

●症 例

多発肺空洞病変を呈したG-CSF産生腎盂移行上皮癌の1例

高原 政利^a 水城まさみ^a 菅野 智彦^a
前田昭太郎^b 菊池 喜博^a

要旨：78歳男性。2週間前から咳嗽，発熱があり精査のため当院を紹介受診。胸部単純X線検査および胸部CTにて多発空洞性腫瘍陰影を認め，喀痰細胞診で低分化型悪性細胞陽性。PET/CT所見や尿細胞診結果から，左腎盂移行上皮癌原発の転移性肺癌と診断。初診時から著明な白血球増加があり，血清G-CSF活性高値およびPET/CTで骨全体のFDG集積を認めG-CSF産生腫瘍と考えた。肺内腫瘍は急速に増大，呼吸不全が悪化し受診21日後死亡。腎盂癌がG-CSFを産生し多発空洞性肺転移を起こした稀な症例であり報告する。

キーワード：多発肺空洞陰影，尿路移行上皮癌，G-CSF産生腫瘍，転移性肺腫瘍，腎盂癌

Multiple lung cavity shadow, Urinary tract transitional cell carcinoma,
Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)-producing tumor,
Metastatic lung tumor, Renal pelvic cancer

緒 言

空洞を伴う転移性肺腫瘍の頻度は稀である¹⁾。その病理組織型の多くは扁平上皮癌であり尿路移行上皮癌の報告は少ない¹⁾。また尿路移行上皮癌におけるG-CSF産生腫瘍は膀胱癌に多いとされ腎盂癌の報告は少ない²⁾。今回我々は腎盂癌によるG-CSF産生ならびに多発空洞性の肺転移をきたし，急速な転帰をとったきわめて稀な症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：78歳，男性。

主訴：咳嗽，発熱。

既往歴：数年前に糖尿病を指摘されたが放置。尿路結石症にて通院中。

喫煙歴：1日20本×40年間。

職業：元国有鉄道職員。

現病歴：20XX年2月初旬から咳嗽，発熱が出現した。症状が続くため2月中旬に近医を受診し，胸部単純X線検査で両肺野に空洞陰影を認めた。肺結核が疑われ当院

へ紹介となり，精査目的に同日入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重72kg，体温38.5℃，脈拍99/分・整，血圧160/79mmHg，呼吸回数18/分，SpO₂（室内気）98%。表在リンパ節触知せず。両側肺呼吸音は減弱。ECOG performance status 1。

入院時検査所見（表1）：血液検査ではWBC 19,000/μL（好中球優位），CRP 16.2mg/dL，ALP 729U/Lと高値であった。腫瘍マーカーはSCCのみ3.0ng/dLと軽度高値であった。尿一般検査では蛋白定性2+（200mg/dL），潜血3+であった。

画像所見：胸部単純X線検査および胸部CTで両肺野に5～100mmの大きささまざまな空洞を伴う多数の結節影を認めた（図1A, B）。

臨床経過：入院後直ちに喀痰抗酸菌検査を施行したが塗抹，培養，PCRとも陰性であった。高熱があり末梢白血球数およびCRPが高値であることから他の肺感染症も疑い抗菌薬治療を行ったが，喀痰細菌検査で真菌も含め有意菌は認めず，複数回施行した血液培養検査も陰性であった。その後も炎症所見は増悪し，胸部単純X線検査で陰影の増大を認めたため肺悪性腫瘍を疑い喀痰細胞診を提出したところ，低分化癌（Class V）と診断された。転移性肺腫瘍と考え原発巣検索のため造影CTならびにPET/CTを撮影したところ，左腎盂に腫瘍が認められ尿細胞診では尿路移行上皮癌（Class IV）が強く疑われる所見であった（図2B）。PET/CTでは肺空洞陰影ならびに左腎盂のみならず（図2A, B），骨にも広範囲に強いFDG集積を認めた（図2C）。CTにおける骨条件画像

連絡先：高原 政利

〒020-0133 岩手県盛岡市青山1-25-1

^a 国立病院機構盛岡医療センター呼吸器内科

^b LSIメディエンス病理部

(E-mail: takahara.masatoshi.df@mail.hosp.go.jp)

(Received 23 Nov 2019/Accepted 16 Apr 2020)

表1 入院時検査所見

Hematology		Bloodchemistry		Serology		Urinalysis	
WBC	19,000 / μ L	Na	135 mmol/L	CRP	16.2 mg/dL	比重	1.022
Neu	87.5%	K	4.6 mmol/L	Procalcitonin	0.09 ng/mL	pH	5.5
Lym	6.2%	Cl	100 mmol/L	C ₃	150 mg/dL	蛋白	2+
Mon	4.8%	Ca	10.1 mg/dL	C ₄	35 mg/dL	潜血	3+
Eos	1.3%	BUN	17 mg/dL	CH ₅₀	61.2 U/mL	移行上皮	(-)
Bas	0.2%	Cr	0.8 mg/dL	抗核抗体抗体価	<40倍		
RBC	389×10^4 / μ L	TP	6.7 g/dL	p-ANCA	<0.5 U/mL		
Hb	12.2 g/dL	Alb	3.3 g/dL	c-ANCA	<0.5 U/mL		
Plt	16.6×10^4 / μ L	ALP	729 U/L	Anti-MAC antibody	(-)		
		AST	38 U/L	sIL-2R	1,062 U/mL		
		ALT	46 U/L	β -D-glucan	9.8 pg/mL		
		LDH	197 U/L	QuantiFERON	(-)		
				SCC	3 U/mL		
				CEA	3.9 U/mL		
				CYFRA	1.7 U/mL		
				CA19-9	30.5 U/mL		

MAC : *Mycobacterium avium* complex.

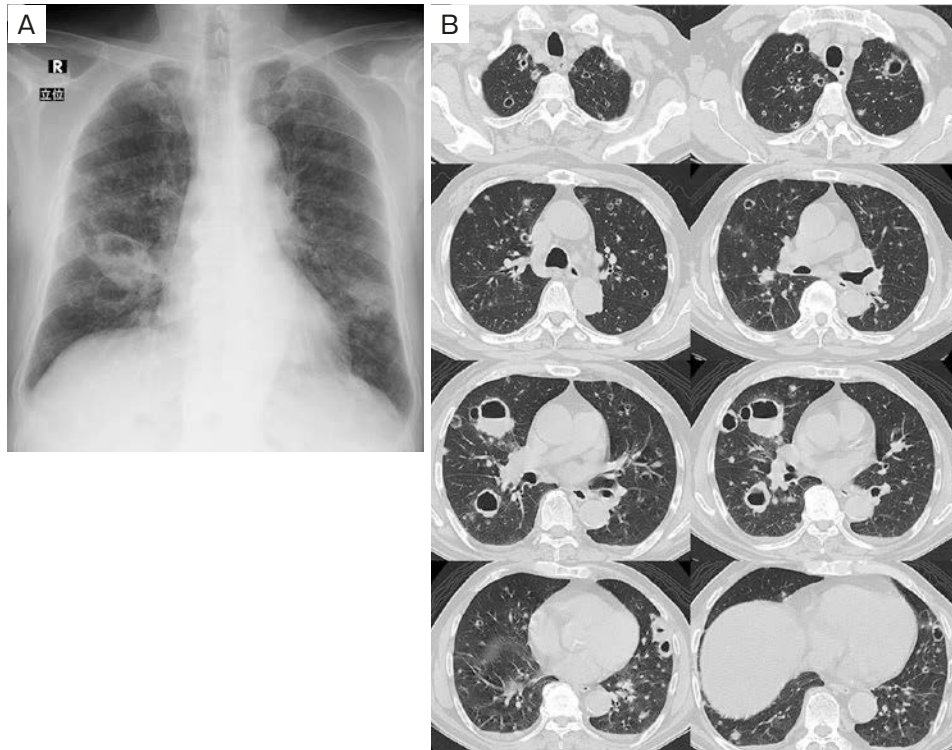


図1 胸部単純X線検査ならびに胸部CT所見。(A) 胸部単純X線検査では両肺野に空洞を伴う多発結節影を認める。(B) 胸部CTでは両側肺に大小さまざまな薄壁空洞を伴う多発の結節影を認める。

で明らかな溶骨性もしくは造骨性所見は認めず骨転移は否定的であった。

入院後より末梢血白血球数、特に好中球数は著明な増加傾向を示し、初日はWBC 19,000/ μ L (好中球87.5%)であったが7日目でWBC 28,400/ μ L (好中球89.3%)、15日目でWBC 53,900/ μ L (好中球95.9%)、17日目でWBC

71,400/ μ L (好中球97.5%)であった。またWBCの上昇とともに肺野腫瘤陰影の大きさ、数ともに増大がみられた。血清G-CSF値を測定したところ219.5pg/mL (基準値: 39pg/mL)と高値であった。10日目に胸水貯留を認めため胸水細胞診を提出したところ尿路移行上皮癌(Class V)が疑われる所見であった。

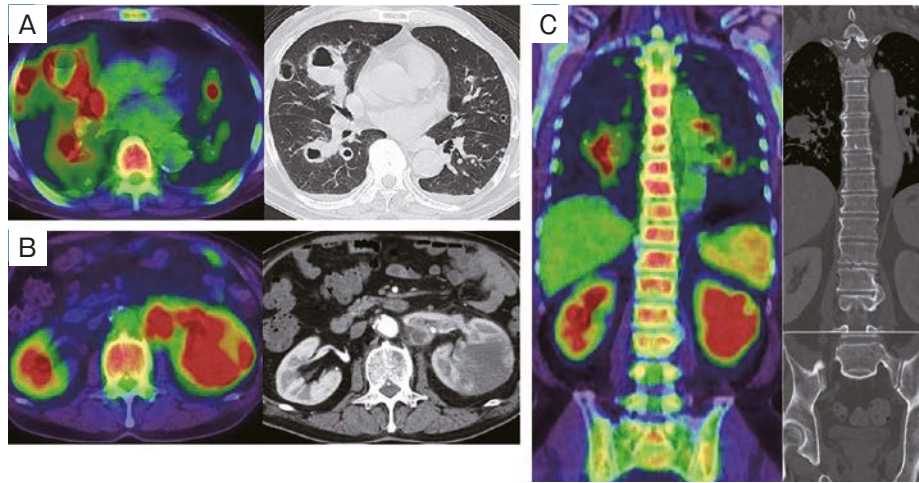


図2 造影CTならびにPET/CT所見. (A) 胸部, (B) 腹部, (C) 椎体. CT上の肺空洞陰影に一致して強いFDG集積 (SUVmax 10.3) を認める. またCT上, 左腎盂は腫大しPETでは同部位に非常に強いFDG集積 (SUVmax 61.5) を認める. 肺, 腎とともに全椎体に強いFDG集積 (SUVmax 6~11.2) を認める. CTでは椎体に溶骨性もしくは造骨性所見を認めない.

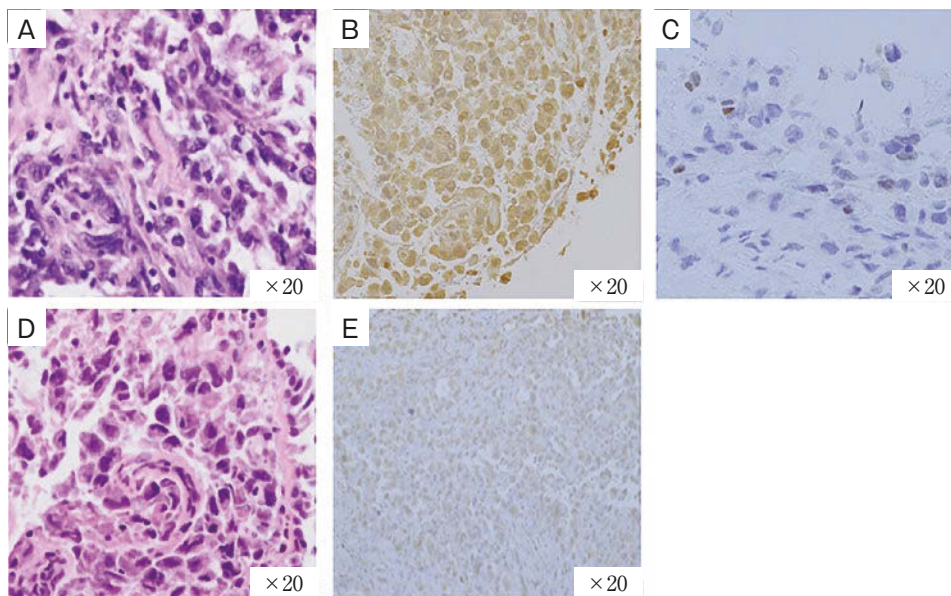


図3 肺組織 (上段) および腎組織 (下段) の病理所見. (A, D) Hematoxylin-eosin 染色, (B, E) 抗G-CSF抗体染色, (C) 抗GATA-3抗体染色. 肺ならびに腎組織ともに大小不同, クロマチンの増加した高度異型核を有する多形, 紡錘形の異型細胞の増生を認め, 組織学的に類似する所見である. また両組織とも抗G-CSF抗体に陽性を示す. 肺組織における抗GATA-3抗体が陽性である.

以上のような経過から原発性左腎盂癌によるG-CSF産生ならびに多発肺転移が疑われ精査加療目的にA大学病院泌尿器科へ紹介したが, 血痰と陰影の増大により急速な全身状態の悪化をきたし検査までに至らず当院受診21日後に呼吸不全で永眠された. ご家族の同意のもと死後の肺, 腎の組織生検を施行した. 病理組織学的所見で肺, 腎の組織はいずれも壊死を伴った高度異型細胞が集簇してみられ, 低分化癌に相当する所見であった (図3A,

D). 免疫組織染色ではCK7, CK20ともに陰性であったが肺結節における抗GATA-3抗体が陽性であった (図3C). また肺, 腎いずれの組織も抗G-CSF抗体が陽性であった (図3B, E).

考 察

肺の空洞性疾患の鑑別として, 原発性肺癌, 結核, 非結核性抗酸菌症, 肺化膿症, 肺真菌症, 多発血管炎性肉

芽腫症，敗血症性肺塞栓などが挙げられるが，転移性肺腫瘍の頻度は稀である。Doddら¹⁾は転移性肺腫瘍の4%にのみ空洞形成が認められたと報告している。その組織型の多くは腺癌や扁平上皮癌であり尿路移行上皮癌の頻度は低い。我々が検索し得た限りではわが国における尿路移行上皮癌からの空洞形成を伴う転移性肺腫瘍の報告は5例^{3)~5)}のみであり，そのうち腎盂癌からの報告は1例³⁾であった。また尿路移行上皮癌からの転移性肺腫瘍の個数に関してGoldmanら⁶⁾は51例の画像所見をまとめている。その報告では多発肺結節影の割合は46%であり，空洞のない円形陰影が一般的であるとしている。

転移性肺腫瘍の空洞形成の機序として，①腫瘍増大による腫瘍中心部の循環不全，壊死，②腫瘍増大による細気管支のチェックバルブ機構，③嚢胞形成する性質をもつ腫瘍が気管支と交通し嚢胞内容物と空気が置き換わる，などが考えられている⁷⁾。本症例では臨床的に肺腫瘍陰影の急速な増大を認めたことや，病理学的に高度壊死を伴った異型細胞の集簇を認めたことより，①の可能性が最も高いと考えられた。また文献では検索し得なかったが，後述する腫瘍組織からのG-CSF産生による高度な白血球増加が腫瘍中心部の循環不全による壊死を起こしやすくし，その結果空洞形成が促進された可能性も否定できないと考えた。さらに病理所見で細気管支レベルでの異型細胞の増殖が認められ，②のチェックバルブ機構による空洞形成の関与も考えられた。

一方，G-CSF産生腫瘍の最初の報告は1977年Asanoら⁸⁾が著しい白血球増加を伴った肺扁平上皮癌患者の腫瘍組織をヌードマウスに移植し，その腫瘍組織からG-CSF活性を認めたことから始まる。G-CSF産生腫瘍の原発部位としては肺癌が最も多いが，胃癌，甲状腺癌，肝臓癌，膀胱癌，頭頸部癌などのさまざまな臓器で報告されている⁹⁾。わが国でのG-CSF産生尿路上皮腫瘍の多くは膀胱癌であり，腎盂癌の報告は少ない²⁾¹⁰⁾。

G-CSF産生腫瘍の診断基準は，①末梢血における成熟好中球を主体とした著しい白血球増多，②血清および尿中G-CSF活性の上昇，③免疫組織化学染色による腫瘍組織中のG-CSF産生の証明，④腫瘍の治療を行うことで，①②が正常化すること，である。本症例では前述のごとく肺感染症は否定的と考えられた。その後の喀痰ならびに尿細胞診検査で悪性細胞の存在を認め，かつ好中球の著しい上昇を認めたためG-CSF産生腫瘍を強く疑った。全身状態が急速に悪化し結果的に④を証明するには至らなかったが，①②③を満たし臨床経過も併せG-CSF産生腫瘍と診断した。

画像診断におけるG-CSFとPET/CT所見との関連性についてSugawaraら¹¹⁾は，化学療法中にG-CSFを投与した群は非投与群と比較し有意に骨髄のSUV上昇を認めた

ことを報告した。また，Murataら¹²⁾はPET/CTでの骨髄のFDG集積亢進は主に好中球数と関連していることを報告し，G-CSFが骨髄の顆粒球を刺激し，骨髄の糖代謝が亢進しているものと推察された。本症例におけるPET/CT所見でも血清G-CSF活性の上昇および約70,000/ μ Lにも及ぶ末梢血好中球増多を認めたことより，同様な機序で骨髄へ広範囲にFDG集積したものと考えた。我々が検索し得た限り，G-CSF産生腫瘍で骨髄へのFDG集積を認めた報告では，いずれの症例もびまん性に骨集積を認め，末梢血好中球数は増加していた¹³⁾¹⁴⁾。骨髄への広範囲に及ぶPET集積像ならびに末梢白血球数，特に好中球数の著しい上昇を認め，感染症がない場合にはG-CSF産生腫瘍も念頭におく必要があると考えた。

病理組織学的な考察としては通常，尿路移行上皮癌の免疫組織染色はCK7とCK20が50~62%で陽性となるが，本症例は免疫組織染色でCK7，CK20ともに陰性であった。南口¹⁵⁾は尿路移行上皮癌における代表的な上皮性マーカーの陽性率をまとめ，尿路移行上皮癌では10%の症例がCK7，CK20ともに陰性であると報告している。本症例では胸水ならびに尿細胞診で尿路移行上皮癌の診断がなされていること，免疫組織染色で肺結節の抗GATA-3抗体が陽性であることより剖検時の病理組織診断結果から，稀ではあるがCK7，CK20ともに陰性の尿路移行上皮癌ならびに肺転移と診断した。

今回我々は多発肺空洞病変を呈したG-CSF産生腎盂移行上皮癌の1例を経験した。尿路移行上皮癌からの転移性肺腫瘍で，きわめて多数の大きささまざまな空洞を伴う陰影であったこと，G-CSF産生腫瘍であり高度の白血球増加を認め急激な転帰をとったことなど非常に稀な症例を経験したので報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：前田 昭太郎；社員 (LSIメディエンス)。本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Dodd GD, et al. Excavating pulmonary metastases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961; 85: 277-93.
- 2) 逢坂公人, 他. 腎盂に発生したG-CSF産生腎浸潤性尿路上皮癌の2例. *泌紀* 2009; 55: 223-7.
- 3) 栗本典昭, 他. 薄壁空洞が急速拡大を呈した腎盂癌肺転移の1例. *日胸臨* 1994; 53: 365-9.
- 4) 佐野ありさ, 他. 多彩な胸部X線を示し気管支鏡生検で診断しえた膀胱癌肺転移の1例. *日胸臨* 2003; 62: 369-74.
- 5) 高木正道, 他. 多発性薄壁空洞結節影を呈した膀胱癌肺転移の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 771-4.

- 6) Goldman SM, et al. Metastatic transitional cell carcinoma from the bladder: radiographic manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 132: 419-25.
- 7) Coussement AM, et al. Cavitating pulmonary metastatic disease in children. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117: 833-9.
- 8) Asano S, 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* 1977; 49: 845-52.
- 9) 富本 忍, 他. CSF産生腫瘍. 領域別症候群シリーズ 呼吸器症候群 (下巻). 大阪: 日本臨牀社. 1994: 10-2.
- 10) 沖 貴士, 他. G-CSF産生腎盂腫瘍の1例. *泌紀* 2013; 59: 353-7.
- 11) Sugawara Y, et al. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 173-80.
- 12) Murata Y, et al. Correlations between ¹⁸F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT. *Nucl Med Biol* 2006; 33: 999-1004.
- 13) 日高 大, 他. FDG-PETで全身骨に著明な異常集積を認めたG-CSF産生肺癌の1症例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 259-63.
- 14) 小倉 健, 他. 特徴的なFDG-PET所見を呈したG-CSF産生胆嚢腺扁平上皮癌の1剖検例. *胆道* 2011; 25: 759-67.
- 15) 南口早智子. 尿路上皮腫瘍の免疫組織化学. *病理と臨* 2017; 35: 846-51.

Abstract

A case of multiple cavitory metastasis from G-CSF-producing transitional cell carcinoma of the renal pelvis

Masatoshi Takahara^a, Masami Mizuki^a, Tomohiko Kanno^a,
Shotaro Maeda^b and Yoshihiro Kikuchi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Morioka Medical Center

^bDepartment of Pathology, LSI Medience

A 78-year-old man was referred to our hospital for assessment of multiple cavitory lesions in the lung. On the day of admission, he had cough, fever, and neutrophilia. Cytologic examination of sputum revealed poorly differentiated carcinoma. Contrast-enhanced computed tomography (CT) showed an enlargement of the left kidney with wall thickening of its pelvis and the left ureter. On a positron emission tomography (PET)/CT scan, fluorodeoxyglucose (FDG) was highly accumulated in this area, in the cavitory lesions in the lung and also in vertebrae, sternum and pelvic bones although the corresponding lesions were not detected on the CT scan. Further cytologic examination of urine and pleural effusion samples also revealed undifferentiated carcinoma cells. The patient died on the 21st day after admission, and posthumous tissue biopsy showed highly dysplastic cell clusters with necrosis in the lung and kidney tissues. Immunohistochemistry further showed granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)-positive cells in both tissues, and GATA-3-positive cells in the lung tissues. These findings led to a diagnosis of G-CSF producing urinary tract transitional cell carcinoma with pulmonary metastasis and neutrophilia. The accumulation of FDG in several bones on PET/CT may represent a reaction of bone marrow cells to high levels of G-CSF. In the literature, cavitory pulmonary metastasis from a malignant upper urinary tract lesion, as in the present case, is rare.