アルカリフォスファターゼを分泌 していた腎腫瘍の1例

腎由来のアルカリフォスファターゼ・アイソザイムについての考察

東京大学医学部泌尿器科教室 村 橋 勲
(主任: 高安久雄教授)

国立王子病院内科 井 上 昇
(院長: 坂元正徳博士) 菱 田 明

東京大学医学部附属病院分院泌尿器科 阿 曾 佳 郎
(科長: 阿曾佳郎)

ALKALINE PHOSPHATASE SECRETING RENAL CELL CARCINOMA WITH SOME SPECULATION ON ALKALINE PHOSPHATASE ISOZYME ORIGINATING FROM KIDNEY

Isao Murahashi

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

(Chief: Professor H. Takayasu)

Noboru Inoue, Akira Hishida

Department of Medicine, National Oji Hospital

(Director: Dr. M. Sakamoto)

Yoshio Aso

Department of Urology, Branch Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

(Chief: Associate Professor Y. Aso)

A 47 year-old female was admitted to the Hospital because of unknown fever and general malaise. She was found to show extremely high serum alkaline phosphatase (Al-P) without metastasis or cardiac insufficiency, which came down to normal with improvement of clinical symptoms 2 weeks after surgery.

Electrophoretic study of alkaline phosphatase from serum, urine, normal renal cortex and tumor confirmed that elevated activity of serum alkaline phosphatase was caused by the tumor itself. Alkaline phosphatase isozyme secreted from the tumor was spotted at the same area at Al-P₁ by the current gel agar method. On the other hand alkaline phosphatase isozyme from normal renal cortex appeared at the same area as Al-P₃ on electrophoresis. However, it was proved to be different from Al-P₃ by the inhibition tests by phenylalanine, urea, EDTA and heating.

はじめに

腎実質腫瘍例¹⁾で原因不詳の発熱^{2)~6)}, 赤血球過多症^{7)~8)}, 高カルシウム血症^{9)~11)}, 血清alkaline phosphatase (以下 ALK-P と略す)の高値¹²⁾, 異所性ホルモン分泌がみられることがあることは周知の事実である¹³⁾.

このうち血清 ALK-P 高値は大多数の症例で骨または

肝への転移, 右心不全によるうっ血肝などに起因している。

このような原因がなく, 血清 ALK-P が高値を示したという報告は Shipman¹²⁾ の1例にすぎないようである。

最近, 前述のような諸原因がなく ALK-P が高値を示し, 腫瘍摘除後その値の低下と共に臨床諸症状が著明

図1 排泄性腎盂撮影, 15分像.
右腎: 正常腎盂像, 左腎: 下方に圧排された腎盂像で, 上腎杯が左右延長, 平らたくなり盆状を示す. 尿管が鋭角をなして腎盂に移行している.

図3 摘出標本剖面像
腎上極から中央部をしめる腫瘍がみられる.

図5 左側の granular cell と思われる部に ALK-P 活性が著明にみられ, 右側の clear cell 部には ALK-P 活性は見られない. 間質の一部には弱い活性がみられる. $\times 200$

図2 選択的左腎動脈撮影像
左腎上極に pooling 像が見られ悪性腫瘍が疑える

図4 腎腫瘍組織像 (HE $\times 200$)
主として clear cell より構成される renal cell carcinoma.

に改善した症例について ALK-P の isozyme を検討し、術前の ALK-P 高値は腎腫瘍に由来したものであることを確認したので以下に報告する。

症 例

47歳，主婦。

主訴：全身倦怠感，原因不明熱。

現病歴：昭和47年11月，夕方の全身倦怠感あり，近医受診し，血沈の異常亢進を指摘された。胸部レントゲン検査，胃透視，尿検等には異常なかつた。

昭和48年1月頃より，無月経となる。近医にて，貧血，血沈の異常亢進を指摘される。この頃より，夕方発熱を見るようになった。

昭和48年4月，食欲も亢進し，全身倦怠感もなくなる。

昭和48年5月，発熱も見られなくなった。

昭和48年7月，再び夕方の発熱が見られるようになったため，精査を希望し，国立王子病院内科を受診，7月5日入院した。

家族歴，既往歴に特記事項はない。

内科入院時現症

血圧，118/60mmHg，体格，栄養：中等度，眼球結膜；黄疸なく，眼瞼結膜；軽度貧血あり，頸部リンパ節；触知せず，胸部；異常なし，腹部；左上腹部に腫瘤を触知，小児頭大で，弾性硬，呼吸性移動なく，表面平滑である。その他異常所見はない。

術前諸検査成績

尿検査。蛋白（±），糖（-），ウロビリノーゲン（±），沈渣；赤血球；6—8個/每視野×400，白血球（+），扁平上皮 少数，細菌（-）。

血液検査：CRP（+），RAtest（-），血小板 $17 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，血色素量 7.7 g/dl，赤血球 $275 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，白血球 $3400 / \text{mm}^3$ ，血液像—好中性桿状核 6%，分葉核 65%，リンパ球 25%，単球 2%，好酸球 2%，ヘマトクリット 26%，血沈，（1時間値）148mm。

便検査：潜血反応（-），寄生虫卵（-）。

血清生化学，肝機能検査：総蛋白 7.19 g/dl，A/G 比 0.75，尿素窒素 11.4mg/dl，クレアチニン 0.9mg/dl，Na 132 mEq/l，K 4.3mEq/l，Cl 97mEq/l，Ca 8.0mEq/l，P 4.2mq/ml，尿酸 4.3mg/dl，総コレステロール 171mg/dl，黄疸指数 5，クンケル 8.5，GOT 13単位/ml，GPT 28単位/ml，ALK-P 36.9 King-Armstrong単位/ml（正常値 3—13），LDH 300mU/ml（正常値 150—400），LAP 83mU/l（正常値 170/ml以下）。

心電図：正常，肝シンチグラム，肝腫大，欠損等なし。

レントゲン検査：胸部，心，肺野に異常なし。排泄性腎盂撮影，後腹膜気体注入撮影；右腎正常，左腎盂像は下方に圧排され，上極の腫瘍の存在を思わせる所見あり（図1参照），後腹膜気体注入撮影では左腎の著明な腫大が見られるが周囲との癒着はみられない。

腹腔動脈撮影；肝に異常なく，脾は上方に押し上げられている。

左腎の選択的動脈撮影；上極に pooling 像あり，その上方の腫瘍部は avascular かその部への血管に造影剤が注入されなかつたかと思われる（図2参照）。

以上の検査結果より，左腎腫瘍と診断し，昭和48年7月23日，泌尿器科に転科した。

術中，術後経過：昭和48年7月25日，全身麻酔にて腰部斜切開で左腎に到達，これを検索したところ左腎中央から上極に腫瘍の存在が確認された。

腎茎部，大動脈周囲のリンパ節腫脹はなかつた。摘除標本重量は 620gm で腫瘍は腎の上極から中央部をしめ，断面は黄色を呈し，壊死部と出血部が散在するのが認められた（図3参照）。

なお術中出血量は 150gm であつたが，術前より貧血高度のため，術後当日 400ml，翌日 400ml，翌々日 200ml，計1000ml の輸血を施行した。

摘出標本の病理組織診断は図4に示すごとく，いわゆる clear cell を主体とした renal cell carcinoma であつた。Burstone 法¹³⁾で組織化学的に検討した結果では図5に示すごとく ALK-P 活性は主として少部分をしめる granular cell にみられた。

術前高値を示した血清 ALK-P 活性は，術後2週目には正常値となり内科入院時より続いていた38—39℃の弛張熱は術直後よりなくなり，昭和48年8月27日退院した（図6参照）。以後外来的に経過観察しているが，極めて良好な状態にある。

術前および術後6カ月間の血清 ALK-P，LDH，LAP，GOT，GPT および熱型経過をまとめると図6のごとくであり，ALK-P 値の著明な低下と，下熱状態が明らかである。

考 按

最近血清 ALK-P isozyme の研究は主として寒天ゲル電気泳動を用いて行われ，その臓器由来性が種々検討されている。

鈴木ら¹⁴⁾によると血清 ALK-P isoenzymogram は図

図 6

表1 血清 ALK-P の isozyme の分類 (鈴木ら¹⁴⁾による)

血清 ALK-P		I	II	VI	III	IV	IV'	V	V'
泳 動 域		$\alpha_1 \sim \alpha_2$ グロブリン	α_2 グロブリン	$\beta \sim \gamma_1$ グロブリン	$\alpha_2 \sim \beta$ グロブリン	$\alpha_2 \sim \beta$ グロブリン		β -グロブリン	
出現する主な疾患		閉塞性黄疸 胆石症 転移性肝癌 肝膿瘍 うつ血肝	肝炎 肝硬変 細胆管性肝炎 ヘパトーマ	潰瘍性大腸炎	乳幼児 骨肉腫 Paget 病 副甲状腺機能亢進症	重症疾患 (癌および その他の疾 患)	妊娠末期	肝硬変症 (約40%)	A B H分泌 型血液型 B および O 高脂肪食後
阻 害 剤	5mM L-フェニールアラニン	—～十				十			
	3 M尿素	十			十～十	十			
	1 mM EDTA	十～十			十～十	十～十		十～十	
	56°C, 15分	十～十			十	—～十		十～十	
臓 器 起 源		肝 (毛細胆管)	肝	肝	骨 (骨芽細胞)	癌細胞およ び不明	胎盤	線維芽細胞 または小腸	小腸 (絨毛)

阻害率—<10%, +11~30%, 十31~60%, 十十61~80%, 十十十>81%

7および表1のごとく、6群に分類されている。ALK-P Iは陽極側に出現し、毛細胆管由来、ALK-P IIは原点附近に出現し、肝由来である。ALK-P IIIは同様に原点附近にみられるが、骨由来であり、ALK-P IV, Vと重なるが、阻害剤による活性阻害実験で鑑別される。ALK-P IVは陰極側に泳動し、胎盤または癌細胞その他起源不明の場合がある。いわゆる Regan¹⁵⁾, Nagao¹⁶⁾などの癌細胞由来と主張される耐熱性enzyme はここに入る。ALK-P Vは陰極側に泳動し、線維芽細胞、小腸由来とされている。陰極側で一番早く泳動するのが ALK-P VIで ALK-P I, IIと同じく肝由来である。

以上のように、肝、骨、胎盤由来の ALK-P isozyme についてはかなり研究がすすんでいる。しかし腎の近位尿管には細胞化学的にはかなりの ALK-P 活性が見出され¹⁷⁾¹⁸⁾それが血中、尿中に流出することは十分に考えられるが、その isozyme についてはなお十分検討されていない。さて本症例の血清 ALK-P 値が腫瘍摘除により著明に低下したことは本酵素が腎腫瘍由来であることを示唆するものであるが、このことを証明するために以下の実験を行った。

- 1) 術前後の血清 ALK-P isozyme の電気泳動法による検討(寒天ゲル法)¹⁹⁾。
- 2) 術前後の尿中 ALK-P isozyme の電気泳動法による検討(プロピレングリコールで濃縮後寒天ゲル法)。
- 3) 正常部腎皮質より抽出した ALK-P(Morton 法²⁰⁾)の電気泳動法による検討。
- 4) 腫瘍より抽出した ALK-P (Morton 法)の電気泳動法による検討。
- 5) Morton法により正常部腎皮質と腫瘍より抽出した ALK-P について、phenylalanine, urea, EDTA, 熱による阻害実験。

血清 ALK-P isoenzymogram は図8の第1段目、第2段目に示した如く、第1段目の術前の isoenzymogram ではALK-P I, ALK-P III が認められるが、術後血清 ALK-P が正常化した時点では、ALK-P Iに相当する部分が明らかに消失している。つまり ALK-P Iに相当する部の isozyme が術前血清 ALK-P の異常高値の原因と考えられる。

一方、尿中の ALK-P の電気泳動の結果は、術前後ともにその pattern に変化はなく、ALK-P IIIが認められたが、その活性は術後低下していた。これは ALK-P I は high molecular であることより血清中から尿に排泄されず、ALK-P IIIのみが尿中に排泄されていたと考えてよ

図7 血清 ALK-P アイソザイム (鈴木¹⁴⁾らによる)

図8 ALK-P の isoenzymogram (上段より、術前血清、術後血清、術前尿、術後尿、正常腎皮質よりの抽出、腫瘍よりの抽出)

いであろう(図8第3, 4段目参照)。

一方摘除標本については血清中の ALK-P Iと同じスポットは腫瘍部より抽出したALK-P の電気泳動でのみ見られ、正常と思われる腎皮質部より抽出したALK-P では見られなかった(図8第5, 6段目参照)。

以上の所見から腫瘍より主として ALK-P Iに相当するものが血中に大量に流出し、そのため血清 ALK-P 値が高値になったと考えられる。なお腫瘍部より抽出した ALK-P の泳動でみられた ALK-P IIIに相当する部のスポットは腫瘍そのものから由来したか、腫瘍中に含有される血液に由来したかの問題であるが、血清中 ALK-P

Ⅲが腫瘍摘除後余り著明に変化していないことより現在のところ腫瘍中の血液のためと推定している。

また正常腎皮質由来と思われる ALK-P isozyme は図8第5段目にみるごとく ALK-P Ⅲに相当する部に始まり広範に泳動され、阻害実験では ALK-P Ⅲとは違う結果が示された。つまり飯野ら¹⁹⁾によると阻害実験による血清 ALK-P の分別法は図9のごとくなり、ALK-P Ⅲは

図9 阻害剤、耐熱性による ALK-P アイソエンザイムの鑑別（鈴木ら¹⁴⁾による）

表2 本症例の摘出腎皮質、腫瘍の ALK-P 活性値および阻害実験結果

		腎	腫瘍
阻害率	5mM L-Phenylalanine	28 %	48.3%
	3M Urea	43 %	15.8%
	1mM EDTA	59.7%	41.7%
	56°C, 15 min	55.1%	34.9%
	65°C, 10 min	100%	86.2%
ALK-P 活性値		3560 K.A.U /mg. protein	763 K.A.U /mg. protein

phenylalanine で30%以下の阻害、56°C、10分加熱で85%以上の阻害、urea で70%以上の阻害をうけるとされている。しかし表2にみるごとく正常腎皮質組織からの isoenzyme は phenylalanine で28%阻害、56°C、10分加熱で55.1%の阻害、urea で42%と阻害され、ALK-P Ⅲとは異なると考えられる。さらに isoenzymogramからも明らかであるが、阻害実験でも正常腎皮質と腫瘍組織とは異なつた ALK-P isozyme が存在することが示された。また表2からわかるようにmg蛋白当りの腫瘍中の酵素活性は正常組織より低く、血清中酵素活性の上昇は必ずしも腫瘍中の活性の増加と平行せず、血清中酵素活

性の増加は何らかの機構により組織中の酵素が血中に流出し易くなつたためと思われる。組織中の酵素活性が高くないことは、組織化学的所見（図5）からもある程度推測されるところである。

結 語

発熱、全身倦怠感を主訴として来院し、骨、肝転移、心不全などの原因がないにもかかわらず、術前著明な血清 ALK-P 高値を示し、術後その値が明らかに低下した腎腫瘍症例について報告した。術前、術後の血清および尿の isoenzymogram, さらに正常腎皮質組織、腫瘍組織の isoenzymogram を検討し、血清 ALK-P 高値は腎腫瘍由来であり、腎腫瘍由来の ALK-P は従来の電気泳動法で主として ALK-P Iに相当するところに泳動されることを見出した。

（終りに高安久雄教授のご指導、ご校閲に深謝する。なお本論文の要旨は第62回日本泌尿器科学会総会において村橋が発表した。）

文 献

- 1) 高安久雄, 阿曾佳郎: 木本誠二監修, 現代外科学大系, 第41巻B, p.p. 31—44, 1969, 中山書店, 東京.
- 2) Hempstead, R. & Priestley, J.T.: Proc. Staff. Mayo. Clin., **27**, 67, 1952.
- 3) Böttiger, L.E.: Acta. Med. Scand., **156**, 477, 1956—1957.
- 4) Weinstein, E.C., Geraci, J.E. and Greene, L.F.: Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., **36**, 12, 1961.
- 5) Petersdorf, R.G. & Beeson, P.B.: Medicine, **40**, 1, 1961.
- 6) Greenberg, D., Ney, C. and Feibush, J.S.: A.M.A. Arch. Int. Med., **90**, 395, 1962.
- 7) Damen, A., Holub, D.A., Melicow, M.M. and Uson, A.C.: Amer. J. Med., **25**, 182, 1958.
- 8) Rosenbach, L.M. & Xefteries, E.D.: J.A.M.A., **176**, 136, 1961.
- 9) Plimpton, C.H. & Cellhorn, A.: Amer. J. Med., **21**, 750, 1956.
- 10) Myers, W.P.: A.M.A. Arch. Surg., **80**, 308, 1960.
- 11) 岡田清己, 広瀬欽次郎, 藤田拓男: 臨泌, **23**, 9, 1969.
- 12) Shipman, K.H., Downing, S.W. and Bradford, H.A.: J. Urol., **89**, 160, 1963.
- 13) Burstone, M.S.: J. Natl. Cancer. Inst., **24**, 1199, 1960.
- 14) 鈴木宏, 飯野四郎, 織田敏次: 内科, **24**, 43, 1969.
- 15) Fishman, W.H., Inglis, N.I., Stolbach, L.L. and

- Krant, M.J.: *Cancer Res.*, **28**, 150, 1963.
- 16) Nakayama, T., Yoshida, M. and Kitamura, M.: *Clin. Chim. Acta.* **30**, 546, 1970.
- 17) 阿曾佳郎, 星野嘉伸, 村橋勲, 小磯謙吉: 武内忠男, 小川和朗, 宇尾野公義編集, 病態酵素組織化学, 第一版, p.p. 342~354, 1972. 朝倉書店, 東京.
- 18) Aso, Y., Yokoyama, M., Koiso, K., Murahashi, I. and Tokue, A.: *日腎誌*, **13**, 84, 1971.
- 19) 飯野四郎, 鈴木宏: *臨床検査*, **16**, 1504, 1972.
- 20) Morton, R.K.: *Biochem. J.*, **57**, 231, 1954.
- (1975年6月3日受付)
-