

腎癌症例における腎動・静脈血の 血清蛋白と腫瘍マーカーの検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室

久住 治男・中嶋 和喜・西野 昭夫
内藤 克輔・黒田 恭一

金沢大学がん研究所分子免疫部

右 田 俊 介

国立金沢病院研究検査科

小 西 奎 子

SERUM PROTEINS AND TUMOR MARKERS IN RENAL ARTERIAL AND VENOUS BLOOD IN PATIENTS WITH RENAL CANCER

Haruo HISAZUMI, Kazuyoshi NAKAJIMA, Akio NISHINO,
Katsusuke NAITO and Kyoichi KURODA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Shunsuke MIGITA

From the Department of Molecular Immunology, Cancer Research Institute, Kanazawa University

Keiko KONISHI

From the Department of Clinical Laboratory, Kanazawa National Hospital

In order to investigate an *in vivo* production of some serum proteins which are most commonly elevated in renal cancer patients and tumor markers in renal cancer tissue, their concentrations in renal arterial and venous blood samples have been determined in 11 patients with renal cancer. In other 2 groups, one consisting of 13 renal cancer patients without metastasis and another 13 renal cancer patients with metastasis, pre- and post-operative changes of concentration of 36 serum proteins in peripheral blood have been studied as well.

The 36 serum proteins were quantitatively determined by a micro-single radial immunodiffusion method described by Migita and 5 tumor markers, beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG), alpha-fetoprotein (AFP), ferritin, carcinoembryonic antigen (CEA) and beta-2 microglobulin (BMG), were determined using commercially available radioimmunoassay kits.

From the data obtained from the 11 patients, it was not possible to assure the production of any serum protein in renal cancerous tissue. A large variety of serum proteins showing a decrease of the concentration in renal venous blood had a relatively close relationship to patients with a large tumor lesion. Although a sporadic increase of several serum proteins in the venous blood was observed, it was not limited to a specified patient.

Productions of β -HCG, BMG and ferritin in renal cancerous tissue were strongly suggested in 1, 1 and 5 patients, respectively.

In a group of the 13 patients without metastasis, abnormal levels of Alb, α_1 AT, α_1 AG, Hp, C₉

and Hx returned to a normal range after nephrectomy, and these post-operative α_1 AT, α_1 AG, Hp and Hx levels showed a significant difference as compared with post-operative levels of those proteins in the 13 patients with metastasis. These results suggested that post-operative changes of the 4 serum proteins would be a useful parameter for the occurrence of a deteriorating event in the subsequent course, e.g., tumor recurrence or metastasis development.

Key words: Renal cancer, Serum proteins, Tumor markers

結 言

筆者はすでに泌尿器悪性腫瘍患者における血清蛋白の異常につき検討を加え、病態の判定、治療との関連などから各種血清蛋白の変動が臨床上有意義なマーカーとなることを報告してきた¹⁻³⁾。筆者の検討した泌尿器悪性腫瘍のうち特に腎癌では15種にのぼる多数の血清蛋白に有意の増加、あるいは減少が認められ、なかでも C₃, haptoglobin (Hp) の増加が顕著で、臨床経過との関連から prealbumin (Pre) transferrin (Tf) の腎摘除術後正常値への回復、IgM, IgG の有転移症例における増加は注目すべきものと考えられた。以上のごとく血清蛋白の変動をきたしやすい原因として、腎癌では膀胱癌、前立腺癌に比し、腎が血流に富み、組織破壊産物が流血中に入りやすいこと、腺癌構造のため腫瘍より toxic products が放出されやすいことなどがあげられている。また腎癌では erythropoietin, renin, prostaglandin, carcinoembryonic antigen (CEA), ACTH, parathyroid hormone (PTH) などの biochemical markers の陽性に認められることがあり、診断や予後との関連で臨床上の意義が認められ

ている。一方 *in vitro* においてもヒト腎癌由来培養細胞の erythropoietin⁴⁾, renin, などのホルモンの様物質^{5,6)}の産生のほか、 α_1 antitrypsin (α_1 AT), Alb, Hp, β -lipoprotein (β -Lp), Tf などの合成が培養ヒト腎癌細胞株 (GEP-1) において認められている⁷⁾。筆者も当教室にて樹立したヒト腎癌由来培養細胞株, KN-41, KH-39 における C₃, fibrinogen (Fib), C₃PA, β -Lp, C₆ などの産生が予想されるデータを得つつある。

以上のごとき臨床的、実験的背景から、今回筆者は腎癌11症例の腎動・静脈血を同時に採血し、血清蛋白を micro-single radial immunodiffusion method (SRD と略す) を用いて定量するとともに、 β -HCG, α -feto-protein (AFP), ferritin, β_2 -microglobulin (BMG) などの腫瘍マーカーについても測定し、これらの物質の腎癌における産生の可能性を検討した。さらに術後も転移の認められなかった腎癌症例、術前、後ともに遠隔転移を有する腎癌症例、それぞれ13例につき、腎摘除術前と術後3～6カ月後の血清蛋白を比較し、臨床経過と対比、観察を行なった。

Table 1. Summary of 11 patients who underwent collection of renal arterial and venous blood samples

Pts. No.	Age	Sex	TNM Classification	Preoperative metastasis	Prognosis	Tumor weight
1	50	F	T2NOM1	pelvic bone	good	150
2	50	F	T2NOMO	no	good	185
3	68	F	T3NOMO	no	good	310
4	21	M	T2NOMO	no	bone metastases	335
5	63	M	T4NOM1	adrenal glands	good	400
6	54	M	T2NXMO	no	good	420
7	63	F	T2NOMO	no	lung metastases	430
8	47	M	T2NOMO	no	good	450
9	50	M	T2NXMO	no	good	650
10	47	M	T2NOM1	lung	increased lung metastases	1120
11	66	M	TXNXM1	lung and liver	death	extremely large

対 象 症 例

症例は金沢大学医学部付属病院泌尿器科で治療を受けたものが大部分で、一部関連病院である福井赤十字病院および藤田病院泌尿器科より試料の提供を受けた少数例を含む。

腎動・静脈血につき検討した11症例は Table 1 に示すごとくである。症例はすべて clear cell carcinoma で、血管造影上いずれも hypervascular tumor であった。腫瘍の staging は腹部大動脈造影、選択的腎動・静脈造影、リンパ系造影、骨スキャン、症例によっては CT scan も用いられ、摘除腎については病理組織学的に検討された。staging は TNM 分類により一括表示した。症例はいずれも罹患腎の腎盂像は IVP 上描出可能で、血清クレアチニン値は正常であった。腎動・静脈血は腎血管造影時にカテーテルより同時に採血するか、腎摘除術中に直視下に腎動・静脈より注射器にて採血した。症例は便宜的に摘除腎重量 400g までを小腫瘍群として、それ以上のものを大腫瘍群として一括した。

小腫瘍群は女子 3 名、男子 2 名で、平均年齢 50.4 歳、大腫瘍群は女子 1 名、男子 5 名で平均年齢 54.5 歳であった。症例 4, 7 および 10 は現在、骨、肺などに転移を有するが生存し、症例 11 は腫瘍が巨大、かつ多発性肺転移のため手術は施行されず、後日死亡した。

一方、術前と術後 3～6 カ月後に血清蛋白異常を比較した症例については、術前・後とも転移の認められない腎癌 13 例と、術前・後とも転移を有する 13 症例で、前者では男子 8 名、女子 5 名、平均年齢 58.9 歳、後者では男子 12 名、女子 1 名、平均年齢 58.2 歳であった。採血はいずれも肘静脈より行なった。

測定項目および方法

血清蛋白：金沢大学がん研究所分子免疫部の右田ら⁸⁾により開発された SRD 法によった。測定項目については再三報告^{2,3)}したごとく、36 種類の血清蛋白につき施行したが、症例によっては全種類測定されなかったものが少数ある。対照としては株式会社ヤマトン製の QS 血清を用い、この測定値を基準として分子免疫部で測定した健康成人 98 名の血清の測定値を百分率で表わし、その平均値と標準偏差を用い、各測定値と比較検討した。これまでに健康成人について得られた血清蛋白値は Table 2 に示すごとくである。なお SRD 法の同時再現性は CV = 約 5% 程度と考えられるので、腎動・静脈間の血清蛋白量の増・減はいずれも 15% 以上の差をもって有意とした。

Table 2

Serum proteins	Mean $\pm$ SD %
Pre	94 $\pm$ 22
Alb	100 $\pm$ 15
α_1 AT	111 $\pm$ 25
α_1 AG	103 $\pm$ 25
α_1 B	108 $\pm$ 24
α_1 X	97 $\pm$ 32
Zn α_2	99 $\pm$ 32
α_2 HS	104 $\pm$ 24
Hp	93 $\pm$ 34
Cp	105 $\pm$ 20
α_2 M	113 $\pm$ 23
C ₃	108 $\pm$ 25
C ₉	102 $\pm$ 34
C ₃ PA	93 $\pm$ 29
C ₅	101 $\pm$ 23
IgG	101 $\pm$ 21
β_2 III	100 $\pm$ 18
IgM	106 $\pm$ 35
Hx	112 $\pm$ 26
IgD	104 $\pm$ 51
C ₄	102 $\pm$ 31
β_2 I	100 $\pm$ 25
β Lp	121 $\pm$ 32
Tf	107 $\pm$ 29
ATI III	104 $\pm$ 28
CisI	108 $\pm$ 28
Pm	103 $\pm$ 22
IgA	94 $\pm$ 34

腫瘍マーカー：血清中の β -HCG, AFP, CEA, BMG, ferritin の測定はいずれも RIA 法によった。

β -HCG は CIS 製の β -HCG Radioimmunoassay-kit (ミドリ十字(株)販売)を用いた。assay 法は二抗体法の固相法で、正常値は男子 0.5 ± 0.38 ng/ml、女子 0.5 ± 0.45 ng/ml である。

AFP は α -FETO-RIAKIT II (ダイナボット RI 研究所)を用いて測定した。正常値は 20 ng/ml 以下。

CEA は CEA-RIAKIT (ダイナボット RI 研究所)によるサンドイッチ法にて測定した。正常値は 3 ng/ml 以下。

ferritin はスパックフエリチンキット (第一ラジオアイソトープ研究所)を用いて測定した。正常値は男子 10～185 ng/ml、女子 10～131 ng/ml。

BMG は β_2 -マイクロテストシオノギ (PHADEBAS® β_2 -micro TEST)を用い、セファデックス固相法により測定した。正常値は 2 mg/l 以下。

以上の RIA 法による同時再現性は CV = 2～5%

の間にあり、一般に5%として検討した。

測定成績

1. 腎動・静脈血の血清蛋白値の比較

腎動・静脈血につき検討した11症例の36種類の血清蛋白値につき観察すると、Table 3のごとく、小腫瘍群の全測定件数164において、動・静脈間で血清蛋白値に差の認められなかったもの136、83.0%で、腎静脈に減少を認めたもの19、11.6%腎静脈に増加を認めたもの9、5.5%であった。一方大腫瘍群では腎動・静脈間に差のないもの、200中152、76.0%、腎静脈に減少を認めたもの33、16.5%、腎静脈に増加を認めたもの15、7.5%で、特に大腫瘍群と小腫瘍群との間に有意差は認められなかった。また以上のデータのごとく大多数の血清蛋白において腎動・静脈間で差のないことは、正常腎の場合さらにその差の小さいこと

を暗示するものと考えられる。この11症例における腎動・静脈血間における血清蛋白値の増減を各血清蛋白ごと一括するとTable 4、のごとくである。症例2、10および11ではすべて減少したもののみが認められ、症例2は別として症例10および11はいずれも腎腫瘍が巨大で、予後の点でも肺に多発性転移を有し、不良であった。減少を示した52血清蛋白中、この3例で35を占め67%に及んだ。そのほか症例6、7および9においても減少するものが増加に比し多く認められた。これに対し増加するものは症例3、4および5の小腫瘍群に属するものに認められた。全般的に減少するものは症例に偏って認められる傾向が著明であった。

つぎにTable 5に示すごとく、一般に腎癌で有意の増加を示すことが認められている α_1 AT、 α_1 AG、 α_1 X、Hp、Cp、ClfI、C₉、C₅、Hx、 β_2 III、 β -Lp、C₄、C₃PAなど13種の血清蛋白につき観察したが、腎静脈

Table 3. Alteration between renal arterial and venous blood with respect to 36 serum proteins

Small tumor group (5 patients)		
No difference between renal arterial and venous blood	136/164 (83.0%)	
Decrease in renal venous blood	19/164 (11.6%)	
Increase in renal venous blood	9/164 (5.5%)	
Large tumor group (6 patients)		
No difference between renal arterial and venous blood	152/200 (76.0%)	
Decrease in renal venous blood	33/200 (16.5%)	
Increase in renal venous blood	15/200 (7.5%)	

Table 4. Variations of serumproteins in renal vein blood samples

Small tumors	1.	$\uparrow$ α_2 HS $\downarrow$ C3
	2.	$\downarrow$ Alb $\downarrow$ PBP $\downarrow$ 9.5s $\downarrow$ Hp $\downarrow$ α_2 M $\downarrow$ ClsI $\downarrow$ 8s $\downarrow$ Hx $\downarrow$ β_2 III $\downarrow$ Tf $\downarrow$ β L p $\downarrow$ Pm $\downarrow$ C3 $\downarrow$ C3PA $\downarrow$ Clq $\downarrow$ IgM $\downarrow$ IgD $\downarrow$ IgG
	3.	$\uparrow$ 9.5s $\uparrow$ Hp $\uparrow$ ClsI $\uparrow$ IgA
	4.	$\uparrow$ RBP $\uparrow$ α_1 X'
	5.	$\uparrow$ Prop $\uparrow$ Clq
Large tumors	6.	$\uparrow$ α_1 X $\downarrow$ Hp $\downarrow$ IgD
	7.	$\uparrow$ RBP $\downarrow$ Hp $\downarrow$ C5 $\downarrow$ β_2 mic $\downarrow$ Prop $\uparrow$ IgA
	8.	$\uparrow$ Pre $\uparrow$ α L p $\uparrow$ α_1 X $\uparrow$ α_2 HS $\uparrow$ C9 $\uparrow$ α_2 PI $\uparrow$ β_2 III $\uparrow$ CRP $\downarrow$ Prop $\downarrow$ IgD
	9.	$\uparrow$ Pre $\uparrow$ α L p $\downarrow$ α_2 HS $\downarrow$ Gc $\downarrow$ α_2 M $\uparrow$ ClsI $\downarrow$ α_2 PI $\uparrow$ Pm $\downarrow$ Prop
	10.	$\downarrow$ Alb $\downarrow$ α 1AT $\downarrow$ α_1 X $\downarrow$ Gc $\downarrow$ Cp $\downarrow$ ATIII $\downarrow$ β_2 M $\downarrow$ C5 $\downarrow$ Hx $\downarrow$ β_2 III $\downarrow$ α L p $\downarrow$ C4 $\downarrow$ C3 $\downarrow$ C3PA $\downarrow$ Clq $\downarrow$ IgM $\downarrow$ IgA
	11.	$\downarrow$ 9.5s $\downarrow$ α_1 X $\downarrow$ Hp

Table 5. Alteration between renal arterial and venous blood with respect to α_1 AT, α_1 AG, α_1 X, Hp, Cp, ClsI, C₉, C₅, Hx, β_2 III, β Lp, C₄ and C₃PA

Increase in renal venous blood		
Small tumor group	3/61 (4.9%)	
Large tumor group	5/77 (6.5%)	
Decrease in renal venous blood		
Small tumor group	6/61 (9.8%)	
Large tumor group	14/77 (18.2%)	

における増減の傾向は一定でなく、臨床上有意のものは得られなかった。

つぎに腎癌由来培養細胞にて *in vitro* の産生が考えられている α_1 AT, Alb, Hp, β -Lp, Tf, C₃, C₃PA, BMG などについて腎静脈血の検討を行なうと Table 6 のごとく増加したものはほとんどなく、減少が小、大両腫瘍群にいずれも19%程度認められるのみである。

以上血清蛋白の腎動・静脈間の増減とその種類には特定の関係は認められず、その変動も症例に偏っており一定の成績は得られなかった。ただ予後不良の大き

Table 6. Alteration between renal arterial and venous blood with respect to α_1 AT, Alb, Hp, β Lp, Tf, C₃, C₃PA and BMG

Increase in renal venous blood		
Small tumor group	1/37 (2.7%)	
Large tumor group	0/46 (0%)	
Decrease in renal venous blood		
Small tumor group	7/37 (18.9%)	
Large tumor group	9/46 (19.6%)	

い腫瘍症例の腎静脈に減少する血清蛋白が多い傾向があり、腎腫瘍内での血清蛋白の異化、排出、再吸収、リンパ系との異常交通など、病的動態を思わせるものがあった。

2. 腎動・静脈血の腫瘍マーカーの比較

5種類のマーカーにつき症例の腎動・静脈血の検討を行なった。その成績は Table 7 に一括表示した。異常高値は症例6, 10および11に認められた。

β -HCG に関しては症例10の腎動脈で正常値であったが、腎静脈において 20.6ng/ml と高値を示し、腎

Table 7. Serum concentrations of tumor markers

Pts. No.		β -HCG (ng/ml)	AFP (ng/ml)	CEA (ng/ml)	Ferritin (ng/ml)	BMG (mg/L)
1	A	0.7	1.0	1.5	34	0.8
	V	0.6	1.0	1.7	32	0.9
2	A	<0.1	1.0	3.0	18	0.8
	V	0.1	4.0	1.3	13	0.8
3	A	0.2	1.0	1.0	44	1.6
	V	0.2	1.0	1.8	95	1.6
4	A	0.2	1.0	1.6	102	1.2
	V	0.4	9.0	0.8	145	0.8
5	A	0.2	1.0	1.3	70	1.4
	V	0.3	2.0	1.5	80	1.8
6	A	0.2	1.0	2.0	495	1.1
	V	0.2	1.0	1.7	460	1.8
7	A	0.2	1.0	1.7	63	0.6
	V	0.2	1.0	1.7	60	0.5
8	A	0.2	7.3	2.2	175	0.8
	V	0.2	5.8	2.2	112	0.6
9	A	0.1	5.3	1.7	125	0.6
	V	0.1	1.0	1.7	142	0.8
10	A	0.3	4.9	2.0	410	3.0
	V	20.6	1.0	1.6	280	2.4
11	A	0.3	48.1	4.3	390	0.4
	V	0.2	33.6	2.0	285	4.2

A : Renal arterial blood

V : Renal venous blood

癌での合成が強く推定された。

AFP については症例11において腎動脈 48.1 ng/ml, 腎静脈 33.6 ng/ml と、後者に減少を示しながらいずれも高値であった。ただ本症例は多発性肺転移のほか、肝転移も認められたので、軽度の AFP 値の上昇の意義は不明といわざるをえない。

CEA についても症例11の腎動脈に 4.3 ng/ml と軽度の上昇があり、腎静脈は正常値であった。日本人正常人血中 CEA レベル⁹⁾は 0~2.5 ng/ml, 92%, 2.5~5.0 ng/ml, 6.6%, 5.0~10.0 ng/ml, 1.4% とされているので、本症例の CEA 値の解釈には注意を要する。

ferritin についても症例 11において腎動脈 390 ng/ml, 腎静脈 285 ng/ml, 症例 10において腎動脈 410 ng/ml, 腎静脈 280 ng/ml と高値でいずれも腎静脈に減少が認められた。両症例とも遠隔転移を有し、血清蛋白についても腎静脈に減少するものが著明に認められたことと関連があるかもしれない。症例 6 では腎動・静脈とも高値で、両者間にほとんど差は認められ

なかった。また正常値内であるが、この assay 法からみた ferritin の測定感度からかなり高値をとりながら、腎静脈に ferritin の増加が症例 3 および 4 に認められ、腎癌での合成が推定された。

BMG においては症例11の腎動脈では 0.4 mg/l と正常値であるが、腎静脈では 4.2mg/l と高値を示し、腎癌での産生が強く推定された。

以上一般に腎動・静脈間で多数の血清蛋白に減少を示し、巨大な腎癌を有した進行症例である症例10, 11に多くの腫瘍マーカーの動きが認められ、特に β -HCG, BMG の合成の可能性が示唆された。

3. 術前・後における腎癌症例の血清蛋白の比較

無転移および有転移腎癌症例それぞれ13例に認められた血清蛋白異常に対し、腎摘除術と転移の有無が与える影響を Table 8 に一括表示した。各症例群13例の術前・後の血清蛋白を平均値±標準偏差で表し、比較は Student t test により検定した。

無転移症例では腎摘除術後 Alb, α_1 , AT, α_1 AG, Hp, C₉, Hx などが有意の変動をもって正常値に移行した。

Table 8. Postoperative changes of clinically remarkable proteins

Serum proteins	Normal adults	Patients with renal cancer	
		Preoperation	Postoperation
Alb	100±15%	M-	79±15% *
		M+	89±8%
α_1 AT	111±25	M-	74±15
		M+	80±19
α_1 AG	103±25	M-	162±75 *
		M+	111±24 **
α_1 X	97±32	M-	157±54
		M+	171±58 *
Tf	107±29	M-	187±78 **
		M+	113±28 *
Cp	195±20	M-	170±95
		M+	180±113 *
Hp	93±34	M-	179±105
		M+	107±18 *
β Lp	121±32	M-	173±65
		M+	192±104 *
C ₄	102±31	M-	79±16
		M+	86±18
C ₉	102±34	M-	80±16 *
		M+	89±24 *
IgA	94±34	M-	164±50
		M+	132±34 *
Hx	112±26	M-	144±47
		M+	186±80 *
Hx	112±26	M-	248±156 **
		M+	116±69 *
Hx	112±26	M-	222±129
		M+	196±107 *
Hx	112±26	M-	144±28
		M+	147±49
Hx	112±26	M-	141±38 *
		M+	196±69 *
Hx	112±26	M-	144±48
		M+	108±35 *
Hx	112±26	M-	166±96
		M+	153±61 *
Hx	112±26	M-	211±80 **
		M+	137±40 *
Hx	112±26	M-	224±117
		M+	198±101 *
Hx	112±26	M-	119±60
		M+	94±20 **
Hx	112±26	M-	137±54
		M+	128±36 *
Hx	112±26	M-	127±37 *
		M+	98±31 *
Hx	112±26	M-	117±25
		M+	130±30 *

M-: without metastasis * p<0.05
M+: with metastasis ** p<0.01

有転移症例では当然ながら腎摘除術後も有意の増、減を示したものは少なく、わずかに Tf, β -Lp のみであった。その他には意味のある変動は認められなかった。また無転移症例の術後と有転移症例の術後の間には α_1 AT, α_1 AG, α_1 X, Cp, Hp, C₄, IgA, Hx などにおいて有意の差が認められ、術後経過、予後などの観察上 α_1 AT, α_1 AG, Hp, Hx などが注目に価すると考えられた。

考 察

最近 biochemical markers の測定は悪性腫瘍の診断、さらに一歩進んで腫瘍の局在診断や臨床経過や予後をモニターする上からも有用視されている。

今回対象とした腎癌は一般に大きい腫瘍を有するものが多く、主として1本の腎動脈から豊富な血流を受け、腎静脈に還流されてゆく。一条¹⁰⁾によると腎癌における血管構築は1層の内皮細胞に被われ、腫瘍細胞間隙が血管腔を形成し、動・静脈と直結しているといわれる。したがって原則として腫瘍細胞と内皮細胞の間に間質が介在しておらず、この状態は腫瘍細胞が脱落して直接血流中に入ること、動・静脈瘻が発生しやすく、腫瘍血管というよりも無数の血液腔の形態をとっている点で特異と考えられる。また腎は生化学的に多様な機能を有するので、腎癌症例の腎動・静脈血の血清蛋白や各種の腫瘍マーカーを測定、比較することにより、*in vitro* におけるそれらの腎癌における産生の可能性を検討した。この研究において正常腎の腎動・静脈血が得られていない点で問題を残すが、36種類の血清蛋白の全測定数364中287(78.8%)において、腎動・静脈間で有意差を認めず、一方腎静脈血に減少のみられたものの52, 14.3%, 増加は24, 6.6%であった。減少を示したもののほとんどは対象症例11例中5例に集中しており、増減とその血清蛋白の分子量との間にも一定の関係は認められず、正常腎ではさらに腎動・静脈間で血清蛋白量には差のない可能性が極めて大きいと考えられた。減少を示した血清蛋白のほとんどが特定の症例、すなわち腫瘍の巨大なものに集中していた点は、その広汎な腫瘍血管腔からリンパ系に体液の移行した可能性や、腫瘍における異化や吸着なども考慮されよう。Rawson¹¹⁾によると腎実質内 lymphatic channels は腎皮質外側にて大きい菲薄な静脈と連携を保ち、1つの網状組織を形成し、この部分において体液の交換の可能性のあることが示唆されている。腎癌組織内では当然この両者の関係がさらに大きく変化を受けているものと考えられる。

一方増加を示した血清蛋白についてもある程度限定

した症例に集中する傾向が認められたが、特に血清蛋白の種類とは密接な関係もなく、増加の機序については説明できなかった。

以上腎動・静脈血の血清蛋白の変動から腫瘍における産生の可能性を論ずることはできず、むしろ腫瘍の大きい場合、腎静脈において多数の血清蛋白が減少する機序の存在が推定された。

担癌生体にしばしば認められる各種の血清蛋白の変動の意義についてはすでに発表した論文で述べたので、ここでは省略する。臨床経過、特に転移との関係で血清蛋白の術前・後の比較を行なったが、無転移症例の術後検査では Alb, α_1 AT, α_1 AG, Hp, C₉, Hx などが有意の変動をもって正常値に移行し、特に α_1 AT, α_1 AG, Hp, Hx の場合、術後無転移症例との間に有意差が認められ、これらの動きは経過観察上有用と考えられた。有転移症例の術後では β -Lp のみがさらに増加を示した点は、*in vitro* にて腎癌細胞培養液中に β -Lp の産生が報告⁷⁾されている点と合せて、今後 α_1 AT とともに注目すべきと考えられる。

腎癌における血清 CEA の報告は多数みられるが、CEA 陽性率は Chu ら¹²⁾の52%, Reynoso ら¹³⁾の57%, Wechsler ら¹⁴⁾, LoGerfo ら¹⁵⁾の25%, 伊東¹⁶⁾の36.3%, 長田ら¹⁷⁾の50%, 木戸ら¹⁸⁾の45%の報告がある。一般に腎癌においても末期症例に陽性率が高く、臨床経過観察上も有用なマーカーである。今回の筆者らの成績では、すでに測定成績のなかで述べたごとく、腎癌における CEA 産生は積極的に支持されるものではなかった。

血清あるいは尿中 BMG と腎癌についての報告はきわめて少なく、柳沢ら¹⁹⁾は16例の腎癌において血清 BMG 値は正常であったが、尿中 BMG は14例、88%に高値を示したと報告している。Nilsson ら²⁰⁾, Evrin ら²¹⁾の報告では悪性腫瘍で血清 BMG の上昇が認められるとされ、また悪性腫瘍浸潤度判定上有用との報告もみられる。また Evrin ら²¹⁾はヒト由来の各種培養細胞において BMG の *in vitro* 産生を認めている。かかる観点から、柳沢ら¹⁹⁾の腎癌症例における尿中 BMG 値の上昇は興味あるところである。筆者らの症例11の腎静脈に明確な BMG の増加が認められ、腎癌での産生が示唆されたが、BMG の半減期は約6時間と他のマーカーに比して短いので、腎動・静脈間の差が一層明瞭に得られた可能性が高い。

血清 ferritin と泌尿器悪性腫瘍については木戸ら²²⁾の報告がみられるが、腎癌35例中19例、54%に高値を示し、かつ stage の高いほど高値を示す傾向が強く、腎摘除術後低下し病巣の進展により上昇が認められた

と述べている。また漆崎ら²³⁾も腎癌9例中5例に血清 ferritin の上昇を認め、腎癌では腫瘍マーカーとして確実なものがないだけにこれらの報告は今後重要視されよう。さらに漆崎ら²³⁾は悪性腫瘍が腫瘍 ferritin を産生し血中に流出する点について各種ヒト悪性腫瘍移植ヌードマウスを用い、腫瘍が血液中に ferritin を放出するかどうかを検討し、悪性腫瘍における高 ferritin 血症が腫瘍産生由来であることを示唆した。しかし転移に伴う実質臓器の細胞崩壊、輸血による網内系の鉄量の増加なども血清 ferritin 上昇の機序に関与していることを考慮すべきとしている。筆者の症例6, 10および11において血清 ferritin 値の上昇を認めた。また腎動脈に比し腎静脈に増加している症例4および9を含めると5症例に増加を認めたことになる。ただ症例10および11では腎動脈に比し腎静脈に低値を示したが、血清蛋白にも同様の変動を示した大きい腫瘍であることが関係あるかもしれない。

HCG は辜丸腫瘍の場合と異なり、腎癌では腫瘍マーカーとして重要視されていない。Surfrin ら²⁴⁾は57例の腎癌において血中 HCG の上昇は1例も認めず、Lange ら²⁵⁾は50例の腎癌中血清 β -HCG の上昇は3例に認めたが、10 mIU/ml 以下の低値であったと述べている。筆者の症例10で腎動脈 0.3 ng/ml 腎静脈 20.6 mg/ml の高値を認めたが、 β -HCG の半減期が45分と短いため明確な腎癌での産生を推定せしめる結果が得られたものと考えられる。

AFP の場合も腫瘍マーカーとしての意義は認められておらず、Lange ら²⁵⁾は50例の腎癌で血清 AFP の上昇は1例も認められなかったと報告している。筆者の症例11で腎動、静脈に軽度の上昇を認めたが、AFP は転移性肝癌で上昇することが認められており、症例は肝転移を有するのでそのための上昇を否定しない。

以上各種腫瘍マーカーのうち β -HCG, BMG が進行性腎癌症例10および11において、明確な産生が推定される結果を示した。血管内カテーテル操作による腫瘍領域からの biochemical markers の検討は、半減期の短いもの程末梢血液との間に明確なコントラストの得られる可能性が高く、腫瘍の局在診断に必要な条件と考えられる。その点、 α -HCG, β -HCG などの20分、あるいは45分といった短い半減期のマーカーは有望視されよう。

筆者はさらに別の実験において、ヒト腎癌由来培養細胞株の培養液中の腫瘍マーカーを測定し、BMG と β -HCG の産生を認めている(未発表)。この *in vitro* の結果は今回の症例10における β -HCG, 症例11にお

ける BMG の増加を支持する点で興味深い。

結 語

1. 腎癌11症例の腎動・静脈血の36種の血清蛋白量を測定し、比較検討した。巨大な腫瘍症例において多数の血清蛋白が腎静脈で減少する傾向が認められた。腎静脈で増加を示した血清蛋白においては一定の傾向は認められず、ある種の血清蛋白の腎癌における産生の可能性は推定されなかった。

2. β -HCG, AFP, CEA, ferritin, BMG の腎癌での合成を検討し、 β -HCG 1例, BMG 1例, ferritin 5例において、それぞれ産生の可能性が示唆された。

3. 無転移腎癌13症例の腎摘除術後に、Alb, α_1 AT, α_1 AG, Hp, C₉, Hx などが正常値に移行し、術後も有転移腎癌13症例との比較では α_1 AT, α_1 AG, Hp, Hx などにおいて有意差が認められ、これらの血清蛋白の異常は再発、腫瘍残存など臨床経過との関連で注目すべきものと考えられた。

この研究に症例の提供を賜った関連病院の諸先生に感謝致します。

なおこの論文の一部は第18回日本癌治療学会において筆者の一人久住が発表した。またこの研究の一部は文部省科学研究費の補助を受けており、付記して謝意を表します。

文 献

- 1) 久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光：泌尿器悪性腫瘍患者における dysproteinemia と線溶について。日泌尿会誌 65: 488~499, 1974
- 2) 久住治男・中嶋和喜・塚原健治・打林忠雄・黒田恭一：泌尿器悪性腫瘍患者における血清蛋白の変動。泌尿紀要 24: 1045~1051, 1978
- 3) 久住治男・中嶋和喜・塚原健治・黒田恭一：膀胱癌患者における血清蛋白の変動。泌尿紀要 26: 265~271, 1980
- 4) Sherwood JB, Goldwasser E: Erythropoietin production by human renal carcinoma cells in culture. Endocrin 99: 504~510, 1976
- 5) Davidson JK, Clark DC: Renin-secreting juxtaglomerular cell tumor. Brit J Radiol 47: 594~597, 1974
- 6) Hollifield JW, Page DL, Smith C, Michelakis AM, Stabb E, Rhamy R: Renin-secreting clear cell carcinoma of the kidney. Arch Intern Med 135: 859~864, 1975
- 7) 渡辺敏輝・飯島邦仁・田島知行：培養ヒト腎臓癌細胞株(GEP-1)による血漿蛋白質の産生。医学

- のあゆみ 110: 604~606, 1979
- 8) 右田俊介：ヒト血清蛋白分画微量分析法の開発。
第3回日本免疫学会総会記録, p. 122, 1973
- 9) 平井秀松：CEA (その1) —測定法とその臨床的
検討—。日本臨床 34: 1274~1279, 1976
- 10) 一条貞敏：腎腺癌の血管構築と病態の解釈—血管
造影所見の解釈を中心に—。日泌尿会誌 62: 125
~130, 1971
- 11) Rawson AJ: Distribution of the lymphatics of
the human kidney as shown in a case of carci-
nomatous permeation. Arch Path 47: 283~292
1949
- 12) Chu TM, Shukla SK, Mittleman AO, Murphy
GP: Plasma carcinoembryonic antigen in renal
cell carcinoma patients. J Urol 111: 742~744,
1974
- 13) Reynoso G., Chu TM, Holyoke D, Cohen E,
Nemoto T, Wang J-J, Chuang J, Guinan P,
Murphy GP: Carcinoembryonic antigen in
patients with different cancers. JAMA 220:
361~365, 1972
- 14) Wechsler M, LoGerfo P, Feminella J, Lattimer
JK: The cancer associated antigen test as an
index to failure of complete removal of urological
cancers. J Urol 109: 699~701, 1973
- 15) LoGerfo P, Krupey J, Hansen HJ: Demon-
stration of an antigen common to several varie-
ties of neoplasia: assay using zirconyl phosphate
gel. New Engl J Med 285: 138~141, 1971
- 16) 伊東三喜雄：泌尿器科領域の悪性腫瘍における癌
胎児性抗原。第一報 臨床的意義。泌尿紀要 22:
555~564, 1976
- 17) 長田尚夫・井上武夫・田中一成：泌尿器科領域悪
性腫瘍における血中, carcinoembryonic antigen。
西日泌尿 40: 22~28, 1978
- 18) 木戸 晃・町田豊平・三木 誠・大石幸彦・上田
正山・柳沢宗利・飯尾正彦・山田英夫・末広牧子
：泌尿器科領域悪性腫瘍における CEA の検討。
日泌尿会誌 68: 751~757, 1977
- 19) 柳沢宗利・町田豊平・三木 誠・大石幸彦・上田
正山・木戸 晃：各種泌尿器科疾患における血清
および尿中 β_2 -microglobulin。核医学 17: 147~
153, 1980
- 20) Nilsson K, Evrin P-E, Weish KI: Production
of β_2 -microglobulin by normal and malignant
human cell lines and peripheral lymphocytes.
Transplant Rev 21: 53~84, 1974
- 21) Evrin PE, Wibell L: Serum β_2 -microglobulin
in various disorders. Clinica Chemica Acta
43: 183, 1973
- 22) 木戸 晃・町田豊平・三木 誠・大石幸彦・佐々
木忠正・上田正山・柳沢宗利・田代和也・飯尾正
宏・山田英夫・黒田 彰：泌尿器科領域の悪性腫
瘍における ferritin 測定の意義 (第一報)。日泌
尿会誌 71: 383~390, 1980
- 23) 漆崎一郎・新津洋司郎：腫瘍とフェリチン。癌と
化学療法 7: 1505~1519, 1980。
- 24) Surfrin G, Mirand EA, Moore RH, Chu TM,
Murphy GP: Hormones in renal cancer. J
Urol 117: 433~438, 1977
- 25) Lange PH, Hakala TR, Fraley EE: Serum
 α -fetoprotein and β -human chorionic gonadotro-
pin levels in patients with nonseminomatous
germ cell testicular cancer. Minn Med 58:
813~815, 1975

(1981年3月23日受付)