

腎癌・肝癌・遺残尿管癌の異時性重複癌の1例

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 深津英捷教授)

三井 健司, 山田 芳彰, 瀧 知弘, 赤堀 將史
加藤慶太郎, 本多 靖明, 深津 英捷

愛知医科大学第一外科学教室 (主任: 成瀬隆吉教授)

河 合 庸 仁

愛知医科大学第二病理学教室 (主任: 佐賀信介教授)

吉 川 和 宏

A CASE OF ASYNCHRONOUS RENAL CELL CARCINOMA,
HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND
RESIDUAL URETERAL CANCER

Kenji MITSUI, Yoshiaki YAMADA, Tomohiro TAKI, Masachika AKAHORI,
Keitaro KATO, Nobuaki HONDA and Hidetoshi FUKATSU

From the Department of Urology, Aichi Medical School

Youji KAWAI

From the Department of First Surgery, Aichi Medical School

Kazuhiro YOSHIKAWA

From the Department of Second Pathology, Aichi Medical School

A case of asynchronous triple cancer in an 88-year-old male is reported. Six years ago, he had received left radical nephrectomy for renal cell carcinoma, and 2 years ago partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma detected by follow-up computed tomography (CT). During the post-operative follow-up, no metastasis of either the renal or hepatic carcinoma was detected. On February 12, 1997 he presented with macroscopic hematuria. Cystoscopy revealed a tumor emerging from the left ureteral orifice, while CT and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a tumor mass in the left exterior of bladder. Diagnosis of residual ureter tumor, we performed both left ureterectomy and partial cystectomy. Histological diagnosis revealed transitional cell carcinoma of the residual ureter (G2>G3, pT1, pV0, pL0, pR0). Convalescence was uneventful and 10 months after the operation, he is alive with no recurrence or metastasis. We stress the importance of careful follow-up not only to perceive the recurrence or metastasis of renal cancer but also to detect cancer in other parts of the body. (Acta Urol. Jpn. 44: 583-586, 1998)

Key words: Triple cancer, Residual ureteral cancer

緒 言

近年, 癌の診断技術や治療の進歩および平均余命の延長により重複癌症例が増加しているが3重複癌は稀である。

今回, われわれは腎癌 肝癌 尿管癌の異時性3重複癌を経験した。

腎癌に対する腎摘後4年目に肝癌が生じ, 腎摘後6年目に摘出後遺残尿管に移行上皮癌を生じるという3重複癌であった。

遺残尿管に生じた尿管癌も比較的稀でありその発生機序, また3重複癌の組み合わせがきわめて稀であり

重複癌の発生機序にも興味を持たれたため若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 88歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

家族歴: 等身以内に癌なし

喫煙歴: 1日20本68年間喫煙

職業歴: 60歳まで事務職

既往歴: 25年前(63歳時)胆石症にて胆嚢摘出術施行(他院). 18年前(70歳時)前立腺肥大症にて被膜下前立腺切除術施行(他院).

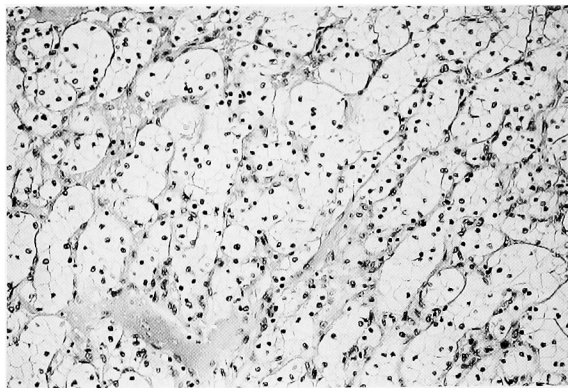


Fig. 1. Histological findings of the left kidney show renal cell carcinoma.

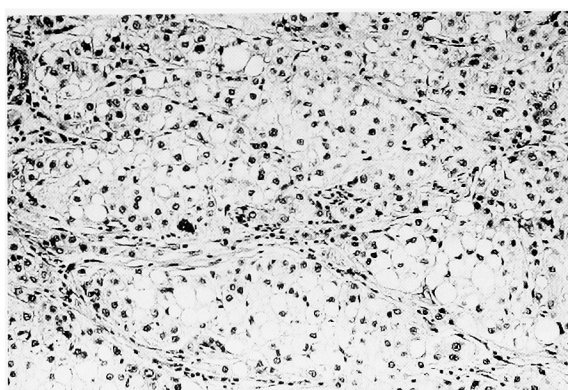


Fig. 2. Histological findings of the liver show hepatocellular carcinoma.

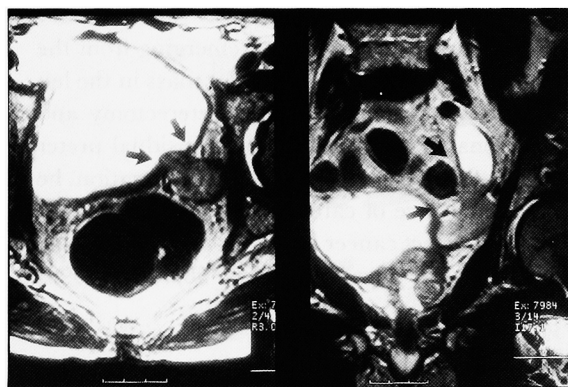


Fig. 3. MRI revealed a mass posterior to the urinary bladder of low signal intensity on T2-predominant image. In sagittal plane, shows high intensity portion upper side of the low intensity mass. It is similar to that of urine in the urinary bladder.

現病歴：1991年に左腎細胞癌のため根治的左腎摘出術を受けた。病理所見は、腫瘍は $3.5 \times 35 \times 20$ mmでその組織像は renal cell carcinoma, alveolar type, clear cell subtype G1>G2であった (Fig. 1)。

その後、腎癌術後経過観察中1995年に肝腫瘍が発見され肝部分切除が行われた。病理組織像は、hepa-

tocellular carcinoma mod. diffe.>well. diffe.であった (Fig. 2)。

その後1996年6月まで明らかな腎細胞癌、肝細胞癌の転移再発は認めなかった。

1996年6月を最後に当科受診は途絶えていた。

1997年1月頃より、肉眼的血尿を自覚し、改善傾向を認めないため、同年2月12日当科を受診した。膀胱鏡検査の結果、左尿管口より顔をのぞかせる腫瘍が認められ尿管腫瘍の診断のもとに同年3月12日当科へ入院となった。

入院時現症：身長165 cm, 体重49 kg 下腹部に手術切開痕を見るのみで、その他胸腹部の理学所見に異常はなく、表在リンパ節の腫脹も触知しなかった。

入院後検査所見：血液生化学検査で特に異常は認めなかった。尿検査では、尿潜血を認め、沈渣でRBC 15~20/hpfであった。また、尿細胞診ではclass Vを3回認めた。

膀胱鏡検査では左尿管口より顔を出すように腫瘍が認められた。その他の膀胱粘膜には腫瘍およびCISを疑わせる所見は認められなかった。尿管口より顔を出す腫瘍の生検を行ったところ、移行上皮癌であった。さらに膀胱の無作為生検を行ったが悪性所見は認められなかった。

RPの必要性を感じ残存尿管にカテーテルの挿入を試みたが困難で施行できなかった。

IVPでは右腎の描出良好で水腎水尿管を認めず膀胱像も異常は認めなかった。

膀胱部CTでは明かな骨盤内リンパ節の腫大は認めなかったが膀胱左後方に腫瘍像を認めた。

MRIでも左下部尿管と思われるところに腫瘍像とその上部に水尿管を認めた (Fig. 3)。

VURの存在も疑われたためVCGを施行したがVURは認められなかった。

以上より左遺残尿管に生じた尿管癌と診断し1997年4月1日、左遺残尿管摘出術および膀胱部分切除術を施行した。

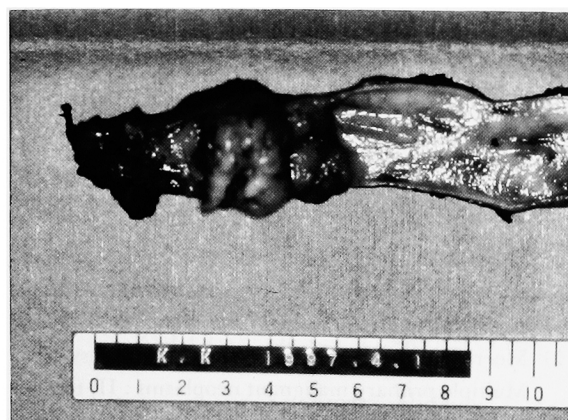
摘出尿管には $30 \times 30 \times 20$ mmの乳頭状有茎性腫瘍を認め、病理学的所見は、transitional cell carcinoma G2>G3, pT1, pV0, pL0, pR0であった (Fig. 4)。

術後経過良好で現在転移再発なく、また他領域癌の発生も認めていない。

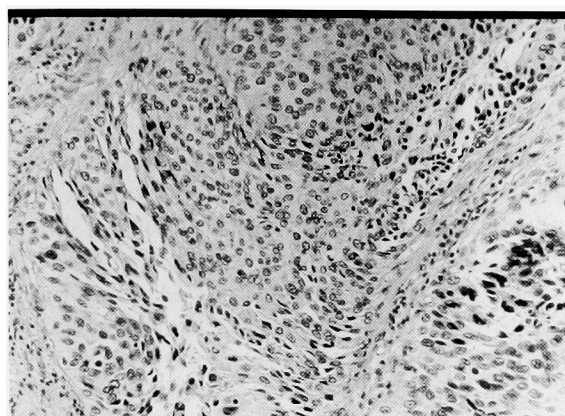
そこで自験例において、これらの癌と癌関連遺伝子の関係を検討するため代表的な癌抑制遺伝子であるp53, Rb蛋白について免疫組織学的に検討してみた。

p53での染色では尿管移行上皮癌の核が陽性に染色された (Fig. 5)。腎細胞癌、肝細胞癌では染色陰性であった。

Rbに関しては腎癌、肝癌、尿管癌、すべてで染色



A



B

Fig. 4. A: Macroscopic appearance of the residual ureter, B: Histological findings of the residual ureter show transitional cell carcinoma.

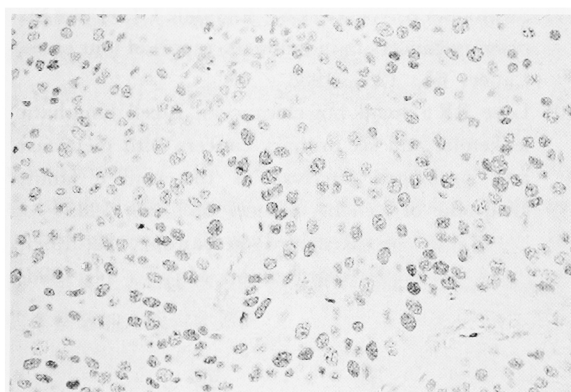


Fig. 5. Transitional cell carcinoma of the residual ureter in which many of the nuclei are positive for p53 staining.

陰性であった。

考 察

重複癌は同一個体に二種類以上の悪性腫瘍が存在したものをいい、一般に1932年に発表された Warren と Gates¹⁾ の定義 (1. 各腫瘍は一定の悪性像を有する 2. 互いに離れた部位を占める 3. 一方が他

方の転移でないもの) が用いられている。また重複癌はその発現間隔により同時性と異時性に分けられるが、その基準を Moertel ら²⁾ は6カ月以内に発見されたものを同時性、それ以上のものを異時性としている。以上より本症例は異時性3重複癌と診断した。

腎癌・肝癌・尿管癌の組み合わせの重複癌は異時性同時性を通じてわれわれの調べたかぎりでは1例も見あたらなかった。

腎と尿管の2重複癌も稀ではあるが、榛葉ら³⁾ が本邦10例を集計し報告しているが、しかし、これらはすべてが同時性の重複癌であった。自験例のような異時性で腎癌腎摘後の残存尿管に発生したというものは、自験例以外われわれの調べたかぎりでは郷司ら⁴⁾ の1例を見るのみでありきわめて稀であった。しかし、腎結石、水腎症、膿腎症など良性疾患で腎摘を受けた後、遺残尿管に腫瘍が発生したものは比較的多く、池田ら⁵⁾ が本邦10例、欧米20例を集計し報告している。

Bergman ら⁶⁾ は遺残尿管腫瘍の発生は慢性炎症と深い関わりがあり、腎摘後の遺残尿管に結石や狭窄が生じた場合や手術操作による神経損傷や尿管周囲炎が生じた場合に残存尿管に分泌物が貯留し慢性的炎症が長期につづく可能性を示唆し、これが遺残尿管腫瘍発生の大きな一因としている。このことより腎癌の腎摘後より、腎結石、膿腎症などで腎摘を受けた者の方に遺残尿管腫瘍の発生が多いのもうなずける。池田ら⁵⁾ は内外の良性疾患による腎摘後の遺残尿管腫瘍30例の集計で、一般的には原発性尿管腫瘍の組織型で扁平上皮癌の割合は10%未満であるのに対し、遺残尿管に生じた扁平上皮癌の占める割合は本邦報告例では30%、欧米報告例では25%といずれも高かったと報告している。三橋ら⁷⁾ も扁平上皮癌の発生率が高いことから慢性の炎症性刺激を遺残尿管腫瘍の発生の大きな一因に推定している。一方、郷司ら⁴⁾ は、遺残尿管の移行上皮癌の発生に関し 1) 遺残尿管に VUR が存在し尿管腫瘍に先行して発生した膀胱腫瘍の遊離細胞が VUR を介して残存尿管に着床した。2) 遺残尿管に存在する VUR により遺残尿管が尿中の発癌物質に接触し癌が発生した。と VUR の存在を可能性として述べている。

本症例は遺残尿管には MRI で示したように液の貯留を見るのみでその他摘出標本にも慢性炎症を示唆する所見はなく、また先行する膀胱移行上皮癌も VUR も存在しなかった。今回の尿管腫瘍の発生原因は不明であるが、いずれにしろ腎摘後の遺残尿管に生じる腫瘍は興味のあるところである。

肝癌については原因としてB型肝炎をはじめとする各種肺炎の既往がいわれているが、本症例は、肝炎の既往はなく原因不明であった。

野村ら⁸⁾ は重複癌の発生因子として、遺伝的因子、

環境因子, 体質的因子, 外因的刺激因子, 初発腫瘍に対する化学療法, 放射線療法, 初発腫瘍による宿主の免疫防御能の低下などをあげている. 遺伝的因子としては多重癌家系の存在が報告されている^{9,10)} 自験例では家族歴に悪性腫瘍で死亡した者は1人もおらず遺伝的因子は弱く, また初発腫瘍に対しても手術以外の治療は施しておらず, 職歴からも環境因子を推察させるものは見当たらなかった. しいていうなら外的因子として高度の喫煙歴があることと, 重複癌はすべて82歳以降に発見され, また6年間と僅かな期間に発生が集中しており加齢にともなう何らかの免疫機能の低下が示唆される.

一方, 最近の癌研究によれば腫瘍発生に癌遺伝子および癌抑制遺伝子が深く関わっており重複腫瘍の発生も同一の遺伝子の異常に起因する可能性が指摘されている. そこで自験例において, これらの癌と癌関連遺伝子の関係を代表的な癌抑制遺伝子である p53, Rb 蛋白について免疫組織学的に検討してみたが, p53 での染色では尿管移行上皮癌の核が陽性に染色されたのみで, 腎細胞癌, 肝細胞癌では染色されなかった. Rb に関しては腎癌, 肝癌, 尿管癌, すべて陰性染色であり, Rb は共通して関与する遺伝子であることが示唆された.

これら重複癌で癌発生に関する遺伝子がどのように増幅, 変異, あるいは欠如しているかは興味深く, 今後さらなる検討を加えていく必要があると思われる.

平均寿命の延長, 診断技術の進歩による癌発見率の向上, 癌患者の厳密な経過観察, 治療技術の進歩による癌患者の生存率の向上等々により今後重複癌はますます増加してゆくものと思われ, 当然のことながら腎細胞癌患者においても, 腎細胞癌の再発転移の有無のみならず, 尿路系の精査, 他領域癌の発見に努力することが必要であると痛感した.

結 語

きわめて稀である腎癌, 肝癌, 遺残尿管癌の異時性

3 重複癌の 1 例を報告し, 重複癌, 遺残尿管癌の発生につき若干の文献的考察を加えた.

本論文の要旨は, 第197回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した.

文 献

- 1) Warren S and Gates O: Multiple primary malignant tumors. a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* **16**: 1358, 1932
- 2) Moertel CG, Dockerty MB and Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasms: II, tumors of different tissues or organs. *Cancer* **14**: 231-237, 1961
- 3) 榛葉隆文, 野口純男, 斎藤和雄, ほか: 腎細胞癌と尿管癌の同時発生の 1 例. *泌尿紀要* **42**: 735-737, 1996
- 4) 郷司和男, 上野康一, 樋口彰宏, ほか: 異時性の腎癌と膀胱尿管癌の重複癌の 1 例. *泌尿紀要* **39**: 927-930, 1993
- 5) 池田伊知朗, 寺尾俊哉, 増田光伸, ほか: 残存尿管に発生した原発性尿管腫瘍の 2 例. *泌尿紀要* **38**: 707-710, 1992
- 6) Bergman H and Hotchkiss RS: The ureteral stump. In: *The ureter*. Edited by Bergman H and Brendler H. 2nd ed., pp. 685-696, Hoeber, New York, 1981
- 7) 三橋裕行, 大塚 晃: 残存尿管腫瘍の 2 例. *旭川病医誌* **11**: 60-65, 1978
- 8) 野村昌良, 黒須清一, 濱崎隆志, ほか: 泌尿器系三重複癌 (腎細胞癌 膀胱癌 前立腺癌) の 1 例. *西日泌尿* **58**: 419-422, 1996
- 9) Swaroop VS, Winawer SJ, Lighdale CJ, et al.: Six primary cancers in individuals, report of four cases. *Cancer* **61**: 1253, 1988
- 10) Love RR: Small bowel cancers, B-cell lymphatic leukemia, and six primary cancers with metastase and prolonged survival in the cancer family syndrome of Lynch. *Cancer* **55**: 499, 1985

(Received on January 22, 1998)

(Accepted on May 14, 1998)