

エリスロポエチン産生腎腫瘍の1例

国立大阪病院泌尿器科（医長：下江庄司博士）

並 木 幹 夫
下 江 庄 司RENAL CELL CARCINOMA PRODUCING ERYTHROPOIETIN :
REPORT OF A CASE

Mikio NAMIKI and Shoji SHIMOE

*From the Department of Urology, Osaka National Hospital
(Chief: Dr. S. Shimoe M. D.)*

A patient with renal cell carcinoma producing increased erythropoietin resulted in secondary erythrocytosis was presented.

A 68-year-old man was admitted to our clinic with a chief complaint of macroscopic hematuria in April, 1977. Angiograms demonstrated a huge tumor of the right kidney with multiple liver metastases. Despite transcatheteral embolization of the right renal artery and progesterone therapy, the patient died in September, 1977. The histopathological study showed adenocarcinoma of the right kidney by autopsy.

Since admission the patient had erythrocytosis. Bioassay and hemagglutination-inhibition assay for erythropoietin were performed. The assay of the plasma, the urine and the extract of the tumor showed that erythropoietin activity was significantly greater than normal value. In view of these results, erythrocytosis associated with the tumor appears to be secondary to the production of erythropoietin from the tumor.

The literatures concerning incidence and mechanism of association between erythrocytosis and tumors were reviewed. A discussion was made about significance of estimating erythropoietin level in the clinical practice in future.

緒 言

赤血球増多を伴った腫瘍の存在については、かなり以前より知られており、すでに1929年 Bliss¹⁾が腎腫瘍の症例を報告しているのをはじめ、1932年 Becker²⁾の肝癌の症例、1942年竹内³⁾の小脳血管腫の症例などが見られる。しかし、当時は赤血球増多の原因について、さまざまな推論がなされたにすぎなかった。ところが近年、エリスロポエチンが生理的および病的状態における赤血球生成を一次的に調節していること、その生成に腎が重要な役割を演じていることなどが明らかにされたことから⁴⁻⁷⁾、腫瘍に伴った赤血球増多もエリスロポエチンの産生過剰のためではないかと考えられるようになり⁸⁾、腫瘍摘出により赤血球の減少や血中

エリスロポエチン活性の低下がおこる事実⁹⁻¹²⁾、さらには、腫瘍抽出液あるいはのう腫液中より高単位のエリスロポエチン活性が証明されたこと^{10,11,13)}などから、現在では、腫瘍で産生されたエリスロポエチンによって、赤血球増多が引き起こされていると考えられるようになった。

われわれも最近、赤血球増多を伴い、高エリスロポエチン活性を呈した腎腫瘍の1例を経験したので報告し、併せて若干の文献的考察を加えたい。

症 例

患者：68歳，男子。

初診：1977年4月6日。

主訴：肉眼的血尿。

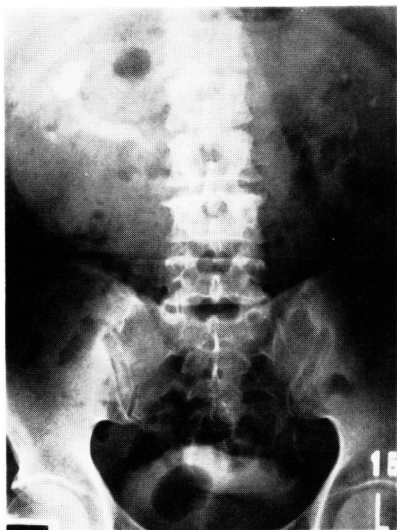


Fig. 1. 排泄性腎盂造影

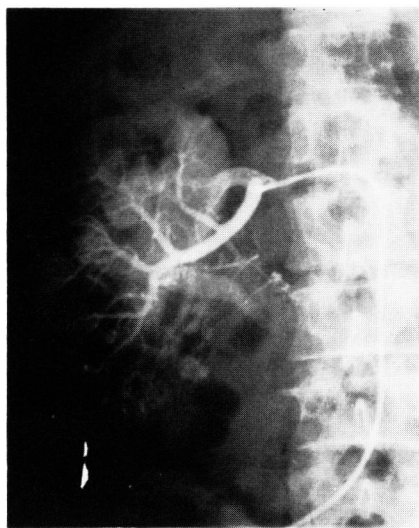


Fig. 2. 選択的右腎動脈造影

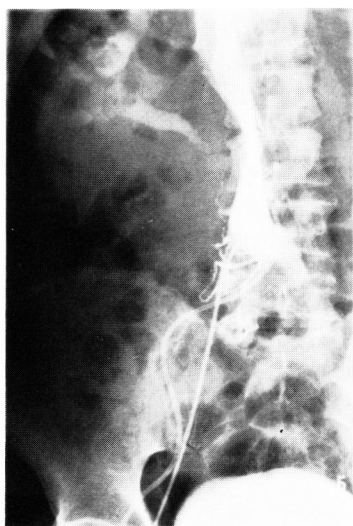


Fig. 3. 下大静脈造影

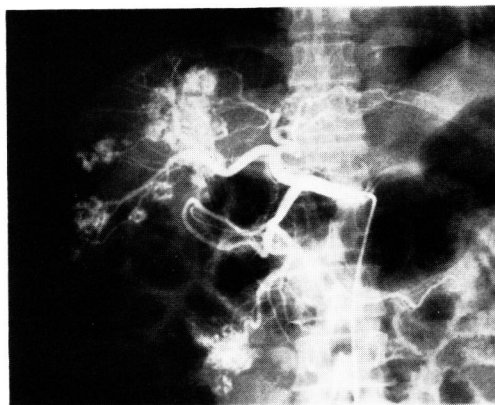


Fig. 4. 腹腔動脈造影



Fig. 5. 摘出標本 (剖検時)

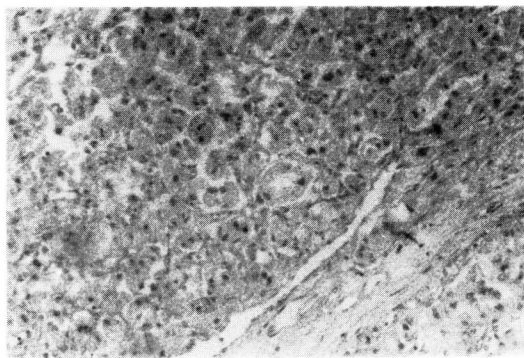


Fig. 6. 病理組織像

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1976年12月頃より、肉眼的血尿があるも放置していたが、1977年3月、肉眼的血尿とともに右側腹部痛も出現したため某市民病院を受診、排泄性腎盂造影にて右腎腫瘍を疑われ、当科へ紹介された。

現症：体格中等、栄養良。全身皮膚は紅潮。眼瞼結膜充血様。右側腹部に圧痛あり。その他の理学的所見に異常を認めず。

検査成績：〔血圧〕140～70 mmHg、〔血沈〕1時間値1 mm、2時間値1 mm。〔検血〕RBC $878 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 22.2 g/dl, Ht 67.3%, WBC $8,800 / \text{mm}^3$, MCV $77 \mu^3$, MCH 25.2 μg , MCHC 32.9%。〔止血機能〕bleeding time 2分, platelets $20.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$, その他の止血機構にも異常なし。〔血液化学〕Na 142 mEq/l, K 5.1 mEq/l, Cl 107 mEq/l, BUN 19 mg/dl, creatinine 1.1 mg/dl, uric acid 8.1 mg/dl, acid phosphatase 3.6 K.A.U.。〔肝機能〕total protein 7.0 g/dl, A/G比 1.26, GOT 12 K.U., GPT 5 K.U., LDH 386 W.U., LAP 99 G.R.U., γ -GTP 24 mU/ml, I.I. 7, ALP 13.6 K.A.U.。〔チゼリウス〕albumin 52.1%, α_1 -globulin 6.9%, α_2 -globulin 12.2%, β -globulin 11.1%, γ -globulin 17.7%。〔免疫電気泳動〕IgG 1,480 mg/dl, IgA 316 mg/dl, IgM 145 mg/dl。〔血清〕CRP 2+, ASLO 60 T.U.。〔梅毒血清反応〕slide test (－), TPHA (－)。〔検尿〕RBC (卅), WBC (－), 蛋白 (+), 糖 (－), pH 6。〔尿細菌培養〕(－)。

胸部レ線：異常所見なし。

心電図：異常所見なし。

膀胱鏡：異常所見なし。

排泄性腎盂造影：右腎下極に space-occupying lesion を認める (Fig. 1)。

選択的右腎動脈造影：右腎中央部より下極に異常血管の集合像を認める (Fig. 2)。

下大静脈造影：腫瘍による下大静脈の圧排が認められる (Fig. 3)。

腹腔動脈造影：多発性肝転移が認められる (Fig. 4)。

以上の所見より、肝転移を伴う右腎腫瘍と診断した。

治療および経過：選択的右腎動脈塞栓術およびプロゲステロン製剤（ヒスロン®）を中心とする薬剤療法を施行したが、臨床所見の改善なく、1977年9月6日、癌性悪液質のため死亡した。

剖検所見：右腎は重量約300 gで、肉眼的に腫瘍は腎中央部より下極にわたっており、腎動脈塞栓術のため、正常部を含めて大部分壊死に陥っていた (Fig. 5)。肝は重量約1,500 gで、右葉に直径5 cm以下の転移巣が多数認められた。

病理組織所見：①Adenocarcinoma (mixed cell type) of the right kidney with remarkable necrosis (Fig. 6)。②Organized thrombosis of renal artery with recanalization。③The metastases to right pararenal fatty tissue, surrounding tissue of the adrenal, the liver and the left kidney。

本症例は初診時より、赤血球数の異常な増多を示していたところより (Table 1), エリスロポエチン活性の測定を施行した。測定法は, hemagglutination inhibition による免疫化学的方法^{14,15)}と、多血マウス法

Table 1. 血液検査値の経過

		〔RBC〕	〔Hb〕	〔Ht〕	〔Plat.〕	〔WBC〕	〔Analysis〕
4月	6日	878万	22 g/dl	67%	21万	8,800	
4月	19日	811万	20 g/dl	55%	27万	10,900	Neutro. 78% Eosino. 1% Lymph. 21%
6月	8日	800万	21 g/dl	66%	25万	7,200	
7月	27日	813万	22 g/dl	68%	28万	8,800	Neutro. 79% Mono. 2% Lymph. 19%
8月	17日	633万	18 g/dl	54%	16万	8,600	
9月	6日	591万	16 g/dl	50%	31万	10,400	

Table 2. 血液検査値と erythropoietin 値

	(RBC)	(Ht)	(WBC)	(Plat.)	(Erythropoietin 活性)
4月19日	811万	55%	10900	27万	血漿 100miu/ml (HA1 assay: 正常値 15~59 miu/ml) 尿中 300miu/ml (HA1 assay: 正常値 15~45 miu/ml)
6月3日	800万	66%	7200	25万	下大静脈血漿 0.976 % Fe ⁵⁹ incorporation 右腎静脈血漿 0.987 % Fe ⁵⁹ incorporation 肝静脈血漿 0.728 % Fe ⁵⁹ incorporation (bioassay: control 値 0.298 % Fe ⁵⁹ incorporation)
9月6日 (死亡)	591万	50%	10400	31万	右腎腫瘍抽出液 1.596 % Fe ⁵⁹ incorporation 肝転移部抽出液 0.325 % Fe ⁵⁹ incorporation (bioassay: control 値 0.298 % Fe ⁵⁹ incorporation)

Table 3. 赤血球増加を伴った疾患例

腫瘍	報告症例数
腎臓癌	100
良性腎臓障害 (cysts, adenoma, hydronephrosis)	33
小脳血管腫	50
副腎皮質癌, 過形成	8
Pheochromocytoma	3
卵巣腫瘍	7
子宮筋腫	15
Hepatoma	7

(Waldmann and Rosse, 1964¹⁸⁾より引用)

による Bioassay^{16,17)}を併用した。結果は Table 2 に示すごとく、血中および尿中で正常値を数倍上まわる活性を記録し、腎腫瘍部の抽出液でも同様に異常に高い活性が検出された。以上のことより、腎腫瘍から産生された過剰なエリスロポエチンが、二次的に異常な赤血球増多をきたしていたと考えられる。

考 察

(1) 赤血球増多を伴った腫瘍症例

緒言に述べたごとく、赤血球増多を伴った腫瘍の症例は、1929年の Bliss¹⁾の腎腫瘍の症例以来、かなり多数の報告があり^{2,3,9)}、1964年 Waldmann and Rosse¹⁸⁾は約 200 例を集計しているが (Table 3)、腎腫瘍が最も多数を占めている。

Table 4. 本邦で報告された赤血球増多を伴った腎腫瘍症例

	Authors	Year	Age & Sex	RBC	Ht	WBC	Plat.	Erythropoietin 活性	腫瘍摘出後の経過
1	田辺・ほか	1962	54 M	737万	69%	正常	正常	血漿 ↑	
2	井上・宮川	1962		638万	57%	6700	23万		RBC 正常化
3	"	1962		600万	51%	6900	16万		RBC 正常化
4	田中・ほか	1963	64 M	710万					
5	Seki	1963		600万		9000	29万		
6	岡本・ほか	1965	65 M	623万	61%				RBC 正常化
7	外山・ほか	1973	64 M	640万	64%	4800	12万	血漿 ↑ 腫瘍抽出液 ↑ 転移巣抽出液 ↑	[RBC 正常化 Epo. 正常化]
8	藤井・ほか	1976	66 M	650万	63%	5500	22万	血漿 ↑ 腫瘍抽出液 ↑	[RBC 正常化 Epo. 正常化]
9	三方・ほか	1976	64 M	634万	52%	5600	32万	血漿 ↑ 腫瘍抽出液 ↑	RBC 正常化
10	自験例	1978	68 M	811万	55%	10900	27万	血漿 ↑ 腫瘍抽出液 ↑ 転移巣抽出液 →	

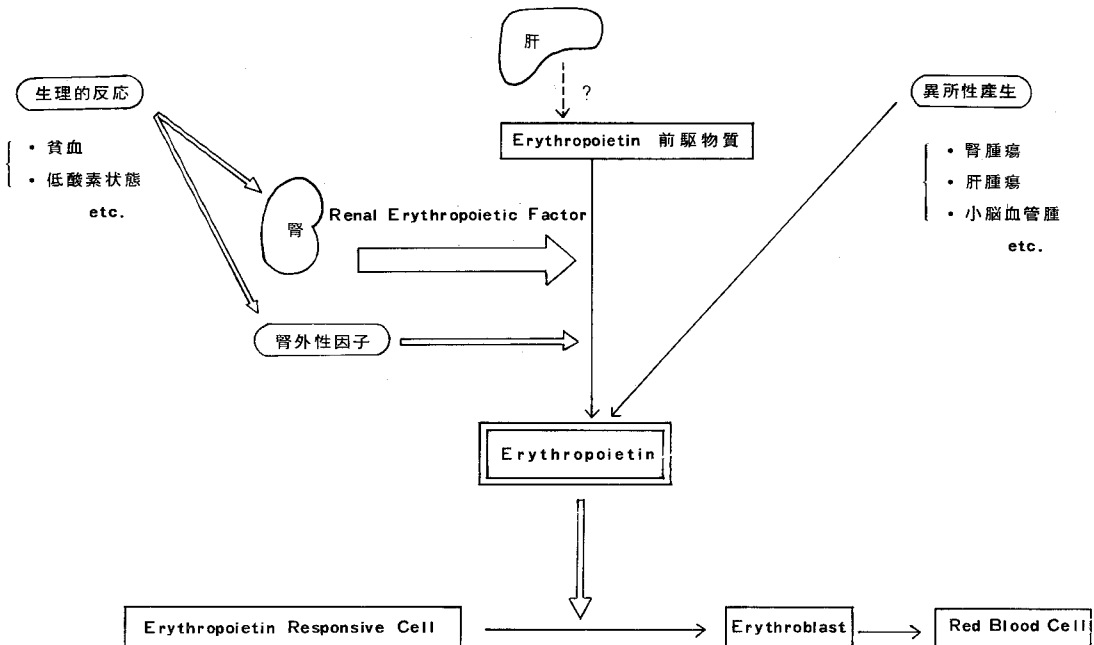


Fig. 7. Erythropoietin 産生機構

一方、これらの疾患に赤血球増多を伴う頻度は、諸家の報告によりかなり異なるが、腎腫瘍の場合1.3%~8%との報告が多い^{11,19,20}。ちなみに本邦における赤血球増多を伴った腎腫瘍の報告は現在まで9例ある^{19,21~27} (Table 4)。

(2) 腫瘍に伴う赤血球増多の原因

赤血球生成においてエリスロポエチンが主要な役割を果たしている事実^{7,17,28,29}、および赤血球増多を伴う腫瘍の抽出液より高単位のエリスロポエチン活性が検出された^{10,11,13,18}ことなどより、従来、腫瘍に伴う赤血球増多は、過剰に産生されたエリスロポエチンによって直接引き起こされていると考えられてきた。近年、正常腎の抽出液から有意なエリスロポエチン活性が検出できないという実験結果^{30,31}などから、生理的状态でのエリスロポエチン産生は、腎で直接起こるのではなく、腎で分泌される renal erythropoietic factor が前駆物質に作用してエリスロポエチンが作られるとする説が有力になってきた^{30,32~35}。これに対し、腫瘍に伴う赤血球増多は、生理的機序とは異なった、異所的に産生されたエリスロポエチン活性を有する物質によって引き起こされていると考えられている (Fig. 7)。しかし、その異所的に産生された物質が、果してエリスロポエチンか否かは、完全に純化されたエリスロポエチンが未だ存在しないため不明である。

(3) エリスロポエチンの臨床的応用

まず第1に、腎性貧血患者など血中エリスロポエチン活性の低下している患者への投与は、将来、純化されたエリスロポエチンが大量に精製されれば実用化されるであろう³⁶。

また、移植腎に拒絶反応が起ると、血中エリスロポエチン活性が上昇することから^{37~39}、高久²⁸はエリスロポエチン活性を簡単に、しかも鋭敏に測定できるようになれば、将来、拒絶反応の予知の指標として使用可能となるかもしれないと述べている。

赤血球増多を伴い、高エリスロポエチン活性を呈する腫瘍では、当然これらの値が腫瘍の消長を反映するであろうが、最近、Sufrin ら⁴⁰や Murphy ら^{39,41,42}は、赤血球増多を伴わない腎腫瘍においても高エリスロポエチン活性を示すものが、かなり高頻度で存在することを発見し、これらの値を腎腫瘍の治療効果判定や、経過観察に役立てようとしていることは興味深い。

以上のようなエリスロポエチンの臨床的応用が試みられているが、いずれも純化されたエリスロポエチンが大量に精製されねば、完全な実用化は不可能であり今後この方面の研究の発展が待たれる。

結 語

以上、最近われわれが経験したエリスロポエチン産生腎腫瘍と思われる1例を報告し、若干の文献的考察

を加えた。

稿を終えるにあたって、エリスロポエチン活性の測定をしていただいた東京大学第3内科千葉省三博士、国立大阪病院検査科小野利枝氏および高宮脩氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Bliss, T. L.: Ann. Int. Med., 2: 1,155, 1929.
- 2) Becker, F.: Klin. Wsch., 11: 1,260, 1932.
- 3) 竹内 正：日本病理会誌, 32: 223, 1942.
- 4) Reissmann, K. R.: Blood, 5: 372, 1950.
- 5) Jacobson, L. O. et al.: Nature, 179: 633, 1957.
- 6) 中尾喜久・白倉卓夫：総合臨床, 11: 925, 1962.
- 7) 高久史磨：代謝, 10: 147, 1973.
- 8) Waldmann, T. A. et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 149: 509, 1968.
- 9) Forssell, J.: Nord. Med., 30: 1,415, 1946.
- 10) Nixon, R. K. et al.: Arch. Int. Med., 106: 797, 1960.
- 11) Hewlett, J. S. et al.: New Eng. J. Med., 262: 1,058, 1960.
- 12) Rosenbach, L. M. and Xefteris, E. D.: J. Amer. Med. Asso., 176: 136, 1961.
- 13) Gurney, C. W.: Trans. Ass. Amer. Physicians, 73: 103, 1960.
- 14) Lange, R. D. et al.: Israel J. Med. Sci., 7: 861, 1971.
- 15) Jordan, T. A. et al.: Amer. J. Med. Technol., 41: 146, 1975.
- 16) 清水 勝：血液と脈管, 6: 813, 1975.
- 17) 千葉省三：臨床検査, 21: 423, 1977.
- 18) Waldmann, T. A. and Rosse, W. F.: Tumors producing erythropoiesis stimulating factors. In Hemoglobin. Its precursors and metabolites., p. 276, Sunderman, F. W. and Sunderman, F. W., Jr. Eds., J. B. Lippincott, Philadelphia and Montreal, 1964.
- 19) 井上彦八郎・宮川光生：最近医学, 17: 1,695, 1962.
- 20) 高久史磨：臨床血液, 12: 1, 1971.
- 21) 田辺福德・ほか：日内会誌, 49: 1,228, 1962.
- 22) 田中 昇・ほか：臨床血液, 4: 485, 1963.
- 23) Seki, M.: 日本腎臓学会誌, 5: 92, 1963.
- 24) 岡本重礼・ほか：日本泌尿会誌, 56: 357, 1965.
- 25) 外山圭助・ほか：臨床血液, 17: 166, 1976.
- 26) 三方律治・ほか：臨床血液, 17: 365, 1976.
- 27) 藤井 浩・ほか：日本泌尿会誌, 67: 302, 1976.
- 28) 高久史磨：血液と脈管, 2: 1,445, 1971.
- 29) 高久史磨：ホルモンと臨床, 22: 927, 1974.
- 30) 千葉省三：日内会誌, 61: 366, 1972.
- 31) Goldwasser, E.: Blut, 33: 135, 1976.
- 32) Kuratowska, Z. et al.: J. Lab. Clin. Med., 64: 226, 1964.
- 33) Contrera, J. F. et al.: Blood, 28: 330, 1966.
- 34) Zanjani, E. D. et al.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 125: 505, 1967.
- 35) Gordon, A. S. and Zanjani, E. D.: Isr. J. Med. Sci., 7: 963, 1971.
- 36) 高久史磨：Medicina, 11: 1,106, 1974.
- 37) Abbrecht, P. H. and Greene, J. A., Jr.: Ann. Int. Med., 65: 908, 1966.
- 38) Westerman, M. P. et al.: Lancet, 2: 755, 1967.
- 39) Murphy, G. P. and Mirand, E. A.: Rev. Surg., 28: 236, 1971.
- 40) Sufrin, G. et al.: J. Urol., 117: 433, 1977.
- 41) Murphy, G. P. et al.: Cancer, 26: 191, 1970.
- 42) Murphy, G. P. et al.: Oncology, 33: 154, 1976.

(1978年5月25日受付)