

エリスロポエチン産生乳頭状腎細胞癌の1例

産業医科大学泌尿器科¹⁾ 宗像水光会総合病院泌尿器科²⁾ 宗像水光会総合病院腎内科³⁾
宗像水光会総合病院病理診断科⁴⁾

木室里依子^{*1)}・湊 晶規¹⁾・安田幸平¹⁾・渡邊舟貴²⁾・中村仁美²⁾
寺戸三千和²⁾・稲富久人²⁾・渡邊三恵³⁾・秋葉 純⁴⁾・藤本直浩¹⁾

(受付日:2020年9月21日, 受理日:2020年10月5日)

抄録:

症例は35歳, 男性。巣状糸球体腎炎による慢性腎不全に対して維持血液透析施行中であり, 定期検査にて多血症およびエリスロポエチン高値を認めた。画像検査にて右腎腫瘍を指摘され当科紹介となった。Computed tomography 検査では, 右腎中部の嚢胞内に造影効果を示す充実性腫瘍を認めた。右腎細胞癌 cT1aN0M0 と診断し, 後腹膜鏡下右腎摘除術を施行した。病理組織学的診断は乳頭状腎細胞癌 type 2 であった。免疫組織化学染色にてエリスロポエチンの発現を認め, エリスロポエチン産生乳頭状腎細胞癌と診断した。術後エリスロポエチンは正常化した。術後24か月経過し, 再発や転移は認めていない。エリスロポエチン産生腎癌の中で, 乳頭状腎細胞癌は極めて稀であり, 若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿, 82:528-532, 2020)

キーワード: エリスロポエチン, 乳頭状腎細胞癌, 多血症, 腫瘍マーカー

緒 言

エリスロポエチン産生腫瘍の報告は腎や肝, 小脳で散見される¹⁾。今回, 多血症を契機に血中エリスロポエチン高値と腎腫瘍が指摘され, エリスロポエチン産生乳頭状腎細胞癌の診断に至った1例を経験した。我々が検索し得る限りでは, エリスロポエチン産生腎細胞癌は本邦で23例と稀で, その中でも乳頭状腎細胞癌は1例のみと極めて稀であり, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 35歳, 男性

主訴 なし

既往歴 巣状糸球体硬化症, 慢性腎不全, 慢性心不全, 症候性てんかん

家族歴 特記事項なし

喫煙歴 なし

現病歴 巣状糸球体硬化症による慢性腎不全で, 15歳時より血液透析施行中であった。エリスロポエチン製剤の投与を受けていないにもかかわらず, 2018年4月

頃より多血傾向となり, 瀉血を必要とするようになった。多血症の原因精査で, エリスロポエチン高値を認め, 造影CT検査にて右腎腫瘍を指摘され, 当科紹介となった。

入院時現症 身長163.5cm, 体重63.6kg, 血圧105/51mmHg, 脈拍95/分・整, 体温36.8℃。左前腕に内シャントあり, 腹部に手術痕なし。

血液学的検査所見 瀉血前: RBC $6.09 \times 10^6 / \mu\text{l}$, Hb 18.5 g/dL, Ht 58.6%。瀉血後: RBC $4.38 \times 10^6 / \mu\text{l}$, Hb 15.9 g/dL, Ht 45.2%, PLT $165 \times 10^3 / \mu\text{l}$, LDH 188 U/L, Ca 7.8 mg/dl, 血中エリスロポエチン濃度 42.4 mIU/ml (正常値: 4.2~23.7 mIU/ml)。

動脈血液ガス分析所見 pH 7.348, PaCO₂ 36.4 mmHg, PaO₂ 99.8 mmHg。

簡易型終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography: PSG) 検査所見 無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) 2.1回/時間 (正常値: <5回/時間)。

胸部腹部CT検査 両側に多発する腎嚢胞あり。右腎中部外側の42mm大の嚢胞内に, 単純CTで高吸収, 造影CT早期相で淡く造影され, 後期相で濃染される36mm大の充実性腫瘍を認めた (Fig. 1)。遠隔転移は認めなかった。

以上の検査結果より, エリスロポエチン高値を伴う透析関連腎腫瘍 cT1aN0M0 と診断し, 後腹膜鏡下右腎摘

* 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
TEL 093-691-7446, FAX 093-603-8724
E-mail: rieko-kimuro@med.uoeh-u.ac.jp



Fig. 1 Computed tomography image reveals a solid tumor with contrast effect within the right renal cyst.

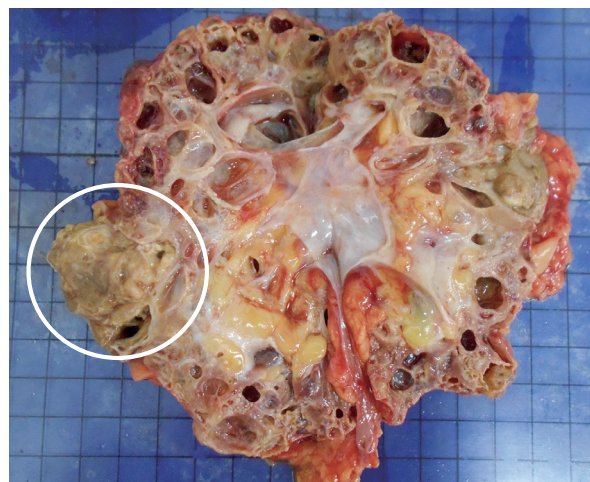


Fig. 2 Macroscopic appearance of the surgical specimen. A grayish-white solid tumor is located within the cyst.

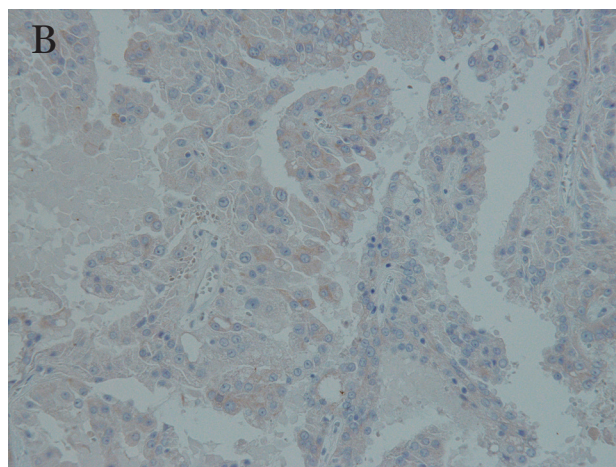
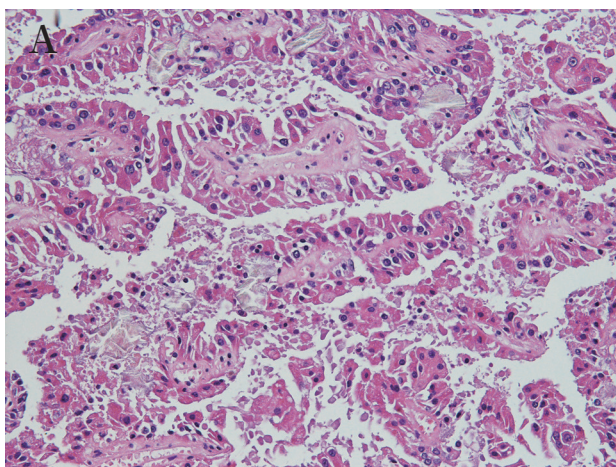


Fig. 3 Microscopic appearance of the surgical specimen. Atypical cells having eosinophilic cytoplasm are proliferating with papillary structures. (A: hematoxylin-eosin stain, $\times 400$)
Immunohistochemical staining using anti-erythropoietin antibody shows the presence of erythropoietin in the cytoplasm in the cancer cells. (B: $\times 400$)

除術を施行した。

手術所見 2018年8月、後腹膜鏡下根治的右腎摘除術を施行した。手術時間は2時間47分、気腹時間は1時間58分、出血量は88mlであった。摘出標本では、腎中部の嚢胞内に、灰白色を呈する腫瘍性病変を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的所見 ヘマトキシリン・エオジン染色では、好酸性の細胞質を有する異型細胞が乳頭状構造を呈して増殖し、乳頭状腎細胞癌 type 2 の像を呈していた。抗エリスロポエチン抗体を用いた免疫組織化学染色では、腫瘍細胞の細胞質でエリスロポエチン陽性であった (Fig. 3)。

術後経過 合併症なく経過し、多血症は改善した。血

中エリスロポエチンに関して、術後1週間で13.7 mIU/ml と正常範囲まで低下し、その後も上昇なく経過している (Fig. 4)。術後24か月経過した現在、再発や転移を認めていない。

考 察

エリスロポエチンを産生する腫瘍として代表的なものに、腎細胞癌、肝細胞癌、小脳血管腫などがある¹⁾。本邦において、外山²⁾はエリスロポエチン産生腫瘍の診断根拠として、①固形腫瘍と多血症の合併、②腫瘍摘出による多血症の消失、③血中または尿中エリスロポエチン活性の増加と腫瘍摘出によるその正常化、④腫瘍組織片の抽出液中のエリスロポエチン濃度の増加、⑤他に多

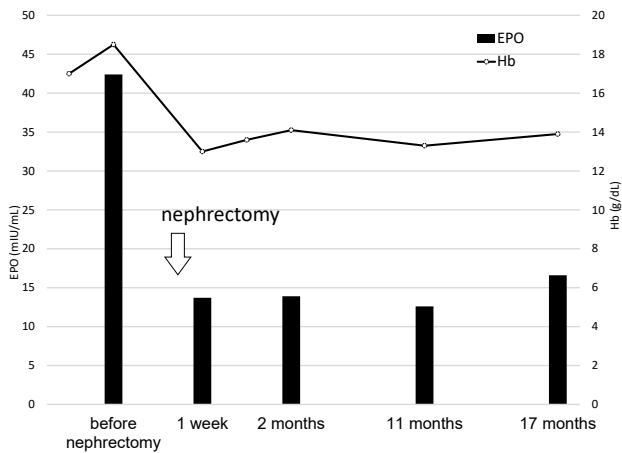


Fig. 4 Serum levels of erythropoietin and hemoglobin (Hb) pre and post-nephrectomy.

血症やエリスロポエチン活性増加の原因がないこと、の5点を挙げている。今回我々が経験した症例は、喫煙歴はなく、血液ガス分析結果からも慢性的な低酸素血症は否定的で、簡易型 PSG 検査で AHI が5回/時間以下であることから、睡眠時無呼吸症候群の診断所見を満たさず、多血症の原因となるような疾患は認めなかった。以上より、外山が提唱した診断根拠の①、②、③、⑤を満たすことから、エリスロポエチン産生腎細胞癌として矛盾しないと考える。本症例は透析施行中にもかかわらず、多血症であることを契機に腎細胞癌の診断に至ったが、腎細胞癌において多血症が認められる頻度は1~5%程度と少ない¹⁾。また Ljungberg ら³⁾ の165例の腎細胞癌の検討によると、55例(33%)に血清エリスロポエチン増加が認められるが、そのうち多血症を呈していたのは2例のみであり、エリスロポエチン高値でも多血症に至る症例は極めて少ない。

本邦において我々が検索し得る限り、エリスロポエチン産生腎細胞癌の報告は23例認められ、本症例は24例目であると考えられる^{4)~15)}。24例の血液検査値の詳細としては、術前ヘモグロビン値は10.1~23.2 g/dl (中央値: 18.7 g/dl)、術前エリスロポエチン値は16.4~1,060 mIU/ml (中央値: 68.3 mIU/ml) であった。組織型が判明している20例中17例は淡明細胞癌、残りの3例中本症例を含めた2例は乳頭状腎細胞癌、1例は紡錘細胞癌であった。エリスロポエチンは低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor- α : HIF- α)を介して組織酸素分圧により調整され、正常酸素状態では von-Hippel Lindau (VHL) 複合体により HIF- α は不活性化されている。しかし、VHL 遺伝子変異がある淡明細胞癌は、正常酸素状態でも HIF- α が活性化されるためエリスロ

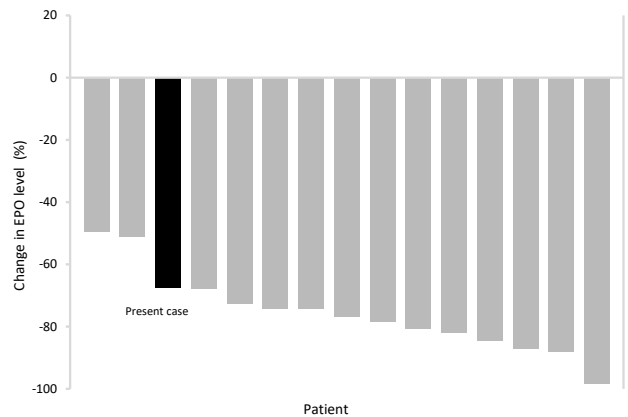


Fig. 5 Change in erythropoietin (EPO) level after surgery.

ポエチン遺伝子発現が促進されと考えられている。淡明細胞癌の97%にエリスロポエチン染色陽性を認めたものの、非淡明細胞癌では全く染色陽性を認めなかったとの報告もあり¹⁶⁾、乳頭状腎細胞癌においてエリスロポエチン産生は稀であると考えられる。

本邦で報告されたエリスロポエチン産生腎細胞癌において、本症例と同様に多血症が発見契機となったのは8例(33%)であった。その他の受診契機としては、肉眼的血尿6例(25%)、腹痛1例(4%)、陰嚢腫大1例(4%)を主訴に認めていた。近年、健康診断や画像検査の普及により偶発的に腎細胞癌が発見されることが多いが、本邦におけるエリスロポエチン産生腎細胞癌においては、検索し得る限り3例(13%)は偶発的に発見されていた。病期分類ではⅢ期症例は4例(17%)、Ⅳ期症例は7例(29%)と転移を有する進行例も認められた。しかし古い報告が多く、その臨床的および病理学的特徴は不明な点が多い。本邦報告例では、腎摘出術後生存期間の中央値は12か月であるが、長期経過観察している報告は認められない。Michael ら¹⁷⁾によると、エリスロポエチン染色陽性淡明細胞癌は、陰性例と比較して死亡率が2.34倍上昇したと報告している。一方で、エリスロポエチン染色陽性の症例が予後良好との報告もあり¹⁸⁾、予後について一定の見解は得ていない。エリスロポエチン産生の報告が散見される肝細胞癌においても、エリスロポエチン産生と予後との関連は明らかではない^{19) 20)}。

本邦におけるエリスロポエチン産生腎細胞癌において、腎摘出術後にエリスロポエチン値を測定していた15例のエリスロポエチン値の変化を Fig. 5 に示す。手術後に低下した割合は50~98% (中央値: 77%) であり、本症例は68%低下していた。転移巣出現や増大に伴い、

エリスロポエチン値が再上昇している症例も少なからず認めることから^{6) 13) ~ 15)}、術後のエリスロポエチン値測定は経過観察する上で有用と考える。

有転移症例におけるこれまでの報告では、エリスロポエチン産生腎細胞癌の転移巣に対する全身治療は確立していない。本邦では過去にテガフル・ウラシルやインターフェロン- α の投与が報告されているが、その効果の詳細は不明である^{4) 6)}。また、下大静脈腫瘍塞栓を伴うエリスロポエチン産生腎細胞癌に対して、pre-surgical therapyとしてスニチニブを投与し、腫瘍縮小を認めた報告がある¹¹⁾。この他に、エリスロポエチン産生腎細胞癌に対する分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の効果やメカニズムを報告したものは、我々が調べ得た限り認められなかった。

エリスロポエチン産生腎細胞癌としては稀である乳頭状腎細胞癌の1例を経験した。エリスロポエチン産生腎細胞癌の生物学および臨床的特徴については不明な点が多く、予後を知る上で今後の症例集積に基づく検討が必要である。

結 語

エリスロポエチン産生乳頭状腎細胞癌の1例を、文献の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Da Silva, J. L. et al.: Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood*. **75**: 577-582, 1990.
- 2) 外山圭助: エリスロポエチン産生腫瘍. *In* 高久史磨: 血液疾患 最近の進歩. pp. 32-39, 金原出版, 東京, 1978.
- 3) Ljungberg, B. et al.: Erythropoietin in renal cell carcinoma: evaluation of its usefulness as a tumor marker. *Eur. Urol*. **21**: 160-163, 1992.
- 4) 奥山光彦・他: 赤血球増多症を伴ったエリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *泌尿紀要*. **48**: 531-534, 2002.
- 5) 野澤英雄・他: エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *臨泌*. **56**: 169-171, 2002.
- 6) 廣瀬泰彦・他: 赤血球増多症を伴ったエリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *泌尿外*. **24**: 187-190, 2011.
- 7) 福本哲也・他: 多血症を呈したエリスロポエチン産生腎細胞癌. *臨泌*. **68**: 527-529, 2014.
- 8) Ito, K. et al.: Erythropoietin production in renal cell carcinoma and renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease in a chronic dialysis patient with polycythemia: A case report. *Oncology Letters*. **8**: 2032-2036, 2014.
- 9) Hanada, T. et al.: Erythropoietin-producing renal cell carcinoma arising from acquired cystic disease of the kidney. *Int. J. Urol*. **5**: 493-495, 1998.
- 10) Sakamoto, S. et al.: Erythropoietin-producing renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients: A report of two cases. *Int. J. Urol*. **10**: 49-51, 2003.
- 11) Ueda, K. et al.: Successful treatment of erythropoietin-producing advanced renal cell carcinoma after targeted therapy using sunitinib: case report and review of the literature. *Mol. Clin. Oncol*. **1**: 112-116, 2013.
- 12) 大井景子・他: 腎細胞癌の腫瘍マーカーとして血中エリスロポエチン濃度が有用であった血液透析患者の1例. *透析会誌*. **30**: 141-145, 1997.
- 13) 佐藤威文・他: 赤血球増多症を伴った腎癌の1症例. *泌尿外*. **11**: 85-87, 1998.
- 14) 亭島淳・他: エリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *泌尿外*. **9**: 1181-1183, 1996.
- 15) 古川敦子・他: 皮膚転移を伴ったエリスロポエチン産生腎細胞癌の1例. *日泌尿会誌*. **83**: 247-250, 1992.
- 16) Mjones, P. G. et al.: Expression of erythropoietin and neuroendocrine markers in clear cell renal cell carcinoma. *APMIS*. **125**: 213-222, 2017.
- 17) Michael, A. et al.: Prognostic significance of erythropoietin expression in human renal cell carcinoma. *BJU. Int*. **100**: 291-294, 2007.
- 18) Ferreira, D. B. et al.: Tissue expression of erythropoietin predicts survival rates in clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Cancer*. **1**: 143-149, 2017.
- 19) Ribatti, D. et al.: Erythropoietin/erythropoietin-receptor system is involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Histopathology*. **50**: 591-596, 2007.
- 20) 安部智之・他: 多血症を合併した肝細胞癌の2切除例. *肝臓*. **50**: 540-546, 2009.

ERYTHROPOIETIN-PRODUCING PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

RIEKO KIMURO, KOHEI YASUDA,
AKINORI MINATO AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health,
Fukuoka, Japan

SHUKI WATANABE, HITOMI NAKAMURA,
MICHIKAZU TERADO AND HISATO INATOMI

Department of Urology, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

MIE WATANABE

Department of Nephrology, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

JUN AKIBA

Department of Surgical Pathology, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract:

A 35-year-old male was undergoing hemodialysis due to focal glomerulonephritis and laboratory tests revealed polycythemia and a high erythropoietin level. Computed tomography revealed an enhanced solid tumor in the right kidney. We performed laparoscopic right radical nephrectomy under the diagnosis of renal cell carcinoma, T1aN0M0. The renal tumor was diagnosed as papillary renal cell carcinoma type 2 and was immunohistochemically positive for erythropoietin. The red blood cell count and serum erythropoietin level returned to within the normal range after surgery. No recurrence has been observed for 24 months since the surgery. Erythropoietin-producing papillary renal cell carcinoma is extremely rare. We reviewed 24 cases of erythropoietin-producing renal cell carcinoma reported in the literature in Japan.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 528-532, 2020)

key words : erythropoietin, papillary renal cell carcinoma, polycythemia, tumor marker
