

免疫組織化学的に証明したエリスロポエチン 産生腎細胞癌の1例

大津市民病院泌尿器科 (部長: 神波照夫)
吉田 徹*, 金 聰淳, 神波 照夫

A CASE OF ERYTHROPOIETIN-PRODUCING RENAL CELL CARCINOMA PROVED BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Toru YOSHIDA, Soujyun KIN and Teruo KOUNAMI
From the Department of Urology, Otsu Municipal Hospital

A case of erythropoietin-producing renal cell carcinoma is reported. A 59-year-old woman was referred to our hospital for further examination of erythrocytosis accompanied with an elevated serum erythropoietin level. Ultrasonography and computerized tomography scan showed a left renal tumor. She underwent a left radical nephrectomy. Postoperatively, serum erythropoietin level and erythrocytosis were normalized. Histopathology was renal cell carcinoma, clear cell subtype, and immunohistochemistry revealed erythropoietin in cancer cells. Furthermore, the cancerous tissue contained a high concentration of erythropoietin.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 339-342, 1997)

Key words: Erythrocytosis, Erythropoietin, Renal cancer

緒 言

腎細胞癌の患者に赤血球増多症を認めることはしばしばあるが、腫瘍組織中にエリスロポエチン値の上昇を証明された報告は少ない。今回われわれは、血清中および腫瘍組織中のエリスロポエチン濃度の上昇を認め、さらに、腫瘍組織中のエリスロポエチンの存在を免疫組織染色にて証明しえた腎細胞癌症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 59歳, 女性
主訴: 赤血球増多症の精査
既往歴: 子宮筋腫, 高血圧
家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1993年より近医にて赤血球増多症を指摘されていた。数回の瀉血を受けたが改善せず, 1994年5月17日, 精査目的で当院内科を紹介された。腹部超音波検査にて左腎に腫瘍を認めたため, 当科を紹介され6月21日初診。

入院時現症: 身長 155 cm, 体重 62 kg, 血圧 190/110 mmHg, 脈拍80/分, 整。体温36.7度。眼瞼眼球結膜に異常を認めず。胸部理学的所見に異常を認めず。左肋骨弓下に左腎を約4横指触知する。表在リンパ節は触知せず。

入院時検査所見: 血液所見, RBC $709 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 17.9 g/dl, Hct 55.5%, MCV $78.3 \mu\text{m}^3$, MCH 25.2 pg, MCHC 32.2%, WBC $7,800/\text{mm}^3$, PLT $26.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, CRP 0.9 mg/dl, 血沈1時間値 47 mm, 血中エリスロポエチン値 68.9 mU/ml (RIA法, 正常値 8~36 mU/ml), その他の血液生化学検査で異常を認めず。心電図, 呼吸機能検査, 動脈酸素分圧に異常を認めず。

骨髄穿刺所見: 赤芽球系細胞の過形成を認める。

X線検査所見: 排泄性尿路造影では左腎下半に占拠性病変を認めた。腹部CTでは, 左腎下半を占める内部に一部低吸収域を伴う径約9 cmの腫瘍を認めた (Fig. 1)。選択的左腎動脈造影では, 左腎動脈下背側枝よりおもに血流をうける腫瘍血管の増生像を認めた。血管造影時に両側腎静脈, 下大静脈-腎静脈合流部の上下部位, 上大静脈より静脈血を採取し, それぞれの血中エリスロポエチン値を測定したところ, 左腎静脈血では 56.2 mU/ml, その他の部位では 41.8~49.0 mU/ml と左腎静脈血で最も高値を示した。胸部X線およびCTでは特記すべき所見なし。

手術時所見: 以上の所見より赤血球増多症を伴う左腎腫瘍の臨床診断で, 術前に2回に分けて計800 mlの瀉血を行った後, 7月11日に根治的左腎摘出術を施行した。経腹的に左腎に到達したが, Gerota筋膜と下行結腸腸間膜との間の癒着が強く, 剝離困難であったため, 下行結腸の一部を合併切除した。摘出標本の重量は 695 g で, 腎下極に径約9 cmの腫瘍を認め

* 現: 北野病院泌尿器科

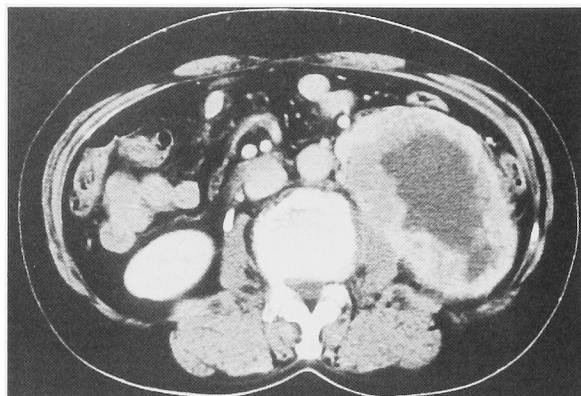


Fig. 1. CT scan showed a left renal tumor with low density area.

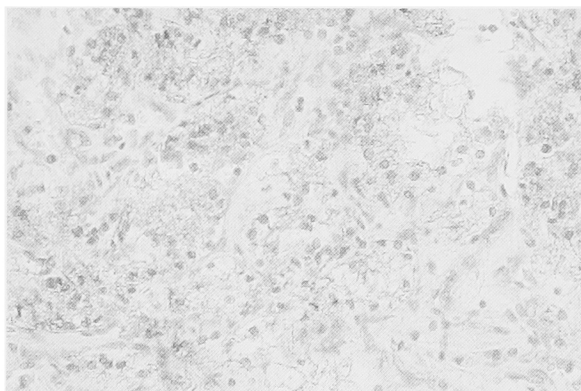


Fig. 2. Immunohistochemical study showed the presence of erythropoietin in the renal carcinoma cells (Avidin-biotin-peroxidase complex method, $\times 200$).

た。

病理組織学的所見：腫瘍組織は renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype, Grade 1>2 であった。抗エリスロポエチン抗体を用いた免疫組織化学染色を以下の方法で行った。0.3%過酸化水素水, 2倍希釈ブロックエースで nonspecific reaction blocking を行った標本を抗 EPOCH ウサギ抗血清 (lot 500-2 中外製薬) で反応させたのち, biotinylated anti-rabbit IgG, peroxidase conjugated streptavidin, DAB の順に反応させ, Mayer's hematoxylin 染色液で核染を行った。その結果, 腫瘍組織の一部にエリスロポエチンの局在が証明された (Fig. 2)。摘出腎の非腫瘍部分は染色陰性であった。さらに, 腫瘍組織中のエリスロポエチン濃度を測定したところ, 腫瘍組織 1g 中 3,900 mU と高値を示した。標本中に明らかな腎被膜への浸潤を認めず, 摘出したリンパ節, 下行結腸にも悪性所見は認められなかった。

術後経過：術前に異常高値を示した血中エリスロポエチン値は, 手術翌日には 14.8 mU/ml と正常範囲にまで低下し, その後も正常範囲内で推移している。また, 赤血球増多症も次第に改善を認めた (Fig. 3)。術後 2年 4カ月を経過した現在, 画像診断上, 再発の所見を認めず, 血液検査所見でも特に異常を認めない。

考 察

腫瘍随伴症候群の一つとしての赤血球増多症は広く知られているが, 赤血球増多症を伴う腫瘍の頻度としては腎腫瘍が最も高く, 以下, 肝腫瘍, 小脳血管芽細

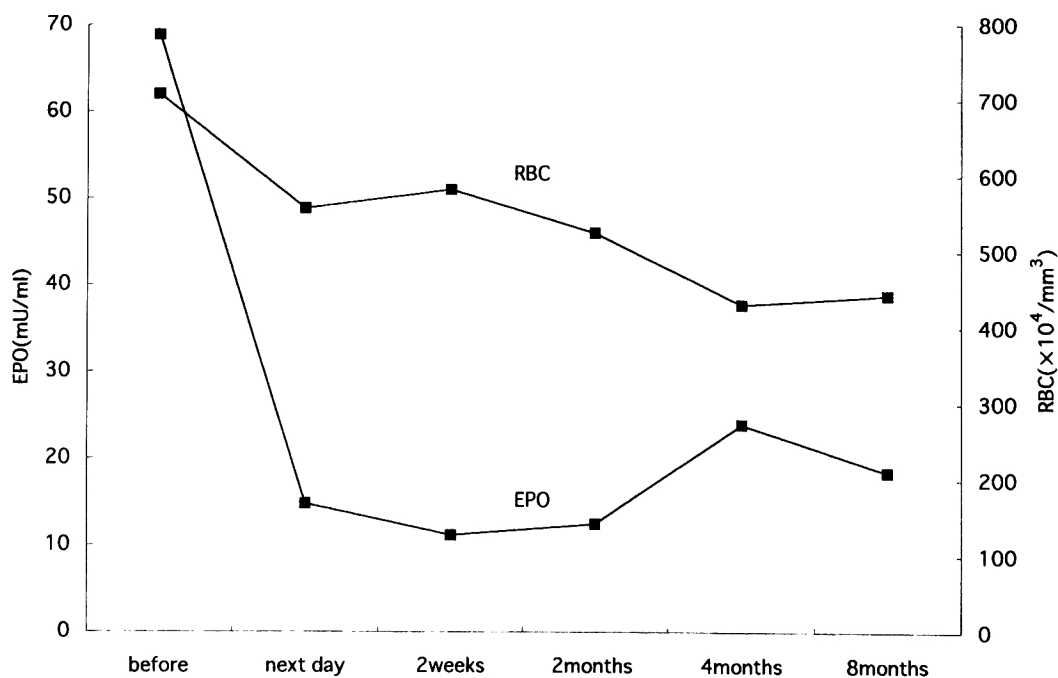


Fig. 3. Red blood cell count (RBC) and serum erythropoietin level (EPO) before and after operation.

胞腫などがつく¹⁾ 一方、腎細胞癌に赤血球増多症を伴う頻度は、1~数%程度とされている²⁻⁴⁾

エリスロポエチンは赤血球系前駆細胞に働き、循環赤血球数の制御をつかさどる糖蛋白ホルモンであり、成人では、その産生は主として腎で行われる。腎細胞癌をはじめ、腎嚢胞、水腎症などの腎病変に関連して血中エリスロポエチン活性の非生理的な異常上昇が認められることがあり⁵⁾、しばしば、二次性赤血球増多症が引き起こされる。腎細胞癌における血中エリスロポエチン値の上昇の機序としては、腫瘍細胞自身によるエリスロポエチンの産生の他に、腫瘍によって生じた腎の局所的な低酸素状態に反応して、腎の正常部分がエリスロポエチンを過剰に産生する、といったものが考えられている。

エリスロポエチン産生腫瘍の診断基準として外山ら⁶⁾は、(1) 腫瘍と赤血球増加の合併、(2) 腫瘍の摘出による赤血球増加の消失、(3) 血漿または一日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) 腫瘍抽出液中にエリスロポエチン活性あるいはエリスロポエチン産生に直接関係のある物質の増加、(5) 他に赤血球増加あるいはエリスロポエチン増加の原因のないこと、をあげているが、従来のバイオアッセイによるエリスロポエチン活性の測定⁷⁾に代わって、簡便で再現性のあるRIA法によるエリスロポエチンの測定法が確立されて以来、エリスロポエチン産生腫瘍の診断もより確実になり、本邦でも、石原ら⁸⁾の報告以後その数は増えつつある⁹⁻¹³⁾。

今回、われわれの経験した腎細胞癌症例では、明らかな赤血球増多症を伴っており、血中エリスロポエチン値の上昇を認めること、全身性の低酸素血症等のエリスロポエチン産生亢進の原因が他に考えられないこと、血管造影検査時に行った静脈血サンプリングで、左腎静脈中のエリスロポエチン濃度が最も高値を示したことから、手術により摘出した腫瘍組織中のエリスロポエチン濃度の上昇を認めたこと、免疫組織染色により腫瘍細胞内のエリスロポエチンの局在を証明しえたこと、手術後、血液所見が改善したことよりエリスロポエチン産生腎細胞癌であると診断した。

摘出腎組織内のエリスロポエチン濃度について、石原ら⁸⁾は腫瘍部で50.8 mU/g、石橋ら¹⁰⁾は腫瘍部では50.4 mU/g、正常部では18 mU/g未滿、古川ら¹¹⁾は腫瘍部では2,430 mU/g、正常部では59.5 mU/gであったと報告している。これらの症例と比較しても、腫瘍部で3,900 mU/gであった自験例は腫瘍組織内のエリスロポエチン濃度の異常上昇があったと考えられる。

これまでにエリスロポエチン産生腎細胞癌として報告された症例のなかには、腫瘍細胞中のエリスロポエチンの局在を証明しえた例もみられるものの¹⁴⁾、そ

の数はまだ少なく、われわれの症例は、貴重な一例であると考えられる。金丸ら¹²⁾は腫瘍中にエリスロポエチンの存在を証明できなかった理由として、染色手技上の問題の他に、腫瘍の圧排による腫瘍周囲の組織からの産生亢進の可能性も否定できないと述べており、エリスロポエチン産生腫瘍のより正確な診断には、血中エリスロポエチン値の上昇のみならず、腫瘍細胞中のエリスロポエチン濃度の上昇やエリスロポエチンの局在の証明は重要であろうと考えられる。

臨床的に赤血球増多症を伴わない腎細胞癌患者における血中のエリスロポエチン活性について半数近くの症例で上昇しているとする報告がみられる^{15,16)}。Ljungbergら¹⁷⁾は165例の腎細胞癌患者の血中エリスロポエチンを測定し55例で上昇を認めたものの赤血球増多との相関はなかったとし、また、エリスロポエチン上昇群ではエリスロポエチン正常値の群と比較し有意に生存率が低下していることをあげ、エリスロポエチンの腎細胞癌における予後推定因子としての可能性を指摘している。Janikら¹⁸⁾はエリスロポエチン値の上昇を認めた腎細胞癌患者においてinterleukin-2およびalpha-interferonによる治療に対する反応が良好であったとしている。今後はより多くの症例において、RIA法によるエリスロポエチンの測定が行われることにより、腎細胞癌の診断および再発や予後の推定のための腫瘍マーカーとしての有用性が検討されようと考えられる。

結 語

免疫組織染色によって腫瘍細胞中のエリスロポエチンの存在を証明しえた赤血球増多症を伴う腎細胞癌の1例を報告した。

なお、この症例の要旨は第149回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

文 献

- 1) Hammond D and Winnick S: Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. *Ann NY Acad Sci* **230**: 219-227, 1974
- 2) Altaffer LF III and Chenault OW Jr: Paraneoplastic endocrinopathies associated with renal tumors. *J Urol* **122**: 573-577, 1979
- 3) Warren MM, Kelalis PP and Utz DC: The changing concept of hypernephroma. *J Urol* **104**: 376-379, 1970
- 4) 南 武, 増田富士男, 佐々木忠正: 腎細胞癌の臨床的研究. *日泌尿会誌* **66**: 474-484, 1975
- 5) Nseyo UO, Williams PD and Murphy GP: Clinical significance of erythropoietin levels in renal carcinoma. *Urology* **28**: 301-306, 1986
- 6) 外山圭助: エリトポエチン産生腫瘍. *血液疾患*

- 最近の進歩. 高久史磨編. p. 32-39, 金原出版, 東京, 1978
- 7) 浦部晶夫, 千葉省三, 高久史磨: エリスロポエチンの測定法. 臨血 **26**: 640-645, 1985
 - 8) 石原圭子, 渋谷恒文, 横田英介, ほか: Erythropoietin 産生腎細胞癌の1例. 日内会誌 **77**: 449-450, 1988
 - 9) 田中重人, 安本亮二, 結城清之, ほか: 赤血球増多症を伴った腎腫瘍の1例. 泌尿紀要 **35**: 469-474, 1989
 - 10) 石橋克夫, 酒井直樹, 福岡 洋, ほか: エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **36**: 577-580, 1990
 - 11) 古川敦子, 神田和哉, 横関秀明, ほか: 皮膚転移を伴ったエリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **83**: 247-250, 1992
 - 12) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 諸井誠司, ほか: 赤血球増多症をともなった腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **38**: 557-559, 1992
 - 13) 頼母木洋, 小田島邦男, 木村文宏, 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
 - 14) Nielsen OJ, Jespersen FF and Hilden M: Erythropoietin-induced secondary polycythemia in a patient with a renal cell carcinoma. APMIS **96**: 688-694, 1988
 - 15) Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, et al.: Hormones in renal cancer. J Urol **117**: 433-438, 1977
 - 16) 中本貴久, 薄井昭博, 池本秀昭, ほか: 腎細胞癌患者の血液学的パラメーターに関する臨床的検討. 西日泌尿 **51**: 1511-1517, 1989
 - 17) Ljungberg 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
 - 18) Janik JE, Sznol M, Urba WJ, et al.: Erythropoietin production: A potential marker for interleukin-2/interferon-responsive tumors. Cancer **72**: 2656-2659, 1993

(Received on December 12, 1996)
(Accepted on February 20, 1997)