

悪性リンパ腫を合併した腎細胞癌の1例

国立栃木病院泌尿器科 (医長 : 長谷川親太郎)
花輪 靖雅, 頼母木 洋, 長谷川親太郎

RENAL CELL CARCINOMA IN A PATIENT
WITH MALIGNANT LYMPHOMA: A CASE REPORT

Yasumasa HANAWA, Hiroshi TANOMOGI and Shintarou HASEGAWA
From the Department of Urology, National Tochigi Hospital

We herein report a case of renal cell carcinoma coexisting with malignant lymphoma. A 69-year-old male complained of an obstruction of the right nasal cavity due to a solid tumor in the paranasal sinuses. A biopsy of the tumor revealed diffuse, large cell and B cell type non-Hodgkin lymphoma. At the same time, just before the patient was scheduled to receive therapy, a left renal cell carcinoma was found. He therefore underwent a left radical nephrectomy.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 843-845, 1999)

Key words : Non-Hodgkin lymphoma, Renal cell carcinoma

緒 言

腎細胞癌と悪性リンパ腫の重複発生例は比較的稀であり, われわれの調べた範囲では本邦でも文献上12例にすぎない。われわれは, 悪性リンパ腫の治療前全身評価中に偶然左腎細胞癌に気づき腎摘除術を施行した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 69歳, 男性

主訴 : 右鼻閉感

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1997年10月より右鼻閉感を自覚し, 1998年2月23日当院耳鼻科受診。来院時の単純X線写真上, 右副鼻腔に充溢する陰影を確認したため, ファイバースコープを施行。その際右鼻腔内に易出血性の腫瘍性病変を認めため, 3箇所腫瘍生検を施行した。

病理組織は non-Hodgkin lymphoma, diffuse type, large cell type, B-cell type と診断された。同年3月10日当院内科入院となり, 全身検索を施行したところ, 腹部CT上, 左腎に径6×4cmの腫瘍を指摘された。MRI, 血管造影を施行した結果, 腎の腫瘍については, 腎細胞癌, stage II の術前診断を得た。当症例の悪性リンパ腫の病期は化学療法もしくは放射線療法の適応であり, また化学療法が全身への影響をきたす前に腎細胞癌の外科的根治的切除が可能かつ適当と判断し, 手術目的に3月27日当科転科となった。

入院時現症 : 身長 162 cm, 体重 41 kg, 血圧 162/60 mmHg, 脈拍78/分, 整。

入院時検査所見 : 血液生化学検査にて白血球数 9,200/ μ l, CRP 3.57 mg/dl と上昇を認めた。また腫瘍マーカー IAP 868 μ g/ml (<500), インターロイキン2のレセプター (soluble interleukin-2 receptor) 〈以後 sIL-2R〉 985 U/ml, インターロイキン6 〈以後 IL-6〉 28.4 pg/ml (<4.0) と上昇を認めているが, それ以外の異常値は認めなかった。

画像所見 : MRI 上右副鼻腔に充溢する腫瘍性病変は, 支骨洞から右眼窩近傍まで浸潤し, 周囲の骨組織は一部破壊され, 上顎洞内は炎症性の液体成分で満たされている (Fig. 1)。MRI Gadtrinium-DTPA では不均一に軽度 enhance を認めた。

病理組織学的所見 : HE 染色では大型の異型リンパ球がび慢性に増殖しながら浸潤する像を呈し, リンパ球表面マーカー LCA, および B-cell の表面マーカー L26 がよく染色された (Fig. 2)。

以上より non-Hodgkin Lymphoma, diffuse type, large cell type, B-cell type と診断した。

画像診断 : 左腎の腫瘍は CT 上内部不均一に造影される径6×4cmの辺縁不整な腫瘍であった (Fig. 3)。MRI では T2 強調画像上, 増強効果を認めていた。血管造影では静脈相にて明瞭な tumor stain を示す hyper vascular な腫瘍であり腫瘍血管も確認された。腎静脈内に腫瘍塞栓は認めていない。その他 CT 上, 全身のリンパ節の腫脹や骨シンチでの異常は認めていない。

以上より副鼻腔の悪性リンパ腫については stage IE, 腎腫瘍については腎細胞癌 T2 N0M0 stage II の診断を得た。

手術 : 1998年3月31日, 全身麻酔下, 腹部正中切開

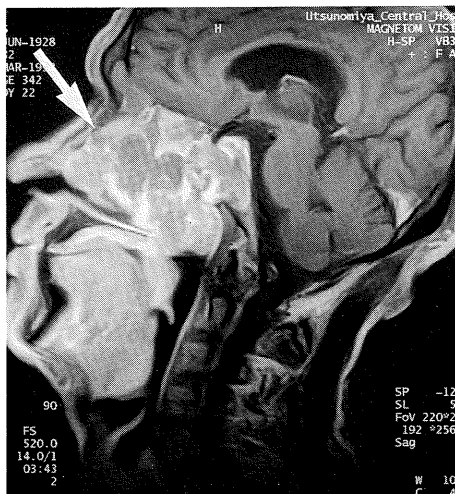


Fig. 1. MRI (T1-weighted) following gadtrium administration, shows a solid tumor in the paranasal sinuses invading the facies orbitalis. The maxillary sinus is also filled with inflammatory exudate.

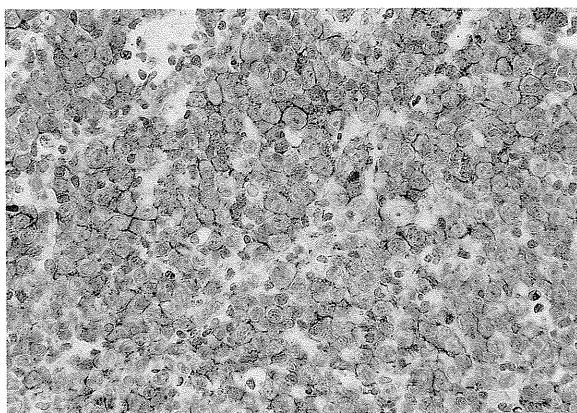


Fig. 2. A histological examination shows a diffuse proliferation of large atypical lymphocytes which are positively stained for L26 (B-cell marker), reduced from $\times 400$.

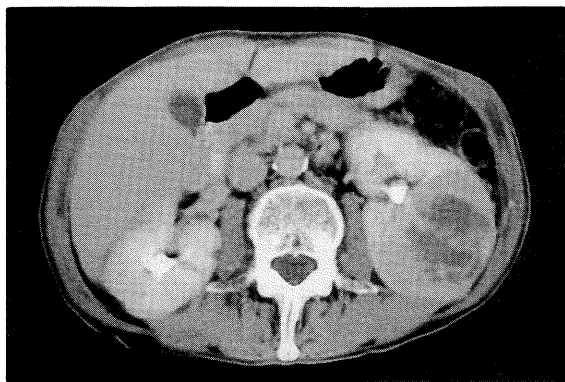


Fig. 3. CT revealed an enhanced tumor at the middle pole of the left kidney. The tumor measures 6×4 cm in size.

にて根治的左腎摘除術施行。腎中極 6 cm 大の腫瘍であったこともあり、左副腎合併切除とし、左腰静脈は

結紮処理をした。摘出された腫瘍は左腎中極外側に位置する、 $6 \times 5 \times 4$ cm 黄色～灰白色の solid tumor であった。

病理組織学的所見：renal cell carcinoma, G1>G2>G3, alveolar type, common type, clear cell subtype, pT2, pV0, pN0, pM0.

術後経過：術後、患者は細菌性腸炎を併発し、敗血症によるエンドトキシンが原因と思われる突然の心停止をきたし、術後13日目に残念ながら死亡に至った。術2日目に排ガスを認め、術9日目で降著明な水様の下痢を認め、それに由来する血清 Na 値の低下 (110 mEq/l) 意識レベルの変調をきたしていた。また末梢血中白血球数の上昇と血清中の CRP 値の上昇、低血糖、38度台の体温上昇認めていた。

死後剖検にて大腸粘膜に炎症細胞と壊死細胞と細菌コロニーの混在した薄い白苔様の膜を認め、粘膜の陰窩には陰窩膿瘍様の好中球の集簇がみられた。白苔様の膜の培養は pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus を検出している。

考 察

Tarik Tihan らは1985年から1995年の10年間に New York Sloan Kettering 記念癌センターにおける腎細胞癌1,262例、悪性リンパ腫1,660例を検索した結果、腎細胞癌と悪性リンパ腫の重複発生率は、悪性リンパ腫とその他の上皮性腫瘍との重複発生率に比べ有意に高いことを指摘している¹⁾。そのさい発症期間を限定することで、重複癌と2次発症性の癌とに境界線を設けている。腎細胞癌に対する免疫療法や悪性リンパ腫に対する化学療法、放射線療法の効果的治療は、両疾患の患者の予後を長期化する一方で、そうした治療が後の悪性疾患の発生にも関与している可能性があるため、重複癌と2次発症性の癌とをいかに区別するかは重要な点となる。

大沢ら²⁾の集計では腎細胞癌と悪性リンパ腫の合併例42例中重複例は4例のみで、われわれが調べ得たかぎり本邦では自験例を含めて13例にすぎない (Table 1)。

重複腫瘍の発生要因についてはこれまでいろいろと指摘されてきているが、腎細胞癌と悪性リンパ腫に関して最近サイトカインの関与が指摘されている。

塚本ら³⁾によると、インターロイキン-6 (IL-6) の腎細胞癌患者血清中の値は、対照群に対して上昇を認めており、腎細胞癌と IL-6 の関係について以下の3点を示している。1) IL-6 の値が高い症例は、病期の進行した癌になる程増える。遠隔転移を認める症例の IL-6 の陽性率が50%であるのに対し、遠隔転移を認めていない症例の IL-6 陽性率は14.3%である。2) 血清 IL-6 の値の上昇は癌細胞の悪性度と相関を持

Table 1. Summary of reported cases of the coexistence of RCC and malignant lymphoma

| 報告者 | 年齢 | 性別 | RCC の病理と治療 | NHL の病理と治療 | 文献 | 報告年 |
|---------|----|----|------------------------|--|-----------------------|------|
| 村尾ら | 45 | 男 | papillary 腎摘 | diffuse mixde (扁桃) radiation | 日臨画像医誌 4 : 908 | 1985 |
| Igisu ら | 80 | 男 | clear cell 無治療 | diffuse, immunoblastic (扁桃) BACOP, radiation | J. Derm. 14 : 170-174 | 1978 |
| 木村ら | 57 | 女 | clear cell 腎摘 | B-cell (胃) 胃切除 | 日赤医 43 : 23 | 1991 |
| 小暮ら | 68 | 男 | 不明 INF- α , TAE | diffuse, large cell (扁桃) CHOP | 日内会関東会抄集 2 : 58 | 1991 |
| 豊島ら | 31 | 男 | clear cell 腎摘 | diffuse, large cell (扁桃) CHOP | 日消病学会誌 88 : 23 | 1991 |
| 大野ら | 51 | 男 | clear cell 腎摘 | B-cell (脾臓, 骨) 無治療 | 日泌尿会誌 86 : 341-344 | 1995 |
| 細川ら | 66 | 男 | 不明 腎摘, INF- α | B-cell (皮膚) radiation, CHOP | 日皮会誌 105 : 432 | 1995 |
| 野村ら | 65 | 男 | 不明 腎摘 | diffuse, small cell, B-cell CHOP | 日皮会誌 107 : 296 | 1997 |
| 大沢ら | 不明 | 4例 | 腎癌合併非ホジキンリンパ腫 | 42例の臨床病理学的検討 | 日病理会誌 86 : 278 | 1997 |

NHL : non-Hodgkin lymphoma.

つ. 3) 不明熱や生化学的異常検査データ, すなわち腫瘍随伴症状 (paraneoplastic syndrome) は, 明らかに IL-6 の値と関係を持っている.

以上より腎細胞癌の一部は IL-6 を産生し, それは paraneoplastic syndrome を引き起す原因となっている, と結論づけている.

一方, IL-6 は, 悪性リンパ腫の type (B cell, T cell, nonT nonB) にかかわらず患者血清中に認められる. Diebold ら⁴⁾によれば, IL-6 産生に関与しているのは, リンパ球, 繊維芽細胞, マクロファージなどの免疫細胞であり腫瘍細胞が直接関与しているわけではないことを強調している. さらに IL-2, IL-6 の産生が高率に認められるのは CD-25 陽性のリンパ腫であり, IL-6 の mRNA は CD-25 という抗原タンパクと同時に産生されている. つまり CD-25 陰性のリンパ腫では IL-6 産生細胞は認めないという.

IL-6 が sIL-2R ひいては IL-2 の産生を誘導しリンパ球の成長を刺激していることは既に知見とされている. 本症例では, 血清中の sIL-2R の値が高値を示した. 事実, 腎細胞癌と悪性リンパ腫において IL-6 のみならず sIL-2R の上昇についてもいくつかの報告がされている.

sIL-2R と腎細胞癌については, 進行性, 転移性の腎細胞癌患者14例について sIL-2R を測定したところ対照群に比較して著明な上昇を認めた, という Bjorn ら⁵⁾の報告がある.

Tangen ら⁶⁾は, 非ホジキンリンパ腫 stage III~V の未治療患者28例の sIL-2R を測定したところ, 著しく高い値を得た. 同時に high grade と low grade との間にも sIL-2R 値の著しい差を認めている.

IL-6 が腎細胞癌, 悪性リンパ腫いずれに由来するものなのかは現段階では明言できない. しかし IL-6 が sIL-2R の上昇を導くこと, sIL-2R の存在がリン

パ球の増殖を刺激すること, この2点を考慮すると, Diebold が付言しているように IL-6 に始まる一連のサイトカインの産生と分泌が悪性リンパ腫の増殖に働いている, という推察が可能である. そして IL-6 が腎細胞癌患者の血清中において高値を示すのであれば, 腎細胞癌と悪性リンパ腫の重複発症について一連の説明付けが期待できる. いずれにせよ, 腎細胞癌と悪性リンパ腫の重複発生の生化学的機序に関してはさらなる基礎研究の成果が待たれるものである.

結 語

左腎細胞癌と右副鼻腔の悪性リンパ腫の重複発症を1例経験したので若干の考察を加えて報告した.

文 献

- 1) Tihan T and Fillipa D: Coexistence of renal cell carcinoma and malignant lymphoma. *Cancer* 77, 11: 2325-2331, 1996
- 2) 大沢政彦, 橋本道子, 安永 豊, ほか: 腎癌合併非ホジキンリンパ種42例の臨床病理学的検討. *日病理会誌* 86 : 278-281, 1997
- 3) Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyano N, et al.: Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 148: 1778-1782, 1992
- 4) Diebold S, Peuchmaur M and Emilie D: IL-6 mRNA expression in CD25 positive malignant lymphomas. *Eur Cytokine Netw* 3: 313-319, 1992
- 5) Φ stenstat B: Soluble interleukin-2 receptor levels in patient with malignant melanoma and renal cell cancer. *Acta Oncol* 31: 413-415, 1992
- 6) Tangen JM, Abrahamsen AF, Φ stenstat B: Interleukin-2 receptor levels in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 29: 581-583, 1990

(Received on January 4, 1999)
(Accepted on September 18, 1999)