

## Stauffer syndrome を伴う肉腫様腎細胞癌根治術後 肺転移に対して IFN- $\alpha$ が著効した 1 例

上山 裕樹<sup>1</sup>, 井口 亮<sup>1</sup>, 金丸 聰淳<sup>1</sup>

伊藤 哲之<sup>1</sup>, 橋本 公夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西神戸医療センター泌尿器科, <sup>2</sup>西神戸医療センター病理科

### COMPLETE RESPONSE OF LUNG METASTASIS TO INTERFERON-ALPHA THERAPY AFTER RADICAL NEPHRECTOMY FOR SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA WITH STAUFFER SYNDROME: A CASE REPORT

Yuki KAMIYAMA<sup>1</sup>, Ryo IGUCHI<sup>1</sup>, Sojun KANAMARU<sup>1</sup>,  
Noriyuki ITO<sup>1</sup> and Kimio HASHIMOTO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Nishi-Kobe Medical Center

<sup>2</sup>The Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

A 75-year-old man was admitted to our hospital with liver dysfunction and elevated C-reactive protein level. He was diagnosed with renal tumor by ultrasonography. Computed tomography revealed a renal cell carcinoma (cT3aN0M0) with Stauffer syndrome. Laparoscopic radical nephrectomy was performed. Histological findings indicated clear cell carcinoma with a sarcomatoid component. After 1 month, lung metastasis was detected on an X-ray film. Interferon- $\alpha$  was administered, and complete response was achieved 2 months later. He has shown no evidence of recurrence in 27 months.

(Hinyokika Kyo 57 : 237-241, 2011)

**Key words :** Sarcomatoid renal cell carcinoma, Interferon-alpha

#### 諸 言

Stauffer syndrome は腎細胞癌の 3~10% に認められ、肝転移など明らかな肝障害の原因を認めない肝機能異常のうち黄疸を来さないものと定義されるが、黄疸を来たす variant も報告されている。IL-6 などのサイトカインによる傍腫瘍症候群の一種と考えられているがまだ不明な点が多く、予後やインターフェロンの効果についての報告はない<sup>1)</sup>。一方、肉腫様腎細胞癌は非常に予後不良とされており、有効な治療法がないのが現状である。今回われわれは Stauffer syndrome を伴う肉腫様腎細胞癌の術後肺転移に対してインターフェロン  $\alpha$  が著効した 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 : 75歳, 男性

主訴 : 肝機能異常, CRP 高値

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 60歳時陳旧性心筋梗塞, 63歳時完全房室ブロック

現病歴 : 近医にて肝機能異常, CRP 高値を指摘され, 当院消化器内科を紹介受診した。エコーにて右腎に約 6 cm 大の腫瘍を認めたため 2008年 1月に当科紹

介となった。

初診時現症 : 右季肋部に可動性良好な腫瘍を触知, 数十メートル歩くごとに休憩が必要な状態であり, ECOG PS ; 2 度, NYHA ; 2 度であった。

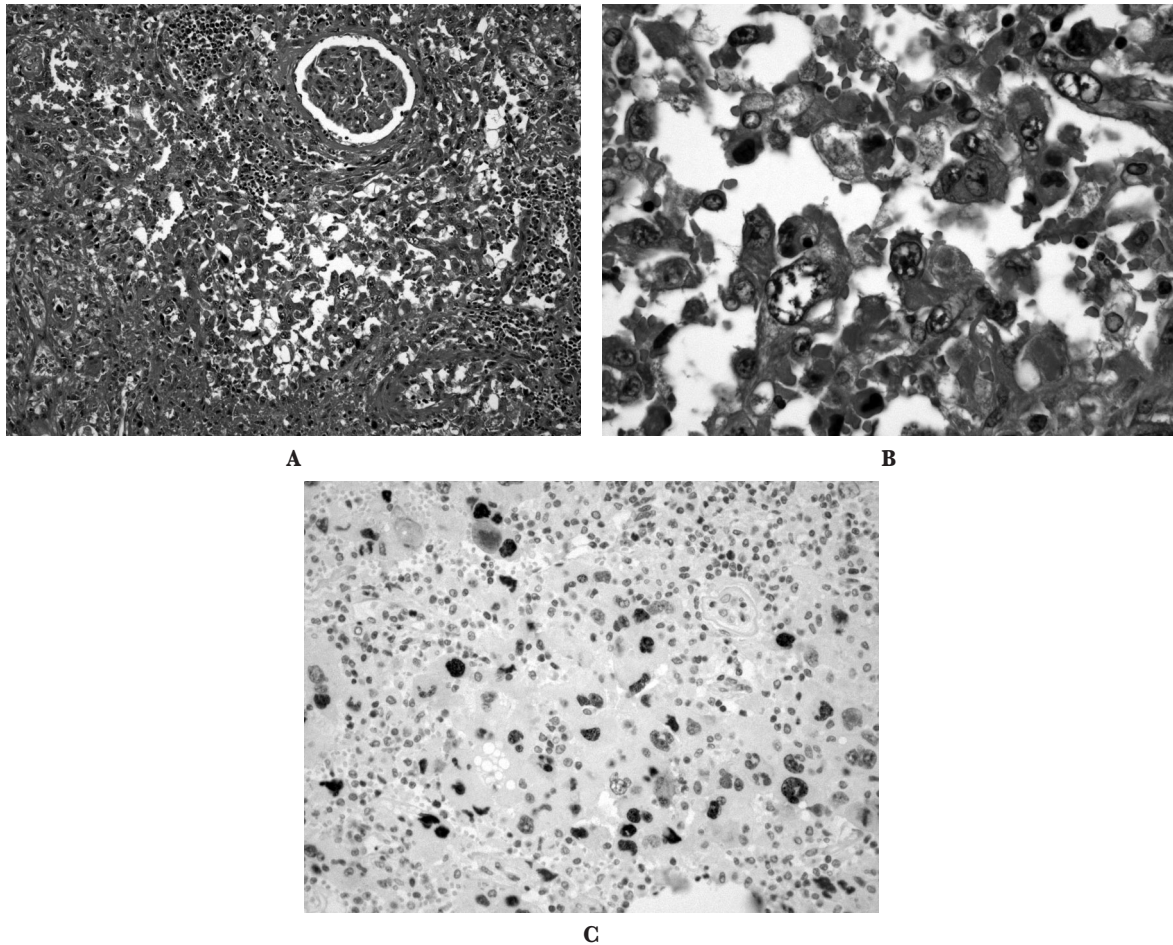
血液検査所見 : WBC 9,200/ $\mu$ l, Hb 11.6 g/dl, Plt 36.3  $\times 10^4$ / $\mu$ l, CRP 12.5 mg/dl, T-bil 1.1 mg/dl, AST 33 IU/l, ALT 32 IU/l,  $\gamma$ GTP 104 IU/l, ALP 813 IU/l, LDH 210 IU/l, Glu 202 mg/dl, AMY 29 IU/l, CPK 96 IU/l, TP 5.6 g/dl, BUN 8 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Cl 99 mEq/l, Ca 8.7 mg/dl

画像検査所見 : 腹部 CT では右腎背側に 7 cm 大の早期相から造影効果を持つ腫瘍を認め, 背面で腎周囲脂肪へ浸潤の疑いあり。肝には明らかな腫瘍性病変を認めなかった。胸部 CT, 骨シンチで他臓器への転移は認めず, cT3aN0M0 stage III と診断した。

初期治療 : 2008年 2月腹腔鏡下右腎摘除術を施行した。術後 CRP の低下を認めた。術後経過は順調であり, 術後 10日目に退院となった。

病理組織所見 : Clear cell carcinoma with sarcomatoid component, pT3a, sarcomatoid component 占拠率 90% 以上 (Fig. 1)

治療経過 : 術後 1 カ月目の胸部レントゲンで肺転移を疑われ, CRP の上昇を認めた。1 カ月経過観察し



**Fig. 1.** Pathological examination revealed sarcomatoid component occupying more than 90% of specimen. A: sarcomatoid tumor cells invade into normal parenchyma. (H & E) Reduced from  $\times 100$ . B: sarcomatoid cells with atypical giant nucleus (H & E) Reduced from  $\times 400$ . C: with positive p53 staining in the nucleoli. Reduced from  $\times 200$ .

たが増大傾向であり、早急に治療が必要と判断した。分子標的薬には心毒性の副作用があるため、心不全の治療中である本症例ではファーストラインの治療として IFN- $\alpha$  を比較的低用量である300万単位 $\times$ 3回/週で2008年5月より開始した。IFN- $\alpha$  投与開始1カ月目にPR、2カ月目にCRとなり (Fig. 2)、CRPは陰性化した。AST・ALTは術後1カ月目に正常化し、ALPはCR後3カ月目に正常化した (Fig. 3)。IFN- $\alpha$  の用法用量は変えず、27カ月が経過した現在もCRが継続している。

## 考 察

肉腫様腎細胞癌は1968年に Follow ら<sup>2)</sup>によって初めて報告された比較的稀な腫瘍であり、全腎細胞癌の約1~10%を占めるとされる<sup>3-5)</sup>。通常の腎細胞癌と比べ、発育・進展が早く、診断時より血沈やCRPなどのacute phase reactantが上昇するrapid typeの像を呈し、腫瘍径が大きく、有転移症例も多く予後不良とされている<sup>6)</sup>。Mianら<sup>7)</sup>の肉腫様腎癌108例の報告では生存期間の中央値は9カ月であり、限局性の腫瘍です

ら生存期間の中央値は17カ月であったと報告している。

病理学的には紡錘型の入り組んだ密な充実性肉腫様増殖を示すとされているが、時に腎肉腫との鑑別が必要になってくる。その際には免疫組織染色にて上皮由来であることを確認するか、他の組織型の腎細胞癌の混在を認めれば肉腫様腎細胞癌と診断できる<sup>8)</sup>。

肉腫様変化は病理学的な進行の最終段階とされ<sup>6)</sup>、すべての腎細胞癌から脱分化により発生する最も異型度の高い組織型と考えられている<sup>9)</sup>。1997年のUICCワークグループによる腎細胞癌分類以降、肉腫様癌は固有のカテゴリーとしてみなされなくなり、2004年のWHO分類でも肉腫様変化がすべての組織型の腎細胞癌にみられる可能性を有し、腎細胞癌の異型度の高い表現型として捉えられている。

肉腫様成分の割合と予後の関連についての検討では、肉腫様成分の割合が多いほど予後不良とする報告が多い<sup>4,5,7,10)</sup>。

肉腫様腎癌に対して種々の治療法が報告されているが、現時点で有効な治療法がないのが現状である。一

一般的に IFN- $\alpha$  や IL-2 による免疫療法の効果は乏しい。  
Nanus ら<sup>11)</sup> の肉腫様腎癌 10 例に対して doxorubicine

(50 mg/m<sup>2</sup>) + gemcitabine (1,500 あるいは 2,000 mg/m<sup>2</sup>) 2 ~ 3 週ごとによる化学療法を中央値 5 コース

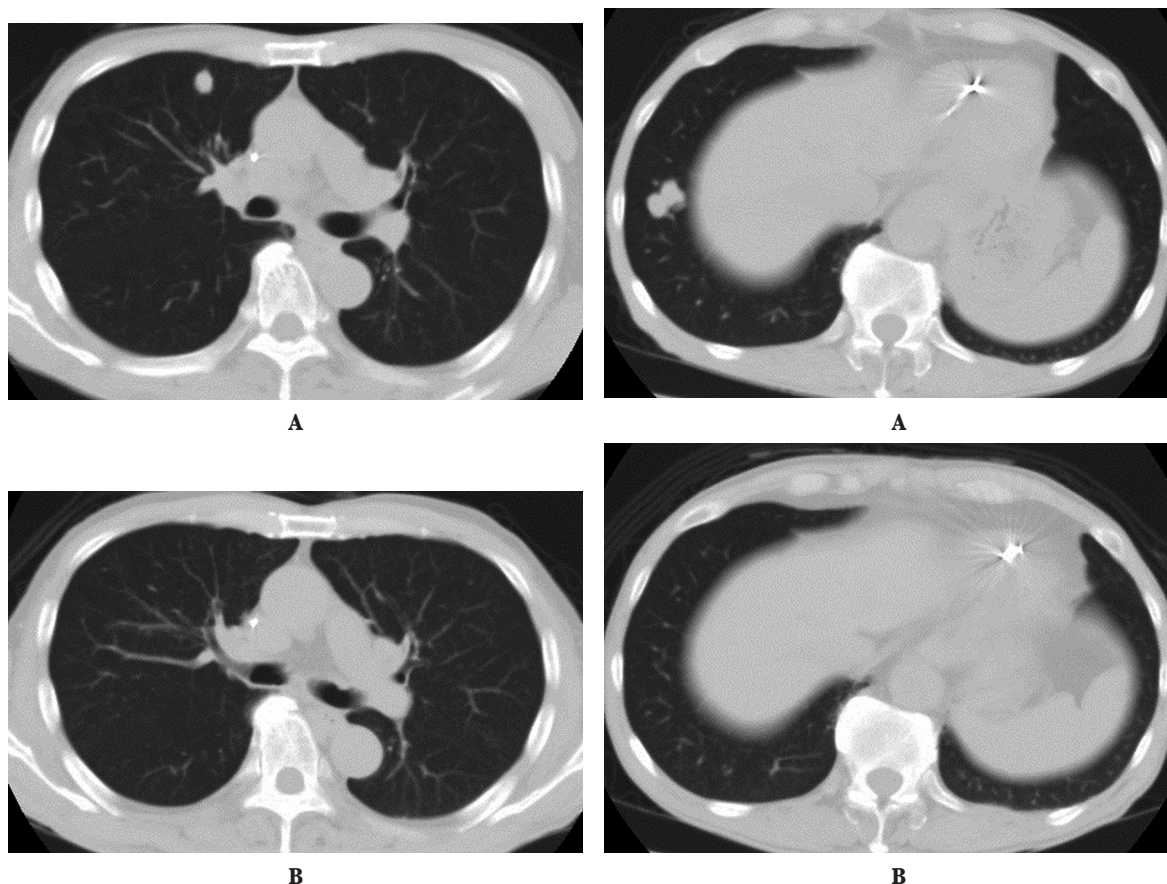


Fig. 2. Computed tomography before (A), six months (B) after IFN- $\alpha$  treatment.

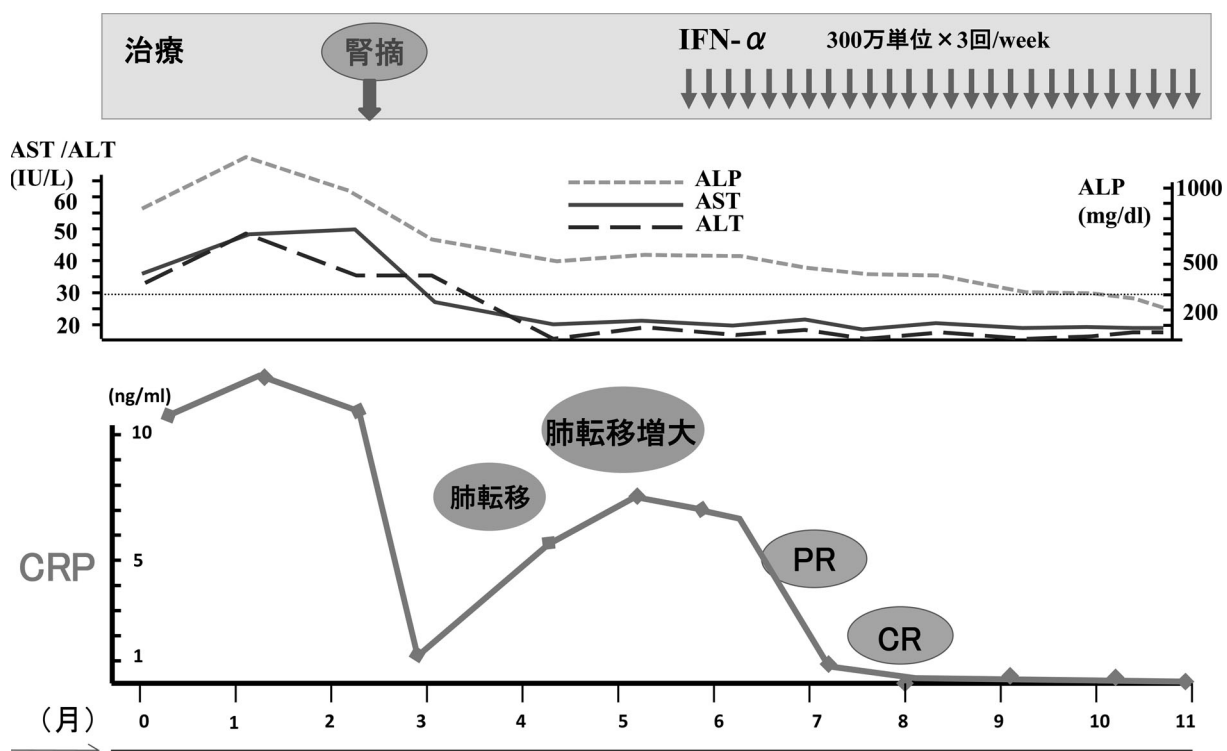


Fig. 3. The Clinical Course.

施行した報告によると CR 2 例, PR 1 例, SD 2 例, response rate 50% と良好な奏功率であり, 2010 年の NCCN のガイドラインにはカテゴリー 3 ながらも doxorubicine, gemcitabine による化学療法が推奨されている。しかしながら, 中央値 4 カ月で再発を来しており, 決して有効とは言えない状況である。Ali ら<sup>12)</sup> の 43 例の有転移性肉腫様腎癌に対して VEGF 標的薬を投与した報告では, 19% で PR, 49% で SD が得られ, 生存期間の中央値が 11.8 カ月とやや有効な結果であった。PR となった症例はすべて, 組織型が淡明細胞癌かつ肉腫様成分が 20% 以下の症例であり, これらの特徴を持つ症例に対しては有用性があると推測される。また, テムシロリムスは肉腫様変化を含むと推測される予後不良群において有効であったことから, 今後 mTOR 阻害薬の有効性も期待される。

本症例においては, MSKCC のリスク分類で poor に相当し, CRP の上昇や Stauffer syndrome と考えられる肝機能異常を伴い, 病理組織からは肉腫様成分が大部分を占め, 根治術後早期から肺転移が出現するなど, 非常に予後不良であったと考えられる。しかしながら, CR にて長期生存が得られている。その理由としては, 肺転移のみであったことと早期から治療を開始できたことが挙げられる。内藤ら<sup>5)</sup> は, サイトカイン時代において日本人は米国に比べ, 生存期間の中央値が約 2 倍長いこと, サイトカイン治療を受けた群がサイトカイン治療を受けていない群よりも有意に生存期間が延長していたことを報告しており, 日本人にはサイトカイン療法が奏効しやすい可能性が示唆されている。さらに, 田所ら<sup>13)</sup> は転移のある腎癌に対して cytoreductive nephrectomy を施行し, CRP が正常化した症例は正常化しなかった症例と比べて有意に生存期間が長いことを報告しており, CRP が治療に反応して正常化する場合は良好な予後が期待できる可能性を示唆している。

分子標的薬の登場以来, 転移を有する腎癌の治療は大きく変化した。2008 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) による腎細胞癌治療のアルゴリズムではファーストラインの治療として MSKCC リスク分類で低中リスク群にはスニチニブまたはペバシズマブ + IFN- $\alpha$ , 高リスク群にはテムシロリムスと記載されている。しかしながら, サイトカインの有効性には人種差がある可能性があり, 日本人に対しては, 肺転移のみであれば, ファーストラインとして IFN- $\alpha$  を選択肢の 1 つとして考慮すべきであると考えられる。

村上ら<sup>14)</sup> の進行性腎癌に IFN- $\alpha$  が著効した 7 症例の検討では, すべて投与開始から 2 週間~100 日以内に反応を認めており, 効果発現が早期に見られなければ治療の変更を考慮すべきとしている。本症例においても投与 1 カ月で PR, 2 カ月で CR となっており早

期から反応した点で類似する。維持投与については議論のあるところではあるが, 投与量, 投与中止時期についての明確な答えは現在のところない。しかしながら, 村上らは 1 例で CR 後の IFN- $\alpha$  漸減中に再発を認めており, 減量または中止には慎重を要すると思われる。

伊藤ら<sup>15)</sup> の報告では STAT3 の上流の rs4796893 の SNP (Single Nucleotide Polymorphism) と IFN- $\alpha$  の有効性には強い相関があり, どのような症例に IFN- $\alpha$  が有効であるか治療前に診断できるようになるかもしれない。本邦における IFN- $\alpha$  の役割については今後も検証していく必要があると考えられる。

## 結 語

Stauffer syndrome を伴う肉腫様腎細胞癌根治術後肺転移に対して IFN- $\alpha$  が著効した 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した。肉腫様腎細胞癌でもインターフェロンが奏効する症例があるので試してみる価値があると考えられた。

本論文の要旨は, 第 209 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al.: Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* **83**: 1-11, 2009
- 2) Farrow GM, Harrison EG Jr, UTZ DC, et al.: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. *Cancer* **22**: 545-550, 1968
- 3) Ohba K, Koga S, Nishikido M, et al.: Clinical study of sarcomatoid renal cell carcinoma. *Acta Urol Jpn* **49**: 131-133, 2003
- 4) Bertoni F, Ferri C, Benati A, et al.: Sarcomatoid renal cell carcinoma of the kidney. *J Urol* **137**: 25-28, 1987
- 5) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al.: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative report of 1,463 patients. *Eur Urol* **57**: 317-325, 2009
- 6) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床研究—特に生体側の因子を中心に—. *日泌尿会誌* **64**: 195-216, 1973
- 7) Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, et al.: Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* **167**: 65-70, 2002
- 8) Peterson RO: Kidney. In: urologic pathology 2nd edition, pp90-95, JB Lippincott Company, 227, Washington, 1992
- 9) Timothy DJ, John NE, Mingsheng W, et al.: Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell

- carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer* **104**: 1195-1203, 2005
- 10) Mariza PV, Moch H, Amin M, et al.: Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma—a study of 101 cases—. *Am J Surg Pathol* **25**: 275-284, 2001
  - 11) Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al.: Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* **101**: 1545-1551, 2004
  - 12) Reza A, George S, Daniel Y, et al.: Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* **27**: 235-241, 2008
  - 13) Tatokoro M, Saito K, Iimura Y, et al.: Prognostic impact of postoperative c-reactive protein level in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *J Urol* **180**: 515-519, 2008
  - 14) Murakami Y, Kanayama H, Kagawa S, et al.: Evaluation of metastatic renal cell carcinoma in patients showing complete response following interferon alpha administration. *Nishinippon J Urol* **60**: 753-757, 1998
  - 15) Ito N, Eto N, Nakamura E, et al.: STAT3 polymorphism predicts interferon-alpha response in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **25**: 2785-2791, 2007
- (Received on October 21, 2010)  
(Accepted on January 17, 2011)