかった。しかし、予後は非常に悪く、初診時からの生存期間が1年を満たない症例がほとんどであった。また、その傾向は尿路上皮癌に限らず、他の原発部位においても同様であった。G-CSF 産生腫瘍においては、初診時の時点ですでにリンパ節転移や遠隔転移を認めている症例が多く、また rapid growth な性格を有する腫瘍であることなどが、予後不良の原因として考えられる。また、遠隔転移やリンパ節転移等の切除不能な病変に対しては、化学療法が選択されているが、効果が確認された症例報告は存在するものの、その効果は一時的であり、その後は急速に状態が悪化し死亡している症例が大半であった。

新たな治療薬として、2017年12月に免疫チェックポイント阻害薬の一つである Pembrolizumab が尿路上皮癌に対して適応追加の承認が得られた。自験例に対しては、化学放射線療法後に急速に肺転移が増大したため、Pembrolizumab を使用したところ、奏効し肺転移に対しては画像上確認できない状態を維持している。一方、膀胱内には、肺転移巣が縮小した後に再び急速に増大する膀胱腫瘍が出現してきたため、膀胱全摘を施行することとなったが、その後は局所再発なく経過している。

G-CSF 産生腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用経験については、現時点ではほとんど報告がなく、我々が調べた限りでは PD-L1 陽性の G-CSF 産生肺癌の症例報告を1例認めるのみであった⁶⁾。肺癌症例において免疫チェックポイント阻害薬は一時的ではあるが奏効しており、初診時から死亡するまでの期間は18カ月と、予後の改善に十分貢献しているものと思われた。

また、免疫チェックポイント阻害薬の効果を増強するために放射線療法との併用（免疫放射線療法）についても近年注目がされている⁷⁾⁸⁾。放射線治療は有害事象としてリンパ球数を低下させるなど、がん患者の全体的な免疫機能を低下させることから、がん免疫療法とは正反対のベクトルで相性が悪いというのが通説であった。しかし、腫瘍局所への放射線照射により、稀ではあるが、

照射部位の病巣にとどまらず、離れた転移巣においても腫瘍縮小効果が認められる現象 (Abscopal 効果) が存在する。最近の研究では、放射線照射により腫瘍抗原特異的免疫はむしろ増強されることがわかってきた。ただ、数的、量的に増強された腫瘍抗原特異的リンパ球は、複数の免疫チェック分子の発現により、細胞レベルでは免疫抑制が惹起されており、結果として腫瘍に対して攻撃できず腫瘍縮小には至らないことが多いため、Abscopal 効果は極めて稀な現象としてしか確認できていなかったと解釈できる。そこで免疫チェックポイント阻害薬により免疫抑制を解除すれば、Abscopal 効果の増強に期待でき、抗腫瘍効果の増強が見込めるということになる。なお、Abscopal 効果は、照射後早いもので1カ月、遅いものでは24カ月後でも発生していたとの報告がある。一般に尿路上皮癌に対しては、放射線療法の有効性は疑いなく、免疫チェックポイント阻害薬使用以前に施行されていることも少なくない。自験例でも免疫チェックポイント阻害薬使用以前に放射線療法を施行していることが、Abscopal 効果を高め、肺転移消失に大きく貢献した可能性が示唆される。今後、どのような線量分割や照射タイミングが最適かさらに研究が進めば、免疫放射線療法より、さらなる奏効率向上が期待できると思われる。

G-CSF 産生腫瘍のフォローアップについては、Morozumi ら⁹⁾によると最も鋭敏に病勢を反映するのは画像ではなく G-CSF 値としているが、保険診療下では頻回の G-CSF 検査は困難な場合が多い。そこで G-CSF 値に白血球数が連動しているため、病勢を表す指標として白血球数を用いることを推奨する。ただその際には、感染の除外が重要であり、CRP 値の推移にも注意する必要がある。自験例でも初診時に G-CSF 値を一度測定したが、その後は白血球数の推移を注視し、病勢予測を行いその後の検査や治療に利用していた。病勢進行時には必ず白血球数が上昇しており、G-CSF 値でなくとも白血球数にて病勢の評価は十分行えると感じた。

結 語

G-CSF 産生膀胱癌に対し、免疫チェックポイント阻

害薬 (Pembrolizumab) が奏効し、良好な経過を得た症例を経験したので報告した。

長期的な予後や安全性については、今後も症例の蓄積が必要であると思われる。

文 献

- 1) Asano, S. et al.: Demonstration of granulopoietic factor in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood*. **49**: 845-852, 1977.
- 2) Katoh, Y. et al.: Autonomous production of granulocyte-colony stimulating factor in tumor xenografts associated with leukocytosis. *Br. J. Cancer*. **68**: 715-719, 1993.
- 3) 高橋久雄・他: G-CSF 産生多形細胞型肺大細胞癌の1手術例. *肺癌*. **32**: 245-251. 1992.
- 4) Ito, N. et al.: Bladder cancer producing granulocyte colony-stimulating factor. *N. Engl. J. Med*. **323**: 1709-1710, 1990.
- 5) 村上幹・他: 診断に苦慮した G-CSF 産生膀胱癌の1例. *西日日尿*. **81**: 54-58. 2019.
- 6) Matsui, Y. et al.: Advanced G-CSF-producing non-small cell lung cancer-not otherwise specified, with favourable response to pembrolizumab monotherapy. *Respirology*. **8**: 1-3. 2020.
- 7) 大西洋・他: 転移性腎がんに対する放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の可能性 - アブスコパル効果への期待. *泌尿器科*. **11**: 451-458. 2020.
- 8) 河野浩二: 複合的免疫療法-放射線照射とがん免疫療法の併用療法. *臨床外科*. **76**: 356-361. 2021.
- 9) Morozumi, K. et al.: Serum G-CSF may be a more valuable biomarker than image evaluation in G-CSF-producing urothelial carcinoma: a case report. *Case Rep. Oncol*. **10**: 377-382. 2017.

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

YOSHIHITO KORENAGA, MASAHIRO SAMOTO AND MITSUTAKA YAMAMOTO

zDepartment of Urology and Nephrology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center, Yamaguchi, Japan

HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan

Abstract :

A 69-year-old man with macroscopic hematuria was referred to our hospital for treatment of a bladder tumor detected by ultrasonography. Abdominal computed tomography (CT) revealed a large enhanced mass lesion in the bladder and multiple pulmonary metastases. Laboratory examination showed leukocytosis and elevation of serum granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). We administered gemcitabine and cisplatin chemotherapy (GC) as first-line treatment with radiation therapy. After two cycles of GC and radiation therapy, a partial response of the bladder tumor but progression of the multiple pulmonary metastases were confirmed. We administered pembrolizumab as second-line treatment. After 6 courses of pembrolizumab, the multiple pulmonary metastases were reduced markedly. But soon after that, bladder tumor enlargement appeared, and so cystoprostatectomy was performed.

We herein report a case of G-CSF-producing bladder cancer with effective results following the administration of pembrolizumab. (Nishinohon J. Urol. **84** : 384-388, 2022)

key words : G-CSF-producing tumor, bladder cancer, immune checkpoint inhibitors, pembrolizumab
