

術後糖尿病が自然治癒した腎癌の2例

湯村 寧¹, 山下 雄三¹, 仙賀 裕¹

神座慎一郎², 五島 明彦³

¹茅ヶ崎市立病院泌尿器科, ²じんざクリニック, ³五島クリニック

TWO CASES OF RENAL CELL CARCINOMA WITH DIABETES MELLITUS THAT WAS HEALED AFTER NEPHRECTOMY

Yasushi YUMURA, Yuzo YAMASHITA, Yutaka SENGU,
Shinichiro JINZA² and Akihiko GOTO³

¹The Department of Urology, Chigasaki municipal hospital

²Jinza Clinic, ³Goto Clinic

Two cases of renal cell carcinoma presenting with uncontrolled diabetes mellitus are reported. A 61 and 64-year-old women with hyperglycemia were incidentally found to have a right renal tumor. Laboratory investigation of both cases revealed glucose of 324 mg/dl and 357 mg/dl, HbA1c of 9.3% and 8.9%, respectively. Hyperglycemia had been controlled by administration of 25 and 58 units of insulin, respectively. In both cases, after a radical nephrectomy, the diabetic state completely resolved without insulin administration. Immunohistological study revealed the tumor cells positive in one case and negative in the other case for interleukin (IL) 6.

(Hinyokika Kiyo 53 : 301-305, 2007)

Key words : Renal cell carcinoma, Diabetes mellitus

緒 言

腎細胞癌, とくに rapid type の腎癌は進行様式も急速であり予後も悪く, 多くのサイトカインを放出し, 高熱・貧血・肝機能障害といった paraneoplastic syndrome をきたす。

腎癌から産生されると考えられるサイトカインの代表的なものとして IL-1 β , IL-6, TNF- α などがあるが¹⁾, 特に IL-6 は腎癌全体の約25~50%で上昇しているといわれ^{1,2)}, paraneoplastic syndrome を来たす腎癌症例では76%の症例で血清中に検出されるという報告もあり³⁾, paraneoplastic syndrome の主要な原因と考えられている。さらに近年 IL-6 はインスリン抵抗性との関連も報告されている^{4,5)}。今回われわれはコントロール不良の糖尿病の原因となったと思われる腎癌を2例経験した。2例とも腎摘出後に糖尿病が改善しており paraneoplastic syndrome の1つとして耐糖能異常が出現していたと考えられる症例であった。さらにこの2症例の病理検査に IL-6 による免疫染色を加えて行った。若干の文献的考察を添え報告する。

症 例

症例 1

患者 : 61歳, 女性

現病歴 : 以前から近医で糖尿病を治療中。2004年の



Fig. 1. Computed tomography (CT) of Case 1. CT showing the right renal mass (11.5×6×5 cm in size, arrow).

2月中旬から右季肋部痛あり, 腹部エコーで肝腫瘍を疑われ, 同年3月8日当院内科受診。CTにて右腎上極に11.5×6×5 cmの内部不均一な腫瘍を認め (Fig. 1), 同日当科紹介受診。CT上他臓器への転移は認められなかった。

検査所見では重度糖尿病と腎機能低下を認める以外には大きな異常はなかった (Table 1)。

臨床経過 : 糖尿病コントロールのため3月30日当院代謝内分泌内科に入院した。入院時, 血糖降下剤の内服を行っていたが, 血糖のコントロールは不良であり, 食事制限 (1,600 kcal/day) とインスリン速効型

Table 1. Laboratory findings on admission

	Case 1	Case 2
Height (cm)	150.9	152.8
Weight (kg)	50.5	42.5
B.M.I	22.2	18.2
BP (mHg)	150/90	118/72
Hb (g/dl)	13.1	6.0
Ht (%)	40.1	21.7
WBC (/cc)	6,000	6,700
plt ($\times 10^4$ /cc)	25.8	55.8
TP /Alb (g/dl)	7.0/4.5	8.3/2.7
BUN/Cr (mg/dl)	17.7/0.86	13.0/0.66
Na/K/Cl (mEq/l)	138/4.2/100	132/4.7/99
LDH/GOT/GPT (IU/l)	281/23/27	119/13/12
Alp/ γ GTP(IU/l)	357/30	501/27
CRP (mg/dl)	0.3	18.9
Glu (mg/dl)	324	357
HbA1c (%)	9.3	8.9
CPR (μ g/day)	59.4	30.6
Urine RBC/WBC (/hpf)	2.8/4.0	6.8/13.2
Daily urine sugar (mg/dl)	1,270	2,681
24hr CCr (ml/min)	48.67	39.43

19単位・中間型10単位の、併せて一日29単位による血糖コントロールに切り替えた。この時点で比較的良好なコントロールが得られ、最終的には1,440 kcalの食事制限と、インスリンは速効型・中間型併せて25単位で血糖コントロールが可能であった。術前に38°C以上の高熱や血小板・白血球の上昇といった paraneoplastic syndrome を示唆するような所見はみられなかった。泌尿器科に転科し、4月28日根治的右腎摘出術を施行したが手術翌日から血糖値は低下しインスリン投与は行わなかった (Fig. 2)。

術後経過：再発予防のためインターフェロン α (スミフェロン300万単位) を週3回投与し経過観察を行っていたが2005年2月肝転移・傍大動脈リンパ節転移が出現しIL-2を連日投与するも効果なく最終的に緩和医療目的でホスピスへ転院した。転移出現時・IL-2治療中の検査では高血糖は見られなかった。

切除標本と病理所見：肉眼的には腫瘍は11×7 cm大で、腫瘍内に出血が広範に認められた。組織学的には、G3に相当する強い核異型を示し、好酸性顆粒状の比較的豊かな胞体を有する腫瘍細胞が alveolar structure を示して増殖する腎細胞癌であった。腫瘍内静脈・リンパ管浸潤が認められ、組織学的進展度はpT2であった。免疫染色を同時に施行したがIL-6に染色される部分はみられなかった (Fig. 3A, B)。

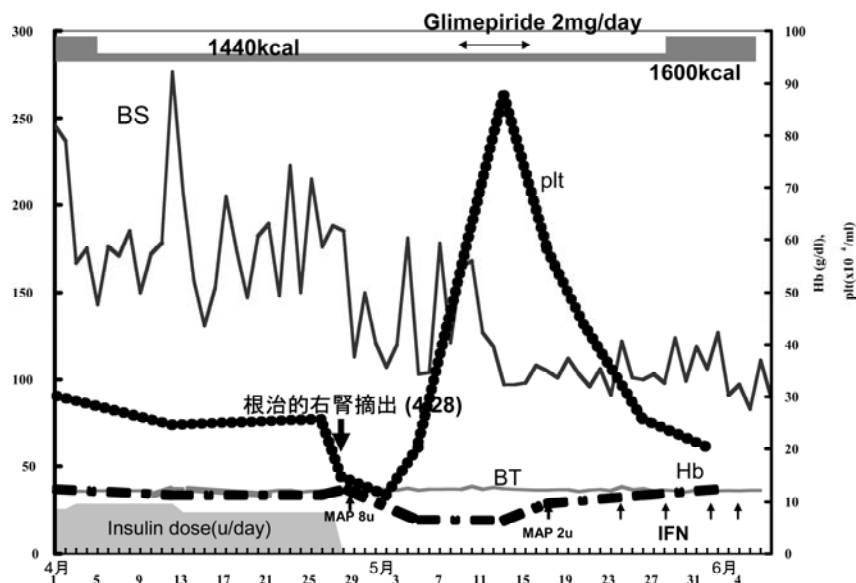
症例2

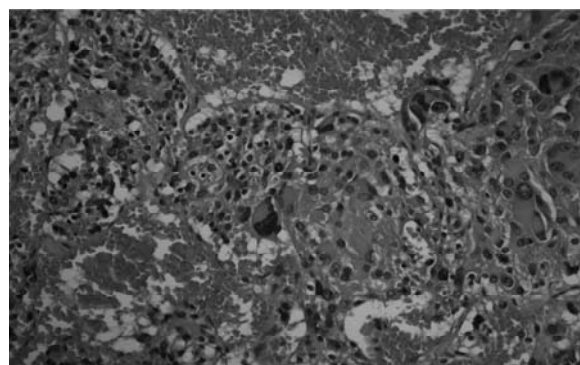
患者：64歳、女性

現病歴：2004年9月13日、体重減少を主訴として当院内科を受診。CTで右腎上極に8×6×5 cmの腫瘍と傍大動脈リンパ節の腫大をみとめ、10月4日当科紹介受診 (Fig. 4)。

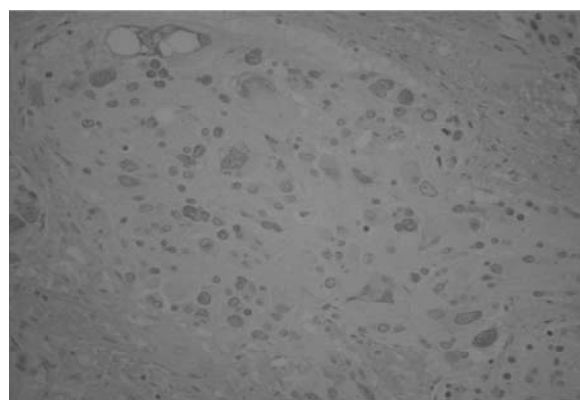
現症・検査所見：糖尿病以外にアルブミンの低下、貧血、血小板の増加、CRPの上昇がみられた (Table 1)。

臨床経過：症例1と同様に代謝内分泌内科にて血糖コントロールを手術に先立ち行った。当初、1,440 kcal/dayの食事制限と速効型19単位・中間型14単位のインスリンでコントロールを開始したが、良好なコントロールがつかず、最終的には、一日インスリン速効型50単位・中間型8単位と合計58単位を使用した。手術直前より38°C台の熱発があり、血小板、CRPも高値だったが、paraneoplastic syndromeと考え、11月17日根治的右腎摘出ならびにリンパ節切除を施行した。

**Fig. 2.** Clinical course of Case 1.



A



B

Fig. 3. Renal tumor and its microscopic appearance of case 1. A: Microscopic appearance of the renal tumor: Pathological diagnosis was renal cell carcinoma, pT2b, Grade 3, INF β , ly1, v1 (HE stain $\times 20$). B: Immunohistochemical staining of IL-6 ($\times 20$). Tumor cells were negative for IL-6.

血糖値は速やかに低下し、術後2日目からはインスリンを使用せず、体温も正常化し、血小板、CRPも低下した (Fig. 5).

術後経過: 再発予防のためインターフェロン α (スミフェロン300万単位) を投与し2006年2月現在まで

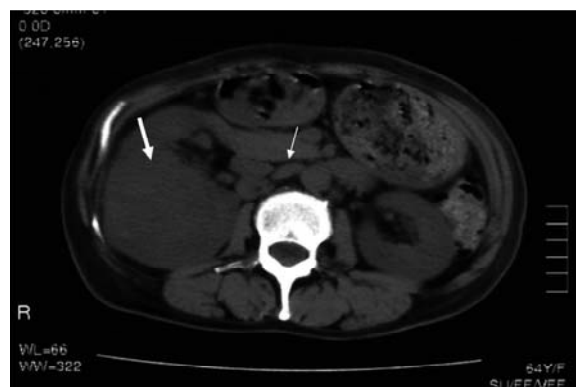


Fig. 4. Computed tomography (CT) of Case 2. CT showing the right renal mass (8 $\times$ 6 $\times$ 5 cm in size, large arrow) and Para aortic lymph node swelling (small arrow).

再発は見られない。また特にカロリー制限はしていないが高血糖もなく、元気に生活している。

切除標本と病理所見: 肉眼的には腫瘍径は約8 cm, 黄色調で一部に出血が見られた。組織学的には, G3に相当する強い核異型を示し, 好酸性顆粒状の胞体を有する腫瘍細胞の増殖を優勢像とし, G1 から G2 に相当する小型で核異型に乏しく, 胞体が明るい腫瘍細胞の増殖する部分が混在する腎細胞癌であった。腫瘍内静脈浸潤が認められ, 組織学的進展度は pT2 であった。切除したリンパ節には転移像はなく, 炎症性の変化のみであった。免疫染色を同時に施行したところ, Interleukin-6 が核異形の強い部分で染色された (Fig. 6A, B)。

考 察

悪性腫瘍患者と糖尿病との関連については以前から報告があり⁶⁾, 代謝内分泌内科領域では糖尿病経過中の急性増悪例, 高齢者における急速な糖尿病発症例には悪性腫瘍の検索を行うべきとされる⁷⁾。悪性腫瘍患者のインスリン抵抗性の原因については近年 IL-1,

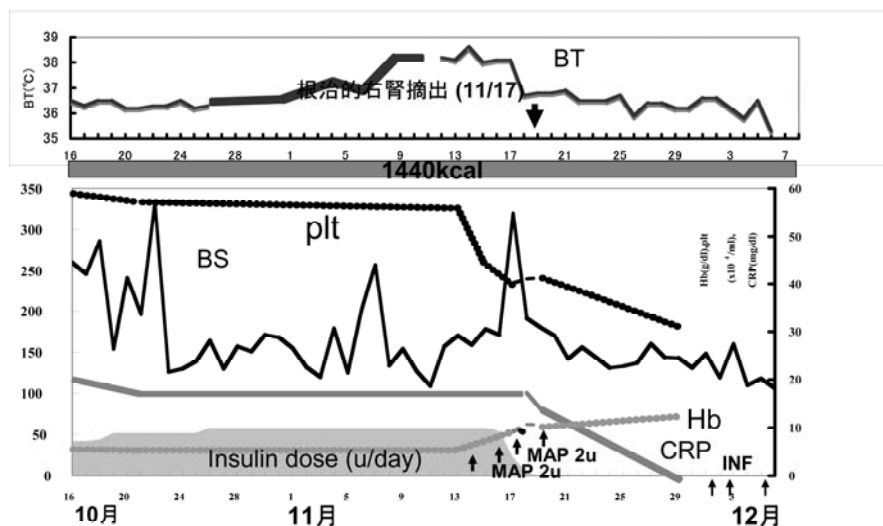


Fig. 5. Clinical course of Case 2.

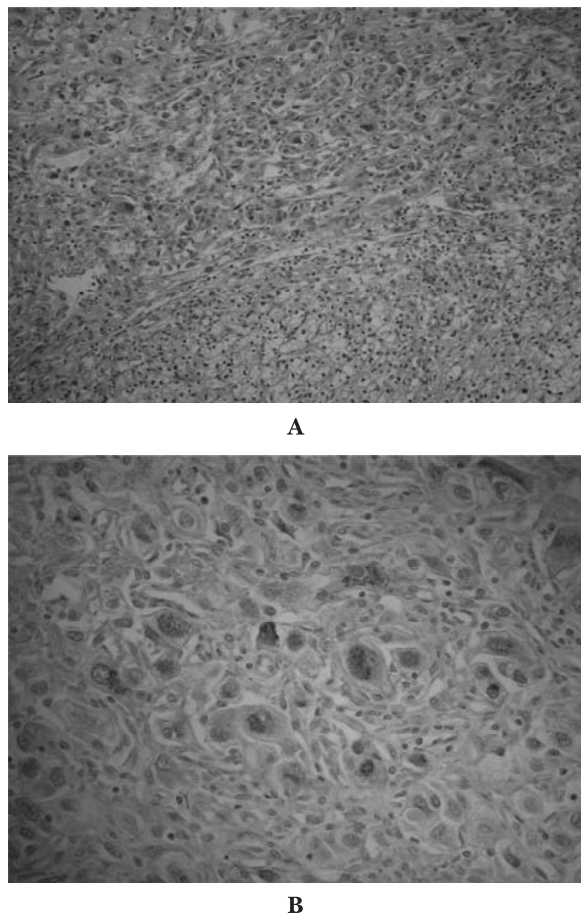


Fig. 6. Renal tumor and its microscopic appearance of case 2. A: Microscopic appearance of the renal tumor: Pathological diagnosis was renal cell carcinoma, pT2b, Grade 3, INF β , v1 (HE stain $\times 20$). B: Immunohistochemical staining of IL-6 ($\times 20$). Tumor cells were positive for IL-6.

IL-6, IL-8, TNF- α などのサイトカインが関与することが動物実験において示唆されている⁷⁾。このうち特に IL-6 は腎癌においては paraneoplastic syndrome の主要な原因の1つと考えられており¹⁻³⁾インスリン抵抗性とも大きく関与しているとされる⁴⁾。その機序として、膵臓の β 細胞からのインスリン分泌を低下させる⁹⁾、脂肪細胞の分化を抑制する¹⁰⁾といった可能性が示唆されている。

手術により糖尿病が治癒した腎癌症例はわれわれが調べた限り、自験例を含めて11例が報告されているが、調べた限りで臨床病期・悪性度と高血糖には一定の傾向はなく、多くの症例で発熱や体重減少・疼痛といった随伴症状が認められている。このような症状も切除後に改善していることから、高血糖も paraneoplastic syndrome の1つとして考えられうると思われる。いずれの報告も腎癌から何らかの物質が産生され、高血糖を来した可能性を示唆しているが、これら11例のうち経過中にサイトカインを測定した報告は

塚本らの1例のみで、彼らは IL-6 の値が病勢に反映されたと報告している⁷⁾。自験例の場合、いずれも術後のインスリンレベルを測定していないため、術前後の比較ができない。そのため腎癌が高血糖の原因であるという根拠は間接的な事象のみとなるが、症例1については免疫染色で癌組織内に IL-6 の存在が証明できなかったこと、また高血糖以外に発熱や血小板増多・肝機能障害といった paraneoplastic syndrome の随伴症状がないことを考えると、高血糖には腎癌から産生された、IL-6 以外の何らかの物質が関与していた可能性が高いと思われる。さらに高血糖も、症例2とは異なり使用したインスリンの総量が比較的少ないことを考えるとインスリンへの影響があったとしても、IL-6 と比べ影響の少ない物質が関与していたのではないかと思われた。一方症例2については、術前から糖尿病以外にアルブミンの低下、貧血、血小板の増加、CRP の上昇があり、手術直前より 38°C 台の熱発といった paraneoplastic syndrome の随伴症状があったこと、さらにこれらの症状も術後高血糖とともに消失したこと、免疫染色で IL-6 が陽性であった事などを考えると、高血糖は随伴症状の1つであり、IL-6 が関与していた可能性があると思われる。IL-6 は前述したように腎癌全体の25~50%で上昇しているといわれる。しかし上昇しているすべての症例で高血糖があるわけではなく、また症例1のように術後治癒した糖尿病があっても、癌細胞内に IL-6 の存在が証明できなかったことを考えると一概に IL-6 のみが耐糖能異常の原因とはまだいいきれないと思われる。その他のサイトカインやホルモンやその類似物質なども含めた検索が必要と考えられた。

文 献

- 1) 浜尾 巧, 金山博臣, 菅 政治, ほか: 腎細胞癌におけるインターロイキン 1 β (IL-1 β), インターロイキン 6 (IL-6), 腫瘍壊死遺伝子- α (TNF- α) の血清値および遺伝子発現. 日泌尿会誌 **85**: 563-570, 1994
- 2) Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, et al.: Interleukin-6 in renal cell carcinoma. J Urol **148**: 1778-1782, 1992
- 3) Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al.: Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. Int J Cancer **72**: 424-430, 1997
- 4) Makino T, Noguchi Y, Yoshikawa T, et al.: Circulating interleukin-6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. Br J Surg **85**: 1658-1662, 1998
- 5) Forger P, Basso D, Pasquali C, et al.: Portal but not peripheral serum levels of interleukin 6 could interfere with glucose metabolism in patients with pan-

- creatic cancer. Clin Chim Acta **277**: 181-189, 1998
- 6) Lundholm K, Holm G and Schersten T: Insulin resistance in patients with cancer. Cancer Res **38**: 4665-4670, 1978
- 7) 塚本和久, 森澤雄司, 深山正久, ほか: IL-6 産生腎細胞癌に伴い高血糖を呈した症例. 糖尿病 **46**: 15-22, 2003
- 8) Del Rey A and Basedovsky HO: Metabolic and neuroendocrine effects of pro-inflammatory cytokines. Eur J Clin Invest **22**: 10-15, 1992
- 9) Southern C, Schulster D, Green IC, et al.: Inhibition of insulin secretion from rat islets of Langerhans by interleukin-6. an effect distinct from that of interleukin-1. Biochem J **272**: 243-245, 1990
- 10) Ohsumi J, Sakakibara S, Yamaguchi J, et al.: Troglitazone prevents the inhibitory effects of inflammatory cytokines on insulin-induced adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. Endocrinology **135**: 2279-2282, 1994

(Received on August 11, 2006)
(Accepted on December 28, 2006)