

## エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例

横浜南共済病院泌尿器科 (部長: 福岡 洋)

石橋 克夫, 酒井 直樹, 福岡 洋

小田原市医師会

坂 西 晴 三

### A CASE OF ERYTHROPOIETIN-PRODUCING RENAL CANCER

Yoshio Ishibashi, Naoki Sakai and Hiroshi Fukuoka

*From the Department of Urology, Yokohama Minami Kyosai Hospital*

Seizo Sakanishi

*From the Odawara City Medical Association*

A case of renal cell carcinoma with erythrocytosis is reported. A 58-year-old male had a right renal tumor with retroperitoneal lymph node and lung metastases. Preoperative laboratory data revealed a red blood cell count of 6.31 million/mm<sup>3</sup>, a hemoglobin concentration of 17.2 g/dl, a hematocrit of 52.1, and an erythropoietin (EPO) level of 47.3 mU/ml, which was determined by RIA method (normal range: 8~30). The patient underwent radical nephrectomy and retroperitoneal lymph node dissection without any blood transfusion because blood loss was only 300 g. The removed kidney weighed 400 g. Pathological examination showed a renal cell carcinoma not invading the fibrous capsule with lymph node metastasis. The EPO activities of extracts from the normal kidney and cancer tissues were less than 18 and 50.8 mU/g, respectively. At present, 3 months postoperatively, he receives daily UFT and HLBI every other day for the lung disease left, which does not change in size, and all laboratory data mentioned above have returned to normal ranges. These results enabled us to diagnose the present case as EPO-producing renal cell carcinoma.

(Acta Urol. Jpn. 36: 577-580, 1990)

**Key words:** Erythropoietin, Renal cancer

#### 緒 言

腎細胞癌では、血液や生化学所見にしばしば種々の異常をきたすことが、知られている。今回、赤血球増多症を合併した腎癌を経験したので報告し、若干の考察を加える。

#### 症 例

患 者: 58歳, 男性

主 訴: 血尿

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 左中耳炎手術

現病歴: 1987年10月から時々肉眼的血尿が出現したが、放置していた。1989年1月になり血尿の頻度が高くなったため某医を受診、DIP で膀胱内に巨大な陰影欠損を認めたため、1989年1月27日に横浜南共済病院泌尿器科を紹介され、精査目的のため入院した。

入院時現症: 血圧130/90, 脈拍90/分, 整, 体温36.4°C, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 頸部リンパ節触知せず, 胸部異常なし, 腹部は肝, 脾, 腎を触知せず, 陰茎, 辜丸, 副辜丸, 前立腺に異常なし。

入院時検査所見・血算; 白血球 7,400/mm<sup>3</sup>, 赤血球 631 万/mm<sup>3</sup>, ヘモグロビン 17.2 g/dl, ヘマトクリット 52.1%, 血小板 26.7 万/mm<sup>3</sup>, 生化学; TP 7.9 g/dl, Alb 5.1 g/dl, A/G 1.35, (Alb 57.6, α<sub>1</sub>-G1 4.0, α<sub>2</sub>-G1 9.9, β-G1 7.6, γ-G1 20.9) β<sub>2</sub>-ミクログロブリン 2.93 mg/dl, エリスロポエチン 47.3 mU/ml (正常値 8~30 mU/ml), CRP 1.02 mg/dl, 検尿; 蛋白 (±), 糖 (-), ビリルビン (-), ウロビリノーゲン (±), ケント体 (-), pH 5.5, 比重 1.014, 沈渣白血球 3~5/hpf, 赤血球 10~14/hpf, 尿細胞診; class II その他の結果はおおむね正常範囲。

入院後の経過: DIP で膀胱内の巨大な陰影欠損と中腎杯の拡張を認めたが (Fig. 1), この陰影欠損は

後に血塊であることが判明した。CTでは、右腎の中、下極に比較的均一な内部構造をもった腫瘍像が認められ、下大静脈後面と大動静脈間に、腫大したリンパ節を思わす像も認めた (Fig. 2)。選択的右腎動脈造影では、hypervascular な腫瘍像を認め、右腎細胞癌と診断した (Fig. 3)。胸部断層撮影にて、左下肺野の心臓と重なるあたりに転移を思わす硬貨大の結節像を認めたため、右腎細胞癌 T2N2M1 と判定し、2月20日に手術を施行した。経腹的に後腹膜に入り、Gerotaの筋膜ごと右腎を摘出し、傍大静脈と大動静脈間のリンパ節を、腎門部から下大静脈分岐部まで郭清した。出血量は300gで輸血は行わなかった。摘出腎の大きさは14.0×8.5×6.0cm、重量は400gで、剖面では腫瘍は腎の下半分近くを占め、一部が腎盂まで浸潤していた (Fig. 4)。病理組織学的には、alveolar type,

mixed subtype で、grade 2 の腎細胞癌だった。線維被膜は破っておらず、リンパ節転移は傍大静脈で4/20、大動静脈間で4/8に陽性であり、pT2bVON2M1 と判定した (Fig. 5)。摘出腎から採取した組織片の抽出液中エリスロポエチン (以下 EPO) 活性は、radioimmunoassay 法を用いて、腫瘍部で 50.4 mU/g であったのにたいし、正常部では 18 未満と明らかな差異を示した。

術後経過は良好で、残存している肺転移巣にたいしては、UFT 400 mg 連日と HLBI 600 万単位の隔日投与を行なっているが、転移巣の変化は術後3カ月の現在ほとんど認められない。また手術の影響がほとんどなくなった現在、血中 EPO 値は正常域に下がり、末梢血赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットもそれぞれ 474万/mm<sup>3</sup>, 14.9 g/dl, 43.9% と正常化して

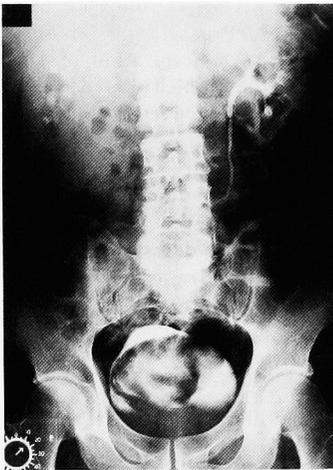


Fig. 1. DIP shows ectases of the right upper and lower calyces and filling defect of the bladder.

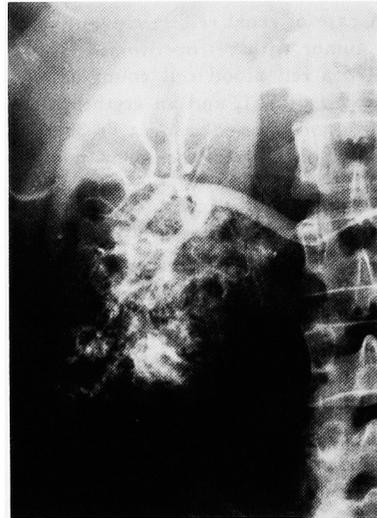


Fig. 3. A selective renal arteriogram shows a hypervascular tumor of the right kidney.

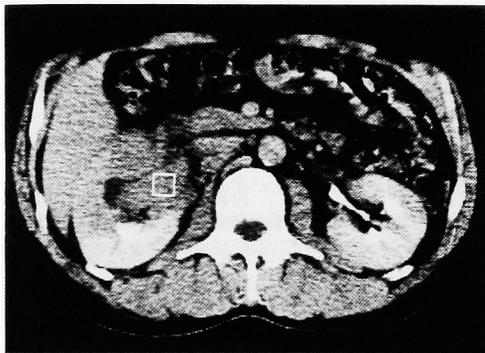


Fig. 2. CT shows a right renal mass with retrocaval and interaortocaval lymphadenopathy suspected.

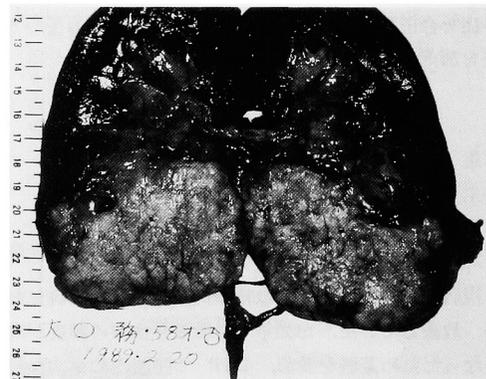


Fig. 4. The removed kidney weighed 400 g. The tumor invades the renal pelvis.

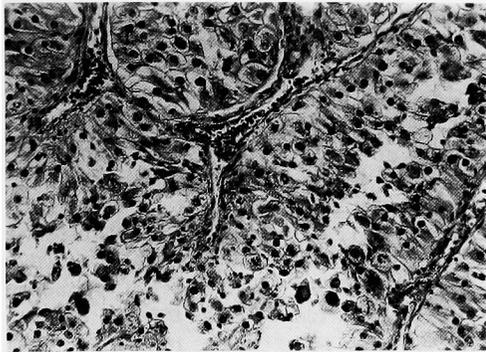


Fig. 5. Pathological examination reveals renal cell carcinoma, grade 2 (alveolar type, mixed subtype).

いる。

### 考 察

良性腫瘍を含めた各種腫瘍では、しばしば赤血球増多症を伴うことが知られており、肝癌、小脳血管芽細胞腫、子宮筋腫、副腎腫瘍、卵巣腫瘍、肺癌、胸腺腫瘍等が報告されている<sup>1,2)</sup>。欧米文献では腎癌の報告例が多く、症例の5%以下にそれが合併するといわれている<sup>3-6)</sup>。しかし本邦では、赤血球増多症を合併した腎癌の報告例は、われわれが調べた限り田中ら<sup>7)</sup>の集計した21例に、石原ら<sup>8)</sup>の1例を加えた22例しかなく、その実数はもっと多いものと考えられる。

赤血球増多症にEPOが深く関わっていることは明らかだが、現在のところEPO産生機構に関して定説がない。様々な腫瘍に合併した赤血球増多症を説明するため、(a)腎においてEPOはinhibitorと結合して存在し、循環血中で初めて活性型EPOになる、(b)腎にはproerythropoietinが存在し、循環血中でplasma factorの働きで活性型EPOになる、(c)腎に存在するerythrogeninが、恐らく肝で産生されるerythropoietinogenに働いて、活性型のEPOになる、などの説が提唱されているが<sup>2)</sup>、erythrogenin説には否定的な意見もある<sup>9)</sup>。

従来EPOは生物学的方法(bioassay)でしか測定されていなかったが、この方法の一つに多血マウス法がある<sup>10)</sup>。減圧室内で2~3週飼育されて多血となったマウスの皮下にサンプル1mlを、次いで<sup>59</sup>FeCl<sub>2</sub> 0.5 μ Ciを腹腔内に注射し、その48時間後に採取した全血1mlから放射性鉄の取り込み率を計算する方法だが、この場合のEPO活性とはあくまで“EPOの活性の総和”を示すに過ぎない。数年前から、radioimmunoassay (RIA)法<sup>10)</sup>でEPO自体を測定で

きるようになり、自験例もこれを用いた。今後、この方法を使ってEPOの産生、代謝機構等が、より明らかにされると思われる。

今回の症例では、術前高値だったEPOと赤血球増多症が、腎摘と後腹膜リンパ節郭清後に正常値に復し、さらに腫瘍抽出液中のEPO活性が正常腎組織のそれより明らかに高いことも、RIA法で証明した。したがって自験例は、EPO産生腫瘍の診断基準<sup>11)</sup>を充分満たすものと考えられた。ただ肺転移巣が残りながら血中EPO値が正常化したのは、肺転移巣が原発巣に比べてまだかなり小さかったこと、あるいは肺転移した細胞にEPO産生能が低かった可能性などが考えられる。なぜなら、EPO産生腎癌組織中のEPOをimmunoperoxidase法で染色した結果、ごく少数の細胞しかEPO陽性ではなかったこと<sup>12)</sup>、EPO産生腎癌の単層培養にて、抗EPO抗血清を用いた酵素抗体法にて、EPO陽性細胞は局在していたこと<sup>13)</sup>などの報告から、EPO産生腎癌でも、EPOを産生しない細胞も多く含んでいることが推定されるからだ。Nseyoら<sup>14)</sup>は、24例のEPOの高値の腎癌においてclear cell typeよりmixed cell typeのほうがEPOレベルが高かったと述べている。またSufrinら<sup>15)</sup>は57例の腎癌症例中、63%にEPOが高値であり、EPO値とヘマトクリット、ヘモグロビン値は、腫瘍のgrade, stage, 組織型、予後との直接的な相関はなかったものの、EPOは腎癌のマーカーになりうると報告している。しかしどちらの報告とも、赤血球増多症の合併はなく、組織抽出液中のEPO活性についても触れていない。例えば、腫瘍周囲の正常腎組織が腫瘍の圧排によって、腎血流の低下や、局所的なhypoxiaなどをきたし、そこから反応性にEPO分泌が起きた可能性も否定できない<sup>1)</sup>。最近、臨床的に赤血球増多を伴わないEPO産生腫瘍の存在も示唆されているが<sup>2)</sup>、いずれにせよ上記報告例が真のEPO産生腎癌であったかどうか不明である。今後RIA法を用いて、正確にEPO産生腎癌と診断される症例が増えれば、EPO産生腎癌についての新発見やEPO測定の意義が明らかにされるだろう。

### 結 語

赤血球増多症をともなった腎細胞癌の1例を報告した。これは本邦23例目と思われ、腫瘍抽出液中のEPO活性もRIA法で調べたことに意義があった。

本論文の要旨は第463回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) Hammond D and Winnick S: Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. *Ann NY Acad Sci* **230**: 219-227, 1974
- 2) 外山圭助, 中沢 肇, 青木 功, 岡本真一郎, 新保卓郎, 大島充一, 吉田輝彦, 阿部信子, 宮内潤, 広橋説雄, 秦 順一: エリスロポエチン産生腫瘍. *臨床血液* **26**: 685-693, 1985
- 3) Damon A, Holub DA, Melicow MM, and Uson AC: Polycythemia and renal carcinoma. *Am J Med* **25**: 182-197, 1958
- 4) Ways P, Huff JW, Kosmaler CH and Young LE: Polycythemia and histologically proven renal disease. *Arch Int Med* **107**: 154-162, 1961
- 5) Warren MM, Kelalis PP, and Utz DC: The changing concept of hypernephroma. *J Urol* **104**: 376-379, 1970
- 6) 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
- 7) 田中重人, 安本亮二, 結城清之, 井関達男, 仲谷達也, 前川正信: 赤血球増多症を伴った腎腫瘍の1例. *泌尿紀要* **35**: 469-474, 1989
- 8) 石原圭子, 渋谷恒文, 横田英介, 岡村 孝, 仁保喜之, 武井実根雄: Erythropoietin 産生腎細胞癌の1例. *日内会誌* **77**: 137-138, 1988
- 9) 浦部晶夫, 高久史磨: エリスロポエチン. *医学のあゆみ* **127**: 592-597, 1983
- 10) 浦部晶夫, 千葉省三, 高久史磨: エリスロポエチンの測定法. *臨床血液* **26**: 640-645, 1985
- 11) 外山圭介: 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. p 32~39, 金原出版, 東京, 1978
- 12) Nielsen OJ, Jespersen FF and Hilden M: Erythropoietin-induced secondary polycythemia in a patient with a renal cell carcinoma. A case report *APMIS* **96**: 688-694, 1988
- 13) 萩原正通: 電顕酵素抗体法によるヌードマウス移植腎細胞癌とその初代単層培養における Erythropoietin 産生細胞の検討. *日泌尿会誌* **78**: 834-843, 1987
- 14) Nseyo UO, Williams PD and Murphy GP: Clinical significance of erythropoietin levels in renal carcinoma. *Urology* **28**: 301-306, 1986
- 15) Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, Chu TM and Murphy GP: Hormones in cancer. *J Urol* **117**: 433-438, 1977

(Received on July 26, 1989)  
 (Accepted on October 3, 1989)