

後天性血友病と類白血病反応を伴った腎盂癌の1例

五十嵐大樹¹, 大森 聡¹, 泉田 亘³, 中村 泰行⁴
阿部 正和², 氏家 隆², 小原 航¹¹岩手医科大学泌尿器科学講座, ²岩手県立大船渡病院泌尿器科
³岩手県立大船渡病院血液内科, ⁴岩手県立大船渡病院病理学診断学科A CASE OF RENAL PELVIC CANCER WITH ACQUIRED
HEMOPHILIA AND LEUKEMOID REACTIONDaiki IKARASHI¹, So OMORI¹, Wataru IZUMIDA³, Yasuyuki NAKAMURA⁴,
Masakazu ABE², Takashi UJIE² and Wataru OBARA¹¹The Department of Urology, Iwate Medical University²The Department of Urology, Iwate Prefectural Oofunato Hospital³The Department of Hematology, Iwate Prefectural Oofunato Hospital⁴The Department of Pathology, Iwate Prefectural Oofunato Hospital

A 71-year-old man was referred to us with a right renal mass that was discovered by computed tomography (CT) examination for acquired hemophilia and leukemoid reaction. He presented with persistent low-grade fever and purpura on the lower legs caused by acquired hemophilia. Contrast-enhanced CT scan showed a right renal tumor 6.0×7.4 cm in diameter with inhomogeneous enhancement. The result of his urine cytology was negative. After improvement of his coagulation by treatment with immunosuppressants and steroids, he underwent open nephrectomy. Histology of renal tissue revealed urothelial carcinoma (G3, pT4, N1). After surgery, his complete blood counts and coagulation improved without administration of immunosuppressants and steroids. Therefore, he was diagnosed with renal pelvic cancer with acquired hemophilia and leukemoid reaction.

(Hinyokika Kiyō 64 : 151-155, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_4_151)

Key words : Renal pelvic cancer, Acquired hemophilia, Leukemoid reaction

緒 言

後天性血友病は悪性腫瘍や膠原病などを背景に第Ⅷ因子に対する自己抗体が生じることで起こる出血性疾患である。悪性腫瘍に伴う場合、本邦では胃癌と大腸癌に多く、腎盂癌に伴う報告は少ない。また、悪性腫瘍に伴う類白血病反応は肺癌などで時に認められるが、腎盂癌に伴う報告は少ない。今回われわれは、後天性血友病および類白血病反応を伴った腎盂癌症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳，男性

主 訴：発熱，下腿の紫斑

既往歴：糖尿病，高血圧症，高脂血症，慢性心房細動，うっ血性心不全，慢性腎不全

家族歴：特記事項なし

現病歴：3カ月前より間欠的な38°C台の発熱を認めた。2週間前より下腿の紫斑を自覚しかりつけ医を受診。白血球の異常高値と貧血を認め、同日血液内科紹介となった。後天性血友病および類白血病反応の

診断となる。原因精査目的のCTで右腎腫瘍を指摘され、当科紹介となった。

来院時現症：身長155cm，体重69kg，体温36.6°C，脈拍79bpm，血圧85/62mmHg，眼瞼結膜に貧血を認める，四肢に多数の紫斑を認める。

検査所見：血液生化学検査：WBC 46,400/ μ l，RBC 235×10⁴/ μ l，Hb 5.9g/dl，Plt 38.4×10⁴/ μ l，PT-INR 1.86，APTT 158.3sec，CRP 4.8mg/dl，BUN 42.9mg/dl，Cre 2.26mg/dl，eGFR 23.4ml/min/1.73m²，G-CSF 75.7pg/ml。尿沈渣所見では赤血球1未満/HPFと顕微鏡的血尿を認めず，尿細胞診に異常所見は認めない。

画像所見：腹部CTにおいて右腎上極に内部が不均一に造影される約6.0×7.4cmの腫瘍性病変を認めた(Fig.1)。明らかなリンパ節腫大や臓器転移所見は認めなかった。骨シンチ検査では明らかな異常集積を認めなかった。

臨床経過：血液内科入院となり，入院同日骨髓穿刺を行ったが塗抹染色上では明らかな白血病細胞は認められなかった。APTT延長を伴う出血症状の診断目的に行った血液検査では第Ⅷ活性因子>200%，第Ⅸ活

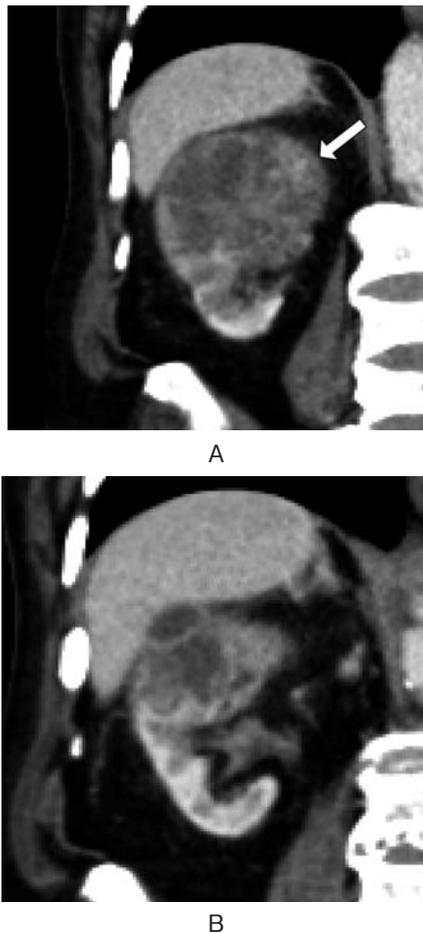


Fig. 1. (A) Contrast enhanced computed tomography showed hypovascular renal tumor (short thick arrow). (B) Infiltration of tumor into renal pelvis was not clear.

性因子6%と第IX活性因子の低下を認めた。第VIII・IX因子インヒビターは陰性であった。また、自己免疫関連検査でも有意な所見は認めなかった。CT検査で右腎腫瘍を認めたため、悪性腫瘍合併に伴う後天性血友病Bの診断となり、プレドニゾロン60 mg/dayおよびシクロスポリン100 mg/dayでの投与を開始。治療開始5日目にAPTTは正常に回復した。貧血に対し、MAP 2単位の輸血を行ったが、免疫抑制剤開始以降

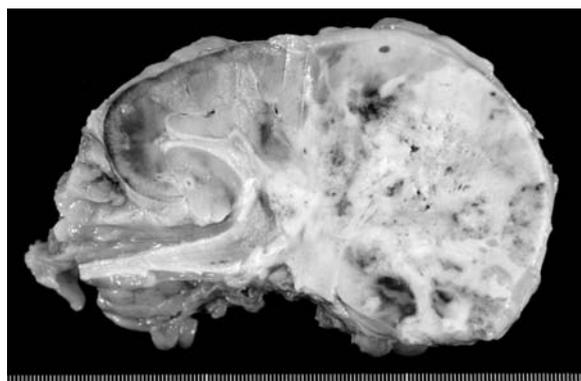


Fig. 2. Macroscopic view of the tumor.

貧血の進行は認めなかった。プレドニゾロンを15 mg/dayまで漸減し、シクロスポリンを中止した時点で当科に転科となり、腎細胞癌の診断で根治的右腎摘除術を施行した。

手術所見：右上腹部肋骨弓下斜切開で経腹膜的にアプローチした。腎周囲脂肪組織との癒着が非常に強く、可能な限り脂肪をつけて腎臓を摘出した。手術時間4時間16分、出血量は684 mlであった。

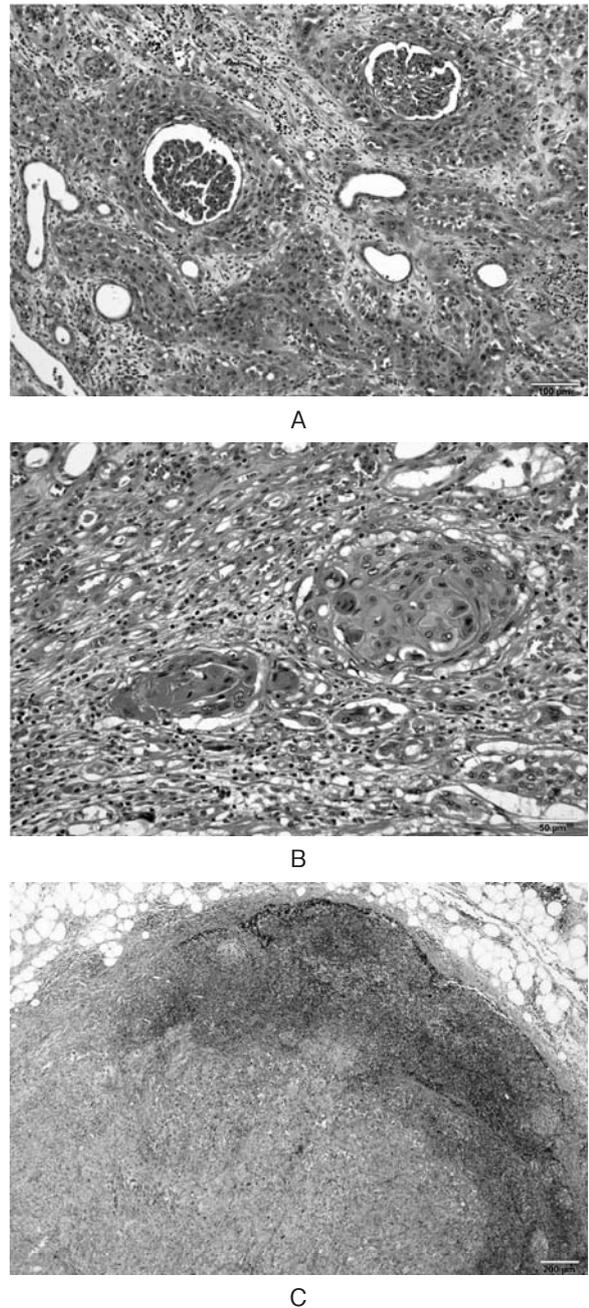


Fig. 3. Histopathological finding of right renal tumor. (A) Specimen was composed of poorly differentiated urothelial carcinoma with advanced micro vein invasion, (B) Squamous metaplasia was revealed in a part of the tumor, (C) Lymph node of renal hilum revealed metastasis.

摘出標本: 右腎上極に 7×7 cm 大の境界不明瞭な白色充実性腫瘍を認めた. 摘出重量は 686 g であった (Fig. 2).

病理組織学的所見: 腫瘍は, 明瞭な核小体を伴う大型核, 広い細胞質をもつ腫瘍細胞が小塊状, 索状に増殖している像が広範に認められた. 一部に扁平上皮分化成分を認め, 高度の静脈および神経周囲への侵襲像を伴っていた. 腫瘍は被膜を超えて腎周囲脂肪織内への浸潤を認め, 腎門部リンパ節転移も伴っていた (Fig. 3). 免疫組織染色では, CK7 陽性, p63 陽性, pax8 陰性, G-CSF は陰性であった. 以上より腎盂原発の尿路上皮癌 G3, pT4, pN1 の組織診断となった.

術後経過: 術後プレドニゾロン 10 mg/day によるステロイドカバーを行ったが, 血算や凝固系は基準値内で維持されたため術後第 4 病日で中止とした. 術前より中止としていたシクロスポリンも再開の必要なく, 術後第 15 病日で退院となった (Fig. 4). 病理結果より術後アジュバント化学療法を強く勧めたが本人・家族ともに希望されなかった. 術後約 1 カ月, 転倒による腎部皮下出血を契機に APTT の再延長が確認された. 血友病の再燃と診断しプレドニゾロン 30 mg/day とシクロスポリン 100 mg/day を再開した. さらに CT で多発肺小結節を認めた. 腎盂癌術後多発肺転移と診断し, 再度化学療法を勧めたが希望されなかった. 術後 6 カ月で食思不振・倦怠感を認め入院. 肺転移の増大, 多発リンパ節転移を認め, 術後約 7 カ月後に永眠された (Fig. 5).

考 察

後天性血友病は後天性に第Ⅷ因子もしくは第Ⅸ因子に対する抑制物質が出現し, それぞれの活性因子が低下することで突発的な皮下出血や筋肉出血を呈する疾患とされる. その本態は悪性腫瘍や膠原病, 分娩などを背景に第Ⅷ因子に対する自己抗体が発現する自己免疫疾患である. 第Ⅷ因子インヒビターを発現している場合は後天性血友病 A, 第Ⅸ因子インヒビターの場合は後天性血友病 B と呼ばれる. 後天性血友病の発症頻度は年間 100~400 万人に 1 人とされ, 発症年齢は 20~30 歳代と 60~70 歳代に 2 つのピークがあるが, 前者では妊娠分娩, 後者では加齢に伴う基礎疾患の増加が原因と考えられている¹⁾. 明らかな基礎疾患としては自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 妊娠・分娩の順に頻度が高いが, 基礎疾患を認めない特発性も 25~66.3% と少なからず認められるとされている^{1,2)}. 悪性腫瘍を原因とした後天性血友病は本症の約 5.5~17% を占めるとされる. タイプ A の頻度が高く, 高齢発症の報告がほとんどである. 癌種別では本邦では胃癌と大腸癌が多く, 海外では肺癌と前立腺癌が多い^{3,4)}. われわれが調べた限りでは, 本邦において腎盂癌に伴う後天性血友病の報告は見当たらなかった. 尿路上皮癌では膀胱癌が 1 例報告されているが膀胱癌が直接発症の原因になった可能性は低いと報告されている⁵⁾. 本邦で報告例の多い胃癌や大腸癌の報告例も 20 例程度であることを考えると, 悪性腫瘍全体では後天性血友病の発症頻度は低いものと思われる. このため消化器癌に比較

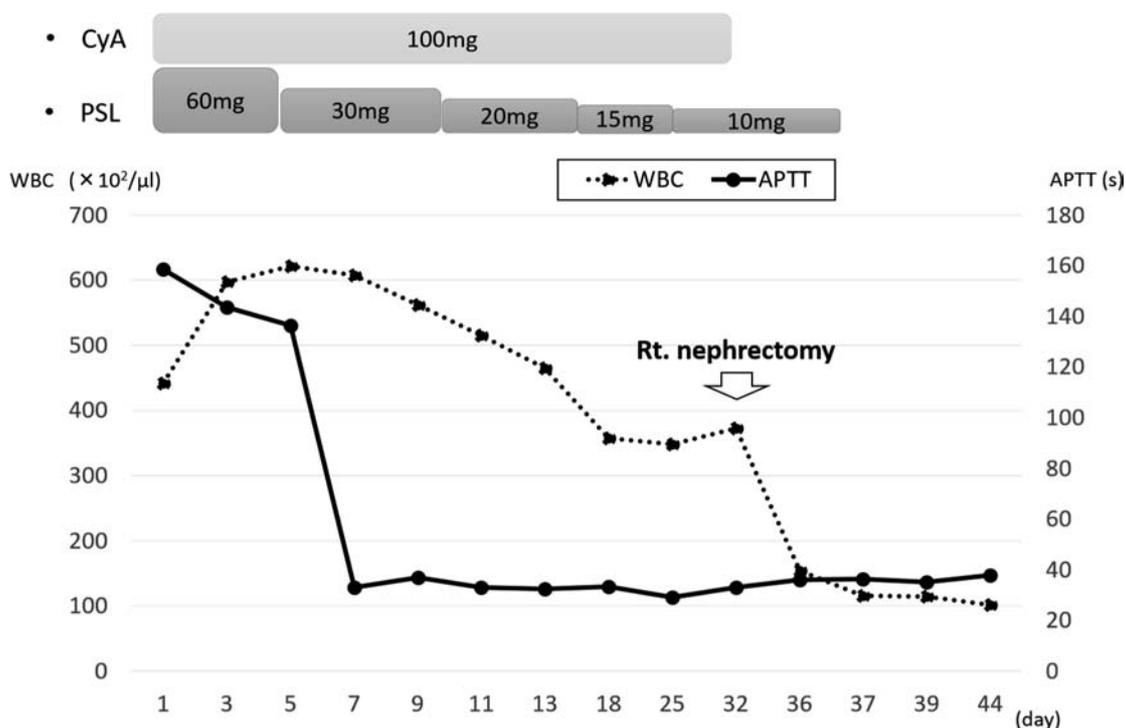


Fig. 4. Clinical course of perioperative period.

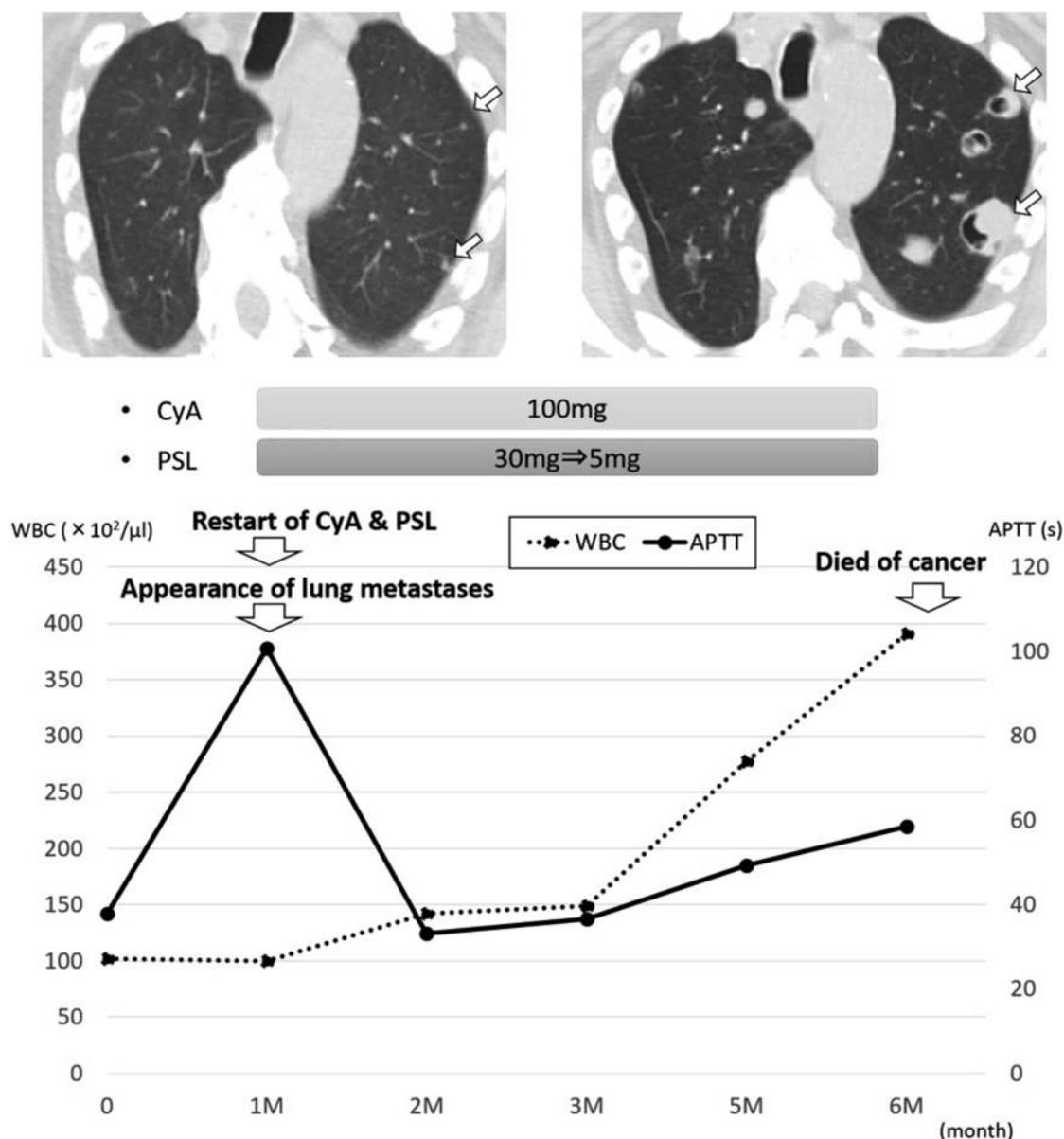


Fig. 5. Clinical course of postoperative period. Chest CT scan showed multiple lung metastasis (short thick arrow) 1 and 6 months after surgery.

して罹患数の少ない尿路上皮癌の報告例は限られる結果となっていると考えられた。

本症例では画像所見に加えて顕微鏡的血尿を認めないこと、尿細胞診が陰性であったことより腎癌を疑い根治的腎摘術を行ったが、病理結果は腎盂癌であった。あらためて造影CTを見直すと、腎盂内に充満欠損像と思われる所見が認められた (Fig. 1B)。摘出標本 (Fig. 2) と比較すると腎盂尿管の腫瘍浸潤部位と造影CTにおける充満欠損像は一致しているように思われた。尿細胞診陰性のため腎腫瘍と判断したが、確定診断のために逆行性尿路造影ならびに分腎尿細胞診の評価を行うべきであったと反省している。

また、自験例は免疫抑制剤投与により血友病の寛解を得た後に腫瘍摘出術が施行された。術後第4病日で免疫抑制剤 (プレドニン 10 mg/day) は中止となる

も、その後も寛解は維持された。プレドニンの生物学的半減期は12~36時間とされていることから、自験例では中止後約3日でプレドニンの効果は消失していると思われる。したがって第7病日以降の寛解継続は腫瘍摘出の因子よって得られたと考えられる。術後1カ月での肺転移発生と血友病再燃という臨床経過も腫瘍摘出が血友病寛解に寄与したことを示唆する所見と思われる。自験例では第Ⅸ因子インヒビターが検出されなかったが、臨床経過より腎盂癌が後天性血友病の原因となったと考えられた。

後天性血友病に対する治療は、インヒビターに対する免疫抑制療法と出血に対する止血療法である。免疫抑制療法としてはプレドニゾロン、シクロフォスファミドなどが、止血療法としては活性化型Ⅶ因子製剤投与、活性化型トロンビン複合体の投与などがあるが、こ

これらの血液製剤は出血のリスクの高い症例に免疫療法に加えて使用が考慮される⁶⁾。

悪性腫瘍に随伴する好中球優位の類白血病反応は以前から知られていたが、その原因の1つに G-CSF 産生腫瘍の存在がある。本症例では初診時の時点より白血球の異常高値を認めた。骨髓所見では白血病は否定であったため、G-CSF 産生腫瘍を疑い血清 G-CSF の上昇 (75.7 pg/ml) が確認された。

G-CSF 産生腫瘍の診断基準は、①末梢血における好中球優位の白血球増加、②血清 G-CSF 濃度の上昇、③腫瘍摘出などの治療による①と②の消失、④腫瘍組織中の G-CSF 活性の証明とされている⁷⁾。本症例では①②③は満たしているが、腫瘍組織中の G-CSF 活性は陰性であり、G-CSF 産生腫瘍の基準は満たさなかった。血中 G-CSF 濃度上昇も軽度であり腫瘍細胞自体が産生する G-CSF 量が少ない可能性も考えられた。自験例では肺転移増悪時も血中 G-CSF 濃度の上昇は認めず現時点では類白血病反応の原因は不明である。一般に類白血病を呈する悪性疾患は予後不良群が多く、全身状態の不良から根治的な治療を行いた例は少ない⁸⁾。

後天性血友病と類白血病反応を同時に有した症例の報告は、われわれが調べた限りでは見当たらず稀な症例と思われた。

結 語

後天性血友病 B および類白血病反応を伴う腎盂癌に対し、血友病のコントロール後に手術療法を行い一時

的な改善を得た症例を経験した。尿路上皮癌に伴う後天性血友病の報告は稀と思われるが、自験例は臨床経過より尿路上皮癌が血友病の原因と考えられた。

文 献

- 1) 後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会, 日本血栓止血学会: 後天性血友病 A ガイドライン: 10-11, 2011
- 2) Green D and Lechner K: A survey of 215 non-hemophiliac patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* **45**: 200-203, 1981
- 3) 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志, ほか: わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する3年間の継続調査—予後因子に関する検討—. *血栓止血誌* **19**: 140-153, 2008
- 4) Girardi DM, Silva DRA, Villaca PR, et al.: Acquired hemophilia A in a patient with advanced prostate cancer. *Autopsy Case Rep* **5**: 55-59, 2015
- 5) 加藤琢磨, 増井仁彦, 吉田 徹, ほか: 両側腎出血を発症した後天性血友病 A の 1 例. *泌尿紀要* **55**: 215-218, 2009
- 6) 森岡健彦, 宮腰重三郎, 杉本英理子, ほか: 高齢者後天性血友病の 4 症例. *老造血管器疾患研会誌* **15**: 25-29, 2006
- 7) 浅野茂隆: G-CSF 産生腫瘍. *最新医* **38**: 1290-1292, 1985
- 8) 根笹信一, 藤 広茂, 大西隆哉, ほか: 類白血病反応を呈した腎盂腫瘍の 1 例. *泌尿器外科* **10**: 681-684, 1997

(Received on July 6, 2017)
(Accepted on November 30, 2017)