

α -Fetoprotein (AFP) 産生腎細胞癌の1例

平尾病院泌尿器科 (院長: 平尾和也)

青木 勝也, 中農 勇, 高島 健次, 平尾 和也

日生病院泌尿器科 (部長: 平松 侃)

平 松 侃

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 平尾佳彦教授)

藤本 清秀, 影林 頼明, 大園誠一郎, 平尾 佳彦

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA
PRODUCING ALPHA-FETOPROTEIN

Katsuya AOKI, Isamu NAKANOU, Kenji TAKASHIMA and Kazuya HIRAO

From the Department of Urology, Hirao Hospital

Tadashi HIRAMATSU

From the Department of Urology, Nissei Hospital

Kiyohide FUJIMOTO, Yoriaki KAGEBAYASHI, Seiichiro OZONO and Yoshihiko HIRAO

From the Department of Urology, Nara Medical University

Renal cell carcinoma (RCC) producing alpha-fetoprotein (AFP) is a rare condition with only 11 cases reported in Japan to our knowledge. A 69-year-old man was admitted to our hospital for further examination of an incidental right renal tumor. Laboratory tests showed markedly increased serum level of AFP whereas both HBs antigen and anti-HCV antibody were negative. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed a right renal tumor but no tumor in liver, testis or lymph node. We performed right radical nephrectomy. Serum level of AFP declined within the normal range 7 weeks after nephrectomy according to its half-life curve. The tumor specimen was composed mainly of granular cells. Immunohistochemical examination of the tumor cells proved the presence of AFP in the cytoplasm.

The possibility of AFP as a tumor marker of renal cell carcinoma in this case was presented.
(Acta Urol. Jpn. 47 : 477-480, 2001)

Key words: α -Fetoprotein, Renal cell carcinoma

緒 言

α -fetoprotein (AFP) は肝細胞癌や精巣腫瘍の腫瘍マーカーとして広く利用されているが, AFP 産生腎細胞癌の報告は非常に稀である. 今回われわれは, 免疫組織染色にて AFP 陽性細胞を証明しえた腎細胞癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 69歳, 男性

主訴: 右腎腫瘍の精査

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1995年より慢性肝炎の治療のため近医に入院していた. 1997年9月に血中 AFP 値が 4,899.8 ng/dl (基準値: 10 ng/ml 以下) と高値を示したため, 腹部超音波断層検査および CT を施行された. 両検

査で右腎下極に長径 6 cm 大の腫瘍を指摘されたため, 精査加療を目的に当院へ紹介され, 1997年10月24日に入院した.

入院時現症: 体格は中等度. 体温 36.4°C. 腹部は平坦軟で, 腹壁静脈瘤もなく理学的所見に異常を認めなかった. 黄疸は認めず.

入院時検査所見: 末梢血液像, 血液生化学検査に異常を認めなかったが, 血中 AFP が 4,899.8 ng/dl と著明に上昇していた. HBs 抗原, 抗 HCV 抗体は共に陰性であった. また, 尿所見にも異常を認めなかった.

画像診断: CT では右腎下極に直径 6 cm 大の充実性腫瘍を認め, 腫瘍の内部が不均一に濃染されていた (Fig. 1). MRI でも右腎下極に充実性腫瘍を認め, 内部が淡く造影されていた. また, 両検査で腎腫瘍と周囲臓器との境界は明瞭で, 肝内には明らかな腫瘍は認めなかった.

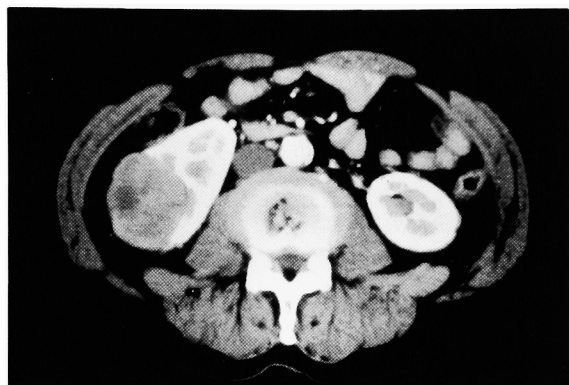


Fig. 1. A CT scan showed a heterogeneously enhanced mass with low density area possibly due to hemorrhagic necrosis at a lateral portion of the right kidney.

以上より右腎細胞癌と診断し、1997年10月30日根治的右腎摘除術を施行した。摘出腎の肉眼的所見では、腫瘍は黄色 充実性であり、一部出血性壊死を伴っており、腎実質との境界がやや不明瞭であった (Fig. 2)。

病理組織所見：HE 染色では胞体は好酸性で腫瘍細胞は密に配列していた。granular cell が大部分であったが、一部 clear cell も混在していた。病理組織学的には、腎癌取扱い規約（第3版、1999年4月）に準じて granular cell carcinoma, grade 3, pT3a, INF- β と診断された (Fig. 3)。また、腎門部リンパ節転移は認めなかった。ABC (avidin-biotin complex) 法を用いた AFP 免疫組織染色では clear cell の胞体内に陽性染色を認め (Fig. 4)、AFP 産生腎細胞癌と診断した。

術後 AFP 値の推移：術後 AFP 値は減衰曲線に乗って漸減し、術後7週間目には 6.3 ng/ml と正常範囲まで下降した。術後12カ月を経過するまでは、AFP 値は 2.2~7.4 ng/ml と正常範囲内であったが、1999年4月に AFP 値は 13.7 ng/ml と上昇を認め、2000年6月には 63.9 ng/ml (レクチン分画比 L1+

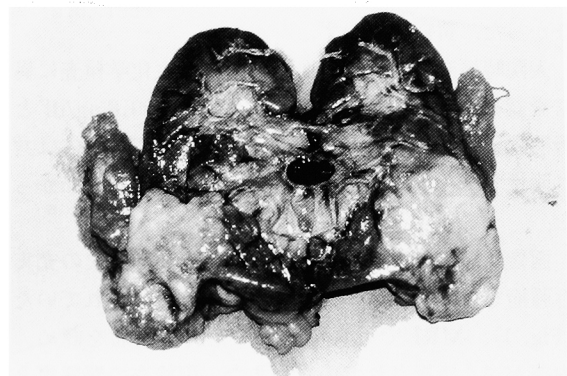


Fig. 2. Macroscopic appearance: A yellowish and solid tumor was seen with hemorrhage and necrosis.

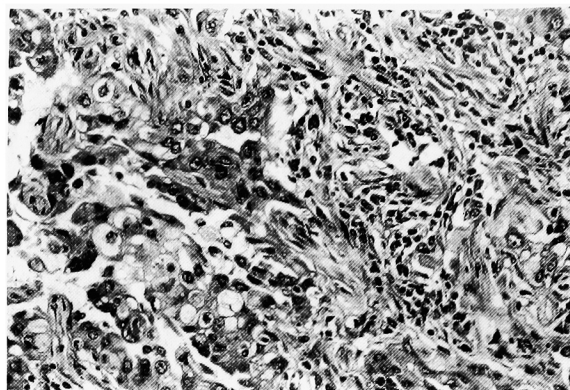


Fig. 3. Histopathological specimen (HE, $\times 400$): These carcinoma cells showed eosinophilic cytoplasmic stain with a majority of granular cell subtype.

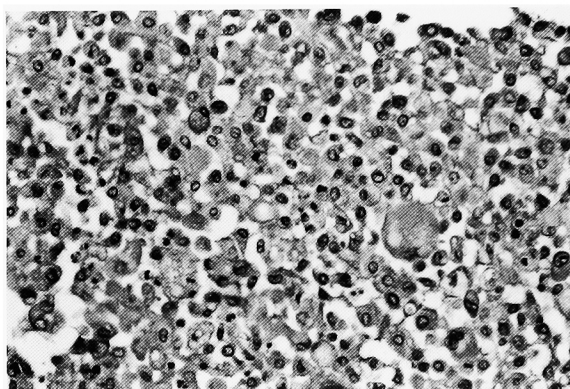


Fig. 4. Immunohistochemical staining: (AFP, $\times 400$). AFP was widely positive at the cytoplasm of the clear cells.

2: 15.7%, L3: 84.3%) と高値を示した。しかし術後38カ月の現在も、画像上は局所再発、転移を認めておらず、また肝原発腫瘍や慢性肝炎の増悪も認めていないが、AFP の推移と再発・転移に関して外来で厳重に経過観察を行っている。

考 察

AFP は主として原発性あるいは転移性肝癌や yolk sac tumor で上昇することが知られており、これらの腫瘍マーカーとしては有用である。しかし、その他の悪性疾患や慢性肝炎などでも血中 AFP 値の上昇を認める例が報告されている¹⁾。その中でも肝転移を伴わない腎細胞癌症例で血中 AFP 値の上昇を示した症例は稀であり、われわれの調べ得たかぎり、本邦では自験例を含めて12例が報告されているにすぎない (Table 1)²⁻¹¹⁾。

一般に、AFP 産生腫瘍は胎児期に AFP 産生が認められている肝、卵黄嚢、消化管などから発生する腫瘍であることがほとんどである。正常腎の糸球体および尿管上皮に AFP の局在が証明されたとの報告¹²⁾もあるが、ほとんどの場合、腎では検出されない。

Table 1. Reports of renal cell carcinoma producing AFP

報告者	年齢	性	患側	主訴	術前 AFP	免疫染色	組織型	転移, 浸潤	転帰
石田ら	50	M	右	左肩甲骨下角部腫瘍	698.9	未施行	clear cell	骨	癌死
西村ら	54	M	右	腰痛, 右肩部痛	600	未施行	clear cell	骨	癌死
岡田ら	58	M	右	体重減少, 高Ca血症	16,000	陽性 (clear cell)	mixed cell	なし	他因死
高倉ら	51	F	左	食欲不振, 左季肋部腫瘍	234,700	陽性	mixed cell	左副腎, 脾, 横隔膜, 下大静脈	癌死
Morimoto ら	64	F	右	咳嗽, 腹部膨満感	24,240	陽性	clear cell	腹膜, 胸膜, 大網, 横隔膜, 肺, 骨	癌死
高井ら	63	M	右	右側腹部痛, 血尿	555.3	陽性	mixed cell	肺, 骨, リンパ節	癌死
Saito ら	58	M	右	右側腹部痛	418	弱陽性 (clear cell), 陽性 (granular cell)	clear cell	下大静脈, 上行結腸	癌死
外山ら	65	M	左	体重減少	1,170	陰性	clear cell	肝	癌死
Minamoto ら	71	F	右	腹部解満感	204	陽性 (clear cell)	sarcomatoid	肺, 肝, リンパ節, 右副腎, 上行結腸	癌死
Aoyagi ら	66	M	左	腹部膨満感	68	未施行	clear cell	リンパ節	生存
矢内原ら	44	M	左	腹痛, 下肢脱力	610	陽性	不明	腰椎	生存
自験例	69	M	右	右腎腫瘍精査	4,899.8	陽性 (clear cell)	granular cell	なし	生存

である。AFP 産生腎細胞癌においては、AFP 産生能を有する胎生細胞へ、腫瘍細胞が退行性に分化することが推測されるが、肝細胞癌では AFP 発現関連遺伝子の 5' 側の低メチル化が原因との指摘もある¹³⁾

過去の報告例の術前の血中 AFP 値は、68～234,700 ng/ml であり、各報告症例における血中 AFP 値の推移は本症例を含めて臨床経過によく対応している。AFP の局在が免疫組織染色で証明されていない症例もあるが、腎細胞癌において AFP が産生されたものと考えられる。病理組織学的には clear cell subtype と mixed cell subtype とが認められるが、AFP の免疫組織染色にて mixed cell subtype の場合でも clear cell subtype の部分で、AFP 陽性細胞を認める例が多かった。

一方、Francisco ら¹⁴⁾は腎細胞癌患者の血中 AFP 値を測定し、腎細胞癌75例のうち8例(11%)に上昇が認められたと報告している。この8例中3例では肝転移を伴っていたが、残りの5例は、明らかな肝転移もなく、臨床経過に併せて血中 AFP 値も推移したとしている。本邦および海外での症例を併せても、AFP 産生腎細胞癌の報告は少数であるため、AFP が腎細胞癌における有用な腫瘍マーカーになるとは考えられない。したがって、すべての腎細胞癌症例において AFP を測定することの意義はきわめて小さいと考えられるが、本症例のごとく、肝疾患の精査中に偶然発見された AFP 高値を示す腎細胞癌症例においては、術後の followup の際の再発・転移の示標として位置づけられる。

また、自験例を含む過去の報告例では初診時に既に遠隔転移を認める例が多く、AFP 産生腎細胞癌12例中10例が遠隔転移または隣接臓器への浸潤を伴う進行癌であり、そのうち8例が癌死例であり、初診から癌死までの期間は平均9.9カ月(2～30カ月)と予後不良であった。しかし AFP 産生腎細胞癌と予後不良との相関については、症例数が少ないため、十分な検討はなされていない。本症例の場合は、初診時において転移や浸潤を認めず、根治的腎摘除術後7週目には血中 AFP 値は 6.3 ng/ml と正常範囲内に下降し、術後12カ月までは明らかな画像上の再発病変や AFP 値の上昇も認めなかった。しかし、その後 AFP 値は再上昇し、術後38カ月現在も嚴重に経過観察をしている。

近年、レクチンや concanavalin A との親和性の違いから、産生される AFP が肝細胞由来か胚細胞由来かを検討する報告がみられる⁸⁾ AFP 分画として、AFP レクチン親和性分画比の測定が可能となっている^{15,16)} レクチン親和電気泳動により、AFP-L1, AFP-L2, AFP-L3 の3個のバンドに分画される。肝硬変、慢性肝炎などでは L1 分画、転移性肝癌、卵黄嚢腫瘍、AFP 産生腫瘍では L2 分画、肝細胞癌、急性肝炎および慢性肝炎増悪時には L3 分画の増加を認める¹⁷⁾ 本症例を含め、これまでの報告では AFP レクチン親和性分画比を測定しておらず、AFP レクチン親和性分画比に関しては現在、原発性肝癌以外の腫瘍で特異的な分画の上昇パターンは報告されていない。今後 AFP 産生腎細胞癌においても検討する必要があると考えられた。

結 語

69歳男性に発生した AFP 産生腎細胞癌の1例を経験したので、本邦報告12例に対し若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第162回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) 森 浩志, 恩地森一, 太田康幸, ほか: α -Fetoprotein (AFP) 陽性を呈し肝転移を伴った胃カルチノイドの1剖検例. 癌の臨 **26**: 825-832, 1980
- 2) 石田俊武, 奥野宏直, 鍵山博士, ほか: 血清 α -fetoprotein 値陽性を示した肝臓転移を伴わない腎癌の1例. 整形外科 **34**: 313-317, 1983
- 3) 西村泰司, 原 真, 阿部祐行, ほか: 血清 α -fetoprotein 値の上昇を伴った腎癌の1例. 泌尿紀要 **30**: 903-905, 1984
- 4) 岡田 弘, 川端 岳, 守殿貞夫, ほか: 馬蹄鉄腎に発生した高 Ca 血症を伴う AFP 産生腎細胞癌の1例. 泌尿紀要 **30**: 1453-1458, 1984
- 5) 高倉範尚, 三村 久, 浜崎啓介, ほか: 血清 α -fetoprotein が高値を呈し腫瘍細胞内に α -fetoprotein CEA, human chorionic gonadotropin を証明しえた腎癌の1例. 癌の臨 **33**: 1385-1390, 1987
- 6) Morimoto H, Tanigawa N, Inoue H, et al.: Alpha-fetoprotein-producing renal cell carcinoma. Cancer **61**: 84-88, 1988
- 7) 高井計弘, 垣添忠生, 薦巢賢一, ほか: 集学的治療を行った α -fetoprotein 産生 stage IV 腎細胞癌の1例. 日泌尿会誌 **80**: 104-110, 1989
- 8) Saito S, Hatano T, Hayakawa M, et al.: Studies on alpha-fetoprotein produced by renal cell carcinoma. Cancer **63**: 544-549, 1989
- 9) 外山久太郎, 横山悦子, 渡辺隆司, ほか: α -fetoprotein 産生腎癌の1例. 内科 **70**: 1181-1184, 1992
- 10) Minamoto T, Kitagawa M, Amano N, et al.: Renal cell carcinoma producing α -fetoprotein (AFP) with a unique lectins-affinity profile. J Surg Oncol **55**: 215-221, 1994
- 11) Aoyagi Y, Mori S, Naitoh A, et al.: Alpha-fetoprotein-producing renal cell carcinoma with increased activity of n-acetylglucosaminyltransferase III. Nephron **74**: 408-414, 1996
- 12) Koda T, Ishigami S and Tanabe S: Immuno-fluorescent studies on the localization of α -fetoprotein in patients with primary liver cancer. Biken J **14**: 369-377, 1971
- 13) Peng SY, Lai PL, Chu JS, et al.: Expression and hypomethylation of alpha-fetoprotein gene in unicentric and multicentric human hepatocellular carcinoma. Hepatology **17**: 35-41, 1993
- 14) Francisco HD, Christopher JL, Avishay S, et al.: Serum biomarkers in metastatic renal cell carcinoma. Urology **38**: 6-10, 1991
- 15) 長野百合子, 吉野谷定美, 大久保昭行: 肝細胞癌患者における AFP レクチン分画アイソフォームの検討. 臨検 **38**: 613-617, 1994
- 16) 松山浩之, 森下芳孝, 中根清司, ほか: Tumor marker: AFP のレクチン親和性分画. 臨病理 **42**: 1021-1028, 1994
- 17) 中達弘能, 辛島 尚, 橋根勝義, ほか: 14年後に肺転移をきたした精巣癌の1例. 西日泌尿 **60**: 551-553, 1998

(Received on October 31, 2000)

(Accepted on January 10, 2001)