

## 赤血球増多症を伴ったエリスロポエチン 産生腎細胞癌の1例

遠軽厚生病院泌尿器科 (部長: 西原正幸)

奥山 光彦, 西原 正幸

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

橋本 博, 金子 茂男, 八竹 直

### A CASE OF ERYTHROPOIETIN-PRODUCING RENAL CELL CARCINOMA WITH POLYCYTHEMIA

Mitsuhiko OKUYAMA and Masayuki NISHIHARA

*From the Department of Urology, Engaru Kosei Hospital*

Hiroshi HASHIMOTO, Shigeo KANEKO and Sunao YACHIKU

*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College*

The patient was a 46-year-old man with gross hematuria and left lumbar pain. Computed tomography revealed a large left renal tumor with hemorrhage. Serological examination revealed polycythemia and a high erythropoietin level. After left radical nephrectomy, polycythemia and serologically high level of erythropoietin disappeared. Histopathological findings showed renal cell carcinoma composed of spindle cells. Based on the above mentioned clinical course, we diagnosed this case as erythropoietin-producing renal cell carcinoma with polycythemia. It is suggested that erythropoietin not only causes polycythemia but also stimulates proliferation of the tumor, because the majority of erythropoietin-producing renal cell carcinomas have been reported to be highly advanced. This patient had no evidence of disease one year after the operation.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 531-534, 2002)

**Key words:** Erythropoietin, Renal cell carcinoma, Polycythemia

#### 緒 言

腎癌に赤血球増多症を合併することがあることはよく知られているが、その報告例は少ない。腎癌における赤血球増多症の発生原因として腫瘍細胞からのエリスロポエチン産生が関与しているといわれており、このような症例では一般的に進行例が多い。今回われわれは赤血球増多症を伴ったエリスロポエチン産生腎細胞癌の1例を経験したのでこれを報告するとともに、本邦における報告例の臨床像をまとめた。

#### 症 例

患者: 46歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿, 左腰背部痛

既往歴: 左腎盂腎炎 (10年前)

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2001年3月, 肉眼的血尿と左腰背部痛が出現したため, 当科を受診し, 腹部超音波検査で左腎下極に直径約8cmの腫瘍性病変を認めたため, 精査治療目的で当科に入院した。

入院時現症: 左腹部に手拳大の腫瘍を触知した。

入院時血液検査所見: RBC  $775 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Hb 18.9 g/dl, Ht 58.5%, CRP 16.86 mg/dl, エリスロポエチン 65.9 mU/ml (8~36) で, 血中エリスロポエチン高値を伴う赤血球増多症と CRP 高値を認めた。

画像検査所見: 腹部超音波検査で左腎下極に直径約8cmのisoechoicな腫瘍が存在し, その中央に不均一なhypoechoic areaを認めた。腹部CTにて左腎下極に直径約8cmの腫瘍性病変を認めた。造影CTで腫瘍は辺縁が正常腎組織と同程度の造影効果を有し, 中央部には出血と思われるlow density areaを認めた。大動脈左側には直径約1cmの多発性リンパ節腫大が腎茎部から総腸骨動脈周囲にかけて認められた。腎静脈への腫瘍進展像は認めなかった (Fig. 1)。腎MRIで腫瘍中央部はT1でlow intensity, T2でhigh intensityで出血と考えられた。辺縁部はT1, T2共にhigh intensityであった。その他諸検査にて明らかな他臓器転移を認めなかったが, 傍大動脈リンパ節に多発性リンパ節腫大を有しているため, 第3版腎癌取り扱い規約のT2N2M0 IV期の赤血球増



Fig. 1. Computed tomography shows a large left renal tumor with hemorrhage.

多症を伴った左腎腫瘍と診断した。

入院経過：肉眼的血尿は止血剤投与でまもなく消失した。赤血球増多症の増悪傾向を認めたため、約 800 ml の瀉血を施行した。4月9日、根治的左腎摘除術を施行した。左腎下極は手拳大に腫大し、傍大動脈リンパ節腫大を認めたため、リンパ節郭清を施行した。

摘出標本：腫瘍は腎下極に位置し、腫瘍径は 8×6×5 cm で、剖面は、中央が凝血塊で充満しており、腎細胞癌に典型的な黄色部分は認めず、腫瘍周囲の壁は約 1 cm 程の赤色充実性組織より構成されていた。

病理組織学的所見：Renal cell carcinoma, spindle cell carcinoma, infiltrating type, G3, INFβ, v (+) で、G3 の核異型を有する spindle cell が錯綜して増殖し、腫瘍細胞は腎盂に浸潤していた (Fig. 2)。リンパ節は反応性の腫大のみで、転移所見は認めなかった。以上より、最終的に第 3 版腎癌取り扱い規約の pT3aN0M0 III 期の腎細胞癌と診断した。

術後経過：術後は順調に経過した。術前に認めた赤血球増多症や血中エリスロポエチン高値は術後正常化した。他に赤血球増多症の原因を認めず、臨床経過より後述するエリスロポエチン産生腫瘍の診断基準を満たすことから、本症例をエリスロポエチン産生腎細胞

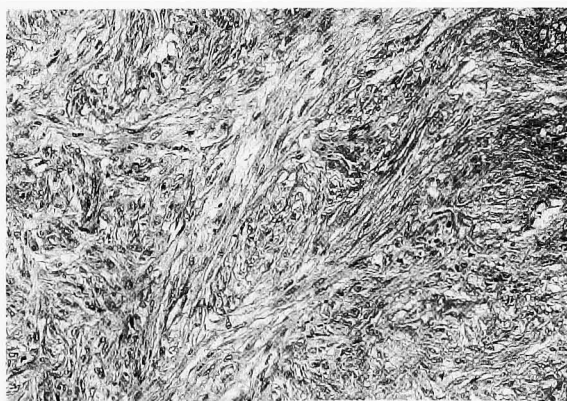


Fig. 2. Histopathological findings shows the tumor composed of spindle cells (HE ×100).

癌と診断した。術後、インターフェロン α 500万単位の週 1 回筋肉内投与を継続している。術後 1 年が経過した現在、転移再発は認めず、血液検査所見は RBC 425×10<sup>4</sup>/μl, Hb 12.9 g/dl, Ht 38.8%, エリスロポエチン 11.9 mU/ml と正常化している。

## 考 察

腎癌に赤血球増多症が合併することがあることはよく知られており、腎癌以外に肝癌、小脳血管芽細胞腫などにも合併することがある。腎癌と赤血球増多症の合併の最初の報告は 1929 年に Bliss らにより行われ、本邦では 1960 年に田辺らにより行われている<sup>1,2)</sup>。欧米では、腎癌に赤血球増多症が合併する頻度は数%といわれているが、報告例は少ない。

赤血球増多症は、血液学的には男性では、RBC 600万/μl 以上、Hb 18 g/dl 以上、Ht 53% 以上で女性では、550万/μl 以上、16 g/dl 以上、51% 以上の数値を示すのが条件といわれている<sup>3)</sup>。赤血球増多症は真性赤血球増多症と二次性赤血球増多症に分類されるが、腎腫瘍に起因する赤血球増多症は腫瘍の存在により発生するため二次性赤血球増多症に属する。

エリスロポエチンはおもに腎で産生され、赤芽球前駆細胞に作用して赤血球の分化と増殖を促進させるホルモンである。エリスロポエチン遺伝子の発現は組織酸素分圧により調節されている。Hypoxia-inducible factor-α (HIF-α) は低酸素状態で活性化される転写因子である。通常の状態では細胞膜表面上に存在する酸素センサーが、HIF-α のプロリンを水酸化し不活化させる<sup>4)</sup>。しかし、低酸素状態では酸素センサーが機能せず、HIF-α が活性化されてエリスロポエチン遺伝子の上流域に結合し、エリスロポエチン遺伝子の転写を促進させる<sup>5)</sup>。また、von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白質もエリスロポエチン遺伝子発現に関与している。通常の状態では VHL 蛋白質が HIF-α に結合して HIF-α をユビキチン化し不活化させる。しかし、低酸素状態では VHL 蛋白質が機能せず、HIF-α が活性化されてエリスロポエチン遺伝子の転写を促進させる<sup>6)</sup>。

赤血球増多症を示す腫瘍で下記を満たすものはエリスロポエチン産生腫瘍といわれている。その診断基準は、(1) 腫瘍と赤血球増多症の合併、(2) 腫瘍摘出による赤血球増加の消失、(3) 血中または尿中エリスロポエチン活性の増加、腫瘍摘出による正常化、(4) 腫瘍抽出液中のエリスロポエチン活性の増加、(5) ほかに赤血球増加やエリスロポエチン活性増加の原因がないことで、(1), (2), (3), (5) や (1), (4), (5) や (4), (5) のいずれかを満たすことが必要とされている<sup>7)</sup>。本症例は、(1), (2), (3), (5) を満たしており、エリスロポエチン産生腫瘍と診断した。最近では上

Table 1. Reported cases of erythropoietin-producing renal tumors with polycythemia in Japan

No.	報告者	報告年度	年齢	性別	RBC (万/ $\mu$ l)	Hb (g/dl)	Ht (%)	治療法	病理	Stage
1	田辺	1962	54	男	737	17.6	69.0	MMC	線維性肉腫	IV
2	藤井	1976	66	男	650	20.5	63.4	腎摘	RCC	不明
3	外山	1976	64	男	不明	21.3	不明	腎摘	RCC	IV
4	三方	1976	64	男	634	15.3	51.5	不明	不明	不明
5	並木	1980	68	男	811	不明	不明	不明	不明	不明
6	志賀	1981	44	男	682	21.5	65.0	腎摘	RCC	IV
7	石原	1988	56	女	682	18.0	54.3	腎摘	RCC	不明
8	田中	1989	73	男	691	18.9	56.9	塞栓術, IFN $\alpha$ , UFT	不明	IV
9	石橋	1990	58	男	631	17.2	52.1	腎摘, IFN $\alpha$ , UFT	RCC	IV
10	金丸	1992	51	男	762	18.4	59.2	腎摘	RCC	III
11	古川	1992	83	男	737	17.9	60.5	腎摘, UFT	RCC	IV
12	頼母木	1994	56	男	712	23.2	70.0	腎摘	RCC	III
13	亭島	1996	52	男	660	19.4	59.2	腎摘, IFN $\alpha$	RCC	IV
14	吉田	1997	59	女	709	17.9	55.5	腎摘	RCC	II
15	佐藤	1998	56	女	714	19.0	59.3	腎摘	RCC	III
16	Noguchi	1999	57	男	789	20.4	65.0	腎摘	RCC	I
17	森田	2001	52	男	791	19.4	61.3	腎摘, IFN $\alpha$	RCC	IV
18	本症例	2001	46	男	775	18.9	58.5	腎摘, IFN $\alpha$	RCC	III

MMC: mitomycin C, IFN $\alpha$ : interferon  $\alpha$ , RCC: renal cell carcinoma.

記以外に腫瘍自体のエリスロポエチン mRNA の存在を証明する方法や抗エリスロポエチン抗体による免疫組織化学的検討も注目されている<sup>8,9)</sup> 本症例でも免疫組織化学的検討を行ったが、ホルマリン固定標本のためか、使用した抗エリスロポエチン抗体によるエリスロポエチンの発現の有無については判定不能という結果だった。

本邦におけるエリスロポエチン産生腎腫瘍は1962年の田辺らの報告が最初で、頼母木らは12例を集計し報告している<sup>2,10)</sup> その後われわれが調べたかぎりでは5例の報告があり、本症例が18例目である<sup>8,9,11-13)</sup> 平均年齢は58.8歳(44~83歳)で、圧倒的に男性に多い。主訴は血尿、腹痛が多いが、最近では赤血球増多症の精査目的で発見されるケースが増加している。ほとんどの症例に外科的治療が行われており、大部分が腎細胞癌である。転移を有するIV期症例は少なくとも8/18例(44%)で半数近くを占める(Table 1)。エリスロポエチン上昇を伴った腎癌は予後不良といわれているが、その理由は上記のごとく進行例が多いためと思われる<sup>14)</sup> また、組織型が判明している14例中12例は clear cell type であり、spindle cell type は本邦において本報告例が最初である。

腎細胞癌では VHL 遺伝子の変異により HIF- $\alpha$  が活性化されることが報告されている<sup>15)</sup> 小脳血管芽細胞腫において、VHL 遺伝子の変異がエリスロポエチン産生促進に作用しているという報告があり、同様にエリスロポエチン産生腎細胞癌においても、VHL 遺伝子の変異によりエリスロポエチン過剰産生を引き起こす可能性が考えられている<sup>16)</sup> 以上より、腎癌

に赤血球増多症が合併する理由として次の2点がある。 (1) 腫瘍細胞自体によるエリスロポエチン過剰産生の状態, (2) 腫瘍浸潤のため発生する組織の低酸素によるエリスロポエチンの産生(組織の低酸素状態による HIF- $\alpha$  の活性化により、エリスロポエチンの発現が促進される)。したがって、エリスロポエチンと赤血球増多症の間には密接な関係があると考えられている。しかし、Sufrin らは36/57例(63%)に、Ljungherg らは55/167例(33%)に腎癌患者において血中エリスロポエチン値上昇を認めるという報告をしているが、実際に赤血球増多症を呈する症例は少ない<sup>17,18)</sup> さらに、165例の腎腫瘍における赤血球増多症症例14例(8%)のうち、血中エリスロポエチン高値例は2例に認めるのみで、赤血球増多症が存在しても、血中エリスロポエチン値が高値を示さない症例が多いという報告もある<sup>18)</sup> 以上より、必ずしも赤血球増多症とエリスロポエチン値との間には明らかな相関がない可能性もあり、今後の研究課題と思われる。

ヌードマウスへの腎癌細胞移植により、血中エリスロポエチン上昇や赤血球増多症の出現と共に、腫瘍の増大が認められている<sup>19)</sup> 最近の研究では、腎癌細胞においてエリスロポエチン受容体が発現し、エリスロポエチンの添加でその受容体が活性化される結果、細胞増殖が促進されることが明らかになってきている<sup>20)</sup> 以上のことから、エリスロポエチン活性の増加が結果として腫瘍増殖をより促進させる方向に作用すると考えられ、さらなる機序の解明が期待される。

## 結 語

赤血球増多症を伴ったエリスロポエチン産生腎細胞

癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。本症例は本邦第18例目と思われた。

本論文の要旨は第354回日本泌尿器科学会北海道地方会で報告した。

## 文 献

- 1) Bliss TL: Basal metabolism in polycythemia vera. *Ann Intern Med* **2**: 1155-1161, 1929
- 2) 田辺福徳, 清水 昇, 川合厚生, ほか: 腎性赤血球増多症の1例. *日内会誌* **49**: 1228, 1960
- 3) 三輪史朗, 青木延雄, 柴田 昭: 血液病学 第2版, pp 769, 文光堂, 東京, 1995
- 4) Zhu H and Bunn HF: Signal transduction. how do cells sense oxygen? *Science* **292**: 449-451, 2001
- 5) Bunn HR, Gu J and Zhu H: Erythropoietin: a model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *J Exp Biol* **201**: 1197-1201, 1998
- 6) Semenza GL: HIF-1, O<sub>2</sub>, and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell* **107**: 1-3, 2001
- 7) 外山圭助: エリスロポエチン産生腫瘍 血液疾患最近の進歩 高久史磨編, pp 32-39, 金原出版, 東京, 1978
- 8) 吉田 徹, 金 聰淳, 神波昭夫: 免疫組織学的に証明したエリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **43**: 339-342, 1997
- 9) Noguchi Y, Goto T, Uike N, et al.: Gene expression of erythropoietin in renal cell carcinoma. *Intern Med* **38**: 991-994, 1999
- 10) 頼母木洋, 小田島邦男, 中村 宏, ほか: エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *臨泌* **48**: 139-141, 1994
- 11) 亭島 淳, 角博二郎, 石野外志勝, ほか: エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *泌尿器外科* **9**: 1181-1183, 1996
- 12) 佐藤威文, 福井準之助, 岡本重禮, ほか: 赤血球増多症を伴った腎癌の1症例. *泌尿器外科* **11**: 85-87, 1998
- 13) 森田 将, 渡辺政信, 吉田英機, ほか: エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *臨泌* **55**: 651-653, 2001
- 14) 勝岡洋治: 腎性赤血球増多症, Forssell 症候群 (Nephrogenic polycythemia) 別冊日臨 **17**: 655-658, 1997
- 15) Krieg M, Haas R and Plate KH: Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene* **19**: 5435-5443, 2000
- 16) Krieg M, Hugo H and Plate KH: Coexpression of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Blood* **92**: 3388-3393, 1998
- 17) Sufrin G, Mirand EA, Murphy GP, et al.: Hormones in renal cancer. *J Urol* **117**: 433-438, 1977
- 18) Ljungherg B, Rasmuson T and Grankvist K: Erythropoietin in renal cell carcinoma: evaluation of its usefulness as a tumor marker. *Eur Urol* **21**: 160-163, 1992
- 19) Ohnishi T, Oh-ishi Y and Komurasaki T: Study on the establishment of erythropoietin producing human renal cell carcinoma heterotransplanted to nude mice. *Hum Cell* **7**: 151, 1994
- 20) Westenfelder C and Baranowski RL: Erythropoietin stimulates proliferation of human renal cell carcinoma cells. *Kidney Int* **58**: 647-657, 2000

(Received on February 25, 2002)

(Accepted on May 9, 2002)